

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2021. 05. 006

外周血 NLR、dNLR、PLR 和 RDW 在妊娠期糖尿病诊断中的应用价值^{*}

杨晓明,赵家仪,杨 全,李相新[△]

广东省佛山市妇幼保健院检验科,广东佛山 52800

摘 要:**目的** 探讨外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、间接中性粒细胞/淋巴细胞比值(dNLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和红细胞体积分布宽度(RDW)在妊娠期糖尿病(GDM)诊断中的应用价值。**方法** 选择 2019 年 1—2 月妊娠 24~28 周在该院产科门诊行口服 75 g 葡萄糖耐量试验(75 g OGTT)诊断为 GDM 的孕妇 42 例作为 GDM 组,随机选择同期血糖正常且孕周、孕产次与 GDM 组匹配的孕妇 42 例作为对照组。检测 2 组孕妇的血糖、NLR、dNLR、PLR 和 RDW 水平,并进行统计学分析。**结果** 2 组孕妇的年龄、空腹血糖(FPG)、75 g OGTT 1 h 血糖(1 h-PG)、75 g OGTT 2 h 血糖(2 h-PG)、NLR 和 dNLR 水平比较差异有统计学意义($P<0.05$)。GDM 孕妇 NLR、dNLR 水平与 FPG 无相关性($P>0.05$),而 NLR、dNLR 与 1 h-PG、2 h-PG 呈正相关($P<0.05$)。NLR 和 dNLR 诊断 GDM 的受试者工作特征曲线下面积分别为 0.721 7、0.713 2,最佳临界值分别为 3.690、2.695。**结论** NLR 和 dNLR 水平与 GDM 存在相关性,提示 NLR 和 dNLR 水平对 GDM 有一定的诊断价值。

关键词:妊娠期糖尿病; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 间接中性粒细胞/淋巴细胞比值

中图法分类号:R714.256

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2021)05-0600-04

Application value of peripheral blood NLR, dNLR, PLR and RDW in the diagnosis of gestational diabetes mellitus^{*}

YANG Xiaoming, ZHAO Jiayi, YANG Quan, LI Xiangxin[△]

Department of Clinical Laboratory, Foshan Women and Children Hospital,
Foshan, Guangdong 528000, China

Abstract: Objective To investigate the application value of the peripheral blood neutrophil/lymphocyte ratio (NLR), indirect neutrophil/lymphocyte ratio (dNLR), platelet/lymphocyte ratio (PLR) and red blood cell volume distribution width (RDW) in the diagnosis of gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** Forty-two pregnant women with GDM diagnosed by oral 75 g glucose tolerance test (75 g OGTT) in the obstetric clinic of the hospital from January to February in 2019 were selected as GDM group, and forty-two pregnant women with normal blood glucose and matched gestational weeks and times of pregnancy and delivery in the same period were randomly selected as control group. The levels of plasma glucose, NLR, dNLR, PLR and RDW were detected and analyzed statistically. **Results** The age, fasting plasma glucose (FPG), 75 g OGTT 1 h plasma glucose (1 h-PG), 75 g OGTT 2 h plasma glucose (2 h-PG), NLR and dNLR levels of pregnant women in the two groups were significantly different ($P<0.05$). The levels of NLR and dNLR in GDM group were not correlated with FPG level ($P>0.05$), but the levels of NLR and dNLR were positively correlated with 1 h-PG and 2 h-PG ($P<0.05$). The area under the receiver operating characteristic curve of NLR and dNLR were 0.721 7 and 0.713 2 respectively, and the optimal cut-off values were 3.690 and 2.695 respectively. **Conclusion** There is a correlation between NLR and dNLR levels and GDM, suggesting that NLR and dNLR levels have certain predictive and diagnostic value for GDM.

Key words: gestational diabetes mellitus; neutrophil lymphocyte ratio; derived neutrophil lymphocyte ratio

妊娠期糖尿病(GDM)是指妊娠期首次发生或发现的糖代谢异常,其发病机制尚未阐明^[1]。越来越多

^{*} 基因项目:广东省佛山市卫生健康局医学科研课题(20200276)。

作者简介:杨晓明,男,主管技师,主要从事妊娠期糖尿病方面的研究。 [△] **通信作者,** E-mail: gdfsylxx@outlook.com。

本文引用格式:杨晓明,赵家仪,杨全,等. 外周血 NLR、dNLR、PLR 和 RDW 在妊娠期糖尿病诊断中的应用价值[J]. 检验医学与临床, 2021, 18(5): 600-602.

的证据显示,慢性炎症和胰岛素抵抗在 GDM 的发展中发挥着关键作用^[2-3]。外周血中炎症反应主要体现在血细胞数量及形态发生改变,在此基础上计算得出一些炎症相关指标,包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、间接中性粒细胞/淋巴细胞比值(dNLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)和红细胞体积分布宽度(RDW),已用于自身免疫性疾病^[4-5]、冠心病^[6]、肿瘤^[7]等疾病诊疗中。此外,YILMAZ 等^[8]研究发现,GDM 组孕妇的 NLR 升高,Logistic 回归分析结果显示升高的 NLR 是 GDM 的独立预测因子。高飞等^[9]研究发现,GDM 组孕妇的 RDW、NLR 均高于对照组,RDW、NLR 与 GDM 相关。dNLR、PLR 作为一种炎症指标,研究领域主要集中在肿瘤的预后预测,关于 GDM 中 dNLR 的水平变化及其作用的研究较少^[7,10]。本研究检测 GDM 患者 NLR、dNLR、PLR 和 RDW 的水平,旨在探讨这些炎症相关指标与 GDM 的相关性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2019 年 1—2 月妊娠 24~28 周在本院产科门诊行口服 75 g 葡萄糖耐量试验(75 g OGTT)诊断为 GDM 的孕妇 42 例作为 GDM 组,随机选择同期血糖正常且孕周、孕产次与 GDM 组匹配的孕妇 42 例作为对照组。纳入标准:GDM 组均符合 2010 年国际糖尿病与妊娠研究组制订的 GDM 诊断标准,即孕妇 24~28 周后首次行口服 75 g OGTT,如空腹血糖(FPG)≥5.100 mmol/L,75 g OGTT 1 h 血糖(1 h-PG)≥10.000 mmol/L,75 g OGTT 2 h 血糖(2 h-PG)≥8.500 mmol/L,这 3 项中 1 项及以上异常者,诊断为 GDM。排除标准:(1)孕前诊断为糖尿病患者;(2)有内分泌系统疾病及心、肝、肾病史者;(3)血液性疾病(包括贫血)者;(4)存在其他因素(服用类固

醇激素、阿司匹林,吸烟,外伤,活动性感染,肿瘤,发热等)可能影响白细胞计数者;(5)存在慢性炎症(如炎症性肠病)者。本研究经本院医学伦理委员会批准,所有受试者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法 GDM 组与对照组于妊娠 24~28 周进行 75 g OGTT 和血常规检测。禁食、禁饮 8~12 h 后,次日采集肘中静脉血于 EDTA 抗凝管和 NaF 抗凝管中,每管血量约为 2 mL,分别用于进行全血细胞计数和 75 g OGTT 检测。全血细胞计数采用 Sysmex 公司 XN2000 全自动血细胞分析仪及配套试剂,血糖水平检测采用贝克曼公司 AU5821 全自动生化仪及北京利德曼葡萄糖测定试剂盒及配套校准品。按以下公式计算:NLR=中性粒细胞计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值;dNLR=(白细胞计数绝对值-中性粒细胞计数绝对值)/淋巴细胞计数绝对值;PLR=血小板计数绝对值/淋巴细胞计数绝对值。

1.3 统计学处理 采用 GraphPad Prism 统计学软件进行数据分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用 t 检验。计数资料以频数表示。采用 Pearson 相关分析 NLR 和 dNLR 与 GDM 孕妇血糖水平的相关性,通过受试者工作特征(ROC)曲线及曲线下面积(AUC)计算最佳临界值并比较 NLR 和 dNLR 对 GDM 的诊断效能。以 $P < 0.05$ 为差别有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组临床基本资料的比较 GDM 组孕妇年龄、FPG、1 h-PG、2 h-PG、NLR 和 dNLR 水平与对照组比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$);GDM 组孕妇 RDW 和 PLR 水平与对照组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 2 组孕妇临床基本资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	年龄(岁)	FPG(mmol/L)	1 h-PG(mmol/L)	2 h-PG(mmol/L)
GDM 组	42	32.29±5.39 ^a	4.760±0.693 ^a	10.040±1.663 ^a	8.752±1.266 ^a
对照组	42	26.93±4.95	4.231±0.269	6.086±1.302	5.133±0.591
组别	<i>n</i>	RDW(%)	NLR	PLR	dNLR
GDM 组	42	13.39±0.71	4.410±1.199 ^a	133.3±41.0	3.050±0.104 ^a
对照组	42	13.84±1.67	3.475±0.938	118.9±35.4	2.519±0.585

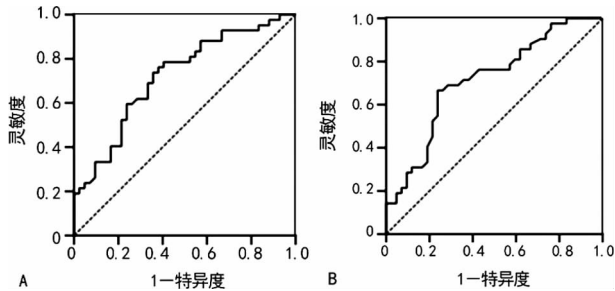
注:与对照组比较,^a $P < 0.05$ 。

2.2 GDM 孕妇 NLR 及 dNLR 与 FPG、1 h-PG、2 h-PG 水平的相关性 采用 Pearson 相关分析 NLR 及 dNLR 与 GDM 孕妇 FPG、1 h-PG、2 h-PG 的相关性显示,GDM 孕妇 NLR、dNLR 水平与 FPG 无相关性($P > 0.05$);NLR 水平与 1 h-PG、2 h-PG,dNLR 水平与 1 h-PG、2 h-PG 均呈正相关($P < 0.05$),见表 2。

表 2 NLR 及 dNLR 水平与 FPG、1 h-PG、2 h-PG 水平的相关性分析

因素	FPG		1 h-PG		2 h-PG	
	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
NLR	0.129 4	0.240 8	0.321 2	0.002 9	0.211 2	0.049 2
dNLR	0.119 6	0.278 4	0.319 8	0.003 0	0.232 7	0.033 2

2.3 NLR 和 dNLR 对 GDM 的诊断效能 绘制 NLR、dNLR 诊断 GDM 的 ROC 曲线,计算 NLR 和 dNLR 诊断 GDM 的 AUC 分别为 0.721 7 和 0.713 2。根据约登指数,选取灵敏度和特异度之和最大的点作为最佳分界点,由此计算得出 NLR 和 dNLR 诊断 GDM 的最佳临界值分别为 3.690 和 2.695。见图 1。



注:A、B 分别为 NLR、dNLR。

图 1 NLR 和 dNLR 诊断 GDM 的 ROC 曲线

3 讨论

GDM 属于高危妊娠,严重影响母婴健康。已有研究报道,我国 GDM 的患病率约为 15%,并随着肥胖的流行、生育推迟、多胎妊娠等因素,GDM 的发病率呈现上升趋势^[11]。本研究中 GDM 组孕妇年龄明显高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),与文献^[12]报道一致。

既往研究表明,慢性炎症在 GDM 的发生发展中发挥着重要作用,妊娠期间,孕妇体内炎症介质的表达水平异常,炎症介质能够使胰岛素受体的数量及亲和力发生改变,并能影响胰岛素受体磷酸化的水平,干扰受体的信号传导;此外,炎症介质具有氧化性,能够引起氧化损伤,导致胰岛细胞的分泌功能下降及外周组织对胰岛素的敏感性下降,从而引起胰岛素抵抗和(或)胰岛细胞分泌缺陷,以及糖耐量异常^[13-14]。

NLR 是指中性粒细胞/淋巴细胞的比值,是近年来新发现的炎症指标,国内外研究表明,NLR 与 GDM 密切相关^[8-9]。中性粒细胞是固有免疫的主要组成部分,而淋巴细胞则是获得性免疫的主要组成部分。NLR 是两种不同却免疫途径互补的细胞的比值,这两种免疫调控起到互补的作用,因此,NLR 是反映机体炎症状态一个较全面的指标。本研究发现,与对照组相比,GDM 组 NLR 明显升高,NLR 升高的原因可能是,在高血糖导致的糖脂代谢紊乱等因素的刺激下,GDM 患者体内产生氧自由基,引发 GDM 患者组织和细胞的氧化损伤,致 GDM 患者机体长期处于慢性炎症的状态。

此外,本研究发现 NLR 水平与 GDM 孕妇 1 h-PG 和 2 h-PG 呈正相关。NLR 水平与餐后血糖呈正相关的原因可能与本地区的饮食结构有关,中国南方人群多以白米作为主食,以白米作为主食的人群患 2 型糖尿病的风险升高,如用小麦等粗粮部分替换白米作为主食可有效减低 2 型糖尿病的患病率^[9,15]。因

此,笔者推测佛山地区人群主要以白米作为主食,长期的摄入可能导致碳水化合物的代谢改变和胰岛素抵抗,导致餐后血糖水平升高。餐后高血糖水平可能与机体的炎症反应程度呈正相关。

既往对 dNLR 的研究主要集中在预测恶性肿瘤的预后,本研究发现,dNLR 也与 GDM 相关。与对照组相比,GDM 组孕妇 dNLR 明显升高,且 dNLR 水平与 GDM 孕妇 1 h-PG 和 2 h-PG 呈正相关。NLR 和 dNLR 曲线下面积分别为 0.721 7 和 0.713 2,表明 dNLR 与 NLR 相似,在 GDM 的诊断过程中有一定的应用价值,这两个炎症相关指标与 GDM 的相关性较好。

高飞等^[9]研究报道,RDW 水平在 GDM 组与正常妊娠组间有差异。RDW 作为反映红细胞大小异质性的指标,不仅用于贫血的诊断及治疗,还作为一项炎症指标反映自身免疫性疾病的活性。然而,本研究未能发现 RDW、PLR 与 GDM 有相关性,其原因可能是本研究随机选取对照组和 GDM 组研究对象,未做年龄间的匹配,两组孕妇的年龄差异有统计学意义($P<0.05$),可能导致本研究结果和已有研究结果不一致。

本研究尚存一定局限性,本研究显示 NLR、dNLR 水平在 GDM 组与对照组间差异有统计学意义($P<0.05$),提示 GDM 是一种慢性炎症性疾病,但未发现 NLR、dNLR 与 GDM 之间的因果关系,推测原因可能与本研究中纳入样本量较少,且病例来源单一,仅限于广东佛山地区有关。因此,还有待通过更大的样本量和多中心进一步研究来全面了解 GDM 与 NLR、dNLR、RDW、PLR 之间的关系。

综上所述,本研究表明了慢性炎症在 GDM 的发生、发展中起到重要的作用。NLR 和 dNLR 的检测简单快捷,对于 GDM 的早期诊断具有良好的应用前景。

参考文献

[1] KERNER W, BRÜCKEL J. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(7): 384-386.
[2] FENG Y, JIANG C D, CHANG A M, et al. Interactions among insulin resistance, inflammation factors, obesity-related gene polymorphisms, environmental risk factors, and diet in the development of gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019, 32(2): 339-347.
[3] AL-OFI E A. Implications of inflammation and insulin resistance in obese pregnant women with gestational diabetes: a case study[J]. SAGE Open Med Case Rep, 2019, 7: 1-7.
[4] 常俊, 谌蓉. 中性粒细胞/淋巴细胞比值、淋巴细胞/中性粒细胞比值与系统性红斑狼疮活动及狼疮肾炎的关系[J]. 医学信息, 2017, 30(24): 27-30.
[5] HAO X Y, LI D Y, WU D, et al. The relationship between hematological indices and autoimmune rheumatic diseases (ARDs), a meta-analysis[J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10833.
[6] SHAH N, PARIKH V, PATEL N, et al. (下转第 606 页)

类抗菌药物万古霉素、替考拉宁具有肝肾毒性,不宜作为围生期孕妇临床用药,而利奈唑胺、替加环素、奎奴普丁/达福普汀也不适合作为孕妇的预防性用药。青霉素及氨苄西林不仅不良反应小,对胎儿无大的影响,而且敏感性也很高,可作为孕妇 GBS 感染的首选药物,对青霉素过敏的孕妇可根据患者自身情况及药敏结果选择头孢唑啉等第一、二代头孢类药物作为抗 GBS 感染的二线抗菌药物。

综上所述,围生期孕妇 GBS 感染易造成胎儿窘迫、先兆流产及胎膜早破等不良妊娠结局,临床上应加强检测孕妇 GBS 的感染和耐药情况,一旦发现 GBS 感染要合理使用抗菌药物,目前青霉素仍是治疗 GBS 的首选药物。孕妇对青霉素过敏则需进行药敏试验,根据药敏试验结果合理、规范选用抗菌药物。

参考文献

[1] 张世丽,马明华,郭峥,等. 阴道 B 群链球菌感染孕妇临床影响因素及对母婴预后影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019,29(21):3302-3306.

[2] 中华人民共和国卫生部医政司. 全国临床检验操作规程 [M]. 南京:东南大学出版社,1991.

[3] 吴丽娟,王飞玲,邹建话,等. 妊娠晚期 B 族链球菌筛查对妊娠结局的影响[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(3):154-159.

[4] KHAN M A,FAIZ A,ASHSHI A M. Maternal colonization of group B streptococcus: prevalence, associated factors and antimicrobial resistance[J]. Ann Saudi Med, 2015,35(6):423-427.

[5] 周蕾,盛明燕,吴怀,等. 胎膜早破孕妇 B 族链球菌与支原体和衣原体感染状况对妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志,2019,29(9):1408-1411.

[6] 胡花,张蓓蓓,富君丽,等. 围产期 GBS 感染预防回顾性

分析[J]. 国际检验医学杂志 2018,39(9):1074-1076.

[7] VERANI J R,MC GEE L,SCHRAG S J,et al. Prevention of perinatal group B streptococcal disease: revised guidelines from CDC,2010[J]. MMWR Recomm Rep,2010,59(10):1-36.

[8] HUANG J Y,LI S M,LI L, et al. Alarming regional differences in prevalence and antimicrobial susceptibility of group B streptococci in pregnant women;a systematic review and meta-analysis[J]. J Glob Antimicrob Resist, 2016,7(1):169-177.

[9] 曹雪莲,温国明,颜春荣,等. 深圳市孕妇 B 族链球菌携带与影响因素分析[J]. 现代预防医学,2018,45(11):1986-1991.

[10] 陈锐芳,徐建民,周丽银,等. 围产期妇女无乳链球菌感染及耐药情况调查[J]. 中国医学创新,2019,16(7):151-154.

[11] 侯雅萍,俞菁,樊程. 上海长宁地区孕晚期 B 族链球菌感染及耐药情况分析[J]. 检验医学与临床,2018,15(14):2132-2133.

[12] 翟青枝,高原,付晓琳,等. 妊娠晚期无症状无乳链球菌感染的高危因素及对母婴的影响[J]. 中国医药,2018,13(9):1398-1402.

[13] 张敬蕊,许红,许彩红,等. 某妇产医院 B 族链球菌临床分布特征及耐药性变迁[J]. 中国感染控制杂志,2019,18(8):751-755.

[14] 张茜茜,耿竹馨,朱亮,等. 2013—2017 单中心儿童 B 族链球菌脑膜炎临床分析[J]. 中华儿科杂志,2019,57(6):452-457.

[15] 赵江红,杨晗,周坤文,等. 10 例孕母 GBS 筛查阴性新生儿 GBS 败血症或合并脑膜炎病例临床分析[J]. 中国感染控制杂志,2019,18(7):633-637.

(收稿日期:2020-06-26 修回日期:2020-11-20)

(上接第 602 页)

Neutrophil lymphocyte ratio significantly improves the Framingham risk score in prediction of coronary heart disease mortality: insights from the National Health and Nutrition Examination Survey-Ⅲ [J]. Int J Cardiol, 2014,171(3):390-397.

[7] 黄金兰,郑诗豪,欧启水. 术前外周血 NLR, dNLR 及 LMR 在胶质母细胞瘤患者预后评估中的价值分析[J]. 福建医科大学学报,2017,51(6):404-409.

[8] YILMAZ H,CELIK H T,NAMUSLU M, et al. Benefits of the neutrophil-to-lymphocyte ratio for the prediction of gestational diabetes mellitus in pregnant women[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes,2014,122(1):39-43.

[9] 高飞,郑浩,邱先桃,等. 妊娠期糖尿病患者红细胞分布宽度及中性粒细胞/淋巴细胞比值分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(6):774-776.

[10] 侯平,张俊榕. 应用术前外周血 NLR, dNLR, PLR 及 LMR 预测梗阻性左半结肠癌患者预后[J]. 福建医科大学学报,2018,52(6):389-395.

[11] YANG H X. Diagnostic criteria for gestational diabetes mellitus (WS 331-2011) [J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(7):1212-1213.

[12] YANG H,WEI Y,GAO X, et al. Risk factors for gestational diabetes mellitus in Chinese women: a prospective study of 16, 286 pregnant women in China [J]. Diabet Med,2009,26(11):1099-1104.

[13] 崔美玉,王蕾. 妊娠糖尿病患者血清炎性因子与胰岛素抵抗的关系研究[J]. 中国现代药物应用,2019,13(8):66-67.

[14] KONDO T,KAHN C R. Altered insulin signaling in retinal tissue in diabetic states [J]. J Biol Chem, 2004, 279(36):37997-38006.

[15] LV J,YU C Q,GUO Y, et al. Adherence to a healthy lifestyle and the risk of type 2 diabetes in Chinese adults [J]. Int J Epidemiol,2017,46(5):1410-1420.

(收稿日期:2020-05-21 修回日期:2020-10-12)