

• 综 述 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2025. 22. 023

外周血新型生物标志物评估糖尿病足截肢风险的研究进展

林同辉 综述,陈 祎,杨卫玺[△] 审校

南京医科大学附属淮安第一医院烧伤整形与创面修复科,江苏淮安 223300

摘 要:糖尿病足是糖尿病患者致畸、致残的主要原因,可严重影响患者的生存质量。早期评估糖尿病足患者截肢风险对预防截肢至关重要。以往常根据糖尿病足患者生理状态、疾病严重程度等对截肢风险进行评估。随着生物学发展,联合中性粒细胞、淋巴细胞、清蛋白等生物学指标构建的外周血新型生物标志物评估糖尿病足患者截肢风险的研究逐渐增多。这其中包括中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)、控制营养状态评分、坏死性筋膜炎实验室风险指数、预后营养指数、甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数、C 反应蛋白/清蛋白比值(CAR)等。该文对上述外周血新型生物标志物在评估糖尿病足患者截肢风险的应用及研究现状进行综述,为临床工作中评估糖尿病足患者截肢风险提供依据。

关键词:糖尿病足; 截肢; 外周血; 生物标志物; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 甘油三酯-葡萄糖指数

中图法分类号:R446. 1;R587. 2 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2025)22-3152-06

Research progress on application of novel peripheral blood biomarkers in risk assessment of diabetic foot amputation

LIN Tonghui, CHEN Yi, YANG Weixi[△]

Department of Burn Plastic Surgery and Wound Repair, Affiliated Huaian No. 1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huaian, Jiangsu 223300, China

Abstract: Diabetic foot is a primary cause of teratogenesis and disability among diabetic patients, and seriously affects their quality of life. An early assessment of the amputation risk in the patients with diabetic foot is crucial for the prevention of amputation. In the past, the risk of amputation in diabetic foot patients was evaluated based on their physiological condition and disease severity. With the development of biology, the studies on the assessment of amputation risk in the patients with diabetic foot by constructing the novel biomarkers of peripheral blood in combination with biological indicators such as neutrophils, lymphocytes and albumin have gradually increased. These parameters encompass the neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), platelet-to-lymphocyte ratio (PLR), controlling nutritional status score, laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis, prognostic nutritional index, triglyceride-glucose (TyG) index, and C-reactive protein to albumin ratio (CAR), etc. This paper reviews the application and current research status quo of the aforementioned novel peripheral blood biomarkers in assessing the risk of amputation among the patients with diabetic foot, providing a basis for evaluating the amputation risk of the patients with diabetic foot in clinical work.

Key words: diabetic foot; amputation; peripheral blood; biomarker; neutrophil-to-lymphocyte ratio; platelet-to-lymphocyte ratio; triglyceride-glucose index

糖尿病足(DF)是糖尿病最严重的并发症之一,也是糖尿病患者非外伤性截肢的主要原因^[1]。DF 相关截肢包括小截肢与大截肢,下肢踝关节以下截肢为小截肢,高于此水平的截肢为大截肢^[2]。据估计,我国 DF 患者截肢率高达 22. 4%^[3],形势严峻。截肢不仅给患者家庭带来高额经济负担,还严重影响患者的心理状态及生活质量。此外,DF 患者截肢后 5 年病死率为 39%~68%,高于一些常见肿瘤的病死率^[4]。因此,早期评估 DF 患者截肢风险并采取相应措施预防

截肢至关重要。以往临床上对 DF 患者截肢风险的评估主要根据其生理状态(如年龄、性别等)、糖尿病病情(如糖尿病病程、糖尿病并发症等)及糖尿病足严重程度(如溃疡深度、骨髓炎、坏疽等)^[5]。近年来,通过外周血生物标志物评估 DF 患者截肢风险的研究迅速发展,一些高价值的外周血新型生物标志物已用于评估 DF 患者的截肢风险,这对预防 DF 进展、降低截肢风险具有重要意义。为深入了解相关研究现状,本文全面综述外周血新型生物标志物评估 DF 患者截肢风险的价

[△] 通信作者, E-mail: ywx19700105@163. com。
网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50. 1167. R. 20251023. 1553. 002\(2025-10-24\)](https://link.cnki.net/urlid/50. 1167. R. 20251023. 1553. 002(2025-10-24))
引用格式: 林同辉, 陈祎, 杨卫玺. 外周血新型生物标志物评估糖尿病足截肢风险的研究进展[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(22): 3152-3156.

值,为临床工作中 DF 患者截肢风险评估提供参考。

1 中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)

NLR 是外周血中性粒细胞计数与淋巴细胞计数的比值,是一种新型免疫炎症生物标志物,可反映机体免疫功能和炎症状态,与下肢动脉疾病、非小细胞肺癌等多种疾病的不良预后相关^[6]。较高的 NLR 表明较高的中性粒细胞活性。在 DF 患者中,中性粒细胞可浸润血管壁并分泌超氧化物自由基、细胞因子和各种蛋白水解酶,导致血管内皮损伤和功能障碍。淋巴细胞则具有调节中性粒细胞的作用,并具有抗动脉粥样硬化的能力^[7]。VATANKHAH 等^[8]根据 DF 患者 NLR 的三分位数水平将患者分为 3 组,发现 NLR 较高组创面愈合率为 5.0%,仅为 NLR 较低组的 1/6,认为随着 NLR 增加,DF 创面愈合率显著下降。XU 等^[9]进一步研究发现,DF 患者预后与 NLR 密切相关,随着 NLR 升高,患者病情逐渐加重,预后也由痊愈到小截肢、大截肢,甚至死亡。目前,由于各个研究的设计、样本量大小、研究人群不一致,NLR 预测 DF 患者截肢的最佳阈值仍存在争议。丁胜兰等^[10]通过分析 569 例 DF 感染患者发现,NLR 升高为 DF 感染患者截肢的独立危险因素,其每增加 1 个单位,截肢风险将增加 37.8%。此外,该研究通过受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,NLR 预测截肢的曲线下面积(AUC)为 0.629,最佳阈值为 3.96,灵敏度及特异度分别为 73.2%、44.8%。ZHU 等^[11]则发现,NLR 预测 DF 患者截肢的 AUC 为 0.724,最佳阈值为 3.594,阈值相较于前述结果降低的原因可能是该研究将 Wagner 分级 1~5 级的 DF 患者均纳入研究,总体 NLR 较低。DEMIRDAL 等^[12]在一项研究中纳入 280 例行手术治疗的 DF 感染患者,总体 NLR 较高,结果显示截肢组患者 NLR 显著高于清创或引流治疗的患者,且大截肢组患者 NLR 高于小截肢组。在此研究中,NLR 预测 DF 感染患者截肢的 AUC 为 0.674,认为 NLR ≥ 8.2 时,DF 感染患者截肢风险高。NLR 预测 DF 患者截肢的 AUC 存在差异,大部分研究结果位于 0.6~0.8。此外,有学者根据多因素分析结果筛选变量,并基于 NLR 等 6 个变量构建预测 DF 患者大截肢的列线图预测模型;在该研究中,训练队列使用该模型预测 DF 患者大截肢的 AUC 为 0.957,验证队列的 AUC 为 0.987,提示该模型具有优秀的区分度,表明 NLR 联合其他指标可极大提高对 DF 患者截肢的预测价值^[13]。

从以上研究可知,NLR 已被证实是预测 DF 患者截肢的有效指标,但其最佳预测阈值仍有争议,今后仍需继续开展研究探索其对 DF 患者截肢的预测价值。

2 血小板/淋巴细胞比值(PLR)

PLR 是外周血中血小板计数与淋巴细胞计数的比值。在糖尿病患者中,血小板可因中性粒细胞释放的炎症介质刺激巨核细胞而增多,其升高是血栓形成

和持续炎症状态的指标^[12]。淋巴细胞对炎症反应具有调节作用,但全身性炎症期间淋巴细胞将会加速凋亡导致淋巴细胞减少^[14]。多项研究表明,随着 DF 患者感染、下肢缺血程度加重或 Wagner 分级升高,PLR 呈显著递增的趋势^[15-17]。一项国内研究显示,PLR 升高为 DF 患者截肢的独立危险因素,其每增加 1 个单位,DF 患者截肢风险将增加 21.3%,认为 PLR 升高可能表明机体血凝块形成和炎症加重的趋势增加,从而阻碍机体愈合能力^[18]。在 DEMIRDAL 等^[12]研究中,截肢组 PLR 高于清创或引流治疗组,但小截肢组与大截肢组 PLR 差异不明显;另一方面,该研究运用 PLR 预测 DF 感染患者截肢的 AUC 为 0.634,最佳阈值为 337.8,灵敏度为 35.8%,特异度为 89.8%,认为 PLR 对预测截肢具有一定的价值,但该研究未进行多因素分析及校正其他因素干扰。此外,在丁胜兰等^[10]研究中,DF 感染患者截肢组 PLR 高于保肢组,但 PLR 升高并不是 DF 感染患者截肢的独立危险因素。因此,PLR 对 DF 患者截肢的影响程度及预测能力仍存在争议,其预测价值有限。

3 控制营养状态(CONUT)评分

据统计,约 60% 的 DF 患者伴有营养不良^[19]。营养不良可影响机体免疫功能,抑制创面愈合,增加感染和截肢风险^[11]。因此,对 DF 患者进行营养评估至关重要。目前,单独的体质指数或清蛋白水平不再被认为是评估机体营养状况的可靠指标^[20-21]。CONUT 评分是一种新兴的营养评估工具,使用 3 种客观生物标志物(外周血淋巴细胞计数、总胆固醇和清蛋白水平)来评估机体免疫功能、脂质代谢和蛋白质代谢方面的营养状况,可用于预测足部溃疡的预后^[22-23]。有学者研究了 CONUT 评分与 DF 患者截肢之间的关系,发现 CONUT 评分增加是 DF 患者截肢的独立危险因素之一;此外,该研究还发现随着 CONUT 评分增加,DF 患者 6 个月无截肢生存率逐渐降低,认为 CONUT 评分可能是预测 DF 患者截肢的潜在生物标志物^[11]。石鸿雁等^[24]也证实了 CONUT 评分增加为 DF 患者截肢的独立危险因素。在其研究中,保肢组 CONUT 评分仅为截肢组的 1/2,且轻度营养不良组(CONUT 评分 2~4 分)、中重度营养不良组(CONUT 评分 5~12 分)截肢率分别是正常营养状态组(CONUT 评分 0~1 分)的 1.5 倍和 3.0 倍。从以上可知,CONUT 评分是评估 DF 患者营养状态的良好工具,并可帮助临床医师早期评估 DF 患者截肢风险,从而尽早采取相应措施改善患者营养状态,以降低截肢风险。然而,目前 CONUT 评分与 DF 患者截肢相关性的研究均是单中心、回顾性研究,今后仍需要进行大样本、多中心的前瞻性研究来加以证实 CONUT 评分对评估 DF 患者截肢风险的重要性。

4 坏死性筋膜炎实验室风险指数(LRINEC)评分

LRINEC 评分是根据外周血中白细胞计数、C 反

应蛋白、血红蛋白、血钠、血糖、血肌酐水平计算得出,对坏死性筋膜炎(NF)具有较好的诊断效能,同时也可用于描述 NF 的严重程度^[25]。DF 患者常伴有感染,若感染早期未及时处理,极易进展为 NF,可造成深浅筋膜、肌肉等软组织广泛坏死^[26]。据报道,伴有 NF 的 DF 患者截肢率高达 72.4%^[27]。SEN 等^[28]分析了 LRINEC 评分在预测 DF 感染患者截肢方面的有效性,发现截肢组 LRINEC 评分显著高于保肢组,并通过 ROC 曲线分析发现,LRINEC 评分预测 DF 患者截肢的 AUC 为 0.638,预测截肢的最佳阈值为 5 分,灵敏度为 69.1%,特异度为 52.3%,认为 LRINEC 评分可能是 DF 感染患者截肢的有效预测指标。HAMEED 等^[25]发现重度感染的 DF 患者 LRINEC 评分显著高于中度感染的 DF 患者,并认为 LRINEC 评分预测 DF 感染患者截肢的最佳阈值应为 7 分,相较于前述结果较高,原因可能是该研究仅将中度至重度感染患者纳入研究,而 SEN 等^[28]则将所有感染患者均纳入研究,患者总体 NF 情况较轻。LRINEC 评分是基于外周血实验室指标的评分系统,在未来的研究中,可将 LRINEC 评分和其他临床资料(如 DF 病程、外周动脉病变病史、营养状况等)相结合以构建预测 DF 患者截肢的预测模型,从而获得更高的灵敏度、特异度以及区分度。

5 预后营养指数(PNI)

PNI 由外周血中清蛋白水平与淋巴细胞计数计算得出,可量化患者机体近期营养状态和免疫能力,在预测胃癌、结直肠癌等恶性肿瘤预后中具有重要价值^[29-30]。在 DF 患者中,创面渗出物可流失大量蛋白质,频繁换药和手术也会进一步促进蛋白质流失,伤口愈合更需要消耗大量的蛋白质^[9],若蛋白质合成不足,可造成机体营养不良,组织愈合减慢^[31],并且可损伤机体免疫应答,造成淋巴细胞计数降低^[32]。因此,DF 患者较低的 PNI 可表明机体营养状况差和免疫系统受损。有研究表明,PNI 降低为 DF 患者溃疡创面不愈合的高危因素之一^[33]。COŞKUN 等^[34]探索了 PNI 与 DF 患者截肢的关系,发现 PNI 降低为 DF 患者截肢的独立危险因素,ROC 曲线分析结果表明,PNI 对 DF 患者截肢具有较好的预测能力(AUC 为 0.937),最佳阈值为 39.005,灵敏度为 82.7%,特异度为 93.1%。PNI 是预测 DF 患者截肢的重要参数之一,对于 PNI 较低的患者,临床医师应加以重视,早期制订营养计划以降低截肢风险。目前,国内外关于 PNI 与 DF 患者截肢之间关系的研究较少,并且尚无关于 PNI 与其他营养评分系统(如 CONUT 评分、老年营养风险指数)对 DF 患者截肢预测价值的比较,未来可进一步探索 PNI 对 DF 患者截肢的预测价值,为评估 DF 截肢风险提供新的方向。

6 甘油三酯-葡萄糖(TyG)指数

TyG 指数是一个用于评估胰岛素抵抗(IR)的生物标志物,由空腹甘油三酯和空腹血糖水平计算得

出^[35-36],因而该指数具有简单、有效、低成本等优点,对糖尿病肾病、冠心病、高血压等疾病有良好的预测价值^[37-39]。BENITES-MEZA 等^[40]在一项纳入 162 例 DF 患者的研究中发现,高 TyG 指数与 DF 患者 1 年内初次截肢风险增加相关,TyG 指数 > 9.4 的 DF 患者截肢风险是 TyG 指数 ≤ 9.4 的 DF 患者的 1.64 倍。在此研究中,TyG 指数表现出良好的区分能力(AUC 为 0.80),并且具有较高的拟合度($P = 0.512$),表明 TyG 指数是 DF 发生、发展的重要因素,对评估 DF 患者截肢风险具有一定的价值。目前,TyG 指数与 DF 患者截肢相关的确切原因尚不清楚,可能与 IR 有关。IR 即胰岛素靶组织对胰岛素反应的敏感程度下降^[41],是代谢性疾病发生、发展的共同病理生理学基础^[42]。有研究表明,在 2 型糖尿病患者中,IR 可促使 DF 发生^[43]。IR 可通过诱发高胰岛素血症而使脂质合成增加,造成血脂代谢紊乱,进一步促进下肢动脉粥样硬化发生、发展^[44-46]。其次,当胰岛 β 细胞代偿功能减退时,可致血糖增高,通过诱导炎症反应、氧化应激和血管内皮功能紊乱等促使动脉血管功能和结构病变^[47]。下肢动脉粥样硬化可造成下肢动脉狭窄、闭塞,足部血液循环障碍,溃疡创面可因缺氧和营养成分供给不足而愈合困难,甚至造成肢端坏疽,增加截肢风险^[1]。从以上可知,TyG 指数高可反映糖毒性和脂毒性对溃疡创面愈合的抑制作用,对评估 DF 患者截肢风险具有一定的作用,但针对该指标的研究较少,未来仍需进行大量研究探讨其与截肢的相关性。

7 C 反应蛋白/清蛋白比值(CAR)

CAR 是 C 反应蛋白与清蛋白之比。C 反应蛋白是一种响应急性炎症而产生的蛋白质^[18]。在 DF 中,C 反应蛋白水平升高可能表明免疫反应受损、外周循环恶化、高血糖引发炎症或感染^[48]。另一方面,DF 患者可因伤口渗出和清创丢失大量蛋白质,营养不良风险高,常陷入低清蛋白血症-感染-伤口不愈合的恶性循环^[9]。因此,CAR 增高可反映机体炎症感染程度加重和营养不良。有研究表明,CAR 是影响外周动脉病变患者截肢率和病死率的重要因素^[49]。EREN 等^[50]则发现 CAR 升高与 DF 患者骨髓炎的发生相关。另有学者发现,在 DF 患者中,CAR 随着 Wagner 分级、感染和缺血程度增高而增加,并且 CAR 升高是 DF 患者预后不良(溃疡不愈合、截肢、死亡)的独立危险因素^[51]。KARACA 等^[52]同样证实,CAR 为 DF 感染患者截肢的独立预测因子,其预测截肢的 AUC 为 0.754;此外,该研究根据 CAR 最佳阈值(14.45)将患者分为低风险组与高风险组,通过倾向性评分匹配,每组 64 例患者,发现高风险组截肢率显著高于低风险组(50% vs. 25%)。从以上可知,CAR 是一种低廉、易于获取的炎症-营养复合指标,是识别 DF 患者截肢风险的有效工具,但目前关于 CAR 与 DF 患者截肢的研究较少,其最佳阈值仍未确定,未来仍需要进

行大量研究以探索其对 DF 患者截肢的预测价值。

8 总结与展望

随着 DF 发病率逐年上升,寻找新的 DF 患者截肢风险评估工具愈发重要。与 Wagner 分级、WIFI 分级等传统截肢风险评估工具相比,外周血生物标志物通过患者入院时常规血液检查即可计算出多种新型生物标志物,具有经济、便捷、客观等优势。但目前在临床应用外周血新型生物标志物评估 DF 患者截肢风险仍具有一定的局限性,具体表现在以下几个方面:首先,一些生物标志物评估 DF 患者截肢风险的研究较少,其对评估 DF 患者截肢的临床应用价值尚未达成一致。其次,单项外周血生物标志物预测 DF 截肢的区分度不高,AUC 普遍在 0.6~0.8,未来有待联合多项指标以进一步提高预测的准确性和可靠性。另外,各项生物标志物预测 DF 患者截肢的最佳阈值尚未达成统一共识,可能与研究方法及纳入人群的差异有关。最后,当前研究多是单中心、回顾性研究,在对医疗记录进行二次分析时可能存在信息偏倚,且无法分析 DF 患者患病期间生物标志物的动态变化与截肢之间的关系。因此,未来仍需要开展多中心、大规模的前瞻性研究,以确定各项外周血新型生物标志物预测 DF 患者截肢的最佳阈值,并且联合多项指标构建更加科学的评估系统。

参考文献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会.中国糖尿病足防治指南(2019 版)(I)[J].中华糖尿病杂志,2019,11(2):92-108.
- [2] JARL G, RUSAW D F, JOHANNESSEN A. Comment on van Netten, et al; definitions and criteria for diabetic foot disease [J]. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2020, 3(3): e00142.
- [3] ZHANG Y, LIU H, YANG Y, et al. Incidence and risk factors for amputation in Chinese patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and Meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2024, 15: 1405301.
- [4] MONGE L, GNAVI R, CARNÀ P, et al. Incidence of hospitalization and mortality in patients with diabetic foot regardless of amputation; a population study [J]. *Acta Diabetol*, 2020, 57(2): 221-228.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会.中国糖尿病足防治指南(2019 版)(IV)[J].中华糖尿病杂志,2019,11(5):316-327.
- [6] SERBAN D, PAPANAS N, DASCALU A M, et al. Significance of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and platelet lymphocyte ratio (PLR) in diabetic foot ulcer and potential new therapeutic targets [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2024, 23(2): 205-216.
- [7] CHEN W, CHEN K, XU Z, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio predict mortality in patients with diabetic foot ulcers undergoing amputations [J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2021, 14: 821-829.
- [8] VATANKHAH N, JAHANGIRI Y, LANDRY G J, et al. Predictive value of neutrophil-to-lymphocyte ratio in diabetic wound healing [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(2): 478-483.
- [9] XU S, WANG Y, HU Z, et al. Effects of neutrophil-to-lymphocyte ratio, serum calcium, and serum albumin on prognosis in patients with diabetic foot [J]. *Int Wound J*, 2023, 20(5): 1638-1646.
- [10] 丁胜兰, 邓书华, 程庆丰, 等. 血小板/淋巴细胞比值及中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病足感染患者骨髓炎及截肢的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, 28(7): 510-516.
- [11] ZHU Y, XU H, WANG Y, et al. Risk factor analysis for diabetic foot ulcer-related amputation including controlling nutritional status score and neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. *Int Wound J*, 2023, 20(10): 4050-4060.
- [12] DEMIRDAL T, SEN P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 144: 118-125.
- [13] CHEN Y, ZHUANG J, YANG C. Development of a major amputation prediction model and nomogram in patients with diabetic foot [J]. *Postgrad Med J*, 2024, 100(1190): 908-916.
- [14] GUO Z, ZHANG Z, PRAJAPATI M, et al. Lymphopenia caused by virus infections and the mechanisms beyond [J]. *Viruses*, 2021, 13(9): 1876.
- [15] KHAIRANI S, LIANI F N, PRATIWI D I N, et al. Literature review: korelasi neutrophil lymphocyte ratio dan platelet lymphocyte ratio terhadap kejadian kaki diabetes [J]. *Homeostasis*, 2022, 5(2): 411-418.
- [16] ASADIAN F, KHANI F, DERAKHSHESH A, et al. Comparison of neutrophil to lymphocyte ratio, platelet to lymphocyte ratio, and C-reactive protein in predicting osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcer [J]. *J Diabetes Metab Disord*, 2023, 23(1): 647-654.
- [17] 郑美洁, 李贤, 高哲, 等. 血小板/淋巴细胞比值和 C-反应蛋白与糖尿病足溃疡严重程度及预后的关系 [J]. *中国临床研究*, 2022, 35(7): 938-942.
- [18] XU Y, GENG R, MENG X, et al. The impact of inflammatory biomarkers on amputation rates in patients with diabetic foot ulcers [J]. *Int Wound J*, 2024, 21(4): e14827.
- [19] LAUWERS P, DIRINCK E, VAN BOUWEL S, et al. Malnutrition and its relation with diabetic foot ulcer severity and outcome: a review [J]. *Acta Clin Belg*, 2022, 77(1): 79-85.
- [20] ROULAND A, FOURMONT C, SBERNA A L, et al. Malnutrition in type 2 diabetic patients does not affect healing of foot ulcers [J]. *Acta Diabetol*, 2019, 56(2): 171-176.

- [21] CABRERIZO S, CUADRAS D, GOMEZ-BUSTO F, et al. Serum albumin and health in older people: review and Meta analysis[J]. *Maturitas*, 2015, 81(1): 17-27.
- [22] FURUYAMA T, YAMASHITA S, YOSHIYA K, et al. The controlling nutritional status score is significantly associated with complete ulcer healing in patients with critical limb ischemia[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 66: 510-517.
- [23] MII S, GUNTANI A, KAWAKUBO E, et al. Preoperative nutritional status is an independent predictor of the long-term outcome in patients undergoing open bypass for critical limb ischemia[J]. *Ann Vasc Surg*, 2020, 64: 202-212.
- [24] 石鸿雁, 朱平, 张美, 等. 控制营养状态评分与糖尿病足溃疡患者截肢风险的相关性研究[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2022, 53(6): 993-997.
- [25] HAMEED A, KHAN S M, KHALIL M T, et al. Predictive ability of LRINEC score for lower extremity amputation in moderate to severe diabetic foot infection[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2024, 34(4): 456-460.
- [26] 杨少玲, 韩瑞, 胡丽叶. 糖尿病足坏死性筋膜炎病理生理机制及诊治[J/CD]. *中华损伤与修复杂志(电子版)*, 2020, 15(5): 392-396.
- [27] CHEN I W, YANG H M, CHIU C H, et al. Clinical characteristics and risk factor analysis for lower-extremity amputations in diabetic patients with foot ulcer complicated by necrotizing fasciitis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(44): e1957.
- [28] SEN P, DEMIRDAL T. Predictive ability of LRINEC score in the prediction of limb loss and mortality in diabetic foot infection[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 100(1): 115323.
- [29] PAN Y, MA Y, DAI G. The prognostic value of the prognostic nutritional index in patients with advanced or metastatic gastric cancer treated with immunotherapy[J]. *Nutrients*, 2023, 15(19): 4290.
- [30] LI J, ZHU N, WANG C, et al. Preoperative albumin-to-globulin ratio and prognostic nutritional index predict the prognosis of colorectal cancer: a retrospective study[J]. *Sci Rep*, 2023, 13(1): 17272.
- [31] 彭曦, 孙勇. 烧伤创面修复中的代谢问题及营养策略[J]. *中华烧伤与创面修复杂志*, 2022, 38(8): 707-713.
- [32] RIEFANI S, JUHAIRINA J, ISA M, et al. Vitamin D, body mass index, and total lymphocyte count in drug-sensitive and drug-resistant tuberculosis patients in banjar-masin[J]. *J Respirasi*, 2024, 10(1): 14-22.
- [33] 吴翩, 郑晖, 陈功雷. 小野寺预后营养指数与糖尿病溃疡足严重程度关系及对预后的预测作用[J]. *医学研究与创伤救治*, 2024, 37(1): 72-76.
- [34] COŞKUN B, AYHAN M, ULUSOY S. Relationship between prognostic nutritional index and amputation in patients with diabetic foot ulcer[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2024, 14(7): 738.
- [35] HONG S, HAN K, PARK C Y. The insulin resistance by triglyceride glucose index and risk for dementia: population-based study[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2021, 13(1): 9.
- [36] LOCATELI J C, LOPES W A, SIMÕES C F, et al. Triglyceride/glucose index is a reliable alternative marker for insulin resistance in South American overweight and obese children and adolescents[J]. *J Pediatr Endocrinol Metab*, 2019, 32(10): 1163-1170.
- [37] TAM A A, ALTAY F P, DEMIR P, et al. The association between diabetic nephropathy and triglyceride/glucose index and triglyceride/high-density lipoprotein cholesterol ratio in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Clin Med*, 2024, 13(22): 6954.
- [38] PARK K, AHN C W, LEE S B, et al. Elevated TyG index predicts progression of coronary artery calcification[J]. *Diabetes Care*, 2019, 42(8): 1569-1573.
- [39] XIE H, SONG J, SUN L, et al. Independent and combined effects of triglyceride-glucose index on prehypertension risk: a cross-sectional survey in China[J]. *J Hum Hypertens*, 2021, 35(3): 207-214.
- [40] BENITES-MEZA J K, MALO-CASTILLO J, HERRERA-ANAZCO P, et al. Atherogenic markers and 1-year amputation risk in adults with diabetic foot in a tertiary level hospital: a retrospective cohort study[J]. *J Diabetes Complications*, 2024, 38(9): 108810.
- [41] 朱小伶, 陈嘉, 刘雪莲, 等. 甘油三酯-葡萄糖乘积指数与动脉硬化进展的回顾性队列研究[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2024, 49(6): 951-960.
- [42] 李航, 柳怡堂, 刘遥, 等. 三酰甘油葡萄糖乘积指数与糖尿病足溃疡的相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2022, 42(7): 1575-1579.
- [43] 陈国崇, 江志忠, 陈刚, 等. 糖尿病足与胰岛素抵抗关系的临床观察[J]. *华西医学*, 2009, 24(11): 2905-2906.
- [44] 李珊珊. 胰岛素抵抗及高胰岛素血症促进胰腺癌发生的研究进展[J]. *预防医学*, 2021, 33(11): 1122-1125.
- [45] YANAI H, ADACHI H, HAKOSHIMA M, et al. Postprandial hyperlipidemia: its pathophysiology, diagnosis, atherogenesis, and treatments [J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(18): 13942.
- [46] BLAGOV A, SOBENIN I, SUKHORUKOV V, et al. Development of dyslipidemia in atherosclerosis and modern approaches to its treatment[J]. *Heart Surg Forum*, 2024, 27(6): E680-E688.
- [47] TAO L C, XU J N, WANG T T, et al. Triglyceride-glucose index as a marker in cardiovascular diseases: landscape and limitations[J]. *Cardiovasc Diabetol*, 2022, 21(1): 68.
- [48] KHALID M, PETROIANU G, ADEM A. Advanced glycation end products and diabetes mellitus: mechanisms and perspectives [J]. *Biomolecules*, 2022, 12(4): 542.
- [49] SÜLEYMANOĞLU M, BURAK C, GÜMÜŞDAG A, et al. Prognostic value of C-reactive protein to albumin ratio for long-term outcomes of patients with peripheral arterial disease underwent endovascular treatment[J]. *Vascular*, 2022, 30(3): 481-489.
- [50] EREN M A, GÜNEŞ A E, CEYLAN M R, et al. Pilot study of the diagnostic value of CRP:albumin ratio for osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers[J]. *J Wound Care*, 2022, 31(Suppl 3): S25-S28.

• 综 述 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2025.22.024

个性化参考区间的现状与未来展望*

杨玲玲^{1,2}综述,杨大千^{1,2△}审校

1. 浙江中医药大学医学技术与信息工程学院,浙江杭州 310053;2. 浙江大学

医学院附属第一医院检验科,浙江杭州 310003

摘 要:参考区间(RIs)是临床解释检验结果、判断健康状态的重要依据。基于人群的 RIs(popRIs)存在个体间差异大、范围更新慢等不足,提供个性化 RIs(prRIs)作为补充,可避免性别、年龄等影响。该文介绍 popRIs 与临床决策值(CDLs)的差异;比较 prRIs 和 popRIs 的优缺点;阐述了 prRIs 的计算模型,包括数据质量评估、稳态设定点(HSP)计算、参考变化值(RCV)、受试者内生物学变异(CV_I)和个体内生物学变异(CV_P)计算方法;分析实施 prRIs 的可行性和关键干扰因素及其规避策略,概述 prRIs 在血常规、生化、免疫检测中的应用进展。但是,prRIs 仍然面临挑战,包括对历史数据和信息系统的依赖、稳态假设的有效性、数据质量控制、CV_I和 CV_P估计的准确性及生理节律变化的影响等。prRIs 是基于个体的生理和病理特征的动态评估工具,实现其动态计算并整合到检验报告,将为临床提供更精准的服务。

关键词:参考区间; 个性化参考区间; 生物学变异; 大数据; 临床决策值

中图法分类号:R446.1;R195.1

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2025)22-3157-07

Status quo and future prospects of personalized reference intervals*

YANG Lingling^{1,2}, YANG Dagan^{1,2△}

1. School of Medical Technology and Information Engineering, Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou, Zhejiang 310053, China; 2. Department of Laboratory Medicine, First Affiliated Hospital, School of Medicine, Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang 310003, China

Abstract:Reference intervals (RIs) are the important basis for clinical interpretation of test results and judgment of health status. Population-based RIs (popRIs) have the shortcomings such as large individual differences and slow range updates. Providing personalized RIs (prRIs) as a supplement can avoid the influence of gender, age, etc. This article introduces the differences between popRIs and clinical decision limits (CDLs), compares the advantages and disadvantages of prRIs versus popRIs. It elaborates the calculation models for prRIs, including data quality assessment, homeostatic set point (HSP) calculation, reference change values (RCV), within-subject biological variation (CV_I) and within-person biological variation (CV_P) calculation method. The feasibility of implementing prRIs, key interfering factors and their mitigation strategies are analyzed. The application progress of prRIs in routine blood tests, biochemistry and immunology are overviewed. However, prRIs still face challenges, including the reliance on historical data and information systems, validity of steady-state assumptions, data quality control, accuracy of CV_I and CV_P estimates, and the impact of physiological rhythm variations. prRIs is a dynamic assessment tool based on individual physiological and pathological characteristics, achieving the dynamic calculation of prRIs and integrating them into laboratory reports will provide more precise services for clinic.

Key words: reference intervals; personalized reference intervals; biological variation; big data; clinical decision value

参考区间(RIs)是健康评估、临床决策的重要依据,也是分析和解释结果的基本尺度和标准^[1]。当前,常采用基于人群的 RIs(popRIs),通常是参考值分布的中间 95%,用于判断检验结果是否正常。但是,一些项目 popRIs 的个体间差异大,不适用于所有人

群,如糖类抗原 19-9、血小板计数、尿酸、铁蛋白的 popRIs 范围宽,且未依据性别和年龄分组。另外, popRIs 需要多中心、大人群的健康者数据来建立 RIs^[2-3],一般范围的更新较慢,如 WS/T 405、WS/T 404.1-10。ISO15189:2022 要求制定并定期审查反映

* 基金项目:国家重点研发计划项目课题(2022YFC3602302)。

△ 通信作者, E-mail: yangdagan@zju.edu.cn。

引用格式:杨玲玲,杨大千. 个性化参考区间的现状与未来展望[J]. 检验医学与临床, 2025, 22(22): 3157-3163.