

· 论 著 ·

# 老年2型糖尿病中性粒细胞/淋巴细胞比率与骨质疏松症的关系

陈玉凤\* 郭献山 赵建林 耿秀琴

新乡市中心医院内分泌科,河南 新乡 453000

中图分类号: R587.1 文献标识码: A 文章编号: 1006-7108(2015) 07-0824-03

**摘要:** **目的** 探讨老年2型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比率(NLR)水平与骨质疏松症的关系。**方法** 收集203例老年2型糖尿病患者,其中骨质疏松症80例,记录患者一般资料,包括性别、年龄、体重指数、检测空腹血糖(FBG)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)、高密度脂蛋白(HDL)等生化指标及超敏C反应蛋白(hs-CRP),测定全血细胞计数(CBC),进行白细胞分类计数,采用双能X线骨密度测量腰椎、股骨颈骨密度(BMD),分析NLR水平与骨质疏松症的关系。**结果** 骨质疏松症组年龄、性别、TG、BMD与无骨质疏松组比较有显著差异,及NLR水平明显高于无骨质疏松组( $P < 0.05$ )。骨密度(BMD)与炎症标记物(NLR,hs-CRP)的相关性分析发现,腰椎、股骨颈BMD值和NLR有显著相关性(分别 $r = 0.348$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = 0.264$ ,  $P = 0.04$ )。Logistic回归分析结果显示,在老年2型糖尿病患者中,高龄、女性、NLR和总甘油三酯水平是骨质疏松症的危险因素。**结论** 老年2型糖尿病骨质疏松症患者NLR水平升高,与骨密度相关,表明炎症可能在骨重建中发挥着重要的作用。

**关键词:** 2型糖尿病;中性粒细胞/淋巴细胞比率;老年;骨质疏松症;骨密度

## The relationship between the blood neutrophil lymphocyte ratio and osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

CHEN Yufeng, GOU Xianshan, ZHAO Jianlin, GENG Xiuqin

Department of Endocrinology, Central Hospital of Xinxiang, Xinxiang 453000, China

Corresponding author: CHEN Yufeng, Email: cheniyufeng0206@163.com

**Abstract:** **Objective** To investigate the relationship between blood neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** Two hundred and three T2DM elderly patients including 80 osteoporosis patients were collected. The clinical data of patients including sex, age, and body mass index (BMI) were recorded. Biochemical parameters including fasting blood glucose, total cholesterol (TC), triglyceride (TG), low density lipoprotein (LDL), high density lipoprotein (HDL), whole blood cell count and leukocyte classification, and high sensitivity C reactive protein (hs-CRP) were detected. Bone mineral density (BMD) of the lumbar vertebrae and the femoral neck was measured. The relationship between NLR and osteoporosis statistical methods was analyzed. **Results** Sex ratio, age, TG, and BMD were different between the two groups, and the NLR level was higher in the osteoporosis group ( $P < 0.05$ ). There were significant correlation between the BMD of the lumbar vertebrae and the femoral neck and NLR ( $r = -0.348$ ,  $P < 0.001$ ;  $r = -0.264$ ,  $P = 0.04$ ). Logistic regression analysis showed that age, female gender, and TG level were risk factors for osteoporosis. **Conclusion** NLR level increases in the elderly type 2 diabetes mellitus patients with osteoporosis and it is correlated with BMD, suggesting that inflammation may play an important role in bone remodeling.

**Key words:** Type 2 diabetes mellitus; Neutrophil lymphocyte ratio; Elderly; Osteoporosis; Bone mineral density

骨质疏松症是一种与年龄相关的疾病,影响全球老年人。糖尿病性骨质疏松症(diabetic osteoporosis, DOP)是重要的继发性骨质疏松症之一,慢性炎症是糖尿病和胰岛素抵抗发病过程中的重要特征,同时新的研究显示炎症在骨重建中起着至关重要的作用,是导致骨质疏松的重要病理生理

过程。在各种恶性肿瘤和炎症状态炎症性疾病中,NLR是一个简单的、非侵入性的和具有低成本效益的标志物。NLR与骨质疏松的关系在国外有相关研究,但和糖尿病性骨质疏松的关系目前研究较少,本研究通过评估NLP水平与骨密度之间的关联性,寻找老年2型糖尿病患者患骨质疏松可能的易感性生物标志物。

# 1 对象和方法

## 1.1 研究对象

选取 2013 年 4 月 - 2014 年 5 月在我院内分泌科诊治的 203 例 2 型糖尿病患者, 女性为绝经后年龄大于 55 岁, 男性年龄大于 60 岁。2 型糖尿病的诊断符合世界卫生组织糖尿病诊断分型标准, 骨质疏松症的诊断依据骨密度(BMD) 的值, 根据中国人的体质特点, 按骨量低于骨峰均值 2 个标准差诊断为骨质疏松症, 其中 80 例确诊为骨质疏松症, 入选对象排除肾、肝功能异常、感染疾病, 未合并高血压和冠状动脉疾病、恶性肿瘤。

## 1.2 研究方法

比较两组患者的一般情况及实验室检查结果, 一般情况包括: 性别、年龄, 体重指数(BMI), 患者禁食至少 8 小时后抽取静脉血, 送在我院检验科测定 FBG、TC、TG、LDL、HDL、hs-CRP, 应用美国贝克曼 5 diff 血细胞分析仪测定血常规, 计算采用电阻法与激光计数相结合的原理, 进行白细胞分类计数。采用双能 X 线骨密度(美国 Norland Excell plus 型)测

定测量髌部(股骨颈)及腰椎(L<sub>2</sub> - L<sub>4</sub>)的骨密度。

## 1.3 统计分析

运用 SPSS18.0 统计软件进行统计分析。计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示, 不同组数据之间比较使用方差分析, 计数资料使用百分比%表示, 不同组数据之间比较使用  $\chi^2$  检验, 相关性采用 Pearson 相关分析, 多因素分析采用多元 logistic 回归分析模型。以  $\alpha < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 两组基本情况和临床生化指标的比较

骨质疏松组年龄、性别、NLR、TG、BMD 与无骨质疏松组比较有显著差异, FBG、WBC、CRP、LDL、HDL、TC、BMI 在两组中无差异, 见表 1。另外, 我们将研究对象根据年龄分成三组(< 70 岁, 70 - 80 岁, > 80 岁), NLR 含量与在三组之间有显著性差异(分别为  $2.37 \pm 1.26, 2.74 \pm 1.29, 3.11 \pm 1.38, P < 0.001$ ), 随着年龄增加 NLR 含量相应增加。同时男性 NLR 水平的明显高于女性(分别为  $2.76 \pm 1.49, 2.38 \pm 1.14, P < 0.001$ )。

表 1 两组 2 型糖尿病患者基本临床和生化指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

Table 1 Comparison of baseline characteristics and biochemical parameters between the 2 groups

组别	年龄 (岁)	性别 (男) (%)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	FBG (mmol/L)	NLR	WBC ( $\times 10^9/L$ )	hs-CRP (mg/L)
骨质疏松症(80)	72.01 $\pm$ 5.70	28 (35.0%)	25.03 $\pm$ 2.24	8.21 $\pm$ 2.45	2.64 $\pm$ 1.55	6.68 $\pm$ 1.35	5.20 $\pm$ 1.55
无骨质疏松症(123)	69.11 $\pm$ 4.53	66 (53.7%)	26.70 $\pm$ 6.31	8.51 $\pm$ 2.46	2.28 $\pm$ 0.75	6.93 $\pm$ 0.57	5.41 $\pm$ 1.67
P 值	< 0.001*	0.007*	0.124	0.147	0.002*	0.371	0.325

  

组别	TC (mmol/L)	LDL-C C (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	腰椎 BMD (T-score)	股骨颈 BMD (T-score)
骨质疏松症(80)	5.45 $\pm$ 0.72	2.35 $\pm$ 0.42	1.57 $\pm$ 0.41	1.32 $\pm$ 0.29	- 1.96 $\pm$ 1.50	- 1.86 $\pm$ 1.23
无骨质疏松症(123)	5.54 $\pm$ 0.48	2.37 $\pm$ 0.47	1.66 $\pm$ 0.52	1.35 $\pm$ 0.42	- 1.48 $\pm$ 1.23	- 1.23 $\pm$ 1.16
P 值	0.577	0.934	0.007*	0.200	0.002*	0.012*

注: 与骨质疏松组相比, \*  $P < 0.05$ 。

Note: compared with the diabetic Osteoporosis group, \*  $P < 0.05$ .

## 2.2 骨密度与炎症标记物的相关性

通过骨密度(BMD) 与炎症标记物(NLR, hs-CRP)的相关性分析发现, 腰椎、股骨颈 BMD 值和 NLR 有显著相关性(分别  $r = 0.348, P < 0.001; r = 0.264, P = 0.04$ )。然而 hs-C 反应蛋白和腰椎和股骨颈 BMD 之间并没有显著相关性。

## 2.3 老年 2 型糖尿病合并骨质疏松症的危险因素分析

以老年 2 型糖尿病患者是否合并骨质疏松症为因变量, 以一般情况、生化指标和炎症标记物为自变量, 进行非条件 Logistic 回归分析, 用向后逐步法筛选变量, 最终变量年龄、性别、BMI、TG、NLR 进入回归方程( $P < 0.05$ ), 结果表明, 在老年 2 型糖尿病患者中, 年龄、女性、TG 和 NLR 是骨质疏松症的危险因素, 即随着年龄的增加, TG 水平和血清 NLR 水平的增加, 2

型糖尿病患者合并骨质疏松症的风险加大, 女性合并骨质疏松症的风险比男性要大, 见表 2。

表 2 老年 2 型糖尿病骨质疏松症可能的相关因素的多因素 Logistic 回归分析结果

Table 2 Multiple logistic regression analysis results of the possible factors of osteoporosis in elderly patients with type 2 diabetes mellitus

风险因子	OR	95% 可信区间	P 值
年龄 (岁)	1.048	1.038 - 1.078	< 0.001
性别 (男)	0.554	0.512 - 0.837	0.010
NLR	1.022	1.020 - 1.235	0.016
TG (mmol/L)	1.096	0.840 - 0.954	0.034

# 3 讨论

骨质疏松是一种老年病, DOP 是指糖尿病并发

骨量减少,骨组织显微结构受损,骨脆性增加,易发骨折的一种全身性代谢性骨病,大量研究表明T2DM是骨质疏松性骨折的危险因素,其发病机制复杂,可能与胰岛素绝对或相对不足、高血糖、氧化应激和炎症介质等关系密切。在糖尿病和胰岛素抵抗发病过程中,慢性炎症过程是主要的一个特征。同时多项研究<sup>[1-3]</sup>提示,炎症性疾病风湿性关节炎、炎症性肠病、系统性红斑狼疮、慢性阻塞性肺病等和骨质疏松症密切关系。在这些疾病中,炎症一方面导致原发病的产生,另一方面会影响骨骼系统,干扰骨代谢。另外,一些体外和啮齿动物研究<sup>[4,5]</sup>发现炎症标记如白细胞介素-1、白细胞介素-6、C反应蛋白、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平和BMD之间存在显著相关性。此外Barbour等最近的研究<sup>[6]</sup>表明,高浓度的炎症标记物与老年妇女髋部骨折风险增加有关。这些均提示炎症反应在骨质疏松中的重要性,并提示无论是炎症细胞还是炎症因子对骨代谢的影响主要是通过核转录因子- $\kappa$ B受体活化因子(Receptor activator of nuclear factor kappaB, RANK)/核转录因子- $\kappa$ B受体活化因子配体 Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand, RANKL/护骨素(osteoprotegerin, OPG),即(RANK/RANKL/OPG)途径发挥作用。

白细胞检测是传统的、简单的炎症指标,近年来对白细胞分类计数的研究越来越多。研究提示<sup>[7-10]</sup>NLR与溃疡性结肠炎、急性胰腺炎等炎性疾病、心血管疾病和肠癌和肺癌肿瘤密切相关。也有研究<sup>[7,8,10]</sup>证明NLR优于白细胞、中性粒细胞预测心血管患者和恶性肿瘤疾病的不良后果。同时Poubelle等人<sup>[11]</sup>研究发现RA患者的滑膜液中中性粒细胞表面有RANK表达,说明在炎症条件下中性粒细胞可以分泌RANK。Chakravarti等<sup>[12]</sup>报道人体血液中中性粒细胞的脂多糖上调膜有RANKL表达和中性粒细胞通过RANKL激活破骨细胞导致骨质流失。2013年Zeynel等<sup>[13]</sup>研究证明伴骨质疏松老年患者血清中的NLR要远高于无骨质疏松患者,NLR是一个预测骨质疏松的发生独立变量。但目前缺乏NLR和老年2型糖尿病骨质疏松症关系的研究,本研究通过评估老年2型糖尿病患者NLR水平变化,发现与骨质疏松组者相比,骨质疏松组NLR水平较高( $P < 0.05$ );相关性分析提示NLR水平与BMD值存在负相关;多因素Logistic回归分析提示NLR是一个预测老年2型糖尿病骨质疏松的独立变量之一。另外本研究证明年龄、性别、TG也是老年2型糖尿病骨质疏松的风险因素,而hs-CRP是非独立风险因素,糖尿病骨质疏松和的BMI水平无直接关系。我们假设老年糖尿病骨质疏松患者,中性粒细胞增加是通过激活破骨细胞RANKL的表

达导致骨的骨质疏松症,但此尚需进一步研究。

本研究首次报道了NLR与老年2型糖尿病骨质疏松性患者的显著相关性,NLR是骨质疏松的独立风险因素,指出在老年2型糖尿病患者中骨质流失和炎症相关性,阐述了骨质疏松症发病机理中炎症的作用和NLR贡献。期望能早期预防和发现老年糖尿病合并骨质疏松症,并积极给予干预措施,以减少骨质疏松骨折的发生,提高患者的生活质量。

## 【参 考 文 献】

- [1] Ginaldi L, Di Benedetto MC, De Martinis M. Osteoporosis, inflammation and ageing. *Immun Ageing*, 2005 Nov 4;2:14.
- [2] Jensen T, Klarlund M, Hansen M, et al. Connective tissue metabolism in patients with unclassified polyarthritis and early rheumatoid arthritis. Relationship to disease activity, bone mineral density, and radiographic outcome. *J Rheumatol.*, 2004 Sep;31(9):1698-1708.
- [3] Lacativa PG, Farias ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2010 Mar;54(2):123-132.
- [4] Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L, et al. T cell activation induces human osteoclast formation via receptor activator of nuclear factor kappaB ligand-dependent and-independent mechanisms. *J Bone Miner Res*. 2001 Feb;16(2):328-337.
- [5] Ferrari SL, Ahn-Luong L, Garnerio P, et al. Two promoter polymorphisms regulating interleukin-6 gene expression are associated with circulating levels of C-reactive protein and markers of bone resorption in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Jan;88(1):255-259.
- [6] Barbour KE, Boudreau R, Danielson ME, et al. Inflammatory markers and the risk of hip fracture: The Women's Health Initiative. *J Bone Miner Res*. 2012 May;27(5):1167-1176.
- [7] Azab B, Bhatt VR, Phookan J, et al. Usefulness of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality in breast cancer patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jan;19(1):217-224.
- [8] Cedrés S, Torrejon D, Martínez A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) as an indicator of poor prognosis in stage IV non-small cell lung cancer. *Clin Transl Oncol*. 2012 Nov;14(11):864-869.
- [9] Torun S, Tunc BD, Suvak B, et al. Assessment of neutrophil-lymphocyte ratio in ulcerative colitis: a promising marker in predicting disease severity. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*. 2012 Oct;36(5):491-497.
- [10] Gomez D, Farid S, Malik HZ, et al. (2008). Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic predictor after curative resection for hepatocellular carcinoma. *World J Surg*. 2008 Aug;32(8):1757-1762.
- [11] Poubelle PE, Chakravarti A, Fernandes MJ, et al. Differential expression of RANK, RANK-L, and osteoprotegerin by synovial fluid neutrophils from patients with rheumatoid arthritis and by healthy human blood neutrophils. *Arthritis Res Ther*. 2007;9(2):R25.
- [12] Chakravarti A, Raquil MA, Tessier P, Surface RANKL of Toll-like receptor 4-stimulated human neutrophils activates osteoclastic bone resorption. *Blood*. 2009 Aug 20;114(8):1633-1644.
- [13] Öztürk ZA, Yesil Y, Kuyumcu ME. Inverse relationship between neutrophil lymphocyte ratio (NLR) and bone mineral density (BMD) in elderly people. *Arch Gerontol Geriatr*. 2013 Jul-Aug;57(1):81-85.