DOI:10.16016/j.2097-0927.202404132

系统免疫炎症指数与2型糖尿病下肢血管病变的相关性研究

杨若梅,刘玉双,江 南,张和轩,周 晴,杨莉琴,李 强,杨 华,赵志钢,何洪波,祝之明,闫振成 400042
重庆,陆军特色医学中心高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所

[**摘要**] **目的** 探讨系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)与2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者下肢血管病变的关系。**方法** 采用横断面研究设计,收集2013年1月至2024年1月在我科诊治的390例T2DM患者资料,根据T2DM下肢血管病变诊断标准分为T2DM有下肢血管病变组($n=158$)和无下肢血管病变对照组($n=232$),分析2组之间的一般资料、实验室检查结果等差异。采用Spearman相关分析研究与T2DM下肢血管病变的相关因素。采用Row Mean Scores和Cochran-Armitage Trend检验研究SII与T2DM下肢血管病变的关系。采用多因素"向前:LR" Logistic回归分析研究T2DM下肢血管病变的危险因素。采用受试者工作特征曲线评估SII对T2DM下肢血管病变的诊断效能。**结果** 与无下肢血管病变的T2DM患者相比,T2DM下肢血管病变患者的年龄较大,总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)和SII水平较高,颈动脉血管病变的比例增加,未服用他汀类药物占比增加。下肢血管病变与SII/100($r=0.429$, $P<0.001$)、年龄($r=0.517$, $P<0.001$)、TC($r=0.161$, $P=0.001$)、LDL-C($r=0.117$, $P=0.021$)、颈动脉病变($r=0.101$, $P=0.047$)、未服用他汀类药物($r=0.266$, $P<0.001$)呈正相关。Logistic回归分析显示,SII、年龄、LDL-C、未服用他汀类药物是T2DM下肢血管病变的危险因素($P<0.01$)。SII联合年龄、LDL-C和未服用他汀类药物预测T2DM下肢血管病变的曲线下面积为0.896。**结论** SII不仅是T2DM下肢血管病变的危险因素,也是反映T2DM下肢血管病变的简便标志物,提示炎症反应对T2DM的下肢血管病变发生发展具有重要作用。

[**关键词**] 系统免疫炎症指数;2型糖尿病;下肢血管病变;相关性
[**中图法分类号**] R446.62; R543; R587.2 [**文献标志码**] A

Correlation between systemic immune-inflammation index and lower extremity vascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus

YANG Ruomei, LIU Yushuang, JIANG Nan, ZHANG Hexuan, ZHOU Qing, YANG Liqin, LI Qiang, YANG Hua, ZHAO Zhigang, HE Hongbo, ZHU Zhiming, YAN Zhencheng Department of Hypertension and Endocrinology, PLA Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Institute of Hypertension, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the relationship between systemic immune-inflammation index (SII) and lower extremity vascular disease in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A cross-sectional study was conducted on 390 T2DM patients admitted in our department from January 2013 to January 2024. According to the diagnostic criteria for lower extremity vascular disease in T2DM patients, they were divided into a lower extremity vascular disease group ($n=158$) and a control group ($n=232$). General data and results of laboratory tests were compared between the 2 groups. Spearman correlation analysis was

[**基金项目**] 国家自然科学基金面上项目(81870614),重庆市卫生适宜推广技术项目(2022jstg042)
[**通信作者**] 闫振成,E-mail: zhenchengyan2024@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

used to identify the related factors for lower extremity vascular diseases in T2DM patients. The correlation between SII and lower extremity vascular diseases in T2DM patients was analyzed using the Row Mean Scores and Cochran-Armitage Trend analysis. Multivariate logistic regression analysis was applied to identify the risk factors for lower limb vascular lesions in T2DM patients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted to evaluate the diagnostic efficacy of SII for lower extremity vascular disease in the patients. **Results** Compared with T2DM patients without lower extremity vascular disease, those with lower extremity vascular disease were older, had higher levels of total cholesterol (TC), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), SII, larger proportion of carotid vascular lesions, and increased proportion of no-taking statins. The lower extremity vascular disease in T2DM patients was positively correlated with SII/100 ($r=0.429$, $P<0.001$), age ($r=0.517$, $P<0.001$), TC ($r=0.161$, $P=0.001$), LDL-C ($r=0.117$, $P=0.021$), carotid artery lesions ($r=0.101$, $P=0.047$), no-taking statins ($r=0.266$, $P<0.001$). Logistic regression analysis showed that SII, age, LDL-C, and no-taking statins were the risk factors for lower extremity vascular lesions in T2DM patients ($P<0.01$). The area under the curve (AUC) value of SII combined with age, LDL-C, and no-taking statins in predicting lower extremity vascular disease in T2DM patients was 0.896. **Conclusion** SII is not only a risk factor, but also a simple marker for lower extremity vascular disease in T2DM patients, suggesting that inflammatory response plays an important role in the occurrence and development of lower extremity vascular disease in T2DM.

[**Key words**] systemic immune-inflammation index; type 2 diabetes mellitus; lower extremity vascular disease; correlation

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81870614) and the Project of Health Appropriate Promotion Technology of Chongqing (2022jstg042). Corresponding author: YAN Zhencheng, E-mail: zhenchengyan2024@tmmu.edu.cn

下肢血管病变是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的慢性并发症之一,主要表现为下肢远端缺血,不仅会导致下肢缺血性溃疡、坏疽和截肢,还会增加心血管事件和缺血性脑卒中的风险,危及患者生命[1-2]。慢性炎症被认为与T2DM的发生发展有关,多种炎症指标如中性粒细胞、淋巴细胞、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)可用于评估T2DM的病情和预后[3-4]。炎症指标比率,如中性粒细胞/淋巴细胞(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)和血小板/淋巴细胞(platelet to lymphocyte ratio, PLR)与T2DM下肢血管病变呈正相关,是评估这些T2DM患者临床结局的有价值指标[5]。近年来研究发现,系统免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)整合运用中性粒细胞、淋巴细胞和血小板3个指标,可更全面地反映机体的炎症和免疫状态,可能是一种新型炎症生物学标志物[6]。SII升高与人类心血管疾病发病风险的升高相关[7],增加人群的全因死亡率、心血管疾病死亡率和脑血管疾病死亡率[8],可用于预测胰腺癌、胃癌、子宫内膜癌等多种肿瘤的不良预后[9-11]。在糖尿病研究领域内,SII水平升高与T2DM周围神经病变、视网膜病变、糖尿病肾病和糖尿病足感染呈正相关[12-15]。但SII与T2DM下肢血管病变的关系未见报道。本文采用横断面研究,旨在探讨我国T2DM患者SII与下肢血管病变发生风险之间的关系,评价SII对T2DM下肢血管病变的诊断效能。本研究结果可为临床医生及早识别高危患者,及早进行患者救治提供理论基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取从2013年1月至2024年1月在我科诊治的T2DM患者390例为研究对象。T2DM的诊断参照糖尿病诊断标准[16]。纳入标准:①明确诊断为T2DM;②年龄18~80岁;③具有完整的住院病历资料。排除标准:①1型糖尿病、继发性糖尿病、严重肝肾功能损害、心功能Ⅲ级及以上者;②糖尿病急性并发症;③各种急慢性感染;④全身免疫性疾病;⑤血液系统疾病;⑥透析或肾移植;⑦恶性肿瘤;⑧甲状腺疾病;⑨大动脉炎;⑩血栓闭塞性脉管炎。糖尿病下肢血管病变诊断标准为[17]:①符合糖尿病诊断;②具有下肢动脉狭窄或闭塞的临床表现;③ABI $\leqslant$ 0.90;④影像学显示下肢动脉有狭窄或闭塞病变。根据以上标准,将研究对象分为T2DM有下肢血管病变组($n=158$)和无下肢血管病变组($n=232$)。依据SII的四分位数将研究对

象分为 4 组(Q1:SII≤485.66,Q2:485.66<SII≤836.20,Q3:836.20<SII≤1 315.00,Q4:SII>1 315.00)。本研究得到了中国人民解放军陆军特色医学中心伦理委员会的批准[医研伦审(2024)第 122 号]。

1.2 研究方法

本研究采用横断面研究方法。收集研究对象的一般资料,主要包括性别、年龄、身体质量指数(body mass index,BMI)、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、服用他汀类药物情况(住院前服药时间≥1 个月者计入服用他汀类药物组,用药时间<1 个月和未曾服用者计入未服用他汀类药物组[18])和合并症等;收集研究对象的实验室检查数据,主要包括踝肱指数(ankle brachial index,ABI)、中性粒细胞(neutrophil,NEUT)、淋巴细胞(lymphocyte,LYM)、血小板(platelet,PLT)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin,HbAlc)、总胆固醇(total cholesterol,TC)、甘油三脂(triglyceride,TG)、高密度脂蛋白胆固醇(high-density lipoprotein cholesterol,HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol,LDL-C)、前白蛋白、总蛋白、白蛋白、球蛋白、门冬氨酸氨基转移酶(aspartate aminotransferase,AST)、丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT)、尿酸、肌酐等。根据公式计算 SII,SII=PLT×NEUT/LYM。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 26 和 SAS 9 软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组之间的比较采用独立样本 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示,组间比较采用 *Mann-Whitney U* 检验;计数资料以 n(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;相关分析采用 Spearman 相关分析;有序分类变量和二分类变量之间的关联性分析采用 Row Mean Scores 和 Cochran-Armitage Trend 检验;回归分析采用多因素 Logistic 回归"向前:LR"法;交互效应森林图采用 R 语言 forestplot 包绘制;SII 对 T2DM 下肢血管病变的诊断效能采用受试者工作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线。以 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

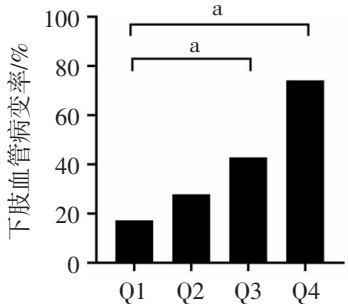
2 结果

2.1 研究人群的一般特征

本研究共纳入 390 例 T2DM 患者,其中有下肢血管病变者 158 例(40.51%)和无下肢血管病变者 232 例(59.49%)。两组人群在性别、BMI、SBP、DBP、糖尿病病程、HbA1c 等指标之间无统计学差异。与无下肢血管病变 T2DM 患者相比,有下肢血管病变 T2DM 患者的年龄较大,NEUT、PLT、TC、LDL-C 和 SII 水平较高,ABI、LYM 水平较低,合并颈动脉血管病变的比例增加,未服用他汀类药物占比增加,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表 1。

2.2 SII 与 T2DM 下肢血管病变的关系

相对于 SII Q1 患者,SII Q3 和 Q4 患者的下肢血管病变率逐渐增加($P<0.001$),见图 1。



a:$P<0.001$

图 1 基于 SII 四分位数的 T2DM 下肢血管病变率

Spearman 相关分析显示,下肢血管病变与 SII/100($r=0.429$, $P<0.001$)、年龄($r=0.517$, $P<0.001$)、TC($r=0.161$, $P=0.001$)、LDL-C($r=0.117$, $P=0.021$)、颈动脉病变($r=0.101$, $P=0.047$)、未服用他汀类药物($r=0.266$, $P<0.001$)呈正相关。Row Mean Scores 和 Cochran-Armitage Trend 分析显示 SII 与 T2DM 下肢血管病变呈正相关变化趋势,即随着 SII 增高,T2DM 下肢血管病变率呈升高趋势(Row Mean Scores:$\chi^2=74.073$, $P<0.001$;Cochran-Armitage Trend:$\chi^2=69.388$, $P<0.001$)。

以是否发生下肢血管病变为应变量,以 SII/100、年龄、TC、LDL-C、是否合并颈动脉血管病变、是否服用他汀类药物(未服用他汀药物者赋值为 1,服用他汀类药物者赋值为 0)为自变量,进行多因素"向前:LR"Logistic 回归分析。结果显示,SII、年龄、LDL-C、未服用他汀类药物是 T2DM 下肢血管病变的危险因素($P<0.01$)。接着,本研究调整了年龄、性别、LDL-C、是否服用他汀类药物的变量后发现,相比于 SII Q1 患者,SII Q3 和 Q4 患者发生下肢血管病变的风险分别增加 2.658 倍(*OR*:2.658,95% *CI*:1.249~5.655,$P=0.011$)和 11.660 倍(*OR*:11.660,95% *CI*:5.272~25.789,$P<0.001$),见表 2。

表 1 研究人群的一般特征[n(%),$\bar{x}\pm s$,$M(Q_1,Q_3)$]

指标	无下肢血管病变组(n=232)	有下肢血管病变组(n=158)	$t/z/\chi^2$	P
男性	163(70.26)	96(60.76)	3.802	0.051
年龄/岁	60.05±12.79	73.05±9.43	−11.543	<0.001
BMI/(kg/m^2)	24.12±3.38	24.01±4.59	0.255	0.799
病程/年	10(5,18)	10(3,17)	−1.282	0.200
吸烟史	125(53.88)	71(44.94)	3.007	0.083
饮酒史	106(45.69)	62(39.24)	1.594	0.451
高血压	149(64.22)	102(64.56)	0.005	0.946
冠心病	62(26.72)	32(20.25)	2.151	0.142
糖尿病神经病变	173(74.57)	121(76.58)	0.205	0.650
颈动脉血管病变	134(57.76)	107(67.72)	3.952	0.047
脑血管病变	43(18.53)	25(15.82)	0.480	0.488
SBP/mmHg	136.10±24.77	138.67±22.30	−1.048	0.295
DBP/mmHg	73.51±16.29	74.85±14.22	−0.840	0.402
未服用他汀类药物	55(23.71)	78(49.37)	27.539	<0.001
ABI(左)	1.13±0.09	0.69±0.26	20.328	<0.001
ABI(右)	1.15±0.10	0.74±0.23	20.248	<0.001
NEUT	5.08(3.69,7.07)	6.93(5.17,9.28)	−6.629	<0.001
LYM	1.58±0.57	1.43±0.53	2.596	0.010
PLT	188.50(148.00,236.75)	243.50(175.75,312.25)	−5.675	<0.001
HbA1c/%	9.50±2.41	9.45±2.50	0.104	0.917
TC/(mmol/L)	3.91±1.36	4.40±1.62	−3.253	0.001
TG/(mmol/L)	1.23(0.98,1.67)	1.29(0.94,1.91)	−1.161	0.246
HDL-C/(mmol/L)	1.15±0.41	1.11±0.31	0.919	0.359
LDL-C/(mmol/L)	2.44±0.87	2.73±1.09	−2.778	0.006
前白蛋白/(g/L)	167.60(136.40,203.03)	174.10(108.53,227.33)	−0.035	0.972
总蛋白/(g/L)	64.38±7.02	63.54±7.23	1.115	0.266
白蛋白/(g/L)	36.54±6.01	35.38±5.86	1.884	0.060
球蛋白/(g/L)	27.79±7.67	28.34±6.76	−7.080	0.479
AST/(U/L)	17.45(13.88,24.93)	17.90(14.30,23.00)	−0.439	0.661
ALT/(U/L)	14.50(9.95,23.05)	15.00(11.60,21.40)	−0.839	0.402
尿酸/(μmol/L)	310.60(226.85,383.75)	311.30(251.95,387.03)	−0.395	0.693
肌酐/(μmol/L)	79.05(59.20,109.63)	76.05(58.53,103.08)	−0.547	0.585
SII	665.98(426.88,1 008.63)	1 189.78(714.52,2 033.38)	−8.316	<0.001

表 2 Logistic 回归分析 T2DM 下肢血管病变的因素

自变量	回归系数	标准误	Wald χ^2	P	OR	95% CI
SII/100	0.139	0.024	32.579	<0.001	1.150	1.096~1.206
SII Q1(参照)	-	-	-	-	-	-
SII Q2	0.391	0.401	0.951	0.329	1.478	0.674~3.240
SII Q3	0.977	0.385	6.434	0.011	2.658	1.249~5.655
SII Q4	2.456	0.405	36.779	<0.001	11.660	5.272~25.789
年龄	0.123	0.015	64.305	<0.001	1.131	1.097~1.165
LDL-C	0.453	0.156	8.451	0.004	1.572	1.159~2.134
未服用他汀类药物	1.589	0.314	25.618	<0.001	4.898	2.647~9.063

交互作用分析显示,性别、年龄、LDL-C、是否服用他汀类药物对 SII/100 与 T2DM 下肢血管病变的相关性不存在交互作用(P for interaction>0.05),见图 2。

2.3 SII 评估 T2DM 下肢血管病变的 ROC 曲线分析

ROC 曲线分析显示,SII 预测 T2DM 下肢血管病变的曲线下面积(area under the curve, AUC)为 0.753,灵敏度为 73.20%,特异度为 65.10%;联合年龄、LDL-C

和未服用他汀类药物指标后,SII 预测 T2DM 下肢血管病变的 AUC 为 0.896,灵敏度为 76.90%,特异度为 88.30%,见图 3。

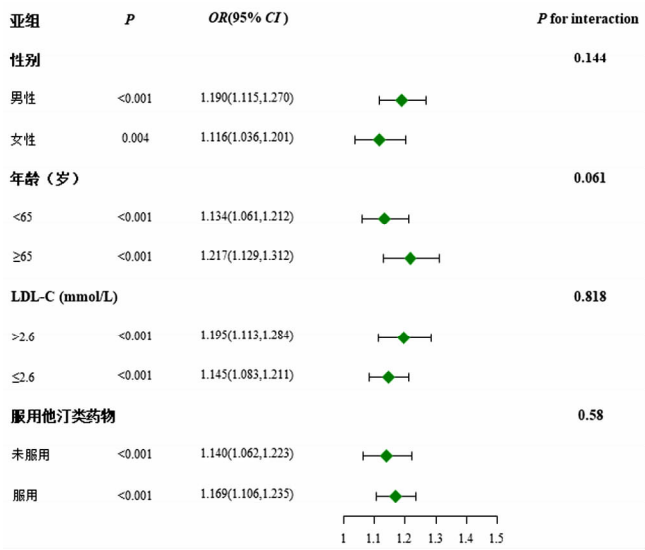


图 2 SII 与 T2DM 下肢血管病变的亚组与交互作用分析

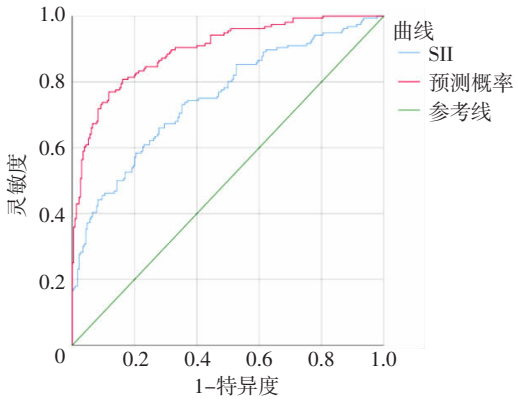


图 3 ROC 曲线评估 SII 对 T2DM 下肢血管病变的诊断效能

3 讨论

下肢动脉病变是 T2DM 常见的血管病变之一,主要病因是动脉粥样硬化[16]。目前研究发现,动脉粥样硬化是一种涉及糖脂代谢异常、炎症细胞浸润、细胞因子分泌等过程的慢性疾病[19]。高血糖可通过糖基化代谢终产物,引起血管内皮功能障碍、斑块形成和炎症,加重 T2DM 血管并发症的进展[20]。最近研究发现,中性粒细胞、淋巴细胞和血小板参与血管并发症的进展:中性粒细胞分泌的炎症介质可引起血管壁通透性增加[21];Th1 淋巴细胞和自然杀伤 T 细胞具有促动脉粥样硬化作用,而 Treg 细胞具有抗动脉粥样硬化功能[21];活化血小板分泌的趋化因子可以启动或促进血管损伤部位的炎症反应,募集中性粒细胞、单核细胞或淋巴细胞等[22]。SII 整合了中性粒细胞、淋巴细胞和血小板 3 种指标,计算简单、成本低、重复性好、临床容易推广,比单一指标或 2 种指标比值更能全面地反映机体的炎症状态[6]。SII 在诊断冠心病和预测冠状动脉狭窄程度方面比 NLR, PLR, CRP 等炎症指标具有更高价值[6]。相对于 NLR, PLR, 单核细胞/高密度脂蛋白比值(monocyte to high-density lipoprotein cholesterol ratio, MHR),SII 对脑静脉血栓形成的预测作用最强[23]。SII 也可较好地评价肿瘤患者免疫治疗的效果与预后。例如,在晚期非小细胞肺癌中,低 SII 水平的肺癌患者在接受纳武单抗治疗后具有更长的总生存期和无进展生存期[24]。本研究发现,T2DM 下肢血管病变患者的 SII 水平较高,处于较高 SII 四分位数的 T2DM 患者发生下肢血管病变的比率增加,说明 SII 是反映 T2DM 下肢血管病变发生的相关指标。

最近研究发现,SII 水平较高的 T2DM 患者的年龄较大;在≤65 岁的 T2DM 患者中,SII 与糖尿病视网膜病变的患病率呈正相关[12]。本研究也发现 T2DM 下肢血管病变患者的年龄偏大;同时高龄是 T2DM 下肢血管病变的独立危险因素。这提示高龄伴 SII 增高的 T2DM 患者是发生下肢血管病变的高危人群,在这些人群中应该特别注重下肢血管病变的筛查和检测。

血脂异常和炎症可促进 T2DM 的血管斑块形成,在血管动脉粥样硬化的发生发展中共同扮演着重要角色[25]。有学者研究发现,SII 水平与高脂血症之间可能存在倒“U”形关系,SII 临界值为 479.15,即当 SII 低于 479.15 时,SII 是高脂血症的独立危险因素[26]。高 TG 血症和高 TC 血症患者具有较高水平的炎症标志物(例如 SII, MHR, NLR);高 LDL-C 和低 HDL-C 患者 SII 水平升高,说明血脂代谢异常的患者体内炎症反应明显,可能协同导致血管病变的发生[27]。在本研究中,我们发现 T2DM 下肢血管病变患者体内不仅 SII 水平升高,TC、LDL-C 水平也升高,颈动脉血管病变的比例增加,未服用他汀类药物者增多,说明这些 T2DM 下肢血管病变患者体内存在血脂代谢紊乱和炎症。这一结果提示,对 T2DM 患者改善血脂、强化抗炎治疗可能有助于改善下肢血管病变的预后。

我国 T2DM 下肢动脉病变筛查研究显示,性别(男性)是我国 T2DM 发生下肢血管疾病的高风险因素[28]。但是,在本研究中,性别未被纳入到回归模型,可能跟入组人群的偏倚有关。此外,本研究人群的总蛋白、白蛋白水平偏低,原因可能为研究人群的平均糖

尿病病程达 10 年之久,存在长期的营养代谢消耗,暂未发现总蛋白、白蛋白与 SII 的相关性。

本研究进一步探讨 SII 对 T2DM 下肢血管病变的诊断效能。ROC 曲线分析显示,单纯采用 SII 对 T2DM 下肢血管病变诊断的效能偏低。而本研究发现年龄、LDL-C 和未服用他汀类药物是 T2DM 下肢血管病变的危险因素。在临床实践中,年龄、LDL-C 和是否服用他汀类药物的指标比较容易获得,比目前采用的血管动脉检测、增强血管 CT 等检查方法更加便宜、快捷。在本研究中,SII 联合年龄、LDL-C 和未服用他汀类药物的 ROC 曲线可提高 T2DM 下肢血管病变的诊断效能。以上结果提示对于高龄、血脂代谢异常的 T2DM 患者,SII 是预测 T2DM 下肢血管病变的简便标志物。

本研究的不足之处有:①本研究是单中心横断面研究,不能确定 SII 与 T2DM 下肢血管病变的因果关系,需要大样本、多中心、前瞻性研究来证实结论;②本研究人群主要采集于住院的中老年 T2DM 患者,这些患者可能病情复杂,合并症也较多,可能存在一定的偏倚;③SII 与其他炎症指标如 CRP、降钙素原、白介素 6 的联合诊断应用,将在后续研究中进一步探索。

综上所述,SII 与 T2DM 下肢血管病变的发生风险呈正相关,SII 不仅是 T2DM 下肢血管病变的危险因素,也是预测 T2DM 下肢血管病变的简便标志物。这提示在临床实践中,对于高龄、血脂代谢异常的 T2DM 患者,需加强 ABI 检测,关注 SII 的异常改变,以早期诊断下肢血管病变。强化、长期调脂治疗和抗炎治疗可能是 T2DM 下肢血管病变患者有前景的治疗方式。

参考文献:

[1] HANG X C, YU X H, FAN S Y. Lower extremity arterial plaque in patients with type 2 diabetes mellitus: a cross-sectional study of 25-(OH)D_3 and other risk factors[J]. J Diabetes Complicat, 2024, 38(1): 108665. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2023.108665.

[2] CRIQUI M H, MATSUSHITA K, ABOYANS V, *et al*. Lower extremity peripheral artery disease: contemporary epidemiology, management gaps, and future directions: a scientific statement from the American Heart Association[J]. Circulation, 2021, 144(9): e171-e191. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001005.

[3] ZHU Y, XU M D, LI J N, *et al*. Peripheral white blood cell subtypes and the development/progression of diabetic macular edema in type 2 diabetic patients: a comparative study[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(9): 2887-2896. DOI: 10.21037/apm-22-962.

[4] LAINAMPETCH J, PANPRATHIP P, PHOSAT C, *et al*. Association of tumor necrosis factor alpha, interleukin 6, and C-reactive protein with the risk of developing type 2 diabetes: a retrospective cohort study of rural *Thais*[J]. J Diabetes Res, 2019, 2019: 9051929. DOI: 10.1155/2019/9051929.

[5] LIU N N, SHENG J L, PAN T R, *et al*. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio are associated with lower extremity vascular lesions in Chinese patients with type 2 diabetes[J]. Clin Lab, 2019, 65(3). DOI: 10.7754/Clin.Lab.2018.180804.

[6] LIU Y H, YE T, CHEN L, *et al*. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease[J]. Coron Artery Dis, 2021, 32(8): 715-720. DOI: 10.1097/MCA.0000000000001037.

[7] YE Z, HU T Y, WANG J, *et al*. Systemic immune-inflammation index as a potential biomarker of cardiovascular diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Cardiovasc Med, 2022, 9: 933913. DOI: 10.3389/fcvm.2022.933913.

[8] WANG H, NIE H Y, BU G, *et al*. Systemic immune-inflammation index (SII) and the risk of all-cause, cardiovascular, and cardio-cerebrovascular mortality in the general population[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 575. DOI: 10.1186/s40001-023-01529-1.

[9] CHEN Q, REN S Q, CUI S P, *et al*. Prognostic and recurrent significance of SII in patients with pancreatic head cancer undergoing pancreaticoduodenectomy[J]. Front Oncol, 2023, 13: 1122811. DOI: 10.3389/fonc.2023.1122811.

[10] HE K, SI L X, PAN X H, *et al*. Preoperative systemic immune-inflammation index (SII) as a superior predictor of long-term survival outcome in patients with stage I-II gastric cancer after radical surgery[J]. Front Oncol, 2022, 12: 829689. DOI: 10.3389/fonc.2022.829689.

[11] HUANG Y H, CHEN Y, ZHU Y, *et al*. Postoperative systemic immune-inflammation index (SII): a superior prognostic factor of endometrial cancer[J]. Front Surg, 2021, 8: 704235. DOI: 10.3389/fsurg.2021.704235.

[12] LI J, ZHANG X, ZHANG Y, *et al*. Increased systemic immune-inflammation index was associated with type 2 diabetic peripheral neuropathy: a cross-sectional study in the Chinese population[J]. J Inflamm Res, 2023, 16: 6039-6053. DOI: 10.2147/JIR.S433843.

[13] ÖZATA GÜNDO□DU K, DO□AN E, ÇELIK E, *et al*. Serum inflammatory marker levels in serous macular detachment secondary to diabetic macular edema[J]. Eur J Ophthalmol, 2022, 32(6): 3637-3643. DOI: 10.1177/11206721221083465.

[14] GUO W C, SONG Y C, SUN Y, *et al*. Systemic immune-inflammation index is associated with diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: evidence from NHANES 2011-2018[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 1071465. DOI: 10.3389/fendo.2022.1071465.

[15] OZER BALIN S, OZCAN E C, UĞUR K. A new inflammatory marker of clinical and diagnostic importance in diabetic foot infection: systemic immune-inflammationindex[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2022, 15347346221130817. DOI: 10.1177/15347346221130817.

[16] 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2020年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
Chinese Diabetes Society of Chinese Medical Association. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2021, 13(4): 315-409. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.

[17] 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)(Ⅱ)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(3): 161-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005.
Chinese Diabetes Society of Chinese Medical Association, Chinese Society of Infectious Diseases of Chinese Medical Association, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration of Chinese Medical Association. Chinese guideline on prevention and management of diabetic foot (2019 edition)(Ⅱ)[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2019, 11(3): 161-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005.

[18] SEVER P S, POULTER N R, DAHLÖF B, *et al*. Different time course for prevention of coronary and stroke events by atorvastatin in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid-Lowering Arm (ASCOT-LLA)[J]. Am J Cardiol, 2005, 96(5A): 39F-44F. DOI: 10.1016/j.amjcard.2005.06.025.

[19] SAIGUSA R, WINKELS H, LEY K. T cell subsets and functions in atherosclerosis[J]. Nat RevCardiol, 2020, 17(7): 387-401. DOI: 10.1038/s41569-020-0352-5.

[20] GOLDIN A, BECKMAN J A, SCHMIDT A M, *et al*. Advanced glycation end products: sparking the development of diabetic vascular injury[J]. Circulation, 2006, 114(6): 597-605. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.621854.

[21] LIU X B, WANG Y Y, BAUER A T, *et al*. Neutrophils activated by membrane attack complexes increase the permeability of melanoma blood vessels[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2022, 119(33): e2122716119. DOI: 10.1073/pnas.2122716119.

[22] BAKOGIANNIS C, SACHSE M, STAMATELOPOULOS K, *et al*. Platelet-derived chemokines in inflammation and atherosclerosis[J]. Cytokine, 2019, 122: 154157. DOI: 10.1016/j.cyto.2017.09.013.

[23] ZHANG X, DING R, LI H, *et al*. An association between inflammation and cerebral venous thrombosis: a retrospective study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(11): 106084. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.106084.

[24] LIU J J, LI S, ZHANG S, *et al*. Systemic immune-inflammation index, neutrophil-to-lymphocyte ratio, platelet-to-lymphocyte ratio can predict clinical outcomes in patients with metastatic non-small-cell lung cancer treated with nivolumab[J]. J Clin Lab Anal, 2019, 33(8): e22964. DOI: 10.1002/jcla.22964.

[25] CHAKRABORTY S, VERMA A, GARG R, *et al*. Cardiometabolic risk factors associated with type 2 diabetes mellitus: a mechanistic insight[J]. Clin Med Insights Endocrinol Diabetes, 2023, 16: 11795514231220780. DOI: 10.1177/11795514231220780.

[26] MAHEMUTI N, JING X Y, ZHANG N J, *et al*. Association between systemic immunity-inflammation index and hyperlipidemia: a population-based study from the NHANES (2015-2020)[J]. Nutrients, 2023, 15(5): 1177. DOI: 10.3390/nu15051177.

[27] WANG P B, GUO X F, ZHOU Y, *et al*. Monocyte-to-high-density lipoprotein ratio and systemic inflammation response index are associated with the risk of metabolic disorders and cardiovascular diseases in general rural population[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 944991. DOI: 10.3389/fendo.2022.944991.

[28] 张晓梅,许樟荣,冉兴无,等. 中国2型糖尿病下肢动脉病变的筛查研究:China-DiaLEAD研究临床意义与结果解读[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(11): 870-873. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200731-00473.
ZHANG X M, XU Z R, RAN X W, *et al*. Screening study of lower extremity arterial disease in type 2 diabetes mellitus in China: clinical significance and result interpretation of China-DiaLEAD study[J]. Chin J Diabetes Mellitus, 2020, 12(11): 870-873. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20200731-00473.

(收稿:2024-04-28;修回:2024-08-01)
(编辑 刘秋池)