

单核细胞/淋巴细胞比值与糖尿病足患者下肢动脉病变的相关性研究

何雨,雷小添,冷蔚玲,张星,梁自文

(陆军军医大学第一附属医院内分泌科,重庆 400038)

【摘要】目的:探讨单核细胞/淋巴细胞比值(monocytes to lymphocytes ratio,MLR)与糖尿病足患者下肢动脉病变(lower extremity arterial disease,LEAD)的相关性。**方法:**选取2020年4月至2023年4月于陆军军医大学第一附属医院住院治疗的2型糖尿病足患者243例,分为下肢动脉病变组(LEAD,n=103)和非下肢动脉病变组(non-lower extremity arterial disease,NLEAD,n=140),分析MLR与LEAD的相关性。**结果:**LEAD组MLR显著高于NLEAD组[0.46(0.29,0.63) vs. 0.38(0.26,0.58)(P<0.05)]。logistic回归分析结果显示,MLR、年龄、胆固醇、血肌酐是糖尿病足患者发生下肢血管病变的影响因素(P<0.05)。受试者工作特征曲线分析表明,MLR预测糖尿病足患者下肢血管病变的最佳切点为0.34,敏感度和特异度分别为69.9%和46.4%。**结论:**MLR与2型糖尿病足患者LEAD的发生相关。

【关键词】单核细胞/淋巴细胞比值;2型糖尿病;糖尿病足;下肢动脉病变

【中图分类号】R587.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2023-05-30

Relationship between monocyte-to-lymphocyte ratio and lower extremity arterial disease in patients with diabetic foot disease

He Yu, Lei Xiaotian, Leng Weiling, Zhang Xing, Liang Ziwen

(Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Army Medical University)

【Abstract】**Objective:** To evaluate the relationship between the monocyte-to-lymphocyte ratio (MLR) and lower extremity arterial disease (LEAD) in patients with diabetic foot disease. **Methods:** We included a total of 243 patients with type 2 diabetic foot problems hospitalized in The First Affiliated Hospital of Army Medical University from April 2020 to April 2023. They were divided into LEAD group ($n=103$) and non-LEAD group ($n=140$) to analyze the relationship between MLR and LEAD. **Results:** The MLR in the LEAD group was significantly higher than that in the non-LEAD group (0.46[0.29,0.63] vs. 0.38[0.26,0.58], $P<0.05$). The logistic regression analysis showed that MLR, age, serum cholesterol, and serum creatinine were risk factors for LEAD in patients with diabetic foot disease ($P<0.05$). The receiver operating characteristic curve analysis showed that the optimal cut-off point for MLR predicting lower extremity arterial disease in patients with diabetic foot problems was 0.34, with sensitivity and specificity being 69.9% and 46.4%, respectively. **Conclusion:** MLR is associated with the development of LEAD in patients with type 2 diabetic foot disease.

【Key words】monocyte-to-lymphocyte ratio; type 2 diabetes; diabetic foot; lower extremity arterial disease

我国糖尿病的发病率呈逐年上升的趋势,根据2015年至2017年的流行病学调查,18岁及以上人群糖尿病的发病率已高达11.2%^[1]。糖尿病常合并多种并发症,糖尿病足则是最严重的并发症之一,

作者介绍:何雨,Email:282869012@qq.com,

研究方向:糖尿病及其并发症的防治。

通信作者:梁自文,Email:ziwenliang99@163.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号:81670711)。

优先出版:<https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20231007.1606.009>

(2023-10-09)

以高复发率,高致死率,高致残率为主要特点,严重影响患者生活质量和预期寿命。外周动脉病变在糖尿病足中起核心作用^[2],而下肢动脉病变(lower extremity arterial disease,LEAD)是糖尿病患者外周动脉病变中常见的一种,研究显示我国50岁以上2型糖尿病患者中LEAD的患病率为21.2%^[3]。糖尿病患者易出现全身血管病变,目前普遍认为糖尿病患者血管病变与慢性低烈度炎症反应相关^[4],在血管病变的发生发展过程中,大量炎症因子参与其中^[5]。大

部分LEAD患者因为早期没有症状而忽略了对血管的重视和评估,从而错过了早期干预的时机。因此,寻找有助于早期识别糖尿病LEAD的相关炎症因子或指标则非常重要。

近年来中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte, NLR)、血小板/淋巴细胞比值(platelet to lymphocyte, PLR)、单核细胞/淋巴细胞比值(monocytes to lymphocytes ratio, MLR)成为了新兴的炎症标志物,NLR、PLR、MLR均能反应机体的炎症情况,已有研究显示其与冠状动脉病变^[6]、急性缺血性脑卒中^[7]、糖尿病血管并发症^[8,9]相关,但是目前NLR、PLR、MLR与2型糖尿病足患者LEAD之间的相关性研究较少。因此本文拟研究炎症指标NLR、PLR、MLR与2型糖尿病足患者LEAD的相关性,为LEAD的评估提供新的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性选取2020年4月至2023年4月于陆军军医大学第一附属医院住院治疗的2型糖尿病足患者243例。本回顾性研究属于国家自然基金研究项目的延伸,得到了陆军军医大学第一附属医院医学伦理委员会的批准(伦理号AMUWEC20226034)。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:符合1999年世界卫生组织糖尿病诊断标准,糖尿病足诊断标准:糖尿病患者因糖尿病所致的下肢远端神经病变和/或不同程度的血管病变导致的足部溃疡和/或深层组织破坏,伴或不伴感染^[10]。排除标准:1型糖尿病、特殊类型糖尿病、合并急性并发症(包括糖尿病酮症酸中毒、高渗性昏迷、乳酸酸中毒等)、合并其他感染、严重肝功能不全、非糖尿病肾病引起的肾功能不全、血液系统疾病、免疫系统疾病、恶性肿瘤、妊娠及哺乳期等患者。

1.3 分组

根据有无下肢血管病变分为下肢动脉病变组(LEAD, n=103)和非下肢动脉病变组(NLEAD, n=140)。其中LEAD患者按踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)结果分组,ABI<0.40为重度狭窄,0.40<ABI≤0.90为轻-中度狭窄,分为重度狭窄组(n=17),轻-中度狭窄组(n=86)。糖尿病LEAD诊断标准:1)符合糖尿病诊断;2)下肢动脉狭窄或闭塞的临床表现;3)如果患者静息ABI≤0.90,无论患者有无下肢不适的症状;4)运动时出现下肢不适且静息ABI≥0.90的患者,如踏车平板试验后ABI下降15%~20%或影像学提示血管存在狭窄;5)患者超声多普勒、CTA、MRA和DSA检查下肢动脉有狭窄或闭塞病变;6)如果患者静息ABI<0.40或踝动脉压

<50 mmHg或趾动脉压<30 mmHg,诊断为严重肢体缺血(critical limb ischemia, CLI)^[10]。

1.4 数据收集

收集各组患者一般情况包括性别、年龄、糖尿病病程、足病病程、足病分级(Wagner分级法)、ABI,生化指标包括中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、降钙素原(procyclitin, PCT)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(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)、尿素氮(urea nitrogen, Urea)、血肌酐(serum creatinine, Scr)、尿酸(uric acid, UA)、肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)。通过计算得出NLR、PLR、MLR。

1.5 统计学处理

应用SPSS 25统计学软件对数据进行统计分析,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用t检验;不符合正态分布的计量资料以中位数(四分位数间距)[$M(Q_1, Q_3)$]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。行相关性分析明确糖尿病足患者NLR、PLR、MLR与各指标的相关性,因大部分数据呈非正态分布,故选用Spearman相关分析。logistic回归分析2型糖尿病患者LEAD的危险因素。采用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线获得PLR、NLR、MLR分析糖尿病足患者下肢动脉病变的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结 果

2.1 下肢动脉病变组与非下肢动脉组一般资料与生化资料的比较

本研究共纳入243例患者,其中LEAD组103例,NLEAD组140例。LEAD组年龄、糖尿病病程、足病病程、NLR、MLR、Urea、Scr水平高于NLEAD组,且差异有统计学意义($P<0.05$),LEAD组HbA1c、eGFR水平低于NLEAD组,且差异有统计学意义($P<0.05$)。两组在性别、PCT、CRP、PLR、FBG、UA、TG、TC、HDL-C、LDL-C无统计学差异($P>0.05$),见表1。

2.2 LEAD组患者动脉病变严重程度与NLR、PLR、MLR的比较

LEAD组根据血管病变程度分为两组,组间采用Mann-Whitney U检验,显示两组NLR、PLR、MLR差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。

2.3 LEAD组患者NLR、PLR、MLR分组的预后的比较

LEAD组患者截肢及未愈32例,好转及愈合71例,为明确NLR、PLR、MLR对糖尿病足LEAD患者预后情况的影响,

表 1 LEAD、NLEAD 组患者一般资料与生化资料比较

项目	LEAD 组 (n=103)	NLEAD 组 (n=140)	Z/χ ² /t 值	P 值
性别/男/女	70/33	106/34	1.786	0.181
年龄/岁	73(64,79)	57(53,67)	-7.526	0.000
糖尿病病程/月	167.79 ± 110.28	128.01 ± 80.70	3.100	0.002
足病病程/月	2(0.7,4)	1(0.5,2)	-2.906	0.004
PCT/(mg·L ⁻¹)	0.07(0.05,0.21)	0.06(0.05,0.18)	-0.830	0.406
CRP/(mg·L ⁻¹)	25.25(7.05,101.07)	16.25(3.75,77.32)	-1.427	0.153
NLR	4.10(2.80,6.86)	3.46(2.13,5.58)	-2.091	0.037
PLR	182.81(126.81,256.04)	173.59(118.11,241.06)	-0.787	0.431
MLR	0.46(0.29,0.63)	0.38(0.26,0.58)	-1.965	0.049
HbA1c/%	8.3(7.1,9.4)	9.1(7.6,10.6)	-3.206	0.001
FBG/(mmol·L ⁻¹)	8.32(6.38,11.79)	8.91(6.90,12.70)	-1.557	0.120
Ser/(μmol·L ⁻¹)	95.40(72.80,143.30)	78.95(60.75,105.65)	-3.237	0.001
Urea/(mmol·L ⁻¹)	8.58(5.28,11.38)	6.93(5.11,8.85)	-2.604	0.009
UA/(μmol·L ⁻¹)	337(264,428)	310(251,413)	-1.512	0.131
eGFR/(mL·min·1.73 m ⁻²)	62.86(40.73,86.17)	83.99(58.83,105.70)	-4.161	0.000
TG/(mmol/L ⁻¹)	1.38(1.05,1.78)	1.26(0.98,1.90)	-0.920	0.357
TC/(mmol·L ⁻¹)	4.31 ± 1.56	4.06 ± 1.19	1.353	0.178
HDL-C/(mmol·L ⁻¹)	0.95(0.71,1.14)	0.95(0.77,1.17)	-0.595	0.552
LDL-C/(mmol·L ⁻¹)	2.72 ± 1.04	2.57 ± 0.85	1.235	0.218

表 2 LEAD 组动脉病变严重程度分组资料比较

项目	重度狭窄组(n=17)	轻-中度狭窄组(n=86)	Z 值	P 值
NLR	4.00(2.79,7.39)	4.13(2.84,6.22)	-0.662	0.508
PLR	186.66(134.02,296.97)	180.34(89.41,251.68)	-0.542	0.588
MLR	0.50(0.26,0.78)	0.45(0.22,0.63)	-0.373	0.709

分别根据 NLR、PLR、MLR 中位数将 LEAD 组分为两组, 统计各组预后情况, 组间比较采用 χ^2 检验, 显示 NLR 组差异有统计学意义($P<0.05$), PLR 组及 MLR 组差异无统计学意义($P>0.05$), 见表 3, 进一步行 logistic 回归分析后显示 NLR 并非不良预后的独立危险因素。

表 3 LEAD 组 NLR、PLR、MLR 分组及预后情况比较

分组	好转及愈合 (人)	截肢及未愈 (人)	χ^2 值	P 值
NLR≤4.10(n=51)	40	11	4.257	0.039
NLR>4.10(n=52)	31	21		
PLR≤182.81(n=52)	40	12	3.131	0.077
PLR>182.81(n=51)	31	20		
MLR≤0.46(n=51)	38	13	1.468	0.226
MLR>0.46(n=52)	33	19		

2.4 Spearman 相关性分析糖尿病足患者 NLR、PLR、MLR 与各指标的相关性

Spearman 相关分析显示, 糖尿病足患者 NLR 与 PCT、CRP、FBG 呈正相关, NLR 与 UA、TC、HDL-C、LDL-C 呈负相

关。PLR 与 PCT、CRP、FBG 呈正相关, PLR 与 UA、HDL-C 呈负相关。MLR 与 PCT、CRP、FBG 呈正相关, MLR 与 UA、TC、HDL-C、LDL-C 呈负相关, 见表 4。

2.5 下肢动脉病变影响因素的二元 logistic 回归分析

以有无下肢动脉病变为因变量, 以单因素相关分析有统计学意义的年龄、糖尿病病程、NLR、MLR、HbA1c、TC、Urea、Scr、eGFR 为自变量, 行多因素二元 logistic 回归分析, 校正混杂因素后分析得出 MLR、TC、Scr、年龄是糖尿病足患者发生下肢动脉病变的独立危险因素($P<0.05$), MLR 每增加 1 个单位, 糖尿病足患者发生下肢动脉病变的风险增加 4.124 倍, 见表 5。

2.6 ROC 曲线分析

NLEAD 组 MLR 明显低于 LEAD 组, 行回归分析后得出 MLR 是 LEAD 的独立危险因素, 为了探索两者之间的联系, 进一步行 ROC 分析。以 MLR 做 ROC 曲线时的曲线下面积(AUC)为 0.574, $P=0.049$, 表示 MLR 对 LEAD 有预测价值, 敏感度和特异度分别为 69.9% 和 46.4%, 约登指数 0.163, MLR 预测 LEAD 的最佳切点为 0.34, 见图 1。

表 4 Spearman 相关性分析 NLR、PLR、MLR 与各指标的相关性(r)

项目	年龄	糖尿病病程	足病病程	PCT	CRP	NLR	PLR	MLR	HbA1c
NLR									
r 值	0.068	0.087	-0.066	0.531	0.658	-	0.713	0.822	0.083
P 值	0.292	0.178	0.307	0.000	0.000	-	0.000	0.000	0.199
PLR									
r 值	0.013	-0.024	0.039	0.327	0.402	0.713	-	0.635	0.091
P 值	0.835	0.711	0.544	0.000	0.000	0.000	-	0.000	0.160
MLR									
r 值	0.153	0.118	-0.097	0.487	0.584	0.822	0.635	-	0.016
P 值	0.017	0.066	0.130	0.000	0.000	0.000	0.000	-	0.804
项目	FBG	Scr	Urea	UA	eGFR	TG	TC	HDL-C	LDL-C
NLR									
r 值	0.248	0.014	0.044	-0.279	-0.002	-0.044	-0.224	-0.379	-0.206
P 值	0.000	0.826	0.494	0.000	0.981	0.501	0.001	0.000	0.002
PLR									
r 值	0.187	-0.041	-0.049	-0.300	0.043	-0.609	-0.117	-0.289	-0.115
P 值	0.003	0.529	0.446	0.000	0.506	0.292	0.073	0.000	0.079
MLR									
r 值	0.142	0.020	-0.028	-0.287	0.004	-0.041	-0.241	-0.354	-0.212
P 值	0.027	0.761	0.665	0.000	0.945	0.529	0.000	0.000	0.001

表 5 发生下肢血管病变的影响因素二元 logistic 分析

变量	B	SE	Wald	P	Exp(B)	95%CI
MLR	1.634	0.629	6.738	0.009	5.124	1.492~17.598
TC	0.638	0.155	16.837	0.000	1.892	1.395~2.566
Ser	0.003	0.001	7.315	0.007	1.003	1.001~1.005
年龄	0.119	0.018	45.129	0.000	1.126	1.088~1.165

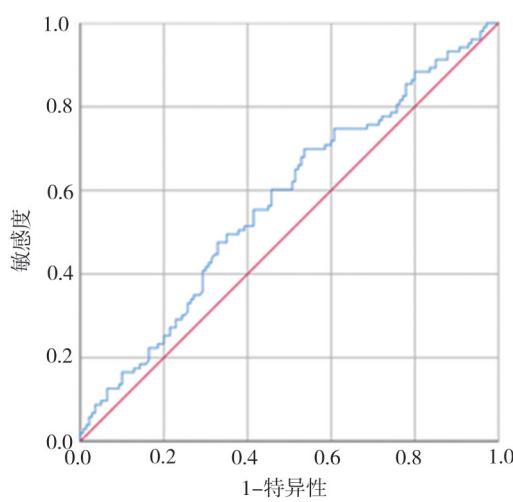


图 1 MLR 预测 2 型糖尿病足患者 LEAD 的 ROC 曲线

3 讨 论

糖尿病患者机体内存在慢性低烈度炎症反

应^[4],在糖尿病足重度感染特别是伴发全身性感染的情况下会对血液炎症细胞的数量产生影响,淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞、血小板水平发生改变^[11]。本研究结果显示, NLR、PLR 及 MLR 与 PCT、CRP 等炎症指标相关,可参与机体炎性反应。

LEAD 的病理机制尚未完全明确,目前普遍认为与慢性低烈度炎症反应联系密切^[4]。糖尿病患者在长期高血糖/慢性炎症的刺激下,体内炎症细胞被激活,释放各种炎症介质,作用于血管内皮细胞,造成内皮损伤^[12],并且糖尿病患者本身存在血管内皮功能障碍、血管生成异常和内皮修复受损^[13],使得血管内皮损伤进一步加重,在多种代谢异常因素的作用下逐渐形成动脉粥样硬化,进而发展出动脉狭窄或闭塞。机体的炎症情况可通过炎症标志物来反映,近年来有很多新型炎症标志物出现,MLR 则是其中之一,已被认为是不同人群中内皮功能障碍和炎症的替代标志物,还具有预后和预测价值^[14],多项

研究显示,MLR 是心脑血管病变的危险因素,且能够预测病变的严重程度或预后结局^[15-16]。由于 LEAD 与冠状动脉疾病和脑血管疾病等动脉血栓性疾病在病理机制上有共性^[17],因此可将 MLR 作为预测 LEAD 的标志物。

本研究中,共纳入 243 例 2 型糖尿病足患者,结果显示 LEAD 组 MLR 高于 NLEAD 组,且差异有统计学意义,进一步行 logistic 回归分析示,MLR 是 2 型糖尿病足患者发生下肢动脉病变的影响因素,随着 MLR 值上升而升高。Cosarca MC 等^[18]共纳入 203 例糖尿病合并外周动脉疾病患者,结果显示 LMR 与外周动脉疾病呈负相关,与本研究结果一致。LEAD 组患者 NLR 与预后情况相关,NLR 值越大预后情况越差,这与 Demirdal T 等^[19]的研究结果相似,进一步行 Logistic 回归分析后显示 NLR 并非不良预后的独立危险因素。其机制可能如下:正常血管内皮细胞抵抗白细胞的黏附和聚集,促进纤溶,而糖尿病患者由于血管内皮细胞存在功能障碍,内皮细胞表达一系列促炎性因子,引起大量白细胞聚集,其中单核细胞数量最多,单核细胞紧紧黏附在血管内皮细胞表面,同时趋化因子诱导单核细胞进入内膜^[20]。在内膜内,单核细胞转化为巨噬细胞并吞噬脂质,充满脂质的巨噬细胞进而分化为泡沫细胞,血管壁最终形成动脉粥样硬化^[21]。由于损伤持续存在,对单核/巨噬细胞的需求增加,机体仍动员骨髓释放大量单核细胞,从而导致外周血单核细胞数量增加^[22]。糖尿病患者在高血糖状态下会阻断一氧化氮合酶,抑制一氧化氮的产生,从而导致活性氧水平升高^[23],而高水平的活性氧会降低 T 淋巴细胞增殖和活化的能力^[24],导致淋巴细胞减少,机体调控炎症能力减弱。糖尿病患者中性粒细胞功能存在缺陷^[25],杀菌能力减弱,加重患者的感染。综上可知,糖尿病患者外周血细胞中单核细胞增多、淋巴细胞减少,中性粒细胞功能受损,表现为 MLR、NLR 值升高,导致患者易进一步发展为动脉病变,同时易出现反复感染从而出现不良预后。

本研究中 LEAD 组年龄、糖尿病病程、足病病程、NLR、MLR、Urea、Scr 水平高于 NLEAD 组,LEAD 组 HbA1c、eGFR 水平低于 NLEAD 组,且差异有统计学意义。HbA1c 能反映机体 2~3 月前的平均血糖水平,糖尿病足的治疗常使用胰岛素,胰岛素治疗能

平稳控制血糖、有效降低 HbA1c,LEAD 组患者 HbA1c 水平低于 NLEAD 组,推测可能由于患者近期接受胰岛素治疗的时间更长,致使 HbA1c 水平低于 NLEAD 组,需进一步观察患者院外降糖治疗方案,明确 HbA1c 水平偏低是否与胰岛素治疗相关。LEAD 组患者有下肢动脉病变,导致足部溃疡愈合能力减弱,足病病程延长;同时由于患者存在大血管病变,可能同时存在微血管病变,逐渐引起肾功能的受损,导致 Urea 及 Scr 水平升高、eGFR 水平下降。

本研究结果显示 MLR 是 2 型糖尿病足患者发生 LEAD 的危险因素,高 NLR 可能与 2 型糖尿病足 LEAD 患者不良预后相关,可能受其他因素影响。MLR、NLR 比值通过血常规结果就可计算得到,与单一的细胞计数相比,更为稳定,能更好地反应机体的炎症情况,具有经济、简单、有效的优势,同时可预测糖尿病足患者发生血管病变的风险,及早进行干预。本研究也存在一定局限性:①为单中心回顾性研究,存在一定的选择偏倚;②虽对下肢动脉病变严重程度进行了进一步分组,但重度狭窄组患者例数较少,不能明确 MLR 是否与下肢动脉病变程度无相关性;③我们在收治糖尿病足患者中仍然使用临幊上较公认的 Wagner 分级法,而没有使用国际指南推荐的 WIFI 分级法,原因在于本研究为回顾性研究,部分患者病历中未准确描述溃疡大小,而 WIFI 分级中需根据溃疡大小评分,会导致部分患者评分缺失,故未采用 WIFI 分级;④本研究中两组患者基线资料显示降钙素原、C 反应蛋白在较低水平,提示两组患者机体内急性炎症反应不活跃,且中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数基本在正常范围内,小部分患者炎症细胞高于正常水平,针对这部分患者,需要将全身感染控制度过急性期后再收集相关数据进行研究。因此,我们将在以后的研究中扩大样本量,进行多中心及前瞻性亚组分析研究加以验证。

参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study[J]. Bmj, 2020, 369: m997.
- [2] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical Guidelines

- on the prevention and management of diabetic foot disease (IWGDF 2019 update)[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 Suppl 1:e3266.
- [3] Zhang X, Ran X, Xu Z, et al. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(2):150–156.
- [4] Halim M, Halim A. The effects of inflammation, aging and oxidative stress on the pathogenesis of diabetes mellitus (type 2 diabetes)[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2019, 13(2):1165–1172.
- [5] Wolf D, Ley K. Immunity and Inflammation in Atherosclerosis[J]. *Circ Res*, 2019, 124(2):315–327.
- [6] Kose N, Akin F, Yildirim T, et al. The association between the lymphocyte-to-monocyte ratio and coronary artery disease severity in patients with stable coronary artery disease[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(6):2570–2575.
- [7] Mao X, Yu Q, Liao Y, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio is independently associated with progressive infarction in patients with acute ischemic stroke[J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022:2290524.
- [8] Jaaban M, Zetoune AB, Hesenow S, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio and platelet-lymphocyte ratio as novel risk markers for diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Heliyon*, 2021, 7 (7) : e07564.
- [9] Zeng J, Chen M, Feng Q, et al. The Platelet-to-lymphocyte ratio predicts diabetic retinopathy in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Metab Syndr Obes*, 2022, 15:3617–3626.
- [10] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会, 国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1):19–27.
- China International Exchange and Promotive Association for Medical and Health Care Diabetic Foot Disease Branch, International Vascular Union Chinese Branch Diabetic Foot Disease Expert Committee. Guidelines for diagnosis and treatment of Diabetic foot in China[J]. *J Chinese Journal for Clinicians*, 2020, 48(1):19–27.
- [11] Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation[J]. *Nature*, 2008, 454(7203):428–435.
- [12] Teperman J, Carruthers D, Guo Y, et al. Relationship between neutrophil-lymphocyte ratio and severity of lower extremity peripheral artery disease[J]. *Int J Cardiol*, 2017, 228:201–204.
- [13] Shi Y, Vanhoutte P M. Macro- and microvascular endothelial dysfunction in diabetes[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(5):434–449.
- [14] Balta S, Demirer Z, Aparci M, et al. The lymphocyte-monocyte ratio in clinical practice[J]. *J Clin Pathol*, 2016, 69(1):88–89.
- [15] Ji H, Li Y, Fan Z, et al. Monocyte/lymphocyte ratio predicts the severity of coronary artery disease: a syntax score assessment[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1):90.
- [16] Ren H, Liu X, Wang L, et al. Lymphocyte-to-monocyte ratio: a novel predictor of the prognosis of acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(11):2595–2602.
- [17] 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):95.
- Chinese Diabetes Society. Guideline for the prevention and treatment of type 2 diabetes mellitus in China (2020 edition)[J]. *J Chin J Diabetes Mellitus*, 2021, 13(4):95.
- [18] Cosarea MC, Hălmăciu I, Muresan AV, et al. Neutrophil-to-lymphocyte, platelet-to-lymphocyte and lymphocyte-to-monocyte ratios are associated with amputation rates in patients with peripheral arterial disease and diabetes mellitus who underwent revascularization: a Romanian regional center study[J]. *Exp Ther Med*, 2022, 24(5):703.
- [19] 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.
- [20] Libby P, Okamoto Y, Rocha VZ, et al. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice[J]. *Circ J*, 2010, 74(2):213–220.
- [21] Si Y, Liu J, Shan W, et al. Association of lymphocyte-to-monocyte ratio with total coronary plaque burden in patients with coronary artery disease[J]. *Coron Artery Dis*, 2020, 31(7):650–655.
- [22] 吕秋菊, 唐喜香, 文哲瑶, 等. 外周血单核细胞表达 PEDF 在 2 型糖尿病视网膜病变中的意义[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2015, 36(1):114–119.
- Lü QJ, Tang XX, Wen ZY, et al. Level of PEDF Increased in monocytes in diabetic retinopathy[J]. *J Journal of Sun Yat-sen University (Medical Sciences)*, 2015, 36(1):114–119.
- [23] Alavi A, Sibbald R G, Mayer D, et al. Diabetic foot ulcers: part I. pathophysiology and prevention[J]. *J Am Acad Dermatol*, 2014, 70(1):1.e1–1.e18.
- [24] Moro-García MA, Mayo JC, Sainz RM, et al. Influence of Inflammation in the Process of T Lymphocyte Differentiation: Proliferative, Metabolic, and Oxidative Changes[J]. *Front Immunol*, 2018, 9:339.
- [25] Top C, Yıldız S, Onçül O, et al. Phagocytic activity of neutrophils improves over the course of therapy of diabetic foot infections[J]. *J Infect*, 2007, 55(4):369–373.

(责任编辑:唐秋姗)