

单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值在2型糖尿病中的研究进展

黄妍妍¹, 国伟^{2*}

¹济宁医学院临床医学院, 山东 济宁

²济宁市第一人民医院老年医学科, 山东 济宁

收稿日期: 2024年6月11日; 录用日期: 2024年7月4日; 发布日期: 2024年7月12日

摘要

全世界糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率急剧增加, 高血糖的损害作用分为微血管并发症(糖尿病肾病、神经病变和视网膜病变)和大血管并发症(冠状动脉疾病、外周动脉疾病和中风), 大量研究表明单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值(MHR)是炎症指标, MHR具有简单易测和稳定性等优点, 未来可能成为糖尿病微血管病变及大血管并发症的预测因子。本文就MHR在2型糖尿病中作用的研究进展作一综述。

关键词

糖尿病, 单核细胞, 高密度脂蛋白胆固醇

Research Progress of Monocyte/ High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Type 2 Diabetes

Yanyan Huang¹, Wei Guo^{2*}

¹Clinical Medical College, Jining Medical University, Jining Shandong

²Geriatric Medicine Department, Jining First People's Hospital, Jining Shandong

Received: Jun. 11th, 2024; accepted: Jul. 4th, 2024; published: Jul. 12th, 2024

Abstract

The prevalence of diabetes mellitus (DM) has increased dramatically worldwide, and the damaging

*通讯作者。

文章引用: 黄妍妍, 国伟. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值在 2 型糖尿病中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(7): 403-407. DOI: 10.12677/acm.2024.1472028

effects of hyperglycemia are divided into microvascular complications (diabetic nephropathy, neuropathy, and retinopathy) and macrovascular complications (coronary artery disease, peripheral artery disease, and stroke). A large number of studies have shown that monocyte/high-density lipoprotein cholesterol ratio (MHR) is an indicator of inflammation. MHR has the advantages of simple, easy to measure and stability, and may become a predictor of diabetic microangiopathy and macrovascular complications in the future. This article reviews the research progress on the role of MHR in type 2 diabetes.

Keywords

Diabetes, Monocytes, High Density Lipoprotein Cholesterol

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近十年来,全世界糖尿病(diabetes mellitus, DM)的患病率急剧增加,有研究表明,2021 年全球 20~79 岁人群的糖尿病患病率估计为 5.366 亿人,到 2045 年将上升到 7.832 亿人[1]。糖尿病已成为我们这个时代最严重和最常见的慢性疾病之一,它会导致危及生命、致残和代价高昂的并发症,而且会缩短糖尿病患者的预期寿命[1]。其中,2 型糖尿病是最普遍的糖尿病类型。一般来说,高血糖的损害作用分为微血管并发症(糖尿病肾病、神经病变和视网膜病变)和大血管并发症(冠状动脉疾病、外周动脉疾病和中风)。单核细胞与高密度脂蛋白胆固醇比值(monocyte to high-density lipoprotein ratio, MHR)是一种结合炎症和脂质代谢的新型预测因子。近年来 MHR 被发现与糖尿病及微血管和大血管并发症存在密切的关系。

2. MHR 概述

MHR 是单核细胞绝对值和高密度脂蛋白胆固醇的绝对值的比值,目前研究认为, MHR 与全身性炎症和血管内皮功能障碍有关,而炎症和氧化应激损伤在其发展中发挥重要作用[2]。MHR 作为一种炎症标志物有一些优点和缺点。其与一些常见炎症标记物如细胞因子(白细胞介素[IL]-1、IL-6、肿瘤坏死因子- α [TNF- α])、单核细胞趋化蛋白 1 (MCP-1)和血清淀粉样蛋白 a (SAA)相比; MHR 是一种容易获得的炎症标志物,可以通过单核细胞和 HDL-C,其在我们日常临床实践中使用的血液参数中。然而,它可能会受到反到抗炎和抗脂治疗的影响,这些治疗可用于许多全身炎症或感染性疾病。

3. MHR 和糖尿病

2 型糖尿病是一种长期慢性全身低度炎性的疾病,其慢性炎性状态会损伤胰岛细胞的功能及活性,而且,炎性细胞因子通过参与氧化应激进而影响体内多种胰岛素信号通路,从而引起或加重外周组织的胰岛素抵抗,进而参与糖尿病的发生、发展。研究表明,糖尿病患者血浆粒细胞集落因子产生增多,高血糖能诱导 S100A8/S100A9 的中性粒细胞水平升高,并通过核因子- κ B 通路识别晚期糖基化终产物受体从而介导骨髓增殖,导致循环中单核细胞(主要是 Ly6-chi 致炎亚群)激活释放及持续募集。同时,高血糖促进单核细胞趋向因子-1 合成分泌,激活蛋白激酶 C 和 NF- κ B 等信号通路,诱导单核细胞激活聚集并合成释放 IL-1、IL-6 等细胞因子加重糖尿病的慢性低炎性状态。有研究表明, MHR 与糖尿病微血管病变及 T2DM 胰岛素抵抗相关[3]。

4. 糖尿病微血管并发症

4.1. MHR 与糖尿病肾病

糖尿病肾病的发病原因与机制较为复杂, 糖脂代谢紊乱为病因之一, 能够对肾脏的形态学改变产生影响并且使得肾小球的硬化加重, 对患者的肾功能产生消极影响。在糖尿病肾病中, 单核细胞进入到肾小球中, 在缺乏高密度脂蛋白胆固醇的抑制作用时, 单核细胞可通过摄入脂质进入巨噬细胞并转化为泡沫细胞, 泡沫细胞可以促进肾小球硬化和肾功能衰退。近年来有研究显示 MHR 可以成为糖尿病肾病患者的一个廉价、可及且有用的早期预后指标[4]。有一项病例对照研究发现, 升高的 MHR 可以作为糖尿病肾病的生物标志物[5]。然而, 有研究发现, 在白蛋白尿和 MHR 之间没有发现相关性[6]。目前有关 MHR 和糖尿病肾病的相关性研究较少, 今后仍需要大量的研究确定稳定且易测的方式去检测早期肾功能变化。

4.2. MHR 与糖尿病神经病变

糖尿病神经病变(Diabetic neuropathy, DPN)是糖尿病慢性并发症中常见而难治的一种。2 型糖尿病病人并发 DPN 的约有 60%, 其中有 10%~20%的糖尿病病人在初诊时就已经发生 DPN [7]。目前有关 MHR 与 DPN 关系的研究甚少, 但有一项研究发现, 在患者的 MHR 和胫后神经 CMAP 振幅之间观察到统计学上显著的负相关。DPN 患者的 MHR 值显著高于非 DPN 患者、无多发性神经病变的糖尿病患者和对照组。这项研究表明, 具有较高 MHR 值的糖尿病患者可能更容易患上多发性神经病[8]。一项纳入 180 名 2 型糖尿病(T2DM)患者的研究发现, 未发现高水平的 MHR 与 DPN 的存在相关[9]。这 2 项研究结果不一致, MHR 是否为 DPN 的独立危险因素, MHR 升高是否可以预测 T2DM 患者更高的周围神经病变发生率, 尚需要大样本研究探讨 MHR 与糖尿病神经病变之间的关系。

4.3. MHR 与视网膜病变

视网膜慢性炎症在糖尿病视网膜病变(Diabetes retinopathy, DR)的发展中起着关键作用。视网膜血管中单核细胞水平升高并分化为巨噬细胞, 分泌炎性细胞因子和生长因子附着在视网膜毛细血管外表面, 导致视网膜屏障破裂, 视网膜血管通透性增加和毛细血管无灌注, 这被认为是早期 DR 的特征性病理特征[10]。一项 45 例糖尿病合并 DR 患者、45 名无 DR 的 DM 患者和 45 名健康受试者被确定为对照组的研究发现, MHR 对 DR 的临界值为 9.17, 敏感性为 82.9%, 特异性为 59.8%, MHR 被认为是糖尿病合并 DR 患者炎症的潜在生物标志[11]。一项的回顾性和横断面研究发现, MHR = 13.9 是预测 DME 的最佳截止值, MHR $\geq$ 13.9 与 DME 预测显著相关, 但 MHR $\geq$ 13.9 均与抗 VEGF 治疗后的中央视网膜厚度(CRT)或最佳矫正视力(BCVA)结果无关, MHR 是预测 DME 的简单且具有成本效益的生物标志物[12]。但是 MHR 和糖尿病视网膜病变程度的相关性仍然需要更多的前瞻性以及大样本研究证实。

5. 糖尿病大血管并发症

5.1. MHR 与糖尿病冠状动脉疾病

动脉粥样硬化性心血管疾病是 2 型糖尿病患者死亡的主要原因, 冠状动脉疾病(coronary artery disease, CAD)和糖尿病都与炎症有关。有一项研究纳入 458 个个体的研究发现, MHR 与 2 型糖尿病患者的 CAD 密切相关, 可能是预测 2 型糖尿病患者是否存在 CAD 的潜在生物标志物[13]。有研究者认为 MHR 是接受 PCI 的 CAD 患者发生 ACM 和 MACE 的独立预测因子[14]。有研究纳入 1405 名接受 PCI 的 NSTEMI-ACS 的 T2DM 患者入组, 并根据 MHR 值三分位数进行分组。高 MHR 患者的院内 MACE 发生率和出血发生率显著增加, 随访 1 年后, 出血率和全因死亡率更高, 认为 MHR 是接受 PCI 的 NSTEMI-ACS T2DM 患者院内 MACE 和长期死亡率的独立预测因子[15]。综上, 控制糖尿病心血管疾病患者的 MHR 对患者预防

患者不良事件发生率有重要的影响。

5.2. MHR 与糖尿病外周动脉疾病

有研究认为糖尿病的慢性炎症在异常的胶原蛋白生成和弹性蛋白降解中起作用,从而促进动脉僵硬,人们对 MHR 与动脉硬度的关系知之甚少。一项有 81 名 2 型糖尿病患者参加的横断面研究,将心踝血管指数(CAVI)作为动脉硬度因子。该研究显示 MHR 与糖尿病患者的 CAVI 相关,并指出预测 $CAVI \geq 9$ 的截止值被确定为 $MHR \geq 13$ [16]。将 494 名 T2DM 患者和 1848 名非糖尿病受试者纳入研究发现,在糖尿病患者 CIMA 升高方面, MHR 优于传统的脂质参数。同时,从该研究中筛选出 110 名有基础 CIMA 正常且在 12 个月时进行了随访超声检查的 T2DM 患者进一步研究发现, MHR 与 CIMA 的变化呈正相关,研究者认为 MHR 是预测 T2DM 患者亚临床颈动脉粥样硬化的存在和进展的一种方便而有效的测量方法[17]。下肢动脉粥样硬化(LEAD)是 2 型糖尿病(T2DM)的常见并发症,可能与下肢坏疽和截肢风险增加有关,也可能与心脑血管疾病相关,严重影响患者的健康。有研究根据彩色多普勒超声检测下肢动脉粥样硬化(AS)严重程度分为四组:发现 MHR 与 T2DM 患者 LEAD 及其严重程度密切相关。T2DM 患者下肢 AS 的严重程度随 MHR 的升高逐渐增加,并主要体现在 3~4 级下肢 AS 患者中[18]。

6. 总结

MHR 与其他指标相比,具有简便、易测、稳定性好等优势,未来可能成为糖尿病微血管病变及大血管并发症的预测因子。虽然目前有证据表明 MHR 可以帮助临床医生早期发现糖尿病肾病、神经病变、视网膜病变、冠状动脉疾病以及外周动脉疾病的风险,但是目前的研究还不能确定临床相关的 MHR 截断值和灵敏度,未来需要大量的研究来明确不同种族 MHR 的平均临界值,从而为临床诊断、评估治疗效果以及预后评估等方面提供有效参考依据。

参考文献

- [1] Sun, H., Saeedi, P., Karuranga, S., Pinkepank, M., Ogurtsova, K., Duncan, B.B., et al. (2022) IDF Diabetes Atlas: Global, Regional and Country-Level Diabetes Prevalence Estimates for 2021 and Projections for 2045. *Diabetes Research and Clinical Practice*, **183**, Article ID: 109119. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2021.109119>
- [2] Uslu, A.U., Sekin, Y., Tarhan, G., Canakci, N., Gunduz, M. and Karagulle, M. (2017) Evaluation of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in the Presence and Severity of Metabolic Syndrome. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, **24**, 828-833. <https://doi.org/10.1177/1076029617741362>
- [3] Tang, X., Tan, Y., Yang, Y., Li, M., He, X., Lu, Y., et al. (2021) Association of the Monocyte-to-High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Diabetic Retinopathy. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, **8**, Article ID: 707008. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.707008>
- [4] Kahraman, C., Kahraman, N.K. and Cosgun, S. (2016) Prognostic Value of the Monocyte/High Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Diabetic Nephropathy Patients. *Acta Medica Mediterranea*, **32**, 981-985.
- [5] Onalan, E. (2019) The Relationship between Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Diabetic Nephropathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **35**, 1081-1086. <https://doi.org/10.12669/pjms.35.4.534>
- [6] Efe, F.K. (2021) The Association between Monocyte HDL Ratio and Albuminuria in Diabetic Nephropathy. *Pakistan Journal of Medical Sciences*, **37**, 1128-1132. <https://doi.org/10.12669/pjms.37.4.3882>
- [7] Guo, K., Elzinga, S., Eid, S., Figueroa-Romero, C., Hinder, L.M., Pacut, C., et al. (2019) Genome-Wide DNA Methylation Profiling of Human Diabetic Peripheral Neuropathy in Subjects with Type 2 Diabetes Mellitus. *Epigenetics*, **14**, 766-779. <https://doi.org/10.1080/15592294.2019.1615352>
- [8] Vural, G. and Gümüşayla, Ş. (2018) Monocyte-to-High Density Lipoprotein Ratio Is Associated with a Decreased Compound Muscle Action Potential Amplitude in Patients with Diabetic Axonal Polyneuropathy. *Medicine*, **97**, e12857. <https://doi.org/10.1097/md.00000000000012857>
- [9] Gökçay Canpolat, A., Emral, R., Keskin, Ç., Canlar, Ş., Şahin, M. and Çorapçıoğlu, D. (2019) Association of Monocyte-to-High Density Lipoprotein-Cholesterol Ratio with Peripheral Neuropathy in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Biomarkers in Medicine*, **13**, 907-915. <https://doi.org/10.2217/bmm-2018-0451>

-
- [10] Schröder, S., Palinski, W. and Schmid-Schönbein, G.W. (1991) Activated Monocytes and Granulocytes, Capillary Non-perfusion, and Neovascularization in Diabetic Retinopathy. *The American Journal of Pathology*, **139**, 81-100.
- [11] Çallı, Ü. (2022) Association of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Diabetic Retinopathy in Patients with Type II Diabetes Mellitus. *Bosphorus Medical Journal*, **9**, 173-177. <https://doi.org/10.14744/bmj.2022.36036>
- [12] Yalinbas Yeter, D., Eroglu, S., Sariakcali, B., Bozali, E., Vural Ozec, A. and Erdogan, H. (2021) The Usefulness of Monocyte-to-High Density Lipoprotein and Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio in Diabetic Macular Edema Prediction and Early Anti-VEGF Treatment Response. *Ocular Immunology and Inflammation*, **30**, 901-906. <https://doi.org/10.1080/09273948.2020.1849739>
- [13] Ya, G., Qiu, Z. and Tianrong, P. (2018) Relation of Monocyte/High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio with Coronary Artery Disease in Type 2 Diabetes Mellitus. *Clinical Laboratory*, **64**, 901-906. <https://doi.org/10.7754/clin.lab.2018.171022>
- [14] Wu, T., Zheng, Y., Chen, Y., Yu, Z., Ma, Y. and Xie, X. (2019) Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio as Long-Term Prognostic Marker in Patients with Coronary Artery Disease Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. *Lipids in Health and Disease*, **18**, Article No. 180. <https://doi.org/10.1186/s12944-019-1116-2>
- [15] Li, C., Fan, H., Liu, Y., Zeng, L., Chen, P., Duan, C., *et al.* (2021) The Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio and Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus Patients with Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome. *Annals of Translational Medicine*, **9**, 1627-1627. <https://doi.org/10.21037/atm-21-4876>
- [16] Mayasari, D.S., Taufiq, N. and Hariawan, H. (2021) Association of Monocyte-to-High Density Lipoprotein Ratio with Arterial Stiffness in Patients with Diabetes. *BMC Cardiovascular Disorders*, **21**, Article No. 362. <https://doi.org/10.1186/s12872-021-02180-6>
- [17] Chen, J.W., Li, C., Liu, Z.H., Shen, Y., Ding, F.H., Shu, X.Y., *et al.* (2019) The Role of Monocyte to High-Density Lipoprotein Cholesterol Ratio in Prediction of Carotid Intima-Media Thickness in Patients with Type 2 Diabetes. *Frontiers in Endocrinology*, **10**, Article No. 191. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00191>
- [18] Han, M.R., Ao, N., Wang, H., *et al.* (2021) Monocyte to High-Density Lipoprotein Ratio and Lower Extremity Atherosclerosis Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Chinese General Practice*, **24**, 663-668.