

NLR 和 CRP 对早期糖尿病肾病的诊断意义

王绪山, 李 静, 王 敏, 陈开勇

(连云港市灌云县人民医院检验科, 江苏连云港 222200)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)和 C 反应蛋白(CRP)对早期糖尿病肾病(DN)的诊断价值。方法 选取该院 2 型糖尿病患者 120 例,依据 24 h 尿微量清蛋白水平分为单纯糖尿病(DM 组,60 例)、早期糖尿病肾病组(DN 组,60 例),同时选取同期体检健康者 60 例作健康对照组(NC 组)。收集受试者的一般资料及临床指标,分析各组 NLR 和 CRP 的差异,采用 Pearson 相关分析尿微量清蛋白与各临床指标的关联性,并应用 logistic 回归分析 DN 的危险因素。结果 DN 组 NLR、CRP 水平明显高于 DM 组和 NC 组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);Pearson 相关分析显示,24 h 尿微量清蛋白与 NLR、HbA1c、CRP 均呈正相关[相关系数(r)=0.40、0.52、0.39, $P < 0.05$];logistic 回归分析显示,中性粒细胞计数、NLR、CRP 和 HbA1c 是影响 DN 发生的独立危险因素。结论 NLR 和 CRP 在 DN 患者中明显升高,对于 DN 的早期诊断具有重要的预测价值。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值; C 反应蛋白; 糖尿病肾病

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.02.027

中图法分类号:R446.1;R587.2

文章编号:1673-4130(2019)02-0230-04

文献标识码:A

**Diagnostic significance of neutrophils to lymphocyte ratio and C reactive protein
in the early stage of diabetic nephropathy**

WANG Xushan, LI Jing, WANG Min, CHEN Kaiyong

(Department of Clinical Laboratory, People's Hospital of Guanyun County,
Lianyungang, Jiangsu 222200, China)

Abstract: **Objective** To investigate the diagnostic value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and C reactive protein (CRP) in early stage of diabetic nephropathy (DN). **Methods** Totally 120 cases of patients with type 2 diabetes mellitus were selected in the hospital. According to the level of 24 h urine microalbumin, the subjects were divided into simple diabetes group (DM group, 60 cases) and early diabetic nephropathy group (DN group, 60 cases). At the same time, 60 healthy controls were selected as normal control group (NC group). The general data and clinical indicators of the subjects were collected. The differences of NLR and CRP among three groups were analyzed. Pearson analysis was used to analyze the correlation between urinary albumin and clinical indicators, while logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of DN. **Results** The levels of NLR and CRP in DN group were significantly higher than those of DM group and NC group. Pearson correlation analysis showed that the 24 h urine microalbumin was positively correlated with NLR, HbA1c and CRP ($r=0.40, 0.52, 0.39, P < 0.05$). Besides, logistic regression analysis showed that the neutrophil counts, NLR, HbA1c and CRP are the risk factors of DN. **Conclusion** NLR and CRP are significantly increased in DN, which have important predictive value for the early diagnosis of DN.

Key words: neutrophil to lymphocyte ratio; C reactive protein; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(DN)是糖尿病最常见的微血管并发症之一,20%~40%的糖尿病患者会进展为 DN,也是糖尿病患者致残、致死的主要原因^[1]。虽然 DN 的致病机制尚不完全明确,但有研究表明,2 型糖尿病可能是细胞因子介导的炎症反应,炎症在其中发挥重要作用^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是一种新的炎症指标,在各类肿瘤、急性冠脉综合征等疾病中

的诊断价值已引起广泛关注^[3-5]。C 反应蛋白(CRP)是一种高度敏感的非特异性炎症标志物,在介导炎症的发生、发展过程中也发挥着重要的作用。因此,本研究通过测定 2 型糖尿病患者 NLR 和 CRP 水平,探讨二者在早期 DN 中的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2017 年 12 月在

作者简介:王绪山,男,主任技师,主要从事临床免疫学检验工作。

本文引用格式:王绪山,李静,王敏,等. NLR 和 CRP 对早期糖尿病肾病的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志,2019,40(2):230-233.

本院内分泌科确诊为 2 型糖尿病患者 120 例作为研究对象,其中男 59 例,女 61 例,平均年龄(52.89±7.43)岁,收集患者性别、年龄、体质量、身高、血压等一般资料。依据 2010 年美国糖尿病协会中 2 型糖尿病诊断标准和 DN 诊断标准^[6-7],将其分为两组:尿微量清蛋白<30 mg/24 h 为单纯糖尿病组(DM 组,60 例),尿微量清蛋白 30~<300 mg/24 h 为早期 DN 组(DN 组,60 例)。同期选取 60 例健康体检者作为健康对照组(NC 组),其中男 33 例,女 27 例,平均年龄(53.30±5.99)岁。排除标准:(1)1 型糖尿病、妊娠期糖尿病、继发性糖尿病或其他特殊类型糖尿病;(2)糖尿病酮症酸中毒、非酮症高渗性昏迷、急性心脑血管疾病等应激性疾病;(3)合并感染;(4)自身免疫性疾病、恶性肿瘤、急慢性肾小球疾病等;(5)近 1 个月内有肾毒性药物使用史。各组研究对象在性别、年龄、收缩压、舒张压、体质量指数等一般资料方面比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 1。

1.2 方法 嘱研究对象留取 24 h 尿液标本,取 10 mL 用于尿微量清蛋白的测定;抽取研究对象清晨空腹静脉血 2 管,其中一管为乙二胺四乙酸二钾(ED-TA-K₂)抗凝血(2 mL),用于白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、NLR、糖化血红蛋白(HbA1c)等

指标测定,另一管为无抗凝剂生化管(5 mL),用于血清葡萄糖(GLU)、肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、CRP 等指标测定。本研究所用仪器分别为希森美康 XE-2100 全自动血细胞分析仪、东芝 2000FR 全自动生化分析仪、西门子 BN II 特定蛋白分析仪,试剂均为原装配套,室内质控在控,室间质评符合要求。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,两两比较采用 LSD- t 检验;计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验;应用 Pearson 相关进行相关性分析;应用 logistic 回归进行危险因素分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组临床指标比较 DN 组中性粒细胞计数、NLR、糖化血红蛋白(HbA1c)、CRP、尿微量清蛋白与其他两组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组白细胞计数、淋巴细胞计数、Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C 等指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

表 1 各组一般资料比较

项目	NC 组($n=60$)	DM 组($n=60$)	DN 组($n=60$)	F/χ^2	P
性别(男/女, n/n)	33/27	31/29	28/32	0.84	0.66
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	53.30±5.99	52.52±7.69	53.27±7.21	0.24	0.79
收缩压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	125.60±7.42	127.50±7.67	126.50±7.48	1.03	0.36
舒张压($\bar{x}\pm s$,mm Hg)	80.75±4.59	81.48±4.28	81.32±4.26	0.46	0.63
体质量指数($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	23.92±1.69	24.17±1.83	23.98±1.80	0.33	0.72

注:1 mm Hg=0.133 kPa

表 2 各组临床指标比较($\bar{x}\pm s$)

临床指标	NC 组($n=60$)	DM 组($n=60$)	DN 组($n=60$)	F	P
白细胞计数($\times 10^9/L$)	6.50±1.00	6.71±0.89	6.88±1.37	1.78	0.17
中性粒细胞计数($\times 10^9/L$)	3.68±0.51	3.80±0.60	4.27±0.65 ^{ab}	17.09	<0.05
淋巴细胞计数($\times 10^9/L$)	2.17±0.42	2.09±0.47	1.99±0.41	2.77	0.07
NLR	1.83±0.38	1.96±0.42	2.37±0.47 ^{ab}	26.39	<0.05
HbA1c(%)	4.39±0.63	6.89±1.04 ^a	7.26±1.08 ^a	164.50	<0.05
CRP(mg/L)	4.40±0.99	6.69±1.14 ^a	7.75±1.66 ^{ab}	104.70	<0.05
GLU(mmol/L)	5.14±0.44	8.88±0.98 ^a	8.65±1.05 ^a	350.70	<0.05
Cr(μ mol/L)	62.92±11.67	64.57±14.64	64.20±16.33	0.22	0.80
UA(μ mol/L)	264.40±55.32	277.50±59.24	270.20±72.75	0.65	0.52
TC(mmol/L)	4.96±0.54	5.02±0.67	5.16±0.96	1.17	0.31
TG(mmol/L)	1.58±0.51	1.69±0.56	1.68±0.69	0.65	0.52
HDL-C(mmol/L)	1.12±0.19	1.09±0.26	1.08±0.27	0.45	0.64
LDL-C(mmol/L)	2.53±0.41	2.59±0.45	2.68±0.49	1.75	0.18
尿微量清蛋白(mg/24 h)	8.53±3.03	9.02±3.06	88.38±35.36 ^{ab}	299.70	<0.05

注:与 NC 组比较,^a $P<0.05$;与 DM 组比较,^b $P<0.05$

2.2 各组尿微量清蛋白水平与其他临床指标的相关性分析 Pearson 相关性分析结果显示,24 h 尿微量清蛋白与 NLR、HbA1c、CRP 均呈正相关($r=0.40、0.52、0.39, P<0.05$);而 24 h 尿微量清蛋白与白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、GLU、Cr、UA、TC、TG、HDL-C、LDL-C 无相关性($P>0.05$)。

2.3 DN 危险因素分析 以有无 DN 为自变量、各项临床检测指标为应变量进行二元 logistic 回归分析,结果显示,中性粒细胞计数、NLR、CRP 和 HbA1c 是影响 DN 发生的危险因素,见表 3。

表 3 DN 危险因素的 logistic 回归分析

自变量	B	S.E.	Walds	P	OR(95%CI)
中性粒细胞计数	1.964	0.751	6.832	0.009	7.128 (1.634~31.089)
NLR	1.587	0.766	4.294	0.038	4.889(1.090~21.935)
CRP	1.161	0.360	10.370	0.001	3.192(1.575~6.470)
HbA1c	2.106	0.720	8.557	0.003	8.213(2.003~33.667)
常量	-29.056	6.842	18.034	0.000	0.000

3 讨 论

DN 是 2 型糖尿病患者的主要并发症,且伴随着我国人口结构的改变和生活水平的提高,DN 的发生率呈现出不断递增的趋势,由于 DN 早期发病隐匿,无特异性的临床表现和特殊的症状,因此,在疾病的早期阶段难以及时得到诊断和重视。但是有研究显示,DN 早期的病程是可逆的,正确及时的诊断和治疗至关重要^[8]。目前,大部分实验室采用血清学指标如尿素、Cr 或尿液指标如尿蛋白定量试验进行肾功能的评估,这些指标特异性差,且容易受饮食、运动、药物、尿量、生理性周期等因素所干扰,很难在 DN 早期对肾功能进行正确的评估^[9]。因此,本研究旨在为 DN 的早期诊断提供潜在的诊断标志物。

NLR 是指外周血细胞分析中中性粒细胞计数与淋巴细胞计数之比,是一种稳定性高、易于获取、成本低的炎症标志物^[10]。本研究结果显示,健康人群和单纯 2 型糖尿病患者中,外周血 NLR 差异并无统计学意义($P>0.05$);当其进展至 DN 早期,NLR 则出现了明显的升高,差异有统计学意义($P<0.05$),说明在 DN 的发生、发展过程中,炎症发挥了重要的作用。KHANDARE 等^[11]研究显示,NLR 可作为一个理想的标志物用于 DN 的早期诊断。国内有研究也显示,与 DM 组及对照组比较,早期 DN 组的 NLR 水平显著升高,且 NLR 每升高一个单位,患 DN 的风险因素就上升 2.768 倍^[12]。高美华等^[13]研究也表明,DN 组外周血 NLR 水平显著高于单纯糖尿病患者,且与 24 h 尿蛋白水平呈正相关性($r=0.19, P<0.05$)。上述的研究结果与本研究基本一致,表明 NLR 在 DN 的早期诊断具有潜在的应用价值。

CRP 是含有 5 个多肽链亚单位的蛋白质,主要在

肝脏合成,具有免疫识别功能和免疫调节作用,激活补体系统,通过体液免疫和细胞免疫清除靶细胞,是高敏感性、非特异性的炎症标志物^[14]。本研究结果显示,单纯糖尿病患者的 CRP 水平显著高于健康人群,DN 组患者的 CRP 水平则显著高于单纯糖尿病患者,表明 CRP 伴随着 DN 的进展而不断升高。国内有研究表明,DN 组患者的 CRP 水平明显高于非 DN 组患者,其升高水平与肾脏损伤程度成正相关^[15]。曹俊娟等^[16]研究也显示,CRP 水平随着 DN 的发生以及严重程度不断升高,可作为 DN 诊断较为敏感的指标。上述研究结论与本研究一致,表明 CRP 在 DN 的发生、发展过程中发挥了重要的作用。

本研究根据各研究对象的尿微量清蛋白水平进行了相关性分析,结果表明,24 h 尿微量清蛋白水平与 NLR、HbA1c、CRP 均呈正相关($r=0.40、0.52、0.39, P<0.05$),说明上述 3 个指标在 DN 的发生发展过程中均具有潜在的临床预测价值。在此基础上,通过 logistic 回归分析对 DN 的危险因素进行研究,结果表明,中性粒细胞计数、NLR、CRP 和 HbA1c 是 DN 发生的潜在危险因素,上述 4 项指标的升高,均预示着 DN 发生的风险因素的增加。黄婉静等^[17]研究结果也显示,NLR 升高是 DN 的高危因素,能够预测早期 DN 的发生。也有学者认为,2 型糖尿病患者的 NLR 水平明显高于健康人群,但是在 DN 不同阶段的差异无统计学意义($P>0.05$)^[18]。

4 结 论

本研究结果表明早期糖尿病肾病患者的 NLR 和 CRP 的表达水平显著升高,且 NLR 和 CRP 是 DN 发生的独立危险因素。因此,二者对于 DN 的早期发生和进展具有重要的诊断价值。由于 NLR 和 CRP 检测简单、便捷,适合各级临床实验室广泛使用。因此,在今后的研究中,本课题组将进一步扩大样本量,收集相关数据,明确 NLR 和 CRP 在 DN 中的作用机制,以期对 DN 的诊断和治疗提供更多依据。

参考文献

[1] POURGHASEM M,SHAFI H,BABAZADEH Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy[J]. Caspian J Intern Med,2015,6(3):120-127.

[2] 张晓会,赵伟,郑晓,等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与 2 型糖尿病微血管病变的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(9):752-754.

[3] ELYASINIA F,KERAMATI M R,AHMADI F,et al. Neutrophil-lymphocyte ratio in different stages of breast cancer[J]. Acta Med Iran,2017,55(4):228-232.

[4] WANG Y,JIA S J,CHI Z. Relationship between the ratio of neutrophil/lymphocyte and risk stratification, prognosis in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome[J]. Zhonghua Yi Xue Za Zhi,2017,97(23):1784-1789.

[5] MIYATANI K, SAITO H, KONO Y, et al. Combined analysis of the pre- and postoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts the outcomes of patients with gastric cancer[J]. Surg Today, 2018, 48(3): 300-307.

[6] American Diabetes Association. Classification and diagnosis of diabetes[J]. Diabetes Care, 2016, 39 (Suppl 1): S13-22.

[7] HANEDA M, UTSUNOMIYA K, KOYA D, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy[J]. J Diabetes Investig, 2015, 6(2): 242-246.

[8] 赵锐, 孟祥东, 靳蕊霞. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与 2 型糖尿病肾病的相关性探讨[J]. 中国现代医学杂志, 2017, 27(19): 101-105.

[9] HU J, YANG S, WANG Y, et al. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: a 6-year prospective study[J]. Acta Diabetol, 2015, 52(6): 1135-1141.

[10] 殷俏, 郭淑芹, 张云良, 等. 视黄醇结合蛋白 4、中性粒细胞淋巴细胞比值与 2 型糖尿病视网膜病变的关系[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(6): 54-58.

[11] KHANDARE S A, CHITTAWAR S, NAHAR N, et al. Study of neutrophil-lymphocyte ratio as novel marker for diabetic nephropathy in type 2 diabetes[J]. Indian J Endocrinol Metab, 2017, 21(3): 387-392.

[12] 刘清杏, 黄金华, 李荣东, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值、胰岛素抵抗对早期糖尿病肾病的预测价值[J]. 广东医学, 2016, 37(9): 1325-1327.

[13] 高美华, 乔田莉, 谢亚争, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值与糖尿病肾病的关系[J]. 中国实用医刊, 2016, 43(15): 18-20.

[14] PRECIADO-PUGA M C, MALACARA J M, FAJARDO-ARAUJO M E, et al. Markers of the progression of complications in patients with type 2 diabetes: a one-year longitudinal study[J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 2014, 122(8): 484-490.

[15] 王波, 董金颖, 常波. 自身抗体联合检测对糖尿病肾病诊断的应用价值[J]. 中国实验诊断学, 2016, 20(2): 262-265.

[16] 曹俊娟, 许香梅, 卢彩平, 等. 血清 CysC、HCY 联合 BNP、hs-CRP 检测对早期糖尿病肾损害的诊断价值[J]. 河北医药, 2015, 17(22): 3385-3388.

[17] 黄婉静, 刘清杏, 廖永康, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值在早期糖尿病肾病患者中的变化及意义[J]. 天津医药, 2015, 43(2): 214-216.

[18] 严开斌, 石巍. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值在 2 型糖尿病肾病诊断中的初步应用[J]. 临床检验杂志, 2017, 35(11): 879-880.

(收稿日期: 2018-07-08 修回日期: 2018-10-24)

(上接第 229 页)

疗无法手术的食管癌患者的疗效比较[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(5): 844-846.

[4] 黄立宁, 冷开明, 徐艺, 等. 长链非编码 RNA ROR 在肿瘤中的表达和作用[J]. 现代医学, 2017, 45(12): 1865-1870.

[5] 赵娟娟, 韦四喜, 严芝强, 等. 胃癌长链非编码 RNA SNHG16 异常表达及其临床病理意义[J]. 东南大学学报(医学版), 2017, 36(4): 551-554.

[6] 潘文标, 项杨威, 谷志涛, 等. pT1b-4aN0M0 胸段食管鳞癌术后生存相关因素研究[J]. 现代医学, 2017, 45(8): 1088-1094.

[7] 王会丽, 王栋. 长链非编码 RNA 调控肿瘤转移的研究进展[J]. 生命科学, 2016, 28(6): 663-670.

[8] 王琳, 陈梅, 明智, 等. 食管癌根治术后辅助放化疗不良反应与临床因素的关系[J]. 实用癌症杂志, 2017, 32(9): 1482-1485.

[9] 黄智昊, 钟陆行. 食管癌放疗技术及放疗方式研究进展[J]. 中国肿瘤临床, 2016, 43(12): 527-530.

[10] 赵迪, 聂铮. 磷脂酶 Cε1 基因在不同时期食管癌患者中的表达及对预后的影响[J]. 解剖学研究, 2017, 39(6): 452-456.

[11] 聂昌君, 覃晓慧, 钟青燕, 等. 人 YPEL5 基因真核表达载体的构建及在食管癌细胞中的表达[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(2): 129-132.

[12] 马丹, 杨帆, 廖专, 等. 中国早期食管癌筛查及内镜诊治专家共识意见(2014 年, 北京)[J]. 胃肠病学, 2015, 20(4): 220-240.

[13] 周建平. 长链非编码 RNA 00152 在胃癌发生、发展中的机制研究[D]. 南京: 南京医科大学, 2016.

[14] 谭德立. 长链非编码 RNA H19 在食管癌发生发展中的功能及机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2016.

[15] EADES G, WOLFSON B, ZHANG Y S, et al. lincRNA-RoR and miR-145 regulate invasion in triple-negative breast cancer via targeting ARF6[J]. Mol Cancer Res, 2015, 13(2): 330-338.

[16] CHEN R, XIA W, WANG X, et al. Upregulated long non-coding RNA SBF2-AS1 promotes proliferation in esophageal squamous cell carcinoma[J]. Oncol Lett, 2018, 15(4): 5071-5080.

[17] HUANG Z L, CHEN R P, ZHOU X T, et al. Long non-coding RNA MEG3 induces cell apoptosis in esophageal cancer through endoplasmic reticulum stress[J]. Oncol Rep, 2017, 37(5): 3093-3099.

(收稿日期: 2018-07-06 修回日期: 2018-10-22)