

论著·临床研究

中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病肾病的相关性研究^{*}

梁珊珊,刘茜辉,罗开宏,王 辉,张 玫,黄亨建[△]

(四川大学华西医院实验医学科,四川成都 610041)

摘要:目的 探讨外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与糖尿病肾病(DN)的相关性,评估 NLR 值在 DN 中的诊断价值。方法 根据临床诊断和尿清蛋白/肌酐比值,将四川大学华西医院 2007 年 1 月至 2018 年 3 月被诊断为 DN,且尿清蛋白/肌酐比值 $>30\text{ mg/g}$ 的 130 例患者作为 DN 组(A 组);将该院 2018 年 2—3 月被诊断为糖尿病,且尿清蛋白/肌酐比值 $<30\text{ mg/g}$ 的 130 例患者作为单纯糖尿病组(B 组);将该院 2018 年 2—3 月中性粒细胞、淋巴细胞绝对值、血糖、肾功能指标、血脂指标均正常的 105 例体检健康者作为健康对照组(C 组)。收集 3 组一般临床资料及实验室检测指标,并采用 SPSS19.0 软件进行统计分析。结果 NLR 值在 A、B、C 3 组之间差异有统计学意义($P<0.05$),且 A 组水平高于 B 组,B 组水平高于 C 组。NLR 值与尿素、血清胱抑素 C 呈正相关($r=0.337,0.277,P<0.01,0.05$),与估算肾小球滤过率呈负相关($r=-0.125,P<0.05$)。NLR 值是 DN 的危险因素($P<0.01,OR=2.208$)。结论 NLR 值与 DN 的发生密切相关。

关键词:中性粒细胞与淋巴细胞比值; 糖尿病肾病; 尿素; 血清胱抑素 C

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.13.003

中图法分类号:R587.1;R446.1

文章编号:1673-4130(2019)13-1545-04

文献标识码:A

Study on the relationship between neutrophil/lymphocyte ratio and diabetic nephropathy^{*}

LIANG Shanshan, LIU Qianhui, LUO Kaihong, WANG Hui, ZHANG Mei, HUANG Hengjian[△]

(Department of Laboratory Medicine, West China Hospital of Sichuan

University, Chengdu, Sichuan 610041, China)

Abstract: Objective To investigate the relationship between peripheral blood neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and diabetic nephropathy(DN), and to evaluate the value of NLR in the diagnosis of DN. **Methods** According to clinical diagnosis and urinary albumin/creatinine ratio, 130 cases diagnosed as DN in West China Hospital of Sichuan University from January 2007 to March 2018 with urinary albumin/creatinine ratio $>30\text{ mg/g}$ were selected as DN group (group A); 130 cases of diabetes mellitus with urinary albumin/creatinine ratio $<30\text{ mg/g}$ from February to March 2018 were diagnosed as simple diabetes mellitus group (group B); 105 healthy persons with normal neutrophils, lymphocyte absolute value, blood sugar, renal function index and blood lipid index from February to March 2018 were taken as healthy control group (group C). General clinical data and laboratory indicators of three groups of subjects were collected and analyzed by SPSS19.0 software. **Results** There was significant difference in NLR among groups A, B and C ($P<0.05$), and the level of NLR in group A was higher than that in group B, and that in group B was higher than that in group C. NLR was positively correlated with urea and serum cystatin C ($r=0.337,0.277,P<0.01,0.05$), and negatively correlated with estimated glomerular filtration rate ($r=-0.125,P<0.05$). NLR was a risk factor for DN ($P<0.01,OR=2.208$). **Conclusion** NLR values is closely related to the occurrence of DN.

Key words: neutrophil to lymphocyte ratio; diabetic nephropathy; urea; serum cystatin C

近 30 多年来,我国成人糖尿病患病率显著增加,根据 2017 年版《中国 2 型糖尿病防治指南》,我国成人 2 型糖尿病患病率(2013 年)为 10.4%,未诊断糖尿病比例达 63%。2 型糖尿病绝大多数起病隐匿,常

引发炎症反应并导致微血管病变,心血管、肾脏为主要受累的靶器官,糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的严重慢性并发症之一,在糖尿病的各种并发症中,肾功能损害占 30%左右,也是导致终末期肾衰竭的主要

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年项目(81501800)。

作者简介:梁珊珊,女,主治医师,主要从事糖尿病肾病相关标志物研究。 [△] 通信作者,E-mail:huanghenjian@sina.com。

本文引用格式:梁珊珊,刘茜辉,罗开宏,等.中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病肾病的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2019,40(13):

原因。DN 早期的病理改变多是可逆的,如果早期诊断与治疗,可阻止病情向不可逆的终末期肾病发展。因此,探讨 DN 的发病机制以寻找有效的筛查方法一直是糖尿病研究领域的热点。

中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)是近年来提出的一个新的炎症标志物,中性粒细胞是体内非特异性炎症反应标志物,淋巴细胞则与体内氧化应激反应相关,NLR 值包含 2 种白细胞亚型的信息,反应中性粒细胞与淋巴细胞之间的平衡状态。目前 NLR 值多用于各种癌症(肺癌、肝癌等)、急性冠状动脉综合征、心脑血管疾病等的预后判断中,高 NLR 值多提示这些疾病预后不良。已有研究证明,NLR 值增高与心血管疾病如稳定型心绞痛、急性冠状动脉综合征、心力衰竭以及心律失常的发生密切相关。在一项回顾性研究中发现,NLR 值与稳定型心绞痛冠状动脉侧支循环的形成相关,NLR 值增高是稳定型心绞痛患者侧支循环不良的独立危险因素^[1]。KURTUL 等^[2]证实,NLR 值是非 ST 抬高型心肌梗死患者 Syntax 评分高的独立危险因素。在与实体肿瘤复发和预后关系的研究中,CHO 等^[3]研究显示,术前 NLR 值可用于鉴别糖类抗原(CA)125 阴性的卵巢癌,并且在预测患者总生存期和无病生存期方面优于 CA125。越来越多的研究指出,DN 和白细胞计数的升高有一定关联,主要机制为 DN 患者白细胞激活后黏附增多,会聚集产生和释放蛋白水解酶、氧自由基和过氧化物等,使内皮细胞黏附,导致肾脏内皮细胞功能障碍、灌注异常以及血管通透性改变,进而影响肾功能。OKYAY 等^[4]研究发现,慢性肾脏病(CKD)患者 NLR 值与白细胞介素-6、超敏 C 反应蛋白呈正相关,与血清清蛋白呈负相关。AZAB 等^[5]经过 3 年的随访研究发现,NLR 值升高是糖尿病患者肾功能恶化的预测因子:以肾小球滤过率持续下降>12 mL/min 且最后 1 次肾小球滤过率<60 mL/min 作为肾功能恶化标准,首次检查 NLR 值低的人群出现肾功能恶化的比例占 2.7%,而中等或高 NLR 值的人群其肾功能恶化的比例为 8.7%和 11.5%。KOCYIGIT 等^[6]研究发现,无论透析前还是透析的 CKD 患者,体内 NLR 值均明显高于健康者,发现 CKD 是 NLR 值升高的独立预测因素。本研究主要探讨 NLR 值与 DN

的相关性,评估 NLR 值在 DN 中的诊断价值,具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 根据临床诊断和尿清蛋白/肌酐值,将四川大学华西医院 2007 年 1 月至 2018 年 3 月被诊断为 DN,且尿清蛋白/肌酐比值>30 mg/g 的 130 例患者作为 DN 组(A 组);将本院 2018 年 2—3 月被诊断为糖尿病且血尿清蛋白/肌酐比值<30 mg/g 的 130 例患者作为单纯糖尿病组(B 组);将本院 2018 年 2—3 月中性粒细胞、淋巴细胞绝对值血糖、肾功能指标、血脂指标均正常的 105 例体检健康者作为健康对照组(C 组),收集 3 组对象一般临床指标及血常规、生化指标。

1.2 排除标准 (1)排除冠心病、心肌梗死、心力衰竭患者;(2)排除活动性感染、严重组织损伤、急性大出血、急性中毒患者;(3)排除肿瘤、艾滋病患者;(4)排除影响 NLR 值的血液病患者,如白血病、骨髓增殖性疾病;(5)排除具有肾病综合征、肾功能不全、尿路感染等患者。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,先用 K-S 检验分析各组计量资料分布的正态性,非正态分布计量资料采用秩和检验;正态分布资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 *F* 检验,进一步两两比较采用 LSD-*t* 检验,用 Pearson 分析方法分析 NLR 值与肾功能指标之间的相关性。采用 Logistic 回归分析进行危险因素分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般临床资料及实验室检测指标比较 3 组性别组成和年龄差异均无统计学意义($P>0.05$)。NLR 值在 A、B、C 3 组间差异有统计学意义($P<0.05$),且 A 组 NLR 值高于 B 组,B 组 NLR 值高于 C 组。血糖值在 A、B 两组间差异无统计学意义($P>0.05$);B、C 两组间差异有统计学意义($P<0.05$),且 B 组高于 C 组。肾功能指标尿素、血清胱抑素 C、尿酸、估算肾小球滤过率在 A、B 组间差异有统计学意义($P<0.05$),且 A 组水平高于 B 组;在 B、C 组间差异无统计学意义($P>0.05$),C 组未统计估算肾小球滤过率。血脂在 3 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 1。

表 1 3 组一般临床资料及实验室检测指标比较

项目	A 组(n=130)	B 组(n=130)	C 组(n=105)	P
男[n(%)]	75(62.5)	88(67.7)	73(69.5)	>0.05
女[n(%)]	45(37.5)	42(32.3)	32(30.5)	>0.05
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	59.57±10.37	58.35±9.73	59.76±11.71	>0.05
NLR 值($\bar{x} \pm s$)	3.65±2.15	2.28±1.06	1.94±0.89	<0.05
葡萄糖(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	8.11±4.26	8.12±3.42	5.71±2.45	A vs. B: >0.05; A vs. C: <0.01
尿素氮(mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	16.06±8.02	5.23±1.49	4.94±1.11	A vs. B: <0.01
血清胱抑素 C(mg/L, $\bar{x} \pm s$)	3.22±1.26	0.87±0.22	0.80±0.10	A vs. B: <0.01
尿酸(μ mol/L, $\bar{x} \pm s$)	449.10±114.30	328.60±76.80	324.90±64.10	A vs. B: <0.01

续表 1 3 组一般临床资料及实验室检测指标比较

项目	A 组(n=130)	B 组(n=130)	C 组(n=105)	P
三酰甘油(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.63±0.90	1.86±1.77	1.46±1.10	NS
总胆固醇(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	4.56±1.33	4.68±0.33	4.41±1.3	NS
高密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.39±0.48	1.22±0.41	1.38±0.36	B vs. C: <0.01; A vs. C: >0.05
低密度脂蛋白(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	2.52±1.07	2.54±1.00	2.76±0.63	NS
估算肾小球滤过率[mL/(min·1.73 m ²), $\bar{x}\pm s$]	28.79±47.23	94.26±20.51	—	<0.01

注: NS, 3 组间差异无统计学意义, 未作进一步两两比较; — 表示此项无数据

2.2 相关性分析 NLR 值与尿素、血清胱抑素呈正相关($r=0.337, 0.277, P<0.01, 0.05$), 采用 Logistic 回归分析显示, 与估算肾小球滤过率呈负相关($r=-0.125, P<0.05$)。NLR 值是 DN 的危险因素($P<0.01, OR=2.208$)。见表 2。

表 2 NLR 值与肾功指标之间的 Logistic 回归分析结果

指标	P	OR
NLR 值	<0.001	2.208
葡萄糖	0.946	1.003
三酰甘油	0.092	0.685
总胆固醇	0.107	2.518
高密度脂蛋白	0.571	1.409
低密度脂蛋白	0.108	0.387

3 讨 论

DN 是糖尿病主要的慢性并发症之一, 往往伴有炎细胞浸润, 细胞因子和炎症介质水平上升, 早期肾脏的病理改变多数是可逆转的, 但往往没有明显的临床表现, 容易被忽视, 错失了早期诊断和治疗, 最后发展成慢性肾衰竭而死亡。目前筛查早期 DN 的主要指标或方法有: (1) 清蛋白尿。 (2) 微量清蛋白尿/肌酐比值(ACR), 采用尿肌酐做校正可去除尿量对尿清蛋白排泄量的影响, 因此, ACR 能更正确地反映肾功能的状态。 (3) 肾小球滤过率。研究证实肾小球滤过率与 DN 的严重程度及肌酐密切相关, 提示肾小球滤过率反映 DN 的病变程度优于清蛋白尿。 (4) 病理检查。糖尿病主要引起肾小球病变, 表现为肾小球系膜增生、基底膜增厚和 K-W 结节等, 是病理诊断的主要依据, 但单纯用尿微量清蛋白作为诊断标准不能有效地发现早期 DN。张耀平^[7]的研究表明, 肾小球滤过率是早期监测 DN 的灵敏指标, 且比尿清蛋白排泄率更具实用性和科学性。但肾小球滤过率又有其变化相对缓慢的特点, 用于疾病疗效的判定不够灵敏。

NLR 值是近年来发现的、较为稳定的反应机体炎症程度的指标, 与很多炎性指标相关, 相对白细胞组分绝对值, 该指标受生理、病理、脱水、剧烈运动、情绪等影响较小。目前, NLR 值在卵巢癌、结肠癌、肝癌等实体肿瘤复发和预后关系中研究较多; 在非肿瘤疾病的研究领域里, 主要与慢性阻塞性肺疾病、冠心病、急性胰腺炎等疾病有关。随着对 DN 和 NLR 值

研究的深入, NLR 值与 DN 的关系也逐渐得到重视。炎性反应是 DN 发生、发展的重要环节, DN 患者白细胞激活后黏附增多, 会聚集产生和释放蛋白水解酶、氧自由基和氧化物等, 使内皮细胞黏附, 导致肾脏内皮细胞功能障碍、灌注异常及血管通透性改变, 影响肾小球滤过率。中性粒细胞是炎性反应中重要的炎性细胞, 具有趋化、黏附、吞噬和杀菌等作用, DN 患者的中性粒细胞被激活, 分泌抗凋亡蛋白 A1、Bcl-xl 增多, 中性粒细胞凋亡延迟, 使得血液中性粒细胞增多。DN 患者也存在淋巴细胞改变, 2 型糖尿病患者淋巴细胞总数降低且 T 淋巴细胞亚群比例严重失调, CD4/CD8 比值明显下降, 提示糖尿病患者存在淋巴细胞免疫功能紊乱。

在本研究中, DN 患者 NLR 值高于单纯糖尿病患者和健康对照者($P<0.05$), 单纯糖尿病患者 NLR 值高于健康对照者($P<0.05$), 差异有统计学意义($P<0.05$), 这与赵锐等^[8]及敖小凤^[9]的研究结果一致。NLR 值与尿素、血清胱抑素呈正相关, 与估算肾小球滤过率呈负相关。Logistics 回归分析提示 NLR 值是 DN 的危险因素, 与国内相关研究结果一致^[10-15]。

本研究意义在于发现 DN 患者 NLR 值显著高于单纯糖尿病患者, 且 NLR 值与尿素、血清胱抑素呈正相关, 与估算肾小球滤过率呈负相关, 提示 NLR 值对于 DN 的发生、发展具有一定的指导作用, 且 NLR 值是 DN 的危险因素。但是作为回顾性研究还有很多不足: (1) 排除条件难以全部满足, 在本院 HIS 系统, 患者出入院诊断记录并不详尽, 无法得知其是否完全满足排除条件。 (2) 样本量不够大, 血脂指标的差异缺少显著性。

4 结 论

NLR 值检测简单、快捷、可重复性好, 具有良好的应用前景, 如能把尿微量清蛋白、肾小球滤过率和 NLR 值的变化结合起来综合考虑, 可能有利于更好地筛查早期 DN, 争取早诊断早治疗, 早期逆转肾小球损害, 延缓 DN 的进展。期待有更大样本、更严格筛选条件和排除条件的患者临床资料进行分析讨论, 以明确 NLR 值在 DN 早期诊断中的应用。

参考文献

[1] AKIN F, AYÇA B, ÇELİK Ö, et al. Pre-(下转第 1552 页)

- sense complementarity to lin-14[J]. *Cell*, 1993, 75(5): 843.
- [4] SLATTERY M L, HERRICK J S, MULLANY L E, et al. An evaluation and replication of miRNA s with disease stage and colorectal cancer-specific mortality[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(2): 428-438.
 - [5] 赖晓宁, 左新. 结直肠癌中 miRNA 功能及临床价值研究进展[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(8): 975-978.
 - [6] GAO S, ZHAO Z Y, WU R, et al. Prognostic value of microRNAs in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10(10): 907-929.
 - [7] 韩安家, 黄艳, 来茂德. 肿瘤病理诊断规范(结直肠癌)[J]. *中华病理学杂志*, 2016, 45(12): 822-824.
 - [8] YORUKER E E, TERZIOGLU D, TEKSOZ S, et al. MicroRNA expression profiles in papillary thyroid carcinoma, benign thyroid nodules and healthy controls[J]. *J Cancer*, 2016, 7(7): 803-809.
 - [9] MAHANTY A, PUROHIT G K, MOHANTY S, et al. Suitable reference gene for quantitative real-time PCR analysis of gene expression in gonadal tissues of minnow *Puntius sophore* under high-temperature stress[J]. *BMC Genomics*, 2017, 18(1): 617.
 - [10] 尹杰, 白志刚, 蔡军, 等. 结直肠癌转移相关 microRNA 探讨[J]. *临床和实验医学杂志*, 2015, 14(24): 2017-2021.
 - [11] TONG F, YING Y, PAN H, et al. MicroRNA-466 (miR-466) functions as a tumor suppressor and prognostic factor in colorectal cancer (CRC)[J]. *Bosn J Basic Med Sci*, 2018, 18(3): 252-259.
 - [12] LIAO W T, LI T T, WANG Z G, et al. MicroRNA-224 promotes cell proliferation and tumor growth in human colorectal cancer by repressing PHLPP1 and PHLPP2[J]. *Clin Cancer Res*, 2013, 19(17): 4662-4672.
 - [13] 胡秀秀, 孙慧玲, 潘玉琴. microRNA 在结直肠癌诊断、治疗及预后中的研究进展[J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(8): 624-627.
 - [14] AMANKWATIA E B, CHAKRAVARTY P, CAREY F A, et al. MicroRNA-224 is associated with colorectal cancer progression and response to 5-fluorouracil-based chemotherapy by KRAS-dependent and-independent mechanisms[J]. *Br J Cancer*, 2015, 112(9): 1480-1490.
 - [15] CHANGHAO T S, BEHREN A, CEBON J, et al. The role of circulating microRNA in hepatocellular carcinoma[J]. *Front Biosci*, 2015, 20(1): 78-104.
 - [16] LI T, LAI Q, WANG S, et al. MicroRNA-224 sustains Wnt/ β -catenin signaling and promotes aggressive phenotype of colorectal cancer[J]. *J Exp Clin Cancer Res*, 2016, 35(1): 1-11.
 - [17] 骆成玉, 杨璠, 季晓昕, 等. 结直肠癌肝转移特定基因 miRNA 芯片甄别[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2013, 20(15): 1165-1167.

(收稿日期: 2018-12-26 修回日期: 2019-03-04)

(上接第 1547 页)

- dictors of poor coronary collateral development in patients with stable coronary artery disease: neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelets[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(3): 218-223.
- [2] KURTUL S, SARLI B, BAKTIR A O, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts SYNTAX score in patients with non-ST segment elevation myocardial infarction [J]. *Int Heart J*, 2015, 56(1): 18-21.
 - [3] CHO H, HUR H W, KIM S W, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment [J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(1): 15-23.
 - [4] OKYAY G U, INAL S, ONEC K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(1): 29-36.
 - [5] AZAB B, DAOUD J, NAEEM FB, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of worsening renal function in diabetic patients (3-year follow-up study)[J]. *Ren Fail*, 2012, 34(5): 571-576.
 - [6] KOCYIGIT I, EROGLU E, UNAL A, et al. Role of neutrophil/lymphocyte ratio in prediction of disease progression in patients with stage-4 chronic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2013, 26(2): 358-365.
 - [7] 张耀平. 尿清蛋白排泄率和肾小球滤过率在早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2006, 33(11): 1294-1295.
 - [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] 敖小凤. 中性粒细胞与淋巴细胞绝对值比值和糖尿病肾病合并肾功能损伤的相关性研究[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(9): 708-711.
 - [10] 刘志红, 黎磊石. 糖尿病肾病发病机理[J]. *中华肾脏病杂志*, 1999, 15(2): 51-54.
 - [11] 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.
 - [12] 刘曙艳, 陈洁, 史云霞. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值与 MAL、ACR 联合检测 2 型糖尿病肾病患者的临床意义[J]. *实用临床医学*, 2017, 18(9): 4-6.
 - [13] 任焕欣, 刘佳, 吴晓明, 等. 外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值与 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. *中国医学创新*, 2015, 12(35): 9-12.
 - [14] 冯然, 刘涛, 刘静芹. 中性粒细胞与淋巴细胞的比值与糖尿病肾病的关系[J]. *山西医科大学学报*, 2016, 47(4): 356-359.
 - [15] 徐小群, 钟兴, 潘天荣. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与新诊断早期糖尿病肾病的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, 24(7): 598-600.

(收稿日期: 2019-01-22 修回日期: 2019-03-30)