

• 论 著 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2018.22.006

中性粒细胞与淋巴细胞比值与早期糖尿病肾病的关系研究*

王爱兰,倪永圣,何思杰,晏文芬,黄翠芳,汤敏娟
(南方医科大学南海医院内分泌科,广东佛山 528244)

摘要:目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)与早期糖尿病肾病(DN)的相关性。方法 回顾性分析 2016 年 3 月至 2017 年 6 月 132 例糖尿病(DM)患者,依据 Mogensen 分类标准分为 DN 组、早期 DN 组和无肾病 DM 组,并选取 60 例门诊体检的健康者为对照组,对比 NLR 在各组之间的差异,分析 NLR 与早期 DN 的相关性,Logistic 回归分析早期 DN 的危险指标。结果 NLR 在早期 DN 组患者中显著高于无肾病 DM 组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);NLR 与早期 DN 呈正相关($r=0.668$, $P<0.05$);NLR 是早期 DN 的危险因素[OR=6.97(95%CI:6.294~53.842), $P=0.001$]。结论 NLR 与早期 DN 的发生有密切关系,且可以作为糖尿病早期肾功能损害的有效指标。

关键词:中性粒细胞; 淋巴细胞; NLR; 早期 DN**中图分类号:**R587.2**文献标志码:**A**文章编号:**1672-9455(2018)22-3342-03

The relationship between the ratio of neutrophil to lymphocyte and early diabetic nephropathy*

WANG Ailan, NI Yongsheng, HE Sijie, YAN Wenfen, HUANG Cui Fang, TANG Minjuan

(Department of Endocrinology, Nanhai Hospital, Southern Medical University,
Foshan, Guangdong 528244, China)

Abstract: **Objective** To investigate the correlation between the ratio of neutrophils to lymphocyte (NLR) and early diabetic nephropathy (DN). **Methods** We retrospective included in the March 2016—2017 year in June 132 cases of diabetes mellitus (DM) patients, according to the Mogensen classification criteria were divided into DN group, DN group and non DM early nephropathy group, and randomly selected 60 cases of physical examination of normal control (NLR), compared the difference among the groups, correlation analysis of NLR and DN in early stage. Logistic regression analysis of risk index of early DN. **Results** The NLR in early DN patients without nephropathy was significantly higher than that of DM group and control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); NLR and early DN highly positive correlation exists ($r=0.668$, $P<0.05$); NLR is a risk factor for early [OR=6.97 (95%CI:6.294—53.842), $P=0.001$]. **Conclusion** The early occurrence of DN in NLR has a close relationship, and it can be used as an effective indicator of renal impairment in early diabetes.

Key words: neutrophils; lymphocyte; NLR; early DN

糖尿病肾病(DN)是糖尿病常见的微血管疾病,20%~40%糖尿病患者可发展为 DN, DN 患者常伴有炎症细胞因子表达上调^[1-2]。近年来研究发现 NLR 可稳定反映机体炎症状态,早期 DN(微量清蛋白尿期)病情隐匿,如果能早期发现可有助于实现肾功能逆转,阻止进一步向终末期肾病(ESRD)发展^[3]。本研究分析了 NLR 与早期 DN 的相关性,为 DN 早期诊断提供有价值的参考,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2017 年 6 月本院内分泌科收治的 132 例糖尿病(DM)患者为研究对

象,分为 DN 组(43 例)、早期 DN 组(51 例)和无肾病 DM 组(38 例),参照 2014 年美国糖尿病学会关于 DM 和 DN 的诊断标准,DM 为空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,餐后 2 h 或随机血糖或糖耐量试验血糖 ≥ 11.1 mmol/L, DN 为持续的 24 h 蛋白尿 >300 mg 的 DM 患者^[4];根据 Mogensen 分类标准^[5],24 h 尿蛋白 >30 mg 为无肾病 DM 组,早期 DN 为持续的 30~299 mg/d 的蛋白尿;纳入年龄 18 岁以上符合诊断标准的糖尿病患者。糖尿病患者排除标准:引起尿微量蛋白增加的疾病;并发心血管疾病;肾动脉狭窄、肾病综合征;甲状腺功能亢进;肝功能异常;泌尿系感染。对照组

* 基金项目:广东省佛山市科技计划项目(2016AB000882)。

作者简介:王爱兰,女,医师,主要从事临床内分泌疾病研究工作。

纳入标准:18~65 岁成人;无传染性疾病、遗传性疾病;身心健康;自愿参与研究,且服从本研究安排。选取 60 例门诊体检的健康者为对照组。3 组受试者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 所有受试者均空腹采取静脉血 5 mL,应用迈瑞 BC5800 全自动血液分析仪测定白细胞计数及其分类计数,根据血常规检测结果计算 NLR;生化指标检测[肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(CHOL)、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)]采用日立 7600 全自动生化分析仪测定;糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相层析法测定。尿蛋白应用日立 7600 全自动生化分析仪测定,留尿期间避免剧烈运动,计算尿微量蛋白排泄率(UAER),取 2 次平均值。

1.3 观察指标 比较各组间实验室检查资料的差

异,分析 NLR 与早期 DN 的相关性。并分析早期 DN 的危险指标。

1.4 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 F 检验,两两对比采用 LSD- t 检验,计数资料以频数或%表示,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;Spearman 秩相关分析各指标与早期 DN 的关系,Logistic 回归分析早期 DN 的危险因素;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 各组外周血细胞水平的比较 糖尿病组和对照组间中性粒细胞计数、淋巴细胞计数及 NLR 比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 1。4 组间 Cr、CHOL、LDL-C 水平比较,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

表 1 各组外周血细胞对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC ($\times 10^9/L$)	中性粒细胞 ($\times 10^9/L$)	淋巴细胞 ($\times 10^9/L$)	血小板 ($\times 10^9/L$)	单核细胞 ($\times 10^9/L$)	NLR
DN 组	43	5.2±1.7	4.6±1.3	1.2±0.4	210.6±95.4	0.5±0.2	2.6±0.8
早期 DN 组	51	5.6±1.2	4.3±1.5	1.3±0.5	203.1±73.4	0.4±0.5	2.4±0.5
无肾病 DM 组	38	4.9±1.1	4.5±1.2	1.1±0.7	212.9±85.6	0.3±0.7	1.8±0.2
对照组	60	5.3±1.5	3.1±0.8	2.3±0.9	207.8±69.5	0.4±0.6	1.7±0.3
<i>F</i>		−0.681	−6.291	−9.642	0.197	0.391	13.952
<i>P</i>		0.567	0.020	0.030	0.692	0.738	0.010

表 2 各组生化指标的比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cr ($\mu\text{mol/L}$)	UA ($\mu\text{mol/L}$)	CHOL (mmol/L)	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)	HbA1c(%)
DN 组	43	105.2±19.7	324.6±81.3	5.2±1.4	2.6±1.4	1.5±0.8	2.9±1.8	7.9±1.9
早期 DN 组	51	75.6±16.2	314.3±71.5	5.1±1.2	2.5±1.1	1.3±0.5	2.5±1.2	7.3±1.7
无肾病 DM 组	38	74.9±13.1	302.5±61.2	4.9±0.7	2.6±0.6	1.2±0.3	2.3±0.9	6.5±1.3
对照组	60	65.3±11.5	283.1±60.8	4.7±0.6	1.8±0.5	1.2±0.4	2.2±1.3	6.1±1.2
<i>F</i>		7.681	0.291	5.642	0.177	0.391	13.952	0.267
<i>P</i>		0.046	0.935	0.03	0.082	0.738	0.03	0.589

2.2 各指标与早期 DN 的相关性分析 以 24 h UAER 作为判断早期 DN 的指标,分析与 DN 可能存在关联的连续变量或分类变量的相关性,显示 BMI、中性粒细胞计数、NLR、Cr、CHOL、LDL-C 与 DN 呈正相关,见表 3。

2.3 早期 DN 的危险因素分析 以是否患有早期 DN 为因变量,临床特征和各理化指标为应变量,建立早期 DN 危险评估模型,采用 Backward 法逐步剔除无关项目,最后 HbA1C、NLR、LDL-C 是 DN 的危险因素,其优势比分别为 1.69(95% CI : 23.671~

103.674)、6.97(95% CI : 6.294~53.842)、1.38(95% CI : 1.684~49.682),见表 4。

表 3 24 h UAER 与各指标的相关性分析

因子	<i>r</i>	<i>P</i>
BMI	0.481	0.025
中性粒细胞计数	0.582	0.023
NLR	0.668	0.019
Cr	0.361	0.047
CHOL	0.293	0.037
LDL-C	0.569	0.042

表 4 影响早期 DN 的危险因素分析

因子	β	SE	Wald χ^2	$\exp(\beta)$	P	95%CI
Cr	0.068	0.025	12.684	2.61	0.006	0.691~19.367
HbA1c	0.635	0.019	15.963	1.69	0.003	23.671~103.674
NLR	0.581	0.035	19.671	6.97	0.001	6.294~53.842
LDL-C	0.926	0.018	10.671	1.38	0.002	1.684~49.682

3 讨 论

DN 是糖尿病微血管病理性改变所致的严重并发症之一,研究发现 DN 患者血管内皮细胞出现活性改变、白细胞浸润和炎性因子激活等现象^[6]。炎性反应是糖尿病出现肾功能损害的主要环节,这与炎性反应损伤肾微小血管导致肾小球病变有关。白细胞浸润产生大量过氧化物和蛋白水解酶,破坏肾脏内皮细胞功能,导致血管通透性增强,大分子物质随尿液排出,出现蛋白尿。然而 DN 早期缺乏典型临床症状和体征往往不易发现,肾功能指标(Cr、BUN)易受运动、用药、饮食等因素影响,且对早期肾功能损伤诊断的灵敏度和特异度不高。尿清蛋白排泄率作为 DN 的主要诊断指标,在 DN 进行发展前三期尿蛋白常为阴性,往往临床检测出尿蛋白阳性时,患者已经处于 DN 甚至 ESRD,肾小球系膜和上皮细胞已产生不可逆性病变。

中性粒细胞与淋巴细胞失衡是炎性反应发生的基础,当炎性反应发生时中性粒细胞计数上调,淋巴细胞计数下降,NLR 比值增高,NLR 越高代表炎症反应越强烈^[7]。本研究中 DM 患者中性粒细胞计数明显高于健康人群,且 DN 患者、早期 DN 患者中性粒细胞计数高于无肾病的 DM 患者,淋巴细胞计数明显低于健康人群,且 DN 患者、早期 DN 患者中性粒细胞计数低于无肾病的 DM 患者,NLR 比值明显高于健康人群,以 DN、早期 DN 患者增高最为明显。DN 患者肾功能损害与中性粒细胞增多且黏附于内皮,炎性因子表达上调,进而改变肾血液循环甚至堵塞血管有关^[8]。有研究显示,淋巴细胞与 2 型 DM 患者 24 h 尿蛋白及 24 h UAER 密切相关^[9]。越来越多证据显示 NLR 作为一种重要的炎性指标在糖尿病微血管病变中有着重要的指示作用。NLR 是中性粒细胞与淋巴细胞的比值,包含中性粒和淋巴细胞两种指标,且稳定性高,不受感染、应激等因素影响,且操作方便、经济,已经在心血管疾病、肿瘤、血管疾病等领域广泛应用^[10-11]。冯然等^[12]研究显示 NLR 在 DN 患者中明显高于无肾病的 DM 患者,且是 DN 的危险指标[OR=1.021(95%CI:1.385~9.722),P=0.009]。赵锐等^[1]研究显示,早期 DN 患者 NLR 是 2.24±0.73,无肾病 DM 患者 NLR 是 1.88±0.67,健康人 1.52±

0.43,与健康人群和无肾病 DM 人群相比,早期 DN 患者的 NLR 值明显升高,提示 NLR 可能成为早期 2 型糖尿病肾病的预后因子之一。本研究结果同样显示,NLR 与早期 DN 呈高度正相关,Logistic 回归分析显示 NLR 是早期 DN 的危险指标,在其他因素保持不变的情况下,NLR 指标每增加 1,DM 患者肾功能损害的风险增加 6.97 倍。NLR 可以作为早期 DN 的预测指标笔者分析与以下原因有关:首先中性粒细胞是非特异性炎性反应的常用指标,且中性粒细胞可分泌多种炎症介质,而 DM 患者的胰岛素抵抗现象与炎性反应有关,2 型 DM 患者白细胞升高往往预示预后不良^[13],淋巴细胞是免疫系统特异指标之一,淋巴细胞与 DM 患者尿蛋白增加有着密切的关系^[9],因此以 NLR 作为监测指标既可以准确反映 DM 患者机体免疫和炎性反应状态,且干扰因素少。另外,本研究还显示 LDL-C 为早期 DN 的危险因素,高水平的 LDC-C 是动脉硬化的独立危险因素,会导致中老年人冠心病发病率升高。LDC-C 经氧化修饰后能够作用于肾脏内小血管,导致动脉硬化及血管内皮细胞损伤,从而导致肾小球功能损害而发生 DN。

综上所述,NLR 在检测早期 DN 方面具有良好的应用前景,方便易行,更具备预测意义,可用于早期 DN 的筛查。

参考文献

[1] 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.

[2] 朱文芳,沈建军,韩双,等.血清 NGAL、Cys-C、RBP 联合检测对糖尿病肾损伤早期诊断的临床意义[J].海南医学,2017,28(19):3169-3171.

[3] 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.

[4] 邓子玄,周健,贾伟平.2014 年美国糖尿病学会糖尿病医学诊治标准更新内容解读[J/CD].中国医学前沿杂志(电子版),2014,6(1):66-73.

[5] MASAKAZU H,UTSUNOMIYA K,KOYA D,et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from Joint Committee on Diabetic Nephropathy[J]. Clin Exp Nephrol,2015,19(1):1-5.

[6] 安勇,李建锋,吴芳,等.早期糖尿病肾病患者肾动脉血流阻力指数与血管内皮生长因子相关性分析[J].中华实用诊断与治疗杂志,2014,28(7):669-671.

[7] IMTIAZ F,SHAFIQUE K,MIRZA S S,et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. Int Arch Med,2012,5(1):2-7.

尿液中含有的细菌等微生物会消耗尿液中的葡萄糖,加入防腐剂的作用是抑制尿液中病原菌的生长,从而使葡萄糖不易被分解。尼泊金酯亦称对羟基苯甲酸酯,由于它具有酚羟基结构,所以抗菌性能比苯甲酸、山梨酸都强。其作用机制是破坏微生物的细胞膜,使细胞内的蛋白质变性,并可抑制微生物细胞的呼吸酶系与电子传递酶系的活性。尼泊金酯的抑菌活性主要是分子态起作用,且其分子内的羟基已经酯化,不再电离,所以它在 pH 3.0~8.0 均有很好的抑菌效果。尿液在平常饮食条件下,尿液 pH 值为 4.6~8.0,平均为 6.0,在此环境下,尼泊金丁酯能较好地发挥其防腐性能。值得注意的是,有研究表明尼泊金丁酯对于芽孢杆菌的抑制作用较弱^[14]。

有文献指出,对于 24 h 尿液标本,尿液蛋白、尿素、肌酐和电解质在不加防腐剂的情况下并无明显影响,不同项目检测的标本留取是否需要加入防腐剂,各实验室应结合当地实际情况(地域、气候等)综合考虑,根据实验结果的侧重性及目的性选择更适合的防腐剂^[2,15-17]。本研究结果也进一步证实了该结论。尼泊金丁酯作为防腐剂在 24 h 尿液标本生化检查中,在不影响离子(钾、钠、氯、钙、磷)、微量总蛋白、肌酐及尿素结果准确性的情况下,对病原菌有较强的抑制能力,可有效防止菌尿标本中葡萄糖的分解,减小该指标检测的误差。需要提出的是,24 h 尿液葡萄糖检测在肾功能判断中的价值存在一定局限性。因此,后续研究可进一步观察尼泊金丁酯对 24 h 尿液其他项目检测的影响。另外,如何促进尼泊金丁酯在尿液标本中的溶解度也值得继续探索。

参考文献

[1] ALLEN N B,ZHAO L H,LORIA C M,et al. The validity of predictive equations to estimate 24-hour sodium excretion:the mesa and CARDIA urinary sodium study[J]. Am J Epidemiol,2017,186(2):149-159.

[2] 顾娟. 24 小时尿样使用防腐剂对尿酸及钙、镁、磷检测的

影响[J]. 实验与检验医学,2009,27(3):309-310,313.

[3] 程恩荷,姚红萍,陈伟,等. 持续质量改进在 24 小时尿标本留取中的应用[J]. 安徽卫生职业技术学院学报,2014,13(2):61-62.

[4] 刘成玉. 临床检验基础[M]. 北京:人民卫生出版社,2012:38.

[5] 张建强,邹正平,谢江燕,等. 临床常见防腐剂对尿液电导率测定的影响[J]. 中国医药指南,2015,13(1):12-13.

[6] 王修全,兰慧,吴孟轩. 24 小时尿蛋白定量检测样本保存方法的探讨[J]. 内蒙古中医药,2010,29(23):97-98.

[7] 张卫娟,陈洁,王明. 职业性急性甲苯中毒性脑病 6 例临床分析[J]. 中国职业医学,2015,42(4):406-407.

[8] 胡金川,张立敏,董洪方,等. 不加防腐剂尿液保存方法对 24h 尿蛋白定量测定的影响[J]. 中国卫生检验杂志,2015,25(5):689-690.

[9] 胡毓元. 尼泊金乙酯(丁酯)合成研究[D]. 郑州:郑州大学,2014.

[10] 侯艳冰. 长链尼泊金酯类防腐剂的合成与抗菌性能的研究[D]. 广州:暨南大学,2014.

[11] 尚红,王毓三,申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2014.

[12] 林延鹏,王民玉,靳仙宝,等. 尼泊金乙酯用于防腐剂定量测定尿液化学成分的研究[J]. 医学检验与临床,2013,24(4):30-31.

[13] 姜朝新,潘开拓,冯杰娥,等. 0.3%尼泊金乙酯对尿液中尿酸及清蛋白检测结果的影响[J]. 检验医学与临床,2013,10(21):2828-2828,2830.

[14] 李永飞,许敏燕,沈良等. 关于尼泊金酯等防腐剂对 3 种细菌抑制作用的研究[J]. 中国酿造,2003,22(6):18-20.

[15] 邓敬仪,董慧敏,李小嫩,等. 甲苯在 24 h 尿液中的防腐效果[J]. 中国卫生检验杂志,2016,26(4):526-528.

[16] 王会平,王小亚,李岩,等. 防腐剂对 24 h 尿蛋白定量检测的影响[J]. 国际检验医学杂志,2014,35(7):858-859.

[17] 余琳,乡洁莹,高月亭,等. 甲苯对 24 h 尿总蛋白和清蛋白检测结果的影响[J]. 广州医药,2017,48(3):64-67.

(收稿日期:2018-03-24 修回日期:2018-05-28)

(上接第 3344 页)

[8] 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.

[9] AFSAR B. The relationship between neutrophil lymphocyte ratio with urinary protein and albumin excretion in newly diagnosed patients with type 2 diabetes[J]. Am J Med Sci,2014,347(3):217-220.

[10] ULU S M,DOGAN M,AHSEN A,et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a quick and reliable predictive marker to diagnose the severity of diabetic retinopathy[J]. Diabetes Technol Ther,2013,15(11):942-947.

[11] SHIMADA H,TAKIGUCHI N O,SODA H,et al. High preoperative neutrophil-lymphocyte ratio predicts poor survival in patients with gastric cancer[J]. Gastric Cancer,2010,13(3):170-176.

[12] 冯然,刘涛,刘静芹,等. 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.

[13] KAO K T,SABIN M A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents[J]. Aust Fam Physician,2016,45(6):401-406.

(收稿日期:2018-03-22 修回日期:2018-06-17)