

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2023.11.016
文章编号: 1005-8982 (2023) 11-0092-05

临床研究·论著

中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿白蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值*

赵玲玲, 姚勇利, 林丽君, 王婧媛, 李亚楠

(青海省人民医院 内分泌二科, 青海 西宁 810002)

摘要: 目的 探讨糖尿病肾病(DN)患者外周血中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、尿白蛋白与肌酐比值(UACR)的变化及临床意义。**方法** 随机选取2021年2月—2022年8月青海省人民医院收治的DN患者共80例为DN组, 同时选取同期收治的单纯2型糖尿病(T2DM)患者80例为T2DM组。收集两组患者的外周血及尿液标本进行血常规、血生化及尿蛋白检测, 比较两组患者实验室检查结果; Pearson相关性分析NLR与UACR的相关性; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线分析NLR与UACR对DN的诊断效能。**结果** 两组患者的临床资料比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); DN组UACR、NLR、BUN、eGFR、Cr、尿mALB、尿 α 1微球蛋白及24 h尿蛋白水平均高于T2DM组($P<0.05$); UACR与NLR($r=0.391, P=0.027$)、24 h尿蛋白($r=0.473, P=0.000$)、Cr($r=0.289, P=0.036$)及尿mALB($r=0.317, P=0.045$)呈正相关, 与eGFR($r=-0.572, P=0.014$)呈负相关; ROC曲线分析结果显示, NLR联合UACR诊断DN的曲线下面积(AUC)为0.843(95% CI:0.787,0.886), 敏感性为71.52%(95% CI:0.673,0.791), 特异性为92.05%(95% CI:0.847,0.986)。**结论** DN患者的NLR及UACR显著升高, NLR及UACR呈正相关, 两者联合对DN的诊断效能最高。

关键词: 糖尿病肾病; 2型糖尿病; 中性粒细胞/淋巴细胞; 尿白蛋白/肌酐

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Value of neutrophils-to-lymphocyte ratio combined with urine albumin to creatinine ratio in diagnosis of diabetic nephropathy*

Zhao Ling-ling, Yao Yong-li, Lin Li-Jun, Wang Jing-yuan, Li Ya-nan

(Department of Endocrinology, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining, Qinghai 810002, China)

Abstract: Objective To investigate the changes and clinical significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) and urine albumin to creatinine ratio (UACR) in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods** A total of 80 cases of DN patients admitted to the Department of Endocrinology of our hospital from February 2021 to August 2022 were randomly enrolled into the DN group, and 80 patients with simple type 2 diabetes mellitus (T2DM) hospitalized in our department were enrolled in the same period to be classified as the T2DM group, and peripheral blood and urine samples of the two groups were collected for blood routine. Blood biochemistry, urine protein detection, and the laboratory test results of the two groups were compared, and the correlation between NLR and UACR was analyzed by Pearson. The receiver operating characteristic (ROC) curve analyzed the clinical value of NLR and UACR in diagnosing DN. **Results** There was no significant difference in the basic clinical data of the two groups ($P > 0.05$); Compared with the T2DM group, the difference between UACR, NLR, BUN, eGFR, Cr, mALB, urine microglobulin, and 24h urine protein in DN group were statistically significant, and the all of indexes in DN group were higher than T2DM group (all $P < 0.05$); Pearson correlation analysis showed that UACR was

收稿日期: 2022-12-05

* 基金项目: 青海省科技厅自然科学基金青年项目(No:2020-ZJ-963Q)

[通信作者] 姚勇利, E-mail: yaoylqh@126.com; Tel: 13997063197

significantly positively correlated with NLR, 24 h urine protein, Cr and urine ALB ($r = 0.391, 0.473, 0.289$ and $0.317, P = 0.027, 0.000, 0.036$ and 0.045), while negatively correlated with GFR ($r = -0.572, P = 0.014$); the ROC curve shows that NLR combined with UACR has the highest clinical value in the diagnosis of DN, and the area under the curve (AUC) was 0.843 (95% CI: 0.787, 0.886). **Conclusion** NLR and UACR are significantly increased in DN patients, and there is a positive relationship between the two, and the clinical value of the combination of these two indicators in diagnosing DN is the highest.

Keywords: diabetic nephropathies; diabetes mellitus, type 2; neutrophils-to-lymphocyte ratio; urine albumin to creatinine ratio

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是临床常见的2型糖尿病并发症,主要是长期高血糖状态所致肾脏微血管病变,导致机体肾血流量减少、肾功能恶化^[1],其早期表现较为隐匿,但经临床诊断确诊后多处于不可逆转状态,患者往往错失最佳治疗时机,是造成终末期肾衰竭的主要病因,严重影响患者的身体健康。DN的病理基础是肾脏微血管病变,病理机制涉及长期慢性炎症反应。有研究^[2]发现, DN患者可检出多种炎症细胞因子的异常表达,综合几种炎症细胞因子信息对全面诊断疾病及评估病情是有益的。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是反映炎症水平的综合指标,是反映2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)等慢性疾病的全身炎症标志物,也可以作为预测心血管疾病、恶性肿瘤等疾病临床转归的生物学标志物^[3-4]。既往研究指出,NLR融合了非特异性炎症反应和免疫系统的信息,具备较好的稳定性,是新型的炎症标志物,参与多系统慢性疾病的发生、发展,可能具备早期预测DN的临床价值^[5-6]。目前, DN的筛查、诊断及疾病评价主要依靠单次尿白蛋白与肌酐比值(urine albumin to creatinine ratio, UACR),其优势在于便捷及准确,且具备较高的临床可重复性^[7]。UACR升高提示DN患者出现肾血管内皮损害,也是DN患者临床分期的指标^[8]。笔者在临床实践中发现,单纯依靠UACR评估DN病情的价值有限,因此寻找更多的生物学标志物以提供更全面的诊断及评估DN病情的信息,有利于早期诊断DN,动态评估DN治疗效果及临床进展,为DN的早期诊断和治疗提供新的思路。鉴于此,本研究拟探讨NLR及UACR在DN诊断及治疗中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

随机选取2021年2月—2022年8月于青海省人民医院住院的80例DN患者(DN组)。其中,男性46例,女性34例;年龄41~75岁,平均 (50.59 ± 11.08) 岁。同时选择同期住院的单纯T2DM患者80例(T2DM组)。其中,男性51例,女性29例;年龄37~69岁,平均 (52.04 ± 9.15) 岁。T2DM的诊断标准及分型标准参照《中国2型糖尿病防治指南(2020年版)》^[9]。DN诊断标准参照《糖尿病肾病防治专家共识(2014年)》^[10],即DN是由糖尿病引起的慢性肾病,主要包括估算肾小球滤过率(eGFR) $< 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 或UACR $> 30 \text{ mg/gCr}$,且持续超过3个月。纳入标准:①以DN为首要诊断;②年龄 ≥ 18 岁。排除标准:①存在糖尿病急性并发症,包括高渗昏迷、糖尿病酮症酸中毒等;②合并其他系统感染、结缔组织疾病等或服用免疫抑制剂及激素;③合并严重心血管系统并发症,包括反复发作的心力衰竭等。本研究经医院医学伦理委员会批准,患者入组前均签署知情同意书。

1.2 观察指标

1.2.1 临床资料 从医院电子病历系统收集两组患者的临床资料,包括性别、年龄、病程、体质量指数(BMI)、收缩压、舒张压。

1.2.2 实验室指标 所有患者入组后抽取空腹静脉血送医院中心实验室检测,包括糖化血红蛋白(HbA1c)、中性粒细胞、淋巴细胞、计算NLR、尿素氮(BUN)、血肌酐(Cr)、尿酸、尿同型半胱氨酸(Hcy)、空腹血糖、估测肾小球滤过率(eGFR)等;收集患者晨尿检测尿微量白蛋白(mALB)、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白、尿肌酐,同时进行24 h尿蛋白检测,计算UACR [UACR=尿蛋白(mg/L)/尿肌酐(mg/dL) $\times 1.73$]。

1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较用 t 检验; 计数资料以构成比或率 (%) 表示, 比较用 χ^2 检验; 相关性分析用 Pearson 法; 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者的临床资料比较

两组患者的性别、年龄、病程、BMI、收缩压、舒张压比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者临床资料比较 ($n=80$)

组别	男/女/例	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	病程/(年, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	收缩压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)	舒张压/(mmHg, $\bar{x} \pm s$)
DN组	46/34	61.53 ± 8.62	6.51 ± 2.13	22.17 ± 5.36	125.13 ± 27.58	75.43 ± 9.24
T2DM组	51/29	63.29 ± 7.51	7.18 ± 2.45	23.56 ± 4.82	134.69 ± 36.52	73.69 ± 8.16
χ^2/t 值	1.651	1.377	1.846	1.725	1.868	1.262
P 值	0.199	0.170	0.067	0.087	0.064	0.209

2.2 两组患者的实验室指标比较

两组的 UACR、NLR、BUN、eGFR、Cr、尿 mALB、

尿 $\alpha 1$ 微球蛋白及 24 h 尿蛋白比较, 经 t 检验, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); DN 组均高于 T2DM 组。见表 2。

表 2 两组患者的实验室指标比较 ($n=80, \bar{x} \pm s$)

组别	UACR/(mg/gCr)	NLR/%	BUN/(mmol/L)	HbA1c/%	eGFR/(mL/min·1.73 m ²)	血 Cr/(μ mol/L)
DN组	61.45 ± 11.27	2.67 ± 0.92	9.13 ± 2.58	6.64 ± 2.91	47.28 ± 6.92	114.53 ± 29.67
T2DM组	43.92 ± 9.16	1.84 ± 0.73	7.86 ± 1.63	6.48 ± 1.34	69.55 ± 10.17	85.28 ± 14.64
t 值	10.796	6.321	3.722	0.447	16.193	7.907
P 值	0.000	0.000	0.000	0.656	0.000	0.000

组别	尿 mALB/(μ g/mL)	尿 $\alpha 1$ 微球蛋白/(μ g/mL)	空腹血糖/mmolL	24 h 尿蛋白/mg	尿酸/(mmol/L)	尿 Hey/(μ mol/L)
DN组	49.74 ± 6.39	37.58 ± 4.18	7.18 ± 2.24	2.91 ± 0.63	341.62 ± 52.74	14.22 ± 3.08
T2DM组	40.52 ± 4.61	32.49 ± 5.12	6.67 ± 1.52	0.33 ± 0.09	327.95 ± 44.06	13.30 ± 4.25
t 值	10.466	6.956	1.685	36.261	1.779	1.571
P 值	0.000	0.000	0.094	0.000	0.078	0.118

2.3 UACR与临床指标的相关性

UACR 与 NLR ($r = 0.391, P = 0.027$)、24 h 尿蛋白 ($r = 0.473, P = 0.000$)、Cr ($r = 0.289, P = 0.036$) 及尿 mALB ($r = 0.317, P = 0.045$) 呈正相关, 与 eGFR ($r = -0.572, P = 0.014$) 呈负相关。

2.4 NLR、UACR及两组联合对DN的诊断效能

ROC 曲线分析结果显示, NLR 联合 UACR 诊断 DN 的曲线下面积 (AUC) 为 0.843, 敏感性为 71.52%, 特异性为 92.05%。见表 3 和图 1。

表 3 NLR、UACR及两者联合对DN的诊断效能参数

指标	最佳截断值	AUC	95% CI		敏感性/ %	95% CI		特异性/ %	95% CI	
			下限	上限		下限	上限		下限	上限
NLR	1.73	0.812	0.754	0.858	73.46	0.694	0.828	81.51	0.745	0.879
UACR	57.83	0.817	0.761	0.874	68.33	0.614	0.755	89.64	0.765	0.937
联合	-	0.843	0.787	0.886	71.52	0.673	0.791	92.05	0.847	0.986

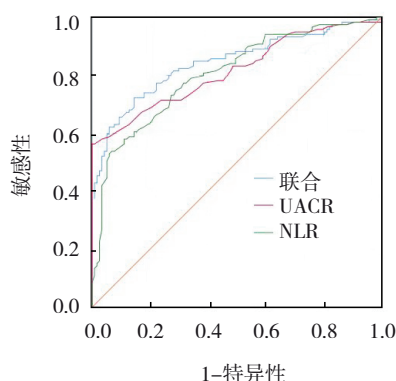


图1 NLR、UACR及两者联合诊断DN的ROC曲线

3 讨论

DN发病机制较为复杂,涉及较多方面,其中机体炎症反应在其发生发展中存在较大影响,一方面长期的慢性炎症反应引起机体微血管损伤,造成肾小球病变^[11],另一方面,炎性介质及细胞因子激活机体凝血系统及补体系统,导致机体血小板活化,降低血流速度,引导局部微血栓,恶化肾脏血液循环,加剧肾组织缺血再灌注,促进肾功能恶化进展^[12],而机体的自我保护机制则下调淋巴细胞进而抑制炎症反应,进一步介导了肾组织损伤,加剧肾脏损伤程度^[13]。基于此,探讨DN患者机体炎症程度可能是诊断及预估DN病情进展的思路,其中NLR能够反映炎症的综合信息,较传统的白细胞等炎症指标能够反映出更多的信息^[14],因此NLR水平的升高往往预示着机体肾功能发生损伤^[15],且近年来有文献报道NLR与24h尿微量白蛋白有相关性^[16]。

本研究结果发现, DN组的肌酐、24h尿蛋白、尿素氮、UACR及NLR水平高于T2DM组,说明出现肾脏受累的DN患者存在大血管和/或微血管病变,并表现为细胞外基质增生及肾小球系膜扩张等,从而导致肾小球滤过率增高而提高了尿蛋白排泄率,继发蛋白尿^[17]。

NLR的优势在于检测简单、经济、易获得,且结果稳定性好、具可重复性等,是影响疾病进展及临床预后的因素^[18];UACR结合了尿蛋白排泄率和尿肌酐水平,两者联合可以作为评估肾功能减退、心血管事件及全因死亡时间的独立预测因子。本研究结果发现, DN患者的NLR及UACR显著升高,且Pearson相关性分析可知UACR与

NLR、24h尿蛋白、Cr及尿mALB呈正相关,与GFR呈负相关,说明NLR及UACR与肾功能损伤程度呈正相关;ROC曲线分析结果可知NLR联合UACR对DN的诊断价值最高,其AUC为0.843(95%CI:0.787,0.886),高于NLR及UACR单独检测;但是,本研究结果显示NLR单独诊断DN的AUC为0.812,既往研究^[19]报道NLR诊断DN的AUC为0.765,诊断阈值为1.82,与本研究结果有差异,其原因可能是本研究的样本量少所致的统计学偏倚。因此,后续应该开展多中心、大样本的临床研究,为NLR及UACR在临床的广泛应用提供理论依据。

综上所述, DN患者的NLR及UACR显著升高,两者呈正相关,两者联合对DN的诊断效能最高。

参考文献:

- [1] 徐台林, 蒋成燕, 陈袁, 等. 老年糖尿病肾病患者并发高尿酸血症影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42(19): 4649-4652.
- [2] 张秀云, 侯凤英, 刘美, 等. 糖尿病肾病患者外周血 lncRNA PACER 表达与炎症反应及肾功能进展的关系[J]. 分子诊断与治疗杂志, 2022, 14(7): 1229-1232.
- [3] 孙亚新, 李艳波. 外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病血管并发症的研究进展[J]. 中国糖尿病杂志, 2022, 30(8): 629-632.
- [4] 陈飞, 王淑婷, 许伶, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值与乳腺癌预后关系的研究进展[J]. 实用肿瘤杂志, 2022, 37(1): 90-95.
- [5] 闫妮, 刘玲娇, 余湘尤, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在 2 型糖尿病合并糖尿病肾病患者中的变化及检测价值研究[J]. 陕西医学杂志, 2021, 50(6): 673-677.
- [6] 张海勤, 王辉宇, 赵强. 2 型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与左心室肥厚的相关性[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2022, 43(3): 225-228.
- [7] 田伊茗, 陆强, 尹福在, 等. 2 型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与尿白蛋白/肌酐比值的相关性研究[J]. 医学研究生学报, 2017, 30(10): 1061-1064.
- [8] 陆明, 刘方平, 任启飞, 等. 2 型糖尿病患者外周血中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值与尿白蛋白/肌酐比值的相关性研究[J]. 淮海医药, 2022, 40(3): 244-247.
- [9] 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]. 中华内分泌代谢杂志, 2021, 37(4): 311-398.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 糖尿病肾病防治专家共识(2014 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(11): 792-801.
- [11] 胡玲玲, 苟神美, 张益红. 2 型糖尿病患者尿 ACR 与血 HbA1C、CysC 及 RBP 值的相关性分析[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(12): 14-16.

- [12] 宋小五. 单核细胞/高密度脂蛋白胆固醇比值在 2 型糖尿病患者并发肾病中的临床意义[J]. 中国医学工程, 2018, 26(1): 8-12.
- [13] 蓝芳, 谢丽萍, 谢永祥, 等. 加味附子理中汤对药物性急性肾损伤患者 T 淋巴细胞亚群及血管性假血友病因子的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2017, 17(6): 336-339.
- [14] 伍利利, 唐恩燕, 石亮. 中性粒细胞与淋巴细胞比值预测急性胰腺炎患者发生急性肾损伤的价值分析[J]. 现代实用医学, 2018, 30(9): 1149-1150.
- [15] 王英慧, 徐力. 中性粒细胞/淋巴细胞比值与老年 2 型糖尿病肾病的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2018, 38(15): 3632-3633.
- [16] 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.
- [17] 唐兰妹. 来氟米特联合缬沙坦治疗糖尿病肾病蛋白尿临床研究[J]. 中国现代医药杂志, 2018, 20(6): 66-67.
- [18] 方兴中, 杨建美, 梁海燕. 外周血炎症细胞比值对 II、III 期可切除直肠癌术后同步放化疗患者急性不良反应和预后的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32(8): 85-91.
- [19] 管海飞, 王嘉欣, 李璐瑶, 等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和同型半胱氨酸对早期 2 型糖尿病肾病的诊断意义及相关性分析[J]. 中国实验诊断学, 2021, 25(4): 549-551.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 赵玲玲, 姚勇利, 林丽君, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值联合尿白蛋白与肌酐比值诊断糖尿病肾病的临床价值[J]. 中国现代医学杂志, 2023, 33(11): 92-96.

Cite this article as: ZHAO L L, YAO Y L, LIN L J, et al. Value of neutrophils-to-lymphocyte ratio combined with urine albumin to creatinine ratio in diagnosis of diabetic nephropathy[J]. China Journal of Modern Medicine, 2023, 33(11): 92-96.