

· 临床研究 ·

中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值与糖尿病肾病的相关性

冯然, 刘涛, 王宁, 刘静芹

保定市第一医院内分泌科, 河北 保定 071000

摘要: **目的** 探讨中性粒细胞/淋巴细胞的比值(NLR)、血小板/淋巴细胞比值(PLR)与糖尿病肾病(DN)之间的关系及其意义。**方法** 将2014年6月至2015年8月120例合并DN的2型糖尿病患者分为正常白蛋白尿组(NA组)38例,尿微量白蛋白/肌酐比值(UA/Cr) < 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$;微量白蛋白尿组(MIA组)52例,UA/Cr 31 ~ 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$;大量白蛋白尿组(MA)30例,UA/Cr > 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$ 。同时随机选择本院健康体检者30例作为对照组,比较4组间白细胞计数、中性粒细胞、血小板、淋巴细胞、NLR、PLR及生化指标。**结果** 各DN组糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、血清肌酐(Cre)、UA/Cr水平较对照组升高(P 均 < 0.05)。与对照组相比,NA组、MIA组、MA组中性粒细胞数、白细胞计数、NLR、PLR、血小板水平增高,淋巴细胞数降低(P 均 < 0.05),且DN3组间比较差异也均有统计学意义(P 均 < 0.05)。4组间单核细胞数比较差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。HbA1c、NLR、PLR是DN的危险因素(P < 0.05或 P < 0.01)。**结论** NLR、PLR的升高与DN有关,且NLR、PLR有可能成为预测早期DN的新指标。

关键词: 糖尿病肾病; 2型糖尿病; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 糖化血红蛋白; 尿微量白蛋白/肌酐比值

中图分类号: R 587.1 **文献标识码:** B **文章编号:** 1674 - 8182(2016)09 - 1205 - 03

近年来的研究证实,炎症在糖尿病肾病(DN)的发生发展过程中起到重要作用。中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)是反应亚临床炎症的新的潜在指标。近年来,在慢性病患者中NLR、PLR已成为反应机体炎症状态的较为稳定的指标,且用于评估心血管疾病及恶性肿瘤的预后。随着对NLR、PLR认识的深入,NLR、PLR在糖尿病、胰岛素抵抗等方面的作用也逐渐被重视。本研究通过分析NLR、PLR的水平,探讨NLR、PLR与DN之间的关系。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选择2014年6月至2015年8月在我院内分泌科住院的2型糖尿病(T2DM)合并DN患者120例,年龄(61.0 ± 10.2)岁,病程(11.6 ± 6.9)年。均符合1999年WHO制定的糖尿病诊断标准。根据尿微量白蛋白/肌酐比值(UA/Cr)将T2DM患者分为3组:正常白蛋白尿(NA组)38例,UA/Cr < 30 $\mu\text{g}/\text{mg}$,其中男23例,女15例,年龄(61.8 ± 9.1)岁;微量白蛋白尿组(MIA组)52例,UA/Cr 31 ~

300 $\mu\text{g}/\text{mg}$,其中男18例,女34例,年龄(57.7 ± 10.8)岁;大量白蛋白尿(MA组)30例,UA/Cr > 300 $\mu\text{g}/\text{mg}$,其中男16例,女14例,年龄(63.1 ± 10.1)岁。并随机选择本院健康体检者30例作为对照组(NC组),年龄(50.4 ± 22.2)岁。DN按Mogensen标准分期。排除标准:(1)有心、肺、肝脏疾病病史;(2)近期有糖尿病酮症酸中毒及其他急性并发症;(3)合并泌尿系感染和其他肾脏疾病;(4)有肾损害药物用药史;(5)甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退者;(6)急性感染、创伤或手术后2周以内。

1.2 标本采集 所有受试对象晚餐后禁食12h,次晨空腹静息抽取肘正中静脉血5ml,用日本SYSMEX公司XE-2100型血细胞分析仪及配套试剂和质控品,检测血常规,根据血常规测定结果中的中性粒细胞计数、血小板计数和淋巴细胞计数结果计算出患者的NLR和PLR。血清肌酐(Cr)、尿酸(UA)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)由我院生化检验科用日立7600-110全自动生化仪测定。糖化血红蛋白(HbA1c)、UA/Cr均采用免疫放射法测定。连续3d留取中段晨尿测定UA/Cr,取其平均值。

1.3 统计学处理 所有数据经SPSS 17.0统计软件

处理。计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用方差分析,以及两两比较的 SNK-q 检验;DN 与各临床指标的相关性采用二分类 Logistic 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料及生化指标比较 各组年龄、DN 病程、BMI、TG、HDL-C、LDL-C、UA 比较差异均无统计学意义 (P 均 > 0.05),各 DN 组 HbA1c、TC、Cr、UMA/Cr 较 NC 组升高 (P 均 < 0.05)。MIA 组

HbA1c、Cr、UMA/Cr 高于 NA 组,MA 组 HbA1c、TC、Cr、UMA/Cr 均高于 NA 及 MIA 组。见表 1。

2.2 4 组外周血细胞指数比较 与 NC 组相比,各 DN 组中性粒细胞、白细胞计数、NLR、PLR、血小板水平增高,淋巴细胞数降低 ($P < 0.05$);4 组间单核细胞数比较差异无统计学意义 (P 均 > 0.05)。见表 2。

2.3 DN 的危险因素分析 以有无 DN 为因变量,HbA1c、Cr、TC、NLR、PLR 等因素为自变量,进行二分类 Logistic 回归分析表明,HbA1c、NLR、PLR 为 DN 的危险因素 ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。见表 3。

表 1 各组一般临床资料 ($\bar{x} \pm s$)

临床指标	NC 组 ($n=30$)	NA 组 ($n=38$)	MIA 组 ($n=52$)	MA 组 ($n=30$)
年龄(岁)	50.4 ± 22.2	61.8 ± 9.1	57.7 ± 10.8	63.1 ± 10.1
病程(年)	-	7.69 ± 6.80	11.32 ± 5.90	14.86 ± 4.60
BMI(kg/m ²)	28.09 ± 3.56	27.46 ± 3.47	26.78 ± 2.97	29.06 ± 3.90
HbA1c(%)	5.06 ± 0.84	8.80 ± 1.20 [▲]	9.00 ± 1.07 ^{▲*}	9.27 ± 0.09 ^{▲*#}
TC(mmol/L)	4.30 ± 0.84	4.82 ± 0.99 [▲]	5.42 ± 1.04 [▲]	6.50 ± 0.78 ^{▲*#}
TG(mmol/L)	1.80 ± 0.43	1.91 ± 0.11	2.33 ± 0.69	2.05 ± 0.37
HDL-C(mmol/L)	1.59 ± 0.27	1.34 ± 0.35	1.57 ± 0.31	1.56 ± 0.55
LDL-C(mmol/L)	2.58 ± 0.44	2.53 ± 0.65	2.89 ± 0.54	2.68 ± 0.47
Cr(μmol/L)	53.56 ± 16.64	67.61 ± 15.61 [▲]	77.88 ± 22.79 ^{▲*}	90.61 ± 18.74 ^{▲*#}
UA(μmol/L)	270.56 ± 58.64	289.84 ± 75.75	293.0 ± 67.37	265.0 ± 50.74
UMA/Cr	8.34 ± 1.30	20.34 ± 5.64 [▲]	100.33 ± 21.22 ^{▲*}	370.76 ± 50.74 ^{▲*#}

注:与 NC 相比,▲ $P < 0.05$;与 NA 组相比,* $P < 0.05$;与 MIA 组相比,# $P < 0.05$ 。

表 2 各组外周血细胞指数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	白细胞 ($\times 10^9/L$)	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	PLR
NC 组	30	4.50 ± 0.93	3.10 ± 0.89	1.98 ± 0.45	201.54 ± 57.89	0.31 ± 0.11	1.36 ± 0.95	95.70 ± 58.80
NA 组	38	5.32 ± 1.23 [▲]	3.59 ± 1.10 [▲]	1.72 ± 0.39 [▲]	230.10 ± 60.12 [▲]	0.30 ± 0.09	2.03 ± 1.26 [▲]	146.72 ± 72.17 [▲]
MIA 组	52	5.85 ± 1.12 ^{▲*}	4.08 ± 1.22 ^{▲*}	1.43 ± 0.39 ^{▲*}	257.11 ± 45.74 ^{▲*}	0.34 ± 0.13	2.72 ± 1.47 ^{▲*}	183.13 ± 80.61 ^{▲*}
MA 组	30	6.02 ± 0.80 ^{▲*}	4.67 ± 1.00 ^{▲*#}	1.20 ± 0.58 ^{▲*#}	289.34 ± 40.52 ^{▲*#}	0.36 ± 0.09	3.54 ± 1.15 ^{▲*#}	235.24 ± 67.86 ^{▲*#}

注:与 NC 组相比,▲ $P < 0.05$;与 NA 组相比,* $P < 0.05$;与 MIA 组相比,# $P < 0.05$ 。

表 3 DN 危险因素相关性分析

项目	β	S.E.	Wald 值	P 值	OR(95% CI)
HbA1c	0.472	0.164	8.312	0.040	1.604(1.163 ~ 2.211)
NLR	1.466	0.428	11.732	0.010	4.334(1.873 ~ 10.032)
PLR	0.019	0.004	22.626	0.009	1.019(1.011 ~ 1.027)
常量	-14.844	3.047	23.726	0.000	0.000

3 讨论

DN 是导致终末期肾病最主要的原因^[1]。目前 DN 发病机制尚未完全阐明,近年来研究证实,炎症在糖尿病胰岛素抵抗、糖尿病并发症的发生发展中发挥重要作用。DN 患者往往存在炎症细胞浸润以及细胞因子和炎症介质水平升高,包括 C 反应蛋白(CRP)、白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、干扰素 γ (IF- γ) 和肿瘤坏死因子(TNF- α)^[2-4]。且 CRP、IL-1、IL-6、TNF- α ,特别是间质细胞间黏附分子-

1、血管细胞粘附分子-1 和 E-选择素的增加,与肾病、糖尿病视网膜病变和心血管疾病有关^[2-7]。虽然糖代谢异常和血流动力因素是糖尿病肾病的主要原因,但炎症和细胞因子可通过改变血管通透性,加强血管收缩,促进肾小球细胞增生,导致内皮细胞和血管平滑肌细胞凋亡坏死,影响肾小球功能^[3,5,7]。

近年来,NLR 和 PLR 是新发现的炎症指标,已经成反映各种炎症、心血管疾病和肿瘤等疾病的简单可靠的指标^[8-14]。Akbas 等^[15]发现,NLR、PLR 与糖尿病患者的外膜脂肪组织内的炎症密切相关。在血糖升高的刺激下,白细胞总数变化不显著,但中性粒细胞数可急速升高^[1]。同时 T2DM 患者血糖异常的早期就已经出现血小板活化的增加^[6]。且有研究证实,NLR、PLR 与糖尿病微血管并发症相关^[16-18]。本研究发现与 NC 组相比,NA 组、MIA 组、MA 组 NLR、PLR、白细胞总数、中性粒细胞水平明显升高,说明

NLR、PLR、白细胞计数与 DN 有关,与上述研究一致。且随着尿蛋白浓度的增加,NLR、PLR 亦逐渐升高,说明 NLR、PLR 的高低有可能与 DN 的病情严重程度相关。且本研究中显示 NLR、PLR 是 DN 的独立危险因素,故 NLR、PLR 有可能成为预测早期 DN 的新指标。另外,炎症反应可以释放多种炎症介质,这些炎症介质可以抑制机体正常的免疫功能,造成淋巴细胞的减少。Afsar^[19] 也报道了淋巴细胞与新诊断的 T2DM 患者 24 h 尿蛋白及 24 h UMA 排泄量相关。本研究结果亦显示各 DN 组淋巴细胞计数呈下降趋势,提示淋巴细胞在 DN 患者体内是下降的,可能与应激状态下,下丘脑-垂体-靶腺轴系统功能亢进,分泌大量的皮质类固醇激素有关^[20]。

总之,NLR、PLR 的检测对于糖尿病患者来说方便易行,且与白细胞计数及其分类相比更加有预测意义,可能是因为 NLR、PLR 将两种白细胞亚型的预测风险整合为单一危险因子,不仅能更好地反映机体的炎症程度,而且规避了其他因素(如感染、应激等)对白细胞各亚型绝对值的影响。中性粒细胞、血小板、淋巴细胞计数绝对值在交感神经兴奋时可同时增高,但 NLR、PLR 却可以保持不变。因此联合检测 NLR、PLR 有可能更有利于早期 DN 的筛查。但本研究因样本量较少,测量指标不全面,故存在一定局限性,若要明确 NLR、PLR 和 DN 间的因果关系及其作为 DN 进展标志的临床意义仍需进一步研究证实。

参考文献

- [1] Packham DK, Alves TP, Dwyer JP, et al. Relative incidence of ESRD versus cardiovascular mortality in proteinuric type 2 diabetes and nephropathy: results from the DIAMETRIC (Diabetes Mellitus Treatment for Renal Insufficiency Consortium) database [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(1): 75-83.
- [2] Goldberg RB. Cytokine and cytokine-like inflammation markers, endothelial dysfunction, and imbalanced coagulation in development of diabetes and its complications [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94(9): 3171-3182.
- [3] Lim AKH, Tesch GH. Inflammation in diabetic nephropathy [J]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012: 146154.
- [4] Astrup AS, Tarnow L, Pietraszek L, et al. Markers of endothelial dysfunction and inflammation in type 1 diabetic patients with or without diabetic nephropathy followed for 10 years: association with mortality and decline of glomerular filtration rate [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(6): 1170-1176.
- [5] Sun YM, Su Y, Li J, et al. Recent advances in understanding the biochemical and molecular mechanism of diabetic nephropathy [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2013, 433(4): 359-361.
- [6] Mima A. Inflammation and oxidative stress in diabetic nephropathy: new insights on its inhibition as new therapeutic targets [J]. *J Diabetes Res*, 2013, 2013: 248563.
- [7] Luis-Rodríguez D, Martínez-Castelao A, Górriz JL, et al. Pathophysiological role and therapeutic implications of inflammation in diabetic nephropathy [J]. *World J Diabetes*, 2012, 3(1): 7-18.
- [8] Turkmen K, Erdur FM, Ozcicek F, et al. Platelet-to-lymphocyte ratio better predicts inflammation than neutrophil-to-lymphocyte ratio in end-stage renal disease patients [J]. *Hemodial Int*, 2013, 17(3): 391-396.
- [9] Turkmen K, Guney I, Yerlikaya FH, et al. The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and inflammation in end-stage renal disease patients [J]. *Ren Fail*, 2012, 34(2): 155-159.
- [10] Raungkaewmanee S, Tangitgamol S, Manusirivithaya S, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a prognostic factor for epithelial ovarian cancer [J]. *J Gynecol Oncol*, 2012, 23(4): 265-273.
- [11] Noh H, Eomm M, Han A. Usefulness of pretreatment neutrophil to lymphocyte ratio in predicting disease-specific survival in breast cancer patients [J]. *J Breast Cancer*, 2013, 16(1): 55-59.
- [12] Kaya A, Kurt M, Tanboga IH, et al. Relation of neutrophil to lymphocyte ratio with the presence and severity of stable coronary artery disease [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(5): 473-477.
- [13] Ergelen M, Uyarel H, Altay S, et al. Predictive value of elevated neutrophil to lymphocyte ratio in patients undergoing primary angioplasty for ST-segment elevation myocardial infarction [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2014, 20(4): 427-432.
- [14] Kayrak M, Erdogan HI, Solak Y, et al. Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in patients with acute pulmonary embolism: a retrospective study [J]. *Heart Lung Circ*, 2014, 23(1): 56-62.
- [15] Akbas EM, Hamur H, Demirtas L, et al. Predictors of epicardial adipose tissue in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2014, 6: 55.
- [16] Sen N, Afsar B, Ozcan F, et al. The neutrophil to lymphocyte ratio was associated with impaired myocardial perfusion and long term adverse outcome in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention [J]. *Atherosclerosis*, 2013, 228(1): 203-210.
- [17] 许文亮, 池一凡, 武越, 等. 冠心病合并 2 型糖尿病患者平均血小板体积的相关性研究 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(7): 586-588.
- [18] Ulu SM, 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.
- [19] 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.
- [20] Ekelof S, Jensen SE, Rosenberg J, et al. Reduced oxidative stress in STEMI patients treated by primary percutaneous coronary intervention and with antioxidant therapy: a systematic review [J]. *Cardiovasc Drugs Ther*, 2014, 28(2): 173-181.