

·论 著·

中性粒细胞与淋巴细胞比值、血肌酐、尿免疫球蛋白G及联合检测对老年2型糖尿病肾病患者的诊断价值

潘荣强 邢铭芬 沈萍

[摘要] 目的 探讨中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、血肌酐(Cr)、尿免疫球蛋白G(uIGG)及联合检测对老年2型糖尿病肾病患者的诊断价值。方法 选取2022年1月至2023年6月湖州市南浔区人民医院临床确诊为2型糖尿病(T2DM)的老年患者223例,分为糖尿病肾病(DN)组和T2DM组。比较两组患者一般资料、血常规、超敏C反应蛋白(hs-CRP)、生化、尿肾功能敏感六项指标;采用Pearson相关性分析NLR与各指标的相关性;使用logistic回归分析DN的独立危险因素;应用受试者工作特征(ROC)曲线评价NLR、Cr、uIGG单一检测和联合检测的诊断效能。结果 DN组视网膜病变患病率、病程、同型半胱氨酸(HCY)、尿素氮(BUN)、Cr、尿酸(UA)、NLR、hs-CRP、uIGG、尿 α_1 -微球蛋白($u\alpha_1$ -MG)水平明显高于T2DM组,差异均有统计学意义($\chi^2=5.38$, t 分别=-2.52、-3.41、-4.81、-6.18、-4.02、-5.13, Z 分别=-2.21、-2.56、-2.13, P 均<0.05)。Pearson相关性分析显示, NLR与hs-CRP、HCY、BUN、Cr、UA呈正相关(r 分别=0.33、0.30、0.36、0.45、0.27, P 均<0.05)。logistic回归模型分析显示,合并视网膜病变、病程长、高Cr、高NLR、高uIGG水平是DN的独立危险因素(OR 分别=13.22、1.08、1.03、1.66、1.01, P 均<0.05)。将NLR、Cr、uIGG作为检验诊断指标, NLR+Cr联合检测时,其曲线下面积最大(0.82),灵敏度为88.46%,特异度为75.63%。结论 NLR和Cr联合检测能明显提高DN的诊断能力,为临床早期诊断提供依据。

[关键词] 中性粒细胞与淋巴细胞比值; 血肌酐; 2型糖尿病; 糖尿病肾病

Diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio, serum creatinine, urine immunoglobulin G and combined detection in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy PAN Rongqiang, XING Mingfen, SHEN Ping. Department of Clinical Laboratory, Nanxun District People's Hospital, Huzhou 313009, China.

[Abstract] **Objective** To investigate the diagnostic value of neutrophil-lymphocyte ratio, serum creatinine, urine immunoglobulin G and combined detection in elderly patients with type 2 diabetic nephropathy. **Methods** A total of 223 elderly patients clinically diagnosed with type 2 diabetes mellitus (T2DM) in Nanxun District People's Hospital of Huzhou City from January 2022 to June 2023 were selected and divided into diabetic nephropathy (DN) group and simple T2DM group. The general data, blood routine, hypersensitive C-reactive protein (hs-CRP), biochemistry and urine and kidney function were compared between the two groups. Pearson correlation was used to analyze the correlation between neutrophil-lymphocyte ratio (NLR) and various indicators. Logistic regression analysis was used to analyze the independent risk factors of DN. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the diagnostic efficacy of single and combined detection. **Results** The morbidity of retinopathy, course of disease, homocysteine (HCY), urea nitrogen (BUN), creatinine (Cr), uric acid (UA), NLR, hs-CRP, urine immunoglobulin G (uIGG), and urine α_1 -microglobulin ($u\alpha_1$ -MG) levels were significantly higher than those in the T2DM group, and the differences were statistically significant ($\chi^2=5.38$, $t=-2.52$, -3.41 , -4.81 , -6.18 , -4.02 , -5.13 , $Z=-2.21$, -2.56 , -2.13 , $P<0.05$). Pearson correlation analysis showed that NLR was positively correlated with hs-CRP, HCY, BUN, Cr, and UA ($r=0.33$, 0.30 , 0.36 , 0.45 , 0.27 , $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that retinopathy, longer course of disease, higher Cr, NLR, and uIGG levels were independent risk factors for DN ($OR = 13.22$, 1.08 , 1.03 , 1.66 , 1.01 , $P<$

DOI:10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2024.006.003

作者单位:313009 浙江湖州,湖州市南浔区人民医院
检验科

0.05).The area under the curve of NLR and Cr combined detection was the largest (0.82),the sensitivity was 88.46%, and the specificity was 75.63%. **Conclusion** The combined detection of NLR and Cr can significantly improve the diagnostic ability of DN and provide a basis for early clinical diagnosis.

[Key words] neutrophil-to-lymphocyte ratio; serum creatinine; type 2 diabetes mellitus; diabetic nephropathy

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)的常见并发症之一,是慢性肾脏病和终末期肾病的主要发病原因^[1]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)是一种容易获取的常规炎症指标,在肿瘤、心血管等疾病中其水平异常升高。有研究表明,NLR作为一种炎症指标,参与糖尿病肾病的发生发展,对DN有预测作用,但因其敏感度较低,单独检测仍然存在漏检风险^[2]。本次研究旨在探讨NLR、肌酐(creatinine, Cr)、尿免疫球蛋白G(urine immunoglobulin G, uIGG)单一检测和联合检测对DN的诊断能力,以提高DN的诊断效能。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2022年1月至2023年6月湖州市南浔区人民医院临床确诊为T2DM的老年患者223例,其中男性116例、女性107例;年龄60~87岁,平均年龄(68.78±6.30)岁。纳入标准包括:①年龄≥60岁,性别不限;②首次诊断为T2DM, 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)》^[3];③患者入院后均接受血常规、生化常规、尿肾功能敏感六项等检查。排除标准:①临床资料不全;②不配合医生指示或者要求;③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;④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;⑤合并全身其他系统或器官恶性肿瘤;⑥有严重肾脏疾病。本次研究经医院医学伦理委员会审核批准,所有患者对研究内容均知情同意。参照《中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)解读》^[4]中DN诊断标准,将纳入患者分为DN组和T2DM组。

1.2 方法 比较两组患者一般资料(年龄、性别、体重指数、病程、高血压、冠心病、视网膜病变、周围神经病变)、血常规、超敏C反应蛋白(hypersensitive C-reactive protein, hs-CRP)、生化指标[葡萄糖(glucose, GLU)、尿素氮(urea nitrogen, BUN)、Cr、尿酸(uric acid, UA)、同型半胱氨酸(homocysteine,

HCY)]、尿肾功能敏感六项[尿 β_2 -微球蛋白(urine β_2 -microglobulin, u β_2 -MG)、尿视黄醇结合蛋白(urine retinol-binding protein, uRBP)、尿微量白蛋白(urine microalbumin, umALB)、尿转铁蛋白(urine transferrin, uTRF)、uIGG、尿 α_1 -微球蛋白(urine α_1 -microglobulin, u α_1 -MG)]。试剂盒由美康生物科技股份有限公司和柏荣诊断产品(上海)有限公司提供。单独检测时, NLR>3.6、Cr>92.5 μ mol/L、uIGG>14.42 mg/L表示检测结果为阳性。联合检测时组合中的任意指标大于截断值时表示结果为阳性。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计软件进行处理。计数资料用例(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;非正态分布计量资料以中位数(四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验;通过Pearson相关性分析法分析NLR与各指标的相关性;使用二分类logistic回归模型分析DN的独立危险因素;应用受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线评价NLR、CR、uIGG及联合检测对DN的诊断效能。设 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料比较 223例患者中, DN患者26例为DN组,单纯性T2DM患者197例为T2DM组。两组一般资料比较见表1。

表1 两组患者一般资料比较

指标	DN组($n=26$)	T2DM组($n=197$)
男性/例(%)	14(53.85)	102(51.78)
年龄/岁	70.58±7.47	68.55±6.11
病程/年	12.33±7.12*	8.39±7.52
体重指数/kg/m ²	24.76±2.23	24.35±3.59
高血压/例(%)	21(80.77)	141(71.57)
冠心病/例(%)	6(23.08)	24(12.18)
视网膜病变/例(%)	3(11.54)*	5(2.54)
周围神经病变/例(%)	2(7.69)	15(7.61)

注: *:与T2DM组比较, $P<0.05$ 。

由表1可见,与T2DM组比较,DN组视网膜病变患病率明显升高,病程明显延长,差异均有统计学意义($\chi^2=5.38, t=-2.52, P$ 均 <0.05),两组间性别、高血压、冠心病、周围神经病变患病率、年龄、体重指数比较,差异均无统计学意义(χ^2 分别=0.04、0.98、2.34、0.00, t 分别=-1.55、-0.58, P 均 >0.05)。

2.2 两组生化、NLR、hs-CRP、尿肾功能敏感六项水平比较见表2

由表2可见,与T2DM组比较,DN组HCY、BUN、Cr、UA、NLR、hs-CRP、uIGG、u α_1 -MG水平明显升高(t 分别=-3.41、-4.81、-6.18、-4.02、-5.13, Z 分别=-2.21、-2.56、-2.13, P 均 <0.05)。两组GLU、u β_2 -MG、uRBP、umALB、uTRF水平比较,差异均无统计学意义($t=-1.04, Z$ 分别=-0.09、-1.95、-0.95、-1.48, P 均 >0.05)。

2.3 DN患者NLR水平与各指标的关系 NLR水平分别与hs-CRP、HCY、BUN、Cr、UA呈正相关(r 分别=0.33、0.30、0.36、0.45、0.27, P 均 <0.05)。

表2 两组患者生化、NLR、hs-CRP、尿肾功能敏感六项水平比较

指标	DN组($n=26$)	T2DM组($n=197$)
HCY/ $\mu\text{mol/L}$	16.20 $\pm$ 10.16*	12.36 $\pm$ 4.42
GLU/ mmol/L	10.27 $\pm$ 4.18	9.33 $\pm$ 4.31
BUN/ mmol/L	8.61 $\pm$ 4.88*	6.17 $\pm$ 1.90
Cr/ $\mu\text{mol/L}$	105.81 $\pm$ 52.44*	70.61 $\pm$ 22.11
UA/ $\mu\text{mol/L}$	378.46 $\pm$ 134.74*	296.93 $\pm$ 91.35
NLR	3.89 $\pm$ 2.51*	2.43 $\pm$ 1.15
hs-CRP/ mg/L	2.55(1.38, 9.00)*	1.60(0.50, 4.15)
u β_2 -MG/ mg/L	0.10(0.10, 0.30)	0.10(0.10, 0.30)
uRBP/ mg/L	0.43(0.28, 1.13)	0.28(0.14, 0.60)
umALB/ mg/L	26.55(13.45, 183.03)	28.80(10.60, 82.85)
uTRF/ mg/L	2.36(0.58, 20.70)	1.37(0.66, 3.61)
uIGG/ mg/L	15.48(6.24, 43.49)*	8.86(4.83, 14.23)
u α_1 -MG/ mg/L	15.98(4.47, 27.75)*	6.97(4.24, 13.42)

注:*,与T2DM组比较, $P<0.05$ 。

2.4 T2DM患者发生DN的独立危险因素分析见表3

表3 T2DM患者发生DN的影响因素的logistic回归分析

相关因素	β	SE	Wald	P	OR	95% CI
合并视网膜病变	2.58	0.96	7.17	<0.05	13.22	2.00 ~ 87.55
病程	0.07	0.03	6.00	<0.05	1.08	1.02 ~ 1.14
HCY	-0.07	0.08	0.67	>0.05	0.94	0.80 ~ 1.10
BUN	0.03	0.11	0.09	>0.05	1.03	0.83 ~ 1.28
UA	0.00	0.00	1.49	>0.05	1.00	1.00 ~ 1.01
Cr	0.03	0.01	5.74	<0.05	1.03	1.01 ~ 1.05
NLR	0.51	0.22	5.18	<0.05	1.66	1.07 ~ 2.58
uIGG	0.01	0.01	4.46	<0.05	1.01	1.00 ~ 1.03
hs-CRP	0.01	0.02	0.17	>0.05	1.01	0.97 ~ 1.05
u α_1 -MG	0.00	0.01	0.08	>0.05	1.00	0.97 ~ 1.02

由表3可见,合并视网膜病变、病程长、高Cr、高NLR、高uIGG水平是T2DM患者发生DN的独立危

险因素(P 均 <0.05)。

2.5 NLR、Cr、uIGG对DN的预测价值见表4

表4 NLR、Cr、uIGG及联合检测对DN预测价值的ROC曲线分析

检验变量	曲线下面积	SE	P	95% CI	灵敏度/%	特异度/%	截断值
NLR	0.72	0.06	<0.05	0.60 ~ 0.84	57.69	86.29	3.60
Cr	0.76	0.06	<0.05	0.65 ~ 0.87	65.38	86.80	92.50 $\mu\text{mol/L}$
uIGG	0.71	0.06	<0.05	0.59 ~ 0.82	65.38	75.63	14.42 mg/L
NLR+Cr	0.82	0.04	<0.05	0.74 ~ 0.90	88.46	75.63	/
NLR+uIGG	0.71	0.05	<0.05	0.61 ~ 0.81	76.92	64.97	/
Cr+uIGG	0.78	0.04	<0.05	0.71 ~ 0.86	92.31	64.47	/
NLR+Cr+uIGG	0.78	0.03	<0.05	0.72 ~ 0.85	100	56.35	/

由表4可见,单项检测时,NLR、Cr、uIGG的ROC

曲线下面积分别为0.72、0.76、0.71。NLR+Cr、NLR+

uIGG、Cr+uIGG、NLR+Cr+uIGG联合检测时,其ROC曲线下面积分别为0.82、0.71、0.78、0.78。NLR+Cr联合检测ROC曲线下面积最大,其灵敏度和特异度分别为88.46%和75.63%。

3 讨论

目前诊断DN缺乏特异性指标,指南推荐尿白蛋白/肌酐比值和肾小球滤过率用于DN的筛查和疾病分期^[1]。但是肾小球滤过率下降并不能诊断DN,还需排除糖尿病合并其他肾病^[4]。尿白蛋白/肌酐比值的灵敏度较低,早期DN患者尿液中蛋白可呈阴性,存在漏检的可能性,所以目前亟需一种快速、有效、稳定的诊断指标来早期诊断DN,避免病情发生不可逆的情况。

NLR是一种检测简单、易得、稳定性强、重复性强的常规炎症指标,是疾病进展及预后的重要因素。机体炎症反应对DN的发生发展影响较大,长期慢性炎症反应可引起机体微血管损伤,进而造成肾小球病变。中性粒细胞具有趋化、黏附、吞噬和杀菌等作用,是参与DN炎症反应的重要外来细胞,当DN患者的中性粒细胞被激活后,抗凋亡蛋白A1、Bcl-2分泌增多,延迟中性粒细胞凋亡,使得血液中中性粒细胞增多;而淋巴细胞总数降低、T淋巴细胞亚群比例严重失调,使得CD4/CD8比值明显下降,造成糖尿病患者淋巴细胞免疫功能紊乱。Cr是肾功能检查的常规项目,但因灵敏度较低,很难发现早期肾功能损害。uIGG属大分子尿蛋白物质,当uIGG正常,umALB升高水平时,肾小球可能已经出现轻微病变;当umALB和uIGG都升高时,提示肾小球、肾小管进一步受损。糖尿病合并视网膜病变是诊断DN的重要依据,但并非诊断的必要条件,成海梅等^[5]研究发现,部分T2DM患者中的DN患者早期可不伴有视网膜病变,因此DN与糖尿病合并视网膜病变的发生、发展过程并不完全平行。本次研究logistic回归分析发现,合并视网膜病变,病程长,NLR、Cr和uIGG水平升高是DN的独立危险因素,而前期研究认为,病程、NLR是DN的独立危险因素^[6,7],与本次研究结果基本一致。

本次研究相关性分析发现,NLR与Cr、BUN等指标呈正相关,说明NLR升高与DN的发生、发展有密切联系。闫妮等^[8]证实,NLR对早期DN具有诊断能力,其曲线下面积、灵敏度、特异度分别为0.82、57.90%、91.10%。同时,也有研究显示,NLR与DN密切相关,与其他炎症指标相比,NLR预测DN的能力最高^[9]。但田伊茗等^[7]认为,NLR单独预测DN的

效果不佳,需要结合糖尿病病程、体重指数、BUN等指标才能提高诊断效能。本次研究也证实了这一观点,NLR单独检测时的灵敏度和特异度分别为57.69%、86.29%。虽然特异度较高,但灵敏度低,容易发生漏诊的可能性。因此,本次研究采用NLR与其他变量指标联合检测的方法发现,NLR+Cr联合检测时曲线下面积最高,并且具有良好的灵敏度和特异度;当NLR+Cr+uIGG联合检测时,虽然灵敏度最高,但特异度较低,影响准确性。综合分析,NLR+Cr联合检测对DN的诊断效能最佳,优于单一和其他联合检测。

综上所述,NLR和CR水平在DN患者中显著升高,是老年DN患者的独立危险因素,两者联合检测显著提高了对老年DN患者的诊断能力,为临床提供诊断依据。但本次研究样本量小,又是回顾性的单中心研究,存在一定的局限性,后期可加大样本量、进行前瞻性的多中心研究予以验证。

参考文献

- 1 李洪梅,朱海清.中国糖尿病肾脏病防治指南(2021年版)解读[J].中国医刊,2022,57(2):133-138.
- 2 倪永圣,王爱兰,晏文芬,等.中性粒细胞与淋巴细胞比值对诊断早期2型糖尿病肾病的价值分析[J].检验医学与临床,2020,17(11):1520-1523.
- 3 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)[S].中华内分泌代谢杂志,2021,37(4):311-398.
- 4 糖尿病肾病多学科诊治与管理共识专家组.糖尿病肾病多学科诊治与管理专家共识[S].全科医学临床与教育,2020,18(6):484-487.
- 5 成海梅,张利,陈香美.糖尿病肾病与糖尿病视网膜病变的相关性研究进展[J].中华肾病研究电子杂志,2019,8(2):85-90.
- 6 杨政,李青菊.中性粒细胞与淋巴细胞比值与2型糖尿病肾病进展的相关性[J].糖尿病新世界,2020,23(4):17-19.
- 7 田伊茗,李涛,王蕊,等.以中性粒细胞与淋巴细胞比值为基础的中老年患者糖尿病肾病的临床预测模型[J].国际老年医学杂志,2022,43(6):714-719.
- 8 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.
- 9 Li X, Wang L, Liu M, et al. Association between neutrophil-to-lymphocyte ratio and diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients: A cross-sectional study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2024, 14: 1285509.

(收稿日期 2023-11-08)

(本文编辑 高金莲)