



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.014

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.014>

· 论著 ·

# 中性粒细胞/淋巴细胞比值、血小板/淋巴细胞比值、淋巴细胞/单核细胞比值与 2 型糖尿病肾病患者肾功能的相关性研究

曹润泽 李雪锋

**【摘要】 目的** 探讨 2 型糖尿病 (T2DM) 肾病 (DKD) 患者中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值 (LMR) 的变化及其与肾功能评价指标的相关性。**方法** 纳入 T2DM 患者 170 例,其中 DKD 患者 134 例 (DKD 组),无 DKD 患者 36 例 (T2DM 组),再依据尿白蛋白/肌酐比值 (UACR) 将 DKD 组患者按分为 DKD1 组 (UACR < 30 mg/g, 14 例)、DKD2 组 (30 mg/g ≤ UACR ≤ 300 mg/g, 61 例)、DKD3 组 (UACR > 300 mg/g, 59 例)。收集各组患者的一般资料、血常规及肾功能指标等,分析 NLR、PLR、LMR 在各组间的差异及其与 DKD 严重程度的相关性。**结果** NLR 与白细胞计数、年龄、血尿素氮 (BUN)、血肌酐 (SCr)、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿  $\beta_2$  微球蛋白均呈正相关,与估算的肾小球滤过率 (eGFR) 呈负相关 ( $P < 0.05$ ); LMR 与糖尿病病程、eGFR 均呈正相关,与年龄、BUN、SCr、尿  $\beta_2$  微球蛋白均呈负相关 ( $P < 0.05$ )。**结论** NLR、LMR 与 DKD 的严重程度具有相关性,可能用于辅助评估 DKD 患者的肾功能情况,不推荐 PLR 作为评价 DKD 严重程度的指标。

**【关键词】** 2 型糖尿病肾病; 中性粒细胞/淋巴细胞比值; 血小板/淋巴细胞比值; 淋巴细胞/单核细胞比值

2 型糖尿病 (T2DM) 是一组由遗传和环境因素共同作用而导致的以高血糖为显著特征的代谢性疾病,糖尿病肾病 (DKD) 是 T2DM 主要的微血管并发症之一。我国约有 20% ~ 40% 的糖尿病患者合并 DKD,现已成为慢性肾脏病 (CKD) 和终末期肾病的主要原因<sup>[1-2]</sup>。近年来越来越多的研究证实,炎症反应在 DKD 的发生发展中具有重要作用<sup>[3]</sup>。作为炎症标志物,中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR)、淋巴细胞/单核细胞比值 (LMR) 在机体发生炎症时明显上调<sup>[4-6]</sup>,可能应用于 DKD 的临床监测和辅助诊断。本研究通过探讨 NLR、PLR、LMR 与 T2DM DKD 的相关性,旨在为临床诊断 DKD 及评估 T2DM 患者的肾功能提供依据。

## 对象与方法

1. 对象:选取 2018 年 10 月 ~ 2019 年 6 月于湖北医药学院附属太和医院内分泌风湿病科住院的 T2DM

患者 170 例,其中 DKD 患者 134 例 (DKD 组),无 DKD 患者 36 例 (T2DM 组)。纳入标准:(1) T2DM 诊断标准符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断及分型标准;(2) DKD 诊断标准符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》标准;(3) 临床资料完整。排除标准:(1) 合并糖尿病急性并发症;(2) 合并各种感染性疾病、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进、肝功能异常、自身免疫性疾病、血液系统疾病、急性肾功能不全;(3) 近期出现严重心脑血管疾病,如心肌梗死、脑梗死等;(4) 近期有手术、创伤等应激病史;(5) 近期使用抗血小板聚集药物、肾毒性药物、糖皮质激素、免疫抑制剂;(6) 白细胞计数  $< 4 \times 10^9/L$  或  $> 10 \times 10^9/L$ 。本研究通过湖北医药学院附属太和医院伦理委员会审批,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法:收集患者的年龄、性别、BMI、糖尿病病程、血压 (安静时坐位,测量 3 次取平均值)。所有患者过夜空腹 8 h 后抽取静脉血,检测空腹血糖、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血常规、血肌酐 (SCr)、血尿素氮 (BUN)、尿酸 (SUA)、促甲状腺激素 (TSH),同时计算 NLR、PLR 及 LMR,根据 SCr、年龄,采用慢性肾脏疾病流行病学协作组 (CKD-EPI) 公式计算估算的肾小球滤过率

(eGFR);留取 24 h 尿液,检测尿白蛋白、尿肌酐、尿蛋白总量、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿  $\beta_2$  微球蛋白,计算尿白蛋白/肌酐比值(UACR)。将 DKD 组按 UACR 分为 DKD1 组(UACR < 30 mg/g, 14 例)、DKD2 组(30 mg  $\leq$  UACR  $\leq$  300 mg/g, 61 例)、DKD3 组(UACR > 300 mg/g, 59 例)。

3. 统计学处理:应用 SPSS 25.0 软件进行统计分析。符合正态分布计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较采用方差分析。计数资料以例和率表示,组间比较采用  $\chi^2$  检验。NLR、PLR、LMR 与肾功能指标之间的相关性采用 *Spearman* 相关分析。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 4 组患者一般资料比较:DKD3 组患者的年龄明显高于 T2DM 组和 DKD1 组,DKD2 组明显高于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。DKD2 组患者的 BMI 明显高于 T2DM 组和 DKD1 组,DKD3 组明显高于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。DKD3 组的糖尿病病程明显高于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。4 组患者的性别构成比、收缩压、舒张压比较,差异无

统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 1。

2. 4 组患者实验室检查结果比较:DKD3 组、DKD1 组的 SUA 均明显高于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。DKD1 组、DKD2 组、DKD3 组的 SCr 均明显高于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。DKD3 组、DKD2 组 SCr 均高于 DKD1 组( $P < 0.05$ )。DKD1 组、DKD2 组、DKD3 组 eGFR 均明显低于 T2DM 组( $P < 0.05$ )。DKD2 组 eGFR 高于 DKD1 组( $P < 0.05$ )。4 组患者的 HbA1c、BUN、TSH 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 2。

3. 4 组患者血常规结果比较:DKD3 组白细胞计数明显高于 DKD2 组( $P < 0.05$ )。4 组间中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血小板计数、NLR、PLR、LMR 比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。见表 3。

4. 各指标的相关性分析结果:*Spearman* 相关分析结果显示,NLR 与白细胞计数( $r_s = 0.152, P = 0.047$ )、年龄( $r_s = 0.228, P = 0.003$ )、BUN( $r_s = 0.263, P = 0.001$ )、SCr( $r_s = 0.223, P = 0.003$ )、尿  $\alpha_1$  微球蛋白( $r_s = 0.175, P = 0.023$ )、尿  $\beta_2$  微球蛋白( $r_s = 0.248, P = 0.001$ )均呈正相关,与 eGFR( $r_s = -0.273, P < 0.001$ )呈负相关。

表 1 4 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	收缩压 (mmHg)	舒张压 (mmHg)	糖尿病病程 (年)
T2DM 组	36	27/9	47.52 $\pm$ 8.77	24.86 $\pm$ 3.32	132.09 $\pm$ 12.66	86.30 $\pm$ 8.79	4.96 $\pm$ 4.44
DKD1 组	14	14/0	46.57 $\pm$ 9.75	24.67 $\pm$ 1.97	130.88 $\pm$ 9.01	84.00 $\pm$ 9.01	5.46 $\pm$ 5.49
DKD2 组	61	45/16	53.52 $\pm$ 10.44 <sup>a</sup>	26.22 $\pm$ 3.12 <sup>ab</sup>	131.23 $\pm$ 10.01	82.54 $\pm$ 9.56	7.31 $\pm$ 5.98
DKD3 组	59	36/23	56.14 $\pm$ 9.57 <sup>ab</sup>	26.13 $\pm$ 3.37 <sup>a</sup>	130.98 $\pm$ 12.63	82.45 $\pm$ 10.75	8.40 $\pm$ 5.26 <sup>a</sup>
$\chi^2/F$ 值		9.456	21.477	8.851	0.399	3.731	11.907
$P$ 值		0.024	<0.001	0.031	0.940	0.292	0.008

注:与 T2DM 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 DKD1 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 2 4 组患者实验室检查结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HbA1c (%)	SUA (mmol/L)	BUN (mmol/L)	SCr ( $\mu$ mol/L)	eGFR [ml $\cdot$ min <sup>-1</sup> $\cdot$ (1.73 m <sup>2</sup> ) <sup>-1</sup> ]	TSH (mU/L)	尿 $\alpha_1$ 微球蛋白 (mg/24 h)	尿 $\beta_2$ 微球蛋白 (mg/L)
T2DM 组	36	9.30 $\pm$ 2.16	301.95 $\pm$ 79.76	5.28 $\pm$ 1.49	73.36 $\pm$ 12.35	100.45 $\pm$ 8.70	2.67 $\pm$ 2.01	8.71 $\pm$ 9.73	0.153 $\pm$ 0.118
DKD1 组	14	8.68 $\pm$ 2.44	368.27 $\pm$ 51.06 <sup>a</sup>	5.71 $\pm$ 1.62	122.08 $\pm$ 8.37 <sup>a</sup>	60.27 $\pm$ 7.30 <sup>a</sup>	3.27 $\pm$ 4.01	8.73 $\pm$ 10.00	0.215 $\pm$ 4.010
DKD2 组	61	9.28 $\pm$ 2.19	328.77 $\pm$ 82.72	5.92 $\pm$ 1.90	97.32 $\pm$ 18.68 <sup>ab</sup>	73.02 $\pm$ 13.10 <sup>ab</sup>	3.35 $\pm$ 2.19	12.36 $\pm$ 10.62	0.216 $\pm$ 0.318
DKD3 组	59	9.23 $\pm$ 2.43	345.41 $\pm$ 95.83 <sup>a</sup>	7.05 $\pm$ 3.72	109.90 $\pm$ 50.76 <sup>ab</sup>	67.96 $\pm$ 21.42 <sup>a</sup>	3.23 $\pm$ 2.39	16.70 $\pm$ 18.07	0.663 $\pm$ 0.944
$F$ 值		1.635	12.539	5.969	60.611	82.346	2.637	9.730	13.916
$P$ 值		0.652	0.006	0.113	0.001	0.001	0.451	0.021	0.003

注:与 T2DM 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 DKD1 组比较,<sup>b</sup> $P < 0.05$

表 3 4 组患者血常规结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

分组	例数	白细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	中性粒细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	淋巴细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	单核细胞计数 ( $\times 10^9/L$ )	血小板计数 ( $\times 10^9/L$ )	NLR	PLR	LMR
T2DM 组	36	6.15 $\pm$ 1.40	3.68 $\pm$ 1.47	2.11 $\pm$ 0.75	0.37 $\pm$ 0.11	184.00 $\pm$ 48.87	2.33 $\pm$ 2.89	102.44 $\pm$ 72.44	6.12 $\pm$ 2.56
DKD1 组	14	6.02 $\pm$ 1.14	3.63 $\pm$ 1.25	1.90 $\pm$ 0.50	0.40 $\pm$ 0.15	183.07 $\pm$ 45.35	2.31 $\pm$ 2.07	103.39 $\pm$ 38.32	5.20 $\pm$ 1.76
DKD2 组	61	6.02 $\pm$ 1.37	3.53 $\pm$ 0.94	1.97 $\pm$ 0.68	0.36 $\pm$ 0.11	187.50 $\pm$ 50.56	1.99 $\pm$ 0.89	103.80 $\pm$ 30.66	5.58 $\pm$ 1.86
DKD3 组	59	6.81 $\pm$ 1.66 <sup>a</sup>	4.10 $\pm$ 1.33	2.11 $\pm$ 0.68	0.39 $\pm$ 0.13	201.03 $\pm$ 50.99	2.11 $\pm$ 0.97	101.59 $\pm$ 32.59	5.86 $\pm$ 2.50
$F$ 值		8.430	6.998	1.898	1.260	3.097	2.919	1.664	1.391
$P$ 值		0.038	0.072	0.594	0.739	0.377	0.404	0.645	0.708

注:与 DKD2 组比较,<sup>a</sup> $P < 0.05$

PLR 与糖尿病病程呈正相关( $r_s = 0.170, P = 0.027$ ); LMR 与 eGFR( $r_s = 0.216, P = 0.005$ )呈正相关,与年龄( $r_s = -0.227, P = 0.003$ )、BUN( $r_s = -0.186, P = 0.015$ )、SCr( $r_s = -0.185, P = 0.016$ )、尿  $\beta_2$  微球蛋白( $r_s = -0.190, P = 0.013$ )均呈负相关。

## 讨 论

有研究发现,终末期肾病在糖尿病患者中发生率约为 10/1 000 人年<sup>[7]</sup>,DKD 患者的死亡率较非 DKD 患者明显升高<sup>[8]</sup>。早期诊断 DKD 对延缓其进展为终末期肾病、降低死亡率、提高患者生活质量具有重要意义,同时也可节省医疗成本<sup>[9]</sup>。目前指南推荐用于筛查 DKD 的指标包括:尿常规、UACR、SCr(用于计算 eGFR)、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿  $\beta_2$  微球蛋白等<sup>[10]</sup>。有研究发现,NLR、PLR 与 DKD 有一定的相关性<sup>[11-12]</sup>,LMR 与糖尿病视网膜病变相关<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,NLR 及 LMR 与传统评估 DKD 的指标 eGFR、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿  $\beta_2$  微球蛋白具有相关性,与既往研究结果相符,提示 NLR 及 LMR 可用于 DKD 的评估,但 PLR 与 DKD 未见明显相关性。

DKD 的危险因素包括男性、年龄增加、糖尿病病程较长、高血糖、高血压、肥胖、血脂异常、蛋白质摄入超标、肾毒性物质、吸烟史等<sup>[14-17]</sup>,本研究结果显示,高龄、长糖尿病病程、肥胖与 DKD 的严重程度有关,提示尽早诊断糖尿病、控制体重对延缓 DKD 有重要意义。各组间 HbA1c、血压及性别构成差异无统计学意义,考虑可能与患者已使用降糖、降压药物及本研究样本量较小有关。

有研究表明,炎症反应是 DKD 发生、发展的重要因素<sup>[3]</sup>。目前有多种炎症指标可以用来评估 DKD,如 C 反应蛋白、白细胞介素、肿瘤坏死因子、转化生长因子- $\beta$ 、胱抑素-C 等<sup>[17-18]</sup>,但是上述部分标志物对肾脏损伤严重程度判定的特异性较低,其诊断价值受到限制。有研究表明,NLR、PLR、LMR 在机体发生炎症时变化明显,有文献报道 NLR、PLR、LMR 对 DKD 的诊断及严重程度评估有一定价值<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,NLR 与 BUN、SCr、尿  $\alpha_1$  微球蛋白、尿  $\beta_2$  微球蛋白等肾功能评价指标均呈正相关,而与 eGFR 呈负相关;LMR 与 eGFR 呈正相关,与 BUN、SCr、尿  $\beta_2$  微球蛋白呈负相关,与既往研究相符,提示 NLR、LMR 可考虑用于辅助评估 DKD 的严重程度。然而,PLR 与 DKD 未见明显相关性,考虑可能与样本量不足有关。同时本研究中,NLR、PLR、LMR 在 DKD 各亚组与非 DKD 组中未见明显差异,提示 NLR、PLR、LMR 暂不能替代 eGFR、UACR 在 DKD 诊断及预后评估的价值。NLR、PLR、LMR 与 UACR 亦未见明显相关性,考虑可

能与本研究样本量较小及尿液标本收集过程中存在较多干扰因素(如患者血糖过高、血压过高、24 小时内剧烈运动等)导致 UACR 测定发生偏差有关<sup>[21]</sup>。

综上所述,NLR、LMR 与 DKD 严重程度有一定相关性,可能用于辅助评估 DKD 患者的肾功能情况。

## 参 考 文 献

- [1] Zhang L, Wang F, Wang L, et al. Prevalence of chronic kidney disease in China: a cross-sectional survey[J]. Lancet, 2012, 379(9818): 815-822.
- [2] Guo K, Zhang L, Zhao F, et al. Prevalence of chronic kidney disease and associated factors in Chinese individuals with type 2 diabetes: Cross-sectional study[J]. J Diabetes Complications, 2016, 30(5): 803-810.
- [3] 张路, 姚平. 炎症因子及氧化应激在糖尿病肾病中的作用[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(2): 141-142.
- [4] Ahsen A, Ulu M S, Yuksel S, et al. As a new inflammatory marker for familial Mediterranean fever: neutrophil-to-lymphocyte ratio [J]. Inflammation, 2013, 36(6): 1357-1362.
- [5] Du J, Chen S, Shi J, et al. The association between the lymphocyte-monocyte ratio and disease activity in rheumatoid arthritis[J]. Clin Rheumatol, 2017, 36(12): 2689-2695.
- [6] 李祯, 张之芬, 韩静颖, 等. 胃癌患者中性粒细胞与淋巴细胞比值及血小板与淋巴细胞比值的变化及临床意义[J]. 中国医药, 2018, 13(12): 1857-1860.
- [7] Rosolowsky ET, Skupien J, Smiles AM, et al. Risk for ESRD in type 1 diabetes remains high despite renoprotection[J]. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(3): 545-553.
- [8] Fox CS, Matsushita K, Woodward M, et al. Associations of kidney disease measures with mortality and end-stage renal disease in individuals with and without diabetes: a meta-analysis [J]. Lancet, 2012, 380(9854): 1662-1673.
- [9] Wu B, Zhang S, Lin H, et al. Prevention of renal failure in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cost-effectiveness analysis[J]. J Diabetes Investig, 2018, 9(1): 152-161.
- [10] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(1): 15-28.
- [11] 黄冉冉, 徐英英, 陈矢. 比较中性粒细胞/淋巴细胞、血小板/淋巴细胞和平均血小板体积对早期糖尿病肾病的预测价值[J]. 中华内分泌外科杂志, 2019, 13(1): 76-80.
- [12] 任焕欣, 吴晓明, 赵伟, 等. 外周血血小板与淋巴细胞比值和 2 型糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 406-407.
- [13] Yue S, Zhang J, Wu J, et al. Use of the Monocyte-to-Lymphocyte Ratio to Predict Diabetic Retinopathy[J]. Int J Environ Res Public Health, 2015, 12(8): 10009-10019.
- [14] Hu J, Yang S, Zhang A, et al. Abdominal Obesity Is More Closely Associated With Diabetic Kidney Disease Than General Obesity[J]. Diabetes Care, 2016, 39(10): e179-e180.
- [15] Alicic RZ, Rooney MT, Tuttle KR. Diabetic Kidney Disease: Challenges, Progress, and Possibilities [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(12): 2032-2045.
- [16] Sacks FM, Hermans MP, Fioretto P, et al. Association between plasma triglycerides and high-density lipoprotein cholesterol and microvascular kidney disease and retinopathy in type 2 diabetes mellitus: a global case-control study in 13 countries[J]. Circulation, 2014, 129(9): 999-1008.
- [17] Hu J, Yang S, Wang Y, et al. Serum bisphenol A and progression of type 2 diabetic nephropathy: a 6-year prospective study[J]. Acta Diabetol, 2015, 52(6): 1135-1141.
- [18] Winter L, Wong LA, Jerums G, et al. Use of Readily Accessible Inflammatory Markers to Predict Diabetic Kidney Disease [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2018, 9: 225.
- [19] 叶晓梅, 张敏, 曹含弘, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在糖尿病肾病中的变化及对早期糖尿病肾病的预测价值[J]. 临床内科杂志, 2018, 35(9): 602-605.
- [20] 于璐, 张珂珂, 王静, 等. 血小板与淋巴细胞比值在老年人 2 型糖尿病致肾功能损伤患者中的相关性研究[J]. 中华老年医学杂志, 2018, 37(8): 883-887.
- [21] American Diabetes Association. 11. Microvascular Complications and Foot Care: Standards of Medical Care in Diabetes-2019 [J]. Diabetes Care, 2019, 42(Suppl 1): S124-S138.

(收稿日期: 2019-11-12)

(本文编辑: 张一冰)