



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.013

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2022.08.013

· 论著 ·

中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对早期糖尿病肾病的影响及羟苯磺酸钙早期干预效果

冯然 刘静芹 钱林 李艳 张桂玲

【摘要】 目的 观察中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)和血小板/淋巴细胞比值(PLR)对早期糖尿病肾病(DKD)的影响及干预效果。**方法** 选取早期 DKD 患者 240 例,将其随机分为羟苯磺酸钙组和常规治疗组,每组 120 例,选择同期就诊的单纯性糖尿病患者 60 例为对照组。收集所有患者的一般资料(年龄、性别、BMI、病程)及实验室检查结果[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(SCr)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、血尿酸(SUA)、高敏 C 反应蛋白(hs-CRP)、NLR、PLR、尿白蛋白/肌酐比值(UACR)及估算的肾小球滤过率(eGFR)]并分组进行比较。**结果** 与对照组患者比较,羟苯磺酸钙组和常规治疗组患者 HbA1c、SUA、hs-CRP、NLR、PLR、UACR 均升高,HDL-C、eGFR 均降低($P < 0.05$)。与治疗前相比,羟苯磺酸钙组治疗后 NLR、PLR、hs-CRP、UACR 明显降低,eGFR 明显升高($P < 0.05$);常规治疗组治疗后 hs-CRP 和 UACR 均降低,eGFR 均升高($P < 0.01$)。治疗后羟苯磺酸钙组较常规治疗组 NLR、PLR、hs-CRP 和 UACR 均降低,eGFR 升高($P < 0.05$)。治疗前两组患者 DKD 各期例数相同,治疗后羟苯磺酸钙组和常规治疗组 1 期 + 2 期患者比例均较同组治疗前升高,3 期患者比例均较同组治疗前降低($P < 0.05$)。治疗后羟苯磺酸钙组 1 期 + 2 期患者比例高于同期常规治疗组,3 期患者比例低于同期常规治疗组($P < 0.05$)。**结论** DKD 患者 NLR 和 PLR 升高,可能成为早期 DKD 的预测指标;羟苯磺酸钙早期干预可改善 DKD 患者的 eGFR 水平。

【关键词】 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; 肾小球滤过率; 羟苯磺酸钙

【中图分类号】 R587.1**【文献标识码】** A

基金项目:河北省医学科学研究重点课题计划项目(20191230)

作者单位:071000 河北省保定市第一医院内分泌科(冯然、刘静芹、李艳、张桂玲);保定宝石花东方医院内分泌科(钱林)

通讯作者:刘静芹,E-mail:liujingqin11@aliyun.com

- [10] 杜维恒,纪红,杜左萍,等. 无创通气治疗慢性阻塞性肺病急性加重疗效的影响因素[J]. 临床肺科杂志,2019,24(2):114-118.
- [11] Kim ES, Lee H, Kim SJ, et al. Effectiveness of high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute respiratory failure with hypercapnia[J]. J Thorac Dis, 2018, 10(2):882-888.
- [12] 吴岑,周晓明,谷秀,等. 高流量经鼻氧疗与无创通气交替治疗终末期慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭一例[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(6):451-452.
- [13] 李雪翔,程景林,戚金威. cTnT, NT-proBNP, Lac 及 APACHE II 评分与 AECOPD 伴呼吸衰竭患者预后的相关性分析[J]. 浙江医学, 2017, 39(14):1192-1194, 1213.
- [14] 王洪武,黄琳惠,蔡兴俊,等. 有创-无创序贯机械通气治疗 AECOPD 合并Ⅱ型呼吸衰竭患者的临床疗效及影响因素[J]. 山东医药, 2020, 60(13):79-82.
- [15] Li Y, Xie L, Xin S, et al. Values of procalcitonin and C-reactive proteins in the diagnosis and treatment of chronic obstructive pulmonary disease having concomitant bacterial infection[J]. Pak J Med Sci, 2017, 33(3):566-569.
- [16] 李建华,陶绍辉,何雨峰,等. 白细胞介素-6,降钙素原和 D-二聚体联合检测在慢性阻塞性肺疾病急性加重期细菌感染患者中的表达

- 及与预后的相关性研究[J]. 贵州医药,2019,43(10):1555-1557.
- [17] 许安春,熊大迁,江梦曦,等. 和肽素、PCT、CRP 和 NLR 检测对慢性阻塞性肺疾病伴呼吸衰竭患者的诊断价值[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(22):3298-3300.
- [18] Qin J, Qin Y, Wu Y, et al. Application of albumin/globulin ratio in elderly patients with acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease[J]. J Thoracic Dis, 2018, 10(8):4923-4930.
- [19] 赵祝香,李海青,王珂,等. 体质量指数、白蛋白在慢性阻塞性肺疾病急性加重预后评估中的作用[J]. 中华生物医学工程杂志,2018, 24(3):166-171.
- [20] Jeon HJ, Kim YC, Park S, et al. Association of Serum Phosphorus Concentration with Mortality and Graft Failure among Kidney Transplant Recipients[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2017, 12(4):653-662.
- [21] 李萍,林桦,张爱丽,等. 血清磷水平与老年慢性阻塞性肺疾病合并Ⅱ型呼吸衰竭患者机械通气撤机结局的相关性分析[J]. 中华老年医学杂志,2020,39(6):613-617.

(收稿日期:2021-10-28)

(本文编辑:周三凤)

我国成人 2 型糖尿病肾病 (DKD) 的患病率高达 10% ~ 40%^[1], 是终末期肾脏疾病 (ESRD) 的主要原因。因此, 早期防治 DKD 具有重要意义。之前我们曾对中性粒细胞/淋巴细胞比值 (NLR)、血小板/淋巴细胞比值 (PLR) 与 DKD 的相关性进行研究, 结果发现 NLR、PLR 升高与 DKD 有关^[2-3]。本文旨在进一步探讨 NLR、PLR 对早期 DKD 的影响。

对象与方法

1. 对象: 2017 年 1 月 ~ 2019 年 9 月于河北省保定市第一医院内分泌科就诊的早期 DKD 患者 240 例, DKD 诊断标准符合《中国糖尿病肾脏疾病防治临床指南》诊断标准^[4]。将患者随机分为羟苯磺酸钙组和常规治疗组, 每组 120 例。另选取同期于我院就诊的单纯性糖尿病患者 60 例为对照组, 均符合 WHO 1999 年糖尿病的诊断标准^[5]。排除标准: (1) 伴有糖尿病急性并发症、血栓及出血性疾病; (2) 各种感染性疾病、应激状态; (3) 严重高血压、心脑血管疾病、肝功能不全; (4) 血小板计数异常、骨髓细胞增殖性疾病及恶性肿瘤; (5) 严重精神疾病; (6) 妊娠期糖尿病。本研究经河北省保定市第一医院伦理委员会批准, 所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1) 一般资料和实验室检查结果收集: 收集所有患者的一般资料 (年龄、性别、BMI、病程) 及实验室检查结果 [空腹血糖 (FPG)、糖化血红蛋白 (HbA1c)、血肌酐 (SCr)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、尿酸 (SUA)、尿白蛋白、高敏 C 反应蛋白 (hs-CRP)], 计算 NLR、PLR 及尿白蛋白/肌酐比值 (UACR), 采用肾脏病饮食改良简化公式计算估算的肾小球滤过率 (eGFR)。根据 eGFR 将 DKD 患者分为 1 期 [eGFR ≥ 90 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹]、2 期 [eGFR 60 ~ 89 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹] 及 3 期 [eGFR 30 ~ 59 ml · min⁻¹ · (1.73 m²)⁻¹]。

(1.73 m²)⁻¹]。

(2) 治疗方法: 所有患者均给予低盐、低脂糖尿病饮食, 保持适量运动, 盐酸二甲双胍片 (格华止, 中美上海施贵宝制药有限公司, 批准文号: H20023370) 口服, 起始计量为每次 500 mg, 每日 1 次, 根据血糖监测情况调整用药剂量, 逐渐增至每次 500 mg, 每日 3 次。血糖控制目标: FPG 4.4 ~ 7.0 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 (2h PG) 4.4 ~ 10.0 mmol/L。羟苯磺酸钙组在上述治疗方案基础上加用羟苯磺酸钙胶囊 (导升明, 批准文号: H20140641) 口服, 每次 50 mg, 每日 3 次, 总疗程为 12 周。记录治疗过程中出现的药物不良反应情况。

3. 统计学处理: 应用 SPSS 21.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 多组间比较采用单因素方差分析, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 同一组不同时间比较采用配对 *t* 检验。计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1.3 组患者一般资料及治疗前实验室检查结果比较: 与对照组患者比较, 羟苯磺酸钙组和常规治疗组患者 HbA1c、SUA、hs-CRP、NLR、PLR、UACR 均升高, HDL-C、eGFR 均降低 (*P* < 0.05)。3 组间其余指标比较差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2. 羟苯磺酸钙组和常规治疗组治疗前后 NLR、PLR、UACR、eGFR 及 hs-CRP 比较: 与治疗前相比, 羟苯磺酸钙组治疗后 NLR、PLR、hs-CRP、UACR 均降低, eGFR 升高 (*P* < 0.05); 常规治疗组治疗后 hs-CRP 和 UACR 均降低, eGFR 升高 (*P* < 0.01)。治疗后羟苯磺酸钙组较常规治疗组 NLR、PLR、hs-CRP 和 UACR 均降低, eGFR 升高 (*P* < 0.05)。见表 2。

3. 羟苯磺酸钙组和常规治疗组患者治疗前后 DKD 分期比较: 治疗前两组患者 DKD 各期例数相同, 治疗后羟苯磺酸钙组和常规治疗组 1 期 + 2 期患者比

表 1 3 组患者一般资料及治疗前实验室检查结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	病程 (年)	FPG (mmol/L)	HbA1c (%)	SCr (mmol/L)	TG (mmol/L)	TC (mmol/L)
羟苯磺酸钙组	120	66/54	45.6 ± 5.8	24.6 ± 4.5	3.8 ± 1.4	8.8 ± 2.9	8.9 ± 1.3 ^a	65.2 ± 11.1	2.3 ± 0.7	4.7 ± 0.7
常规治疗组	120	60/60	45.5 ± 5.6	24.7 ± 4.3	3.7 ± 1.2	8.6 ± 2.7	8.7 ± 1.2 ^a	64.3 ± 11.2	2.4 ± 0.6	4.8 ± 0.7
对照组	60	30/30	46.1 ± 5.1	24.5 ± 3.8	3.7 ± 1.5	8.8 ± 2.8	8.3 ± 1.1	61.3 ± 9.4	2.2 ± 0.6	4.6 ± 0.6
<i>P</i> 值		0.697	0.785	0.955	0.820	0.833	0.009	0.073	0.132	0.166

组别	例数	LDL-C (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	SUA (μmol/L)	hs-CRP (mg/L)	NLR	PLR	UACR (mg/g)	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]
羟苯磺酸钙组	120	2.68 ± 0.6	0.9 ± 0.2 ^a	224.0 ± 21.7 ^a	1.9 ± 0.6 ^a	2.77 ± 1.21 ^a	182.13 ± 60.57 ^a	179.33 ± 38.52 ^a	54.34 ± 3.61 ^a
常规治疗组	120	2.65 ± 0.5	1.1 ± 0.4 ^a	220.6 ± 22.3 ^a	1.8 ± 0.6 ^a	2.68 ± 1.18 ^a	184.42 ± 64.29 ^a	172.50 ± 35.64 ^a	55.12 ± 4.06 ^a
对照组	60	2.62 ± 0.5	1.3 ± 0.3	212.6 ± 20.6	1.6 ± 0.5	2.23 ± 0.95	156.91 ± 59.38	20.16 ± 4.34	96.18 ± 5.72
<i>P</i> 值		0.774	<0.001	0.004	0.004	0.011	0.013	<0.001	<0.001

注: 与对照组比较, ^a*P* < 0.05

表 2 羟苯磺酸钙组和常规治疗组患者治疗前后 NLR、PLR、UACR、eGFR 及 hs-CRP 比较($\bar{x} \pm s$)

组别		例数	NLR	PLR	UACR (mg/g)	eGFR [ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	hs-CRP (mg/L)
羟苯磺酸钙组	治疗前	120	2.77 ± 1.21	182.13 ± 60.57	179.33 ± 38.52	54.34 ± 3.61	1.9 ± 0.6
	治疗后	120	2.25 ± 1.06 ^{ab}	158.12 ± 60.74 ^{ab}	107.16 ± 39.21 ^{ab}	78.14 ± 4.12 ^{ab}	1.7 ± 0.4 ^{ab}
常规治疗组	治疗前	120	2.68 ± 1.18	184.42 ± 64.29	172.50 ± 35.64	55.12 ± 4.36	1.8 ± 0.6
	治疗后	120	2.54 ± 1.21	178.38 ± 68.74	155.77 ± 33.38 ^a	61.26 ± 4.78 ^a	1.6 ± 0.3 ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与常规治疗组治疗后比较,^b $P < 0.05$

例均较同组治疗前升高,3 期患者比例均较同组治疗前降低($P < 0.05$)。治疗后羟苯磺酸钙组 1 期 + 2 期患者比例高于同期常规治疗组,3 期患者比例低于同期常规治疗组($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 羟苯磺酸钙组和常规治疗组患者治疗前与治疗后 DKD 分期比较[例, (%)]

组别		例数	1 期 + 2 期	3 期
羟苯磺酸钙组	治疗前	120	10(8.3)	110(91.7)
	治疗后	120	34(28.3) ^{ab}	86(71.7) ^{ab}
常规治疗组	治疗前	120	10(8.3)	110(91.7)
	治疗后	120	21(17.5) ^a	99(82.5) ^a

注:与同组治疗前比较,^a $P < 0.05$;与同期常规治疗组比较,^b $P < 0.05$

4. 药物不良反应:治疗过程中所有患者药物耐受情况良好。羟苯磺酸钙组口服羟苯磺酸钙胶囊后 2 例出现一过性恶心,1 例出现皮肤瘙痒,未予特殊处理症状均逐渐消失。所有患者均未出现肝功能异常。

讨 论

在我国 DKD 为引起 ESRD 的首要病因,而早期 DKD 是可逆的,因此,寻找早期有效的筛查方法和防治药物是 DKD 研究的热点。有研究发现,炎症在 DKD 的发生发展过程中起重要作用^[6]。NLR、PLR 与 DKD 有一定的相关性^[7]。有研究表明,NLR、PLR 在机体发生炎症时变化明显,NLR、PLR 对 DKD 的诊断及严重程度评估有一定价值^[8-9]。本研究结果发现,早期 DKD 患者与单纯性糖尿病患者相比,NLR、PLR、UACR、HbA1c、SUA 和 hs-CRP 水平均升高,eGFR、HDL-C 水平均降低,说明除糖脂代谢异常、SUA 水平升高外,在临床工作中应重视 NLR、PLR 的异常变化,可能对早期 DKD 的筛查有一定的指导意义。与治疗前相比,羟苯磺酸钙组治疗后 NLR、PLR、hs-CRP、UACR 均降低,eGFR 升高,说明应用羟苯磺酸钙治疗可降低 NLR、PLR 和 hs-CRP 水平,而随着 NLR、PLR 和 hs-CRP 水平降低,eGFR 水平升高,提示 NLR、PLR 和 hs-CRP 水平的变化可能与早期 DKD 的发生有关。

羟苯磺酸钙可显著降低毛细血管通透性、血液粘稠度,改善血液流变学和微循环状态,保护 DKD 的肾功能。张如玉等^[10]研究显示,羟苯磺酸钙可有效减少血小板聚集因子的合成和释放,通过抑制多种聚集因

子引起的血小板自发性聚集反应,阻碍二磷酸腺苷诱导的血栓形成,从而降低血小板的高活性。同时可下调肾小球细胞间黏附分子及血管细胞黏附分子表达,改善其介导的内皮细胞损伤与单核细胞和淋巴细胞黏附,避免炎症细胞游走至肾小球,加重肾脏损伤^[11]。本研究显示,羟苯磺酸钙组患者的 NLR、PLR 水平均较治疗前下降,而常规治疗组治疗前后无明显差异;羟苯磺酸钙组及常规治疗组治疗后 DKD 3 期患者比例均较同组治疗前降低,且治疗后羟苯磺酸钙组 3 期患者比例低于同期常规治疗组,提示早期应用羟苯磺酸钙治疗可通过改善炎症状态逆转早期 DKD,对改善患者的预后有一定临床意义。

综上所述,NLR、PLR 与 DKD 密切相关,可能更有利于 DKD 的早期筛查,成为早期 DKD 的预测指标。羟苯磺酸钙能降低早期 DKD 患者 NLR、PLR、hs-CRP 和 UACR 水平,减轻机体的炎症反应,改善肾功能。在临床工作中,早期应用羟苯磺酸钙干预 DKD 3 期患者,可使早期 DKD 部分逆转。

参 考 文 献

- [1] Gao 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.
- [2] 冯然, 刘涛, 王宁, 等. 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[J]. 中国临床研究, 2016, 29(9): 1025-1027.
- [3] 曹润泽, 李雪峰. 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 型糖尿病肾病者肾功能的相关性研究[J]. 临床内科杂志, 2020, 37(7): 508-510.
- [4] 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.
- [5] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [6] 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.
- [7] 许琳琳, 李素梅, 王炜, 等. 肾功能正常的 2 型糖尿病患者中性粒细胞/淋巴细胞比值与尿白蛋白/肌酐比值的比值关系[J]. 中国医药, 2021, 16(8): 1199-1203.
- [8] 叶晚梅, 张敏, 曹含弘, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在糖尿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.
- [9] 张娟娟, 李毅, 刁艳青, 等. 117 例克罗恩病患者的内镜和临床特点分析[J]. 中华炎性肠病杂志, 2020, 4(2): 114-118.
- [10] 张如玉, 肖爱国, 孙东. 羟苯磺酸钙治疗慢性肾脏病疗效的 Meta 分析[J]. 山东医药, 2014, 54(31): 4-6.
- [11] Zhou Y, Yuan J, Qi C, et al. Calcium dobesilate may alleviate diabetes-induced endothelial dysfunction and inflammation[J]. Mol Med Rep, 2017, 16(6): 8635-8642.

(收稿日期: 2021-08-07)

(本文编辑: 余晓曼)