

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.19.021

文章编号: 1005-8982(2017)19-0101-05

中性粒细胞 / 淋巴细胞比值与 2 型糖尿病肾病的相关性探讨

赵锐¹, 孟祥东², 靳蕊霞¹

(锦州医科大学附属第一医院 1. 肾内科, 2. 医务部, 辽宁 锦州 121000)

摘要:目的 探究中性粒细胞 / 淋巴细胞比值(NLR)与 2 型糖尿病肾病的相关性。**方法** 回顾性分析 2010 年 1 月 -2015 年 12 月该院的 2 型糖尿病肾病患者 306 例患者的临床资料, 分析中性粒细胞 / 淋巴细胞比值、年龄、性别、病程、体重指数、白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血肌酐、血尿素氮、血尿酸、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白等指标和 2 型糖尿病肾病的相关性。**结果** Person 相关性分析显示 NLR 和 24 h 微量白蛋白尿呈正相关($r=0.868, P=0.012$), Logistic 回归分析显示 NLR 是 2 型糖尿病肾病的危险因素[OR=2.955, (95%CI: 1.445, 3.854), $P=0.022$]。**结论** NLR 是 2 型糖尿病肾病的危险因素, 临床工作中应重视 NLR 异常变化的 2 型糖尿病患者。

关键词: 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值; 2 型糖尿病肾病; 相关性

中图分类号: R587.1

文献标识码: A

Correlation between neutrophil to lymphocyte ratio and type 2 diabetic nephropathy

Rui Zhao¹, Xiang-dong Meng², Rui-xia Jin¹

(1. Department of Nephrology, 2. Medical Department, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou, Liaoning 121000, China)

Abstract: Objective To explore the relationship between neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) and type 2 diabetic nephropathy. **Methods** In this case-control study, the clinical data of 306 adult patients with type 2 diabetic nephropathy in our hospital from January 2010 to December 2015 were retrospectively analyzed. Then, the correlations of type 2 diabetic nephropathy with NLR, age, sex, duration of the disease, BMI, WBC count, neutrophil count, lymphocyte count, serum creatinine, blood urea nitrogen, serum uric acid, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, total cholesterol, triglyceride, low-density lipoprotein and high-density lipoprotein were analyzed. **Results** Person correlation analysis showed that NLR was positively related with microalbuminuria ($r = 0.868, P = 0.012$). Logistic regression analysis showed that NLR was a risk factor of type 2 diabetic nephropathy [OR = 2.955 (95% CI: 1.445, 3.854), $P = 0.022$]. **Conclusions** High NLR is closely related to type 2 diabetic nephropathy. Clinical doctors should pay attention to type 2 diabetic patients with a high NLR.

Keywords: neutrophil/lymphocyte ratio; type 2 diabetic nephropathy; correlation

糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是糖尿病患者中常见的微血管并发症之一, 约为 20% ~ 40%的糖尿病患者会出现肾病, DN 是肾衰竭的最常见原因, 也是糖尿病患者致残、致死的主要原因^[1]。

DN 早期无明显临床表现, 当发现异常时肾脏病变已经严重。若能早期诊断 DN 并及时予以治疗, 可减缓病情进展, 甚至可能逆转其进程。中性粒细胞 / 淋巴细胞比值(neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR)作

收稿日期: 2016-12-11

[通信作者] 靳蕊霞, E-mail: jinruixia@sina.com

为 1 种新的炎症指标,在肿瘤、急性胰腺炎、急性冠状动脉综合征等疾病^[2-4]诊疗中的价值已引起关注,国外研究显示在 2 型糖尿病患者中,NLR 与 24 h 尿蛋白和 24 h 微量白蛋白(Microalbuminuria,UMA)排泄量呈一定相关性^[5],但国内关于 NLR 与 DN 之间的研究报道较少,本研究通过回顾分析 DN 患者的临床和理化资料,旨在探讨 NLR 与 2 型糖尿病肾病的相关性。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2010 年 1 月 -2015 年 12 月锦州医科大学附属第一医院的 2 型糖尿病肾病患者 306 例作为病例组。其中,男性 179 例,女性 127 例;平均年龄(52.35 ± 6.63)岁,根据 24 h UMA 水平分为正常蛋白尿(normal albuminuria,NAG)组、微量蛋白尿(microalbuminuria group,MAG)组和临床蛋白尿(clinical albuminuria group,CAG)组。以本院体检中心与 2 型糖尿病肾病患者性别、年龄、相匹配的非内分泌代谢异常、非泌尿系统的同期健康体检人员 300 例作为正常对照组。其中,男性 175 例,女性 125 例。

1.2 相关诊断标准

糖尿病的诊断标准参照 2010 年美国糖尿病协会所制定^[6]:①空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L,其中“空腹”的定义是至少 8 h 内无热量摄入;②典型的高血糖或高血糖危象的患者,随机血糖 ≥ 11.1 mmol/L;③进行口服葡萄糖耐量实验时,2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L,其中葡萄糖负荷量,即将 75 g 无水葡萄糖溶解于水中后饮用。糖尿病肾病分类标准,将 24 h UMA 结合 Mogensen 糖尿病肾病分类进行划分^[7]:①正常蛋白尿组,又称为无糖尿病肾病组,指 24 h UMA >30 mg;②微量蛋白尿组,又称为早期糖尿病肾病组,指 24 h 尿 UMA 在 30 ~ 300 mg 之间;③临床蛋白尿组,又称为临床糖尿病肾病组,指 24 h 尿 UMA >300 mg。

1.3 入选标准

在本院诊治,并符合如前所述的相关诊断标准。

排除标准:①年龄 <18 岁;②患者为不可逆性的疾病:全身及血液系统恶性肿瘤的患者、严重心脑血管疾病者、先天性凝血功能紊乱者等;③近期服用肾毒性药物及抗血小板药物,合并感染、酮症、免疫性疾病;④临床记录的资料不完整者。

1.4 监测指标

①一般情况:年龄、性别、基础疾病、患病病程、体重指数等;②理化指标:白细胞计数、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、血肌酐、血尿素氮、血尿酸、空腹血糖、糖化血红蛋白、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白和 NLR。

1.5 统计学方法

采用 SPSS21.0 统计软件进行统计学分析。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组组间比较采用方差分析,两两比较时,采用 LSD-*t* 检验法。计数资料以百分比表示,组间比较使用 χ^2 检验。采用 Pearson 法进行相关性分析,采用 Logistic 回归分析进行危险因素的筛查, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料的比较

病例组和正常对照组之间在体重指数(body mass index,BMI)和病程方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而两组间在性别、年龄方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 各组理化资料的比较

各组之间在中性粒细胞计数、NLR、血肌酐、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而各组间在白细胞计数、淋巴细胞计数、尿素氮、血尿酸、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 Person 相关性分析

24 h UMA 与病程、BMI、中性粒细胞计数、NLR、血肌酐、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋

表 1 两组临床资料分析

组别	男性/女性/例	≤ 52 岁/例	> 52 岁/例	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	病程/(月, $\bar{x} \pm s$)
病例组	179/127	150	156	22.56 ± 3.85	68.51 ± 27.18
正常对照组	175/125	145	155	24.45 ± 4.06	0
χ^2/t 值	2.156	0.867		3.154	28.045
<i>P</i> 值	0.425	0.158		0.025	0.000

白呈正相关,而与性别、年龄、白细胞计数、淋巴细胞计数、血尿素氮、尿酸、糖化血红蛋白、高密度脂蛋白无相关。见表 3。

2.4 Logistic 回归分析

以患者是否具有 2 型糖尿病肾病为因变量,以

病程、BMI、中性粒细胞计数、NLR、血肌酐、空腹血糖、总胆固醇、三酰甘油、低密度脂蛋白为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,相关因素定义及赋值说明见表 4。结果显示三酰甘油、血肌酐、空腹血糖、NLR 是糖尿病肾病的危险因素。见表 5。

表 2 各组理化检查资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	白细胞计数 / ($10^9/L$)	中性粒细胞计数 / ($10^9/L$)	淋巴细胞计数 / ($10^9/L$)	NLR	血肌酐 / ($\mu\text{mol/L}$)	尿酸 / ($\mu\text{mol/L}$)
正常对照组	6.46 ± 1.38	3.45 ± 0.86	2.15 ± 0.56	1.52 ± 0.43	69.56 ± 11.02	290.58 ± 76.48
病例组						
NAG	6.96 ± 1.71	4.15 ± 1.28	2.12 ± 0.64	1.88 ± 0.67	76.32 ± 13.28	308.37 ± 79.66
MAG	6.92 ± 1.86	4.21 ± 1.35	2.19 ± 0.68	2.24 ± 0.73	79.25 ± 14.18	319.07 ± 82.49
CAG	7.88 ± 1.92	5.17 ± 1.52	1.82 ± 0.49	3.35 ± 1.03	105.58 ± 19.63	325.36 ± 84.56
F 值	0.285	1.523	0.634	6.853	6.546	0.075
P 值	0.834	0.037	0.630	0.046	0.047	0.970

组别	尿素氮 / (mmol/L)	空腹血糖 / ($10^3/L$)	糖化血红蛋白 / ($10^3/L$)	总胆固醇 / (mmol/L)	三酰甘油 / (mmol/L)	低密度脂蛋白 / (mmol/L)	高密度脂蛋白 / (mmol/L)
正常对照组	5.79 ± 1.23	4.51 ± 0.79	6.18 ± 1.25	4.78 ± 0.92	1.82 ± 1.03	2.18 ± 1.43	1.28 ± 0.62
病例组							
NAG	6.45 ± 1.44	7.95 ± 1.43	6.78 ± 1.49	5.13 ± 1.22	2.35 ± 1.41	2.56 ± 1.62	1.15 ± 0.54
MAG	6.51 ± 1.57	8.46 ± 1.89	7.42 ± 1.67	5.45 ± 1.37	2.57 ± 1.56	2.65 ± 1.67	1.23 ± 0.78
CAG	6.75 ± 1.62	10.83 ± 3.12	7.85 ± 1.82	5.82 ± 1.45	2.79 ± 1.48	2.84 ± 1.78	1.36 ± 0.81
F 值	0.227	5.027	0.069	5.503	2.121	4.209	0.168
P 值	0.873	0.031	0.974	0.025	0.045	0.033	0.916

表 3 24 h UMA 和各临床指标的相关分析

因素	r 值	P 值
性别	0.368	0.127
年龄	0.596	0.321
病程	0.216	0.046
BMI	0.377	0.022
白细胞计数	-0.095	0.563
淋巴细胞计数	0.422	0.465
中性粒细胞计数	0.136	0.035
NLR	0.868	0.012
血肌酐	0.264	0.033
血尿素氮	0.358	0.586
尿酸	-0.112	0.663
空腹血糖	0.584	0.041
糖化血红蛋白	0.689	0.776
总胆固醇	0.348	0.039
三酰甘油	0.529	0.028
低密度脂蛋白	0.443	0.036
高密度脂蛋白	0.083	0.251

表 4 各相关因素定义及赋值说明

因素	变量名	赋值说明(单位)
病程	X1	连续变量 / 月
BMI	X2	连续变量 (kg/m^2)
中性粒细胞计数	X3	连续变量 ($10^9/L$)
NLR	X4	连续变量
血肌酐	X5	连续变量 / ($\mu\text{mol}/L$)
空腹血糖	X6	连续变量 / (mmol/L)
总胆固醇	X7	连续变量 / (mmol/L)
三酰甘油	X8	连续变量 / (mmol/L)
低密度脂蛋白	X9	连续变量 / (mmol/L)

表 5 2 型糖尿病肾病 Logistic 回归分析

自变量	b	P 值	S_e	95%CI	
				下限	上限
三酰甘油	0.022	0.041	3.162	1.556	7.421
血肌酐	0.132	0.037	2.149	1.208	3.747
空腹血糖	0.356	0.029	4.831	2.286	9.463
NLR	0.808	0.022	2.955	1.445	3.854
常量	-2.576	0.010	0.000	0.000	

3 讨论

近年来,随着人口老龄化与生活饮食结构的变化, DN 发生率呈逐年递增的趋势,作为糖尿病微血管病变的常见并发症之一,其早期发病隐蔽,无明显的临床症状及体征,容易被患者及家属所忽略,我国终末期肾病的患者中有 8%~15%是由糖尿病肾病所致,然而早期糖尿病肾病病程是可逆的,正确及时的诊断评价和干预治疗至关重要的^[1,8-9]。目前实验室常用的评价肾功能的指标包括尿素、肌酐等,容易受饮食、药物、尿量、运动、月经期等因素影响,对早期轻微肾功能损伤缺乏足够的敏感性以及特异性,一般很难进行准确的判断^[10]。本研究通过临床病例分析,旨在寻求能早期识别 DN 恶化及预后不良的监测指标,以便对其进行及时干预和评估。

外周血 NLR 作为一种反映机体炎症程度和免疫状态的有用指标^[11],近些年来备受国内外学者关注,目前主要集中在其和实体肿瘤复发和预后关系的研究:在卵巢癌中,CHO 等^[12]研究显示术前 NLR 值可用于鉴别 CA125 阴性的卵巢癌,并且在预测患者总生存期(overall survival, OS)和无病生存期(progression-free survival, PFS)方面优于 CA125。在喉癌里,ZENG^[13]等对 125 名高级别的喉癌患者(cT3-4 N0-3M0)进行 3 个周期顺铂化疗联合 70 Gy 放疗后,当 NLR 临界值为 3.00 时,是 OS 和 PFS 的预后因素(OS: HR=1.79, P=0.003; PFS: HR=1.51, P=0.029)。在肝癌方面,HUANG 等^[14]研究发现 NLR 对接受手术治疗的肝癌患者的预后提示意义,NLR 较高(>3.83)的患者预后较差。而 NLR 的升高提示肿瘤不良预后的原因,可能与中性粒细胞产生的细胞活素及炎症介质(如血管内皮生长因子 VEGF)的增多,降低了淋巴细胞介导的抗肿瘤反应有关,促进肿瘤细胞微环境的形成,增加患者的复发风险^[15-17]。

NLR 在非肿瘤疾病的研究领域里,主要包括慢性阻塞性肺疾病、急性胰腺炎等疾病,其中 ABDEL-RAZIK 等^[18]研究了 243 名丙型肝炎患者与 50 名健康人群,发现肝脏纤维化程度 3~4 级的患者,与 1~2 级相比,NLR 明显增高,提示了 NLR>2.4 的丙型肝炎患者,容易发生肝脏纤维化。在评价脓毒症预后方面,国内的俞宙等^[19]团队研究发现 NLR \geq 10.8、机械通气时间 \geq 3.5 d、APACHE II 评分 \geq 21.5 分、均为脓毒症死亡的危险因素。ZAHOREC 等^[20]发现 NLR 越高,脓毒症预后越差,分

析原因,外周血中性粒细胞的数量变化可能与脓毒症严重程度相关,进而影响 NLR 在脓毒症中的意义。

NLR 在 2 型糖尿病肾病中应用评价的相关文章目前极少,OKYAY 等^[21]研究发现,慢性肾病患者的 NLR 指数较健康人群增高,其中 NLR 水平与 IL-6 和 C 反应蛋白水平呈正相关,但与血红蛋白和白蛋白呈负相关;而土耳其的 TURKMEN 等^[22]研究者发现早期终末期肾脏疾病患者中 NLR 含量与肿瘤坏死因子 α 呈正相关。HUANG 等^[23]研究发现早期 DN 患者的 NLR 是 2.48,非 DN 患者的 NLR 为 2.20,而健康对照组则仅为 1.80,提示了与对照组相比,糖尿病患者的 NLR 值明显升高,而早期 DN 的患者的 NLR 比非 DN 患者升高,指出 NLR 可能成为早期 2 型糖尿病肾病的预后因子之一。本研究发现血常规指标中,NLR 比其他的白细胞计数更加有预测意义,推测原因如下:中性粒细胞主要反映非特异性炎症反应,分泌多种炎症介质,而 2 型糖尿病中的胰岛素抵抗现象和 β 细胞功能缺陷和炎症有关,相关报道也曾指出白细胞升高是 2 型糖尿病的危险因素^[24-26],淋巴细胞代表了免疫系统调控途径,可受到血容量变化或体液成分波动影响,而 NLR 作为 2 种免疫途径的比值,所受影响较小。

本研究的意义在于率先评价了国内 NLR 在 2 型糖尿病肾病患者的预测价值,但作为一项回顾性研究,还有一些有待提高的地方:如研究样本量的扩大、纳入变量指标需进一步联合临床上的其他全身炎症反应指标的筛选等方面。

由于 NLR 的检测简单、快捷、可重复性好,具有良好的应用前景。期待更大样本的患者临床资料进行更完善的讨论,以明确 NLR 在 2 型糖尿病肾脏病变临床决策中的应用。

参 考 文 献:

- [1] POUR GHASEM M, SHAFI H, BABAZADEH Z. Histological changes of kidney in diabetic nephropathy[J]. Caspian J Intern Med, 2015, 6(3): 120-127.
- [2] WONG B Y, STAFFORD N D, GREEN V L. Prognostic value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with laryngeal squamous cell carcinoma [J]. Head Neck, 2015, 38 Suppl 1(S1): E1903-E1908.
- [3] İLHAN M, İLHAN G, GÖK A F, et al. Evaluation of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and red blood cell distribution width-platelet ratio as early predictor of acute

- pancreatitis in pregnancy[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 24: 1-5.
- [4] ZHOU D, WAN Z, FAN Y, et al. A combination of the neutrophil-to-lymphocyte ratio and the GRACE risk score better predicts PCI outcomes in Chinese Han patients with acute coronary syndrome[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(12): 995-1001.
- [5] 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.
- [6] AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. CLASSIFICATION AND DIAGNOSIS OF DIABETES. *Diabetes Care*[J]. 2016, 39 Suppl 1: S13-S22.
- [7] HANEDA M, UTSUNOMIYA K, KOYA D, et al. A new classification of diabetic nephropathy 2014: a report from joint committee on diabetic nephropathy[J]. *Clin Exp Nephrol*, 2015, 19(1): 1-5.
- [8] EBOH C, CHOWDHURY T A. Management of diabetic renal disease[J]. *Ann Transl Med*, 2015, 3(11): 154.
- [9] GHADERIAN S B, HAYATI F, SHAYANPOUR S, et al. Diabetes and end-stage renal disease; a review article on new concepts[J]. *J Renal Inj Prev*, 2015, 4(2): 28-33.
- [10] 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.
- [11] HAN S, LIU Y, LI Q, et al. Pre-treatment neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with neutrophil and T-cell infiltration and predicts clinical outcome in patients with glioblastoma[J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 617.
- [12] CHO H, HUR H W, KIM S W, et al. Pre-treatment neutrophil to lymphocyte ratio is elevated in epithelial ovarian cancer and predicts survival after treatment[J]. *Cancer Immunol Immunother*, 2009, 58(1): 15-23.
- [13] ZENG Y C, CHI F, XING R, et al. Pretreatment neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts prognosis in patients with locoregionally advanced laryngeal carcinoma treated with chemoradiotherapy[J]. *Jpn J Clin Oncol*, 2015, 46(2): 126-131.
- [14] HUANG G Q, ZHU G Q, LIU Y L, et al. Stratified neutrophil-to-lymphocyte ratio accurately predict mortality risk in hepatocellular carcinoma patients following curative liver resection[J]. *Oncotarget*, 2016, 7(5): 5429-5439.
- [15] WU G, YAO Y, BAI C, et al. Combination of platelet to lymphocyte ratio and neutrophil to lymphocyte ratio is a useful prognostic factor in advanced non-small cell lung cancer patients[J]. *Thorac Cancer*, 2015, 6(3): 275-287.
- [16] KIM J H, HAN D S, BANG H Y, et al. Preoperative neutrophil-to-lymphocyte ratio is a prognostic factor for overall survival in patients with gastric cancer [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2015, 89(2): 81-86.
- [17] BAHIG H, TAUSSKY D, DELOUYA G, et al. Neutrophil count is associated with survival in localized prostate cancer [J]. *BMC Cancer*, 2015, 15(1): 594.
- [18] ABDEL-RAZIK A, MOUSA N, BESHEER T A, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio as a reliable marker to predict insulin resistance and fibrosis stage in chronic hepatitis C virus infection[J]. *Acta Gastroenterol Belg*, 2015, 78(4): 386-392.
- [19] 俞宙, 赖添顺, 郭振辉. 脓毒症患者早期中性粒细胞/淋巴细胞比值与预后的关系[J]. *中国热带医学*, 2014, 14(3): 305-307.
- [20] ZAHOREC R. Ratio of neutrophil to lymphocyte counts--rapid and simple parameter of systemic inflammation and stress in critically ill[J]. *Bratisl Lek Listy*, 2001, 102(1): 5-14.
- [21] OKYAY G U, INAL S, ONEÇ K, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio in evaluation of inflammation in patients with chronic kidney disease[J]. *Ren Fail*, 2013, 35(1): 29-36.
- [22] TURKMEN K, GUNEY I, YERLIKAYA F H, 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.
- [23] HUANG W, HUANG J, LIU Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-staged diabetic nephropathy[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2): 229-233.
- [24] KAO K T, SABIN M A. Type 2 diabetes mellitus in children and adolescents[J]. *Aust Fam Physician*, 2016, 45(6): 401-406.
- [25] GKRIANIA-KLOTSAS E, YE Z, COOPER A J, et al. Differential white blood cell count and type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis of cross-sectional and prospective studies[J]. *PLoS One*, 2010, 18, 5(10): DOI: 10.1371/journal.pone.0013405.

(张蕾 编辑)