

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2016.12.011

文章编号: 1005-8982(2016)12-0049-04

论著

## 炎性指标与免疫学指标在糖尿病患者肾脏病变诊断与预后判断中的价值

王雅依<sup>1</sup>,汪浩<sup>2</sup>,李晓玲<sup>3</sup>,王茜<sup>3</sup>,贺振银<sup>3</sup>,王荣英<sup>3</sup>,邹文静<sup>2</sup>,胡振华<sup>2</sup>

(1. 河北医科大学第二医院 全科医疗科,河北 石家庄 050000;2.上海交通大学医学院附属苏州九龙医院 检验科,江苏 苏州 215021;3.中国人民解放军白求恩国际和平医院 内分泌科,河北 石家庄 050000)

**摘要:目的** 研究炎性指标与免疫学指标在糖尿病患者肾脏病变诊断与预后判断中的临床价值。**方法** 选取河北医科大学第二医院 2010 年 3 月 -2014 年 6 月收治的 108 例糖尿病患者作为研究对象,分为糖尿病组(A组)和糖尿病肾病组(B组),糖尿病肾病组又分为预后较好组(C组)和预后不良组(D组)。对各组患者的炎性指标和免疫指标进行测定。**结果** B组患者糖化血红蛋白测定(HbA1c)、三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)和低密度脂蛋白(LDL-C)水平均较A组明显偏高( $P < 0.05$ );D组患者 HbA1c、TC、TG 和 LDL-C 水平均较C组明显偏高( $P < 0.05$ );A组患者自然杀伤细胞(NK)细胞水平显著高于B组( $t = 2.620, P = 0.010$ );B组患者免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)水平显著高于A组( $P < 0.05$ );C组患者 CD4、NK 细胞水平显著高于D组患者( $P < 0.05$ );C组患者 CD8、IgA 和 IgM 水平显著低于D组患者( $P < 0.05$ );B组患者超敏C反应蛋白(hs-CRP)、肿瘤坏死因子(TNF- $\alpha$ )、白细胞介素 1(IL-1)水平显著高于A组( $P < 0.05$ );B组患者 IL-6 水平显著低于A组( $t = 5.425, P = 0.000$ );D组患者 hs-CRP、TNF- $\alpha$ 、IL-1 水平显著高于C组( $P < 0.05$ );B组患者 IL-6 水平与A组差异无统计学意义( $t = 0.783, P = 0.483$ )。**结论** 监测体内免疫指标 NK 细胞、IgA、IgM 和炎性指标 hs-CRP、IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平对于糖尿病肾病的早期诊断和判断预后均有积极意义。

**关键词:** 炎性指标;免疫指标;糖尿病;肾脏病变

**中图分类号:** R587.2

**文献标识码:** A

### Value of inflammatory markers and immune index in diagnosis and prognosis of diabetic patients with renal diseases

Ya-yi Wang<sup>1</sup>, Hao Wang<sup>2</sup>, Xiao-ling Li<sup>3</sup>, Qian Wang<sup>3</sup>, Zhen-yin He<sup>3</sup>,  
Rong-ying Wang<sup>3</sup>, Wen-jing Zou<sup>2</sup>, Zhen-hua Hu<sup>2</sup>

(1. Department of general practice, the Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang, Hebei 050000, China; 2. Department of Laboratory, Suzhou Jiulong Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University Medical College, Suzhou, Jiangsu 215021, China; 3. Department of endocrinology, the Bethune International Peace Hospital of PLA China, Shijiazhuang, Hebei 050000, China)

**Abstract: Objective** To study the clinical value of inflammatory and immunological indexes in diagnosis and prognosis of diabetic patients with renal diseases. **Methods** From March 2010 to June 2014, 108 cases of diabetic patients treated in our hospital were divided into diabetic group (group A) and diabetic combined nephropathy group (group B). According to the renal function, patients in group B were divided into good prognosis group (group C) and poor prognosis group (group D). The inflammatory and immune indexes of all patients were measured. **Results** The levels of TG, TC, HbA1c and LDL-C in group A were significantly higher than those in group B ( $P < 0.05$ ). The levels of TG, TC, HbA1c and LDL-C in group C were significantly higher than those in group D ( $P < 0.05$ ). The level of NK cells in the patients of group A was significantly higher than that in group B ( $t = 2.620, P = 0.010$ ). The levels

收稿日期:2015-12-24

[通信作者] 王荣英, E-mail: wangrongyingjz@163.com; Tel: 15130119878

of IgM and IgA in patients of group B were significantly higher than those in group A ( $P < 0.05$ ). The levels of CD4<sup>+</sup> and NK cells in patients of group C were significantly higher than those in group D ( $P < 0.05$ ). The levels of IgA and CD8<sup>+</sup> in group C were significantly lower than those in group D ( $P < 0.05$ ). The levels of IL-1, TNF and hs-CRP in group B were significantly higher than that in group A ( $P < 0.05$ ), and the level of IL-6 in group B was significantly lower than that in group A ( $t = 5.425, P = 0.000$ ). The levels of IL-1, TNF- and hs-CRP in group D were significantly higher than that in group C ( $P < 0.05$ ), and there was no significant difference of IL-6 between group A and B ( $t = 0.783, P = 0.483$ ). **Conclusions** The immunological indexes including NK cells, IgM, hs-CRP, and inflammatory indexes including IgA, -IL-6, IL-1 and TNF- levels have clinical value on early diagnosis and evaluation of prognosis of diabetic nephropathy.

**Keywords:** inflammatory index; immunological index; diabetes mellitus; renal lesion

近年来,随着我国人民生活水平的提高,饮食结构发生较大改变,高脂高蛋白食物摄入量逐渐增加,造成我国糖尿病发病率逐年升高<sup>[1]</sup>。研究表明糖尿病是慢性肾脏病的常见病因,在西方国家,糖尿病已经是终末期肾病透析患者的主要原因之一,慢性肾病是糖尿病的一种严重并发症<sup>[2-3]</sup>。受到我国人口老龄化加剧,糖尿病发病率上升等因素的影响,在未来的几十年内我国糖尿病合并肾病的发病率也会随之上升<sup>[4]</sup>。研究表明,在糖尿病发生发展过程中炎症因子、免疫系统以及内分泌系统共同作用造成胰岛素抵抗,进而引起细胞结构、功能障碍和微血管改变,从而导致糖尿病肾病<sup>[5-6]</sup>。本研究通过对糖尿病肾病患者相关炎症因子和免疫学指标的检测,分析其在糖尿病肾病诊断和预后判断中的临床价值,为临床提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

选取河北医科大学第二医院 2012 年 3 月-2014 年 6 月收治的 108 例糖尿病患者作为研究对象。其中,男性 59 例,女性 49 例;年龄 34~76 岁,平均(48.6±4.4)岁;病程 6 个月~18 年,平均(5.7±1.6)年。按照是否并发肾病分为糖尿病组(A 组)和糖尿病肾病组(B 组),A 组 62 例,B 组 46 例。其中糖尿病肾病组按照依据肾小球滤过率判定,采用校正的 MORD 公式计算估计肾小球滤过率(eGFR),eGFR≥60 ml/min(1.73 m<sup>2</sup>)为正常;低于 60 ml/min(1.73 m<sup>2</sup>)为下降<sup>[7]</sup>,据此分为预后较好组(C 组)和预后不良组(D 组),C 组有 25 例,D 组 21 例。A、B 两组患者在年龄、性别及病程等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),C、D 两组患者在年龄、性别及病程等方面差异也无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 1.2 入选标准及排除标准

1.2.1 入选标准 ①糖尿病诊断标准符合 1999 年

世界卫生组织公布的标准<sup>[8]</sup>:空腹血糖在 7.0 mmol/L 以上,餐后 2 h 血糖高于 11.1 mmol/L 可确诊为糖尿病。②糖尿病肾病诊断标准糖尿病肾病诊断参照 2007 年美国糖尿病协会公布的指南<sup>[9]</sup>,2 型糖尿病伴随蛋白尿、微量白蛋白尿合并糖尿病眼底病;1 型糖尿病病程达 10 年以上,出现白蛋白或微蛋白尿可诊断为糖尿病肾病。

1.2.2 排除标准 ①恶性肿瘤、严重的心肝肺肾功能不全、自身免疫系统疾病及血液病患者。②近 4 周内发生过急性心脑血管疾病或急性感染以及各种形式的外伤或手术等相关疾病的患者。③近期(1 个月内)使用过抗生素和免疫抑制剂的患者。

### 1.3 主要项目检测

①生化指标检测清晨采集空腹血,采用全自动生化分析仪,测定血肌酐(Scr)、三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG),空腹血糖、糖化血红蛋白(HbA1c)及尿白蛋白排泄率(UAER)等指标。②超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)检测采集空腹静脉血 2 ml,采用乳胶增强凝集比浊法,利用全自动生化分析仪测定。③白细胞介素 1(IL-1)、白细胞介素 6(IL-6)测定,采用免疫放射分析法测定 IL-1、IL-6 水平,IL-1、IL-6 试剂盒均购自南京建成生物试剂有限公司。④采用酶联免疫吸附法双抗体夹心法原理测定肿瘤坏死因子 α(TNF-α),试剂盒购自北京普尔伟科技有限公司。⑤免疫指标检测空腹静脉血 2 ml,采用美国 Beckman Coulter 公司流式细胞仪(EPICS XL)及配套试剂检测 CD3、CD4、CD8、B 细胞、NK 细胞进行检测分析;采集空腹血,离心取血清,用德国 Siemens 公司 BN II 全自动蛋白分析仪及配套试剂对 IgG、IgA 及 IgM 含量进行检测。

### 1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理,计量资料采用均值±标准差( $\bar{x} \pm s$ )形式表示,组间比较

采用  $t$  检验,  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组患者一般资料对比

B 组患者 HbA1c 水平高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $t=9.952, P=0.000$ ); B 组患者 TC、TG 和 LDL-C 水平均高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。D 组患者 HbA1c、TC、TG 和 LDL-C 水平均高于 C 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见表 1。

### 2.2 各组患者免疫指标变化情况

A、B 两组患者 CD3、CD4、CD8、B 细胞和 IgG 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); A 组患者 NK 细胞水平

表 1 各组患者一般生化指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	HbA1c(%)	TC	TG	LDL-C
A 组( $n=62$ )	$5.5 \pm 0.41$	$5.1 \pm 0.24$	$1.76 \pm 0.74$	$2.43 \pm 0.48$
B 组( $n=46$ )	$6.4 \pm 0.53$	$5.71 \pm 0.36$	$2.34 \pm 0.53$	$2.96 \pm 0.52$
$t$ 值	9.952	9.966	4.745	5.476
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000
C 组( $n=25$ )	$6.13 \pm 2.75$	$5.57 \pm 1.12$	$1.71 \pm 1.12$	$2.26 \pm 0.43$
D 组( $n=21$ )	$7.94 \pm 3.11$	$6.71 \pm 1.03$	$3.59 \pm 1.07$	$3.14 \pm 0.85$
$t$ 值	2.095	3.566	5.787	4.304
$P$ 值	0.042	0.001	0.000	0.000

表 2 各组免疫指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	细胞免疫指标 /%					体液免疫指标 / (g/L)		
	CD3	CD4	CD8	B 细胞	NK 细胞	IgG	IgA	IgM
A 组( $n=62$ )	$75.24 \pm 11.04$	$43.17 \pm 5.76$	$22.57 \pm 2.86$	$18.04 \pm 2.67$	$15.71 \pm 2.46$	$13.68 \pm 2.87$	$1.74 \pm 0.31$	$1.49 \pm 0.37$
B 组( $n=46$ )	$73.17 \pm 10.56$	$41.84 \pm 6.04$	$23.74 \pm 3.04$	$17.54 \pm 3.11$	$14.37 \pm 2.84$	$12.97 \pm 3.08$	$1.97 \pm 0.24$	$1.72 \pm 0.41$
$t$ 值	0.981	1.162	2.017	0.897	2.620	1.231	4.185	3.051
$P$ 值	0.329	0.248	0.053	0.372	0.010	0.221	0.000	0.003
C 组( $n=25$ )	$75.97 \pm 10.84$	$43.82 \pm 5.71$	$23.11 \pm 2.86$	$16.57 \pm 3.12$	$15.37 \pm 2.74$	$13.47 \pm 3.02$	$1.76 \pm 0.32$	$1.54 \pm 0.37$
D 组( $n=21$ )	$71.37 \pm 11.32$	$39.11 \pm 6.11$	$24.94 \pm 2.92$	$15.04 \pm 2.17$	$12.94 \pm 2.86$	$12.04 \pm 2.17$	$2.57 \pm 0.43$	$2.42 \pm 0.51$
$t$ 值	1.405	2.699	2.141	1.894	2.937	1.811	7.316	6.769
$P$ 值	0.167	0.010	0.038	0.065	0.005	0.077	0.000	0.000

表 3 各组炎症指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	hs-CRP	TNF- $\alpha$ / (ng/L)	IL-1 / (ng/L)	IL-6 / ( $\mu$ g/L)
A 组	$0.91 \pm 0.38$	$1.47 \pm 0.27$	$21.07 \pm 5.27$	$1.47 \pm 0.31$
B 组	$1.64 \pm 1.07$	$3.24 \pm 1.05$	$25.74 \pm 3.28$	$1.08 \pm 0.62$
$t$ 值	4.425	11.163	5.656	5.425
$P$ 值	0.000	0.000	0.000	0.000
C 组	$1.38 \pm 1.11$	$2.84 \pm 0.84$	$22.34 \pm 6.29$	$1.12 \pm 0.36$
D 组	$2.16 \pm 1.42$	$4.66 \pm 1.37$	$31.17 \pm 5.27$	$1.03 \pm 0.42$
$t$ 值	2.134	5.307	5.101	0.783
$P$ 值	0.042	0.000	0.000	0.438

高于 B 组, 差异有统计学意义 ( $t=2.620, P=0.010$ ); B 组患者 IgA 水平高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $t=4.185, P=0.000$ ); B 组患者 IgM 水平高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $t=3.051, P=0.003$ ); C、D 两组患者 CD3、B 细胞和 IgG 水平差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); C 组患者 CD4、NK 细胞水平高于 D 组患者, 差异有统计学意义 ( $t=2.699, 2.937, P < 0.05$ ); C 组患者 CD8、IgA 和 IgM 水平低于 D 组患者, 差异有统计学意义 ( $t=2.141, 7.316, P < 0.05$ )。见表 2。

### 2.3 各组患者炎症指标变化情况

B 组患者 hs-CRP 水平高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $t=4.425, P=0.000$ ); B 组患者 TNF- $\alpha$  水平高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $t=11.163, P=0.000$ ); B 组患者 IL-1 水平高于 A 组, 差异有统计学意义 ( $t=5.656, P=0.000$ ); B 组患者 IL-6 水平高于 A 组, 差异显著 ( $t=5.425, P=0.000$ ); D 组患者 hs-CRP 水平高于 C 组, 差异有统计学意义 ( $t=2.134, P=0.042$ ); D 组患者 TNF- $\alpha$  水平高于 C 组, 差异有统计学意义 ( $t=5.307, P=0.000$ ); D 组患者 IL-1 水平高于 C 组, 差异有统计学意义 ( $t=5.101, P=0.000$ ); B 组患者 IL-6 水平与 A 组差异无统计学意义 ( $t=0.783, P=0.438$ )。见表 3。

## 3 讨论

糖尿病肾病是随着糖尿病发展引发的一种严重的慢性并发症, 临床发病率较高, 同时是糖尿病患者致死、致残的主要原因。糖尿病不仅给患者带来巨大的痛苦, 而且给家庭、社会造成沉重的经济负担和精神负担。关于该病的临床治疗, 目前认为糖尿病肾病最佳的治疗方案是肾移植或胰、肾联合移植, 但由于缺乏合适的供体、治疗费用高昂等原因, 只有极少数患者能够顺利实施移植手术, 而且存在排斥反应等严重并发症<sup>[10]</sup>。因此, 目前较为理想的方法应该是在

早期及时发现并采取综合措施控制危险因素,从而延缓或阻滞病情的发展,延缓恶化进程。研究表明糖尿病肾病患者普遍存在炎症反应,CRP、白细胞介素、肿瘤因子等炎症因子以及患者的免疫状态均会受到影响<sup>[11-13]</sup>。在此背景下,本研究通过对糖尿病肾病患者的炎症因子、免疫状态进行评估,旨在为糖尿病肾病临床早期诊断提供参考,为改善糖尿病肾病患者的生活质量提供参考。

本研究结果表明糖尿病肾病患者 HbA1c 水平,TC、TG 和 LDL-C 水平均较单纯的糖尿病患者明显偏高( $P<0.05$ )。糖尿病肾病预后不良患者 HbA1c 水平,TC、TG 和 LDL-C 水平均显著高于糖尿病肾病病情稳定的患者。这与相关结果认为血脂水平、糖化血红蛋白是糖尿病肾病的危险因素基本相符<sup>[14]</sup>。尤其是炎症反应刺激机体的氧化应激发生,引起 LDL-C 发生氧化转变为氧化型低密度脂蛋白(ox-LDL)可以直接损伤肾小球内皮细胞,因此造成了病情的恶化。此外,之所以糖尿病肾病患者血脂水平增高,糖尿病肾病本身就是一种微血管炎症反应,炎症细胞因子的前体能够降低脂肪酶的活性,从而引起不同存在类型的血脂水平增高。

对各组患者免疫指标的分析结果表明,糖尿病肾病患者的 NK 细胞水平低于单纯的糖尿病肾病患者,糖尿病肾病患者 IgA、IgM 水平显著高于单纯的糖尿病肾病患者;糖尿病肾病病情恶化的患者 NK 细胞显著低于病情稳定的患者,IgA、IgM 水平显著高于预后较好的患者。出现这种结果的原因是由于糖尿病肾病是一种自身免疫性疾病,其发展过程是复杂的体内免疫系统自身调节异常的过程。有研究认为 2 型糖尿病肾病患者体内 NK 细胞表达百分率会显著降低,这与本研究结果基本一致。这表示由 NK 细胞介导的免疫功能受到损伤,从而影响机体的免疫机能的发挥。此外,本研究发现 IgA、IgM 在各组患者体内差异显著,说明了体液免疫指标与糖尿病肾病病情存在某种关系。

糖尿病肾病患者 hs-CRP、IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  显著高于单纯的糖尿病患者;糖尿病肾病恶化患者体内 hs-CRP、IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平显著高于病情稳定的患者。这是由于糖尿病肾病时 hs-CRP 可能造成肾血管内皮细胞和系膜细胞的损害,进而引发白蛋白排泄率增加,造成病情恶化。TNF- $\alpha$  是

一种具有多种生物学效应的细胞因子,大量存在时会破坏机体免疫平衡。长期的高血糖会刺激局部释放肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ ),造成肾小球系膜细胞损伤,从而造成糖尿病肾病发生或病情恶化。IL-6 可由肾系膜细胞产生,当糖尿病肾病发生时肾系膜细胞被损害,因此 IL-6 水平降低。

综合上述分析,本研究可以得出结论,通过对体内免疫指标 NK 细胞,IgA、IgM 和炎性指标 hs-CRP、IL-1、IL-6 和 TNF- $\alpha$  水平进行监测,对于糖尿病肾病的早期诊断和判断预后均有积极意义。

#### 参 考 文 献:

- [1] 徐瑜,毕宇芳,王卫庆,等. 中国成人糖尿病流行与控制现状—2010 年中国慢病监测暨糖尿病专题调查报告解读[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2014, 30(3): 184-186.
- [2] 李泽宇,刘栋,袁文明,等. 糖尿病肾病危险因素及血压控制临界值研究[J]. 中国全科医学, 2014, (20): 2325-2328.
- [3] 朱继红,文珂,陈英红,等. 不同时期糖尿病肾病患者肾脏超声检查的比较[J]. 中国现代医学杂志, 2015, 25(29): 94-97.
- [4] 李国强,范吕燕. 本区域 60 岁以上人群中临床糖尿病肾病发病率的调查分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(2): 190-191.
- [5] 张健,赵正言. 间充质干细胞的免疫调节功能及抗炎作用在肾脏疾病中的应用进展[J]. 浙江大学学报(医学版), 2014, 43(3): 372-378.
- [6] 周大虎,黄艳. 左卡尼汀介入糖尿病肾病治疗对免疫炎症及脂质代谢的影响[J]. 中国现代医生, 2012, 50(24): 153-154.
- [7] LEVEY A S,ECKARDT K U,TSUKAMOTO Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)[J]. Kidney Int, 2005, 67(6): 2089-2100.
- [8] 李雪莉,姜亚云,张景玲,等. WHO 与美国糖尿病学会糖尿病诊断标准异同的探讨[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2000, 16(2): 87-90.
- [9] 李志萍. Cys-C、HbA1c 联合尿微量白蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(2): 283-285.
- [10] 许霞. 肾移植术后肺部感染的研究进展[J]. 重庆医学, 2013, 42(1): 82-85.
- [11] 罗远标,黄少珍,李华友,等. 贝前列素钠联合贝那普利对糖尿病肾病的尿微量白蛋白和 hs-CRP、TNF- $\alpha$  的影响[J]. 实用医学杂志, 2014, (10): 1635-1637.
- [12] 乔彩虹,孟祥顺. 尿微量白蛋白、血清胱抑素 C 及 C 反应蛋白联合检测在糖尿病肾病诊断中的意义[J]. 中国实验诊断学, 2015, 19(5): 814-815.
- [13] 沈琪,薛冰,丁东新,等. 老年糖尿病肾病与炎性因子的关系[J]. 河北医药, 2014, 36(8): 1135-1137.
- [14] 张丽敏,高燕,李鸿燕,等. 影响糖尿病肾病患者发病的相关因素分析[J]. 重庆医学, 2014, 43(27): 3649-3651.

(张西倩 编辑)