

· 论著 ·

慢性低度炎症反应与糖尿病肾脏疾病的相关性分析:一项大样本病例-对照研究

邓雪凤 曹雪亭 杨萍 王越 胡金波 杨淑敏 李启富

【摘要】 目的 探讨慢性低度炎症反应与糖尿病肾脏疾病(DKD)的关系。**方法** 将1 254例2型糖尿病患者分为DKD组(487例)与单纯T2DM组(767例),DKD诊断依据:符合估算的肾小球滤过率(eGFR) < 60 ml/(min · 1.73 m²)或尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR) ≥ 30 mg/g。通过自动分析仪测定血清慢性低度炎症反应指标:超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白细胞总数、中性粒细胞百分比(NCR),并记录性别、病程、收缩压、舒张压等指标。利用多元Logistic回归分析慢性低度炎症反应指标与DKD的关系。**结果** 与单纯T2DM组相比,DKD组的hs-CRP、白细胞总数、NCR均显著升高($t = -3.60, -3.43, 3.10$, P 均<0.01)。多元Logistic回归分析显示,hs-CRP($OR = 1.116$, 95% CI : 1.042~1.195, $P = 0.002$)、白细胞总数($OR = 1.092$, 95% CI : 1.002~1.189, $P = 0.044$)和NCR($OR = 1.018$, 95% CI : 1.004~1.033, $P = 0.015$)与DKD风险增加显著相关。**结论** DKD的慢性低度炎症反应指标显著升高,hs-CRP、白细胞总数、NCR是DKD的独立危险因素。

【关键词】 慢性低度炎症;糖尿病;糖尿病肾脏疾病

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81370954,81670785);国家临床重点专科建设项目;重庆市基础科学与前沿技术研究专项(cstc2015jcyjBX0096);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项子课题(cstc2016shms-ztzz1003)

Relationship between chronic low-grade inflammation and diabetic kidney disease: a large case-control study Deng Xuefeng, Cao Xueting, Yang Ping, Wang Yue, Hu Jinbo, Yang Shumin, Li Qifu. Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China

Corresponding author: Li Qifu, Email: liqifu@yeah.net

【Abstract】 Objective To explore the relationship between chronic low-grade inflammation and diabetic kidney disease (DKD). **Methods** A total of 1 254 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) were enrolled and divided into two groups: DKD group (487 cases) and T2DM group (767 cases). DKD was diagnosed if the estimated glomerular filtration rate (eGFR) were less than 60 ml/(min · 1.73 m²) or if the urine albumin creatinine ratio (UACR) were no less than 30 mg/g. Serum chronic low-grade inflammation indexes including high sensitive C-reactive protein (hs-CRP), total white blood cell count and neutrophil percentage (NCR) were measured with an automatic analyzer. Sex, duration, systolic blood pressure, diastolic blood pressure and other indicators were recorded as well. Multiple Logistic regression analysis was conducted to analyze the relationship between chronic low-grade inflammation indexes and DKD. **Results** The hs-CRP, total white blood cell count and NCR were significantly higher in DKD group than those in T2DM group ($t = -3.60, -3.43, 3.10$, all $P < 0.01$). Multiple Logistic regression analysis showed that hs-CRP ($OR = 1.116$, 95% CI : 1.042-1.195, $P = 0.002$), total white blood cell count ($OR = 1.092$, 95% CI : 1.002-1.189, $P = 0.044$) and NCR ($OR = 1.018$, 95% CI : 1.004-1.033, $P = 0.015$) were related to the increased risk of DKD. **Conclusions** Chronic low-grade inflammation indexes are increased in DKD. Moreover, hs-CRP, total white blood cell count and NCR are independent risk factors of DKD.

【Key words】 Chronic low-grade inflammation; Diabetes mellitus; Diabetic kidney disease

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81370954, 81670785); National Key Clinical Specialties Construction Program of China; The Fundamental Science & Advanced Technology Research of Chongqing(cstc2015jcyjBX0096); Chongqing Science and Technology Committee Innovation Project(cstc2016shms-ztx1003)

糖尿病肾脏疾病(DKD)是糖尿病最常见的微血管并发症,肾脏慢性炎症反应是DKD的特征之一^[1]。2014年ADA共识推荐综合应用尿微量白蛋白/肌酐比值(UACR)、估算的肾小球滤过率(eGFR)评估DKD^[2]。本研究拟联合UACR-eGFR对DKD进行评估,在此基础上探讨慢性炎症反应与DKD的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择2013年至2015年在重庆医科大学附属第一医院内分泌科住院的2型糖尿病(T2DM)患者1254例,其中DKD组487例,单纯T2DM组767例。T2DM采用1999年WHO糖尿病诊断标准。DKD的诊断依据2014年ADA共识,将符合eGFR<60 ml/(min·1.73 m²)或UACR≥30 mg/g的患者诊断为DKD。排除标准:(1)严重内分泌疾病,如库欣综合征、甲状腺功能亢进症、嗜铬细胞瘤等。(2)合并感染:白细胞>10×10⁹/L、超敏C反应蛋白(hs-CRP)>10 mg/L。(3)合并恶性肿瘤。

1.2 研究方法 记录2组受试者性别、年龄、病程,测定身高、体重、收缩压、舒张压,计算体重指数。空腹取血,应用XE-2100全自动血液分析仪检测白细胞总数、中性粒细胞计数,计算中性粒细胞百分比(NCR)。使用硼酸盐亲和力高效液相色谱测量HbA1c(Trinity Biotech, ultra2, Trinity Biotech, Dublin, Ireland)。通过自动分析仪(Model 7080; Hitachi, Tokyo, Japan)测量hs-CRP,其试剂从Leadman生物化学有限公司(中国北京)购买。用自动生化

分析仪(Modular DDP, Roche)测量尿肌酐和微量白蛋白,计算UACR和eGFR。

1.3 统计学处理 数据均采用SPSS13.0统计软件包进行统计,所有资料进行K-S正态性检验,正态分布的数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布数据以中位数(四分位数)表示;正态分布两组间均数比较采用两独立样本均数 t 检验,非正态分布数据使用Log转换为正态分布后再用两独立样本均数 t 检验比较;DKD发生、发展的危险因素采用多元Logistic回归分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床参数及生化指标比较 DKD组年龄、病程、体重指数、收缩压、UACR、24 h尿白蛋白(24 h-PRO)、肌酐、尿酸、hs-CRP、白细胞总数、NCR均高于单纯T2DM组(P 均<0.05),而性别、舒张压、HbA1c差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

2.2 多元Logistic回归分析 以DKD为因变量,年龄、性别、病程、体重指数、收缩压、舒张压、白细胞总数、NCR、肌酐、尿酸、hs-CRP、HbA1c、UACR等为自变量进行Logistic回归分析,结果显示年龄、病程、体重指数、收缩压、白细胞总数、NCR、肌酐、尿酸、hs-CRP、UACR、24 h-PRO是DKD的主要危险因素(表2)。

3 讨论

DKD的发病机制十分复杂,近年来越来越多的研究表明,炎症反应过程在DKD的发病机制中扮演重要角色。在国内,目前尚无联合UACR和eGFR来评估DKD及在此基础上研究DKD危险因素的相关

表1 单纯T2DM组和DKD组临床及生化资料比较 $[\bar{x} \pm s, M(Q)]$

组别	例数	男/女 (例)	年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/cm ²)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HbA1c (%)
单纯T2DM组	767	440/327	63(56,69)	7(3,12)	18.24(7.66,31.55)	133(122,146)	79(70,85)	7.80(6.60,9.80)
DKD组	487	266/221	67(61,75)	10(6,16)	23.85(13.80,33.42)	140(130,154)	78(70,86)	7.80(6.80,9.30)
t 值		0.77	-7.66	-7.85	-6.43	-7.14	-0.42	1.24
P 值		0.34	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	0.90	0.37
组别	例数	UACR (mg/g)	24 h-PRO (mg)	Cr (μmol/L)	UA (μmol/L)	hs-CRP (mg/L)	WBCC (×10 ⁹ /L)	NCR (%)
单纯T2DM组	767	6.00 (2.70,12.30)	223.86 (70.80,426.79)	65 (56,77)	292 (244.50,343.00)	0.76 (0.39,1.77)	6.23±1.44	63.04±8.75
DKD组	487	76.70 (39.50,221.60)	2454.64 (900.80,7070.20)	84 (67,110)	337 (266.50,398.50)	1.04 (0.53,2.21)	6.54±1.49	64.58±8.47
t 值		-8.75	-6.96	-12.71	-8.05	-3.60	-3.43	-3.10
P 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:DKD:糖尿病肾脏疾病组;T2DM:2型糖尿病;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;UACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;24 h-PRO:24 h尿白蛋白;Cr:肌酐;UA:尿酸;hs-CRP:超敏C反应蛋白;WBCC:白细胞总数;NCR:中性粒细胞百分比;1 mmHg=0.133 kPa

表 2 慢性低度炎症反应指标与 DKD 的多元 Logistic 回归分析

指标	OR 值	95% CI	SE 值	β 值	Wald 值	P 值
年龄	1.042	1.027 ~ 1.057	0.007	0.041	32.869	<0.001
性别	0.932	0.671 ~ 1.296	0.168	-0.065	0.149	0.676
病程	1.063	1.044 ~ 1.082	0.009	0.061	44.023	<0.001
BMI	1.119	1.078 ~ 1.162	0.019	0.116	35.663	<0.001
SBP	1.018	1.011 ~ 1.025	0.003	0.018	27.850	<0.001
DBP	1.008	0.997 ~ 1.019	0.006	0.009	2.504	0.163
WBCC	1.092	1.002 ~ 1.189	0.044	0.087	3.919	0.044
NCR	1.018	1.004 ~ 1.033	0.007	0.018	5.857	0.015
Cr	1.054	1.046 ~ 1.063	0.004	0.053	156.609	<0.001
UA	1.005	1.004 ~ 1.007	0.001	0.005	47.963	<0.001
hs-CRP	1.116	1.042 ~ 1.195	0.035	0.111	9.948	0.002
HbA1c	0.994	0.934 ~ 1.059	0.033	-0.007	0.044	0.860
UACR	1.141	1.121 ~ 1.163	0.009	0.132	199.292	<0.001
24 h-PRO	1.002	1.001 ~ 1.003	0	0.002	20.891	<0.001

注:DKD:糖尿病肾脏疾病;T2DM:2 型糖尿病;BMI:体重指数;SBP:收缩压;DBP:舒张压;UACR:尿微量白蛋白/肌酐比值;24 h-PRO:24 h 尿白蛋白;Cr:肌酐;UA:尿酸;hs-CRP:超敏 C 反应蛋白;WBCC:白细胞总数;NCR:中性粒细胞百分比

报道。可能有一些 DKD 患者单独 UACR 升高并不伴有 eGFR 的下降,也有一些 DKD 患者单独 eGFR 下降并不伴有 UACR 升高。本研究根据最新的 ADA 指南(2014),综合考虑上述两方面因素,采用 eGFR 诊断 DKD 的优势在于将国际最新的 DKD 的概念引入到我国的 DKD 研究当中。且在国内,尚未见到相关报道。本研究采用综合评估 UACR 和 eGFR 的方式,首次在中国人群中利用大样本病例对照研究发现 hs-CRP、白细胞总数、NCR 与 DKD 独立相关。

hs-CRP、白细胞总数、NCR 是 3 种常见的炎症指标,且检测方法、操作简单,不需要特殊仪器,能反映 DKD 慢性低度炎症反应状态。上述 3 种指标可能反映了不同的炎症反应过程,故将其放在一起探讨。

hs-CRP 是由肝脏合成的一种全身性炎症反应非特异性标志物。近年来,有关 hs-CRP 在 DKD 发病机制的研究报道越来越多。有研究发现,随着 DKD 患者的尿白蛋白排泄率的增加,血清 hs-CRP 浓度也随之增加,表明慢性低度炎症反应与 DKD 存在相关性^[3]。Rossi 等^[4]研究发现,hs-CRP 与 DKD 发病明显相关。然而另一些证据表明,hs-CRP 与 DKD 的发病相关性不强^[5]。笔者研究发现,DKD 组的 hs-CRP 显著高于单纯 T2DM 组($P < 0.05$),在校正多种混杂因素后,hs-CRP 与 DKD 独立相关。Upadhyay 等^[5]研究的对象并不是单纯的 DKD 患者,还有一些其他慢性肾脏疾病患者。而本文的研究对象都是 DKD 患者,研究对象的差异可能是导致结果不同的原因。综合既往研究和笔者的结果,提示 hs-CRP 是 DKD 的独立危险因素。

白细胞和中性粒细胞是常见的炎症指标。Cavalot 等^[6]研究显示,外周白细胞总数与 T2DM 的尿白蛋白水平呈正相关。Huang 等^[7]研究发现,DKD 组的外周白细胞总数、中性粒细胞数显著高于

糖尿病不伴肾病组。本研究显示,DKD 组的白细胞总数、NCR 均较单纯 T2DM 组高($P < 0.05$),通过多元 Logistic 回归分析发现,白细胞总数、NCR 是 DKD 的危险因素,与上述研究结果基本一致。在高糖状态下,晚期糖基化终末产物、活性氧簇和细胞因子能激活白细胞,活化的白细胞能分泌多种细胞因子或者转录因子(肿瘤坏死因子- α 、肿瘤坏死因子- β 、白细胞介素-1 β 、核因子- κ B 等),导致内皮功能紊乱,加重 DKD 的进展。另外,活化的白细胞可以释放氧自由基和蛋白酶,两者都能促进氧化应激反应。中性粒细胞占白细胞总数 80% 左右,活化的中性粒细胞可分泌大量的炎症因子,参与 DKD 的发生、发展。活化的中性粒细胞导致血液流速变慢和血管黏附性增加,甚至导致毛细血管的阻塞和局部组织缺血^[8]。中性粒细胞可能通过以上两种途径加速 DKD 进程。

综上所述,hs-CRP、白细胞总数、NCR 与 DKD 独立相关,这种相关性提示慢性低度炎症反应在 DKD 发病中的作用。然而,本研究仅为横断面研究,仍需进一步在前瞻性研究中证实慢性炎症反应与 DKD 的关系。

参 考 文 献

- [1] Tervaert TW, Mooyaart AL, Amann K, et al. Pathologic classification of diabetic nephropathy [J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21 (4):556-563. DOI:10.1681/ASN.2010010010.
- [2] Tuttle KR, Bakris GL, Bilous RW, et al. Diabetic kidney disease: a report from an ADA Consensus Conference [J]. Am J Kidney Dis, 2014, 64 (4):510-533. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.08.001.

(下转第 380 页)

甲亢、甲减,应该对 DKA 患者进行甲功检测,排除甲状腺疾病。随着酸中毒加重,DKA 患者 FT_3 、 FT_4 水平逐渐下降,但是 FT_3 水平在重度酸中毒组中不是最低的。本研究还显示随着酸中毒加重,低 T_3/T_4 综合征比例增高,提示甲功可以作为评估酸中毒严重程度的指标,对 DKA 患者进行甲功筛查,对治疗 DKA 也有意义。

参 考 文 献

- [1] Vondra K, Vrbikova J, Dvorakova K. Thyroid gland diseases in adult patients with diabetes mellitus [J]. *Minerva Endocrinol*, 2005, 30(4): 217-236.
- [2] 张宏,方佩华,郑凝,等. 住院 2 型糖尿病患者甲状腺功能状态的分析[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2007, 27(2): 139-141. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2007.02.023.
- [3] 刘妮娜,杜益君,钟兴,等. 新诊断酮症倾向糖尿病患者临床特点及甲状腺功能的分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6): 500-502. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2014.06.007.
- [4] Pimenta WP, Mazeto GM, Callegaro CF, et al. Thyroid disorders in diabetic patients [J]. *Arq Bras Endocrinol Metabol*, 2005, 49(2): 234-240. DOI: /S0004-27302005000200009.
- [5] Palma CC, Pavesi M, Nogueira VG, et al. Prevalence of thyroid dysfunction in patients with diabetes mellitus [J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2013, 5(1): 58. DOI:10.1186/1758-5996-5-58.
- [6] Witting V, Bergis D, Sadet D, et al. Thyroid disease in insulin-treated patients with type 2 diabetes: a retrospective study [J]. *Thyroid Res*, 2014, 7(1): 2. DOI:10.1186/1756-6614-7-2.
- [7] Roldán MB, Alonso M, Barrio R. Thyroid autoimmunity in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus [J]. *Diabetes Nutr Metab*, 1999, 12(1): 27-31.
- [8] 杜培洁,秦贵军,董义光,等. 新诊断糖尿病患者甲功异常的筛查[J]. *中国糖尿病杂志*, 2012, 20(3): 210-211. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2012.03.015.
- [9] Tomer Y, Menconi F. Type 1 diabetes and autoimmune thyroiditis: the genetic connection [J]. *Thyroid*, 2009, 19(2): 99-102. DOI:10.1089/thy.2008.1565.
- [10] Farwell AP. Nonthyroidal illness syndrome [J]. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 2013, 20(5): 478-484. DOI:10.1097/01.med.0000433069.09294.e8.
- [11] 张庆峰,韩文生,邹金,等. 糖尿病患者血清甲状腺激素含量分析[J]. *放射免疫学杂志*, 2009, 22(3): 241-242. DOI:10.3969/j.issn.1008-9810.2009.03.028.
- [12] 金京玉,裴海成. 糖尿病患者血清甲状腺激素含量变化及其相关性研究[J]. *中国地方病防治杂志*, 2005, 20(4): 208-210. DOI:10.3969/j.issn.1001-1889.2005.04.006.
- [13] 唐芙蓉. 重症糖尿病患者血浆甲状腺激素含量变化及临床意义[J]. *中国实用内科杂志*, 2002, 22(2): 108-109. DOI:10.3969/j.issn.1005-2194.2002.02.024.
- [14] 王佳佳,丁维,陆祖谦. 不同 Wagner 分级糖尿病足与甲功的临床研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2016, 15(7): 537-541. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2016.07.127.
- [15] Hu YY, Li GM, Wang W. Euthyroid sick syndrome in children with diabetic ketoacidosis [J]. *Saudi Med J*, 2015, 36(2): 243-247. DOI:10.15537/smj.2015.2.10304.
- [16] 王禹,李秀娥,王双云. 2 型糖尿病患者甲功的调查分析[J]. *现代检验医学杂志*, 2012, 27(2): 132-136. DOI:10.3969/j.issn.1671-7414.2012.02.048.
- [17] 王伟,张金萍,崔莲,等. 2 型糖尿病患者甲状腺激素水平的变化情况及其影响因素分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2014, 22(6): 514-516. DOI:10.3969/j.issn.1006-6187.2014.06.011.
- [18] Lin CH, Lee YJ, Huang CY, et al. Thyroid function in children with newly diagnosed type 1 diabetes mellitus [J]. *Acta Paediatr Taiwan*, 2003, 44(3): 145-149.
- [19] 商跃云,黄乐,孙桂香,等. 1 型糖尿病酮症酸中毒并发非甲状腺疾病病态综合征者 3 型脱碘酶 mRNA 水平研究[J]. *新医学*, 2012, 43(1): 30-33. DOI: 10.3969/g.issn.0253-9802.2012.01.010.

(收稿日期:2017-01-17)

(上接第 375 页)

- [3] Mojahedi MJ, Bonakdaran S, Hami M, et al. Elevated serum C-reactive protein level and microalbuminuria in patients with type 2 diabetes mellitus [J]. *Iran J Kidney Dis*, 2009, 3(1): 12-16. DOI:10.1088/2058-7058/12/5/4.
- [4] Rossi IA, Bochud M, Viswanathan B, et al. Relation between high-sensitivity C-reactive protein and cardiovascular and renal markers in a middle-income country in the African region [J]. *Int J Cardiol*, 2012, 156(2): 203-208. DOI: 10.1016/j.ijcard.2011.09.084.
- [5] Upadhyay A, Larson MG, Guo CY, et al. Inflammation, kidney function and albuminuria in the Framingham Offspring cohort [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(3): 920-926. DOI:10.1093/ndt/gfq471.
- [6] Cavalot F, Massucco P, Perna P, et al. White blood cell count is positively correlated with albumin excretion rate in subjects with type 2 diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(12): 2354-2355. DOI:10.2337/diacare.25.12.2354-a.
- [7] Huang W, Huang J, Liu Q, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio is a reliable predictive marker for early-stage diabetic nephropathy [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2015, 82(2): 229-233. DOI:10.1111/cen.12576.
- [8] Takahashi T, Hato F, Yamane T, et al. Increased spontaneous adherence of neutrophils from type 2 diabetic patients with overt proteinuria: possible role of the progression of diabetic nephropathy [J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(3): 417-418. DOI: 10.2337/diacare.23.3.417.

(收稿日期:2017-03-17)