

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2018. 01. 013

糖尿病患者炎症及免疫学指标水平与其肾脏病变的相关性研究

郑绍同¹, 付启云¹, 杨士军¹, 陈飞龙¹, 夏雪兰^{2△}

(南京医科大学附属淮安第一医院:1. 医学检验中心;2. 感染处, 江苏淮安 223300)

摘要:目的 研究糖尿病患者炎症及免疫学指标水平与其肾脏病变的相关性。方法 选取淮安第一医院在 2014 年 7 月至 2016 年 8 月收治的 106 例糖尿病患者。按照是否发生糖尿病肾病将患者分成糖尿病组(C 组, 55 例)与糖尿病肾病组(D 组, 51 例), 糖尿病肾病组又分为预后较好组(E 组)与预后不良组(F 组)。观察各组患者血脂、炎症指标以及免疫学指标的表达情况。结果 D 组患者三酰甘油(TG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)表达水平明显高于 C 组($P < 0.05$); F 组患者 TG、HbA1c、TC 以及 LDL-C 表达水平明显高于 E 组($P < 0.05$)。炎症因子中, D 组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)表达情况明显高于 C 组($P < 0.05$); F 组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 表达情况明显高于 E 组($P < 0.05$)。在体液免疫指标中, C 组患者 IgG 表达水平与 D 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 IgA、IgM 的表达水平明显低于 D 组($P < 0.05$); E 组患者 IgG 表达情况与 F 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 IgA 与 IgM 表达情况明显低于 F 组($P < 0.05$)。在细胞免疫指标中, C 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞以及 B 细胞表达情况与 D 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 NK 细胞水平明显高于 D 组($P < 0.05$); E 组 CD3⁺ T 细胞、B 细胞水平与 F 组比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 而 CD4⁺ T 细胞、NK 细胞的表达水平明显高于 F 组($P < 0.05$), CD8⁺ T 细胞表达水平明显低于 F 组($P < 0.05$)。结论 糖尿病肾病患者中免疫学指标 IgA、IgM、NK 细胞与炎症因子 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 高度表达, 可能与患者发生肾脏病变密切相关。

关键词:糖尿病; 炎症指标; 免疫学指标; 糖尿病肾病

中图法分类号: R446.1

文献标志码: A

文章编号: 1672-9455(2018)01-0044-04

The levels of inflammatory and immunological indexes and renal diseases in patients with diabetes mellitus

ZHENG Shaotong¹, FU Qiyun¹, YANG Shijun¹, CHEN Feilong¹, XIA Xuelan^{2△}

(1. Department of Laboratory; 2. Department of Infection Control, Huai'an First People's Hospital

Affiliated to Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: **Objective** To investigate the relationship between the levels of inflammatory and immunological indexes and renal diseases in patients with diabetes mellitus. **Methods** 106 patients with diabetes were selected in Huai'an First People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from July 2014 to August 2016 and were divided into diabetic group(C group with 55 cases) and diabetic nephropathy group(D group with 51 cases). Diabetic nephropathy group were divided into better prognosis group(group E) and poor prognosis group(group F). The expression of inflammatory and immunological indexes in each group were observed. **Results** The levels of LDL-C, TG, HbA1c and TC in D groups were significantly higher than those in C group ($P < 0.05$) and the levels of TG, HbA1c, TC and LDL-C in F group were significantly higher than those in E group ($P < 0.05$). The expression of inflammatory factors including IL-6, IL-1, TNF- α and hs-CRP in C group were significantly lower than those in D group ($P < 0.05$) and the levels of IL-6, IL-1, TNF- α and hs-CRP in F group were significantly higher than those in E group ($P < 0.05$). The expression level of IgG were no difference between C group and D group ($P > 0.05$) and the expression levels of IgA and IgM in C group were significantly lower than those in group D ($P < 0.05$). The expression levels of CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺ T cells and B cells were no difference between C group and D group ($P > 0.05$) and the expression levels of NK cells were significantly higher than that of D group ($P < 0.05$). The expression of IgG were no difference between E group and F group ($P > 0.05$) and the expression levels of IgA and IgM in E group were significantly lower than those in F group ($P < 0.05$). The expression levels of CD3⁺ T cells and B cells were no difference between E group and F group ($P > 0.05$) and the expression of CD4⁺ T cells and NK cells were significantly higher than that of F group ($P < 0.05$) and the expression level of CD8⁺ T cells was significantly lower than that of F group ($P < 0.05$). **Conclusion** The levels of immunological index including IgA, IgM, NK and inflammatory

factors including IL-6, IL-1, TNF- α , hs-CRP are highly expressed in diabetic patients with nephropathy. The high expression of inflammatory factors and immunological indexes may be closely related to diabetic patients combined with kidney disease.

Key words:diabetes mellitus; inflammatory index; immunological index; kidney disease

糖尿病是一种由于胰岛素分泌或是胰岛素作用障碍所致的以高血糖为特征的代谢性疾病,会引发全身各器官发生病变^[1]。近些年随着人们摄入的高脂高蛋白食物增加,导致我国糖尿病的发病率有逐年上升的趋势^[2]。糖尿病发病后会引发人体内多种器官的损伤,引发全身性疾病,严重影响人们的生命健康。据相关资料表明,慢性肾病常见的发生原因是糖尿病,并且是糖尿病发病后一种较为严重的并发症^[3-4]。有文献表明,糖尿病在发生、发展的过程中在机体的炎症因子、免疫学指标等因素的共同作用下,造成胰岛素抵抗,从而导致糖尿病肾病的发生^[5-6]。为研究糖尿病患者炎症指标、免疫学指标与糖尿病肾病的相关性,本文对本院 106 例糖尿病患者进行了研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院在 2014 年 7 月至 2016 年 8 月收治的 106 例糖尿病患者。纳入标准:(1)所有患者均符合 1999 年 WHO 对糖尿病的诊断标准^[7];(2)糖尿病肾病的诊断标准按照 2007 年美国糖尿病协会公布的指南^[8];(3)所有患者知情并同意参与此项研究。排除标准:(1)合并有原发性肺、肝、肾、血液系统等疾病;(2)脑外伤、中毒、癫痫后状态、瘤卒中、脑炎及躯体重要脏器功能严重障碍等引起的脑部病变;(3)伴有原发性精神障碍及痴呆疾病,不能自觉配合完成认知功能评估的患者。按照是否发生糖尿病肾病将患者分成糖尿病组(C 组,55 例)与糖尿病肾病组(D 组,51 例),再根据糖尿病肾病的发生情况分成预后较好组(E 组,27 例)与预后不良组(F 组,24 例)。C 组中男 31 例,女 24 例;年龄 35~77 岁,平均(46.37±8.67)岁;病程 8 个月至 17 年,平均病程(6.38±1.25)年。D 组中男 29 例,女 22 例;年龄 36~79 岁,平均(47.35±9.72)岁;病程 9 个月至 18 年,平均病程(7.34±2.03)年。E 组中男 17 例,女 10 例;年龄 37~75 岁,平均(46.32±7.69)岁;病程 8 个月至 18 年,平均病程(5.68±1.36)年。F 组中男 15 例,女 9 例;年龄 36~79 岁,平均(46.32±7.25)岁;病程 7 个月至 17 年,平均病程(5.15±1.30)年。C 组与 D 组患者在年龄、性别、病程等一般资料中比较差异无统计学意义($P>0.05$);E 组与 F 组患者在年龄、性别、病程等一般资料中比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 方法 患者入院后取空腹肘静脉血 5 mL,经离心后分离,取上层血清保存至-70℃的冰箱中待测。(1)检测患者的生化指标表达情况,采用全自动生化分析仪检测三酰甘油(TC)、总胆固醇(TG)、糖化血

蛋白(HbA1c)以及低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C);(2)采用乳胶增强凝集比浊法检测超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)表达水平,也是通过全自动生化分析仪检测;(3)采用酶联免疫吸附试验检测患者白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)的表达水平,试剂盒由上海药巢生物工程有限公司提供;(4)采用美国 Beckman Coulter 公司流式细胞仪(EPICS XL)以及其配套试剂检测 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞,B 细胞、NK 细胞的表达情况;(5)采用德国 Siemens 公司 BN II 全自动蛋白分析仪及配套试剂分析 IgG、IgA 以及 IgM 表达水平。

1.3 统计学处理 所有数据均采用 SPSS18.0 软件进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以百分率或例数表示,组间比较采用 χ^2 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者一般生化指标检测结果比较 D 组患者 TG、HbA1c、TC 以及 LDL-C 表达水平明显高于 C 组($P<0.05$);F 组患者 TG、HbA1c、TC 以及 LDL-C 表达水平明显高于 E 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 各组患者一般生化指标检测结果比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	TG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
C 组	55	1.02±0.28*	5.23±0.45*	5.03±0.53*	2.13±0.26*
D 组	51	3.25±1.03	7.59±0.68	6.87±0.86	3.24±0.53
E 组	27	1.75±0.34#	6.02±0.58#	5.26±0.87#	2.17±0.36#
F 组	24	3.67±1.45	8.02±1.02	7.12±1.21	3.86±0.87

注:与 D 组比较,* $P<0.05$;与 F 组比较,# $P<0.05$

2.2 各组患者炎症指标比较 D 组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 表达情况明显高于 C 组($P<0.05$);F 组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 表达情况明显高于 E 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	<i>n</i>	IL-6 (μ g/L)	IL-1 (ng/L)	TNF- α (ng/L)	hs-CRP (mg/L)
C 组	55	1.16±0.23*	20.34±6.25*	1.23±0.24*	0.86±0.21*
D 组	51	1.89±0.45	26.47±7.14	3.64±1.58	1.86±0.67
E 组	27	1.25±0.42#	22.46±7.26#	2.74±1.03#	1.26±0.52#
F 组	24	2.03±0.66	32.04±9.58	4.78±1.58	2.37±0.86

注:与 D 组比较,* $P<0.05$;与 F 组比较,# $P<0.05$

2.3 各组患者免疫指标比较 在体液免疫指标中,C 组患者 IgG 表达水平与 D 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 IgA、IgM 的表达水平明显低于 D 组($P<0.05$);E 组患者 IgG 表达水平与 F 组比较差异

无统计学意义($P>0.05$),而 IgA 与 IgM 表达水平明显低于 F 组($P<0.05$)。在细胞免疫指标中,C 组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ T 细胞以及 B 细胞表达水平与 D 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 NK 细胞水平明显高于 D 组($P<0.05$);E 组 CD3⁺ T 细胞、B

细胞水平与 F 组比较差异无统计学意义($P>0.05$),而 CD4⁺ T 细胞、NK 细胞的表达水平明显高于 F 组($P<0.05$),CD8⁺ T 细胞表达水平明显低于 F 组($P<0.05$)。见表 3。

表 3 各组患者免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	体液免疫指标(g/L)			细胞免疫指标(%)				
		IgG	IgA	IgM	CD3 ⁺ T 细胞	CD4 ⁺ T 细胞	CD8 ⁺ T 细胞	B 细胞	NK 细胞
C 组	55	12.35±3.57	1.32±0.34 [*]	1.38±0.67 [*]	73.26±12.05	43.26±8.67	23.54±6.57	17.26±4.38	16.37±4.28 [*]
D 组	51	13.02±4.25	2.01±0.67	1.96±0.76	74.25±13.46	42.35±7.65	22.59±5.86	18.25±5.12	12.67±3.02
E 组	27	13.53±3.21	1.58±0.42 [#]	1.42±0.32 [#]	74.26±12.34	43.91±10.47 [#]	21.15±6.37 [#]	15.35±5.05	15.68±3.78 [#]
F 组	24	12.86±3.14	2.67±0.78	2.59±0.85	72.62±11.37	37.29±7.64	26.38±8.76	16.75±5.36	11.03±2.14

注:与 D 组比较,^{*} $P<0.05$;与 F 组比较,[#] $P<0.05$

3 讨 论

糖尿病发病后易引发多种并发症,而糖尿病肾病是较为常见的一种并发症。糖尿病肾病的发病特点是糖尿病引起的微血管病变而导致的肾小球硬化^[9]。目前该病在临床上发病率较高,是导致糖尿病患者致死或致残的主要原因,并且在治疗过程中带给家庭较大的经济负担。而最有效的治疗方式是肾移植或者是胰肾联合移植治疗,但是这种方式治疗后会发​​生排斥反应等情况,所以目前临床上治疗糖尿病肾病常用的治疗方式是综合治疗^[10-11]。为更好地治疗糖尿病肾病,找出引发糖尿病肾病发病的病理机制,临床上做了大量的研究。相关学者研究了 HbA1c 与糖尿病及其发病机制的相关性,通过检测 HbA1c 水平能明确起到预防糖尿病的发病,减少糖尿病患者并发症发生的作用^[12]。本文对不同程度的糖尿病患者进行了研究,结果表明 D 组患者 HbA1c 的表达水平明显高于 C 组($P<0.05$),这表明 HbA1c 的表达可能与糖尿病患者并发症的发生情况有关。除此之外,也有些学者研究了炎症水平、免疫学指标与肾脏病变的关系,结果表明,这些因子与肾脏病变有密切的相关性^[13]。在此研究的基础上本文研究了炎性因子、免疫学指标与肾脏病变的相关性。

在本文研究结果中,D 组患者 TG、TC 表达水平明显高于 C 组($P<0.05$);F 组患者 TG、HbA1c、TC 表达水平明显高于 E 组($P<0.05$)。这一研究结果表明,血脂水平、胆固醇均是影响糖尿病肾病发病的危险因素^[14]。特别是在炎症因子高度表达的情况下,易引发机体 LDL-C 的高度表达,可造成肾小球内皮细胞的损伤,加重患者的病情^[15]。本文研究结果中,D 组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 表达情况明显高于 C 组($P<0.05$);F 组患者 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 表达情况明显高于 E 组($P<0.05$)。说明 hs-CRP 的高表达可损伤患者肾血管内皮细胞与系膜细胞,加重患者对清蛋白的排泄量^[16]。当这些因子大量

存在时会导致患者的机体发生免疫失衡,可进一步导致疾病的恶化^[17-18]。并且在本文研究结果中,C 组患者 IgA、IgM 的表达水平明显低于 D 组($P<0.05$);C 组 NK 细胞水平明显高于 D 组($P<0.05$);E 组 IgA 与 IgM 表达情况明显低于 F 组($P<0.05$);E 组患者 CD4⁺ T 细胞、NK 细胞的表达水平明显高于 F 组($P<0.05$),CD8⁺ T 细胞表达水平明显低于 F 组($P<0.05$)。这结果表明,在糖尿病肾病患者的机体免疫力明显下降。

综上所述,在糖尿病肾病患者中免疫学指标 IgA、IgM、NK 细胞与炎症因子 IL-6、IL-1、TNF- α 、hs-CRP 高度表达,这与患者发生肾脏病变密切相关。

参考文献

[1] 王鸿庆,孙继飞,徐云生.糖尿病周围神经病变的中医研究进展[J].江苏中医药,2015,47(1):83-85.
[2] 廖涌.中国糖尿病的流行病学现状及展望[J].重庆医科大学学报,2015,40(7):1042-1045.
[3] 张舒媛,王东超,李博,等.糖尿病肾病研究进展[J].世界中医药,2015,10(10):1621-1625.
[4] 毕艳.中国糖尿病慢性并发症的流行病学研究现状[J].中华糖尿病杂志,2015,7(8):467-469.
[5] 李雪英,杨丽霞,姜良恩,等.炎症因子在糖尿病肾病发病机制中的中西医研究述评[J].世界中西医结合杂志,2016,11(4):572-575.
[6] 王雅依,汪浩,李晓玲,等.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[J].中国现代医学杂志,2016,26(12):49-52.
[7] 涂小刚,王芳,方文娟,等.复方肾炎片治疗肥胖体质糖尿病肾病的临床观察[J].临床肾脏病杂志,2015,15(2):120-121.
[8] 于睿超,汤曦,付平.糖尿病肾病临床规范化治疗:指南解析[J].西部医学,2015,27(2):161-163.
[9] 操轩,胡亚琳,陈健.早期糖尿病肾病与胰岛素抵抗及微炎症状态之间关系的研究[J].临床内科杂志,2016,33(1):28-30.
[10] 曹蓓,王旭.糖尿病肾病的中医药治疗进(下转第 50 页)

Sysmex XN-20 与 XE-5000 的 IPF% 及 IPF# 检测结果无相关性, 由于当前检测 IPF 没有参考方法, 因此分析两种型号仪器检测结果的差异原因有两点: (1) 荧光染料的变化, PLT-F 的荧光染料以噶嗪为主, 可以有效去除白细胞碎片^[6]、红细胞碎片、小红细胞的干扰; (2) 计算机分析方式的改变, 避免标本中存在的微小血小板漏检。因此与 XE-5000 相比, Sysmex XN-20 全自动血细胞分析采用血小板特异性荧光染料相对可以得到更精确的 IPF。

本研究应用 Sysmex XN-20 全自动血液分析仪对 240 例健康成人进行血细胞分析, 得出 95% 参考范围为 IPF%: 0.9%~4.5%; IPF#: (3.7~9.7) × 10⁹/L。初诊为 ITP 的患者 IPF% 明显高于健康对照组^[7], 由于 ITP 患者血小板相关自身抗体与血小板结合导致单核-巨噬系统对血小板吞噬、破坏增加、寿命缩短, 外周血中血小板破坏过多及骨髓巨核细胞增生相关联, 导致更多新生的血小板释放入外周血使 IPF% 升高^[8]。初诊为 AA 的患者 IPF# 明显低于健康对照组, AA 是由多种原因引起的骨髓造血功能衰竭的一组综合病症, 骨髓中的巨核细胞减少, 血小板生成出现障碍, 新生血小板减少, 与 ITP 不同, 此结果表明 IPF% 与 IPF# 可以鉴别生成障碍还是破坏过多引起的血小板计数减少^[9]。从 ROC 曲线得到 IPF% 最佳临界值为 11.6%。该点灵敏度 100%, 特异度 100%, 以此对 ITP 与健康人区分的准确性最高。因此 IPF 可以用于 ITP 临床诊断以及 ITP 和 AA 鉴别诊断。与健康对照组比较, MDS 的 IPF% 差异有统计学意义, 从 SUGIMORI 等^[10]研究可知高 IPF 的病例中 100% 都有染色体异常, 预后不良的 5 号和 7 号染色体异常出现概率较大, 可以用于治疗、预测的辅助检验, IPF 的高低可以区分预后好坏。

参考文献

[1] NCCLS. evaluation of precision performance of quantative
(上接第 46 页)
展[J]. 吉林中医药, 2015, 35(4): 430-432.
[11] 伊蒙, 谢红浪. 糖尿病肾脏疾病治疗的研究进展[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(5): 461-465.
[12] 马志忠, 王杏林. 糖化血红蛋白与糖尿病及其并发症的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(6): 799-800.
[13] 张体华, 王明. 糖尿病肾病患者炎症水平, 免疫功能及与肾脏病变的关系[J]. 中国免疫学杂志, 2016, 32(10): 1524-1526.
[14] 赵涛, 毕会民. 2 型糖尿病患者脂联素与炎症因子相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(9): 1243-1244.
[15] 刘妍妍, 周家俊. 炎症因子在糖尿病肾病中的作用及中医药治疗研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2015, 24

measurement methods; approved guideline second edition; EP5-A2[S]. Wayne, PA; NCCLS, 2004.
[2] NCCLS. Evaluation of the linearity of quantitative measurement procedures; EP6-A [S]. Wayne, PA; NCCLS, 2003.
[3] NCCLS. How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline; C28-A2[S]. 2nd ed. Wayne, PA; NCCLS, 2000.
[4] MURONOI T, KOYAMA K, NUNOMIYA S, et al. Immature platelet fraction measured on the Sysmex XN hemocytometer predicts thrombopoietic recovery after autologous stem cell transplantation [J]. Eur J Haematol, 2016, 93(2): 150-156.
[5] 江虹, 吕瑞雪, 曾婷婷, 等. 应用血细胞分析仪检测网织血小板比率在肿瘤患者化疗中的临床应用[J]. 中华检验医学杂志, 2009, 32(2): 184-186.
[6] BRIGGS C, LONGAIR I, KUMAR P, et al. Performance evaluation of the Sysmex haematology XN modular system[J]. J Clin Pathol, 2012, 65(11): 1024-1030.
[7] ABE Y, WADA H, TOMATSU H, et al. A simple technique to determine thrombopoiesis level using immature platelet fraction[J]. Thromb Res, 2006, 118(4): 463-469.
[8] 孙德华, 裴宇容. 网织血小板检测在血液系统疾病诊断中的初步应用[J]. 热带医学杂志, 2008, 8(6): 581-583.
[9] 郭晓珺, 邵平阳, 朱培林, 等. 网织血小板测定对血小板减少疾病诊断价值的探讨[J]. 中华内科杂志, 2003, 42(1): 41-43.
[10] SUGIMORI N, KONDO Y, SHIBAYAMA M, et al. Aberrant increase in the immature platelet fraction in patients with myelodysplastic syndrome; a marker of karyotypic abnormalities associated with poor prognosis [J]. Eur J Haematol, 2009, 82(1): 54-60.

(收稿日期: 2017-07-15 修回日期: 2017-09-18)

(11): 1248-1251.
[16] UZUN S, OZARI M, GURSU M, et al. Changes in the inflammatory markers with advancing stages of diabetic nephropathy and the role of pentraxin-3[J]. Ren Fail, 2016, 38(8): 1193-1198.
[17] 张红, 章向成, 朱大龙, 等. 炎症反应与糖尿病肾病[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(1): 49-52.
[18] 苏弘薇, 康省, 龙艳, 等. 糖尿病肾病与血糖波动和炎症因子的关系探讨[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2015, 17(3): 273-276.

(收稿日期: 2017-07-18 修回日期: 2017-09-12)