

# MLR、MPV 与 2 型糖尿病患者肾小管损伤的相关性研究

张艺凡 苏倍倍 靳 津 应长江 凌宏威

**摘要** **目的** 探讨单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)和平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)与 2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)患者肾小管损伤的相关性。**方法** 收集住院治疗的 278 例 T2DM 患者,根据尿蛋白/肌酐比值(UACR)分为正常白蛋白尿组(UACR < 30mg/g)、微量白蛋白尿组(30mg/g ≤ UACR < 300mg/g)和大量白蛋白尿组(UACR ≥ 300mg/g);根据 MLR 四分位数分为 4 组(Q<sub>1</sub>~Q<sub>4</sub>组);根据 MPV 四分位数分为 4 组(Q<sub>1</sub>'~Q<sub>4</sub>'组)。收集患者一般临床资料并进行血常规、生化检查、尿液检查。计算 MLR、估算的肾小球滤过率(eGFR)、尿 α<sub>1</sub> 微球蛋白/肌酐比值(α<sub>1</sub>CR),以 α<sub>1</sub>CR 作为反映肾小管损伤的指标。采用 Spearman 相关分析法分析 MLR、MPV 与肾损伤标志物的相关性,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析 MLR、MPV 对肾小管损伤的预测价值。**结果** 正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组 MLR、MPV 水平依次升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05)。随着 MLR、MPV 四分位数升高,UACR、α<sub>1</sub>CR 逐渐升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05),Spearman 相关性分析显示,MLR、MPV 与 UACR、α<sub>1</sub>CR 均呈正相关(r 分别为 0.353, 0.367; 0.348, 0.357, P 均 < 0.01),与 eGFR 呈负相关(r 分别为 -0.337, -0.330, P < 0.05 或 P < 0.01)。ROC 曲线显示 MLR、MPV 判定肾小管损伤的曲线下面积分别为 0.706、0.671。**结论** MLR、MPV 的升高与 T2DM 患者肾小管损伤密切相关,具有一定临床参考价值。

**关键词** 2 型糖尿病 肾小管损伤 单核细胞/淋巴细胞比值 平均血小板体积 α<sub>1</sub> 微球蛋白/肌酐比值

中图分类号 R587.2

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2022.06.017

**Association between Monocyte-to-lymphocyte Ratio or Mean Platelet Volume and Renal Tubular Injury in Type 2 Diabetes Mellitus Patients.** ZHANG Yifan, SU Beibei, JIN Jin, et al. Xuzhou Medical University, Jiangsu 221004, China

**Abstract Objective** To explore the association between monocyte-to-lymphocyte ratio(MLR) or mean platelet volume (MPV) and renal tubular injury in type 2 diabetes mellitus (T2DM) patients. **Methods** A total of 278 T2DM patients were assigned to three groups according to their urinary albumin to urine creatinine ratio (UACR): normal-albuminuria group (Normal group, UACR < 30mg/g), micro-albuminuria group (Micro group, 30mg/g ≤ UACR < 300mg/g), and macro-albuminuria group (Macro group, UACR ≥ 300mg/g). They were divided into four subgroups (Q<sub>1</sub>-Q<sub>4</sub> group) according to MLR quartiles and four subgroups (Q<sub>1</sub>'-Q<sub>4</sub>' group) according to MPV quartiles. General clinical data were collected and blood routine, biochemical and urine tests were performed. MLR, estimated glomerular filtration rate (eGFR), and urinar α<sub>1</sub>-microglobulin to creatinine ratio (α<sub>1</sub>CR) were calculated, and α<sub>1</sub>CR was regarded as an indicator for responding renal tubular injury. Associations between MLR, MPV and renal injury markers were performed by Spearman correlation coefficients. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of MLR and MPV on renal tubular injury. **Results** The levels of MLR and MPV in Normal group, Micro group and Macro group were increased successively, and the differences were statistically significant (all P < 0.05). With the increase of MLR and MPV quartile, UACR and α<sub>1</sub>CR were gradually increased, and the difference was statistically significant (all P < 0.05). Spearman correlation analysis showed that MLR and MPV had positive correlations with UACR and α<sub>1</sub>CR (r were 0.353, 0.367; 0.348, 0.357; all P < 0.01), and a negative correlation with eGFR (r were -0.337, -0.330; P < 0.05 or P < 0.01). ROC curve analysis showed that the AUC of MLR and MPV in predicting α<sub>1</sub>CR > 14.21mg/g was 0.706 and 0.671, respectively. **Conclusion** The elevation of MLR and MPV is closely related to renal tubule injury in T2DM patients, which has certain clinical reference value.

**Key words** Type 2 diabetes mellitus; Renal tubules injury; Monocyte-to-lymphocyte ratio; Mean platelet volume; α<sub>1</sub>-microglobulin to creatinine ratio

基金项目:中国博士后科学基金资助项目(2019M651970)

作者单位:221004 徐州医科大学(张艺凡、苏倍倍、靳津);221000 徐州医科大学附属医院(应长江、凌宏威)

通信作者:凌宏威,主任医师,硕士生导师,电子信箱:Ling hongwei@126.com

糖尿病肾病(diabetic kidney disease, DKD)是糖尿病的严重并发症,目前已成为终末期肾病(end stage renal disease, ESRD)的主要原因<sup>[1]</sup>。有文献报道,糖尿病肾病患者生存率明显低于非糖尿病肾病患者<sup>[2]</sup>。近年来研究认为,肾小管病变的发生可能早于肾小球病变,相较于肾小球病变,肾小管损伤与肾功能恶化更密切相关<sup>[3,4]</sup>。 $\alpha_1$ 微球蛋白( $\alpha_1$ -microglobulin,  $\alpha_1$ -MG)是一种由肝脏和淋巴组织分泌的小分子糖蛋白,游离型 $\alpha_1$ -MG可自由通过肾小球滤过膜且绝大多数在近端肾小管中被重吸收,当各种原因导致肾小管损伤时,尿液中 $\alpha_1$ -MG含量明显升高。近年来, $\alpha_1$ -MG被认为是肾小管损伤的敏感指标,在各种肾小管损伤性疾病诊断中发挥重要作用<sup>[5,6]</sup>。

研究表明,炎症是肾小管损伤的重要一环<sup>[7]</sup>。单核细胞/淋巴细胞比值(monocyte-to-lymphocyte ratio, MLR)是反映机体炎症的新型指标,既往研究证实,MLR升高与心血管疾病、肿瘤、慢性炎症性疾病相关<sup>[8-10]</sup>。既往研究表明,糖尿病患者体内血小板呈高反应性,活化的血小板释放大量细胞因子参与炎症反应过程<sup>[11]</sup>。平均血小板体积(mean platelet volume, MPV)是评估血小板功能及活性的可靠指标,作为常见的炎症标志物与糖尿病并发症及严重程度密切相关<sup>[12]</sup>。本研究旨在分析MLR、MPV与 $\alpha_1$ -MG的相关性,评估MLR与MPV在糖尿病患者肾小管损伤中的预测价值。

### 对象与方法

1. 研究对象:选取2020年5月~2021年7月于徐州医科大学附属医院内分泌科住院治疗的2型糖尿病患者278例,其中男性188例,女性90例,患者平均年龄为 $53.16 \pm 13.16$ 岁。所有患者均符合1999年WHO糖尿病的诊断标准。排除标准:①合并糖尿病急性并发症,如酮症酸中毒等;②合并急性感染性疾病;③近期口服抗血小板药物及输注血制品;④肾小球肾炎、肾盂肾炎、结缔组织病等其他疾病引起的肾脏损害患者;⑤合并严重肝脏、心脏、肺功能不全者;⑥合并肿瘤、血液系统疾病者。

2. 方法:收集患者年龄、性别、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、血压、BMI。所有患者禁食8~10h后抽取静脉血,检测单核细胞(M)计数、淋巴细胞(L)计数、平均血小板体积(MPV)等血液学指标,以及空腹血糖(FBG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)、

总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、血尿素氮(BUN)、血肌酐(Scr)等生化指标,同时计算MLR,根据Scr、年龄、性别,采用肾脏病饮食改良(modification of diet in renal disease, MDRD)简化公式计算估算肾小球滤过率(eGFR): $eGFR = 175 \times \text{肌酐}^{-1.234} \times \text{年龄}^{-0.179} \times \text{性别}$ (男性=1,女性=0.79)。留取清洁中段晨尿,检测尿白蛋白、尿 $\alpha_1$ 微球蛋白、尿肌酐(Ucr),计算尿白蛋白/肌酐比值(UACR)、尿 $\alpha_1$ 微球蛋白/肌酐比值( $\alpha_1$ CR)。

3. 分组:(1)根据UACR水平分为正常白蛋白尿组(UACR < 30mg/g,  $n = 74$ )、微量白蛋白尿组( $30\text{mg/g} \leq \text{UACR} < 300\text{mg/g}$ ,  $n = 136$ )、大量白蛋白尿组( $\text{UACR} \geq 300\text{mg/g}$ ,  $n = 68$ )。(2)根据MLR四分位数分为4组( $Q_1 \sim Q_4$ 组)。(3)根据MPV四分位数分为4组( $Q_1' \sim Q_4'$ 组)。(4)根据 $\alpha_1$ CR值分为 $\alpha_1$ CR  $\leq 14.21\text{mg/g}$ 组和 $\alpha_1$ CR > 14.21mg/g组。

4. 统计学方法:采用SPSS 26.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料经正态性检验,符合正态分布的资料均采用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用独立样本 $t$ 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步采用SNK法进行两两比较;不符合正态分布的资料均采用中位数(四分位数间距)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验,多组间比较采用Kruskal-Wallis  $H$ 检验,进一步采用Nemenyi法进行两两比较。分类计数资料均采用例数(百分比)[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用ROC曲线分析模型预测价值,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 结 果

1. 不同白蛋白尿水平患者临床资料与实验室检查结果比较:正常白蛋白尿组、微量白蛋白尿组、大量白蛋白尿组一般资料比较,大量白蛋白尿组年龄、病程、SBP明显高于微量白蛋白尿组、正常白蛋白尿组( $P < 0.05$ ),微量白蛋白尿组病程明显高于正常白蛋白尿组( $P < 0.05$ )。3组间性别构成、BMI、吸烟人数比例、饮酒人数比例、DBP比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。3组间实验室检查结果比较,随着UACR水平的增加,各组间BUN、Scr、MLR、MPV、 $\alpha_1$ CR水平依次升高,eGFR水平依次降低,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ )。3组间患者HbA1c、FBG、TC、TG、HDL-C、LDL-C比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),详见表1。

表 1 不同尿蛋白水平分组的 T2DM 患者临床资料与实验室检查结果比较 [n(%),  $\bar{x} \pm s$ , M(Q1, Q3)]

| 项目                                   | 正常白蛋白尿<br>(n=74)  | 微量白蛋白尿<br>(n=136)   | 大量白蛋白尿组<br>(n=68)     | $\chi^2/F/H$ | P      |
|--------------------------------------|-------------------|---------------------|-----------------------|--------------|--------|
| 性别(男性/女性)                            | 49/25             | 95/41               | 44/24                 | 0.640        | 0.726  |
| 年龄(岁)                                | 50.22 ± 11.24     | 52.80 ± 13.69       | 57.09 ± 12.83*#       | 5.157        | 0.006  |
| 病程(年)                                | 3.00(0.50, 8.25)  | 6.50(1.00, 12.75)*  | 12.50(7.25, 17.75)*#  | 36.723       | <0.001 |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )              | 25.33 ± 3.24      | 26.55 ± 4.56        | 25.66 ± 4.17          | 2.408        | 0.092  |
| 吸烟人数                                 | 18(24.3)          | 36(26.5)            | 12(17.6)              | 1.968        | 0.374  |
| 饮酒人数                                 | 9(12.2)           | 21(15.4)            | 10(14.7)              | 0.426        | 0.808  |
| SBP(mmHg)                            | 127.27 ± 19.79    | 132.43 ± 18.32      | 140.6 ± 20.97*#       | 8.517        | <0.001 |
| DBP(mmHg)                            | 79.55 ± 17.45     | 83.22 ± 14.38       | 85.37 ± 12.05         | 2.875        | 0.058  |
| HbA1c(%)                             | 9.33 ± 2.37       | 9.44 ± 2.15         | 9.25 ± 2.36           | 0.165        | 0.848  |
| FBG(mmol/L)                          | 9.20 ± 3.06       | 9.56 ± 3.32         | 8.60 ± 3.29           | 1.971        | 0.141  |
| TC(mmol/L)                           | 4.88 ± 1.20       | 4.86 ± 1.28         | 5.26 ± 1.46           | 2.313        | 0.101  |
| TG(mmol/L)                           | 1.58(0.99, 2.38)  | 1.73(1.18, 2.75)    | 1.78(1.13, 2.65)      | 2.278        | 0.320  |
| HDL-C(mmol/L)                        | 1.04 ± 0.29       | 0.99 ± 0.28         | 1.05 ± 0.35           | 1.246        | 0.289  |
| LDL-C(mmol/L)                        | 2.84(2.39, 3.46)  | 2.82(2.02, 3.53)    | 3.00(2.47, 3.78)      | 3.553        | 0.169  |
| BUN(mmol/L)                          | 4.99 ± 1.17       | 5.67 ± 1.52*        | 7.56 ± 2.75*#         | 38.382       | <0.001 |
| Scr(mmol/L)                          | 56.03 ± 11.54     | 64.57 ± 18.09*      | 84.37 ± 32.57*#       | 33.251       | <0.001 |
| eGFR[ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )] | 149.21 ± 35.61    | 129.94 ± 38.10*     | 102.37 ± 51.83*#      | 23.026       | <0.001 |
| MLR                                  | 0.17 ± 0.05       | 0.21 ± 0.08*        | 0.26 ± 0.08*#         | 24.835       | <0.001 |
| MPV(fl)                              | 9.93 ± 0.87       | 10.31 ± 1.19*       | 11.33 ± 1.37*#        | 27.426       | <0.001 |
| $\alpha_1$ CR(mg/g)                  | 5.76(3.39, 10.17) | 10.46(6.80, 20.72)* | 31.05(18.92, 59.75)*# | 96.675       | <0.001 |

与正常白蛋白尿组比较, \*P<0.05;与微量白蛋白尿组比较, #P<0.05

2. 根据 MLR、MPV 四分位数分组各组患者 UCAR、 $\alpha_1$ CR 及 eGFR 的比较:根据 MLR 四分位数分为 4 组, Q<sub>1</sub> 组 MLR ≤ 0.154 (n = 70), Q<sub>2</sub> 组 MLR 为 0.155 ~ 0.206 (n = 69), Q<sub>3</sub> 组为 MLR 0.207 ~ 0.248 (n = 70), Q<sub>4</sub> 组 MLR > 0.248 (n = 69)。根据 MPV 四分位数分为 4 组, Q<sub>1</sub>' 组 MPV ≤ 9.5fl (n = 67), Q<sub>2</sub>' 组 MPV 为 9.6 ~ 10.2fl (n = 70), Q<sub>3</sub>' 组 MPV 为 10.3 ~ 11.1fl (n = 68), Q<sub>4</sub>' 组 MPV > 11.1fl (n = 73)。MLR 分组中, Q<sub>4</sub> 组 UACR、 $\alpha_1$ CR 水平高于其他 3 组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05), Q<sub>3</sub>、Q<sub>4</sub> 组 eGFR 明显低于 Q<sub>1</sub>、Q<sub>2</sub> 组, 差异有统计学意义 (P < 0.05, 表 2)。MPV 分组中, Q<sub>4</sub>' 组 UACR、 $\alpha_1$ CR 明显高于其他 3 组, 差异均有统计学意义

(P < 0.05), Q<sub>4</sub>' 组 eGFR 水平明显低于 Q<sub>1</sub>'、Q<sub>2</sub>' 组, Q<sub>2</sub>'、Q<sub>3</sub>' 组 eGFR 水平明显低于 Q<sub>1</sub>' 组, 差异均有统计学意义 (P < 0.05, 表 3)。

3. MLR、MPV 与 eGFR、UACR、 $\alpha_1$ CR 的相关性分析: Spearman 相关性分析结果显示, 2 型糖尿病患者 MLR 与 UACR、 $\alpha_1$ CR 之间均呈明显正相关 (r 分别为 0.367、0.353, P < 0.01), 与 eGFR 均呈明显负相关 (r = -0.337, P < 0.01)。MPV 与 UACR、 $\alpha_1$ CR 之间均呈明显正相关 (r 分别为 0.357、0.348, P < 0.01), 与 eGFR 均呈明显负相关 (r = -0.330, P < 0.01, 表 4)。

表 2 不同 MLR 水平患者一般资料及实验室检查结果比较 [ $\bar{x} \pm s$ , M(Q1, Q3)]

| 项目                                   | MLR                     |                             |                         |                                       | F/H    | P      |
|--------------------------------------|-------------------------|-----------------------------|-------------------------|---------------------------------------|--------|--------|
|                                      | Q <sub>1</sub> 组 (n=70) | Q <sub>2</sub> 组 (n=69)     | Q <sub>3</sub> 组 (n=70) | Q <sub>4</sub> 组 (n=69)               |        |        |
| BMI(kg/m <sup>2</sup> )              | 25.32 ± 4.23            | 26.32 ± 4.29                | 26.53 ± 3.84            | 25.87 ± 4.31                          | 1.143  | 0.332  |
| 病程(年)                                | 4.5(0.5, 10.0)          | 7.0(1.0, 13.0)              | 5.0(0.5, 13.0)          | 10.0(4.5, 16.0)*# <sup>Δ</sup>        | 18.228 | <0.001 |
| SBP(mmHg)                            | 126.36 ± 23.95          | 134.52 ± 18.38 <sup>a</sup> | 129.54 ± 14.51          | 141.96 ± 18.41*# <sup>Δ</sup>         | 8.773  | <0.001 |
| DBP(mmHg)                            | 80.51 ± 18.89           | 85.19 ± 10.97               | 81.27 ± 13.58           | 84.16 ± 14.61                         | 1.597  | 0.190  |
| UACR(mg/g)                           | 38.08(11.53, 92.89)     | 63.08(26.54, 180.27)*       | 79.99(20.48, 176.78)*   | 373.25(60.67, 1290.37)*# <sup>Δ</sup> | 44.001 | <0.001 |
| eGFR[ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )] | 146.72 ± 38.59          | 136.72 ± 45.08              | 121.75 ± 33.00*#        | 107.93 ± 50.08*#                      | 11.310 | <0.001 |
| $\alpha_1$ CR(mg/g)                  | 7.93(3.90, 14.28)       | 8.99(5.37, 17.89)           | 10.64(6.26, 21.76)*     | 24.69(11.59, 42.70)*# <sup>Δ</sup>    | 39.506 | <0.001 |

与 Q<sub>1</sub> 组比较, \*P < 0.05; 与 Q<sub>2</sub> 组比较, #P < 0.05; 与 Q<sub>3</sub> 组比较, <sup>Δ</sup>P < 0.05

表3 不同MPV水平患者一般资料及实验室检查结果比较 [ $\bar{x} \pm s, M(Q1, Q3)$ ]

| 项目                                    | MPV                      |                          |                                     |  | F/H    | P      |
|---------------------------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------------------------|--|--------|--------|
|                                       | Q <sub>1</sub> '组 (n=67) | Q <sub>2</sub> '组 (n=70) | Q <sub>3</sub> '组 (n=68)            | Q <sub>4</sub> '组 (n=73)               |        |        |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> )              | 26.51 ± 3.51             | 26.17 ± 3.87             | 25.44 ± 3.31                        | 25.92 ± 5.53                           | 0.799  | 0.495  |
| 病程 (年)                                | 3.00 (0.50, 9.00)        | 6.50 (0.50, 13.00)       | 10.00 (3.25, 15.00)*                | 9.00 (3.00, 15.00)*                    | 20.459 | <0.001 |
| SBP (mmHg)                            | 129.37 ± 20.24           | 130.50 ± 21.20           | 132.26 ± 14.69                      | 139.63 ± 21.31* <sup>#Δ</sup>          | 3.962  | 0.009  |
| DBP (mmHg)                            | 84.01 ± 12.23            | 81.20 ± 16.39            | 82.06 ± 15.70                       | 83.79 ± 14.83                          | 0.583  | 0.627  |
| UACR (mg/g)                           | 44.39 (16.18, 109.99)    | 38.59 (10.83, 140.07)    | 93.74 (36.36, 339.05)* <sup>#</sup> | 191.37 (61.29, 1949.96)* <sup>#Δ</sup> | 39.234 | <0.001 |
| eGFR [ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )] | 151.69 ± 45.50           | 134.21 ± 44.82*          | 120.90 ± 33.58*                     | 108.15 ± 41.44* <sup>#</sup>           | 13.952 | <0.001 |
| α <sub>1</sub> CR (mg/g)              | 7.88 (4.17, 13.28)       | 9.06 (4.59, 17.48)       | 14.44 (7.05, 24.84)*                | 21.37 (7.44, 61.62)* <sup>#Δ</sup>     | 33.014 | <0.001 |

与 Q<sub>1</sub>'组比较, \*P < 0.05; 与 Q<sub>2</sub>'组比较, <sup>#</sup>P < 0.05; 与 Q<sub>3</sub>'组比较, <sup>Δ</sup>P < 0.05

表4 MLR、MPV与eGFR、UACR、α<sub>1</sub>CR的相关性

| 项目                                    | MLR    |        | MPV    |        |
|---------------------------------------|--------|--------|--------|--------|
|                                       | r      | P      | r      | P      |
| eGFR [ml/(min · 1.73m <sup>2</sup> )] | -0.337 | <0.001 | -0.330 | <0.001 |
| UACR (mg/g)                           | 0.367  | <0.001 | 0.357  | <0.001 |
| α <sub>1</sub> CR (mg/g)              | 0.353  | <0.001 | 0.348  | <0.001 |

4. MLR、MPV、α<sub>1</sub>CR与eGFR、UACR的ROC曲线分析:以UACR > 30mg/g为截点做α<sub>1</sub>CR、MLR、MPV的ROC曲线。当α<sub>1</sub>CR取值14.21mg/g时,是诊断T2DM患者出现微量白蛋白尿(UACR > 30mg/g)的最佳截点,曲线下面积(area under the curve, AUC)为0.795,特异性为90.8%,敏感度为53.5%。MLR、MPV的AUC分别为0.709、0.651,敏感度和特异性分别为77.2%、55.3%和58.4%、69.7%(表5)。以eGFR < 60ml/(min · 1.73m<sup>2</sup>)为截点做α<sub>1</sub>CR、MLR、MPV的ROC曲线,AUC分别为0.916、0.769、0.697,敏感度和特异性分别为53.5%、90.8%、77.2%、55.3%和58.4%、69.7%(表6)。

表5 MLR、MPV、α<sub>1</sub>CR预测UACR > 30mg/g的ROC曲线

| 项目       | MLR             | MPV             | α <sub>1</sub> CR |
|----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| AUC      | 0.709           | 0.651           | 0.795             |
| (95% CI) | (0.643 ~ 0.774) | (0.584 ~ 0.718) | (0.740 ~ 0.850)   |
| P        | <0.001          | <0.001          | <0.001            |
| 阈值       | 0.169           | 10.250          | 14.210            |
| 敏感度(%)   | 77.2            | 58.4            | 53.5              |
| 特异性(%)   | 55.3            | 69.7            | 90.8              |

表6 MLR、MPV、α<sub>1</sub>CR预测eGFR < 60ml/(min · 1.73m<sup>2</sup>)的ROC曲线

| 项目       | MLR             | MPV             | α <sub>1</sub> CR |
|----------|-----------------|-----------------|-------------------|
| AUC      | 0.769           | 0.697           | 0.916             |
| (95% CI) | (0.669 ~ 0.868) | (0.572 ~ 0.823) | (0.845 ~ 0.987)   |
| P        | <0.001          | 0.006           | <0.001            |
| 阈值       | 0.254           | 10.750          | 32.400            |
| 敏感度(%)   | 70.6            | 76.5            | 88.2              |
| 特异性(%)   | 79.7            | 66.3            | 88.9              |

5. MLR、MPV与α<sub>1</sub>CR的ROC曲线分析:以α<sub>1</sub>CR > 14.21mg/g为截点做T2DM患者MLR、MPV的ROC曲线,AUC分别为0.706、0.671(P < 0.05),当MLR、MPV阈值分别取0.222、10.150时,MLR、MPV诊断α<sub>1</sub>CR > 14.21mg/g的敏感度和特异性分别为62.6%、73.6%和73.0%、58.3%(表7)。

表7 MLR、MPV预测α<sub>1</sub>CR水平的诊断效能

| 项目          | MLR                  | MPV                  |
|-------------|----------------------|----------------------|
| AUC(95% CI) | 0.706(0.644 ~ 0.768) | 0.671(0.607 ~ 0.735) |
| P           | <0.001               | <0.001               |
| 阈值          | 0.222                | 10.150               |
| 敏感度(%)      | 62.6                 | 73.0                 |
| 特异性(%)      | 73.6                 | 58.3                 |

6. 按照α<sub>1</sub>CR水平分组T2DM患者临床资料和实验室检查结果的比较:按照α<sub>1</sub>CR值分为α<sub>1</sub>CR ≤ 14.21mg/g组和α<sub>1</sub>CR > 14.21mg/g组。两组患者性别构成、BMI、吸烟人数比例、饮酒人数比例、DBP、HbA1c、FBG、TG、LDL-C差异均无统计学意义(P > 0.05)。α<sub>1</sub>CR > 14.21mg/g组患者年龄、病程、SBP、BUN、Scr、UACR、MLR、MPV水平均明显高于α<sub>1</sub>CR ≤ 14.21mg/g组,eGFR明显低于α<sub>1</sub>CR ≤ 14.21mg/g组,差异均有统计学意义(P < 0.05,表8)。

### 讨 论

近年来全球糖尿病发生率不断上升,根据IDF数据,至2019年我国糖尿病患者高达1.164亿人<sup>[13]</sup>。糖尿病肾病作为糖尿病的常见并发症,其现状是患病率高、病死率高,医疗花费大。国内调查研究显示,在糖尿病患者中慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的患病率高达35.5%<sup>[14]</sup>。近年来肾小管损伤在DKD的启动及进展中的作用越来越被重视,早期发现肾小管损伤对DKD的预防和治疗具有重要的临床意义。

表 8 按照  $\alpha_1\text{CR}$  水平分组 T2DM 患者临床资料和实验室检查结果比较 [  $n(\%)$ ,  $\bar{x} \pm s$ ,  $M(Q1, Q3)$  ]

| 项目  | $\alpha_1\text{CR} \leq 14.21 \text{ mg/g 组}$<br>( $n = 163$ ) | $\alpha_1\text{CR} > 14.21 \text{ mg/g 组}$<br>( $n = 115$ ) | $t/z/\chi^2$ | $P$    |
|---|--|---|--------------|--------|
| 性别(男性/女性)   | 108/55   | 80/35   | 0.337        | 0.562  |
| 年龄(岁)   | 48.42 ± 10.97  | 59.89 ± 12.87   | -7.987       | <0.001 |
| 病程(年)   | 4.00(0.50, 10.00)  | 10.00(5.00, 17.00)  | -5.837       | <0.001 |
| BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )                         | 26.45 ± 4.01   | 25.38 ± 4.34  | 2.119        | 0.035  |
| 吸烟人数  | 42(25.8)   | 24(20.9)  | 0.893        | 0.345  |
| 饮酒人数  | 18(11.0)   | 22(19.1)  | 3.580        | 0.058  |
| SBP(mmHg)   | 129.11 ± 19.97   | 138.65 ± 18.5   | -4.044       | <0.001 |
| DBP(mmHg)   | 82.85 ± 14.38  | 82.65 ± 15.57   | 0.111        | 0.912  |
| HbA1c(%)  | 9.34 ± 2.21  | 9.39 ± 2.33   | -0.199       | 0.842  |
| FBG(mmol/L)   | 9.27 ± 3.14  | 9.18 ± 3.42   | 0.228        | 0.820  |
| TC(mmol/L)  | 4.87 ± 1.23  | 5.11 ± 1.41   | -1.482       | 0.140  |
| TG(mmol/L)  | 1.69(1.13, 2.59)   | 1.77(1.13, 2.61)  | -0.532       | 0.594  |
| HDL-C(mmol/L)   | 0.99 ± 0.28  | 1.05 ± 0.32   | -1.462       | 0.145  |
| LDL-C(mmol/L)   | 2.84(2.32, 3.56)   | 2.92(2.38, 3.45)  | -0.369       | 0.712  |
| BUN(mmol/L)   | 5.20 ± 1.22  | 7.01 ± 0.25   | -7.189       | <0.001 |
| Scr(mmol/L)   | 57.75 ± 13.34  | 78.55 ± 29.23   | -7.125       | <0.001 |
| eGFR[ $\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$ ] | 144.28 ± 36.89   | 105.71 ± 44.53  | 7.874        | <0.001 |
| MLR   | 0.19 ± 0.07  | 0.24 ± 0.08   | -5.548       | <0.001 |
| MPV(fl)   | 10.16 ± 1.10   | 10.89 ± 1.37  | -4.899       | <0.001 |
| UACR( $\text{mg}/\text{g}$ )                          | 40.24(12.02, 111.93)   | 304.99(66.91, 1380.20)                                      | -8.935       | <0.001 |

国内随访研究表明,尿  $\alpha_1 - \text{MG}$  水平与 eGFR 呈显著负相关,基础尿  $\alpha_1 - \text{MG}$  水平升高是 DKD 患者肾功能进展的独立危险因素<sup>[15]</sup>。本研究结果显示,大量白蛋白尿组肾小管损伤更严重, $\alpha_1\text{CR}$  与 eGFR 呈负相关,且其诊断  $\text{UACR} > 30\text{mg}/\text{g}$  和  $\text{eGFR} < 60\text{ml}/(\text{min} \cdot 1.73\text{m}^2)$  均具有较高的特异性,与既往文献报道相符<sup>[4]</sup>。

大量研究证实 DKD 患者体内炎症细胞因子表达水平明显升高<sup>[16]</sup>。MLR 是外周血单核细胞计数与淋巴细胞计数之比,是反映机体炎症严重程度的简便、有效的指标。近年来随着对 MLR 认识的深入,MLR 在糖尿病、脑卒中等疾病中的作用也得到重视。有研究发现在高血糖、糖基化终末产物等的刺激下肾脏单核细胞趋化因子(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)表达增加,诱导单核细胞及其衍生的巨噬细胞浸润组织并释放大量炎症细胞因子和趋化因子,诱导肾小球硬化、肾小管萎缩及间质纤维化<sup>[16,17]</sup>。另外据相关文献报道,糖尿病患者体内 T 淋巴细胞亚群比例失调,机体处于低度炎症状态,加剧了肾脏损伤的发生<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,大量白蛋白尿组、微量白蛋白尿组 MLR 明显高于正常白蛋白尿组,相关性分析证实 MLR 与 UACR 之间呈明显正相关,与 eGFR 呈明显负相关,与既往研究结果相符<sup>[10]</sup>。此外,本研究还发现随着 MLR 四分位数的增加  $\alpha_1\text{CR}$  逐渐升

高,相关性分析显示 MLR 与  $\alpha_1\text{CR}$  之间呈明显正相关。当以  $\alpha_1\text{CR} > 14.21\text{mg}/\text{g}$  为截点做 ROC 曲线分析时,其曲线下面积为 0.706,表明 MLR 与 T2DM 患者肾小管损伤密切相关,对 T2DM 患者是否并发肾小管损伤较高的预测价值。

血小板是来源于巨核细胞的具有止血功能的血细胞成分,越来越多研究表明,血小板在调控炎症反应中起重要作用。研究表明,T2DM 患者血小板活化增加,活化的血小板聚集性更强,更易形成血栓,导致肾脏缺血缺氧,同时还可释放含有多种细胞因子的  $\alpha$  颗粒、致密颗粒,加重肾脏炎症及氧化应激损伤<sup>[19]</sup>。MPV 是临床上反映血小板活化及功能的常用指标,同时也是一个良好的炎症标志物,反映不同的炎症状态<sup>[20]</sup>。有研究表明,T2DM 患者 MPV 水平升高,MPV 对 T2DM 者肾功能下降具有一定预测价值<sup>[21]</sup>。本研究结果显示,大量白蛋白尿组、微量白蛋白尿组患者 MPV 水平较正常白蛋白尿组升高,MPV 与 UACR 呈正相关,与 eGFR 呈负相关,与上述研究结果基本相同。在本研究中,随着 MPV 四分位数的增加  $\alpha_1\text{CR}$  逐渐升高,相关性分析显示 MLR 与  $\alpha_1\text{CR}$  之间呈明显正相关。当以  $\alpha_1\text{CR} > 14.21\text{mg}/\text{g}$  为截点做 ROC 曲线分析时,其曲线下面积为 0.671,提示 MPV 对肾小管损伤的发生具有一定的预测意义。

本研究结果证实,MLR、MPV与T2DM患者肾小管损伤密切相关,可成为预测T2DM患者肾小管损伤的重要指标。MLR、MPV具有简便易测的临床优势,动态监测T2DM患者MLR、MPV水平,有助于早期筛查肾小管损伤,通过及时的诊断和治疗,可延缓DKD的进展,改善预后。

参考文献

- 1 Zhang L, Long J, Jiang W, *et al.* Trends in chronic kidney disease in China[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(9): 905 - 906
- 2 Li M, Li CM, Ye ZC, *et al.* A retrospective cohort study on the pathology and outcomes of type 2 diabetic patients with renal involvement[J]. *Int Urol Nephrol*, 2021, 53(2): 333 - 341
- 3 Zeni L, Norden A, Cancarini G, *et al.* A more tubulocentric view of diabetic kidney disease[J]. *J Nephrol*, 2017, 30(6): 701 - 717
- 4 姜旭, 张茜, 刘蕊, 等. 2型糖尿病患者近端肾小管损伤及肾功能下降的影响因素分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2017, 25(4): 334 - 338
- 5 Saif A, Soliman N. Urinary  $\alpha 1$  - microglobulin and albumin excretion in children and adolescents with type 1 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2017, 9(1): 61 - 64
- 6 Garimella PS, Lee AK, Ambrosius WT, *et al.* Markers of kidney tubule function and risk of cardiovascular disease events and mortality in the SPRI NT trial[J]. *Eur Heart J*, 2019, 40(42): 3486 - 3493
- 7 Milas O, Gadalean F, Vlad A, *et al.* Pro - inflammatory cytokines are associated with podocyte damage and proximal tubular dysfunction in the early stage of diabetic kidney disease in type 2 diabetes mellitus patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2020, 34(2): 107479
- 8 马丽, 黄从新. 单核细胞/淋巴细胞比率与冠状动脉病变程度相关性的临床研究[J]. *心血管病学进展*, 2020, 41(5): 542 - 546
- 9 Singh J, Shukla D, Gupta S, *et al.* Clinical epidemiology of gallbladder cancer in North - Central India and association of immunological markers, NLR, MLR and PLR in the diagnostic/prognostic prediction of GBC[J]. *Cancer Treat Res Commun*, 2021, 28: 100431
- 10 Huang Q, Wu H, Wo M, *et al.* Monocyte - lymphocyte ratio is a valuable predictor for diabetic nephropathy in patients with type 2 di-

- abetes[J]. *Medicine: Baltimore*, 2020, 99(19): e20190
- 11 Coxon CH, Geer MJ, Senis YA. ITIM receptors; more than just inhibitors of platelet activation[J]. *Blood*, 2017, 129(26): 3407 - 3418
- 12 Inoue H, Saito M, Kouchi K, *et al.* Association between mean platelet volume in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus and diabetic macrovascular complications in Japanese patients[J]. *J Diabetes Investig*, 2020, 11(4): 938 - 945
- 13 International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 9th edn[EB/OL]. Brussels, Belgium: 2019. <http://www.diabetesatlas.org>. [2021-10-10]
- 14 Duan J, Wang C, Liu D, *et al.* Prevalence and risk factors of chronic kidney disease and diabetic kidney disease in Chinese rural residents: a cross - sectional survey[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 10408
- 15 王梦迪, 沈存, 赵文景, 等. 糖尿病肾脏疾病患者尿肾小管标志蛋白在评估肾脏损伤方面的临床意义[J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2020, 21(12): 1055 - 1059
- 16 Barutta F, Bruno G, Grimaldi S, *et al.* Inflammation in diabetic nephropathy: moving toward clinical biomarkers and targets for treatment [J]. *Endocrine*, 2015, 48(3): 730 - 742
- 17 Klessens CQF, Zandbergen M, Wolterbeek R, *et al.* Macrophages in diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2017, 32(8): 1322 - 1329
- 18 Zheng Z, Zheng F. Immune cells and inflammation in diabetic nephropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 1841690
- 19 Zhang Y, Ma KL, Gong YX, *et al.* Platelet microparticles mediate glomerular endothelial injury in early diabetic nephropathy[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2018, 29(11): 2671 - 2695
- 20 Chen J, Li Y, Zeng Y, *et al.* High mean platelet volume associates with in - hospital mortality in severe pneumonia patients[J]. *Mediators Inflamm*, 2020, 2020: 8720535
- 21 刘静芹, 冯然, 钱林, 等. 平均血小板体积与早期糖尿病肾病患者肾小球滤过率的相关性[J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(9): 722 - 726

(收稿日期: 2021 - 10 - 28)

(修回日期: 2021 - 12 - 03)

(上接第71页)

- 15 Nomura K, Miyashita T, Yamamoto Y, *et al.* Citrullinated histone h3: early biomarker of neutrophil extracellular traps in septic liver damage[J]. *Surg Res*, 2019, 234: 132 - 138
- 16 Ghafoory S, Varshney R, Robison T, *et al.* Platelet tGF -  $\beta 1$  deficiency decreases liver fibrosis in a mouse model of liver injury[J]. *Blood*, 2018, 2(5): 470 - 480
- 17 周志刚, 谢云, 冯铁男, 等. 血小板计数短期动态变化对ICU脓毒症患者预后的临床预测价值: 一项成人的回顾性队列研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(3): 301 - 306
- 18 许姗姗, 韦新焕, 林伟, 等. 慢加急性肝衰竭患者血小板计数及其动态变化的临床意义[J]. *临床肝胆病杂志*, 2018, 34(4):

810 - 813

- 19 Huang C, Seah JJ, Tan CK, *et al.* Modified aST to platelet ratio index improves APRI and better predicts advanced fibrosis and liver cirrhosis in patients with non - alcoholic fatty liver disease[J]. *CRHG*, 2021, 45(4): 101 - 128
- 20 Vongbhavit K, Underwood MA. Predictive value of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for parenteral nutrition - associated cholestasis in premature infants with intestinal perforation[J]. *JPEN*, 2018, 42(4): 797 - 804

(收稿日期: 2021 - 10 - 28)

(修回日期: 2021 - 12 - 06)