



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.008

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.09.008

· 论著 ·

系统免疫炎症指数、糖化血红蛋白变异指数与 2 型糖尿病患者早期肾小管损伤的相关性研究

张珍华 孙娟 何苗苗 李小霜 于洪恩

【摘要】 目的 探讨系统免疫炎症指数(SII)、糖化血红蛋白变异指数(HGI)与 2 型糖尿病(T2DM)患者早期肾小管损伤的相关性研究。**方法** 纳入 T2DM 患者 309 例,根据尿微量白蛋白与尿肌酐的比值(UACR)将其分为正常白蛋白尿组(Normo 组)及微量白蛋白尿组(Micro 组)。收集患者入院后的一般临床资料及实验室检查结果,计算 SII、HGI 及 UACR。依据 SII 及 HGI 三分位数将所有患者分别分为三组。采用多因素 logistic 回归分析评估 T2DM 患者 $UACR \geq 30$ mg/g、尿 $\alpha 1$ 微球蛋白($\alpha 1$ -MG) > 12.0 mg/L 的影响因素。采用受试者工作特征曲线(ROC)分析各指标预测价值。**结果** Micro 组 SII、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)、HGI、糖化血红蛋白(HbA1c)、 $\alpha 1$ -MG、尿素氮(BUN)、收缩压(SBP)均高于 Normo 组($P < 0.05$)。LSIIR 组、MSIIR 组、HSIIR 组尿微量白蛋白与尿肌酐的比值(UACR)、 $\alpha 1$ -MG 依次升高;HSIIR 组 $UACR \geq 30$ mg/g 患者比例大于 LSIIR、MSIIR 组($P < 0.05$)。LHGIR 组、MHGIR 组、HHGIR 组 $\alpha 1$ -MG、UACR 依次升高;HHGIR 组 $UACR \geq 30$ mg/g 患者比例高于 LHGIR 组、MHGIR 组,HHGIR 组 BMI 低于 MHGIR 组;BMI、SII、HGI、 $\alpha 1$ -MG、SBP 均是 T2DM 患者 $UACR \geq 30$ mg/g 的影响因素;SII、HGI 均是 T2DM 患者 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的影响因素($P < 0.05$)。SII、HGI、 $\alpha 1$ -MG、SBP 及 BMI 联合预测 $UACR \geq 30$ mg/g 的曲线下面积(AUC)均高于 5 项指标单独预测,且联合预测的敏感度与特异度均较高。SII、HGI 预测 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的 AUC 均高于 2 项指标单独预测,且联合预测的敏感度与特异度均较高。**结论** SII 及 HGI 对预测 T2DM 患者早期肾小管损伤有一定临床参考价值。

【关键词】 2 型糖尿病; 肾小管损伤标志物; 系统免疫炎症指数; 糖化血红蛋白变异指数

【中图分类号】 R587.2,R446.1 **【文献标识码】** A

基金项目:江苏省徐州市科学技术局社会发展项目(KC15SH089)

作者单位:221004 江苏徐州,徐州医科大学(张珍华、何苗苗、李小霜、于洪恩);徐州医科大学附属医院内分泌科(孙娟)

通讯作者:孙娟,E-mail:TDC918@163.Com

- [8] Vardon-Bouines F,Ruiz S,Gratacap MP,et al. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis[J]. Int J Mol Sci,2019,20(14):3494.
- [9] Singer M,Deutschman CS,Seymour CW,et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock(Sepsis-3)[J]. JAMA,2016,315(8):801-810.
- [10] Sheats MK. A Comparative Review of Equine SIRS,Sepsis,and Neutrophils[J]. Front Vet Sci,2019,6:69.
- [11] Hu L,Zhao T,Sun Y,et al. Bioinformatic identification of hub genes and key pathways in neutrophils of patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Medicine(Baltimore),2020,99(15):e19820.
- [12] Mankowski RT,Anton SD,Ghita GL,et al. Older Adults Demonstrate Biomarker Evidence of the Persistent Inflammation,Immunosuppression,and Catabolism Syndrome(PICS) After Sepsis[J]. J Gerontol A Biol Sci Med Sci,2022,77(1):188-196.
- [13] Yende S,Kellum JA,Talisa VB,et al. Long-term host immune response trajectories among hospitalized patients with sepsis[J]. JAMA Netw Open,2019,2(8):e198686.
- [14] 周醒,谢剑锋,杨毅. 脓毒症相关凝血功能障碍的机制及药物治疗进展[J]. 中华内科杂志,2022,61(2):224-228.
- [15] Vardon-Bouines F,Ruiz S,Gratacap MP,et al. Platelets Are Critical Key Players in Sepsis[J]. Int J Mol Sci,2019,20(14):3494.
- [16] Menard CE,Kumar A,Houston DS,et al. Evolution and Impact of Thrombocytopenia in Septic Shock: A Retrospective Cohort Study[J]. Crit Care Med,2019,47(4):558-565.
- [17] 秦燕萍,江洁,朱宝华,等. 老年脓毒性休克相关性血小板减少症患者的临床特点及危险因素分析[J]. 临床内科杂志,2020,37(12):841-844.
- [18] 张德厚,陈义坤,刘大东. 脓毒症患者早期血小板功能变化及预后分析[J/CD]. 中华危重症医学杂志(电子版),2017,10(1):28-33.

(收稿日期:2022-11-28)

(本文编辑:余晓曼)

The relationship between systemic immune inflammation index, hemoglobin variation index and early renal tubular injury in type 2 diabetes mellitus patients

Zhang Zhenhua*, Sun Juan, He Miaomiao, Li Xiaoshuang, Yu Hongen. * Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221004, China

[Abstract] **Objective** To investigate the relationship between systemic immune inflammation index (SII), Glycated hemoglobin variation index (HGI) and early renal tubular injury in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 309 T2DM patients were included and divided into normal albuminuria group (Normo group) and microalbuminuria group (Micro group) according to the ratio of urinary microalbuminuria to urinary creatinine (UACR). General clinical data and laboratory test results were collected after admission, and SII, HGI and UACR were calculated. All patients were divided into three groups according to the SII and HGI quantiles. The influencing factors of $UACR \geq 30$ mg/g and urinary $\alpha 1$ microglobulin ($\alpha 1$ -MG) > 12.0 mg/L in T2DM patients were evaluated by multifactorial logistic regression analysis. Receiver operating characteristic curve (ROC) was used to analyze the predictive value of each index. **Results** SII, Neutrophil-lymphocyte ratio (NLR), HGI, hemoglobin A1c (HbA1c), $\alpha 1$ -MG, urea nitrogen (BUN), systolic blood pressure (SBP) in Micro group were higher than those in Normo group ($P < 0.05$). Urine albumin-to-creatinine ratio (UACR) and $\alpha 1$ -MG in LSIIR group, MSIIR group and HSIIR group were increased successively. The proportion of patients with $UACR \geq 30$ mg/g in HSIIR group was higher than that in LSIIR and MSIIR groups ($P < 0.05$). $\alpha 1$ -MG and UACR in LHGIR group, MHGIR group and HHGIR group were increased successively. The proportion of patients with $UACR \geq 30$ mg/g in HHGIR group was higher than that in LHGIR group and MHGIR group, and BMI in HHGIR group was lower than that in MHGIR group. BMI, SII, HGI, $\alpha 1$ -MG and SBP were the influencing factors of $UACR \geq 30$ mg/g in T2DM patients. Both SII and HGI were the influencing factors of $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L in T2DM patients ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of the combined prediction of $UACR \geq 30$ mg/g by SII, HGI, $\alpha 1$ -mg, SBP and BMI was higher than that predicted by the five indexes alone, and the sensitivity and specificity of the combined prediction were higher. SII and HGI predicted $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L AUC were higher than those predicted by the two indexes alone, and the sensitivity and specificity of the combined prediction were higher. **Conclusion** SII and HGI are valuable in predicting early renal tubular injury in patients with T2DM

[Key words] Type 2 diabetes mellitus; Renal tubular injury biomarkers; Systemic immune inflammation index; Glycated hemoglobin variation index

糖尿病肾脏疾病 (DKD) 是 2 型糖尿病 (T2DM) 主要的微血管并发症之一,也是引起终末期肾病的常见原因^[1]。DKD 发病隐匿、症状不典型,因此早发现、早诊断、早预防对 DKD 患者具有重要意义。既往研究认为 DKD 早期以肾小球改变为主,而近年来研究发现肾小管损伤在 DKD 早期就独立于肾小球病变出现^[2-3]。尿 $\alpha 1$ 微球蛋白 ($\alpha 1$ -MG) 可早期、敏感的反映肾小管重吸收功能损伤程度,国内现已将尿 $\alpha 1$ -MG 作为早期 DKD 的指标之一^[4-5]。DKD 发病机制复杂,目前认为炎症反应、免疫紊乱以及血糖水平是 DKD 发病的重要机制,它们可通过多种信号通路引起肾小管上皮细胞损伤,且可以相互作用导致 DKD 进展^[3,5-6]。系统免疫炎症指数 (SII) 是一种新型炎症指标,与中性粒细胞与淋巴细胞比值 (NLR) 相比更能全面的反映免疫与炎症状态的平衡。研究表明,活化的 PLT 释放炎症介质参与糖尿病患者的炎症反应过程^[7]。糖化血红蛋白 (HbA1c) 会受种族、遗传等的影响,现国外有研究采用 HbA1c 变异指数 (HGI) 来避免不同个体间 HbA1c 的差异^[8]。HGI 水平与 DKD 的患病风险增加相关^[9]。本研究旨在分析 SII、HGI 与 $\alpha 1$ -MG、尿微量白蛋白与尿肌酐的比值 (UACR) 的相关性,以期对糖尿病患者肾小管损伤的预测提供临床依据。

对象与方法

1. 对象:选取 2021 年 10 月 ~ 2022 年 6 月在徐州医科大学附属医院内分泌科收治的 T2DM 患者 309 例,其中男 205 例、女 104 例,年龄 20 ~ 80 岁,平均年龄 (56.10 ± 14.54) 岁。纳入标准:(1) 均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 版)》中关于 T2DM 的诊断标准^[10];(2) 估算的肾小球滤过率 (eGFR) ≥ 90 ml \cdot min⁻¹ \cdot (1.73 m²)⁻¹。排除标准:(1) 合并急性并发症 (糖尿病酮症酸中毒等);(2) 手术、外伤等应激状况;(3) 有严重的其他基础疾病;(4) 合并急性感染;(5) 存在其他 (口服类固醇激素、阿司匹林,吸烟等) 可能影响中性粒细胞,淋巴细胞,PLT 计数的因素。根据 UACR 水平将所有 T2DM 患者分为正常白蛋白尿组 (< 30 mg/g, Normo 组, 162 例) 及微量白蛋白尿组 (30 ~ 300 mg/g, Micro 组, 147 例);再依据 SII 三分位数将其分为低 SII 组 (LSIIR 组, 103 例)、中 SII 组 (MSIIR 组, 103 例) 和高 SII 组 (HSIIR 组, 103 例);依据 HGI 三分位数将其分为低 HGI 组 (LHGIR, 103 例)、中 HGI 组 (MHGIR, 103 例) 和高 HGI 组 (HHGIR, 103 例)。本研究通过徐州医科大学附属医院伦理委员会审核批准 (XYFY2022-KL376-01),所有患者均知情同意。

2. 方法:收集所有患者的一般资料,包括年龄、性

别、糖尿病病程、收缩压 (SBP)、舒张压 (DBP)、BMI、HbA1c、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、PLT 计数、空腹血糖 (FPG)、甘油三酯 (TG)、总胆固醇 (TC)、血肌酐 (SCr)、eGFR、尿素氮 (BUN)、α1-MG、尿微量白蛋白与尿肌酐水平。α1-MG 正常值为 0 ~ 12.0 mg/L。计算 SII、UACR 及 HGI。SII = PLT 计数 × 中性粒细胞计数 / 淋巴细胞计数;将 FPG 及 HbA1c 代入线性回归方程,得出预测 HbA1c (%) = 3.74 + 0.46 × FPG (mmol/L);HGI = HbA1c - 预测 HbA1c^[11]。

3. 统计学处理:采用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,并进一步采用 *LSD* 法进行两两比较;不符合正态分布的计量资料以 *M* (*P*₂₅, *P*₇₅) 表示,组间比较采用 *Kruskal-Wallis H* 检验,进一步采用 *Nemenyi* 法进行两两比较。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素 *logistic* 回归分析评估 T2DM 患者 UACR ≥ 30 mg/g、α1-MG > 12.0 mg/L 的影响因素。采用受试者工作特征曲线 (*ROC*) 分析各指标预测价值。以 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. Normo 组与 Micro 组患者一般临床资料与实验

表 1 Normo 组与 Micro 组患者一般临床资料与实验室检查结果比较 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年)	TC (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	TG (mmol/L)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	FPG (mmol/L)
Normo	162	104/58	56(47,64)	24.69 ± 3.37	5(2,10)	4.58 ± 1.12	1.41(1.09,2.01)	130(120,135)	80(72,90)	8.29(6.44,11.27)
Micro	147	101/46	58(48,72)	25.67 ± 3.56	8(3,15)	4.40 ± 1.17	1.39(1.10,1.93)	134(120,140)	80(78,90)	8.30(6.49,10.53)
$\chi^2/H/t$ 值		0.702	1.974	-2.461	3.583	1.384	0.064	4.431	1.855	-0.562
<i>P</i> 值		0.402	0.052	0.014	0.002	0.167	0.949	<0.001	0.064	0.574

组别	例数	HbA1c (%)	BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	SCr (μmol/L)	α1-MG (mg/L)	eGFR[ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	SII	HGI	NLR
Normo 组	162	8.3 (6.7,10.4)	5.62 ± 1.38	63 (55,73)	4.70 (2.38,9.47)	117.7 (105.3,141.5)	322.03 (280.56,378.92)	0.22 (-4.11,1.51)	1.78 (1.40,2.40)
Micro 组	147	9.1 (7.7,10.9)	6.00 ± 1.46	61 (55,74)	11.92 (6.32,20.47)	118.6 (99.9,144.8)	489.38 (338.50,648.23)	0.79 (-0.62,2.88)	2.38 (1.86,3.79)
$\chi^2/H/t$ 值		2.759	-2.343	0.134	7.301	-0.363	9.634	4.281	6.235
<i>P</i> 值		0.006	0.020	0.893	<0.001	0.717	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 不同 SII 组患者一般临床资料及实验室检查结果比较 [*M* (*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	eGFR[ml · min ⁻¹ · (1.73 m ²) ⁻¹]	α1-MG (mg/L)	UACR (mg/g)	UACR ≥ 30 [mg/g,例,(%)]
LSIIR 组	103	65/38	55 (47,65)	25.15 ± 3.93	6 (2,10)	133 (124,140)	80 (76,90)	118.66 (105.04,147.14)	6.31 (1.99,11.01)	15.56 (4.58,48.89)	42 (40.7)
MSIIR 组	103	72/31	57 (45,70)	25.32 ± 3.35	7 (2,12)	130 (120,141)	80 (70,90)	116.34 (105.64,140.55)	7.57 (3.84,11.92) ^a	25.07 (10.67,84.19) ^a	42 (40.7)
HSIIR 组	103	68/35	58 (50,68)	24.99 ± 3.16	6 (2,15)	132 (120,143)	80 (74,90)	118.91 (98.77,135.73)	12.26 (4.68,22.72) ^{ab}	48.32 (16.51,148.64) ^{ab}	64 (62.1) ^{ab}
$\chi^2/H/F$ 值		1.073	0.938	0.226	0.379	0.782	0.089	0.970	36.225	18.394	239.083
<i>P</i> 值		0.585	0.392	0.798	0.846	0.655	0.929	0.370	<0.001	<0.001	0.002

注:与 LSIIR 组比较,^a*P* < 0.05;与 MSIIR 组比较,^b*P* < 0.05

室检查结果比较:Micro 组 SII、NLR、HGI、HbA1c、α1-MG、BUN、SBP 均高于 Normo 组 (*P* < 0.05)。其余指标两组间比较差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 1。

2. 不同 SII 组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:LSIIR 组、MSIIR 组、HSIIR 组 UACR、α1-MG 依次升高;HSIIR 组 UACR ≥ 30 mg/g 患者比例大于 LSIIR、MSIIR 组 (*P* < 0.05)。见表 2。

3. 不同 HGI 组患者一般临床资料及实验室检查结果比较:LHGIR 组、MHGIR 组、HHGIR 组 α1-MG、UACR 依次升高;HHGIR 组 UACR ≥ 30 mg/g 患者比例均高于 LHGIR 组、MHGIR 组,HHGIR 组 BMI 低于 MHGIR 组 (*P* < 0.05)。见表 3。

4. T2DM 患者 UACR、α1-MG 的影响因素分析:为防止回归分析中各因素之间的共线性影响回归模型的稳定性,将 NLR、FPG、HbA1c 排除在 *logistic* 回归分析以外。以 UACR 是否 ≥ 30 mg/g 为因变量 (是 = 1,否 = 2)。以单因素分析中有统计学意义的指标 (糖尿病病程、BMI、SII、HGI、α1-MG、SBP、BUN) 纳入多因素 *logistic* 回归分析,结果显示: BMI、SII、HGI、α1-MG、SBP 均是 T2DM 患者 UACR ≥ 30 mg/g 的影响因素 (*P* < 0.05)。见表 4。以 α1-MG 是否 > 12.0 mg/L 为因变量 (是 = 1,否 = 2)。以单因素分析中有统计学意义的指标 (SII、HGI、SBP、DBP、SCr、eGFR) 纳入多因素 *logistic*

表 3 不同 HGI 组患者一般临床资料及实验室检查结果比较[$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI ($\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$)	糖尿病病程 (年)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	eGFR [$\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot$ (1.73 m^2) $^{-1}$]	$\alpha 1$ -MG (mg/L)	UACR (mg/g)	UACR ≥ 30 [mg/g, 例, (%)]
LHGIR 组	103	74/29	54.80 \pm 14.09	25.13 \pm 3.54	6 (2, 10)	130 (125, 140)	80 (78, 90)	117.86 (105.64, 138.50)	5.11 (1.62, 11.74)	16.51 (5.41, 45.05)	40 (38.8)
MHGIR 组	103	61/42	55.69 \pm 13.99	25.78 \pm 3.23	6 (2, 15)	130 (120, 140)	80 (70, 90)	117.17 (102.49, 143.67)	8.46 (4.13, 12.89) ^a	27.51 (10.93, 75.48) ^a	46 (44.7)
HHGIR 组	103	70/33	57.83 \pm 15.47	24.65 \pm 3.62 ^b	2 (2, 13)	129 (120, 138)	80 (76, 92)	119.90 (99.69, 147.14)	9.48 (4.99, 21.61) ^{ab}	45.69 (9.87, 157.88) ^{ab}	62 (60.2) ^{ab}
$\chi^2/F/H$ 值		3.855	1.181	2.794	0.063	4.266	3.529	0.443	28.424	15.516	10.063
P 值		0.145	0.308	0.063	0.973	0.119	0.190	0.859	<0.001	<0.001	0.007

注:与 LHGIR 组比较,^a $P < 0.05$;与 MHGIR 组比较,^b $P < 0.05$

表 4 T2DM 患者 UACR ≥ 30 mg/g 的影响因素分析

因素	B 值	$S. E.$	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
SII	0.008	0.001	40.737	<0.001	1.008(1.006 ~ 1.011)
HGI	0.260	0.096	7.253	0.007	1.296(1.073 ~ 1.566)
$\alpha 1$ -MG	0.075	0.018	16.910	<0.001	1.078(1.040 ~ 1.117)
SBP	0.047	0.013	12.842	<0.001	1.048(1.022 ~ 1.076)
BMI	0.115	0.046	6.173	0.013	1.122(1.025 ~ 1.228)
糖尿病病程	0.042	0.022	3.764	0.052	1.043(1.000 ~ 1.088)
BUN	0.115	0.112	1.053	0.305	1.122(0.901 ~ 1.396)

表 7 各指标预测 T2DM 患者 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的

ROC 曲线结果					
测量指标	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值	95% CI
SII	0.679	61.2	60.2	<0.001	0.614 ~ 0.744
HGI	0.674	75.5	60.2	<0.001	0.607 ~ 0.740
2 项联合	0.720	73.5	62.4	<0.001	0.659 ~ 0.782

回归分析,结果显示 SII、HGI 均是 T2DM 患者 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的影响因素($P < 0.05$)。见表 5。

表 5 T2DM 患者 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的影响因素分析

因素	B 值	$S. E.$	Wald χ^2 值	P 值	OR(95% CI)
SII	0.002	0.001	8.846	0.003	1.002(1.001 ~ 1.003)
HGI	0.416	0.088	22.513	<0.001	1.516(1.276 ~ 1.800)
DBP	0.013	0.015	0.788	0.375	1.013(0.984 ~ 1.043)
SBP	0.024	0.013	3.176	0.075	1.024(0.998 ~ 1.051)
SCr	0.039	0.020	3.590	0.058	1.039(0.999 ~ 1.082)
eGFR	0.003	0.009	0.138	0.710	1.003(0.986 ~ 1.021)

5. ROC 曲线评估相关指标对 UACR ≥ 30 mg/g, $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的预测价值:SII、HGI、 $\alpha 1$ -MG、SBP 及 BMI 联合预测 UACR ≥ 30 mg/g 的曲线下面积(AUC)均高于 5 项指标单独预测,且联合预测的敏感度与特异度均较高。见表 6。SII、HGI 预测 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的 AUC 均高于 2 项指标单独预测,且联合预测的敏感度与特异度均较高。见表 7。

表 6 各指标预测 T2DM 患者 UACR ≥ 30 mg/g 的 ROC 曲线结果

指标	AUC	敏感度 (%)	特异度 (%)	P 值	95% CI
SII	0.817	68.7	87.7	<0.001	0.771 ~ 0.864
HGI	0.641	71.4	69.1	<0.001	0.578 ~ 0.704
$\alpha 1$ -MG	0.735	68.7	67.9	<0.001	0.679 ~ 0.790
SBP	0.645	39.5	98.4	<0.001	0.583 ~ 0.707
BMI	0.571	49.7	63.6	0.031	0.507 ~ 0.635
5 项联合	0.889	87.1	75.3	<0.001	0.854 ~ 0.925

讨 论

糖尿病是全球近些年来增长最快的疾病之一,约 20% ~ 40% 的糖尿病患者会发展成 DKD。DKD 现已成为终末期肾病的主要原因^[12]。目前认为 DKD 的早期诊断是减缓肾功能恶化及减少不良预后的基础^[13]。研究显示,在 DKD 的早期就发现有肾小管肥大、间质炎症等,从而引起肾小管萎缩及间质纤维化,导致 DKD 的发生发展^[14]。

SII 最初用于反映恶性肿瘤及冠状动脉疾病等患者预后的指标^[15]。炎症反应对 T2DM 患者肾小管损伤至关重要,Qin 等^[16]的研究表明,较高的 SII 水平是尿白蛋白排泄增加的独立危险因素。本研究结果显示,Micro 组 SII 高于 Normo 组,LSIIR 组、MSIIR 组、HSIIR 组 UACR 依次升高,HSIIR 组 UACR ≥ 30 mg/g 患者比例大于 LSIIR 组及 MSIIR 组。SII 是 UACR 的影响因素,SII 预测 UACR ≥ 30 mg/g 的 AUC 为 0.817,具有较好的预测性。现已发现 SII 在急性肾损伤方面的预测价值^[17]。本研究中发现,LSIIR 组、MSIIR 组、HSIIR 组 $\alpha 1$ -MG 依次升高,SII 也是 $\alpha 1$ -MG ≥ 30 mg/g 的影响因素,SII 及 HGI 预测 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的 AUC 为 0.679,这表明 SII 对肾小管损伤也有一定的预测价值。既往研究表明,与传统炎症因子相比,SII 能更好的反应炎症状态^[16],其水平越高提示炎症反应越剧烈,而炎症反应可引起肾小管损伤^[18]。研究表明,T2DM 患者的中性粒细胞(PMN)可产生大量的初始活性氧,进而产生过度的氧化应激,导致微血管的损伤^[19]。既往研究发现,PLT 可以与 PMN 结合形成

PLT-PMN 聚集体 (PNA)^[17]。PNA 释放的物质诱导 PMN 的组织侵袭,释放炎症介质,通过血管损伤和组织破坏导致肾脏损伤。因此 SII 水平升高可能通过多种方式激活炎症途径来影响肾小管的损伤。

DKD 的肾小管损伤与血糖控制程度有关^[20],HGI 被认为是比 FPG 和 HbA1c 更稳定的指标。研究结果显示,HGI 水平与 DKD 及糖尿病视网膜病变的患病风险增加相关^[9];HGI 与 DKD 患者尿蛋白相关^[21]。本研究结果显示,Micro 组 HGI 高于 Normo 组,LHGIR 组、MHGIR 组、HHGIR 组 UACR 依次升高,HHGIR 组 UACR ≥ 30 mg/g 患者比例大于 LHGIR 组、MHGIR 组。HGI 是 UACR ≥ 30 mg/g 的影响因素且有一定的预测价值。Kim 等^[22]的研究发现,较高的 HGI 可促进晚期蛋白糖基化终末产物的增加,最终诱导肾小管细胞的促纤维化反应和内皮功能障碍等。本研究发现 HHGIR 组 $\alpha 1$ -MG 高于 LHGIR 组及 MHGIR 组且 HGI 对 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 具有一定的预测价值,与上述研究报道一致。

近期研究表明,HGI 的作用机制被认为与 TNF- α 有关,HGI 升高和炎症状态增加之间的相关性已被证明非常强^[23]。因此,炎症可能是连接 HGI 和肾损伤的另一个机制因素。所以高血糖与炎症相互作用,导致 DKD 的发生与进展。研究发现,多项指标联合检测在早期 DKD 诊断中有较高价值。本研究通过联合指标预测显示,SII、HGI、 $\alpha 1$ -MG、SBP 及 BMI 联合预测 UACR ≥ 30 mg/g 的 AUC 为 0.889。SII 及 HGI 联合预测 $\alpha 1$ -MG > 12.0 mg/L 的 AUC 为 0.720。其联合检测的价值均较单一指标升高,所以我们希望 SII 及 HGI 联合其他指标对早期诊断能有一定的价值。

本研究显示,Micro 组 $\alpha 1$ -MG 高于 Normo 组, $\alpha 1$ -MG 是 UACR ≥ 30 mg/g 的影响因素且有一定的预测价值。这与既往研究相一致,在糖尿病患者产生白蛋白尿早期就会出现肾小管损伤,且独立于肾小球损伤^[3]。本研究显示,Micro 组 SBP、BMI 高于 Normo 组,且 SBP 及 BMI 是 UACR ≥ 30 mg/g 的影响因素。既往研究表明,SBP 是 DKD 的影响因素,控制好血压,可明显降低蛋白尿的危险性^[24],我国已经将糖尿病患者降压目标为 < 130 mmHg/80 mmHg 纳入糖尿病防治指南^[10]。BMI 与 UACR 具体机制尚不清楚,研究发现,BMI 与 DKD 存在相关性^[25],可能因为脂肪细胞分泌 IL、血管紧张素等物质,可促进 T2DM 患者的肾脏炎症加重。

本研究样本量有限,无法证实 SII 及 HGI 与肾小管损伤的因果关系,尚存在一定的局限性,今后有待大样本、多中心研究以进一步验证该结果。

参 考 文 献

- [1] Wang F, Yang C, Long J, et al. Executive summary for the 2015 Annual Data Report of the China Kidney Disease Network (CK-NET) [J]. Kidney Int, 2019, 96(2): 501-505, 525.
- [2] Zeni L, Norden A, Cancarini G, et al. A more tubulocentric view of diabetic kidney disease [J]. J Nephrol, 2017, 30(6): 701-717.
- [3] 占志朋, 谢席胜. 肾小管损伤在糖尿病肾病发病机制中的作用研究进展 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 277-279.
- [4] 中华医学会内分泌分会. 中国成人糖尿病肾脏病临床诊断的专家共识 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(5): 379-385.
- [5] Samsu N. Diabetic Nephropathy: Challenges in Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment [J]. Biomed Res Int, 2021, 2021: 1497449.
- [6] Tesch GH. Diabetic nephropathy-is this an immune disorder? [J]. ClinSci (Lond), 2017, 131(16): 2183-2199.
- [7] Coxon CH, Geer MJ, Senis YA. ITIM receptors: more than just inhibitors of platelet activation [J]. Blood, 2017, 129(26): 3407-3418.
- [8] Lin CH, Lai YC, Chang TJ, et al. Hemoglobin glycation index predicts renal function deterioration in patients with type 2 diabetes and a low risk of chronic kidney disease [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2022, 186: 109834.
- [9] 雷程灏, 尹倩, 朱叶. 糖化血红蛋白变异指数与 2 型糖尿病肾病的相关性研究 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39(6): 396-399.
- [10] 中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 年版) [J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1): 4-67.
- [11] Van Steen SC, Woodward M, Chalmers J, et al. Haemoglobin glycation index and risk for diabetes-related complications in the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial [J]. Diabetologia, 2018, 61(4): 780-789.
- [12] Hagnäs M, Sundqvist H, Jokelainen J, et al. The prevalence of chronic kidney disease and screening of renal function in type 2 diabetic patients in Finnish primary healthcare. Prim Care Diabetes, 2020, 14(6): 639-644.
- [13] Rico-Fontalvo J, Aroca G, Cabrales J, et al. Molecular Mechanisms of Diabetic Kidney Disease [J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(15): 8668.
- [14] Wang Y, Liu Y, Zhang L, et al. miR-30b-5p modulate renal epithelial-mesenchymal transition in diabetic nephropathy by directly targeting SNAIL [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2021, 535: 12-18.
- [15] Hua X, Long ZQ, Zhang YL, et al. Prognostic Value of Preoperative Systemic Immune-Inflammation Index in Breast Cancer: A Propensity Score-Matching Study [J]. Front Oncol, 2020, 10: 580.
- [16] Qin Z, Li H, Wang L, et al. Systemic Immune-Inflammation Index Is Associated With Increased Urinary Albumin Excretion: A Population-Based Study [J]. Front Immunol, 2022, 13: 863640.
- [17] Jia L, Li C, Bi X, et al. Prognostic Value of Systemic Immune-Inflammation Index among Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Retrospective Cohort Study [J]. J Clin Med, 2022, 11(14): 3978.
- [18] Hojs R, Ekart R, Bevc S, et al. Markers of Inflammation and Oxidative Stress in the Development and Progression of Renal Disease in Diabetic Patients [J]. Nephron, 2016, 133(3): 159-162.
- [19] 徐杰, 李伟, 刘敏. 2 型糖尿病患者中性粒细胞产生初始活性氧的研究 [J]. 临床内科杂志, 2019, 36(7): 482-484.
- [20] Lin YC, Chang YH, Yang SY, et al. Update of pathophysiology and management of diabetic kidney disease [J]. J Formos Med Assoc, 2018, 117(8): 662-675.
- [21] 王艳波, 于源, 叶欣. 糖化血红蛋白变异指数与糖尿病肾病发生风险相关性分析 [J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(8): 703-705.
- [22] Kim MK, Jeong JS, Yun JS, et al. Hemoglobin glycation index predicts cardiovascular disease in people with type 2 diabetes mellitus: A10-year longitudinal cohort study [J]. J Diabetes Complications, 2018, 32(10): 906-910.
- [23] Lyu L, Yu J, Liu Y, et al. High Hemoglobin Glycation Index Is Associated With Telomere Attrition Independent of HbA1c, Mediated by TNF α [J]. J ClinEndocrinol Metab, 2022, 107(2): 462-473.
- [24] 李桂霞, 韦小兰. 尿酸、收缩压在诊断糖尿病肾病中的价值 [J]. 实用临床医学, 2017, 18(5): 9-10, 34.
- [25] 牛瑞芳. BMI 分层与 2 型糖尿病肾病的相关性分析 [J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(9): 159-160, 165.

(收稿日期: 2022-12-06)

(本文编辑: 李昊阳)