

本文引用: 谭静, 常方方, 皇甫赞, 等. 外周血 C-反应蛋白、血小板与淋巴细胞比值及纤维蛋白原联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. 新乡医学院学报, 2023, 40(8): 736-739. DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.08.006.

【临床研究】

# 外周血 C-反应蛋白、血小板与淋巴细胞比值及纤维蛋白原联合检测对早期糖尿病肾病的诊断价值

谭 静<sup>1</sup>, 常方方<sup>1</sup>, 皇甫赞<sup>1</sup>, 王 曼<sup>2</sup>, 李 平<sup>1</sup>

(1. 河南医学高等专科学校临床医学院内科教研室, 河南 郑州 451191; 2. 河南省人民医院肾病科, 河南 郑州 450003)

**摘要:** **目的** 探讨血清 C-反应蛋白(CRP)、全血血小板与淋巴细胞比值(PLR)和血浆纤维蛋白原(FIB)联合检测对早期糖尿病肾病(EDN)的诊断价值。**方法** 选择 2022 年 3 月至 11 月河南省人民医院收治的 55 例 EDN 患者(EDN 组)及 55 例单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者(T2DM 组)为观察对象,并选择同期在本院体检健康者 55 例为对照组,比较 3 组受试者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR,评估血清 CRP、全血 PLR 和血浆 FIB 单独及联合检测对 EDN 的诊断价值。**结果** 3 组受试者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 比较差异均有统计学意义( $F=9.145, 6.891, 35.358, P<0.05$ )。T2DM 组和 EDN 组患者血清 CRP 水平、血浆 FIB 水平及全血 PLR 显著高于对照组( $P<0.05$ )。EDN 组患者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 显著高于 T2DM 组( $P<0.05$ )。血清 CRP、血浆 FIB、全血 PLR 单独及三者联合检测诊断 EDN 的灵敏度分别为 81.25%、43.75%、70.83%、89.58%,特异度分别为 76.13%、92.06%、86.34%、70.51%,曲线下面积分别为 0.83、0.68、0.82、0.87。**结论** EDN 患者具有较高的血清 CRP 水平、血浆 FIB 水平及全血 PLR,血清 CRP、血浆 FIB 和全血 PLR 联合检测对 EDN 具有较高的诊断价值。

**关键词:** C-反应蛋白;血小板;淋巴细胞;纤维蛋白原;糖尿病肾病;2 型糖尿病

**中图分类号:** R587.2;R692.9 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7239(2023)08-0736-04

## Diagnostic value of combined detection of C-reactive protein, whole blood platelet to lymphocyte ratio and plasma fibrinogen in peripheral blood of patients with early diabetes nephropathy

TAN Jing<sup>1</sup>, CHANG Fangfang<sup>1</sup>, HUANGFU Yun<sup>1</sup>, WANG Man<sup>2</sup>, LI Ping<sup>1</sup>

(1. Department of Internal Medicine, Clinical Medical College, Henan Medical College, Zhengzhou 451191, Henan Province, China; 2. Department of Nephrology, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 453003, Henan Province, China)

**Abstract:** **Objective** To explore the diagnostic value of serum C-reactive protein (CRP), whole blood platelet to lymphocyte (PLR) and plasma fibrinogen (FIB) in early diabetic nephropathy (EDN). **Methods** Fifty-five patients with EDN (EDN group) and 55 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) (T2DM group) admitted to Henan People's Hospital from March to November 2022 were selected as observation objects, and 55 healthy subjects were selected as the control group. The serum CRP, whole blood PLR and plasma FIB of the subjects among the three groups were compared, and the diagnostic value of serum CRP, whole blood PLR and plasma FIB alone and in combination for EDN were evaluated. **Results** There were statistically significant differences in serum CRP, plasma FIB levels and whole blood PLR of subjects among the three groups ( $F=9.145, 6.891, 35.358; P<0.05$ ). The serum CRP level, plasma FIB level and whole blood PLR of patients in the T2DM group and EDN group were significantly higher than those in the control group ( $P<0.05$ ); the serum CRP level, plasma FIB level and whole blood PLR of patients in the EDN group were significantly higher than those in the T2DM group ( $P<0.05$ ). The sensitivity of serum CRP, plasma FIB, whole blood PLR alone and in combination detection in diagnosing EDN were 81.25%, 43.75%, 70.83% and 89.58%, respectively; and the specificity was 76.13%, 92.06%, 86.34% and 70.51%, respectively;

DOI: 10.7683/xyxyxb.2023.08.006

收稿日期: 2023-05-03

基金项目: 河南省高等学校重点科研项目计划资助项目(编号: 21A320008)。

作者简介: 谭 静(1985-), 女, 河南新乡人, 硕士, 讲师, 主治医师, 主要从事肾脏纤维化研究。

通信作者: 李 平(1970-), 女, 河南洛阳人, 博士, 副教授, 主要从事肾脏免疫生物治疗研究; E-mail: 776457116@qq.com。

the area under the curve was 0.83,0.68,0.82 and 0.87, respectively. **Conclusion** EDN patients have high levels of serum CRP,plasma FIB,and whole blood PLR;the combined detection of serum CRP,plasma FIB,and whole blood PLR has high diagnostic value for EDN.

**Key words:** C-reactive protein;blood platelet;lymphocytes;fibrinogen;diabetic nephropathies;type 2 diabetes mellitus

糖尿病肾病 (diabetic nephropathy, DN) 是糖尿病最常见和最严重的并发症之一。全球糖尿病患者持续增加,预计到 2045 年将达到近 7 亿人<sup>[1]</sup>。40% 的糖尿病患者受到 DN 的影响,且 DN 与心血管疾病和终末期肾病显著相关。既往 DN 被认为是一种非炎性肾小球疾病,主要由慢性高血糖引起的代谢和血流动力学改变而导致,但目前研究证明炎症在 DN 的发生、发展过程中起重要作用<sup>[2]</sup>。因此,通过研究早期炎症指标水平的改变,进而早期诊断 DN,对减缓患者的肾功能恶化和减少不良预后至关重要。C-反应蛋白 (C-reactive protein CRP)、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 和血小板与淋巴细胞比值 (platelet to lymphocyte ratio, PLR) 对炎症发生的预测价值已在临床广泛应用,但有关 CRP、FIB 和 PLR 联合检测预测早期糖尿病肾病 (early diabetic nephropathies, EDN) 的研究尚少。本研究旨在探讨血 CRP、FIB 以及 PLR 联合检测对 EDN 患者的诊断价值,以期临床对 EDN 的早期诊疗提供参考依据。

# 1 资料与方法

## 1.1 一般资料

选择 2022 年 3 月至 11 月河南省人民医院收治的 55 例 EDN 患者 (EDN 组) 和 55 例单纯 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者 (T2DM 组) 为观察对象,并选择同期在本院体检健康者 55 例为对照组。EDN 组患者纳入标准: (1) 符合糖尿病诊断标准; (2) 尿微量白蛋白  $>30\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (3) 尿  $\alpha 1$  微球蛋白  $>12\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (4) 尿免疫球蛋白 G  $>9.6\text{ mg}\cdot\text{L}^{-1}$  或尿蛋白总量  $>0.5\text{ g}\cdot24\text{ h}^{-1}$ 。T2DM 组患者纳入标准: (1) 有糖尿病症状,任意时间血糖  $\geq 11.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (2) 空腹血糖  $\geq 7.0\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (3) 糖耐量试验 2 h 血糖  $\geq 11.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ ; (4) 至少符合上述 3 条中任意 1 条。对照组纳入标准: 空腹血糖  $<6.1\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$  或餐后 2 h 血糖  $<7.8\text{ mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。排除标准: (1) 合并急性感染性疾病; (2) 合并肝肾等重要器官衰竭; (3) 合并自身免疫性疾病患者; (4) 合并恶性肿瘤; (5) 合并与糖尿病相关的并发症; (6) 有血液系统疾病。EDN 组: 男 24 例,女 31 例; 年龄  $48\sim74(57.04\pm4.22)$  岁, 体质量指数 (body mass index, BMI)  $20.67\sim26.32(23.22\pm1.78)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。

T2DM 组: 男 25 例,女 30 例; 年龄  $49\sim76(56.56\pm3.33)$  岁, BMI  $21.52\sim25.33(23.00\pm1.61)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。对照组: 男 27 例,女 28 例; 年龄  $51\sim69(55.58\pm4.35)$  岁, BMI  $19.33\sim24.99(22.74\pm1.30)\text{ kg}\cdot\text{m}^{-2}$ 。3 组受试者的年龄、性别和 BMI 比较差异均无统计学意义 ( $P>0.05$ ), 具有可比性。本研究根据《赫尔辛基宣言》(人体医学研究伦理原则) 进行, 并经河南省人民医院伦理委员会批准。受试者均知情同意并签署研究知情同意书。患者后续的临床治疗不受本研究的影响。

## 1.2 血 CRP、FIB 和 PLR 水平检测

END 组和 T2DM 组患者于确诊后第 2 天清晨空腹状态下采集肘静脉血 6 mL, 对照组受试者于体检当天空腹状态下采集肘静脉血 6 mL, 分为 3 份, 分别用于检测血清 CRP、血浆 FIB 及全血 PLR。血浆 FIB 测定: 取静脉血 2 mL, 置于含有枸橼酸钠抗凝剂的试管中,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}\ 1\ 200\times g$  离心 15 min, 取上清液即为血浆, 放入贝克曼库尔特 AU5800 全自动生物化学分析仪 (美国 BECKMAN COULTER 公司) 进行检测。血清 CRP 检测: 取静脉血 2 mL, 置于不含添加剂的试管中, 室温静置 30~60 min,  $4\text{ }^{\circ}\text{C}\ 1\ 200\times g$  离心 20 min, 取上清液即为血清, 放入贝克曼库尔特 AU5800 全自动生物化学分析仪进行检测。全血 PLR 检测: 取静脉血 2 mL, 置于含有乙二基四乙胺二钾抗凝剂的试管中, 放入贝克曼库尔特 DxH800 血细胞分析仪 (美国 BECKMAN COULTER 公司), 测出血小板数值及淋巴细胞计数, 二者相除得出 PLR。

## 1.3 统计学处理

应用 SPSS 25.0 软件进行数据统计与分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x}\pm s$ ) 表示, 3 组间比较采用 Oneway ANOVA 方法, 2 组间比较采用  $t$  检验; 应用 MedCalc software version 19.04 (Mariakerke, Belgium) 生成炎症指标的受试者操作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 计算曲线下面积 (area under the curve, AUC)、敏感度和特异度。AUC 值决定了诊断能力: 优 ( $0.990\sim1.000$ )、良 ( $0.800\sim0.899$ )、一般 ( $0.700\sim0.799$ )、差 ( $0.600\sim0.699$ )、无鉴别能力 ( $0.500\sim0.599$ );  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组受试者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 比较

3 组受试者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 比较差异均有统计学意义 ( $F = 9.145、6.891、35.358, P < 0.05$ )。T2DM 组和 EDN 组患者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 显著高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。EDN 组患者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 显著高于 T2DM 组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结果见表 1。

表 1 3 组受试者血清 CRP、血浆 FIB 水平及全血 PLR 比较  
Tab.1 Comparison of serum CRP, whole blood PLR and plasma FIB of subjects among the three groups

组别	n	CRP/(mg · L <sup>-1</sup> )	PLR	FIB/(g · L <sup>-1</sup> )
对照组	55	1.50 ± 0.20	144.65 ± 17.13	2.60 ± 0.20
T2DM 组	55	1.52 ± 0.21 <sup>a</sup>	192.89 ± 34.35 <sup>a</sup>	2.70 ± 0.22 <sup>a</sup>
EDN 组	55	2.60 ± 2.66 <sup>ab</sup>	281.98 ± 28.13 <sup>ab</sup>	3.59 ± 0.79 <sup>ab</sup>
F		9.145	35.358	6.891
P		<0.001	<0.001	<0.001

注:与对照组比较<sup>a</sup> $P < 0.05$ ;与 T2DM 组相比较<sup>b</sup> $P < 0.05$ 。

2.2 血清 CRP、血浆 FIB 及全血 PLR 单独及联合检测对 EDN 的诊断价值

ROC 曲线分析显示,血清 CRP、血浆 FIB、全血 PLR 单独及三者联合检测诊断 EDN 的灵敏度分别为 81.25%、43.75%、70.83%、89.58%, 特异度分别为 76.13%、92.06%、86.34%、70.51%, AUC 分别为 0.83、0.68、0.82、0.87, 见图 1。

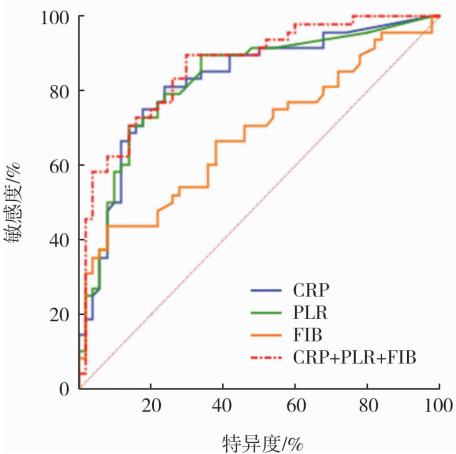


图 1 血清 CRP、血浆 FIB、全血 PLR 单独及联合检测诊断 EDN 的 ROC 曲线  
Fig.1 ROC curve of single-detection and combined detection of serum CRP, whole blood PLR and plasma FIB for diagnosis of EDN

3 讨论

T2DM 是由机体内胰岛素作用缺陷、胰岛素分

泌缺陷或二者兼具而引起。糖尿病会引起与微血管相关的肾病、视网膜病变和神经病变。DN 是糖尿病引起的肾脏微血管病变,是 T2DM 最常见的并发症。DN 是形成终末期肾脏疾病的主要原因,其发病率和病死率均较高。因此,早期诊断 DN 对于减缓肾功能恶化和减少不良预后至关重要。

CRP 是一种高度保守的急性时相炎症血浆蛋白,主要由肝细胞合成。既往研究显示,CRP 水平升高的健康人群患 T2DM 的风险更高,且血清 CRP 水平对 T2DM 具有预测价值<sup>[3]</sup>;此外,糖尿病患者的外周血 CRP 水平与内皮功能障碍相关,血清 CRP 可以预测糖尿病并发症<sup>[4]</sup>。研究显示,CRP 水平的升高与患者血管并发症发生率升高显著相关<sup>[5]</sup>。在 DN 中,CRP 通过核转录因子- $\kappa$ B 信号通路调节多种细胞促炎因子,而且高血糖还可诱导 CRP,从而加重肾脏的炎症。因此,CRP 可以作为预测 T2DM 患者 DN 的指标<sup>[6-7]</sup>。桑璐等<sup>[8]</sup>、魏永梅等<sup>[9]</sup>报道血清 hs-CRP 水平与 DN 进程及严重程度呈正相关,对预测预后具有重要的意义。本研究结果显示,EDN 组患者的血清 CRP 水平显著高于对照组和 T2DM 组,提示血清 CRP 在 EDN 患者体内显著升高,这与桑璐等<sup>[8]</sup>、魏永梅等<sup>[9]</sup>报道结果相符。

FIB 是一种大的二聚体,是一种主要由肝脏合成的急性时相反应蛋白,是形成血栓的前体物质。糖尿病患者因血糖高,导致自身血管受到损伤,从而使 FIB 升高,血浆黏度不断增加,机体高凝状态进一步加速肾小球微血管病变。有研究显示,血浆 FIB 水平在 EDN 时即显著增高,并随着肾病的加重而进一步升高,血液的高凝状态可能是 DN 的重要危险因素之一<sup>[10-11]</sup>。本研究结果显示,EDN 患者血浆 FIB 水平显著高于 T2DM 患者和健康受试者,且 T2DM 患者血浆 FIB 水平显著高于健康受试者,提示 EDN 患者处于高凝状态。

PLR 被认为是慢性肾脏疾病、肿瘤和心脏疾病的潜在标志物,PLR 可以通过全血计数计算而得出;因此,其可以作为 DN 的简易预测指标<sup>[12]</sup>。研究发现,T2DM 患者血小板活性增加,使患者进入血栓前状态,从而促进微血管病变的发生,而且血小板通过释血栓素和其他介质导致患者的炎症加重<sup>[13]</sup>。因为机体处于炎症状态时炎症介质分泌增加,从而抑制机体免疫功能,导致淋巴细胞减少,所以在肾脏处于炎症状态时,患者的外周血 PLR 逐渐增高。作为炎症反应的新型标志物,PLR 已被证实是 T2DM 及其相关并发症预测的重要影响因素<sup>[14]</sup>。有研究显示,PLR 在机体发生炎症时变化明显,EDN 患者与 T2DM 患者相比 PLR 水平明显升高<sup>[15]</sup>。本研究中,

END 患者全血 PLR 显著高于 T2DM 患者和健康受试者,且 T2DM 患者全血 PLR 显著高于健康受试者,提示 EDN 患者处于炎症状态。

此外,本研究 ROC 曲线分析结果显示,血清 CRP、血浆 FIB、全血 PLR 单独及联合检测诊断 EDN 的灵敏度分别 81. 25%、43. 75%、70. 83%、89. 58%, 特异度分别为 76. 13%、92. 06%、86. 34%、70. 51%, AUC 分别为 0. 83、0. 68、0. 82、0. 87,提示血清 CRP、血浆 FIB 及全血 PLR 单独检测及三者联合检测对 EDN 均有一定诊断价值。但血清 CRP 的特异度为 76. 13%,排除非 EDN 患者的能力较差;血浆 FIB 的灵敏度为 43. 75%,全血 PLR 的灵敏度为 70. 83%,其检验出 EDN 患者的能力较差;三者联合检测诊断 EDN 的 AUC 为 0. 87,灵敏度为 89. 58%,对于 EDN 具有较高的诊断价值,可为临床 EDN 早期诊疗提供依据。

4 结论

EDN 患者血清 CRP、血浆 FIB 水平和全血 PLR 较 T2DM 患者和健康受试者显著升高,血清 CRP、血浆 FIB 和全血 PLR 联合检测对 EDN 的诊断具有较高的价值。血清 CRP、血浆 FIB 水平和全血 PLR 检测方便、可重复性强,且医疗费用低,但 EDN 病情多变,临床工作中仅以血清 CRP、血浆 FIB 和全血 PLR 联合检测仍不能准确诊断 EDN,故临床医生需要根据其他检查综合分析进行诊断。另外,本研究也存在一定的局限性,如患者数量较少,未来还需要做更大规模的前瞻性研究来评估血清 CRP、血浆 FIB 和全血 PLR 联合检测在诊断 EDN 方面的价值。

参考文献:

[1] CHO N H, SHAW J E, KARURANGA S, et al. IDF diabetes atlas: global estimates of diabetes prevalence for 2017 and projections for 2045[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 271-281.

[2] TANG S C W, YIU W H. Innate immunity in diabetic kidney disease[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2020, 16(4): 206-222.

[3] WANG X, BAO W, LIU J, et al. Inflammatory markers and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(1): 166-175.

[4] CHUENG SAMARN S, RATTANAMONGKOLGUL S, SITTITHUMCHAREE G, et al. Association of serum high-sensitivity C-reactive protein with metabolic control and diabetic chronic vascular complications in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2017, 11(2): 103-108.

[5] BONCLER M, WU Y, WATALA C. The multiple faces of C-reactive protein-physiological and pathophysiological implications in

cardiovascular disease[J]. *Molecules*, 2019, 24(11): 2062-2080.

[6] HANRIOT D, BELLO G, ROPARS A, et al. C-reactive protein induces pro- and anti-inflammatory effects, including activation of the liver X receptor alpha, on human monocytes[J]. *Thromb Haemost*, 2008, 99(3): 558-569.

[7] LIU Q, JIANG C Y, CHEN B X, et al. The association between high-sensitivity C-reactive protein concentration and diabetic nephropathy: a meta-analysis[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(23): 4558-4568.

[8] 桑璐, 张思楠, 张阳, 等. 超敏 C 反应蛋白、尿微量白蛋白及全血糖化血红蛋白联合检测在早期糖尿病肾病中的应用价值[J]. *糖尿病新世界杂志*, 2023, 26(3): 30-34.

SANG L, ZHANG S N, ZHANG Y, et al. Value of combined ultra-sensitive C-reactive protein, urinary microalbumin and alloglycosylated hemoglobin in early diabetic nephropathy[J]. *Diab New World*, 2023, 26(3): 30-34.

[9] 魏永梅, 张玉婷. 尿糖、尿微量白蛋白、血清超敏 C 反应蛋白与糖尿病肾病严重程度的相关性分析[J]. *中国实用医药杂志*, 2023, 18(5): 58-61.

WEI Y M, ZHANG Y T. Correlation analysis of urinary glucose, urinary albumin, serum high-sensitivity C-reactive protein and severity of diabetic nephropathy[J]. *China Prac Med*, 2023, 18(5): 58-61.

[10] 王滋华. 血浆 D-二聚体和纤维蛋白原检测在 2 型糖尿病肾病患者中的临床应用[J]. *临床检验杂志*, 2020, 9(2): 113-114.

WANG Z H. Clinical application of detection of plasma D-dimer and fibrinogen in patients with type 2 diabetic nephropathy[J]. *Clin Lab J*, 2020, 9(2): 113-114.

[11] 王荔敏, 张若, 李春梦, 等. 胱抑素 C、D-二聚体和纤维蛋白原对早期糖尿病肾病的诊断价值[J]. *临床医学研究与实践杂志*, 2022, 7(3): 8-10.

WANG L M, ZHANG R, LI C M, et al. Diagnostic value of cystatin C, D-dimer and fibrinogen in the diagnosis of early diabetic nephropathy[J]. *Clin Res Pract*, 2022, 7(3): 8-10.

[12] ONALAN E, GOZEL N, DONDER E. Can hematological parameters in type 2 diabetes predict microvascular complication development?[J]. *Pak J Med Sci*, 2019, 35(6): 1511-1515.

[13] BALTA S, DEMIRKOL S, KUCUK U. The platelet lymphocyte ratio may be useful inflammatory indicator in clinical practice[J]. *Hemodial Int*, 2013, 17(4): 668-669.

[14] WADA H, DOHI T, MIYAUCHI K, et al. Pre-procedural neutrophil-to-lymphocyte ratio and long-term cardiac outcomes after percutaneous coronary intervention for stable coronary artery disease[J]. *Atherosclerosis*, 2017, 265: 35-40.

[15] 冯然, 刘静, 芹钱, 等. 中性粒细胞与淋巴细胞比值和血小板与淋巴细胞比值对早期糖尿病肾病的影响及羧苯磺酸钙早期干预效果[J]. *临床内科杂志*, 2022, 39(8): 547-549.

FENG R, LIU J, QIN Q, et al. Effect of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte on early diabetic nephropathy and early intervention effect of calcium oxybenzoate[J]. *J Clin Intern Med*, 2022, 39(8): 547-549.

( 本文编辑:李胜利)