

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2019.20.033

糖尿病肾病患者微炎症状态与营养状况及免疫功能的相关性分析 *

曾夙莉 李华桦[△] 梁峰翎 周 艳 莫炯灵

(湖南省人民医院马王堆院区老年三科 湖南 长沙 410016)

摘要 目的:探讨糖尿病肾病(DN)患者微炎症状态与营养状况及免疫功能的关系。**方法:**选取2015年6月~2018年6月期间我院收治的DN患者90例作为观察组,依据尿微量白蛋白排泄率(UAER)水平将其分为A组(正常白蛋白尿,UAER<20 μg/min,n=28)、B组(微量白蛋白尿,UAER20~200 μg/min,n=29)、C组(蛋白尿,UAER>200 μg/min,n=33),另选取同期来我院行健康体检的志愿者40例作为对照组,检测所有研究对象微炎症、营养状况、免疫功能等相关指标并比较,采用Pearson相关性分析微炎症状态指标与营养状况指标及免疫功能指标的相关性。**结果:**观察组C反应蛋白(CRP)、白介素-6(IL-6)、免疫球蛋白A(IgA)、免疫球蛋白M(IgM)均高于对照组($P<0.05$),观察组白蛋白(Alb)、血红蛋白(Hb)、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、免疫球蛋白G(IgG)均低于对照组($P<0.05$)。B组、C组CRP、IL-6、IgA、IgM均高于A组,且C组高于B组($P<0.05$),B组、C组Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均低于A组,且C组低于B组($P<0.05$),三组IgG比较差异无统计学意义($P>0.05$)。经Pearson相关性分析显示,CRP、IL-6与Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关($P<0.05$),与IgA、IgM呈正相关($P<0.05$),与IgG不相关($P>0.05$)。**结论:**DN患者存在不同程度的微炎症、免疫功能下降以及营养不良状况,通过控制或消除促炎因子,提高机体免疫功能,改善机体营养状况,可能对延缓DN的病情发展具有一定的临床意义。

关键词:糖尿病肾病;微炎症;营养状况;免疫功能;相关性**中图分类号:**R587.2 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2019)20-3947-04

Analysis of Correlation between Microinflammation and Nutritional Status and Immune Function in Patients with Diabetic Nephropathy*

ZENG Su-li, LI Hua-hua[△], LIANG Feng-ling, ZHOU Yan, MO Jiong-ling

(Third Department of Geriatric, Mawangdui Branch of Hunan Provincial People's Hospital, Changsha, Hunan, 410016, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the relationship between microinflammation, nutritional status and immune function in patients with diabetic nephropathy (DN). **Methods:** 90 DN patients who were admitted to our hospital from June 2015 to June 2018 were selected as observation group. They were divided group A (normal albuminuria, UAER<20 μg/min, n=28), group B (microalbuminuria, UAER 20-200 μg/min, n=29), group C (proteinuria, UAER>200 μg/min, n=33) according to the level of urinary microalbumin excretion rate (UAER). Another 40 volunteers who came to our hospital for health examination during the same period were selected as the control group. The microinflammation, nutritional status and immune function and other related indicators were detected and compared in all subjects. Pearson correlation was used to analyze the correlation between microinflammation and nutritional status and immune function. **Results:** The levels of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6), immunoglobulin A (IgA) and immunoglobulin M (IgM) in the observation group were higher than those in the control group ($P<0.05$). The albumin (Alb), hemoglobin (Hb), CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺, immunoglobulin G (IgG) in the observation group were lower than those in the control group ($P<0.05$). The CRP, IL-6, IgA and IgM in group B and group C were higher than those in group A, and those in group C were higher than those in group B ($P<0.05$). The Alb, Hb, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ in group B and group C were lower than those in group A, and those in group C were lower than those in group B ($P<0.05$). There was no significant difference in IgG among the three groups ($P>0.05$). Pearson correlation analysis showed that CRP and IL-6 were negatively correlated with Alb, Hb, CD3⁺, CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ ($P<0.05$), they were positively correlated with IgA and IgM ($P <0.05$), but they were not correlated with IgG ($P >0.05$). **Conclusion:** The patients with DN have different degrees of microinflammation, immune function decline and malnutrition. It may have certain clinical significance to delay the development of DN by controlling or eliminating proinflammatory factors, improving immune function and nutritional status.

Key words: Diabetic nephropathy; Microinflammation; Nutritional status; Immune function; Correlation**Chinese Library Classification(CLC): R587.2 Document code: A****Article ID:** 1673-6273(2019)20-3947-04

* 基金项目:湖南省科技厅科技基金资助项目(20150034)

作者简介:曾夙莉(1983-),女,本科,主治医师,研究方向:肾内科,E-mail: drzeng123@126.com

△ 通讯作者:李华桦(1982-),男,硕士,副主任医师,研究方向:内分泌科,E-mail: tonya4@126.com

(收稿日期:2019-02-26 接受日期:2019-03-22)

前言

糖尿病肾病(Diabetic nephropathy, DN)是糖尿病常见的并发症之一,可逐渐发展至慢性肾功能衰竭、终末期肾脏病,同时由于该类患者存在极其复杂的代谢紊乱,往往比其他肾脏疾病的治疗更加棘手,目前已成为终末期肾脏病的第二位原因,仅次于各种肾小球肾炎^[1-3]。流行病学调查研究显示^[4],目前我国糖尿病的发病率已达9.7%,而DN则占其中的20%~40%,给我国人民的生命安全带来严重威胁。目前临床有关DN的发病机制尚不十分清楚,普遍认为糖尿病发展过程中,炎症因子与免疫系统、氧化应激、内分泌紊乱、脂肪代谢异常等因素相互作用,最终引发DN^[5-7]。此外, DN患者均存在着不同程度的营养不良,而机体微炎症与营养不良可能存在一定关系^[8]。鉴于此,本研究通过探讨DN患者微炎症状态与营养状况及免疫功能的相关性,以为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2015年6月~2018年6月期间我院收治的DN患者90例作为观察组。纳入标准:(1)均符合美国糖尿病协会2009年制定的糖尿病诊疗指南中有关DN的相关标准^[9];(2)尿蛋白定量0.3g/24h~1.0g/24h;(3)血糖控制基本正常者;(4)患者及其家属知情本次研究并已签署同意书。排除标准:(1)合并心脑肝等脏器功能障碍者;(2)合并急性损伤、感染、风湿等炎症性疾病者;(3)合并血液系统疾病者;(4)合并外伤性感染者。其中观察组依据尿微量白蛋白排泄率(Urine albuminexcretion ratio, UAER)水平将其分为A组(正常白蛋白尿,UAER<20 μg/min,n=28)、B组(微量白蛋白尿,UAER为20~200 μg/min,n=29)、C组(蛋白尿,UAER>200 μg/min,n=33),其中A组男15例,女13例,年龄51~72岁,平均(63.56±3.89)岁;病程2~7年,平均(4.31±0.64)年;B组男15例,女14例,年龄52~74岁,平均(63.21±4.36)岁;病程2~8年,平均(4.39±0.73)年;C组男17

例,女16例,年龄50~74岁,平均(64.09±4.28)岁;病程2~9年,平均(4.35±0.82)年。另选取同期来我院行健康体检的志愿者40例纳为对照组,对照组男21例,女19例,年龄51~75岁,平均(64.18±5.27)岁。四组研究对象男女比例、年龄比较差异无统计学意义($P>0.05$),提示组间可比。

1.2 检测方法

采集对照组体检时、DN患者入院后清晨空腹静脉血,分为A、B、C三管,其中A管经2900 r/min离心12 min,离心半径10 cm,分离血清,置于-30℃冰箱中待测。采用酶联免疫吸附法检测微炎症指标:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、白介素-6(Interleukin-6, IL-6),试剂盒购自武汉华美生物科技有限公司;B管采用国强生公司生产的Vitros 350型全自动生化分析仪检测营养状况指标:白蛋白(Albumin, Alb)、血红蛋白(Hemoglobin, Hb)以及体液免疫指标免疫球蛋白G(Immunoglobulin G, IgG)、免疫球蛋白A(Immunoglobulin A, IgA)、免疫球蛋白M(Immunoglobulin M, IgM);C管采用美国BD公司生产流式细胞仪及配套试剂检测细胞免疫指标:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺,并计算CD4⁺/CD8⁺,所有操作均严格按照试剂盒说明书进行。

1.3 统计学方法

采用SPSS 21.0进行数据处理,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,两组比较采用t检验,多组比较采用F检验。计数资料以[n(%)]表示,采用 χ^2 检验,采用Pearson相关性分析微炎症状态指标与营养状况指标及免疫功能指标的相关性。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 DN患者和健康体检者相关指标比较

观察组CRP、IL-6、IgA、IgM均高于对照组($P<0.05$),观察组Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG均低于对照组($P<0.05$),详见表1。

表1 两组微炎症状态指标、营养状况指标及免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of microinflammatory status indicators, nutritional status indicators and immune function indicators between two groups($\bar{x} \pm s$)

Groups	CRP (mg/mL)	IL-6 (ng/mL)	Alb(g/L)	Hb (g/L)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
Control group (n=40)	0.74±0.16	18.13±4.52	38.79±6.87	99.21±12.64	76.01±10.81	43.86±5.13	1.79±2.21	16.86±2.21	1.48±0.29	1.41±0.38
Observation group (n=90)	5.05±1.14	32.19±5.63	25.08±6.93	81.09±11.46	71.07±9.74	36.99±6.14	1.39±3.15	14.34±3.15	1.89±0.43	2.08±0.61
t	23.757	13.917	10.438	8.059	2.579	6.179	10.309	4.579	5.495	6.408
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.011	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 不同UAER水平的DN患者相关指标比较

B组、C组CRP、IL-6、IgA、IgM均高于A组,且C组高于B组($P<0.05$),B组、C组Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺均低于A组,且C组低于B组($P<0.05$),三组IgG比较差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 微炎症状态指标与营养状况指标及免疫功能指标的相关性分析

经Pearson相关性分析显示,CRP、IL-6与Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺呈负相关($P<0.05$),与IgA、IgM呈正相关($P<0.05$),与IgG无显著相关($P>0.05$),详见表3。

表 2 不同 UAER 水平的 DN 患者微炎症状态指标、营养状况指标及免疫功能指标比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of microinflammatory status indicators, nutritional status indicators and immune function indicators in DN patients with different UAER levels($\bar{x} \pm s$)

Groups	UAER levels($\bar{x} \pm s$)									
	CRP (mg/mL)	IL-6 (ng/mL)	Alb (g/L)	Hb (g/L)	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺	IgG (g/L)	IgA (g/L)	IgM (g/L)
Group A (n=28)	4.13± 0.89	24.82± 2.35	31.94± 6.21	89.16± 10.74	75.58± 6.78	41.80± 6.55	1.64± 0.33 2.71	14.92± 2.71	1.71± 0.36 1.86± 0.41*	1.75± 0.63 1.96± 0.74*
		5.05± 0.96*	31.28± 2.44*	25.05± 7.09*	83.23± 8.89*	71.18± 7.01*		1.41± 0.42*	14.11± 2.37	
Group C (n=33)	5.83± 1.33**	39.24± 2.66**	19.28± 6.23**	72.35± 12.73**	67.14± 8.13**	32.24± 9.42**	1.18± 0.38**	14.04± 1.54	2.08± 0.55**	2.47± 0.83**
		F	18.346	25.521	28.615	18.525		10.657	11.178	
P	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000		0.000	0.251	0.008	0.001

Note: compared with group A, *P<0.05; compared with group B, **P<0.05.

表 3 微炎症状态指标与营养状况指标、免疫功能指标的相关性分析

Table 3 Correlation analysis of microinflammation status indicators with nutritional status indicators and immune function indicators

Project	CRP		IL-6	
	r	P	r	P
Alb	-0.551	0.022	-0.601	0.020
Hb	-0.732	0.006	-0.701	0.009
CD3 ⁺	-0.628	0.013	-0.683	0.011
CD4 ⁺	-0.603	0.018	-0.657	0.013
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	-0.477	0.030	-0.513	0.034
IgG	0.317	0.263	0.431	0.067
IgA	0.625	0.014	0.573	0.023
IgM	0.687	0.010	0.624	0.015

3 讨论

DN 是糖尿病主要微血管病变之一,随着糖尿病发病率的不断提高,发生 DN 的总人数也在不断增长^[10,11],故加强糖尿病的早期防治具有重要的临床意义。DN 发病机制十分复杂,近年来不少研究认为炎症因子在 DN 的病情发展中发挥重要作用,既往研究认为炎症因子水平紊乱是引起血管内皮细胞功能紊乱的重要诱因,长期高血糖可增加血管内皮通透性,引发血管内皮功能障碍,使得相关炎症因子水平分泌紊乱,加重其损伤,最终导致肾小管滤过功能受损^[12-14]。微炎症是指某些炎症标志物血液含量升高的程度较小,主要体现为细胞因子活化及反应蛋白急性变化等^[15,16]。当前已经将 IL-6、CRP 作为微炎症状态的敏感指标,不少实验已经证实了 DN 患者长期处于微炎症状态^[17,18]。在 DN 患者的病情进展中,微炎症状态易使患者发生营养不良症状,而营养不良可导致机体免疫功能下降,进一步加重微炎症状态^[19,20]。

本次研究结果表明,观察组 CRP、IL-6、IgA、IgM 均高于对照组,观察组 Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺、IgG 均低于对照组。可见 DN 患者体内存在微炎症,且伴有免疫功能低下、营养不良等症状。CRP 是机体非特异性炎症标志物,其水平的升高可预示着血管的损伤程度^[21],IL-6 主要由巨噬细胞产生,可趋

化、激活中性粒细胞、T 细胞等聚集至炎症部位,加重血管内皮损伤^[22]。Alb 为人体内重要营养物质,具有运输和维持血浆胶体渗透压恒定的生理效果^[23],Hb 是负责运载氧的重要蛋白质,广泛存在于红细胞中^[24],当 Alb、Hb 水平下降可提示机体处于营养不良状态。CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 可反应机体细胞免疫功能,IgG、IgA、IgM 则可反映机体体液免疫功能^[25]。我们分析,微炎症主要通过以下几点影响 DN 患者营养状况及免疫功能:微炎症导致蛋白质代谢增加,致使出现蛋白质营养不良,引发低蛋白血症;微炎症可抑制下丘脑食欲中枢,并合成瘦素,同时还可抑制胃酸分泌、肠蠕动;微炎症易造成机体感染,引起蛋白质-能量营养不良,上述持续的营养不良导致机体免疫力低下,引起恶性循环,加重机体微炎症状态^[26-28]。同时本研究也表明,随着 DN 病情严重程度的增加,CRP、IL-6、IgA、IgM 持续升高,而 Alb、Hb、CD3⁺、CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 持续下降,可见炎症因子、免疫功能以及营养状况在 DN 的病情发展过程中可能起重要作用。刘丽等人^[29]研究表明,在糖尿病特殊环境下,自身免疫和微炎症可能相互作用共同参与了 DN 的发生和发展。王力等学者^[30]亦证实,微炎症指标与营养指标在糖尿病肾病发生过程中有相关性。本文亦表明 CRP、IL-6 与营养不良指标、部分免疫指标存在相关性,通过改善自身免疫状态、营养不良和消除微炎症因素对延缓糖尿病肾病的疾病进展具有一定意义。

综上所述,微炎症、免疫功能以及营养状况与 DN 的病情发展关系密切,且微炎症与患者的免疫功能以及营养状况亦存在一定的相关性,临床可考虑将控制或消除促炎因子,提高机体免疫功能,改善机体营养状况等作为下一步治疗 DN 的方向。

参考文献(References)

- [1] Ali Z, Kusrini I, Shahab A, et al. Association between A1166C Polymorphism of the Angiotensin II Type-1 Receptor Gene and Type-2 Diabetic Nephropathy in an Indonesian Malay Population[J]. *Acta Med Indones*, 2018, 50(4): 314-319
- [2] Liu B, Miao J, Peng M, et al. Effect of 3:7 ratio of Astragalus total saponins and Curcumin on the diabetic nephropathy rats model [J]. *Saudi J Biol Sci*, 2019, 26(1): 188-194
- [3] Pini A, Verta R, Grange C, et al. Histamine and diabetic nephropathy: an up-to-date overview[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(1): 41-54
- [4] 陈关芬, 辛丽芹. 糖尿病肾病与合并糖尿病的非糖尿病肾病患者临床特征及预后比较[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 59-61
- [5] Zhou Y, Qi C, Li S, et al. Diabetic Nephropathy Can Be Treated with Calcium Dobesilate by Alleviating the ChronicInflammatory State and Improving Endothelial Cell Function [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 51(3): 1119-1133
- [6] Sun J, Liu C. Correlation of vascular endothelial function and coagulation factors with renal function andinflammatory factors in patients with diabetic nephropathy [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(5): 4167-4171
- [7] Li Y, Liu J, Liao G, et al. Early intervention with mesenchymal stem cells prevents nephropathy in diabetic rats by ameliorating the inflammatory microenvironment [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(5): 2629-2639
- [8] 王鸿, 马志红, 田俊萍, 等. 糖尿病肾病腹膜透析患者的营养状况和相关因素[J]. 中国医药导报, 2016, 13(31): 77-80
- [9] 谢锦桃, 刘军, 周盛鹏, 等. 美国糖尿病协会 2009 糖尿病诊疗指南解读[J]. 中国全科医学, 2009, 12(14): 1255-1257
- [10] Chen Y, Liang Y, Hu T, et al. Endogenous Nampt upregulation is associated with diabetic nephropathy inflammatory-fibrosis through the NF-κB p65 and Sirt1 pathway; NMN alleviates diabetic nephropathy inflammatory-fibrosis by inhibiting endogenous Nampt [J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(5): 4181-4193
- [11] Flyvbjerg A. The role of the complement system in diabetic nephropathy[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2017, 13(5): 311-318
- [12] Mao JY, Sun JT, Yang K, et al. Serum amyloid A enrichment impairs the anti-inflammatory ability of HDL from diabetic nephropathy patients[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(10): 1538-1543
- [13] 马志宏, 胡文博, 贾顺莲, 等. 高通量与低通量血液透析对糖尿病肾病透析患者氧化应激、细胞免疫功能和微炎症状态的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(30): 5963-5966
- [14] Ma X, An L, Wang Q. Changes in Serum Nampt Levels and Its Significances in Diabetic Nephropathy Patients-The Potential Role of Nampt in T2DM with Diabetic Nephropathy [J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2017, 17(2): 114-124
- [15] 刘晓斌, 王凉, 刘斌, 等. 高通量血液透析对老年糖尿病肾病患者胰岛素抵抗及微炎症状态的影响[J]. 中华老年医学杂志, 2014, 33(2): 159-162
- [16] Aghadavod E, Khodadadi S, Baradaran A, et al. Role of Oxidative Stress and Inflammatory Factors in Diabetic Kidney Disease[J]. *Iran J Kidney Dis*, 2016, 10(6): 337-343
- [17] 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
- [18] 刘丽, 张会芬, 杨宏秀, 等. 糖尿病肾病患者自身抗体指标、微炎症指标与肾功能的关系[J]. 广东医学, 2018, 39(15): 2332-2335
- [19] Guo H, Pan C, Chang B, et al. Triptolide Improves Diabetic Nephropathy by Regulating Th Cell Balance and Macrophage Infiltration in Rat Models of Diabetic Nephropathy [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(6): 389-398
- [20] Karadag S, Sakci E, Uzun S, et al. The correlation of inflammatory markers and plasma vaspin levels in patients with diabetic nephropathy[J]. *Ren Fail*, 2016, 38(7): 1044-1049
- [21] Sun P, Lu L, Chen J, et al. AMPK α , hs-CRP and Fc γ R in diabetic nephropathy and drug intervention [J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15(6): 4659-4664
- [22] Liao D, Liu YQ, Xiong LY, et al. Renoprotective effect of atorvastatin on STZ-diabetic rats through inhibiting inflammatory factorsexpression in diabetic rat [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2016, 20(9): 1888-1893
- [23] Fernández-Juárez G, Villacorta Perez J, Luño Fernández JL, et al. High levels of circulating TNFR1 increase the risk of all-cause mortality and progression of renal disease in type 2 diabetic nephropathy[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2017, 22(5): 354-360
- [24] Zheng T, Liu Y, Qin S, et al. Increased plasma dipeptidyl peptidase-4 activities are associated with high prevalence of diabetic nephropathy in Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes: A cross-sectional study[J]. *Diab Vasc Dis Res*, 2016, 13(2): 127-136
- [25] Tesch GH. Diabetic nephropathy - is this an immune disorder[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2017, 131(16): 2183-2199
- [26] Cordaro M, Impellizzeri D, Bruschetta G, et al. A novel protective formulation of Palmitoylethanolamide in experimental model of contrast agent induced nephropathy [J]. *Toxicol Lett*, 2016, 240(1): 10-21
- [27] 杨静, 蒋文勇, 于黔, 等. 高通量血液透析对糖尿病肾病维持性血液透析患者氧化应激和微炎症状态的影响[J]. 广东医学, 2016, 37(18): 2784-2786
- [28] Wang G, Zhuo Z, Yang B, et al. Enhanced Homing Ability and Retention of Bone Marrow Stromal Cells to Diabetic Nephropathy by Microbubble-Mediated Diagnostic Ultrasound Irradiation [J]. *Ultrasound Med Biol*, 2015, 41(11): 2977-2989
- [29] 刘丽, 张会芬, 杨宏秀, 等. 糖尿病肾病患者自身抗体指标、微炎症指标与肾功能的关系[J]. 广东医学, 2018, 39(15): 2332-2335
- [30] 王力. 糖尿病肾病患者微炎症状态与营养不良的相关性研究[J]. 内科急危重症杂志, 2018, 24(3): 223-225, 258