

【DOI】 10.3969/j.issn.1671-6450.2024.09.013

论著·临床

血清 IL-19、VASH-1、NLR 在 2 型糖尿病肾病中的水平及临床意义

颜建军, 李丽萍, 胡杨, 程木子, 程玲, 张文静, 张楠, 张丽莎



基金项目: 2022 年度河北省医学科学研究课题计划(20220486)

作者单位: 056002 河北省邯郸市第一医院内分泌一科

通信作者: 颜建军, E-mail: yanzhen9991@163.com

【摘要】目的 探讨血清白介素 19(IL-19)、血管生成抑制蛋白 1(VASH-1)、中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)在 2 型糖尿病肾病(T2DN)中的水平及意义。**方法** 选取 2020 年 12 月—2022 年 12 月在邯郸市第一医院内分泌一科治疗的 T2DN 患者 100 例作为 T2DN 组,同时收集单纯 2 型糖尿病(T2DM)患者 100 例作为 T2DM 组,比较 2 组血清 IL-19、VASH-1、NLR 水平,并分析血清 IL-19、VASH-1、NLR 对 T2DN 的预测价值。**结果** T2DN 组血清 IL-19、VASH-1、NLR 明显高于 T2DM 组($t/P=8.374/<0.001$ 、 $8.277/<0.001$ 、 $8.762/<0.001$)。经二元 Logistic 回归分析,IL-19、VASH-1、NLR 升高是发生 T2DN 的危险因素[$OR(95\%CI)=1.120(1.037\sim 1.210)$ 、 $1.006(1.001\sim 1.012)$ 、 $2.586(1.165\sim 5.740)$, $P<0.05$]。受试者工作特征(ROC)曲线分析显示,IL-19、VASH-1、NLR 及三者联合预测 T2DN 的曲线下面积(AUC)分别为 0.807、0.799、0.822、0.854,约登指数分别为 0.520、0.490、0.550、0.740,IL-19 在最佳截断值对应的敏感度、特异度分别为 0.940、0.580,VASH-1 为 0.660、0.830,NLR 为 0.920、0.630,三者联合为 0.860、0.880。**结论** T2DN 患者血清 IL-19、VASH-1、NLR 水平升高,且血清 IL-19、VASH-1、NLR 三者联合对 T2DN 具有较高的预测价值。

【关键词】 2 型糖尿病肾病;白介素 19;血管生成抑制蛋白 1;中性粒细胞与淋巴细胞比值;诊断价值**【中图分类号】** R587.2 **【文献标识码】** A

The levels and clinical significance of serum IL-19, VASH-1 and NLR in type 2 diabetic nephropathy Yan Jianjun, Li Liping, Hu Yang, Cheng Muzi, Cheng Ling, Zhang Wenjing, Zhang Nan, Zhang Lisha. Department of Endocrinology, Handan First Hospital, Hebei Province, Handan 056002, China

Funding program: Hebei Medical Science Research Project 2022(20220486)

Corresponding author: Yan Jianjun, E-mail: yanzhen9991@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the levels and significance of serum interleukin 19(IL-19), vasohibin-1 (VASH-1), neutrophil-to-lymphocyte ratio(NLR) in type 2 diabetic nephropathy(T2DN). **Methods** 100 patients with T2DN who were treated in our hospital from December 2020 to December 2022 were selected as the T2DN group, and 100 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) alone were collected as the T2DM group. The levels of serum IL-19, VASH-1, and NLR were compared among the two groups, and the predictive value of serum IL-19, VASH-1, and NLR for DN was analyzed. **Results** The serum levels of IL-19, VASH-1, and NLR in the T2DN group were significantly higher than those in the T2DM group ($t/P=8.347/<0.001$, $8.277/<0.001$, $8.762/<0.001$). According to binary Logistic regression analysis, high IL-19, VASH-1, and NLR are risk factors for T2DN [$OR(95\%CI)=1.120(1.037-1.210)$, $1.006(1.001-1.012)$, $2.586(1.165-5.740)$, $P<0.05$]. Receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that, The area under the curve (AUC) of serum IL-19, VASH-1, NLR and their combined prediction of T2DN were 0.807, 0.799, 0.822, 0.854, respectively. The Yoden indices were 0.520, 0.490, 0.550, 0.740. The sensitivity and specificity corresponding to the optimal critical values of IL-19 was 0.940 and 0.580, VASH-1 was 0.660 and 0.830, and NLR was 0.920 and 0.630, respectively. The combined sensitivity and specificity of the three methods was 0.860 and 0.880. **Conclusion** The serum IL-19, VASH-1, and NLR of T2DN patients are increased, and the combination of serum IL-19, VASH-1, and NLR has high predictive value for T2DN.

【Key words】 Type 2 diabetic nephropathy; Interleukin-19; Vasohibin-1; Neutrophil lymphocyte ratio; Diagnostic value

2 型糖尿病肾病 (type 2 diabetic nephropathy, T2DN) 是 2 型糖尿病 (type 2 diabetes mellitus, T2DM) 患者最常见的并发症之一,其发病率在 T2DM 患者中相对较高^[1]。据研究表明,T2DN 的发病率为 30% ~ 40%^[2]。T2DN 可能会导致多种并发症,包括高血压、贫血、脂代谢紊乱、严重肾衰竭等。T2DN 的预后取决于许多因素,如早期诊断和治疗、良好的血糖和血压控制、保持合理的饮食和生活方式等^[3]。如果得到有效的治疗和管理,大部分患者可以控制疾病的进展,减缓肾损伤的程度,维持一定的肾功能,从而保证较好的生活质量^[4]。目前,T2DN 的诊断主要依靠尿蛋白定量、肾小球滤过率和肾脏组织学检查等手段^[5]。随着医学技术的发展,现在有许多非侵入性的方法可以直接评估肾小球滤过率和肾脏微循环,如血清肌酐 (serum creatinine, SCr)、尿肌酐 (urine creatinine, USr) 和尿素氮 (blood urea nitrogen, BUN)、血清肌酐清除率 (creatinine clearance rate, CCR)、尿液中微量白蛋白和尿肌酐比值等指标^[6]。此外,还可以应用尿蛋白定量、血浆和尿液中肾小球滤过率相关因子、血压和心血管系统功能状况等多种因素结合,进行综合评估^[7]。近年来,越来越多的研究表明,炎性反应在 DN 的发生和发展中起着重要作用。白介素 19 (interleukin-19, IL-19) 是一种趋化因子,参与机体的免疫调节和炎症反应等过程;血管生成抑制蛋白 1 (vasohibin-1, VASH-1) 是一种由内皮细胞生长抑制因子诱导的血管抑制素,可以通过抑制血管新生、改善内皮功能等多种途径发挥保护肾脏的作用;中性粒细胞/淋巴细胞比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio, NLR) 是一个反映机体免疫状态和炎症反应程度的指标,它通常被用来评估 T2DM 等慢性疾病的预后。本研究旨在探讨 IL-19、VASH-1 和 NLR 在 T2DN 中的水平及临床意义。通过对比分析糖尿病非肾病患者和 T2DN 患者血清中 IL-19、VASH-1 和 NLR 的水平,以期为 DN 的早期诊断和干预提供新的思路和方法,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2020 年 12 月—2022 年 12 月在邯郸市第一医院内分泌一科治疗的 T2DN 患者 100 例作为 T2DN 组,同时收集单纯 T2DM 患者 100 例作为 T2DM 组,2 组基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经医院伦理委员会批准 (HDYY-LL-KY2020-K08),入选者或家属知情同意并签署知情同意书。

1.2 病例选择标准 纳入标准:(1) T2DM 诊断均符合《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)》^[8] 的诊断

标准;(2) T2DN 诊断均符合《中国糖尿病肾脏病防治指南 (2021 年版)》^[9] 的诊断标准;(3) 年龄 18 ~ 75 岁。排除标准:(1) 合并感染;(2) 原发性肾功能不全;(3) 近 6 个月有不稳定性心绞痛、严重心律失常、心肌梗死、脑出血等心脑血管病变病史;(4) 未能稳定控制的高血压 (定义为:收缩压 ≥ 160 mmHg 和/或舒张压 ≥ 100 mmHg);(5) 1 型糖尿病;(6) 1 个月内服用免疫调节剂;(7) 合并炎性肠病等肠道疾病;(8) 合并甲状腺功能异常;(9) 合并其他重大疾病。

表 1 2 组基线资料比较

Tab. 1 Comparison of general datas between two groups

项 目	T2DM 组 (n = 100)	T2DN 组 (n = 100)	t/χ^2 值	P 值	
性别 [例 (%)]	男	56 (56.0)	54 (54.0)	0.081	0.776
	女	44 (44.0)	46 (46.0)		
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	62.23 \pm 8.66	61.68 \pm 9.15	0.437	0.663	
BMI ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	26.21 \pm 3.39	26.51 \pm 3.15	0.648	0.518	

1.3 观察指标与方法

1.3.1 血清 IL-19、VASH-1 水平检测:所有检查对象均于前一天晚上禁食 12 h 后,于次日清晨空腹采集静脉血 5 ml 置于不含抗凝剂的真空采血管中,3 000 r/min 离心 10 min,取上清采用酶联免疫吸附试验测量血清 IL-19、VASH-1 水平。

1.3.2 NLR 测算:上述血清检测血常规,根据血常规中性粒细胞、淋巴细胞,计算 NLR。

1.4 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件进行数据分析。计数资料用频数或率 (%) 表示,组间比较采用 χ^2 检验;符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,2 组间比较采用独立样本 t 检验;通过受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线评估预测价值,曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 $>0.5 \sim 0.7$ 时评估准确性低, $>0.7 \sim 0.9$ 时有一定准确性, >0.9 时准确性较高。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 2 组血清 IL-19、VASH-1、NLR 比较 T2DN 组血清 IL-19、VASH-1、NLR 高于 T2DM 组 ($P < 0.01$),见表 2。

2.2 血清 IL-19、VASH-1 和 NLR 对 T2DN 发生的影响 以是否发生 T2DN (1 为发生 T2DN, 0 为未发生 T2DN) 为因变量,以 IL-19、VASH-1、NLR 等 3 项指标为自变量,构建 Logistic 回归模型,得出 IL-19、VASH-1、NLR 升高是发生 T2DN 的危险因素 ($P < 0.05$),见表 3。根据回归结果中的回归系数拟合三

项联合诊断的数值计算公式:三者联合 = IL-19 + (0.006/0.113) × VASH-1 + (0.950/0.113) × NLR。

表 2 2 组血清 IL-19、VASH-1、NLR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab. 2 Comparison of serum IL-19, VASH-1 and NLR between two groups

组别	例数	IL-19 (ng/L)	VASH-1 (ng/L)	NLR
T2DM 组	100	35.65 ± 5.70	507.74 ± 75.86	4.07 ± 0.55
T2DN 组	100	42.84 ± 6.42	615.27 ± 105.46	4.82 ± 0.66
t 值		8.374	8.277	8.762
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

表 3 血清 IL-19、VASH-1 和 NLR 对 T2DN 发生的影响分析

Tab. 3 Comparison of effects of serum IL-19, VASH-1 and NLR on T2DN occurrence

影响因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值	95% CI
常量	-12.054	1.765	46.641	<0.001	0.000	—
IL-19	0.113	0.039	8.294	0.004	1.120	1.037 ~ 1.210
VASH-1	0.006	0.003	4.730	0.030	1.006	1.001 ~ 1.012
NLR	0.950	0.407	5.452	0.020	2.586	1.165 ~ 5.740

2.3 血清 IL-19、VASH-1 和 NLR 对 T2DN 的预测价值分析 ROC 曲线分析显示,IL-19、VASH-1、NLR 预测 T2DN 的 AUC 分别为 0.807、0.799、0.822。进一步分析显示,三者联合预测 T2DN 的 AUC 为 0.854,预测准确性高,检验结果见表 4、5,图 1。当 IL-19 的截断值为 41.65 ng/L 时,敏感度为 0.940,特异度为 0.580;当 VASH-1 的截断值为 534.7 ng/L 时,敏感度为 0.660,特异度为 0.830;当 NLR 的截断值为 4.65 时,敏感度为 0.920,特异度为 0.630;三者联合的敏感度为 0.860,特异度为 0.880,见表 5。

表 4 血清 IL-19、VASH-1、NLR 预测 T2DN 的 ROC 检验结果

Tab. 4 ROC test results of serum IL-19, VASH-1 and NLR predicted T2DN

检验项目	标准误	渐近显著性水平	AUC	95% CI
IL-19	0.031	<0.001	0.807	0.746 ~ 0.868
VASH-1	0.032	<0.001	0.799	0.737 ~ 0.861
NLR	0.031	<0.001	0.822	0.761 ~ 0.882
三者联合	0.030	<0.001	0.854	0.795 ~ 0.914

表 5 血清 IL-19、VASH-1、NLR 预测 T2DN 的相关指标及截断值

Tab. 5 Related indicators and cut-off values of serum IL-19, VASH-1, and NLR for predicting T2DN

检验项目	截断值	AUC	敏感度	特异度	约登指数
IL-19	41.65 ng/L	0.807	0.940	0.580	0.520
VASH-1	534.70 ng/L	0.799	0.660	0.830	0.490
NLR	4.65	0.822	0.920	0.630	0.550
三者联合		0.854	0.860	0.880	0.740

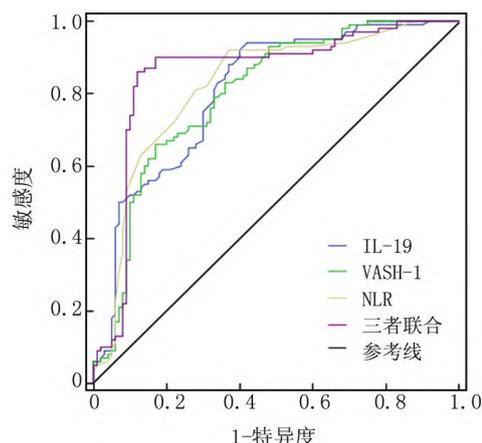


图 1 血清 IL-19、VASH-1、NLR 预测 T2DN 的 ROC 曲线分析
Fig. 1 ROC curve analysis of serum IL-19, VASH-1 and NLR for predicting T2DN

3 讨论

T2DN 好发人群主要是 40 岁以上的中老年人,尤其是存在高血压、高胆固醇等危险因素的人群^[10]。此外,有遗传史或家族史的人也容易发生 T2DN^[11]。如果 T2DN 得到有效的治疗和管理,大部分患者可以控制疾病的进展,减缓肾损伤的程度,维持一定的肾功能,从而保证较好的生活质量^[12-13]。患者尽早诊断 T2DN 并采取有效治疗是至关重要的,因为该病的早期诊断和治疗有助于减缓疾病进展速度,控制症状和并发症的出现。对于 T2DN 患者来说,严重程度越高,其预后也就相应越差。但是,即使在晚期,积极的治疗和管理仍然可以缓解症状,延缓疾病进展,提高生活质量。

本研究发现,T2DN 组血清 IL-19、VASH-1、NLR 明显高于 T2DM 组 ($P < 0.01$)。王智峰等^[14]也在研究中指出,T2DM 合并 DN 患者血清 VASH-1 明显高于 T2DM 患者,这可能是为了保护肾脏而产生的机制。同时,T2DN 患者的 NLR 水平通常也会升高,反映了机体的炎性反应和免疫状态的异常。提示这些指标可能作为该疾病的早期诊断和治疗过程中的有用指标。相比于单纯 T2DM 患者,T2DN 患者血清 IL-19、VASH-1、NLR 水平高的原因可能是由于肾脏受损引起了机体的免疫和炎性反应,促进了这些指标的增加^[15]。二元 Logistic 回归分析显示,IL-19、VASH-1、NLR 升高是发生 T2DN 的危险因素 ($P < 0.05$)。分析认为,IL-19 是一种细胞因子,参与多种炎性反应和免疫应答过程。持续的高血糖环境可能导致肾脏细胞损伤和炎性反应,而 IL-19 可能在炎性反应中发挥重要作用。因此,IL-19 的异常表达可能促进 T2DN 的发生和发展。

VASH-1 对肾脏微血管的形态和功能具有重要影响。在 T2DN 中,肾脏微血管的改变是一个关键的特征。因此,VASH-1 可能通过影响肾脏微血管的结构和功能,参与 T2DN 的发生。NLR 是免疫和炎性反应的标志物,可能通过识别体内的异常物质或损伤信号,触发炎性反应和免疫应答,而这在 T2DN 的发病机制中起到一定的作用。

本研究 ROC 曲线分析显示,IL-19、VASH-1、NLR 及其联合检测在预测 T2DN 方面展现出高价值,AUC 分别达到 0.807、0.799、0.822、0.854,约登指数亦表明其诊断效能显著,分别为 0.520、0.490、0.550 及 0.740。在最佳截断值下,各指标的敏感度与特异度均表现优异,尤其是三者联合检测,敏感度达 0.860,特异度 0.880,提示其综合诊断效能卓越。此结果强化了血清 IL-19、VASH-1、NLR 作为 T2DN 预测生物标志物的潜力,其高水平可能与糖尿病肾病进程中复杂的炎性反应及免疫系统失调紧密相关^[16]。IL-19 与 VASH-1 作为关键细胞因子,在细胞生长调控及免疫平衡中扮演重要角色,而 NLR 作为炎性反应状态的镜像,其升高进一步印证了体内免疫—炎性反应网络的失衡^[17]。三者联合预测表现出更高的准确性,可能源于它们能够互补信息,从不同维度反映疾病状态,有效减少单一指标可能带来的诊断偏倚。此外,这些指标的检测流程简便快捷,成本效益高,适宜大规模人群筛查,为 T2DN 的早期识别与干预策略的制定提供了有力支持。因此,将 IL-19、VASH-1、NLR 纳入 T2DN 的综合评估体系,有望显著提升疾病管理效率与改善患者预后。

综上所述,T2DN 患者血清 IL-19、VASH-1、NLR 水平升高,且血清 IL-19、VASH-1、NLR 三者联合对 T2DN 具有较高的预测价值。

利益冲突:所有作者声明无利益冲突

作者贡献声明

颜建军:设计研究方案,实施研究过程,数据收集、分析,统计学分析,论文撰写、终审;李利萍、胡杨:设计研究方案,论文撰写;程木子、程玲、张文静:实施研究过程,数据收集、分析;张楠、张丽莎:统计学分析

参考文献

[1] 刘东欣,江琴. 2 型糖尿病肾病患者血清 NF- κ B,MDA,FFA,visfatin 水平变化及肾功能状况分析[J]. 中国中西医结合肾病杂志,2022,23(9):827-829. DOI:10.3969/j.issn.1009-587X.2022.09.024.

[2] 韩敬,顾津伊,聂君旭,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 miR-27b-3p,miR-342-3p 表达特点及临床意义[J]. 天津医药,2022,50(10):1077-1082. DOI:10.11958/20220434.

[3] 李丹丹,陈晓莉,庞畅,等. 老年 2 型糖尿病肾病患者血清 OPN,VEGF,Hcy 与肾功能和认知功能障碍的关系分析[J]. 现代生物

医学进展,2023,23(16):3088-3092. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2023.16.017.

[4] 陈景荷,贾鑫娜. 2 型糖尿病肾病患者血清 NF- κ B 炎症信号通路及肾功能指标的相关性[J]. 医学临床研究,2023,40(12):1875-1877. DOI:10.3969/j.issn.1671-7171.2023.12.015.

[5] 阙秋纯,陆春丽,孙明谨,等. T2DM 患者不同亚型血清胆红素水平与糖尿病肾病的相关性研究[J]. 中国现代医生,2024,62(15):18-23,41. DOI:10.3969/j.issn.1673-9701.2024.15.004.

[6] 王智峰,李秋梅,姜啸,等. 2 型糖尿病合并糖尿病肾病患者血清血管生成抑制蛋白 1 浓度及其与尿白蛋白肌酐比值的相关性分析[J]. 中国综合临床,2022,38(3):268-273. DOI:10.3760/cma.j.cn101721-20210813-000072.

[7] 李雯琳,朱咏瑶,刘纳岗,等. 血清分泌型卷曲相关蛋白 4,血管生成抑制蛋白-1 对早期 2 型糖尿病肾病的诊断价值[J]. 中国医刊,2022,57(10):1124-1127. DOI:10.3969/j.issn.1008-1070.2022.10.022.

[8] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(4):315-409. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095

[9] 中华医学会糖尿病学分会微血管并发症学组. 中国糖尿病肾脏病防治指南(2021 年版)[J]. 中华糖尿病杂志,2021,13(8):762-784. DOI:10.3760/cma.j.cn115791-20210706-00369.

[10] 孙楠,瞿俊文,谢荟,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 HIF-1 α ,ChREBP 与糖脂代谢,肾功能的关系及其诊断价值分析[J]. 现代生物医学进展,2024,24(4):641-645. DOI:10.13241/j.cnki.pmb.2024.04.008.

[11] 李鸣,乌仁斯琴,斯琴,等. 2 型糖尿病肾病患者血清 FABP4,FOXO1 水平变化与糖尿病肾病发病风险的关系[J]. 山东医药,2022,62(29):77-79. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2022.29.019.

[12] 严翀,王杨,张令晖. 血清 TG,TPOAb 表达与 2 型糖尿病肾病及远期预后的相关性[J]. 疑难病杂志,2022,21(12):1248-1252,1258. DOI:10.3969/j.issn.1671-6450.2022.12.005.

[13] 姚星辰,翟亚玲,高静歌,等. 微小病变性肾病合并 2 型糖尿病患者的临床病理特点及预后分析[J]. 中国全科医学,2021,24(2):183-189. DOI:10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.451.

[14] 王智峰,李秋梅,姜啸,等. 2 型糖尿病合并糖尿病肾病患者血清血管生成抑制蛋白 1 浓度及其与尿白蛋白肌酐比值的相关性分析[J]. 中国综合临床,2022,38(3):268-273. DOI:10.3760/cma.j.cn101721-20210813-000072.

[15] 王勇军,黄干. 2 型糖尿病肾病患者血清白细胞介素-1 受体拮抗剂、白细胞介素-1 β 和超敏 C 反应蛋白的检测研究[J]. 中国现代医学杂志,2008,18(7):972-974,976. DOI:10.3969/j.issn.1005-8982.2008.07.040.

[16] 黄新梅,陆敬雁,高红梅,等. 糖尿病肾病患者血清三叶因子 3 与血管生成抑制蛋白 1 的水平变化及临床意义[J/OL]. 中华临床医师杂志:电子版,2021,15(7):509-514. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2021.07.006.

[17] 徐维琳,周树,唐金海,等. 淋巴细胞/单核细胞比值在乳腺癌新辅助化疗疗效评估中的预测价值研究[J]. 中国肿瘤外科杂志,2023,15(1):1-6. DOI:10.3969/j.issn.1674-4136.2023.01.001.

(收稿日期:2024-02-22)