

红细胞分布宽度在早期糖尿病肾病中的变化及临床意义

张娟 周蕾 魏殿军

作者单位:300211 天津市,天津医科大学第二医院检验科(张娟 魏殿军)

300070 天津市,天津医科大学(周蕾)

【摘要】 目的 探讨红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)在早期糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)中的变化及临床意义。**方法** 收集 2013 年 10 月至 2014 年 12 月我院 220 例 2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者,根据 24 小时尿微量白蛋白测定结果分为:单纯 DM 组 118 例,微量尿蛋白 DM 患者组 102 例,同期收集我院健康体检者 50 例为对照组。分别比较三组的 RDW、HbA1c 及其他血生化指标,并将 RDW 与各指标作相关性分析,同时采用 Logistic 回归分析早期 DN 的危险因素。**结果** 三组研究对象年龄、性别构成比、高密度脂蛋白胆固醇、血压、体重指数、血肌酐、尿素氮差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);病程、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、RDW、HbA1c、高敏 C 反应蛋白(high sensitive C reactive, hs-CRP)、总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇各指标三组间比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);单纯 DM 组、微量尿蛋白 DM 组总胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇及 HbA1c 水平均高于对照组,且差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);RDW、hs-CRP、FBG 水平均随着疾病的严重程度的增加而升高,各组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);RDW 与 hs-CRP、FBG、尿微量蛋白排泄率均呈正相关($r=0.61, 0.59, 0.74, P$ 均 < 0.05);Logistic 回归分析结果显示, RDW 为早期 DN 的独立危险因素。**结论** RDW 是早期 DN 的独立危险因素,可用于预测早期 DN 的发生。

【关键词】 2 型糖尿病;红细胞分布宽度;糖尿病肾病;Logistic 回归

doi:10.3969/j.issn.1674-7151.2016.02.002

The clinical significance of RDW in early diabetic nephropathy

ZHANG Juan¹, ZHOU Lei², WEI Dian-jun¹. ¹Department of Clinical Laboratory, the Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211, China ²Tianjin Medical University, Tianjin 300072, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical significance of red cell distribution width (RDW) in early diabetic nephropathy (DN). **Methods** 220 cases of type 2 diabetes mellitus (DM) patients from October 2013 to December 2014 in our hospital were collected, and were divided into simple DM group (118 cases,) and DM with micro-urine protein group (102 cases) according to the 24-hour urinary albumin measurement results. 50 cases normal healthy people were collected as control group at the same period. The results of RDW, HbA1c and blood biochemical were compared among three groups. The correlation results of RDW with the other index were analyzed. The risk factors of early DN were analyzed by logistic regression analysis. **Results** There were no statistical significance in the differences of age, sex, high density lipoprotein cholesterol, blood pressure, body mass index, serum creatinine, blood urea nitrogen among three different groups (P all > 0.05). There were statistical significance in the differences of pathogenesis, fasting blood glucose (FBG), high sensitive C reactive protein (hs-CRP), total cholesterol, and low-density lipoprotein cholesterol among three groups (P all < 0.05). The levels of total cholesterol, low density lipoprotein cholesterol and HbA1c in DM with micro-urine protein group and simple DM group were all higher than that of control group, and the differences all had statistical significance (P all < 0.05). The levels of RDW, hs-CRP and FBG were increased along with the increasing of disease severity degree, and there were all had statistical significance between each two groups (P all < 0.05). There were positive correlation among RDW and hs-CRP, FBG and urinary albumin excretion rate ($r=0.61, 0.59, 0.74, P$ all < 0.05). Logistic regression analysis results showed that RDW was an independent risk factor of early DN. **Conclusion** RDW is an independent risk factor for early DN, may predict the occurrence of early DN.

【Key words】 Diabetes mellitus, Type 2; Red cell distribution width; Diabetic nephropathy; Logistic regression

2 型糖尿病(diabetes mellitus, DM)是由多种病因引起以慢性高血糖为特征的代谢紊乱性疾病,DM 慢性并发症,尤其是糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)是其主要的合并症之一。DN 早期肾脏的轻微病理改变多数是可逆转的,如能早期诊断与治疗,可阻止病情向不可逆的终末期肾病发展。红细胞分布宽度(red cell distribution width, RDW)是全血细胞分析中的一个常规检测指标,是反映红细胞体积大小变异性的参数,主要应用于贫血的诊断,近来发现 RDW 与心血管疾病有关^[1],但关于早期 DN 肾功能损伤与 RDW 关系的研究甚少,本研究旨在探讨 RDW 在早期 DN 中的变化及临床意义。

1 资料与方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 10 月至 2014 年 12 月收住我院内分泌科并明确诊断为 2 型糖尿病的患者 220 例,其中单纯 DM 患者 118 例,微量尿蛋白 DM 患者 102 例。同期选择我院健康体检人群 50 例为对照组,排除 DM、高血压、高血脂、心脑血管疾病及其他血管性疾病。受试者均排除贫血、肿瘤、有输血史、血液系统疾病及结缔组织病、严重肝功能不全、尿路感染、尿路结石、严重肾功能不全需要血液透析者、近 1 个月有严重感染者以及近期有手术及创伤史者。采用 Mogensen 的 DN 分期方法诊断早期 DN 诊断标准:6 个月内连续查尿微量蛋白排泄率(urinary albumin excretion rate, UAER)2 次以上,UAER 增加,且尿微量白蛋白达 20~200 $\mu\text{g}/\text{min}$ 或 30~300 $\text{mg}/24\text{ h}$ 。

1.2 方法 每位受试者均抽取空腹静脉血 1 ml 和 3 ml,前者用于血常规检测,采用 SysmexXN-2100 血细胞分析仪测定,得出 RDW 值。后者以离心半径 5 cm,4000 r/min 离心 5 min 后分离血清,用贝克曼 5800 全自动生化分析仪测定肌酐(serum creatinine, Scr)、尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、血脂及高敏 C 反应蛋白(high sensitive C reactive protein, hs-CRP)。另抽取静脉抗凝血 2 ml 用 Bio-rad D-10 离子交换高效液相色谱法检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c)。UAER 测定:所有受试者正常饮食,避免剧烈运动,留取 24 h 尿,记录尿量,采用全自动特定蛋白分析仪(免疫散射比浊法)测尿白蛋白,计算 UAER,测定 2 次并取平均值。各指标的检测均严格按试剂说明书及全国临床检验操作规程进行操作。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 17.0 统计软件对数据

进行统计学分析。计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间计量资料的比较采用独立样本 t 检验,多组间计量资料的比较采用方差分析;计数资料采用百分率表示,计数资料组间比较采用 χ^2 检验;RDW 与各指标相关性分析采用 Spearman 相关性分析,早期 DN 危险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 单纯 DM 组、微量尿蛋白 DM 组及对照组间一般临床资料的比较 三组研究对象的年龄、性别构成比、高密度脂蛋白胆固醇(high density lipoprotein cholesterol, HDL-C)、血压、体重指数(body mass index, BMI)、Scr 和 BUN 各指标差异均无统计学意义(P 均 > 0.05);病程、FBG、RDW、HbA1c、hs-CRP、总胆固醇(total cholesterol, TC)、低密度脂蛋白胆固醇(low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C)各指标三组间比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05);单纯 DM 组、微量尿蛋白 DM 组 TC、LDL-C、HbA1c 检测水平均高于对照组,且差异均具有统计学意义(P 均 < 0.05);RDW、hs-CRP、FBG 水平均随着疾病的严重程度的增加而升高,各组间两两比较差异均有统计学意义(P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 RDW 与其他各临床指标相关性分析结果 由表 2 可见,RDW 与 hs-CRP、FBG、UAER 均呈正相关($r = 0.61, 0.59, 0.74, P$ 均 < 0.05),与其他指标无明显相关性。

2.3 多因素 Logistic 回归分析结果 以有无微量蛋白尿为因变量,其他临床资料为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示病程、HbA1c、RDW 进入回归方程,提示 RDW 为早期 DN 的独立危险因素,结果见表 3。

3 讨论

近年来 DM 发病率逐年上升,DN 是 DM 最严重和最常见慢性微血管并发症,是导致终末期肾功能衰竭的主要原因之一^[2],其典型改变是微循环障碍和微血管基底膜增厚,发生机制比较复杂,其发生、发展与遗传易感性、高血糖、氧化应激、炎症以及微循环障碍等因素有关。RDW 作为红细胞测量参数是自动化血细胞分析仪的测定值,是反映外周血红细胞大小异质性的参数,即红细胞体积大小不均越显著,RDW 值越高。现已证明除心血管系统疾病以外,RDW 升高与肾功能不全、DM 等呈慢性炎症状态的疾病的发病与进展关联密切^[3,4]。

本文研究结果显示,单纯 DM 组与正常对照组

表 1 单纯 DM 组、微量尿蛋白 DM 组及对照组间一般临床资料的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	男/女(例)	BMI(kg/m ²)	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
对照组	50	58.3±9.34	-	25/25	23.25±4.17	115.75±20.62	71.32±14.62
单纯 DM 组	118	63.7±6.20	6.10±5.14	66/62	24.08±4.98	120.38±17.06	72.65±15.35
微量尿蛋白 DM 组	102	68.9±6.85	9.62±5.81 ^b	45/47	24.59±5.13	129.14±23.29	76.92±20.15
<i>F, t</i> 或 χ^2 值	-	1.874	178.241	0.415	0.745	2.571	1.324
<i>P</i> 值	-	0.138	< 0.01	0.733	0.248	0.069	0.159

组别	TC(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	HDL-C(mmol/L)	RDW(%)	FBG(mmol/L)
对照组	4.98±0.54	2.87±0.54	1.34±0.59	11.97±1.29	5.08±0.54
单纯 DM 组	5.21±0.74 ^a	3.35±0.78 ^a	1.46±0.71	13.07±2.08 ^a	6.49±1.25 ^a
微量尿蛋白 DM 组	5.34±0.88 ^a	3.75±0.94 ^a	1.43±0.67	15.29±2.14 ^{ab}	7.88±1.64 ^{ab}
<i>F, t</i> 或 χ^2 值	7.894	4.238	0.986	5.891	6.87
<i>P</i> 值	< 0.01	0.039	0.351	< 0.01	< 0.01

组别	hs-CRP(mg/dL)	HbA1c(%)	BUN(mmol/L)	SCr(μ mol/L)
对照组	2.19±1.62	4.1±1.58	4.38±1.24	64.2±11.3
单纯 DM 组	3.49±2.85 ^a	6.9±1.29 ^a	4.75±1.37	70.8±12.8
微量尿蛋白 DM 组	6.41±2.06 ^{ab}	7.1±1.38 ^a	5.14±1.07	72.9±17.1
<i>F, t</i> 或 χ^2 值	9.154	5.977	1.205	1.948
<i>P</i> 值	< 0.01	< 0.01	0.141	0.102

注:^a与对照组比较, $P < 0.05$;^b与单纯 DM 组比较, $P < 0.05$

表 2 RDW 与其他各临床指标相关性分析结果

指标	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
hs-CRP	0.61	< 0.001
BUN	0.13	0.17
Ser	0.22	0.08
HbA1c	0.19	0.09
TC	0.11	0.14
LDL-C	0.25	0.07
HDL-C	0.09	0.37
FBG	0.59	< 0.001
病程	0.17	0.10
收缩压	0.20	0.09
舒张压	0.12	0.21
BMI	0.07	0.49
年龄	0.10	0.27
UAER	0.74	< 0.001

比较 RDW 明显升高,而微量尿蛋白 DM 组与单纯 DM 组比较 RDW 明显升高,差异有统计学意义,与文献报告一致^[5]。其原因可能为 DM 患者因血糖水

表 3 早期 DN 相关危险因素 Logistic 回归分析

自变量	β	Wald χ^2	OR	<i>P</i> 值	95%CI
病程	0.790	7.962	2.204	0.001	1.188~4.083
HbA1c	0.545	8.316	1.725	0.008	1.044~2.846
RDW	0.945	11.679	2.573	0.001	1.499~4.446

平偏高,红细胞长期受高渗环境作用,细胞膜蛋白糖基化作用增强,导致红细胞变形性降低,形态大小异质性增加。再有肾小球的高滤过使肾小球毛细血管剪切压力增加等因素相互作用最终导致 DN 者 RDW 升高更明显。本文研究将 RDW 与各临床指标作相关性分析时发现, RDW 与 hs-CRP 呈正相关, hs-CRP 为炎症反应的敏感指标,说明 RDW 与慢性炎症反应有关。Lippi 等^[6]在研究 RDW 与炎症因子的相关性分析中发现 RDW 与 CRP 之间存在密切相关性。Forhéc 等^[7]探讨炎症导致 RDW 升高的机制,其发现炎症细胞因子可使骨髓红系干细胞对促红细胞生成素刺激不敏感,阻止其抗细胞凋亡和促进成熟的作用。增高的 RDW 还可能与慢性炎症导致的红细胞无效生成有关。目前早期 DN 的诊断主要依靠尿液中尿微量蛋白含量,本文研究结果显示,

RDW 与微量蛋白尿之间存在正相关性。Afonso 等^[8]研究认为 RDW 与微量蛋白尿之间存在正相关性,与本文研究结果一致。具体机制可能因为红细胞在高血糖环境下发生一系列生理功能的变化,如膜流动性下降、酶活性降低、氧释放量减少,致微血管循环受损和缺氧以及微血栓形成,这些改变反过来加重肾血管的流变性下降,肾小球和肾小管基底膜的增厚,选择性通透能力的丧失和蛋白尿的发生,最终导致肾功能的损伤^[9]。

早期 DN 的独立危险因素分析发现除病程、HbA1c 之外, RDW 是其独立危险因素。Malandrino 等^[10]研究 RDW 与糖尿病大血管与微血管并发症之间的相关性时得出以下结论: RDW 水平的升高及 DN 的发生有相关性, RDW 可能作为 DM 微血管病变的重要临床标志物及疾病持续时间的传统危险因素。Lippi 等^[11]发现肾小球滤过率水平随 RDW 增高而逐级降低,提示 RDW 与肾功能之间呈负相关。

综上所述研究表明,对于单纯的 2 型 DM 患者关注 RDW 值变化,可能提供有价值的临床信息,有利于更好地筛查早期 DN,争取早诊断早治疗,早期逆转肾小球损害,延缓 DN 的进展。由于 RDW 是血细胞分析中常规检测的一项指标,因此, RDW 检测不会产生额外的费用;但是 RDW 与 DN 的具体机制有待进一步阐明,而且本研究例数少,尚需更多研究予以证明。

4 参考文献

- 1 Felker GM, Allen LA, Pocock SJ, et al. Red cell distribution width as a novel prognostic marker in heart failure: data from the CHARM Program and the Duke Databank. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50: 40-47.
- 2 Thongboonkerd V. Searching for novel biomarkers and new therapeutic

- targets of diabetic nephropathy using proteomics approaches. *Contrib Nephrol*, 2008, 160: 37-52.
- 3 Turgutalp K, Kiykim A, Bardak S, et al. Is the red cell distribution width strong predictor for treatment response in primary glomerulonephritides? *Ren Fail*, 2014, 36: 1083-1089.
- 4 Magri CJ, Fava S. Red blood cell distribution width and diabetes-associated complications. *Diabetes Metab Syndr*, 2014, 8: 13-17.
- 5 肖淳纯,任安,叶山东.微量蛋白尿 2 型糖尿病患者血细胞各参数变化及其意义. *临床输血与检验*, 2008, 10: 142-144.
- 6 Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and inflammatory biomarkers in a large cohort of unselected outpatients. *Arch Pathol Lab Med*, 2009, 133: 628-632.
- 7 Forhécz Z, Combos T, Botgulya G, et al. Red cell distribution width in heart failure: prediction of clinical events and relationship with markers of ineffective erythropoiesis, inflammation, renal function, and nutritional state. *Am Heart J*, 2009, 158: 659-666.
- 8 Afonso L, Zalawadiya SK, Veeranna V, et al. Relationship between red cell distribution width and microalbuminuria: a population-based study of multiethnic representative US adults. *Nephron Clin Pract*, 2011, 119: c277-c282.
- 9 雍军光,阮萍,冯博华,等.糖尿病肾病患者红细胞形态功能变化与病程发展的关联性研究. *暨南大学学报(医学版)*, 2013, 34: 610-614.
- 10 Malandrino N, Wu WC, Taveira TH, et al. Association between red blood cell distribution width and macrovascular and microvascular complications in diabetes. *Diabetologia*, 2012, 55: 226-235.
- 11 Lippi G, Targher G, Montagnana M, et al. Relation between red blood cell distribution width and kidney function tests in a large cohort of unselected outpatients. *J Clin Lab Invest*, 2008, 68: 745-748.

(收稿日期:2016-03-01)

(本文编辑:陈淑莲)

消 息

欢迎订阅《实用检验医师杂志》

《实用检验医师杂志》2009 年 12 月创刊,刊号:CN 11-5864/R,ISSN 1674-7151,季刊,国内外公开发行,邮发代号:6-245,10.00 元/期,全年定价 40 元。欢迎单位和个人在当地邮局或《实用检验医师杂志》编辑部订阅,也可通过中国医师协会检验医师分会网站(www.cmdal.org; www.cmdal.com)信箱及本刊编辑平台(www.cjocp.com; www.cjocp.org)订阅。

