

多项白细胞介素指标联合检验对糖尿病肾病早期诊断的价值分析

王瑞雪 张峰 张林

作者单位: 271100 山东济南, 济南市中西医结合医院检验科

通信作者: 张林, Email: 267300941@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2025.01.007

【摘要】目的 研究联合多项白细胞介素(IL)进行检验早期诊断糖尿病肾病的应用价值。**方法** 采用回顾性研究方法,收集2023年1—12月在济南市中西医结合医院就诊的100例糖尿病患者的临床资料,以是否合并肾病为依据展开分组,分为单纯糖尿病组和糖尿病肾病组,每组各50例。采用化学发光免疫分析法测定IL-6、IL-8、IL-10,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定IL-17A、IL-23、IL-35,比较两组上述指标检测结果;计算敏感度、准确度、阴性预测值、阳性预测值、特异度,分析多项IL指标对糖尿病肾病的诊断效能。**结果** 糖尿病肾病组的IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-23水平均显著高于单纯糖尿病组,IL-35水平显著低于单纯糖尿病组[IL-6 (ng/L): 3.47 ± 0.63 比 2.20 ± 0.40 ; IL-8 (ng/L): 60.18 ± 5.43 比 49.42 ± 4.37 ; IL-10 (ng/L): 5.26 ± 0.90 比 4.28 ± 0.74 ; IL-17A (ng/L): 370.94 ± 69.75 比 311.09 ± 43.46 ; IL-23 (mg/L): 47.64 ± 4.15 比 21.45 ± 2.83 ; IL-35 (ng/L): 123.65 ± 17.26 比 149.94 ± 28.70 ; 均 $P < 0.05$]。6项指标联合检测的敏感度、准确度、阴性预测值分别为96.00%、97.00%、96.08%,均显著高于各项IL指标单独检测,联合检测的特异度为98.00%,显著高于IL-10单独检测,阳性预测值为97.96%,显著高于IL-8、IL-10、IL-17A、IL-23单独检测,差异均有统计学意义。**结论** 通过对IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-23、IL-35进行联合检验,可获得较高的诊断准确度,对临床早期诊断糖尿病肾病具有一定的参考价值。

【关键词】 糖尿病肾病; 白细胞介素; 检验; 诊断

Value analysis of multiple interleukin indicators detection in early diagnosis of diabetic nephropathy

Wang Ruixue, Zhang Feng, Zhang Lin. Department of Clinical Laboratory, Jinan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Jinan 271100, Shandong, China

Corresponding author: Zhang Lin, Email: 267300941@qq.com

【Abstract】Objective To study the application value of combined detection of multiple interleukin (IL) indicators in the early diagnosis of diabetic nephropathy. **Methods** A retrospective study method was used, the clinical data of 100 patients with diabetes mellitus admitted in Jinan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from January to December 2023 were collected and the patients were divided into simple diabetes group and diabetic nephropathy group (50 cases in each group) according to whether they had kidney disease. Chemiluminescence immunoassay was used to determine IL-6, IL-8 and IL-10, enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect IL-17A, IL-23 and IL-35, and the levels of above indicators between two groups were compared. The sensitivity, accuracy, negative predictive value, positive predictive value and specificity were calculated, and the diagnostic efficacies of multiple IL indicators for diabetic nephropathy were analyzed. **Results** The levels of IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A and IL-23 in diabetic nephropathy group were higher than those in simple diabetes group, and the level of IL-35 was lower than that in simple diabetes group [IL-6 (ng/L): 3.47 ± 0.63 vs. 2.20 ± 0.40 ; IL-8 (ng/L): 60.18 ± 5.43 vs. 49.42 ± 4.37 ; IL-10 (ng/L): 5.26 ± 0.90 vs. 4.28 ± 0.74 ; IL-17A (ng/L): 370.94 ± 69.75 vs. 311.09 ± 43.46 ; IL-23 (mg/L): 47.64 ± 4.15 vs. 21.45 ± 2.83 ; IL-35 (ng/L): 123.65 ± 17.26 vs. 149.94 ± 28.70 ; all $P < 0.05$]. The sensitivity, accuracy and negative predictive value of combined detection of six IL indicators were 96.00%, 97.00% and 96.08%, which were higher than those of each IL indicator alone. The specificity of combined detection was 98.00%, which was higher than that of IL-10. The positive predictive value was 97.96%, which was higher than those of IL-8, IL-10, IL-17A and IL-23 alone, with statistically significant differences. **Conclusion** Through the joint test of IL-6, IL-8, IL-10, IL-17A, IL-23 and IL-35, a high diagnostic accuracy could be obtained, which has certain reference value for early clinical diagnosis of diabetes nephropathy.

【Key words】 Diabetic nephropathy; Interleukin; Detection; Diagnosis

糖尿病患者的病程较长,长期高血糖状态会对器官和系统功能造成损伤,引起一系列糖尿病相关并发症^[1]。糖尿病肾病是一种病情进展迅速且比较严重的糖尿病微血管病变,当疾病进展到中后期时治疗难度较大,严重影响患者的生存质量^[2-3]。因此,对糖尿病肾病进行早期诊断并予以及时有效的治疗十分重要。以往临床中常应用血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血肌酐(serum creatinine, SCr)等指标对该疾病进行诊断,而饮食等多种因素会影响检测结果的准确性^[4]。肾脏的代偿能力较强,在肾损伤早期,患者的肾功能指标常无明显变化,因此需要寻找更敏感的诊断指标^[5]。有研究表明,白细胞介素(interleukin, IL)家族中的成员参与了糖尿病肾病的发生发展^[6]。本研究探讨多种 IL 指标联合检验在糖尿病肾病早期诊断中的价值,旨在提高诊断效率,现将结果报告如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象与分组 研究对象为本院 2023 年 1—12 月接收的 100 例糖尿病患者,根据是否存在肾部分为单纯糖尿病组和糖尿病肾病组,每组各 50 例。

1.1.1 纳入标准 ① 符合《糖尿病和慢性肾脏疾病诊疗指南》^[7]中的诊断标准;② 入组前 6 个月内未使用过激素类药物;③ 临床资料齐全。

1.1.2 排除标准 ① 由原发性肾病或其他原因引起的肾脏疾病患者;② 免疫系统疾病或癌症患者;③ 严重感染性疾病或传染性疾病患者;④ 存在心脏、肝脏、肺等其他器官功能障碍或衰竭者。

1.1.3 伦理学 本研究符合医学伦理学标准,并已通过本院伦理委员会批准(审批号:20241021),受检者均对本研究知情同意。

1.2 仪器与试剂 Shine i2900 全自动化学发光免疫分析仪购自深圳迎凯生物科技有限公司;IL 检测试剂盒(化学发光法,试剂规格 100 次/盒)购自天津宏葵生物技术有限公司。

1.3 研究方法

1.3.1 标本采集 提前 1 d 通知受检者禁食禁饮,在次日清晨采集肘正中静脉血 5 mL。

1.3.2 检测方法 血液标本在室温下静置 2 h,再以 3 000 r/min(离心半径为 8 cm)离心 10 min,分离上层血清。采用化学发光免疫分析法测定 IL-6、IL-8、IL-10 水平,采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)对 IL-17A、IL-23、IL-35 水平进行测定。

1.4 评价指标及判定标准 ① 比较各组 IL 指标的检测结果;② 综合糖尿病病史、临床症状、肾功能检查、肾脏活检等结果作为“金标准”进行诊断。计算联合诊断的诊断效能:敏感度=真阳性例数/(真阳性例数+假阴性例数)×100%;特异度=真阴性例数/(假阳性例数+真阴性例数)×100%;准确度=(真阳性例数+真阴性例数)/总例数×100%;阳性预测值=真阳性例数/(真阳性例数+假阳性例数)×100%;阴性预测值=真阴性例数/(假阴性例数+真阴性例数)×100%。

1.5 统计学处理 通过 SPSS 25.0 统计软件对所得临床指标检测结果进行分析。通过 χ^2 检验处理计数资料,描述为例(%);将符合正态分布的计量资料通过 t 检验进行处理,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。 $P < 0.05$ 提示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 单纯糖尿病组与糖尿病肾病组的性别、年龄、体质量指数(body mass index, BMI)等一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),有可比性。见表 1。

表 1 单纯糖尿病组与糖尿病肾病组的一般资料比较

组别	例数 (例)	性别(例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI (kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
单纯糖尿病组	50	28	22	58.42 ± 4.77	24.01 ± 1.13
糖尿病肾病组	50	30	20	58.50 ± 4.83	24.08 ± 1.22
χ^2/t 值		0.164		0.083	0.298
P 值		0.685		0.934	0.767

注: BMI 为体质量指数

2.2 两组各项 IL 指标水平比较 糖尿病肾病组的 IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-23 水平均显著高于单纯糖尿病组, IL-35 水平显著低于单纯糖尿病组(均 $P < 0.05$)。见表 2。

表 2 单纯糖尿病组与糖尿病肾病组各项 IL 指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	IL-6 (ng/L)	IL-8 (ng/L)	IL-10 (ng/L)
单纯糖尿病组	50	2.20 ± 0.40	49.42 ± 4.37	4.28 ± 0.74
糖尿病肾病组	50	3.47 ± 0.63	60.18 ± 5.43	5.26 ± 0.90
t 值		12.034	10.916	5.947
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

组别	例数 (例)	IL-17A (ng/L)	IL-23 (ng/L)	IL-35 (ng/L)
单纯糖尿病组	50	311.09 ± 43.46	21.45 ± 2.83	149.94 ± 28.70
糖尿病肾病组	50	370.94 ± 69.75	47.64 ± 4.15	123.65 ± 17.26
t 值		5.150	36.868	5.551
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: IL 为白细胞介素

2.3 诊断结果 综合糖尿病病史、临床症状、肾功能检查、肾脏活检等结果作为“金标准”,各项 IL 指标联合检验检出糖尿病肾病 49 例,与确诊结果较接近。见表 3。

表 3 不同 IL 指标检测与确诊结果比较

确诊结果 (例)	合计 (例)	IL-6 (例)		IL-8 (例)		IL-10 (例)		IL-17A (例)	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	50	34	16	27	23	30	20	28	22
阴性	50	3	47	5	45	7	43	5	45
合计	100	37	63	32	68	37	63	33	67

确诊结果 (例)	合计 (例)	IL-23 (例)		IL-35 (例)		联合检验 (例)	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
阳性	50	32	18	29	21	48	2
阴性	50	6	44	2	48	1	49
合计	100	38	62	31	69	49	51

注: IL 为白细胞介素

2.4 各项 IL 指标联合检测对糖尿病肾病的诊断效能 联合检测的敏感度、准确度、阴性预测值均显著高于各项 IL 指标单独检测,特异度显著高于 IL-10 单独检测(均 $P < 0.05$),与 IL-6、IL-8、IL-17A、IL-23、IL-35 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);联合检测的阳性预测值显著高于 IL-8、IL-10、IL-17A、IL-23 单独检测(均 $P < 0.05$),与 IL-6、IL-35 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。见表 4。

表 4 各项 IL 指标单独与联合检测的诊断效能比较

指标	敏感度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值 (%)	阴性预测值 (%)
IL-6	68.00 ^a	94.00	81.00 ^a	91.89	74.60 ^a
IL-8	54.00 ^a	90.00	72.00 ^a	84.38 ^a	66.18 ^a
IL-10	60.00 ^a	86.00 ^a	73.00 ^a	81.08 ^a	68.25 ^a
IL-17A	56.00 ^a	90.00	73.00 ^a	84.85 ^a	67.16 ^a
IL-23	64.00 ^a	88.00	76.00 ^a	84.21 ^a	70.97 ^a
IL-35	58.00 ^a	96.00	77.00 ^a	93.55	69.57 ^a
联合检测	96.00	98.00	97.00	97.96	96.08

注: IL 为白细胞介素;与联合检测比较,^a $P < 0.05$

3 讨论

肾脏是具有排泄废物、稳定水电解质以及酸碱平衡等功能的重要器官,可对血压、血糖水平进行调控^[8]。超过 50% 的葡萄糖经由肾脏代谢,长期处于血糖异常状态会导致肾脏的工作负荷增加;另外还会促使葡萄糖自主氧化,造成线粒体负荷增加以及反应性氧化物增多,对肾脏功能产生不良影响^[9-10]。糖尿病肾病在糖尿病相关并发症中属于发生率较高且病情严重的一种,需要早诊断早治疗。

在糖尿病早期诊断中,根据肾脏功能指标虽然

能够在一定程度上对受检者的肾损伤程度进行判断,但多种因素会对检验结果产生影响。糖尿病患者体内的糖基化终产物会刺激肾脏固有细胞表达,促使肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 水平升高,并增加 IL-6 等炎症因子的表达水平,进而导致肾小球炎症、肾间质纤维化、肾小球硬化等情况出现^[8]。多种炎症因子与糖尿病肾病的形成和发展存在密切联系。

现阶段共发现了 38 种 IL,多种 IL 指标的功能复杂并存在部分作用重叠。临床上应用较多的 IL 指标为 IL-6、IL-8、IL-10,其中 IL-6 属于促炎因子,其作用为促进 β 细胞活化和 T 细胞增殖^[11]。正常情况下人体中的 IL-6 水平较低,肾脏损伤后会增加 IL-6 的分泌,并且会影响系膜细胞的增殖,损伤肾小球,导致肾脏结构和功能出现异常^[12-13]。IL-6 水平在一定程度上能够对糖尿病肾病的病情严重程度进行评估^[14]。IL-8 能促使中性粒细胞向炎症部位趋化并激活其相应功能,促进活性产物的释放。同时 IL-8 能够激活内皮细胞,促使血管通透性增加,还可直接作用于内皮细胞,促进其增殖、迁移,有利于血管新生^[15]。另外,IL-8 会促进 IL-1、IL-6 等细胞因子的生成,导致炎症反应加重。IL-10 属于负性调节因子,能够调节相容性抗原 II 的表达,促进辅助性 T 细胞 2 (T helper 2 cell, Th2) 产生,并且在多种细胞生物调节过程中具有一定作用,可发挥抗炎、免疫抑制、抗肿瘤等功能^[16-17]。IL-6、IL-8、IL-10 表达水平异常与多种疾病有关,如 IL-6 在葡萄膜炎患者中表达水平较高;IL-8、IL-10 在类风湿关节炎、结直肠癌、肺癌患者中呈高表达;IL-17 与炎症因子的生成和趋化因子大量分泌与释放密切相关,还可调节炎症因子内环境^[18]。另外 IL-23 对 IL-17 可起到一定的调控作用,IL-23 有助于 T 细胞增殖,在生理状态下能够促进辅助 T 细胞 17 (T helper cell 17, Th17) 的增殖和分化,促进 IL-17A 等细胞因子的产生,具有调节免疫等作用^[19-20]。另外 IL-23 可参与多种自身免疫性疾病和慢性炎症疾病的发生发展,还能通过促进 Th17 细胞活化加剧炎症反应,损伤机体组织器官。IL-35 为新型抗炎因子,能有效抑制炎症反应,调节免疫反应。

本研究相关数据表明,糖尿病肾病组的 6 项 IL 指标水平与单纯糖尿病组比较差异均有统计学意义,提示 IL 指标检测有助于辅助临床鉴别诊断上述两种疾病。在诊断效能方面,6 项 IL 指标联合检测

的敏感度、准确度和阴性预测值均为最高,与单一指标检测比较差异均有统计学意义;联合检测的特异度显著高于 IL-10,阳性预测值显著高于除 IL-6、IL-35 外的 4 项 IL 指标。上述结果充分表明,IL 指标联合检测对糖尿病肾病具有较高的诊断价值。IL 的存在会导致慢性炎症发生,损伤胰岛 β 细胞,影响糖代谢以及造成内分泌紊乱,从而使糖尿病肾病患者的病情加重,肾脏功能受损^[21-22]。单一 IL 指标检测的特异度不高,因此临床工作中常联合多项 IL 指标进行检验。与同类型相关研究比较,本研究的创新之处在于对 6 项 IL 指标进行联合检测,能够更准确地诊断糖尿病肾病。

综上所述,IL-6、IL-8、IL-10、IL-17A、IL-23 以及 IL-35 联合检测能鉴别和诊断单纯糖尿病与糖尿病肾病,且对早期诊断糖尿病肾病的准确度更高。但本研究仍存在不足之处,如糖尿病肾病患者的病情进展不同,肾脏功能损伤程度也存在差异,未能进一步分析不同分期糖尿病肾病患者的 IL 检验结果,因此需要在今后的研究中弥补上述不足,以促进临床疗效提升。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 陈鑫,骆洪雁,高晶,等. 德谷门冬双胰岛素联合尿毒清治疗早期糖尿病肾病患者的临床效果[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 28 (4): 404-408. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.04.005.
- 2 李锦超. 糖化血红蛋白及血脂指标检测在 2 型糖尿病患者微血管病变中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15 (4): 430-433. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.04.023.
- 3 崔红萍,赵滢,黄松苓,等. 血清胱抑素 C 和尿 NAG 联合检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2023, 15 (4): 364-367. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2023.04.007.
- 4 陈廷洪. 糖脂代谢指标及尿微量白蛋白检测在糖尿病肾病早期诊断中的应用[J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (3): 245-248. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.03.006.
- 5 王新平. 血清单核细胞趋化蛋白-1、白细胞介素-1 β 与糖尿病肾病患者糖代谢的关系[J]. 河南医学研究, 2022, 31 (3): 502-505. DOI: 10.3969/j.issn.1004-437X.2022.03.032.
- 6 柴丹,韩毅,侯文飞. 糖尿病肾病患者血清 N/OFQ、IL-6 的表达变化及相关性分析[J]. 河北医药, 2023, 45 (8): 1125-1130, 1136. DOI: 10.3969/j.issn.1002-7386.2023.08.001.
- 7 黄颂敏. 糖尿病和慢性肾脏疾病诊疗指南[C]// 云南省肾脏病学术年会暨肾脏病学新进展学习班, 2009.
- 8 刘卫,喻红兵. 2 型糖尿病患者血浆 IL-1 β 、PGE2 水平与其糖尿病肾病的相关性分析[J]. 中外医学研究, 2021, 19 (9): 54-56. DOI: 10.14033/j.cnki.cfmr.2021.09.020.
- 9 王浩东. 血清 IL-18、IL-1 β 水平与糖尿病肾病患者左卡尼汀联合厄贝沙坦治疗效果的关系[J]. 黑龙江医药科学, 2021, 44 (3): 162-163. DOI: 10.3969/j.issn.1008-0104.2021.03.071.
- 10 申爱宁,常雄,高利利,等. 糖尿病肾病的临床诊断指标及危险因素分析[J]. 医学临床研究, 2023, 40 (5): 689-691. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7171.2023.05.014.
- 11 陶璐,初楠,王丽华,等. 血清超敏 C 反应蛋白、白细胞介素 27 检测对糖尿病肾病的早期诊断价值[J]. 中国现代医学杂志, 2022, 32 (10): 65-69. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.10.012.
- 12 王爱媛,张婷,李春双,等. 糖尿病肾病患者血 CD64、Alb、IL-6 表达及其与合并肺部感染的关系和预后影响因素[J]. 中国老年学杂志, 2022, 42 (3): 547-550. DOI: 10.3969/j.issn.1005-9202.2022.03.011.
- 13 张翠平. 血清 OPG、TNF- α 、IL-6 水平与糖尿病肾病的关系[J]. 检验医学与临床, 2022, 19 (2): 189-192. DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2022.02.013.
- 14 艾鑫,徐昆迪, CHEN Z W. HbA1c、ACR、CysC、IL-6 联合检测在糖尿病肾损伤早期诊断中的应用价值分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2023, 44 (24): 2312-2316. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2023.24.003.
- 15 卢懿,魏冉,彭丽,等. 糖尿病肾病继发医院感染患者外周血 IL-6、STAT3、VEGF 表达及意义[J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33 (17): 2610-2614. DOI: 10.11816/cn.ni.2023-230130.
- 16 张靖,党连生. 糖尿病肾病患者中尿酸、IL-8 和 TNF- α 水平的变化[J]. 包头医学院学报, 2022, 38 (10): 60-63. DOI: 10.16833/j.cnki.jbmc.2022.10.012.
- 17 张婷,刘丹,孟静,等. IL-10、SP-D 基因多态性与糖尿病肾病血液透析肺部感染易感性的关联[J]. 中华医院感染学杂志, 2022, 32 (22): 3408-3413. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-220985.
- 18 许益宁. 红细胞参数、IL-10 及 IL-19 与 2 型糖尿病微血管并发症相关性的临床研究[D]. 呼和浩特: 内蒙古医科大学, 2022.
- 19 董兰,赵升,李文川,等. CCL20 通过 IL-17 信号通路调控糖尿病肾病炎症进展[J]. 新医学, 2023, 54 (6): 403-409. DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.06.006.
- 20 赵秀玲,曹奇志. Th1、Th2、Th17 型细胞因子与糖尿病肾病相关性的研究[J]. 医学分子生物学杂志, 2021, 18 (1): 73-76. DOI: 10.3870/j.issn.1672-8009.2021.01.013.
- 21 代红沙,王新莉,谢宇,等. 白细胞介素-17A、白细胞介素-18、趋化因子 9、肿瘤坏死因子 α 联合检测在早期糖尿病肾病诊断的临床研究[J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41 (3): 512-515. DOI: 10.3760/cma.j.cn431460-20200824-00034.
- 22 于晶,孙跃先,郭长秀,等. 多项白细胞介素联合检验对糖尿病肾病早期诊断的价值分析[J]. 中国医药科学, 2023, 13 (16): 154-156, 198. DOI: 10.20116/J.ISSN2095-0616.2023.16.37.

(收稿日期: 2024-12-12)

(本文编辑: 邵文)