DOI:10.16016/j.2097-0927.202403039

外周血嗜酸性粒细胞升高对评估糖尿病肾病预后的临床价值

张江南[1],唐 莎[1],王 渊[2],杨莉莉[3],田 易[4],赵婷婷[5],张静波[1] 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院:肾内科[1],内分泌科[2],病案室[3];400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)免疫研究所[4];400030 重庆,重庆国家免疫研究院[5]

[摘要] **目的** 评价外周血嗜酸性粒细胞计数(peripheral eosinophil count,PEC)在糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)预后中的临床价值。**方法** 收集2021年3月至2023年3月在我院肾内科经肾活检确诊的220例DN患者的血常规、肾功能相关指标等临床资料进行回顾性队列研究。根据X-tile 3.6.1生物信息软件计算PEC的最佳截点值;采用Cox比例风险回归模型及Kaplan-Meier生存分析肾脏预后。**结果** PEC水平与血肌酐(serum creatinine,Scr)($r=0.245$)、血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)($r=0.237$)和血尿酸(blood uric acid,UA)($r=0.252$)水平呈正相关,与估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate,eGFR)($r=-0.236$)呈负相关。根据PEC的最佳截点值(0.29×10^9/L)将DN患者分为高水平组(>0.29×10^9/L)($n=41$)和低水平组(≤0.29×10^9/L)($n=179$)。与低水平组比较,高水平PEC组患者的Scr($P<0.001$)、BUN($P=0.001$)和UA($P=0.005$)水平明显高于低水平组患者,eGFR低于低水平组患者($P<0.001$)。多因素Cox比例风险回归分析显示,高水平PEC与肾脏预后不良相关($HR=2.20$,95%CI:1.05~4.60,$P=0.036$);Kaplan-Meier生存分析提示,高水平PEC组患者终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)发生率明显高于低水平组患者($P=0.024$)。**结论** PEC水平与DN的进展及预后密切相关,是预测DN预后的潜在生物标志物。

[关键词] 糖尿病肾病;炎症;嗜酸性粒细胞;预后

[中图法分类号] R446.11;R587.2;R692.07 [文献标志码] A

Prognostic value of elevated peripheral blood eosinophils for diabetic nephropathy

ZHANG Jiangnan[1], TANG Sha[1], WANG Yuan[2], YANG Lili[3], TIAN Yi[4], ZHAO Tingting[5], ZHANG Jingbo[1]

[1]Department of Nephrology, [2]Department of Endocrinology, [3]Medical Record Room, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037; [4]Institute of Immunology, College of Basic Medical Sciences, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038; [5]Chongqing International Institute for Immunology, Chongqing, 400030, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the clinical value of peripheral eosinophil count (PEC) in predicting the outcome of diabetic nephropathy (DN). **Methods** A retrospective cohort trial was conducted on 220 DN patients identified by renal biopsy in Department of Nephrology of Second Affiliated Hospital from Army Medical University from March 2021 to March 2023. Clinical data, results of routine blood test and renal function were collected. X-tile bioinformatics software version 3.6.1 was used to determine the optimal cut-off value of PEC for predicting survival. Cox proportional hazards model and Kaplan-Meier survival analysis were applied to analyze the prognosis. **Results** The level of PEC in DN patients was positively

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(82271846),重庆市科研机构绩效激励指导专项基金(cstc2021jxjl130036),重庆市国际免疫学研究所项目(2022YJC01)

[通信作者] 张静波,E-mail:zhangjingbo@tmmu.edu.cn

2097-0927/Copyright © 2024, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循CC BY许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

correlated with the levels of serum creatinine (Scr) ($r=0.245$), blood urea nitrogen (BUN) ($r=0.237$) and blood uric acid (UA) ($r=0.252$), and negatively with estimated glomerular filtration rate (eGFR) ($r=-0.236$). According to the optimal PEC cut-off value, DN patients were divided into high-level group ($>0.29\times10^9$/L, $n=41$) and low-level group ($\leq0.29\times10^9$/L, $n=179$). The levels of Scr ($P<0.001$), BUN ($P=0.001$) and UA ($P=0.005$) were significantly higher, while the eGFR ($P<0.001$) was obviously lower in the high-level group than the low-level group. Multivariate Cox regression analysis showed that the high level of PEC was associated with poor prognosis of DN ($HR=2.20$, 95%CI: 1.05~4.60, $P=0.036$). Kaplan-Meier survival analysis demonstrated that the incidence of end-stage renal disease (ESRD) was notably higher in the high-level group than the low-level group ($P=0.024$). **Conclusion** PEC level of DN patients is closely associated with the progression and prognosis of DN, and the count is a potential biomarker for predicting the prognosis of DN.

[**Key words**] diabetic nephropathy; inflammation; eosinophils; prognosis

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (82271846), the Special Project of Performance Incentive and Guidance in Chongqing Scientific Research Institutes (cstc2021jxjl130036) and the Project of Chongqing International Institute for Immunology (2022YJC01).
Corresponding author: ZHANG Jingbo, E-mail: zhangjingbo@tmmu.edu.cn

糖尿病肾病(diabetic nephropathy,DN)作为2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)最常见的微血管并发症之一,也是慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)及终末期肾病(end-stage renal disease,ESRD)的最常见原因,其患病率不断增加,已成为全球公共卫生问题[1]。DN进展缓慢且隐匿,早期无显著症状和体征,进展中的个体间的临床表现和预后存在显著异质性[2]。临床数据表明,即使通过严格的降糖治疗,也难以降低T2DM患者进展为DN,并最终发展为ESRD的风险及其相关的病死率[3]。因此,早期评估影响DN预后的因素,对其进行及时干预尤显重要。

炎症反应在DN的发生和进展中起关键作用[4]。大量研究证实,嗜酸性粒细胞(eosinophils,Eos)在全身或局部炎症、癌症及血栓形成中,通过维持炎症持续状态、组织修复及抗原递呈等发挥重要的病理生理作用[5-6]。近年来,外周血嗜酸性粒细胞计数(peripheral eosinophil count,PEC)或百分比在自身免疫性疾病[7]、肿瘤[8]、冠心病[9]、糖尿病[10]及CKD[11]等疾病中重新被重视。同时,有研究发现,CKD患者肾组织Eos浸润增加,同其他肾脏疾病相比,DN患者肾间质嗜酸性粒细胞聚集体(interstitial eosinophilic aggregates,IEA)发生率更高,并与间质纤维化/肾小管萎缩程度相关[12]。然而,外周血Eos水平在DN中的意义及其阻断这种募集能否延缓CKD进展为ESRD尚不清楚[13-14]。因此,本研究通过对220例DN患者进行回顾性队列研究,探讨PEC对DN预后的影响,为临床治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

纳入2021年3月至2023年3月就诊于我院肾内科经肾活检确诊为DN的患者220例。纳入标准:①根据2010年美国肾脏病理学会DN肾小球病理诊断标准,经肾组织病理活检诊断为DN[15];②光镜下的肾小球数量≥8个;③肾活检时具备完善血常规数据。排除标准:①合并IgA肾病、狼疮性肾炎、过敏紫癜性肾炎、膜性肾病、遗传性肾脏病等其他原发或继发性肾小球病变;②合并恶性肿瘤、血液系统疾病、严重感染、结核等特殊感染、自身免疫性疾病;③合并痛风、慢性乙肝病毒感染、肝炎、肝硬化、慢性胰腺炎等。

样本量的估算:根据队列研究设计和风险比估算样本量。高水平PEC(high peripheral eosinophil count,HPEC)组的终点事件发生率为0.3;预设风险比(hazard ratio,HR)为0.54。显著水平为$\alpha=0.05$,检验效能为80%。基于Logrank对数秩检验生存分析,同时考虑到HPEC组有17.8%的失访率,低水平PEC(low peripheral eosinophil count,LPEC)组有14.6%的失访率,运用NCSS-PASS 2021软件估算,估计本研究至少需要201例符合标准的DN患者,其中HPEC组至少164人,LPEC组至少37人。

本研究已获得陆军军医大学第二附属医院伦理委员会批准(2022-研第149-01),本研究为回顾性队列研究,伦理审查不要求患者及其家属签署知情同意书。

1.2 相关定义及标准

终点事件定义为ESRD。ESRD诊断的标准为开

始透析治疗或者估算肾小球过滤率(estimated glomerular filtration rat, eGFR)≤15 mL/(min/1.73 m^2)的时间>90 d[16-17]。

1.3 分组

为进一步了解 PEC 水平对肾脏预后的影响,通过 X-tile 3.6.1 生物信息软件,采用 Kaplan-Meier 生存曲线和对数秩检验[18]计算 PEC 最佳截点值为 0.29×10^9/L,将患者分为 2 组:LPEC 组(PEC≤0.29×10^9/L,n=179)、HPEC 组(PEC>0.29×10^9/L,n=41)。

1.4 临床资料

通过电子医疗病历系统(electronic medical records system,EMRS)采集患者的一般信息及临床指标。一般信息包括年龄、性别、身高、体质量(body mass index,BMI)、高血压史等基本信息。血常规分析采用全自动血液细胞分析计算(Fluorocell WNR 试剂,XN-9000 血球分析仪流水线,日本 sysmex 公司),其中包括:白细胞(white blood cell, WBC)、单核细胞(monocyte,Mono)、淋巴细胞(lymphocyte,Lym)、中性粒细胞(neutrophil,Neu)、嗜酸性粒细胞(eosinophil,Eos)、嗜碱性粒细胞(basophil,Baso)、红细胞(red blood cell,RBC)、血红蛋白(hemoglobin,Hb)、血小板(platelet,PLT);血生化指标采用 AU5800-2-2 全自动生化分析仪计算(美国 BECKMAN COULTER 公司);血肌酐(serum creatinine,Scr)采用肌氨酸氧酶法计算;血尿素氮(blood urea nitrogen,BUN)采用尿素酶-谷氨酸脱氢酶法检测;血尿酸(uric acid,UA)采用尿酸酶法测定;空腹血糖(fasting blood sugar,FBG)采用己糖激酶法测定;高密度脂蛋白-胆固醇(high density lipoprotein-cholesterol,HDL-C)采用直接法-选择抑制法计算;低密度脂蛋白-胆固醇(low density lipoprotein-cholesterol,LDL-C)采用直接法-表面活性剂清楚法检测;甘油三酯(triacylglycerol,TG)采用 GPO-PAP 法测定;24 h 尿蛋白定量(24-hours urinary protein quantity,24-UTP)采用邻苯三酚红钼络合显色法计算;糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbAlc)采用 HLC-723GB 全自动糖化血红蛋白分析仪(日本东曹株式会社公司)计算。通过 EMRS、电话等方式对患者进行随访,末次随访日期为 2023 年 12 月 1 日,期间观察到终点事件 77 例,截尾 143 例,其中失访 38 例。

eGFR 通过慢性肾脏病流行研究方程(chronic kidney disease epidemiology collaboration,CKD-EPI)公式计算:$eGFR = 142\times(Scr/A)^B\times(0.9938)^{年龄}\times C(Scr)$。针对不同性别,CKD-EPI 公式中常数不同:女性中 A 表示 0.7,C 表示 1.012,当 Scr≤0.7 mg/dL,B 表示-0.241;当 Scr>0.7 mg/dL,B 表示-1.2。男性中 A 表示 0.9,C 表示 1,当 Scr≤0.9 mg/dL,B 表示-0.302;当 Scr>0.9 mg/dL,B 表示-1.2。

1.5 统计学分析

服从正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,非正态分布者用 $M(P_{25},P_{75})$ 表示,计数资料用例(%)表示。采用 Spearman 相关分析法进行相关性分析。使用独立样本 t 检验(正态分布且方差齐)或秩和检验(非正态分布数据)进行组间比较,采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法进行组间率的比较。通过多因素 Cox 比例风险回归分析 PEC 水平对 DN 预后影响。采用 Kaplan-Meier 生存曲线比较不同组患者肾脏生存率。采用 SPSS 26.0 及 GraphPad prism 9.5 软件进行数据分析及图形绘制,P<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PEC 与 DN 患者临床指标相关性分析

通过 Spearman 相关分析法了解 DN 患者 PEC 与其他临床指标的相关性。结果显示,PEC 与 WBC(P=0.041)、Mono(P=0.008)、Baso(P<0.001)、Scr(P<0.001)、BUN(P<0.001)、UA(P<0.001)、24-UTP(P=0.049)呈正相关;与 Hb(P=0.016)、eGFR(P<0.001)呈负相关。见图 1。

2.2 不同 PEC 亚组 DN 患者临床参数对比

对比 PEC 亚组临床特征,2 组患者在性别、BMI、糖尿病病程、高血压病史、WBC、Mono、Lym、Baso、Neu、PLT、FBG、HBA1c、LDL-C、TG、HDL-C、24-UTP 之间差异无统计学意义。HPEC 组的年龄、Baso、Scr、BUN、UA 水平均高于 LPEC 组(P<0.05),Hb、eGFR 水平低于 LPEC 组(P<0.05),差异均有统计学意义。见表 2。

2.3 DN 肾脏预后影响因素 Cox 回归分析

对上述临床指标进行单因素 Cox 回归分析,结果表明,高血压病史、PEC 分组、RBC、Hb、Scr、BUN、eGFR、UA、HbA1C、24-UTP 同 DN 预后相关(P<0.05),见表 3。将单因素 Cox 回归分析结果和性别、年龄、BMI、糖尿病病程、FBG 进行多因素 Cox 回归分析,排除混杂因素后,高血压病史、PEC 分组、Scr 及 24-UTP 仍差异具有统计学意义(P<0.05,表 3)。

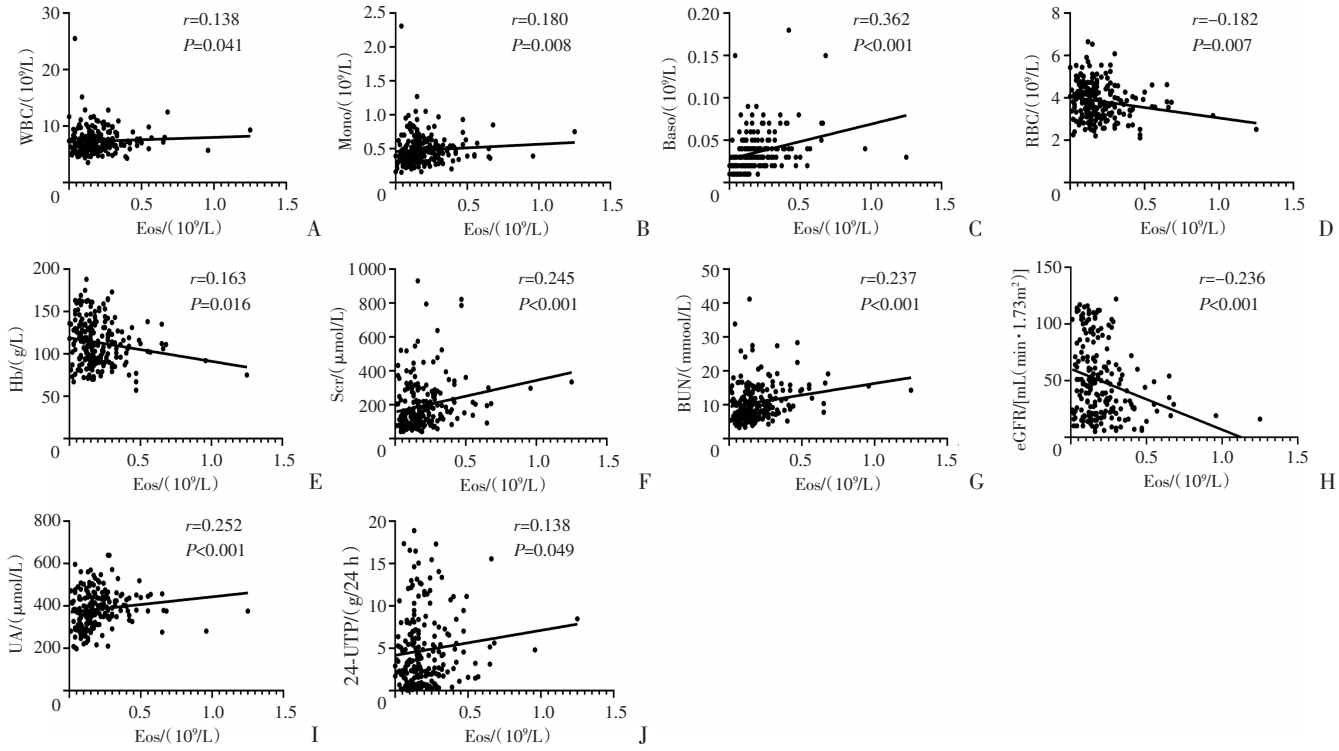


图 1 PEC 水平与临床指标的相关性分析

表 1 LPEC 组和 HPEC 组临床特征和实验室指标比较[例(%), $M(P_{25},P_{75})$, $\bar{x}\pm s$]

指标	LPEC 组(n=179)	HPEC 组(n=41)	P
男性/%	118.00(65.92)	33.00(80.49)	0.070
年龄/岁	54.00(47.00,59.00)	56.00(52.50,60.00)	0.019
BMI/(kg/m^2)	24.80(22.77,27.37)	25.11(22.52,27.83)	0.736
糖尿病病程/年	10.00(5.00,13.00)	10.00(5.50,15.00)	0.681
高血压病史(有)	43.00(24.02)	9.00(21.95)	0.778
WBC/(10^9/L)	6.94(5.92,8.17)	7.16(6.54,8.14)	0.457
Mono/(10^9/L)	0.43(0.33,0.58)	0.47(0.39,0.55)	0.312
Lym/(10^9/L)	1.60(1.20,2.07)	1.61(1.26,1.77)	0.347
Baso/(10^9/L)	0.14(0.08,0.18)	0.40(0.32,0.50)	<0.001
Neu/(10^9/L)	4.63(3.73,5.81)	4.68(4.11,5.75)	0.875
RBC/(10^{12}/L)	3.91±0.84	3.53±0.78	0.009
Hb/(g/L)	115.00(94.00,134.00)	106.00(87.50,117.50)	0.037
PLT/(10^9/L)	220.00(166.00,263.00)	233.00(194.00,282.00)	0.161
Scr/(μmol/L)	134.70(83.83,223.60)	204.45(141.48,335.90)	<0.001
BUN/(mmol/L)	8.97(6.46,12.49)	12.89(8.61,15.84)	0.001
eGFR/[mL/(min/1.73m^2)]	48.00(23.00,83.75)	27.50(16.00,47.50)	<0.001
UA/(μmol/L)	380.60±89.81	403.02±63.33	0.005
FBG/(mmol/L)	7.40(6.01,9.84)	8.00(5.31,11.17)	0.998
HBA1c/%	7.65(6.40,9.48)	7.25(6.33,8.45)	0.101
LDL-C/(mmol/L)	2.70(2.09,3.54)	2.42(2.00,3.10)	0.992
TG/(mmol/L)	1.68(1.26,2.40)	1.72(1.19,2.42)	0.080
HDL-C/(mmol/L)	1.13(0.98,1.37)	1.14(0.93,1.49)	0.688
24-UTP/(g/24 h)	3.22(1.01,6.78)	3.63(2.25,8.48)	0.113

表 2 DN 预后因素的单因素和多因素 Cox 回归分析

指标	*HR*（95%*CI*）	*P*	*HR*（95%*CI*）	*P*
性别(男性)	0.91(0.56~1.49)	0.705	1.57(0.68~3.60)	0.289
年龄	1.01(0.98~1.03)	0.685	0.99(0.95~1.03)	0.597
BMI	1.01(0.97~1.07)	0.577	1.03(0.97~1.09)	0.380
糖尿病病程	0.99(0.96~1.03)	0.662	1.03(0.97~1.10)	0.354
高血压病史(有)	2.39(1.26~4.56)	0.008	4.25(1.52~11.87)	0.006
PEC 分组(LPEC)	2.37(1.45~3.89)	0.001	2.20(1.05~4.60)	0.036
WBC	1.05(0.95~1.15)	0.347		
Mono	2.33(0.96~5.68)	0.062		
Lym	0.82(0.55~1.20)	0.298		
Baso		0.123		
Neu	1.07(0.95~1.21)	0.244		
RBC	0.36(0.26~0.49)	<0.001	2.80(0.53~14.87)	0.228
Hb	0.97(0.96~0.98)	<0.001	0.95(0.90~1.00)	0.065
PLT	1.000(0.997~1.003)	0.926		
Scr	1.01(1.01~1.01)	<0.001	1.01(1.00~1.01)	0.009
BUN	1.12(1.09~1.16)	<0.001	0.99(0.92~1.07)	0.760
eGFR	0.93(0.91~0.95)	<0.001	0.98(0.94~1.01)	0.132
UA	1.01(1.00~1.01)	0.002	1.00(1.00~1.01)	0.512
FBG	0.91(0.83~1.00)	0.057	0.96(0.85~1.08)	0.444
HBA1c	0.77(0.65~0.91)	0.002	1.19(0.94~1.52)	0.157
LDL-C	1.11(0.87~1.40)	0.414		
TG	1.07(0.95~1.22)	0.265		
HDL-C	1.31(0.74~2.30)	0.353		
24-UTP	1.19(1.13~1.24)	<0.001	1.11(1.03~1.20)	0.007

2.4 不同 PEC 亚组 DN 患者肾脏预后比较

HPEC 组患者 41 例,随访时间为 3(0,16)月,其中进入终点事件的患者 23 例,截尾 18 例,其中失访 6 例。LPEC 组患者 179 例,随访时间为 10(3,20)月,其中进入终点事件的患者 54 例,截尾 125 例,其中失访 32 例。通过 Kaplan-Meier 生存分析比较 2 组患者 ESRD 发生率,HPEC 组患者肾脏发生 ESRD 的比率明显高于 LPEC 组($P=0.024$,图 2)。

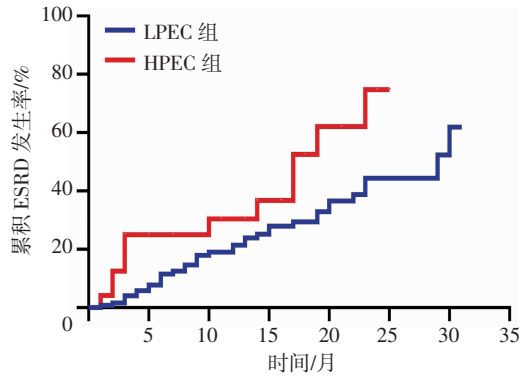


图 2 不同水平 PEC 的 DN 患者终点事件发生率比较

3 讨论

本研究发现,在 DN 患者中 PEC 与 Scr、BUN、UA 正相关,与 eGFR 负相关;进一步根据 PEC 最佳截点值将 DN 患者分为 2 组进行分析,HPEC 组的 Scr、BUN、UA 水平明显高于 LPEC 组,而 eGFR 水平低于 LPEC 组;并且 HPEC 组患者 ESRD 发生率明显高于 LPEC 组,PEC > 0.29×10^9/L 可能是影响肾脏预后的独立危险因素。

近年来,大量研究报道 Eos 对多种疾病预后具有良好的预测价值[7,19-21],重新引发了研究者对外周血 Eos 的重视。Eos 有助于肺结节良恶性早期诊断和免疫治疗非小细胞肺癌患者的预后判断[20,22]。而较高的 PEC 也与创伤性蛛网膜下腔出血后功能不良($HR=6.72$,95%*CI*:1.27~40.40,$P=0.03$)独立相关[21]。低 Eos 水平与狼疮肾炎的疾病活动度上升和肾脏进展有关[23]。而在 CKD 中,与无 PEC 增多的患者相比,PEC >4%的患者进展为 ESRD 的概率增加 15.9 倍,而 PEC >3%的 CKD 患者出现 ESRD 复合终点或死亡的风险

比非 CKD 患者高 58%[24-26]。对 DN 患者的 Eos 分析发现,PEC > 0.29×10^9/L 是影响 DN 肾脏预后的独立危险因素,然而 PEC 增多与 DN 患者进展为 ESRD 的潜在机制仍然不明确。有研究报道 DN 患者肾脏中嗜酸性粒细胞趋化因子表达水平明显升高[27],可以将外周血中 Eos 募集到肾脏中,参与肾组织内 IEA 的形成,参与组织损伤。而 IEA 与肾间质纤维化和肾小管萎缩间质相关[14],并且 Eos 可以通过嗜酸性粒细胞因子(白介素-4、白介素-5、白介素-13、转化生长因子-β 和血小板衍生生长因子)和炎症介质进一步促进组织纤维化[28],从而导致 DN 患者进展为 ESRD 的风险上升。同时,本研究发现 PEC 与肾功指标 Scr、BUN、UA、eGFR 均存在相关性。有研究报道,PEC 虽然是 IEA 的最佳预测因子,但是 IEA 同 DN 中肾小球硬化未见明显相关性[13],并且使用类固醇类药物抑制 Eos 后,DN 患者的预后改善不明显[14],所以 PEC 与肾脏功指标相关性原因仍需进一步研究。同时本研究也提示,高血压共患率、Scr、24-UTP 是肾脏预后的独立危险因素,这与既往报道一致[29]。

本研究尚存在一定局限性:首先,纳入样本量相对较小,部分患者随访时间较短。其次,纳入的观察因素不够全面,DN 患者通常合并心脑血管并发症及相关药物治疗未纳入分析,导致结论可能具有片面性。后续将扩大样本量及临床中心进一步深入研究,并纳入更多的风险因素建立风险模型。

综上所述,PEC 与 DN 的进展及疾病的预后密切相关,且 PEC 在临床上简单易得、创伤小、可操作性强、重复性强,普适性强,可以作为构建 DN 风险预后模型的候选指标之一。

参考文献:

[1] PHILLIPS J, CHEN J H C, OOI E, *et al*. Global epidemiology, health outcomes, and treatment options for patients with type 2 diabetes and kidney failure[J]. Front Clin Diabetes Healthc, 2021, 2: 731574. DOI: 10.3389/fcdhc.2021.731574.

[2] SHI S M, NI L H, GAO L, *et al*. Comparison of nonalbuminuric and albuminuric diabetic kidney disease among patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Endocrinol, 2022, 13: 871272. DOI: 10.3389/fendo.2022.871272.

[3] KOPEL J, PENA-HERNANDEZ C, NUGENT K. Evolving spectrum of diabetic nephropathy[J]. World J Diabetes, 2019, 10(5): 269-279. DOI: 10.4239/wjd.v10.i5.269.

[4] LIU C B, YANG M, LI L, *et al*. A glimpse of inflammation and anti-inflammation therapy in diabetic kidney disease[J]. Front Physiol, 2022, 13: 909569. DOI: 10.3389/fphys.2022.909569.

[5] RAMIREZ G A, YACOUB M R, RIPA M, *et al*. Eosinophils from physiology to disease: a comprehensive review[J]. Biomed Res Int, 2018, 2018: 9095275. DOI: 10.1155/2018/9095275.

[6] KANDA A, YASUTAKA Y, VAN BUI D, *et al*. Multiple biological aspects of eosinophils in host defense, eosinophil-associated diseases, immunoregulation, and homeostasis: is their role beneficial, detrimental, regulator, or bystander?[J]. Biol Pharm Bull, 2020, 43(1): 20-30. DOI: 10.1248/bpb.b19-00892.

[7] HA J W, AHN S S, SONG J J, *et al*. Clinical implications of peripheral eosinophil count at diagnosis in patients newly diagnosed with microscopic polyangiitis and granulomatosis with polyangiitis[J]. Arthritis Res Ther, 2023, 25(1): 245. DOI: 10.1186/s13075-023-03233-1.

[8] CONSTANTINESCU A E, BULL C J, JONES N, *et al*. Circulating white blood cell traits and colorectal cancer risk: a Mendelian randomisation study[J]. Int J Cancer, 2024, 154(1): 94-103. DOI: 10.1002/ijc.34691.

[9] WEN W, ZHANG Z Y, SHE J Q, *et al*. The predictive values of white blood cell indices (lymphocyte and eosinophilic granulocyte) for heart failure in acute coronary syndrome patients following percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study[J]. Clin Interv Aging, 2023, 18: 951-962. DOI: 10.2147/CIA.S413313.

[10] LEI C Y, GU J Y, LIU L L, *et al*. The correlation between peripheral complete blood count parameters and diabetic macular edema in proliferative diabetic retinopathy patients: a cross-sectional study[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1190239. DOI: 10.3389/fendo.2023.1190239.

[11] KIELAR D, JONES A M, WANG X, *et al*. Association between elevated blood eosinophils and chronic kidney disease progression: analyses of a large United States electronic health records database[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2023, 16: 269-280. DOI: 10.2147/IJNRD.S431375.

[12] WHEELOCK K M, SAULNIER P J, TANAMAS S K, *et al*. White blood cell fractions correlate with lesions of diabetic kidney disease and predict loss of kidney function in type 2 diabetes[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(6): 1001-1009. DOI: 10.1093/ndt/gfx231.

[13] HATTORI K, SAKAGUCHI Y, OKA T, *et al*. Interstitial eosinophilic aggregates and kidney outcome in patients with CKD[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(12): 1563-1572. DOI: 10.2215/CJN.0000000000000277.

[14] WU W Y, ZHOU X J, SUN P P, *et al*. Interstitial eosinophilic infiltration in diabetic nephropathy is indicative of poor prognosis, with no therapy benefit from steroid[J]. J Diabetes, 2020, 12(12): 881-894. DOI: 10.1111/1753-0407.13077.

[15] COHEN TERVAERT T W, MOOYAART A L, AMANN K, *et al*. Pathologic classification of diabetic nephropathy[J]. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4): 556-563. DOI: 10.1681/ASN.2010010010.

[16] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Diabetes Work Group. KDIGO 2022 clinical practice guideline for diabetes management in chronic kidney disease[J]. Kidney Int, 2022, 102(5s): S1-S127. DOI: 10.1016/j.kint.2022.06.008.

[17] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-S266.

[18] CAMP R L, DOLLED-FILHART M, RIMM D L. X-tile: a new bio-informatics tool for biomarker assessment and outcome-based cut-point optimization[J]. Clin Cancer Res, 2004, 10(21): 7252-7259. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0713.

[19] DANG X Y, YE S G, ZHOU L L, *et al*. Prognostic impact of peripheral eosinophil counts in patients with diffuse large B-cell lymphoma receiving chimeric antigen receptor T-cell therapy[J]. Cytotherapy, 2023, 25(6): 573-577. DOI: 10.1016/j.jcyt.2022.10.010.

[20] HU W T, ZHANG Q R, ZHANG Z, *et al*. Eosinophil and IFN-γ associated with immune-related adverse events as prognostic markers in patients with non-small cell lung cancer treated with immunotherapy[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1112409. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1112409.

[21] GONZALEZ GOMEZ H, SAVARRAJ J P J, PAZ A S, *et al*. Peripheral eosinophil trends and clinical outcomes after non-traumatic subarachnoid hemorrhage[J]. Front Neurol, 2023, 14: 1051732. DOI: 10.3389/fneur.2023.1051732.

[22] XIU J W, WANG X L, XU W, *et al*. Diagnostic value of peripheral blood eosinophils for benign and malignant pulmonary nodule[J]. Medicine, 2023, 102(44): e35936. DOI: 10.1097/MD.0000000000035936.

[23] LIU R H, PENG Y, YE H J, *et al*. Peripheral eosinophil count associated with disease activity and clinical outcomes in hospitalized patients with lupus nephritis[J]. Nephron, 2023, 147(7): 408-416. DOI: 10.1159/000528486.

[24] ISHII R, FUJITA S I, KIZAWA S, *et al*. Association between absolute blood eosinophil count and CKD stages among cardiac patients[J]. Heart Vessels, 2016, 31(2): 198-205. DOI: 10.1007/s00380-014-0590-8.

[25] TARIQ A, OKAMATO K, TARIQ A, *et al*. Eosinophilia and risk of incident end stage kidney disease[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 14. DOI: 10.1186/s12882-020-1685-3.

[26] AGARWAL R, LIGHT R P. Patterns and prognostic value of total and differential leukocyte count in chronic kidney disease[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(6): 1393-1399. DOI: 10.2215/CJN.10521110.

[27] ARAÚJO L S, TORQUATO B G S, DA SILVA C A, *et al*. Renal expression of cytokines and chemokines in diabetic nephropathy[J]. BMC Nephrol, 2020, 21(1): 308. DOI: 10.1186/s12882-020-01960-0.

[28] GIGON L, FETTRELET T, YOUSEFI S, *et al*. Eosinophils from A to Z[J]. Allergy, 2023, 78(7): 1810-1846. DOI: 10.1111/all.15751.

[29] SELBY N M, TAAL M W. An updated overview of diabetic nephropathy: diagnosis, prognosis, treatment goals and latest guidelines[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(Suppl 1): 3-15. DOI: 10.1111/dom.14007.

(收稿:2024-03-11;修回:2024-07-19)

(编辑 刘秋池)