

糖尿病足溃疡患者截肢相关因素分析*

傅仕敏,程庆丰,邓书华,宋颖,梅玫,刘智平[△]

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

[摘要] **目的** 探讨住院糖尿病足溃疡(DFU)患者截肢的相关因素,为降低 DFU 截肢风险提供理论依据。**方法** 2013 年 10 月至 2015 年 12 月收治于该院的 307 例 DFU 患者,按是否接受截肢手术分为截肢组(28 例)和非截肢组(279 例),对两组患者的临床特征及实验室指标进行单因素分析,并采用多因素非条件 Logistic 回归分析探讨截肢的相关因素。**结果** 截肢组患者的住院时间、超敏 C 反应蛋白(hs-CRP)及纤维蛋白原(FIB)水平均明显高于非截肢组($P < 0.05$),血红蛋白(Hb)、高密度脂蛋白(HDL)及血清清蛋白(ALB)水平明显低于非截肢组($P < 0.05$)。两组患者不同 Wagner 分级截肢情况分布比较差异也有统计学意义($P = 0.000$)。多因素非条件 Logistic 回归分析发现住院时间($OR = 1.024; 95\% CI: 1.009 \sim 1.039$),Wagner 分级($OR = 2.779; 95\% CI: 1.753 \sim 4.404$)是 DFU 患者截肢的独立危险因素,HDL 是 DFU 截肢的保护性因素($OR = 0.161; 95\% CI: 0.036 \sim 0.729$)。**结论** DFU 患者 Wanger 分级越高,住院时间越长,截肢风险越高,HDL 是 DFU 截肢的保护性因素。

[关键词] 糖尿病足;溃疡;截肢术;危险因素**[中图分类号]** R589.1**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2017)23-3198-03

Analysis of related factors of diabetes foot ulcer amputation*

Fu Shimin, Cheng Qingfeng, Deng Shuhua, Song Ying, Mei Mei, Liu Zhiping[△]

(Department of Endocrinology, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

[Abstract] **Objective** To explore related factors of amputation in patients with diabetes foot ulcer(DFU) and provide the evidence of reducing amputation rate. **Methods** A total of 307 inpatients with DFU in this hospital from October 2013 to December 2015 were collected and divided into amputation group($n=28$) and non-amputation group($n=279$). The clinical data and laboratory data were treated with single variable analysis and multivariate Logistic regression analysis. **Results** Single variable analysis showed that hospitalization time, hyper-sensitive C-reactive(hs-CRP) and fibrinogen(FIB) level were significantly increased in amputation group($P < 0.05$) when compared with non-amputation group, and the hemoglobin (Hb) level, high-density lipoprotein cholesterol(HDL) and serum albumin (ALB) level in amputation group were markedly lower than in non-amputation group($P < 0.05$). Amputation rate was significantly different among different Wagner grades ($P = 0.000$). Multivariate Logistic regression analysis showed that hospitalization time, Wagner grade were independent risk factors of amputation in patients with DFU, OR values were 1.024(95% $CI: 1.009 - 1.039$) and 2.779 (95% $CI: 1.753 - 4.404$), respectively. While HDL was a protective factor of amputation in patient with DFU ($OR = 0.161; 95\% CI: 0.036 - 0.729$). **Conclusion** The higher the rank of Wanger in DFU patients are, the longer hospital stay and the higher amputation risk become. HDL is the protective factor of DFU amputation.

[Key words] diabetic foot; ulcer; amputation; risk factors

糖尿病(diabetes mellitus, DM)是全球慢性病之一,目前全世界已有 3.83 亿糖尿病患者,预计到 2035 年糖尿病患者将达到 5.92 亿^[1]。随着糖尿病患者人数的不断增加,其带来的严重后果也日益加剧,糖尿病将成为截肢的主要原因之一。目前每年有超过 100 万人因糖尿病足而截肢,而导致这一结果最直接的原因是糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)的发生。流行病学调查发现,糖尿病患者中 DFU 的患病率为 4%~10%。所有非外伤性低位截肢手术中,糖尿病患者占 40%~60%,且将近 80% 因糖尿病截肢的患者在截肢前发生过 DFU^[2],而至少有 1/4 的 DFU 无法愈合,高达 28% 的 DFU 可能会导致某种形式的截肢^[3]。DFU 不但给患者及家庭造成严重影响,还对医疗和社会造成巨大的经济负担。因此,本研究旨在分析 DFU 患者截肢的相关因素,为降低 DFU 患者截肢

率提供理论依据和指导。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2013 年 10 月至 2015 年 12 月收治于本院的 307 例 DFU 患者为研究对象,均符合 1999 年 WHO 制订的糖尿病足诊断标准,并参照 Wagner 分级标准进行分级,排除 Wagner 分级 0 级患者。将所有患者按其住院期间是否接受截肢手术分为截肢组(28 例)和非截肢组(279 例)。

1.2 记录临床资料 采用统一的观察表记录 DFU 患者临床资料。(1)一般资料:包括年龄、性别、糖尿病病程、住院时间、Wagner 分级、吸烟史;(2)既往史:高血压、冠心病、脑血管病;(3)糖尿病慢性并发症:糖尿病肾病(DN)、糖尿病周围神经病变(DNP)、糖尿病视网膜病变(DR)、下肢血管闭塞性病变(ASO);(4)实验室检查指标:糖化血红蛋白(HbA1c)、血红蛋

表 1 截肢组与非截肢组临床特征比较

组别	n	男/女 (n)	年龄[M(Q _L , ,Q _u),岁]	糖尿病病程 [M(Q _L ,Q _u),年]	住院时间 [M(Q _L ,Q _u),d]	既往史[n(%)]			
						高血压	冠心病	脑血管病变	吸烟
截肢组	28	23/5	65.5(54.5,71.7)	6.5(4.0,14.7)	30.5(19.3,61.8)	12(42.9)	5(17.9)	1(3.6)	18(64.3)
非截肢组	279	185/94	67.0(57.0,75.0)	8.0(4.0,13.0)	15.0(10.0,27.0)	164(58.8)	56(20.1)	49(17.6)	147(52.7)
χ ² /Z		2.920	-7.130	-0.090	-4.170	2.630	0.080	3.650	1.380
P		0.087	0.476	0.927	0.000	0.104	0.78	0.056	0.241

白(Hb)、总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)、高密度脂蛋白(HDL)、低密度脂蛋白(LDL)、血红蛋白、血清清蛋白(ALB)、肌酐(Scr)、尿微量清蛋白(U-MA)、纤维蛋白原(FIB)、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS19.0 软件进行统计学分析,正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料如年龄、糖尿病病程、住院时间及各项实验室指标用中位数和四分位间距 $M(Q_L, Q_u)$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。并对单因素分析有显著统计学意义的指标进行多因素非条件 Logistic 回归分析,所有分析均以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床资料比较 单因素分析示截肢组与非截肢组患者在年龄、性别、糖尿病病程、高血压、冠心病、脑血管病变、吸烟史及慢性并发症等方面比较差异无统计学意义($P > 0.05$),但截肢组患者住院时间比非截肢组明显增加($P = 0.000$),见表 1、2。

性因素($OR = 0.161; 95\%CI: 0.036 \sim 0.729$),见表 5。

表 4 截肢组与非截肢组实验室指标比较

项目	截肢组 (n=28)	非截肢组 (n=279)	t/Z	P
HbAlc[M(Q _L ,Q _u)]%	9.8(7.6,12.3)	9.5(7.7,11.0)	-1.15	0.249
Hb($\bar{x} \pm s$,g/L)	104.3±29.5	113.7±21.1	-2.13	0.034
hs-CRP[M(Q _L ,Q _u),mg/L]	21(13.47,21)	13.5(5.71,21)	-2.05	0.041
TC[M(Q _L ,Q _u),mmol/L]	3.8(2.7,4.1)	3.8(3.2,4.4)	-1.42	0.155
TG[M(Q _L ,Q _u),mmol/L]	1.3(0.9,2.0)	1.3(1.0,2.0)	-0.35	0.728
HDL[M(Q _L ,Q _u),mmol/L]	0.9(0.5,1.2)	1.1(0.9,1.2)	-2.51	0.012
LDL[M(Q _L ,Q _u),mmol/L]	2.5(1.5,4.7)	2.5(1.8,3.6)	-0.04	0.965
ALB[M(Q _L ,Q _u),g/L]	32(26,32)	35(31,38)	-2.45	0.014
Scr[M(Q _L ,Q _u),mmol/L]	80(61.8,128.3)	81(61,106)	-0.64	0.522
U-MA[M(Q _L ,Q _u),mg/L]	47.7(33.3,47.7)	47.7(38.56,5)	-0.25	0.800
FIB[M(Q _L ,Q _u),g/L]	6.0(4.4,7.3)	4.7(3.8,5.6)	-3.22	0.001

表 2 截肢组与非截肢组慢性并发症比较[n(%)]

组别	n	DPN	DN	DR	ASO
截肢组	28	21(75.0)	12(42.9)	26(92.9)	24(85.7)
非截肢组	279	220(78.9)	106(38.0)	262(93.9)	249(89.2)
χ ²		0.22	0.25	0.04	0.32
P		0.636	0.614	0.826	0.570

表 5 多因素非条件 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	Wald	P	OR	95%CI
住院时间	0.024	0.007	10.336	0.001	1.024	1.009~0.039
Hb	-0.002	0.010	0.036	0.850	0.998	0.979~0.018
hs-CRP	-0.018	0.039	0.211	0.646	0.982	0.911~0.060
HDL	-1.825	0.770	5.617	0.018	0.161	0.036~0.729
ALB	-0.017	0.045	0.148	0.700	0.983	0.899~0.074
FIB	0.082	0.059	1.933	0.164	1.085	0.967~0.218
Wagner 分级	1.022	0.235	18.922	0.000	2.779	1.753~0.404

2.2 Wagner 分级比较 两组患者不同 Wagner 分级截肢情况分布比较,差异有统计学意义($\chi^2 = 26.564, P = 0.000$),见表 3。

表 3 截肢组与非截肢组 Wagner 分级比较(n)

组别	n	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
截肢组	28	1	0	9	13	5
非截肢组	279	97	58	74	59	19

2.3 实验室指标比较 截肢组患者的 Hb、HDL 及 ALB 水平均明显低于非截肢组患者($P < 0.05$),而 hs-CRP 和 FIB 等炎症指标水平均明显高于非截肢组($P < 0.05$),见表 4。

2.4 Logistic 回归分析 以是否截肢为因变量,以单因素分析有统计学差异的指标为自变量进行多因素非条件 Logistic 回归分析,结果表明住院时间($OR = 1.024; 95\%CI: 1.009 \sim 1.039$)和 Wagner 分级($OR = 2.779; 95\%CI: 1.753 \sim 4.404$)是 OFU 截肢的独立危险因素,而 HDL 是 DFU 截肢的独立保护

3 讨论

本研究分析发现住院时间、Wagner 分级是 DFU 截肢的独立危险因素,表明足部溃疡越严重,住院时间越长,截肢风险就越高,这与之前的相关研究结论是一致的^[4-5]。此外,本研究还发现 HDL 是 DFU 截肢的独立保护性因素,HDL 水平越高,截肢风险越低。这与 Ikura 等^[6]及张静等^[7]的研究结论高度一致,Kazuki 团队通过回顾性队列研究发现 DFU 患者体内 HDL 水平越低,其截肢风险就越高。然而,目前关于 HDL 降低 DFU 截肢风险的相关机制还不十分明确,这可能与 HDL 在抑制溃疡导致的急性感染和炎症反应方面有积极作用有关。研究表明,脂多糖(LPS)直接转换成 HDL 或者与脂多糖结合蛋白(LBP)或其他蛋白结合,转化成 HDL-LPS 复合体,再与清道夫受体(SR-BI)结合,从而抑制细胞因子释放及 LPS 诱导的

细胞活化^[8]。此外,还有研究报道 HDL 与免疫调节机制有关,能够减弱黏附分子的表达,激活内皮氮氧合成酶及抗氧化等^[9]。然而,阎丽等^[4]的研究却并未发现截肢组与非截肢组患者的 HDL 水平比较差异有统计学意义。目前国内外关于 HDL 与 DFU 截肢相关性研究的结论还存在争议^[10-11],且国内对 HDL 与 DFU 截肢相关性研究的重视程度也不够,目前还没有针对二者关系的高质量临床研究。尽管本研究是样本量最大的研究,其结论相比之前的研究更加稳定可靠,但考虑到病例对照研究本身的局限性,还需要更多高质量研究来证实二者之间的关系。

本研究单因素分析还发现,截肢患者的 hs-CRP、FIB 等炎症性指标水平明显高于非截肢患者,提示足部溃疡感染越重,截肢风险越高,尽管本研究在回归分析中并未肯定这些炎症指标是 DFU 患者截肢的独立危险因素,但这至少提示应重视这些因素,且已有相关研究也报道了感染与 DFU 截肢的关系^[4]。此外,本研究单因素分析还发现截肢组患者 Hb 和 ALB 水平明显低于非截肢组,表明营养状态也可能与截肢相关。闫丽等^[4]、费扬帆等^[12]通过单因素分析也发现营养状态越差,Hb 和 ALB 水平越低,糖尿病足患者截肢风险就越高。但这些研究在 Logistic 回归分析中均未明确 Hb、ALB 与 DFU 患者截肢的相关性。因此,需要更多高质量的研究来证实其关系,为降低糖尿病患者截肢率提供理论依据和临床指导。

本研究还存在一些不足之处,首先,本研究类型为病例对照研究,可能存在较多偏倚,如难以避免选择性偏倚。其次,本研究未细分截肢类型,如大截肢和小截肢,使本研究难以更深入分析 DFU 截肢相关因素。最后,本研究是在一个城市,一所医院内进行,研究结论可能无法代表所有中国糖尿病患者,还需要开展更高质量的临床研究如队列研究来探讨 DFU 截肢相关因素,以及细化截肢类型,分析不同类型截肢患者相关因素的差异。

参考文献

[1] Aguirre F, Brown A, Cho NH, et al. IDF diabetes atlas: sixth edition[J]. Int Diabetes Federat, 2013.

[2] Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and

burden of disease from 2002 to 2030 [J]. PLoS Med, 2006, 3(11):2012-2030.

[3] Institute of Medicine. Committee on standards for developing trustworthy clinical practice guidelines. Clinical practice guidelines we can trust[M]. Washington. The National Academies Press, 2011.

[4] 阎丽, 马翠红, 张建秀, 等. 糖尿病足感染患者截肢危险因素 Logistic 回归分析与干预措施研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2016, 26(4):824-826.

[5] 杨群英, 薛耀明, 曹瑛, 等. 糖尿病足溃疡的临床特点及危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2012, 20(3):189-191.

[6] Ikura K, Hanai K, Shinjo T, et al. HDL cholesterol as a predictor for the incidence of lower extremity amputation and wound-related death in patients with diabetic foot ulcers[J]. Atherosclerosis, 2015, 239 (2):465-469.

[7] 张静, 何红, 张晓义, 等. 糖尿病足患者发生截肢的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 34(10):2829-2831.

[8] Vishnyakova TG, Bocharov AV, Baranova IN, et al. Binding and internalization of lipopolysaccharide by Cla-1, a human orthologue of rodent scavenger receptor B1[J]. J Biol Chem, 2003, 278 (25):22771-22780.

[9] Murch O, Collin M, Hinds CJ, et al. Lipoproteins in inflammation and sepsis. I. Basic science[J]. Intensive Care Med, 2007, 33 (1):13-24.

[10] 钟玫, 莫建明, 颜晓东, 等. 影响糖尿病足截肢的相关因素分析[J]. 齐齐哈尔学报院学报, 2013, 34 (10):1405-1407.

[11] 何利平, 王椿, 刘关键, 等. 糖尿病足危险因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4 (3):155-158.

[12] 费扬帆, 王椿, 陈大伟, 等. 住院糖尿病足患者截肢率与截肢危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92 (24):1686-1689.

(收稿日期:2017-03-22 修回日期:2017-04-20)

(上接第 3197 页)

[11] Hofmann O, Caballero OL, Stevenson BJ, et al. Genome-wide analysis of cancer/testis gene expression[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2008, 105(51):20422-20427.

[12] Kuo PL, Huang YL, Hsieh CC, et al. STK31 is a Cell-Cycle regulated protein that contributes to the tumorigenicity of epithelial cancer cells[J]. PLoS One, 2014, 9 (3): e93303.

[13] Yokoe T, Tanaka F, Mimori K, et al. Efficient identification of a novel cancer/testis antigen for immunotherapy using three-step microarray analysis [J]. Cancer Res, 2008, 68(4):1074-1082.

[14] Polivka J Jr, Janku F. Molecular targets for cancer therapy in the PI3K/AKT/mTOR pathway. Pharmacol Ther. 2014;142(2):164-175.

[15] Guo Y, Du J, Kwiatkowski DJ. Molecular dissection of AKT activation in lung cancer cell lines. Mol Cancer Res. 2013;11(3):282-293.

[16] Salvesen HB, Werner HM, Krakstad C. PI3K pathway in gynecologic malignancies [J]. Am Soc Clin Oncol Educ Book, 2013, 33:e218-221.

(收稿日期:2017-03-21 修回日期:2017-04-29)