

糖尿病足创面预后与炎症因子的相关性

孙好杰 窦连军 龚 莹 梁 军

摘 要 目的 探讨肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 和白细胞介素-6 (IL-6) 等炎症因子与糖尿病足创面愈合的关系。方法 选取2012年12月~2014年8月在笔者医院内分泌科住院的DF患者共112例,收集临床资料,入院抽血测定TNF- α 、IFN- α 、IL-6、TGF- β 、红细胞沉降率、CRP、白细胞计数、血小板计数,并对结果进行统计分析。结果 入组112例患者,男性42例,女性70例,患者平均年龄 62 ± 8 岁;与愈合组相比,非愈合组的TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TGF- β 、红细胞沉降率、CRP、白细胞计数明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$);单因素Logistic回归分析显示DF病程、HbA1c、DN、严重缺血、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TGF- β 、红细胞沉降率、CRP、白细胞计数是影响创面愈合的危险因素($P < 0.05$)。多因素Logistic回归分析表明,TNF- α 、IL-6、红细胞沉降率、白细胞计数、严重缺血是糖尿病足患者创面愈合与否的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 血清TNF- α 、IL-6等炎症因子水平升高对糖尿病足创面的愈合中起到重要作用,因此治疗中早期抗感染很有必要。

关键词 糖尿病足 炎症因子 感染

中图分类号 R5 文献标识码 A DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.11.041

Correlation between the Prognosis of Diabetic Foot Wounds and Inflammation Factor. Sun Haojie, Dou Lianjun, Gong Ying, et al. Department of Endocrinology, Xuzhou Central Hospital, Jiangsu 221000, China

Abstract Objective To investigate the relationship of Tumor Necrosis Factor- α , interleukin-6 and other inflammatory cytokines with the occurrence and development of refractory diabetic foot. **Methods** Totally 112 inpatients with diabetic ankle ulcers were over the period from December 2012 to August 2014. Clinical features were collected. Tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-6, transforming growth factor- β , erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, white blood cell count and thrombocyte from venous blood were determined and analysed. **Results** There were 112 patients (42 males and 70 females) with an overall mean age of (62 ± 8) years. Univariate Logistic regression analysis showed that duration of diabetic foot, HbA1c, DN, critical limb ischemia, tumor necrosis factor- α , interferon- γ , interleukin-6, transforming growth factor- β , erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein and white blood cell count were risk factors for DF wound healing ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that only TNF- α , IL-6, erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and critical limb ischemia were the independent risk factors of DF wound healing ($P < 0.05$). **Conclusion** The elevated levels of serum TNF- α , IL-6 and other inflammatory cytokines play important roles in the DF wound healing. Early anti-infection, improving ischemia is important.

Key words Diabetic foot; Inflammatory cytokines; Infection

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病患者住院和截肢的首要原因,给患者带来巨大痛苦,给社会和家庭带来沉重经济负担。15%的糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者在他们的病程中会发生下肢的溃疡,且糖尿病患者下肢截肢总数约85%是由溃疡引起的,创面迁延难愈与糖尿病足患者的不同炎症状态有关,炎症因子与抗炎因子之间的浓度平衡是糖尿病足炎症病理调节的机制,探讨它们与糖尿病足创面预后的相关性,为治疗糖尿病足提供帮助^[1-4]。

对象与方法

1. 对象:选自2012年12月~2014年8月在笔者

医院内分泌科住院因DF(Wagner分级3级、4级)患者共112例,其中,男性42例,女性70例,患者年龄42~81岁,平均年龄 62 ± 8 岁;糖尿病(DM)病程3~21年,平均病程 13 ± 5 年。足溃疡病程4~80天,中位病程22天。糖尿病足的诊断标准参照2011年国际糖尿病足工作组发布的《糖尿病足国际临床指南》^[5]。

2. 方法:(1)病史采集:对112例患者临床资料进行调查,包括人口统计学信息、糖尿病并发症情况、治疗及愈合情况等。(2)排除标准:非糖尿病足患者;半年内发生急性心肌梗死、脑梗死、脑出血;合并有血液病、严重肝、肾功能不全、恶性肿瘤等疾病以及精神病;存在其他传染、感染性疾病;整个过程符合伦理学要求,所有患者均签署知情同意书。(3)实验室指标的测定:肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis

factor- α , TNF- α)、 γ 干扰素(interferon, IFN- γ)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)采用酶联免疫吸附法(ELISA)测定,试剂盒购自 R&D 公司;白细胞介素-6(interleukin, IL-6)采用电化学发光法,使用 Cobas 电化学发光免疫分析仪及配套试剂(R&D 公司)检测,测定血糖、糖基化血红蛋白(HbA1c)、C 反应蛋白(CRP)、红细胞沉降率、白细胞计数、血小板计数。(4)下肢缺血的诊断标准:多普勒超声检查下肢血管闭塞 $>50\%$,踝肱指数(ABI) <0.9 ,其中有 1 项即诊为下肢缺血。当 ABI <0.5 或下肢多普勒超声检查闭塞 $>75\%$ 时确诊为下肢严重缺血。(5)创面愈合的定义:创面完全上皮化且随后 2 个月内未再破溃;创面未愈合的定义:术后 2 个月内创面无明显缩小,分泌物无明显减少或增多。(6)治疗:患者常规给予静脉抗生素治疗。入院时抗生素的选择是广谱的,覆盖革兰阳性球菌、链球菌、厌氧菌。深部存在坏死组织或者有窦道的给予手术清创。清除坏死骨,足趾或者前足被评估是没有活性或下肢感染加重威胁生命,通过评估平面给予截肢。

3. 统计学方法:使用 SPSS 18.0 软件分析数据,对计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,行 t 检验,计数资料行 χ^2 检验。以糖尿病足病预后为因变量,单因素分析结果中具有统计学意义的因素($P<0.05$)为自变量,采用 Logistic 回归分析影响截肢的独立危险因素,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 愈合组和未愈合组的基线资料的比较:非愈合组

的 DF 病程、HbA1c 大于愈合组,非愈合组 DN 及严重缺血的病例数大于愈合组,差异有统计学意义($P<0.05$);愈合组的年龄、DM 病程、体重指数、血糖、血压均小于非愈合组,但差异无统计学意义($P>0.05$),详见表 1。

表 1 愈合组和未愈合组的基线资料的比较 ($\bar{x}\pm s$)		
基线资料	愈合组($n=87$)	未愈合组($n=25$)
年龄(岁)	62 $\pm$ 10	62 $\pm$ 9
DM 病程(年)	13 $\pm$ 4	13 $\pm$ 3
DF 病程(周)	4.50 $\pm$ 1.20	7.49 $\pm$ 1.18*
体重指数(kg/m ²)	24.82 $\pm$ 2.42	24.91 $\pm$ 2.23
血糖(mmol/L)	14.22 $\pm$ 3.16	14.29 $\pm$ 3.20
HbA1c(%)	9.81 $\pm$ 2.82	12.45 $\pm$ 2.73*
收缩压(mmHg)	118 $\pm$ 15	119 $\pm$ 15
舒张压(mmHg)	74 $\pm$ 5	75 $\pm$ 4
吸烟(n)	37	9
饮酒(n)	39	12
高脂血症(n)	54	15
DN(n)	37	20*
DPN(n)	63	15
缺血(n)	74	23
严重缺血(n)	39	20*
Wagner(3 级/4 级, n)	48/39	14/11

与愈合组比较,* $P<0.05$;DN. 糖尿病肾病;DPN. 糖尿病周围神经病变;HbA1c. 糖化血红蛋白

2. 愈合组和未愈合组炎性指标的比较:与愈合组想比,非愈合组的 TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TGF- β 、红细胞沉降率、CRP、白细胞计数明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表 2。

表 2 愈合组和未愈合组炎性因子的比较 ($\bar{x} \pm s$)									
组别	n	TNF- α (pg/ml)	IFN- γ (pg/ml)	IL-6 (pg/ml)	TGF- β (pg/ml)	红细胞沉降率 (mm/h)	CRP (mg/dl)	白细胞计数 ($\times 10^9$)	血小板计数 ($\times 10^9$)
愈合组	87	10.08 $\pm$ 3.23	8.01 $\pm$ 2.43	32.04 $\pm$ 7.54	22.25 $\pm$ 6.76	38.81 $\pm$ 14.41	7.75 $\pm$ 9.91	10.75 $\pm$ 4.10	380.75 $\pm$ 80.09
未愈合组	25	31.13 $\pm$ 8.98 *	21.12 $\pm$ 5.76 *	86.53 $\pm$ 20.75 *	66.34 $\pm$ 16.45 *	79.81 $\pm$ 25.47 *	17.89 $\pm$ 13.21 *	19.29 $\pm$ 8.11 *	414.34 $\pm$ 96.76

与愈合组比较,* $P<0.05$

3. Logistic 回归分析:结果显示,DF 病程、HbA1c、DN、严重缺血、TNF- α 、IFN- γ 、IL-6、TGF- β 、红细胞沉降率、CRP、白细胞计数是影响创面愈合的危险因素($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析示 TNF- α 、IL-6、红细胞沉降率、白细胞计数、严重缺血是糖尿病足患者创面愈合与否的独立危险因素($P<0.05$),详见表 3。

讨 论

糖尿病足的皮肤损伤发生率高,其难愈性以及截趾(肢)风险,是临床面临的难题,糖尿病足创面的难

表 3 愈合因素的 Logistic 回归分析				
变量	回归系数	标准误	χ^2	P
TNF- α	2.047	0.760	7.260	<0.05
IL-6	2.710	1.174	5.331	<0.05
红细胞沉降率	1.842	0.727	7.276	<0.05
白细胞计数	2.776	0.996	7.770	<0.05
严重缺血	2.549	0.670	14.459	<0.05

愈是由多种因素参与导致的,创面的修复愈合需多种炎性因子的参与^[6]。有研究表明糖尿病足患者体内会出现炎性因子的水平上调,与感染情况和创面大小

相关,因此探讨炎性指标对糖尿病足创面愈合影响有重要的意义^[7]。

在糖尿病足皮肤创面中存在糖基化终末产物的蓄积,可引起细胞因子失衡,而细胞因子的平衡对于细胞之间的黏附、增殖及基质蛋白的生成起着重要作用,在创面愈合中,TNF- α 、IL-6、IFN- γ 及TGF- β 水平升高,在伤口愈合过程中发挥重要作用^[8,9]。

TNF- α 被视为内皮细胞活化受损的标志,对炎性反应有重要的诱导与调控作用,在创伤后的表达对人体组织有重要的影响^[10]。IL-6是反映炎症严重程度的敏感指标,可使毛细血管的通透性增加,诱导细胞向损伤区域浸润^[11]。IFN- γ 为内生性细胞因子,有重要的免疫调节功能,可促进巨噬细胞的功能,从而在伤口愈合过程中起关键性作用,TGF- β 对细胞的形态发生、增殖和分化过程起着重要作用,有利于细胞及创面修复^[12]。但多因素分析二者对创面愈合差异无统计学意义,可能与入选患者的条件等有关,需要进一步分析。Uccioli等^[13]发现足部感染时可激活的单核细胞和肥大细胞可分泌TNF- α ,是炎症早期最重要的细胞因子,可通过增加内皮细胞组织子的合成释放等机制介导炎性反应,且其介导多向性炎症和炎症的启动因子,使IL-6的合成和分泌增多,从而扩大其生物学效应。

研究报道血清中IL-6和TNF- α 与创伤严重程度有关,且创伤越重,表达越高^[14]。二者参与机体免疫反应和炎性反应的重要调节,具有抗感染及促进损伤组织愈合的作用,在一定的条件下对机体有利,但若产生过多,或与其他细胞因子的关系失调,引起一系列的炎性损害,使组织坏死等^[15]。本研究未愈合组的水平明显高于愈合组,可能与其高水平表达有关,指标高的严重程度需要进一步探究。

Yesi等^[16]研究发现白细胞计数、红细胞沉降率等升高会增加糖尿病足溃疡截肢的风险,且与感染的严重程度相关,而Lavery等在研究美国感染病协会的糖尿病足感染分类系统的合理性时发现,中重度感染截肢的风险明显高于轻度感染。Lipsky等报道糖尿病足患者的预后与红细胞沉降率及白细胞计数有关,Eneroth等也发现白细胞计数是截肢的独立危险因素。笔者研究发现,与愈合组想比较,未愈合组的白细胞计数、红细胞沉降率明显升高,且为愈合与否的独立危险因素,因此,控制感染对于创面愈合显得相当重要。本研究显示严重缺血影响糖尿病足患者创面的愈合,其原因可为严重缺血导致不能向创面提

供充分的营养物质和氧,从而影响抗感染的能力,再者毒素和创面代谢产物不能很好随血循环排除体外而聚集创面影响愈合。糖尿病肾病影响创面愈合,本研究发现其仅单因素中有意义,可能与入选患者样本数量、病情严重程度及地区差异等有关。

综上所述,TNF- α 及IL-6等在糖尿病足发生、发展过程中起重要作用,因此应注重抗炎治疗,由于是横断面研究,本研究存在一定的局限性,不能对糖尿病足患者创面愈合情况做出有效的风险评估,且炎性因子含量时相的变化需要开展进一步研究。

参考文献

- Barbosa AP, Medina JL, Ramos EP, *et al.* Prevalence and risk factors of clinical diabetic polyneuropathy in a Portuguese primary health care population[J]. J Diabetes Metab 2001, 27(4): 496-502
- Gershater MA, Löndahl M, Nyberg P, *et al.* Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study[J]. Diabetologia, 2009, 52(3): 398-407
- Faglia E, Caminiti M, Clerici G, *et al.* Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5): 822-827
- El-Hamoly T, Hegedüs C, Lakatos P, *et al.* Activation of poly (ADP-ribose) polymerase-1 delays wound healing by regulating keratinocyte migration and production of inflammatory mediators[J]. Mol Med, 2014; 26(20): 363-371
- Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC; International Working Group on Diabetic Foot Editorial Board. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(Suppl 1): 225-231
- Wukich DK, Hobizal KB, *et al.* Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage[J]. Foot Ankle Int, 2013, 34(3): 351-358
- Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, *et al.* International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(suppl. 1): 2-6
- Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, *et al.* Vitamin D deficiency is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection[J]. Br J Nutr, 2014, 21(5): 1-6
- Hussan F, Teoh SL, Muhamad N, *et al.* Momordica charantia ointment accelerates diabetic wound healing and enhances transforming growth factor- β expression[J]. J Wound Care, 2014, 23(8): 400, 402, 404-407
- Armstrong DG, Hurwitz BL, Lipsky BA. Set phages to stun: reducing the virulence of staphylococcus aureus in diabetic foot ulcers[J]. Diabetes, 2015, 64(8): 2701-2703
- Pape HC, Griensvern M, Rice J, *et al.* Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: determination of the clinical relevance of the biochemical markers[J]. J Trauma, 2001, 50(6): 989
- Honma M, Minami-Hori M, Takahashi H, *et al.* Podoplanin expression in wound and hyperproliferative psoriatic epidermis: regulation by TGF- β and STAT-3 activating cytokines, IFN- γ , IL-6, and IL-22[J]. J Dermatol Sci, 2012, 65(2): 134-140
- Uccioli LI, Sinistro A, Almerighi C, *et al.* Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot[J]. Diabetes Care, 2010; 33(2): 350-355
- Steed DL, Trumppower C, Duffy D, *et al.* Amnion-derived cellular cytokine solution: a physiological combination of cytokines for wound healing[J]. Eplasty, 2008, 8(18): 157-165
- Deng H, Yan C, Xiao T, *et al.* Total glucosides of Paeonia lactiflora Pall inhibit vascular endothelial growth factor-induced angiogenesis[J]. J Ethnopharmacol, 2010, 127(3): 781-785
- Yesil S, Aklncel B, Yener S, *et al.* Predictors of amputation in diabetes with foot ulcer: single center experience in a large Turkish cohort[J]. Hormones, 2009, 8(4): 286-295

(收稿日期:2016-02-18)

(修回日期:2016-04-22)