

CD64 对糖尿病足病感染程度及预后的价值探讨

孙好杰 窦连军 龚 莹 梁 军

摘 要 **目的** 比较 CD64、C 反应蛋白、降钙素原及白细胞计数在评估糖尿病足病感染程度及预后中的价值,寻找临床中反映感染的可靠指标。**方法** 研究对象选取 2014 年 8 月~2015 年 12 月于笔者医院住院的 2 型糖尿病合并糖尿病足病的 106 例患者,采集患者的临床资料,如性别、年龄、病程、血糖、血压、血脂、糖化血红蛋白、肾功能、ABI、糖尿病并发症及合并症情况,根据感染程度分无感染组(22 例)、轻度感染组(30 例)、中度感染组(41 例)和重度感染组(13 例),比较各组间的 CD64、CRP、PCT 及 WBC;根据糖尿病足病的预后情况分有效组(89 例)和未愈组(17 例),分析 CD64 在糖尿病足病预后的作用。**结果** 随着感染程度的加重,CD64、CRP、PCT 及 WBC 均逐渐升高(P 均 <0.05),轻度感染组、中度感染组、重度感染组的 CD64、C 反应蛋白、降钙素原及白细胞计数均显著高于无感染组(P 均 <0.05);不同感染程度组的 CD64 与 CRP、PCT、WBC 呈正相关(P 均 <0.01)。单因素分析显示,糖尿病足病程、糖化血红蛋白、肌酐、ABI、CD64 是糖尿病足病预后的危险因素(P 均 <0.05);多因素 Logistic 回归分析,糖尿病足病程、ABI、CD64 是足病预后的独立危险因素(P 均 <0.05)。**结论** CD64 是评估糖尿病足病感染程度和预后的良好炎症性指标。

关键词 CD64 糖尿病足病 感染 预后

中图分类号 R5 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2017.06.036

Value of CD64 in the Infection Degree and Prognosis of Diabetic Foot Disease. Sun Haojie, Dou Lianjun, Gong Ying, et al. The affiliated Xuzhou Hospital of Southeast University, Department of Endocrinology, Xuzhou Central Hospital, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** To compare the value of CD64, C reactive protein, procalcitonin and white blood cell count in the infection degree and prognosis of diabetic foot and find a reliable index to reflect the infection. **Methods** From August 2014 to December 2015 in our hospital, 106 cases of type 2 diabetes mellitus with diabetic foot patients were recruited. The clinical data of patients were collected, including gender, age, duration, Serum glucose, blood pressure, blood lipid, glycosylated hemoglobin, renal function, Ankle Brachial Index and complications of diabetes. According to the degree of infection, the patients were divided into four groups, including non-infection group (22 cases), mild infection group (30 cases), moderate infection group (41 cases) and severe group (13 cases). CD64, PCT, CRP and WBC were compared. According to the prognosis of diabetic foot, the patients were divided into effective group (89 cases) and unhealed group (17 cases), CD64 was analyzed in the prognosis of diabetic foot. **Results** With increasing the degree of infection, CD64, PCT, CRP and WBC were gradually increased (P all <0.05). CD64, PCT, CRP and WBC in the mild group, moderate group and severe infection group were significantly higher than those of non-infection, (P all <0.05). Different group of CD64, PCT, CRP and WBC were positively correlated (P all <0.01). In single factor analysis, duration of diabetic foot, glycosylated hemoglobin, creatinine, ABI, CD64 is a risk factor for the prognosis of diabetic foot (P all <0.05). In Multi-variable Logistic regression analysis, duration of diabetic foot, ABI, CD64 is independent risk factors of prognosis. **Conclusion** CD64 is a good indicator of inflammation in response to infection and prognosis of patients with diabetic foot.

Key words CD64; Diabetic foot; Infection; Prognosis

糖尿病足(diabetic foot, DF)感染是糖尿病(diabetes mellitus, DM)患者最常见的并发症之一,是导致 DM 患者被迫截肢的重要原因,早期控制感染,通过炎症指标了解 DF 感染的严重程度及预后显得相当

重要,临床常用的 CRP、PCT 及 WBC 等缺乏明显的特异性且敏感度较低,而 CD64 作为感染的新兴标志物,其在细菌感染时的表达显著增加,且特异性高,在感染性疾病的诊治中有一定的应用价值^[1]。因此,本研究探讨 CD64 在 DF 感染和预后中的价值,旨在为指导临床治疗 DF 提供参考。

对象与方法

1. 对象:研究对象选自 2014 年 8 月~2015 年 12

作者单位:221000 东南大学附属徐州医院、徐州市中心医院内分泌科

通讯作者:梁军,电子信箱:liangj710@126.com

月在笔者医院住院的106例2型糖尿病合并DF患者,其中男性59例,女性47例,患者年龄49~72岁,平均年龄 59 ± 9 岁;DM病程6~16年,平均病程 10 ± 3 年;DF病程为7~35天,平均病程 23 ± 5 天。DF的诊断以国际糖尿病足工作组制定的诊治指南为标准。排除标准:入选前4周内使用过抗生素;足部以外的部位或器官有细菌感染。本研究通过徐州市中心医院伦理委员会审批,患者签署知情同意书。

2. 方法:(1)病史采集:采集患者的临床资料,如性别、年龄、病程、血糖、血压、血脂、糖化血红蛋白、肾功能、尿微量白蛋白、尿蛋白定量、ABI、糖尿病并发症及合并症、愈合情况等。(2)糖尿病足感染严重程度的评判:采用美国感染疾病协会关于DF感染的临床指南^[2]:①无感染:无局部化脓或全身炎症征象;②轻度感染:存在2项以上炎症表现(如红、肿、热、痛、硬结、脓性分泌物),感染局限于皮肤及表浅的皮下组织,蜂窝织炎范围 $\leq 2\text{cm}$,无全身中毒症状;③中度感染:全身情况稳定,有以下表现之一:蜂窝织炎范围 $> 2\text{cm}$,伴有淋巴管炎,感染累及浅筋膜肌肉、肌腱、关节及骨骼,可有深部组织脓肿、骨髓炎、关节炎及坏疽;④重度感染:除中度感染症状外,有全身毒血症及代谢紊乱。(3)标本采集:于次日清晨空腹状态下抽取患者外周静脉血5ml,2500r/min离心20min,上清液 -80°C 保存备用。(4)炎性指标检测:CD64采用流式细胞仪检测(美国贝克曼库尔特流式细胞仪)。降钙素原(PCT)采用酶联免疫吸附试验检测(试剂盒由德国Brahms公司提供);C反应蛋白(CRP)采用酶联免疫方法检测(试剂由美国RapidBio公司生产);白细胞计数(WBC)采用全自动血细胞分析仪检测(American Beckman GEN)。(5)踝肱指数(ABI)检查:采用日本林电器株式会社ES-1000SP检查,以 < 0.9 判断下肢缺血。(6)糖尿病神经病变的诊断:以下5项检查中如果有2项或2项以上异常则诊断:温度觉异常;尼龙丝检查,足部感觉减退或消失;振动觉异常;踝反射消失;神经传导速度(美国Nicolet EDX肌电图仪)有2项或2项以上减慢。(7)高血压的诊断:既往有高血压病史且目前使用降压药物者,或未使用降压药物情况下,非同日3次测量收缩压 $\geq 140\text{mmHg}$ ($1\text{mmHg} = 0.133\text{kPa}$)和(或)舒张压 $\geq 90\text{mmHg}$ 。冠心病的评判:既往有心肌梗死或冠状动脉狭窄 $> 50\%$ 。(8)预后评价:愈合为创面完全上皮化且随后2个月内未再破溃,好转为创面缩小,窦道变浅,渗出液、分泌物减少,愈

合和好转称为治疗有效;未愈为治疗后2个月内创面无明显缩小,窦道未变浅,渗出液、分泌物无明显减少或增多。

3. 统计学方法:全部资料采用SPSS 18.0软件进行统计学处理,实验数据用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计量资料的比较用 t 检验,计数资料的比较用 χ^2 检验;多组比较,采用方差分析,炎性因子的相关性用Pearson分析,Logistic回归方法分析影响预后的因素,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 基线资料:根据感染程度分无感染组(22例)、轻度感染组(30例)、中度感染组(41例)和重度感染组(13例),基线资料见表1。根据DF的预后情况分好转组(89例)[治愈(34例)和好转(55例)]和未愈组(17例)。

2. 不同感染程度组炎性指标的比较:随着感染程度的加重,CD64、CRP、PCT及WBC逐渐升高,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05)。轻度感染组、中度感染组、重度感染组的CD64、CRP、PCT及WBC均显著高于无感染组,差异均有统计学意义(P 均 < 0.05 ,表2)。行Pearson分析显示,不同感染程度组的CD64与CRP、PCT及WBC呈正相关(r 值分别为0.890、0.853、0.860, P 均 < 0.01 ,表3)。

3. 糖尿病足病预后的影响因素:以预后情况分为有效值和未愈合组,糖尿病足病程、糖化血红蛋白、肌酐、ABI、CD64是糖尿病足病预后的危险因素(P 均 < 0.05 ,表4)。以单因素结果为自变量,行多因素Logistic回归分析,糖尿病足病程、ABI、CD64是足病预后的独立危险因素(P 均 < 0.05 ,表5)。

讨 论

DF感染是DM患者致残、致死的主要原因,Lavery等^[3]研究发现DF感染后的住院风险约增加56倍,截趾或截肢的风险约增加155倍,因此早期发现并控制感染是预防DF进展的重要措施。有研究表明炎性指标的改变与DF感染患者的预后相关^[4-7],但目前炎性指标对DF感染的诊断及病情变化存在一定的局限性。CD64作为一项新的炎性指标,在非感染性疾病及病毒感染时CD64指数不高,而在细菌感染时明显升高,是鉴别细菌感染的可靠指标之一^[8],已用于败血症、社区获得性肺炎等疾病诊断、病情监测及预后评价中^[9,10]。CD64是IgG的Fc受体之一,其分子质量为72kDa,为跨膜糖蛋白,能结合IgG1和IgG3,表达于巨噬细胞、树突状细胞、单核细

表 1 4 组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s, n(\%)$]

指标	无感染组($n=22$)	轻度感染组($n=30$)	中度感染组($n=41$)	重度感染组($n=13$)	P
男性	11(50.0)	17(56.7)	25(61.0)	6(46.2)	>0.05
年龄(岁)	59±8	59±9	59.±9	59±9	>0.05
DM 病程(年)	11±4	10±4	10±3	10±3	>0.05
DF 病程(天)	22±5	23±6	23±5	23±7	>0.05
吸烟史	15(68.2)	18(60.0)	22(53.7)	7(53.8)	>0.05
FBG(mmol/L)	11.68±2.20	10.89±1.94	11.49±2.15	12.31±3.14	<0.05
P ₂ BG(mmol/L)	17.66±3.19	18.58±4.60	18.84±4.56	20.63±5.39	<0.05
糖化血红蛋白(%)	11.23±2.45	11.53±2.54	10.73±2.12	11.38±2.43	>0.05
收缩压(mmHg)	145.76±16.50	136.71±16.87	138.40±16.89	148.48±14.35	<0.05
舒张压(mmHg)	74.32±8.02	74.31±8.30	74.80±7.96	74.37±8.02	>0.05
TG(mg/dl)	1.97±0.14	1.99±0.15	1.97±0.15	1.87±0.31	>0.05
TC(mg/dl)	4.79±0.94	4.72±1.00	4.86±1.06	4.44±1.12	>0.05
LDL-C(mg/dl)	2.71±0.61	2.89±0.78	3.00±0.89	2.35±0.70	<0.05
HDL-C(mg/dl)	1.13±0.14	1.33±0.56	1.28±0.50	1.10±0.16	>0.05
肌酐(μmol/L)	64.45±9.46	74.75±13.30	79.94±10.07	109.89±12.31	<0.01
尿素氮(mmol/L)	5.24±1.51	7.49±2.52	7.97±3.13	9.96±2.72	<0.01
尿酸(μmol/L)	278.74±23.94	314.71±32.31	338.85±62.31	370.20±107.89	<0.01
ABI	0.95±0.28	0.71±0.31	0.75±0.27	0.60±0.40	<0.05
尿微量白蛋白	8(36.4)	13(43.3)	17(41.5)	6(46.2)	>0.05
24h 尿蛋白(mg)	189.34±95.13	412.10±363.45	2037.5±1223.9	3180.7±1287.2	<0.01
糖尿病视网膜病变	7(31.8)	12(40.0)	15(36.6)	6(46.2)	>0.05
糖尿病神经病变	11(50.0)	14(46.7)	20(48.8)	8(61.5)	>0.05
冠心病	7(31.8)	11(36.7)	15(36.6)	4(30.8)	>0.05

FBG. 空腹血糖;P2BG. 餐后 2h 血糖; TG. 甘油三酯;TC. 总胆固醇;LDL-C. 低密度脂蛋白胆固醇;HDL-C. 高密度脂蛋白胆固醇;ABI. 踝肱指数

表 2 不同感染程度组炎症指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	无感染组($n=22$)	轻度感染组($n=30$)	中度感染组($n=41$)	重度感染组($n=13$)	P
CD64	1.02±0.24	1.39±0.31	2.41±0.73	4.28±0.74	<0.05
CRP(mg/L)	6.32±1.37	22.62±2.83	27.79±4.30	85.85±9.93	<0.05
PCT(ng/ml)	0.10±0.03	0.23±0.06	0.37±0.08	0.93±0.09	<0.05
WBC($\times 10^9/L$)	7.17±1.27	8.91±2.45	12.07±3.07	14.90±3.47	<0.05

表 3 不同感染程度的 CD64 与 CRP、PCT 及 WBC 的相关性

变量	CRP	PCT	WBC
r	0.890	0.853	0.860
P	<0.05	<0.05	<0.05

表 4 糖尿病足病预后的单因素分析

指标	有效组($n=89$)	未愈组($n=17$)	P
糖尿病足病程(天)	22±5	29±4	<0.05
糖化血红蛋白(%)	10.61±1.94	13.94±2.05	<0.05
肌酐(μmol/L)	101.96±14.48	72.51±13.46	<0.05
CD64	1.70±0.80	3.77±1.00	<0.05
ABI	0.83±0.30	0.41±0.25	<0.05

表 5 糖尿病足病预后的 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	χ^2	P
糖尿病足病程(天)	6.63	3.37	3.86	<0.05
CD64	2.46	0.92	7.20	<0.05
ABI	-10.32	4.82	4.58	<0.05

胞等抗原递呈细胞表面,对细胞免疫及体液免疫有重要作用,正常生理情况下其中性粒细胞表面有低水平表达,当机体受到感染后,外周血中性粒细胞在炎症因子刺激下,CD64 的表达会明显增加,且对细菌感染特异性高,受抗菌药物影响小,在许多医院易于实施,因此,可作为细菌感染的检测指标,然而,CD64 未见在 DF 感染患者中的报道。

对于细菌感染的鉴别诊断及诊断常规所采用的项目包括 CRP、PCT 及 WBC 等,本研究表明随着足部感染的加重,CD64、CRP、PCT 及 WBC 均逐渐升高,而轻度感染组、中度感染组和重度感染组的 CD64、CRP、PCT 及 WBC 均显著高于无感染组($P<0.05$),且不同感染程度组的 CD64 与 CRP、PCT 及 WBC 呈正相关($P<0.05$),但既往研究示 CRP、PCT 及 WBC 在诊断感染时缺乏特异性且敏感度不足,

如急性失血、运动及分娩时,WBC 会升高;心肌梗死、肿瘤、急性创伤等会使 CRP 升高;PCT 在严重细菌、脓毒症和多脏器衰竭时水平升高,但是只有当感染严重时变化才明显,且在诊断细菌感染时的特异性及敏感度只有中等能力。而 CD64 对细菌感染特异性高,提示 CD64 对糖尿病足病感染有重要意义^[1,11]。

DF 感染患者的体内炎性反应重、代谢紊乱、微环境差、结局较差,既往研究表明 PCT 及 CRP 是 DF 感染预后的炎性指标,Logistic 回归分析示糖尿病足病程、ABI、CD64 是足病预后的独立危险因素($P < 0.05$)^[4,6]。糖尿病足病程、ABI 与既往研究结果相似,而 CD64 的结果说明随着 CD64 指数的增高,患者的预后越差,其原因可能是 CD64 介导活化中性粒细胞参与抗体依赖细胞介导的细胞毒性作用,也通过免疫球蛋白 G 促进对颗粒性抗原的吞噬,增加吞噬细胞释放 TNF- α 、IL-1 及 IL-6 等炎性因子,并通过一系列氧化还原来放大免疫效应,且活化的中性粒细胞会加速聚集和黏附于血管内皮细胞上,从而导致微循环障碍,加重足部缺血,导致糖尿病足病预后不良^[12~14]。

综上所述,DF 感染是糖尿病严重的并发症,明确感染的严重程度有助于临床治疗,本研究结果提示 CD64 表达可反映 DF 感染的严重程度并提示预后,有良好的应用前景。

参考文献

- Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis[J]. Clin Chem Lab Med, 2009,47(8): 903-916
- Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2013, 103(1): 2-7
- Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP. Risk factors for foot infec-

- tions in individuals with diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(6): 1288-1293
- 王昱,李杰玉,刘琳等. 糖尿病足患者不同感染指标的临床应用研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 16: 4030-4032
- Akinci B, Yener S, Yesil S, et al. Acute phase reactants predict the risk of amputation in diabetic foot infection[J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2011, 101(1): 1-6
- 赵荣亚,王鹏华,张靖航,等. 血清降钙素原对糖尿病足感染患者截趾风险的预测价值[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2015, 35(6): 370-373
- Li X, Xiao T, Wang Y, et al. Incidence, risk factors for amputation among patients with diabetic foot ulcer in a Chinese tertiary hospital[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 93(1): 26-30
- Gros A, Roussel M, Sauvadet E, et al. The sensitivity of neutrophil CD64 expression as a biomarker of bacterial infection is low in critically ill patients[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 445-452
- Shi J, Tang J, Chen D. Meta-analysis of diagnostic accuracy of neutrophil CD64 for neonatal sepsis[J]. Ital J Pediatr, 2016, 42(1): 57
- Burgos J, Los-Arcos I, Álvarez de la Sierra D, et al. Determination of neutrophil CD64 expression as a prognostic biomarker in patients with community-acquired pneumonia[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2016, 35(9): 1411-1446
- Jones AE, Fiechtel JF, Brown MD, et al. Procalcitonin test in the diagnosis of bacteremia a meta-analysis[J]. Ann Emerg Med, 2007, 50(1): 34-41
- Danikas DD, Karakantza M, Theodorou GL, et al. Prognostic value of phagocytic activity of neutrophils and monocytes in sepsis. Correlation to CD64 and CD14 antigen expression[J]. Clin Exp Immunol, 2008, 154(1): 87-97
- Song SH, Kim HK, Park MH, et al. Neutrophil CD64 expression is associated with severity and prognosis of disseminated intravascular coagulation[J]. Thromb Res, 2008, 121(4): 499-507
- He X, Sun X, Wang J, et al. Antibody-enhanced, Fc gamma receptor-mediated endocytosis of Clostridium difficile toxin A[J]. Infect Immun, 2009, 77(6): 2294-2303

(收稿日期:2016-09-25)

(修回日期:2016-10-21)

(上接第 70 页)

- Lawson NC, Burgess JO. Dental ceramics: a current review [J]. Compend Contin Educ Dent, 2014, 35(3): 161-166
- Miyazaki T, Nakamura T. Current status of zirconia restorations [J]. J Prosthodont Res, 2013, 57(4): 236-261
- Shah K, Holloway JA, Denry IL. Effect of coloring with various metal oxides on the microstructure, color, and flexural strength of 3Y-TZP [J]. J Biomed Mater Res B Appl Biomater, 2008, 87(2): 329-336
- Aboushelih MN, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ. Effect of zirconia type on its bond strength with different veneer ceramics [J]. J Prosthodont, 2008, 17(5): 401-408
- 黄慧,张富强,孙静,等. 三种稀土氧化物着色剂对氧化钇稳定的四方多晶氧化锆陶瓷性能的影响[J]. 中华口腔医学杂志, 2006, 41(6): 327-330
- Ferrario VF, Sforza C, Zanotti G, et al. Maximal bite forces in healthy young adults are predicted by surface electromyography[J]. J Dent, 2004, 32: 451-457
- Wataha JC. Predicting clinical biological responses to dental materials [J]. Dent Mater, 2012, 28(1): 23-40
- 吴效民,宋世青. VITA 比色板色度分析[J]. 中华口腔医学杂志, 1996, 31(4): 227-229
- Akira H, Lkua I, Satoshi K. Color and translucency of in vivo natural central incisors[J]. J Prosthodont, 2000, 83(4): 418-423

(收稿日期:2016-04-11)

(修回日期:2016-05-02)