

CD64 指数对糖尿病足截趾风险的预测价值

孙好杰 窦连军 耿厚法 梁 军

摘 要 **目的** 探讨外周血 CD64 指数对糖尿病足截趾风险的预测价值。**方法** 研究对象选取 2017 年 10 月 ~ 2018 年 8 月因糖尿病足住院的 121 例患者,采集临床资料,包括糖尿病足病程、血糖、血脂、糖化血红蛋白、踝肱指数、糖尿病并发症及合并症等,根据截趾情况分为未截趾组($n=89$)和截趾组($n=32$),比较两组外周血 CD64、降钙素原(PCT)、C 反应蛋白(CRP)及白细胞计数(WBC)水平,及 CD64 和 PCT、CRP、WBC 的相关性;采用 Logistic 回归分析对 CD64 指数对糖尿病足截趾的价值进行分析;绘制 ROC 曲线并计算曲线下面积来说明对于截趾风险的预测价值。**结果** 截趾组患者 CD64 指数、CRP、PCT、WBC 显著高于未截趾组($P<0.05$)。相关性分析显示,外周血 CD64 指数与 PCT、CRP、WBC 水平呈正相关(r 值分别为 0.894、0.921、0.753, P 均 <0.01)。多因素 Logistic 回归分析显示,踝肱指数、CD64 是糖尿病足截趾的独立危险因素(P 均 <0.05)。ROC 分析显示,以外周血 CD64 指数为 2.68 作为糖尿病足截趾界限时,敏感度和特异性分别为 87.5% 和 83.1%,ROC 曲线下面积为 0.925。**结论** CD64 指数是糖尿病足截趾风险预测的良好指标。

关键词 CD64 糖尿病足病 截趾

中图分类号 R587

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2019.12.027

Predictive Value of CD64 in Amputation Risk of Patients with Diabetic Foot. Sun Haojie, Dou Lianjun, Geng Houfa, et al. Xuzhou Central Hospital, The Affiliated Xuzhou Hospital of Medical College Southeast University, Department of Endocrinology, Xuzhou Clinical School of Xuzhou Medical University, Jiangsu 221000, China

Abstract **Objective** To investigate the predictive value of CD64 for the risk of amputation in patients with diabetic foot. **Methods** From October 2017 to August 2018, a total of 121 patients with diabetic foot were enrolled. The clinical data of patients were collected, including duration, serum glucose, blood lipid, glycated hemoglobin, ankle brachial index and complications of diabetes. The patients were divided into two groups, including non - amputation group (89 cases) and amputation group (32 cases). CD64, CRP, PCT, and WBC were compared. The regression analysis was used to investigate the value of CD64 in toe amputation of diabetic foot. ROC curve was generated and AUC was calculated to compare the predictability of CD64 for amputation. **Results** CD64, CRP, PCT, and WBC in the amputation group were significantly higher than those of non - amputation group (all $P<0.05$). Two group of CD64, CRP, PCT and WBC were positively correlated (all $P<0.05$). In multivariable Logistic regression analysis, CD64 and ABI were independent risk factors. When the CD64 was 2.68 as the toe - amputation limit of diabetic foot, ROC analysis showed that the sensitivity and specificity were 87.5% and 83.1% respectively, and the ROC area was 0.925. **Conclusion** CD64 index is a good index for predicting the risk of toe amputation in diabetic foot.

Key words CD64; Diabetic foot; Amputation

糖尿病足是最常见导致患者非创伤截肢的原因,临床医生早期评估病情及通过炎性指标了解糖尿病足预后显得相当重要。课题组前期发现 CD64 作为炎性指标可反映糖尿病足的感染程度,但能否预测糖尿病足患者的截趾风险尚不知晓^[1]。因此,本研究探讨 CD64 指数在预测糖尿病足截趾中的价值,旨在

为指导临床治疗糖尿病足提供参考。

对象与方法

1. 研究对象:选取 2017 年 10 月 ~ 2018 年 8 月笔者医院住院的 121 例糖尿病足患者,其中男性 69 例,女性 52 例,患者年龄 45 ~ 79 岁,平均年龄 60 ± 9 岁;糖尿病足病程 3 ~ 37 天,平均病程 13 ± 8 天,根据截趾情况分为未截趾组($n=89$)和截趾组($n=32$)。诊断标准:糖尿病的诊断符合 1999 年世界卫生组织糖尿病的诊断标准;糖尿病足的诊断以国际糖尿病足工作组制定的诊治指南为诊断标准。排除标准:合并其他感染性疾病、炎性疾病、近 4 周内应用过抗生素、需

基金项目:江苏省徐州市科技重点研发计划基金资助项目[社会发展(KC17178)]

作者单位:221000 徐州市中心医院、东南大学医学院附属徐州医院、徐州医科大学徐州临床学院内分泌科

通讯作者:梁军,电子信箱:liangj710@126.com

要大截肢、糖尿病酮症酸中毒、糖尿病高渗昏迷的患者。本研究通过笔者医院伦理学委员会审批,入选患者签署知情同意书。

2. 方法:(1)临床资料的采集:性别、年龄、吸烟史、糖尿病病程、糖尿病足病程、血糖、血脂、踝肱指数、糖化血红蛋白、糖尿病合并症及并发症等。(2)治疗:所有患者入院后由糖尿病足多学科团队按照国际糖尿病足共识推荐的原则进行。患者常规给予静脉抗生素应用,入院时抗生素的选择是广谱的,覆盖革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、厌氧菌、链球菌等,有窦道或深部有坏死组织给予手术清创。截趾适应证:严重感染破坏足部,威胁生命;足量镇痛药不能控制的疼痛;进展性坏疽。(3)标本采集:患者于入院后第 2 天清晨,抽取空腹外周静脉血 5ml,采用离心机 2500r/min 离心 20min 后分离血清,标本存于 -80℃ 以留备用。(4)炎性指标:CD64 指数采用美国贝克曼库尔特流式细胞仪进行检测。C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)采用酶联免疫方法检测;降钙素原(procalcitonin,PCT)采用酶联免疫吸附试剂盒检测;白细胞计数(white blood cell,WBC)采用美国 Beckman 公司的全自动血细胞分析仪检测。(5)糖尿病周围神经病变的诊断标准:以下 5 项检查中有 2 项或 2 项以上异常诊断:尼龙丝检查,足部感觉减退或消失;温度觉异常;踝反射消失;振动觉异常;神经传导速度有 2 项或 2 项以上减慢。(6)糖尿病肾病诊断标准:采用放射免疫法测定 24h 尿的尿白蛋白排泄率(UAER),糖尿病肾病定义为 UAER>30mg/24h。

3. 统计学方法:采用 SPSS 19.0 统计学软件对数据进行统计分析,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料用构成比(%)表示。所有数据行正态分布检验,计数资料比较采用 χ^2 检验,计量资料比较采用 *t* 检验;相关性分析采用 Pearson 分析,采用 Logistic 回归方法分析截趾的影响因素;绘制 ROC 曲线,并计算曲线下面积,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组临床资料比较:根据糖尿病足截趾情况分为未截趾组(89 例)和截趾组(32 例),两组糖尿病足病程、空腹血糖、甘油三酯、尿酸、肌酐、踝肱指数比较,差异有统计学意义(*P*均<0.05),详见表 1。

2. 未截趾组和截趾组炎性指标比较:截趾组的 CD64、PCT、CRP 和 WBC 水平高于未截趾组,差异均有统计学意义(*P*均<0.05),详见表 2。行 Pearson

分析提示,两组的 CD64 与 PCT、CRP 和 WBC 呈正相关(*r* 值分别为 0.894、0.921、0.753,*P*均<0.01)。

表 1 两组临床资料比较 [$\bar{x} \pm s$, *n*(%)]

项目	非截趾组(<i>n</i> = 89)	截趾组(<i>n</i> = 32)
男性	51(57.3)	18(56.3)
年龄(岁)	59 ± 9	61 ± 10
糖尿病病程(年)	10.49 ± 3.48	9.72 ± 3.14
糖尿病足病程(天)	8.56 ± 4.01	24.2 ± 6.53 *
吸烟	42(47.2)	17(53.1)
空腹血糖(mmol/L)	10.96 ± 2.19	12.25 ± 4.14 *
餐后 2h 血糖(mmol/L)	16.70 ± 4.83	19.43 ± 5.89
糖化血红蛋白(%)	10.51 ± 2.44	13.19 ± 2.92
总胆固醇(mg/dl)	4.54 ± 1.07	4.37 ± 1.12
低密度脂蛋白胆固醇(mg/dl)	2.56 ± 0.94	2.23 ± 0.81
高密度脂蛋白胆固醇(mg/dl)	1.17 ± 0.34	1.09 ± 0.16
甘油三酯(mg/dl)	1.96 ± 0.51	2.16 ± 0.84 **
尿酸(μmol/L)	325.25 ± 52.39	330.47 ± 97.15 **
肌酐(μmol/L)	72.48 ± 12.83	102.21 ± 17.22 *
尿素氮(mmol/L)	5.93 ± 2.86	8.40 ± 3.26
踝肱指数	0.78 ± 0.30	0.37 ± 0.23 **
糖尿病肾病	36(40.4)	15(46.9)
糖尿病神经病变	42(47.2)	21(65.6)
糖尿病视网膜病变	39(43.8)	17(53.1)
冠心病	28(31.4)	12(37.5)
脑梗死	24(27.0)	10(31.3)
高血压病	45(50.6)	19(59.4)

与非截趾组比较, * *P*<0.05, ** *P*<0.01

表 2 两组炎性指标的比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	未截趾组(<i>n</i> = 89)	截趾组(<i>n</i> = 32)
CD64	1.72 ± 0.80	3.82 ± 1.10 *
PCT(ng/ml)	0.25 ± 0.12	0.85 ± 0.21 *
CRP(mg/L)	20.40 ± 9.08	75.11 ± 24.27 **
WBC(×10 ⁹ /L)	9.96 ± 3.17	17.15 ± 4.16 *

与非截趾组比较, * *P*<0.05, ** *P*<0.01

3. 糖尿病足截趾的危险因素:多因素 Logistic 回归分析提示,踝肱指数、CD64 是糖尿病足截趾的独立危险因素(*P*均<0.01),详见表 3。

表 3 糖尿病足截趾的 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	χ^2	<i>P</i>
踝肱指数	-4.95	1.59	9.72	<0.01
CD64	1.78	0.39	20.70	<0.01

4. CD64 对糖尿病足患者截趾的预测:ROC 曲线下面积(0.925)显示,CD64 指数与糖尿病足患者截趾风险密切相关,其敏感度为 87.5%,特异性为 83.1%,根据 Youden 指数最大法,CD64 的截断点是 2.68。

讨 论

糖尿病足是糖尿病最严重的并发症之一,是糖尿病患者致残、致死的主要原因,给患者带来痛苦,给家庭和社会带来经济负担。研究发现糖尿病足感染导致的截趾或截肢风险约增加 155 倍,因此,探讨影响糖尿病足截趾的危险因素十分重要^[2]。

研究表明炎性指标的变化和糖尿病足预后相关,而传统指标如 WBC、CRP 等特异性和敏感度较低,且细菌培养时间长,而某些患者行微生物学检查前用过抗菌治疗,使体内细菌繁殖受到抑制,影响了培养结果^[3-7]。因此,寻找敏感和可靠炎性指标有重要的临床价值。文献报道 CD64 指数对细菌感染性疾病有好的诊断价值,可判断感染患者的预后,其特异性及敏感度好于传统炎性指标^[8-10]。作为新的炎性指标,CD64 是 IgG 的 Fc 受体之一,能结合 IgG1 和 IgG3,表达于巨噬细胞、单核细胞等抗原递呈细胞,对体液及细胞免疫有重要作用,正常情况下在中性粒细胞表面有低水平的表达,当机体受到外界感染后,表达会显著增加,且 CD64 对细菌感染特异性高,受抗生素的影响小,在医院也容易实施检测,课题组前期也发现 CD64 与糖尿病足感染的严重程度有关^[1]。

本研究结果显示,未截趾组和截趾组的糖尿病足病程、空腹血糖、甘油三酯、尿酸、肌酐、踝肱指数比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),糖尿病足病程和截趾相关,其原因为糖尿病足病程长,感染概率大,加重病情,耽误治疗时机,导致截趾;高血肌酐及血尿酸在一定程度上代表肾损害,糖尿病合并肾脏疾患中,更易发生足溃疡导致足趾截趾^[11]。UKPDS 研究显示,糖尿病多伴有血管和微血管病变,血管并发症的发生与血糖、血脂等有关,而代谢指标的异常与糖尿病足截趾相关^[12,13]。糖尿病足下肢病变筛查的重要指标之一为踝肱指数,其与糖尿病足溃疡的发生有较好的相关性,踝肱指数低或异常升高不但能较早预测糖尿病足的发生,也与糖尿病足的截趾相关^[14]。其原因为异常的 ABI 与缺血有关,足部缺血严重,一方面导致营养物质及抗生素不能有效的到达足部,影响抗感染的效果,另一方面细菌毒素及代谢产物不能随血液循环排除体外,导致聚集于足部,加重糖尿病足,导致截趾。

本研究结果显示,截趾组的 CD64、PCT、CRP 及 WBC 均显著高于未截趾组($P < 0.05$),且 CD64 与 PCT、CRP 及 WBC 呈正相关($P < 0.05$),既往研究也发现 PCT、CRP 及 WBC 与糖尿病足截趾相关^[5,15,16]。

但也有研究表明 CRP、PCT 及 WBC 在感染时敏感度不足且缺乏特异性,如在脓毒症、严重细菌及多脏器衰竭时,PCT 水平会升高;运动、急性失血及分娩时,WBC 会升高;肿瘤、心肌梗死、急性创伤时,CRP 会升高,而 CD64 对细菌感染的特异性高,且 CD64 升高程度与感染的严重程度呈正相关,结合 CD64 在截趾组水平高,表明截趾组的感染程度重^[17]。Logistic 回归分析显示,糖尿病足病程、CD64 是糖尿病足截趾的独立危险因素($P < 0.05$),表明 CD64 与糖尿病足患者的截趾密切相关,其水平越高,截趾的风险越大,其原因可能是 CD64 介导活化中性粒细胞参与细胞毒性作用,增加了吞噬细胞释放 IL-1、TNF- α 及 IL-6 等炎性反应因子,激发多条氧化还原通路,放大了免疫效应,导致机体内微循环出现障碍,加重足部缺血,从而使预后不良^[18]。

ROC 曲线下面积提示,CD64 对于糖尿病足患者截趾有较高的预测价值,Youden 指数最大法得出 CD64 的截断点,提示 CD64 的参考区间为 2.68,作为糖尿病足患者截趾风险预测的临界点,敏感度为 87.5%,特异性为 83.1%,说明 CD64 的水平越高,截趾的风险越大,且 CD64 有自身的优势,如仅在受到感染时水平升高,检测的速度快,水平和年龄无关,样本需要量少等。

综上所述,CD64 作为新的炎性指标,其表达可反映糖尿病足患者截趾的预测情况,有很大的临床应用前景。

参考文献

- 1 孙好杰,窦连军,龚莹,等. CD64 对糖尿病足病感染程度及预后的价值探讨[J]. 医学研究杂志,2017,46(6):140-143
- 2 Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes [J]. Diabetes Care, 2006, 29(6): 1288-1293
- 3 Korkmaz P, Koçak H, Onbaşı K, et al. The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection [J]. J Diabetes Res, 2018, 2018: 7104352
- 4 Ingram JR, Cawley S, Coulman E, et al. Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study) [J]. Diabet Med, 2018, 35(2): 255-261
- 5 Metineren H, Dülgeroglu TC. Comparison of the neutrophil/lymphocyte ratio and C-reactive protein levels in patients with amputation for diabetic foot ulcers [J]. J Low Extrem Wounds, 2017, 16(1): 23-28
- 6 Park JH, Suh DH, Kim HJ, et al. Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 128: 51-57

(下转第 127 页)

定合适的放疗参数如 V20、V30、MLD 剂量等,尽可能减少 ARILI 的发生。

参考文献

- 1 周云泷,许敬辉,杨涛,等. 早期非小细胞肺癌治疗计划中 IMRT 与 VMAT 单双拉弧的剂量学对比[J]. 现代肿瘤医学, 2019, 27(4):646-649
- 2 颜博,庞青松,陈玉龙,等. 非小细胞肺癌 IMRT 放疗引起急性重症放射性肺损伤相关因素分析[J]. 中国肿瘤临床,2016,43(3):116-119
- 3 王玉娟,王莉,康睿,等. 还原型谷胱甘肽应用于局部晚期肺癌放疗中对放射性肺损伤及炎症介质的影响[J]. 检验医学与临床, 2018,15(1):92-95
- 4 王笑良,张玉芳,郑振华,等. 胸部肿瘤调强放疗致急性放射性肺损伤相关因素分析[J]. 现代医药卫生,2019,35(4):528-531
- 5 牟安娜. 非小细胞肺癌患者 IMRT 放疗后血清 TGF- β 1 的变化及与 T 淋巴细胞亚群的关系研究[J]. 临床肺科杂志,2019, 24(1):99-102
- 6 Yan B, Pang Q, Chen Y, *et al.* Factors related to severe acute radiation-induced lung injury caused by IMRT for nonsmall cell lung cancer[J]. Chinese J Clin Oncol, 2016,43(3):116-119
- 7 张锐,刘静,刘阳晨. 痰热清注射液预防同期放化疗肺癌患者急性放射性肺炎的临床研究[J]. 海南医学,2017,28(4):569-572
- 8 刘青峰,王葳,王亿龙. 局部Ⅲ期 NSCLC 患者调强适形放疗后重度急性放射性肺损伤的危险因素分析[J]. 中国临床研究,2018,

31(1):28-31

- 9 陈晓东,宣莹,段琼玉,等. 非小细胞肺癌患者放疗导致放射性肺损伤的相关因素分析[J]. 临床外科杂志,2017,25(1):46-48
- 10 Machtay M, Paulus R, Moughan J, *et al.* Defining local - regional control and its importance in locally advanced non - small cell lung carcinoma: an RTIG analysis[J]. J Thorac Oncol,2012,7(4):716-722
- 11 程云芳,白煜映. 肺癌患者放射性肺损伤的风险因素及护理策略[J]. 实用临床医药杂志,2017,21(12):140-141
- 12 王彬. 复方苦参注射液对同步放化疗肺癌患者放射性肺损伤及生活质量的影响[J]. 辽宁中医杂志,2018,45(9):1888-1890
- 13 Dang J, Li G, Zang S, *et al.* Comparison of risk and predictors for early radiation pneumonitis in patients with locally advanced non - small cell lung cancer treated with radiotherapy with or without surgery[J]. Lung Cancer, 2014, 86(3):329-333
- 14 徐元元,戈伟,徐忠诚. 痰热清注射液辅助治疗肺癌急性放射性肺损伤及肺纤维化疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(12):1287-1289
- 15 黄睿. 基于原发病灶不同位置探讨肺癌放疗并急性放射性肺损伤与剂量学因素的关系[D]. 南宁:广西医科大学,2016:26
- 16 王华. 还原型谷胱甘肽治疗肺癌患者急性放射性肺损伤的疗效分析[J]. 淮海医药,2016,34(2):211-212

(收稿日期:2019-02-27)

(修回日期:2019-03-28)

(上接第 110 页)

- 7 Egea GJJ, Carmen MF, Rodrlguez R, *et al.* The utility of C - reactive protein and procalcitonin for sepsis diagnosis in critically burned patients: a preliminary study[J]. Plast Surg,2015,23(4):239-243
- 8 李观华,梅锦,郝猛,等. 中性粒细胞 CD64 百分比在重症细菌感染性疾病中的诊断意义[J]. 国际检验医学杂志,2016,37(19):2705-2078
- 9 Rogina P, Stubljär D, Lejko T, *et al.* Expression of CD64 on neutrophils (CD64 index): diagnostic accuracy of CD64 index to predict sepsis in critically ill patients[J]. Clin Chem Lab Med, 2015, 53(4):89-91
- 10 Jukic T, Ihan A, Stubljär D. Dynamics of inflammation biomarkers C - reactive protein, leukocytes, neutrophils, and CD64 on neutrophils before and after major surgical procedures to recognize potential postoperative infection[J]. Scand J Clin Lab Invest, 2015, 75(6):500-507
- 11 Sun JH, Tsai JS, Huang CH, *et al.* Risk factors for lower extremity amputation in diabetic foot disease categorized by wagner classification[J]. Diabetes Res Clin Pract,2012,95(3):358-363
- 12 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南[J]. 中华内分泌代谢杂志,2014,30(10):26-89

- 13 Shojaiefard A, Khorgami Z, Larijani B. Independent risk factors for amputation in diabetic foot[J]. Int J Diabetes Dev Ctries,2008,28(2):32-37
- 14 Boyko EJ, Seelig AD, Ahroni JH. Limb - and person - level risk factors for lower - limb amputation in the prospective seattle diabetic foot study[J]. Diabetes Care,2018,41(4):891-898
- 15 Reiner MM, Khoury WE, Canales MB, *et al.* Procalcitonin as a biomarker for predicting amputation level in lower extremity infections[J]. J Foot Ankle Surg,2017,56(3):484-491
- 16 Essackjee Z, Gooday C, Nunney I, *et al.* Indicators of prognosis for admissions from a specialist diabetic foot clinic: a retrospective service improvement exercise[J]. J Wound Care, 2017,26(1):40-45
- 17 Hoffmann JJ. Neutrophil CD64: a diagnostic marker for infection and sepsis[J]. Clin Chem Lab Med,2009,47(8):903-916
- 18 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:2019-03-15)

(修回日期:2019-04-12)