

炎症标志物对糖尿病足预后的预测作用

胡安安 李少杰 李梦琪 冯 昱 吴志远*
(广东医科大学 广东 湛江 524000)

【摘要】: 糖尿病足(DF)作为糖尿病的一种常见并发症,与糖尿病患者远期生存密切相关,治疗难度大,花费高,仍然是一个重要的社会公众问题。白细胞计数(WBC)、降钙素原(PCT)、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)等生物学指标可提示机体的炎症反应,也是廉价和容易获得的生物标志物。已有研究证明其在几种炎症、心血管疾病及肿瘤中很有价值,与糖尿病足截肢、死亡等不良预后相关。本文就炎症标志物对糖尿病足预后的预测作用进行总结。

【关键词】: 糖尿病足;炎症标志物;预后;预测

【中图分类号】 R587.1

【文献标识码】 B

【文章编号】 2095—8439(2023)14—0149—04

【Abstract】: Diabetic foot (DF), as a common complication of diabetes, is closely related to the long-term survival of patients with diabetes. Treatment is difficult and costly, and it is still an important public problem. Biological markers such as white blood cell count (WBC), procalcitonin (PCT), and neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) are inexpensive and readily available biomarkers that indicate the body's inflammatory response. It has been shown to be valuable in several inflammatory diseases, cardiovascular diseases and tumors, and is associated with poor prognosis such as diabetic foot amputation and death. This paper summarizes the prognostic effect of inflammatory markers on diabetic foot

【Keywords】: Diabetic foot; Inflammatory marker; Prognosis; forecast

糖尿病足(DF)是糖尿病患者的常见并发症,影响其远期生存率。大部分DF患者合并感染,易导致截肢、死亡等不良预后。糖尿病足溃疡截肢患者死亡率高达22%。^[1]其巨大花费也是卫生系统的重大负担。所以,糖尿病足的早期诊断和处理是十分必要的。预知DF患者的预后情况有利于提供治疗依据,降低治疗风险,缩短住院时间,减少并发症,减轻经济负担。因此,寻找可用于预测DF患者预后的指标具有重要意义。

炎症标志物在医学方面很有前途,已被用于预测各种疾病预后,有助于实现对疾病的初级预防甚至重新定义疾病管理过程。许多炎症因子通过多种信号通路相互作用引起胰岛素抵抗和胰岛β细胞功能障碍,基于此,炎症反应可能是2型糖尿病发病的重要机制之一。^[2, 3]研究显示,多种炎症

标志物可用于预测糖尿病足截肢、死亡等预后。现就相关炎症标志物对糖尿病足预后的预测作用进行总结。

1 单独血清学标志物

单独血清学炎症标志物包括降钙素原(PCT)、C反应蛋白等。这些指标升高对DF感染患者的诊断及预后预测具有一定价值,然而,任何单独的炎症标志物均无法直接诊断DF并发症。

《中国糖尿病足防治指南》中指出,DF感染患者ESR、CRP与下肢骨髓炎相关,联合应用溃疡深度与炎症标志物,可更好预测或诊断糖尿病足骨髓炎(DFO)。当溃疡深度>3mm联合CRP>32mg/L或者ESR>60mm/h时,对于临床诊断DFO的敏感性甚至可以高达100%,可早期预测(DFO)的发生,而白细胞计数及PCT对DFI的诊断无明显特异性^[4]。

然而,这与我国刘^[5]等人的研究结果存在差异,PCT和CRP二者检测灵敏度均较高,在DF合并感染临床诊疗中可作为重要依据。王^[6]等人也较了PCT、超敏C-反应蛋白(hs-CRP)、白细胞(WBC)和ESR在判断DF感染中的作用,得出结论(对判断DF患者感染程度和预后来说,PCT是一种良好的炎症指标。国外Eric)等人的研究也发现,炎症标志物在结合临床表现诊断糖尿病足感染(DFI)时发挥着重要作用,炎症标志物升高提示感染的可能性高,hs-CRP、PCT水平均可用于反映DF感染严重程度、治疗情况及评估预后。DF骨髓炎组的WBC、ESR、NLR均明显高于未感染组,ESR显著高于单纯软组织感染组。炎症标志物通常在骨髓炎患者中最高,在溃疡未感染患者中最低。而多种炎症标志物的升高比仅考虑一种炎症标志物的升高更有诊断和监测价值。^[7]此外,一项前瞻性的研究证明,骨髓炎患者的CRP、ESR、WBC、PCT值均显著高于软组织感染患者,ESR被推荐用于骨髓炎患者的随访。^[8]手术是控制DF患者感染的一种重要治疗措施,行清创手术时根据感染严重程度可能最终导致截肢。将患者临床表现及炎症指标相结合有助于临床医师评估DF患者病情严重程度,从而早期制定手术方案,提高创面愈合率,改善患者预后。动态监测血清WBC计数、CRP和PCT水平有助于判断DFI患者感染的严重程度及DF患者预后。随着感染程度加重,截肢率、死亡率升高,溃疡愈合率降低,相应的住院与愈合时间延长。在对DF患者截趾的预测方面,PCT价值优于CRP,WBC是死亡的相关危险因素。^[9,10]在另一项关于炎症指标对DF感染患者病情严重程度及预后价值的研究中,DF感染组的CRP、PCT水平均高于非感染组,这表明CRP、PCT水平能对DF患者的治疗预后进行有效预测。^[11]对于DF术后患者,DF伴感染患者中存在hs-CRP水平的高表达。临床上采取有效的预防措施对降低DF术后感染发生率至关重要。^[12]

2 综合性炎症标志物

(1) 中性粒细胞 / 淋巴细胞比值 (neutrophil-lymphocyte

ratio, NLR) 与血小板 / 淋巴细胞比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)

NLR与PLR作为一类新型、廉价、易得的炎症指标,反映了炎症与免疫反应的综合状态,比单独的参数更具预测价值,具有高敏感性和低特异性,与2型糖尿病患者的代谢综合征和代谢紊乱的严重程度密切相关^[13,14]。NLR受脱水或运动等生理条件的影响较小,有望更好地表征DF病理变化^[15,16]。NLR水平随DF病变程度加重而升高,NLR > 6.58是糖尿病足溃疡患者预后不良的危险因素,且早期预测价值高于CRP^[17]。因此,NLR与PLR与单独白细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数相比具有更高的临床价值和特异性,与传统的C反应蛋白、纤维蛋白原相比具有更容易获得、经济实惠等优势。

据报导,糖尿病足感染(DFI)患者中约20%发生骨髓炎,造成抗生素使用时间延长甚至截肢等不良预后^[18]。一项研究发现,PLR是糖尿病足骨髓炎(DFO)发生的影响因素,DFI患者截肢风险随NLR的增大而增加^[19]。Ong^[20]、Yapici^[21]等人的研究结果也表明,NLR、PLR对DFI截肢有预测价值,需要截肢的患者NLR、PLR高于需要清创、引流的患者。高NLR值是骨髓炎进展到截肢的独立危险因素,NLR在决定截肢水平(小截肢或大截肢)方面具有显著意义。PLR可预测骨髓炎。术前高NLR是DF患者大截肢及影响重症DF截肢术预后的独立危险因素,DF患者术前NLR越高,手术行大截肢的可能性就越大。^[22,23]

当将NLR作为DFI截肢患者死亡率的预测因素进行测试时,Chen等人发现术后截断值2.76可以预测较高的短、中期死亡率^[24]。2型糖尿病与炎症之间存在协同联系,NLR值是慢性肢体缺血截肢患者短期死亡率的一个强有力的预测因子^[25]。

(2) 全身免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)

SII由中性粒细胞 × 血小板 / 淋巴细胞计算得到。首

先由 Hu 等^[26]提出,最初应用于肿瘤学领域,可反映出癌症患者全身性炎症的严重程度,在不同疾病中具有较高预后价值。相对于 PLR 与 NLR 来说, SII 较新且更为全面。国内一项研究表明 SII 可预测糖尿病患者黄斑水肿的发生^[27]。Ozer 等人的一项回顾性研究发现, SII 在 DF 骨髓炎患者中明显升高,此外, SII 的临界值为 1740 (敏感性: 47.7%, 特异性: 74.7%), SII 作为一种有效的新型标志物,可以替代其他的炎症标志物用于预测糖尿病足骨髓炎^[28]。

3 小结

上文中多种炎症标志物作为一种易于应用的血液检测方法,不仅与 DF 的病变严重程度相关,也在 DF 患者骨髓炎、截肢、死亡等不良预后的预测中发挥着重要作用。但目前新型炎症指标的研究还不全面,缺乏进一步的前瞻性研究来证实其预测价值。研究设置具有临床意义的临界值可使其成为更科学的 DF 预后预测指标。

参考文献

- [1] ALTAY F, KUZU S, ALTAY M, et al. Predicting diabetic foot ulcer infection using the neutrophil-to-lymphocyte ratio: a prospective study [J]. Journal of wound care, 2019, 28 (9): 601-7.
- [2] OLEFSKY J, GLASS C. Macrophages, inflammation, and insulin resistance [J]. Annual review of physiology, 2010, 72: 219-46.
- [3] BÖNHOF G, HERDER C, STROM A, et al. Emerging Biomarkers, Tools, and Treatments for Diabetic Polyneuropathy [J]. Endocrine reviews, 2019, 40 (1): 153-92.
- [4] 中国糖尿病足防治指南(2019版)(Ⅲ) [J]. 中华糖尿病杂志, 2019, (04): 238-9-40-41-42-43-44-45-46-47.
- [5] 刘洋, 赵锦, 胡翠宁, et al. 降钙素原(PCT)和C-反应蛋白(CRP)检测在糖尿病足感染临床诊断中的应用 [J]. 中国实验诊断学, 2021, (01): 69-71.
- [6] 王丽君, 杨宏伟, 张幽幽, et al. 降钙素原在判断糖尿病足感染程度及预后中的价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2014, (13): 3378-80.
- [7] 孙晓菲, 董其娟, 于江红, et al. 血清超敏C-反应蛋白和降钙素原与D-二聚体及纤维蛋白原在糖尿病足感染患者中的变化分析 [J]. 中华医院感染学杂志, 2017, (12): 2706-9.
- [8] MICHAEL M, JUDE E, LIASKOS C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis [J]. The international journal of lower extremity wounds, 2013, 12 (2): 94-9.
- [9] 李超, 赵金峰, 张言涛, et al. 血清降钙素原和C-反应蛋白与白细胞计数对糖尿病足感染严重程度判定及预后评估的价值 [J]. 中国慢性病预防与控制, 2019, (01): 48-51.
- [10] 许蕾, 钱鸿洁, 张杉杉, et al. 不同程度感染的糖尿病足溃疡患者临床特点及预后分析 [J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, (02): 116-9.
- [11] 王娟, 赵子源, 李凤翔. 糖尿病足感染患者炎症因子与D-二聚体和CD64及纤维蛋白原对病情严重程度评估及预后价值 [J]. 中华医院感染学杂志, 2020, (03): 373-7.
- [12] 朱林, 郝润红, 安霞, et al. 糖尿病足术后感染危险因素及血清D-D和FIB与hs-CRP水平 [J]. 中华医院感染学杂志, 2021, (06): 862-5.
- [13] PERGIALIOTIS V, TRAKAKIS E, PARTHENIS C, et al. Correlation of platelet to lymphocyte and neutrophil to lymphocyte ratio with hormonal and metabolic parameters in women with PCOS [J]. Hormone molecular biology and clinical investigation, 2018, 34 (3): .

- [14]AKBOGA M, CANPOLAT U, YUKSEL M, et al. Platelet to lymphocyte ratio as a novel indicator of inflammation is correlated with the severity of metabolic syndrome: A single center large-scale study [J]. *Platelets*, 2016, 27 (2) : 178-83.
- [15]BHAT T, TELI S, RIJAL J, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and cardiovascular diseases: a review [J]. *Expert review of cardiovascular therapy*, 2013, 11 (1) : 55-9.
- [16]TRTICA MAJNARIĆ L, GULJAŠ S, BOSNIĆ Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio as a Cardiovascular Risk Marker May Be Less Efficient in Women Than in Men [J]. *Biomolecules*, 2021, 11 (4) .
- [17]孙丹丹, 唐阳, 鲁丽, et al. 中性粒细胞淋巴细胞比值与糖尿病足溃疡病情严重程度的关系及对预后的预测价值 [J]. *临床误诊误治*, 2022, (01) : 52-6.
- [18]LAVERY L, PETERS E, ARMSTRONG D, et al. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds [J]. *Diabetes research and clinical practice*, 2009, 83 (3) : 347-52.
- [19]丁胜兰, 邓书华, 程庆丰, et al. 血小板/淋巴细胞比值及中性粒细胞/淋巴细胞比值与糖尿病足感染患者骨髓炎及截肢的相关性研究 [J]. *中国糖尿病杂志*, 2020, (07) : 510-6.
- [20]DEMIRDAL T, SEN P. The significance of neutrophil-lymphocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio and lymphocyte-monocyte ratio in predicting peripheral arterial disease, peripheral neuropathy, osteomyelitis and amputation in diabetic foot infection [J]. *Diabetes research and clinical practice*, 2018, 144: 118-25.
- [21]YAPICI O, BERK H, ÖZTOPRAK N, et al. Can Ratio of Neutrophil-to-Lymphocyte Count and Erythrocyte Sedimentation Rate in Diabetic Foot Infection Predict Osteomyelitis and/or Amputation? [J]. *Hematology reports*, 2017, 9 (1) : 6981.
- [22]白超, 杨雯雯, 罗军. 红细胞体积分布宽度和中性粒细胞与淋巴细胞比值联合预测糖尿病足的预后 [J]. *中国临床研究*, 2021, (05) : 596-9.
- [23]曹志远, 何爱咏, 肖波. 糖尿病足截肢术预后影响因素分析及预后能力评估 [J]. *中国临床解剖学杂志*, 2020, (04) : 481-5+7.
- [24]CHEN W, CHEN K, XU Z, et al. Neutrophil-to-Lymphocyte Ratio and Platelet-to-Lymphocyte Ratio Predict Mortality in Patients with Diabetic Foot Ulcers Undergoing Amputations [J]. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 2021, 14: 821-9.
- [25]LI X, SHEN J, LU Z, et al. High neutrophil-to-lymphocyte ratio is associated with increased carotid artery intima-media thickness in type 2 diabetes [J]. *Journal of diabetes investigation*, 2017, 8 (1) : 101-7.
- [26]HU B, YANG X, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma [J]. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research*, 2014, 20 (23) : 6212-22.
- [27]张俐娜, 吕志刚, 张丽华, et al. 系统性免疫炎症指数与糖尿病黄斑水肿风险的相关性研究 [J]. *现代实用医学*, 2022, (10) : 1303-5.
- [28]OZER BALIN S, OZCAN E, UĞUR K. A New Inflammatory Marker of Clinical and Diagnostic Importance in Diabetic Foot Infection: Systemic Immune-Inflammation Index [J]. *The international journal of lower extremity wounds*, 2022: 15347346221130817.