

糖尿病患者体质、炎症因子与其足溃疡预后的关系探讨

谭盐梅¹, 晋溶辰²

(1. 湖南省中医药研究院附属医院, 湖南 长沙, 410006;

2. 湖南中医药大学, 湖南 长沙, 410208)

[摘要] 目的:探讨糖尿病患者体质、炎症因子白细胞介素-6(IL-6)、C反应蛋白(CRP)水平与足溃疡预后的关系,为糖尿病足溃疡(DFU)的防治提供新思路。方法:收集71例住院的DFU患者,采用《中医体质分类与判定》评定患者体质,测定炎症因子IL-6、CRP水平及伤口情况(wagner分级、感染程度)。观察不同体质DFU患者伤口愈合时间(是否超过4周)。分析主要体质的代谢指标、伤口情况及炎症因子IL-6、CRP水平。结果:血瘀质和湿热质是DFU难愈伤口的常见体质,痰湿质伤口相对易愈。3种体质伤口wagner分级比较无统计学差异($P>0.05$),感染程度比较有统计学差异($P<0.05$)。血瘀质、湿热质难愈伤口感染程度较痰湿质易愈伤口重,炎症因子IL-6、CRP水平均比痰湿质易愈伤口高。血清IL-6、CRP与伤口愈合负相关($P>0.05$),与感染程度成正相关($P<0.05$),踝肱指数与感染程度成负相关($P<0.01$)。结论:血瘀质、湿热质糖尿病患者伤口较难愈合,其伤口愈合困难可能与易感染、机体氧化应激加重等因素导致炎症因子水平升高有关。

[关键词] 糖尿病足溃疡;体质;炎症因子

[中图分类号] R259.872 **[文献标识码]** A DOI:10.16808/j.cnki.issn1003-7705.2019.03.002

Association of body constitution and inflammatory factors with prognosis of foot ulcer in patients with diabetes

TAN Yanmei¹, JIN Rongchen²

(1. The Affiliated Hospital of Hunan Academy of Chinese Medicine, Changsha 410006, Hunan, China;

2. Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China)

[Abstract] Objective: To investigate body constitution and levels of the inflammatory factors interleukin-6 (IL-6) and C-reactive protein (CRP) in patients with diabetes and their association with the prognosis of diabetic foot ulcer, and to provide new thoughts for the prevention and treatment of diabetic foot ulcer (DFU). Methods: A total of 71 hospitalized patients with DFU were enrolled, and Classification and Determination of Constitution in TCM was used to evaluate body constitution. The levels of the inflammatory factors IL-6 and CRP were measured, and the conditions of the wound were evaluated in terms of Wagner classification and degree of infection. Whether wound healing time of DFU was longer than 4 weeks was observed for patients with different body constitutions. Metabolic markers, wound conditions, and levels of IL-6 and CRP in major body constitutions were analyzed. Results: DFU wounds were hard to heal in the patients with blood-stasis or damp-heat constitution, and those in the patients with phlegm-dampness constitution were relatively easy to heal. There was no significant difference in Wagner classification of wound between the patients with three body constitutions ($P>0.05$), while there was a significant difference in the degree of infection ($P<0.05$). Compared with those with phlegm-dampness constitution, the patients with blood-stasis or damp-heat constitution had significantly higher degree of wound infection and levels of IL-6 and CRP. Serum IL-6 and CRP were negatively correlated with wound healing time ($P>0.05$) and positively correlated with the degree of infection ($P<0.05$), and ankle-brachial index was negatively correlated with the degree of infection ($P<0.01$). Conclusion: Diabetic patients with blood-stasis or damp-heat constitution have

基金项目:湖南省教育厅一般项目(编号:15C1029);湖南省中医药管理局中医护理特色技术重点实验室开放基金项目(编号:201402)

第一作者:谭盐梅,女,主管护师,研究方向:造口、伤口、失禁护理

通讯作者:晋溶辰,女,护理学博士,研究方向:糖尿病伤口护理, E-mail:342806448@qq.com

difficulties in wound healing of DFU, which might be associated with the increases in inflammatory factors due to infection and aggravation of oxidative stress.

[Key words] diabetic foot ulcer; body constitution; inflammatory factor

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病的严重并发症之一,是糖尿病患者致残的主要原因,严重影响患者的生活质量。DFU 超过4周治疗未愈合,也无愈合倾向的伤口称为难愈伤口。前期研究观察到 DFU 的发生、愈合和体质有关^[1]。此外,众多研究显示 DFU 患者在皮肤未损伤时就存在内源性损害,其中炎症反应紊乱是促进 DFU 发生发展的主要因素之一^[2]。炎症反应可改变表皮微环境,抑制伤口愈合^[3]。本研究观察了71例 DFU 患者的体质,检测炎症因子 IL-6、CRP 水平,探索体质、炎症因子对 DFU 难愈的预测价值,旨在探讨体质导致伤口难愈的原因并为 DFU 的预防和治疗提供理论依据。

1 研究对象

1.1 病例来源 自2016年8月至2017年12月,在某三甲医院内分泌科住院患者中,筛选出2型 DFU 患者71例。

1.2 纳入标准 1)符合1999年WHO推荐2型糖尿病诊断标准且发生足溃疡者;2)年龄在30~70岁;3)初发足溃疡,且Wagner分级在1~5级^[4];4)思维、语言表达能力正常,能够理解调查内容并独立完成体质量表的填写。

1.3 排除标准 1)有酮症酸中毒、高渗性昏迷综合征等糖尿病急性并发症;2)有其他严重疾病,如脑血管意外、心力衰竭、心肌梗死、多脏器功能衰竭等;3)已行下肢血管支架术、截肢术者。

2 研究方法

2.1 中医体质判定标准 参照2009年4月颁布的《中医体质分类与判定》^[5]对中医体质类型进行判定。该量表由9个亚量表构成,分别是平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、血瘀质、气郁质、特禀质。量表共60个条目。

2.2 足溃疡感染程度分级 按糖尿病足国际工作组关于糖尿病足感染的临床分类指南^[6]对伤口感染程度进行分级:1级为无感染;2级为轻度感染:伤口红肿热痛的征象,或蜂窝织炎直径、溃疡<2cm,没有局部和全身并发症;3级为中度感染:患者全身情况稳定,有如下征象之一:蜂窝织炎直径>2cm,淋巴管炎,向筋膜下感染扩散,或深部组织脓肿、坏疽,累及肌肉、肌腱、关节、骨骼;4级为重度感

染:有全身毒血症状,代谢不稳定。

2.3 检测指标和方法 采集空腹8h以上的肘静脉血,检测糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1C)、血清总胆固醇(TC)、三酰甘油(TG)水平。采用酶联免疫吸附(ELISA)法分别测定IL-6、CRP,试剂盒由美国DPC公司提供。

2.4 观察伤口愈合情况 入院及门诊随访,观察并记录伤口愈合情况1个月。内容包括每次换药时伤口溃疡面积、愈合时间、预后(愈合、未愈合、截肢/趾)等情况。

2.5 统计学方法 采用SPSS 18.0统计学软件进行统计分析,体质类型间比较用方差分析、Ridit分析。以P<0.05为差异有统计学意义。

3 研究结果

3.1 不同体质 DFU 患者的伤口愈合情况 71例 DFU 患者中创面愈合超过4周者(伤口难愈)32例,4周内愈合者39例。除了特禀质外其余体质均有涉及。伤口难愈的患者中血瘀质、湿热质超过60%,提示两者为伤口难愈的主要体质。易愈体质以痰湿质为主。故后续以难愈组血瘀质、湿热质与易愈组痰湿质进行比较。(见表1)

表1 不同体质 DFU 患者的伤口愈合情况(例)

愈合情况	阴虚	阳虚	血瘀	痰湿	湿热	气虚	平和	气郁	合计
难愈	2	2	11	3	9	2	2	1	32
愈合	3	4	3	17	2	3	4	3	39

3.2 不同体质 DFU 患者的临床特征比较 DFU 湿热质、血瘀质的糖尿病(DM)病程、踝肱指数、尿微量白蛋白(UAER)与痰湿质比较有统计学差异。血瘀质下肢缺血严重、UAER 最高,痰湿质 DM 病程最长。(见表2)

表2 不同体质 DFU 患者的临床特征比较($\bar{x} \pm s$)

项目	湿热质	血瘀质	痰湿质
年龄(岁)	65.44 ± 7.22	68.36 ± 5.5.70	69.76 ± 5.09
DM 病程(年)	8.67 ± 2.06 ^a	8.45 ± 2.66 ^a	13.41 ± 2.06
BMI(kg/m ²)	23.18 ± 1.79	23.65 ± 3.66	22.89 ± 3.72
HbA1C(mmol/L)	10.61 ± 2.03	10.31 ± 2.85	10.44 ± 2.94
TC(mmol/L)	4.10 ± 1.09	3.70 ± 1.20	3.72 ± 0.93
TG(mmol/L)	1.71 ± 0.49	1.97 ± 1.27	1.46 ± 0.59
UAER(mg/L)	140.15 ± 96.94 ^a	294.31 ± 161.80 ^a	92.31 ± 60.88
踝肱指数	1.08 ± 0.17 ^a	0.93 ± 0.19 ^a	1.17 ± 0.14

注:与痰湿质比较,^aP<0.05。

3.3 不同体质 DFU 患者的伤口分级情况 DFU 3 种体质 wagner 伤口分级比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。(见表 3)

表 3 不同体质 DFU 患者的伤口分级情况(例)

体质	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级	R 值	95% CI
湿热质	1	3	3	1	1	0.48	0.259~0.693
血瘀质	2	2	1	4	2	0.57	0.343~0.804
痰湿质	2	5	7	2	1	0.46	0.336~0.594

3.4 不同体质 DFU 患者的伤口感染情况 DFU 湿热质、血瘀质的感染程度与痰湿质比较,差异有统计学意义。(见表 4)

表 4 不同体质 DFU 患者的伤口感染情况(例)

体质	感染程度				R 值	95% CI
	无	轻	中	重		
湿热质	2	1	4	2	0.569 ^a	0.361~0.777
血瘀质	1	1	5	4	0.674 ^a	0.519~0.825
痰湿质	9	5	1	2	0.352	0.222~0.482

注:与痰湿质比较,^a $P<0.05$ 。

3.5 不同体质 DFU 患者的炎症因子水平比较 DFU 湿热质、血瘀质的 IL-6、CRP 水平与痰湿质比较,差异均有统计学意义。(见表 5)

表 5 不同体质 DFU 患者的炎症因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

体质	IL-6(pg/ml)	CRP(mg/L)
湿热质	69.82±7.02 ^a	74.32±25.33 ^a
血瘀质	77.25±9.29 ^a	100.53±53.89 ^a
痰湿质	50.52±7.02	48.98±39.59

注:与痰湿质比较,^a $P<0.05$ 。

3.6 相关分析 血清 IL-6、CRP 与伤口愈合成负相关($P>0.05$),与感染程度成正相关($P<0.05$),踝肱指数与感染程度成负相关($P<0.01$)。

4 讨 论

糖尿病足属于中医学“痹证”“痿证”“脱疽”等范畴,伤口易迁延难愈,甚至可致截肢(趾)。糖尿病足创面愈合障碍的机制,至今尚未完全阐明。目前有不少研究提示炎症过度是影响糖尿病足创面愈合的重要机制之一^[7]。大量炎症细胞和炎症因子在糖尿病足伤口愈合中起到重要作用^[8]。在糖尿病机体高糖状态下,大量的炎症细胞分泌出多种炎症因子^[9],在各种因素导致足溃疡时进一步加剧了糖尿病机体原有的炎症水平。如果炎症因子的水平持续升高,其在糖尿病足部溃疡处聚集,会影响巨噬细胞、成纤维细胞等功能,继而形成慢性难愈性伤口^[10]。炎症因子 IL-6 具有多种生物学效应^[11]。在机体发生炎症时,IL-6 的升高早于其他

细胞因子,而且持续时间长,因此可用来辅助急性感染的早期诊断。IL-6 也可用来评价感染严重程度和判断预后。CRP 是急性炎症反应标志物,由肝细胞合成,其升高幅度与感染程度呈正相关,较高水平的 CRP 不利于创面愈合。

中医学对慢性难愈性溃疡的病因病机及治疗有很好的理论基础与治疗效果。《灵枢·痈疽》载:“寒邪客于经络之中则血泣,血泣则不通,不通则卫气归之,不得复反,故痈肿。寒气化为热,热胜则腐肉,肉腐则为脓。”腐肉不祛,新肉不生。历代医家多数认为“腐”是伤口难愈的主要原因。如宋代东轩居士也观察到:“凡痈疽已溃,多有瘀肉坏在四旁,遂令疮深侵至断筋蚀骨,法须去瘀肉。”宋·陈自明《外科精要》载:“治痈久不合其肉白而脓少者,此气血俱虚,不能潮运,而疮口冷涩也。”局部溃疡的“腐”乃是全身机体五脏虚损和气血瘀滞的外在表现。中医学认为 DFU 为久病必“瘀”,其瘀的物质基础可能与伤口周围炎症因子水平持续升高有关。

大量的临床实践中常可发现:血糖控制水平相同、wagner 分级相同的 DFU 创面,按照伤口指南中规范的“祛腐”清创后,仍然有伤口出现腐祛肌不生、愈合延期的情形,这可能与个体体质不同有关。个体体质是相对稳定的内在特性。个体体质不同,病情的发展也复杂多样。目前痰湿体质和糖尿病、高脂血症、原发性高血压病、脑卒中等代谢疾病具有明显相关性^[12],已经被大量临床流行病学调查研究所证实^[13]。既往研究观察到 DFU 患者的体质有集中分布的趋势,体质与 DFU 的发病、发展密切相关。本次研究结果显示血瘀、湿热体质是 DFU 难愈伤口的常见体质。在同样的伤口分级下,血瘀质患者临床显示出更严重的下肢缺血、尿蛋白高,同时感染程度也最重。近年来研究发现,慢性炎症状态与 2 型糖尿病及并发症发生、发展密切相关^[14]。本研究中血瘀质和湿热质伤口周围的炎症因子水平 IL-6、CRP 均比痰湿质高。提示炎症是 DFU 伤口难愈与 DM 其他并发症共同的机制,炎症因子水平高是 DFU 难愈伤口主要的“微环境”,影响了伤口愈合。此外,还观察到血瘀质患者无论年龄还是糖尿病病史均不长,可能为血瘀质患者在糖尿病影响下存在相对其他体质(如痰湿质)较重的炎症反应,足溃疡加剧了炎症反应使得伤口更加难愈。(下转第 15 页)

除局部软组织对血管、神经束的卡压及局部无菌性炎症等问题。笔者采用小针刀结合中药药熨法治疗顽固性网球肘,取得了良好的疗效。本病病因多为体质虚弱,外邪入侵或长时间慢性劳损等^[10],发病一般与风寒湿邪痹阻经络、气血不通等因素密切相关,故治宜祛风散寒,除湿通络。中药药熨可使药液通过毛孔进入肌肉、筋脉,通过扩张血管,改善周围组织的血供,从而起到疏风散寒、活血通络止痛功效^[11]。两种方法联用,一方面利用小针刀松解组织粘连,疏通筋脉,铲剥异常骨突或结痂的瘢痕;另一方面使用中药药熨以祛风散寒除湿、理气止痛,使热疗和药疗共同发挥作用。2组80例患者治疗3个月后均得到随访并进行疗效分析比较,用小针刀松解联合中药药熨法治疗顽固性肱骨外上髁炎,总有效率为92.5%,明显优于对照组的60.0%,且治疗组无1例复发。

针刀靶点法联合中药药熨法治疗顽固性肱骨外上髁炎,具有中西医结合、微创、操作简单、费用低廉、疗效确切、不需要住院、患者容易接受等优点。且投入少,不需要购买新的设备,在基层医院现有的设备下即可开展,值得推广运用。

(上接第6页)

由于本研究病例数少、观察时间有限,没有对炎症因子水平进行持续观察,此外,收集标本的时间难以与足溃疡病程相一致。这些因素对分析的全面性、准确性有一定影响。今后还需进一步研究不同体质、伤口愈合不同阶段下的炎症因子水平,这将更严谨地证实体质、炎症因子对难愈性DFU的影响。

参考文献

- [1] 晋溶辰,黄政德,张晋如,等. 糖尿病足溃疡高危体质的临床特征及对伤口愈合影响的研究[J]. 湖南中医药大学学报, 2016,36(4):56-59.
- [2] 张高芝,黄晓燕,林宏献,等. 糖尿病足氧化应激与炎症因子的变化及前列地尔治疗的效果观察[J]. 中国医师杂志, 2015,17(1):104-105.
- [3] Salazar JJ, Erulis WJ, Koh TJ. Diabetes medications: Impact on inflammation and wound healing[J]. J Diabetes Complications, 2016(30):746-752.
- [4] John H. Bowker, Michael A. Pfeifer, Levin and O'Neal's The diabetic foot[M]. Mosby Inc, 2007:627.
- [5] 中华中医药学会. 中医体质分类与判定[M]. 北京:中国中医药出版社, 2009.

参考文献

- [1] Sharat P, Maffulli N. Tennis elbow[J]. Sports Exercise Injury, 1997,3(2):102-107.
- [2] 国家中医药管理局. 中医病证诊断疗效标准[S]. 南京:南京大学出版社, 1994:189-190.
- [3] 丁明晖,徐光青,李燕,等. 手法治疗网球肘的临床研究[J]. 临床医药实践, 2010,19(1):28.
- [4] Isikan UE, Sarban S, Kocabey Y. The results of open surgical treatment in patients with chronic refractory lateral epicondylitis[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2005,39(2):128-132.
- [5] 董博,杨利学,刘德玉,等. 射频热凝术微创治疗顽固性肱骨外上髁炎疗效观察[J]. 实用医学杂志, 2010,26(4):4590.
- [6] 刘胜淳,陈志强,郝永强. 网球肘的治疗[J]. 中国矫形外科杂志, 2010,7(7):661.
- [7] Renstroem P. Overuse injuries in sports - A review[J]. Sports Med, 1985(2):316.
- [8] 孙海宁,于秀淳,付志厚,等. 微创小切口等离子射频成形术治疗顽固性肱骨外上髁炎[J]. 中国骨肿瘤骨病, 2011,10(4):364-366.
- [9] 赵金升,陈国治. 电刀松解治疗顽固性肱骨外上髁炎[J]. 现代诊断与治疗, 2010,21(5):288.
- [10] 李跃,孙军强,王树安. 理筋手法治疗肱骨外上髁炎167例[J]. 中国中医骨伤科杂志, 2012,20(5):50-51.
- [11] 杨新,李左安,张旭鸣. 桡侧腕伸肌起点松解治疗顽固性网球肘24例[J]. 福建医药杂志, 2012,34(2):36-37.

(收稿日期:2018-11-18)

- [6] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of Americans diabetic foot infection classification system[J]. Clinical Infectious Diseases, 2007(44):562-565.
- [7] 张姐,关小宏. 糖尿病足溃疡与炎症[J]. 中国老年学杂志, 2013,33(2):493-495.
- [8] 张莹,王伟灵,杨沁彤,等. 血清VCAM、FGF2等炎症因子与难愈性糖尿病足的相关性研究[J]. 检验医学, 2014,29(5):472-476.
- [9] 熊彬,魏任雄,郭维英,等. 2型糖尿病患者白细胞介素-6和可溶性细胞黏附分子-1及血清超敏C-反应蛋白的血清水平分析[J]. 中国慢性病预防与控制, 2014,22(4):408-409.
- [10] 金剑虹,洪郁芝,徐新鹏. 感染性糖尿病患者血清白细胞介素表达与感染的关系[J]. 中华医院感染学杂志, 2015,29(5):747-749.
- [11] 王永红,张驰,乐岭,等. 糖尿病足感染病原菌分布以及血清炎症因子水平改变的研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017,27(14):3219-3222.
- [12] 王琦. 中国人九种体质的发现[M]. 北京:科学出版社, 2011:177.
- [13] 董静,王疏,吴宏东,等. 代谢综合征体质因素的病例-对照研究[J]. 中国康复理论与实践, 2007,13(5):464-465.
- [14] 雷映红,陈辉,刘菊. 老年男性2型糖尿病患者骨密度与炎症因子相关性研究[J]. 中国骨质疏松杂志, 2017,23(2):213-215.

(收稿日期:2018-06-21)