

糖尿病足患者感染病原菌分布及 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和脂肪细胞因子的相关性

应丹丹¹, 王文光¹, 李楠¹, 陈舒²

1. 诸暨市中心医院, 浙江 诸暨 311800; 2. 诸暨市人民医院, 浙江 诸暨 311800

摘要: **目的** 探讨糖尿病足患者感染病原菌分布及血清 C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、内皮素 (endothelin, ET)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 和脂肪细胞因子的相关性, 为糖尿病足患者临床诊治提供参考。 **方法** 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月在诸暨市中心医院及诸暨市人民医院就诊的 200 例糖尿病足患者, 采集患者足部溃疡创面深部分泌物进行细菌培养及菌株鉴定, 同时检测 CRP、IGF-1、ET、VEGF、瘦素、内脂素及抵抗素, 分析糖尿病足患者感染病原菌分布及 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和脂肪细胞因子水平, 并采用 Pearson 相关分析患者 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和脂肪细胞因子的相关性。 **结果** 200 例糖尿病足患者中, 合并足部感染者占 49.00% (98 例)。其中轻度感染占 21.43% (21 例)、中度感染占 55.10% (54 例)、重度感染占 23.47% (23 例)。检出病原菌 114 株, 以革兰阳性菌为主, 主要为表皮葡萄球菌及金黄色葡萄球菌。合并感染者血清炎症细胞因子 CRP、ET 分别为 (21.97±8.33) mg/L、(6.65±1.02) ng/ml 高于无感染患者 ($t=18.288, 23.271, P<0.001$), IGF-1、VEGF 分别为 (64.91±8.42) ng/ml、(114.85±22.74) pg/ml 低于无感染患者 ($t=12.869, 11.007, P<0.001$); 不同程度足部感染患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 水平比较差异均有统计学意义 ($F=32.611, 22.442, 46.354, 13.655, P<0.001$); 合并足部感染患者血清中脂肪细胞因子抵抗素及瘦素分别为 (8.28±1.47) ng/ml、(13.18±1.40) μg/ml 高于无感染患者 ($t=11.740, 9.427, P<0.001$), 内脂素 (6.51±1.97) mg/L 低于无感染患者 ($t=6.237, P<0.001$), 不同程度感染患者血清抵抗素及瘦素、内脂素水平比较差异均有统计学意义 ($F=7.171, 18.933, 17.934, P<0.001$)。糖尿病足合并感染患者血清 CRP、ET 与抵抗素及瘦素之间有正相关 ($P<0.05$), 与内脂素之间有负相关性 ($P<0.05$), 血清 IGF-1、VEGF 与抵抗素及瘦素之间有负相关 ($P<0.05$), 与内脂素之间有正相关性 ($P<0.05$)。 **结论** 糖尿病足患者感染病原菌以革兰阳性菌为主, 随着感染程度加重, CRP、IGF-1、ET、VEGF 及脂肪细胞因子紊乱加重, 同时 CRP、IGF-1、ET、VEGF 与脂肪细胞因子紊乱之间关系密切。

关键词: 糖尿病足; 病原菌; CRP; IGF-1; ET; VEGF; 脂肪细胞因子

中图分类号: R587.2 **文献标识码:** B **文章编号:** 1006-3110(2022)07-0887-04 **DOI:** 10.3969/j.issn.1006-3110.2022.07.031

糖尿病是常见的内分泌疾病, 属于慢性病, 发病与遗传、环境、膳食及生活方式关系密切, 中老年人是糖尿病高发人群。随着我国人群膳食构成和生活方式的改变, 同时进入老年化社会, 我国糖尿病的发病率逐年上升^[1-2], 已经成为严重影响我国人口生活质量的主要疾病之一。微循环障碍是糖尿病的主要病理变化之一, 如视网膜病变、糖尿病足、糖尿病肾病等均属于糖尿病微循环障碍所致。糖尿病足是导致糖尿病患者致残和截肢的主要原因, 糖尿病合并感染更容易导致患者病情加重, 轻者患者出现局部溃疡不愈, 严重时导致截肢。临床研究表明^[3-4], 糖尿病足合并感染时感染病原菌以革兰阳性菌多见, 但是在不同的地区和医院内糖尿病足感染患者感染病原菌并不完全相同, 尤其是临床滥用抗菌药物的现象一直存在, 因此致病菌也

在不断发生变化。临床研究表明^[5], C 反应蛋白 (C-reactive protein, CRP)、胰岛素样生长因子 (insulin-like growth factor 1, IGF-1)、内皮素 (endothelin, ET)、血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 等物质在糖尿病的发生及发展中均有一定作用, 同时, 瘦素、内脂素及抵抗素等脂肪细胞因子也与胰岛素抵抗、血管炎症反应等关系密切, 糖尿病足患者可出现以上脂肪细胞因子的异常表达。本研究对不同感染程度糖尿病足患者病原菌分布特点及 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和脂肪细胞因子的相关性进行了研究, 为糖尿病足感染患者临床诊治提供参考, 现将相关研究结果报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源 选取 2019 年 1 月—2020 年 12 月在诸暨市中心医院及诸暨市人民医院就诊的 200 例糖尿

作者简介: 应丹丹 (1985-), 女, 浙江诸暨市人, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 内分泌疾病。

病足患者为研究对象,纳入标准:①符合糖尿病及糖尿病足诊断标准^[6];②纳入研究前 2 周之内未服用抗菌药物;③患者有下肢缺血表现。排除标准:①合并除足部外其他部位急慢性感染;②合并有免疫系统疾病;③合并恶性肿瘤;④妊娠期及哺乳期妇女。经医院伦理委员会审核通过,参与研究者知情同意。

1.2 方法

1.2.1 糖尿病足感染程度分类 依据美国感染性疾病学会推荐的方法进行诊断和分类^[7]。①轻度:局部感染,创面仅为红斑或溃疡,周长为 0.5~2.0 cm;排除其他原因如创伤、血栓、痛风、骨折引起的皮肤炎症反应;②中度:局部感染,创面红斑>2.0 cm,或累及皮下组织(脓肿、骨髓炎、化脓性关节炎、筋膜炎);排除其他原因引起皮肤炎症反应;排除重度感染时全身性炎症反应标志;③重度:创面达到中度感染标准且同时存在以下两项全身炎症反应综合症标志,未成熟粒细胞比例>10%,WBC>12×10⁹/L,血气分析 PCO₂<32 mmHg,呼吸频率>20 次/min,T>38℃或 T<36℃,出现败血症或呼吸衰竭等。

1.2.2 感染病原菌检测方法 采患者足部溃疡创面深分泌物,如为脓腔抽取脓腔内脓液,标本置无菌试管内送实验室进行细菌培养,培养基为温州市康泰生物科技有限公司生产的血琼脂培养基,培养温箱为上海善志仪器设备有限公司生产的 LRH-300 型培养箱,培养温度为 35℃~37℃,时间为 48 h,细菌菌株鉴定采用法国梅里埃公司生产的 VITEK-32 全自动微生物分析仪。

1.2.3 CRP、IGF-1、ET、VEGF 检测方法 抽取研究对象隔日早晨外周静脉血 5 ml,湖南沪康离心机有限公司生产的迈达 TD3WS 全自动医用离心机内以 3 000 r/min 转速离心处理分离血清,以散射免疫比浊法检测 CRP,以酶联免疫吸附法测定检测血清 IGF-1、ET、VEGF 水平,试剂盒为北京晶美生物有限公司提供,检测仪器为贝克曼库尔特公司生产 Beckman Coulter AU480 全自动生化分析仪。

1.2.4 脂肪细胞因子瘦素、内脂素及抵抗素检测方法 抽取研究对象隔日早晨外周静脉血 5 ml。分离离心血清,以酶联免疫吸附法检测血清瘦素、内脂素及抵抗素,检测试剂盒购自美国 RD 公司,检测所用的离心机及生化分析仪同前。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据统计分析,计数资料以采用例数(%)表示,采用 χ^2 检验,符合正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两组比较进行 *t* 检验,多组比较采用方差分析,

相关性分析采用 Pearson 相关分析,*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况 200 例研究对象中男性 123 例(61.50%)、女性 77 例(38.50%),年龄<60 岁 128 例(64.00%)、≥60 岁 72 例(36.00%),平均(56.82±9.32)岁,病程时间<10 年 57 例(28.50%)、≥10 年 143 例(71.50%),糖尿病平均病程时间(26.12±6.19)年,Wagner 分级 0 级 28 例、1 级 74 例(37.00%)、2 级 62 例(31.00%)、3 级 33 例(16.50%)、4 级 3 例(1.50%)。

2.2 糖尿病足患者合并感染情况 200 例糖尿病足患者,98 例合并感染,合并感染率为 49.00%,其中 21 例轻度感染(占 21.43%)、54 例中度感染(占 55.10%)、23 例重度感染(占 23.47%)。98 例糖尿病足感染患者中检出病原菌 114 株,轻度、中度、重度感染患者感染病原菌均以革兰阳性菌为主,分别占其感染病原菌的 66.67%、63.93%、68.75%,不同感染程度患者其检出病原菌构成比较差异无统计学意义($\chi^2=0.225,P=0.894$),主要为表皮葡萄球菌及金黄色葡萄球菌,见表 1。

表 1 患者糖尿病足合并感染病原菌分布情况

感染病原菌	轻度感染		中度感染		重度感染	
	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)	株数	构成比(%)
革兰阳性菌	14	66.67	39	63.93	22	68.75
表皮葡萄球菌	8	38.10	19	31.15	12	37.40
金黄色葡萄球菌	5	23.80	14	22.95	8	25.00
其他	1	4.76	6	9.84	2	6.25
革兰阴性菌	7	33.33	22	36.07	10	31.25
肠杆菌	4	19.05	12	19.67	6	18.75
绿脓杆菌	3	14.29	7	11.48	3	9.38
其他	0	0.00	3	4.92	1	3.13
合计	21	100.00	61	100.00	32	100.00

2.3 患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 水平比较 糖尿病足合并感染患者血清 CRP、ET 水平高于无感染患者(*P*=0.000),IGF-1、VEGF 水平低于无感染患者(*P*=0.000),见表 2。且不同程度感染患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 水平比较差异有统计学意义(*P*=0.000),见表 3。

表 2 感染与无感染患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	无感染患者(<i>n</i> =102)	感染患者(<i>n</i> =98)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
CRP(mg/L)	6.28±2.34	21.97±8.33	18.288	0.000
IGF-1(ng/ml)	82.56±10.78	64.91±8.42	12.869	0.000
ET(ng/ml)	4.11±0.41	6.65±1.02	23.271	0.000
VEGF(pg/ml)	163.52±37.67	114.85±22.74	11.007	0.000

表 3 不同程度感染患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	轻度感染($n=21$)	中度感染($n=54$)	重度感染($n=23$)	F 值	P 值
CRP(mg/L)	8.12±2.13	26.46±10.41	31.34±12.45	32.611	0.000
IGF-1(ng/ml)	73.25±8.34	65.15±8.33	56.32±8.58	22.442	0.000
ET(ng/ml)	5.03±0.85	6.78±1.14	8.13±1.07	46.354	0.000
VEGF(pg/ml)	134.35±22.76	112.95±25.12	97.25±20.33	13.655	0.000

2.4 患者脂肪细胞因子水平比较 感染患者血清抵抗素及瘦素水平高于无感染患者($P=0.000$),内脂素水平低于无感染患者($P=0.000$),见表 4。不同程度感染患者血清抵抗素及瘦素、内脂素水平比较差异有统计学意义($P=0.000$),见表 5。

表 4 感染与无感染患者血清脂细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	无感染患者($n=102$)	感染患者($n=98$)	t 值	P 值
内脂素(mg/L)	7.98±1.31	6.51±1.97	6.237	0.000
抵抗素(ng/ml)	6.01±1.26	8.28±1.47	11.740	0.000
瘦素(μ g/ml)	11.23±1.52	13.18±1.40	9.427	0.000

表 5 不同程度感染患者血清脂肪细胞因子水平比较($\bar{x}\pm s$)

指标	轻度感染($n=21$)	中度感染($n=54$)	重度感染($n=23$)	F 值	P 值
内脂素(mg/L)	7.25±1.27	6.30±1.12	5.98±1.20	7.171	0.001
抵抗素(ng/ml)	7.12±1.22	8.60±1.09	9.11±1.13	18.933	0.000
瘦素(μ g/ml)	11.76±1.49	13.70±1.45	14.09±1.27	17.934	0.000

2.5 患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素的相关性 糖尿病足合并感染患者血清 CRP、ET 与抵抗素及瘦素之间有正相关($P<0.05$),与内脂素之间有负相关性($P<0.05$),血清 IGF-1、VEGF 与抵抗素及瘦素之间有负相关($P<0.05$),与内脂素之间有正相关性($P<0.05$),见表 6。

表 6 糖尿病足合并感染患者血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素的相关性(r)

指标	内脂素	抵抗素	瘦素
CRP	-0.411	0.441	0.364
IGF-1	0.583	-0.773	-0.373
ET	-0.488	0.355	0.616
VEGF	0.394	-0.621	-0.472

3 讨论

糖尿病足是由糖尿病引起微循环障碍所致,随着我国糖尿病患者发病率的增高,糖尿病足的发病率也逐渐增高,轻症糖尿病足患者可表现为足部疼痛、表皮小面积溃疡等,随着病情进展及病程增加,如血糖控制不佳,高血糖及营养不良等环境下细菌易生长繁殖,同时糖尿病患者免疫紊乱^[8-9],糖尿病足患者溃疡感染加重,可出现软组织脓肿、骨组织感染,甚至于发生局部或者全足坏疽、需要截肢的严重情况。临床研究显

示^[10],糖尿病足感染与多种细胞因子关系密切,糖尿病患者多合并有高血脂等代谢紊乱,内脂素、瘦素和抵抗素等也会存在紊乱情况,同时糖尿病患者普遍表现为慢性无菌性炎症性反应,主要表现为 CRP 等炎症细胞因子的升高,如同时合并感染,则炎症细胞因子异常会进一步加剧^[11],因此,炎症细胞因子及脂肪因子也往往是判断糖尿病患者病情严重程度及感染的临床常用指标。

研究显示^[12-14],糖尿病足感染患者感染病原菌主要为革兰阳性菌,但在近年来革兰阴性菌引起糖尿病足感染的报道也逐年增加。本研究对糖尿病足感染患者感染病原菌进行了检测,结果也显示无论是轻度、中度还是重度感染患者,感染病原菌均以革兰阳性菌为主,分别占到了检出的感染病原菌的 66.67%、63.93%、68.75%,具体分析感染病原菌分布特点,不同感染程度患者感染病原菌均主要为表皮葡萄球菌及金黄色葡萄球菌,革兰阴性菌则主要以肠杆菌和绿脓杆菌为主,而表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌均为人体表皮正常寄生菌,在机体抵抗力下降时可引起感染,但也有报道显示随着住院时间延长发生多重耐药感染的风险性明显增加^[15-16],可能与不同地区及医院自身环境细菌分布、医生用药习惯不同等因素导致条件致病菌分布不同有关。因此,对于糖尿病足感染的患者,需要关注其病原菌感染的特点,避免持续条件致病菌所致的感染,同时治疗上也要注意避免药物滥用引起菌群失调导致的病原菌感染。

CRP 是急性时相蛋白,是临床常用的辅助诊断感染性疾病及炎症反应的指标,在无菌性炎症时也可升高,但是如出现细菌感染,则感染幅度相对较高,对于感染的病情评估及预后判断均有一定临床价值^[17]。ET 是临床目前发现最强的血管收缩剂,是血管内皮细胞合成和释放,属于多肽类物质,也促进血管平滑肌细胞的增殖,糖尿病患者高血糖等代谢紊乱可引起血管 ET 分泌亢进。IGF-1 有胰岛素样作用,有降糖、降血脂、舒张血管、创伤修复等作用。由于糖尿病患者存在代谢紊乱^[18-19],因此可出现 IGF-1 的异常表达,同时在创伤性疾病时也可表现为浓度升高,可能是因为创伤引起的应激反应性改变。VEGF 的主要生理作用是增加血管通透性,促进单核细胞的迁移和内皮细胞的增生,增加细胞外基质和粘附因子的产生。糖尿病患者可出现 VEGF 的异常表达,其机制仍然尚不是很清楚,但是由于糖尿病患者多存在内皮功能损伤,因此 VEGF 在糖尿病患者血清中下降被认为与内皮功能损伤等有关^[20-22]。瘦素、内脂素、抵抗素等脂肪细胞因

子均与人体正常分泌功能关系密切,主要参与了脂肪代谢,因此糖尿病患者普遍会出现以上细胞因子的异常表达^[23-25]。本研究对不同感染程度糖尿病足患者 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和脂肪细胞因子变化及相关性进行了研究,结果显示感染患者血清 CRP、ET、抵抗素及瘦素高于无感染患者,IGF-1、VEGF、内脂素低于无感染患者,研究结果表明血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素与感染程度也关系密切,可反应是否有合并感染存在,分析血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素之间的相关性,结果显示糖尿病足合并感染患者血清 CRP、ET 与抵抗素及瘦素之间有正相关,与内脂素之间有负相关性,血清 IGF-1、VEGF 与抵抗素及瘦素之间有负相关,与内脂素之间有正相关性。说明血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素变化之间关系密切,可能是由于感染引起各种细胞因子紊乱加重,此时会导致细胞因子网络信号通路进一步改变,进而对脂代谢形成影响,但是具体机制仍然不详,仍然需要后期进一步研究。

综上所述,糖尿病足合并感染患者感染病原菌以革兰阳性菌为主,随着感染程度加重 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素紊乱加重,同时血清 CRP、IGF-1、ET、VEGF 和内脂素、抵抗素及瘦素等脂肪细胞因子紊乱之间存在密切关系。

参考文献

- [1] 张牡丹,唐迅,靳丹瑶,等.中国成年人糖尿病患病率 meta 分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(6):852-857.
- [2] 丁贤彬,许杰,唐文革,等.重庆市 35~75 岁居民糖尿病防控管理关键指标现状及影响因素分析[J].实用预防医学,2021,28(12):1421-1427.
- [3] Woodman N, Pinder SE, Tajadura V, et al. Two E-selectin ligands, BST-2 and LGALS3BP, predict metastasis and poor survival of ER-negative breast cancer[J]. Int J Oncol, 2016, 49(1):265-275.
- [4] Arnon-Sheleg E, Keidar Z. Diabetic foot infection: the role of PET/CT imaging[J]. Curr Pharm Design, 2018, 24(12):1277-1286.
- [5] Velissaris D, Pantzaris ND, Platanaki C, et al. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in diabetic foot infection. A current literature review[J]. Rom J Intern Med, 2018, 56(1):3-8.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J].中国实用内科杂志,2018,38(4):292-344.
- [7] De Francesco MA, Ravizzola G, Peroni L, et al. Urinary tract infections in Brescia of common uropathogens[J]. Med Sci Monit, 2007, 13(6):BR126-144.
- [8] 潘幸,蔡丽娟,谢勇男,等.血糖波动与糖尿病足患者免疫功能改变的相关性研究[J].医学信息,2021,34(13):84-87.
- [9] 翁雪燕,陈绵雄,聂荣杰.糖尿病足感染患者感染程度与溃疡程度、机体内环境、预后的关系研究[J].解放军预防医学杂志,2019,37(8):88,89.
- [10] Pramanik S, Rathwa N, Patel R, et al. Treatment avenues for type 2 diabetes and current perspectives on adipokines[J]. Curr Diabetes Rev, 2018, 14(3):201-221.
- [11] 徐升强,陈峻,詹燊.降钙素原,超敏 C-反应蛋白和纤维蛋白原在糖尿病足感染患者中的变化[J].血栓与止血学,2018,24(1):3.
- [12] 何璐,王雅文,牛文彦.糖尿病足感染的病原菌特征及耐药性分析[J].天津医科大学学报,2021,27(6):637-641.
- [13] 李琳,皮银珍,胡金伟,等.糖尿病足患者感染病原菌特点及耐药性分析[J].临床合理用药杂志,2018,11(17):5-6.
- [14] 王珍,郝波.糖尿病足感染患者病原菌分布耐药性及耐药基因分析[J].安徽医学,2021,42(12):1391-1394.
- [15] 徐薇,孙永眷.糖尿病足患者发生 MDR 感染的病原菌、耐药性及其危险因素研究[J].湖南师范大学学报(医学版),2019,16(5):153-157.
- [16] 袁红艳,于楠,王媛媛.糖尿病足患者发生多重耐药菌感染的危险因素研究[J].华南预防医学,2021,47(9):1135-1138.
- [17] 王永红,张驰,陈佩琦,等.糖尿病足患者感染病原菌分布与下肢血管病变程度的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2018,28(2):206-209.
- [18] Gonchar IV, Lipunov AR, Afanasov IM, et al. Platelet rich plasma and growth factors cocktails for diabetic foot ulcers treatment: state of art developments and future prospects[J]. Diabetes Metab Syndr, 2018, 12(2):189-194.
- [19] 李辉,张迪,赵红霞,等.血清 IGF-1、TNF- α 与糖尿病患者动脉粥样硬化的相关性研究[J].锦州医科大学学报,2017,38(2):22-24.
- [20] Falkevall A, Mehlem A, Palombo I, et al. Reducing VEGF-B signaling ameliorates renal lipotoxicity and protects against diabetic kidney disease[J]. Cell Metab, 2017, 25(3):713-726.
- [21] 邹译钢,李国庆,汤参娥,等.半乳糖凝集素 3 在糖尿病足溃疡患者中的表达[J].实用预防医学,2018,25(6):649-651.
- [22] Falavarjani KG, Iafe NA, Hubschman JP, et al. Optical coherence tomography angiography analysis of the foveal avascular zone and macular vessel density after anti-VEGF therapy in eyes with diabetic macular edema and retinal vein occlusion[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(1):30-34.
- [23] 周燕,高倩,许海洲,等.老年糖尿病足感染病人调节性 T 细胞、CD64 指数、中性粒细胞百分比的表达及意义[J].实用老年医学,2020,34(5):488-490.
- [23] 潘爱平,杨云霞,徐洪磊.2 型糖尿病视网膜病变患者血清脂联素与 VEGF 水平的变化及意义[J].临床输血与检验,2017,19(2):170-173.
- [25] 王立坤,杨占清,张军,等.2 型糖尿病患者血清抵抗素、瘦素、脂联素水平与微血管病变的关系[J].重庆医学,2017,46(16):2200-2203.