

# 血清降钙素原对糖尿病足感染患者截趾风险的预测价值

赵荣亚 王鹏华 张靖航 孙幸幸 侯小丽

**【摘要】 目的** 探讨糖尿病足感染(DFI)患者血清降钙素原(PCT)对截趾风险的预测价值。**方法** 选取 118 例 DFI 患者,收集患者一般资料,并于入院当天及 7 d 后复查血清 PCT、C 反应蛋白(CRP)及白细胞计数,根据出院结局分为截趾组 40 例和非截趾组 78 例,比较两组一般资料和炎性反应指标的差异;分析截趾的独立危险因素;绘制受试者工作特征(ROC)曲线并计算曲线下面积来比较各炎性反应指标对于截趾风险的预测价值。**结果** 截趾组患者深部溃疡比例高[95.0% (38/40) vs. 59.0% (46/78),  $\chi^2 = 16.730$ ],合并骨髓炎[67.5% (27/40) vs. 14.4% (12/78),  $\chi^2 = 32.455$ ]、高黏滞血症[80.0% (32/40) vs. 33.3% (26/78),  $\chi^2 = 23.039$ ]、肢体缺血[62.5% (25/40) vs. 30.8% (24/78),  $\chi^2 = 10.964$ ]及低蛋白血症[30.0% (12/40) vs. 10.3% (8/78),  $\chi^2 = 7.322$ ]较多且基线及治疗后 PCT( $t = 7.531, t = 6.856$ )、CRP( $t = 8.736, t = 8.038$ )、白细胞计数( $t = 3.058, t = 4.154$ )均高于非截趾组,差异具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。多因素非条件 Logistic 回归显示:肢体缺血[优势比( $OR$ ) = 8.228, 95%  $CI$ : 1.624~41.694,  $P = 0.011$ ]、骨髓炎( $OR = 9.296$ , 95%  $CI$ : 1.830~47.227,  $P = 0.007$ )、基线 PCT( $OR = 6.499$ , 95%  $CI$ : 1.785~23.664,  $P = 0.005$ )及 CRP( $OR = 4.433$ , 95%  $CI$ : 1.391~14.130,  $P = 0.012$ )水平升高是截趾的独立危险因素;ROC 曲线下基线 PCT 的面积高于 CRP 的面积(0.868 vs. 0.846),基线 PCT、CRP 的最佳截断点分别为 383.5 ng/L(敏感性 85.0%、特异性 76.9%)、10.85 mg/L(敏感性 82.5%、特异性 82.1%)。**结论** 血清高水平 PCT、CRP 对 DFI 患者的截趾均具有预测价值,且 PCT 优于 CRP。

**【关键词】** 降钙素原;糖尿病足;感染;截趾

## Predictive value of serum procalcitonin in amputation risk of patients with diabetic foot infection

Zhao Rongya, Wang Penghua, Zhang Jinghang, Sun Xingxing, Hou Xiaoli. Key Laboratory of Hormones and Development, Ministry of Health, Department of Diabetic Foot, The Metabolic Diseases Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China

Corresponding author: Wang Penghua, Email: wph200000@163.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of procalcitonin (PCT) for the risk of amputation in patients with diabetic foot infection (DFI). **Methods** A total of 118 patients with DFI were enrolled in the study. The general informations of patients were collected, and serum PCT, C reaction protein (CRP) and white blood cell (WBC) count were tested in the day of admission and after 7 days. According to the outcome, patients were divided into amputation group (40 cases) and non-amputation group (78 cases). Differences of general informations and inflammatory indicators were compared among two groups. Independent risk factors for amputation were analyzed. Receiver operating characteristic (ROC) curve was generated and area under curve (AUC) was calculated to compare the predictability of serum inflammation indicators for amputation. **Results** Compared with non-amputation group, patients in amputation group had more deep ulcer [95.0% (38/40) vs. 59.0% (46/78),  $\chi^2 = 16.730$ ], osteomyelitis [67.5% (27/40) vs. 14.4% (12/78),  $\chi^2 = 32.455$ ], hyperviscosity [80.0% (32/40) vs. 33.3% (26/78),  $\chi^2 = 23.039$ ], limb ischemia [62.5% (25/40) vs. 30.8% (24/78),  $\chi^2 = 10.964$ ], hypoproteinemia [30.0% (12/40) vs. 10.3% (8/78),  $\chi^2 = 7.322$ ], high level of baseline and post-treatment PCT( $t = 7.531, t = 6.856$ ), CRP( $t = 8.736$ ,

$t = 8.038$ ) and WBC count ( $t = 3.058, t = 4.154$ ). Differences were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis demonstrated that limb ischemia [odd ratio (OR) = 8.228, 95% CI: 1.624 – 41.694,  $P = 0.011$ ], osteomyelitis (OR = 9.296, 95% CI: 1.830 – 47.227,  $P = 0.007$ ), baseline PCT (OR = 6.499, 95% CI: 1.785 – 23.664,  $P = 0.005$ ) and CRP (OR = 4.433, 95% CI: 1.391 – 14.130,  $P = 0.012$ ) were independent risk factors of amputation. Area under ROC curve of baseline PCT was higher than that of baseline CRP (0.868 vs. 0.846); the best cut-off value of baseline PCT and CRP were 383.5 ng/L (the sensitivity was 85.0% and the specificity was 76.9%) and 10.85 mg/L (the sensitivity was 82.5% and the specificity was 82.1%), respectively. **Conclusion** High level of serum PCT and CRP have predictive value for the risk of amputation in patients with diabetic foot infection, and PCT is superior than CRP.

**【Key words】** Procalcitonin; Diabetic foot; Infection; Amputation

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 370-373)

糖尿病足感染 (DFI) 常增加患者截肢/趾的风险, 这不仅增加了经济负担, 而且降低了生活质量<sup>[1]</sup>。因此, 临床医生正确的评估患者病情, 积极采取诊疗措施, 降低截肢/趾的风险尤为重要。研究表明: 血清降钙素原可反映糖尿病足患者感染的程度及预后<sup>[2]</sup>。然而, 降钙素原是否可以预测 DFI 患者截趾的风险性尚不清楚, 本研究探讨降钙素原在预测 DFI 患者截趾风险性中的价值, 为临床工作提供参考。

## 1 资料与方法

**1.1 临床资料** 选取 2013 年 9 月—2014 年 9 月在天津医科大学代谢病医院糖尿病足科收治的 DFI 患者, 所有患者均由受过系统培训的糖尿病足专科医生询问病史, 记录并收集患者一般资料, 按照国际糖尿病足工作组的指南进行抗生素等规范治疗。排除合并其他感染或炎症性疾病、近 1 周应用抗生素、免疫功能异常、反复溃疡住院、恶性肿瘤、甲状腺疾病、近 6 周行大型手术、糖尿病酮症酸中毒、需要大截肢的患者, 共 118 例, 根据出院结局分为截趾组 40 例和非截趾组 78 例, 其中男性 76 例, 女性 42 例, 年龄 36~84 岁, 平均  $(63.58 \pm 11.54)$  岁, 糖尿病病程 1~36 年, 平均  $(14.20 \pm 8.36)$  年。本研究方案经我院医学伦理委员会批准。研究对象均知情同意。

**1.2 诊断标准** 所有患者均符合世界卫生组织 2 型糖尿病诊断标准 (1999 年) 及美国感染疾病协会对于糖尿病足感染的诊断标准 (2004 年)。截肢/趾可分为小截肢 (趾) 和大截肢, 凡符合单个或者多个足趾的截趾, 或者踝关节以下部位的足部手术, 定义为小截肢 (趾); 踝关节以上部位的手术, 定义为大截肢。

**1.3 指标检测** 所有患者均于入院后第 1 天、7 天清晨, 采集空腹静脉血,  $3\ 000\ r/min$  ( $r = 16\ cm$ ) 离心 10 min, 分离血清。离心后血清贮存在  $-80\ ^\circ C$  冰

箱, 于测定前 30 min 解冻。降钙素原采用酶联免疫吸附试验测定, 试剂盒由武汉华美生物工程有限公司提供; 血清 C 反应蛋白 (CRP) 采用免疫比浊法测定 (正常值  $< 3\ mg/L$ ), 试剂盒由芬兰 Orion Diagnostica 公司提供, 同时测定白细胞计数。

**1.4 统计学处理** 采用 SPSS21.0 软件进行数据处理, 所有数据行正态分布检验, 对于符合正态分布的, 计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示, 两组间比较采用  $t$  检验; 计数资料用百分数表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用多因素非条件 Logistic 回归法分析 DFI 患者截趾的危险因素, 对于连续性变量, 优势比值采用标准化后 1 - 标准差的升高来表示预测风险。绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 计算曲线下面积。  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 截趾组与非截趾组一般资料比较** 两组性别、年龄、糖尿病病程、糖尿病足溃疡 (DFU) 病程、DFU 面积、既往溃疡史、糖化血红蛋白、空腹血糖、脂代谢紊乱、高血压史比较, 差异均无统计学意义, 但是在溃疡的深度、是否合并骨髓炎、高黏滞血症、肢体缺血、低蛋白血症方面, 截趾组显著高于非截趾组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 见表 1, 2。

表 1 糖尿病足感染患者截趾组和非截趾组一般计量资料的比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别           | 例数 | 年龄 (岁)            | 糖尿病病程 (年)        | 空腹血糖 (mmol/L)           |
|--------------|----|-------------------|------------------|-------------------------|
| 截趾组          | 40 | $64.55 \pm 13.58$ | $15.30 \pm 7.23$ | $9.22 \pm 2.55$         |
| 非截趾组         | 78 | $63.08 \pm 10.40$ | $13.64 \pm 8.88$ | $9.06 \pm 2.80$         |
| $t/\chi^2$ 值 |    | 0.655             | 1.021            | 0.286                   |
| $P$ 值        |    | 0.514             | 0.310            | 0.776                   |
| 组别           | 例数 | 糖化血红蛋白 (%)        | 溃疡病程 (周)         | 溃疡面积 (cm <sup>2</sup> ) |
| 截趾组          | 40 | $9.32 \pm 1.89$   | $10.17 \pm 7.03$ | $8.58 \pm 6.92$         |
| 非截趾组         | 78 | $9.23 \pm 2.19$   | $9.63 \pm 7.44$  | $6.77 \pm 4.78$         |
| $t/\chi^2$ 值 |    | 0.226             | 0.385            | 1.480                   |
| $P$ 值        |    | 0.822             | 0.701            | 0.144                   |

2.2 截趾组与非截趾组炎症反应指标比较 无论是基线还是治疗后截趾组的血清降钙素原、CRP、白细胞计数均显著高于非截趾组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 3。

2.3 截趾组与非截趾组炎症反应指标的多因素非条件 Logistic 回归分析 结果显示:肢体缺血、骨髓炎、基线降钙素原及 CRP 的 1 - 标准升高可增加 DFI 患者的截趾风险,且是患者截趾的独立危险因素,见

表 4。

2.4 截趾组与非截趾组血清基线降钙素原、CRP 对 DFI 患者截趾的预测情况 ROC 曲线下面积显示,血清基线降钙素原与 CRP 的水平均与 DFI 患者截趾风险密切相关,且降钙素原的预测价值优于 CRP(基线降钙素原:0.868 vs. 基线 CRP:0.846),根据 Youden 指数最大法,求得基线降钙素原、CRP 的截断点,见表 5。

表 2 糖尿病足感染患者截趾组与非截趾组一般计数资料的比较

| 组别         | 例数 | 男/女    | 溃疡深度   |        | 既往溃疡史 | 高黏滞血症  |
|------------|----|--------|--------|--------|-------|--------|
|            |    |        | 浅溃疡    | 深溃疡    |       |        |
| 截趾组        | 40 | 22/18  | 2      | 38     | 13    | 32     |
| 非截趾组       | 78 | 54/24  | 32     | 46     | 16    | 26     |
| $\chi^2$ 值 |    | 2.336  |        | 16.730 | 1.032 | 23.039 |
| P 值        |    | 0.126  |        | 0.000  | 0.310 | 0.000  |
| 组别         | 例数 | 骨髓炎    | 肢体缺血   | 低蛋白血症  | 脂代谢紊乱 | 高血压史   |
| 截趾组        | 40 | 27     | 25     | 12     | 14    | 22     |
| 非截趾组       | 78 | 12     | 24     | 8      | 40    | 40     |
| $\chi^2$ 值 |    | 32.455 | 10.964 | 7.322  | 2.824 | 0.147  |
| P 值        |    | 0.000  | 0.001  | 0.007  | 0.093 | 0.702  |

表 3 糖尿病足感染患者截趾组与非截趾组炎症反应指标的比较( $\bar{x} \pm s$ )

| 组别   | 例数 | 基线 PCT          | 治疗后 PCT         | 基线 CRP       | 治疗后 CRP      | 基线 WBC 计数   | 治疗后 WBC 计数  |
|------|----|-----------------|-----------------|--------------|--------------|-------------|-------------|
| 截趾组  | 40 | 660.28 ± 292.06 | 468.95 ± 219.39 | 12.84 ± 2.55 | 10.90 ± 4.21 | 9.73 ± 3.55 | 8.15 ± 2.12 |
| 非截趾组 | 78 | 280.53 ± 178.81 | 200.43 ± 160.62 | 7.33 ± 4.28  | 4.69 ± 3.46  | 7.80 ± 2.52 | 6.63 ± 1.31 |
| t 值  |    | 7.531           | 6.856           | 8.736        | 8.038        | 3.058       | 4.154       |
| P 值  |    | 0.000           | 0.000           | 0.000        | 0.000        | 0.003       | 0.000       |

注:PCT:降钙素原;CRP:C 反应蛋白;WBC:白细胞

表 4 糖尿病足感染患者截趾组与非截趾组炎症反应指标的多因素分析

| 变量        | $\beta$ 值 | SE 值  | Wald 值 | P 值   | OR 值  | 95% CI         |
|-----------|-----------|-------|--------|-------|-------|----------------|
| 骨髓炎       | 2.230     | 0.829 | 7.228  | 0.007 | 9.296 | 1.830 ~ 47.227 |
| 肢体缺血      | 2.108     | 0.828 | 6.479  | 0.011 | 8.228 | 1.624 ~ 41.694 |
| 基线降钙素原    | 1.872     | 0.659 | 8.059  | 0.005 | 6.499 | 1.785 ~ 23.664 |
| 基线 C 反应蛋白 | 1.489     | 0.591 | 6.340  | 0.012 | 4.433 | 1.391 ~ 14.130 |

注:OR:优势比

表 5 糖尿病足感染患者基线血清 PCT、CRP 预测截趾风险的最佳截断点

| 指标                    | 敏感性   | 特异性   |
|-----------------------|-------|-------|
| 基线降钙素原(383.5 ng/L)    | 85.0% | 76.9% |
| 基线 C 反应蛋白(10.85 mg/L) | 82.5% | 82.1% |

注:PCT:降钙素原;CRP:C 反应蛋白

### 3 讨论

感染是糖尿病足患者致残、致死的主要原因,Lavery 等<sup>[3]</sup>发现,DFU 患者合并感染时的住院风险约增加 56 倍,截肢/趾风险约增加 155 倍。因此早期诊治和康复,是预防截趾的重要措施。研究指出,常用炎症反应指标的改变与患者的预后相关<sup>[4-5]</sup>。白细胞计数、CRP、血沉在大多数炎症反应过程中均

升高,对于 DFI 的诊断及病情变化的监测存在一定的局限性。降钙素原作为一项新的炎症反应指标,已广泛用于败血症等的疾病诊断、病情监测及预后评价中<sup>[6]</sup>。降钙素原可能是鉴别 DFU 细菌感染的可靠指标<sup>[7]</sup>。当机体受细菌感染时,单核细胞、巨噬细胞及粒细胞在刺激后可分泌降钙素原,血清中降钙素原在感染后 3 h 开始上升,6~12 h 后血清降钙素原即达到峰值。研究发现,血清降钙素原有助于 DFI 的诊断及严重程度评估<sup>[8-9]</sup>。然而,血清降钙素原在 DFI 患者预后中的研究较少。

相关分析显示,与非截趾组比较,截趾组深度溃疡、合并骨髓炎、高黏滞血症、肢体缺血、低蛋白血症的比例升高<sup>[10]</sup>。这与本研究一致。肢体缺血是患者截趾的独立危险因素<sup>[11]</sup>。另有研究发现,糖尿病足患者骨髓炎组血清基线降钙素原、CRP、白细胞计数水平显著高于软组织感染组<sup>[12]</sup>。然而也有研究发现,血清降钙素原不能用于区分 DFU 患者是否合并骨感染<sup>[13]</sup>。本研究提示,骨髓炎是患者截趾的独立危险因素,与非骨髓炎患者相比,截趾风险增加 9.296 倍。故糖尿病足骨髓炎患者的血清炎症反应指标的价值有待进一步研究。

基线及治疗 7 d 后,血清降钙素原、CRP 及白细胞计数在截趾组患者中均明显高于非截趾组。研究提示,感染刺激机体产生免疫应答,同时也代表截趾组患者均存在持续的严重感染。Mutluoglu 等<sup>[13]</sup>发现,抗生素治疗 7 d 后,DFI 患者的血清基线降钙素原、CRP、白细胞计数水平均显著下降,且接近正常值。本研究也得出了相似的结果,表明感染得到一定控制,对病情监测有一定的意义,是否能够通过监测炎症反应指标的变化来指导抗生素的应用有待进一步研究。多因素非条件 Logistic 回归显示,血清白细胞计数不是 DFI 患者截趾的独立危险因素,血清基线降钙素原及 CRP 均是 DFI 患者截趾的独立危险因素,随着降钙素原、CRP 水平的升高,患者发生截趾的风险分别增加 6.499、4.433 倍。

ROC 曲线下面积表明,基线降钙素原及 CRP 水平对于 DFI 患者截趾均具有较高的预测价值且降钙素原优于 CRP。本研究根据 Youden 指数最大法,求得基线降钙素原、CRP 的截断点,提示临床上降钙素原和 CRP 的参考区间分别为降钙素原 < 383.5 ng/L 和 CRP < 10.85 mg/L,以此作为预测 DFI 患者截趾风险的临界点,其敏感性、特异性分别为 85.0%、76.9% 和 82.5%、82.1%。血清降钙素原水平与 DFI 患者预后密切相关,其水平越高,预后

越差<sup>[2]</sup>。

综上所述,降钙素原作为新的血清炎症反应指标,对于 DFI 患者截趾风险的评估具有重要意义,并且临床上简便易行。

## 参 考 文 献

- [1] Nather A, Bee CS, Huak CY, et al. Epidemiology of diabetic foot problems and predictive factors for limb loss[J]. J Diabetes Complications, 2008, 22(2):77-82.
- [2] 王丽君, 杨宏伟, 张幽幽, 等. 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, 24(13):3378-3380.
- [3] Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes[J]. Diabetes Care, 2006, 29(6):1288-1293.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] Bloos F, Reinhart K. Rapid diagnosis of sepsis[J]. Virulence, 2014, 5(1):154-160.
- [7] Jonaidi Jafari N, Safaee Firouzabadi M, Izadi M, et al. Can procalcitonin be an accurate diagnostic marker for the classification of diabetic foot ulcers? [J]. Int J Endocrinol Metab, 2014, 12(1):e13376.
- [8] Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections[J]. Tohoku J Exp Med, 2007, 213(4):305-312.
- [9] Saeed K, Ahmad N, Dryden M. The value of procalcitonin measurement in localized skin and skin structure infection, diabetic foot infections, septic arthritis and osteomyelitis[J]. Expert Rev Mol Diagn, 2014, 14(1):47-54.
- [10] 张静, 何红, 张晓义, 等. 糖尿病足患者发生截肢的危险因素[J]. 中国老年学杂志, 2014, 33(10):2829-2831.
- [11] Moura Neto A, Zantut-Wittmann DE, Fernandes TD, et al. Risk factors for ulceration and amputation in diabetic foot: study in a cohort of 496 patients[J]. Endocrine, 2013, 44(1):119-124.
- [12] Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2013, 12(2):94-99.
- [13] Mutluoglu M, Uzun G, Ipcioglu OM, et al. Can procalcitonin predict bone infection in people with diabetes with infected foot ulcers? A pilot study[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2011, 94(1):53-56.

(收稿日期:2015-03-21)