

## 糖尿病足患者血清同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平变化的研究

樊立娜 李鹏辉 王芳 王祯 张雪晴 耿杨

**【摘要】 目的** 探讨糖尿病足患者胱抑素 C、同型半胱氨酸水平的变化及糖尿病足的相关危险因素。**方法** 选择自 2012 年 1 月至 2014 年 7 月在保定市第三中心医院内、外科住院的糖尿病患者 134 例,根据糖尿病足诊断标准将所有患者分为糖尿病组(63 例)和糖尿病足组(71 例)。分别测量 HbA1c、肌酐、尿酸、血清胱抑素 C、尿微量白蛋白及同型半胱氨酸水平,多因素 Logistic 回归分析糖尿病足的危险因素。**结果** 糖尿病足组同型半胱氨酸、胱抑素 C 及 HbA1c 均高于糖尿病组( $t = 2.37, -4.00, -2.96, P$  均  $< 0.05$ )。多因素 Logistic 回归分析显示同型半胱氨酸、胱抑素 C、HbA1c、吸烟、体重指数为独立的危险因素,优势比分别为 1.095 (95% CI: 1.031 ~ 1.162)、5.695 (95% CI: 2.270 ~ 14.291)、1.807 (95% CI: 1.285 ~ 2.541)、13.401 (95% CI: 4.297 ~ 41.792)、1.246 (95% CI: 1.027 ~ 1.510),  $P$  均  $< 0.01$ 。**结论** 糖尿病足患者同型半胱氨酸、胱抑素 C、HbA1c 水平升高。胱抑素 C、同型半胱氨酸、HbA1c、吸烟是糖尿病足的独立危险因素。

**【关键词】** 糖尿病;糖尿病足;胱抑素 C;同型半胱氨酸

**Serum level of homocysteine and cystatin C in patients with diabetic foot** Fan Lina, Li Penghui, Wang Fang, Wang Zhen, Zhang Xueqing, Geng Yang. Department of Endocrinology, The Third Central Hospital of Baoding City, Baoding 071051, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the serum level of homocysteine and cystatin C in patients with diabetic foot, and the related risk factors of diabetic foot. **Methods** A total of 134 diabetic patients were enrolled in the Department of Internal Medicine and Surgery of the Third Center Hospital of Baoding City, from January 2012 to July 2014. All patients were divided into two groups according to the diagnostic criteria of diabetic foot: diabetic mellitus (DM) group ( $n = 63$ ) and diabetic foot (DF) group ( $n = 71$ ). HbA1c, creatinine, uric acid, serum cystatin C, urine albumin and homocysteine were measured. The risk of diabetic foot was analyzed by Logistic regression. **Results** Serum homocysteine, cystatin C and HbA1c in DF group were higher than those in DM group,  $t$  value was 2.37, -4.00, and -2.96, respectively (all  $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis of multiple factors showed that homocysteine, serum cystatin C, HbA1c, smoking, body mass index were independent risk factors, the odd ratio (OR) was 1.095 (95% CI: 1.031 ~ 1.162), 5.695 (95% CI: 2.270 ~ 14.291), 1.807 (95% CI: 1.285 ~ 2.541), 13.401 (95% CI: 4.297 ~ 41.792), 1.246 (95% CI: 1.027 ~ 1.510), respectively (all  $P < 0.01$ ). **Conclusion** Levels of cystatin C and homocysteine are increased in patients with diabetic foot. Serum homocysteine, cystatin C, HbA1c and smoking are independent risk factors for diabetic foot.

**【Key words】** Diabetes mellitus; Diabetic foot; Cystatin C; Homocysteine

(Int J Endocrinol Metab, 2015, 35: 374-377)

糖尿病足是糖尿病严重的并发症之一,也是糖尿病患者致死、致残的主要原因之一。糖尿病患者中有 15%~20% 在其病程中发生足溃疡或坏疽<sup>[1]</sup>。胱抑素 C、同型半胱氨酸与糖尿病肾脏疾病及糖尿病心血管疾病、脑血管疾病均密切相

关<sup>[2-5]</sup>。多项研究表明胱抑素 C 与糖尿病大血管、微血管、神经病变的发生、发展及预后密切相关<sup>[6-7]</sup>。目前对于糖尿病足患者胱抑素 C、同型半胱氨酸的研究较少,本研究通过对糖尿病足患者的临床资料进行分析,探讨糖尿病足患者血清同型半胱氨酸及胱抑素 C 与糖尿病足的相关性,评估其是否可以作为糖尿病足的预测、早期诊断指标,为指导临床早期干预提供参考。

## 1 对象及方法

1.1 对象 共有自 2012 年 1 月至 2014 年 7 月在保定市第三中心医院内、外科住院糖尿病患者 134 例入选本研究。其中女性 44 例,男性 92 例,年龄  $(65.39 \pm 9.19)$  岁,病程  $13.5 (9.16)$  年。根据 1999 年世界卫生组织糖尿病足诊断标准将患者分为糖尿病组 63 例,糖尿病足组 71 例。排除标准为:严重的肝肾疾患、心力衰竭、肺栓塞、下肢动静脉血栓及痛风病史。所有检测均经患者知情同意及医院伦理委员会批准。

### 1.2 方法

1.2.1 收集资料 所有患者均询问病史、年龄、职业、治疗情况、家族史、吸烟史等,并测量身高、体重,计算体重指数。

1.2.2 检测指标 所有患者隔夜空腹 16 h 抽取静脉血测量 HbA1c、肌酐、尿酸、血清胱抑素 C(采用中生北控生物科技股份有限公司的试剂盒,免疫比浊法测定)以及同型半胱氨酸(采用中生北控生物科技股份有限公司的试剂盒,循环酶法测定)。所有患者留取中段尿液测量尿微量白蛋白。

1.2.3 确诊糖尿病足 所有患者均行 10 g 尼龙绳试验、音叉试验、双下肢动静脉血管彩超、足部 X 线拍片等检查确诊糖尿病足。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 进行统计分析,正态分布的计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,两组间均数比

较采用  $t$  检验,非正态分布计量资料用四分位数间距(Q1, Q3)进行统计描述,采用秩和检验;定性指标用频数及率进行统计描述,组间比较采用卡方检验或 Fisher 检验;采用多因素非条件的二分类 Logistic 回归分析影响因素,  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组临床资料及化验指标比较 两组患者性别、年龄、病程、肌酐、尿酸、尿微量白蛋白、体重指数比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。糖尿病组同型半胱氨酸、胱抑素 C、HbA1c 水平均低于糖尿病足组,且差异有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。而糖尿病足组吸烟人数明显高于糖尿病组,且差异有统计学意义( $P < 0.01$ ),见表 1。

2.2 单因素 Logistic 回归分析 分别以性别、年龄、病程、同型半胱氨酸、肌酐、尿酸、尿微量白蛋白、胱抑素 C、HbA1c、体重指数、吸烟为自变量,以是否合并糖尿病足为因变量进行单因素的 Logistic 回归分析,结果显示同型半胱氨酸、胱抑素 C、HbA1c、体重指数、吸烟是糖尿病足的影响因素,见表 2。

2.3 多因素 Logistic 回归分析 以是否合并糖尿病足为因变量,同型半胱氨酸、胱抑素 C、HbA1c 为自变量,进行多因素的 Logistic 回归分析,结果显示同型半胱氨酸、胱抑素 C、HbA1c、吸烟、体重指数为糖尿病足的独立危险因素,见表 3。

表 1 糖尿病组与糖尿病足组临床资料比较

组别	例数	年龄(岁)	性别		病程(年)
			男[n(%)]	女[n(%)]	
糖尿病组	63	65.25 ± 10.57	43 (68.25)	20 (31.75)	14.0 (8.0, 16.0)
糖尿病足组	71	65.51 ± 7.85	49 (69.01)	22 (30.99)	12.0 (10.0, 16.0)
$t$ 值		-0.16	0.01 <sup>a</sup>		0.26 <sup>b</sup>
$P$ 值		0.877	0.925		0.795
组别	例数	同型半胱氨酸(μmol/L)	尿酸(mmol/L)	尿微量白蛋白(mg/L)	胱抑素 C(mg/L)
糖尿病组	63	20.77 ± 7.47	244.79 ± 95.22	36.03 ± 18.52	1.87 ± 0.45
糖尿病足组	71	23.91 ± 7.89	243.38 ± 98.72	36.86 ± 33.22	2.20 ± 0.49
$t$ 值		2.37	0.08	-0.18	-4.00
$P$ 值		0.019	0.933	0.857	<0.001
组别	例数	HbA1c(%)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	吸烟[n(%)]	肌酐(μmol/L)
糖尿病组	63	7.28 ± 1.24	28.35 ± 2.78	25 (60.3)	76.95 ± 36.49
糖尿病足组	71	7.95 ± 1.36	29.17 ± 2.76	61 (85.9)	80.89 ± 28.07
$t$ 值		-2.96	1.707	31.03 <sup>a</sup>	-0.69
$P$ 值		0.004	0.090	<0.001	0.490

注:<sup>a</sup> 表示 Fisher 检验;<sup>b</sup> 表示 Wilcoxon 检验  $Z$  值

表 2 糖尿病足危险因素单因素 Logistic 回归分析

指标	B 值	STB 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
年龄	0.003	0.019	0.03	0.873	1.003	0.967 ~ 1.041
性别(女性 vs. 男性)	-0.035	0.373	0.01	0.925	0.965	0.465 ~ 2.005
病程	0.018	0.033	0.28	0.594	1.018	0.953 ~ 1.087
同型半胱氨酸	-0.055	0.024	5.10	0.024	1.947	1.903 ~ 1.993
肌酐	0.004	0.006	0.49	0.482	1.004	0.993 ~ 1.015
尿酸	0.000	0.002	0.01	0.932	1.000	0.996 ~ 1.003
尿微量白蛋白	0.001	0.006	0.03	0.860	1.001	0.989 ~ 1.014
胱抑素 C	1.606	0.453	12.57	<0.001	4.980	2.050 ~ 12.099
HbA1c	0.437	0.158	7.60	0.006	1.547	1.134 ~ 2.111
体重指数	2.568	0.595	6.44	<0.001	0.916	0.787 ~ 1.066
吸烟	-2.227	0.427	27.14	<0.001	0.108	0.047 ~ 0.249

注:OR:优势比

表 3 糖尿病足危险因素多因素 Logistic 回归分析

指标	B 值	STB 值	Wald $\chi^2$ 值	P 值	OR 值	95% CI
常数项	-5.911	1.642	12.965	<0.001		
同型半胱氨酸	-0.091	0.031	8.800	0.003	1.095	1.031 ~ 1.162
胱抑素 C	1.740	0.469	13.736	<0.001	5.695	2.270 ~ 14.291
HbA1c	0.592	0.174	11.554	0.001	1.807	1.285 ~ 2.541
吸烟	2.595	0.580	20.003	<0.001	13.401	4.297 ~ 41.792
体重指数	0.220	0.098	5.001	0.025	1.246	1.027 ~ 1.510

注:OR:优势比

### 3 讨论

糖尿病足是糖尿病的严重并发症之一,其每年的致残率及治疗费用都比较高。王爱华等<sup>[9]</sup>对中国各省市进行糖尿病足的调查结果显示,糖尿病足溃疡患者平均住院日数为 26 d,住院总费用为 14 906 元。预防糖尿病足一方面可以减少患者的痛苦及致残率、致死率,另一方面还可以减少社会的经济负担。

胱抑素 C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂超家族成员之一,主要功能是抑制内源性半胱氨酸蛋白酶,尤其是组织蛋白酶 B 的活性,参与组织内肽类以及蛋白质(包括胶原蛋白)的代谢,维持细胞外基质的平衡。而细胞外基质的重塑是动脉粥样硬化形成的重要的病理生理基础。有研究表明胱抑素 C 可能参与动脉粥样斑块的消退和稳定<sup>[4]</sup>。胱抑素 C 的浓度主要是由肾小球滤过率决定,且不受其他因素的影响,可以作为糖尿病肾病早期的监测指标。胱抑素 C、尿微量白蛋白是肾微血管受损的检测指标,通过联合检测 HbA1c、同型半胱氨酸、胱抑素 C、尿微量白蛋白可以动态观察糖尿病患者肾脏微血管病变

的程度<sup>[8]</sup>。而在糖尿病视网膜病变的研究中也发现,糖尿病视网膜病变患者胱抑素 C 水平亦升高,故考虑胱抑素 C 在糖尿病微血管病变中可能起着比较重要的病理生理作用<sup>[7]</sup>。有研究显示,糖尿病周围神经病变患者的胱抑素 C、同型半胱氨酸水平明显升高,胱抑素 C、同型半胱氨酸与糖尿病神经病变神经传导速度呈负相关<sup>[10]</sup>。以上研究提示同型半胱氨酸及胱抑素 C 是糖尿病大血管、微血管及神经病变的危险因素。

糖尿病足是与下肢远端神经异常和不同程度周围血管病变相关的足部溃疡、感染和(或)深层组织的破坏。在多个研究中,高同型半胱氨酸血症与糖尿病足有高度相关,同型半胱氨酸是血管神经性糖尿病足的预测因子并与糖尿病足严重程度密切相关<sup>[11-12]</sup>。而对于胱抑素 C 在糖尿病足中的研究较少,Liu 等<sup>[13]</sup>研究发现,在糖尿病足组血清胱抑素 C 水平明显高于非糖尿病足组。血清胱抑素 C 水平是糖尿病足溃疡预后的独立预测因素,当胱抑素 C > 1.2 mg/L 时,提示糖尿病足溃疡不愈合风险增加 2 倍。本研究结果也证明糖尿病足组胱抑素 C 及

同型半胱氨酸水平升高。

Wolf 等<sup>[3]</sup>研究发现,糖尿病足与糖尿病肾病关系密切,糖尿病足患者尿微量白蛋白水平较无糖尿病足的患者升高。而本研究显示,尿微量白蛋白在糖尿病足中没有明显的升高,可能与本研究的人群选择及测量方法有关。

Dubsk 等<sup>[14]</sup>通过对糖尿病足经治疗后再次复发人群进行研究,发现血糖控制不良及体重等都与复发有关。本研究中糖尿病足组 HbA1c 升高且差异有统计学意义,但体重无明显统计学意义,考虑结果差异与研究人群有关。

综上所述,胱抑素 C、高同型半胱氨酸血症、HbA1c、吸烟是糖尿病足的独立危险因素,积极的控制血糖,降低同型半胱氨酸及胱抑素 C 水平对预防糖尿病足的发生有一定作用。

#### 参 考 文 献

- [1] 孙好杰,王鹏华,丁敏,等.糖尿病足截趾患者的转归——5 年的随访研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012,28(3):201-206.
- [2] Imai A,Komatsu S,Ohara T,et al. Serum cystatin C is associated with early stage coronary atherosclerotic plaque morphology on multidetector computed tomography[J]. Atherosclerosis, 2011, 218(2):350-355.
- [3] Wolf G,Muller N,Bush M,et al. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association[J]. Nephrol Dial Transplant,2009,24(6):1896-1901.
- [4] Salgado JV,Souza FL,Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: imbalance, counterbalance, or consequence? [J]. J Cardiol, 2013,62(6):331-335.
- [5] Sahakyan K,Lee KE,Shankar A,et al. Serum cystatin C and the incidence of type 2 diabetes mellitus[J]. Diabetologia,2011,54(6):1332-1340.
- [6] Tsai CW, Grams ME, Inker LA, et al. Cystatin C-and creatinine-based estimated glomerular filtration rate, vascular disease, and mortality in persons with diabetes in the U. S. [J]. Diabetes Care,2014,37(4):1002-1008.
- [7] 林红军,吴风,王丽娜. 老年糖尿病患者血清脂蛋白 a 和胱抑素 C 与微血管并发症的关系[J]. 中国老年学杂志,2015,34(4):908-909.
- [8] 卢敏,胡志坚,江永青,等. 2 型糖尿病患者 HbA1c、HCY、CysC 与肾脏微血管病变的关系探讨[J]. 实验与检验医学,2010,28(1):51-52.
- [9] 王爱华, 赵湜,李强,等. 中国部分省市糖尿病足调查及医学经济学分析[J]. 中华内分泌代谢杂志,2005,21(6):496-499.
- [10] 陈福莲. 血浆同型半胱氨酸和胱抑素 C 在 2 型糖尿病周围神经病变中的作用[D]. 山东大学硕士学位论文,2010.
- [11] 赵祥峰,杜晓辉,王志权,等. 高同型半胱氨酸血症与糖尿病足严重程度相关性的初步研究[J]. 武汉大学学报(医学版), 2013,34(5):798-801.
- [12] 梁晓. 脂蛋白 a 和同型半胱氨酸与血管和神经性糖尿病足的相关性研究[J]. 海南医学,2013,24(12):1723-1725.
- [13] Liu F,Shen J,Zhao J,et al. Cystatin C: a strong marker for lower limb ischemia in Chinese type 2 diabetic patients[J]. PLoS One,2013,8(7):e66907.
- [14] Dubsk M, Jirkovská A,Bem R,et al. Risk factors for recurrence of diabetic foot ulcers: prospective follow-up analysis in the Eurodiale subgroup[J]. Int Wound J,2013,10(5):555-561.

(收稿日期:2015-04-14)

## · 消息 ·

### 《国际内分泌代谢杂志》编辑部网络采编办公系统开通运行通知

各位作者您好!为提高稿件处理和办公效率,《国际内分泌代谢杂志》编辑部已从 2015 年 2 月开始使用网络采编办公系统。作者投稿采用新的网络平台(<http://endocrine.paperopen.com>),不再使用纸质投稿,特此公告,望作者们予以支持与配合。在使用网络投稿系统中如您有任何疑问、意见和建议,请您致电 022-83336730,022-83336731 或者发邮件到 [nfmfc@126.com](mailto:nfmfc@126.com)。

注意:投稿作者请仔细阅读网站首页——左侧“作者中心”——“作者指南”的相关说明,进行注册,登录及投稿。谢谢!

本刊编辑部