

· 论著 ·

CXC 趋化因子配体 16 与糖尿病足的相关性探讨

许颖 孙玉芝 张朝晖 庞玉娟 赵沙沙 郭静 董钊 武士芳
张飞飞 张景义

【摘要】 目的 探讨血清 CXC 趋化因子配体 16 (CXCL16) 与糖尿病足的相关性。**方法** 以 2013 年 1 月至 2014 年 12 月住院的 164 例糖尿病患者作为受试对象,根据有无糖尿病足将其分为糖尿病足组(90 例)和单纯糖尿病组(74 例)。采用酶联免疫吸附双抗体夹心法测定血清 CXCL16 的浓度。以高 CXCL16 浓度作为暴露因素,探讨 CXCL16 与糖尿病足的相关性。采用 Logistic 回归分析探讨糖尿病足的危险因素。**结果** 糖尿病足组血清 CXCL16 水平明显高于单纯糖尿病组 ($t=3.111$, $P=0.002$)。糖尿病患者血清 CXCL16 浓度在 $1.72 \mu\text{g/L}$ 以上时,患糖尿病足的危险性是 CXCL16 在 $1.72 \mu\text{g/L}$ 以下的 4.39 倍。Logistic 回归分析结果显示, CXCL16 ($OR=24.487$, 95% CI : 3.733 ~ 160.628, $P=0.001$) 和纤维蛋白原 ($OR=2.994$, 95% CI : 1.654 ~ 5.419, $P=0.000$) 是糖尿病足的危险因素。**结论** 血清 CXCL16 和纤维蛋白原是糖尿病足的危险因素。

【关键词】 CXC 趋化因子配体 16; 糖尿病足; 糖尿病

The correlation between CXC chemokine ligand 16 and diabetic foot Xu Ying*, Sun Yuzhi, Zhang Zhaohui, Pang Yujuan, Zhao Shasha, Guo Jing, Dong Zhao, Wu Shifang, Zhang Feifei, Zhang Jingyi.

* Department of Endocrinology, Kailuan General Hospital Affiliated to North China University of Science and Technology, Tangshan 063000, China

Corresponding author: Zhang Jingyi, Email: zhangjingyi1963@sohu.com

【Abstract】 Objective To discuss the correlation between serum CXC-chemokine ligand 16 (CXCL16) and diabetic foot. **Methods** From January 2013 to December 2014, a total of 164 diabetic patients were enrolled and divided into diabetic foot group ($n=90$) and diabetes alone group ($n=74$) according to with or without diabetic foot. Serum CXCL16 was detected by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). With high CXCL16 level as the exposure factor, the correlation between CXCL16 level and diabetic foot was analyzed. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of diabetic foot. **Results**

Serum CXCL16 in diabetic foot group was significantly higher than that in diabetes alone group ($t=3.111$, $P=0.002$). Diabetic patients with serum CXCL16 level greater than $1.72 \mu\text{g/L}$ had a 4.39 times higher risk of diabetic foot than those with CXCL16 level lower than $1.72 \mu\text{g/L}$. Logistic regression analysis showed that CXCL16 ($OR=24.487$, 95% CI : 3.733-160.628, $P=0.001$) and fibrinogen ($OR=2.994$, 95% CI : 1.654-5.419, $P=0.000$) were the risk factors of diabetic foot. **Conclusion** Serum CXCL16 and fibrinogen are the risk factors for diabetic foot.

【Key words】 CXC-chemokine ligand 16; Diabetic foot; Diabetes mellitus

趋化因子是一组具有趋化作用的细胞因子,能够吸引免疫细胞到达免疫应答部位,参与免疫调节

和炎症反应,在糖尿病足的发生、发展中占据重要地位。CXC 趋化因子配体 16 (CXCL16) 是在动脉粥样硬化损伤部位新发现的一类跨膜趋化因子,属 CXC 趋化因子家族,具有趋化性、黏附性和清道夫受体等多种作用^[1]。本文旨在通过分析糖尿病足患者血清 CXCL16 的变化,探讨 CXCL16 与糖尿病足的关系。

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4157.2016.04.05

作者单位:063000 唐山,华北理工大学附属开滦总医院内分泌科(许颖,庞玉娟,赵沙沙,郭静,董钊,武士芳,张飞飞,张景义); 300150 天津中医药大学第二附属医院中医外科(孙玉芝,张朝晖)
通信作者:张景义,Email: zhangjingyi1963@sohu.com

1 对象与方法

1.1 研究对象 以 2013 年 1 月—2014 年 12 月于华北理工大学附属开滦总医院住院的糖尿病患者作为受试对象,根据糖尿病足诊断标准,分为糖尿病足组(90例)及单纯糖尿病组(74例)。糖尿病足组男性49例,女性41例,年龄28~84岁,平均(66.71±12.45)岁;单纯糖尿病组男性36例,女性38例,年龄34~83岁,平均(65.34±10.52)岁。糖尿病诊断标准依据1999年WHO修订的诊断标准。糖尿病足的诊断需符合Wagner分级1~5级标准,即1级:位于皮肤表浅的溃疡,但不存在感染;2级:较深的、穿透性溃疡,常合并软组织感染,但是不存在骨髓炎或深部脓肿;3级:深部溃疡,影响到骨组织,合并有深部脓肿或骨髓炎;4级:局限性坏疽;5级:全足坏疽^[2]。本研究选择Wagner 1~5级的糖尿病足患者。排除标准:严重心力衰竭、心肌梗死、冠心病和脑卒中;近3个月内出现除足以外其他部位感染或破溃;近3个月内出现不明原因发热疑似感染;近3个月有手术史、外伤史;严重肝功能受损、肾功能不全;自身免疫性疾病,如类风湿性关节炎、银屑病和系统性红斑狼疮等;恶性肿瘤;因主观或者客观原因不能完整参与本试验者。所有受试者均签署知情同意书,本试验通过了华北理工大学附属开滦总医院伦理委员会的审批。

1.2 方法 详细记录受试对象的性别、年龄、吸烟史、高血压病病史、糖尿病病史等。所有受试者均于

入院后第2天清晨空腹抽取肘前静脉血,在华北理工大学附属开滦总医院检验科采用全自动血细胞分析仪检测血小板计数、血红蛋白,采用全自动生化分析仪检测血糖、总胆红素和血脂,采用糖化血红蛋白分析仪检测HbA1c。采用美国R&D公司生产的CXCL16 ELISA试剂盒测定血清CXCL16的浓度。

1.3 统计学处理 采用SPSS17.0统计软件处理所有数据。计数资料的比较采用 χ^2 检验,正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验,以高CXCL16水平为暴露因素,利用四格表及OR值分析CXCL16水平与糖尿病足的相关性。采用多因素Logistic逐步回归分析方法分析糖尿病足的危险因素。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料的比较 两组年龄、性别构成、吸烟率、高血压患病率、HbA1c和高密度脂蛋白-胆固醇无明显差异(P 均 >0.05)。糖尿病足组糖尿病病程、血小板、空腹血糖、餐后2h血糖、纤维蛋白原水平明显高于单纯糖尿病组,血红蛋白、总胆红素、总胆固醇、甘油三酯和低密度脂蛋白-胆固醇水平明显低于单纯糖尿病组(P 均 <0.05),见表1。

2.2 两组血清CXCL16浓度的比较 糖尿病足组血清CXCL16浓度[(2.04±0.67)μg/L]明显高于单纯糖尿病组[(1.34±0.13)μg/L],差异有统计学意义($t=3.111, P=0.002$)。

2.3 CXCL16与糖尿病足的关系 糖尿病足组和

表1 两组一般临床资料的比较

组别	例数	性别(男/女)	年龄(岁)	吸烟率[n(%)]	高血压患病率[n(%)]
单纯糖尿病组	74	36/38	65.34±10.52	23(31.1)	34(45.9)
糖尿病足组	90	49/41	66.71±12.45	27(30.0)	42(46.7)
t 或 χ^2 值		0.546	0.745	0.110	0.008
P 值		0.460	0.457	0.740	0.927
组别	例数	糖尿病病程(年)	HbA1c(%)	FPG(mmol/L)	2 hPG(mmol/L)
单纯糖尿病组	74	10.42±8.62	9.18±2.43	9.07±4.07	10.46±4.13
糖尿病足组	90	13.19±8.65	8.72±2.14	11.18±5.56	13.92±5.16
t 或 χ^2 值		2.005	-1.186	2.242	3.650
P 值		0.047	0.237	0.027	0.000
组别	例数	总胆红素(μmol/L)	纤维蛋白原(g/L)	CHO(mmol/L)	TG(mmol/L)
单纯糖尿病组	74	11.76±6.75	4.02±1.14	5.22±1.76	2.28±2.02
糖尿病足组	90	9.06±3.69	5.71±1.69	4.49±1.03	1.47±0.95
t 或 χ^2 值		-3.154	7.196	-3.195	-3.092
P 值		0.002	0.000	0.002	0.003
组别	例数	HDL-C(mmol/L)	LDL-C(mmol/L)	Hb(g/L)	PLT($10^{12}/L$)
单纯糖尿病组	74	1.30±1.08	3.00±1.20	132.99±20.68	211.13±59.78
糖尿病足组	90	1.19±0.39	2.60±0.85	116.89±19.86	274.46±109.48
t 或 χ^2 值		-0.922	-2.427	-4.932	4.559
P 值		0.358	0.016	0.000	0.000

注:FPG:空腹血糖;2 hPG:餐后2 h血糖;CHO:总胆固醇;TG:甘油三酯;HDL-C:高密度脂蛋白-胆固醇;LDL-C:低密度脂蛋白-胆固醇;Hb:血红蛋白;PLT:血小板计数

表 2 CXCL16 与糖尿病足的关系

CXCL16 ($\mu\text{g/L}$)	$\geq 1.72 (n)$	$< 1.72 (n)$	合计	χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
糖尿病足组	34	56	90	13.774	0.000	4.39	1.937 ~ 9.926
单纯糖尿病组	9	65	74				
合计	43	121	164				

注: CXCL16; CXC 趋化因子配体 16

表 3 糖尿病足影响因素的多因素 Logistic 回归分析

指标	β 值	S. E. 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
常数项	-4.976	0.919	29.348	0.007		0.000
CXCL16	3.198	0.960	11.106	24.487	3.733 ~ 160.628	0.001
纤维蛋白原	1.097	0.303	13.128	2.994	1.654 ~ 5.419	0.000

注: CXCL16; CXC 趋化因子配体 16

单纯糖尿病组血清 CXCL16 的平均浓度为 $(1.72 \pm 0.48) \mu\text{g/L}$ 。以 CXCL16 $\geq 1.72 \mu\text{g/L}$ 作为暴露因素,统计不同 CXCL16 浓度下糖尿病足组和单纯糖尿病组的患者人数。经卡方检验发现,不同 CXCL16 浓度下糖尿病足组和单纯糖尿病组的患者人数比例有显著差异。糖尿病患者血清 CXCL16 $\geq 1.72 \mu\text{g/L}$ 时,患糖尿病足的危险性是 CXCL16 $< 1.72 \mu\text{g/L}$ 者的 4.39 倍(表 2)。

2.4 糖尿病足危险因素的多因素分析 以是否患糖尿病足为因变量,将表 1 中存在显著性差异的临床指标为自变量,作非条件多因素 Logistic 回归分析。结果显示血清 CXCL16 和纤维蛋白原是糖尿病足的危险因素($OR = 24.487, 2.994$),其他指标与糖尿病足没有明显关系,见表 3。

3 讨论

糖尿病足是指糖尿病患者由于合并不同程度的周围血管病变、下肢远端神经异常而导致肢体远端至踝关节范围内发生的坏死、坏疽或全层皮肤的缺损^[3]。糖尿病周围血管病变是导致糖尿病足患者截肢的最主要原因^[4]。在病理机制上,微循环的长期慢性炎症反应导致小动脉玻璃样变和基底膜增厚,妨碍了毛细血管管腔与组织间液之间营养物质的转运,从而造成周围血管病变的发生和发展。另一方面,下肢大血管的动脉粥样硬化病变也是导致足部缺血、缺氧的主要原因。

CXCL16 是一类单跨膜趋化因子,能够吸引免疫细胞到达免疫应答部位参与免疫调节和病理反应,具有膜结合型和分泌型两种存在形式。人类血管壁细胞如巨噬细胞、平滑肌细胞、内皮细胞以及动脉粥样硬化斑块内的巨噬细胞等都能够表达 CXCL16^[5-9]。研究发现,在早期的动脉粥样硬化过程中,促炎因子上调了内皮细胞表达 CXCL16 的数量,这些膜结合型 CXCL16 与其受体 CXCR6 结合发挥黏附分子作用,刺激 CXCR6⁺ 巨噬细胞和 T 细胞黏附到血管内皮细胞表面,从而形成泡沫细胞和粥样

斑块^[10-11]。分泌型 CXCL16 与血小板表达的 CXCR6 特异性结合,激活血小板内的磷脂酰肌醇 3 激酶/蛋白激酶 B 通路,刺激血小板发生活化,激活整合素 $\alpha_{\text{IIb}}\beta_3$,使血小板出现脱粒以及形态改变,增强了血小板在血流切应力增高时黏附到内皮细胞和损伤后的血管壁的能力^[12]。

本试验发现,糖尿病足患者血清分泌型 CXCL16 浓度明显高于单纯糖尿病患者,糖尿病患者血清 CXCL16 浓度高于 $1.72 \mu\text{g/L}$ 时,其患糖尿病足的危险性增加 4.39 倍。随着糖尿病患者血清 CXCL16 浓度的逐渐升高,糖尿病患者发生足病的危险性亦增加,血清 CXCL16 是糖尿病足的危险因素,与文献报道一致。但是,本试验尚存在样本量较少、未对糖尿病足患者进行分级分层分析等不足,结果具有一定的局限性,需进行后续试验予以完善分析。

如果能够早期诊断并治疗糖尿病足,可能降低截肢率。血清分泌型 CXCL16 参与了糖尿病足的发生和发展,是糖尿病足的危险因素,两者之间呈正相关。早期监测糖尿病患者血清 CXCL16 浓度可能对预防糖尿病足的发生和发展起到积极作用。

参 考 文 献

- [1] Matloubian M, David A, Engel S, et al. A transmembrane CXC chemokine is a ligand for HIV-coreceptor Bonzo[J]. Nat Immunol, 2000, 1(4):298-304.
- [2] Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds[J]. J Foot Ankle Surg, 1996, 35(6):528-531.
- [3] Apelqvist J, Bakker K, van Houtum WH, et al. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot: based upon the International Consensus on the Diabetic Foot (2007) Prepared by the International Working Group on the Diabetic Foot[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2008, 24(Suppl 1): S181-S187. DOI: 10.1002/dmrr.848.

(下转第 236 页)

本研究发现尿脂联素水平与HbA1c呈正相关,与Jorsal等^[5]结果不符,可能受病例数及其他因素影响有关,有待扩大样本量进一步研究。

既往研究表明,终末期肾病肌酐水平明显升高时尿脂联素水平升高,证明尿脂联素是肾脏功能受损的标志物^[6-7]。本研究发现尿脂联素水平随尿白蛋白的增加而增加,与尿白蛋白呈正相关,而与eGFR呈负相关,并且发现微量白蛋白尿出现时,eGFR已经下降,因此,对早期发现糖尿病肾病及糖尿病肾病进展的评估还需要大量的临床研究。Jeon等^[8]研究发现,微量白蛋白尿组的尿脂联素水平高于正常对照组,尿脂联素与ACR呈正相关。

本研究入选者血糖、HbA1c及血脂等指标均是刚住院时的检测值,没有纳入血糖控制良好与血糖控制非常差的患者,由于收集肌酐水平升高的患者数量较少,无法进行统计学分析,因此未设肾功能衰竭组,这些可能会对结果的判断产生误差,结果可能有一定的局限性,需要进一步工作补充。

本研究提示,判断糖尿病患者肾脏病变时应综合考虑尿白蛋白、血糖、尿脂联素等多种因素,尿脂联素水平的升高,意味着肾功能开始异常,需要引起高度关注。

参 考 文 献

[1] Habeeb NM, Youssef OI, Saab AA, et al. Adiponectin as a marker

of complications in type 1 diabetes[J]. Indian Pediatr, 2012, 49 (4): 277-280.

- [2] Hellemons ME, Kerschbaum J, Bakker SJ, et al. Validity of biomarkers predicting onset or progression of nephropathy in patients with type 2 diabetes: a systematic review[J]. Diabet Med, 2012, 29(5): 567-577. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03437.x.
- [3] Kacso IM, Trifa AP, Popp RA, et al. Association of 276G > T adiponectin gene polymorphism to plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients[J]. Int Urol Nephrol, 2012, 44(6): 1771-1777. DOI: 10.1007/s11255-011-0118-4.
- [4] Lenghel AR, Kacso IM, Bondor CI, et al. Intercellular adhesion molecule, plasma adiponectin and albuminuria in type 2 diabetic patients[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2012, 95(1): 55-61. DOI: 10.1016/j.diabres.2011.08.028.
- [5] Jorsal A, Petersen EH, Tarnow L, et al. Urinary adiponectin excretion rises with increasing albuminuria in type 1 diabetes[J]. J Diabetes Complications, 2013, 27(6): 604-608. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2013.06.008.
- [6] Panduru NM, Saraheimo M, Forsblom C, et al. Urinary adiponectin is an independent predictor of progression to end-stage renal disease in patients with type 1 diabetes and diabetic nephropathy[J]. Diabetes Care, 2015, 38(5): 883-890. DOI: 10.2337/dc14-2276.
- [7] Yu Y, Bao BJ, Fan YP, et al. Changes of adiponectin and its receptors in rats following chronic renal failure[J]. Ren Fail, 2014, 36(1): 92-97. DOI: 10.3109/0886022X.2013.830975.
- [8] Jeon WS, Park JW, Lee N, et al. Urinary adiponectin concentration is positively associated with micro- and macro-vascular complications[J]. Cardiovasc Diabetol, 2013, 12: 137. DOI: 10.1186/1475-2840-12-137.

(收稿日期: 2015-07-25)

(上接第 232 页)

- [4] Eskelinen E, Lepäntalo M, Hietala EM, et al. Lower limb amputations in Southern Finland in 2000 and trends up to 2001[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2004, 27(2): 193-200.
- [5] Abel S, Hundhausen C, Mentlein R, et al. The transmembrane CXC-chemokine ligand 16 is induced by IFN-gamma and TNF-alpha and shed by the activity of the disintegrin-like metalloproteinase ADAM10[J]. J Immunol, 2004, 172(10): 6362-6372.
- [6] Hofnagel O, Luechtenborg B, Plenz G, et al. Expression of the novel scavenger receptor SR-PSOX in cultured aortic smooth muscle cells and umbilical endothelial cells[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2002, 22(4): 710-711.
- [7] Wågsäter D, Olofsson PS, Norgren L, et al. The chemokine and scavenger receptor CXCL16/SR-PSOX is expressed in human vascular smooth muscle cells and is induced by interferon gamma[J]. Biochem Biophys Res Commun, 2004, 325(4): 1187-1193.
- [8] Minami M, Kume N, Shimaoka T, et al. Expression of SR-PSOX, a novel cell-surface scavenger receptor for phosphatidylserine and oxidized LDL in human atherosclerotic lesions[J]. Arterioscler

Thromb Vasc Biol, 2001, 21(11): 1796-1800.

- [9] Galkina E, Harry BL, Ludwig A, et al. CXCR6 promotes atherosclerosis by supporting T-cell homing, interferon-gamma production, and macrophage accumulation in the aortic wall[J]. Circulation, 2007, 116(16): 1801-1811.
- [10] Hofnagel O, Engel T, Severs NJ, et al. SR-PSOX at sites predisposed to atherosclerotic lesion formation mediates monocyte-endothelial cell adhesion[J]. Atherosclerosis, 2011, 217(2): 371-378. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2011.04.021.
- [11] Yamauchi R, Tanaka M, Kume N, et al. Upregulation of SR-PSOX/CXCL16 and recruitment of CD8⁺ T cells in cardiac valves during inflammatory valvular heart disease[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004, 24(2): 282-287.
- [12] Borst O, Münzer P, Gatidis S, et al. The inflammatory chemokine CXC motif ligand 16 triggers platelet activation and adhesion via CXC motif receptor 6-dependent phosphatidylinositol 3-kinase/Akt signaling[J]. Circ Res, 2012, 111(10): 1297-1307. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.112.276444.

(收稿日期: 2015-10-22)