

· 论著 ·

2 型糖尿病患者血清胆红素水平与糖尿病足的相关性

裴翔 欧阳茹 陈铅琴

海南省第三人民医院内分泌科, 三亚 572000

通信作者:裴翔, Email:peixiang0506@163.com

【摘要】 目的 探讨 2 型糖尿病(T2DM)患者血清胆红素水平与糖尿病足的关系。**方法** 选取 2009—2015 年海南省第三人民医院收治的 1 269 例 T2DM 患者,根据糖尿病足的诊断标准分为糖尿病足组(578 例)和非糖尿病足组(NDF 组,691 例),同时根据 Wagner 分级将糖尿病足组分为低级别组(40 例,Wagner 0 级或 1 级)、中级别组(425 例,Wagner 2 级或 3 级)、高级别组(113 例,Wagner 4 级或 5 级)。再将 578 例糖尿病足患者根据是否截肢分为非截肢组(446 例)和截肢组(132 例)。所有患者入院时检测血清总胆红素、直接胆红素(D-BIL)和间接胆红素(I-BIL)水平,以及白细胞计数、肌酐、收缩压、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、HbA1c 和血红蛋白。收集糖尿病足患者的 Wagner 分级和截肢手术资料。进行二元或有序多元 logistic 回归分析,以确定 T2DM 患者糖尿病足及截肢的危险因素。**结果** 与 NDF 组相比,糖尿病足组患者年龄、吸烟和饮酒患者的比例、大血管并发症患者的比例均较高($\chi^2 = 3.852 \sim 474.272$, P 均 < 0.05);白细胞计数、肌酐、收缩压水平升高($U = 6.485, 35.421, 36.155$, P 均 < 0.05),总胆红素、D-BIL、I-BIL、ALT、AST、GGT、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、HbA1c、血红蛋白和高脂血症患者的比例降低($U = 3.145 \sim 68.119$, P 均 < 0.05)。血清 I-BIL 水平 $\geq 6.0 \mu\text{mol/L}$ 与糖尿病足呈负相关($OR = 0.751$, 95% $CI: 0.570 \sim 0.980$, $P < 0.05$)。血清总胆红素 $> 10.0 \mu\text{mol/L}$ 与 Wagner 评分较低有关($OR = 0.506$, 95% $CI: 0.298 \sim 0.857$, $P < 0.05$),血清 I-BIL $\geq 6.0 \mu\text{mol/L}$ 是 Wagner 评分较低的保护因素($OR = 0.280$, 95% $CI: 0.147 \sim 0.538$, $P < 0.05$)。总胆红素 $\geq 10.0 \mu\text{mol/L}$ 是截肢的保护因素($OR = 0.474$, 95% $CI: 0.243 \sim 0.921$, $P < 0.05$)。**结论** T2DM 患者血清胆红素水平下降与糖尿病足的严重程度以及截肢事件独立相关。

【关键词】 胆红素;糖尿病足;2 型糖尿病

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190906-09010

Correlation between serum bilirubin level and diabetic foot in patients with type 2 diabetes mellitus

Pei Xiang, Ouyang Ru, Chen Qianqin. Department of Endocrinology, The Third People's Hospital of Hainan Province, Sanya 572000, China

Corresponding author: Pei Xiang, Email:peixiang0506@163.com

【Abstract】 Objective To explore the relationship between serum bilirubin level and diabetic foot (DF) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 1 269 patients with T2DM in the Third People's Hospital of Hainan Province in 2009-2015 were divided into diabetic foot group (DF group, $n = 578$) and non-DF group (NDF group, $n = 691$) according to the diagnostic standard of DF, and patients in DF group were divided into low grade group (40 cases, Wagner 0 grade or 1 grade), intermediate group (425 cases, Wagner 2 or 3 grade), senior group (113 cases, Wagner 4 or 5 grade) according to Wagner classification. Furthermore, patients in DF group were divided into non-amputated group ($n = 446$) and amputation group ($n = 132$) according to whether they were amputated. The levels of serum total bilirubin (T-BIL), direct bilirubin (D-BIL) and indirect bilirubin (I-BIL), white blood cell count, creatinine, systolic blood pressure, alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST), γ -glutamyl transpeptidase (GGT), uric acid, total cholesterol, triglyceride, high-density lipoprotein-cholesterol (HDL-

C), low density lipoprotein-cholesterol (LDL-C), HbA1c and hemoglobin were detected in all patients. Wagner classification and amputation data of patients with DF were collected. Binary or sequential multiple logistic regression analysis was performed to determine the risk factors for DF and amputation in patients with T2DM. **Results** Compared with NDF group, age, the proportion of smoking and drinking, the proportion of patients with macrovascular complications were higher ($\chi^2=3.852-474.272$, all $P<0.05$), and white blood cell count, the levels of creatinine, systolic blood pressure were increased ($U=6.485, 35.421, 36.155$, all $P<0.05$), T-BIL, D-BIL, I-BIL, ALT, AST, GGT, uric acid, total cholesterol, triglyceride, HDL-C, LDL-C, HbA1c, hemoglobin and the proportion of patients with hyperlipidemia were decreased ($U=3.145-68.119$, all $P<0.05$) in DF group. Serum I-BIL level was negatively correlated with diabetic foot ($OR=0.751$, 95% $CI: 0.570-0.980$, $P<0.05$). Serum T-BIL $>10.0 \mu\text{mol/L}$ was correlated with lower Wagner score ($OR=0.506$, 95% $CI: 0.298-0.857$, $P<0.05$). Serum I-BIL $\geq 6.0 \mu\text{mol/L}$ was a protective factor of lower Wagner score ($OR=0.280$, 95% $CI: 0.147-0.538$, $P<0.05$), serum T-BIL $\geq 10.0 \mu\text{mol/L}$ was a protective factor of lower extremity amputation ($OR=0.474$, 95% $CI: 0.243-0.921$, $P<0.05$). **Conclusion** The decrease of serum bilirubin level is independently associated with the presence and severity of DF and amputation events in patients with T2DM.

【Key words】 Bilirubin; Diabetic foot; Type 2 diabetes mellitus

DOI:10.3760/cma.j.cn121383-20190906-09010

糖尿病足是糖尿病常见和严重的并发症,据估计其发病率高达 25%^[1]。在低收入国家,治疗复杂糖尿病足溃疡的费用是患者年收入的 5.7 倍^[2]。此外,大多数糖尿病足患者最终将面临截肢、生活质量下降和心脏病相关死亡风险增加。糖尿病足国际工作组(IWGDF)指出,预防和治疗糖尿病足溃疡可以显著降低截肢率^[3]。胆红素是血红素分解代谢的最终产物,之前仅被认为是一种潜在的破坏性废物。然而最近的研究表明,血清胆红素水平是一个强有力的保护因子,可能是糖尿病多种并发症如糖尿病肾病(DN)、糖尿病视网膜病变(DR)、糖尿病神经病变和糖尿病血管病变的潜在生物标志物^[4]。此外,总胆红素水平与 2 型糖尿病(T2DM)患者截肢和动脉粥样硬化的发生率呈负相关^[5]。目前分析胆红素在糖尿病足患者中潜在价值的研究很少。因此,本研究旨在评估血清胆红素浓度与糖尿病足发生、严重程度及截肢的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2009—2015 年海南省第三人民医院门诊和住院收治的 1 269 例 T2DM 患者进行研究。T2DM 诊断根据 1999 年 WHO 标准。排除标准:(1) 肾功能障碍(肌酐 $>176.8 \mu\text{mol/L}$)。(2) 肝功能异常[丙氨酸氨基转移酶(ALT) $>100 \text{ U/L}$ 和(或)天门冬氨酸氨基转移酶(AST) $>100 \text{ U/L}$]。(3) 肝硬化。(4) 全身炎性疾病。(5) 进行性恶性肿瘤和所有膀胱疾病。根据 2015 IWGDF 诊断标准,将 T2DM 患者分为非糖尿病足组(NDF 组,691 例)和

糖尿病足组(578 例)。采用 Wagner 分级(0 ~ 5 级)^[5]来描述糖尿病足的严重程度。将糖尿病足组分为低级别组(40 例, Wagner 0 级或 1 级)、中级别组(425 例, Wagner 2 级或 3 级)、高级别组(113 例, Wagner 4 级或 5 级)。通过病历收集患者下肢截肢的手术信息。根据下肢截肢手术情况,将糖尿病足组分为非截肢组(446 例)和截肢组(132 例)。所有患者均对本次研究知情同意,并签署知情同意书。本研究经海南省第三人民医院伦理委员会批准,并按照《赫尔辛基宣言》进行。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集 回顾患者的电子病历,收集年龄、糖尿病病程、性别、吸烟、饮酒习惯、体重指数、心率、收缩压、舒张压、高血压、高脂血症、微血管并发症[DR、DN 或糖尿病周围神经病变(DPN)]、大血管并发症和高血糖管理[口服降糖药物和(或)胰岛素]等数据。

1.2.2 实验室资料收集 所有患者均于检测前 12 h 禁食,并于第 2 天晨起空腹抽出静脉血 3 ~ 5 ml,经 3 000 r/min 离心($r=13 \text{ cm}$)后提取血清,在 2 h 内使用全自动生化分析仪器完成基线生化指标检测。总胆红素、直接胆红素(D-BIL)采用化学氧化法,并计算出间接胆红素(I-BIL); ALT、AST、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)、肌酐、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-C)、低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-C)、HbA1c 和血红蛋白应用贝克曼库尔特 AU5800 全自动生化分析仪进行检测。所有检

测均由海南省第三人民医院检验科按照相关检测流程进行操作。

1.2.3 评价标准 患者休息 20 min 后,应用水银血压计测量血压。高血压定义为收缩压 > 140 mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),舒张压 > 90 mmHg,高血压患者给予降压治疗。按照国家胆固醇教育计划成人治疗组 III 的标准,高血脂被定义为甘油三酯 > 2.26 mmol/L,总胆固醇 > 6.19 mmol/L,女性 HDL-C < 0.91 mmol/L 或男性 HDL-C < 1.14 mmol/L, LDL-C > 4.14 mmol/L,高脂血症患者给予降脂药物治疗。当同一眼科医生在眼底检查和瞳孔扩张后立体眼底摄影中观察到非增殖性或增殖性视网膜病变时,诊断为 DR。DPN 的诊断依据:神经病变总症状评分为 6 分、振动感知阈值 > 15 V,或至少两次神经传导速度试验异常。DN 的诊断依据:在至少两次检查中检测到持续性微量白蛋白尿及尿白蛋白/肌酐比值 (ACR) > 30 mg/g 或明显白蛋白尿及 ACR > 300 mg/g,伴或不伴估算的肾小球滤过率 (eGFR) < 60 ml/(min $\cdot 1.73 \text{ m}^2$),同时存在 DR。大血管并发症被定义为曾患或现患有心肌梗死、冠状动脉血运重建、卒中、颈动脉狭窄或肢体动脉狭窄。

1.3 统计学处理 使用 SPSS 19.0 进行统计分析。正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的数据以中位数(四分位数间隔)表示。分类数据以数字(百分比)表示。应用 Kolmogorov-Smirnov 检测本研究的数据分布。在单变量分析中,应用 t 检验、ANOVA、Mann-Whitney U 检验或 Kruskal-Wallis H 检验比较连续数据;应用 χ^2 检验比较分类变量。应用 Bonferroni 校正进行单变量分析后的成对比较。进行二元或有序多元 logistic 回归分析,以确定 T2DM 患者糖尿病足的危险因素,并根据 Wagner 分级和截肢状态对患者进行分类。在对多个混杂变量进行调整后,计算调整后的 OR 值和 95% CI; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 糖尿病足组与 NDF 组基线特征 与 NDF 组相比,糖尿病足组年龄、吸烟和饮酒者的比例、白细胞计数、肌酐、收缩压水平升高 (P 均 < 0.05);总胆红素、I-BIL、ALT、AST、GGT、尿酸、总胆固醇、甘油三酯、HDL-C、LDL-C、血红蛋白、HbA1c 水平、高脂血症患者的比例降低,大血管并发症患者的比例增加 (P 均 < 0.05),见表 1。

2.2 T2DM 患者血清胆红素水平与糖尿病足的关

系 将总胆红素、I-BIL 和 D-BIL 分别以 $9.0 \mu\text{mol/L}$ 、 $3.0 \mu\text{mol/L}$ 和 $6.0 \mu\text{mol/L}$ 进行分层。在调整包括年龄、性别、吸烟、饮酒、体重指数、HbA1c、白细胞计数、ALT、AST、GGT、血红蛋白和甘油三酯等危险因素后,发现血清 I-BIL 水平 $\geq 6.0 \mu\text{mol/L}$ 与糖尿病足呈负相关 ($OR = 0.751$, 95% CI: $0.570 \sim 0.980$, $P < 0.05$),见表 2。

2.3 血清胆红素水平与糖尿病足严重程度的关系 在 Wanger 分级中,采用多个独立样本比较的 Kruskal-Wallis H 检验发现:总胆红素水平与 I-BIL 水平在低级别组、中级别组、高级别组之间存在显著相关 ($P < 0.01$),见表 3。

为进一步分析不同水平血清胆红素与 Wagner 分级的关系,对血清胆红素水平按照三分位数进行分层后发现:总胆红素水平在 $> 10.0 \mu\text{mol/L}$ 时与 Wagner 之间具有相关性 ($P < 0.01$);同样将 I-BIL 水平按照三分位数进行分层后发现:I-BIL 水平 $4.0 \sim 6.0 \mu\text{mol/L}$ 及 $> 6.0 \mu\text{mol/L}$ 与 Wagner 分级之间具有相关性 (P 均 < 0.01),见表 4。

经 logistic 回归分析,血清总胆红素高水平组 ($\geq 10.0 \mu\text{mol/L}$) 是 Wagner 分级较低的保护因素。I-BIL $\geq 6.0 \mu\text{mol/L}$ 是 Wagner 分级较低的保护因素,见表 5。

2.4 糖尿病足患者血清胆红素水平与下肢截肢的关系 进一步分析血清胆红素水平与糖尿病足下肢截肢的关系,经三分位数分层后发现:总胆红素水平在 $7.0 \sim 10.0 \mu\text{mol/L}$ 及 $> 10.0 \mu\text{mol/L}$ 时与截肢之间具有相关性 (P 均 < 0.05);同样将 I-BIL 水平按照三分位数进行分层后发现:I-BIL 水平 $4.0 \sim 6.0 \mu\text{mol/L}$ 及 $> 6.0 \mu\text{mol/L}$ 与截肢之间具有相关性 (P 均 < 0.01),见表 6。

经 logistic 回归分析后发现,总胆红素 $\geq 10.0 \mu\text{mol/L}$ 是截肢的保护因素,见表 7。

3 讨论

糖尿病足的形成危险因素较多,常见的如糖尿病神经病变、外周动脉疾病 (PAD)、感染概率增加以及糖尿病皮肤病变等。近来的研究显示,氧化应激在糖尿病足的发生和发展中扮演着十分重要的角色,其作用机制主要表现为:高血糖状态下,线粒体产生大量活性氧簇,使得氧化应激水平升高,通过损害内皮细胞、线粒体,导致异常代谢通路激活,促进炎症反应等,从而加重糖尿病足的发展^[6]。已有多项研究显示,血清胆红素是人体内的强抗氧化剂,

表 1 NDF 组与糖尿病足组患者的临床特点[$n(\%)$, $M(P25, P75)$, $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	年龄(岁)	糖尿病病程(月)	性别	吸烟	饮酒	BMI(kg/m ²)	WBC(10^9 /L)
NDF 组	691	60.1 ± 4.5	108(48,150)	374(54.1)	158(22.2)	127(18.3)	24.1(22.2,26.4)	6.6(5.6,8.0)
糖尿病足组	578	61.4 ± 4.8	120(60,156)	327(56.7)	462(79.9)	460(79.6)	23.8(21.5,26.3)	7.1(5.6,9.0)
χ^2 值/ U 值		4.972	2.624	0.876	284.323	474.327	5.298	6.485
P 值		<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05
组别	例数	ALT(U/L)	AST(U/L)	GGT(U/L)	肌酐(μ mol/L)	UA(μ mol/L)	TC(mmol/L)	TG(mmol/L)
NDF 组	691	20(14,30)	20(17,26)	27(19,46)	62(50,77)	300(249,366)	4.7(3.9,5.5)	1.5(1.0,2.2)
糖尿病足组	578	16(11,24)	19(15,25)	25(16,43)	66(52,83)	263(206,335)	4.2(3.5,5.0)	1.2(0.8,1.7)
χ^2 值/ U 值		12.549	13.274	18.254	35.421	38.541	3.784	4.095
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
组别	例数	I-BIL(μ mol/L)	HbA1c(%)	Hb(g/L)	HR(bpm)	SBP(mmHg)	DBP(mmHg)	LDL-C(mmol/L)
NDF 组	691	6(4,8)	9.4 ± 1.2	128.4(126.9,129.9)	82(76,90)	140(126,158)	80(70,88)	2.7(2.1,3.4)
糖尿病足组	578	5(4,7)	8.85 ± 1.7	117.6(116.1,119.0)	84(76,90)	144(130,160)	80(70,88)	2.5(1.9,3.2)
U 值/ t 值		4.298	7.524	38.416	15.594	36.155	28.492	3.482
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05
组别	例数	高血压	高血脂	DR	DPN	DN	胰岛素剂量(U)	D-BIL(μ mol/L)
NDF 组	691	402(58.2)	236(34.2)	337(48.8)	351(50.8)	160(23.2)	31.4(28.7,34.0)	3(2,4)
糖尿病足组	578	349(60.4)	81(14.0)	300(51.9)	314(54.3)	131(22.7)	31.7(27.0,36.3)	3(2,4)
χ^2 值		0.475	68.119	1.236	1.572	0.043	24.185	1.000
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗方案								
组别	例数	新诊断 T2DM 未接受治疗	OHA	胰岛素	OHA&胰岛素	HDL(mmol/L)	T-BIL(μ mol/L)	大血管并发症
NDF 组	691	90(13)	304(44)	200(29)	97(14)	1.1(0.9,1.3)	9(7,12)	427(61.8)
糖尿病足组	578	162(28)	87(15)	121(21)	208(36)	1.0(0.9,1.3)	9(6,11)	452(78.2)
χ^2 值/ U 值			48.254 ^a			4.125	3.145	39.795
P 值			<0.05			<0.05	<0.05	<0.05

注:NDF 组:非糖尿病足组; BMI:体重指数; Hb:血红蛋白; WBC:白细胞计数; T-BIL:总胆红素; D-BIL:直接胆红素; I-BIL:间接胆红素; ALT:丙氨酸氨基转移酶; AST:天门冬氨酸氨基转移酶; GGT:γ-谷氨酰转肽酶; UA:尿酸; TC: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; HR:心率; SBP:收缩压; DBP:舒张压; DR:糖尿病视网膜病变; DPN:糖尿病周围神经病变; DN:糖尿病肾病; OHA:口服降糖药物; 1 mmHg = 0.133 kPa; ^a:3 种治疗方案即新诊断 T2DM 未接受治疗、OHA、胰岛素治疗组间比较结果

表 2 T2DM 患者发生糖尿病足危险因素的 logistic 回归分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)
T-BIL(μ mol/L)	<9.0 ≥9.0	1.015	0.546	3.412	>0.05 1 (ref) 0.812(0.640 ~ 1.010)
D-BIL(μ mol/L)	<3.0 ≥3.0	0.073	0.029	6.245	>0.05 1 (ref) 1.103(0.850 ~ 1.430)
I-BIL(μ mol/L)	<6.0 ≥6.0	0.068	0.225	9.546	<0.05 1 (ref) 0.751(0.570 ~ 0.980)

注:T-BIL:总胆红素; D-BIL:直接胆红素; I-BIL:间接胆红素; T2DM:2 型糖尿病

表 3 糖尿病足组血清胆红素水平与 Wagner 分级的关系[μ mol/L, $M(P25, P75)$]

指标	低级别组($n=40$)	中高级组($n=425$)	高级组($n=113$)	χ^2 值	P 值
T-BIL	11(8,13)	9(7,11)	8(5,11)	69.628	0.001
I-BIL	7(5,9)	5(4,7)	4(3,6)	98.782	<0.001

注:T-BIL:总胆红素; I-BIL:间接胆红素

表 4 糖尿病足组血清胆红素水平与 Wagner 分级的关系[μ mol/L, $n(\%)$]

组别	低级别组($n=40$)	中高级组($n=425$)	高级组($n=113$)	χ^2 值	P 值
T-BIL 分层	<7.0 7.0 ~ 10.0 >10.0	10(25.0) 10(25.0) 20(50.0)	159(37.4) 133(31.3) 133(31.3)	56(49.6) 28(24.8) 29(25.6)	2.215 2.045 3.170
I-BIL 分层	<4.0 4.0 ~ 6.0 >6.0	10(25.0) 9(22.5) 21(52.2)	153(36.0) 126(29.6) 146(34.4)	61(54.0) 34(30.1) 18(15.9)	2.069 4.212 4.088
					0.116 <0.01 <0.01

注:T-BIL:总胆红素; I-BIL:间接胆红素

表 5 糖尿病足组血清胆红素水平与 Wagner 分级的 logistic 分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR 值(95% CI)	
T-BIL($\mu\text{mol/L}$)	<7.0				1	
	7.0 ~ 10.0	0.013	0.008	3.814	>0.05	0.686(0.410 ~ 1.145)
	≥ 10.0	0.059	0.026	8.254	<0.05	0.506(0.290 ~ 0.857)
I-BIL($\mu\text{mol/L}$)	<4.0				1	
	4.0 ~ 6.0	0.038	0.027	6.541	>0.05	0.700(0.403 ~ 1.220)
	≥ 6.0	0.206	0.089	5.886	<0.05	0.280(0.147 ~ 0.538)

注:T-BIL:总胆红素; I-BIL:间接胆红素

表 6 糖尿病足组血清胆红素水平与截肢的关系[n(%)]

因素	未截肢组(<i>n</i> = 446)	截肢组(<i>n</i> = 132)	χ^2 值	<i>P</i> 值	
T-BIL(μ mol/L)	<7.0	168 (37.7)	59 (44.7)	2.110	0.794
	7.0 ~ 10.0	127 (28.5)	43 (32.6)	4.589	0.044
	\geq 10.0	151 (33.8)	30 (22.7)	3.896	0.017
I-BIL(μ mol/L)	<4.0	159 (35.6)	67 (50.8)	2.482	0.259
	4.0 ~ 6.0	126 (28.3)	42 (31.8)	4.996	0.003
	\geq 6.0	161 (36.1)	23 (17.4)	6.482	<0.001

注:T-BIL:总胆红素; I-BIL:间接胆红素

表 7 糖尿病足组血清胆红素水平与截肢风险的 logistic 分析

因素	β 值	SE 值	Wald 值	P 值	OR(95% CI)	
T-BIL($\mu\text{mol/L}$)	<7.0				1	
	7.0 ~ 10.0	0.000	0.002	0.000	1.045(0.573 ~ 1.903)	
	>10.0	1.035	0.068	4.782	0.025	0.474(0.243 ~ 0.921)
I-BIL($\mu\text{mol/L}$)	<4.0				1	
	4.0 ~ 6.0	0.038	0.025	2.956	0.794	1.090(0.569 ~ 2.088)
	>6.0	0.113	0.308	11.945	0.157	0.559(0.250 ~ 1.250)

注:T-BIL:总胆红素; I-BIL:间接胆红素

能够抑制氧化应激反应的发生,在糖尿病及其并发症的方面作用显著^[7-8]。

糖尿病足的机制十分复杂,可能涉及许多致病因素,包括 DPN、PAD、感染和伤口愈合,如血管内皮生长因子介导的血管生成^[9]。Wagner 分级较高的溃疡、HbA1c $> 8\%$ 、PAD、高龄和高血压被认为是糖尿病足患者下肢截肢的预测因素。本研究表明,糖尿病足组年龄、吸烟和饮酒患者的比例、大血管并发症患者的比例明显高于糖尿病足组(P 均 < 0.05),说明多种致病因素的相互作用和联合作用可能影响糖尿病足的严重程度,导致预后的差异。其结果与 Chan 等^[6]在 FIELD 研究中得到的结论一致:临床上对于年龄偏大、有吸烟、饮酒史、大血管并发症,白细胞计数、肌酐水平、收缩压明显升高等临床症状的患者,要高度警惕,防止出现糖尿病足^[10]。尽管在糖尿病足的病理生理学和临床治疗方面取得了长足的进步,但仍有 8% ~ 21% 的糖尿病足患者需要接受下肢截肢手术^[11]。下肢截肢不仅会显著降低患者的生活质量,还会增加患者的经济负担和死亡率^[12]。因此,需要更好地了解糖尿病足严重程度的潜在危险因素和糖尿病足溃疡下肢截肢事件的预测因素。这将有助于临床医生对糖尿病足进行诊断、随访和

更有效的治疗。

本研究发现,糖尿病足患者血清 I-BIL 水平下降最为明显。血清 I-BIL 水平与糖尿病足严重程度呈负相关($P < 0.01$),是糖尿病足严重程度的独立危险因素,提示胆红素水平降低,可导致大血管更易受损。先前的研究表明,糖尿病患者血清胆红素水平升高与 PAD、动脉僵硬、颈动脉内膜中层厚度呈负相关^[13]。其作用机制可能为:(1)胆红素通过抑制 p38 丝裂原活化蛋白激酶信号通路,阻止平滑肌细胞增殖,并通蛋白激酶 B-内皮型一氧化氮合酶通路,促进血管生成。(2)通过抑制细胞黏附分子的表达来降低动脉僵硬。(3)D-BIL 和 I-BIL 是有效的抗氧化剂,并具有抗炎性质,可以保护患者避免发生动脉粥样硬化。本研究显示,血清总胆红素 $> 10 \mu\text{mol/L}$ 与 Wagner 分级较低有关。血清总胆红素水平与下肢截肢呈负相关($P < 0.05$),但 I-BIL 水平与下肢截肢的因素无关($P > 0.05$)。研究表明,高 I-BIL 与 T2DM 患者冠心病和 PAD 以及 1 型糖尿病患者的肾病进展有关^[6]。Wang 等^[14]研究发现,D-BIL 水平(而非 I-BIL 水平)与 T2DM 风险增加有关。因此,需要进一步的研究来揭示胆红素的不同作用。

本研究仍有不足之处:首先,在 578 例糖尿病足

患者中,113 例(19.6%)为Wagner 4 级或 5 级,过度估计了下肢截肢率(22.8%),包括大截肢率和小截肢率。因此,本研究结果可能不适用于一般糖尿病足群体。其次,许多患者入院前接受降压药物和降脂药物治疗,降低了血压和血脂水平,从而潜在地混淆了本研究的结果。第三,尽管本次数据取得了积极的结果,但考虑到表 4 中样本亚组例数的显著不同,该结果还需要前瞻性研究来验证。第四,由于研究缺少一些相关数据,无法以适当的统计效率分析药物依从性或运动疗法的信息。本课题组将在进一步的随访研究中记录丢失的信息,并讨论它们与血清胆红素水平之间的关系。

总之,本研究发现血清胆红素水平下降与糖尿病足的严重程度独立相关。糖尿病足患者的血清胆红素水平与截肢事件呈独立负相关。还需要进一步纵向研究以确定血清胆红素水平以及哪种类型的胆红素,对糖尿病患者的糖尿病足和下肢截肢有预测价值。

参 考 文 献

- [1] Khanna HK, Stevens AC. Diabetic myonecrosis: a rare complication of diabetes mellitus mimicking deep vein thrombosis[J]. Am J Case Rep, 2017, 18: 38-41. DOI: 10.12659/ajcr.900903.
- [2] 张晓凡, 张会娟. 血清胆红素与 2 型糖尿病患者糖代谢及早期糖尿病肾病的关系[J]. 实用糖尿病杂志, 2014, 10(2): 43-45.
- [3] Cavanagh P, Attinger C, Abbas Z, et al. Cost of treating diabetic foot ulcers in five different countries[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28 (Suppl 1): 107-111. DOI: 10.1002/dmrr.2245.
- [4] 张景义, 许颖, 张会芬, 等. 糖尿病足患者血清胆红素水平变化[J]. 山东医药, 2015, 55(3): 84-85. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2015.03.034.
- [5] Toya K, Babazono T, Hanai K, et al. Association of serum bilirubin levels with development and progression of albuminuria, and decline in estimated glomerular filtration rate in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Investig, 2014, 5(2): 228-235. DOI: 10.1111/jdi.12134.
- [6] Chan KH, O'Connell RL, Sullivan DR, et al. Plasma total bilirubin levels predict amputation events in type 2 diabetes mellitus: the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes (FIELD) study[J]. Diabetologia, 2013, 56(4): 724-736. DOI: 10.1007/s00125-012-2818-4.
- [7] Kim ES, Mo EY, Moon SD, et al. Inverse association between serum bilirubin levels and arterial stiffness in Korean women with type 2 diabetes[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e109251. DOI: 10.1371/journal.pone.0109251.
- [8] McAlister FA, Ezekowitz J, Tarantini L, et al. Renal dysfunction in patients with heart failure with preserved versus reduced ejection fraction: impact of the new Chronic Kidney Disease-Epidemiology Collaboration Group formula[J]. Circ Heart Fail, 2012, 5(3): 309-314. DOI: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.111.966242.
- [9] Schaper NC, Van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 (Suppl 1): 7-15. DOI: 10.1002/dmrr.2695.
- [10] Zhang B, Adesanya TM, Zhang L, et al. Delivery of placenta-derived mesenchymal stem cells ameliorates ischemia induced limb injury by immunomodulation[J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34(6): 1998-2006. DOI: 10.1159/000366395.
- [11] Nishimura T, Tanaka M, Sekioka R, et al. Serum bilirubin concentration is associated with eGFR and urinary albumin excretion in patients with type 1 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2015, 29(8): 1223-1227. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.007.
- [12] Sano K, Nakamura H, Matsuo T. Mode of inhibitory action of bilirubin on protein kinase C[J]. Pediatr Res, 1985, 19(6): 587-590. DOI: 10.1203/00006450-198506000-00017.
- [13] Abo-Salem OM, Harisa GI, Ali TM, et al. Curcumin ameliorates streptozotocin-induced heart injury in rats[J]. J Biochem Mol Toxicol, 2014, 28(6): 263-270. DOI: 10.1002/jbt.21562.
- [14] Wang J, Wu X, Li Y, et al. Serum bilirubin concentrations and incident coronary heart disease risk among patients with type 2 diabetes: the Dongfeng-Tongji cohort[J]. Acta Diabetol, 2017, 54(3): 257-264. DOI: 10.1007/s00592-016-0946-x.

(收稿日期:2019-09-06)

(本文编辑:刘欣)