

不同肾脏功能状态对糖尿病足部溃疡疗效及预后的影响

肖正华 周倩 陈定宇 黄春苓 梁伟 周峥 叶林 秦庆新

【摘要】 目的 探讨肾脏功能对糖尿病足部溃疡疗效及预后的影响。**方法** 采用前瞻性研究的方法,对 126 例 I ~ V 期糖尿病足部溃疡患者在治疗前检查肾脏功能后,进行全身综合治疗及溃疡局部彻底清创,外敷黄芪提取液加适量短效胰岛素,观测溃疡部位肉芽组织出现时间(GT)、溃疡愈合时间(HT)及溃疡治愈率、截肢率。**结果** 糖尿病肾病从 I 期逐渐过渡到 V 期,相同程度糖尿病足部溃疡患者的 GT 和 HT 逐渐延长,其中糖尿病肾病 I ~ III 期相同程度足部溃疡患者 GT 和 HT 均显著短于糖尿病肾病 IV 期(临床蛋白尿期)和 V 期(终末期肾病)相同程度足部溃疡患者的 GT 和 HT ($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$);糖尿病足部溃疡患者的 GT 和 HT 与糖尿病肾病病情程度间呈显著正相关($r_1 = 2.344$ 和 $r_2 = 2.563$, P 均 < 0.05);糖尿病肾病 I ~ III 期糖尿病足部溃疡患者的截肢率显著少于糖尿病肾病 IV 期和 V 期相应程度的足部溃疡患者 ($P < 0.05$),治愈率也显著高于后者 ($P < 0.05$)。**结论** 糖尿病肾病病情的轻重在很大程度上影响了糖尿病足部溃疡的治疗效果及预后,提示对糖尿病足部溃疡患者注重和尽可能改善肾功能状态是非常必要的。

【关键词】 糖尿病足部溃疡; 糖尿病肾病; 治疗效果; 预后

Relationship between different renal functional state with therapeutic effect on diabetic foot ulcers XIAO Zheng-hua, ZHOU Qian, CHEN Ding-yu, HUANG Chun-ling, LIANG Wei, ZHOU Zheng, YE Lin, QIN Qing-xin. Department of Endocrinology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between renal functional state and the therapeutic effect and prognosis of foot ulcers in the patients with diabetic mellitus. **Methods** The renal function was evaluated in term of glomerular filtration rate, microalbuminuria, proteinuria, blood urea nitrogen (BUN) and creatinine (Cr) levels in 126 patients with I - V class diabetic foot ulcers (according to Wagner classic standard) before the treatment, and then these patients were divided into 1 - 5 classes (according to Mogenson standard) and given systemic treatment and local debridement, with astragalus for topical application. The time of growth of granulation tissue (GT), the time of healing (HT), the amputation rate and mortality were observed. **Results** GT and HT of ulcer prolonged with worsening of diabetic nephropathy regardless of the disease phase of foot ulcers, especially the GT and HT of foot ulcers were significantly longer in IV and V phases of diabetic nephropathy than those of III phase diabetic nephropathy though the conditions of their foot ulcers were about the same. GT and HT in all the patients with the foot ulcers in the similar condition exhibited significantly positive linear correlation with the severity of diabetic nephropathy ($r_1 = 2.344$ and $r_2 = 2.563$, respectively, both $P < 0.05$). The mortality of I - III phase diabetic nephropathy was significantly lower than that of IV and V phase diabetic nephropathy when the foot ulcers of these patients were of the same extent ($P < 0.05$). **Conclusion** A worsening of renal function would affect the treatment effect and prognosis of foot ulcers in the patients with diabetic foot ulcers, implicating that it is very important to improve the renal function in the treatment of patients with diabetic foot ulcers.

【Key words】 diabetic foot ulcer; diabetic nephropathy; treatment effect; prognosis

虽然糖尿病足部溃疡的发生与糖尿病下肢血管病变、神经病变、感染及外部损伤等诱因密切相关^[1],但目前也有一些研究报道,因为糖尿病肾病所致的肾功能损坏参与足部溃疡的发生、发展^[2]。但有关糖尿病肾病所致肾功能损坏对糖尿病足部溃疡治疗效果及预后的影响则未见报道。为此,本研究将从不同的肾脏功能状态来阐述其对糖尿病足部溃疡治疗

基金项目:广东省中医药局科研基金资助项目(2001-14);广州市卫生局科研基金资助项目(2000-13)

作者单位:510180 广东省第一人民医院内分泌科

作者简介:肖正华(1963-),男(汉族),湖南省人,医学硕士,副教授,硕士研究生导师,副主任医师。

效果及预后的影响。

1 对象及方法

1.1 研究对象:选择 1999 年 1 月—2004 年 4 月入住我院内分泌科的 I ~ V 期糖尿病足部溃疡患者 126 例(按 Wagner 分类法^[3]),男 53 例,女 73 例;平均年龄(56.9 ± 2.7)岁;均符合 1999 年 WHO 糖尿病诊断标准;糖尿病病程为(6.9 ± 6.7)年。按肾功能状态 Mogensen 分级法^[4]分成如下几组: I 期无症状,尿中无白蛋白排出或 < 29 mg/d,肾脏常增大,肾小球滤过率(GFR)增高,超过正常约 40%; II 期为肾小球基膜增厚,尿白蛋白排泄率仍 < 29 mg/d;

Ⅲ期为患者出现微量白蛋白尿, 30~300 mg/d, 但常规尿蛋白检查仍为阴性, 患者 GFR 开始下降, 可伴高血压; Ⅳ期为尿中有大量白蛋白, >300 mg/d, 当尿白蛋白>550 mg/d 时, 常规尿蛋白检查开始呈阳性, 临床上可出现水肿和肾功能减退; Ⅴ期为患者已处于肾功能不全或衰竭阶段, 伴有尿毒症的各种表现。人为将上述 I~Ⅲ期患者作为对照组, Ⅳ期和 Ⅴ期作为病变观察组, 各组具体情况见表 1。

1.2 研究方法:符合上述条件的患者在入院后用同位素标记, 采用闪烁摄影技术检测患者的 GFR 和肾血流量; 准确留取 24 h 尿液, 用放射免疫分析法检测白蛋白; 用比色法检测尿蛋白; 同时检测血肌酐及尿素氮; 测 24 h 尿肌酐, 计算肌酐清除率。然后患者用胰岛素积极控制血糖, 静脉使用抗生素控制感染, 使用前列腺素 E1 等扩张血管、疏通循环, 溃疡局部彻底清创后使用黄芪提取液(每 10 ml 相当于原药材 20 g)加短效胰岛素外敷, 黄芪液与胰岛素用量及外敷持续时间视溃疡大小、深浅而定。观察所有患者溃疡部位肉芽组织出现时间(GT)、溃疡愈合时间(HT)及溃疡治愈率、截肢率。

1.3 统计学分析:计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用 *t* 或 *t'* 检验; 率的比较用 χ^2 检验; 采用直线相关分析。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 基线情况(表 1):3 组患者年龄、性别、糖尿病病程、足部溃疡病程和 Wagner 分级、空腹和餐后 2 h 血糖、糖化血红蛋白等情况差异均无显著性。

2.2 GT 和 HT 比较(表 2):糖尿病肾病从 I 期逐渐过渡到 Ⅴ期, 相同程度的糖尿病足部溃疡患者其

GT 和 HT 均逐渐延长, 其中特别是糖尿病肾病 I~Ⅲ期相同程度足部溃疡患者的 GT 和 HT 均显著短于糖尿病肾病临床蛋白尿期(Ⅳ期)和终末期肾病(Ⅴ期, $P<0.05$ 或 $P<0.01$); 同时糖尿病肾病 Ⅳ期相同程度足部溃疡患者的 GT 和 HT 均显著短于糖尿病肾病 Ⅴ期(P 均 <0.05)。

2.3 相关分析:以每例患者足部溃疡治疗后的 GT 和 HT 分别与治疗前肾脏功能状态即肾功能分级作直线相关分析, 发现 GT 与肾功能状态分级间呈正相关($r=2.344, P<0.05$), HT 与肾功能状态分级间也呈正相关($r=2.563, P<0.05$)。

2.4 预后:糖尿病肾病 I~Ⅲ期糖尿病足部溃疡的患者(含糖尿病足部溃疡 I~Ⅲ级)共 81 例, 治愈 64 例, 治愈率 79.0%; 截肢(趾)7 例, 截肢率 8.6%; 10 例未治愈而自动出院。而糖尿病肾病 Ⅳ期和 Ⅴ期糖尿病足部溃疡患者(亦含糖尿病足部溃疡 I~Ⅲ级)共 45 例, 治愈 26 例, 治愈率 57.8%; 截肢(趾)15 例, 截肢率 33.3%; 4 例未治愈而自动出院。两组间治愈率比较, $\chi^2=6.3916, P<0.05$; 两组间截肢率比较, $\chi^2=12.238, P<0.01$ 。

3 讨论

许多研究显示, 糖尿病足部溃疡的发生率随着糖尿病肾脏功能的恶化而逐渐增加, 在没有糖尿病肾病时, 糖尿病足病总发生率为 17%, 当患者肾脏病变进展到慢性肾功能不全阶段时, 糖尿病足病发生率则上升到 67%。至于其原因, 一是长期糖代谢紊乱使全身大、中血管、微小血管病变的同时, 下肢血管、神经及肾脏血管的功能和形态也发生异常; 二是糖尿病肾病伴慢性肾功能衰竭时, 糖尿病足部溃

表 1 不同肾脏功能状态下各组患者基线情况

Table 1 Baseline data of the patients with different renal function state

组别	例数 (例)	年龄 ($\bar{x}\pm s$, 岁)	性别(例)		糖尿病病程 ($\bar{x}\pm s$, 年)	足部溃疡病程 ($\bar{x}\pm s$, d)	足部溃疡 Wagner 分级(例)			空腹血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	餐后 2 h 血糖 ($\bar{x}\pm s$, mmol/L)	糖化血红蛋白 ($\bar{x}\pm s$, g/L)
			男	女			I 级	II 级	III 级			
糖尿病肾病 I~Ⅲ期	81	51.7±7.2	34	47	5.6±3.2	21.4±13.7	38	24	19	12.6±3.6	18.3±2.1	10.9±1.2
糖尿病肾病 Ⅳ期	29	50.9±6.2	12	17	5.3±2.7	19.9±11.7	11	10	8	11.9±2.9	18.7±1.7	11.3±1.1
糖尿病肾病 Ⅴ期	16	53.1±7.7	7	9	5.8±3.3	22.1±10.7	3	5	3	12.2±3.1	17.6±2.4	10.7±0.9

表 2 不同肾脏功能状态下不同程度糖尿病足部溃疡患者 GT 和 HT 比较($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of GT and HT among different degrees of diabetic foot ulcer in patients with different renal function state ($\bar{x}\pm s$)

组别	足部溃疡 I 级		足部溃疡 II 级		足部溃疡 III 级	
	GT	HT	GT	HT	GT	HT
糖尿病肾病 I~Ⅲ期	3.4±0.7	18.6±1.2	4.9±1.3	25.6±10.4	5.3±2.4	26.7±8.6
糖尿病肾病 Ⅳ期	6.0±0.7* [△]	24.5±17.4** [△]	6.1±1.5* [△]	32.7±9.7** [△]	7.8±1.1* [△]	47.4±9.7** [△]
糖尿病肾病 Ⅴ期	7.9±0.8*	28.8±17.6**	8.4±1.5*	40.2±5.3**	9.1±2.1*	54.6±10.4

注:与糖尿病肾病 I~Ⅲ期比较; * $P<0.05$, ** $P<0.01$; 与糖尿病肾病 Ⅴ期比较; $\Delta P<0.05$

病的发生、发展还与周围神经病变有密切关系^[5]。此外,糖尿病肾病时肾小球滤过膜的通透性显著增加,蛋白质等多种营养物质从尿中排出增加,直接造成下肢水肿,血液循环变差。因此,下肢同时存在血管和神经病变时,在某种诱因(如穿鞋不当)作用下很容易破溃,发生糖尿病足部溃疡^[6]。也就是说,糖尿病肾病参与了糖尿病足部溃疡的发生和发展。

足部溃疡一旦形成,糖尿病肾病是否会对其造成进一步的影响,增加溃疡治疗难度,延长治疗时间,降低治愈率,增加截肢率,目前尚未见报道。本研究结果显示,不管糖尿病足部溃疡在 I 级、II 级还是 III 级,其治愈时间均随肾功能下降而逐渐延长,而肾功能从正常下降至微量白蛋白期,各期糖尿病足部溃疡治愈时间虽会随肾功能变差而有一定程度的延长,但差异均无显著性。当肾功能进展至临床蛋白尿期及终末期肾病时,所合并的糖尿病足部溃疡愈合时间与微量白蛋白期比较显著延长。

在临床蛋白尿阶段和终末期肾病阶段,糖尿病足部溃疡第 III 期患者的治愈率较微量白蛋白期以前相应程度足部溃疡患者显著下降,截肢率显著增加。说明肾脏功能状态能影响糖尿病足部溃疡的愈合进程,肾功能损坏较轻、处于微量白蛋白期以前,对足部溃疡影响较小;出现临床蛋白尿后对足部溃疡的影响非常明显。究其原因,推测与下列因素有关:①糖尿病肾病导致 GFR 增加,大量蛋白从尿中排出,造成机体出现低蛋白血症,而低蛋白血症又可使下肢水肿,下肢血液循环障碍,不利于伤口愈合;同时低蛋白血症也可使机体抵抗力下降,细菌不仅不能被有效杀灭,而且可能会繁殖增加,使足部溃疡难以治愈。②糖尿病肾病进入临床蛋白尿期时,多数患者病程较长,多并发下肢血管病变和神经病变^[7],其中我们发现,特别是血管病变对下肢溃疡的愈合影

响明显。③糖尿病神经病变是糖尿病最严重的并发症之一,与糖尿病肾病及糖尿病视网膜膜病变发生紧密相连,而因为神经病变使得感觉迟钝的足部易发生溃疡、畸形及夏科关节等,并影响溃疡愈合^[8]。此外,我们还发现,处于临床蛋白尿期和终末期肾病的糖尿病足部溃疡患者,在患肌上往往无明显诱因于下肢出现含高蛋白水泡,提示还存在下肢血管通透性增加。所以,糖尿病肾病患者病情轻重在很大程度上影响糖尿病足部溃疡的治疗效果及预后,提示应注重和尽可能改善糖尿病足部溃疡患者肾功能状态。

参考文献:

- 1 Gonzalez E R, Oley M A. The management of lower - extremity diabetic ulcers[J]. Manag Care Interface, 2000, 13: 80 - 87.
- 2 Griffiths G D, Wieman T J. The influence of renal function on the formation, severity and outcome of diabetic foot lesions[J]. Arch Surg, 1990, 125: 1567 - 1569.
- 3 New J P, McDowell E, Burns E, et al. Problem of amputations in patients with newly diagnosed diabetes[J]. Diabetic Med, 1998, 15: 760.
- 4 Mogensen C E. Clinical and renal function studies of diabetic nephropathy in humans in proceedings of the 9 th international congress of nephropathy Vol I [M]. New York: Springer Verlag, 1984. 1053.
- 5 Deery H G, Sangeorzan J A. Saving the diabetic foot with special reference to the patient with chronic renal failure[J]. Infect Dis Clin North Am, 2001, 15: 953 - 981.
- 6 Alebiosu C O, Odusan O, Jaiyesimi A. Morbidity in relation to stage of diabetic nephropathy in type 2 diabetic patients [J]. J Natl Med Assoc, 2003, 95: 1042 - 1047.
- 7 Zander E, Heinke P, Gottschling D, et al. Increase prevalence of elevated urinary albumin excretion rate in type 2 diabetic patients suffering from ischemic foot lesions [J]. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 1997, 105 Suppl 2: 51 - 53.
- 8 Apostolou T, Gokal E. Neuropathy and quality of life in diabetic continuous ambulatory peritoneal dialysis patients[J]. Perit Dial Int, 1999, 19 Suppl 2: S242 - 247.

(收稿日期: 2004 - 12 - 04 修回日期: 2005 - 10 - 03)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

乙基丙酮酸盐对脑缺血损伤有很宽的治疗时间窗

乙基丙酮酸盐(EP)是一种丙酮酸盐衍生物,能降低严重脓毒症和过度炎症大鼠的死亡率。最近韩国科研人员通过制作大鼠大脑中动脉(MCA)夹闭脑缺血模型,研究了 EP 对脑神经细胞的保护作用。研究人员将雄性 SD 大鼠 MCA 夹闭 1 h,在 MCA 夹闭前后不同时间点给予 EP 治疗;观察脑梗死的症状、神经功能缺失及小胶质细胞激活程度;检测致炎细胞因子表达水平;并将 BV2 小胶质细胞作为 EP 的抗炎效应检测指标。结果显示:EP 腹腔内用药能减少脑梗死面积,脑梗死面积在 MCA 夹闭前 30 min、MCA 夹闭后 4 h 和 12 h 用药后,脑梗死面积减少至对照组的(10.3±0.3)% (n=6, P<0.05), (21.5±2.7)% (n=6, P<0.05)和(44.3±4.0)% (n=6, P<0.05)。EP 治疗也显著改善了运动功能减退、神经功能缺失、小胶质细胞激活、致炎细胞因子表达等脑缺血的临床症状。即使在脑缺血后再灌注 24 h 使用 EP,仍有显著的神经保护作用。一氧化氮(NO)释放和致炎细胞因子减少说明 EP 能抑制 LPS 诱导的 BV2 小胶质细胞激活。科研人员认为 EP 对迟发性脑缺血损伤有显著的保护作用,且存在很宽的治疗时间窗。

杨国兴,周国勇,编译自《Shock》,2005,24:214-218;胡森,审校