

DOI:10.13350/j.cjpb.220219

• 临床研究 •

糖尿病足患者合并感染的病原菌特点与血清瘦素的表达及其临床意义*

胡慧萍^{1**}, 杨庆宇², 刘君³

(1. 安徽卫生健康职业学院附属医院内科, 安徽池州 247099; 2. 蚌埠医学院第一附属医院老年科, 安徽蚌埠 233000; 3. 池州市人民医院内分泌科, 安徽池州 247000)

【摘要】 **目的** 探讨糖尿病足(DF)患者合并感染的病原菌特点,血清瘦素表达的变化及其与感染的相关性。 **方法** 选取 2018 年 1 月-2020 年 12 月某三甲医院收治的糖尿病足患者 84 例,根据溃疡分泌物标本病原菌检出情况分为感染组和未感染组。检测血清瘦素,比较两组患者血清瘦素水平的差异性。收集患者的相关临床资料,采用 Logistic 回归法分析 DF 合并感染的影响因素,采用 ROC 曲线法分析血清瘦素对合并感染的诊断价值。 **结果** 84 例 DF 患者中并发感染 28 例(占 33.33%),共检测出 39 株病原菌,其中革兰阴性菌 22 株,革兰阳性菌 16 株,真菌 1 株。主要病原菌为金黄色葡萄球菌(7 株)、肺炎克雷伯菌(6 株)和铜绿假单胞菌(7 株)。感染组、非感染组的糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白以及血清瘦素水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。Logistic 回归分析糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白以及血清瘦素均是 DF 患者发生病原菌感染的独立危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)。ROC 分析血清瘦素诊断 DF 患者合并病原菌感染的截断值为 13.48 ng/ml,曲线下面积为 0.825(95%CI=0.728~0.921)。 **结论** DF 患者合并感染的病原菌主要为革兰阴性菌,血清瘦素是 DF 患者合并病原菌感染的危险因素,可作为辅助诊断合并病原菌感染的标志物。

【关键词】 2 型糖尿病; 糖尿病足; 瘦素; 病原菌感染

【中图分类号】 R378

【文献标识码】 A

【文章编号】 1673-5234(2022)02-0216-04

[*Journal of Pathogen Biology*. 2022 Feb;17(2):216-219.]

The characteristics of pathogenic bacteria co-infected in patients with DF and the expression of serum leptin and its clinical significance

HU Hui-ping¹, YANG Qing-yu², LIU Jun³ (1. *Internal Medicine, The Affiliated Hospital of Anhui Health College, Chizhou 247099, Anhui, China*; 2. *Department of Geratology, The First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College*; 3. *Endocrinology of the People's Hospital of Chizhou*)***

【Abstract】 **Objective** To explore the characteristics of pathogenic bacteria in diabetic foot (DF) patients with co-infection, the change of serum leptin expression and its correlation with infection. **Methods** 84 diabetic foot patients admitted to our hospital from January 2018 to December 2020 were selected and divided into an infected group and an uninfected group based on the detection of pathogenic bacteria in the ulcer secretion specimens. Serum leptin was detected, and the differences in serum leptin levels between the two groups of patients were compared. The relevant clinical data of the patients were collected, the logistic regression method was used to analyze the influencing factors of DF co-infection, and the ROC curve method was used to analyze the diagnostic value of serum leptin for co-infection. **Results** Among 84 patients with DF, 28 were complicated by infection (33.33%). A total of 39 pathogens were detected, including 22 gram-negative bacteria, 16 gram-positive bacteria, and 1 fungus. The main pathogens are *Staphylococcus aureus* (7 strains), *Klebsiella pneumoniae* (6 strains) and *Pseudomonas aeruginosa* (7 strains). There were statistically significant differences in the course of diabetes, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin, and serum leptin levels between the infected group and the non-infected group ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). Logistic regression analysis of diabetes course, fasting blood glucose, glycosylated hemoglobin and serum leptin are independent risk factors for pathogenic infection in patients with DF ($P < 0.05$ or $P < 0.01$). The cut-off value of ROC analysis of serum leptin for diagnosis of DF patients with pathogenic infection was 13.48 ng/ml, and the area under the curve was 0.825 (95%CI=0.728-0.921). **Conclusion** The pathogenic bacteria co-infected in DF patients are mainly Gram-negative bacteria. Serum leptin is a risk factor for DF patients co-infected by pathogenic bacteria, and can be used as a marker to assist in the diagnosis of co-infection with pathogenic

* **【基金项目】** 安徽省高校自然科学基金项目(No. KJ2019A1282); 2019 安徽省高校优秀人才支持项目(No. gxyq2019209)。

** **【通讯作者(简介)】** 胡慧萍(1981-),女,安徽人,硕士研究生,主治医师,主要从事糖尿病足等方面的研究。E-mail:abcww123456@126.com

bacteria.

【Key words】 type 2 diabetes mellitus; diabetic foot; leptin; pathogen infection

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病患者一种常见的较为严重并发症,临床症状主要为足部溃疡、缺血性静息痛、坏疽等,是致残、致死的重要原因^[1]。DF患者一旦发生溃疡后,创口自我愈合较为困难,且糖尿病患者自身抵抗力降低,故而具有较高的感染风险,最终导致脓毒血症和足部坏死等^[2]。研究发现,40%的糖尿病患者病情恶化情况下会发生DF溃痛感染,从而增加致残风险^[3]。DF的主要治疗方式为抗感染、清创治疗等,但预后效果多不理想,其中预防和控制感染已成为治疗的关键^[4]。瘦素是一种肥胖因子,由肥胖基因编码,具有促炎、免疫调控作用,在高糖状态下血管组织内瘦素受体 mRNA 表达上调,可增加胰岛素抵抗风险,损伤机体血管内皮功能,进而诱导DF的发生、发展^[5],但目前关于血清瘦素与DF感染的关系尚不明确。本研究重点探讨血清瘦素与DF合并感染的关系,评价该项检测的临床应用价值。

对象与方法

1 病例

2018年1月-2020年12月某三甲医院收治的DF患者84例,男54例,女30例,年龄42~72岁。

纳入标准:(1)符合2013年中国医学会儿科学分会关于DF的诊断标准^[6],FPG ≥ 7 mmol/L,餐后2h血糖 ≥ 11.1 mmol/L(非同日两次测定结果),糖化血红蛋白 $> 9.0\%$;(2)均符合感染相关诊断标准^[7];(3)病历资料完整。

排除标准:(1)合并艾滋病、肿瘤等疾病;(2)I型糖尿病、糖耐量异常;(3)合并免疫、神经系统疾病,多种因素引发的神经、血管病变。

2 临床资料收集

收集受试者病历资料,包括性别、年龄、体质指数、血糖、血脂等。其中血糖、血脂采用美国贝克曼公司生产的Dxc 800 Synchron全自动生化分析仪检测;糖化血红蛋白(HbA1c)采用美国Bio-Rad D10全自动糖尿病血红蛋白分析仪检测。

3 病原菌及血清瘦素检测

3.1 病原菌检测及鉴定 患者入院后作伤口清创处理,然后用无菌器械取深部坏死组织或者抽取脓液,接种于血琼脂平板进行培养,应用法国生物梅里埃公司VITEK-32系统进行病原菌鉴定。

3.2 血清瘦素检测 采集受试者清晨空腹肘静脉血约4 ml,分离血清,采用酶联免疫分析法检测血清瘦素水平。Multiskan SkyHigh酶标仪购自美国 Ther-

mo Scientific公司;试剂盒购于上海酶联生物科技有限公司,按说明书方法操作。

4 统计学分析

采用SPSS 20.0软件进行统计学分析。符合正态分布的计量资料用 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析法分析感染发生的独立危险因素。用SPSS 20.0软件绘制血清瘦素诊断病原菌感染的受试者工作特征(ROC)曲线,分析血清瘦素对合并病原菌感染的诊断价值。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结果

1 基线资料比较

根据病原菌检测结果将84例DF患者分为感染组(28例)和未感染组(56例)。两组受试者的基线资料见表1。其中性别、年龄构成及BMI等两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);DF病程、空腹血糖、糖化血红蛋白以及血清瘦素水平差异均有统计学意义($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$)(表1)。

表1 两组DF患者基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline data of 2 groups

组别 Group	感染组 (n=28) Infection group	未感染组(n=56) Non-infection group	t或 χ^2 值 t or χ^2 value	P值 P value
性别(男/女)	19/9	35/21	0.233	0.629
年龄($\bar{x} \pm s$,岁)	54.31 \pm 5.17	53.26 \pm 5.39	0.853	0.396
BMI(kg/m ²)	22.21 \pm 2.82	23.03 \pm 3.16	1.161	0.249
糖尿病病程(年)	9.31 \pm 2.14	8.15 \pm 1.94	2.496	0.015
总胆固醇($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	4.35 \pm 0.66	4.18 \pm 0.61	1.172	0.245
甘油三酯($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	1.53 \pm 0.37	1.42 \pm 0.39	1.239	0.219
空腹血糖($\bar{x} \pm s$,mmol/L)	12.70 \pm 2.69	8.36 \pm 2.28	7.740	0.000
糖化血红蛋白(%)	12.34 \pm 3.15	10.52 \pm 2.56	2.841	0.006
足部溃疡数(例)			1.183	0.227
≥ 3 个	18	29		
< 3 个	10	27		
糖尿病肾病(例)	9	13	0.770	0.380
高血压(例)	10	15	0.712	0.399
血清瘦素($\bar{x} \pm s$,ng/ml)	15.62 \pm 4.74	11.27 \pm 3.68	4.629	0.000

2 感染病原菌种类及构成

84例DF患者中的28例并发感染者(33.33%)共检测出39株病原菌,其中22株革兰阴性菌,16株革兰阳性菌,1株真菌。主要感染病原菌为7株金黄色葡萄球菌、6株肺炎克雷伯菌和7株铜绿假单胞菌(表2)。

3 感染因素

以是否发生感染(是=1,否=0)为因变量,以表2

中有统计学差异的变量为自变量,糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白以及血清瘦素均以实际值赋值进行 Logistic 回归分析,结果见表 3。空腹血糖、糖尿病病程、糖化血红蛋白以及血清瘦素水平均是 DF 患者并发病原菌感染的独立危险因素($P < 0.05$)。

表 2 DF 患者并发感染的病原菌种类及构成

Table 2 Pathogenic bacteria infection

病原菌 Pathogen	株数 No. of strain	构成比(%) Composition ratio
革兰阴性菌	16	41.03
金黄色葡萄球菌	7	17.95
链球菌	5	12.82
表皮葡萄球菌	2	5.13
粪肠球菌	1	2.56
棒杆菌	1	2.56
革兰阳性菌	22	56.41
铜绿假单胞菌	7	17.95
肺炎克雷伯菌	6	15.38
大肠埃希菌	4	10.26
鲍曼不动杆菌	2	5.13
阴沟肠杆菌	1	2.56
产气肠杆菌	1	2.56
沙门氏菌	1	2.56
真菌	1	2.56
白色念珠菌	1	2.56
合计 Total	39	100.00

表 3 DF 患者合并病原菌感染影响因素分析

Table 3 Analysis of the factors of bacterial infection

影响因素 Influencing factor	β 值 β value	S.E	Wald X^2	P 值 P Value	OR	95%CI	
糖尿病病程	0.620	0.287	4.667	0.031	1.859	1.059	3.263
空腹血糖水平	1.058	0.385	7.552	0.006	2.881	1.354	6.126
糖化血红蛋白水平	0.748	0.322	5.396	0.020	2.113	1.124	3.971
血清瘦素水平	0.852	0.337	6.392	0.011	2.344	1.211	4.538

4 血清瘦素对合并病原菌感染的诊断价值

ROC 曲线分析显示,血清瘦素诊断 DF 患者合并病原菌感染的截断值为 13.48 ng/ml,曲线下面积为 0.825(95%CI=0.728~0.921)(图 1)。

讨论

DF 的主要病理改变为动脉硬化,即持续高血糖状态损伤血管内皮细胞功能,导致脂质大量沉积于动脉内膜,并增加血液凝固性,使得动脉壁变硬、斑块形成和钙化,加速血管病变进程,临床表现为足部溃疡部分血管发生病变,可导致动脉供血不足^[8-9]。DF 患者皮肤破溃后极易发生感染,加重疾病进展,且合并感染是引起 DF 患者截肢的重要原因^[10],特别是存在多重耐药性患者的预后更差,因此研究该类患者的感染病原学特点以及尽早针对性地预防、控制感染具有重要意义。本组 84 例 DF 患者中并发感染 28 例(33.33%),共检出 39 株病原菌,以革兰阴性菌(22

株)和革兰阳性菌(16 株)为主,与文献^[10-11]的研究结果一致。分析认为,糖尿病患者长期高糖状态可损伤巨噬细胞、单核细胞等免疫细胞功能,导致机体免疫抵抗力下降,且随着 DF 溃疡感染程度的增加,会进一步增加毒力相对较小的革兰阴性菌感染机会,故多以革兰阴性菌为主要致病菌^[12]。因此在临床干预治疗时,需重点关注患者细菌感染的类型,从而指导合理选择抗菌药物,降低出现耐药菌株发生的风险,提高治疗效果。

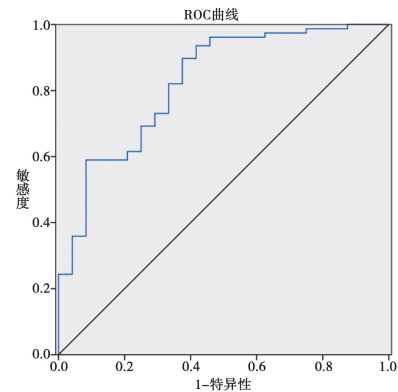


图 1 血清瘦素诊断合并病原菌感染的 ROC 曲线
Fig. 1 The ROC curve of serum leptin in the diagnosis of infection with pathogenic bacteria

Logistic 回归分析显示,糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白水平均是 DF 患者发生病原菌感染的独立危险因素($P < 0.05$ 或 $P < 0.01$),表明以上因素的高水平状态均可增加 DF 患者发生病原菌感染的风险。长期的高糖环境导致患者的血黏度增高,并出现微炎症反应、小血管痉挛等症状,并在以上基础上发生动脉内膜的脂质沉积,动脉粥样硬化,进而导致凝血功能亢进,引起诱导血栓形成,最终导致下肢病变的发生和发展^[13]。糖尿病病程、空腹血糖、糖化血红蛋白水平均能反映患者血糖状态,其中病程越长或者血糖越高则患者免疫功能受损越严重,抵抗病原菌的能力越低,故而增加了感染风险。空腹血糖越高则加重机体血液高凝状态,损伤血管内皮细胞,促进炎症反应进展,机体并发病原菌感染后进一步加重炎症反应,其中炎症反应与凝血功能相互促进,引起下肢肿胀、足部出现坏疽,同时可伴随代谢功能紊乱、全身感染症状等,甚至出现意识不清^[14]。控制血糖水平可从根本上缓解血管内皮受损,逆转血管病变进程,针对病原菌感染类型开展抗感染治疗,并早期解除局部病变血运障碍,可有效控制病情。

研究表明瘦素能够控制脂肪和能量代谢,同时还可诱导血管内皮细胞损伤,增加过氧化物、内皮素 1 的释放,以及抑制一氧化氮的合成,从而调控心血管疾病的进展^[15]。糖尿病患者瘦素处于高表达状态,高浓度

的瘦素可促进脂肪大量分解为游离脂肪酸,进而导致胰岛素抵抗,并出现胰岛素介导的血管内皮舒张功能受损,从而增加 DF 发生风险^[16]。本研究通过 Logistic 回归分析显示血清瘦素是 DF 患者发生病原菌感染的独立危险因素($P < 0.05$),表明高水平的血清瘦素可增加病原菌感染风险。瘦素属于脂肪细胞因子的关键成员,通过促进、放大炎症反应而在肺部感染中发挥重要的调控作用^[17]。研究认为,血清瘦素水平的升高可刺激巨噬细胞、CD4⁺ T 细胞的增殖,诱导炎症细胞浸润,导致血管发生病变,并引起足部溃疡、化脓、结节,伤口难以愈合,增加皮肤或皮下表浅组织感染风险^[18]。因此,一旦患者发生外伤后,需立即采取清创、消毒措施,及时保护溃疡组织,从而有效防止感染扩散。另外,本研究通过 ROC 曲线分析显示,血清瘦素诊断 DF 患者合并病原菌感染的截断值为 13.48 ng/ml,曲线下面积为 0.825(95%CI=0.728~0.921),表明血清瘦素对于 DF 患者合并病原菌感染的诊断具有较高的效能,其中诊断特异度接近于 90%,对于临床辅助诊断具有重要意义。

DF 患者合并病原菌感染的致病菌主要为革兰阴性菌,需根据耐药情况及病原菌分布合理的选择抗菌药物,同时需积极控制血糖水平。血清瘦素是 DF 患者合并病原菌感染的危险因素,可作为辅助诊断合并病原菌感染的标志物。

【参考文献】

- [1] Bandyk DF. The diabetic foot: Pathophysiology, evaluation, and treatment[J]. *Semin Vasc Surg*, 2018, 31(2-4):43-48.
- [2] Pitocco D, Spanu T, Di Leo M, et al. Diabetic foot infections: a comprehensive overview[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(2):26-37.
- [3] 邹新华,祝友鹏,任国强,等.采用滤纸片法检测细菌对诊断糖尿病足创面感染的意义[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(2):83-88.
- [4] Ghotaslou R, Memar MY, Alizadeh N. Classification, microbiology and treatment of diabetic foot infections[J]. *J Wound Care*, 2018, 27(7):434-441.
- [5] Kosacka J, Woidt K, Toyka KV, et al. The role of dietary non-heme iron load and peripheral nerve inflammation in the development of peripheral neuropathy (PN) in obese non-diabetic leptin-deficient ob/ob mice[J]. *Neurol Res*, 2019, 41(4):341-353.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会.中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2014, 30(8):893-942.
- [7] 徐俊,王鹏华.糖尿病足感染标准化规范化诊治[J]. *中国实用内科杂志*, 2016, 36(1):3-6.
- [8] 胡萍,邹梦晨,潘彦伶,等.糖尿病足溃疡诱因分析及预防策略[J]. *中国糖尿病杂志*, 2019, 27(6):14-18.
- [9] 宋渊,刘涛,何志军,等.糖尿病足溃疡治疗研究进展[J]. *中国老年学杂志*, 2019, 39(18):4612-4616.
- [10] 刘薇,张如意,刘剑烽,等.糖尿病足溃疡病原菌与影响因素分析[J]. *实用医学杂志*, 2019, 35(15):2443-2446.
- [11] 杨若梅,周晴,李英莎,等.重庆地区 286 例糖尿病足感染患者的病原菌特征,耐药性及代谢因素分析[J]. *第三军医大学学报*, 2020, 42(13):1331-1337.
- [12] 林红,汪小清,黄丽辉,等.糖尿病足部溃疡感病原菌特点及相关因素分析[1]. *中国感染与化疗杂志*, 2017, 17(1):14-18.
- [13] 韩孟冉,敖娜,王鹤,等.单核细胞/高密度脂蛋白比值与 2 型糖尿病患者下肢动脉粥样硬化性疾病的相关性分析[J]. *中国全科医学*, 2021, 24(6):663-668.
- [14] 白春昀,翁雅颖,肖创,等.线粒体功能障碍与糖尿病血管并发症关系研究进展[J]. *解放军医学杂志*, 2020, 45(3):103-109.
- [15] Katsiki N, Mikhailidis DP, Banach M. Leptin, cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(7):1176-1188.
- [16] 籍胤玺,金毅,金文波.糖尿病足病患者瘦素水平与血管内皮舒张功能受损的相关性研究[J]. *中国糖尿病杂志*, 2018, 26(11):900-904.
- [17] Dsouza AM, Neumann UH, Glavas MM, et al. The glucoregulatory actions of leptin[J]. *Mol Metab*, 2017, 6(9):1052-1065.
- [18] Perez-Perez A, Vilario-Garcia T, Guadix P, et al. Leptin and Nutrition in Gestational Diabetes[J]. *Nutrients*, 2020, 12(7):1970.

【收稿日期】 2021-08-28 【修回日期】 2021-11-21

(上接 215 页)

- [8] 殷雪燕,焦雪花,沈晓华.糖尿病合并尿路感染的病原菌分布及耐药性分析[J]. *糖尿病新世界*, 2016(18):85-87.
- [9] Liu F, Ling Z, Xiao Y, et al. Characterization of the urinary microbiota of elderly women and the effects of type 2 diabetes and urinary tract infections on the microbiota. *Oncotarget* 2017;8(59):100678-100690.
- [10] Enoch DA, Brown F, Sismey AW, et al. Epidemiology of extended-spectrum beta-lactamase producing *Enterobacteriaceae* in a UK district hospital; an observational study[J]. *J Hospital Infect*, 2012(81):270-277.
- [11] 胡跃世,李鹏,曹志华,等.尿路真菌感染调查与药敏分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(5):1053-1055.
- [12] 许涵,鲍冬青,冷雪霏,等.糖尿病合并尿路感染临床特点分析[J]. *中国医药*, 2016, 11(1):54-57.
- [13] Weill FX, Perrier-Gros-Claude JD, Demartin M, et al. Characterization of extended-spectrum-beta-lactamase (CTX-M-15)-producing strains of *Salmonella enterica* isolated in France and Senegal[J]. *FEMS Microbiol Lett*, 2004(238):353-358.
- [14] Samson SL, Garber AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus: Potential of pharmacological agents[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2016, 30(3):357-371.
- [15] 施俊成,胡蕴,毛晓明.2 型糖尿病合并尿路感染的危险因素及病原学分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2015, 23(12):1088-1091.

【收稿日期】 2021-12-05 【修回日期】 2022-02-12