DOI:10.16016/j.1000-5404.201510070

糖尿病足患者细菌感染特征及其与下肢血管病变程度的关系

王小静,吴 翔,李英莎,何洪波,赵志钢,杨丽琴,祝之明,闫振成 (400042 重庆,第三军医大学大坪医院野战外科研究所高血压内分泌科,全军高血压代谢病中心,重庆市高血压研究所)

[摘要] **目的** 分析糖尿病足感染患者的病原菌感染学特征及其与下肢血管病变程度的关系。**方法** 收集2009年至2014年我科收治的糖尿病足伴感染患者103例。住院期间所有患者行双下肢CTA或下肢血管造影检查,按照泛大西洋学会联盟(Trans-Atlantic Inter-Society Consensus,TASC)分级(A~D级)把患者分为4组。收集足溃疡分泌物培养及药敏实验结果,运用多样本 χ^2 检验分析不同TASC组间的病原学特征及耐药情况是否存在差异。运用单因素方差分析明确TASC组间的临床基本情况(如年龄、糖尿病病程、糖尿病足病程等)、实验室相关检查指标(如ABI、TBI、白细胞计数、中性粒百分数、血脂等)是否存在差异。**结果** TASC分级各组间比较年龄、糖尿病病程、ABI、TBI、中性粒百分数存在明显差异(P 分别为0.000、0.001、0.000、0.006、0.039)。所有足溃疡中轻度感染例38例(36.9%),中度感染46例(44.7%),重度感染19例(18.4%)。感染类型中单一革兰阳性菌感染占29.6%、革兰阴性菌感染占27.1%、真菌感染占4.8%;混合感染占38.5%。培养出139株病原菌,其中金黄色葡萄球菌24株(17.3%);铜绿假单胞菌17株(12.2%);粪肠球菌10株(7.2%),分列前3位。TASC组间比较中,随着下肢血管病变程度的加重,混合感染比例逐渐提升,混合感染的比例存在显著差异($P=0.004$),在D级患者中混合感染例数占66.7%。**结论** 混合感染与糖尿病足下肢血管病变程度明显相关,随着下肢血管病变程度的加重,混合感染比例逐渐增高。

[关键词] 糖尿病足;细菌;感染;TASC分级;下肢血管病变
[中图法分类号] R378; R543; R587.2 [文献标志码] A

Characteristics of bacterial infection and its relationship with vascular lesions in lower limbs of patient with diabetic foot

Wang Xiaojing, Wu Xiang, Li Yingsha, He Hongbo, Zhao Zhigang, Yang Liqin, Zhu Zhiming, Yan Zhencheng (Department of Hypertension and Endocrinology, Center for Hypertension and Metabolic Diseases, Chongqing Institute of Hypertension, Institute of Surgery Research, Daping Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400042, China)

[**Abstract**] **Objective** To investigate the characteristics of bacterial infection and its relationship with vascular lesions in lower limbs of patients with diabetic foot. **Methods** Totally 103 patients with diabetic foot admitted in our department from 2009 to 2014 were enrolled in this study. All patients received bilateral lower limbs CT angiography (CTA) or lower limb angiography during the period of hospitalization, and then were divided into 4 groups (grade A to D) according to the scale of Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC). Secretions of diabetic foot ulcers were collected for culturing and drug susceptibility test. *Chi* square test was used to analyze the possible differences in the pathogen features and drug resistance among the 4 different TASC groups. One-way analysis of variance (ANOVA) was employed to detect the relevant factors (such as age, diabetes duration and course of diabetic foot, etc) and laboratory indexes [including ankle-

[基金项目] 国家重点基础研究发展计划(973计划,2013CB531104)
[通信作者] 闫振成,E-mail:zhenchengyan@sina.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20151221.0734.011.html(2015-12-21)

brachial index (ABI), toe-brachial index (TBI), white blood cell count, neutrophil percentage and blood lipids, etc] on the differences among the different 4 TASC groups. **Results** There were significant differences in age, diabetes duration, ABI, TBI, and neutrophil percentage among the 4 TASC groups (P = 0.000, 0.001, 0.000, 0.006 and 0.039 respectively). There were 38 patients suffering from mild infections (36.9%), 46 moderate infection (44.7%), and 19 severe infection (18.4%). Secretion culturing and drug susceptibility test showed that gram-positive bacteria infections accounted for 29.6%, gram-negative bacterial infections for 27.1%, fungal infection for 4.8%, and mixed infections for 38.5%. Among the 139 strains of pathogenic bacteria derived from the secretion cultures, the top 3 bacteria were 24 strains of *Staphylococcus aureus* (17.3%), 17 strains of *Pseudomonas aeruginosa* (12.2%) and 10 strains of *Enterocoecus faecalis* (7.2%). With the severity of vascular lesions in lower limbs, there were more mixed infections, covering significant higher percentage than other infections (P = 0.004). The mixed infection cases accounted for 66.7% in the patients at TASC grade D. **Conclusion** Mixed infections are significantly associated with the severity of lower limb vascular lesions in diabetic foot. With the deterioration of the vascular lesion, the percentage of mixed infection is gradually increased. Revascularization can reduce mixed infection, and is helpful in improving the anti-infection treatment in the patients with diabetic foot.

[**Key words**] diabetic foot; bacteria; infection; Trans-Atlantic Inter-Society Consensus classification; lower limb vascular lesion

Supported by the National Basic Research Program of China (973 Program, 2013CB531104). Corresponding author: Yan Zhencheng, E-mail: zhenchengyan@sina.com

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFU)是目前糖尿病患者住院治疗最主要的原因之一[1]。糖尿病足的发生与神经、血管病变和感染密切相关,能导致患者足底生物力学特性的变化[2],症状包括间歇性跛行、缺血性静息痛、溃疡和坏疽。糖尿病足预后差的因素有很多,如老龄、男性、心脏衰竭、终末期肾病、足溃疡面积较大、外周神经病变、外周血管病变、感染等[3]。其中下肢血管病变和感染是糖尿病足最重要的影响因素。在糖尿病足溃疡中,感染是影响预后的重要因素,甚至是导致截肢、死亡的直接原因之一[4]。但足溃疡感染类型和病原菌与血管病变的关系尚待明确。为此,我们纳入糖尿病足伴感染且行血管造影证实血管病变患者103例,探讨足感染患者的病原菌感染学特征及其与下肢血管病变程度的关系,为促进糖尿病足溃疡愈合提供指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2009年3月至2014年3月于第三军医大学大坪医院高血压内分泌科住院治疗明确诊断糖尿病足伴感染且分泌物培养阳性的患者103例,其中男性69例,女性34例,年龄(67.56±11.31)岁,糖尿病程8.0(3.0,15.0)年,糖尿病足史2.0(0.55,10.20)个月。排除糖尿病足无感染者。

1.2 方法

1.2.1 临床资料的收集 入选患者均在住院期间由本中心医护人员进行病史的询问、查体,完成入院评估记录,综合评价并初步制定诊治方案。

1.2.2 实验室指标 所有患者到本中心治疗初期完善血压监测、血常规、肝肾功、血脂(总胆固醇、甘油三酯、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇)、尿常规、24 h尿、糖化血红蛋白(HbA1c)、足溃疡分泌物培养及药敏试验等检查。其中足溃疡分泌物采集:入院第1次伤口清洗和清创后,用无菌器械切除深部感染组织,置于灭菌加盖容器内,1 h内送检。病原学鉴定:病原学培养严格按照《全国临床检验操作规程》说明操作,将合格标本以划线分离法直接接种在血琼脂平板上,经37 ℃、24~48 h孵育,有菌落则用微量生化稀释法进行菌型鉴定。药敏报告严格按照美国临床实验室标准化委员会(NCCLS)推荐的最新标准执行。药敏分析由细菌室鉴定并分析为敏感,中介及耐药。

1.2.3 糖尿病足溃疡严重程度分级 根据下肢动脉造影检查、下肢血管CTA检查(CT中心设备为"飞利浦Brilliance iCT 256层")等,明确下肢血管狭窄程度及病变长度确定分级,采取泛大西洋学会联盟(Trans-Atlantic Inter-Society Consensus, TASC)分级标准[5],分为A、B、C、D 4种类型,以此分为4组。

1.2.4 感染程度分级 轻度感染:化脓、红肿、疼

痛、感觉过敏、皮温升高、结节,有2个或2个以上,或蜂窝织炎直径、溃疡边缘红肿<2 cm,同时感染局限于皮肤和浅表皮下组织,无其他局部或全身并发症;中度感染:患者全身情况包括糖代谢稳定,具备以下1个或以上感染症状或体征:直径>2 cm的蜂窝织炎,淋巴管炎,筋膜下感染扩散,深部组织(如肌肉、肌腱、骨骼、关节等)出现脓肿、坏疽;重度感染:有全身感染中毒症状或代谢功能紊乱,如发热、寒战、意识模糊等[6]。

1.3 统计学方法

采用SPSS 19.0统计软件。计量资料数据用$\bar{x}\pm s$或中位数和四分位数间距(MQ)表示,多组间比较采用单因素方差分析(Analysis of Variance,ANOVA)或非参数检验,计数资料用率表示,多样本率比较采用χ^2检验(Chi-square test)。

2 结果

2.1 不同因素对糖尿病足伴感染患者下肢血管病变的影响

根据TASC分级将入选患者分为4组,分别为A级23例、B级16例、C级38例、D级26例(表1)。组间比较年龄、糖尿病病程、ABI、TBI、中性粒百分数均存在差异,且有统计学意义(P分别为0.000、0.001、0.000、0.006、0.039)。

2.2 病原菌感染学特征

以感染程度分类:在本中心收集的糖尿病足伴感染患者中,轻度感染例38例(占36.9%),中度感染46例(占44.7%),重度感染19例(占18.4%)。轻度感染中C级、D级患者21例(占55.2%);中度感染中C级、D级患者30例(占65.2%);重度感染中C级、D级患者13例(占68.4%)。随着血管病变程度加重,中度以上感染的比例在增加,但组间无明显差异。根据药敏试验结果提示出现抗生素耐药占总数61.1%;住院期间感染未能控制,出院前复查血常规提示预后较差21例。

2.3 以病原学类型分类

单一感染:包括革兰阳性菌感染占29.6%、革兰阴性菌感染占27.1%、真菌感染占4.8%,混合感染占38.5%。各类病原菌构成比见图1。共培养出139株病原菌,其中金黄色葡萄球菌24株,占17.3%;铜绿假单胞菌17株,占12.2%;粪肠球菌10株,占7.2%,分列前3位。另外其他葡萄球菌、链球菌、肺炎克雷白杆菌、大肠埃希菌也较常见。采用多样本χ^2检验分析提示,各TASC组间比较中病原学类型中混合感染比例存在差异,且有统计学意义($P=0.004$)。随着下肢血管病变程度加重,混合型感染比例逐渐增高,D级患者中混合感染占66.7%(图2)。

表1 103例患者基本临床资料

TASC分级	n	男/女(例)	年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	糖尿病病程(MQ,年)	DFU病程(MQ,月)	住院天数(MQ,d)	收缩压($\bar{x}\pm s$,mmHg)	舒张压($\bar{x}\pm s$,mmHg)
A	23	16/7	57.61±12.06[b]	5.00(2.00,8.00)[b]	2.00(0.23,12.00)	12.0(10.50,17.50)	131.48±21.49	73.13±11.13
B	16	9/7	66.88±10.33[b]	7.00(1.00,11.75)[b]	1.50(0.40,15.50)	13.50(8.75,23.25)	142.94±25.26	75.31±15.92
C	38	26/12	69.92±9.50[b]	14.00(6.25,20.00)[b]	2.00(0.50,10.25)	12.00(9.00,15.00)	142.61±21.35	77.68±19.10
D	26	18/8	73.35±7.83[b]	8.50(3.25,17.25)[b]	3.00(0.85,8.00)	13.00(9.00,23.00)	146.27±19.37	76.15±9.78

TASC分级	ABI($\bar{x}\pm s$)	TBI($\bar{x}\pm s$)	HbA1C($\bar{x}\pm s$,%)	血红蛋白($\bar{x}\pm s$,g/L)	白细胞计数(MQ)×10^9/L	中性粒细胞($\bar{x}\pm s$,%)
A	1.04±0.20[b]	0.78±0.11[b]	9.52±2.53	124.52±23.37	7.04(5.80,9.71)	69.41±11.99[a]
B	0.71±0.8[b]	0.47±0.21[b]	9.63±1.68	119.44±13.82	9.76(6.36,13.33)	77.99±11.61[a]
C	0.77±0.30[b]	0.50±0.32[b]	9.27±2.11	116.42±19.47	8.65(6.94,12.00)	74.34±11.55[a]
D	0.51±0.38[b]	0.41±0.34[b]	10.04±2.76	115.98±28.32	9.63(7.66,12.78)	77.70±7.95[a]

TASC分级	AST($\bar{x}\pm s$,U/L)	ALT(MQ,U/L)	血清肌酐(MQ,μmol/L)	总胆固醇($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	甘油三酯($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	LDL-CL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)	HDL-CL($\bar{x}\pm s$,mmol/L)
A	19.42±8.88	17.00(12.00,24.70)	69.15(61.75,85.55)	4.30±1.10	1.19±0.46	2.50±0.79	0.96±0.31
B	15.34±4.83	13.30(10.65,20.43)	68.35(61.15,82.67)	4.42±1.00	1.35±0.83	2.58±0.77	0.97±0.33
C	18.01±7.79	14.50(11.40,19.40)	75.65(64.95,19.4)	4.37±1.15	1.50±1.12	2.83±0.89	0.96±0.27
D	19.77±11.06	16.45(10.06,21.65)	75.90(64.15,21.65)	4.10±0.98	1.19±0.46	2.37±0.70	0.99±0.31

a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,各分级间比较

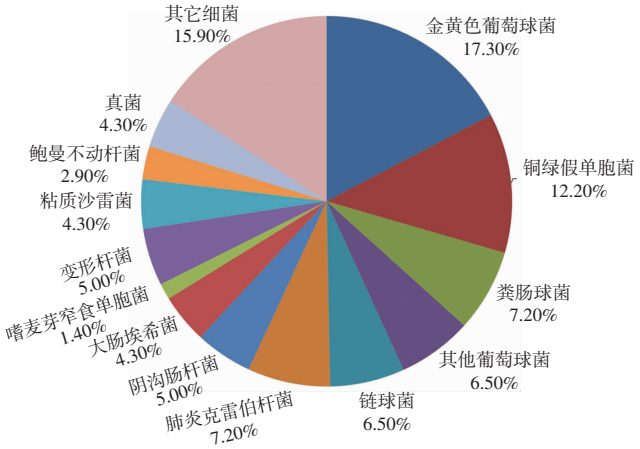
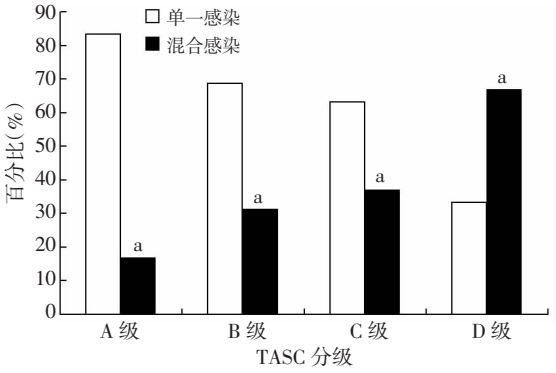


图 1　139 株病原菌构成比统计图



a：$\chi^2=12.619$，$P<0.01$，各分级间比较

图 2　感染类型在不同血管分级糖尿病足患者的分布

3　讨论

我国糖尿病患病率逐年增高，且治疗达标率低，慢性并发症风险高，其中糖尿病足涵盖糖尿病各种损害因素，预后较差，严重影响患者的远期生活质量。近年国内外探讨糖尿病足伴感染患者预后相关因素的研究逐渐增多。目前一些研究主要以糖尿病足 Wagner 分级和足溃疡感染程度为切入点，选择多项人口学、临床资料、实验室指标等信息；分析上述哪些因素影响糖尿病足感染的预后[7-9]。在本课题中，我们利用 TASC 分级分析下肢血管病变与入选患者相关临床资料、实验室指标、感染程度和病原学的关系，通过对足溃疡分泌物培养及药敏试验结果进行分析，明确病原菌感染学特征，并分析其与血管病变的关系。

影响糖尿病足患者预后的因素有很多，其中最主要的两点就是下肢血管病变和感染，其中糖尿病下肢血管病变以膝下血管病变为特征。糖尿病足溃疡极易合并感染，感染的存在则进一步加重患者病情，二者相互作用，导致糖尿病足后期恶化、截肢甚至危及生命。国内研究[10]表明糖尿病足伴感染患者病原菌以金黄色葡萄球菌、大肠埃希菌、粪肠球菌居多，对青霉素和头孢耐药率较高。国外研究[11]显示足感染患者中以铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌、大肠杆菌常见，并且对青霉素和头孢的敏感性呈现下降趋势。本研究发现足溃疡感染以金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、粪肠球菌较多，且以耐药菌株居多，与国内外报道的病原菌不完全一致，提示本地区足溃疡患者的感染较重，具有本地区细菌学特征。本研究纳入的糖尿病足伴感染患者中，出现多种抗生素耐药患者占总人数 61.1%，提示足感染患者出现耐药比例较大。住院期间经规范治疗后，溃疡不愈合，临床表现及分泌物培养结果仍提示感染尚未纠正有 21 例(非耐药 7 例，耐药 14 例)，提示耐药的足感染患者预后较差。进一步分析显示感染难以控制，考虑溃疡部位往往合并血管病变导致的严重循环障碍，使抗生素难以达到感染部位，导致感染部位抗生素血药浓度降低，长期使用促使耐药菌感染发生率明显上升。国外研究还表明，糖尿病足继发耐药菌感染是导致最终截肢的主要原因[12-13]。本研究还发现不同 TASC 组间比较，病原学类型中混合感染存在显著差异。在下肢血管病变 TASC A、B 级患者中，各类型细菌感染均常见；但在 TASC C、D 级患者中，混合型感染比例逐渐增高，D 级患者中混合感染比例最高达 66.7%。随着血管病变严重程度的增加，混合感染的比例也随之增加，提示下肢血管病变程度严重的患者往往合并多重细菌感染，促使糖尿病足溃疡进一步恶化。

糖尿病足溃疡合并感染不仅影响溃疡面愈合，造成的炎症反应也是影响全身的主要因素。本研究发现在 TASC 分级各组比较中，随着组织循环缺血程度的加重，中性粒百分数存在显著差异，TASC 分级越高，中性粒细胞参与炎症反应越显著，提示下肢血管病变严重的患者往往感染程度趋于严重。中性粒细胞作为炎症反应的主导者与组织损伤的参与者，它处于抵御微生物病原体(尤其是化脓性细菌)入侵人体组织的第一线。当糖尿病足感染发生时，它们被趋化性物质吸引到炎症部位。因为中性粒细胞内含有大量的溶酶体酶，所以能将吞噬入细胞内的细菌和组织碎片分解，进而防止病原微生物在体内扩散。糖尿病足伴感染患者临床表现多样化，如蜂窝织炎、皮肤浅表感染性溃疡(丹毒)、深部软组织感染(脓肿、坏死性筋膜炎)、骨髓炎、坏疽等[14]。高浓度的炎症因子与足溃疡创面难以愈合密切相关[15]。因此，足感染患者需加强抗感染治疗，改善血运重建，可能是改善糖尿病足患者预后的重要手段。

本研究的临床意义:糖尿病足混合感染与糖尿病足下肢血管病变程度明显相关,随着下肢血管病变程度的加重,混合感染比例逐渐提升,因此改善血管病变也是控制感染环节的一环,尤其是难以控制的感染,可能存在下肢血管病变,需加强筛查和治疗。血运重建除能有效改善动脉硬化闭塞症患者下肢血供,也有助于感染的控制,从而减缓或阻止糖尿病足溃疡进一步恶化[16]。

本研究缺陷:本研究为回顾性分析,未能随访患者远期截肢及生存情况,下一步应加强对此类患者的随访观察。

参考文献:

[1] Frykberg R G. Diabetic foot ulcers: pathogenesis and management[J]. Am Fam Physician, 2002, 66(9): 1655 - 1662.

[2] Formosa C, Gatt A, Chockalingam N. The importance of clinical biomechanical assessment of foot deformity and joint mobility in people living with type-2 diabetes within a primary care setting[J]. Prim Care Diabetes, 2013, 7(1): 45 - 50. DOI: 10.1016/j.pcd.2012.12.003

[3] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, *et al*. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study[J]. Diabetologia, 2008, 51(5): 747 - 755. DOI: 10.1007/s00125-008-0940-0

[4] Lipsky B A, Berendt A R, Deery H G, *et al*. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. Clin Infect Dis, 2004, 39(7): 885 - 910.

[5] Norgren L, Hiatt W R, Dormandy J A, *et al*. Inter-Society Consensus for the Management of Peripheral Arterial Disease (TASC Ⅱ)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(Suppl 1): S1 - S75.

[6] Lavery L A, Armstrong D G, Murdoch D P, *et al*. Validation of the Infectious Diseases Society of American's diabetic foot infection classification system[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(4): 562 - 565.

[7] Xu Y, Wang L, He J, *et al*. Prevalence and control of diabetes in Chinese adults[J]. JAMA, 2013, 310(9): 948 - 958. DOI: 10.1001/jama.2013.168118

[8] 许蕾, 钱鸿洁, 顾雪明, 等. 不同程度感染的糖尿病足溃疡患者临床特点及预后分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2013, 29(2): 116 - 119.

[9] 张杉杉, 顾雪明, 刘宏, 等. 糖尿病足感染病原菌分布与病情严重性相关[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2012, 28(6): 487 - 491.

[10] 王彬. 38 例糖尿病足感染患者病原菌特点及药敏回顾分析[J]. 糖尿病新世界, 2015(3): 7 - 8.

[11] Ramakant P, Verma A K, Misra R, *et al*. Changing microbiological profile of pathogenic bacteria in diabetic foot infections: time for a rethink on which empirical therapy to choose? [J]. Diabetologia, 2011, 54(1): 58 - 64. DOI: 10.1007/s00125-010-1893-7

[12] Boyanova L, Mitov I. Antibiotic resistance rates in causative agents of infections in diabetic patients: rising concerns[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2013, 11(4): 411 - 420. DOI: 10.1586/eri.13.19

[13] Malik A, Mohammad Z, Ahmad J. The diabetic foot infections: biofilms and antimicrobial resistance[J]. Diabetes Metab Syndr, 2013, 7(2): 101 - 107. DOI: 10.1016/j.dsx.2013.02.006

[14] Lipsky B A, Berendt A R, Cornia P B, *et al*. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12): e132 - e173. DOI: 10.1093/cid/cis346

[15] Dinh T, Tecilazich F, Kafanas A, *et al*. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration[J]. Diabetes, 2012, 61(11): 2937 - 2947. DOI: 10.2337/db12-0227

[16] 李英莎, 赵志钢, 何洪波, 等. 下肢动脉硬化闭塞症介入治疗效果及其影响因素分析[J]. 第三军医大学学报, 2013, 35(8): 789 - 792.

(**收稿**:2015-10-15;**修回**:2015-11-23)

(编辑 王 红)