

本文引用格式:刘慧芳,兰丽珍,赵跃斌.糖尿病足溃疡患者截肢相关危险因素分析[J].安徽医学,2024,45(5):582-587.DOI:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.010

糖尿病足溃疡患者截肢相关危险因素分析

刘慧芳 兰丽珍 赵跃斌

[摘要] 目的 分析糖尿病足溃疡(DFU)患者截肢相关危险因素,为促进DFU创面愈合,降低溃疡截肢率提供依据。方法 选取2020年1月至2022年12月在太原市中心医院内分泌科住院的336例DFU患者作为研究对象,按住院期间是否截肢分为截肢组($n=101$)与非截肢组($n=235$),通过比较两组患者的一般资料、实验室化验指标、糖尿病并发症及合并症等方面的差异,对单因素分析有统计学意义的指标采用多因素logistic回归分析探讨DFU患者截肢相关危险因素。结果 两组患者年龄、身体质量指数、有无合并糖尿病视网膜病变、有无合并外周动脉疾病、曾经或住院期间是否使用胰岛素降糖比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。截肢组患者的住院时长、白细胞数量、中心粒细胞百分比、C反应蛋白、血沉水平均高于非截肢组,高密度脂蛋白水平低于非截肢组,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者入院时诊断的Wagner分级比较,与非截肢组相比,截肢组患者的Wagner分级更高,差异有统计学意义($P<0.001$)。多因素logistic回归分析显示,合并糖尿病视网膜病变($OR=2.553, 95\%CI: 1.190 \sim 5.477$)以及Wagner分级(4~5级)($OR=1.074, 95\%CI: 1.036 \sim 2.153$)是DFU患者截肢的独立危险因素,而曾经或住院期间使用胰岛素是DFU患者截肢的保护性因素($OR=0.435, 95\%CI: 0.186 \sim 0.807$)。结论 DFU患者合并视网膜病变以及Wagner分级 ≥ 4 级,患者的截肢风险越高;使用胰岛素是DFU患者截肢的保护性因素。

[关键词] 糖尿病足溃疡;Wagner分级;截肢;危险因素

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2024.05.010

糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病的一种常见、严重且具有挑战性的慢性并发症,具有较高的感染风险和截肢风险。据估计,目前全球共计5.37亿糖尿病患者,19%~34%的糖尿病患者可能罹患糖尿病足^[1-2],大约20%的DFU患者需要进行下肢截肢,包括小截肢(脚踝以下)和大截肢(脚踝以上)^[3]。DFU患者一旦截肢,不仅丧失一定的运动能力,造成身体某些缺陷,还可能导致患者出现严重的心理障碍,严重影响患者生活质量^[4-6]。目前研究关于DFU患者截肢的危险因素包括:外周动脉疾病、骨髓炎、坏疽、炎性指标的增加以及低血红蛋白水平等^[7]。然而,不同的研究中DFU患者截肢的危险因素并不完全一致。因此本研究回顾性分析DFU患者的临床资料,继续探讨DFU患者截肢的相关危险因素,旨在通过控制相关危险因素降低DFU的截肢率。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾分析2020年1月至2022年12月

山西医科大学太原医院内分泌二科住院的336例DFU患者临床资料。纳入标准:①根据国际糖尿病足工作组(International diabetes Foot Working Group, IWGDF)指南,即当前或既往诊断为糖尿病的患者足部溃疡,通常伴有下肢周围神经病变和/或外周动脉疾病^[8]。②符合糖尿病足Wagner分级的诊断标准^[9]:纳入入院评估为Wagner 1~5级者;③年龄 ≥ 18 岁者;④有完整的临床病例资料者。排除标准:①踝关节以上的下肢溃疡、手部溃疡、痛风性溃疡和癌性溃疡的糖尿病患者;②严重免疫缺陷者;③伴随恶性肿瘤或其他慢性消耗性疾病,如肝炎或肺结核者;④怀孕或哺乳期者;⑤精神或智力障碍者;⑥临床资料不完整者。其中男性226例(67.3%),女性110例(32.7%);年龄28~94岁,平均(64.1 \pm 12.7)岁;糖尿病病程1~40年,平均15(7, 20)年。按住院期间是否截肢分为截肢组($n=101$)和非截肢组($n=235$)。本研究经过医院伦理委员会批准(伦理编号:2023046)。

1.2 方法

基金项目:太原市科学技术局,国家区域医疗中心科技创新计划项目(编号:202210)

作者单位:030000 山西太原 山西医科大学第一医院内分泌科(刘慧芳)

030000 山西太原 山西医科大学附属第一临床医学院全科医疗科(兰丽珍)

030000 山西太原 山西医科大学附属第九临床医学院内分泌科(赵跃斌)

通信作者:兰丽珍, Lanlizhen@163.com

1.2.1 临床资料 ①一般资料:包括性别、年龄、身体质量指数(body mass index, BMI)、糖尿病病程、住院时长、Wagner 分级、曾经或住院期间有无使用胰岛素;吸烟史、饮酒史、高血压病史、冠心病史、脑血管病史;②糖尿病慢性并发症:糖尿病视网膜病变(diabetic retinopathy, DR)、糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)、外周动脉病变(peripheral arterial disease, PAD)、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN);③实验室指标:患者入院治疗时采集空腹静脉血,并及时送往我院检验科进行检测,主要检测以下指标:空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)、糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA1c);血脂四项、肝功、肾功以及炎症指标:C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等。

1.2.2 糖尿病合并症和慢性并发症的相关诊断标准 脑血管病变:任何导致神经功能缺损的事件史,无论是持续的还是已解决的;DR,由眼科医师会诊报告诊断;DN,肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR) <60 mL/(min·1.73 m²)根据国家肾脏疾病结果质量倡议(NKDOQI)指南的定义;PAD,根据ABI <0.9,或下肢彩色多普勒超声证实下肢中度至重度血管狭窄或闭塞确诊;DPN,基于神经性症状(如麻木、刺痛或灼热感、肌肉无力等)和体格检查(针刺、温度感、振动感、本体感觉、10 g 尼龙单丝以及踝反射)来诊断^[7-10]。

1.2.3 Wagner 分级标准^[9] 0级:有发生足溃疡的危险因素,但没有溃疡;1级:浅表性皮肤溃疡,无临床感染;2级:溃疡深大肌腱、骨、韧带和关节,无脓肿或骨感染;3级:溃疡伴深部脓肿和骨髓炎;4级:局限性坏疽;5级:全足坏疽。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 26.0 软件进行统计学分析,对符合正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;非正态分布计量资料用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料用例数和百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。经单因素分析有统计学意义的变量作为解释变量,是否截肢作为结局变量进行多因素 logistic 回归分析,方法为向后 LR 回归, $\alpha_{\text{入}}=0.05$, $\alpha_{\text{出}}=0.1$, 检验水准为 $\alpha=0.05$ 。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床资料比较 单因素分析显示,两组患者性别、糖尿病病程、吸烟史、饮酒史、高血压病、冠心病、脑血管病变、DN 及 DPN 等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。但与非截肢组患者相比,截肢组患者

的年龄更大、BMI 偏低、住院时间更长、合并 DR 以及 PAD 的比例更高、曾经或住院期间使用胰岛素比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者实验室指标比较 截肢组患者的白细胞(white blood cell, WBC)、中性粒细胞百分比(neutrophil percentage, N%)、CRP 及 ESR 高于非截肢组, HDL 低于非截肢组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者入院时诊断的 Wagner 分级比较 Wagner 分级 <4 级为非坏疽性 DFU, ≥4 级的为坏疽性 DFU, 与非截肢组相比,截肢组患者的 Wagner 分级更高,差异有统计学意义($P < 0.001$)。见表 3。

2.4 截肢相关因素 logistic 回归分析 为进一步分析 DFU 患者发生截肢的危险因素,以是否截肢作为因变量(1=截肢, 0=非截肢),将单因素分析差异有统计学意义的变量年龄、身体质量指数、住院时长、DR、PAD、有无使用胰岛素、总胆固醇(total cholesterol, TC)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、WBC、N%、CRP、ESR、Wagner 分级等指标作为自变量纳入 logistic 回归分析。自变量赋值方式:合并 DR=1, 不合并 DR=0;合并 PAD=1, 不合并 PAD=0;使用胰岛素=1, 未使用胰岛素=0;Wagner 分级 <4 级=0, Wagner 分级 ≥4 级=1;连续变量年龄、BMI、住院时长、TC、HDL、WBC、N%、CRP、ESR 以原值录入。结果显示:合并 DR 及 Wagner 分级(4~5 级)是 DFU 患者截肢的独立危险因素;使用胰岛素是截肢的保护性因素。见表 4。

3 讨论

DFU 糖尿病患者足部溃疡一旦形成,很难愈合,如果治疗不当会造成严重后果,因此提前确定与截肢风险相关的因素对于疾病预后很重要^[11]。本研究将诊断时的 Wagner 分级分为坏疽性(4~5 级)和非坏疽性(1~3 级),经多因素分析得出坏疽性(4~5 级)是 DFU 患者截肢的独立危险因素,表明足部溃疡越严重,截肢的风险就越高,这与相关研究结果^[4, 12-13]高度一致。因此,早期诊断和治疗较低 Wagner 分级的 DFU 患者是降低截肢的关键。

糖尿病的微血管病并发症通常随着糖尿病的进展而出现,DR 是糖尿病微血管病并发症之一。有研究表明,糖尿病微血管并发症可能会增加截肢的风险,其主要是因为微血管损伤导致的伤口愈合受损。事实上,微血管系统对于血管生成和组织修复,以及血液细胞、营养物质和氧气的输送至关重要,上述过程在伤口愈合中起核心作用^[14-16]。此外,微血管功能障碍会引起局部和全身炎症,这也与截肢的高风险有关^[17]。另有

表 1 两组患者人口统计学和临床特征比较

| 变量 | 截肢组(n=101) | 非截肢组(n=235) | $t/\chi^2/Z$ 值 | P值 |
|----------------------------|-----------------|-----------------|----------------|-------|
| 年龄(岁) | 66.5±12.1 | 63.1±12.8 | 2.298 | 0.022 |
| 身体质量指数(kg/m ²) | 22.7±3.4 | 23.9±3.6 | -2.916 | 0.004 |
| 性别[例(%)] | | | 1.650 | 0.199 |
| 男 | 73(72.3) | 153(65.1) | | |
| 女 | 28(27.7) | 82(34.9) | | |
| 糖尿病病程(年) | 15.0(9.0,20.0) | 15.0(7.0,20.0) | -0.924 | 0.355 |
| 住院时长(d) | 45.0(30.0,85.0) | 41.0(19.0,67.0) | -2.297 | 0.022 |
| 吸烟史[例(%)] | | | 2.948 | 0.086 |
| 有 | 55(54.5) | 104(44.3) | | |
| 无 | 46(45.5) | 131(55.7) | | |
| 饮酒史[例(%)] | | | 3.645 | 0.056 |
| 有 | 39(38.6) | 66(28.1) | | |
| 无 | 62(61.4) | 169(71.9) | | |
| 高血压病[例(%)] | | | 0.129 | 0.720 |
| 有 | 52(51.5) | 126(53.6) | | |
| 无 | 49(48.5) | 109(46.4) | | |
| 冠心病[例(%)] | | | 0.015 | 0.903 |
| 有 | 26(25.7) | 62(26.4) | | |
| 无 | 75(74.3) | 173(73.6) | | |
| 脑血管病变[例(%)] | | | 0.209 | 0.648 |
| 有 | 23(22.8) | 59(25.1) | | |
| 无 | 78(77.2) | 176(74.9) | | |
| DR[例(%)] | | | 9.556 | 0.002 |
| 有 | 14(13.9) | 70(29.8) | | |
| 无 | 87(86.1) | 165(70.2) | | |
| DN[例(%)] | | | 0.279 | 0.597 |
| 有 | 62(61.4) | 137(58.3) | | |
| 无 | 39(38.6) | 98(41.7) | | |
| PAD[例(%)] | | | 4.303 | 0.038 |
| 有 | 39(38.6) | 64(27.2) | | |
| 无 | 62(61.4) | 171(72.8) | | |
| DPN[例(%)] | | | 1.169 | 0.280 |
| 有 | 49(48.5) | 99(42.1) | | |
| 无 | 52(51.5) | 136(57.9) | | |
| 使用胰岛素[例(%)] | | | 4.777 | 0.029 |
| 有 | 90(89.1) | 186(79.1) | | |
| 无 | 11(10.9) | 49(20.9) | | |

注:DR为糖尿病视网膜病变, DN为糖尿病肾病, PAD为外周动脉病变, DPN为糖尿病周围神经病变。

文献报道^[18],糖尿病微血管并发症可能成为糖尿病合并DFU患者预后较差的可靠预测因素,在微血管并发症中,DR在预测伤口愈合、轻微截肢和死亡率方面似乎是最可靠的。此外 Borderie 等^[19]报道DR与2型糖尿病住院患者的足部溃疡和截肢发生率独立相关,与本研究得出的结果相符。因此应该确定早期的特异性筛查策略,尽可能早期发现DR,以预防或改善糖尿病

微血管损伤。同时进行有规律的运动,早期和强化治疗DM,从而降低DFU患者的截肢率。

众所周知,胰岛素具有降血糖的作用。多项研究表明使用胰岛素快速降糖可显著降低DFU患者截肢风险。Dutta 等^[20]在一项前瞻性队列研究中得出早期使用胰岛素强化降糖可使血糖得到良好的控制,可提高DFU患者创面的愈合,降低DFU患者和糖尿病微血

表 2 两组患者实验室指标比较

| 指标 | 截肢组(n=101) | 非截肢组(n=235) | t/Z 值 | P 值 |
|---------------------------|--------------------|--------------------|--------|--------|
| FBG (mmol/L) | 9.6(6.3,12.9) | 8.9(6.1,12.6) | -0.686 | 0.493 |
| HbA1c (%) | 8.3(7.0,11.2) | 8.4(6.8,11.0) | -0.102 | 0.919 |
| TC (mmol/L) | 3.4(2.7,4.2) | 3.7(3.1,4.6) | -2.397 | 0.017 |
| TG (mmol/L) | 1.1(0.9,1.6) | 1.2(0.9,1.7) | -1.740 | 0.082 |
| HDL (mmol/L) | 0.8(0.6,1.0) | 0.9(0.7,1.0) | -3.475 | 0.001 |
| LDL(mmol/L) | 2.2(1.8,3.0) | 2.5(1.9,3.0) | -1.468 | 0.142 |
| ALT (IU/L) | 13.6(8.0,20.4) | 15.6(10.6,22.8) | -1.632 | 0.103 |
| AST (IU/L) | 16.1(12.3,21.5) | 16.2(12.7,23.1) | -0.692 | 0.489 |
| BUN (mmol/L) | 6.4(5.2,9.2) | 6.6(5.1,9.6) | -0.305 | 0.760 |
| Scr (μmol/L) | 70.9(57.6,106.2) | 68.3(52.9,99.0) | -1.237 | 0.216 |
| UA (μmol/L) | 265.8(205.0,364.8) | 300.1(230.4,370.7) | -1.410 | 0.158 |
| 24 h 尿蛋白(g/24 h) | 0.5(0.1,1.9) | 0.4(0.1,2.4) | -0.194 | 0.846 |
| RBC(×10 ¹² /L) | 3.9±0.6 | 4.0±0.7 | -1.706 | 0.089 |
| Hb(g/L) | 113.0(99.5,132.5) | 123.0(105.0,137.0) | -1.930 | 0.054 |
| WBC(×10 ⁹ /L) | 9.5(7.3,12.5) | 7.7(6.1,10.5) | -3.611 | <0.001 |
| N (%) | 79.1(72.7,84.8) | 72.9(65.4,80.7) | -4.302 | <0.001 |
| CRP (mg/L) | 55.7(20.2,102.4) | 14.3(3.5,84.9) | -3.959 | <0.001 |
| PCT(ng/mL) | 0.1(0.0,0.4) | 0.1(0.0,1.0) | -1.365 | 0.172 |
| ESR (mm/h) | 72.0(48.5,92.0) | 51.0(21.0,83.0) | -3.513 | <0.001 |

注:FBG 为空腹血糖,HbA1c 为糖化血红蛋白,TC 为总胆固醇,TG 为三酰甘油,HDL 为高密度脂蛋白,LDL 为低密度脂蛋白,ALT 为谷丙转氨酶,AST 为谷草转氨酶,BUN 为血尿素氮,Scr 为肌酐,UA 为尿酸,RBC 为红细胞,Hb 为血红蛋白,WBC 为白细胞,N 为中性粒细胞,CRP 为 C 反应蛋白,PCT 为降钙素原,ESR 为红细胞沉降率。

表 3 两组患者入院诊断的 Wagner 分级比较[例(%)]

| 变量 | 截肢组 (n=101) | 非截肢 (n=235) | χ ² 值 | P 值 |
|-----------|----------------|----------------|------------------|--------|
| Wagner 分级 | | | 87.939 | <0.001 |
| <4 级 | 12(11.9) | 159(67.7) | | |
| ≥4 级 | 89(88.1) | 76(32.3) | | |

管并发症患者的截肢风险。其中的机制可能与胰岛素可加速组织对葡萄糖的利用,改善微循环有关。另有研究表明,胰岛素还可以通过减少核因子-κB 和活性氧的生成来发挥抗炎作用,应用胰岛素降糖可促进血管生成和伤口愈合^[21],从而降低 DFU 患者截肢的风险。Pastore 等^[22]在一项关于 DFU 危险因素的回溯性研究中同样表明,单独胰岛素治疗与 DFU 风险降低显著相关。本研究发现使用胰岛素是 DFU 患者截肢的保护性因素,与上述研究结果一致。考虑可能是由于胰岛素的治疗实现了更强的血糖控制,从而降低了 DFU 的发生率,进而使 DFU 患者的截肢率也有所下降。然而,有研究发现使用胰岛素是糖尿病足的一个促成因素,胰岛素使用者患 DFU 的几率更高,患 DR 和 DN 等糖尿病相关慢性并发症也较多^[23]。考虑的原因可能为①高胰岛素刺激动脉壁中的平滑肌细胞增生以及高胰岛素引起的一过性低血糖可兴奋儿茶酚胺释放

损伤内皮细胞;②胰岛素的使用可能引起低血糖发生,诱发应激反应,导致内皮功能障碍和伤口愈合受损^[24-27];③急性低血糖已被证明会导致复杂的血管效应,包括血栓形成、促进炎症反应和原纤维蛋白溶解途径的激活^[28,29],这种变化,特别是在脉管系统受损的情况下,可能会进一步导致不良血管效应或截肢风险。糖尿病患者的高血糖通过损害伤口愈合的所有阶段,包括使中性粒细胞吞噬功能下降、趋化性和杀菌活性下降、角化细胞异常迁移和胶原合成受损,从而影响 DFU 愈合^[30]。因此,考虑到现有的分子和细胞证据表明,长期高血糖导致溃疡创面难以愈合,可以做以下假设:对于血糖控制良好的患者可能是通过改善创面愈合的生理阶段来促进 DFU 的愈合。虽然 DPN 和 PAD 可能不会因血糖控制良好而逆转,但可以认为,如果血糖达到正常,与免疫和结缔组织功能相关的溃疡愈合的某些方面可能会得到改善^[21-22]。因此,阐明胰岛素的使用与 DFU 截肢之间的联系将有助于理解使用胰岛素降糖是否能够降低 DFU 截肢率。然而国内对胰岛素使用与 DFU 截肢这方面相关性研究并不多,因此还需要更多研究来证实二者之间的关系。

WBC、N%、CRP 及 ESR 是 DFU 等疾病的炎症标志物,他们的指标高低可以反映 DFU 患者感染的严重

表4 多因素logistic回归分析

| 变量 | 回归系数 | 标准误 | Wald χ^2 值 | P值 | OR值 | 95%CI |
|----------|--------|-------|-----------------|--------|-------|---------------|
| 年龄 | 0.017 | 0.013 | 1.700 | 0.192 | 1.017 | 0.992 ~ 1.043 |
| 身体质量指数 | -0.068 | 0.045 | 2.260 | 0.133 | 0.934 | 0.855 ~ 1.021 |
| 住院时长 | 0.003 | 0.004 | 0.809 | 0.368 | 1.003 | 0.996 ~ 1.011 |
| DR | 0.937 | 0.389 | 5.792 | 0.016 | 2.553 | 1.190 ~ 5.477 |
| PAD | 0.201 | 0.312 | 0.413 | 0.520 | 0.818 | 0.444 ~ 1.509 |
| 使用胰岛素 | -0.831 | 0.434 | 3.663 | 0.046 | 0.435 | 0.186 ~ 0.870 |
| TC | 0.146 | 0.162 | 0.820 | 0.365 | 1.158 | 0.843 ~ 1.589 |
| HDL | -1.513 | 0.795 | 3.623 | 0.057 | 0.220 | 0.046 ~ 1.046 |
| WBC | -0.007 | 0.030 | 0.057 | 0.811 | 0.993 | 0.935 ~ 1.054 |
| N% | 0.018 | 0.019 | 0.903 | 0.342 | 1.018 | 0.981 ~ 1.507 |
| CRP | -0.003 | 0.003 | 0.749 | 0.387 | 0.997 | 0.990 ~ 1.004 |
| ESR | -0.002 | 0.005 | 0.204 | 0.651 | 0.998 | 0.987 ~ 1.008 |
| Wagner分级 | 2.606 | 0.370 | 49.551 | <0.001 | 1.074 | 1.036 ~ 2.153 |

注:DR为糖尿病视网膜病变,DR为糖尿病肾病,PAD为外周动脉病变,TC为总胆固醇,HDL为高密度脂蛋白,WBC为白细胞,N%为中心粒细胞百分比,CRP为C反应蛋白,ESR为红细胞沉降率。

程度。本研究单因素分析还发现,截肢患者的WBC、N%、CRP及ESR等炎性指标水平明显高于非截肢患者,这提示足部溃疡感染越重,截肢风险越高,尽管本研究在回归分析中并未肯定这些炎性指标是DFU患者截肢的独立危险因素,但单因素分析的结果提示至少应该重视这些因素,且已有相关研究也报道了感染与DFU截肢的关系^[31]。另有文献则报道真菌感染是DFU患者截肢的独立危险因素^[32]。因此,DFU患者截肢的感染风险,不仅要关注细菌感染,还要注意真菌感染的危险。毫无疑问,早期敏感的抗感染治疗将使新住院的DFU患者受益。

本研究具有回顾性研究固有的所有局限性,如未考虑可能影响结果的患者依从性,可能存在选择偏倚。其次,由于数据可用性有限,许多潜在的危险因素没有被分析,也很难确定危险因素和截肢变量之间的因果关系。最后,本研究虽发现曾经或住院期间使用胰岛素是截肢的保护性因素,但并未研究胰岛素的具体剂量及使用时间的长短,未来需要更多研究来细分胰岛素对DFU患者截肢的影响。

参考文献

- [1] REARDON R, SIMRING D, KIM B, et al. The diabetic foot ulcer[J]. Aust J Gen Pract, 2020, 49(5):250-255.
- [2] ROSSBOTH S, LECHLEITNER M, OBERAIGNER W. Risk factors for diabetic foot complications in type 2 diabetes—a systematic review[J]. Endocrinol Diabetes Metab, 2020, 4(1): e00175.
- [3] ARMSTRONG D G, BOULTON A J M, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. N Engl J Med, 2017, 376: 2367-2375.
- [4] 童涛,田欣,杨文健,等.糖尿病足患者截肢相关危险因素分析[J].重庆医学,2020,49(23):3889-3892,3896.
- [5] LU Q, WANG J, WEI X, et al. Risk factors for major amputation in diabetic foot ulcer patients[J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2021,14:2019-2027.
- [6] PERNG C K, CHOU H Y, CHIU Y J. Identifying major predictors of lower-extremity amputation in patients with diabetic foot ulcers[J]. J Chin Med Assoc, 2021, 84(3):285-289.
- [7] GONG H, REN Y, LI Z, et al. Clinical characteristics and risk factors of lower extremity amputation in the diabetic inpatients with foot ulcers[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1144806.
- [8] VAN NETTEN J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. Definitions and criteria for diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update)[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2023, e3654.
- [9] 中华医学会糖尿病学分会.中国2型糖尿病防治指南(2020年版)(下)[J].中国实用内科杂志,2021,41(9):757-784.
- [10] National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2 Suppl 1): S1-266.
- [11] DEMIRKOL D, AKTAŞ Ş, ÖZCAN T, et al. Analysis of risk factors for amputation in patients with diabetic foot ulcers: a cohort study from a tertiary center[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2022, 56(5):333-339.
- [12] PENG X, GOU D, ZHANG L, et al. Status and influencing factors of lower limb amputation in patients with diabetic foot ulcer[J]. Int Wound J, 2023, 20(6):2075-2081.
- [13] DEMIRKOL D, AKTAŞ Ş, ÖZCAN T, et al. Analysis of risk

- factors for amputation in patients with diabetic foot ulcers: a cohort study from a tertiary center[J]. *Acta Orthop Traumatol Turc*, 2022, 56(5):333-339.
- [14] HAMBURG N M, CREAGER M A. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease [J]. *Circ J*, 2017, 81(3):281-289.
- [15] SINGER A J, CLARK R A F. Cutaneous wound healing [J]. *N Engl J Med*, 1999, 341(10):738-746.
- [16] DULMOVITS B M, HERMAN I M. Microvascular remodeling and wound healing: a role for pericytes [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2012, 44:1800-1812.
- [17] MÄTZKE S, BIANCARI F, IHLBERG L. Increased preoperative c-reactive protein level as a prognostic factor for post-operative amputation after femoropopliteal bypass surgery for CLI [J]. *Ann Chir Gynaecol*, 2001, 90(1):19-22.
- [18] GAZZARUSO C, MONTALCINI T, GALLOTTI P. Impact of microvascular complications on the outcomes of diabetic foot in type 2 diabetic patients with documented peripheral artery disease [J]. *Endocrine*, 2023, 80(1):71-78.
- [19] BORDERIE G, FOUSSARD N, LARROUMET A, et al. Diabetic retinopathy relates to the incidence of foot ulcers and amputations in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, 39(3):e3605.
- [20] DUTTA A, BHANSALI A, RASTOGI A. Early and intensive glycemic control for diabetic foot ulcer healing: a prospective observational nested cohort study[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2023, 22(3):578-587.
- [21] RASTOGI A, MUKHOPADHYAY S, SAHOO J P, et al. Intensive glycemic control for diabetic foot ulcer healing: a multicentric, randomized, parallel arm, single-blind, controlled study protocol (inglobe study) [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022, 21(4):443-449.
- [22] PASTORE D, DEJA-SIMONI A, DE STEFANO A, et al. Risk factors for diabetic foot ulcers: an Albanian retrospective study of inpatients with type 2 diabetes[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2022, 26(2):558-572.
- [23] BANIK P C, BARUA L, MONIRUZZAMAN M, et al. Risk of diabetic foot ulcer and its associated factors among Bangladeshi subjects: a multicentric cross-sectional study[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(2):e034058.
- [24] RAZAVI NEMATOLLAHI L, KITABCHI A E, STENTZ F B, et al. Proinflammatory cytokines in response to insulin-induced hypoglycemic stress in healthy subjects[J]. *Metabolism*, 2009, 58(4):443-448.
- [25] KIECOLT-GLASER J K, MARUCHA P T, MALARKEY W B, et al. Slowing of wound healing by psychological stress[J]. *Lancet*, 1995, 346(8984):1194-1196.
- [26] NORMAN D. The effects of stress on wound healing and leg ulceration[J]. *Br J Nurs*, 2003, 12(21):1256-1263.
- [27] CHRISTIAN L M, GRAHAM J E, PADGETT D A, et al. Stress and wound healing[J]. *Neuroimmunomodulation*, 2006, 13(5-6):337-346.
- [28] CHOW E, IQBAL A, WALKINSHAW E, et al. Prolonged Prothrombotic effects of antecedent hypoglycemia in individuals with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(12):2625-2633.
- [29] JOY N G, TATE D B, YOUNK L M, et al. Effects of acute and antecedent hypoglycemia on endothelial function and markers of atherothrombotic balance in healthy humans[J]. *Diabetes*, 2015, 64(7):2571-2580.
- [30] DINH T, TECILAZICH F, KAFANAS A, et al. Mechanisms involved in the development and healing of diabetic foot ulceration[J]. *Diabetes*, 2012, 61:2937-2947.
- [31] QUILICI M T, DEL FIOLE F S, VIEIRA A E, et al. Risk factors for foot amputation in patients hospitalized for diabetic foot infection[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016:8931508.
- [32] UYSAL S, ARDA B, TAŞBAKAN M I, et al. Risk factors for amputation in patients with diabetic foot infection: a prospective study[J]. *Int Wound J*, 2017, 14(6):1219-1224.

(2023-08-15 收稿)

(本文编校:崔月婷,张迪)