

doi:10.3969/j.issn.1005-3697.2023.10.014

❖ 临床研究 ❖

糖尿病足溃疡患者血清 TGF- β 1、25(OH) 维生素 D 及维生素 B12 水平与病情严重性及愈合率的相关性

童利伟¹, 侯雨¹, 夏娟², 曾燕丽¹, 李其英¹, 胡晓红¹, 刘孝桢³

(1. 自贡市第四人民医院内分泌科, 四川 自贡 643000; 2. 四川省医学科学院·四川省人民医院健康管理中心, 四川 成都 610072; 3. 四川卫生康复职业学院临床医技学院, 四川 自贡 643000)

【摘要】目的: 探讨糖尿病足溃疡(DFU)患者血清转化生长因子 β 1(TGF- β 1)、25(OH) 维生素 D[25(OH)D]及维生素 B12(VitB12)水平与病情严重性及愈合率的相关性。**方法:** 选取 160 例 DFU 患者为 DFU 组, 同期 50 例单纯 2 型糖尿病患者为 T2DM 组, 同期 50 名健康体检者为 NC 组。比较各组对象临床生化指标[空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]及血清指标[TGF- β 1、25(OH)D、VitB12]水平; DFU 组再按照 Wagner 标准分为 1 级($n=21$)、2 级($n=38$)、3 级($n=32$)、4 级($n=43$)、5 级($n=26$) 5 个亚组, 比较 5 个亚组患者血清 TGF β 1、25(OH)D、VitB12 水平; Perason 相关性分析血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 水平与 Wagner 分级的相关性; 随访足溃疡愈合状况, Logistics 回归分析血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 对 DFU 愈合率的影响。**结果:** T2DM 组及 DFU 组患者 FPG、HbA1c、TG、HOMA-IR 及血清 TGF β 1 水平均高于 NC 组($P<0.05$); DFU 组患者 HbA1c、TG、HOMA-IR 及血清 TGF- β 1 水平高于 T2DM 组($P<0.05$)。NC 组、T2DM 组及 DFU 组患者血清 25(OH)D、VitB12 水平均依次降低($P<0.05$); Wagner 1~5 级血清 TGF- β 1 水平依次升高, 25(OH)D、VitB12 水平均依次降低($P<0.05$)。相关性分析显示, 血清 TGF- β 1 水平与 Wagner 分级呈正相关($P<0.05$), 血清 25(OH)D、VitB12 水平与 Wagner 分级均呈负相关($P<0.05$)。回归分析显示, 血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 为影响 DFU 愈合率的独立影响因素($P<0.05$)。**结论:** DFU 患者血清 TGF- β 1 表达上调, 25(OH)D、VitB12 下调, 三者均与患者病情程度及愈合率有关。

【关键词】 糖尿病足溃疡; 转化生长因子- β 1; 25(OH) 维生素 D; 维生素 B12; Wagner 分级; 愈合

【中图分类号】 R587.1 **【文献标志码】** A

Association of serum TGF- β 1, 25(OH) vitamin D and vitamin B12 levels with disease severity and healing rate of patients with diabetic foot ulcer

TONG Li-wei¹, HOU Yu¹, XIA Juan², ZENG Yan-li¹, LI Qi-ying¹, HU Xiao-hong¹, LIU Xiao-zhen³

(1. Department of Endocrinology, Zigong Fourth People's Hospital, Zigong 643000; 2. Health Management Center, Sichuan Provincial People's Hospital, Sichuan Academy of Medical Sciences, Chengdu 610072; 3. School of Clinical Medicine and Technology, Sichuan Vocational College of Health and Rehabilitation, Zigong 643000, Sichuan, China)

【Abstract】 Objective: To explore the correlation between levels of serum transforming growth factor β 1 (TGF- β 1), 25(OH) vitamin D [25(OH)D] and vitamin B12 (VitB12) and disease severity and healing rate of patients with diabetic foot ulcer (DFU). **Methods:** 160 patients with DFU were included in DFU group, and 50 patients with type 2 diabetes mellitus were selected as T2DM group, and 50 healthy subjects with physical examination were enrolled as NC group during the same period. The clinical biochemical indicators [fasting plasma glucose (FPG), glycosylated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), triglyceride (TG), homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR)] and levels of serum indicators [TGF- β 1, 25(OH)D, VitB12] were compared among the groups. Patients with DFU were further divided into five subgroups according to Wagner criteria: 1 grade ($n=21$), 2 grade ($n=38$), 3 grade ($n=32$), 4 grade ($n=43$), 5 grade ($n=26$). Serum levels of TGF- β 1, 25(OH)D and VitB12 among the five subgroups were compared, and the correlation between serum levels of TGF- β 1, 25(OH)D and VitB12 and Wagner grading was analyzed by Perason correlation analysis. The healing status of foot ulcer was followed up, and the effects of serum TGF- β 1, 25(OH)D and VitB12 on healing outcome were analyzed by Logistics regression analysis. **Results:** The FPG, HbA1c, TG, HOMA-IR and serum TGF β 1 in T2DM group and DFU group were higher than those in NC group ($P<0.05$), and the HbA1c, TG, HOMA-IR and serum TGF- β 1 in

基金项目: 四川省自贡市重点科技计划项目(医学科研机构协同创新类)(2022ZCYGY13); 自贡市卫生健康委员会科研项目(21yb043)

作者简介: 童利伟(1984-), 男, 硕士, 副主任医师。E-mail: endocrine_tlw@163.com

DFU group were higher than those in T2DM group ($P < 0.05$). Serum 25(OH)D and VitB12 levels in NC group, T2DM group and DFU group were decreased successively ($P < 0.05$). The level of serum TGF- β 1 in patients with Wagner 1~5 grade was enhanced successively, while the levels of 25(OH)D and VitB12 were reduced successively ($P < 0.05$). Pearson correlation analysis showed that serum TGF- β 1 level was positively correlated with Wagner grading ($P < 0.05$), and serum 25(OH)D and VitB12 levels were negatively correlated with Wagner grading ($P < 0.05$). Logistics regression analysis showed that serum TGF- β 1, 25(OH)D and VitB12 were independent influencing factors of healing rate of DFU ($P < 0.05$). **Conclusion:** The expression of serum TGF- β 1 in patients with DFU is up-regulated while 25(OH)D and VitB12 are down-regulated, and the above three indicators are related to the disease severity and healing rate of patients.

【Key words】 Diabetic foot ulcer; Transforming growth factor- β 1; 25(OH) vitamin D; Vitamin B12; Wagner grading; Healing

糖尿病足是糖尿病后期常见的慢性并发症,目前认为主要病因之一为远端多发性神经病变,其中糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcers, DFU)是较为严重的临床表现之一,致残率极高,有较高的截肢风险^[1]。寻找与 DFU 病情及预后相关的血清标志物,对于简化 DFU 诊断、监测和评价治疗效果具有重要意义。转化生长因子 β 1(transforming growth factor β 1, TGF β 1)是一种具有多重生物学活性的细胞因子,可调控细胞增殖、分化和凋亡,与炎症、创伤等诸多生理学过程有关。既往研究^[2]发现, TGF β 1 可介导损伤糖尿病周围神经细胞,与 DFU 的关系引起了研究者的广泛关注。25(OH)维生素 D[25(OH)D]是机体重要的生物代谢因子,参与胰岛素抵抗以及炎症、氧化损伤等过程^[3]。维生素 B12(VitB12)是与神经功能有关的重要物质,缺乏时可引起机体代谢紊乱,并通过多种途径影响神经系统功能^[4]。本研究旨在探讨 DFU 患者血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 与病情严重程度及愈合率的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 10 月至 2022 年 10 月自贡市第四人民医院 160 例 DFU 患者为 DFU 组,同期 50 例单纯 2 型糖尿病患者为 T2DM 组,同期 50 名健康体检者作为 NC 组。DFU 组中,男性 88 例,女性 72 例;年龄(60.25 ± 11.73)岁;病程(10.19 ± 2.03)个月。T2DM 组中,男性 29 例,女性 21 例;年龄(59.09 ± 9.45)岁。NC 组中,男性 28 例,女性 22 例;年龄(59.42 ± 8.79)岁。本研究经医院伦理委员会批准,各组对象性别、年龄等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。DFU 组再按照 Wagner 标准^[5]分为 1 级($n = 21$)、2 级($n = 38$)、3 级($n = 32$)、4 级($n = 43$)、5 级($n = 26$)5 个亚组。

纳入标准:(1)符合 T2DM 诊断标准^[6](T2DM 组、DFU 组);(2)知晓本研究并自愿配合相关检查、随访者。排除标准:(1)合并糖尿病急性并发症者;(2)合并严重的肝肾功能异常、免疫系统疾病、恶性

肿瘤者;(3)其他原因所致足溃疡者;(4)临床资料不完整者;(5)NC 组糖耐量异常者。

1.2 方法

1.2.1 检测方法 所有受试者均采集空腹外周静脉血,采用西门子 ADVIA CENTAUR XP 发光免疫分析仪测定空腹血糖(FPG)、糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG),计算稳态模型胰岛素抵抗指数(HOMA-IR) = (FPG \times FINS)/22.5;酶联免疫吸附法测定血清 TGF- β 1、[25(OH)D]、VitB12 水平。

1.2.2 观察指标 (1)临床生化指标:FPG、HbA1c、TG、HOMA-IR 水平;(2)血清学指标:TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 水平;(3)血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 水平与 Wagner 分级的相关性;(4)血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 对 DFU 愈合率的影响。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析与处理。计量资料符合正态分布且方差齐性,以($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较行独立样本 t 检验,多组间比较行单因素方差分析,两两比较采用 SNK- q 检验;计数资料以[$n(\%)$]表示,组间比较行独立样本 χ^2 检验;相关性采用 Pearson 相关性分析;影响因素采用 Logistics 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 T2DM 组、DFU 组及 NC 组临床生化指标比较

各组对象 FPG、HbA1c、TG、HOMA-IR 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$);且 T2DM 组及 DFU 组 FPG、HbA1c、TG、HOMA-IR 均高于 NC 组($P < 0.05$),DFU 组 HbA1c、TG、HOMA-IR 高于 T2DM 组($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 T2DM 组、DFU 组及 NC 组血清指标比较

各组对象血清 TGF β 1、25(OH)D、VitB12 水平比较,差异有统计学意义($P < 0.05$),且 NC 组、T2DM 组、DFU 组血清 TGF β 1 水平依次升高($P < 0.05$),25(OH)D、VitB12 水平均依次降低($P < 0.05$)。见表 2。

表 1 T2DM 组、DFU 组及 NC 组临床生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	FBG (mmol/L)	HbA1c (%)	TC (mmol/L)	TG (mmol/L)	HOMA-IR
DFU (n=160)	9.50 ± 2.27 *	9.11 ± 0.61 * #	4.90 ± 1.02	3.88 ± 0.40 * #	5.82 ± 0.50 * #
T2DM 组 (n=50)	9.39 ± 1.96 *	7.42 ± 0.40 *	4.62 ± 0.99	2.31 ± 0.32 *	4.78 ± 0.37 *
NC 组 (n=50)	5.58 ± 0.52	4.53 ± 0.35	4.75 ± 0.38	1.29 ± 0.22	2.42 ± 0.24
F 值	139.078	2 119.224	2.345	1 416.427	1 765.922
P 值	<0.001	<0.001	0.098	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与 NC 组相比; #P < 0.05, 与 T2DM 组相比。

表 2 T2DM 组、DFU 组及 NC 组血清指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF-β1 (pg/mL)	25(OH)D (ng/mL)	VitB12 (ng/L)
DFU (n=160)	25.83 ± 3.29 * #	9.92 ± 2.35 * #	508.32 ± 93.80 * #
T2DM 组 (n=50)	21.57 ± 2.12 *	15.09 ± 2.40 *	720.38 ± 80.52 *
NC 组 (n=50)	18.09 ± 1.70	28.46 ± 3.92	800.25 ± 64.37
F 值	213.438	888.321	303.037
P 值	<0.001	<0.001	<0.001

* P < 0.05, 与 NC 组相比; #P < 0.05, 与 T2DM 组相比。

表 5 血清 TGF-β1、25(OH)D、VitB12 对 DFU 愈合率的影响

因素	β 值	SE 值	Wald 值	OR 值	95% CI	P 值
TGF-β1	0.923	0.380	5.903	2.517	1.195 ~ 5.299	0.016
25(OH)D	-0.609	0.272	5.013	0.544	0.319 ~ 0.927	0.026
VitB12	-0.782	0.350	4.992	0.457	0.230 ~ 0.908	0.026

2.3 DFU 不同亚组患者血清血清学指标比较

DFU 不同亚组患者血清 TGF-β1、25(OH)D、VitB12 水平比较, 差异有统计学意义 (P < 0.05), 且 1 级、2 级、3 级、4 级、5 级组血清 TGF-β1 水平依次升高 (P < 0.05), 25(OH)D、VitB12 水平均依次降低 (P < 0.05)。见表 3。

表 3 DFU 不同亚组患者血清血清学指标比较比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	TGF-β1 (pg/mL)	25(OH)D (ng/mL)	VitB12 (ng/L)
5 级组 (n=26)	28.08 ± 1.15 * # Δ ▲	8.25 ± 0.54 * # Δ ▲	440.36 ± 33.21 * # Δ ▲
4 级组 (n=43)	27.02 ± 1.27 * # Δ	9.07 ± 1.07 * # Δ	479.65 ± 55.79 * # Δ
3 级组 (n=32)	26.21 ± 1.02 * #	9.93 ± 0.92 * #	512.54 ± 40.37 * #
2 级组 (n=38)	24.03 ± 1.10 *	10.89 ± 1.04 *	544.18 ± 42.63 *
1 级组 (n=21)	23.29 ± 0.45	11.96 ± 0.74	579.85 ± 21.07
F 值	121.615	88.221	58.741
P 值	<0.001	0.005	<0.001

* P < 0.05, 与 1 级组相比; #P < 0.05, 与 2 级组相比; ΔP < 0.05, 与 3 级组相比; ▲P < 0.05, 与 4 级组相比。

2.4 血清 TGF-β1、25(OH)D、VitB12 与 Wagner 分级的相关性

相关性分析显示, 血清 TGF-β1 水平与 Wagner 分级正相关 (P < 0.05), 血清 25(OH)D、VitB12 水平与 Wagner 分级负相关 (P < 0.05)。见表 4。

表 4 血清 TGF-β1、25(OH)D、VitB12 与 Wagner 分级的相关性

指标	TGF-β1		25(OH)D		VitB12	
	r 值	P 值	r 值	P 值	r 值	P 值
Wagner 分级	0.680	<0.001	-0.728	<0.001	-0.673	<0.001

2.5 血清 TGF-β1、25(OH)D、VitB12 对 DFU 愈合率的影响

回归分析显示, 血清 TGF-β1、25(OH)D、VitB12 为影响 DFU 愈合率的独立因素 (P < 0.05)。见表 5。

3 讨论

血清学指标检测可作为糖尿病足简单快捷诊断、病情评估和预后判断的方法, 为临床治疗方案的制定和调整提供帮助。

既往研究^[7]发现, TGF-β1 介导糖尿病周围神经细胞损伤过程。本研究结果显示, DFU 组血清 TGF-β1 水平高于 T2DM 组和 NC 组 (P < 0.05), 且 Wagner 1 级、2 级、3 级、4 级、5 级血清 TGFβ1 水平依次升高 (P < 0.05), 提示 TGF-β1 可能与 DFU 的发生和病情严重程度有关。既往研究^[8]显示, 糖尿病足患者创面肉芽组织 TGF-β1 上调, 且水平升高与创面愈合过程有关。TGF-β1 具有创面趋化作用, 组织出现损伤时, TGF-β1 大量激活, 吸引中性粒细胞、成纤维细胞、单核细胞、T 淋巴细胞等, 参与溃疡愈合过程, 同时 TGF-β1 还可导致胶原代谢紊乱, 引起纤维化^[9]。

25(OH)D 是维生素 D 在体内的主要存在形式, 血清中 25(OH)D 水平可反映体内维生素 D 营养状况, 同时也与维生素 D 缺乏相关症状密切相关^[10]。近年研究^[11]发现, 维生素 D 对维持胰岛功能具有重要作用, 可调节胰岛素分泌, 影响炎症和免疫调节过程。本研究结果显示, T2DM 组、DFU 组血清 25(OH)D 水平均低于 NC 组 (P < 0.05), 且 DFU 组低于 T2DM 组 (P < 0.05), 提示 25(OH)D 缺乏可能与 T2DM、DFU 的发病有关。进一步分析, DFU 不同 Wagner 分级患者血清 25(OH)D 水平差异有统计学意义 (P < 0.05), 且相关性分析也显示, 血清 25(OH)D 水平与 Wagner 分级负相关 (P < 0.05), 与既往研究^[12]一致, 提示血清 25(OH)D 水平与 DFU 病情严重程度相关。

VitB12 是维持神经系统功能不可或缺的维生

素,参与神经细胞组成轴突的结构蛋白的合成过程,并通过调节神经髓鞘中脂蛋白的合成而维持髓鞘神经纤维完整^[13]。研究^[14]发现,VitB12 缺乏可致外周神经髓鞘受损,进而引起神经病变,且对于 VitB12 缺乏的 T2DM 患者,尽早补充 VitB12 可有助于延缓神经病变进展。本研究结果显示,T2DM 组、DFU 组血清 VitB12 水平均低于 NC 组($P < 0.05$),DFU 组低于 T2DM 组($P < 0.05$),且 DFU 患者血清 VitB12 水平在 DFU 患者不同 Wagner 分级中差异有统计学意义($P < 0.05$),提示 VitB12 缺乏与 DFU 的发病及病情严重程度有关。

回归分析结果显示,血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 均为影响 DFU 愈合率的独立因素($P < 0.05$)。在创面愈合过程中,TGF β 1 表达增加,肉芽和新生血管生成增加,且创面抗张程度随着 TGF- β 1 表达的上调而增强,进而影响伤口收缩及肉芽形成过程。25(OH)D 可通过抑制炎症因子表达,对抗炎症因子诱导的细胞凋亡基因蛋白的作用,进而控制感染,25(OH)D 缺乏可影响吞噬细胞的吞噬作用,损伤免疫功能,进而加剧感染,影响 DFU 愈合^[15]。影响 DFU 创面愈合的关键因素是修复不足,另有研究^[16]显示,补充 VitB12 后,DFU 患者临床症状和体征显著改善,且愈合率提高,与本研究一致,提升 VitB12 可影响 DFU 愈合,原因可能是 VitB12 可与甲基结合形成甲钴胺素,刺激许旺氏细胞蛋白的分泌进而促进髓鞘恢复;同时,VitB12 通过调节三大代谢修复神经脱髓鞘,清除氧自由基,改善微循环,可加速 DFU 愈合。

综上,DFU 患者血清 TGF- β 1、25(OH)D、VitB12 表达与病情严重程度有关,且为影响愈合结局的独立因素,临床治疗过程中还需对上述指标进行调控和监测,以延缓 DFU 病情发展,促进愈合进程。

参考文献

[1] 赵紫熙,徐俊,丁敏,等.医用胶原蛋白海绵外敷糖尿病足溃疡创面 I、III 型胶原蛋白和基质金属蛋白酶 2,9 的变化[J].中国组织工程研究,2022,26(10):1544-1550.

[2] 刘天姣,许莹,齐心,等.腹膜透析患者糖尿病足护理行为调查及新发足部溃疡等复合终点的影响因素[J].中国血液净化,2020,19(5):346-349.

[3] Paisey RB, Abbott A, Paisey CF, et al. Diabetic foot ulcer incidence and survival with improved diabetic foot services: an 18-year study[J]. Diabetic Medicine: a Journal of the British Diabetic As-

sociation,2019,36(11):1424-1430.

[4] 蔡开秀,张艳琳,唐小庆,等.2 型糖尿病足溃疡合并营养不良患者血清 Tol 样受体 9、糖化血红蛋白、25 羟维生素 D 检测的临床意义[J].现代生物医学进展,2020,20(24):4656-4659,4650.

[5] Shah P, Inturi R, Anne D, et al. Wagner's classification as a tool for treating diabetic foot ulcers: our observations at a suburban teaching hospital[J]. Cureus,2022,14(1):e21501.

[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].中国医学前沿杂志(电子版),2015,7(3):26-89.

[7] 陈立强,吴佳梅,姚淮,等.糖尿病肾脏疾病患者转化生长因子调节元件结合蛋白 β 1 对胆固醇 1 活化和功能的调控作用研究[J].中国糖尿病杂志,2019,27(3):212-217.

[8] 何爱萍,丁心怡,黄佳利,等.糖尿病足溃疡合并下肢动脉病变的临床特点及相关危险因素[J].南方医科大学学报,2022,42(4):604-609.

[9] 吴明炜,熊江.糖尿病足部溃疡研究进展及新型冠状病毒肺炎疫情期管理原则[J].中华老年心脑血管病杂志,2022,24(3):326-328.

[10] de Oliveira Kaizer UA, Alexandre NMC, Rodrigues RCM, et al. Measurement properties and factor analysis of the Diabetic Foot Ulcer Scale-short form (DFS-SF)[J]. International Wound Journal,2020,17(3):670-682.

[11] Sánchez-Ríos JP, García-Klepzig JL, Manu C, et al. Referral of patients with diabetic foot ulcers in four European countries: patient follow-up after first GP visit[J]. Journal of Wound Care,2019,28(Sup8):S4-S14.

[12] Srivastava P, Sivashanmugam K. Combinatorial drug therapy for controlling Pseudomonas aeruginosa and its association with chronic condition of diabetic foot ulcer[J]. The International Journal of Lower Extremity Wounds,2020,19(1):7-20.

[13] Al-Bakri AG, Bulatova NR, Younes NA, et al. Characterization of staphylococci sampled from diabetic foot ulcer of Jordanian patients [J]. Journal of Applied Microbiology, 2021, 131 (5) : 2552 - 2566.

[14] Gezawa ID, Ugwu ET, Ezeani I, et al. Anemia in patients with diabetic foot ulcer and its impact on disease outcome among Nigerians: results from the MEDFUN study [J]. PLoS One, 2019, 14 (12) : e0226226.

[15] Van GH, Amouyal C, Bourron O, et al. Diabetic foot ulcer management in a multidisciplinary foot centre: one-year healing, amputation and mortality rate[J]. Journal of Wound Care,2020,29(8):464-471.

[16] MacDonald A, Brodell JD Jr, Daiss JL, et al. Evidence of differential microbiomes in healing versus non-healing diabetic foot ulcers prior to and following foot salvage therapy[J]. Journal of Orthopaedic Research: Official Publication of the Orthopaedic Research Society,2019,37(7):1596-1603.

(收稿日期:2023-01-13

修回日期:2023-03-06)