

血糖波动与糖尿病足患者免疫功能改变的相关性研究

潘 幸,蔡丽娟,谢勇丽,张雅薇

(江西省萍乡市人民医院内分泌科,江西 萍乡 337000)

摘要:目的 探讨血糖波动与糖尿病足(DF)患者免疫功能改变的相关性。方法 收集2019年1月~2020年12月在我院接受治疗的90例糖尿病足患者,根据DF病情严重性程度,分为轻度DF组、中度DF组和重度DF组,各30例,另选同期30例健康志愿者作为NC组和30例单纯糖尿病患者作为SDM组,比较五组糖化血红蛋白(HbA1c)、空腹血糖(FPG)、餐后2h血糖(2hPG)、T淋巴细胞亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)、IgG、IgM、IgA、补体C3、补体C4和血糖波动指标[日内最大波动幅度(LAGE)、全天血糖标准差(SDBG)、餐后血糖波动幅度(PPGE)、空腹血糖的变异系数(CV-FPG)]的差异。结果 中、重度DF组HbA1c、FPG均高于轻度DF组、SDM组和NC组,DF组2hPG均高于NC组、SDM组,差异均有统计学意义($P<0.05$);中、重度DF组CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺值、IgM水平低于SDM组和NC组,差异有统计学意义($P<0.05$);中、重度DF组LAGE、SDBG、PPGE、CV-FPG均高于SDM组和NC组,差异有统计学意义($P<0.05$);DF患者SDBG与CD4/CD8、IgM呈负相关($r=-0.554$ 、 -0.427)。结论 2型糖尿病患者的免疫功能存在紊乱,且与患者血糖控制情况密切相关,糖尿病足患者因血糖波动导致机体免疫力降低而易发生感染;积极治疗糖尿病,使血糖正常化,可在一定程度上防治糖尿病足。中、重度糖尿病足患者血糖变异性较大,可能是导致糖尿病足发生发展的重要原因。

关键词:糖尿病足;血糖波动;细胞免疫;体液免疫

中图分类号:R587.1

文献标识码:A

DOI:10.3969/j.issn.1006-1959.2021.13.021

文章编号:1006-1959(2021)13-0084-04

Study on the Correlation Between Blood Sugar Fluctuation and the Change of Immune Function in Patients with Diabetic Foot

PAN Xing, CAI Li-juan, XIE Yong-li, ZHANG Ya-wei

(Department of Endocrinology, Jiangxi Pingxiang People's Hospital, Pingxiang 337000, Jiangxi, China)

Abstract: Objective To explore the correlation between blood glucose fluctuation and the changes of immune function in patients with diabetic foot (DF). Methods Collected 90 diabetic foot patients who were treated in our hospital from January 2019 to December 2020. According to the severity of DF, it was divided into mild DF group, moderate DF group and severe DF group, with 30 cases in each group. In the same period, 30 healthy volunteers were selected as the NC group and 30 patients with simple diabetes were selected as the SDM group. Compare five groups of glycosylated hemoglobin (HbA1c), fasting blood glucose (FPG), 2 h postprandial blood glucose (2hPG), T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺), IgG, IgM, IgA, complement C3, complement C4 and blood glucose the difference in fluctuation indicators [the maximum intraday fluctuation range (LAGE), the standard deviation of the whole day blood glucose (SDBG), the postprandial blood glucose fluctuation range (PPGE), the coefficient of variation of fasting blood glucose (CV-FPG)]. Results HbA1c and FPG in the moderate and severe DF groups were higher than those in the mild DF group, SDM group and NC group. 2hPG in the DF group was higher than that in the NC group and SDM group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). The CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ values and IgM levels of the moderate and severe DF groups were lower than the SDM group and NC group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). LAGE, SDBG, PPGE, CV-FPG in the moderate and severe DF group were higher than those in the SDM group and NC group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). SDBG in DF patients was negatively correlated with CD4/CD8 and IgM ($r=-0.554$, -0.427). Conclusion The immune function of type 2 diabetic patients is disordered, and it is closely related to the patient's blood sugar control. Diabetic foot patients are prone to infection due to decreased immunity of the body due to blood glucose fluctuations; Active treatment of diabetes to normalize blood sugar can prevent and treat diabetic foot to a certain extent. The variability of blood glucose in patients with moderate and severe diabetic foot may be an important reason for the development of diabetic foot.

Key words: Diabetic foot; Blood sugar fluctuation; Cellular immunity; Humoral immunity

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病的严重并发症之一,约15%的糖尿病患者可进展为DF,新诊断的DF患者5年内病死率约50%。DF发病机制复杂,治愈率低,致残率及截肢率均较高,其高危因素中除神经病变、血管病变等因素外,尚有感染因素的参与,而感染与糖尿病患者机体免疫功能变化密切相关。研究表明,控制血糖可明显减轻DF的发生率,降低患者的截肢率。血糖变异性表示个体在一

定时间内血糖波动的程度,是糖尿病并发症的独立危险因素。本研究通过比较不同病变程度DF患者免疫功能和血糖波动指标的变化及它们之间的相关性,进一步探讨其体内自身免疫损伤机制是否与血糖波动有关,以及其对DF发生发展的影响。为DF患者合理控制血糖、提高机体免疫力,改善预后提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2019年1月~2020年12月于江西省萍乡市人民医院内分泌科住院的90例DF患者,按DF病情严重性程度(参照DF Wagner分类法)将患者分为轻度DF组、中度DF组、重度DF组,各30例。所有患者均符合WHO糖尿病诊断标

基金项目:江西省卫生健康委科技计划项目(编号:20202059)

作者简介:潘幸(1986-),男,江西萍乡人,硕士,主治医师,主要从事内分泌疾病方面的研究

通讯作者:张雅薇(1974.9-),女,江西萍乡人,本科,主任医师,主要从事内分泌疾病方面的研究

准及国际糖尿病足诊断标准。排除合并其它部位感染及免疫功能异常者以及拒绝行免疫功能等检查者。另外选取同期年龄、性别及糖尿病病程、FPG、PG2h、HbA1c 与 DF 组基本配对的 30 例单纯糖尿病患者作为 SDM 组, 均符合 WHO 糖尿病诊断标准, 双下肢无任何异常表现, 排除同时合并其它免疫系统疾患及各种感染者。同时选取 30 例作为本院健

康志愿者 NC 组, 年龄、性别与 DF 组配对, 口服葡萄糖耐量试验结果正常, 排除各种感染及引起免疫功能异常的各种疾病。本研究经医院伦理委员会审核通过, 研究对象均签署知情同意书。各组性别、年龄、糖尿病病程、BMI 比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性, 见表 1。

表 1 各组一般资料比较 ($n, \bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	男/女	平均年龄(岁)	平均病程(年)	平均 BMI(kg/m ²)
NC 组	30	15/15	59.18±13.69	/	22.68±3.27
SDM 组	30	16/14	61.04±12.68	6.86±7.18	23.38±3.46
轻度 DF 组	30	17/13	64.06±12.39	10.14±9.52	23.92±3.28
中度 DF 组	30	19/11	66.04±10.78	12.72±7.88	24.47±2.75
重度 DF 组	30	18/12	65.84±10.59	13.86±6.29	24.56±3.08

1.2 方法

1.2.1 一般资料 收集各组性别、年龄、糖尿病病程、BMI, 抽取肘静脉血测定血糖水平指标: HbA1c、FPG、2hPG。

1.2.2 血糖波动监测 各组血糖变异性监测由我院专业人员使用统一的血糖仪及试纸采集指尖毛细血管进行, 记录住院期间前 3 d 的全天 7 个时间血糖值: 三餐前(早餐前、午餐前、晚餐前), 三餐后 2 h 及晚上 22:00, 最后计算出血糖波动指标, 包括日内最大血糖波动幅度(LAGE)为 1 d 内血糖最大值与最小值的差值、全天血糖标准差(SDBG)为 1 d 内 7 个时间点点血糖值的标准差、餐后血糖波动幅度(PPGE)为三餐后 2 h 的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的平均值、空腹血糖的变异系数(CV-FPG)。

1.2.3 细胞免疫指标测定 用流式细胞仪进行外周血 T 淋巴细胞各亚群(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺)百分率测定, 流式细胞仪和试剂均来自美国 Beckman 公司。

1.2.4 体液免疫指标测定 采用速率光散射比浊法测

定外周血 IgG、IgM、IgA、补体 C3、补体 C4 水平, 免疫浓度分析仪(Immage 800 型)及免疫球蛋白均来自美国 Beckman 公司。

1.3 统计学处理 数据采用 SPSS 20.0 软件进行统计分析。计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示, 两组间比较采用独立样本 *t* 检验, 多组间比较采用单因素方差分析; 计数资料采用[*n*(%)]表示, 比较使用 χ^2 检验; 相关性分析采用 Pearson 相关性检验。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组血糖水平比较 中、重度 DF 组 HbA1c、FPG 均高于轻度 DF 组、SDM 组和 NC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); DF 组 2hPG 均高于 NC 组、SDM 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); SDM 组 HbA1c、FPG、2hPG 与 NC 比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$), 见表 2。

2.2 各组血糖波动指标比较 中、重度 DF 组 LAGE、SDBG、PPGE、CV-FPG 均高于 NC 组、SDM 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$), 见表 3。

表 2 各组血糖水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	HbA1c(%)	FPG(mmol/ml)	2hPG(mmol/ml)
NC 组	30	4.24±1.48	4.23±1.02	5.43±1.03
SDM 组	30	7.23±1.25*	5.63±0.94*	9.06±1.53*
轻度 DF 组	30	7.71±1.35	5.97±0.74	10.60±1.59*
中度 DF 组	30	8.88±1.61*#	6.94±1.18*#	11.95±1.62*
重度 DF 组	30	9.20±1.32*#	7.67±1.25*#	13.43±1.69*

注: 与 SDM 组及 NC 组比较, * $P < 0.05$; 与 NC 组比较, * $P < 0.05$; 与轻度 DF 组比较, * $P < 0.05$

表 3 各组血糖波动指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	LAGE	SDBG	PPGE	CV-FPG
NC 组	30	0.76±0.20	0.95±0.22	1.30±0.16	0.05±0.03
SDM 组	30	5.69±0.78	1.45±0.24	2.52±0.78	0.15±0.12
轻度 DF 组	30	5.86±1.18	1.72±0.30	2.85±1.25	0.16±0.18
中度 DF 组	30	6.89±1.42*	2.47±0.43*	3.68±1.59*	0.21±0.20*
重度 DF 组	30	7.53±1.50*	2.86±0.47*#	3.95±1.75*	0.25±0.30*

注: 与 SDM 组及 NC 组比较, * $P < 0.05$; 与轻度 DF 组比较, * $P < 0.05$

2.3 各组细胞免疫指标比较 各组外周血 CD3⁺、CD8⁺水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);中、重度 DF 组外周血 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺低于轻度 DF 组、SDM 组和 NC 组,差异均有统计学意义($P<0.05$),见表 4。

表 4 各组细胞免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
NC 组	30	66.65±6.81	42.24±6.34	23.51±5.87	1.80±0.52
SDM 组	30	65.57±6.28	40.52±5.87	23.11±4.51	1.75±0.50
轻度 DF 组	30	65.43±6.13	39.23±5.38	23.87±3.35	1.64±0.35
中度 DF 组	30	64.97±7.08	30.56±5.27 [*]	23.97±3.51	1.27±0.53 [#]
重度 DF 组	30	63.98±7.58	28.54±6.18 [*]	24.41±3.51	1.18±0.67 [#]

注:与 SDM 组及 NC 组比较,^{*} $P<0.05$;与轻度 DF 组比较,[#] $P<0.05$

表 5 各组体液免疫指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	IgG(g/L)	IgM(g/L)	IgA(g/L)	C3(mg/L)	C4(mg/L)
NC 组	30	11.14±3.42	2.24±0.79	2.21±0.83	820.5±11.23	620.23±6.89
SDM 组	30	11.38±3.42	2.76±0.70	1.89±0.69	834.78±7.19	708.15±3.44
轻度 DF 组	30	11.07±0.79	2.13±0.55	2.13±0.38	806.53±5.50	704.57±7.66
中度 DF 组	30	10.98±2.12	1.43±0.33 [#]	2.01±0.55	814.81±6.86	699.75±7.19
重度 DF 组	30	10.23±3.42	1.38±0.27 [#]	1.97±0.64	827.35±7.33	687.85±6.63

注:与 SDM 组及 NC 组比较,^{*} $P<0.05$;与轻度 DF 组比较,[#] $P<0.05$

2.5 血糖波动指标与免疫功能指标的相关性 Pearson 相关性分析显示,DF 患者的 SDBG 与 CD4⁺/CD8⁺、IgM 均呈负相关关系($r=-0.554$ 、 -0.427 , $P<0.05$)。

3 讨论

糖尿病足是糖尿病患者下肢血管病变、神经病变和感染共同作用的结果,是糖尿病较为严重的并发症之一,约 15%的糖尿病患者可进展为糖尿病足,糖尿病足患者极易并发感染,出现感染后较难愈合,致残率及截肢率均较高。目前该病的发病机理尚不明确,但有研究表明 DF 与血糖控制水平、机体免疫功能及足部感染的发生有关^[1]。

免疫功能包括细胞免疫和体液免疫,长期高血糖状态下,白细胞的趋化性、吞噬作用以及杀菌能力降低,以致免疫力下降,易并发感染或使感染扩散^[2]。细胞免疫根据 CD 分子不同,T 淋巴细胞被分为 CD4⁺和 CD8⁺亚群,CD4⁺主要为辅助性 T 细胞(Th)细胞,包括 Th1 和 Th2 两个功能亚群,辅助细胞和体液免疫效应。CD8⁺T 细胞则分为抑制性细胞(Ts)和细胞毒性细胞(CTL),Ts 细胞抑制免疫应答的活化阶段,而 CTL 细胞具有特异性杀伤靶细胞的功能。CD3⁺代表成熟总 T 淋巴细胞的情况,CD3⁺下降代表成熟 T 淋巴细胞减少^[3,4],外周血中 CD3⁺、CD4⁺和 CD4⁺/CD8⁺水平降低,表示细胞免疫功能下降,是机体免疫功能缺陷的指征。而机体细胞免疫功能的下

降,较容易发生感染^[5,6]。因此,测定糖尿病足患者的 T 淋巴细胞亚群状况对糖尿病足发生发展、了解发病机制、指导临床治疗有其一定的临床意义^[7-9]。体液免疫通过 B 淋巴细胞产生相应抗体保护机体的免疫机制^[10,11],糖尿病足患者的高血糖状态使 B 淋巴细胞功能受到影响,B 淋巴细胞在受到抗原刺激后产生抗体,介导体液免疫,免疫球蛋白水平可以间接地反映机体体液免疫系统的状态,其中 IgM、IgA 和 IgG 三种抗体含量较高,如果三种抗体水平低下,则考虑机体存在体液免疫缺陷^[12]。补体被活化后参与机体的免疫调节,机体含有多补体,其中补体 C3 含量最高,是一种反应蛋白,补体 C4 是一种多功能的球蛋白,C3 和 C4 在免疫监视和免疫调节中发挥重要作用。

HbA1c 是最近 3 个月血糖值的均数,一直被认为是 2 型糖尿病患者监测血糖控制的金标准,但它无法反映血糖波动的情况^[12]。HbA1c 控制相似的糖尿病患者可能因血糖波动的程度不同,发生并发症的风险也不相同。糖尿病患者理想的血糖控制不仅要 HbA1c 达标,还应尽可能减少血糖波动幅度。高血糖包括持续性和波动性高血糖,多项研究显示,波动性高血糖比持续性高血糖对残存及生理性的内皮细胞损害更加严重,24 h 血糖波动是独立于 HbA1c 之外的糖尿病血管及神经病变的独立危险因素^[13,14],因此进行血糖波动性临床评价具有重要意义。

血糖波动是指血糖水平在其高峰和低谷之间变化的不稳定状态,表示个体在一定时间内血糖波动的程度。以往多采用血浆 HbA1c 水平来反映近 3 个月的血糖波动程度,以对糖尿病进行诊断及疗效观察,便于医师制定方案将血糖控制在理想水平,预防并发症发生。但有研究发现,HbA1c 尚不能完全代表血糖的波动水平,无法准确预测糖尿病并发症的发生与发展。《糖尿病患者血糖波动管理专家共识》指出,血糖波动的评价指标有以下:LAGE 为 1 d 内血糖最大值与最小值的差值、SDBG 为 1 d 内 7 个时间点血糖值的标准差、PPGE 为三餐后 2 h 的血糖与其相应餐前血糖差值绝对值的平均值、CV-FPG 为 3 d 的平均空腹血糖标准差与平均血糖的比值。糖尿病足患者由于病程长,胰岛细胞衰竭严重,自身胰岛素分泌严重缺乏,加之情绪波动及严重感染等应激状态,血糖波动较大。有研究表明,在关注糖尿病足溃疡创面的同时,也应该更加关注血糖的波动幅度,需要采取有效的措施以降低血糖波动的幅度^[15]。

本研究发现,DF 组 HbA1c、FPG、2hPG 均高于 NC 组和 SDM 组,中、重度 DF 组血糖变异性参数(LAGE、SDBG、PPGE、CV-FPG)均高于 NC 组、SDM 组,且重度 DF 组 SDBG 高于轻 DF 组,提示随着 DF 病变分级增加,血糖变异性指标(LAGE、SDBG、PPGE、CV-FPG)也增高,而中、重度 DF 患者血糖波动性较大,提示其可能促进了糖尿病足的发展。

本研究还发现,中、重度 DF 组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平低于轻度 DF 组、SDM 组和 NC 组,提示 DF 患者存在细胞免疫缺陷。进一步的体液免疫分析发现,中、重度 DF 组患者 IgM 低于轻度 DF 组、SDM 组和 NC 组。IgM 抗体是体液免疫应答过程中首先分泌的抗体,具有清除细菌、异物等抗原的功能,可以反映人体的抗感染能力,DF 患者 IgM 水平低下提示体液免疫存在缺陷。本研究还分析了血糖波动与患者免疫功能指标间的相关性,试图发掘血糖和免疫功能间的内在联系。Pearson 相关性分析发现,2 型糖尿病患者血糖变异指标 SDBG 与 IgM 及 CD4⁺/CD8⁺均呈现负相关,这提示血糖波动指标与 DF 患者的免疫功能缺陷有密切关联。

综上所述,本研究认为,糖尿病足患者存在免疫功能紊乱,且其与患者血糖波动情况密切相关。

参考文献:

- [1]Mcardle CD,Lagan KM,Mcdowell DA.Effects of pH on the antitiotic resistance of bacteria recovered from diabetic foot ulcer fluid an in vitro study [J].J Am Podiatr Med Assoc,2018,108(1): 6-11.
- [2]Yin ZZ,Wang SS,Li Q,et al.Gastric submucosa is inferior to the liver as transplant site for autologous islet transplantation in

pancreatectomized diabetic Beagles [J].J Huazhong Univ Sci, 2016,36(4):529-533.

- [3]Li Y,Zhou L,Li Y,et al.Identification of autoreactive CD8⁺T cell re-sponses targeting chromogranin A in humanized NOD mice and type 1diabetes patients [J].Clin Immunol,2015,159(1): 63-71.

- [4]Chow IT,Yang J,Gates TJ,et al.Assessment of CD4⁺T cell re-sponses to glutamic acid decarboxylase 65 using DQ8 tetramers reveals a patho-genic role of GAD65 121-140 and GAD65 250-266 in T1D development [J].PLoS One,2014,9 (11): e112882.

- [5]Kalantar F,Dabbaghmanesh MH,Martinuzzi E,et al.Islet amyloid poly-peptide is not a target antigen for CD8⁺T-cells in type 2 diabetes[J].Iran J Immunol,2014,11(1):1-12.

- [6]Lei L,Mao Y,Meng D,et al.Percentage of circulating CD8⁺T lympho-cytes is associated with albuminuria in type 2 diabetes mellitus[J].ExpClin Endocrinol Diabetes,2014,122(1):27-30.

- [7]李晚春,吴建能,张华珍,等.糖尿病足与 T 淋巴细胞亚群的相关性研究[J].海南医学,2013,24(11):1628-1630.

- [8]West NJ.Systemic antimicrobiai treatment of foot infections in diabetic patients[J].Heaith Syst Pharm,1995(1995):1199-1207.

- [9]Loots MA,Lamme EN,Zeegeiaar J,et al.Differences in ceiiuiar infiltrate and extraceiiuiar matrix of chronic diabetic and venous uicers versus acute wounds [J].J Invest Dermatol,1998,111 (5): 850-857.

- [10]Nikolov A,Tsinlikov I,Tsinlikova I,et al.Serum anti-collagen type IV IgM antibodies and development of diabetic nephropathy in diabetics with essential hypertension [J].Cent Eur J Immunol,2016,41(1):86-92.

- [11]Farnsworth CW,Shehatou CT,Maynard R,et al.A Humoral Immune Defect Distinguishes the Response to Staphylococcus aureus Infections in Mice with Obesity and Type 2 Diabetes from That in Mice with Type 1 Diabetes[J].Infection&Immunity,2015,83(6):2264.

- [12]Kovatchev B,Cobelli C.Glucose Variability:Timing,Risk Analysis,and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes[J].Diabetes Care,2016,39(4):502-510.

- [13]Kadowaki S,Okamura T,Hozawa A,et al.Relationship of elevated casual blood glucose level with coronary heart disease, cardiovascular and all-cause mortality in a representative sample of the Japanese population.NIPPO DATA 80 [J].Diabetologia, 2008,51(4):575-582.

- [14]Bragd J,Adarnson U,Backlund LB,et al.Can glycemic variability, as calculated from blood glucose self-monitoring,predict the development of complications in type 1 diabetes[J].Diabetes Metab,2008,34(6):612-616.

- [15]Dhatariya KK,Li Ping Wah-Pun sin E,Cheng JOS,et al.The impact of glycaemic variability on wound healing in the diabetic foot-A retrospective study of new ulcers presenting to a specialist multidisciplinary foot clinic [J].Diabetes Res Clin Pract, 2018,135(1):23-29.

收稿日期:2021-01-13;2021-01-20

编辑/成森