

不同肾功能状态糖尿病足溃疡住院患者临床特点和预后分析*

陈大伟¹, 龚洪平^{1,2}, 任妍¹, 李燕³, 陈利鸿¹, 唐薇薇¹, 高赞¹, 王椿¹, 冉兴无^{1△}

1. 四川大学华西医院 内分泌代谢科 糖尿病足诊治中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 全科医学中心(成都 610041);
3. 四川大学华西医院 临床研究管理部(成都 610041)

【摘要】目的 探讨不同肾功能状态下糖尿病足溃疡住院患者的临床特点及预后。**方法** 采用回顾性分析方法,将962例糖尿病足溃疡住院患者按不同肾功能状态分为3组,分别比较各组临床特点差异。同时,对患者进行门诊或者电话随访,分析患者预后状态及死亡危险因素。**结果** 临床特点分析:相对于正常及轻度肾功能损害组,中、重度肾功能损害组糖尿病病程较长($P<0.001$);Wagner分级4级患者比例较高(P 均 <0.05);合并高血压、冠心病、外周动脉病变比例较高(P 均 <0.05);糖化血红蛋白、血红蛋白水平较低(P 均 <0.05);中性粒细胞比例、降钙素原水平较高(P 均 <0.05)。其中,中度肾功能损害组年龄较大($P<0.001$),踝肱指数较低($P<0.001$);重度肾功能损害组Wagner分级3级和5级患者比例更高(P 均 <0.05)。预后分析:通过门诊及电话随访了748例患者,中位随访时间41月,其中239例患者死亡,全因死亡率为31.9%,3组的死亡率分别为25.8%、46.2%($P<0.001$)、59.4%($P<0.001$),中重度肾功能损害组生存率明显低于正常及轻度肾功能损害组(P 均 <0.001)。单因素Cox回归分析显示年龄、合并冠心病、合并外周动脉病变、肾功能程度损害、足溃疡Wagner分级为4~5级与全因死亡相关。多因素Cox回归分析显示中重度肾功能损害为糖尿病足溃疡患者全因死亡的独立危险因素($P<0.001$)。**结论** 随着糖尿病患者肾功能损害加重,伴DFU患者表现出更复杂的临床特点、更高的心血管事件风险和更高的死亡率。预防肾脏损害和足溃疡发生,关注中重度肾功能损害伴足溃疡患者心血管风险,降低死亡率是非常必要的。

【关键词】 糖尿病足 足溃疡 肾功能试验 死亡率 危险因素

Clinical Characteristics and Prognosis of Diabetic Foot Ulcers Patients of Different Renal Function Statuses CHEN Da-wei¹, GONG Hong-ping^{1,2}, REN Yan¹, LI Yan³, CHEN Li-hong¹, TANG Wei-wei¹, GAO Yun¹, WANG Chun¹, RAN Xing-wu^{1△}. 1. Diabetic Foot Care Center, Department of Endocrinology and Metabolism, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. General Practice Ward, General Practice Medical Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 3. Department of Clinical Research Management, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: ranxingwu@163.com

【Abstract】 Objective To explore the clinical characteristics and the prognosis of diabetic foot ulcers (DFU) inpatients of different renal function statuses. **Methods** A retrospective analysis of 962 inpatients with DFU was conducted. The patients were divided into three groups according to their renal function statuses, and the clinical characteristics of the three groups were compared to identify differences. In addition, the patients were followed up in outpatient clinics or by telephone and their prognostic status and risk factors for death were analyzed. **Results** Analysis of the clinical characteristics showed that, compared with diabetic patients with normal renal function or mild renal function impairment, diabetic patients with moderate and severe renal function impairment had a longer course of disease ($P<0.001$). Patients with foot ulcers of Wagner grade 4 predominates the moderate and severe renal function impairment groups ($P<0.05$). Patients in the moderate and severe renal function impairment groups had a relatively higher proportion of comorbidities, including hypertension, coronary heart disease, and peripheral arterial disease ($P<0.05$). These patients had relatively lower levels of glycosylated hemoglobin and hemoglobin (all $P<0.05$) and relatively higher levels of neutrophil ratio and procalcitonin (all $P<0.05$). Of the two groups, patients in the moderate renal function impairment group were older ($P<0.001$) and had lower ankle-brachial index ($P<0.001$). The severe renal function impairment group had a higher proportion of patients with foot ulcers of Wagner grades 3 and 5 (all $P<0.05$). For the purpose of conducting prognostic analysis, 748 patients were followed up in outpatient clinics or by telephone for a median length of 41 months. Among them, 239 died. The all-cause mortality was 31.9%, and the mortality in the three groups was 25.8%, 46.2% ($P<0.001$), and 59.4% ($P<0.001$), respectively. The survival rate of patients in the moderate and severe renal function impairment groups was significantly lower than those in the normal renal function and mild renal function impairment groups ($P<0.001$). Univariate Cox regression analysis showed that age, concomitant coronary heart disease and peripheral

* 四川省科技厅项目(No. 2021JDKP0044, No. 2021YFS0014)和四川大学华西医院学科发展1.3.5工程项目(No. ZYGD18025)资助

△ 通信作者, E-mail: ranxingwu@163.com

arterial disease, degree of renal function impairment, and foot ulcers of Wagner grade 4 and 5 were associated with all-cause deaths. Furthermore, multivariate Cox regression analysis showed that moderate and severe renal function impairment was an independent risk factor for all-cause deaths in DFU patients ($P < 0.001$). **Conclusions** As renal function impairment worsens, patients with DFU present clinical characteristics of greater complexity, higher risks of cardiovascular events, and higher mortality. It is essential to prevent kidney damage and foot ulcers, to pay attention to the cardiovascular risks of DFU patients with moderate and severe renal function impairment, and to reduce mortality.

【Key words】 Diabetic foot Foot ulcer Kidney function tests Mortality Risk factors

糖尿病足(diabetic foot, DF)是糖尿病患者的严重并发症之一。据估计,全球每20秒就会有一例糖尿病患者截肢,但截肢并非糖尿病足患者最严重后果。文献报道^[1],糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)患者年死亡率约11%,截肢后死亡率更高达22%,已成为社会重大公共卫生问题。糖尿病是导致慢性肾脏疾病(chronic kidney disease, CKD)主要原因之一,我国约20%~40%糖尿病患者合并糖尿病肾病(diabetic nephropathy, DN)^[2]。研究显示,肾功能损害不仅与糖尿病患者全因死亡风险增加相关^[2],也和糖尿病足溃疡发生和截肢事件密切相关^[3]。而合并慢性肾脏疾病和终末期肾病的糖尿病患者截肢后死亡率显著性高于无肾脏疾病的糖尿病患者^[4]。此外,由于DFU患者往往同时合并CKD、糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)和下肢动脉病变(peripheral arterial disease, PAD)等,其导致的蛋白尿、下肢水肿、营养不良等因素也是DFU的发生和加重因素,从而使合并肾功能不全的DFU患者病情更加复杂且严重。因此,慢性肾脏损害已逐渐成为DFU患者临床最常见合并疾病。本研究分析了不同肾功能状态DFU患者临床特点及预后情况,为DFU的早期预防和预后管理提供参考。

1 资料和方法

1.1 研究对象

本研究纳入2012年1月1日-2021年12月31日在四川大学华西医院内分泌代谢科住院的DFU患者。DFU诊断标准符合国际糖尿病足工作组(The International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF)对糖尿病足及足溃疡定义:指初诊或已经诊断的糖尿病患者出现足部溃疡,通常伴有DPN和(或)PAD。排除急性肾功能不全糖尿病患者;风湿免疫、肿瘤、药物等特殊病因CKD合并糖尿病患者;踝关节以上肢体溃疡糖尿病患者;痛性溃疡、癌性溃疡、长期使用激素免疫性溃疡等特殊类型溃疡糖尿病患者。本研究遵循赫尔辛基宣言,研究项目经四川大学华西医院伦理委员会审核批准(2012年审119号)。

1.2 研究方法

1.2.1 数据收集 通过电子病历系统收集患者以下临床资料。①人口学资料,包括患者性别、年龄、吸烟史、糖尿病病程、体质质量指数(body mass index, BMI)、踝肱指数(ankle-brachial index, ABI)、合并症包括高血压、冠心病、脑出血或卒中病史;糖尿病慢性并发症包括DPN、PAD。②实验室检查,包括糖化血红蛋白(glycated hemoglobin, HbA1c)、血常规、降钙素原、血清白蛋白。③足溃疡评估,患足Wagner分级,排除0级无溃疡患者。④主要结局指标,通过门诊或者电话随访,了解患者生存情况,截止至2021年12月31日。

1.2.2 分组 由于尿白蛋白结果影响因素较多,本研究采用血清肌酐,使用肾脏病膳食改良试验(MDRD)公式计算eGFR,根据eGFR水平分为肾功能正常及轻度损害组 [$eGFR \geq 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、肾功能中度损害组 [$60 > eGFR \geq 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]、肾功能重度损害组 [$eGFR < 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]。

1.2.3 统计学方法 采用STATA 13.1 软件进行统计分析。采用数量(百分比)、 $\bar{x} \pm s$ 、中位数(四分位距)进行统计描述。组间比较,符合正态分布的资料用单因素方差分析,不符合正态分布用Kruskal-Wallis;计数资料用卡方检验。采用比例风险模型(Cox)单因素回归分析死亡的危险因素;校正性别、年龄、冠心病、Wagner分级后,通过Cox多因素回归分析不同肾功能损害程度对死亡的影响。采用Kaplan-Meire生存分析比较各组间累积生存率,比较采用log-rank检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料

本研究共纳入962例DFU患者,平均年龄(65 ± 12)岁,其中男性602(63%)例,正常及轻度肾功能损害组696例,中度肾功能损害组222例,重度肾功能损害组44例。如表1所示,重度肾功能损害组患者糖尿病病程更长、Wagner分级大于3级的患者更多、炎症指标更高、血红蛋白水平更低,并且伴有高血压、冠心病、和PAD比例更高($P < 0.05$),

表 1 不同肾功能的DFU患者的临床特征比较

Table 1 Comparison of the baseline clinical data of the DFU inpatients of different renal function statuses

Factor	Total (n=962)	Renal function (mL/[min·1.73 m ²])			P
		eGFR≥60 (n=696)	15≤eGFR<60 (n=222)	eGFR<15 (n=44)	
Male/case (%)	602 (63)	433 (62)	135 (61)	34 (77)	0.131
Age/yr.	65±12	64±12	70±11*	65±9	<0.001
Smoking/case (%)	493 (52)	365 (53)	105 (48)	23 (53)	0.851
Duration of diabetes/years	11.1±7.6	10.1±7.4	13.1±7.3*	16.8±8.8*	<0.001
BMI/(kg/m ²)	23.3±3.4	23.3±3.5	23.2±2.9	23.9±4.0	0.534
ABI	0.9±0.3	0.9±0.3	0.8±0.3*	0.8±0.3	<0.001
Wagner classification/case (%)					<0.001
Grade 1	67 (10)	48 (7)	18 (8)	1 (2)	0.378
Grade 2	166 (17)	123 (18)	37 (17)	6 (14)	0.763
Grade 3	405 (42)	309 (44)	87 (39)	9 (20%)*	0.005
Grade 4	295 (31)	198 (28)	75 (34%)*	22 (50%)*	0.006
Grade 5	29 (3)	18 (3)	5 (2%)*	6 (14%)*	<0.001
Hypertension/case (%)	667 (69)	452 (65)	179 (81%)*	36 (89%)*	<0.001
CAD/case (%)	229 (24)	132 (19)	75 (34%)*	22 (50%)*	<0.001
PAD/case (%)	552 (70)	359 (63)	163 (86%)*	30 (83%)*	<0.001
Diabetic neuropathy/case (%)	920 (96)	662 (96)	215 (97)	43 (98)	0.718
HbA1c/%	8.7±2.3	8.9±2.457	8.2±1.9*	7.7±2.2*	<0.001
WBC/(×10 ⁹ L ⁻¹)	8.0±3.8	7.8±3.8	8.3±3.9	9.7±3.8*	0.003
NEUT/%	69±13	68±13	72±11*	74±15*	<0.001
PCT/(ng/mL) ^a	0.1 (0–0.1)	0.06 (0–0.1)	0.1 (0.06–0.13)*	0.64 (0.23–2.06)*	<0.001
Hb/(g/L)	113±22	117±21	107±21*	94±27*	0.008
ALB/(g/L)	36±6	36±6	36±6	34±6	0.09

eGFR: estimated glomerular filtration rate; BMI: body mass index; ABI: ankle-brachial index; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; HbA1c: hemoglobin A1c; WBC: white blood cell; NEUT%: neutrocyte proportion; PCT: procalcitonin; Hb: hemoglobin; ALB: albumin. ^a Median (P₂₅, P₇₅); * P<0.05, vs. eGFR≥60 mL/(min·1.73 m²).

而三组患者性别、吸烟情况、BMI差异无统计学意义。

2.2 全因死亡单因素分析

通过门诊及电话随访748例患者,中位随访时间为41(21~66)个月,其中239例患者死亡,全因死亡率为31.9%,3组的死亡率分别为25.8%(140/543)、46.2%(80/173)、59.4%(19/32),中重度肾功能损害组患者死亡率明显高于正常及轻度肾功能损害组。对全因死亡的危险因素进行单因素Cox回归分析,结果如表2所示。单因素Cox回归分析显示年龄、合并冠心病、合并外周动脉病变及肾功能程度损害与全因死亡相关,足溃疡Wagner分级为4~5级的患者死亡率更高。

2.3 全因死亡多因素分析

在校正了性别、年龄、是否合并冠心病、PAD和Wagner分级后,多因素Cox回归分析显示肾功能为患者全因死亡的独立危险因素,与正常及轻度肾功能损害组相比,中度肾功能损害组患者(HR=1.702, 95%CI: 1.264~2.292, P<0.001)和重度肾功能损害组患者(HR=2.297, 95%CI: 1.354~3.895, P<0.001)的全因死亡

表 2 单因素Cox回归分析

Table 2 Univariate Cox regression analysis

Variable	HR	95% CI	P
Female (male=control)	0.876	0.659–1.165	0.363
Age	1.052	1.038–1.065	<0.001
BMI	0.988	0.947–1.030	0.567
CAD	2.074	1.569–2.741	<0.001
PAD	1.785	1.251–2.546	0.001
Renal function (eGFR≥60 mL/[min·1.73 m ²]=control)			
15 mL/(min·1.73 m ²)≤eGFR<60 mL/(min·1.73 m ²)	2.144	1.613–2.851	<0.001
eGFR<15 mL/(min·1.73 m ²)	3.168	1.906–5.268	<0.001
Wagner classification (Grade 1=control)			
Grade 2	1.021	0.456–1.898	0.948
Grade 3	1.038	0.584–1.843	0.9
Grade 4	1.908	1.084–3.357	0.025
Grade 5	7.169	3.412–15.066	<0.001

HR: hazard ratio; 95% CI: 95% confidence interval; BMI: body mass index; CAD: coronary artery disease; PAD: peripheral artery disease; eGFR: estimated glomerular filtration rate.

率更高。

2.4 生存分析结果

对不同肾功能的患者进行生存分析,比较各组间的累积生存率并绘制Kaplan-Meire生存曲线。发现肾功能越差的DFU患者,生存率越低($P < 0.001$),见图1。

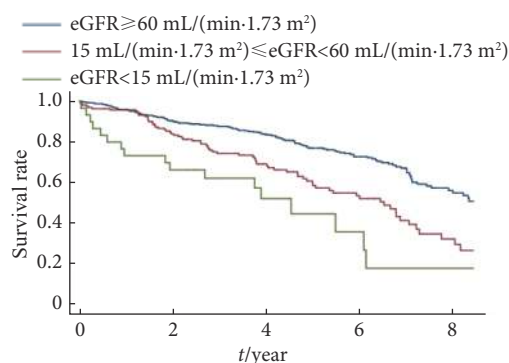


图1 不同肾功能患者的生存分析

Fig 1 Survival analysis of DFU patients with different statuses of renal function

3 讨论

DN和DFU是糖尿病的常见且严重并发症, DN是糖尿病患者终末期肾病和透析主要原因^[5-6]。DFU是糖尿病患者非创伤性截肢的首要原因, 透析和截肢均与糖尿病患者死亡密切相关^[1,7]。研究发现, 与非终末期肾病的糖尿病患者相比, 接受透析治疗的糖尿病患者增加至少10倍; 首次截肢后两年内死亡率约三分之二^[8]。目前研究更多集中在终末期DN透析患者DFU的临床特点及预后, 但不同阶段DN也参与DFU的重要病理生理基础DPN和PAD的发生发展^[9]。本研究发现, 中、重度肾功能损害的DFU患者糖尿病病程更长, 足溃疡、感染及下肢缺血更严重, 合并高血压、冠心病、外周动脉病变更多, 但营养状况更差、死亡率更高。中重度肾功能损害是糖尿病足溃疡患者全因死亡的独立危险因素。

随着糖尿病患者年龄增加, 糖尿病病程延长, DN发生率逐渐增加。因此, 年龄和糖尿病病程本身就是DN发生发展的重要危险因素^[10]。但本研究中严重肾功能损害伴DFU患者较轻度肾功能损害患者更为年轻。因此, 对于严重肾功能损害患者不论年龄, 均应高度重视DFU的预防和管理。

一项DOPPS研究^[11]显示透析患者的截肢率约为6%, 而透析治疗的糖尿病患者截肢率至少增加9倍。一项多中心前瞻性队列研究^[12]发现, 接受透析治疗患者既往足溃疡和截肢率分别为21.6%和10.2%, 而足溃疡现患率为10%, 非糖尿病性下肢动脉病变和神经病变是终末期肾

病患者远端足溃疡发生的危险因素。本研究对重度肾功能损害组定义为 $eGFR < 15 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$, 属于终末期肾病阶段, 这些患者往往伴有更严重的糖尿病神经病变和下肢动脉病变, 从而导致足部压力、感觉异常和特有的皮肤病变^[13-14]。DÒRIA等研究^[15]发现终末期肾病透析患者伴有DFU风险因素比例高达87%, 同时终末期肾病伴DFU患者截肢率是普通糖尿病患者6.5~10倍^[16]。因此, 糖尿病患者一旦进展至终末期肾脏疾病, 除治疗肾脏疾病, 更应预防足溃疡的发生, 降低截肢和死亡率。

糖尿病周围神经病变和下肢动脉病变是糖尿病足溃疡发生的独立危险因素。本研究超过90%的DFU患者合并糖尿病周围神经病变, 而超过80%合并中重度肾功能不全的DFU患者存在下肢动脉狭窄或者闭塞。值得注意的是, 周围神经病变亦是ESKD的常见并发症, 其表现为感觉异常、深腱反射减弱、振动觉受损、肌肉萎缩, 与CKD, 特别是尿毒症患者神经慢性去极化导致神经功能障碍有关^[17]。因此, 糖尿病合并慢性肾功能不全进一步加重了周围神经损害, 导致保护性感觉缺失, 导致足溃疡发生风险明显增加。一项纳入超过400 000人的临床研究^[18]显示, $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 患者中PAD的发生率约三分之一; 与 $eGFR > 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 和无PAD的患者相比, 透析患者下肢病变(截肢和足溃疡)分别增加10倍和12倍。肾功能损害促进PAD发生发展, 研究显示^[19], CKD通过引起慢性炎症、氧化应激和诱导血栓前状态促进更严重的外周动脉疾病。虽然踝肱指数通常能反映PAD的严重程度, 但本研究中三组患者ABI并未显示与Wagner分级的严重程度完全一致。中度肾功能损害组ABI平均值虽然低于正常及轻度肾功能损害组, 但有更多的Wagner5级足溃疡的ERSD组患者ABI水平与中度肾功能不全组相当。CHEN等^[20]研究发现, 在CKD患者中, $ABI < 1.0$ 和 ≥ 1.4 与PAD、心肌梗死(MI)、复合CVD和全因死亡率呈U型相关。准确测定ABI可以早期筛查患者心血管事件风险并干预, 但糖尿病和CKD均可引起动脉内膜及中膜钙化, 形成动脉僵硬、顺应性降低, 从而导致ABI假性升高。ABURAHMA等^[21]发现与超声诊断50%以上动脉狭窄相比, 糖尿病和CKD患者中, ABI诊断敏感性分别为51%和43%, 准确性分别为66%和67%。本研究中ABI未能准确反映中重度肾功能损害患者的PAD高发生率, 因此, 临床工作中, 对中重度肾功能损害伴DFU患者, 需结合下肢动脉彩超、下肢动脉CT或者MRI成像、经皮氧分压以及趾臂指数(TBI)等检查充分评估创面血供, 为促进创面愈合的治疗策略提供依据。

感染是DFU严重程度和截肢的独立危险因素。本研

究中Wagner 3~4级的DFU患者约占73%,但在中重度肾功能损害组,Wagner分级4级患者比例明显高于正常及轻度肾功能损害组,而在重度肾功能损害组,Wagner分级5级患者比例则明显高于其余两组,这就提示随着肾脏损害加重,DFU患者严重程度有逐渐加重趋势。SALIM回顾性研究^[19]伴CKD的糖尿病足溃疡患者临床特点,研究显示,相对于没有CKD的糖尿病足溃疡患者,非透析期和透析期CKD患者均具有较高的脓毒血症风险,矫正危险因素后,非透析期CKD伴DFU患者脓毒血症风险甚至超过透析期患者。本研究结果显示,与正常及轻度肾功能损害组相比,中重度肾功能损害组白细胞数和中性粒细胞有所升高,虽然并未明显超过正常水平,可能与患者入院前已接受抗生素治疗有关。而中重度肾功能损害组降钙素原明显升高且高于正常及轻度肾功能损害组,这说明即使患者入院前已使用抗生素治疗,可能由于感染较重、创面细菌生物膜的形成以及清创不彻底^[22]或者明显异常的肾脏功能限制了抗生素的选择,其感染控制欠佳,导致糖尿病足溃疡愈合困难、甚至进行性加重。

随着肾功能损害加重,2型糖尿病患者心血管事件和死亡风险明显升高^[23];而DFU患者合并CKD与高死亡率密切相关^[24]。本研究中位随访时间41个月(21~66个月),死亡率31.9%。年龄、冠心病、PAD,以及Wagner分级4级和5级是患者死亡危险因素。而 $eGFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$ 是死亡的独立危险因素。HOPLEY等^[25]研究显示CKD [$GFR < 60 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]伴PAD患者具有更高的缺血性心血管事件以及全因死亡率,并且随着肾功能损害程度的增加而恶化;其原因除了难以控制的高血压外,高同型半胱氨酸血症、氧化应激和炎症等加重患者动脉粥样硬化,最终增加了患者心血管事件风险。SALIM等^[19]回顾性分析住院DFU患者感染的临床特点,发现透析CKD患者具有更高的败血症发生率、大截肢率和住院死亡率。HE等^[26]通过对肾功能下降伴DFU患者1、3和5年随访发现,中度肾功能损害 [$60 > eGFR \geq 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]和重度肾功能损害 [$eGFR < 30 \text{ mL}/(\text{min} \cdot 1.73 \text{ m}^2)$]是截肢和患者预后不良的独立预测因素,而在26.7%死亡患者中,因心脑血管事件死亡患者占比60.6%。虽然我们的研究缺乏死亡原因分析,但我们发现中重度肾功能损害伴DFU患者合并高血压和冠心病比例明显高于正常及轻度肾功能损害组患者。因此,有理由推测心血管事件仍然是合并慢性肾功能不全的DFU患者最可能的死亡原因。YOUNG等^[27]通过对DFU患者实施心血管风险管理措施使管理后DFU患者5年死亡率从48%降低至26.8%。因此,针对合并CKD的DFU患者,除了促进足溃疡愈合,长

期心血管危险因素的规范化诊治及管理对于降低死亡率、延长生存时间至关重要。

本研究不足之处在于分析预后情况时未统计截肢事件,主要由于随访时间较长,部分患者已去世而造成失访,部分患者家属不能提供患者死亡原因资料或者截肢具体时间。课题组的后续研究应继续随访,关注截肢事件,减少截肢原因导致的死亡相关事件。

综上所述,随着糖尿病患者肾功能损害加重,伴DFU患者表现出更高的心血管事件风险,更复杂的临床特点和更高的死亡率。对肾功能损害伴DFU患者的管理仍应该以预防为主,糖尿病患者早期肾脏损害的筛查和干预不仅可以延缓肾脏疾病的进展,同时也可以减小对DFU发病基础DPN和PAD的影响,进而改善DFU阶段的诊治难度。而对中重度肾功能损害糖尿病患者,还应积极关注足部风险的筛查和溃疡的预防,防患于未然,同时,对已形成溃疡的患者,要警惕病在足上,险上心上,不仅要提高足溃疡的诊治成功率,还应该以减少死亡率,改善生活质量为重要目标。

* * *

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会糖尿病学分会,中华医学会感染病学分会,中华医学会组织修复与再生分会.中国糖尿病足防治指南(2019版)(I).*中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2): 92-108. doi: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.
- [2] 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).*中华糖尿病杂志*, 2021, 13(4): 315-409. doi: 10.3760/cma.j.cn115791-20210221-00095.
- [3] WOLF G, MULLER N, BUSCH M. Diabetic foot syndrome and renal function in type 1 and 2 diabetes mellitus show close association. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(6): 1896-1901. doi: 10.1093/ndt/gfn724.
- [4] LAVERY L A, HUNT N A, NDIP A, et al. Impact of chronic kidney disease on survival after amputation in individuals with diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33(11): 2365-2369. doi: 10.2337/dc10-1213.
- [5] HELOU N, DWYER A, SHAHA M, et al. Multidisciplinary management of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 2016, 14(7): 169-207. doi: 10.11124/JBISIR-2016-003011.
- [6] HELOU N, DWYER A, SHAHA M, et al. Erratum to: Multidisciplinary management of diabetic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *JBI Database System Rev Implement Rep*, 2018, 16(9): 1902. doi: 10.11124/JBISIR-2017-003886.
- [7] RASPOVIC K M, AHN J, LA FONTAINE J, et al. End-stage renal disease negatively affects physical quality of life in patients with diabetic foot complications. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(2): 135-142. doi:

- 10.1177/1534734617707081.
- [8] EGGERS P W, GOHDES D, PUGH J. Nontraumatic lower extremity amputations in the Medicare end-stage renal disease population. *Kidney Int*, 1999, 56(4): 1524–1533. doi: 10.1046/j.1523-1755.1999.00668.x.
- [9] WANG C S, PAI Y W, LIN C H, *et al.* Renal impairment is one of appropriate predictors of future diabetic peripheral neuropathy: a hospital-based 6-year follow-up study. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 5240. doi: 10.1038/s41598-022-09333-3.
- [10] RADCLIFFE N J, SEAH J M, CLARKE M, *et al.* Clinical predictive factors in diabetic kidney disease progression. *J Diabetes Investig*, 2017, 8(1): 6–18. doi: 10.1111/jdi.12533.
- [11] COMBE C, ALBERT J M, BRAGG-GRESHAM J L, *et al.* The burden of amputation among hemodialysis patients in the Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study (DOPPS). *Am J Kidney Dis*, 2009, 54(4): 680–692. doi: 10.1053/j.ajkd.2009.04.035.
- [12] KAMINSKI M R, RASPOVIC A, MCMAHON L P, *et al.* Factors associated with foot ulceration and amputation in adults on dialysis: a cross-sectional observational study. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 293. doi: 10.1186/s12882-017-0711-6.
- [13] LEWIS S, RAJ D, GUZMAN N J. Renal failure: implications of chronic kidney disease in the management of the diabetic foot. *Semin Vasc Surg*, 2012, 25(2): 82–88. doi: 10.1053/j.semvascsurg.2012.04.007.
- [14] 李志量, 冯素英. 慢性肾脏疾病的皮肤并发症及治疗措施. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(2): 150–153. doi: 10.3760/cma.j.issn.0412-4030.2014.02.029.
- [15] DÒRIA M, ROSADO V, PACHECO L R, *et al.* Prevalence of diabetic foot disease in patients with diabetes mellitus under renal replacement therapy in Lleida, Spain. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 7217586. doi: 10.1155/2016/7217586.
- [16] PAPANAS N, LIAKOPOULOS V, MALTEZOS E, *et al.* The diabetic foot in end stage renal disease. *Ren Fail*, 2007, 29(5): 519–528. doi: 10.1080/08860220701391662.
- [17] KRISHNAN A V, KIERNAN M C. Uremic neuropathy: clinical features and new pathophysiological insights. *Muscle Nerve*, 2007, 35(3): 273–290. doi: 10.1002/mus.20713.
- [18] BOURRIER M, FERGUSON T W, EMBIL J M, *et al.* Peripheral artery disease: its adverse consequences with and without CKD. *Am J Kidney Dis*, 2020, 75(5): 705–712. doi: 10.1053/j.ajkd.2019.08.028.
- [19] SALIM M. Clinical outcomes among patients with chronic kidney disease hospitalized with diabetic foot disorders: A nationwide retrospective study. *Endocrinol Diabetes Metab*, 2021, 4(3): e00277. doi: 10.1002/edm2.277.
- [20] CHEN J, MOHLER E R 3rd, GARIMELLA P S, *et al.* Ankle brachial index and subsequent cardiovascular disease risk in patients with chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(6): e003339. doi: 10.1161/JAHA.116.003339.
- [21] ABURAHMA A F, ADAMS E, ABURAHMA J, *et al.* Critical analysis and limitations of resting ankle-brachial index in the diagnosis of symptomatic peripheral arterial disease patients and the role of diabetes mellitus and chronic kidney disease. *J Vasc Surg*, 2020, 71(3): 937–945. doi: 10.1016/j.jvs.2019.05.050.
- [22] BAIG M S, BANU A, ZEHRABI M, *et al.* An overview of diabetic foot ulcers and associated problems with special emphasis on treatments with antimicrobials. *Life (Basel)*, 2022, 12(7): 1054. doi: 10.3390/life12071054.
- [23] 薛耀明. 重视糖尿病肾脏病患者的心血管风险评估与管理. *中华糖尿病杂志*, 2020, 12(10): 761–764. doi: 10.3760/cma.j.cn115791-20200831-00543.
- [24] BONNET J B, SULTAN A. Narrative review of the relationship between CKD and diabetic foot ulcer. *Kidney Int Rep*, 2021, 7(3): 381–388. doi: 10.1016/j.ekir.2021.12.018.
- [25] HOPLEY C W, KAVANAGH S, PATEL M R, *et al.* Chronic kidney disease and risk for cardiovascular and limb outcomes in patients with symptomatic peripheral artery disease: The EUCLID trial. *Vasc Med*, 2019, 24(5): 422–430. doi: 10.1177/1358863X19864172.
- [26] HE Y, QIAN H, XU L, *et al.* Association between estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with diabetic foot ulcers: a 3-year follow-up study. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(1): 41–50. doi: 10.1530/EJE-17-0070.
- [27] YOUNG M J, MCCARDLE J E, RANDALL L E, *et al.* Improved survival of diabetic foot ulcer patients 1995–2008: possible impact of aggressive cardiovascular risk management. *Diabetes Care*, 2008, 31(11): 2143–2147. doi: 10.2337/dc08-1242.

(2022-09-05收稿, 2022-11-01修回)

编辑 汤洁

