

血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体在 2 型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值

The Predictive Value of Serum Bilirubin, Fibrinogen and D-dimer in Patients with Type 2 Diabetic Foot

邵琳琳

Shao Linlin

作者单位: 467500 河南 汝州, 汝州市中医院内科

通信作者: 邵琳琳, Email: shaolin0109@126.com

Affiliation: Department of Internal Medicine, Ruzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Ruzhou City, Henan 467500, China

Corresponding author: Shao Linlin, Email: shaolin0109@126.com

【摘要】 目的 分析血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体在 2 型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值。**方法** 根据纳入与排除标准选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月汝州市中医院收治的 96 例糖尿病足患者和 105 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 并分别将其设为糖尿病足组与糖尿病组, 另外选取同期于汝州市中医院接受健康体检的 80 名健康体检者作为健康对照组, 对比 3 组研究对象血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平, 分析三者与糖尿病足的相关性及其在 2 型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值。**结果** 糖尿病足组与糖尿病组患者血清总胆红素、直接胆红素及间接胆红素水平均明显低于健康对照组, 且尤以糖尿病足组患者水平最低 ($F = 36.150$ 、 4.448 、 26.660 , $P < 0.001$ 、 $P = 0.013$ 、 $P < 0.001$); 纤维蛋白原、D-二聚体水平均明显高于健康对照组, 且尤以糖尿病足组患者水平最高 ($F = 60.420$ 、 260.000 , P 均 < 0.001); Spearman 相关系数分析结果显示, 血清总胆红素、直接胆红素及间接胆红素水平与糖尿病足呈显著负相关性 ($r = -0.152$ 、 -0.163 、 -0.147 , $P = 0.011$ 、 0.006 、 0.014), 纤维蛋白原、D-二聚体水平与糖尿病足呈显著正相关性 ($r = 0.172$ 、 0.203 , $P = 0.004$ 、 0.001); 受试者工作特征 (ROC) 曲线分析结果显示, 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体联合检测预测糖尿病足的敏感度为 93.4%, 特异度为 92.9%。**结论** 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体与糖尿病足的发生密切相关, 联合检测三者水平对预测 2 型糖尿病患者的糖尿病足发生风险具有重要意义, 临床应用价值较高。

【关键词】 胆红素; 纤维蛋白原; D-二聚体; 2 型糖尿病; 糖尿病足; 预测价值

【标志符】 doi: 10.3969/j.issn.1001-0726.2021.02.005

【文章类型】 论著

【Abstract】 Objective To analyze the predictive value of serum bilirubin, fibrinogen and D-dimer in patients with type 2 diabetic foot. **Methods** Ninety-six patients with diabetic foot and 105 patients with type 2 diabetes, admitted to the Ruzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to January 2020 were selected, according to the inclusion and exclusion criteria, as the research subjects and were set as a diabetic foot group and a diabetic group, respectively. Meanwhile, 80 healthy subjects who received physical examination at the Ruzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine were chosen and set as the healthy control group. The levels of serum bilirubin, fibrinogen, and D-dimer of patients in the three groups were compared. The correlation between the three factors and diabetic foot, and their predictive values in the

occurrence of diabetic foot in patients with type 2 diabetes were analyzed. **Results** The levels of serum total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin in the diabetic foot group and the diabetic group were all significantly lower than that in the healthy control group, with the lowest in the diabetic foot group ($F=36.150, 4.448, 26.660, P<0.001, P=0.013, P<0.001$); the levels of fibrinogen and D-dimer of patients in the first two groups were significantly higher than that in the healthy control group, with the highest in the diabetic foot group ($F=60.420, 260.000$, all $P<0.001$). Spearman correlation coefficient showed that there was a significantly negative correlation between the levels of serum total bilirubin, direct bilirubin and indirect bilirubin, and diabetic foot ($r=-0.152, -0.163, -0.147, P=0.011, 0.006, 0.014$), there was a significantly positive correlation between the levels of fibrinogen and D-dimer, and diabetic foot ($r=0.172, 0.203, P=0.004, 0.001$), and the receiver operating characteristic (ROC) curve analysis showed that, the sensitivity of the combined detection of serum bilirubin, fibrinogen, and D-dimer in predicting diabetic foot was 93.4%, and the specificity was 92.9%. **Conclusion** The levels of serum bilirubin, fibrinogen, and D-dimer are closely related to the occurrence of diabetic foot. Combined detection of the levels of the three is of great significance in predicting the occurrence of diabetic foot in patients with type 2 diabetes, presenting a high value of clinical application.

[Key words] Bilirubin; Fibrinogen; D-dimer; Type 2 diabetes; Diabetic foot; Predictive value

国际糖尿病联盟调查报告显示, 2017 年全球糖尿病患者约达 4.25 亿, 其中我国约占 1.25 亿^[1]。糖尿病可引发糖尿病足、糖尿病肾病、糖尿病神经病变、糖尿病视网膜病变等多器官、多系统病变, 进而增加患者致残、致死风险。糖尿病足是糖尿病的严重并发症之一, 约 15% 的糖尿病患者可并发糖尿病足, 糖尿病足患者 5 年病死率高达 50% 以上, 每年因糖尿病足截肢者为非糖尿病足截肢者的 8 倍^[2-3]。近年来部分研究显示, 胆红素作为抗炎及抗氧化物质, 对组织细胞具有保护作用, 与糖尿病的发生发展密切相关^[4]; 纤维蛋白原及 D-二聚体与糖尿病并发症的发生发展也具有密切相关性^[5]。为进一步证实三者在 2 型糖尿病患者并发糖尿病足中的作用, 本研究分析了血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体与糖尿病足的相关性及其在 2 型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值。

1 临床资料

1.1 一般资料

根据纳入与排除标准选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月汝州市中医院收治的 96 例糖尿病足患者和 105 例 2 型糖尿病患者作为研究对象, 并分别将其设为糖尿病足组与糖尿病组。另外, 选取同期于汝州市中医院接受健康体检的 80 名健康体检者作为健康对照组。糖尿病足组患者中男性 51 例、女性 45 例, 年龄 (59.75 ± 13.52) 岁; 糖尿病组患者中男性 51 例、女性 54 例, 年龄 (60.19 ± 14.48) 岁; 健康对照组研究对象中男性 43 例、女性 37 例, 年龄 (58.59 ± 15.05) 岁。3 组研究对象性别

分布情况对比采用卡方检验, $\chi^2 = 0.623, P = 0.732, P>0.05$, 差异无统计学意义, 具有可比性; 年龄对比采用单因素方差分析, $F = 0.293, P = 0.746, P>0.05$, 差异无统计学意义, 具有可比性。本研究经汝州市中医院伦理委员会批准, 且所有研究对象均知情同意。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准: 糖尿病足患者符合糖尿病足的诊断标准, 2 型糖尿病患者符合 2 型糖尿病的诊断标准, 健康体检者空腹血糖及餐后 2 h 血糖均在正常范围内; 对本研究知情同意。排除标准: 血管闭塞引起的干性坏疽; 合并有严重心肝肾等重要脏器功能障碍; 合并有恶性肿瘤或严重血液系统疾病; 入组前 3 个月内服用过影响本研究结果的药物; 入组前 3 个月内有输血史; 妊娠期及哺乳期女性。

2 方法

2.1 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体检测

抽取研究对象空腹外周静脉血 5 mL, 3000 r/min 离心 10 min 后取上层血清, 应用全自动生化分析仪, 采用化学氧化法检测血清总胆红素、直接胆红素水平, 并计算间接胆红素水平; 应用全自动糖化血红蛋白分析仪, 采用凝固法检测纤维蛋白原水平, 采用免疫比浊法检测 D-二聚体水平。

2.2 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件对所得数据进行统计学分析, 其中计数资料以频数或百分比表示, 采用卡方检验; 符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 多组间比较采用单因素方差分

析；血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体与糖尿病足的相关性采用 Spearman 相关系数分析；血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体在 2 型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值采用受试者工作特征（receiver operating characteristic，ROC）曲线分析；均以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

3 结果

3.1 3 组研究对象血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平对比

糖尿病足组与糖尿病组患者血清总胆红素、直接胆红素及间接胆红素水平均明显低于健康对照组，且尤以糖尿病足组患者水平最低（ P 均 < 0.05 ）；纤维蛋白原、D-二聚体水平均明显高于健康对照组，且尤以糖尿病足组患者水平最高（ P 均 < 0.05 ），详见表 1。

3.2 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平与糖尿病足的相关性分析

Spearman 相关系数分析结果显示，血清总胆红

素、直接胆红素及间接胆红素水平与糖尿病足呈显著负相关性（ $r = -0.152$ 、 -0.163 、 -0.147 ， $P = 0.011$ 、 0.006 、 0.014 ），纤维蛋白原、D-二聚体水平与糖尿病足呈显著正相关性（ $r = 0.172$ 、 0.203 ， $P = 0.004$ 、 0.001 ）。

3.3 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平在 2 型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值

ROC 曲线分析结果显示，血清总胆红素、直接胆红素、间接胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体联合检测预测糖尿病足的敏感度为 93.4%，特异度为 92.9%，详见表 2、图 1。

4 讨论

最新研究数据显示，糖尿病患者糖尿病足的发病率正在以每年 2% 的速度增长^[6]，目前全球每年因糖尿病足截肢者达 100 万人以上^[7]。且有研究资料显示，约 85% 的糖尿病足截肢患者由下肢血管病变所致^[8]。近年来尽管有诸多研究探讨了糖尿病足发生及发展的危险因素，但糖尿病足早期微血管

表 1 3 组研究对象血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of levels of serum bilirubin, fibrinogen and D-dimer of patients in the three groups ($\bar{x} \pm s$)						
组别 Group	例数 Number of cases	胆红素 ($\mu\text{mol/L}$) Bilirubin ($\mu\text{mol/L}$)			纤维蛋白原 (g/L) Fibrinogen (g/L)	D-二聚体 ($\mu\text{g/L}$) D-dimer ($\mu\text{g/L}$)
		总胆红素 Total bilirubin	直接胆红素 Direct bilirubin	间接胆红素 Indirect bilirubin		
糖尿病足组 Diabetic foot group	96	10.48 $\pm$ 5.12	4.11 $\pm$ 2.59	7.34 $\pm$ 3.53	4.31 $\pm$ 1.24	854.50 $\pm$ 364.50
糖尿病组 Diabetic group	105	14.11 $\pm$ 6.24	4.58 $\pm$ 2.91	10.24 $\pm$ 4.08	3.14 $\pm$ 1.02	264.30 $\pm$ 127.60
健康对照组 Healthy control group	80	19.06 $\pm$ 8.59	5.17 $\pm$ 2.16	12.79 $\pm$ 7.03	2.71 $\pm$ 0.64	128.50 $\pm$ 67.70
F 值 F value		36.150	3.613	26.660	60.420	260.000
P 值 P value		<0.001	0.028	<0.001	<0.001	<0.001

表 2 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平预测 2 型糖尿病患者发生糖尿病足的 ROC 曲线分析

Table 2 Analysis of ROC curve of levels of serum bilirubin, fibrinogen and D-dimer in predicting the occurrence of type 2 diabetic foot

参数	AUC	临界值 Critical value	敏感度 (%) Sensitivity (%)	特异度 (%) Specificity (%)	95% CI	P 值 P value
总胆红素 Total bilirubin	0.641	11.56	64.8	63.6	0.507 ~ 0.773	0.047
直接胆红素 Direct bilirubin	0.648	4.23	66.7	65.9	0.520 ~ 0.786	0.045
间接胆红素 Indirect bilirubin	0.618	8.16	65.1	63.4	0.487 ~ 0.728	0.079
纤维蛋白原 Fibrinogen	0.711	3.24	72.2	70.9	0.576 ~ 0.846	0.006
D-二聚体 D-dimer	0.727	338.50	73.5	71.3	0.591 ~ 0.863	0.003
联合检测 Combined detection	0.908	—	93.4	92.9	0.874 ~ 0.997	<0.001

注：AUC 为曲线下面积（area under the curve），CI 为置信区间（confidence interval）

Note: AUC - Area under the Curve, CI - Confidence Interval

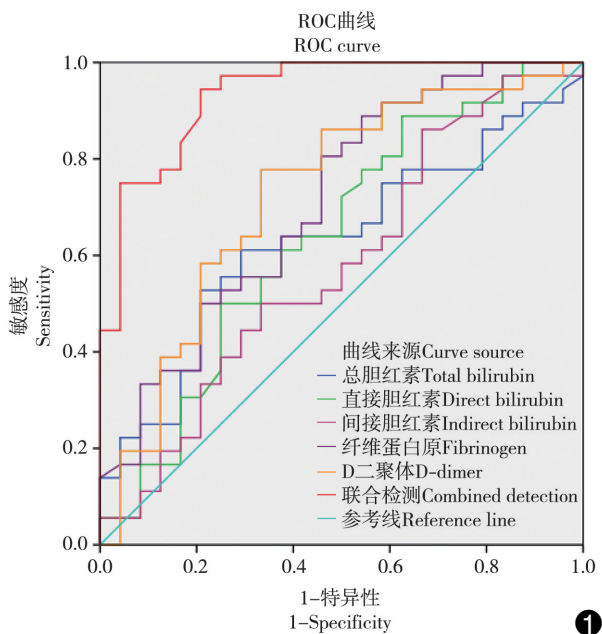


图1 血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平预测2型糖尿病患者发生糖尿病足的ROC曲线

Fig. 1 The ROC curve of levels of serum bilirubin, fibrinogen and D-dimer in predicting the occurrence of diabetic foot in type 2 diabetic patients

病变等症状并不易被发现，且国内外尚无协助诊断糖尿病足的有效指标，部分研究显示通过C-反应蛋白、血小板计数等对糖尿病足进行预测的准确性较差^[9]。笔者鉴于近年来有研究学者提出，血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平与糖尿病足的发生及发展密切相关，于本研究中分析了以上指标在2型糖尿病患者发生糖尿病足中的预测价值。

已有研究发现，糖尿病足的发生与下肢微血管病变、微血栓形成以及机体氧化应激损伤密切相关，因此，若能在2型糖尿病患者出现外周血管病变但尚未出现足部溃疡时提前预测其发生发展风险，尽早进行干预意义重大。胆红素是血红蛋白等含血红素蛋白质的代谢产物，由衰老红细胞分解代谢产生，除可反映机体代谢水平外，还可参与机体的氧化应激及炎症反应，如正常水平的胆红素可通过活化氢原子结合超氧阴离子等自由基而抑制机体的氧化应激损伤，通过激活蛋白激酶B等物质抑制机体的炎症反应，进而改善糖尿病患者的血管内皮功能^[10]。纤维蛋白原为肝脏合成的具有凝血功能的血浆糖蛋白，可促进血小板聚集、增加血液黏度，促使血液处于高凝状态，为亚临床动脉粥样硬化及血栓形成的基础条件之一^[11]。D-二聚体是纤维蛋白原衍生的交联纤维蛋白通过纤维蛋白溶解酶

降解产生的特异性产物，可反映机体的凝血状态及纤维蛋白溶解水平，为血栓形成的标志物^[12]。本研究结果显示，2型糖尿病患者血清总胆红素、直接胆红素及间接胆红素水平均明显低于健康体检者且尤以糖尿病足患者水平最低，纤维蛋白原、D-二聚体水平均明显高于健康体检者且尤以糖尿病足患者水平最高，诸指标与糖尿病足呈显著相关性。另外，ROC曲线分析结果显示，血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体联合检测预测糖尿病足的敏感度为93.4%，特异度为92.9%。可见，定期检测2型糖尿病患者的血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体水平对预防糖尿病足的发生具有重要意义。

综上所述，血清胆红素、纤维蛋白原、D-二聚体与糖尿病足的发生密切相关，联合检测其水平对预测2型糖尿病患者的糖尿病足发生风险具有重要意义，临床应用价值较高。

参考文献

[1] 杜俊杰, 杨继红. 2型糖尿病的治疗新进展 [J]. 中国临床保健杂志, 2020, 23 (3): 302-306.

[2] 曾娅, 邢波, 张颖, 等. 基于可视化分析的2型糖尿病治疗药物近期研究进展 [J]. 沈阳药科大学学报, 2019, 36 (8): 739-749.

[3] 徐新. 2型糖尿病治疗药物的新进展 [J/CD]. 世界最新医学信息文摘 (电子版), 2013, 13 (15): 17-18.

[4] 李丹, 孙冰, 于斌, 等. 血清总胆红素与糖尿病微血管并发症的相关研究进展 [J]. 中国医师进修杂志, 2019, 42 (12): 1137-1141.

[5] 余国庆, 宴念涛, 孙红. D-二聚体、纤维蛋白原及胱抑素C与2型糖尿病肾病的关系 [J]. 安徽医药, 2014, 18 (12): 2315-2317.

[6] 杨彩荣. 早期护理干预措施对预防及控制糖尿病足发展的护理效果观察 [J]. 中国实用医药, 2019, 14 (28): 116-118.

[7] 许樟荣. 我国糖尿病足研究的现状与思考 [J]. 中国糖尿病杂志, 2007, 15 (11): 641-642.

[8] 贾睿博, 徐琳. 2型糖尿病患者下肢血管病变相关危险因素调查研究 [J]. 陕西医学杂志, 2019, 48 (11): 1567-1570.

[9] 黄泳清, 沈洁, 袁思捷, 等. 红细胞分布宽度、纤维蛋白原与D-二聚体预测糖尿病足发生发展风险的价值 [J]. 中国组织工程研究, 2019, 23 (23): 3716-3721.

[10] 舒湘岑, 陈静. 血清胆红素水平与糖尿病微血管病变的相关性研究 [J]. 中国医院用药评价与分析, 2015, 15 (12): 1704-1706.

[11] 郁李新, 宁小娜, 张婕. 纤维蛋白原在糖尿病视网膜病变诊断中的临床意义 [J]. 西北国防医学杂志, 2019, 40 (11): 665-671.

[12] 巫东福. D-二聚体在诊断下肢深静脉血栓中的应用研究 [J]. 中外医疗, 2016, 35 (24): 79-81.