

• 论著 •

糖尿病足溃疡创面特点及主要细菌分布的研究

饶小胖¹,揭小鸣²,宋振华³

1. 青岛市城阳人民医院,青岛 266109; 2. 莱州市中医医院,莱州 261400; 3. 莱州市南十里堡镇卫生院,莱州 261431

摘要:本文旨在探讨糖尿病足(DF)溃疡创面的临床特点及细菌谱的分布特点。采用SPSS17.0统计软件回顾性分析2012~2014年青岛市城阳人民医院内分泌科210例住院DF患者的溃疡创面临床特征、临床转归及主要病原菌分布情况,及时调整抗生素应用。结果显示,DF的诊治率逐年上升,溃疡创面显示以肌腱坏死、浅表溃疡及干湿性混合创面为主,浅表溃疡好转率最高。革兰阳性球菌感染率为56.3%,以金黄色葡萄球菌最常见,占25.0%,检出的金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺及莫西沙星敏感度较高(分别为100%、99%和98%)。革兰阴性杆菌感染率为39.8%,检出的大肠埃希菌及奇异变形杆菌对亚胺培南、头孢哌酮及哌拉西林敏感度较高(分别为99%、98%和95%)。本研究证实,DF溃疡创面和细菌分布复杂多样,耐药菌感染的危险因素为糖尿病病程、血糖及创面复杂性,有利于指导临床更加合理选用抗生素。

关键词:糖尿病足;溃疡创面;临床转归;细菌谱

A study of diabetic foot ulcer: clinical characteristics and bacterial distribution

RAO Xiao-Pang¹, JIE Xiao-Ming², SONG Zhen-Hua³

1. Chengyang People's Hospital of Qingdao, Qingdao 266109, China; 2. Laizhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Laizhou 261400, China; 3. South Ten Town Health Center of Laizhou, Laizhou 261431, China

Abstract: The aim of this study is to investigate the clinical characteristics of diabetic foot (DF) and the profile of the isolated bacteria from DF wounds. The clinical characteristics, clinical outcomes and isolated bacteria of 210 DF cases in Chengyang People's Hospital of Qingdao were analyzed statistically by SPSS17.0 software. The results showed that DF morbidity was rising in the area. Tendon necrosis, superficial ulcer and dry and wet mixed wound were main manifestations. The superficial ulcer had the highest improvement rate. The infection rate of Gram-positive cocci was 56.3%. *Staphylococcus aureus* was the most common pathogen, accounting for 25.0%. The sensitivities of the isolated *Staphylococcus aureus* to vancomycin, linezolid and moxifloxacin were 100%, 99% and 98%, respectively. The infection rate of Gram-negative bacillus was 39.8%. The sensitivities of *Escherichia coli* and *Proteus mirabilis* to imipenem, cefoperazone and piperacillin were 99%, 98% and 95%, respectively. The results suggest that the distribution of bacteria in DF ulcers is complicated by multi-factors. The risk factors of drug resistance may include blood glucose, diabetes duration and complexity of the wound. This study is helpful to guide rational selection of antibiotics for DF in clinic.

基金项目:青岛市优秀医学人才计划项目(2015040)

通信作者:饶小胖

Corresponding author. RAO Xiao-Pang, E-mail: 123raoxiaopang@163.com

Key words: Diabetic foot; Ulcer wound; Clinical outcome; Bacterial spectrum

世界卫生组织(World Health Organization, WHO)将糖尿病足(diabetic foot, DF)定义为下肢远端神经病变和外周血管病变,同时发生足部感染甚至溃疡和(或)深层组织破坏^[1]。国际糖尿病足工作组(International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF)指出,加强DF溃疡高危患者的教育和管理、开展DF溃疡防治的多学科合作和贯彻预防为主的理念可使DF截肢率下降49%~85%^[2]。然而,随着对DF研究的深入,人们发现DF溃疡面及病原菌种类复杂多样,且经常合并多种细菌或耐药菌感染,给临床治疗带来了很大困难,同时病情易恶化,导致预后差^[3]。因此,有必要了解本地区DF溃疡的临床特点及病原菌特点和药敏情况,为今后更合理应用抗生素奠定基础。本研究收集青岛市城阳人民医院内分泌科2012~2014年住院DF患者的临床资料,回顾性分析溃疡创面特点、细菌分布及其耐药情况。

1 材料与方法

1.1 研究对象

收集2012~2014年在青岛市城阳人民医院内分泌科住院的210例DF患者临床资料,其中男性100例、女性110例;年龄(62.30±14.65)岁。糖尿病病程(12.25±6.89)年。选择病例时均除外合并其他重要系统感染,除外严重脏器受损及糖尿病急性并发症如低血糖症、糖尿病酮症或酸中毒、高血糖高渗状态及乳酸中毒等。

1.2 诊断标准

1.2.1 糖尿病诊断标准 参照1999年WHO标准^[5]。正常糖耐量(normal glucose tolerance, NGT):空腹血糖(fasting blood glucose, FBG)<6.1 mmol/L,且餐后2 h血糖(2-hour postprandial blood glucose, 2hPG)<7.8 mmol/L;空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG):FBG≥6.1 mmol/L但<7.0 mmol/L, 2hPG<7.8 mmol/L;糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT):FBG<6.1 mmol/L, 2hPG≥7.8 mmol/L但<11.1 mmol/L;糖尿病:FBG≥7.0 mmol/L或2hPG≥11.1 mmol/L或随机血糖(random blood glucose, RBG)≥11.1 mmol/L,无症状择日再复查一次。

1.2.2 创面转归的评价标准

治愈:局部红肿热痛症状消失,无分泌物渗出,可见颗粒状新鲜肉芽组织生长,直至溃疡皮肤100%愈合;有效:全身症状消失,局部红肿热痛症状减轻,无或少许分泌物渗出,溃疡面出现新鲜肉芽组织,愈合面积占原溃疡面积>80%;无效:全身症状无改善甚至加重,局部红肿热痛症状无改善甚至加重,溃疡面出现脓性分泌物或分泌明显增多,溃疡加重或有炎性肉芽生长,愈合面积占原溃疡面积<40%。治愈及有效病例均视为好转。足溃疡面积通过公式法(长度×宽度)来计算。

1.3 方法

1.3.1 记录一般情况 包括性别、年龄、吸烟史、饮酒史、糖尿病病程、糖尿病史、糖尿病家族史、其他疾病(高血压、冠心病、脑血管病、血脂紊乱)病史、服药史和既往住院次数等。测量身高、体重、腰围(waist circumference, WC)、臀围(hip circumference, HC)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)。

1.3.2 实验室检查 所有研究对象空腹8~10 h抽血,测定尿酸(uric acid, UA)、FBG、总胆固醇(total cholesterol, TC)、甘油三酯(triglyceride, TG)、高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)。血糖测定采用葡萄糖氧化酶法,血脂测定等使用自动生化仪。

1.3.3 标本采集 所有患者均在治疗前及治疗过程中1~2周多次取样,对DF表浅溃疡面采用无菌棉拭子擦拭局部创面,深部溃疡或窦道脓腔用探针或清创时用无菌针筒取样,标本置于无菌试管内,及时送实验室进行细菌检测。发热患者进行血培养。

1.3.4 细菌培养和鉴定方法 标本接种于血平板,37℃培养过夜。经革兰染色,观察细菌染色特点及形态;再根据革兰阴性杆菌氧化酶实验结果,将菌落接种于相应的生化编码微量鉴定管中,37℃24 h培养后,根据生化反应编码确定菌种或种属。菌种或种属鉴定使用VITEK 60全自动微生物鉴定仪,药敏鉴定参照美国临床和实验室标准化协会(Clinical and Laboratory Standards Institute, CLSI) M100-S20(2010年)标准^[4]报告的最低抑菌浓度(minimum inhibitory concentration, MIC)。质量控制用大肠埃希菌EC(ATCC 25922)、金黄色葡萄球菌SA(ATCC 27853)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS17.0 统计软件,计数资料用构成比表示,率的对比采用卡方检验或非参数分析。

2 结果

2.1 DF 溃疡的临床特点及临床转归

DF 溃疡的主要临床特点:肌腱坏死(tendon necrosis, TN)占31.5%,好转率68.18%;浅表溃疡(superficial ulcer, SU)占22.0%,好转率100%;干湿性混合创面(dry and wet mixed gangrene wound, DWMGW)占10.0%,好转率38.10%;多脓腔形成(multiple abscess formation, MAF)占8.5%,好转率50.00%;死腔(dead cavity, DC)占6.7%,好转率42.86%;假性愈合(pseudo-healing, PH)占5.0%,好转率72.73%;干性坏疽(dry gangrene, DG)占4.9%,好转率40.00%;关节积液(joint effusion, JE)占3.2%,好转率42.86%;死骨(sequestrum, SS)占3.0%,好转率33.33%;骨髓炎(osteomyelitis, OM)占2.2%,好转率20.00%;创缘内翻(wound margin varus, WMV)占2.0%,好转率100%;异物(foreign matter, FM)占1.0%,好转率100%(表1)。

表 1 糖尿病足溃疡的临床特点及转归

Tab. 1 Clinical characteristics and outcomes of diabetic foot ulcers

Foot ulcer wound	n	Constituent ratio	Improvement rate
SU	46	22.0%	46 (100%)
TN	66	31.5%	45 (68.18%)
DWMGW	21	10.0%	8 (38.10%)
PH	11	5.0%	8 (72.73%)
DG	10	4.9%	4 (40.00%)
JE	7	3.2%	3 (42.86%)
SS	6	3.0%	2 (33.33%)
OM	5	2.2%	1 (20.00%)
FM	2	1.0%	2 (100%)
DC	14	6.7%	6 (42.86%)
WMV	4	2.0%	4 (100%)
MAF	18	8.5%	9 (50.00%)

2.2 菌群分布比较

从210例DF患者足分泌物中检出256株病原菌,16例为复合感染,其中革兰阳性球菌和阴性杆

菌混合感染4例、两种以上革兰阳性球菌感染2例、两种以上革兰阴性杆菌混合感染10例。革兰阳性球菌144株,占56.3%,以金黄色葡萄球菌最常见,占25.0%。革兰阴性杆菌102株,占39.8%,以大肠埃希菌最常见,占23.5%;其次为奇异变形杆菌,占19.6%。真菌10株,占3.9%(表2)。患者发热12例,血培养检出细菌4株,其中金黄色葡萄球菌2株、链球菌属1株、大肠埃希菌1株。

表 2 糖尿病足溃疡的病原菌分布及构成比

Tab. 2 Distribution and constituent ratio of pathogens in diabetic foot ulcers

Pathogen	n	Constituent ratio
G ⁺ cocci	144	56.3%
<i>Staphylococcus aureus</i>	36	25.0%
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	28	19.4%
<i>Streptococcus</i>	25	17.4%
<i>Enterococcus</i>	20	13.9%
Hemolytic <i>Staphylococcus</i>	17	11.8%
Other cocci	18	12.5%
G ⁻ bacilli	102	39.8%
<i>Escherichia coli</i>	24	23.5%
<i>Proteus mirabilis</i>	20	19.6%
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	15	14.7%
<i>Acinetobacter lwoffii</i>	12	11.8%
<i>Acinetobacter baumannii</i>	11	10.8%
<i>Citrobacter koseri</i>	7	6.9%
Other negative bacilli	13	12.7%
Fungi	10	3.9%
<i>Candida albicans</i>	7	70.0%
<i>Saccharomyces</i>	3	30.0%

2.3 金黄色葡萄球菌对常用抗生素的耐药率

检出的金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺及莫西沙星敏感度较高(分别为100%、99%和98%),对青霉素、四环素、环丙沙星及左氧氟沙星耐药率较高(分别为92%、89%、78%和65%)(图1)。

2.4 大肠埃希菌、奇异变形杆菌对常用抗生素的耐药率

检出的大肠埃希菌和奇异变形杆菌对亚胺培南、头孢哌酮及哌拉西林敏感度较高(分别为99%、98%和95%);检出的大肠埃希菌对氨苄西林、氨苄西林舒巴坦、复方新诺明及左氧氟沙星耐药率较高

(分别为 92%、70%、63% 和 52%); 检出的奇异变形杆菌对氨苄西林、复方新诺明、氨苄西林舒巴坦及环

丙沙星耐药率较高(分别为 88%、80%、70% 和 50%)(图 2、3)。

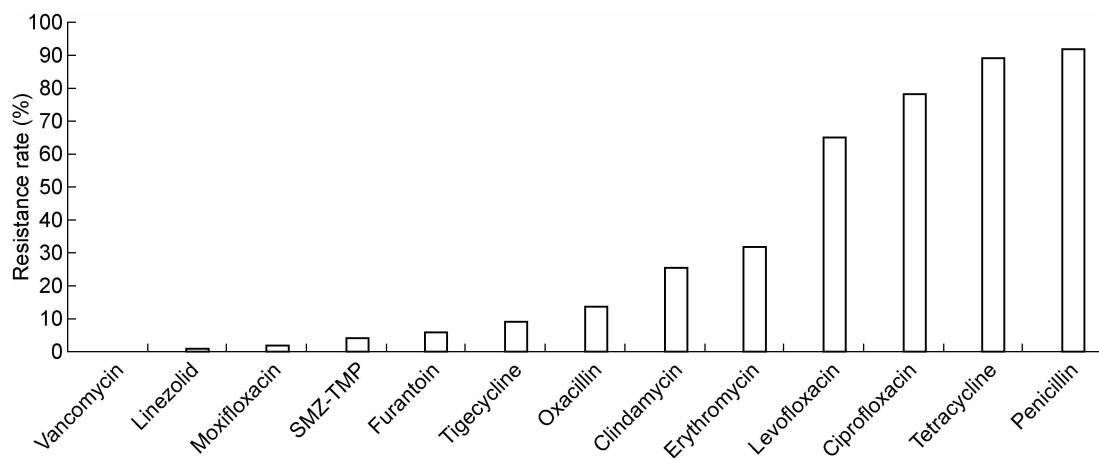


图 1 金黄色葡萄球菌对抗生素的耐药率

Fig. 1 Resistance rate of *Staphylococcus aureus* to antibiotics

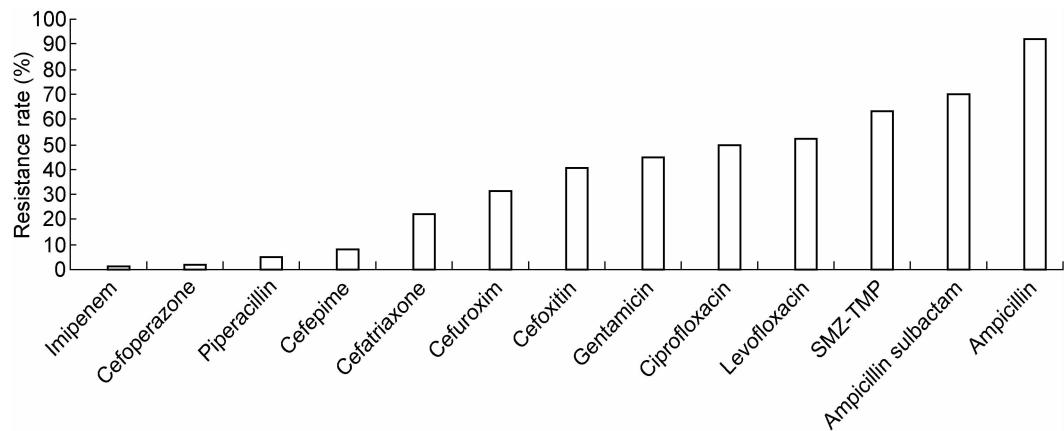


图 2 大肠埃希菌对抗生素的耐药率

Fig. 2 Resistance rate of *Escherichia coli* to antibiotics

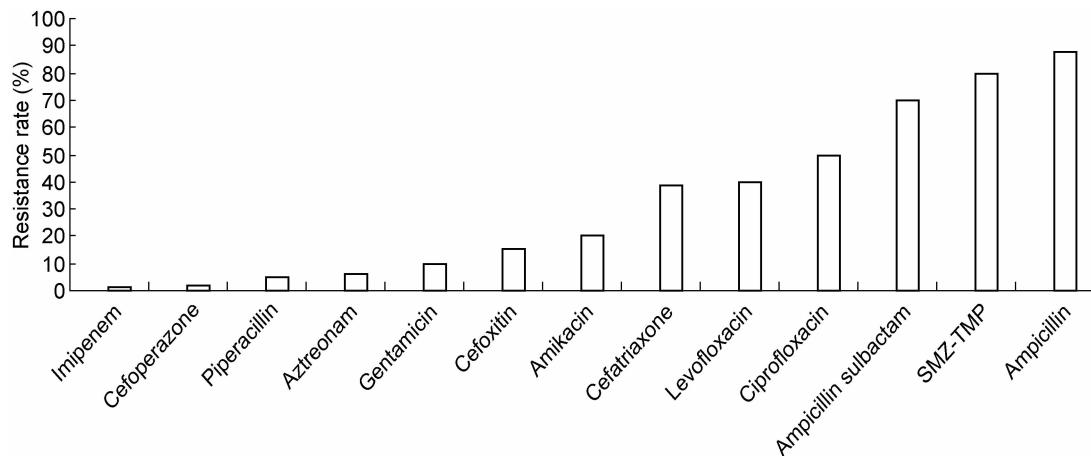


图 3 奇异变形杆菌对抗生素的耐药率

Fig. 3 Resistance rate of *Proteus mirabilis* to antibiotics

2.5 耐药菌感染的危险因素分析

以是否存在耐药菌感染为因变量(有=1,无=0),以年龄、性别、糖尿病病程、DBP、SBP、TG、HDL、LDL、TC、WC、身体质量指数(body mass index, BMI)、FBG、合并其他并发症、多次住院、TN、SU、DWMGW、MAF、DC、PH、DG、JE、SS、

OM、WMV、FM 为自变量,进行多因素非条件 Logistic 回归分析(Enter)。在主效应模型中,进入 Logistic 回归方程的变量为糖尿病病程、血糖、合并其他并发症、多次住院、OM、MAF、DC,其余变量未进入回归方程(表 3)。

表 3 Logistic 回归分析耐药菌感染的危险因素

Tab. 3 Logistic regression analysis of the risk factors for drug resistance

Variable	B	SE	P	OR	95% CI (OR)
Duration	0.542	0.066	0.003	1.150	1.052-1.224
HbA1c	0.760	0.134	0.026	2.088	1.240-2.820
Other complications	1.732	0.239	0.020	3.320	1.380-3.900
Repeated re-hospitalization	2.841	0.566	0.001	6.860	3.540-9.030
OM	1.927	0.333	0.013	4.650	4.440-10.620
MAF	6.623	0.938	0.001	9.230	4.438-25.620
DC	0.203	0.577	0.024	1.850	1.039-2.542
Constant	-2.569	0.594	0.028	0.080	

3 讨论

DF 是糖尿病患者常见致残、影响生活质量的慢性并发症之一^[6],约 85% 的截肢病例由 DF 溃疡诱发,而近 15% 的糖尿病患者会在一生中发生 DF^[7]。近年来研究发现,我国 DF 患病率为 12%~15%^[8]。本研究显示,2012 年 DF 患病率为 10.6%,2013 年为 12.1%,2014 年为 13.9%。DF 溃疡创面往往复杂多变,了解不同的溃疡创面有利于早期对患者病情进行评估,从而合理诊治,改善预后。但病灶特点各家医院报道存在差异。关小宏分析 600 例 DF 住院患者,结果显示 WMV 占比最大,其次为 OM,再次为 DC 和 TN^[9]。本研究显示,溃疡创面中 TN 占 31.5%,SU 占 22.0%,DWMGW 占 10.0%;其次 MAF 占 8.5%,DC 占 6.7%,PH 占 5.0%,DG 占 4.9%。然而,SU、WMV 及 FM 转归情况最好,其次为 TN 和 PH,而 SS 和 OM 临床转归最差。这些结果提示临床医师应明确 DF 患者不同溃疡创面的预后情况。

糖尿病患者因存在物质代谢紊乱及免疫功能降低而易并发各种感染,最常见的是呼吸系统、泌尿系统和消化系统等感染^[10]。DF 是在慢性下肢血管病

变的基础上合并感染,经久不愈,易加速糖尿病患者致残、致死的进程,因此及时明确 DF 溃疡创面的病原菌及其种属,依据药敏结果选择敏感、有效抗生素,尽快控制甚至消除感染,对改善患者的预后非常重要。关于 DF 溃疡创面细菌感染分布及药敏情况,不同区域和不同级别医院有不同报道。关泰宇等发现,DF 溃疡创面中革兰阳性球菌阳性率逐年上升,以粪肠球菌为主;而革兰阴性杆菌阳性率逐年下降,以肺炎克雷伯杆菌为主^[11]。白进军等根据不同 DF 溃疡创面分析病原菌情况,结果显示,浅溃疡组细菌培养率为 95%,以革兰阳性球菌为主;深溃疡组细菌培养率为 100%,以革兰阴性杆菌为主;坏疽组细菌培养率达 100%,以革兰阳性球菌为主^[12]。梁庆华等对老年 DF 患者足部感染病原菌的分布及耐药性进行分析,结果显示革兰阳性球菌多于革兰阴性杆菌,其中革兰阳性球菌以金黄色葡萄球菌为主,革兰阴性杆菌以大肠埃希菌为主^[13]。本研究 210 例 DF 患者中,革兰阳性球菌虽然呈现下降趋势,但仍为主要致病菌,革兰阴性杆菌呈现上升趋势。

近年来,随着抗生素在临床广泛使用,耐药菌株越来越多,对抗菌药物的耐药率也在递增。本研究

显示,检出的金黄色葡萄球菌对万古霉素、利奈唑胺及莫西沙星敏感度较高(分别为100%、99%和98%),检出的大肠埃希菌和奇异变形杆菌对亚胺培南、头孢哌酮及哌拉西林敏感度较高(分别为99%、98%和95%)。导致耐药菌感染的因素有哪些呢?Kandemir等^[3]研究发现,OM、神经缺血性伤口患者耐药菌感染机会增多。本研究显示,糖尿病病程、血糖、合并其他并发症、多次住院、OM、MAF、DC是DF溃疡耐药菌感染的危险因素。因此,临床医师在控制患者血糖水平的同时,应控制相关并发症,减少住院次数,积极处理复杂创面,避免病情迁延不愈,还应根据药敏试验选用有效抗生素进行治疗。

本研究提示,针对DF溃疡,临床医师要及早并多次进行分泌物病原菌检测,筛选敏感抗菌药物,减少耐药菌产生^[14],治疗时应严格遵照用药指征合理使用抗生素。

参考文献

- [1] 杨群英,薛耀明,曹瑛,高方,朱波,罗祥蓉,李际敏,符霞军.糖尿病足溃疡的临床特点及危险因素分析[J].中国糖尿病杂志,2012,20(3):189-191.
- [2] Bakker K, Apelqvist J, Schaper NC. Practical guidelines on the management and prevention of the diabetic foot 2011 [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012, 28(1): 225-231.
- [3] Kandemir O, Akbay E, Sahin E, Milcan A, Gen R. Risk factors for infection of the diabetic foot with multi-antibiotic resistant microorganisms [J]. J Infect, 2007, 54 (5): 439-445.
- [4] World Health Organisation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complication. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus [M/OL]. Geneva: World Health Organisation, 1999. https://www.staff.ncl.ac.uk/philip.home/who_dmg.pdf.
- [5] Cockerill FR III. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; twentieth informational supplement [M]. Wayne, PA: CLSI, 2010.
- [6] Caballero T, Farkas H, Bouillet L, Bowen T, Gompel A, Fagerberg C, Björkander J, Bork K, Bygum A, Cicardi M, De Carolis C, Frank M, Gooi JH, Longhurst H, Martínez-Saguer I, Nielsen EW, Obtulowitz K, Perricone R, Prior N; C-1-INH Deficiency Working Group. International consensus and practical guidelines on the gynecologic and obstetric management of female patients with hereditary angioedema caused by C1 inhibitor deficiency [J]. J Allergy Clin Immunol, 2012, 129(2): 308-320.
- [7] Pendsey S, Abbas ZG. The step-by-step program for reducing diabetic foot problems:a model for the developing world [J]. Curr Diab Rep, 2007, 7(6): 425-428.
- [8] 王玉珍,许樟荣.第五届国际血管外科暨第一届国际糖尿病血管疾病会议(糖尿病足部分)纪要 [J].中华糖尿病杂志,2005,13(2):152-153.
- [9] 关小宏.糖尿病足发展史 [J/CD].中华损伤与修复杂志(电子版),2011,6(4):509-515.
- [10] 廖二元,超楚生.内分泌学 [M].北京:人民卫生出版社,2001:1545-1546.
- [11] 关泰宇,关小宏,李宝军.糖尿病足患者感染病原菌分布及抗菌药物的应用 [J].中华医院感染学杂志,2014, 24 (3): 577-579.
- [12] 白进军,刘宇明,陈静,郭玉红.糖尿病足合并感染的菌谱分析及对策 [J].中国现代医药杂志,2013,15(9):38-42.
- [13] 梁庆华,唐凤川.老年糖尿病患者足部感染病原菌的分布及耐药分析 [J].实验与检验医学,2013,31(5):491-493.
- [14] 关小宏,杨彩哲,吴石白.糖尿病足感染的特点与治疗 [J].中华医院感染学杂志,2012,22(19):4237-4239.

(收稿日期:2015-07-22)