

DOI: 10.16781/j.CN31-2187/R.20211127

· 论 著 ·

## 下肢动脉硬化闭塞症合并足部溃疡患者小截肢的影响因素分析

梁新雨<sup>1</sup>, 冯 夏<sup>1</sup>, 许永城<sup>2</sup>, 徐洪涛<sup>2</sup>, 王御震<sup>2</sup>, 赵 诚<sup>2</sup>, 曹焯民<sup>2\*</sup>

1. 上海中医药大学市中西医结合临床医学院, 上海 201203

2. 上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科, 上海 200082

**[摘要]** **目的** 探究下肢动脉硬化闭塞症(LLASO)合并足部溃疡患者小截肢的影响因素。**方法** 回顾性分析2020年1月1日至12月30日上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科收治的179例LLASO合并足部溃疡患者的病例资料。采用单因素、多因素分析筛选LLASO合并足部溃疡患者截肢的潜在高危因素,采用Kaplan-Meier生存分析法探究高危因素与患者截肢的生存关系。**结果** 179例LLASO患者在随访期间发生截肢41例,均为小截肢。多因素logistic回归分析结果显示,白蛋白水平低、中性粒细胞/淋巴细胞比值(NLR)高、降脂治疗、溃疡部位是LLASO合并足部溃疡患者截肢的影响因素( $P$ 均 $<0.05$ );校正年龄、溃疡Wagner分级、溃疡面积的影响后,NLR高与前足跖部溃疡是LLASO合并足部溃疡患者截肢的独立影响因素( $OR=8.211$ , 95%  $CI$  1.774~37.998,  $P=0.007$ ;  $OR=2.919$ , 95%  $CI$  1.040~8.484,  $P=0.031$ )。Kaplan-Meier生存分析结果显示,高NLR( $\geq 2.00$ ,  $n=136$ )组患者的无截肢生存时间短于低NLR( $<2.00$ ,  $n=43$ )组[8(5, 9)个月 vs 11(7, 15)个月,  $P=0.020$ ]。**结论** 白蛋白水平低、NLR高与LLASO合并足部溃疡患者截肢相关,其中NLR高对足部溃疡进展为截肢有预测价值。**[关键词]** 下肢动脉硬化闭塞症;足溃疡;小截肢;影响因素;预后;存活率分析  
**[中图分类号]** R 543.5; R 632.1 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 2097-1338(2022)08-0908-07

### Influencing factors of minor amputation in lower limb arteriosclerosis obliterans patients with foot ulcer

LIANG Xin-yu<sup>1</sup>, FENG Xia<sup>1</sup>, XU Yong-cheng<sup>2</sup>, XU Hong-tao<sup>2</sup>, WANG Yu-zhen<sup>2</sup>, ZHAO Cheng<sup>2</sup>, CAO Ye-min<sup>2\*</sup>

1. Clinical Faculty of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

2. Department of Vasculature, Shanghai Traditional Chinese Medicine-Integrated Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200082, China

**[Abstract]** **Objective** To explore the influencing factors of minor amputation in lower limb arteriosclerosis obliterans (LLASO) patients with foot ulcer. **Methods** The clinical data of 179 LLASO patients with foot ulcer who were admitted to Department of Vascular Surgery, Shanghai Traditional Chinese Medicine-Integrated Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from Jan. 1 to Dec. 30, 2020 were retrospectively analyzed. Univariate and multivariate analyses were used to screen the potential high-risk factors of amputation in LLASO patients with foot ulcer, and Kaplan-Meier survival analysis was used to explore the relationship between high-risk factors and amputation survival. **Results** In 179 LLASO patients, 41 minor amputations occurred during the follow-up period. Multivariate logistic regression analysis showed that low albumin level, high neutrophil to lymphocyte ratio (NLR), lipid-lowering therapy and ulcer site were the influencing factors of amputation in LLASO patients with foot ulcer (all  $P < 0.05$ ). After adjusting for the effects of age, Wagner classification and ulcer area, high NLR and plantar forefoot ulcer were independent influencing factors of amputation in LLASO patients with foot ulcer (odds ratio [ $OR$ ] = 8.211, 95% confidence interval [ $CI$ ] 1.774-37.998,  $P = 0.007$ ;  $OR = 2.919$ , 95%  $CI$  1.040-8.484,  $P = 0.031$ ). Kaplan-Meier survival analysis showed that the amputation-free survival time of patients in the high NLR group (NLR  $\geq 2.00$ ,  $n = 136$ ) was significantly shorter than that of those in the low NLR group (NLR  $< 2.00$ ,  $n = 43$ ) (8 [5, 9] months vs 11 [7, 15] months,  $P = 0.020$ ). **Conclusion** Low albumin level and high NLR are associated with amputation in LLASO patients with foot ulcer, and high NLR has predictive value for ulcer progression to amputation. **[Key words]** arteriosclerosis obliterans; foot ulcer; minor amputation; influencing factors; prognosis; survival analysis  
[Acad J Naval Med Univ, 2022, 43(8): 908-914]

[收稿日期] 2021-11-06 [接受日期] 2022-03-07

[基金项目] 国家科技重大专项(2019ZX09201004-002-091), 国家自然科学基金(82174382), 上海市2020年度科技创新行动计划项目(20221900200)。Supported by National Science and Technology Major Project (2019ZX09201004-002-091), National Natural Science Foundation of China (82174382), and Shanghai 2020 Science and Technology Innovation Action Plan Project (20221900200)。

[作者简介] 梁新雨, 博士, 主治医师。E-mail: 1064321689@qq.com

\*通信作者( Corresponding author)。Tel: 021-65460954, E-mail: dr-cao@163.com

下肢动脉硬化闭塞症(lower limb arteriosclerosis obliterans, LLASO)是由于下肢大中动脉管壁发生不可逆的病理变化,造成下肢血流受限和组织营养功能障碍,以间歇性跛行、小腿处酸痛不适及远端肢体发凉、麻木疼痛等慢性缺血表现为主要症状<sup>[1-2]</sup>。据统计,LLASO在≤50岁的普通人群中发病率约为3%,在>50岁的人群中约为10%~15%<sup>[3]</sup>。LLASO患者的肢体长期处于慢性缺血状态,除了日常活动能力受限外,还要面临较高的截肢和死亡风险。文献报道,20%~70%的LLASO患者会并发足部溃疡,其中35%的溃疡由于缺乏积极、有效干预而进展导致截肢<sup>[3-5]</sup>。虽然随着医疗技术的飞速发展,血管重建或腔内血管成形术日渐成熟,然而血管重建成功并不意味着溃疡能够愈合、截肢能够避免<sup>[6]</sup>。

有截肢史的患者往往预后更差,文献报道LLASO患者进行踝下截肢1年后,大截肢的发生率为17%~35%,死亡率高达9%~49.6%<sup>[7-8]</sup>。在LLASO合并足部溃疡的患者中,难愈性溃疡和截肢的风险更高,因此筛选合并足部溃疡的LLASO患者截肢的危险因素并及早干预,或许是避免截肢、改善预后的有效方式,也是临床上需迫切解决的问题之一。本研究为病例对照试验,通过探究LLASO合并足部溃疡患者截肢的危险因素,为医师筛选高危人群和进行个体化治疗提供参考。

## 1 资料和方法

1.1 病例来源 选择2020年1月1日至12月30日于上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科就诊且主要诊断为LLASO(Fontaine IV级)的所有住院或门诊患者。纳入标准:(1)下肢计算机断层扫描血管造影(computed tomography angiography, CTA)或彩色多普勒超声检查提示有明确的下肢血管中重度狭窄或闭塞;(2)单双侧踝肱指数为0.9;(3)足部溃疡Wagner分级为I~III级;(4)有完整的住院或门诊数据记录;(5)年龄>40岁,合并足部溃疡,并进行了至少3个月随访。排除标准:(1)CTA、彩色多普勒超声检查提示下肢血管存在多发钙化或轻微狭窄,或无相应的CT和/或彩色多普勒超声检查结果;(2)CTA或彩色多普勒超声检查提示存在血栓性下肢动脉闭塞者;(3)怀疑血栓闭塞性脉管炎或

雷诺综合征者;(4)合并肾功能衰竭或正在进行透析者;(5)住院期间或随访期间死亡者。

1.2 相关定义 LLASO:由于下肢动脉硬化导致供血动脉内膜增厚、管腔狭窄或闭塞,造成病变肢体血液供应不足,引起下肢间歇性跛行、皮温降低、疼痛甚至发生溃疡或坏死等的慢性进展性疾病,常为全身性动脉硬化血管病变在下肢动脉的局部表现。高血压病:正在服用降压药物、有高血压病史或入院时血压>140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)。合并疾病:服用相关治疗药物或存在相关疾病病史。目前饮酒或吸烟:入组时饮酒或吸烟戒断不足1个月;曾经饮酒或吸烟:曾经饮酒或吸烟且目前已戒断至少1个月。非创伤性截肢:曾经因糖尿病足或慢性下肢缺血引起的截肢。足部溃疡:足部全层皮肤破溃累及或不累及肌腱、骨膜等软组织<sup>[9]</sup>。截肢:通过关节或骨骼切除下肢的任何部分,踝部以下部位的切除手术为小截肢(包括足趾部、足跖骨部截肢),踝部以上的切除手术为大截肢<sup>[10]</sup>。随访截至2021年6月30日。

1.3 样本量估算 根据观察性研究样本量估算的一般原则,即阳性结局事件的样本量至少为研究变量个数的5~10倍,本研究中截肢的事件数为41,变量的个数为4~8个,基本满足统计学要求。

1.4 一般资料收集 一般人口学资料包括患者的性别、年龄、吸烟史、饮酒史、居住地等。疾病情况包括已知LLASO的病程、足部溃疡的面积和部位;治疗情况包括既往截肢情况、既往治疗情况及目前治疗情况;LLASO合并症包括高血压、冠心病、糖尿病、肾功能不全、慢性阻塞性肺疾病。

1.5 实验室指标 记录术后第1天或最后1次随访时的实验室指标,包括白细胞计数、淋巴细胞计数、中性粒细胞计数、血小板计数及CRP、空腹血糖、血红蛋白、糖化血红蛋白、总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白、高密度脂蛋白、血清白蛋白、IL-6、载脂蛋白A1、血肌酐、超氧化物歧化酶水平。根据各指标的临床意义,将上述实验室指标转化为分类变量。对于中性粒细胞/淋巴细胞比值(neutrophil to lymphocyte ratio, NLR)则采用ROC曲线确定最佳临界值,并据此将患者分为高、低NLR组。

1.6 统计学处理 应用Epidata 3.1软件建立LLASO患者的临床资料数据库,使用SPSS 25.0

软件进行统计学分析。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,两组间比较采用 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)表示,两组间比较采用Mann-Whitney  $U$ 检验;计数资料以例数和百分数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或Fisher确切概率法。通过单因素分析( $P<0.10$ )初步筛选变量,然后采用逐步回归法筛选潜在的影响因素,并引入其他变量对影响因素进行校正后多因素logistic回归分析。采用Kaplan-Meier法计算中位无截肢生存时间并绘制生存曲线,组间生存曲线的比较采用log-rank检验。对于有数据缺失值者则根据缺失的类型采用多重插补法进行填补。检验水准( $\alpha$ )为0.05。

## 2 结果

**2.1 病例选择** 2020年1月1日至12月30日于上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科就诊且主要诊断为LLASO(Fontaine IV级)的住院或门诊患者共有303例,排除无下肢动脉彩色多普勒超声或下肢动脉CTA结果45例、怀疑合并有血栓闭塞性脉管炎16例和住院期间死亡3例后,得到合并足部溃疡者239例,进一步筛选后排除临床资料不完整者等60例,最终纳入179例患者。

**2.2 基本资料** 179例LLASO合并足部溃疡患者中男110例(61.5%)、女69例(38.5%),男女比为1.59:1。年龄为57~98岁,中位年龄为73(76,81)岁。目前饮酒者35例(19.6%),曾经饮酒者13例(7.3%);目前吸烟者18例(10.1%),曾经吸烟者32例(17.9%)。截肢者41例,未截肢者138例,截肢率为22.9%。41例截肢者中,足趾部截肢22例(53.7%),足跖骨部截肢19例(46.3%)。合并糖尿病142例(79.3%),高血压128例(71.5%),冠心病92例(51.4%),肾功能不全28例(15.6%)。179例患者的随访时间为4~19个月,中位随访时间为7个月。

### 2.3 单因素分析

**2.3.1 一般情况和临床特征** 截肢组患者接受降脂治疗、抗血小板聚集治疗的患者比例及服用药物数量 $>4$ 种患者比例均低于未截肢组( $P$ 均 $<0.05$ ),其余指标在两组间差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表1。

**2.3.2 足部溃疡情况** 179例LLASO合并足部溃疡患者中,Wagner I级17例、II级56例、III级

106例;合并趾端溃疡18例(10.1%),足趾跖结合部溃疡82例(45.8%),前足跖背部溃疡23例(12.8%),后足跖溃疡42例(23.5%)及足跟部溃疡14例(7.8%);溃疡的面积为0.46~9.70 cm<sup>2</sup>,中位面积为1.23(0.91,1.88) cm<sup>2</sup>。溃疡部位在两组间差异有统计学意义( $P<0.05$ ),Wagner分级和溃疡面积在两组间差异无统计学意义( $P>0.05$ )。见表2。

**2.3.3 实验室指标** 截肢组淋巴细胞计数异常、NLR高、高密度脂蛋白水平低的患者比例均高于未截肢组( $P$ 均 $<0.05$ ),其余指标在两组间差异均无统计学意义( $P$ 均 $>0.05$ )。见表3。

**2.4 多因素分析** 结合临床实际情况,将上述结果中 $P<0.10$ 的变量采用逐步回归法纳入多因素二分类logistic回归分析进一步筛选相关变量,结果显示白蛋白水平低( $b=0.815$ ,  $OR=2.260$ , 95%  $CI$  1.049~4.869,  $P=0.037$ )、降脂治疗( $b=-0.797$ ,  $OR=0.451$ , 95%  $CI$  0.208~0.977,  $P=0.043$ )、前足跖部溃疡( $b=1.063$ ,  $OR=2.895$ , 95%  $CI$  1.143~7.328,  $P=0.025$ )、NLR高( $b=2.337$ ,  $OR=10.353$ , 95%  $CI$  2.290~46.795,  $P=0.002$ )可能是溃疡发展为截肢的影响因素。校正年龄、溃疡面积及Wagner分级的影响后,多因素logistic回归分析结果显示,前足跖部溃疡( $b=1.071$ ,  $OR=2.919$ , 95%  $CI$  1.040~8.484,  $P=0.031$ )和NLR高( $b=2.106$ ,  $OR=8.211$ , 95%  $CI$  1.774~37.998,  $P=0.007$ )是LLASO合并足部溃疡患者截肢的独立影响因素,而白蛋白水平低( $b=0.755$ ,  $OR=2.128$ , 95%  $CI$  0.946~4.790,  $P=0.068$ )和降脂治疗( $b=-0.724$ ,  $OR=0.487$ , 95%  $CI$  0.220~1.068,  $P=0.072$ )不再是截肢的影响因素。

**2.5 NLR与LLASO合并足部溃疡患者截肢的生存关系** 将179例LLASO合并足部溃疡患者根据NLR的ROC曲线(AUC值为0.646,灵敏度为0.951,特异度为0.695,图1A)的最佳临界值划分为高NLR组( $NLR\geq 2.00$ , 136例)和低NLR组( $NLR<2.00$ , 43例),采用Kaplan-Meier生存分析法探究高NLR对LLASO合并足部溃疡患者是否截肢的影响,结果(图1B)显示,高NLR组和低NLR组的中位无截肢生存时间分别为8(5,9)个月和11(7,15)个月,两组生存曲线差异有统计学意义( $\chi^2=5.381$ ,  $P=0.020$ )。

表 1 截肢组与未截肢组 LLASO 合并足部溃疡患者的一般情况和临床特征

**Tab 1 General and clinical features of LLASO patients with foot ulcer in amputation and non-amputation groups**

Index	Amputation <i>N</i> =41	Non-amputation <i>N</i> =138	Statistic	<i>P</i> value
Age/year, <i>M</i> ( <i>Q<sub>L</sub></i> , <i>Q<sub>U</sub></i> )	73 (67, 75)	74 (67, 82)	<i>Z</i> =1.206	0.230
Male, <i>n</i> (%)	29 (70.7)	81 (58.7)	$\chi^2=1.933$	0.164
Smoking, <i>n</i> (%)			$\chi^2=1.885$	0.390
Current	6 (14.6)	12 (8.7)		
Ever	4 (9.8)	9 (6.5)		
Never	31 (75.6)	117 (84.8)		
Drinking, <i>n</i> (%)			$\chi^2=3.742$	0.154
Current	12 (29.3)	23 (16.7)		
Ever	8 (19.5)	24 (17.4)		
Never	21 (51.2)	91 (65.9)		
Location, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.032$	0.858
Town	38 (92.7)	129 (93.5)		
Rural area	3 (7.3)	9 (6.5)		
Mobility, <i>n</i> (%)			$\chi^2=0.609$	0.435
Partially independent	38 (92.7)	122 (88.4)		
Entirely dependent	3 (7.3)	16 (11.6)		
Course of disease, <i>n</i> (%)			$\chi^2=2.225$	0.329
≤3 months	10 (24.4)	51 (37.0)		
3-6 months	13 (31.7)	36 (26.1)		
>6 months	18 (43.9)	51 (37.0)		
History of no-traumatic lower limb amputation, <i>n</i> (%)	9 (22.0)	49 (35.5)	$\chi^2=2.652$	0.103
History of vascular reconstruction, <i>n</i> (%)	15 (36.6)	70 (50.7)	$\chi^2=2.534$	0.111
Comorbidity, <i>n</i> (%)				
CHD	16 (39.0)	76 (55.1)	$\chi^2=3.259$	0.072
Hypertension	30 (73.2)	98 (71.0)	$\chi^2=0.072$	0.788
Diabetes mellitus	33 (80.5)	109 (79.0)	$\chi^2=0.044$	0.835
COPD	2 (4.9)	10 (7.2)	$\chi^2=0.283$	0.594
Renal insufficiency	6 (14.6)	22 (15.9)	$\chi^2=0.041$	0.840
Medication, <i>n</i> (%)				
Lipid-lowering	14 (34.1)	78 (56.5)	$\chi^2=6.335$	0.012
Antiplatelet aggregation	20 (48.8)	93 (67.4)	$\chi^2=4.704$	0.030
Glycemic control	30 (73.2)	107 (77.5)	$\chi^2=0.335$	0.562
BP control	27 (65.9)	95 (68.8)	$\chi^2=0.130$	0.718
Number of drugs taken >4, <i>n</i> (%)	13 (31.7)	70 (50.7)	$\chi^2=4.597$	0.032

LLASO: Lower limb arteriosclerosis obliterans; CHD: Coronary heart disease; COPD: Chronic obstructive pulmonary disease; BP: Blood pressure; *M* (*Q<sub>L</sub>*, *Q<sub>U</sub>*): Median (lower quartile, upper quartile).

表 2 截肢组与未截肢组 LLASO 合并足部溃疡患者的足部溃疡特征

**Tab 2 Characteristics of foot ulcer in LLASO patients with foot ulcer in amputation and non-amputation groups**

Index	Amputation <i>N</i> =41	Non-amputation <i>N</i> =138	Statistic	<i>P</i> value
Wagner classification, <i>n</i> (%)			$\chi^2=4.338$	0.081
I	5 (12.2)	12 (8.7)		
II	7 (17.1)	49 (35.5)		
III	29 (70.7)	77 (55.8)		
Ulcer site, <i>n</i> (%)			$\chi^2=4.996$	0.025
Plantar forefoot	34 (82.9)	89 (64.5)		
Hind plantar	7 (17.1)	49 (35.5)		
Ulcer area/cm <sup>2</sup> , <i>M</i> ( <i>Q<sub>L</sub></i> , <i>Q<sub>U</sub></i> )	1.16 (0.89, 1.70)	1.29 (0.93, 1.91)	<i>Z</i> =1.599	0.112

LLASO: Lower limb arteriosclerosis obliterans; *M* (*Q<sub>L</sub>*, *Q<sub>U</sub>*): Median (lower quartile, upper quartile).

2.6 溃疡部位与 LLASO 合并足部溃疡患者截肢的生存关系 将 179 例 LLASO 合并足部溃疡患者根据足部溃疡部位划分为前足跖部溃疡组和后足跖部溃疡组, 采用 Kaplan-Meier 生存分析法探究溃疡部位对 LLASO 合并足部溃疡患者是否截肢的影响。

结果 (图 2) 显示, 前足跖部溃疡与后足跖部溃疡患者的中位无截肢生存时间分别为 11 (9, 13) 个月和 13 (9, 15) 个月, 两组生存曲线差异无统计学意义 ( $\chi^2=2.672$ , *P*=0.102)。

表3 截肢组与未截肢组 LLASO 合并足部溃疡患者的实验室指标

Tab 3 Laboratory indexes of LLASO patients with foot ulcer in amputation and non-amputation groups

Index	Amputation <i>N</i> =41	Non-amputation <i>N</i> =138	$\chi^2$ value	<i>n</i> (%)
				<i>P</i> value
Hemoglobin < 90 g•L <sup>-1</sup>	2 (4.9)	22 (15.9)	3.333	0.068
HbA1c > 6.0%	35 (85.4)	117 (84.8)	0.008	0.927
FPG > 6.1 mmol•L <sup>-1</sup>	28 (68.3)	80 (58.0)	1.567	0.457
Interleukin 6 > 17 pg•mL <sup>-1</sup>	21 (51.2)	67 (48.6)	0.090	0.764
CRP ≥ 10 mg•L <sup>-1</sup>	22 (53.6)	54 (39.1)	2.731	0.908
White blood cell ≥ 10 × 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	9 (22.0)	24 (72.4)	0.437	0.509
Neutrophil ≥ 10 × 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	5 (12.2)	11 (8.0)	0.693	0.405
Lymphocyte < 1.1 × 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup> or > 3.2 × 10 <sup>9</sup> L <sup>-1</sup>	16 (39.0)	30 (21.7)	4.496	0.026
NLR ≥ 2.00	39 (95.1)	97 (70.3)	8.899	0.003
Albumin < 35 g•L <sup>-1</sup>	24 (58.5)	60 (43.4)	2.878	0.090
Apolipoprotein A1 ≥ 300 mg•L <sup>-1</sup>	21 (51.2)	54 (39.1)	1.898	0.168
Serum creatinine ≥ 120 μmol•L <sup>-1</sup>	7 (17.1)	20 (14.5)	0.164	0.685
SOD < 11 U•mL <sup>-1</sup> or > 215 U•mL <sup>-1</sup>	11 (26.8)	38 (27.5)	0.008	0.929
LDL ≥ 3.37 mmol•L <sup>-1</sup>	29 (70.7)	109 (79.0)	0.306	0.580
HDL ≥ 1.00 mmol•L <sup>-1</sup>	13 (31.7)	68 (49.3)	3.938	0.047
Total cholesterol ≥ 5.18 mmol•L <sup>-1</sup>	4 (9.8)	29 (21.0)	2.664	0.103
Triglyceride ≥ 1.7 mmol•L <sup>-1</sup>	10 (24.4)	43 (31.2)	0.695	0.404

LLASO: Lower limb arteriosclerosis obliterans; HbA1c: Glycosylated hemoglobin; FPG: Fasting plasma glucose; CRP: C reactive protein; NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; SOD: Superoxide dismutase; LDL: Low density lipoprotein; HDL: High density lipoprotein.

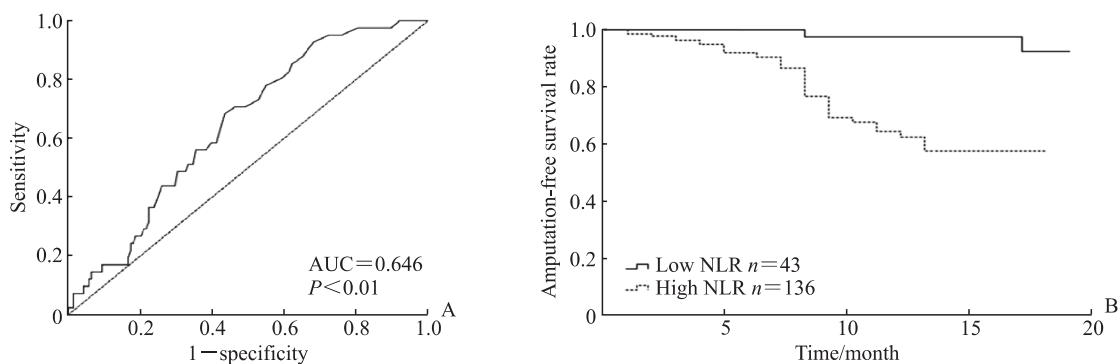


图1 NLR对LLASO合并足部溃疡患者截肢的影响

Fig 1 Effect of NLR on amputation in LLASO patients with foot ulcer

A: ROC curve of NLR and minor amputation of LLASO patients with foot ulcer; B: Kaplan-Meier survival curves of NLR and minor amputation in LLASO patients with foot ulcer. NLR: Neutrophil to lymphocyte ratio; LLASO: Lower limb arteriosclerosis obliterans; AUC: Area under curve; ROC: Receiver operating characteristic.

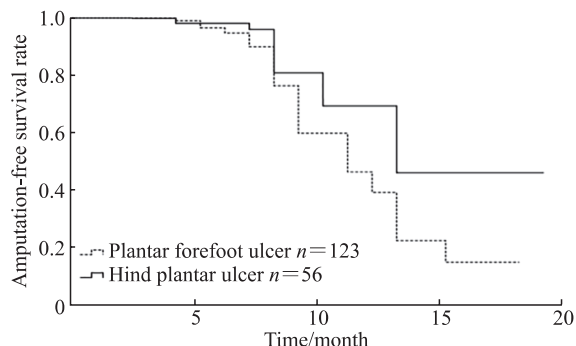


图2 溃疡部位与LLASO合并足部溃疡患者截肢的Kaplan-Meier生存曲线

Fig 2 Kaplan-Meier survival curves of ulcer site and amputation in LLASO patients with foot ulcer

LLASO: Lower limb arteriosclerosis obliterans.

### 3 讨论

LLASO是一种引起下肢慢性缺血的慢性进展性疾病,是全身动脉粥样病变的局部表现,与心脑血管动脉硬化性疾病有共同的危险因素<sup>[11]</sup>。据统计,2000—2010年,低收入和发展中国家LLASO发病率增加了28.3%,因LLASO住院治疗的比例增高了20.7%<sup>[4,12-13]</sup>。足部溃疡的出现会加剧LLASO患者截肢和死亡的风险,降低患者的生存预后。因此,积极寻找危险因素、筛选LLASO合并足部溃疡患者截肢的高危人群具有重要意义。

LLASO与冠心病具有共同的病理基础,抗血小板聚集、降脂治疗能够延缓下肢动脉病变的发

展,可一定程度预防LLASO患者的不良预后。本研究单因素分析显示接受降脂治疗和抗血小板聚集治疗的患者比例在截肢组和未截肢组间差异有统计学意义( $P$ 均 $<0.05$ ),进一步采用逐步回归法进行多因素logistic回归分析提示,降脂治疗对于截肢的保护作用更为明显( $OR=0.451$ , 95%  $CI$  0.208~0.977,  $P=0.043$ ),而在校正其他因素(年龄、Wagner分级和溃疡面积)的影响后,降脂治疗不再是截肢的影响因素( $OR=0.487$ , 95%  $CI$  0.220~1.068,  $P=0.072$ ),这说明降脂治疗可能并不是影响截肢的主要原因。

自身营养不良是溃疡难愈的另一重要原因<sup>[14]</sup>,血清白蛋白作为衡量机体营养不良程度的实验室指标,一直饱受争议。Myron Johnson等<sup>[15]</sup>指出血清白蛋白是一种类似于CRP和红细胞沉降率的急性期反应物,其水平并不能反应体内的营养状态。而Molnar等<sup>[16]</sup>指出由于代谢应激和营养之间复杂的相互关系,很难界定体内白蛋白水平变化的原因,但无论其变化是否由营养状态还是机体应激所引起,动态检测术前或入院前血清白蛋白水平仍然是判断患者预后的重要参考指标。本研究单因素、多因素分析结果均提示,白蛋白低水平是LLASO合并足部溃疡患者是否截肢的影响因素,而在校正其他因素的影响后,多因素分析提示白蛋白水平低并不是溃疡发展为截肢的独立影响因素( $OR=2.128$ , 95%  $CI$  0.946~4.790,  $P=0.068$ )。既往研究表明,足趾部溃疡引起的截肢率较高,是截肢的独立危险因素<sup>[17]</sup>。本研究中,单因素、多因素分析及校正其他因素影响后的多因素logistic回归分析结果均提示,前足跖部溃疡是LLASO合并足部溃疡患者截肢的独立影响因素( $OR=2.919$ , 95%  $CI$  1.040~8.484,  $P=0.031$ )。临床上,LLASO患者合并足部溃疡的部位以足趾跖间多见,因此本研究将入组病例按溃疡部位划分为前足跖部溃疡组和后足跖部溃疡组,进一步探究溃疡部位与截肢患者的生存关系,结果提示两组的中位无截肢生存时间差异无统计学意义( $P=0.102$ )。

炎症反应是下肢动脉粥样硬化发生与发展的重要机制,也是溃疡难以愈合的重要原因,因此,寻找合适的炎症指标来评估患者病情及预后也是临床研究热点之一。文献报道,中性粒细胞能够分泌炎症介质/因子,加速动脉血管壁硬化,而淋巴细

胞能够通过调节性T细胞调控炎症反应、降低炎症介质/因子的水平发挥抗动脉粥样硬化作用<sup>[18]</sup>。还有研究发现,激活的中性粒细胞能够释放多种蛋白水解酶,其中弹性蛋白酶能同时介导基底膜成分的降解和血管内皮损伤,从而加速动脉粥样化病变<sup>[19]</sup>。Balta等<sup>[20-21]</sup>研究发现,NLR与全身炎症和动脉硬化负荷相关。Bath等<sup>[19]</sup>提出NLR可能是评估动脉粥样硬化病情和预后的有效指标。本研究在校正其他因素影响后的多因素logistic回归分析结果提示NLR高是LLASO合并足部溃疡患者截肢的独立影响因素( $OR=8.211$ , 95%  $CI$  1.774~37.998,  $P=0.007$ )。此外,本研究根据ROC曲线得到的NLR的最佳临界值将入组病例分为高NLR组和低NLR组,进一步探究NLR与截肢的关系,结果提示低NLR组患者的无截肢生存时间长于高NLR组,差异有统计学意义( $P=0.020$ )。因此,NLR或许不仅可以反映动脉粥样硬化患者体内炎症状态,也可能是预测LLASO合并足部溃疡患者截肢的潜在生物标志物。

综上所述,本研究结果显示在LLASO合并足部溃疡患者中,白蛋白水平低、NLR高是LLASO合并足部溃疡患者截肢的影响因素,而NLR高则对足部溃疡进展为截肢有预测价值。

## [参考文献]

- [1] HAMBURG N M, CREAGER M A. Pathophysiology of intermittent claudication in peripheral artery disease[J]. *Circ J*, 2017, 81: 281-289.
- [2] CAMPIA U, GERHARD-HERMAN M, PIAZZA G, GOLDHABER S Z. Peripheral artery disease: past, present, and future[J]. *Am J Med*, 2019, 132: 1133-1141.
- [3] BOLTON L. Peripheral arterial disease: scoping review of patient-centred outcomes[J]. *Int Wound J*, 2019, 16: 1521-1532.
- [4] CRIQUI M H, ABOYANS V. Epidemiology of peripheral artery disease[J]. *Circ Res*, 2015, 116: 1509-1526.
- [5] ABU DABRH A M, STEFFEN M W, UNDAVALLI C, ASI N, WANG Z, ELAMIN M B, et al. The natural history of untreated severe or critical limb ischemia[J/OL]. *J Vasc Surg*, 2015, 62: 1642-1651.e3. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.07.065.
- [6] FORSYTHE R O, BROWNRIGG J, HINCHLIFFE R J. Peripheral arterial disease and revascularization of the diabetic foot[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2015, 17: 435-444.

- [7] LIN J H, JEON S Y, ROMANO P S, HUMPHRIES M D. Rates and timing of subsequent amputation after initial minor amputation[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72: 268-275.
- [8] SPOORENDONK J A, KROL M, ALLEMAN C. The burden of amputation in patients with peripheral arterial disease in the Netherlands[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2020, 61: 435-444.
- [9] LAVERY L A, ARMSTRONG D G, HARKLESS L B. Classification of diabetic foot wounds[J]. *J Foot Ankle Surg*, 1996, 35: 528-531.
- [10] UNWIN N. Comparing the incidence of lower extremity amputations across the world: the global lower extremity amputation study[J]. *Diabet Med*, 1995, 12: 14-18.
- [11] MORLEY R L, SHARMA A, HORSCH A D, HINCHLIFFE R J. Peripheral artery disease[J/OL]. *BMJ*, 2018, 360: j5842. DOI: 10.1136/bmj.j5842.
- [12] MALYAR N, FÜRSTENBERG T, WELLMANN J, MEYBORG M, LÜDERS F, GEBAUER K, et al. Recent trends in morbidity and in-hospital outcomes of in-patients with peripheral arterial disease: a nationwide population-based analysis[J]. *Eur Heart J*, 2013, 34: 2706-2714.
- [13] KOHN C G, ALBERTS M J, PEACOCK W F, BUNZ T J, COLEMAN C I. Cost and inpatient burden of peripheral artery disease: findings from the national inpatient sample[J]. *Atherosclerosis*, 2019, 286: 142-146.
- [14] GAU B R, CHEN H Y, HUNG S Y, YANG H M, YEH J T, HUANG C H, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30: 138-142.
- [15] MYRON JOHNSON A, MERLINI G, SHELDON J, ICHIHARA K; Scientific Division Committee on Plasma Proteins (C-PP), International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC). Clinical indications for plasma protein assays: transthyretin (prealbumin) in inflammation and malnutrition[J]. *Clin Chem Lab Med*, 2007, 45: 419-426.
- [16] MOLNAR J A, VLAD L G, GUMUS T. Nutrition and chronic wounds: improving clinical outcomes[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2016, 138(3S): 71S-81S.
- [17] 叶蕾, 邓继祥, 曹东升, 谢娟, 潘发明. 糖尿病足溃疡患者截肢的影响因素[J]. *安徽医科大学学报*, 2021, 56: 608-612.
- [18] CHOI Y H, HONG Y J, AHN Y, PARK I H, JEONG M H. Relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and plaque components in patients with coronary artery disease: virtual histology intravascular ultrasound analysis[J]. *J Korean Med Sci*, 2014, 29: 950-956.
- [19] BATH J, SMITH J B, KRUSE R L, VOGEL T R. Neutrophil-lymphocyte ratio predicts disease severity and outcome after lower extremity procedures[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72: 622-631.
- [20] BALTA S, CELIK T, MIKHAILIDIS D P, OZTURK C, DEMIRKOL S, APARCI M, et al. The relation between atherosclerosis and the neutrophil-lymphocyte ratio[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2016, 22: 405-411.
- [21] BALTA S, KURTOGLU E, KUCUK U, DEMIRKOL S, OZTURK C. Neutrophil-lymphocyte ratio as an important assessment tool[J]. *Expert Rev Cardiovasc Ther*, 2014, 12: 537-538.

[本文编辑] 杨亚红