

• 论 著 •

炎症因子 Lp-PLA2、IL-18 与糖尿病足溃疡的相关性研究*

钱 超,陈 恬,余建华,常 琪,刘 晨
(东部战区空军医院检验科,江苏南京 210002)

摘 要:**目的** 检测糖尿病足(DF)溃疡患者脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)和白细胞介素(IL)-18 水平,探讨 Lp-PLA2、IL-18 水平与 DF 疾病进展的关系。**方法** 2016 年 1—12 月该院内分泌科收治的 2 型糖尿病(T2DM)患者 185 例纳入本研究,其中合并足部溃疡的 T2DM 患者 135 例(DF 组),无足部溃疡的 T2DM 患者(T2DM 组)50 例,另选择体检健康者 30 例为对照组。采集空腹静脉血检测 Lp-PLA2、IL-18、IL-1 β 、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、纤维蛋白原(FIB)、C-反应蛋白(CRP)、白细胞总数(WBC)和中性粒细胞百分比(NEU%)等炎症指标;同时检测糖化血红蛋白(HbA1c)、总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)等基线指标。将 DF 组参照 Wagner 分级方法分为 Wagner I 级(21 例)、Wagner II 级(34 例)、Wagner III 级(60 例)和 Wagner IV 级(20 例)。采用 SPSS17.0 软件进行统计分析。**结果** Lp-PLA2 和 IL-18 水平在对照组、T2DM 组和 DF 组 3 组间逐步增高($P<0.05$)。Wagner IV 级组 Lp-PLA2、IL-18 水平高于其余 3 组($P<0.05$)。单因素分析表明年龄、糖尿病病程、Lp-PLA2、IL-18、FIB、CRP、WBC、NEU% 是 DF 发生的危险因素;多因素 Logistic 回归分析表明,Lp-PLA2、IL-18、FIB 和 CRP 是 DF 发生的独立危险因素。**结论** 血清 Lp-PLA2、IL-18 水平增高和 DF 疾病进展有关,检测 Lp-PLA2、IL-18 水平有助于评估 DF 严重程度,通过动态检测还有助于了解疾病进展和疗效。

关键词:糖尿病足; 脂蛋白相关磷脂酶 A2; 白细胞介素 18; 纤溶酶原激活物抑制剂-1

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.02.009

中图法分类号:R587.1;R446.6

文章编号:1673-4130(2020)02-0163-05

文献标识码:A

Study on the relationship between inflammatory factors Lp-PLA2, IL-18 and diabetic foot ulcer*

QIAN Chao, CHEN Tian, YU Jianhua, CHANG Qi, LIU Chen

(Department of Clinical Laboratory, Air Force Hospital of Eastern Theater
Command of PLA, Nanjing, Jiangsu 210002, China)

Abstract: Objective The levels of lipoprotein associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) and interleukin 18 (IL-18) in patients with diabetic foot (DF) ulcer were measured to explore the relationship between the levels of Lp-PLA2 and IL-18 and the progression of DF. **Methods** From January 2016 to December 2016, 185 patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM) admitted to the endocrinology department of the hospital were included in this study, including 135 T2DM patients with foot ulcer (DF group), 50 T2DM patients without foot ulcer (T2DM group), 30 healthy people as the control group. Fasting venous blood was collected for detection of inflammatory markers such as Lp-PLA2, IL-18, IL-1 β , tumor necrosis factor α (TNF- α), plasminogen activator inhibitor 1 (PAI-1), fibrinogen (FIB), C-reactive protein (CRP), WBC and neutrophil percentage (NEU%). Baseline indicators such as glycated hemoglobin (HbA1c), total cholesterol (TC), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) were tested simultaneously. According to Wagner grade, DF group was classified into Wagner I (21 cases), Wagner II (34 cases), Wagner III (60 cases) and Wagner IV (20 cases). SPSS17.0 software was used for statistical analysis. **Results** The levels of Lp-PLA2 and IL-18 in the control group, T2DM group and DF group were gradually increased ($P<0.05$). The level of Lp-PLA2 and IL-18 in the group of Wagner IV was significantly higher than those in the other three groups ($P<0.05$). Univariate analysis showed that age, diabetes course, Lp-PLA2, IL-18, FIB, CRP, WBC and NEU% were risk factors of DF. Multivariate Logistic regression analysis showed that Lp-

* 基金项目:南京军区医学创新课题(15MS076)。

作者简介:钱超,男,副主任医师,主要从事临床检验研究。

本文引用格式:钱超,陈恬,余建华,等.炎症因子 Lp-PLA2、IL-18 与糖尿病足溃疡的相关性研究[J].国际检验医学杂志,2020,41(2):

PLA2, IL-18, FIB and CRP were independent risk factors of DF. **Conclusion** The increase of serum level of Lp-PLA2 and IL-18 is related to the progress of DF. The detection of Lp-PLA2 and IL-18 is helpful to evaluate the severity of DF, and the dynamic detection is also helpful to understand the progress and efficacy of DF.

Key words: diabetic foot; lipoprotein associated phospholipase A2; interleukin 18; plasminogen activator inhibitor 1

糖尿病足(DF)是糖尿病患者的常见并发症,常合并缺血、神经病变和感染,引起组织坏死和溃疡。脂蛋白相关磷脂酶 A2(Lp-PLA2)是近年来新发现的炎症标志物,也称为血小板激活因子乙酰水解酶,是一种相对分子质量为 50×10^3 Ca²⁺ 非依赖的磷脂酶。Lp-PLA2 具有血管特异性,循环中主要与低密度脂蛋白结合,它通过水解氧化修饰的磷脂酰胆碱,生成氧化游离脂肪酸(FFAs)和溶血磷脂酰胆碱(lyso-PC),这 2 种产物能够促进炎症和动脉硬化^[1]。白细胞介素(IL)-18 最初被鉴定为 γ -干扰素(IFN- γ)诱导因子,是 IL-1 细胞因子超家族的一员,具有有效的免疫调节作用,在炎症级联反应和免疫功能紊乱中起着重要作用。研究表明,糖尿病微血管和大血管并发症均有 IL-18 水平升高。IL-18 在 DF 患者中的水平高于单纯糖尿病患者^[2]。许多针对炎症和糖尿病关系的研究表明,炎症标志物可用于改善糖尿病风险预测,从而对个人不健康的生活方式进行提前干预。目前,没有理想的单一血清标志物来预测 DF 的严重程度,临床实践中常用白细胞计数(WBC)、嗜中性粒细胞计数和 C-反应蛋白(CRP)水平反映 DF 疾病进展情况^[3]。IL-18 在炎症过程中起着关键作用,Lp-PLA2 是重要的炎症介质,然而关于血清 Lp-PLA2、IL-18 水平与 DF 发生、发展的关系的研究数据却很少。本研究通过检测并比较 DF 和 2 型糖尿病(T2DM)患者 Lp-PLA2、IL-18、肿瘤坏死因子 α (TNF- α)、IL-1 β 、纤溶酶原激活物抑制剂 1(PAI-1)、纤维蛋白原(FIB)等炎症因子水平,进一步比较它们在不同 Wagner 分级患者之间的水平差异。通过单因素和多因素回归分析各种炎症因子对 DF 的致病风险,以探讨它们在 DF 患病风险预测、诊断、病情进展监测中的价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2016 年 1—12 月于东部战区空军医院内分泌科住院且明确诊断的 T2DM 患者 185 例为研究对象,其中男 115 例,女 70 例,年龄 30~84 岁;无足部溃疡的 T2DM 患者(T2DM 组)50 例,合并足部溃疡的 T2DM 患者(DF 组)135 例。另设年龄和性别匹配的体检健康者 30 例为对照组。DF 的分级参照 Wagner 分级方法^[4],其中 Wagner I 级 21 例, Wagner II 级 34 例, Wagner III 级 60 例, Wagner IV 级 20 例; Wagner V 级由于例数极少未纳入本研究。排除标准:(1)半年内急性心肌梗死、脑梗死、脑出血;(2)严重肝、肾功能不全;(3)罹患血液病、恶性肿瘤、

精神疾病;(4)当前患有其他感染性疾病;(5)无意愿参与本研究。

1.2 实验室指标测定 IL-18、IL-1 β 、TNF- α 、PAI-1 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法测定,试剂盒购自 Boster 生物工程有限公司。Lp-PLA2 采用免疫比浊法测定,试剂盒购自 Norman 公司;糖化血红蛋白(HbA1c)采用高效液相色谱法测定,试剂盒购自 Bio-Rad 公司;FIB 采用比浊法测定,试剂购自 Sysmex 公司。白细胞总数(WBC)和中性粒细胞百分比(NEU%)采用贝克曼库尔特 LH750 全自动血液分析仪检测,试剂为配套试剂。总胆固醇(TC)、高密度脂蛋白胆固醇(HDL-C)和低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)和 CRP 在 Hitachi7600 全自动生化分析仪上测定,试剂为 Hitachi 公司配套原装试剂。检测指标中 Lp-PLA2、HbA1c、FIB、WBC、NEU%、TC、HDL-C、LDL-C 为回顾性分析指标。

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对采集数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,风险因素分析采用多因素 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组基线指标比较 DF 组的年龄和病程高于 T2DM 组($P < 0.05$)。DF 组的 HDL-C 水平低于 T2DM 组($P < 0.05$)。DF 组和 T2DM 组间的 HbA1c、TC 和 LDL-C 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

2.2 3 组炎症指标比较 DF 组的 Lp-PLA2、IL-18、FIB、CRP、WBC 和 NEU% 均高于 T2DM 组($P < 0.05$)。DF 组和 T2DM 组的 Lp-PLA2、IL-18、IL-1 β 、TNF- α 、CRP、NEU% 水平均高于对照组($P < 0.05$); DF 组和 T2DM 组的 PAI-1 水平低于对照组($P < 0.05$)。见表 2。

2.3 不同 Wagner 分级组基线指标比较 Wagner III 级组和 Wagner IV 级组糖尿病病程、HbA1c 水平高于 Wagner I 级组和 Wagner II 级组($P < 0.05$); Wagner IV 级组 TC 和 LDL-C 水平高于其余 3 组($P < 0.05$), HDL-C 水平低于其余 3 组($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 不同 Wagner 分级炎症指标比较 Wagner IV 级组 Lp-PLA2、IL-18、TNF- α 、PAI-1、FIB 和 WBC 水平高于其余 3 组($P < 0.05$)。Wagner III 级组 Lp-PLA2、IL-18、FIB、CRP、WBC 和 NEU% 水平均高于 Wagner I 级组($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 3 组基线指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	T2DM 组($n=50$)	DF 组($n=135$)	对照组($n=30$)
年龄(岁)	58.62±10.13	63.83±9.29 ^b	61.03±9.25
糖尿病病程(年)	7.34±5.80 ^a	12.41±6.63 ^{ab}	0.00±0.00
HbA1c(%)	8.68±1.83 ^a	8.81±1.52 ^a	5.42±0.80
TC(mmol/L)	4.59±0.62	4.73±0.47	4.72±0.58
HDL-C(mmol/L)	1.14±0.26 ^a	1.03±0.20 ^{ab}	1.48±0.23
LDL-C(mmol/L)	3.19±0.50 ^a	3.26±0.40 ^a	2.99±0.50

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 2 3 组炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	T2DM 组($n=50$)	DF 组($n=135$)	对照组($n=30$)
Lp-PLA2(ng/mL)	227.88±60.46 ^a	324.04±84.03 ^{ab}	131.50±33.02
IL-18(pg/mL)	117.34±44.45 ^a	188.87±72.59 ^{ab}	25.21±10.28
IL-1β(pg/mL)	6.25±3.12 ^a	6.45±2.65 ^a	2.66±1.34
TNF-α(pg/mL)	29.46±15.45 ^a	33.97±13.81 ^a	12.01±4.00
PAI-1(pg/mL)	2 011.32±642.78 ^a	2 075.64±605.51 ^a	2 346.84±739.98
FIB(g/L)	2.95±1.19	4.58±1.35 ^{ab}	2.64±1.07
CRP(mg/L)	13.32±5.98 ^a	44.82±25.63 ^{ab}	5.53±2.66
WBC($\times 10^9/L$)	6.92±2.14	8.56±2.95 ^{ab}	6.41±2.08
NEU%(%)	62.05±9.50 ^a	69.45±11.18 ^{ab}	56.47±8.25

注:与对照组比较,^a $P<0.05$;与 T2DM 组比较,^b $P<0.05$ 。

表 3 不同 Wagner 分级组基线指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	Wagner I 级($n=21$)	Wagner II 级($n=34$)	Wagner III 级($n=60$)	Wagner IV 级($n=20$)
年龄(岁)	61.10±8.24	62.38±7.30	63.87±7.94	69.05±14.44
糖尿病病程(年)	8.10±2.41	9.26±4.57	13.10±6.13 ^{ab}	20.25±6.84 ^{abc}
HbA1c(%)	7.60±1.01	7.72±0.90	9.27±1.23 ^{ab}	10.53±1.26 ^{abc}
TC(mmol/L)	4.55±0.36	4.60±0.42	4.71±0.45	5.20±0.42 ^{abc}
HDL-C(mmol/L)	1.11±0.19	1.07±0.15	1.02±0.22	0.91±0.16 ^{abc}
LDL-C(mmol/L)	3.15±0.41	3.24±0.41	3.17±0.33	3.63±0.37 ^{abc}

注:与 Wagner I 级组比较,^a $P<0.05$;与 Wagner II 级组比较,^b $P<0.05$;与 Wagner III 级组比较,^c $P<0.05$ 。

表 4 不同 Wagner 分级组炎症指标比较($\bar{x}\pm s$)

指标	Wagner I 级($n=21$)	Wagner II 级($n=34$)	Wagner III 级($n=60$)	Wagner IV 级($n=20$)
Lp-PLA2(ng/mL)	261.05±58.20	311.74±78.41 ^a	332.93±78.22 ^a	384.45±88.34 ^{abc}
IL-18(pg/mL)	149.58±58.79	159.62±58.94	200.84±69.23 ^{ab}	243.92±75.70 ^{abc}
TNF-α(pg/mL)	29.15±9.59	29.82±9.78	35.11±14.65	42.65±16.59 ^{abc}
IL-1β(pg/mL)	6.22±2.88	6.37±2.53	6.40±2.55	6.96±3.01
PAI-1(pg/mL)	1 981.28±409.21	1 978.24±451.91	1 983.18±661.02	2 617.67±578.68 ^{abc}
FIB(g/L)	3.98±1.34	4.04±1.24	4.71±1.16 ^{ab}	5.74±1.28 ^{abc}
CRP(mg/L)	14.46±5.75	25.73±10.59 ^a	57.64±17.83 ^{ab}	70.68±22.84 ^{ab}
WBC($\times 10^9/L$)	6.79±1.47	7.95±1.77	8.57±3.04 ^a	11.43±3.50 ^{abc}
NEU%(%)	62.09±9.97	67.42±11.40	71.58±10.87 ^a	74.25±8.84 ^{ab}

注:与 Wagner I 级组比较,^a $P<0.05$;与 Wagner II 级组比较,^b $P<0.05$;与 Wagner III 级组比较,^c $P<0.05$ 。

2.5 单因素分析结果 以临床诊断为应变量,DF 组与 T2DM 组间有明显差异的指标为自变量,进行单因素 Logistic 回归分析。结果表明,年龄、病程、FIB、Lp-PLA2、IL-18、CRP、WBC、NEU%是 DF 发生的危

险因素。见表 5。

表 5 DF 组与 T2DM 组单因素分析比较

指标	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.002	1.057	1.021~1.094
病程	0.000	1.168	1.087~1.255
FIB	0.000	3.516	2.231~5.541
Lp-PLA2	0.000	1.017	1.011~1.022
IL-18	0.000	1.024	1.015~1.032
CRP	0.000	1.181	1.111~1.255
WBC	0.001	1.331	1.125~1.574
NEU%	0.000	1.068	1.033~1.105

2.6 多因素 Logistic 回归分析结果 多因素 Logistic 回归分析结果显示, FIB、Lp-PLA2、IL-18 和 CRP 为 DF 发生的独立危险因素。见表 6。

表 6 DF 组与 T2DM 组多因素分析比较

指标	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
FIB	0.039	1.701	1.026~2.821
LP-PLA2	0.009	1.012	1.003~1.020
IL-18	0.007	1.016	1.004~1.028
CRP	0.003	1.114	1.039~1.196

3 讨 论

虽然传统观点认为神经性病变是 DF 的病因, 但其并不能很好地解释 DF 的发生及发展, 并且很大部分神经性病变患者并没有发展成 DF^[5]。T2DM 病因炎症学说成为主流学术观点, 局部的过度炎症在 DF 的发生、发展过程中起着决定性作用。

Lp-PLA2 是近年来新发现的炎症标志物, 主要由成熟单核细胞和巨噬细胞合成和分泌, 受炎症介质调控^[6]。Lp-PLA2 是胰岛素抵抗的独立危险因素, 与胰岛素抵抗呈正相关, 其水平能够预测 T2DM 的发生率。Lp-PLA2 水解低密度脂蛋白生成的游离脂肪酸和溶血卵磷脂能够刺激内皮细胞产生炎性细胞因子, 在血管中引起广泛的促炎和促凋亡作用, 造成血管内皮损伤, 诱导肌肉和脂肪组织产生胰岛素抵抗^[1]。T2DM 患者血管床中存在广泛性内皮细胞功能损伤, 如血管舒缩调节、白细胞黏附、止血和纤溶功能等。作为 Lp-PLA2 的特异性抑制剂, 在糖尿病和高胆固醇动物模型中, 达拉帕拉比已被证明具有预防动脉粥样硬化和血管渗漏的作用^[7]。由于 Lp-PLA2 与糖尿病密切相关, 又参与炎性反应, 因此, 推测 Lp-PLA2 参与了 DF 的发生、发展。本次研究结果显示, T2DM 组 Lp-PLA2 水平明显高于对照组, 提示 T2DM 患者存在慢性炎症。进一步研究结果显示, DF 组 Lp-PLA2 水平明显高于 T2DM 组, 随着 Wagner 分级的增加, DF 患者血清 Lp-PLA2 水平也逐步升高。因

此, 笔者认为, 血清 Lp-PLA2 水平的升高与 DF 的发生、发展密切相关, 它不仅提示 DF 的发病风险, 也可作为辅助 DF 分级判断的炎症标志物。

ESPOSITO 等^[8]研究首次证实, 糖尿病患者的 IL-18 水平明显高于非糖尿病患者。THORAND 等^[9]研究表明 IL-18 水平升高与 T2DM 发病风险相关, 认为 IL-18 是糖尿病的独立危险因素。正因为 IL-18 在炎症及免疫反应中发挥十分重要的作用, 其自发现以来一直作为研究热点而备受关注。IL-18 不仅可以诱导 T 细胞产生 γ 干扰素, 还可以促进其他细胞因子如 TNF- α 、IL-1 β 、IL-8、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子的生成^[10]。已有研究表明, DF 患者的血清 IL-18 水平明显高于无足部溃疡的糖尿病患者和健康对照组, 且没有足部溃疡的糖尿病患者血清 IL-18 水平也明显高于健康对照组^[2]。本研究进一步分析了不同 Wagner 分级 DF 患者血清 IL-18 水平, 结果表明 IL-18 水平随着 Wagner 分级增加呈升高趋势, Wagner III~IV 级患者血清 IL-18 水平明显高于 Wagner I~II 级患者。因此, IL-18 可能通过促进炎症反应参与 T2DM 和 DF 的发生、发展, 其水平可反映 DF 病情的严重程度, 可为 DF 的诊断及治疗提供一定的参考依据。

IL-1 β 是激活的单核细胞、巨噬细胞分泌的一种重要的炎性反应蛋白, 它能促进微血管内皮细胞黏附分子的表达, 增加中性粒细胞的黏附和趋化, 损害血管内皮功能^[6]。ZHANG 等^[11]研究显示, 糖尿病伤口中 IL-1 β 的 mRNA 及蛋白表达水平显著高于非糖尿病伤口, 可能与 DF 的发病机制有关。而糖尿病小鼠创面应用 IL-1 β 阻断抗体可以下调促炎巨噬细胞的产生, 并上调创口愈合因子的表达, 改善伤口愈合^[12]。TNF- α 由脂肪组织中的巨噬细胞产生, 是激活炎症级联反应的一个关键分子, 在与慢性炎症相关的病理过程中, TNF- α 可作为局部强化信号, 介导急性期蛋白质的合成, 导致单核细胞和其他炎性细胞集聚, 这些蛋白质能够启动和促进血管壁的炎症过程^[13]。关于 DF 溃疡患者的血浆 TNF- α 水平的相关研究数据较少。本研究显示, DF 组 IL-1 β 、TNF- α 水平都高于对照组, Wagner IV 级组 TNF- α 水平显著高于 Wagner I~III 级组, 而 DF 组和 T2DM 组间 IL-1 β 、TNF- α 水平无显著差异。

PAI-1 主要存在于血浆中, 是组织型纤溶酶原激活物(t-PA)的特异性快速抑制剂, 它们之间的动态平衡维持着人体正常的凝血、纤溶功能。研究显示, PAI-1 参与了糖尿病微血管病变, 在胰岛素抵抗的个体中, PAI-1 水平升高, 胰岛素水平和 PAI-1 水平之间存在正相关性^[14]。药物治疗可影响 PAI-1 在血浆中的水平, 对于 T2DM 患者, 胰岛素、二甲双胍、他汀类药物治疗可以降低 PAI-1 水平; 噻唑烷二酮类药物能使血中胰岛素水平降低, 胰岛素灵敏度增加, PAI-1

的产生受到抑制,从而降低 T2DM 的大血管病发生的风险^[15-16]。本研究中,DF 组和 T2DM 组 PAI-1 水平明显低于对照组,DF 组与 T2DM 组 PAI-1 水平无明显差异,但 DF 组中 Wagner IV 级组 PAI-1 水平明显高于其他 3 组。推测原因可能是和患者应用二甲双胍和胰岛素及其他可能抑制 PAI-1 水平的药物治疗有关,当 DF 溃疡患者微血管病变及炎症较为严重时,PAI-1 抑制性药物影响不足以抵消 PAI-1 水平的升高趋势。

FIB 是一种炎症标志物,是血液中主要的凝血蛋白,是血液黏度和血小板聚集的重要决定因素,是血管事件的危险因素。FIB 最近在糖尿病患者的冠状动脉疾病和周围动脉疾病中得到了广泛的研究。有研究显示,T2DM 合并足部溃疡患者的 FIB 水平高于无足部溃疡的 T2DM 患者^[17]。本研究结果显示,DF 组患者 FIB 水平显著高于 T2DM 组;Wagner III 级组和 Wagner IV 组 FIB 水平显著高于 Wagner I 组和 Wagner II 组。

4 结 论

Lp-PLA2、IL-18 是 DF 发病的独立危险因素。检测 Lp-PLA2、IL-18、CRP 和 FIB 等炎症因子水平有助于早期发现 DF 的发病风险,评估 DF 患者疾病严重程度及疗效。需要进一步研究在 DF 溃疡患者创面愈合过程中哪些是有害的炎症因子,以便通过针对性靶向治疗抑制其功能来促进溃疡表面的愈合。

参考文献

- [1] LIN X H, XU M T, TANG J Y, et al. Effect of intensive insulin treatment on plasma levels of lipoprotein-associated phospholipase A2 and secretory phospholipase A2 in patients with newly diagnosed type 2 diabetes[J]. *Lipids Health Dis*, 2016, 15(1): 203.
- [2] SABUNCU T, EREN M A, TABUR S, et al. High serum concentration of interleukin-18 in diabetic patients with foot ulcers[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2014, 104(3): 222-226.
- [3] MICHAEL M, JUDE E, LIASKOS C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(2): 94-99.
- [4] 张蓓. 257 例不同 Wagner 分级糖尿病足患者溃疡面病原菌及血清细胞因子检测[J]. *国际检验医学杂志*, 2014, 35(1): 31-33.
- [5] CHRISTENSEN T M, SIMONSEN L, HOLSTEIN P E, et al. Sympathetic neuropathy in diabetes mellitus patients does not elicit Charcot osteoarthropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2011, 25(5): 320-324.

- [6] JU H B, ZHANG F X, WANG S, et al. Effects of fenofibrate on inflammatory cytokines in diabetic retinopathy patients[J]. *Medicine*, 2017, 96(31): e7671.
- [7] CANNING P, KENNY B A, PRISE V, et al. Lipoprotein-associated phospholipase A2 (Lp-PLA2) as a therapeutic target to prevent retinal vasopermeability during diabetes[J]. *Proc Natl Acad Sci USA* 2016, 113(26): 7213-7218.
- [8] ESPOSITO K, NAPPO F, GIUGLIANO F, et al. Cytokine milieu tends toward inflammation in type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(5): 1647.
- [9] THORAND B, KOLB H, BAUMERT J, et al. Elevated levels of interleukin-18 predict the development of type 2 diabetes: results from the MONICA/KORA Augsburg Study, 1984 - 2002 [J]. *Diabetes*, 2005, 54(10): 2932-2938.
- [10] BIET F, LOCHT C, KREMER L. Immunoregulatory functions of interleukin 18 and its role in defense against bacterial pathogens[J]. *J Mol Med*, 2002, 80(3): 147-162.
- [11] ZHANG X, DAI J, LI L, et al. NLRP3 inflammasome expression and signaling in human diabetic wounds and in high glucose induced macrophages[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 5281358.
- [12] MIRZA R E, FANG M M, ENNIS W J, et al. Blocking interleukin-1 β induces a healing-associated wound macrophage phenotype and improves healing in type 2 diabetes[J]. *Diabetes*, 2013, 62(7): 2579-2587.
- [13] AHMAD J, ZUBAIR M, MALIK A, et al. Cathepsin-D, adiponectin, TNF- α , IL-6 and hsCRP plasma levels in subjects with diabetic foot and possible correlation with clinical variables: a multicentric study[J]. *The foot*, 2012, 22(3): 194-199.
- [14] PINHEIRO VOLP A C, SANTOS SILVA F C, BRESAN J. Hepatic inflammatory biomarkers and its link with obesity and chronic diseases[J]. *Nutr Hosp*, 2015, 31(5): 1947-1956.
- [15] CHU N V, KONG A P, KIM D D, et al. Differential effects of metformin and troglitazone on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(3): 542-549.
- [16] LUDWIG S, DHARMALINGAM S, ERICKSON-NE-SMITH S, et al. Impact of simvastatin on hemostatic and fibrinolytic regulators in type 2 diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2005, 70(2): 110-118.
- [17] LI X H, GUAN L Y, LIN H Y, et al. Fibrinogen: a marker in predicting diabetic foot ulcer severity[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 2358321.

(收稿日期: 2019-05-24 修回日期: 2019-09-21)