

糖尿病足合并坏死性筋膜炎的研究进展

李肖娟^{1,2}, 刘妮妮^{1,2}, 余明珠^{1,2}, 李 亚^{1*}

¹西安医学院第一附属医院内分泌科, 陕西 西安

²西安医学院, 陕西 西安

收稿日期: 2024年8月27日; 录用日期: 2024年9月21日; 发布日期: 2024年9月29日

摘 要

坏死性筋膜炎(NF)是一种复杂的感染性疾病, 其进展迅速、容易危及生命, 预后较差, 截肢率和死亡率较高。早期诊断、迅速积极的手术清创、抗生素的应用是治疗的关键。该疾病通常是由于易感患者发生的外部创伤所致, 最重要的危险因素是糖尿病。糖尿病足(DF)是糖尿病最严重的慢性并发症之一。然而DNF的早期诊断面临着挑战, DNF的患者常合并神经病变其临床表现不典型, 极易误诊造成严重后果。本文从DNF的流行病学、诊断及治疗等方面对该领域最新文献作综述, 帮助临床医生早期识别DNF, 为提高DNF的治疗提供理论和临床依据。

关键词

糖尿病足, 坏死性筋膜炎, 诊治

Research Progress of Diabetic Foot with Necrotizing Fasciitis

Xiaojuan Li^{1,2}, Nini Liu^{1,2}, Mingzhu Yu^{1,2}, Ya Li^{1*}

¹Department of Endocrinology, The First Affiliated Hospital of Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

²Xi'an Medical University, Xi'an Shaanxi

Received: Aug. 27th, 2024; accepted: Sep. 21st, 2024; published: Sep. 29th, 2024

Abstract

Necrotizing fasciitis (NF) is a complex infectious disease that progresses rapidly, poses a high risk to life, and has a poor prognosis, with high rates of amputation and mortality. Early diagnosis, prompt surgical debridement, and the use of antibiotics are key to treatment. This disease typically arises from external trauma in susceptible patients, with diabetes being the most significant risk

*通讯作者。

文章引用: 李肖娟, 刘妮妮, 余明珠, 李亚. 糖尿病足合并坏死性筋膜炎的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 1-5. DOI: 10.12677/acm.2024.14102612

factor. Diabetic foot (DF) is one of the most severe chronic complications of diabetes. Therefore, patients with diabetic foot are prone to developing necrotizing fasciitis, but the early diagnosis of diabetic foot combined with necrotizing fasciitis (DNF) is challenging. DNF patients often present with atypical clinical features due to concurrent neuropathy, leading to misdiagnosis and serious consequences. This article reviews the latest literature on the epidemiology, diagnosis, and treatment of DNF, aiming to help clinicians identify DNF early and provide theoretical and clinical evidence to improve its treatment.

Keywords

Diabetic Foot, Necrotizing Fasciitis, Diagnosis and Treatment

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

糖尿病足(DF)是糖尿病最严重的慢性并发症之一,是指糖尿病患者由于合并神经病变及各种不同程度末梢血管病变而导致的下肢感染、溃疡形成和(或)深部组织破坏,是导致糖尿病患者致残、致死的严重并发症之一。DF患者由于合并周围神经和(或)周围血管病变,抵抗力差,更容易出现感染。坏死性筋膜炎(NF)是一种罕见的,累及皮肤及皮下筋膜组织的感染性疾病,其进展迅速,容易危及生命,全身感染中毒症状重,常伴有毒血症、败血症及多脏器功能衰竭等,病变可发生于腹部、会阴和四肢,其中四肢最为多见。NF最重要的危险因素是糖尿病[1],然而DNF的患者合并神经病变时其临床表现不典型,病情复杂,极易误诊造成严重后果,致残、致死率较高。早期诊断、迅速积极的手术清创、抗生素的应用是治疗的关键。

2. DNF 的流行病学

目前,我国18岁及以上人群糖尿病患病率已达11.2%[2],据统计,糖尿病患者在一生中发生糖尿病足的概率为15%~25%[3]。NF的发病率为每10万人4.0至15.5例[4],据统计,坏死性筋膜炎患者中不同程度功能障碍的发生率高达30%[5],截肢率高达20%,病死率高达30%[6]。研究发现,住院DF患者中NF患病率为9.24%,在Wagner 2~5级患者中NF患病率为14.35%,较一般人群中NF患病率高[7]。随着我国糖尿病发病率不断上升,NF的发病率呈逐渐上升趋势。早期临床怀疑和诊断对结局至关重要,但在就诊时仅15%至34%的患者达到准确诊断[8]。在Fustes-Morales等人报告的39例儿童NF病例中,入院时确诊率仅为28%[9]。

3. DNF 的病因及发病机制

3.1. 免疫力受损

免疫功能受损是糖尿病足患者感染的关键因素之一,糖尿病影响先天免疫和适应性免疫。先天免疫是抵抗病原体的第一道防线,该反应通过吞噬细胞、自然杀伤细胞和炎症介导[10]。糖尿病与肿瘤坏死因子 α 、巨噬细胞和炎症细胞因子释放水平升高有关,这些因素使患者易患慢性炎症和感染的致病性增加[11]。糖尿病与自然杀伤细胞的数量和功能受损有关,从而增加感染易感性的风险。树突状细胞数量和功

能的减少导致抗原提呈功能受损,从而导致适应性免疫功能受损[12]。糖尿病与 IL-6 的显著抑制、抗体产生减少、效应 T 细胞发育减少和白细胞募集受损相关,所有这些都认为是针对病原体的适应性免疫应答的重要介质[13],从而导致适应性免疫功能受损。一旦发生溃疡,细菌很容易穿透表皮直接进入皮下组织,然后扩散到下肢筋膜层。如果感染没有得到很好的控制,可能会进展为筋膜组织广泛坏死。因此,糖尿病足患者更容易发生 NF。

3.2. 长期血糖控制不佳

高血糖引起的神经病变和血管病变会增加坏死性筋膜炎(NF)的可能性[14]。高血糖环境可以促进皮肤组织中晚期糖化终产物的蓄积,从而干扰内皮细胞与白细胞之间的相互作用;抑制单核巨噬细胞的功能;抑制成纤维细胞合成胶原蛋白原的能力及其繁殖能力,并促进其凋亡,延缓创面愈合。且因高血糖是细菌良好的培养基,故 18%~60%的坏死性筋膜炎由糖尿病引起[15]。

(1) 下肢血管损伤:持续高血糖会导致活性氧和超氧化物,特别是过氧亚硝酸盐的过量产生,最终导致内皮功能障碍、血管收缩和血小板聚集。此外,糖尿病促炎环境导致血管炎症和血管平滑肌增生,易导致动脉粥样硬化和动脉粥样硬化血栓形成[16]。糖尿病患者常见的血管病变表现包括外周动脉疾病引起的外周抽筋、麻木、四肢变色、患肢脉搏微弱、严重肢体缺血[17]。由于氧气、营养和免疫细胞供应减少,外周缺血导致伤口延迟愈合和组织坏死。此外,组织灌注减少会限制抗体和抗生素的输送。上述所有因素的综合作用将导致损伤组织中微生物增殖的环境[18]。

(2) 神经病变:糖尿病神经病是一种神经退行性疾病,在 50%的病例中影响周围感觉神经系统。糖尿病神经病变有助于增加糖尿病患者感染的风险,通过影响组织微循环的抑制局部血管舒张[19]。血管舒张减少导致局部血流减少,进而促进局部缺血。外周缺血导致伤口延迟愈合和组织坏死,将导致损伤组织中微生物增殖的环境。

4. DNF 的诊断

根据患者临床表现、实验室检查和辅助检查可对本病做出诊断。对于症状不典型的 NF 合并糖尿病患者,DNF 评分系统有助于早期诊断,同时可评估患者预后,对于临床有较好的指导意义。早期诊断 NF 的金标准是对进展性病变边缘 1 cm³ 软组织和水泡液进行组织病理学检查和微生物培养[20]。

4.1. 临床表现及体征

在 NF 病程早期,覆盖组织可表现为正常或与轻度皮肤炎症一致,这使得及时诊断具有挑战性[4]。DNF 早期表现为创面局部皮温升高、局部红肿、疼痛,但部分患者合并糖尿病周围神经病变,可无局部疼痛,因此有时早期不被患者感知;随着病情进展,创面周围皮肤出现大小不等的水疱或血疱,破溃后出现皮肤坏死,同时出现全身中毒症状;后期出现皮下脂肪组织、深浅筋膜或肌肉坏死,有脓性分泌物流出,全身中毒症状加重,甚至会出现感染休克表现[21]。

4.2. 实验室检查以及评分系统

没有任何特定的实验室检查结果被证明对于 DNF 的诊断是可靠的。然而,一些实验室检查结果有助于 DNF 与其他皮肤疾病的鉴别诊断。凝血功能障碍、低钠血症、白细胞增多以及肌酐、葡萄糖、乳酸、CRP、红细胞沉降率和肌酸激酶升高[22]。白色细胞计数大于 15, 400 加上血清钠低于 135 的组合与 NF 相关,但在低患病率情况下,无法区分一般 NF 和非坏死性软组织感染(阳性预测值 26%) [23]。肌酸激酶和天冬氨酸氨基转移酶水平升高可能提示肌肉和筋膜均受累[24]。NLR 和 PLR 升高是死亡率的重要和独立的预测因子,在评估死亡风险患者时可以考虑使用[25]。N. Hodgins 等研究发现乳酸水平 >2 时表现出

90%的诊断灵敏度,血清乳酸升高可用作坏死性筋膜炎的诊断和死亡率标志物[26]。因此,提出任何这样的临床预测因子的患者应该意识到疾病进展到截肢的风险,并且参与的卫生专业人员应该尝试尽可能解决这些预测因子,以降低发病率和死亡率。

对于可疑 NF 合并糖尿病患者,应用风险评估模型进行风险评估,同时可评估患者预后,对于临床有较好的指导意义。目前,临床上采用 LRINEC 评分来评估患者的 NF 患病风险,LRINEC 评分可用于重度软组织感染患者中 NF 的患病风险评估。但近年来不少研究学者提出,LRINEC 风险评估模型在 NF 早期诊断的灵敏性不足。有研究者建立 DNF 风险评估模型。RADNF 评分体系:体温 $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (3 分)、HbA1c $\geq 11\%$ (2 分)、hs-CRP $> 20\text{ mg/L}$ (3 分),其筛查灵敏度和特异度分别为 87.5%和 76.34% [7]。

4.3. 影像学

由于软组织感染的临床体征、症状,甚至实验室检测(如白细胞增多、c 反应蛋白、红血球沉降率)可能不明显或无特异性,因此影像学在许多病例中起着关键作用,影像学检查有助于确定 NF 的诊断,尤其是在可疑病例中。在一项适当临床环境的研究中,沿深筋膜积液是唯一与坏死性筋膜炎高度相关的 CT 参数,敏感性和特异性分别为 46.2%和 94.1%。结果表明,它比 LRINEC 评分更有用[27]。MRI 具有优越的软组织造影剂分辨率,气体在所有脉冲序列上都可以被识别为信号空洞,并在梯度回收回波序列上表现出绽放。NF 的另一个关键发现是沿深层外周筋膜的高液体敏感性信号,其敏感性和特异性分别为 86.4%和 65.2% [28]。床旁超声(POCUS)是广泛可用的,并且已经越来越多地用于诊断皮肤和软组织感染[29]。

5. DNF 的治疗

及时积极的手术清创和抗生素治疗是其治疗的核心。这些必须与精准的系统管理相结合,包括营养支持、血糖控制和血流动力学稳定。一旦急性症状缓解,采用负压疗法等创新方法可以帮助加快手术伤口愈合。积极的治疗可以改善坏死性筋膜炎患者的预后,减少截肢并挽救生命。

参考文献

- [1] 张一卓, 陈轶坚. 糖尿病足感染的研究进展[J]. 中国临床医学, 2023, 30(1): 18-23.
- [2] Li, Y., Teng, D., Shi, X., Qin, G., Qin, Y., Quan, H., *et al.* (2020) Prevalence of Diabetes Recorded in Mainland China Using 2018 Diagnostic Criteria from the American Diabetes Association: National Cross Sectional Study. *BMJ*, **369**, m997. <https://doi.org/10.1136/bmj.m997>
- [3] Singh, N. (2005) Preventing Foot Ulcers in Patients with Diabetes. *JAMA*, **293**, 217-228. <https://doi.org/10.1001/jama.293.2.217>
- [4] Stevens, D.L., Bryant, A.E. and Goldstein, E.J. (2021) Necrotizing Soft Tissue Infections. *Infectious Disease Clinics of North America*, **35**, 135-155. <https://doi.org/10.1016/j.idc.2020.10.004>
- [5] Kao, L.S., Lew, D.F., Arab, S.N., Todd, S.R., Awad, S.S., Carrick, M.M., *et al.* (2011) Local Variations in the Epidemiology, Microbiology, and Outcome of Necrotizing Soft-Tissue Infections: A Multicenter Study. *The American Journal of Surgery*, **202**, 139-145. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2010.07.041>
- [6] 沙德潜, 刘洪琪, 张伟伟. 糖尿病足并发坏死性筋膜炎 22 例的综合治疗体会[J]. 武警医学, 2018, 29(12): 1159-1161.
- [7] 林妙芝, 李卫平, 杨琴, 等. 糖尿病足合并坏死性筋膜炎的风险评估[J]. 中华糖尿病杂志, 2020, 12(5): 312-317.
- [8] Rajan, S. (2012) Skin and Soft-Tissue Infections: Classifying and Treating a Spectrum. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, **79**, 57-66. <https://doi.org/10.3949/ccjm.79a.11044>
- [9] Fustes-Morales, A., Gutierrez-Castrellon, P., Duran-Mckinster, C., Orozco-Covarrubias, L., Tamayo-Sanchez, L. and Ruiz-Maldonado, R. (2002) Necrotizing Fasciitis: Report of 39 Pediatric Cases. *Archives of Dermatology*, **138**, 893-899. <https://doi.org/10.1001/archderm.138.7.893>
- [10] Chaplin, D.D. (2010) Overview of the Immune Response. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, **125**, S3-S23. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.12.980>

- [11] Jang, D., Lee, A., Shin, H., Song, H., Park, J., Kang, T., *et al.* (2021) The Role of Tumor Necrosis Factor Alpha (TNF- α) in Autoimmune Disease and Current TNF- α Inhibitors in Therapeutics. *International Journal of Molecular Sciences*, **22**, Article No. 2719. <https://doi.org/10.3390/ijms22052719>
- [12] Lu, Z., Yu, W. and Sun, Y. (2021) Multiple Immune Function Impairments in Diabetic Patients and Their Effects on Covid-19. *World Journal of Clinical Cases*, **9**, 6969-6978. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v9.i24.6969>
- [13] Berbudi, A., Rahmadika, N., Tjahjadi, A.I. and Ruslami, R. (2020) Type 2 Diabetes and Its Impact on the Immune System. *Current Diabetes Reviews*, **16**, 442-449. <https://doi.org/10.2174/1573399815666191024085838>
- [14] Tian, Y., Sun, X., Zhu, C., Sun, H., Shi, Y., Liu, T., *et al.* (2020) Treatment of Diabetic Foot Ulcers with Necrotizing Fasciitis in the Lower Leg Using the STAGE Principles: A Report of 9 Cases with a Literature Review. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **20**, 150-157. <https://doi.org/10.1177/1534734620943021>
- [15] 王鉴. 84 例坏死性筋膜炎的临床分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [16] Rahman, S., Rahman, T., Ismail, A.A. and Rashid, A.R.A. (2006) Diabetes-Associated Macrovasculopathy: Pathophysiology and Pathogenesis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, **9**, 767-780. <https://doi.org/10.1111/j.1463-1326.2006.00655.x>
- [17] Mota, R.I., Morgan, S.E. and Bahnson, E.M. (2020) Diabetic Vasculopathy: Macro and Microvascular Injury. *Current Pathobiology Reports*, **8**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s40139-020-00205-x>
- [18] Güley, O., Pati, S. and Bakas, S. (2022) Classification of Infection and Ischemia in Diabetic Foot Ulcers Using VGG Architectures. In: Yap, M.H., Cassidy, B. and Kendrick, C., Eds., *Diabetic Foot Ulcers Grand Challenge*, Springer International Publishing, Berlin, 76-89. https://doi.org/10.1007/978-3-030-94907-5_6
- [19] Wukich, D.K., Crim, B.E., Frykberg, R.G. and Rosario, B.L. (2014) Neuropathy and Poorly Controlled Diabetes Increase the Rate of Surgical Site Infection after Foot and Ankle Surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery*, **96**, 832-839. <https://doi.org/10.2106/jbjs.l.01302>
- [20] Sarani, B., Strong, M., Pascual, J. and Schwab, W.C. (2009) Necrotizing Fasciitis: Current Concepts and Review of the Literature. *Journal of the American College of Surgeons*, **208**, 279-288. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2008.10.032>
- [21] Iacopi, E., Coppelli, A., Goretti, C. and Piaggese, A. (2015) Necrotizing Fasciitis and the Diabetic Foot. *The International Journal of Lower Extremity Wounds*, **14**, 316-327. <https://doi.org/10.1177/1534734615606534>
- [22] Moskowitz, E. and Schroepfel, T. (2018) Necrotizing Fasciitis Following Abdominal Gunshot Wound. *Trauma Surgery & Acute Care Open*, **3**, e000163. <https://doi.org/10.1136/tsaco-2018-000163>
- [23] Wall, D.B., Klein, S.R., Black, S. and de Virgilio, C. (2000) A Simple Model to Help Distinguish Necrotizing Fasciitis from Nonnecrotizing Soft Tissue Infection. *Journal of the American College of Surgeons*, **191**, 227-231. [https://doi.org/10.1016/s1072-7515\(00\)00318-5](https://doi.org/10.1016/s1072-7515(00)00318-5)
- [24] Stevens, D.L., Bisno, A.L., Chambers, H.F., Dellinger, E.P., Goldstein, E.J.C., Gorbach, S.L., *et al.* (2014) Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Skin and Soft Tissue Infections: 2014 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases*, **59**, e10-e52. <https://doi.org/10.1093/cid/ciu296>
- [25] Wu, H., Li, C., Liu, S., Yao, S., Song, Z., Ren, D., *et al.* (2023) Is Neutrophil Lymphocyte Ratio, Platelet Lymphocyte Ratio or Red Blood Cell Distribution Width Associated with Risk of Mortality in Patients with Necrotizing Fasciitis. *Infection and Drug Resistance*, **16**, 3861-3870. <https://doi.org/10.2147/idr.s413126>
- [26] Hodgins, N., Damkat-Thomas, L., Shamsian, N., Yew, P., Lewis, H. and Khan, K. (2015) Analysis of the Increasing Prevalence of Necrotizing Fasciitis Referrals to a Regional Plastic Surgery Unit: A Retrospective Case Series. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*, **68**, 304-311. <https://doi.org/10.1016/j.bjps.2014.11.003>
- [27] Bruls, R.J.M. and Kwee, R.M. (2021) CT in Necrotizing Soft Tissue Infection: Diagnostic Criteria and Comparison with LRINEC Score. *European Radiology*, **31**, 8536-8541. <https://doi.org/10.1007/s00330-021-08005-6>
- [28] Kwee, R.M. and Kwee, T.C. (2021) Diagnostic Performance of MRI and CT in Diagnosing Necrotizing Soft Tissue Infection: A Systematic Review. *Skeletal Radiology*, **51**, 727-736. <https://doi.org/10.1007/s00256-021-03875-9>
- [29] Marks, A., Patel, D., Sundaram, T., Johnson, J. and Gottlieb, M. (2023) Ultrasound for the Diagnosis of Necrotizing Fasciitis: A Systematic Review of the Literature. *The American Journal of Emergency Medicine*, **65**, 31-35. <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2022.12.037>