

糖尿病足的舌象相关高危因素分析及临床预测模型构建

刘 宁¹ 王东军² 孙 璇³ 杨敏敏⁴ 胡晓凯⁴ 田之魁⁴

(1. 南京中医药大学附属医院, 江苏南京 210029; 2. 华北理工大学中医学院, 河北唐山 063200;
3. 天津中医药大学公共卫生与健康科学学院, 天津 301600; 4. 齐鲁医药学院康复医学院, 山东淄博 255300)

摘 要 目的:通过对糖尿病患者的横断面调查研究,探索糖尿病足舌象相关的危险因素,并建立临床适用的列线图,为糖尿病足的中西医临床诊疗提供参考。方法:收集2型糖尿病患者,根据是否并发糖尿病足分为单纯2型糖尿病组和糖尿病足组,最终纳入研究的单纯2型糖尿病组有1416例,糖尿病足组有600例。采集2组患者性别、年龄、体质量指数(BMI)、糖尿病病程、吸烟史等基本信息,舌色、舌形、苔色、苔质等舌象特征信息,并做组间统计学比较。利用横断面研究方法,以糖尿病足为因变量,以患者基本信息、血糖水平、舌色、舌形、苔色、苔质等25个候选预测变量为自变量,应用LASSO回归筛选变量,Logistic回归建模,建立并验证糖尿病足舌象临床预测模型。结果:经卡方检验,2组患者性别、年龄、BMI、糖尿病病程、吸烟史分布比较差异均有统计学意义($P<0.05$),瘀斑舌、淡红舌、淡白舌、淡紫舌、老舌、瘦舌、点刺舌、齿痕舌、歪斜舌、白苔、黄苔、薄苔、剥苔、厚苔分布差异有统计学意义($P<0.05$)。经LASSO回归分析,于上述19个变量中筛选出年龄、糖尿病病程、吸烟史、淡红舌、老舌、瘦舌、歪斜舌、薄苔、白苔、黄苔、剥苔和厚苔12个预测糖尿病足的预测因子,进一步纳入多因素Logistic回归模型,结果表明年龄、糖尿病病程、吸烟史、老舌、瘦舌、歪斜舌、白苔、黄苔、厚苔、薄苔是糖尿病足的风险预测因子,基于这10个有效预测因子构建了糖尿病足患者的风险评估列线图。应用ROC曲线分析在训练集和测试集中预测糖尿病足风险的能力,结果训练集曲线下面积为0.906 9,测试集曲线下面积为0.899 4。结论:经过LASSO回归和Logistic回归筛选变量并建模后分析可知,糖尿病患者患糖尿病足的危险因素为年龄、糖尿病病程、吸烟史、老舌、瘦舌、歪斜舌、白苔、黄苔、厚苔、薄苔。建立的列线图为在2型糖尿病患者中预警糖尿病足提供了新工具,便于医生或患者采取积极干预方式来改善预后,从而获得更好的治疗结果,同时为舌象预警体系的建立奠定基础,利于中医治未病之既病防变理论推广和应用。

关键词 2型糖尿病;糖尿病足;危险因素;舌象;逻辑回归;列线图

基金项目 河北省自然科学基金资助项目(H2023209049);河北省中医药管理局中医药类科学研究课题计划项目(2024355)

糖尿病足是指糖尿病患者由于下肢神经和血管的损害,导致足部感染、溃疡和坏死等严重并发症^[1],是糖尿病最常见也是最危险的慢性并发症之一^[2],表现为糖尿病患者出现的足部溃疡或缺血,可伴有一定程度的下肢神经或血管病变。中医古籍中有类似糖尿病足临床表现的记载,如脱疽、血瘦、手足麻木、痈疽等,其可归属于中医学“脱疽”范畴。

临床预测模型是将数学模型应用于临床中预测研究对象未来发生某种结局可能性的一种研究方法。预测模型通过对多个影响结局的因素进行统计学拟合分析而推断出当前未知事件发生的概率^[3]。糖尿病足防胜于治,中医舌诊可以根据舌质和舌苔的变化来反映糖尿病患者体内津液变化和邪气属性,判断疾病的转化和预后。本研究通过对糖尿病患者的横断面调查研究,主要探索糖尿病足舌象相关危险因素,并建立临床适用的列线图,为及时发现和干预

本病危险因素提供依据,为糖尿病足的中西医临床诊疗提供参考。

1 研究资料

1.1 研究对象 收集2019年4月至2022年10月于天津中医药大学第二附属医院中医外科及内分泌科门诊就诊或病房收治的确诊为2型糖尿病或糖尿病足的患者。

1.2 诊断标准 2型糖尿病诊断标准采用美国糖尿病协会制定的诊疗指南中的诊断标准^[4]:空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L和/或餐后2 h血糖 ≥ 11.1 mmol/L。

糖尿病足诊断标准参考2020年发布的《中国糖尿病足诊治指南》^[5]中的诊断标准:(1)有明确的糖尿病史。(2)出现神经病变现象。患肢皮肤干燥无汗,肢端出现刺痛、麻木、灼痛、感觉减弱或消失,肢端呈袜套样变化,行走时有脚踩棉絮感,10 g尼龙丝检查法或128 Hz音叉阳性结合踝反射、痛觉、温

度觉异常用来辅助检查下肢神经病变。(3)下肢缺血现象。皮肤干燥弹性差营养不良,皮肤色素沉着温度低,肢端动脉搏动降低或消失,可伴有下肢间歇性跛行症状和静息痛,足跟部或跖趾部出现溃疡,脚趾端出现坏疽,部分患者可出现肢体感染。临证可通过望诊来观察皮肤异常、足部畸形,触诊来判断足背动脉搏动减弱或消失,听诊来闻及动脉狭窄处血管杂音,以判断下肢缺血表现。上述诊断标准中(1)为必备条件,同时具备(2)(3)中任意一项,则可诊断为糖尿病足。

1.3 纳入标准 符合2型糖尿病或糖尿病足诊断标准;年龄18~85岁;配合完成问卷调查和舌象采集;签署知情同意书。

1.4 排除标准 伴有糖尿病急性并发症者;患有肿瘤、血液系统疾病等严重疾病者;受饮食、药物或疾病影响无法准确采集舌象者;无法获得完整资料者。

2 研究方法

2.1 资料收集 采集患者年龄、性别、体质量指数(BMI)、吸烟史、糖尿病病程、舌苔、舌质等资料。其中BMI等级分布参考《肥胖症基层诊疗指南(2019年)》^[6]。

患者的基本资料由经过专业培训的2名调查员使用国家重点研发计划项目组编制的《基本信息表》和《中医临床诊断记录表》采集。患者的舌象资料由2名经验丰富的中医专家参照《中医诊断学》^[7]进行背靠背判读,如有不同意见,结果将由第三位专家决定。

2.2 缺失值处理 依据数据类型确认填补缺失值的方法,并进行区间估计和粗略估计。众数插补法和均值插补法被用来插补缺失值。

2.3 统计学方法

2.3.1 数据描述与变量筛选 使用SPSS 26.0和STATA 15.0软件对数据进行统计处理。分类数据以例数(百分比)呈现,组间比较使用Pearson卡方检验或Fisher精确概率检验,所有检验均为双尾检验, $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。将有意义的变量以7:3的比例随机抽样分为训练集和测试集,进行LASSO回归,采用五折交叉验证法筛选糖尿病足变量。

2.3.2 模型的构建和评价 根据筛选出的变量构建Logistic回归模型,计算比值比(odds ratio, OR)及其95%置信区间(95%CI),并采用逐步向后回归在训练集中构建糖尿病足舌象风险预测模型。利用受试者工作特征曲线下面积(area under the curve, AUC),亦即C统计量,来判断区别能力。

3 研究结果

3.1 2组患者一般情况比较 本研究共纳入2016例患者,其中600例诊断为糖尿病足,1416例为单纯2型糖尿病。经卡方检验,单纯2型糖尿病组与糖尿病足组患者年龄、BMI、性别、糖尿病病程、吸烟史方面各层级分布比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。与单纯2型糖尿病患者比较,糖尿病足患者70岁以上、男性、糖尿病病程超过10年、有吸烟史者占比更高。见表1。

表1 单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者一般情况比较

一般情况	单纯2型糖尿病组 (n=1416)	糖尿病足组 (n=600)	χ^2 值	P值
年龄/例(%)			65.201	0.000
18~<40岁	34(2.40)	9(1.50)		
40~<50岁	90(6.36)	26(4.33)		
50~<60岁	329(23.23)	90(15.00)		
60~<70岁	716(50.56)	278(46.33)		
≥70岁	247(17.44)	197(32.83)		
BMI/例(%)			15.433	0.001
<18.5 kg/m ²	18(1.27)	22(3.67)		
18.5~<24.0 kg/m ²	549(38.77)	219(36.50)		
24.0~<28.0 kg/m ²	648(45.76)	258(43.00)		
≥28.0 kg/m ²	201(14.19)	101(16.83)		
性别/例(%)			24.037	0.000
男	664(46.89)	353(58.83)		
女	752(53.11)	247(41.17)		
糖尿病病程/例(%)			186.341	0.000
<10年	942(66.53)	222(37.00)		
10~<20年	420(29.66)	280(46.67)		
≥20年	54(3.81)	98(16.33)		
吸烟史/例(%)			22.174	0.000
无	1034(73.02)	375(62.50)		
有	382(26.98)	225(37.50)		

3.2 2组患者舌色情况比较 经卡方检验,单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者淡红舌、淡白舌、淡紫舌、瘀斑舌分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表2 单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者舌色情况比较

舌色	单纯2型糖尿病组/例(%) (n=1416)	糖尿病足组/例(%) (n=600)	χ^2 值	P值
淡红舌	610(43.08)	113(18.83)	107.706	0.000
淡白舌	105(7.42)	22(3.67)	10.032	0.002
淡紫舌	112(7.91)	31(5.17)	4.811	0.028
瘀斑舌	100(7.06)	67(11.17)	9.345	0.000
舌尖红	349(24.65)	173(28.83)	3.849	0.050
舌边红	189(13.35)	64(10.67)	2.760	0.097

注:根据各类舌色出现频率并结合临床经验选择上述6种舌色进行统计分析,百分比为该种舌色于该组患者中的出现频率;存在同一患者同时出现1种以上舌色的情况。

3.3 2组患者舌形情况比较 经卡方检验,单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者老舌、瘦舌、点刺舌、齿痕舌、歪斜舌分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表3。

表3 单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者舌形情况比较				
舌形	单纯2型糖尿病组/例(%) (n=1416)	糖尿病足组/例(%) (n=600)	χ^2 值	P值
老舌	34 (2.40)	51 (8.50)	38.815	0.000
胖舌	146 (10.31)	59 (9.83)	0.105	0.746
瘦舌	40 (2.82)	114 (19.00)	156.279	0.000
点刺舌	105 (7.42)	85 (14.17)	22.503	0.000
齿痕舌	364 (25.71)	102 (17.00)	17.974	0.000
歪斜舌	6 (0.42)	122 (20.33)	280.943	0.000

注:根据各类舌形出现频率并结合临床经验选择上述6种舌形进行统计分析,百分比为该种舌形于该组患者中的出现频率;存在同一患者同时出现1种以上舌形的情况。

3.4 2组患者苔色情况比较 经卡方检验,单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者白苔、黄苔分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表4 单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者苔色情况比较				
苔色	单纯2型糖尿病组/例(%) (n=1416)	糖尿病足组/例(%) (n=600)	χ^2 值	P值
白苔	880 (62.15)	107 (17.83)	331.166	0.000
黄苔	431 (30.44)	68 (11.33)	82.583	0.000
黑苔	4 (0.28)	2 (0.33)	0.037	0.848

注:根据各类苔色出现频率并结合临床经验选择上述3种苔色进行统计分析,百分比为该种苔色于该组患者中的出现频率。

3.5 2组患者苔质情况比较 经卡方检验,单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者薄苔、剥苔、厚苔分布差异有统计学意义($P<0.05$)。见表5。

表5 单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者苔质情况比较				
苔质	单纯2型糖尿病组/例(%) (n=1416)	糖尿病足组/例(%) (n=600)	χ^2 值	P值
薄苔	726 (51.27)	103 (17.17)	202.453	0.000
剥苔	35 (2.47)	107 (17.83)	151.886	0.000
厚苔	389 (27.47)	77 (12.83)	50.813	0.000
燥苔	25 (1.77)	9 (1.50)	0.179	0.672
糙苔	20 (1.41)	11 (1.83)	0.493	0.483

注:根据各类苔质出现频率并结合临床经验选择上述5种苔质进行统计分析,百分比为该种苔质于该组患者中的出现频率;存在同一患者同时出现1种以上苔质的情况。

3.6 糖尿病足预测因子的筛选与模型的构建和评估

3.6.1 基于LASSO回归的糖尿病足预测因子选择 纳入上述单纯2型糖尿病患者与糖尿病足患者组间分布差异有统计学意义的19个变量,分别为年龄、BMI、性别、糖尿病病程、吸烟史、瘀斑舌、淡红舌、淡白舌、淡紫舌、老舌、瘦舌、点刺舌、齿痕舌、歪斜舌、白苔、黄苔、薄苔、剥苔、厚苔。由于不同变量之间可能存在一定相关性,用LASSO回归分析来挑选出糖尿病足预测因子中最有代表性者。随着惩罚系数Lambda的改变,模型开始包含19项自变量的系数逐渐减小,有些自变量系数最后减小到0。为了找到合适的惩罚系数Lambda,让模型性能稳定并且影响因素尽可能少,采用五折交叉验证法选择误差最小的Lambda=20.703作为最佳值,最终筛选出年龄、糖尿病病程、吸烟史、淡红舌、老舌、瘦舌、歪斜舌、薄苔、白苔、黄苔、剥苔和厚苔12个预测糖尿病足的预测因子。

3.6.2 糖尿病足风险预测模型的构建 将上述LASSO回归筛选出的12个有效风险预测因子进一步纳入多因素Logistic回归模型,采用逐步向后法,最终结果表明年龄、糖尿病病程、吸烟史、老舌、瘦舌、歪斜舌、白苔、黄苔、厚苔、薄苔是糖尿病足的风险预测因子,基于这10个有效预测因子构建糖尿病足患者的风险评估列线图。见图1。

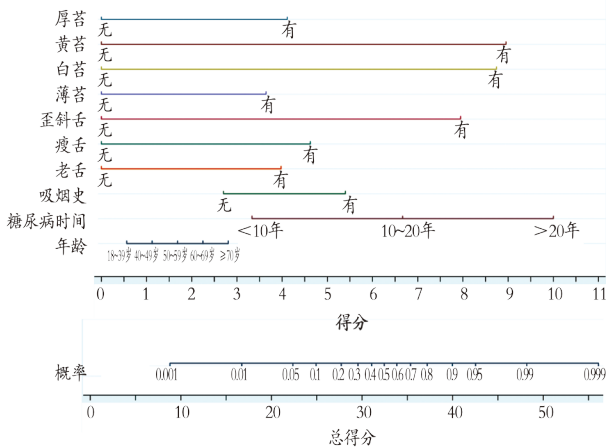


图1 糖尿病足患者的风险评估列线图

3.6.3 糖尿病足患者风险预测模型效能评价与验证 根据训练集建立的糖尿病足风险预测模型,应用ROC曲线分析在训练集和测试集中预测糖尿病足风险的能力。当采用年龄、糖尿病病程、吸烟史、老舌、瘦舌、歪斜舌、白苔、黄苔、厚苔、薄苔10个预测因子构建模型时,训练集曲线下面积为0.906 9(图2),测试集曲线下面积为

0.899 4 (图3),表明该糖尿病足风险模型的预测效能高。

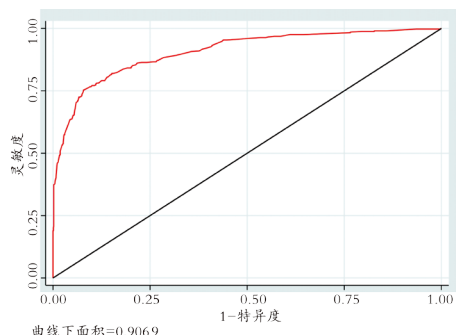


图2 训练集基于10个糖尿病足风险预测因子的ROC曲线

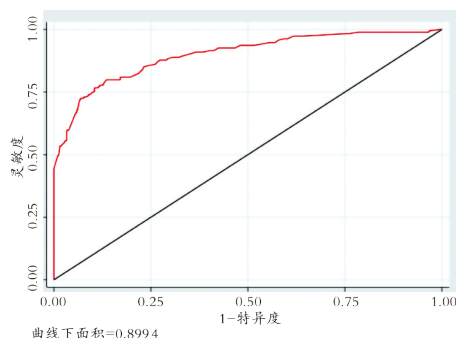


图3 测试集基于10个糖尿病足风险预测因子的ROC曲线

4 讨论

本研究纳入天津中医药大学第二附属医院中医外科及内分泌科2016例2型糖尿病患者,探索糖尿病足的发生及危险因素。在25个变量中确定组间比较有统计学差异的变量,将有意义的19个变量经过LASSO筛选,筛选出12个变量进一步纳入多因素Logistic回归,最终建立的多因素Logistic回归模型可通过年龄分级、糖尿病病程、有无吸烟史以及是否存在老舌、瘦舌、歪斜舌、白苔、黄苔、厚苔、薄苔来预测2型糖尿病患者中糖尿病足风险,同时也为后续机器学习和深度学习提供特征依据。

有研究发现,年龄和糖尿病病程是影响2型糖尿病患者血管病变的因素^[8]。糖尿病病程超过10年的高龄患者,因长时间高血糖、胰岛素抵抗或肥胖症、高血压和高血脂等其他危险因素加快糖尿病患者的动脉粥样硬化进程,原因是高血糖可能会导致血管内皮细胞功能受损^[9]。随着2型糖尿病病程的延长,患者出现动脉粥样硬化的风险也不断上升^[10],这与本研究结果相似,糖尿病病程是糖尿病足的危险因素。

糖尿病足是老年糖尿病患者的重要并发症之一,老年患者占有糖尿病足截肢者的67%,约三

成以上的糖尿病患者最终会发展成糖尿病足^[11]。截肢后的死亡风险较高,3年内为40%,5年内为50%~70%^[12]。本研究结果显示,糖尿病足高龄患者占比较单纯2型糖尿病患者多,特别是年龄超过70岁,糖尿病病程超过10年的男性患者,要警惕患糖尿病足的风险。

香烟燃烧产生的烟雾可通过呼吸等动作进入呼吸系统和消化系统,并最终进入血液循环^[13],随着化学物在体内不断蓄积,最终可引起皮肤的病理损伤^[14]。谢朝云等^[15]探讨了老年糖尿病足的相关因素,结果发现吸烟为糖尿病足溃疡病人创面治疗无效的危险因素之一。另一项回顾性研究探讨了糖尿病足溃疡复发的影响因素,结果发现吸烟是糖尿病足病人溃疡复发的预测因素^[16],同时糖尿病足截肢可能也与吸烟有关^[17]。吸烟可引起血管收缩,造成血流受阻,影响了溃疡创面的愈合^[18]。上述研究结果与本研究结果一致,有吸烟史为糖尿病足的危险因素。

中医学认为,糖尿病足主要由气阴两虚、血行不畅所致。如气虚不能化津,津液停滞而生痰,阴虚津亏,精液化为痰,外邪侵入而致气血运行障碍,导致脉络阻塞、痰瘀互结,久之则足部黑腐溃败,难以愈合而恶化^[19]。辨证论治为中医学的理论核心和诊疗原则,在六经辨证、八纲辨证、脏腑辨证、卫气营血辨证、三焦辨证等辨证论治方法中,四诊是获取患者信息的主要手段。“望诊”在此过程中居首位,而“望诊”中望舌是必不可少的。本研究结果表明,舌象中的老舌、瘦舌、歪斜舌、白苔、黄苔、厚苔、薄苔均为2型糖尿病患者患糖尿病足的危险因素。老舌为舌质纹理粗糙、苍老,多主实证,而糖尿病足为2型糖尿病后期并发症,患者年龄较大,出现老舌的概率变大;瘦舌指舌体比正常瘦小者,多主阴虚火旺,糖尿病足患者多见阴虚津亏;歪斜舌的表现舌体偏向一侧,主因为内风扰动,临床多伴有肢体偏瘫和口眼歪斜,这可能与糖尿病足患者气血不畅导致的痰瘀互结有关。白苔为舌面附着的白色苔状物,主表证、寒证;黄苔为舌苔呈黄色,主热证、里证;厚苔为舌苔分布稠密,舌体不能够直接透过舌苔被看到,主邪气在里;薄苔为舌苔分布稀薄,舌体能够直接透过舌苔被看到,为邪气在表。

综上,基于本研究,考虑临床可在2型糖尿病的诊疗中注意年龄、糖尿病病程、吸烟史、老舌、瘦舌和歪斜舌等指标,有针对性地予以干预,以避免

患者并发糖尿病足,充分体现中医治未病之既病防变理念。本研究也存在一些局限性:首先,本研究为一项横断面研究,因此无法做出任何因果推论;其次,本研究为单中心研究,结果是否可以在其他省或国家进行推广尚不清楚;第三,本研究未包括糖尿病足的一些重要危险因素,如血脂等指标,这可能会对本研究的结果产生潜在影响。下一步课题组拟继续采集2型糖尿病患者资料,以补充数据库,减少偏移;针对舌象和基线的危险因素,开发手机APP和小程序以方便临床医生使用,帮助其及早筛查糖尿病足患者;增加对相关实验室指标的采集,补充和完善模型,以使模型的灵敏度和准确度更高。

参考文献

- [1] 许樟荣.糖尿病足病变诊断和治疗[J].中国糖尿病杂志, 2001, 9 (3): 180.
- [2] ARMSTRONG D G, BOULTON A J M, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. N Engl J Med, 2017, 376 (24): 2367.
- [3] COLLINS G S, REITSMA J B, ALTMAN D G, et al. Transparent reporting of a multivariable prediction model for individual prognosis or diagnosis (TRIPOD): the TRIPOD statement. The TRIPOD Group[J]. Circulation, 2015, 131 (2): 211.
- [4] ASSOCIATION A D. 2. classification and diagnosis of diabetes: Standards of medical care in diabetes-2020[J]. Diabetes Care, 2020, 43 (Suppl 1): S14.
- [5] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会, 国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48 (1): 19.
- [6] 中华医学会, 中华医学会杂志社, 中华医学会全科医学分会, 等. 肥胖症基层诊疗指南(2019年)[J]. 中华全科医师杂志, 2020, 19 (2): 95.
- [7] 吴承玉. 中医诊断学[M]. 上海: 上海科学技术出版社, 2006: 100.
- [8] OYIBO S O, JUDE E B, TARAWNEH I, et al. The effects of ulcer size and site, patient's age, sex and type and duration of diabetes on the outcome of diabetic foot ulcers[J]. Diabet Med, 2001, 18 (2): 133.
- [9] 高凤, 李瑞萍, 庞晓宇. 糖尿病患者下肢血管病变相关危险因素分析及干预措施效果研究[J]. 白求恩医学杂志, 2016, 14 (3): 383.
- [10] GOTTSÄTER A, SZELAG B, BERGLUND G, et al. Changing associations between progressive cardiovascular autonomic neuropathy and carotid atherosclerosis with increasing duration of type 2 diabetes mellitus[J]. J Diabetes Complications, 2005, 19 (4): 212.
- [11] BOULTON A J M. The diabetic foot[J]. Medicine, 2019, 47 (2): 100.
- [12] BEYAZ S, GÜLER Ü Ö, BAĞIR G Ş. Factors affecting lifespan following below-knee amputation in diabetic patients[J]. Acta Orthop Traumatol Turc, 2017, 51 (5): 393.
- [13] 陈玮端, 唐福萍. 吸烟对糖尿病外伤患者伤口愈合的影响[J]. 齐鲁护理杂志, 2014, 20 (10): 82.
- [14] 宋美毅, 高占红, 宁晓辉, 等. 吸烟对慢性伤口愈合影响的研究进展[J]. 全科护理, 2020, 18 (13): 1555.
- [15] 谢朝云, 陈应强, 熊永发, 等. 老年糖尿病足溃疡患者创面治疗无效的相关因素[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39 (2): 279.
- [16] 麦梨芳, 李永洁, 张利峰, 等. 首发糖尿病足患者5年再发溃疡情况及相关因素分析[J]. 护理学杂志, 2016, 31 (11): 18.
- [17] 肖婷, 许樟荣. 糖尿病足患者截肢的相关危险因素[J]. 国际内分泌代谢杂志, 2010, 30 (3): 183.
- [18] 汪涛, 赵珺, 梅家才, 等. WiFi分级用于预测糖尿病足合并周围血管病变病人下肢血管再通后伤口愈合效果研究[J]. 中国实用外科杂志, 2016, 36 (12): 1293.
- [19] 杨万凤, 谢薇, 田恬, 等. 糖尿病足溃疡中医外治法研究进展[J]. 中西医结合护理(中英文), 2018, 4 (9): 94.

第一作者: 刘宁(1981—), 女, 医学硕士, 副主任中医师, 中医内科学专业。

通讯作者: 田之魁, 医学博士, 讲师。tianzhi kui678@163.com

修回日期: 2024-01-08

编辑: 吴宁

中医药学是打开中华文明宝库的钥匙