



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.010

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.07.010>

· 论著 ·

# 葡萄糖目标范围内时间与 2 型糖尿病创面愈合的相关性研究

胡炎森 郭超 汪茂玉 陈向芳

**[摘要]** **目的** 观察并分析葡萄糖目标范围内时间(TIR)与 2 型糖尿病(T2DM)创面愈合的相关性。**方法** 选取 T2DM 合并创面患者 315 例,根据是否存在创面难愈,将其分为创面难愈组(90 例)和非创面难愈组(225 例)。使用倾向性评分匹配法(PSM)将匹配成功的 40 对患者分为非创面难愈 PSM 组(40 例)和创面难愈 PSM 组(40 例)。收集所有患者一般临床资料及实验室检查结果并分组进行比较。采用 *logistic* 回归分析评价 TIR 和糖尿病创面难愈的关系;采用 *Spearman* 相关分析评估双变量间的相关性。**结果** PSM 前,创面难愈组年龄、糖尿病病程、糖化血红蛋白(HbA1c)、血肌酐(Scr)、中性粒细胞计数、创面面积、血糖平均值及标准差、葡萄糖高于目标范围内时间(TAR)、踝关节以下创面、动脉粥样硬化(AS)及抗 PLT 药物史患者比例均高于非创面难愈组,葡萄糖目标范围内时间(TIR)及白蛋白水平均低于非创面难愈组;PSM 后,创面难愈组患者血糖标准差、TAR 均高于非创面难愈组,TIR 低于非创面难愈组( $P < 0.05$ )。PSM 前,两组不同 TIR 水平(血糖控制差、血糖控制未达标及血糖控制达标)患者比例比较差异有统计学意义( $P < 0.001$ ),随着 TIR 水平升高,创面难愈的发病率逐渐降低。*Spearman* 相关分析结果显示,TIR 水平与创面难愈发病风险呈负相关( $P < 0.001$ ),*logistic* 回归校正混杂因素后结果显示,TIR 每增加 10%,创面难愈发病风险降低 39.5% ( $P < 0.001$ )。PSM 后两组不同 TIR 水平患者比例比较差异有统计学意义( $P = 0.006$ ),随着 TIR 水平升高,创面难愈的发病率逐渐下降。*Spearman* 相关分析结果显示,TIR 水平与创面难愈发病风险呈负相关( $P < 0.05$ ),*logistic* 回归校正混杂因素后结果显示,TIR 每增加 10%,创面难愈风险降低 18.6% ( $P < 0.05$ )。**结论** TIR 水平与 T2DM 创面难愈发病风险呈负相关,TIR 可能是评估 T2DM 创面难愈发生风险的重要指标之一。

**[关键词]** 葡萄糖目标范围内时间; 2 型糖尿病; 创面愈合; 倾向性评分匹配

**[中图分类号]** R587.2

**[文献标识码]** A

**Relationship between time in range and wound healing in type 2 diabetes mellitus** Hu Yansen, Guo Chao, Wang Maoyu, Chen Xiangfang. Department of Endocrinology, Changzheng Hospital, Second Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200003, China

**[Abstract]** **Objective** To observe and analyze the relationship between time in range(TIR) and wound healing in type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 315 patients with T2DM complicated with wounds were selected. According to the presence or absence of refractory wound healing, all patients were divided into refractory wound healing group(90 cases) and non-refractory wound healing group(225 cases). The 40 pairs of patients who were successfully matched were divided into non-wound refractory PSM group (40 cases) and wound refractory PSM group (40 cases) using propensity score matching(PSM). The general clinical data and laboratory examination results of all patients were collected and compared between groups. *Logistic* regression analysis was used to evaluate the relationship between TIR and diabetic wound refractory healing. *Spearman* correlation analysis was used to assess the correlation between the two variables. **Results** Before PSM, the age, diabetes mellitus disease duration, glycosylated hemoglobin A1c(HbA1c), serum creatinine(Scr), neutrophil count, wound area, mean blood glucose, standard deviation, time above range(TAR), proportion of wounds below the ankle joint, proportion of atherosclerosis(AS), and proportion of patients with a history of antiplatelet drugs in wound refractory group were higher than those in non-wound refractory group, while time in range(TIR) and albumin levels were lower than those in non-wound refractory group. After PSM, the standard deviation of blood glucose

基金项目:国家重点研发计划(2018YFC1314102)

作者单位:200003 上海,海军军医大学第二附属医院 上海长征医院内分泌科

通讯作者:陈向芳,E-mail:cx3918@163.com

and TAR of patients in wound refractory group were higher than those in non-wound refractory group, and TIR was lower than that in non-wound refractory group ( $P < 0.05$ ). Before PSM, there were statistically significant differences in the constituent ratios of patients with different TIR levels (poor blood glucose control, unsatisfactory blood glucose control and qualified blood glucose control) between the two groups ( $P < 0.001$ ). With the increase of TIR level, the incidence of refractory wound healing increased gradually. *Spearman* correlation analysis showed that TIR level was negatively correlated with the risk of refractory wound healing ( $P < 0.001$ ). After adjusting for confounding factors by *logistic* regression, for every 10% increase in TIR, the risk of refractory wound healing decreased by 39.5% ( $P < 0.001$ ). There was significant difference in the proportion of patients with different TIR levels between the two groups after PSM ( $P = 0.006$ ). The incidence of refractory wound healing of patients healing group decreased gradually. *Spearman* correlation analysis showed that TIR level was negatively correlated with the risk of refractory wound healing ( $P < 0.05$ ). After adjusting the confounding factors by *logistic* regression, for every 10% increase in TIR, the risk of refractory wound healing decreased by 18.6% ( $P < 0.05$ ).

**Conclusion** TIR level is negatively correlated with the risk of refractory wound healing in patients with T2DM. TIR may be one of the important indicators to evaluate the risk of refractory wound healing in patients with T2DM.

**[Key words]** Time in range; Type 2 diabetes mellitus; Wound healing; Propensity score matching

我国糖尿病患病率为 11.2%<sup>[1]</sup>, 约 20% 的糖尿病患者存在慢性难愈性创面<sup>[2]</sup>。研究表明糖化血红蛋白 (HbA1c) 与创面愈合显著相关<sup>[3]</sup>, 其是公认的评价血糖控制的“金标准”, 但也存在一些局限性, 如不能反应血糖波动, 且易受贫血、妊娠、血红蛋白水平等因素的影响<sup>[4]</sup>。近年来随着动态血糖监测 (CGM) 技术的发展, 可通过传感器测量组织间液血糖水平, 进而评估患者血糖波动情况。研究表明, 住院期间短期使用 CGM 技术有利于血糖快速控制, 提高血糖达标率<sup>[5]</sup>。葡萄糖在目标范围内时间 (TIR)、葡萄糖低于目标范围时间 (TBR) 和葡萄糖高于目标范围时间 (TAR) 是 CGM 的重要指标, 2020 年被正式纳入血糖管理<sup>[6]</sup>。目前已有研究表明, TIR 水平与糖尿病慢性并发症密切相关<sup>[7-10]</sup>, 但尚缺乏 TIR 与创面愈合的相关性研究。倾向性评分匹配 (PSM) 是一种可消除观察性研究中组间混杂因素的统计学方法, 在实践中已被广泛应用于非随机对照数据的比较研究中。基于此点, 本研究采用 PSM 法, 旨在探讨 TIR 与 2 型糖尿病 (T2DM) 创面愈合的相关性, 以期为糖尿病创面难愈的防治提供临床依据。

## 对象与方法

1. 对象: 回顾性纳入 2016 年 1 月 ~ 2023 年 2 月我院收治的 T2DM 合并创面患者 315 例, 其中男 199 例、女 116 例, 年龄 27 ~ 80 岁, 平均年龄 ( $59.50 \pm 11.63$ ) 岁。根据是否存在创面难愈, 将所有患者分为创面难愈组 (经积极治疗 1 个月后, 创面仍未愈合或无愈合倾向<sup>[11]</sup>) 90 例和非创面难愈组 (经积极治疗后, 创面 1 个月内愈合) 225 例。再采用 PSM, 以是否出现 T2DM 创面难愈为因变量, 各协变量为自变量, 采用 1:1 最近邻居匹配法进行匹配, 最终卡钳值取 0.02, 以创面难

愈组为基准组进行匹配后共 40 对匹配成功, 将其分为非创面难愈 PSM 组和创面难愈 PSM 组, 每组各 40 例。纳入标准: (1) 18 岁  $\leq$  年龄  $\leq$  80 岁; (2) 均符合 WHO 1999 糖尿病诊断标准中 T2DM 的诊断标准<sup>[12]</sup>, 入院前 3 个月内使用稳定的降糖方案; (3) 合并皮肤创面、外伤性创面、糖尿病足创面; (4) 有 3 天 CGM 数据。排除标准: (1) 合并糖尿病急性并发症、急慢性严重感染; (2) 合并严重心肝肺功能疾病、恶性肿瘤、精神疾病; (3) 妊娠或哺乳期; (4) 合并凝血功能异常等血液系统疾病; (5) 合并活动性湿疹、银屑病等影响创面愈合的皮肤病; (6) 合并影响血糖的其他疾病或服用甲状腺激素、糖皮质激素、生长激素等影响血糖的药物; (7) 临床病历资料不全。本研究已通过我院伦理委员会审核批准, 所有患者均知情同意。

2. 方法: 收集所有患者的一般临床资料 [性别、年龄、糖尿病病程、BMI、血压、创面部位、创面面积、吸烟史、饮酒史、高血压病病史、抗 PLT 药物使用史、合并糖尿病肾脏疾病 (DKD)、糖尿病视网膜病变 (DR)、糖尿病周围神经病变 (DPN) 及动脉粥样硬化 (AS) 情况] 及实验室检查指标 [直接胆红素 (DBIL)、间接胆红素 (IBIL)、白蛋白、ALT、AST、尿酸 (UA)、血肌酐 (SCr)、尿微量白蛋白/肌酐 (UACR)、总胆固醇 (TC)、甘油三酯 (TG)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT)、中性粒细胞计数、淋巴细胞计数、单核细胞计数、血红蛋白、PLT 计数、超敏 C 反应蛋白 (CRP)、HbA1c]。每例患者入院后均采用 CGM 系统连续监测 3 天血糖, 并计算 TIR (葡萄糖 3.9 ~ 10.0 mmol/L)、TBR (葡萄糖  $< 3.9$  mmol/L)、TAR (葡萄糖  $> 10.0$  mmol/L)、血糖平均值及标准差。TIR  $\leq 40\%$  定义为血糖控制差,  $40\% < \text{TIR} \leq 70\%$  定义

为血糖控制未达标, TIR >70% 定义为血糖控制达标。

3. 统计学处理:应用 SPSS 26.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用  $t$  检验; 不符合正态分布的计量资料以  $M(P_{25}, P_{75})$  表示, 组间比较采用秩和检验; 计数资料以例数和百分比表示, 组间比较采用  $\chi^2$  检验。采用 *logistic* 回归分析评价 TIR 和糖尿病创面难愈的关系; 采用 *Spearman* 相关分析评估双变量间的相关性。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

结 果

1. PSM 前后两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较:PSM 前, 创面难愈组年龄、糖尿病病程、HbA1c、SCr、中性粒细胞计数、创面面积、血糖平均值及标准差、TAR、踝关节以下创面比例、AS 及抗 PLT 药物使用史患者比例均高于非创面难愈组, TIR 及白蛋

白水平均低于非创面难愈组 ( $P < 0.05$ ), 两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 1。PSM 后两组间协变量的均衡性良好 ( $P > 0.05$ )。创面难愈组患者血糖标准差、TAR 均高于非创面难愈 PSM 组, TIR 低于非创面难愈 PSM 组 ( $P < 0.05$ ), 两组患者其余指标比较差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 2。

2. PSM 前后两组患者不同 TIR 水平创面难愈发病率比较:PSM 前, 两组不同 TIR 水平患者比例比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 100.338, P < 0.001$ ), 随着 TIR 水平升高, 创面难愈发病率逐渐下降。*Spearman* 相关分析结果示, TIR 水平与创面难愈风险呈负相关 ( $r_s = -0.529, P < 0.001$ )。PSM 后, 两组不同 TIR 水平患者比例比较差异有统计学意义 ( $\chi^2 = 7.682, P = 0.006$ ), 随着 TIR 水平升高, 创面难愈发病率仍逐渐下降。*Spearman* 相关分析结果示, PSM TIR 水平与创面难愈发病风险呈负相关 ( $r_s = -0.285, P < 0.05$ )。见表 3。

表 1 PSM 前两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较 [ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (年, $\bar{x} \pm s$ )	糖尿病病程 (年)	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	血压 (mmHg)		吸烟史 [例, (%) ]
						收缩压	舒张压	
非创面难愈组	225	136/89	57.60 $\pm$ 12.05	8(5, 11)	24.58 $\pm$ 3.14	118(112, 128)	76(68, 84)	86(38.22)
创面难愈组	90	63/27	64.27 $\pm$ 8.92	14(9, 18)	24.83 $\pm$ 3.20	120(106, 130)	78(68, 78)	40(44.44)
$t/Z/\chi^2$ 值		2.523	-5.390	-7.123	-0.636	-0.601	-0.849	1.037
$P$ 值		0.112	<0.001	<0.001	0.525	0.548	0.396	0.309

组别	例数	高血压病 [例, (%) ]	饮酒史 [例, (%) ]	DBIL ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	IBIL ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	白蛋白 ( $\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	ALT ( $\text{U}/\text{L}$ )	AST ( $\text{U}/\text{L}$ )
非创面难愈组	225	137(60.89)	74(32.89)	1.90(1.20, 2.40)	9.70(6.80, 12.35)	39.16 $\pm$ 4.85	19(14, 26)	19(16, 25)
创面难愈组	90	62(68.89)	36(40.00)	1.90(1.38, 2.20)	8.80(7.38, 10.95)	37.23 $\pm$ 4.28	20(15, 27)	19(15, 24)
$t/Z/\chi^2$ 值		1.768	1.430	-0.317	-1.420	3.299	-0.679	-0.256
$P$ 值		0.184	0.232	0.751	0.156	0.001	0.497	0.798

组别	例数	UA ( $\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	SCr ( $\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	TC ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	TG ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	HDL-C ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	LDL-C ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	PT ( $\text{s}, \bar{x} \pm s$ )
非创面难愈组	225	356.22 $\pm$ 89.11	74.20 $\pm$ 23.92	4.52 $\pm$ 1.18	1.76(1.27, 2.24)	0.92(0.74, 1.13)	2.68 $\pm$ 0.86	13.08 $\pm$ 1.15
创面难愈组	90	358.52 $\pm$ 112.72	81.54 $\pm$ 25.26	4.58 $\pm$ 1.12	1.66(1.09, 2.29)	0.95(0.79, 1.13)	2.84 $\pm$ 0.74	13.23 $\pm$ 0.96
$t/Z/\chi^2$ 值		-0.173	-2.422	-0.425	-1.011	-1.214	-1.521	-1.066
$P$ 值		0.863	0.016	0.671	0.312	0.225	0.129	0.287

组别	例数	APTT ( $\text{s}, \bar{x} \pm s$ )	TT ( $\text{s}, \bar{x} \pm s$ )	UACR ( $\text{mg}/\text{g}$ )	中性粒细胞计数 ( $10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	淋巴细胞计数 ( $10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	单核细胞计数 ( $10^9/\text{L}$ )	血红蛋白 ( $\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )
非创面难愈组	225	38.23 $\pm$ 4.98	17.52 $\pm$ 1.58	28(11, 112)	3.70 $\pm$ 1.55	2.12 $\pm$ 0.61	0.53(0.39, 0.65)	127.01 $\pm$ 17.63
创面难愈组	90	38.67 $\pm$ 4.88	17.53 $\pm$ 1.51	24(14, 144)	4.37 $\pm$ 2.30	1.97 $\pm$ 0.69	0.49(0.40, 0.69)	125.87 $\pm$ 18.55
$t/Z/\chi^2$ 值		-0.714	-0.081	-0.802	-2.985	1.899	-0.353	0.514
$P$ 值		0.476	0.935	0.423	0.003	0.059	0.724	0.608

组别	例数	PLT 计数 ( $10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	CRP ( $\text{mg}/\text{L}$ )	创面面积 ( $\text{cm}^2$ )	踝关节以下创面 [例, (%) ]	AS [例, (%) ]	抗 PLT 药物使用史 [例, (%) ]	DKD [例, (%) ]
非创面难愈组	225	239.92 $\pm$ 67.92	2.62(1.41, 4.81)	10(5, 12)	37(16.44)	128(56.89)	82(36.44)	106(47.11)
创面难愈组	90	232.59 $\pm$ 82.94	2.26(1.29, 6.91)	10(8, 15)	51(56.67)	75(83.33)	71(78.89)	48(53.33)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.811	-0.861	-2.256	51.661	19.620	46.363	0.966
$P$ 值		0.418	0.389	0.024	<0.001	<0.001	<0.001	0.381

组别	例数	DR [例, (%) ]	DPN [例, (%) ]	HbA1c (% , $\bar{x} \pm s$ )	血糖平均值 ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	血糖标准差 ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	TAR	TIR	TBR
非创面难愈组	225	52(23.11)	151(67.11)	8.11 $\pm$ 1.02	9.11 $\pm$ 1.62	2.09 $\pm$ 0.62	26(16, 44)	74(56, 84)	0(0, 0)
创面难愈组	90	24(26.67)	69(76.67)	9.45 $\pm$ 1.94	11.35 $\pm$ 3.17	3.21 $\pm$ 0.91	71(46, 88)	30(12, 54)	0(0, 0)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.444	2.787	-6.230	-6.373	-10.737	-9.046	-9.047	-0.785
$P$ 值		0.505	0.095	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.433

表 2 PSM 后两组患者一般临床资料及实验室检查指标比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (年, $\bar{x} \pm s$ )	糖尿病病程 (年)	BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2, \bar{x} \pm s$ )	血压(mmHg)		吸烟史 [例, (%) ]
						收缩压	舒张压	
非创面难愈 PSM 组	40	25/15	64.35 $\pm$ 11.46	10(7, 15)	24.65 $\pm$ 3.18	118(108, 129)	76(70, 81)	14(35.00)
创面难愈 PSM 组	40	26/14	62.73 $\pm$ 8.92	11(8, 15)	24.72 $\pm$ 3.00	114(106, 125)	78(68, 78)	13(32.50)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.054	0.708	-0.658	-0.113	-0.897	-0.464	0.056
$P$ 值		0.816	0.481	0.511	0.910	0.370	0.643	0.813

组别	例数	高血压 [例, (%) ]	饮酒史 [例, (%) ]	DBIL ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	IBIL ( $\mu\text{mol}/\text{L}$ )	白蛋白 ( $\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	ALT ( $\text{U}/\text{L}$ )	AST ( $\text{U}/\text{L}$ )
非创面难愈 PSM 组	40	27(67.50)	13(32.50)	1.95(1.23, 2.30)	8.50(6.08, 11.85)	38.08 $\pm$ 5.16	16(14, 23)	18(14, 24)
创面难愈 PSM 组	40	26(65.00)	11(27.50)	1.90(1.43, 2.38)	9.05(6.78, 10.68)	37.43 $\pm$ 4.30	20(15, 28)	19(15, 24)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.056	0.238	-0.178	-0.351	0.617	-1.518	-0.713
$P$ 值		0.813	0.626	0.859	0.725	0.539	0.129	0.476

组别	例数	UA ( $\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	SCr ( $\mu\text{mol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	TC ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	TG ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	HDL-C ( $\text{mmol}/\text{L}$ )	LDL-C ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	PT ( $\text{s}, \bar{x} \pm s$ )
非创面难愈 PSM 组	40	387.95 $\pm$ 92.05	86.48 $\pm$ 40.07	4.63 $\pm$ 1.09	1.66(1.22, 2.37)	0.98(0.68, 1.31)	2.81 $\pm$ 1.12	13.08 $\pm$ 1.12
创面难愈 PSM 组	40	384.65 $\pm$ 113.42	85.63 $\pm$ 26.98	4.54 $\pm$ 0.97	1.90(1.56, 2.44)	0.92(0.80, 1.12)	2.80 $\pm$ 0.67	13.04 $\pm$ 1.01
$t/Z/\chi^2$ 值		0.143	0.111	0.410	-1.261	-0.178	0.045	0.158
$P$ 值		0.887	0.912	0.683	0.207	0.859	0.964	0.875

组别	例数	APTT ( $\text{s}, \bar{x} \pm s$ )	TT ( $\text{s}, \bar{x} \pm s$ )	UACR ( $\text{mg}/\text{g}$ )	中性粒细胞 ( $10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	淋巴细胞 ( $10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	单核细胞 ( $10^9/\text{L}$ )	血红蛋白 ( $\text{g}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )
非创面难愈 PSM 组	40	38.41 $\pm$ 4.65	17.53 $\pm$ 1.72	27(14, 141)	4.05 $\pm$ 1.67	2.09 $\pm$ 0.71	0.62(0.42, 0.75)	129.20 $\pm$ 20.03
创面难愈 PSM 组	40	37.90 $\pm$ 5.61	17.38 $\pm$ 1.52	23(14, 132)	4.15 $\pm$ 2.08	1.97 $\pm$ 0.78	0.53(0.43, 0.74)	124.30 $\pm$ 22.49
$t/Z/\chi^2$ 值		0.438	0.420	-0.501	-0.247	0.715	-0.457	1.029
$P$ 值		0.662	0.676	0.617	0.806	0.477	0.647	0.307

组别	例数	PLT 计数 ( $10^9/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	CRP ( $\text{mg}/\text{L}$ )	创面面积 ( $\text{cm}^2$ )	踝关节以下创面 [例, (%) ]	AS [例, (%) ]	抗 PLT 药物使用 史[例, (%) ]	DKD [例, (%) ]
非创面难愈 PSM 组	40	220.85 $\pm$ 86.54	2.90(1.11, 6.03)	10(6, 14)	21(25.50)	32(80.00)	29(72.50)	19(47.50)
创面难愈 PSM 组	40	222.35 $\pm$ 84.62	2.38(1.19, 9.60)	11(8, 16)	16(40.00)	31(77.50)	29(72.50)	20(50.00)
$t/Z/\chi^2$ 值		-0.078	-0.053	-1.413	1.257	1.075	<0.001	0.050
$P$ 值		0.938	0.958	0.158	0.262	0.785	1.000	0.823

组别	例数	DR [例, (%) ]	DPN [例, (%) ]	HbA1c (%, $\bar{x} \pm s$ )	血糖平均值 ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	血糖标准差 ( $\text{mmol}/\text{L}, \bar{x} \pm s$ )	TAR	TIR	TBR
非创面难愈 PSM 组	40	8(20.00)	29(72.50)	8.69 $\pm$ 1.42	9.61 $\pm$ 2.11	2.13 $\pm$ 0.65	35(14, 59)	65(40, 86)	0(0, 0)
创面难愈 PSM 组	40	9(22.50)	31(77.50)	8.68 $\pm$ 1.67	10.43 $\pm$ 2.76	2.89 $\pm$ 0.75	61(30, 80)	39(19, 69)	0(0, 0)
$t/Z/\chi^2$ 值		0.075	0.267	0.036	-1.480	-4.898	-2.474	-2.449	-1.754
$P$ 值		0.785	0.606	0.971	0.143	<0.001	0.013	0.014	0.079

表 3 PSM 前后两组患者不同 TIR 水平创面难愈发病率比较[例, %]

组别	例数	不同 TIR 水平		
		血糖控制差	血糖控制未达标	血糖控制达标
非创面难愈组	225	23(29.11)	76(76.00)	126(92.65)
创面难愈组	90	56(70.89)	24(24.00)	10(7.35)
非创面难愈 PSM 组	40	10(32.26)	12(52.17)	18(69.23)
创面难愈 PSM 组	40	21(67.74)	11(47.83)	8(30.77)

3. PSM 前后 T2DM 患者水平与创面难愈的相关性分析:PSM 前,单因素 *logistic* 回归分析结果显示,TIR 水平是创面愈合的保护因素( $OR=0.583, P<0.001$ )。校正了年龄、病程、创面部位、创面面积和合并动脉粥样硬化等混杂因素后,TIR 水平仍与创面难愈相关,TIR 每增加 10%,则创面难愈发病风险降低 39.5% ( $OR=0.605, P<0.001$ )。PSM 后,单因素 *logistic* 回

归分析结果显示,TIR 水平是创面愈合的保护因素( $OR=0.817, P<0.05$ )。校正了年龄、病程、创面部位、创面面积和合并动脉粥样硬化等混杂因素后,TIR 水平仍与创面难愈相关,TIR 每增加 10%,创面难愈发病风险降低 18.6% ( $OR=0.814, P<0.05$ )。见表 4。

表 4 PSM 前后 T2DM 患者创面难愈的 *logistic* 回归分析结果

因素	PSM 前			PSM 后		
	校正后 $OR$ 值	95% $CI$	$P$ 值	校正后 $OR$ 值	95% $CI$	$P$ 值
TIR	0.605	(0.525 ~ 0.697)	<0.001	0.814	(0.687 ~ 0.966)	0.018
年龄	1.030	(0.994 ~ 1.067)	0.101	0.999	(0.950 ~ 1.051)	0.976
病程	1.164	(1.084 ~ 1.243)	<0.001	1.041	(0.946 ~ 1.145)	0.415
创面部位	3.946	(1.902 ~ 8.188)	<0.001	0.645	(0.249 ~ 1.670)	0.366
创面面积	1.052	(0.984 ~ 1.124)	0.136	1.073	(0.970 ~ 1.188)	0.171
合并动脉粥样硬化	1.165	(0.493 ~ 2.754)	0.728	0.696	(0.197 ~ 2.462)	0.574

## 讨 论

血糖控制是糖尿病治疗的核心<sup>[13]</sup>。研究表明 HbA1c 及其变异性是糖尿病创面愈合的预测指标<sup>[3]</sup>。Dutta 等<sup>[14]</sup>研究以随访 12 周后糖尿病溃疡是否愈合为结局变量,分为愈合组和非愈合组,非愈合组 HbA1c 第 4、12 周分别为 8.9% 和 7.6%,愈合组分别为 7.7% 和 6.8%,差异均具有统计学意义。Xiang 等<sup>[15]</sup>研究发现,在糖尿病创面治疗期间将 HbA1c 控制在 7.0% ~ 8.0% 有助于促进创面愈合。Ketan 等<sup>[16]</sup>研究发现,低 HbA1c 变异性组中创面愈合的平均时间为 78.0 天,而在高变异性组中为 126.9 天。本研究发现,创面难愈组 HbA1c 水平显著高于非创面难愈组,与既往研究结果一致。然而随着 HbA1c 的广泛应用,也逐渐暴露出局限性,其水平易受贫血、妊娠、年龄等多种因素影响<sup>[4]</sup>,且不能反应血糖波动。为进一步全面掌握糖尿病患者的血糖波动情况,TIR 应运而生,国际共识推荐糖尿病患者的 TIR 控制目标为 >70%<sup>[17]</sup>。

Beck 等<sup>[18]</sup>研究发现,TIR 每降低 10%,糖尿病视网膜病变的发生风险增加 64%,微量蛋白尿的发生风险则增加 40%。Li 等<sup>[19]</sup>研究发现,TIR 水平越高,周围神经的传导速度越快,动作电位幅度越大。Li 等<sup>[20]</sup>研究发现,与 TIR ≥ 70% 相比,TIR < 70% 的糖尿病足患者再次截肢率更高,且在经 PSM 处理后,TIR ≥ 70% 组的创面愈合率为 72.8%,而 TIR < 70% 组则为 48.7%,差异具有统计学意义。这提示 TIR 与糖尿病慢性并发症显著相关。

本研究以创面愈合为切入点,分析 TIR 与 T2DM 创面愈合的相关性。根据 TIR 是否达标,将患者分为 TIR ≤ 40%、40% < TIR ≤ 70% 和 TIR > 70% 三个水平,探究 TIR 水平与创面愈合的相关性,结果表明随着 TIR 水平的升高,创面难愈的发病率逐渐降低;Logistic 回归分析结果显示,TIR 每增加 10%,创面难愈风险降低 39.5%。经 PSM 处理后,共 40 对匹配成功,匹配后 TIR 水平与创面难愈发病风险仍呈负相关,TIR 每增加 10%,糖尿病创面难愈风险降低 18.6%,这与既往研究结果一致<sup>[20]</sup>。这些研究结果提示低 TIR 水平是糖尿病创面难愈的危险因素,TIR 可能是评估创面愈合的重要指标之一。随着 TIR 的广泛应用,提示临床医师在关注基线血糖的同时,还要关注血糖的波动,对于特定的个体要选择适合的降糖方案,既能降低基线血糖值,又能减少血糖波动,对糖尿病患者创面的愈合有临床获益。

本研究仍存在一定的局限性:(1)为单中心、样本少的回顾性研究,结论还需多中心、大样本的前瞻性研

究来证实;(2)患者仅接受了 3 天的 CGM 监测,不能代表整体的血糖控制情况;(3)PSM 是一个事后随机化的方式,使数据达到“接近随机分配”的效果,但其仅校正已测量的混杂因素,对未知和未测量的混杂因素无法校正。

综上,TIR 与 T2DM 创面愈合显著相关,且 TIR 水平与 T2DM 创面难愈发病风险呈负相关,TIR 可作为评估 T2DM 创面难愈发生风险的重要指标之一。

## 参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. BMJ, 2020, 369: m997.
- [2] Patel S, Srivastava S, Singh MR, et al. Mechanistic insight into diabetic wounds: Pathogenesis, molecular targets and treatment strategies to pace wound healing [J]. Biomed Pharmacother, 2019, 112: 108615.
- [3] Moore KJ, Dunn EC, Marcus EN, et al. Glycaemic indices and haemoglobin A1c as predictors for non-healing ulcers [J]. J Wound Care, 2018, 27 (Sup4): S6-S11.
- [4] Nielsen LR, Ekblom P, Damm P, et al. HbA1c levels are significantly lower in early and late pregnancy [J]. Diabetes care, 2004, 27 (5): 1200-1201.
- [5] 缪从庆, 赵越, 杜鹏, 等. 持续胰岛素皮下注射与扫描式葡萄糖监测系统短期联合应用对 2 型糖尿病患者血糖管理的影响 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (8): 560-561.
- [6] Goyal A, Gupta Y, Singla R, et al. American Diabetes Association "Standards of Medical Care-2020 for Gestational Diabetes Mellitus": A Critical Appraisal [J]. Diabetes Ther, 2020, 11 (8): 1639-1644.
- [7] Yang J, Yang X, Zhao D, et al. Association of time in range, as assessed by continuous glucose monitoring, with painful diabetic polyneuropathy [J]. J Diabetes Investig, 2021, 12 (5): 828-836.
- [8] Lu J, Ma X, Zhou J, et al. Association of Time in Range, as Assessed by Continuous Glucose Monitoring, With Diabetic Retinopathy in Type 2 Diabetes [J]. Diabetes care, 2018, 41 (11): 2370-2376.
- [9] 方旭光, 邵小娟, 马卫国, 等. 葡萄糖在目标范围内时间与糖尿病足的相关性研究 [J]. 中华糖尿病杂志, 2022, 14 (7): 650-655.
- [10] 迟海燕, 杨亚超, 宋明强. 2 型糖尿病患者勃起功能障碍与葡萄糖在目标范围内时间的关系 [J]. 中国医药, 2022, 17 (8): 1172-1175.
- [11] Clinton A, Carter T. Chronic Wound Biofilms: Pathogenesis and Potential Therapies [J]. Lab Med, 2015, 46 (4): 277-284.
- [12] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation [J]. Diabet Med, 1998, 15 (7): 539-553.
- [13] 刘烨, 王海宁. 2021 年 ADA/EASD《糖尿病缓解专家共识》与《2022 年 ADA 糖尿病指南: 2 型糖尿病的预防和治疗中肥胖与体重管理》解读-糖尿病缓解的定义与治疗策略 [J]. 临床内科杂志, 2022, 39 (5): 299-302.
- [14] Dutta A, Bhansali A, Rastogi A. Early and Intensive Glycemic Control for Diabetic Foot Ulcer Healing: A Prospective Observational Nested Cohort Study [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2021 Jul 19: 15347346211033458.
- [15] Xiang J, Wang S, He Y, et al. Reasonable Glycemic Control Would Help Wound Healing During the Treatment of Diabetic Foot Ulcers [J]. Diabetes Ther, 2019, 10 (1): 95-105.
- [16] Dhatriya KK, Li Ping Wah-Pun Sin E, Cheng JOS, et al. The impact of glycaemic variability on wound healing in the diabetic foot-A retrospective study of new ulcers presenting to specialist multidisciplinary foot clinic [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 135: 23-29.
- [17] Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, et al. Clinical Targets for Continuous Glucose Monitoring Data Interpretation: Recommendations From the International Consensus on Time in Range [J]. Diabetes care, 2019, 42 (8): 1593-1603.
- [18] Beck RW, Bergenstal RM, Riddleworth TD, et al. Validation of Time in Range as an Outcome Measure for Diabetes Clinical Trials [J]. Diabetes care, 2019, 42 (3): 400-405.
- [19] Li F, Zhang Y, Li H, et al. TIR generated by continuous glucose monitoring is associated with peripheral nerve function in type 2 diabetes [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2020, 166: 108289.
- [20] Li S, Huang ZX, Lou DH, et al. Impact of time in range during hospitalization on clinical outcomes in diabetic patients with toe amputation: a propensity score matching analysis [J]. BMC Surg, 2022, 22 (1): 314.

(收稿日期: 2022-12-08)

(本文编辑: 高婷)