

中国糖尿病足防治指南(2019版)(Ⅲ)



中华医学会糖尿病学分会 中华医学会感染病学分会 中华医学会组织修复与再生分会

通信作者:冉兴无,Email:ranxingwu@163.com;贾伟平,Email:wpjia@sjtu.edu.cn;

王贵强,Email:john131212@sina.com;付小兵,Email:fuxiaobing@vip.sina.com

基金项目:国家自然科学基金项目(81471043);国家重大新药创制专项资金项目(2017ZX09304023)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.004

Chinese guideline on prevention and management of diabetic foot (2019 edition) (III)

Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration

Corresponding author: Ran Xingwu, Email: ranxingwu@163.com; Jia Weiping, Email: wpjia@sjtu.edu.cn; Wang Guiqiang, Email: john131212@sina.com; Fu Xiaobing, Email: fuxiaobing@vip.sina.com

【摘要】 糖尿病足是糖尿病患者致残、致死的主要原因之一,本着“中国实践,中国证据,中国指南”的原则,中华医学会糖尿病学分会联合中华医学会感染病学分会、组织修复与再生分会以及其他相关领域的多学科专家,共同制定此部适应我国糖尿病足现状的临床指南,旨在规范我国糖尿病足的预防、诊断与治疗。本指南有以下特点:(1)突出临床实用性;(2)充分纳入糖尿病足领域的中国证据;(3)重视早期筛查与管理,强调糖尿病足的预防胜于治疗;(4)强调规范化综合管理的重要性;(5)强调糖尿病足的多学科协作诊断与治疗。另外,参照2017版中国2型糖尿病防治指南的要求,增加了要点提示和证据级别,根据证据质量、临床意义、普遍性、适用性等将证据级别分为A、B、C三个等级。A级:证据基于多项随机临床试验或Meta分析。B级:证据基于单项随机临床试验或多项非随机对照研究。C级:仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

(上接本刊2019年第3期第161~189页)

DFI

一、DFI的流行病学

DFI是导致糖尿病患者病情恶化、截肢和死亡的最重要原因之一,也是住院和医疗费用增加的常见原因^[11,405]。足溃疡患者感染发生率高,40%~70%的足溃疡患者就医时已经发生了感染^[192,406],轻度感染患者中有25%发展为严重深部感染^[407]。

糖尿病患者长期处于高血糖状态,机体免疫应答能力失调,一旦发生足部感染,病情发展迅速、创面不易愈合甚至恶化。如果处理不当,会增加患者截肢几率,甚至死亡^[407]。但若DFI患者经过及时、规范、合理的治疗,80%~90%的非威胁肢体感染和60%的威胁肢体感染可以治愈^[408]。我国研究显

示,DFI患者年截肢率为5.1%^[16]。

糖尿病足患者感染相关的危险因素包括长期血糖控制不佳、高龄、糖尿病史长、足溃疡分级较高、溃疡存在时间长(>30 d)、下肢血管病变严重、保护性感觉丧失、肾功能不全、赤脚步行史等^[407]。年龄>60岁是发生DFI的独立危险因素^[409]。

二、临床表现

(一)全身及足部表现

患者可出现发热、畏寒、寒战等典型的全身炎症表现;足部皮肤红、热、肿胀、变硬、疼痛或触痛、创面出现脓性分泌物等感染的症状和体征。但约50%的DFI患者临床表现不典型,这些患者大多存在严重的周围血管病变、周围神经病变以及长期的高血糖,尤其在严重缺血和长病程的老年患者。对于面积>2 cm²、深度>3 mm的创面,如果伴有非脓性分泌物、着色异常、臭味、肉芽组织易碎和(或)易

要点提示

- 糖尿病足感染(DFI)的诊断是以全身和局部炎症的临床表现为主要依据,而不是以局部是否培养出病原菌为诊断依据(推荐,B级)
- DFI 诊断一旦确立,必须进行严重程度分级,分级工具推荐使用国际糖尿病足工作组/美国感染病学会的感染分级系统(推荐,A级)
- 怀疑存在骨髓炎的患者均需要常规足部X线平片检查。如果X线平片正常,2~3周后复查X线平片可提高骨髓炎的检出率。也可做核磁共振检查。在以上检查不能确诊,但又高度怀疑骨髓炎时可进行骨组织培养及骨组织病理,但不推荐作为常规诊断方法(推荐,B级)
- DFI 的抗菌药物治疗不能替代彻底的清创处理,充分清创引流是抗感染有效治疗的基础(推荐,B级)
- DFI 均需要抗菌药物治疗,根据足病感染严重程度选择静脉或口服给药途径(推荐,B级)
- 初始经验性抗菌药物的选择要综合考虑感染的严重程度、先前抗菌药物治疗效果及感染创面特征而做出决策。轻度感染者应选择主要针对需氧革兰阳性菌的抗菌药物;大部分中度和重度感染者需选择针对需氧革兰阳性菌和(或)阴性菌和(或)厌氧菌的药物,有时可能需要联合抗菌药物治疗(推荐,A级)
- 抗菌药物疗效评价以感染对该药物治疗的临床反应为主。当经验性抗菌药物治疗临床有效,即使药敏试验为耐药,也不应更换抗菌药物(推荐,C级)
- 建议轻度感染者抗菌药物治疗疗程≤2周,大部分中度感染和重度感染抗菌药物治疗疗程≤4周。骨髓炎者抗菌药物治疗疗程>6周,如果切除了坏死的骨组织,抗菌药物治疗疗程与轻度感染者相仿(推荐,B级)

出血、伤口边缘变黑和(或)坏死、无明确诱因的伤口疼痛或触痛加剧、尽管治疗合理但未见明显好转,均有助于DFI的诊断^[410-411]。

DFI 开始常为表浅感染,但随着时间的推移,细菌可蔓延至皮下组织,包括筋膜、肌肉、肌腱、关节和骨组织。足部在解剖上存在多个纵行腔隙,有利于感染向近端蔓延^[412]。

(二)DFI病原菌分布特点

皮肤表面微生物的存在不能被认为是感染的证据,通常只有大量的细菌数(一般定义为每克组织细菌 $>10^5$ copies)才是诊断感染的基础^[413],但这个概念是否可用于DFI,证据仍不足^[414],很多实验室未常规开展定量微生物学检测。但系统评价显示棉拭子培养在初始溃疡监测中有一定用途,而定

量活检是评价耐抗菌药物溃疡和监测治疗反应的首选方法^[415]。

溃疡严重程度、抗菌药物应用情况、地区差异、病程长短、全身状况等对DFI细菌谱均有影响。十余年来,我国关于DFI病原学研究较多,这些研究结果呈现了我国DFI病原学在不同的地区有不同的感染程度和流行趋势。

总体来说,我国DFI革兰阳性菌与革兰阴性菌比例大致相当^[416],但由于我国幅员辽阔,不同地区DFI细菌可能有较大差异^[406,417]。尤其是北方和南方差异较大,北方地区干燥,阳性菌比例较高一些,复数菌感染尤其是厌氧菌感染比例可能小一些^[418];而南方潮湿地区则相反^[418-420]。北京地区近期DFI研究显示^[409],肠杆菌科居于首位,占41%,葡萄球菌属占25.4%。但从单菌种来看,前5位分别是金黄色葡萄球菌17.1%,铜绿假单胞菌13.1%,奇异变形杆菌9.8%,大肠埃希菌9.3%,凝固酶阴性葡萄球菌8.3%。概括来说,浅表的足溃疡感染以革兰阳性菌为主,其次为革兰阴性菌和真菌。浅表感染多以单菌感染为主,少数为混合菌感染;深部足溃疡感染以革兰阴性菌为主,其次为革兰阳性菌与真菌,且混合菌感染比例较浅部足溃疡高^[421]。Wagner分级越高、溃疡越深、缺血缺氧越严重,越易出现混合感染和条件致病菌感染^[422-423]。单纯神经性溃疡以革兰阳性球菌为主,缺血性溃疡和混合型溃疡以革兰阴性菌为主^[424]。

随着广谱抗菌药物尤其是第三代头孢菌素的应用,临床上足溃疡感染细菌谱不断发生改变:革兰阴性菌所占比例不断升高,在有些地区甚至超过革兰阳性菌^[409],真菌所占比例亦有升高。重度感染患者多数存在抗菌药物使用前细菌培养结果与抗菌药物使用后再次培养结果不同,这是因为重度DFI患者全身状况较差,可能存在机体免疫应答能力失调,足部病变严重,病程长,肢端供血、供氧较差等不良状况,为真菌、兼性厌氧的革兰阴性菌生长创造了条件,在原有感染的基础上易因菌群替换致二重感染^[421]。随着抗菌药物的广泛应用,临床上细菌耐药性也愈来愈严重,我国一项519例754株病原菌分析中,多重耐药菌占16.5%^[409],另一项418例718株病原菌分析中,多重耐药菌占16.2%^[423]。条件致病菌及寄生菌所致的感染也增多,在有些情况下甚至转化为致病菌。

在我国,常见的多重耐药菌为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus

aureus, MRSA), 在 DFI 中占 7.61%~24.50%^[409,425-427], 耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌占 6.5%^[428] 以及产超广谱 β 内酰胺酶 (extended spectrum β -lactamase, ESBL) 的肠杆菌科细菌占 52.6%^[409]。抗菌药物暴露史、暴露时间、因同一感染伤口住院次数>2 次/年、溃疡位置、大小、神经缺血性溃疡、骨髓炎、低蛋白血症、高血压等为发生多重耐药菌感染最重要的危险因素^[426-428]。多重耐药菌的出现,增加了 DFI 患者截肢的风险。

DFI 常合并厌氧菌感染,有条件的医院可以做厌氧菌培养。

三、诊断方法

(一)病史

详细询问记录糖尿病史、DFU 史、足溃疡原因、部位、治疗情况和治疗过程中病情变化等。

(二)体格检查

1. 全身症状:如发热、寒战、恶心、呕吐、疼痛、精神/神志变化等;
2. 营养情况:有无贫血、水肿等;
3. 周围血管病变、周围神经病变以及创面状况、有无骨暴露或探及骨的状况等。

(三)实验室检查

1. 炎症标志物的检测

对所有 DFI 患者均需行血清炎症标志物测定,但任一炎症标志物均不能单独用于 DFI 的诊断。目前常用的血清学炎症标志物包括血白细胞计数及分类、超敏 CRP、ESR 及降钙素原等。

在 DFI 患者中,白细胞计数的升高常不明显。56% 的患者入院当天白细胞计数正常,且 84% 的患者中性粒细胞计数也正常^[429],故白细胞计数及分类正常不能作为排除 DFI 的依据,尤其在老年或严重缺血的 DFI 患者^[430],若白细胞计数显著升高常提示严重感染。

DFI 患者 ESR 均会出现不同程度的升高,该指标敏感性好,但特异性差。尽管如此,ESR 还是对 DFI、特别是骨髓炎的诊断[敏感性为 0.81(0.71, 0.88),特异性为 0.90(0.75, 0.96)]及预后判断有一定价值^[431],国外研究报道 ESR>70 mm/h 多考虑骨髓炎^[411,432],但该切点是否适合我国,还有待进一步研究。

此外,监测超敏 CRP 可以作为感染的敏感指标和评价感染预后的指标,同样适用于白细胞计数不高,无发热的患者^[430,432]。CRP 同 ESR 相似,在 DFI 患者,特别是合并骨髓炎时,均会显著升高,但是在

一些慢性骨髓炎的患者中,往往 CRP 正常而 ESR 升高。

降钙素原较白细胞计数、ESR 及 CRP 对于 DFI 的诊断具有更高的敏感性及特异性(当临界值为 0.08 ng/ml,降钙素原的敏感性及特异性高达 77% 和 100%)^[433],可以帮助临床医师区分感染性和非感染性 DFU 以及区分软组织感染和骨受累^[434]。但大多数 DFI 属于慢性局部皮肤软组织感染,因此降钙素原通常无法区分感染或非感染,只有严重 DFI 合并系统感染时降钙素原才可能升高^[435-436]。当 DFI 合并骨髓炎时,ESR 也优于降钙素原^[431]。因此,对大多数 DFI 不应推荐常规做降钙素原检查。

有研究显示,溃疡深度联合应用炎症标志物并动态观察炎症标志物变化,不仅对感染诊断的敏感性和特异性好,也有助于感染严重程度的评估。当溃疡深度超过 3 mm 联合 CRP>3.2 mg/dl 或者溃疡深度超过 3 mm 联合 ESR>60 mm/h,对于临床诊断 DFI 伴骨髓炎的敏感性高达 100%,可早期预测糖尿病足是否合并骨髓炎^[432];也有研究发现,溃疡直径>2 cm, ESR>70 mm/h 或 CRP>1.4 mg/dl 有预测价值^[437-438]。

2. 溃疡创面微生物培养

(1)标本采集时间:要求在感染创面清除坏死组织或清创后、抗菌药物使用之前采集。标本采集后应立即送检。

(2)标本采集方法:临床上常用的标本采集方法主要有棉拭子蘸取创面分泌物及刮匙、探针、无菌针等深部组织取材、脓液抽吸法等。棉拭子蘸取创面分泌物操作相对简便,对创面组织损伤小,但取样标本量相对较少且易被邻近的正常菌群干扰,尤其对于怀疑厌氧菌感染的患者可靠性较低。深部组织取材是可靠性及敏感性均较高的取材方法,但有时操作不当可对组织造成一定的损伤。脓液抽吸法既可用于开放性脓肿也可用于封闭性脓肿,但对于部分无脓性分泌物,或脓液极少的患者不适用。因此,建议尽可能从深部组织获取病原菌培养标本,必要时采集创面和健康部位过渡段的少量组织进行培养,对于已经使用过抗菌药物数周、创面抗感染治疗效果不佳的患者,深部组织取材敏感性及其可靠性更高,但对于轻度感染伤口尤其是条件不允许的医院也可采用棉拭子采集,必要时采取深部组织取材并及时送检至上级医院。虽然 DFI 患者行表浅无菌棉拭子取样培养与深部组织活检取样的细菌培养结果有较好的一致性^[409,439],但是仍推

荐对表浅的溃疡用棉拭子取样,对深部的溃疡用无菌手术刀或真皮刮匙刮除,或从清创性溃疡的底部刮取活组织送细菌培养,以获取更高的准确性^[440]。

(3)标本采集操作过程:用无菌盐水拭去表面渗出物,尽可能抽吸或将棉拭子深入创面,紧贴创面“新鲜边缘”或溃疡基底部抽取脓液,或剪取一定的组织送检。非开放性蜂窝织炎伴脓肿形成的患者,取材最好选择正常皮肤与炎症皮肤交界处或波动明显的部位,前者注入生理盐水后抽取渗液,后者抽取脓液后于注射器内注入少量无菌生理盐水。骨组织培养对诊断骨髓炎的参考价值较大,故对于临床怀疑骨髓炎的患者,推荐尽可能采取骨组织标本,以提高培养的准确性和敏感性^[441]。虽然骨组织的病原学和病理学检查对于骨髓炎的诊断价值很高,但骨组织取材操作较复杂,有损伤组织的潜在风险。因此,临床上不推荐作为常规检查方法。送检标本采集后最好在 2 h 内送到临床微生物室进行培养,培养厌氧菌的标本应储存在无氧专用容器,置于常温,避免冰箱内冷藏。医师应及时开具细菌、真菌涂片培养及厌氧菌培养的医嘱,必要时请微生物室延长培养时间。

(4)结果分析:创面培养结果的分析需考虑多方面的因素,例如,定植菌与致病菌的区分,抗菌药物的使用、取材不当、标本送检不及时等对结果的影响。如果临床医师分析判断错误,则会导致错误的治疗策略。临床表现具备下列 4 项中的 2 项或 2 项以上,可考虑为定植菌:①创面无感染体征;②细菌菌落计数 $<10^5$ copies/g 组织;③组织病理学检查可见创面组织结构完好、正常,无炎性细胞浸润;④革兰染色发现不存在白细胞吞噬细菌现象。如果创面有感染体征,多次培养仍为定植菌,组织病理学检查可见创面组织结构有破坏、有炎性细胞浸润、革兰染色发现白细胞吞噬细菌现象,应考虑定植菌已成为致病菌^[411]。此外,由于以下原因,分泌物或病理组织细菌培养结果可能为阴性:①标本是在患者使用抗菌药物后送检,抑制了细菌生长;②标本取材不恰当,只采取了表面分泌物标本送检,而未按要求获取深部组织或与新鲜组织创面交接部位富含细菌的标本;③标本送检时间过长,导致细菌丧失活性;④有可能致病菌为特殊菌群,如 L 型细菌和厌氧菌等,而现有的细菌培养方法不能进行培养或培养时间不够长。

值得注意的是,对于无临床感染征象的足溃疡,单纯的微生物培养结果对于预后无预测价值,

提示治疗无临床感染征象的足溃疡时,应慎重送培养和使用抗菌药物^[407,442]。

(四)影像学检查

影像学检查可以帮助临床医师更好地了解软组织及骨骼有无感染及感染的程度,主要检查方法包括足部 X 线平片、超声、MRI 及放射性核素显像。

对所有糖尿病足患者,建议常规进行足部 X 线平片检查。足部 X 线平片简便易行、费用少,作为评估 DFI 的首选影像学检查。X 线平片主要用于确定是否存在骨异常(畸形、破坏)、软组织气体和(或)异物^[443-444]。气体的出现常常提示存在严重的、威胁肢体的感染,需及时给予外科干预。X 线平片对于骨髓炎诊断的敏感性为 54%、特异性为 68%^[445]。骨髓炎在平片上的表现为骨膜反应、骨组织的破坏、骨皮质受侵袭、死骨的形成、骨硬化,且常伴随软组织的肿胀。然而,这些改变常常会延迟两周甚至更长时间出现,因此难以在病变早期做出准确诊断^[407]。

超声检查相对方便、价廉,而且患者可免除电离辐射,但对于 DFI 的评估价值有限,因此并不推荐在糖尿病足患者中常规进行超声检查^[446],但可用于检测软组织积液、腱鞘炎、关节积液^[447]。

MRI 被认为是评估软组织感染及骨髓炎最有效的成像技术。MRI 对于骨髓炎诊断的敏感性为 90%~93%,特异性为 75%~79%^[445,448]。糖尿病足骨髓炎活动期的 MRI 表现主要包括受累骨 T1 加权相信号减弱、T2 加权相信号增强;非特异性表现有骨皮质破坏、临近皮肤的溃疡、软组织肿胀、窦道形成、临近软组织的炎症及水肿^[449]。DFI 合并深部脓肿的 MRI 常表现为软组织 T2 加权影像上信号强度减弱和缺乏,边缘影像增强^[450]。由于 MRI 费用较高,并未作为 DFI 临床诊断的一线检查手段,但对于怀疑深部脓肿、骨髓炎而足部 X 线平片不能判定或抗菌药物治疗失败的足感染患者,应该考虑行 MRI 检查^[451]。MRI 的优点是无电离辐射、软组织结构最佳可视化(包括窦道、深部组织坏死、脓肿和其他炎性变化探查)、早期阶段的高敏感度(骨水肿征象有利于早期发现感染)^[407];缺点是易受金属制品影响、不适用于装有心脏起搏器者^[452]。

放射性核素检查包括骨扫描、白细胞标记(⁹⁹锝或¹¹¹铟)或人类免疫球蛋白 G 或粒细胞抗 Fab(抗原结合)片段标记(⁹⁹锝或¹¹¹铟)影像,常用于骨髓炎的诊断。骨扫描常采用⁹⁹锝-MDP(亚甲基二磷酸盐)标记方法,该方法敏感性高(81%),但特异性低

(28%)^[445]。放射性标记的白细胞不能被正常骨组织摄取,可用于糖尿病足骨髓炎的检查,其敏感性及特异性分别为 74%~92% 及 68%~75%^[445,448]。由于放射性核素检查的诊断特异性并不优于 MRI^[445],且放射性药物费用较高及白细胞标记的复杂性限制其临床应用。因此,临床上不推荐常规使用放射性核素检查,但对临床怀疑骨髓炎而又不能行 MRI 检查者,可考虑骨扫描的同时进行白细胞或抗粒细胞标记扫描。

(五) 诊断及分级

DFI 的诊断是以临床表现为重要依据,而不仅仅依靠病原菌参数。临床上根据患者病史、体格检查、实验室结果及影像学检查进行诊断。分 3 个层次评估感染情况:患者全身状况、患足或患肢的血管病变和神经病变以及足感染创面状态。DFI 一旦诊断,应该按照国际糖尿病足工作组 (IWGDF) 和(或)美国感染病学会 (IDSA) 的分级方法(表 9) 进行分级评估^[407,411]。轻度 DFI 患者可以门诊治疗,仅需口服抗菌药物,预后较好。值得注意的是,在糖尿病患者,尤其是老年糖尿病和(或)严重下肢血管闭塞患者,由于存在免疫应答功能减弱,虽然足部感染症状严重,但发热、寒战或全身炎症反应综合征缺乏或表现不典型,如果按照该方法评估,其感染分级可能被低估,临床医师应予高度关注。

四、治疗

DFI 的治疗包括全身治疗及局部治疗,推荐内

科治疗与外科治疗相结合。必须强调的是,抗菌药物的使用不能代替清创,彻底清创是成功治疗 DFI 的基础。

(一) DFI 全身抗菌药物的应用

1. 总原则

DFI 使用全身抗菌药物的目的是有效控制感染并防止其向其他部位扩散,抗菌药物治疗要建立在充分有效清创的基础之上;存在感染临床表现的 DFI,必须使用抗菌药物;在使用抗菌药物之前应该进行创面病原菌培养及药敏试验;抗菌药物的选择推荐降阶梯原则,即对于 DFI,尤其是严重足感染,根据当地(或医院)的细菌谱及细菌耐药情况,结合患者感染分级,经验性地应用相对广谱的抗菌药物治疗,直到病情缓解,然后再结合微生物检查结果,调整抗菌药物治疗。

抗菌药物的调整应该根据患者的初步临床治疗效果,结合病原菌培养和药敏结果综合分析并调整治疗方案。具体如下:培养的病原菌对目前所用抗菌药物敏感,且患者全身感染情况得到改善(如发热消退,局部创面感染好转,新生肉芽组织生长),则继续使用目前的抗菌药物;如果培养结果敏感,但是临床感染控制不佳,应根据药敏结果综合分析更换抗菌药物或联合抗菌药物治疗;如果药敏试验结果显示对某种抗菌药物耐药,但临床上患者全身感染症状及局部创面改善,则不用更换抗菌药物;否则,应根据药敏结果更换抗菌药物或联合抗

表 9 美国感染病学会 (IDSA) 和国际糖尿病足工作组 (IWGDF) 对糖尿病足感染的分类^[407,411]

感染的临床表现	PEDIS 分级	IDSA 感染严重性
• 没有感染症状或体征	1a	未感染, 无定植
• 没有感染症状或体征	1b	有感染, 定植状态
• 有感染, 至少存在以下 2 项: 局部红肿或硬结 红斑 局部触痛或疼痛 局部热感 脓性分泌物(稠、浑浊不透明或血性分泌) 局部感染, 仅皮肤和皮下组织, 没有累及深层组织, 溃疡周围皮肤炎症范围 < 2 cm 排除皮肤炎症反应的其他原因(如创伤、痛风、急性神经性骨关节病、腓骨骨折、血栓形成、静脉淤血)	2	轻度
• 具备轻度感染的表现, 同时感染累及皮肤和皮下深层组织(如脓肿、骨髓炎、化脓性关节炎、筋膜炎), 溃疡周围皮肤炎症范围 > 2 cm, 不存在感染的全身中毒反应	3	中度
• 具备中度感染的表现, 并且 SIRS 表现 ≥ 2 项: 温度 > 38 °C 或 < 36 °C 心率 > 90 次/min 呼吸频率 > 20 次/min 或 PaCO ₂ < 32 mmHg 白细胞计数 > 12 000/μl 或 < 4 000 /μl, 或杆状核细胞粒细胞 ≥ 10%	4	重度 ^a

注: 1 mmHg=0.133 kPa; PaCO₂: 动脉血二氧化碳分压; PEDIS: P(灌注)、E(面积)、D(深度/组织缺失)、I(感染)、S(感觉); SIRS: 全身炎症反应综合征; ^a缺血可能使感染诊断的严重性被低估, 治疗的效果不理想, 全身性感染有时可能伴低血压、神志不清、呕吐等其他临床表现或酸中毒、严重高血糖、新发氮质血症等代谢紊乱证据

菌药物治疗,并根据病情变化情况再评估。

2. 抗菌药物的选择

在无抗菌药物时代,DFI 患者病死率约为 9%,高位截肢率约为 70%。通过适当的抗菌药物治疗后,预后大为改善^[453]。研究显示:在严重足感染患者,哌拉西林/他唑巴坦疗效优于厄他培南(临床缓解率:97.2%比 91.5%),厄他培南疗效优于替加环素(绝对差异:-5.5);在中度足感染患者,哌拉西林/他唑巴坦疗效与厄他培南相似,优于替加环素;与单独全身使用抗菌药物相比,在全身使用抗菌药物的基础上联合局部抗菌药物使用,能够更好地改善患者预后;与口服/静脉输注左氧氟沙星方案相比,使用氨基青霉素方案治疗的患者复发率和溃疡再发生率明显降低;与哌拉西林/他唑巴坦方案相比,使用亚胺培南/西司他汀方案治疗的患者并发症发生率降低^[454]。

DFI 中,化脓链球菌较常见,特别是早期感染和重度以上感染。但是由于培养方法和采样问题,其培养阳性率较低。我国目前检测显示化脓链球菌对青霉素和第三代头孢菌素很少耐药,但对克林霉素和大环内酯类高度耐药。因此,不能完全按照 IDSA 的推荐用药。

由于过度(或)不恰当使用抗菌药物治疗足部感染,导致耐多药菌的感染率上升^[453]。在我国,MRSA 是最常见的耐药革兰阳性球菌,目前尚无对万古霉素、去甲万古霉素的耐药菌株,如存在肾功能减退可选择利奈唑胺^[426]。其次为产 ESBL 的肠杆菌科细菌以及耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌,铜绿假单胞菌和肠杆菌科对哌拉西林/他唑巴坦、碳青霉烯类和阿米卡星具有较高的敏感性^[409,428],临床可经验性地选用。

在我国,MRSA、产 ESBL 的肠杆菌科细菌、耐碳青霉烯的铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌的比例在不断上升,甚至出现泛耐药的“超级细菌”,对 DFI 患者构成严重威胁^[406,409,416-417,421-428]。因此,应加强对临床医师和患者的教育,制定合理的抗菌药物治疗方案及有力的抗菌药物管理方案,使用新的诊断和治疗技术^[453],如利用自体富血小板凝胶等治疗耐药菌感染^[455],以避免或延缓“后抗菌药物时代”的来临,避免无药可用的窘境出现^[453]。

3. 抗菌药物的给药途径、疗程

抗菌药物的应用主要采用口服与静脉注射两种途径,少有局部抗菌药物(主要是含抗菌药物的敷料)使用。对合并有全身疾病、重度感染、口服抗

菌药物不能耐受[如胃肠道副作用较重和(或)其他原因不能口服者]时可考虑静脉给药,在患者全身情况以及(局部)感染改善后可转换为口服抗菌药物治疗。与静脉用药相比,口服用药更加方便、费用低,但需关注口服药的生物利用度,某些口服药如喹诺酮类、克林霉素等与静脉用药差异不大,但有些因胃肠道吸收减少,生物利用度降低。在合并周围血管病变(尤其重度血管病变)的 DFI 患者,即使血液中抗菌药物达到有效浓度,但在感染部位药物浓度仍较低,抗菌作用会降低,临床医师应予关注。因此,推荐轻度、部分中度 DFI 患者可予口服抗菌药物治疗,而大部分中、重度感染患者推荐给于静脉抗菌药初始治疗,待感染症状缓解后序贯用口服抗菌药。

对于不同程度的 DFI,抗菌药物使用的最佳疗程仍不确定,临床上糖尿病足患者缺血与感染并存的现象很普遍,下肢缺血的程度、周围神经病变、全身营养状态、免疫功能等因素均影响抗菌药物的疗效及疗程^[428]。抗菌药物治疗时间过长不仅增加成本及药物不良反应,而且增加耐药风险;治疗时间过短又可能增加感染复发几率。因此,把握足部感染患者抗菌药物治疗的最佳疗程和最佳停药时机至关重要。目前建议轻度足感染患者抗菌药物治疗时间一般为 1~2 周,中、重度感染一般为 2~3 周^[407],部分可延长至 4 周^[451]。对于严重缺血的轻度足感染和合并缺血的中、重度感染患者需要进一步延长使用 1~2 周,可增加溃疡的愈合率,减少复发率,降低截肢率与死亡率^[456]。一般来说,临床感染症状及脓性分泌物消失、足分泌物培养阴性可作为停用抗菌药物的指征,但由于 DFI 患者临床表现缺乏特异性,因此单以临床症状消失作为停药指征并不可靠,尚需结合临床其他指标综合考虑,但一般不主张在创面愈合的整个过程应用抗菌药物^[411]。

(二) DFI 局部抗菌药物的使用

DFI 局部抗菌药物使用是根据细菌培养及药物敏感试验结果选择敏感抗菌药物,局部直接将药粉敷在创面上^[411,457],或是局部应用含抗菌药物的敷料。由于不经过血循环,在局部即达到较高的药物浓度,可避免全身长期应用抗菌药物引起的相关不良反应(如伪膜性肠炎等)^[458-460]。但是,局部应用抗菌药物也可能会造成敏感菌对其耐药性增加,可能会打破创面微环境平衡,不利于组织再生修复^[460]。

在轻度足感染患者,局部应用含培西加南

(pexiganan)的霜剂可取得与口服喹诺酮类抗菌药物相似的效果^[458];与单纯全身使用抗菌药物相比较,在全身使用抗菌药物的基础上联合局部庆大霉素胶原蛋白海绵,可增加中度足部感染的愈合率^[460];但系统评价显示,很少有证据证实 DFI 是局部抗菌药物的适应证,使用一种较新的、相对无毒的防腐剂(如卡培酮碘或含银离子敷料等)比局部使用抗菌药物更可取^[459];使用抗菌敷料代替非抗菌敷料可促进随访期间足溃疡愈合;在与治疗相关的不良事件风险方面,全身性还是局部抗菌药物的使用可能区别不大^[336]。但新近报道的 2 项 RCT 并没有发现在全身使用抗菌药物的基础上联合局部使用庆大霉素胶原蛋白海绵,较单纯全身使用抗菌药物增加 DFI 的愈合率^[461-462]。

由于现有的 RCT 样本量较小,证据质量欠佳,结论价值有限,局部使用抗菌药物的有效性和安全性的临床证据不足,DFI 创面局部应用抗菌药物治疗仍存在争议。因此,我们原则上不推荐在 DFI 创面上局部直接应用抗菌药物。

(三)DFI 的外科治疗

糖尿病足轻度感染者,可以门诊采用口服抗菌药物、减压和标准的伤口护理的方式治疗,手术并不是必须的。中度感染者,特别是慢性或既往治疗过的足溃疡,常合并混合细菌感染,若合并厌氧菌感染时,适当的清创、引流及减压治疗能够促进创面愈合。重度感染者,深部组织的感染往往对单用抗菌药物无效,必须结合手术治疗,且推荐采用紧急手术。

紧急手术的适应证:存在足深部组织感染,如:骨筋膜室综合征、气性坏疽、坏死性筋膜炎,同时合并脓毒血症;局部感染伴有大疱、瘀斑而极度疼痛时。

五、糖尿病足骨髓炎

糖尿病足骨髓炎是足感染中特殊而有挑战性的一个重要问题,也是足感染患者住院时间延长、截肢、致残的重要原因。糖尿病足骨髓炎在门诊轻、中度足感染的患者中占 20%,住院的足感染患者中占 50%~70%^[437,463-464]。受影响的骨是与溃疡最常见区域相邻的骨骼,如趾骨、跖骨头和跟骨。

(一)糖尿病足骨髓炎的诊断^[411,465-468]

1. DFU 病程超过 1 个月。
2. 溃疡面积 > 2 cm²,尤其是慢性或骨突出部位足溃疡时,“香肠趾”外观的足趾,有骨质暴露,探及骨测试结果阳性。

3. 血清学指标 ESR > 70 mm/h, CRP > 14 mg/L, 降钙素原 > 0.3 ng/ml。

4. 足部 X 线平片异常结果有助于诊断糖尿病足骨髓炎。

5. MRI 具有足部骨质特征性的表现。

6. 骨髓炎的组织病理学表现是骨坏死,结构破坏,大量炎性细胞(中性粒细胞、单核细胞)的浸润和纤维化,骨培养病原菌阳性。

(二)糖尿病足骨髓炎的治疗

不同国家、不同中心处理骨髓炎的方案差异很大。部分学者坚持认为早期外科切除所有感染骨^[469-470],另一部分学者坚持认为对那些没有肢体威胁感染的患者进行非手术治疗就可以成功治愈糖尿病足骨髓炎^[471-472]。

1. 单纯抗菌药物治疗:单纯使用抗菌药物治疗的优势是可以减少由外科干预所带来的足部生物力学的改变,从而避免溃疡复发和转移性压力性溃疡的发生^[472-473]。保留更多足部结构,可能缩短住院时间。不足是长期使用抗菌药物出现毒副作用(包括艰难梭菌相关性腹泻)和细菌耐药风险增加^[474]。

适应证:发生于无缺血或坏死性软组织感染的神经性前足骨髓炎,不需要广泛的软组织切除,其致病菌对抗菌药物敏感的患者,单纯使用抗菌药物治疗后 63.5%~75.0% 的患者病情缓解,且在愈合率、愈合时间和短期并发症方面与外科手术治疗相似^[471,474-475]。

2. 抗菌药物的选择^[476-477]:对于糖尿病足骨髓炎患者,抗菌药物要根据深部组织或骨组织培养结果及药敏试验来选择。目前没有证据来证明哪种抗菌药物或抗菌药物组合是最佳方案,推荐使用生物利用度高且同时具有良好骨渗透性的抗菌药物。一般来说,口服抗菌药物可选择如克林霉素、莫西沙星、左氧氟沙星、环丙沙星等氟喹诺酮类、能覆盖 MRSA 且不含氟喹诺酮药物奈诺沙星、利奈唑胺、磷霉素及利福平,对于利福平,一般是联合其他抗菌药物,不单独使用;静脉抗菌药物可选择如万古霉素、去甲万古霉素、替考拉宁、替加环素(铜绿假单胞菌天然耐药)、达托霉素及利奈唑胺等。

3. 抗菌药物的使用疗程及途径:全身抗菌药物的使用是骨髓炎治疗的必须部分,一般来说首先是静脉使用,然后序贯口服。全身抗菌药物使用的疗程一般推荐至少使用 6 周^[407,411,478]。其疗程长短与是否联合外科治疗密切相关,如果感染的骨在术中

被去除,则需要根据软组织的情况决定其疗程,术后一般在 2 周^[407];如果患者有周围血管病变或需要再次手术,则术后抗菌药物需要延长^[477]。如果抗菌药物联合清创连续治疗 3 个月,仍然可以探到骨质,创面不愈合,应考虑切除该骨^[477]。

4. 外科治疗:外科治疗在糖尿病足骨髓炎的治疗过程中占有重要的地位。外科治疗的目的是清除坏死的软组织和坏死骨,提供一个使抗菌药物能很好发挥作用的局部环境。外科手术的方式包括清创术、保守的外科手术及截趾/截肢术。外科干预的优势在于去除死骨、细菌和生物膜及部分骨质突起,不足之处在于增加溃疡复发风险,费用较高,可使足部走路不稳,增加转移性溃疡的风险及手术相关的死亡风险^[473]。

适应证:糖尿病足骨髓炎合并坏死性筋膜炎、深部脓肿、湿性坏疽通常都需要紧急手术干预(若有可能,力争保留肢体)^[473];对于存在软组织结构破坏、创面有骨碎片和(或)明显的抗菌药物治疗无反应(无论是临床还是放射学)的患者,需要行择期手术,如果外科干预延迟,会导致软组织和骨的进一步破坏,感染范围扩大,导致截肢^[479-480]。

目前治疗糖尿病足骨髓炎的外科手术包括以下术式:远端趾骨截除术、趾趾关节截除术、跖骨头截除术、跖趾关节截除术、部分跖骨截除术、籽骨截除术、部分跟骨截除术、跟骨截除术和外生骨的截除术(通常是截除 Charcot 神经骨关节病的足底突出的骨)^[480]。(未完待续)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

本指南学术委员会成员名单

见本刊 2019 年第 2 期第 103~104 页

参 考 文 献

(文献第 1~139 条见本刊 2019 年第 2 期第 104~108 页,第 140~404 条见 2019 年第 3 期第 180~189 页)

[405] Hicks CW, Selvarajah S, Mathioudakis N, et al. Burden of infected diabetic foot ulcers on hospital admissions and costs [J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 33: 149-158. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.11.025.

[406] 李永恒, 何利平, 王椿, 等. 糖尿病足合并感染患者 532 株病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2011, 3(4): 296-300. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.04.006.

[407] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. Infectious Diseases Society of America. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and

treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(12):e132-173. DOI: 10.1093/cid/cis346.

[408] Grigoropoulou P, Eleftheriadou I, Jude EB, et al. Diabetic foot infections: an update in diagnosis and management[J]. *Curr Diab Rep*, 2017, 17(1):3. DOI: 10.1007/s11892-017-0831-1.

[409] Li X, Qi X, Yuan G, et al. Microbiological profile and clinical characteristics of diabetic foot infection in northern China: a retrospective multicenter survey in the Beijing area[J]. *J Med Microbiol*, 2018, 67(2):160-168. DOI: 10.1099/jmm.0.000658.

[410] Claudemans AW, Uçkay I, Lipsky BA. Challenges in diagnosing infection in the diabetic foot[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(6):748-759. DOI: 10.1111/dme.12750.

[411] Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: 45-74. DOI: 10.1002/dmrr.2699.

[412] Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Pulido-Duque J, et al. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? [J]. *Diabet Foot Ankle*, 2012, 3. DOI: 10.3402/dfa.v3i0.18693.

[413] Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load[J]. *Biol Res Nurs*, 2009, 11(2):119-128. DOI: 10.1177/1099800408326169.

[414] Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(8):2753-2756. DOI: 10.1128/JCM.00522-14.

[415] Copeland-Halperin LR, Kaminsky AJ, Bluefield N, et al. Sample procurement for cultures of infected wounds: a systematic review[J]. *J Wound Care*, 2016, 25(4):S4-6, S8-10. DOI: 10.12968/jowc.2016.25.Sup4.S4.

[416] 姜玉峰, 付小兵, 陆树良, 等. 中国人群体表慢性难愈合创面病原微生物学特征分析[J]. *感染、炎症、修复*, 2011, 12(3):134-138. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2011.03.003.

[417] 徐波, 杨彩哲, 刘朝阳, 等. 糖尿病足感染患者病原菌分布及其药物敏感试验[J]. *中华传染病杂志*, 2016, 34(6): 344-348. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6680.2016.06.005.

[418] Liu L, Li Z, Liu X, et al. Bacterial distribution, changes of drug susceptibility and clinical characteristics in patients with diabetic foot infection[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 16(4): 3094-3098. DOI: 10.3892/etm.2018.6530.

[419] Xie X, Bao Y, Ni L, et al. Bacterial profile and antibiotic resistance in patients with diabetic foot ulcer in Guangzhou, Southern China: focus on the differences among different Wagner's grades, IDSA/IWGDF grades, and ulcer types[J]. *Int J Endocrinol*, 2017, 2017: 8694903. DOI: 10.1155 / 2017 / 8694903.

[420] Wu M, Pan H, Leng W, et al. Distribution of microbes and drug susceptibility in patients with diabetic foot infections in Southwest China[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 9817308. DOI: 10.1155/2018/9817308.

[421] 郭婕, 王鹏华, 褚月颖, 等. 不同深度糖尿病足感染患者的临床表现、病原菌特点及耐药性研究[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(34):4012-4015. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2012.34.027.

[422] 周莹, 陈杏春, 农生洲. 糖尿病足的病原菌分布与耐药性分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2013, 23(19):4826-4828.

[423] 沈秋燕, 林迪妮, 朱虹, 等. 糖尿病足合并感染患者 754 株病原菌分布及耐药性分析[J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(12): 889-894. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.12.004.

[424] 黄莺, 曹瑛, 邹梦晨, 等. 糖尿病足感染病原菌特点及耐药性 15 年变迁[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, (2): 87-92. DOI:

- 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.02.006.
- [425] Li X, Chen Y, Gao W, et al. Epidemiology and outcomes of complicated skin and soft tissue infections among inpatients in Southern China from 2008 to 2013[J]. *PLoS One*, 2016,11(2): e0149960. DOI: 10.1371/journal.pone.0149960.
- [426] 冯书红, 王鹏华, 褚月颀, 等. 感染耐甲氧西林金黄色葡萄球菌的糖尿病足溃疡患者的临床特点及分析[J]. *中国糖尿病杂志*, 2009, 17(11): 818-821. DOI: 10.3969 / j. issn. 1006-6187.2009.11.007.
- [427] Feng SH, Chu YJ, Wang PH, et al. Risk factors and gene type for infections of MRSA in diabetic foot patients in Tianjin, China[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(2): 106-112. DOI: 10.1177/1534734613489991.
- [428] 孙茜, 王鹏华, 褚月颀, 等. 铜绿假单胞菌感染的糖尿病足患者临床及耐药特点分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2012, 28(10): 817-820. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1000-6699.2012. 10.008.
- [429] Armstrong DG, Lavery LA, Sariaaya M, et al. Leukocytosis is a poor indicator of acute osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus[J]. *J Foot Ankle Surg*, 1996,35(4):280-283.
- [430] 王鹏华, 褚月颀, 于德民, 等. 216 例糖尿病足感染患者血清超敏 C 反应蛋白的变化及临床意义[J]. *中国糖尿病杂志*, 2006, 14(6): 429-431. DOI: 10.3321 / j. issn: 1006-6187.2006. 06.013.
- [431] van Asten SA V, Geradus PEJ, Xi Y, et al. The role of biomarkers to diagnose diabetic foot osteomyelitis. a Meta-analysis[J]. *Curr Diabetes Rev*, 2016,12(4):396-402.
- [432] Fleischer AE, Didyk AA, Woods JB, et al. Combined clinical and laboratory testing improves diagnostic accuracy for osteomyelitis in the diabetic foot[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2009, 48(1):39-46. DOI: 10.1053/j.jfas.2008.09.003.
- [433] Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, et al. Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007,213(4):305-312.
- [434] Velissaris D, Pantzaris ND, Platanaki C, et al. Procalcitonin as a diagnostic and prognostic marker in diabetic foot infection. a current literature review[J]. *Rom J Intern Med*, 2018, 56(1): 3-8. DOI: 10.1515/rjim-2017-0039.
- [435] Ingram JR, Cawley S, Coulman E, et al. Levels of wound calprotectin and other inflammatory biomarkers aid in deciding which patients with a diabetic foot ulcer need antibiotic therapy (INDUCE study)[J]. *Diabet Med*, 2018,35(2): 255-261. DOI: 10.1111/dme.13431.
- [436] Korkmaz P, Koçak H, Onbaşı K, et al. The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 7104352. DOI: 10.1155 / 2018 / 7104352.
- [437] Butalia S, Palda VA, Sargeant RJ, et al. Does this patient with diabetes have osteomyelitis of the lower extremity?[J]. *JAMA*, 2008,299(7):806-813. DOI: 10.1001/jama.299.7.806.
- [438] Michail M, Jude E, Liascos 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. DOI: 10.1177/1534734613486152.
- [439] 邓晓龙, 肖立虎, 陈大伟, 等. 糖尿病足溃疡伴感染无菌棉拭子擦拭取样及深部组织活检取样细菌培养的一致性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014,(7):504-508. DOI: 10.3760/cma. j.issn.1674-5809.2014.07.006.
- [440] Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, et al. CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England[J]. *BMJ Open*, 2018,8 (1):e019437. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019437.
- [441] Game FL. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management[J]. *Med Clin North Am*, 2013; 97(5): 947-956. DOI: 10.1016/j.mcna.2013.03.010.
- [442] Gardner SE, Haleem A, Jao YL, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(10): 2693-2701. DOI: 10.2337/dc14-0051.
- [443] 张学川, 杨启明, 王学清. 82 例糖尿病足 X 线及 CT 的影像表现对比及分析[J]. *中国临床医学影像杂志*, 2012,23(2): 140-143. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1062.2012.02.022.
- [444] Fridman R, Bar-David T, Kamen S, et al. Imaging of diabetic foot infections[J]. *Clin Podiatr Med Surg*, 2014, 31(1): 43-56. DOI: 10.1016/j.cpm.2013.09.002.
- [445] Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008,47(4):519-527. DOI: 10.1086/590011.
- [446] Loredo R, Rahal A, Garcia G, et al. Imaging of the diabetic foot diagnostic dilemmas[J]. *Foot Ankle Spec*, 2010, 3(5): 249-264. DOI: 10.1177/1938640010383154.
- [447] Sanverdi SE, Ergen BF, Oznur A. Current challenges in imaging of the diabetic foot[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2012,3DOI: 10.3402/dfa.v3i0.18754.
- [448] Lauri C, Tammaing M, AWJM G, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and Meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8):1111-1120. DOI: 10.2337/dc17-0532.
- [449] Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, et al. The diagnosis of osteomyelitis of the foot in diabetes: microbiological examination vs. magnetic resonance imaging and labelled leucocyte scanning[J]. *Diabet Med*, 2006,23(6):649-653. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01887.x.
- [450] Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges[J]. *Radiol Clin North Am*, 2005,43(4):747-759, ix. DOI: 10.1016/j.rcl.2005.02.008.
- [451] Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(7):885-910. DOI: 10.1086/424846.
- [452] 张岩, 朱彦丞, 张子韬, 等. 影像学检查在慢性骨髓炎诊断中的研究进展[J]. *中华创伤骨科杂志*, 2016, 18(1): 89-92. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-7600.2016.01.018.
- [453] Lipsky BA. Diabetic foot infections: Current treatment and delaying the 'post-antibiotic era' [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016,32 Suppl 1:S246-253. DOI: 10.1002/dmrr.2739.
- [454] Tchero H, Kangambega P, Noubou L, et al. Antibiotic therapy of diabetic foot infections: a systematic review of randomized controlled trials[J]. *Wound Repair Regen*, 2018, 26(5): 381-391. DOI: 10.1111/wrr.12649.
- [455] Sun S, Wang C, Chen D, et al. Combating superbug without antibiotic on a postantibiotic wound in a patient with diabetic foot[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2016, 15(1): 74-77. DOI: 10.1177/1534734615595736.
- [456] Chu Y, Wang C, Zhang J, et al. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients?[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14(3): 277-283. DOI: 10.1177/1534734615596891.
- [457] 姜玉峰, 王玉珍, 许樟荣. 抗生素应用于糖尿病足溃疡局部

- 的利与弊[J]. 中国糖尿病杂志, 2009, 17(12):958, 960. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2009.12.025.
- [458] Lipsky BA, Holroyd KJ, Zasloff M. Topical versus systemic antimicrobial therapy for treating mildly infected diabetic foot ulcers: a randomized, controlled, double-blinded, multicenter trial of pexiganan cream[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(12): 1537-1545. DOI: 10.1086/593185.
- [459] Lipsky BA, Hoey C. Topical antimicrobial therapy for treating chronic wounds[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(10): 1541-1549. DOI: 10.1086/644732.
- [460] Lipsky BA, Kuss M, Edmonds M, et al. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity: a randomized, controlled, multicenter clinical trial[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2012, 102(3): 223-232.
- [461] Uçkay I, Kressmann B, Malacarne S, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1):361. DOI: 10.1186/s12879-018-3253-z.
- [462] Uçkay I, Kressmann B, Di TS, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection[J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6:2050312118773950. DOI: 10.1177/2050312118773950.
- [463] Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, et al. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(3): 347-352. DOI: 10.1016/j.diabres.2008.11.030.
- [464] Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galvín JJ, Quintana-Marrero Y, et al. Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: a series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(11):1962-1970. DOI: 10.1007/s00125-008-1131-8.
- [465] Khodae M, Lombardo D, Montgomery LC, et al. Clinical inquiry: what's the best test for underlying osteomyelitis in patients with diabetic foot ulcers?[J]. *J Fam Pract*, 2015, 64(5): 309-310, 321.
- [466] Rajbhandari SM, Sutton M, Davies C, et al. 'Sausage toe': a reliable sign of underlying osteomyelitis[J]. *Diabet Med*, 2000, 17(1):74-77.
- [467] Morales LR, González FML, Martínez HD, et al. Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2140-2145. DOI: 10.2337/dc09-2309.
- [468] Henke PK, Blackburn SA, Wainess RW, et al. Osteomyelitis of the foot and toe in adults is a surgical disease: conservative management worsens lower extremity salvage[J]. *Ann Surg*, 2005, 241(6):885-892; discussion 892-894.
- [469] Game F. Management of osteomyelitis of the foot in diabetes mellitus[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2010, 6(1): 43-47. DOI: 10.1038/nrendo.2009.243.
- [470] Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(6):962-967. DOI: 10.1007/s00125-008-0976-1.
- [471] Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3):593-595. DOI: 10.2337/dc13-2510.
- [472] Aragón-Sánchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(1):35-50. DOI: 10.1080/14787210.2018.1417037.
- [473] Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3):789-795. DOI: 10.2337/dc13-1526.
- [474] Zeun P, Gooday C, Nunney I, et al. Predictors of outcomes in diabetic foot osteomyelitis treated initially with conservative (nonsurgical) medical management: a retrospective study[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2016, 15(1):19-25. DOI: 10.1177/1534734615596892.
- [475] Zenelaj B, Bouvet C, Lipsky BA, et al. Do diabetic foot infections with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* differ from those with other pathogens?[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(4): 263-272. DOI: 10.1177 / 1534734614550311.
- [476] Edmonds ME, Foster AVM. Stage 4: the infected foot. Managing the diabetic foot[M]. 3rd edition. London: Wiley Blackwell, 2014:147-194.
- [477] Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38(2): 302-307. DOI: 10.2337/dc14-1514.
- [478] Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero C, et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? natural history of a surgical series[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(6): 813-818. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2011.03528.x.
- [479] Mutluoglu M, Lipsky BA. Non-surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2017, 5(8): 668. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30141-3.
- [480] Aragón-Sánchez FJ. Chapter 11: Osteomyelitis: surgical management. Hinchliffe RJ, Schaper NC, Thompson MM, et al. The diabetic foot[M]. London, United Kingdom:JP Medical Ltd, 2014:79-91.

(收稿日期:2018-12-18)

(本文编辑:杨颖)