

· 标准与规范 ·

中国糖尿病足防治指南(2019版)(Ⅱ)



扫一扫下载指南原文

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基金项目(2017ZX09304023)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005

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

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,共同制定此部适合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2期第92~108页)

糖尿病下肢血管病变

糖尿病下肢血管病变包括下肢动脉病变(LEAD)和慢性下肢静脉病变。LEAD是全身动脉病变的局部表现,也是外周动脉病变的一个组成部分。糖尿病患者LEAD的发病风险明显增高,是糖尿病足最重要的发病机制之一。同时,糖尿病性LEAD具有其自身特点,除了病理与解剖特点之外,还由于大多合并糖尿病神经病变,使得LEAD的症状更加隐匿和不典型。预防、控制和治疗糖尿病性LEAD,是糖尿病足防控的重要环节。

慢性下肢静脉病变是指静脉系统出现任何形态学和功能异常的一组综合症候群,同样可导致下肢不适症状、下肢与足部的皮肤溃疡。对糖尿病患者进行慢性下肢静脉病变筛查有助于早期诊断、干预,尽可能降低DFU的发生,对于已经发生溃疡的患者,进行慢性下肢静脉病变筛查有助于制定个体化的治疗策略,从而有助于提高疗效,降低致残和

死亡率。

一、LEAD

(一)流行病学特征

LEAD是2型糖尿病常见的慢性并发症之一。糖尿病性LEAD有其独特的特点,病变广泛,不仅有大动脉、中动脉,更多涉及膝下中、小动脉,主要表现为血管中膜钙化、节段性狭窄或闭塞,是导致糖尿病患者足溃疡发生、致残及致死的主要原因之一。EURODIAL研究结果显示,47.5%的糖尿病足患者存在LEAD,合并LEAD者溃疡愈合率明显低于无LEAD者,且合并感染时是溃疡不愈合和大截肢的预测因素^[140]。据我国2004年和2012年两次糖尿病足调查结果显示,糖尿病足合并LEAD者分别为62.9%和59%,表明糖尿病合并LEAD是DFU发生的重要病因之一^[10]。糖尿病合并LEAD以膝关节以下动脉血管的狭窄或闭塞为主。China DIA-LEAD研究显示我国50岁以上2型糖尿病患者中LEAD的患病率为21.2%,其中既往诊断10.6%,新诊断为11.8%,漏诊率为55.7%^[37]。从某

要点提示

- 筛查下肢动脉病变(LEAD)的高危因素,纠正不良生活方式,如戒烟、限酒、严格控制血糖、血压、血脂,可以预防 LEAD 的发生和延缓病情的进展(推荐,A 级)
- 指导 LEAD 患者积极开展步行运动锻炼,可以增加步行距离,改善下肢运动功能,且不增加不良事件的发生(推荐,A 级)
- 所有确诊的 LEAD 患者,包括无症状的踝肱指数(ankle brachial index, ABI)异常患者,都应该接受抗血小板治疗(推荐,A 级)
- 轻至中度的 LEAD 患者,内科扩血管治疗可延缓病变进展,改善临床症状,提高生活质量(推荐,A 级)
- 严重肢体缺血,内科治疗无效者,应及时转血管外科行血管重建治疗(推荐,A 级)
- 所有 DFU 怀疑缺血存在时应尽早完成血管评估并尽快完成血管重建手术,从而显著减少大截肢手术的发生,提高患者的生存质量(推荐,A 级)
- 血管重建手术的两种术式(血管腔内治疗与血管旁路手术)疗效相当。腔内治疗具有微创、高效、可同时治疗多平面病变、可重复性强等优点,是缺血性足溃疡首选的治疗方法(推荐,A 级)
- 溃疡区域的直接血运重建与间接血运重建对足溃疡愈合率疗效基本相当,但直接血运重建能缩短愈合时间(可推荐,C 级)
- 糖尿病患者慢性下肢静脉疾病患病率高,应该早期筛查并早期干预;多普勒超声是无创静脉检测法诊断慢性下肢静脉疾病的金标准(推荐,A 级)
- 加压治疗是治疗慢性下肢静脉疾病的基础(推荐,A 级);药物如微粒化黄酮类(推荐,A 级)、舒洛地特(推荐,A 级)、羟苯磺酸钙(推荐,B 级)、迈之灵(推荐,B 级)、己酮可可碱(可推荐,B 级)、他汀类药物(可推荐,C 级)、前列腺素类似物(可推荐,C 级)以及细胞因子(可推荐,C 级)治疗慢性下肢静脉疾病,可取得较好的疗效
- 加压治疗和药物治疗效果欠佳时,应进一步评估深静脉通畅情况,并建议转血管外科进行手术治疗(推荐,A 级)

种角度来看,糖尿病合并 LEAD 仍然是被临床医护人员忽略的一个并发症^[141]。

从我国流行病学调查结果来看,糖尿病患者 LEAD 患病率高,这与年龄较大、高血压、血脂异常以及吸烟等多个危险因素簇集、风险增加有关。但糖尿病患者 LEAD 的诊断率和治疗率较低,达到指南推荐的血糖、血压和血脂控制目标的患者仅占 55.0%、28.2% 和 42.5%^[37]。LEAD 患者主要死亡原因是心血

管事件,在确诊 1 年后心血管事件的发生率高达 21.1%,这与已经发生心脑血管病变者再次发作的风险相当^[142]。与糖尿病神经病变导致的足溃疡比较,LEAD 导致的足溃疡复发率高,截肢率增加一倍,因此对 LEAD 早期诊断和干预十分重要^[143]。

(二)LEAD 的临床表现

早期无明显症状,随着病变进展,患者可有下肢间歇性跛行症状,进一步进展为静息痛,趾端出现坏疽。下肢可表现为皮肤营养不良、肌肉萎缩,皮肤干燥、弹性差,皮温下降,色素沉着,肢端动脉搏动减弱或消失^[53]。

(三)LEAD 的评估与诊断

筛查人群:对于 50 岁以上的糖尿病患者,不管伴或不伴 LEAD 发病危险因素均应常规进行 LEAD 的筛查以进行全面评估。当糖尿病伴有 LEAD 发病危险因素(如高龄、合并心脑血管病变、血脂异常、高血压、吸烟)时,应该每年至少筛查一次。对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者,不论其年龄,均应进行全面的动脉病变检查及评估^[22]。

1. 危险因素评估

(1)年龄:年龄是糖尿病性 LEAD 的重要危险因素,尤其是 50 岁以上的糖尿病患者。随着年龄的增加,糖尿病患者 LEAD 的发生率逐渐增加。年龄每增加 10 岁,LEAD 风险增加 1.64 倍^[144]。

(2)高血压:糖尿病与高血压的并存会加速糖尿病合并 LEAD 的发生与发展。高血压病程每增加 1 年,LEAD 的风险就升高 1.02 倍,收缩压每增加 10 mmHg,LEAD 的患病率增加 1.19 倍,尤其是当 SBP>180 mmHg 时,ABI 异常率明显增加^[145]。

(3)合并心脑血管疾病:糖尿病性 LEAD 的病理生理特点与心脑血管疾病类似,约 30% 的脑血管疾病患者同时合并 LEAD,约 25% 的缺血性心脏病患者同时合并 LEAD^[143];心脑血管疾病的发生与低 ABI 密切相关^[146]。

(4)血脂异常:血脂异常与糖尿病并发症的发生关系密切。总胆固醇水平,尤其是低密度脂蛋白胆固醇在动脉粥样硬化形成中具有关键作用。总胆固醇每增加 0.56 mmol/L,发生 LEAD 的风险便会增加 10%^[147]。

(5)吸烟:吸烟是导致 LEAD 发生和发展的重要危险因素之一。烟草的使用量和持续时间与 LEAD 的发生、发展有直接关系,吸烟者较非吸烟者 LEAD 风险增加 1.69 倍^[143]。

(6)既往有足坏疽病史:既往足坏疽史常伴有

不同程度的下肢远端神经异常及 LEAD, 会明显增加糖尿病 LEAD 的发病概率^[148]。

2. 筛查方法

(1) 动脉触诊: 系统全面的体格检查对于筛查无症状性 LEAD 患者极其重要。全面的踝部动脉搏动触诊及股动脉杂音听诊检查, 对于诊断或排除 LEAD 的准确性高达 93.8%; 若双下肢踝部动脉搏动正常以及听诊未发现股动脉杂音, 则排除 LEAD 的特异性和阴性预测值分别高达 98.3% 和 94.9%^[53]。如果患者无下肢缺血症状、无阳性体征、动脉搏动正常则可排除 LEAD, 但如果有某一项可疑或患者要求进一步检查, 均应进行 ABI 及彩超检查。

(2) ABI 和趾肱指数 (toe brachial index, TBI): ABI 是指踝部动脉收缩压与同侧肱动脉收缩压的比值, TBI 是指足趾动脉收缩压与同侧肱动脉收缩压的比值。ABI 与 TBI 是评估下肢缺血程度的常用指标, 具有价廉、简便、可重复性高和特异性强的优点, 因此常用于 LEAD 筛查。ABI 正常参考值定义为 1.00~1.30, 0.91~0.99 为临界状态, ABI>1.30 通常提示动脉钙化, ABI≤0.90 可诊断 LEAD^[22]。ABI 介于 0.71~0.90, 为轻度动脉病变; ABI 介于 0.41~0.70, 为中度动脉病变, ABI≤0.40 为重度动脉病变。

若临床上高度怀疑 LEAD 而静息 ABI 不能得出结论, 应对患者进行运动后 ABI 检查。具体方法: 先测定静息状态下的 ABI, 然后患者以每小时 3.5 km 速度在坡度 12 度的平板检测仪行走, 老年或无条件的患者则采用 6 min 步行试验, 步行速度为每小时约 3.2 km, 当患者出现间歇性跛行症状步行 6 min 时再次测定 ABI, 运动后 ABI 较运动前降低 15%~20% 时考虑诊断 LEAD。ABI>1.30 时, 则 ABI 结果不可靠, 此时应行 TBI 检查, 或行下肢动脉彩超检查, 以明确 LEAD 诊断。因糖尿病患者常伴有动脉钙化, 即胫后动脉或胫前动脉虽已狭窄、肢体供血已减少, 但踝动脉压或 ABI 并不低, 则出现“假性高压”。因此, ABI 虽然是作为诊断 LEAD 的最为简便的方法, 但仍需要结合动脉彩超检查以明确 LEAD 诊断^[53]。

(3) 经皮氧分压测定: 经皮氧分压作为一项无创检测下肢动脉缺血的方法, 在糖尿病下肢血管病变程度、疗效判断中具有一定的临床意义。根据经皮氧分压检测结果将双下肢血管情况分为 2 级, 1 级: 经皮氧分压>40 mmHg 提示血管正常; 2 级: 经皮氧分压<40 mmHg 提示血管缺血病变^[149]。经皮氧分压<34 mmHg 的糖尿病足患者, 有 9.7% 需要行

截肢术, 经皮氧分压>40 mmHg 只有 3% 需要截肢, 经皮氧分压<20 mmHg 选择在肢体近端进行截肢, 经皮氧分压>20 mmHg 可在远端截肢, 其敏感性为 88.2%, 特异性 84.6%^[150]。

(4) 血管超声: 超声检查对糖尿病 LEAD 的诊断具有重要意义。因其具有简便、重复性好、价格低廉等优点, 所以易为患者接受。彩超可以观察动脉血管内径、内中膜厚度、斑块大小、管腔狭窄或闭塞情况, 同时还能显示动脉血流充盈情况及血流速度。当彩超提示管腔狭窄、彩色血流明显充盈缺损或动脉已闭塞时, 则可诊断 LEAD^[151]。但彩超检查空间分辨率较差, 倾向于高估血管的狭窄程度, 不能对糖尿病下肢血管的整体结构及血供进行评价。

(5) 影像学检查: ①数字减影血管造影技术 (digital subtraction angiography, DSA): DSA 是诊断血管病变的金标准, 也是了解血管闭塞部位、程度及范围不可缺少的检查手段, 在下肢血管病变的诊断中一直占据主导地位^[152]。DSA 不仅能明确下肢血管病变的部位及严重程度, 还能为介入手术操作提供指导。②计算机断层动脉造影 (computed tomography arteriography, CTA): CTA 是诊断 LEAD 常用的无创性检查, 可以为 LEAD 的诊断、治疗提供可靠依据。CTA 图像可以清晰地显示斑块的分布、形态及血管的狭窄程度, 在临床上应用广泛。③磁共振动脉造影 (magnetic resonance angiography, MRA): MRA 也是 LEAD 常用的无创性诊断方法。因为存在湍流, MRA 会高估血管狭窄的程度^[153]。体内有起搏器、除颤器等铁磁性金属植入物患者不适合行 MRA。

3. 糖尿病合并 LEAD 的诊断

诊断依据: ①符合糖尿病诊断; ②下肢动脉狭窄或闭塞的临床表现; ③如果患者静息 ABI≤0.90, 无论患者有无下肢不适的症状, 应该诊断 LEAD; ④运动时出现下肢不适且静息 ABI≥0.90 的患者, 如踏车平板试验后 ABI 下降 15%~20% 或影像学提示血管存在狭窄, 应该诊断 LEAD; ⑤患者超声多普勒、CTA、MRA 和 DSA 检查下肢动脉有狭窄或闭塞病变; ⑥如果患者静息 ABI<0.40 或踝动脉压<50 mmHg 或趾动脉压<30 mmHg, 应该诊断严重肢体缺血。

LEAD 一旦诊断, 临床上应该进行 Fontaine's 分期^[154], 见表 2。

(四) 糖尿病合并 LEAD 的治疗

糖尿病合并 LEAD 的治疗目的包括: 预防全身动脉粥样硬化疾病的进展、预防心血管事件发生、预防

表2 下肢动脉粥样硬化性病变的Fontaine's分期

分期	临床评估
I	无症状
II a	轻度间歇性跛行
II b	中到重度间歇性跛行
III	缺血性静息痛
IV	缺血性溃疡或坏疽

缺血导致的溃疡和肢端坏疽、预防截肢或降低截肢平面、改善间歇性跛行患者的下肢功能状态^[53]。因此,糖尿病性LEAD的规范化管理包括3个部分^[53]:即一级预防——防止或延缓LEAD的发生;二级预防——缓解症状,延缓LEAD的进展;三级预防——血运重建,减少截肢和心血管事件发生。糖尿病合并LEAD三级预防的基础包括纠正不良生活方式,如戒烟、控制体重和严格控制血糖、血压、血脂。治疗应根据危险因素、血管病变的严重程度评估后进行综合干预,仍不能改善症状和溃疡愈合时给予血管重建。

1. 加强糖尿病患者教育

加强患者教育可以预防LEAD发生;对于LEAD患者,可以改善患者的下肢运动功能,改善患者的身体状况^[155];此外,心理干预可以改善LEAD患者的步行行为,增加无痛性行走距离,提高患者的生活质量^[156]。

2. 改善生活方式

生活方式的改善在预防和延缓糖尿病并发症方面有着重要的作用。

吸烟是LEAD的重要危险因素,持续吸烟与肢体相关事件及心血管不良事件有密切联系,发展为严重肢体缺血以及截肢的风险增加^[143]。此外,持续吸烟的患者下肢动脉旁路术失败的风险增加至少3倍^[157]。与那些持续吸烟者相比,LEAD患者戒烟后提高了总存活率^[158]。因此建议所有吸烟的LEAD患者应得到积极的戒烟辅导,并提供规范的戒烟计划。如难以戒烟的患者在无禁忌证的情况下可采用尼古丁替代品进行药物戒烟干预,以达到完全戒烟的目标^[159]。

步行锻炼是LEAD有效的治疗方法之一,可以增加步行距离,改善生活质量。因此,对于足部皮肤完整的缺血型或神经缺血型患者,运动锻炼能改善间歇性跛行患者的步行距离及行走时间^[160]。有计划的辅导性锻炼是治疗间歇性跛行的基础,最有效的运动为平板运动或走步,强度达到引发间歇性跛行后休息,每次30~45 min,每周至少3次,连续

3个月。有研究显示不同的运动方式对LEAD有不同的改善,以下肢规律运动为最佳,6个月的运动结果显示可显著改善跛行的距离^[161]。与安慰剂或常规护理相比较,监督下的运动康复锻炼可显著提高LEAD患者的最大步行距离、无痛行走距离、6 min步行距离均明显增加。提示强化步行运动可以提高足部皮肤完整的缺血型或神经缺血型患者的运动耐受性,改善运动功能,且不增加不良事件的发生,是一种安全有效的治疗方式^[162]。

3. 药物治疗

(1)控制血糖:参照《中国2型糖尿病防治指南》(2017版)^[22]建议实施。

(2)降压治疗:参照《中国2型糖尿病防治指南》(2017版)^[22]建议实施。

(3)调脂治疗:参照《中国2型糖尿病防治指南》(2017版)^[22]建议实施。

(4)抗血小板及抗凝治疗:抗血小板治疗能降低LEAD患者的死亡率和心血管事件,尤其是在有症状的LEAD患者使用抗血小板治疗临床获益显著。Meta分析发现,与安慰剂比较,抗血小板治疗使心肌梗死、卒中或心血管死亡风险减少23%^[163]。长期抗血小板治疗可提高周围动脉旁路术或血管重建术患者的通畅率,因此成为动脉血管重建手术后患者的标准用药。二磷酸腺苷受体拮抗剂氯吡格雷可作为阿司匹林的一种替代药物,在LEAD患者血运重建后给予氯吡格雷联合小剂量阿司匹林较单用阿司匹林者下肢相关事件(如重复血运重建)明显减少^[164]。新型抗血小板制剂替格瑞洛(ticagrelor)是一种口服非前体P2Y₁₂抑制剂,在降低主要不良心血管事件方面并不优于氯吡格雷,而在大出血风险方面两者相似^[165]。因此,建议所有LEAD患者,都应该接受阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗,推荐剂量为每日阿司匹林75~325 mg或氯吡格雷75 mg口服^[166]。目前推荐氯吡格雷为对阿司匹林不耐受或对阿司匹林过敏的患者的另一种治疗选择。但2017年欧洲心脏病学会/欧洲血管外科学会指南推荐,对于无症状性LEAD患者不需抗血小板治疗,有症状的LEAD、已接受血运重建患者给予长期单一抗血小板治疗,氯吡格雷优于阿司匹林^[167]。

目前对于LEAD患者进行二联抗血小板治疗的循证证据仍不充分。二联抗血小板治疗的主要适应证包括:对于股腘动脉支架置入的患者应给予阿司匹林和氯吡格雷联合治疗,至少1个月;膝下血管病变行人造血管旁路术的患者^[168]。

抗凝药物治疗:目前常用的抗凝药物包括肝素、低分子肝素及口服抗凝血药物如华法林、利伐沙班等,没有明确的证据支持在糖尿病性 LEAD 患者间歇性跛行阶段应用抗凝治疗。由于 LEAD 患者常合并冠心病,是心房纤颤的高危患者,如房颤抗栓评分(CHA₂DS₂-VASc)积分大于 2 和 LEAD 合并房颤的患者,建议长期使用口服抗凝治疗^[168-169];抗凝药物治疗主要用于血运重建如腔内治疗或旁路术,如果出血风险较低而存在支架或移植物闭塞风险者,应给予口服抗凝血药物如华法林、利伐沙班联合阿司匹林或氯吡格雷,至少 1 个月。小剂量利伐沙班(2.5 mg/次,每日 2 次)联合阿司匹林(100 mg/d)治疗明显减少心血管事件和肢体相关事件,尽管出血风险增加,但致死或重要器官的出血事件并没有较单用阿司匹林治疗增加,提示小剂量利伐沙班联合阿司匹林是治疗 LEAD 的新策略,具有重要临床意义^[170]。

(5)扩血管药物:目前临床常用的血管扩张药包括西洛他唑、脂微球前列地尔注射液、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯、奈呋胺、丁咯地尔和己酮可可碱等。

西洛他唑通过抑制细胞的磷酸二酯酶(特别是对磷酸二酯酶Ⅲ的抑制)活性实现其扩血管作用,可显著改善间歇性跛行患者的临床症状,增加间歇性跛行距离,但并不明显减少心血管死亡^[171];可降低外周血管介入术后目标病变血管再狭窄和血管重建风险,因此可作为外周血管介入治疗后的辅助治疗^[172]。推荐用法:在无心功能不全的情况下,西洛他唑 50~100 mg/次,2 次/d。

己酮可可碱为二甲基黄嘌呤类衍生物,具有扩张外周血管的作用,可降低血液黏度,从而改善血液的流动性,增加血流量,改善外周组织的血流量。研究显示己酮可可碱具有良好的耐受性,但在 LEAD 跛行患者最大运动距离方面与安慰剂无明显差异,疗效不及西洛他唑,因此其疗效尚不确定^[173-174]。推荐用法:己酮可可碱 400 mg/次,每日 3 次。

前列腺素类药物中以脂微球前列地尔注射液的疗效和耐受性最好。Meta 分析表明,与安慰剂相比,前列腺素 E₁ 能够显著增加步行距离^[175],是目前治疗 LEAD 最主要的药物;但对于严重肢体缺血患者,前列腺素对缓解疼痛和溃疡愈合的益处很小,对大截肢的发生率及心血管死亡率没有影响^[176]。口服贝前列素钠治疗能改善糖尿病性周围血管病变患者下肢的主观症状,如烧灼样感觉、冷感觉、水肿、劳力性疼痛、针刺样疼痛及感觉异

常^[177]。推荐用法:开始给予脂微球前列地尔注射液,剂量根据患者病变严重程度推荐为 10 μg/次,1~3 次/d,静脉推注,疗程 14~21 d;然后序贯给予贝前列素钠口服,20~40 μg/次,2~3 次/d。

盐酸沙格雷酯是对血小板以及血管平滑肌的 5-羟色胺 2(5-HT₂)受体具有特异性拮抗作用,从而抑制 5-HT₂ 导致的血小板凝聚,抑制血管收缩和平滑肌细胞增殖,改善微循环障碍。盐酸沙格雷酯治疗下肢血管病变,能减少患者溃疡面积,增加 ABI、足背动脉血流量及无痛行走距离^[178]。推荐用法:盐酸沙格雷酯 100 mg/次,2~3 次/d。

4. 严重肢体缺血的治疗

严重肢体缺血的患者往往表现为静息痛、坏疽、溃疡不愈合,且具有极高的截肢和心血管死亡风险,血管病变主要是股腘动脉闭塞。根据缺血持续时间分为急性(<2 周)和慢性(>2 周),以慢性更为常见。

临床治疗目标包括:降低心血管事件发生及死亡率,缓解肢体疼痛、促进溃疡愈合、保肢及改善生活质量。

治疗措施包括:

(1)及时的血运重建如外科旁路术和腔内手术是治疗严重肢体缺血的主要治疗手段,是改善症状和保肢的有力措施之一。

(2)止痛:在疼痛科指导下予足量的止痛药以缓解疼痛,给药方案遵循一般止痛治疗的阶梯治疗原则,从对乙酰氨基酚等非甾体抗炎药开始,如无效可尝试阿片类止痛药。药物难以缓解时可采用腰交感神经阻断术^[179],但目前并没有设计良好的随机对照研究证明其疗效,因此在临床应用时应该慎重考虑^[180];或者应用脊髓刺激术治疗下肢缺血效果较好^[181]。

(3)综合性治疗:包括阿司匹林、他汀类药物、戒烟和控制血压、血糖,可减少肢体相关症状和事件发生^[182]。

(4)高压氧治疗:通过高压氧增加组织供氧,减轻疼痛,增加溃疡愈合率^[183],但最近的随机对照研究^[184]显示高压氧治疗并不能促进糖尿病下肢难愈性溃疡的愈合及降低截肢风险,因此高压氧治疗在临床上选择应该慎重。

(5)干细胞治疗:国内外已有一些研究报道了对缺少动脉流出道、无法进行动脉旁路移植或介入治疗的患者以及本身不能够耐受手术创伤的下肢缺血的患者进行自体干细胞移植,并取得了初步的疗效^[185-186]。随着对干细胞移植基础研究的不断深

人以及临床试验的不断摸索,干细胞移植治疗下肢动脉缺血性病变及糖尿病足的治疗方法会更加规范化,可作为“无治疗选择”LEAD 患者的一种有希望的治疗手段^[187]。

(6)截肢:对于不能耐受血运重建、有血运重建禁忌证和治疗无效的患者,经药物治疗后仍疼痛明显、肢体难以愈合且坏死面积较大者、感染中毒症状严重危及生命者,可采取截肢治疗以挽救生命^[53]。

总之,内科治疗方法仅仅是针对轻至中度的下肢动脉缺血性病变的患者,用于延缓其病变的发展,改善临床症状和生活质量,是糖尿病足治疗的基础。对于缺血严重而内科常规治疗无效者,需行经皮血管介入或外科旁路手术进行血管重建治疗。

5. 血管重建手术

(1)基本方法与适应证:对合并 LEAD 的 DFU 患者,通常选择外科旁路手术和/或血管腔内治疗进行血运重建的手术方式。

糖尿病 LEAD 患者进行外科血运重建的适应证如下:①临床上表现为缺血性溃疡,特别是 Wagner 分级 4 级及以上的 DFU 患者^[188];②DFU 合并 LEAD 患者 Fontaine 分期在Ⅲ期以上的严重肢体缺血患者^[189];③下肢缺血症状在 Fontaine 分期Ⅱb 以上的重度间歇性跛行、经内科规范化治疗无效的患者;④ABI 在 0.7 以下、影像学检查证实血管病变位于髂股动脉,由于神经病变的存在而没有表现出典型间歇性跛行症状的患者。

外科血运重建手术作为缺血性糖尿病足治疗中最重要和最关键的措施,可以显著降低大截肢的发生率,提高患者的生存质量^[189]。

在进行外科血运重建手术前,评估是否缺血导致溃疡形成或不愈合的因素至关重要^[190]。当怀疑缺血时应在患者就诊的 2 周内完成血管评估,以免延误血管重建^[191]。糖尿病神经病变性足溃疡在本质上与缺血无直接相关性,没有证据表明血运重建能逆转神经病变和加速神经病变性溃疡愈合^[190]。

DFU 患者的截肢除与合并 LEAD 相关外,还与感染严重程度直接相关。EURODIAL 研究显示当 DFU 患者 LEAD 与感染同时存在时,创面不愈合的风险增加了 3 倍。因此应用合适的抗生素和彻底清创治疗以积极控制感染,在感染控制后立即进行血管重建,是管理 DFU 合并 LEAD 及感染患者的关键^[192]。

糖尿病 LEAD 患者进行外科血运重建的禁忌证包括:糖尿病足合并全身感染或深部感染未控制者^[192];严重心功能不全未纠正,患者不能平卧者;下

肢严重屈曲畸形、关节挛缩,麻醉后亦不能纠正者。

单纯膝下动脉病变而临床无症状的患者,鉴于目前膝下动脉血管腔内治疗的长期通畅率不高,应慎重施行。

(2)血运重建术式的选择:血管腔内治疗:指经皮穿刺动脉腔内血管成形术(主要指普通/药涂层球囊扩张术),在球囊扩张基础上的支架成形术,以及目前常用的各种基于导管的腔内减容手术(斑块旋切、血栓清除、激光消融等),是伴严重肢体缺血的 DFU 患者的首选治疗方案^[193]。

在高手术风险的糖尿病患者,即使影像学检查显示没有良好流出道的股腘动脉 D 级病变和/或膝下长段闭塞,血管腔内治疗也有很好的可行性^[194]。对于 80 岁以上的高龄患者,血管腔内治疗后亦可取得良好的保肢效果,而开放手术组在高龄组中有较高的围手术期死亡率,应尽量避免^[195]。

对于没有合并 DFU 的 LEAD 患者,有研究显示分别采用内科治疗与血管腔内治疗,两组的 1 年截肢率相当;5 年截肢率在血管腔内治疗组更高,因此,在制定治疗方案时要考虑患者的预期寿命,严格手术适应证的选择,并且术后应该进行密切随访^[196]。有症状的患者在血管腔内治疗后的 1 年内,糖尿病增加了大截肢和全因死亡的风险;在表现为严重肢体缺血的患者中,这些风险尤其明显^[197]。而对腘和膝下动脉进行血管腔内治疗的糖尿病患者,患者的死亡率、大截肢率和主要不良事件(死亡、同侧大截肢或重复血运重建术)均增高^[198]。

与普通球囊血管腔内治疗相比,在治疗糖尿病严重肢体缺血患者的膝下动脉病变时,药物涂层球囊可显著减少 1 年再狭窄率、靶病变再干预率和目标血管闭塞率^[199]。金属裸支架置入治疗糖尿病合并膝下闭塞病变的结果也可能有益^[200]。而冷冻球囊成形术一期通畅率低、再干预率高^[201],不推荐为常规治疗方案。准分子激光辅助血管成形术能有效地提供糖尿病患者无症状生存,可减少下肢动脉支架的使用^[202]。在足背动脉和/或足底动脉采用内膜下成形技术对糖尿病严重肢体缺血患者不适应外科手术时是有效方法^[203]。

在顺行开通失败时,膝下动脉重建时采用逆穿技术,可降低复杂闭塞病变治疗失败率,6 个月临床成功率令人满意^[204]。

对糖尿病患者进行血管腔内手术,应当注意造影剂的选择。与碘佛醇相比,碘克沙醇较少导致动脉内注射时的疼痛感与灼热感,而疼痛严重程度与

图像质量、治疗效果与造影剂用量密切相关^[205]。

在血管腔内手术完成后,采用血管闭合装置是有价值且安全,不增加糖尿病患者的穿刺点并发症^[206]。

外科旁路手术:作为治疗糖尿病性下肢缺血的传统方法,目前主要有2种术式,一种是股动脉-膝上或膝下腘动脉旁路移植;另外一种是小腿远端小动脉旁路移植,该手术的远端吻合口建立在小腿下段或足部动脉上,手术有较大的难度。两种手术方式主要根据膝下流出道血管状况进行选择。

外科旁路手术在糖尿病患者和非糖尿病患者中有相似的疗效^[207]。糖尿病合并严重肢体缺血时应该鼓励更激进的保肢尝试,即使采用小腿远端甚至足水平的动脉旁路搭桥术,患者的生存率与保肢率并不比非糖尿病患者低,且生活质量相似^[208]。

原位大隐静脉旁路手术是目前远端血管重建技术通畅率最佳的术式,糖尿病与非糖尿病患者疗效均很好,糖尿病患者的两年通畅率可达69%^[209]。与肝素涂层聚四氟乙烯人工血管移植植物相比,糖尿病合并严重肢体缺血行膝下自体静脉移植植物搭桥的一期通畅率具有很大优势^[210],2年通畅率静脉搭桥高,但保肢率、生存率并无差异^[211]。

与非糖尿病患者相比,患有LEAD的糖尿病患者血管重建后有类似的再狭窄率、一期通畅率和二期通畅率^[212]。SPINACH研究中,外科旁路手术与腔内治疗的3年观察期间两种治疗方法在截肢率上无差异;亚组分析提示部分患者适合旁路手术,另一部分患者则获益于腔内治疗^[213]。DFU合并LEAD患者血管重建后的保肢率有所提高,Meta分析显示目前尚没有足够的证据推荐采用哪一种方法进行血管重建更好^[214],可以根据患者所在治疗中心的具体情况和手术医师的擅长选择合适的血管重建方案。

慢性严重肢体缺血的糖尿病患者可在早期血管重建中获益。为达到这一目的,可能需要采用多种血管重建手术相结合,且必须进行严密的术后随访监测,而首次血管重建时手术方式的选择似乎并不影响患者的临床结局^[215]。

(3)预后与随访:血运重建对缺血性足溃疡治疗效果佳,采用血流区域(angiosome)指导下的溃疡区域直接血运重建与间接血运重建具有一定的指导意义,尽管不能显著提高愈合率,但可显著缩短愈合时间^[216]。对于合并感染的DFU,直接血运重建疗效明显优于间接血运重建^[205]。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是导致糖尿病严重肢体缺血患者死亡的主要原因,在冠心病患者中,射血分数受损是主要的独立预后因素^[217]。但在症状性冠心病糖尿病患者中,快速评估和积极治疗严重肢体缺血的发展与其长期心脏死亡风险的增加没有明显的相关性^[218]。透析患者严重肢体缺血膝下腔内治疗的临床效果很差,术前可用AFS进行风险预测^[219]。

血运重建术后的综合管理十分关键,有助于改善患者的疼痛症状及帮助患者树立自信,提高溃疡治愈率,降低动脉血管成形术后再狭窄的发生率。研究显示,膝下动脉血管腔内治疗后再狭窄率可高达94.2%,平均发生再狭窄的时间在术后3.5个月^[212]。再狭窄与足溃疡复发、严重肢体缺血再发生及大截肢有着密切的关系。在现有的膝下动脉血管腔内治疗临床研究中,基本上将保肢率而非血管通畅率作为研究的主要终点。因此在DFU患者进行血管重建后,应当高度重视术后患者的随访与管理。血糖控制不佳、HbA_{1c}增加、透析是血管腔内治疗后再狭窄发生的独立危险因素^[220]。因此,术后应该控制血糖、血压及血脂,合理使用抗血小板药物和他汀类药物,可能对再狭窄和通畅率产生有益的影响^[218];在标准治疗的基础上,加用舒洛地特(sulodexide),250 LSU/次,一日2次,可以通过改善微循环功能,改善糖尿病患者血管腔内治疗术后效果^[220]。此外,DFU患者在血管重建术后尽早恢复患者的运动(包括主动运动与被动运动),应加强足溃疡局部处理以加速其愈合;对于足溃疡愈合的患者,应加强宣教,注意足部护理,预防足溃疡的复发^[221]。

二、糖尿病合并慢性下肢静脉病变

慢性静脉疾病是指静脉系统出现任何形态学和功能异常的一组综合症候群,其中以慢性下肢静脉疾病最常见,而慢性静脉功能不全是慢性静脉疾病更严重的表现形式^[222]。慢性静脉功能不全根据病因可分为原发性、继发性和先天性,其中原发性居多,占66%,继发性占25%,先天性不足1%,其他占8%^[223];主要危险因素包括女性、增龄、静脉曲张家族史、便秘、肥胖、妊娠、既往小腿损伤及久站和久坐的工作环境等^[224-226]。一些小样本研究显示糖尿病是下肢慢性静脉功能不全的危险因素之一^[227-229]。新近关于慢性下肢静脉病变的流行病学研究显示,慢性下肢静脉病变的流行率为69.94%,慢性静脉功能不全为32.3%,其中9.1%的患者有活动性或者痊愈的溃疡^[226]。在我国,慢性下肢静脉病变的患病率

为 8.89%, 年新患病率为 0.5%~3.0%, 其中静脉性溃疡占 1.5%^[223]; 来自重庆一个社区人群的研究显示^[229], 早期慢性下肢静脉病变的总体流行率为 52.2%, 其中女性 (55.7%) 高于男性 (41.9%)。由于慢性静脉功能不全对机体的影响及其严重性以及对原发和继发性静脉疾病的不同的临床表现认识不足, 临床医务工作者常常忽视慢性静脉功能不全的存在^[230]。随着生活水平提高, 人均寿命延长, 糖尿病合并慢性静脉功能不全的患者越来越多。因此, 接诊 DFU 患者时, 除进行常规糖尿病足评估外, 还应该评估患者的下肢静脉功能状况。

(一) 临床表现

1. 临床症状

慢性静脉功能不全常见的临床症状有下肢肢端疼痛 (隐痛、酸痛、刺痛及烧灼样疼痛等), 下肢乏力、疲倦及沉重感, 痛性痉挛, 瘙痒, 紧绷感, 不宁腿综合征等, 严重者导致皮肤组织缺损, 皮肤溃疡形成; 部分患者主诉长时间步行后出现下肢酸胀感, 站立时加重、抬高患肢后症状减轻; 深静脉系统阻塞可导致静脉性跛行 (运动时剧烈的腿部不适)^[224, 231-232]。

2. 体征

慢性静脉功能不全常见的体征有下肢水肿, 静脉充盈或曲张, 皮肤改变或皮肤溃疡形成。水肿开始发生于踝部区域, 逐渐由小腿向上延伸, 较少累及足部及足趾, 病程开始时呈凹陷性水肿, 随着时间的延长弹性逐渐下降, 直至最后皮肤变硬; 下肢可见毛细血管网扩张、网状静脉与静脉曲张, 沿静脉走行路径出现疼痛、扪及硬结; 皮肤改变常见于小腿下段 (最常见于踝部), 由于含铁血黄素沉积导致皮肤色素沉着, 踝关节周围发红、脱屑、紫癜, 皮肤增厚和粗糙, 白色萎缩症 (白色瘢痕组织), 脂性硬皮病 (由于皮下脂肪纤维化导致的硬结)、湿疹样皮炎以及静脉曲张性溃疡等, 随着病情进展与时间延长, 逐渐向上至腘窝乃至股部^[224, 231-232]。体格检查采用的主要筛查方法^[231]包括咳嗽冲击试验 (the cough impulse test)、叩击试验 (the tap test)、布罗迪-特伦德伦伯试验 (the Brodie-Trendelenburg test)、佩尔蒂斯试验 (the Perthes test) 等, 可分别评估下肢深静脉通畅情况、瓣膜功能状况和穿通支静脉功能状况。

3. 辅助检查

慢性下肢静脉病变的主要辅助检查包括:

①D-二聚体检测: 适用于筛查急性深静脉血栓形成

患者, D-二聚体正常时, 基本可排除急性深静脉血栓, 其阴性预测值可达 97%^[224]; ②无创静脉检测法^[223, 231-233]: 临床上常用的方法包括体积描记检测、手持连续波多普勒、多普勒超声、下肢动态静脉压测定以及放射性核素扫描等。其中多普勒超声是诊断慢性静脉功能不全的金标准^[223, 232-233], 可以明确诊断静脉疾病的解剖部位、有无瓣膜功能不全和阻塞, 并可对反流程度进行量化评估: 0.5~1.0 s, 可诊断有反流; >1.0 s 为轻度反流; >2.0 s 为中度反流; >3.0 s 为重度反流。多普勒超声具有安全、无创、无放射性损害、方便快捷、重复性强、准确率高等特点, 缺点是对小腿深静脉评估的可靠性较低。因此被常规用于患者的术前评估和术后理想的随访工具; ③有创静脉检测法^[223, 231, 233]: 目前临床上常用的方法包括静脉造影 (包括顺行和逆行静脉造影) 及 CT 静脉造影和磁共振静脉造影。静脉造影是检查静脉系统病变最可靠的方法, 对于深静脉瓣膜功能不全和先天性下肢静脉发育畸形仍有不可替代的优势, 能够直观地反映出下肢静脉的形态和病变部位。用于彩超高度怀疑有较重反流或梗阻而诊断不明确, 或需要进行介入治疗的, 可根据具体情况选择顺行造影或逆行造影。CT 静脉造影和磁共振静脉造影可用于静脉疾病的诊断, 如髂静脉压迫综合征、深静脉血栓形成和下肢深静脉血栓后遗症、先天性静脉疾病的诊断, 具有简便易行, 空间分辨率高、假阳性率低等优点。

(二) 慢性下肢静脉病变的筛查

临床上对于出现下肢水肿和不适的糖尿病患者, 应该常规进行慢性下肢静脉病变的筛查。伴有慢性下肢静脉病变发病危险因素 (如女性、增龄、静脉曲张家族史、便秘、肥胖、妊娠、既往小腿损伤及久站和久坐的工作环境等) 的糖尿病患者应该每年至少筛查一次。

对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者, 不论其年龄, 应该进行全面的静脉病变检查及评估。具体筛查路径见图 4^[231-232]。

(三) 慢性下肢静脉病变的诊断

完整的病史和全面的体格检查对建立慢性下肢静脉病变的诊断十分重要, 无创的非侵入性检查尤其是多普勒超声是诊断慢性下肢静脉病变的金标准; 有创的侵入性检查也可以用来建立诊断, 但通常用来评估慢性下肢静脉病变的严重程度或者拟手术干预慢性下肢静脉病变的术前检查^[223, 225, 233]。

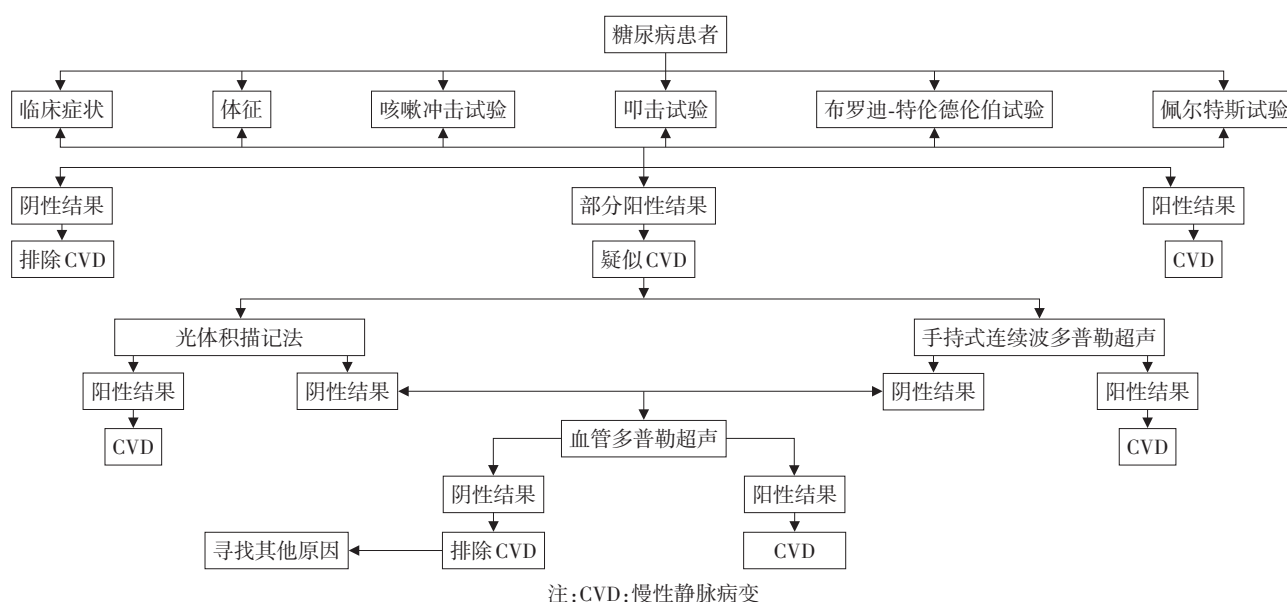


图4 糖尿病患者合并下肢静脉功能不全的筛查流程

慢性下肢静脉病变一旦诊断,临床上应该进行CEAP分级,见表3^[230,234]。

CEAP分级系统不仅考虑了静脉疾病的临床(C)方面,还考虑了病因(E)、解剖(A)和病理生理学方面(P)组成部分,以便更全面地评估静脉疾病的严重性,允许对慢性下肢静脉病变的症状和体征进行标准化处理,并使不同的研究和报告能够相互关联。

此外,还应对患者进行慢性下肢静脉病变临床表现严重程度评分(VCSS)^[235]和静脉功能障碍评分(VDS)^[236],见表4与表5。VCSS和VDS评分是对CEAP分级的有益补充而非取代,可提供对慢性下肢静脉病变严重程度及对患者日常活动影响的更精确的测量方法。其中,VDS相对较简单。

(四)慢性下肢静脉病变的治疗

1. 慢性下肢静脉病变的治疗目的及原则^[223,225,237]

慢性下肢静脉病变的治疗目的是预防并发症的发生和延缓疾病的进展,包括预防深静脉血栓形成、早期肺动脉栓塞和晚期的深静脉血栓后遗症;预防下肢静脉淤血性溃疡的发生以及预防截肢;改善慢性下肢静脉病变患者的症状、促进淤血性溃疡的愈合。

慢性下肢静脉病变的治疗原则应基于患者的CEAP分级:针对有症状但无明显静脉体征的患者(C0~C1级),可采取生活方式改变,结合加压和药物治疗,早期处理,及时消除症状;针对已出现明显症状和体征的患者(C2~C6级),应根据病因、解剖定位、病理生理分级,通过手术联合加压或药物治

疗等综合手段,将患者的CEAP分级降低,长期采用加压和药物治疗,巩固术后疗效,延缓疾病进程。

2. 糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者的教育

虽然目前没有证据证明教育干预可以预防糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者发生淤血性溃疡,但是有研究显示腿部抬高可以改善皮肤微循环,减少腿部容积和静脉压力^[238],有助于预防淤血性溃疡的复发^[239];控制体重可以改善慢性静脉功能不全的表现,包括水肿和溃疡^[240];合理的锻炼能够增加小腿肌肉泵功能和小腿肌肉力量,改善慢性静脉功能不全的症状^[241]。因此,对于糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者,仍推荐进行患者和家庭教育,嘱患者合理锻炼,休息时抬腿,控制体重,精心足部皮肤护理、合适的鞋袜穿戴可以预防足部皮肤磨损并提高患者的自信心,有助于改善慢性下肢静脉病变的症状,防止淤血性溃疡的复发^[239]。

3. 糖尿病合并慢性下肢静脉病变的治疗

包括加压疗法、药物治疗以及硬化剂疗法和外科手术等侵入性治疗。

(1)加压治疗:由于其易掌握、无创以及在管理静脉高压等方面的有效性,加压治疗目前仍被认为是慢性下肢静脉病变治疗的基石^[233]。临床上常用的加压治疗方法包括弹力袜、非弹力和弹力绷带以及间歇性气压装置。加压治疗可改善患者的临床症状^[242]及生活质量^[243],可显著提高淤血性溃疡的愈合率^[244-245]以及降低愈合溃疡的复发率^[246];但由于弹力袜穿脱困难、可能由于皮肤温暖及静脉湿疹等原因导致皮肤瘙痒难忍,导致患者依从性欠佳,

表3 慢性下肢静脉病变的CEAP分级

CEAP 分级	描述
C (临床分类, clinical classification)	
C ₀	无可见的或可触及的静脉疾病体征
C ₁	毛细血管扩张或网状静脉
C ₂	静脉曲张
C ₃	水肿
C _{4a}	色素沉着和/或湿疹
C _{4b}	脂性皮炎和/或白色萎缩
C ₅	痊愈性静脉溃疡
C ₆	活动性静脉溃疡
C _s	症状包括疼痛、小腿皮肤紧张、皮肤刺激、小腿沉重感、肌肉痉挛以及由静脉功能障碍引起的其他症状
C _A	无症状
E (病因分类, etiologic classification)	
E _c	先天性
E _p	原发性(病因不明)
E _s	继发性(例如血栓后)
E _n	无静脉病因
A (解剖分类, anatomic classification)	
A _s	浅静脉
A _p	穿支静脉
A _d	深静脉
A _n	静脉病变位置不确定
P (病理生理分类, pathophysiologic classification)	
P _r	反流
P _o	阻塞
P _{r,o}	反流和阻塞
P _n	没有明确的静脉病理生理学特征

尤其是老年患者,从而影响治疗效果^[247-248],且目前难以解决这种依从性差的问题^[249]。鉴于患者的病情轻重不一,因此临床上推荐给予的压力不一,具体见表6^[225]。

表5 静脉功能障碍评分(VDS)

评分	描述
0	无症状
1	有症状,但能进行日常活动,无需加压治疗
2	只有在加压治疗的情况下才能进行日常活动
3	即使在加压治疗的情况下也不能进行日常活动

注:日常活动定义为由于静脉疾病导致功能障碍发生之前的患者活动

表6 在慢性下肢静脉病变患者的加压治疗中,基于临床表现对应的压力水平^[225]

临床表现	压力(mmHg)
伴或不伴水肿的静脉曲张(C2~C3)	20~30
晚期静脉样皮肤变化或溃疡(C4~C6)	30~40
复发性溃疡	40~50

注:1 mmHg=0.133 kPa; C2~C6指慢性下肢静脉病变的CEAP分级中的临床分级

此外,加压治疗还可以防止深静脉血栓的形成及降低晚期深静脉血栓后遗症的患病率。一项系统评价显示^[250]:单用加压治疗即可取得较好疗效;在其他药物治疗的基础上加用加压治疗疗效更好。另一项系统评价显示^[251]:治疗组用弹力袜能降低晚期深静脉血栓后遗症的患病率,但对严重晚期深静脉血栓后遗症的患病率没有影响。加压治疗的禁忌证是下肢皮肤受损与存在严重下肢动脉疾病。

(2)药物治疗:目前常用于治疗慢性下肢静脉病变的药物根据来源可分为天然药物和合成药物

表4 静脉临床严重程度评分(VCSS)

临床表现	无(0)	轻(1)	中(2)	重(3)
疼痛或其他不适(如酸痛、沉重感、疲劳、烧灼感);假定静脉所致	无	偶尔(不限制日常活动)	每日(即干扰但不妨碍日常活动)	每日(如大多数日常活动受限)
静脉曲张	无	很少,单一的分支静脉或者静脉簇,包括踝曲张	限制于小腿或大腿	包括小腿和大腿
静脉性水肿	无	仅限于足和足踝	足踝以上膝以下	延伸至膝及以上
皮肤色素沉着	无或点状	踝周	弥漫,小腿的三分之一以下	更广泛,超过小腿的三分之一
炎症	无	轻微的蜂窝组织炎,限于踝周的溃疡边缘	扩散至小腿的三分之一以下	更广泛,超过小腿的三分之一
硬结	无	限于踝周	扩散至小腿的三分之一以下	更广泛,超过小腿的三分之一
溃疡数量	0	1	2	≥3
溃疡持续时间	无	<3个月	≥3个月但<1年	>1年的未愈合溃疡
溃疡大小	无	直径<2 cm	≥2 cm<直径<6 cm	直径>6 cm
加压治疗	无	间歇性	大多数时候	都需要

两大类,天然药物如七叶树籽萃取物(七叶皂甙类)、黄酮类(芦丁、地奥司明、橙皮甙及微粒纯化黄酮类)等,合成药物包括萘醌胺(naftazone)和羟苯磺酸钙(calcium dobesilate)等。根据作用机制又分为静脉活性药物与非静脉活性药物,静脉活性药物的主要作用机制是降低毛细血管通透性、减少炎症介质的释放或改善静脉张力,包括黄酮类、七叶皂苷类和香豆素类,主要用于解除患者的下肢沉重、酸胀不适、疼痛和水肿等临床表现^[223],从而减轻患者临床症状,显著改善患者的生活质量^[252-253];非静脉活性药物,如己酮可可碱通过减少白细胞激活、乙酰水杨酸通过抑制血小板功能等机制,从而具有抗炎作用^[233]。

黄酮类:主要包括芦丁、地奥司明、橙皮甙及微粒纯化黄酮类药物^[251]等。羟乙基芦丁^[254]能够减轻下肢水肿疼痛、沉重感和抽筋症状,且无明显不良反应。在常规治疗基础上,加用橙皮甙及微粒纯化黄酮类药物^[255-257],能够显著减轻小腿疼痛、沉重感、肿胀感、烧灼感、抽筋现象和功能障碍等症状;显著降低患者的足踝围、减轻小腿皮肤红肿、改善皮肤病变以及提高患者生活质量,且药物耐受性良好;在淤血性溃疡治疗方面,能够促进静脉溃疡的愈合并缩短溃疡愈合时间,发挥作用的最佳时间是8周,疗效最佳的患者是溃疡直径在5~10 cm、病程在6~12个月。这些研究的异质性小,证据质量高。但目前国内广泛应用的为非微粒化地奥司明,临床常规用法为450 mg、2次/d,最大剂量可用至900 mg、2次/d^[223]。

七叶皂苷类:代表药物为迈之灵等,系统评价^[258]发现短期应用七叶皂苷类治疗慢性静脉功能不全安全有效,能够减轻下肢水肿、疼痛和瘙痒,但证据质量低。七叶树籽提取物的临床用法为300 mg(含50 mg的七叶皂苷)/次,2次/d。

羟苯磺酸钙:早先的系统评价显示^[259]:羟苯磺酸钙能够显著改善夜间抽筋和不适的程度;亚组分析还发现,在病情严重的慢性下肢静脉病变组,羟苯磺酸钙减轻小腿疼痛、沉重感和踝部肿胀明显优于病情较轻的慢性下肢静脉病变患者。随后几个样本量较大的随机对照研究再次证实该药的治疗效果^[260-262],但Martínez-Zapata等^[263]的研究显示经过羟苯磺酸钙治疗3个月,慢性下肢静脉病变患者在下肢水肿、症状以及生活质量方面并没有明显改善。这些研究提示羟苯磺酸钙可能对慢性下肢静脉病变具有有益的作用,但还需要进一步的研究来明

确这种治疗效果。羟苯磺酸钙的用法为500 mg/次、2次/d,疗程3个月。

己酮可可碱:可显著提高静脉溃疡的愈合率、明显缩小溃疡面积,且药物的耐受性好,费用-效益表现良好^[264-266],但不良反应发生率可高达72%^[266],常见的不良反应是胃肠道功能紊乱。己酮可可碱的用法为400 mg/次、3次/d,最大剂量可提高至800 mg/次、3次/d。

舒洛地特:舒洛地特为葡糖醛酸基葡糖胺聚糖硫酸盐,由20%硫酸皮肤素和80%硫酸艾杜糖葡糖胺聚糖组成。能够有效地改善慢性静脉功能不全的症状与体征,耐受性较好,且该效果呈剂量依赖性^[267];除显著改善患者主观症状和客观症状外,还改善患者的生活质量(包括功能性与心理方面)^[268]。系统评价显示^[269]:与单纯局部治疗(包括伤口护理和压迫治疗)相比,局部治疗联合舒洛地特能够显著提高溃疡愈合率。在深静脉血栓形成治疗方面,舒洛地特可防止膝上深静脉血栓蔓延、降低患肢静脉压、改善临床症状和体征,疗效与肝素钙相似,且患者对舒洛地特的依从性更好^[270];安全性比传统抗栓药物(低分子肝素联合尿激酶)更好,无明显并发症发生^[271],可避免出血风险和凝血监测。此外,在中高风险患者中舒洛地特的效果优于肝素钙,提示口服舒洛地特能够有效地减少深静脉血栓复发^[272]。以上研究结果显示,舒洛地特可用于慢性下肢静脉病变的全程疾病阶段,是预防慢性下肢静脉病变进展的良好选择。舒洛地特的常规用法为250 LSU/次,2次/d。

他汀类药物:在标准伤口护理和加压治疗的基础上,加用辛伐他汀40 mg/d,10周后辛伐他汀组的愈合率(90%)明显高于对照组(34%);在溃疡直径≤5 cm的患者中疗效更好,溃疡愈合时间明显缩短,生活质量评分明显改善^[273]。但该研究为单中心研究,且样本量较小,其研究结果值得在临床进一步验证。

前列腺素类似物:前列腺素类似物可以促进淤血性溃疡的愈合和改善慢性下肢静脉病变的症状,且无特殊的不良反应^[274-275],但这些研究证据等级较低。

抗生素与消毒剂^[276-277]:目前尚无证据支持常规使用全身抗生素促进小腿静脉溃疡的愈合。在外用抗菌药物中,与常规治疗相比,卡地姆碘(cadexomer iodine)有较好促进溃疡愈合的作用。

其他药物:在淤血性溃疡治疗中的其他药物主要是细胞因子,如重组人角质细胞生长因子-2

(repifermin)^[278],局部使用可使 75% 的创面愈合,尤其是对于创面面积 $\leq 15\text{ cm}^2$ 、创面病程 ≤ 18 个月的患者,治疗效果更为明显;治疗时间越长创面愈合率越高,且耐受性好;在溃疡创面周围注射重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 200 μg 和 400 μg 治疗 13 周后,创面愈合率分别为 57% 与 61%,且随访 6 个月未见溃疡复发^[279];系统评价显示局部应用重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子有益于慢性小腿溃疡的愈合^[280]。这些细胞因子在淤血性溃疡治疗中的初步研究结果为慢性下肢静脉病变治疗提供了新的思路。

(3)新型外用敷料与治疗手段:对于下肢静脉淤血性溃疡,目前临床所用的新型外用敷料与治疗手段包括自体富血小板凝胶、组织工程皮肤、溃疡局部的药物和敷料、调节蛋白酶的基质以及脂胶体-纳米低聚糖因子等。网状 Meta 分析^[281]显示,与普通敷料相比,有一些证据表明含银敷料可能增加小腿静脉溃疡的愈合,但证据级别较低。目前比较希望的外用新型敷料为脂胶体-纳米低聚糖因子^[282-283];而应用组织工程皮肤(dermagraft)治疗淤血性溃疡的研究仅有 2 项,且结论相悖,Omar 等^[284]研究显示组织工程皮肤有助于改善静脉溃疡的愈合;而 Harding 等^[285]较大样本量的研究结果并未显示组织工程皮肤有助于改善静脉溃疡的愈合,且不良反应更多,包括伤口感染、蜂窝织炎和皮肤溃疡等。

(4)硬化剂注射治疗:硬化剂治疗^[223, 225, 233, 237]是指将液体或泡沫硬化剂注射进入曲张的静脉,使曲张静脉发生无菌性炎症,继而萎缩塌陷,从而消除静脉血流倒流的治疗方法。硬化疗法可作为主要治疗手段,或与外科手术联合使用,以矫正慢性静脉功能不全。目前临床上使用的硬化剂包括^[225, 237]:氯化钠高渗溶液(23.4%)、sclerodex(含高渗盐水与葡萄糖)及酒精制剂、chromex(72% 铬酸盐甘油)、nonchromated glycerin(非铬酸盐甘油);泡沫硬化剂包括鱼脂酸钠注射剂(scleromate)与十二烷基硫酸钠注射剂(sotradecol)。其适应证包括蜘蛛静脉($<1\text{ mm}$)、静脉窦、直径 1~4 mm 的曲张静脉、出血性静脉曲张以及小范围海绵状血管瘤(血管畸形)。

静脉内泡沫硬化剂注射是治疗慢性下肢静脉病变的一种有效的手段^[286]。泡沫硬化剂治疗的主要适应证有^[223]:直径 $<0.6\text{ cm}$ 的属支曲张静脉、小腿曲张静脉、大隐静脉高位结扎抽剥术或腔内激光

治疗术后局部复发的网状和蜘蛛状静脉曲张、静脉淤血性溃疡周围的静脉曲张、出于患者美容需求而不愿意手术的下肢浅静脉曲张等。大腿部粗大主干曲张静脉并有交通支反流、曲张静脉直径 $>0.8\text{ cm}$ 者,可先行腔内激光治疗后再硬化治疗。泡沫硬化剂治疗后 1 年,约 16.3% 的患者可能出现曲张静脉的再通与反流^[287],5 年随访发现总成功率 34%,总静脉回流复发率为 29%^[288];在治疗 5 年后,预计有 37.7% 的患者可能需要再次治疗^[289]。虽然效果劣于静脉内激光消融、静脉内射频消融以及高位结扎或剥脱手术,但静脉内泡沫硬化剂注射仍是一种最经济的治疗方法^[290]。鉴于静脉内泡沫硬化剂治疗操作简便、疗效较好、痛苦小、多不用住院、治疗费用低等优势而被临床广泛应用。

静脉内泡沫硬化剂治疗的并发症^[291]包括:过敏性/过敏反应(非常罕见),深静脉血栓(1%~3%),卒中(0.01%),浅静脉血栓性静脉炎(4.4%),组织坏死(发生率报道不一),水肿(0.5%)和神经损伤(0.2%);美容并发症包括毛细血管扩张(15%~24%)和色素沉着(10%~30%)。皮肤色素沉着常不需要特殊处理,70% 的色素沉着在半年消失,一年后 99% 的色素沉着自然消失^[292]。

(5)外科手术治疗:手术治疗包括微创治疗及传统手术治疗^[223, 225, 233, 237]。传统手术治疗包括大隐静脉高位结扎及剥脱术,微创治疗包括静脉腔内激光治疗、静脉腔内电凝治疗、静脉腔内射频治疗等,手术治疗的效果优于静脉内泡沫硬化剂治疗^[287-290];手术治疗的适应证包括具有中重度慢性下肢静脉功能不全的临床表现,且深静脉通畅者。手术治疗并发症的发生率约 3%~10%,伤口的感染率在 1.5%~16%^[237]。对于深静脉不通畅,尤其是髂静脉闭塞的下肢静脉淤血性溃疡患者,采用下肢静脉腔内球囊扩张和支架置入术,亦可取得良好疗效。

糖尿病合并慢性下肢静脉病变的治疗要求临床上进行多学科协作,即首先由糖尿病专科医师评估患者全身状况,尽可能地降低心血管并发症的发生;同时评估其慢性下肢静脉病变的严重程度,并积极进行保守治疗(加压治疗及药物治疗等);保守治疗无效时,应积极创造外科手术治疗条件,与血管外科和介入治疗医师一起讨论手术方式,做出术中和术后发生心血管事件和糖尿病相关并发症的抢救预案,并在手术成功后给予随访及治疗方案调整。只有这样,才能最大限度地改善糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者的症状,促进淤血性溃疡的愈合,降低

其复发。慢性下肢静脉病变治疗的流程见图5。

DFU

一、糖尿病足患者及足部评估

临床上,治疗DFU的目的是减少心脑血管事件发生,降低死亡率;促进溃疡愈合,降低截肢率,保护肢体功能,提高患者生活质量。因此,为了达到该目的,对于每例足溃疡患者,必须对患者进行全身状况与足部状况的评估。科学的评

估对制定正确的治疗方案及预后判断有重要意义。

(一)全身状况评估

糖尿病肾脏疾病、周围神经病变、自主神经病变以及LEAD等是糖尿病足发生的危险因素^[148],患者高龄、长病程、血糖控制差、感染程度、全身营养状况、DPN、下肢动脉缺血等是导致溃疡不愈以及截肢的重要原因^[15,293];吸烟、血糖控制不良、伴有踝关节反射缺失的周围神经病变及LEAD等是足溃疡复发的重要独立危险因素^[294],透析治疗和血糖控制不良是血管内治疗后严重肢体缺血复发的独立预测因素,而严重急性肢体缺血症的临床复发与足溃疡复发、大截肢和死亡的发生率增加密切相关^[221]。因此,对于高危足患者,科学评估其全身状况,教育患者戒烟,给予营养支持,合理控制血糖、血压以及严格的调脂治疗,可以降低心血管事件的发生及防止足溃疡发生;对于足溃疡患者,由于合并多种慢性并发症,影响愈合因素复杂,临床医师除了对DFU创面进行准确的分期分级评估之外,还应全面评估患者全身炎症反应、循环代谢状态、血管状态、心理、认知状态、社会状态以及足机械力学^[295],制定综合有效的治疗方案,以促进足溃疡早期愈合。

(二)足部评估

对于足溃疡患者,足部评估包括足部血供状况、溃疡大小、深度,溃疡有无合并感染以及感染的严重程度等。合并严重缺血的足溃疡,应该积极改

要点提示

- DFU评估是清创和修复治疗的前提,对制定正确的治疗方案及预后判断有重要意义(推荐,A级)
- 彻底有效的清创与伤口愈合直接相关,针对不同类型的伤口,应准确把握清创时机(推荐,A级)
- 物理清创是伤口治疗的基础,当物理清创不适合时可选择自溶性清创、酶学清创、传统敷料清创和蛆虫清创等其他种类的清创术(推荐,B级)
- DFU的减压治疗应当坚持个体化、持续性原则,结合患者足部是否感染、下肢是否缺血、患者本身意愿及溃疡的类型,制定其可接受的减压方案(推荐,B级)
- 负压伤口疗法是一种有效、安全、可行的促进伤口愈合的疗法(推荐,A级)
- 自体富血小板凝胶治疗是创面修复中安全、有效的治疗方法(可推荐,A级)
- 不同阶段的溃疡选择合适的敷料有助于促进肉芽组织生长与加速溃疡愈合(推荐,B级)

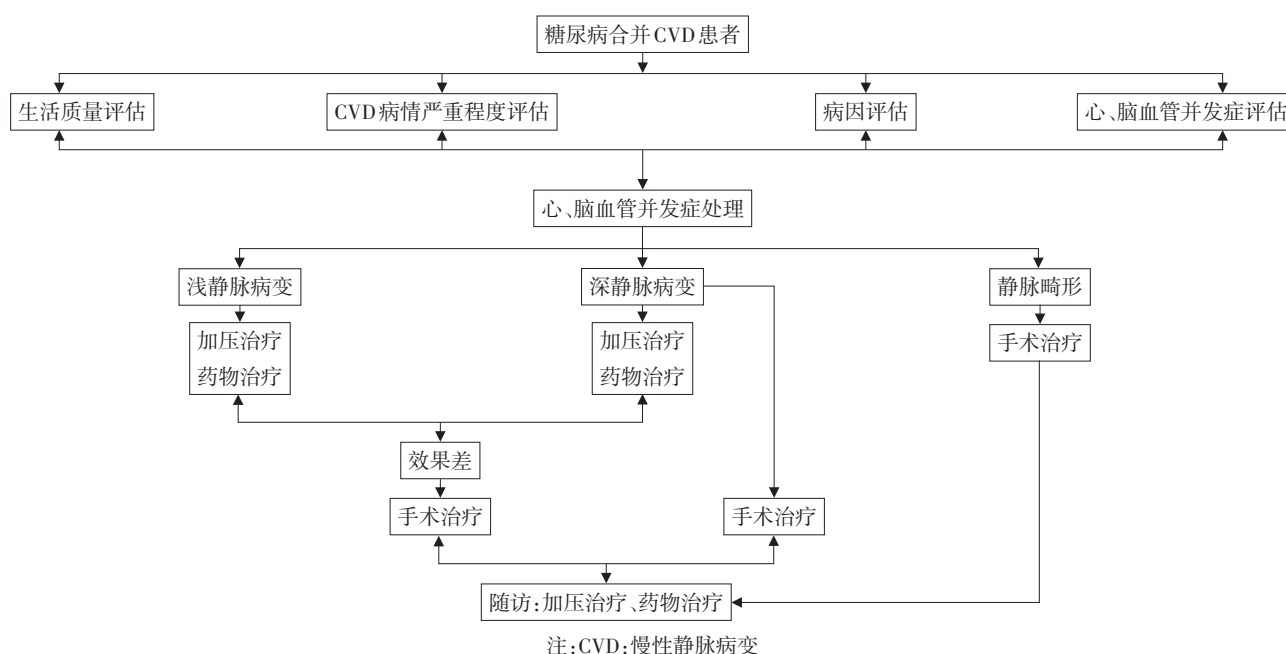


图5 糖尿病合并慢性下肢静脉病变的治疗流程图

善血供,为溃疡清创创造条件;如果供血良好而感染严重,在彻底有效清创的前提下积极控制感染;对于神经性足溃疡且感染较轻的患者,可给予减压鞋垫和/或减压鞋穿戴,以促进溃疡的早日愈合^[64]。但是目前由于减压鞋垫与鞋本身的原因,患者的依从性较低,从而影响其真正的效果^[296-297]。

1. DFU 创面评估

对足溃疡的评估需准确反映溃疡的部位、大小、深度、颜色、组织坏死情况、创面分泌物、溃疡周围炎症反应的范围、骨暴露或骨探查情况,特别要重视深部潜行的窦道或组织间隙的探查,必要时采用 B 超或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[298]检查,有助于提高评估准确度。

2. DFU 分类评估

临床上可依据足溃疡的病因和足坏疽的性质分类。

依据足溃疡的病因分类:

(1)神经性溃疡:足溃疡多位于足部压力增高处,如足底或足侧缘或胼胝深部或与骨畸形突出部位^[299],常存在角化过度的组织,伤口表浅,边缘不规则,呈潜行性,伴感觉缺失,皮肤温暖,局部血液循环尚好,足背和/或胫后动脉搏动可触及,部分病情严重者可发展为 Charcot 神经性骨关节病。

(2)缺血性溃疡:溃疡多见于足缘、趾端、踝部和易反复受力摩擦的部位,伤口大小呈穿孔状,较深,边缘平坦、清晰,伤口床呈灰白色、黄色或黑棕色,肉芽组织很少,周围皮肤发白发亮,严重时色泽暗且伴静息痛,温度偏低,创面较干燥,渗血少,可见周围毛发缺失,足背和/或胫后动脉搏动极弱或不可触及。

(3)神经-缺血性溃疡:最常见,以足部远端发生较多。同时有神经性溃疡和缺血性溃疡的特点,常伴有深度组织坏死,有麻木感但痛觉不明显^[300],同时可能出现下肢皮肤干燥、发凉等,足背动脉搏动减弱。

依据足坏疽的性质分类:

(1)湿性坏疽:多因肢端循环障碍导致肢端缺血坏疽,伴组织感染,在坏疽部位或周围形成感染创面,局部常有红、肿、热、痛、功能障碍等,严重者伴有毒血症或脓毒血症等临床表现。

(2)干性坏疽:多发生在肢端血管严重狭窄或闭塞,也可由于近段血管的斑块脱落导致下游小血管堵塞,局部血供障碍,坏疽部位无合并感染而发生干性坏疽。

(3)混合性坏疽:肢端局部血供障碍引起干性坏疽,同时创面合并感染导致创面被坏死组织和渗出液覆盖。

3. DFU 分级与分期

Wagner 分级系统^[301](表 7)是目前应用最为广泛的分级方法,主要基于组织破坏程度、感染和缺血这三个因素,但该分类系统未能对创面存在的多种复杂情况作出综合性的评估,例如感染和缺血同时存在的深部创面。德克萨斯大学(TEXAS)伤口分类系统^[302](表 8)不仅对创面组织破坏程度作出分级评估,还对创面感染和/或缺血同时作出分期评估,因此该分类对一个复杂的创面作出综合性的评估更为全面。Wagner 分级系统简明实用,TEXAS 伤口分类系统全面明了,两个评估系统都可以为制定治疗策略提供指导。

表 7 糖尿病足 Wagner 分级^[301]

分级	临床表现
0	高危足,有发生足溃疡危险因素存在,但无溃疡
1	皮肤表浅溃疡,无感染
2	较深的溃疡,常合并软组织炎,无脓肿或骨的感染
3	深部溃疡,伴有脓肿或骨髓炎
4	局限性坏疽(趾、足跟、足背)
5	大部分或全足坏疽

表 8 糖尿病足的 TExAS 分级和分期^[302]

分级	临床表现	分期	临床表现
1	足部溃疡病史	A	无感染无缺血
2	表浅溃疡	B	合并感染
3	溃疡深达肌腱	C	合并缺血
4	溃疡累及关节	D	合并感染和缺血

需要说明的是,现行分类系统都是静态的,当溃疡的组织破坏程度或感染和缺血发生改变时,分级和分期需要修正。

二、DFU 伤口清创

清创是指利用外力去除溃疡创面(或邻近病灶)的坏死和感染失活组织,以及去除嵌入伤口的外来物质,从而使得溃疡创面清洁并出现有活力的组织^[303]。合理的清创频率是伤口愈合的独立影响因素^[304],可以去除坏死组织、更好地观察创面情况,有助于脓性分泌物排出、暴露细菌可能定植的位置从而控制感染或降低感染风险,使慢性伤口转化为急性或亚急性伤口从而加速愈合^[305]。

任何存在感染、坏死组织的创面都需要有效清创^[306],但要严格把握清创时机,因过早或过迟清创

都不利于伤口恢复:如对于干性坏疽可待坏疽范围局限,与周围正常组织分界清楚时再行处理^[307];对于湿性坏疽应及时切开引流以达到创面减压的目的;当合并下肢血管病变时应避免清创时造成更大范围的组织坏死,可在充分改善下肢血运后再行清创;对于存在脓肿、气性坏疽或坏死性筋膜炎的足部感染,应紧急予以相应的外科处理^[308]。

(一)伤口清创术分类

1. 物理清创

物理清创是DFU治疗的基础,是使用锐器、组织镊等器械尽可能地将坏死的浅表、深部以及骨组织彻底清除的方法,清除范围包含创面周围所有坏死组织及痂皮等。对于感染严重造成骨质破坏、经评估可以通过药物规范治疗从而保肢的骨髓炎者,可逐步清除坏死的碎骨片,当合并深部组织感染时,例如骨髓炎、深部脓肿、坏死性筋膜炎等,应立即行切开引流^[307]。有效彻底的物理清创在去除坏死组织同时也可控制感染的进一步发展^[309]。在进行以上措施处理时,要遵循以下处理原则^[308]:最低点扩创、张力最高点及波动明显处切开;尽可能选择纵行切口,设计切口时充分照顾到足背、足底的动脉弓;足底切口避开承重、摩擦部位;尽量保留第1和5跖骨头,以保留足负重功能;根据功能和外形需要尽可能保留活性组织;使创面保持湿润的环境。

(1)锐器清创:锐器清创是指由拥有清创临床经验、熟悉组织解剖结构的临床医师使用锐器如剪刀、刀片等手术器械对创面的边缘、基底部等进行清理,用于清除创面的腐烂坏死组织、碎骨片、筋膜、痂皮等,直至基底可见出血的组织。当需要在很短时间内清除大量的坏死组织,如处理引起全身性败血症或坏死性筋膜炎的感染性创面时,外科清创是最有效的手段,有效的、规律的外科清创较不规律的清创恢复更快^[304,310-311]。

(2)超声清创:超声清创是利用超声波去除伤口细菌及微小异物的方法,相对于锐器清创,超声刀清创对于伤口的处理更为彻底,可降低患者疼痛感,被认为可以替代传统物理清创用以处理复杂的伤口。具体操作上,可使用低频超声每周三次进行清创,持续12周^[312]。对于Wagner 3级及以上的患者,在标准治疗基础上加用超声清创可以加速伤口愈合,并使伤口细菌负荷量明显减少^[313-314]。

(3)水刀清创:水刀清创主要通过应用高能的水柱精准去除创面边缘的失活组织,在充分清创的同时,可保留有活力的组织以促进愈合。水刀清创

所需时间平均为9.5 min^[315],能达到清创彻底、杀菌和减轻细菌负荷、改善创面微循环的作用,有助于创面床准备。

无论使用的器械如何,物理清创都是进行伤口处理的关键步骤。清创时,应先用生理盐水清洗创面,清除组织碎片后再进行创面的敷料包裹,若坏死组织不断形成,需多次重复进行清创术^[303]。

2. 自溶性清创

自溶性清创是指利用自身溶酶或具有蛋白水解作用的外源性酶类将失活的组织液化、软化、去除,同时又不损伤临近的正常组织,从而达到清创的目的^[306]。常见自溶性清创方法包括:水凝胶、清创胶、藻酸盐等清创。自溶性清创因具有易于操作、组织损伤小、疼痛轻微、不良反应少及减少瘢痕形成等优点,主要适用于基础疾病复杂、高龄、Wagner 1、2级创面,尤其是足部仍有感觉的患者,不推荐用于缺血、干性坏死的组织创面^[316]。需要注意的是,自溶性清创时不可完全密闭伤口,避免清创不彻底带来的感染扩散。因此自溶性清创适用于有一定湿润度的非严重感染的伤口环境,且不能替代物理清创^[314]。在使用自溶性清创处理DFU创面时,如发现有脓性渗出物、异常气味及红肿、疼痛加剧时必须予以停用,否则可能会引起创面感染加重甚至导致败血症、截肢的发生^[316]。

3. 酶学清创

酶学清创,是指通过使用某些具有蛋白水解作用的外源性酶类分解、溶解和清除创面坏死或失活的组织,同时又不损伤周围正常的组织而达到清创目的。可用于有大量坏死组织的伤口,目前临床上常用的蛋白水解酶主要包括菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、胶原蛋白酶、胰蛋白酶、枯草杆菌蛋白酶、人纤维蛋白溶解酶及糜蛋白酶等。酶学清创具有选择性高、疼痛轻微及易于操作等优点,但是其材料价格昂贵、清创周期长,可能损伤创面和创缘有活力的正常组织,而且酶的活性易受外界影响^[317]:如胶原酶对温度敏感,在pH 6~8的环境中具有良好的酶学活性,但该酶对胶原蛋白具有强的水解作用,而对其他蛋白作用较小,含有金属离子(如银、汞)的药物可抑制胶原酶的蛋白水解活性,影响其清创效果^[318]。

4. 生物清创

生物清创,即蛆虫清创(maggot debridement therapy),是指通过将无菌蝇类幼虫放在创面上,通过清创、杀菌、改善创面微环境以及抑制和分解各

种细菌的生物膜等机制,达到清洁创面、控制感染、促进创面愈合的一种清创方法^[319]。

与常规清创方法相比,蛆虫清创能提高溃疡愈合率、降低截肢率、缩短愈合时间以及增加不需要使用抗生素的时间等,无明显不良事件发生,且比常规清创方法更经济^[320-323]。其适应证为:不能耐受外科清创的、严重浸渍、坏死和感染、病情复杂的高龄糖尿病足患者。禁忌证:对蛆过敏的患者、有开放的伤口进入腹腔等内脏器官、靠近大动脉和静脉的伤口、目前应用免疫抑制治疗及存在化脓性关节炎。蛆虫清创对铜绿假单胞菌严重感染的创面作用有限;伤口非常干燥是相对禁忌证^[320]。

尽管蛆虫治疗可能为治疗创面的一种科学有效的方法,但由于目前研究质量不高,证据级别欠佳;患者对蛆虫存在抵触情绪,不推荐为常规清创治疗方法^[321]。

(二)不同类型溃疡清创方式的选择

临床医师对 DFU 患者进行科学评估后,针对不同类型的 DFU,根据具体情况进行针对性处理,选择恰当清创术。

1. 神经性溃疡的处理

神经性溃疡的清创方式主要以物理清创为主,早期若不合并不严重感染时,可采用剪刀、手术刀等器械,对过度角化的皮肤组织进行彻底的清除,留下一个相对正常组织的基底,随后进行减压治疗。若神经性溃疡进一步发展,形成窦道合并深部组织感染,需使用超声清创等物理清创方法,彻底扩创去除较明显坏死组织,并根据感染程度、渗液清创、创面边缘皮肤条件选择不同的敷料清创治疗。

2. 缺血性溃疡的处理

缺血性溃疡的处理应避免盲目扩创。轻度缺血性溃疡以物理清创为基石,可联合自溶性清创及酶学清创;中度缺血性溃疡仍以物理清创为主,自溶性及酶学清创为辅,但需注意清创过程中保护溃疡边缘,切勿将溃疡边缘一次性去除,从而导致溃疡坏死面积进一步扩大可能,影响愈合;对于重度缺血性溃疡者,应完善缺血状况评估,及时行下肢血运重建手术。在血运状况改善前,建议加强内科改善循环药物治疗,溃疡局部可使用碘伏纱布、含银藻酸盐敷料暂时处理,为进一步治疗提供机会。

3. 神经-缺血性溃疡

神经-缺血性溃疡的清创原则是充分扩创及引流,尽可能去除失活组织。若溃疡存在潜行窦道及瘘管,可使用无菌探针探查溃疡是否已经深及骨、

关节及腱鞘。如检查发现骨质外露或深达骨质,应考虑骨髓炎存在,强调在清创时对于脓性渗出物、溃疡深部组织应反复进行病原学培养。

三、DFU 创面修复

DFU 创面修复的基本条件是:创面经过清创,坏死组织被彻底清除,深部脓肿得到充分引流,骨及创面感染得到有效处理,足部血液循环得到有效改善^[324],全身营养状态逐步好转,创面进入修复期。

修复期处理原则是:为创面生长提供良好的环境和条件,促进成纤维细胞的增殖和基底肉芽组织快速增长使创面进入上皮化期,加速创面愈合。

创面修复期采用治疗方法较多,但应针对不同时期创面特点选择相应的治疗方案,以提高疗效缩短病程^[325]。

(一)敷料的选择

目前,市场上可用于创面修复的敷料品种繁多,从传统敷料纱布、棉垫、凡士林纱布到现代敷料,依据其作用特点可分为透明敷料、水胶体敷料、泡沫敷料、水凝胶敷料、藻酸盐敷料、银离子敷料、生物型创面基质敷料等^[325]。

1. 水胶体敷料

水胶体敷料是利用支持材料、含有亲水性和生物相容性的凝胶蛋白或多糖胶体粒子形成的敷料。水胶体敷料接触伤口,能有效吸收伤口渗液,在创面建立一个相对潮湿的环境^[326]。目前没有研究证据表明任何一种水胶体伤口敷料比其他类型的敷料或含有植物提取物的局部药膏更有效^[327-328]。适应证:有少量或中度渗出液的慢性伤口。

2. 水凝胶敷料

水凝胶能通过组织自溶方式溶解黑痂及坏死组织,达到清创作用,并保持伤口湿润环境。目前研究显示在治疗足溃疡方面,水凝胶敷料较基本的伤口接触敷料更有效,但没有证据表明水凝胶敷料优于海藻酸盐、泡沫、水胶体和水纤维敷料以及蛆虫疗法、血小板衍生生长因子等,建议基于患者及创面进行个体化的选择^[329-330]。适应证:干性、腐烂或坏死性伤口,但感染或大量渗出的伤口除外^[329]。

3. 藻酸盐敷料

藻酸盐是一种生物高分子材料,具有良好的生物相容性和无毒性等优点,能够减轻疼痛,吸收渗出液,保持湿润环境,减少伤口部位细菌感染,被广泛应用于生物医学领域^[331]。目前没有研究证据表明藻酸盐敷料比其他类型的敷料或含有植物提取物的

局部药膏更有效。适应证:感染、渗出量大的伤口。

4. 泡沫型敷料

通过选择不同的聚合材料、控制泡沫塑料的厚度可以针对性用于吸收不同伤口渗液,可以减少伤口面积,并防止浸渍恶化^[332]。但目前没有研究证据表明藻酸盐敷料比其他类型的敷料更有效^[333]。适应证:需要中度或高度引流渗液、没有感染的溃疡。

5. 抗菌敷料

抗菌敷料主要是指含纳米银离子敷料,该敷料含有不同浓度的银原子,以不同的速率以带正电荷的银离子的形式释放到伤口床中。银离子与细菌细胞壁和酶结合,破坏细胞壁,阻止细胞复制,导致细菌死亡^[334]。含银泡沫敷料可使伤口微环境恢复正常,有效地管理伤口生物屏障,防止感染,促进伤口愈合^[335-336];在需要局部抗菌治疗的伤口上使用含银泡沫敷料不仅具有提高临床疗效,而且具有成本效益^[335],但是所有的研究样本量较小,研究质量较低,证据等级低,因此临床选择时需要慎重考虑。适应证:有少量渗液的慢性伤口。

(二)生物组织工程皮肤替代物的选择应用

DFU 患者经过标准治疗,感染得到控制,肉芽生长良好,“创面床”准备充分,此时可考虑采用皮肤、皮瓣移植以重建皮肤缺陷。皮肤替代品包括生物工程或人工皮肤、自体移植(取自患者)、同种异体移植(取自他人)或异种移植(取自动物)。皮肤替代物通过提供细胞、可溶性介质和刺激愈合所需的细胞外基质,可作为治疗难治性创面的辅助治疗^[337];与标准治疗相比,糖尿病患者足溃疡愈合率增加,截肢率略低,但缺乏长期效益的证据,成本效益并不确定^[338-339]。此外,皮肤替代品应该用于血供良好的 DFU。目前市场上可选择的生物组织工程皮肤替代物有以下几类:

1. 自体真皮和表皮移植

自体真皮和表皮移植适用于各种原因所致较大面积的软组织缺损,包括 DFU 软组织感染坏死、外科手术清创后或截肢/趾后形成的较大创面,尤其是关节部位或附近影响关节功能的溃疡。利用自体真皮和表皮移植覆盖在有肉芽组织的缺损面或裸露血管、神经、肌腱组织上面,有利于创面表皮爬行促进创面愈合,缩短愈合时间节省治疗费用^[340-341]。

2. 同种异体脱细胞真皮基质

同种异体脱细胞真皮是同种异体皮肤经过特

殊处理去除皮肤组织内的细胞以及抗原成分而保留细胞外基质的生物材料,具有无毒性、无刺激性、无免疫原性的特点,是大片组织缺损患者修复机体形态及功能的新选择,可用于覆盖伤口创面、修复体表组织缺损。同种脱细胞真皮基质可以加速未感染、无缺血、全层 DFU 的愈合速度,缩短溃疡愈合时间,无不良或严重不良事件增加或与移植植物相关的不良事件发生^[342-344]。

3. 人工真皮替代物

目前市场上销售的人工真皮替代物主要有 Apligraf、Dermagraft 和 TheraSkin 等。Apligraf 由人角质形成细胞形成的表皮层和成纤维细胞形成的真皮层构成,不包含任何抗原呈递细胞,如朗格汉斯细胞(Langerhans cell)、真皮树突细胞、内皮细胞或白细胞^[345];Dermagraft 是一种无菌、冷冻保存、人成纤维细胞来源的真皮替代物,由新生的真皮成纤维细胞在生物可吸收的聚乳酸网眼支架上培养而形成含有代谢活性的活细胞的三维人源性真皮替代物,只含有人类真皮成纤维细胞及其分泌产物,没有其他类型的细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞或角质形成细胞)^[346];TheraSkin 是一种微创、低温保存的裂厚人体皮肤移植,它含有天然的细胞外基质、原生生长因子和活细胞^[347],人工真皮替代物将生长因子和细胞因子传递到伤口环境,帮助其愈合并缩短愈合时间^[345]。研究显示,人工真皮替代物能够促进难愈性足溃疡的愈合,且安全性良好^[348-351]。网状 Meta 分析显示人工真皮替代物总的失败率较低,但由于相关的研究较少,总体样本量较小,需要更多的研究来验证在 DFU 治疗中的安全性、有效性和失败率^[352]。基于目前的证据来看,人工真皮替代物可作为难愈性 DFU 的辅助治疗手段之一。

4. 脱细胞生物羊膜

脱细胞生物羊膜是从富含细胞因子、生长因子和干细胞的人胎盘中提取的组织,含有结构胶原和细胞外基质,生物活性细胞和各种各样的生长因子和细胞因子,具有刺激再生和促进创面愈合的作用。Meta 分析表明,脱细胞生物羊膜治疗可提高溃疡愈合率和缩短创面愈合时间,但由于相关的研究较少,总体样本量较小,需要进一步的研究来验证在 DFU 治疗中的安全性、有效性和截肢率^[353-354]。

(三)自体富血小板凝胶

自体富血小板凝胶是通过采集患者外周血,用分离方法获得富含血小板的血浆,再加入钙剂及凝血酶使血浆形成凝胶样物质覆盖创面,血小板活化

后释放出多种细胞因子,包括成纤维细胞因子,血管内皮生长因子等,这些细胞因子在创面产生生物效应促进损伤组织修复再生^[355],同时,血小板本身及血小板活化释放一些抗菌活性肽也有助于抵抗微生物以防止创面感染^[356]。自体血小板凝胶能够显著提高糖尿病慢性难治性皮肤溃疡的愈合^[357],Meta分析也显示使用自体血小板凝胶能够达到加速肉芽组织生长和上皮化作用,促进溃疡愈合^[358-360]。由于自体富血小板凝胶对于DFU的有益作用,应该将其推荐为难愈性足溃疡的标准治疗方案之一^[358]。

(四)创面生物制剂(细胞因子)选择

创面修复过程涉及许多细胞因子的作用,包括表皮生长因子、血管内皮生长因子、转化生长因子- β 、成纤维细胞生长因子和促红细胞生成素等,这些细胞因子对成纤维细胞的增殖、毛细血管的移行、肉芽组织生长和创面上皮化产生促进作用,最终促进糖尿病患者的伤口愈合^[360]。目前应用于临床并制成创面生物制剂的细胞因子有粒细胞-巨噬细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、内皮生长因子、血小板源生长因子及表皮生长因子等^[361-362]。

创面生物制剂使用的时机:创面感染控制、坏死组织彻底清除、创面进入修复期,才能达到最佳效果^[362]。

目前用于促进溃疡愈合的细胞因子有喷雾剂、凝胶剂和注射剂三种剂型,以凝胶剂为最多^[363-366]。研究显示:在创面局部应用表皮生长因子喷雾剂,可以促进溃疡愈合,且该效果与患者的HbA_{1c}水平无关^[363],Meta分析表明局部应用表皮生长因子^[364]或血小板源衍生生长因子^[365]凝胶剂,可以促进糖尿病下肢溃疡的愈合;而溃疡病灶内注射重组人表皮生长因子^[366],可以促进肉芽组织的生长及溃疡愈合^[367]。

(五)高压氧治疗

高压氧治疗可改善组织缺氧,增强灌注,改善水肿,减轻炎症,促进成纤维细胞增殖、胶原生成和血管生成^[368],有助于慢性伤口的愈合。国际足病工作组推荐使用高压氧疗法作为糖尿病足的有效辅助治疗^[303],有助于促进足溃疡的愈合,可降低大截肢的发生风险,部分改善患者生活质量^[369-371];但对于Wagner分级2级及以下的患者,并没有足够的证据证明高压氧治疗合理^[371]。唯一的绝对禁忌证是未经治疗的张力性气胸,在治疗前必须排除这种情况。高压氧疗法的不良反应包括:中耳气压性创

伤、鼻窦/副鼻窦气压伤、牙齿挤压伤、肺气压性损伤、幽闭恐怖症、氧中毒(中枢神经系统氧中毒癫痫发作)、高氧近视、既往的白内障加快进展、低血糖、急性肺水肿[见于射血分数低(<35%)和严重的主动脉狭窄患者]等^[372-373]。因此,使用高压氧疗法用于临床治疗实践中应权衡其有效性、安全性和成本,以达到治疗效益最大化。

(六)干细胞治疗

干细胞移植被认为是对“无治疗选择”的DFU患者的一种有希望的治疗方法^[373],虽然近来研究显示干细胞移植治疗可促进侧支新生血管,改善ABI和经皮氧分压,降低静息痛症状评分,增加溃疡愈合率,降低截肢率^[375-377],但由于该方法需要得到授权和卫生管理部门批准,目前仍处于临床研究阶段,因此干细胞移植治疗尚不能作为糖尿病下肢血管病变和糖尿病足的常规治疗手段^[187]。

四、糖尿病足创面的减压治疗

DFU通常发生于足底压力高的区域,如跖骨溃疡。一旦溃疡形成,如果缺乏有效地减压,溃疡较难愈合。减轻足底压力对预防及治疗DFU有一定的帮助。目前减轻足底压力的方法主要有支具、鞋袜、外科手术。减压支具主要包括:全接触性石膏支具、速成全接触石膏支具、可拆卸支具,充气的鞋子、鞋垫,糖尿病足治疗鞋(处方鞋)。减压治疗中患者本身的配合程度也极为重要,故推荐应同患者商量并制定其可接受的个体化减压方案。

(一)鞋袜减压治疗

在不伴缺血、感染可控的糖尿病神经性前足溃疡患者,当其他形式的生物力学减压方法无法使用时,应考虑充气的鞋子、鞋垫,医师可根据溃疡位置,足底压力情况对气囊充气,起到减压和防止硬质材料压迫的目的。气垫减压和纤维减压在溃疡治愈率方面没有显著性差异,但纤维减压能缩短溃疡治愈时间^[378]。

治疗鞋的减压能力低于全接触石膏支具,不能快速促进溃疡愈合。因此,治疗鞋的主要作用是预防足底溃疡发生和预防足底溃疡复发,不应作为主要的减压方法用于治疗足底溃疡^[379],因此推荐使用治疗鞋(垫)以降低溃疡的复发率^[380]。

(二)支具减压治疗

减压支具包括可拆卸的膝上减压装置、不可拆卸的膝上减压装置、矫形鞋等,需结合患者的足部感染情况、下肢缺血情况、患者本身的意愿进行选择。支具引起的不良反应可能有:关节的活动受

限、增加走路时可能引起关节、髋部的不适甚至可能增加摔倒的几率^[381-382],故建议患者进行支具治疗初期应小心适应。

1. 感染可控的糖尿病神经性(不伴缺血)前足溃疡患者,建议使用不可拆卸支具进行减压治疗,如全接触性石膏支具、速成全接触性石膏支具等。

全接触性石膏支具是用来分散足底压力最有效的方法,无感染的神经性溃疡(不伴外周动脉疾病)患者使用全接触性石膏支具后,溃疡愈合率为90%,溃疡愈合时间显著缩短(平均为18 d)^[381]。全接触性石膏支具适应证:无缺血病变、无严重感染、无窦道的糖尿病足和急性或亚急性神经性骨关节病且不伴溃疡。禁忌证:3~5级糖尿病足、过于脆弱皮肤的腿或足,足背或小腿过度水肿。出现以下症状时,应拆除支具:①腿或足过度肿胀,导致支具变得太紧;②支具过于松弛;③支具表面被汗液浸透;④有难闻的气味出现;⑤体温突然上升;⑥患者自述不适或疼痛。

速成全接触性石膏支具:是在可拆卸石膏支具上绕一圈玻璃纤维石膏改造而成。使患者不能自行拆卸支具,提高患者依从性。速成全接触石膏支具促进糖尿病神经性足溃疡愈合的效果等同于全接触石膏支具,与可拆卸支具相比,具有安装方便、拆卸方便、费用便宜等优点^[383]。

使用全接触性石膏支具/速成全接触性石膏支具患者的治愈率较可拆卸支具治的患者显著提高,治疗时间缩短,但在截肢率方面无显著性差异^[382-385]。

2. 不伴缺血的足底感染患者,无法使用全接触性石膏支具和速成全接触性石膏支具,可以选择使用可拆卸支具。

可拆卸石膏支具的制作是在全接触石膏支具制作后将其切开,用尼龙拉扣连接,使患者在休息时可以将其拆除,方便医务人员观察和处理伤口,但不能保证患者的穿戴时间。可拆卸支具的方便性及可及时调整行走不稳的情况,使患者依从性增加^[296,386],从而提高溃疡愈合率^[387]。

(三)外科减压治疗

外科减压方法包括跟腱延长、趾骨头截除、关节矫形、足趾屈肌腱切断术等,适用于那些通过保守治疗不能治愈的活动性足溃疡患者,跟腱延长术仅适用于踝关节背屈受限的患者,注意事项应包括矫治过度、肌腱破裂和肌腱供血不足^[388]。其可能的并发症和副作用包括感染、步态不稳、急性

Charcot 神经骨关节病和转移性溃疡^[389-390]。

有槌状趾、存在诱发溃疡的体征或有足趾溃疡的糖尿病患者,保守治疗失败,可推荐足趾屈肌腱切断以预防或治疗足趾溃疡^[391]。足趾屈肌腱切断术方法简单,便于实施,花费少,可用于有溃疡病史、传统方法治疗失败的患者,该手术有较高治愈率、相对较低复发率和术后并发症发生率^[392-393]。

外科减压干预的并发症为:感染、步态不稳、急性 Charcot 神经骨关节病与肿瘤转移性溃疡,相比较于传统方法,外科减压干预花费更多^[381,390]。

五、DFU 负压伤口疗法

(一)负压伤口疗法的分类和原理

负压伤口疗法(negative-pressure wound therapy)就是在创面表面通过密闭敷料给予一个可控的负压环境,从而达到促进创面愈合的一种治疗方法^[394]。目前分为利用中心负压源的负压封闭引流和利用智能负压泵的真空辅助闭合两种技术^[395-396]。负压封闭引流的特点是达到创面引流和保护,主要目的是用于创面床的准备。真空辅助闭合又分间歇式和动态式(持续性)两种类型,间歇式利用负压泵产生的负压和正压(负压泵停机下的压力为1个大气压),动态式(持续性)利用负压泵产生的高低负压变换在伤口处产生压力的变化,主要目的是促进创面愈合。

负压伤口疗法可以引流渗液、为创面提供湿性愈合环境。密闭环境可以隔绝外界细菌,减少创面感染;减少创面边缘的横向张力,缩小创面面积;为创缘提供血运支持,增加局部血流量;提高创面周围组织氧分压,刺激血管生成,刺激成纤维细胞的碱性生长因子的释放,增加细胞外基质构建;去除创面渗液中基质金属蛋白酶、炎症因子等愈合抑制剂,减轻组织水肿,从而促进肉芽组织生长,加快创面愈合^[394-398]。近年来,大量研究证实,负压伤口疗法具有促进 DFU 创面愈合,较标准治疗更具有良好的成本效益^[397,399-402]。负压伤口疗法现已广泛地应用于包括 DFU 在内的各种创面^[394-395]。

(二)DFU 负压伤口疗法适应证和禁忌证

1. 适应证

①Wanger 2~3级溃疡^[394-395];②Wanger 4~5级溃疡经改善血供和手术治疗后形成的创面^[394-395];③作为其他创面修复方法(血小板凝胶治疗、生物基质材料、自体皮瓣移植、异体脱细胞真皮植皮等)治疗前的基础治疗^[403];④采用自体皮瓣移植、异体脱细胞真皮植皮后辅助治疗以提高植皮成功率^[403]。必须

强调的是,选择的创面必须至少有一个可触及的足动脉搏动和良好的毛细血管充盈时间($<2\text{ s}$),因为负压伤口疗法治疗有可能加重缺血^[403]。

2. 禁忌证

(1)绝对禁忌证^[394-395,397-398,403]:清创后仍然有创面活动性渗血或暴露的血管,负压可能导致失血过多,必须在渗血或出血停止后开始负压治疗;创面周围存在暴露的器官以及创面存在有焦痂的坏死组织;未治疗的骨髓炎和化脓性关节炎等,负压伤口疗法治疗有可能形成脓肿而加重感染;怀疑恶性创面。

(2)相对禁忌证^[394-395,398,403]:溃疡未经有效清创,坏死组织仍然较多或创面生物膜未清除,影响负压和引流效果;肢体远端血供和创面局部血流未得到改善,创面仍然处于缺血状态;深部组织感染未彻底清除及存在未处理的死骨及游离骨;合并痛风创面及合并凝血障碍性疾病。

(三)负压泵参数与治疗时间的设置

负压泵参数必须根据创面分级、创面范围、单个或多个创面以及血液供应等因素设定,真空辅助闭合负压值建议控制在 $-40\sim-150\text{ mmHg}$ 之间^[403]。真空辅助闭合间歇模式或动态模式的参数设定,推荐负压时间为 5 min 正压或低负压时间为 2 min ^[402]。负压封闭引流则推荐以负压值介于 $-450\sim-600\text{ mmHg}$ 之间,持续维持 $5\sim7\text{ d}$ ^[396],在临床实际应用时应注意避免负压值设置过大导致创面血流减少从而造成组织缺血的情况发生。

(四)注意事项

1. 注意观察和记录引流量及其性质变化,保持负压创面的密封性,妥善固定引流管并保证通畅^[397]。

2. 间歇停止负压引流时间不宜过长,减少因创面分泌物引流不畅导致堵管、厌氧菌感染、局部水肿加重等不良事件发生,从而影响愈合效果,延长创面愈合时间。

3. 负压伤口疗法治疗2周后创面状况无改善,需要对全身和局部情况重新评估,如果出现创面或相关的病情恶化,应及时更换治疗方案^[404]。

4. 术后患者在抗凝治疗中需要应用负压伤口疗法时,应加强监护和观察引流情况,如果出现创面活动性出血,应停止负压治疗,重新暴露伤口并控制出血^[404]。

(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)

- [140] Prompers L, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIALE Study [J]. Diabetologia, 2008,51(5):747-755. DOI: 10.1007/s00125-008-0940-0.
- [141] 冉兴无. 糖尿病周围动脉病变:一个处于灰区的危险状态[J]. 中华医学杂志,2012,92(4):217-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.04.001.
- [142] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis[J]. JAMA, 2007,297(11):1197-1206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197.
- [143] Li X, Wang YZ, Yang XP, et al. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes[J]. J Diabetes, 2012, 4(2): 140-146. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00171.x.
- [144] Rhee SY, Guan H, Liu ZM, et al. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis [J]. Diabetes Res Clin Pract, 2007,76(1):82-92. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.07.029.
- [145] 管珩,刘志民,李光伟,等. 50岁以上糖尿病人群周围动脉闭塞性疾病相关因素分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(1): 23-27.
- [146] Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 56(18): 1506-1512. DOI: 10.1016 / j.jacc.2010.04.060.
- [147] Tattersall MC, Johnson HM, Mason PJ. Contemporary and optimal medical management of peripheral arterial disease[J]. Surg Clin North Am, 2013,93(4):761-778, vii. DOI: 10.1016/j.suc.2013.04.009.
- [148] 李永恒,何利平,王椿,等. 糖尿病足危险因素分析[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(3): 155-158. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1674-5809.2012.03.007.
- [149] Biotteau E, Mahe G, Rousseau P, et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements in diabetic and non-diabetic patients clinically suspected of severe limb ischemia: a matched paired retrospective analysis[J]. Int Angiol, 2009,28 (6):479-483.
- [150] Andersen CA. Noninvasive assessment of lower extremity hemodynamics in individuals with diabetes mellitus [J]. J Vasc Surg, 2010, 52(3 Suppl): S76-80. DOI: 10.1016 / j.jvs.2010.06.012.
- [151] 文晓蓉,吕霞飞,刘春乘,等. 糖尿病足病患者下肢动脉病变超声影像学特点[J]. 四川大学学报(医学版),2012,43(5): 739-742.
- [152] Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2000,16 Suppl 1:S75-83.
- [153] Burbelko M, Augsten M, Kalinowski MO, et al. Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease [J]. J Magn Reson Imaging, 2013, 37(6): 1427-1435. DOI:

- 10.1002/jmri.23944.
- [154] Aboyans V, Ricco JB, MEL B, et al. Editor's Choice -2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018,55(3):305-368. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
- [155] Abaraogu UO, Dall PM, Seenan CA. The effect of structured patient education on physical activity in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication: a systematic review[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017,54(1): 58-68. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.04.003.
- [156] Cunningham MA, Swanson V, O'Carroll RE, et al. Randomized clinical trial of a brief psychological intervention to increase walking in patients with intermittent claudication [J]. *Br J Surg*, 2012,99(1):49-56. DOI: 10.1002/bjs.7714.
- [157] Selvarajah S, Black JH, Malas MB, et al. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(5): 1308-1314. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.12.011.
- [158] Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(6): 1565-1571. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.08.064.
- [159] Aveyard P, Lindson N, Tearne S, et al. Nicotine preloading for smoking cessation: the Preloading RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2018,22(41):1-84. DOI: 10.3310/hta22410.
- [160] Lane R, Harwood A, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub4.
- [161] Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, et al. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD005263. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005263.pub4.
- [162] Lyu X, Li S, Peng S, et al. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(3): 363-377. DOI: 10.1111/1753-0407.12304.
- [163] Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e001330. DOI: 10.1161/JAHA.113.001330.
- [164] Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia[J]. *Am Heart J*, 2014,167(4):489-498.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.012.
- [165] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32-40. DOI: 10.1056 / NEJMoa1611688.
- [166] Gerhard-Herman MD, Gornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135(12): e686-725. DOI: 10.1161 / CIR.0000000000000470.
- [167] Aboyans V, Ricco JB, MEL B, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(9): 763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- [168] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [169] Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010,40(1):9-16. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.03.003.
- [170] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10117):219-229. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- [171] Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10): CD003748. DOI: 10.1002 / 14651858. CD003748. pub4.
- [172] Warner CJ, Greaves SW, Larson RJ, et al. Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(6): 1607-1614. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.11.096.
- [173] Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication[J]. *Am J Med*, 2000,109(7):523-530.
- [174] Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, et al. Pentoxifylline for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,9:CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub3.
- [175] Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication[J / CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD000986. DOI: 10.1002/14651858.CD000986.pub3.
- [176] Vietto V, Franco JV, Saenz V, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018,1: CD006544. DOI: 10.1002/14651858.CD006544.pub3.
- [177] Yoon HS, Choi WJ, Sung IH, et al. Effects of Beraprost sodium on subjective symptoms in diabetic patients with peripheral arterial disease[J]. *Clin Orthop Surg*, 2013,5(2): 145-151. DOI: 10.4055/cios.2013.5.2.145.
- [178] 高伟, 王芳, 刘关键, 等. 盐酸沙格雷酯治疗周围动脉疾病疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012,12(3):341-346. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2012.03.016.
- [179] Bombor I, Wissgott C, Andresen R. Lumbar sympathectomy in patients with severe peripheral artery disease: hemodynamics of the lower limbs determined by near-infrared spectroscopy, color coded duplex sonography, and temperature measurement[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014,8(Suppl 2): S29-36. DOI: 10.4137/CMC.S15233.
- [180] Sen I, Agarwal S, Tharyan P, et al. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD009366. DOI: 10.1002 / 14651858.CD009366.pub2.
- [181] Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (2): CD004001. DOI:

- 10.1002/14651858.CD004001.pub3.
- [182] Farber A. Chronic limb-threatening ischemia[J]. *N Engl J Med*, 2018,379(2):171-180. DOI: 10.1056/NEJMcp1709326.
- [183] Kranke P, Bennett MH, Martyn-St JM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6: CD004123. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004123.pub4.
- [184] Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 392-399. DOI: 10.2337 / dc15-2001.
- [185] Huang PP, Yang XF, Li SZ, et al. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans[J]. *Thromb Haemost*, 2007,98(6):1335-1342.
- [186] 高伟, 王芳, 刘关键, 等. 自体造血干细胞移植治疗周围动脉疾病的系统评价[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2011, 25(5): 610-617.
- [187] 中华医学会糖尿病分会. 中华医学会糖尿病学分会关于干细胞移植治疗糖尿病下肢动脉硬化病变的立场声明[J]. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(6): 404-409. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1674-5809.2010.06.003.
- [188] Faglia E, Favales F, Aldeghi A, et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation[J]. *J Diabetes Complications*, 1998,12(2):96-102.
- [189] Mutirangura P, Ruangsetakit C, Wongwanit C, et al. Comparative study of the management of diabetic versus nondiabetic patients with atherosclerosis obliterans of the lower extremities[J]. *Vascular*, 2008, 16(6): 333-339. DOI: 10.2310/6670.2008.00062.
- [190] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) [J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45 Suppl S: S5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
- [191] Noronen K, Saarinen E, Alback A, et al. Analysis of the elective treatment process for critical limb ischaemia with tissue loss: diabetic patients require rapid revascularisation[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 53(2): 206-213. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.10.023.
- [192] Prompers L, Huijberts M, Apelqvist J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe, baseline results from the Eurodiale study[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(1): 18-25. DOI: 10.1007/s00125-006-0491-1.
- [193] Scatena A, Petrucci P, Ferrari M, et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012, 11(2):113-119. DOI: 10.1177/1534734612448384.
- [194] Faglia E, Clerici G, Airolidi F, et al. Revascularization by angioplasty of type D femoropopliteal and long infrapopliteal lesion in diabetic patients with critical limb ischemia: are TASC II recommendations suitable? a population-based cohort study[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012,11(4):277-285. DOI: 10.1177/1534734612463701.
- [195] Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, et al. Superior limb salvage with endovascular therapy in octogenarians with critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(2): 305-315, 316. e1-2; discussion 315-316. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.01.004.
- [196] Gu Y, Kokar C, Gooday C, et al. A 5-year follow-up study to assess clinical outcomes of patients with diabetes undergoing lower limb angiography for significant peripheral artery disease [J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(4): 481-493. DOI: 10.1007 / s13300-015-0131-1.
- [197] Shammass AN, Jeon-Slaughter H, Tsai S, et al. Major limb outcomes following lower extremity endovascular revascularization in patients with and without diabetes mellitus [J]. *J Endovasc Ther*, 2017, 24(3): 376-382. DOI: 10.1177 / 1526602817705135.
- [198] Neupane S, Edla S, Maidona E, et al. Long-term outcomes of patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous intervention for popliteal and infrapopliteal peripheral arterial disease[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018, DOI: 10.1002 / ccd.27571.
- [199] Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. *Circulation*, 2013, 128 (6):615-621. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001811.
- [200] Taneja M, Tay KH, Dewan A, et al. Bare nitinol stent enabled recanalization of long-segment, chronic total occlusion of superficial femoral and adjacent proximal popliteal artery in diabetic patients presenting with critical limb ischemia[J]. *Cardiovasc Revasc Med*, 2010,11(4):232-235. DOI: 10.1016/j.carrev.2009.10.002.
- [201] Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D, et al. Cryoplasty versus conventional balloon angioplasty of the femoropopliteal artery in diabetic patients: long-term results from a prospective randomized single-center controlled trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(5): 929-938. DOI: 10.1007/s00270-010-9915-x.
- [202] Serino F, Cao Y, Renzi C, et al. Excimer laser ablation in the treatment of total chronic obstructions in critical limb ischaemia in diabetic patients. Sustained efficacy of plaque recanalisation in mid-term results[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010,39(2):234-238. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.10.018.
- [203] Zhu YQ, Zhao JG, Liu F, et al. Subintimal angioplasty for below-the-ankle arterial occlusions in diabetic patients with chronic critical limb ischemia[J]. *J Endovasc Ther*, 2009,16(5): 604-612. DOI: 10.1583/09-2793.1.
- [204] Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, et al. Alternative techniques for treatment of complex below-the knee arterial occlusions in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1): 75-83. DOI: 10.1007 / s00270-012-0344-x.
- [205] Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Worse limb prognosis for indirect versus direct endovascular revascularization only in patients with critical limb ischemia complicated with wound infection and diabetes mellitus[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013,46(5):575-582. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.08.002.
- [206] Lupattelli T, Tannouri F, Garaci FG, et al. Efficacy and safety of antegrade common femoral artery access closure using the Angio-Seal device: experience with 1889 interventions for critical limb ischemia in diabetic patients[J]. *J Endovasc Ther*, 2010,17(3):366-375. DOI: 10.1583/09-2960.1.
- [207] Lazaris AM, Kontopantelis E, Antonopoulos K, et al. Effect of diabetes mellitus on the clinical outcome of lower limb arterial bypass surgery: a propensity score analysis[J]. *Vascular*, 2017, 25(4):364-371. DOI: 10.1177/1708538116682911.

- [208] Ballotta E, Toniato A, Piatto G, et al. Lower extremity arterial reconstruction for critical limb ischemia in diabetes[J]. J Vasc Surg, 2014,59(3):708-719. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.08.103.
- [209] Fransson T, Thörne J. In situ saphenous vein bypass grafting -still first line treatment? a prospective study comparing surgical results between diabetic and non-diabetic populations[J]. Vasa, 2010, 39(1): 59-65. DOI: 10.1024 / 0301-1526/a000006.
- [210] Hock C, Betz T, Töpel I, et al. A comparison of tibial and peroneal venous and HePTFE bypasses in diabetics with critical limb ischemia[J]. Surgeon, 2017, 15(2): 69-75. DOI: 10.1016/j.surge.2015.06.005.
- [211] Dorigo W, Pulli R, Castelli P, et al. A multicenter comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb ischemia in diabetics[J]. J Vasc Surg, 2011,54(5):1332-1338. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.05.046.
- [212] Paraskevas KI, Baker DM, Pompella A, et al. Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral arterial revascularization? a critical overview[J]. Ann Vasc Surg, 2008, 22(3): 481-491. DOI: 10.1016/j.avsg.2007.12.012.
- [213] Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Three-year outcomes of surgical versus endovascular revascularization for critical limb ischemia: the SPINACH study (surgical reconstruction versus peripheral intervention in patients with critical limb ischemia) [J]. Circ Cardiovasc Interv, 2017, 10(12)DOI: 10.1161 / CIRCINTERVENTIONS.117.005531.
- [214] Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, Andros G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 Suppl 1:S136-144. DOI: 10.1002 / dmrr.2705.
- [215] Dick F, Diehm N, Galimanis A, et al. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome [J]. J Vasc Surg, 2007,45(4):751-761. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.022.
- [216] BYC K, Price P. The comparative efficacy of angiosome-directed and indirect revascularisation strategies to aid healing of chronic foot wounds in patients with co-morbid diabetes mellitus and critical limb ischaemia: a literature review[J]. J Foot Ankle Res, 2017, 10: 26. DOI: 10.1186 / s13047-017-0206-5.
- [217] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study[J]. Diabetes Care, 2009, 32(5): 822-827. DOI: 10.2337/dc08-1223.
- [218] Liistro F, Angioli P, Grotti S, et al. Impact of critical limb ischemia on long-term cardiac mortality in diabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization[J]. Diabetes Care, 2013, 36(6): 1495-1500. DOI: 10.2337 / dc12-1603.
- [219] Nakano M, Hirano K, Iida O, et al. Clinical efficacy of infrapopliteal endovascular procedures for hemodialysis patients with critical limb ischemia[J]. Ann Vasc Surg, 2015, 29(6):1225-1234. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.03.034.
- [220] Piaggese A, Abbruzzese L, Mattaliano C, et al. Sulodexide as adjunctive therapy in diabetic foot patients with critical limb ischemia treated with percutaneous transluminal angioplasty [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2014, 13(2): 103-109. DOI: 10.1177/1534734614534442.
- [221] Meloni M, Izzo V, Giurato L, et al. Recurrence of critical limb ischemia after endovascular intervention in patients with diabetic Foot Ulcers[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2018,7(6):171-176. DOI: 10.1089/wound.2017.0778.
- [222] Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document[J]. J Vasc Surg, 2009,49(2):498-501. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
- [223] 中华医学会外科分会血管外科学组. 慢性下肢静脉疾病诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华普通外科杂志, 2014,29(4): 246-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.04.003.
- [224] 李永恒, 冉兴无. 慢性下肢静脉疾病的诊断和治疗[J]. 实用医院临床杂志, 2010, 7(4): 16-19. DOI: 10.3969 / j. issn.1672-6170.2010.04.008.
- [225] Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency[J]. Circulation, 2014, 130(4): 333-346. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.113.006898.
- [226] Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, et al. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: the final results of the vein consult program[J]. Angiology, 2018, 69(9): 779-785. DOI: 10.1177/0003319718759834.
- [227] Fejfarová V, Roztočil K, Svědínková A, et al. The relationship between chronic venous insufficiency and diabetes mellitus[J]. Int Angiol, 2017, 36(1): 90-91. DOI: 10.23736 / S0392-9590.16.03736-6.
- [228] Mani R, Yarde S, Edmonds M. Prevalence of deep venous incompetence and microvascular abnormalities in patients with diabetes mellitus[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2011,10(2):75-79. DOI: 10.1177/1534734611409372.
- [229] Zhong J, Chen J, Zhao ZG, et al. Diabetes mellitus is associated with early chronic venous disorder of the lower extremities in Chinese patients with cardiometabolic risk factors[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2014,30(6):505-512. DOI: 10.1002/dmrr.2551.
- [230] Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 1996, 12(4):487-491; discussion 491-492.
- [231] Krishnan S, Nicholls SC. Chronic venous insufficiency: clinical assessment and patient selection[J]. Semin Intervent Radiol, 2005,22(3):169-177. DOI: 10.1055/s-2005-921961.
- [232] Kelechi TJ, Bonham PA. Measuring venous insufficiency objectively in the clinical setting[J]. J Vasc Nurs, 2008,26(3): 67-73. DOI: 10.1016/j.jvn.2008.05.002.
- [233] Wittens C, Davies AH, Bækgaard N, et al. Editor's choice -management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2015, 49(6): 678-737. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
- [234] Eklöf B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement[J]. J Vasc Surg, 2004, 40(6): 1248-1252. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.
- [235] Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, et al; American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group[J]. J Vasc Surg, 2010, 52(5):1387-1396. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.06.161.
- [236] Rutherford RB, Padberg FT, Comerota AJ, et al. Venous

- severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment[J]. *J Vasc Surg*, 2000,31(6):1307-1312.
- [237] Glociczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(5 Suppl): S2-48. DOI: 10.1016 / j.jvs.2011.01.079.
- [238] Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge SPD. Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency [J]. *J Vasc Surg*, 1994,20(5):705-710.
- [239] Finlayson K, Edwards H, Courtney M. Relationships between preventive activities, psychosocial factors and recurrence of venous leg ulcers: a prospective study[J]. *J Adv Nurs*, 2011,67(10):2180-2190. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05653.x.
- [240] Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, et al. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease[J]. *Ann Surg*, 2001,234(1):41-46.
- [241] Padberg FT, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial[J]. *J Vasc Surg*, 2004,39(1): 79-87. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.09.036.
- [242] Shingler S, Robertson L, Boghossian S, et al. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD008819. DOI: 10.1002 / 14651858. CD008819. pub3.
- [243] Andreozzi GM, Cordova R, Scomparin MA, et al; Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Effects of elastic stocking on quality of life of patients with chronic venous insufficiency: an Italian pilot study on Triveneto Region[J]. *Int Angiol*, 2005, 24(4):325-329.
- [244] O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, et al. Compression for venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11:CD000265. DOI: 10.1002/14651858.CD000265.
- [245] Nelson EA, Hillman A, Thomas K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers[J / CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 5: CD001899. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001899.pub4.
- [246] Mauck KF, Asi N, Elraiyah TA, et al. Comparative systematic review and meta-analysis of compression modalities for the promotion of venous ulcer healing and reducing ulcer recurrence[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(2 Suppl): S71-90. e1-2. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.060.
- [247] Carpentier PH, Becker F, Thiney G, et al. Acceptability and practicability of elastic compression stockings in the elderly: a randomized controlled evaluation[J]. *Phlebology*, 2011,26(3): 107-113. DOI: 10.1258/phleb.2010.010010.
- [248] Manduz Ş, Ada F, Ada Y. The level of awareness and the attitude of patients recommended for use of compression stockings in Turkish society, and investigation of the factors affecting their use[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12: 399-407. DOI: 10.2147/PPA.S157344.
- [249] Weller CD, Buchbinder R, Johnston RV. Interventions for helping people adhere to compression treatments for venous leg ulceration[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD008378. DOI: 10.1002/14651858.CD008378.pub3.
- [250] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,7:CD001484. DOI: 10.1002/14651858.CD001484.pub2.
- [251] Kröger K, Diehm C, Moerchel C. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis -is there any evidence? [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011, 136(6):276-279. DOI: 10.1055/s-0031-1272524.
- [252] Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial[J]. *Phlebology*, 2014, 29(7):454-460. DOI: 10.1177/0268355513489550.
- [253] Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona TSM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD003229. DOI: 10.1002 / 14651858. CD003229.pub3.
- [254] Aziz Z, Tang WL, Chong NJ, et al. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015,40(2):177-185. DOI: 10.1111/jcpt.12247.
- [255] Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial[J]. *Int Angiol*, 2015,34(5):428-436.
- [256] Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials[J]. *Int Angiol*, 2018, 37(2): 143-154. DOI: 10.23736 / S0392-9590.18.03975-5.
- [257] Kirienko A, Radak D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial[J]. *Int Angiol*, 2016, 35(4): 399-405.
- [258] Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11:CD003230. DOI: 10.1002/14651858.CD003230.pub4.
- [259] Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review[J]. *Angiology*, 2004, 55(2): 147-154. DOI: 10.1177 / 000331970405500206.
- [260] Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Treviño C, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease[J]. *Angiology*, 2008,59(3):352-356. DOI: 10.1177/0003319707305407.
- [261] Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, et al. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. *Phlebology*, 2011,26(4):162-168. DOI: 10.1258/phleb.2010.010051.
- [262] Rabe E, Ballarini S, Lehr L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency[J]. *Phlebology*, 2016, 31(4): 264-274. DOI: 10.1177/0268355515586097.
- [263] Martínez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35(3): 358-365. DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.08.012.
- [264] Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaides AN, et al. Treatment of

- venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. *Angiology*, 2002, 53 Suppl 1:S45-47.
- [265] De Sanctis MT, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 12-month, double-blind, placebo controlled trial[J]. *Angiology*, 2002, 53 Suppl 1: S49-51.
- [266] Jull AB, Arroll B, Parag V, et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12:CD001733. DOI: 10.1002/14651858.CD001733.pub3.
- [267] Saviano M, Maleti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency[J]. *Curr Med Res Opin*, 1993, 13 (2):96-108. DOI: 10.1185/03007999309111538.
- [268] Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, et al. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(9): 1536-1549. DOI: 10.1007/s12325-016-0359-9.
- [269] Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 6:CD010694. DOI: 10.1002/14651858.CD010694.pub2.
- [270] Pinto A, Corrao S, Galati D, et al. Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs[J]. *Angiology*, 1997, 48(9): 805-811. DOI: 10.1177/000331979704800907.
- [271] Cirujeda JL, Granado PC. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis [J]. *Angiology*, 2006, 57(1): 53-64. DOI: 10.1177 / 000331970605700108.
- [272] Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry[J]. *Angiology*, 2004, 55(3): 243-249. DOI: 10.1177 / 000331970405500302.
- [273] Evangelista MT, Casintahan MF, Villafuerte LL. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(5):1151-1157. DOI: 10.1111/bjd.12883.
- [274] Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers--a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Vasa Suppl*, 1989, 28:39-43.
- [275] Canciglia A, Mandolino T, D'Alfonso M. The efficacy of Iloprost for the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs[J]. *G Chir*, 2011, 32(10):434-437.
- [276] O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD003557. DOI: 10.1002 / 14651858. CD003557.pub4.
- [277] O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers[J]. *JAMA*, 2014, 311(24):2534-2535. DOI: 10.1001/jama.2014.4574.
- [278] Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers [J]. *Wound Repair Regen*, 2001, 9(5):347-352.
- [279] Da CRM, Ribeiro JFM, Aniceto C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers[J]. *Wound Repair Regen*, 1999, 7(1):17-25.
- [280] Hu X, Sun H, Han C, et al. Topically applied rhGM-CSF for the wound healing: a systematic review[J]. *Burns*, 2011, 37(5): 729-741. DOI: 10.1016/j.burns.2010.08.016.
- [281] Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, et al. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6: CD012583. DOI: 10.1002 / 14651858.CD012583.pub2.
- [282] Schmutz JL, Meaume S, Fays S, et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial[J]. *Int Wound J*, 2008, 5(2): 172-182. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00453.x.
- [283] Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers [J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(4):500-511. DOI: 10.1111 / j.1524-475X.2012.00797.x.
- [284] Omar AA, Mavor AI, Jones AM, et al. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 27 (6):666-672. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.03.001.
- [285] Harding K, Sumner M, Cardinal M. A prospective, multicentre, randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers[J]. *Int Wound J*, 2013, 10(2): 132-137. DOI: 10.1111/iwj.12053.
- [286] Rathbun S, Norris A, Stoner J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta-analysis for treatment of venous disorders[J]. *Phlebology*, 2012, 27(3): 105-117. DOI: 10.1258/phleb.2011.011111.
- [287] Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(8):1079-1087. DOI: 10.1002/bjs.7555.
- [288] SAS H, Giang J, De Maeseneer MGR, et al. Editor's choice -five year results of great saphenous vein treatment: a Meta-analysis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 54(6): 760-770. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.08.034.
- [289] Lawaetz M, Serup J, Lawaetz B, et al. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT[J]. *Int Angiol*, 2017, 36(3): 281-288. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03827-5.
- [290] Carroll C, Hummel S, Leaviss J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of minimally invasive techniques to manage varicose veins: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2013, 17(48): i-xvi, 1-141. DOI: 10.3310/hta17480.
- [291] Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy [J]. *Phlebology*, 2012, 27 Suppl 1: S46-51. DOI: 10.1258 / phleb.2012.012S09.
- [292] Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy: etiology, prevention, and treatment [J]. *Dermatol Surg*, 1995, 21(1):19-29; quiz 31-32.
- [293] 费扬帆, 王椿, 陈大伟, 等. 住院糖尿病足患者截肢率与截肢危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(24):1686-1689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.24.008.
- [294] Khalifa WA. Risk factors for diabetic foot ulcer recurrence: a prospective 2-year follow-up study in Egypt[J]. *Foot (Edinb)*,

- 2018;35:11-15. DOI: 10.1016/j.jfoot.2017.12.004.
- [295] 何利平, 冉兴无. 糖尿病足的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(4): 171-173, 183. DOI: 10.3969/j.j.issn.1007-1024.2008.04.002.
- [296] Crews RT, Shen BJ, Campbell L, et al. Role and determinants of adherence to off-loading in diabetic foot ulcer healing: a prospective investigation[J]. Diabetes Care, 2016, 39(8): 1371-1377. DOI: 10.2337/dc15-2373.
- [297] Ehrmann D, Spengler M, Jahn M, et al. Adherence over time: the course of adherence to customized diabetic insoles as objectively assessed by a temperature sensor[J]. J Diabetes Sci Technol, 2018, 12(3): 695-700. DOI: 10.1177 / 1932296817747618.
- [298] 郭丽, 齐心, 李玮, 等. 糖尿病足的 MRI 诊断价值[J]. 放射学实践, 2016, 31(2): 133-137. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.02.009.
- [299] International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers. 2013. www.woundsinternational.com. [2013-02-05]
- [300] van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 Suppl 1:S84-98. DOI: 10.1002/dmrr.2701.
- [301] Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment[J]. Foot Ankle, 1981, 2(2):64-122.
- [302] Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds[J]. Ostomy Wound Manage, 1997, 43(2): 44-48, 50, 52-53.
- [303] Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al; International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 Suppl 1: S75-83. DOI: 10.1002/dmrr.2700.
- [304] Steed DL, Donohoe D, Webster MW, et al; Diabetic Ulcer Study Group. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers[J]. J Am Coll Surg, 1996, 183(1):61-64.
- [305] Schiffman J, Golinko MS, Yan A, et al. Operative debridement of pressure ulcers[J]. World J Surg, 2009, 33(7): 1396-1402. DOI: 10.1007/s00268-009-0024-4.
- [306] 姜玉峰, 许樟荣, 付小兵. 糖尿病足创面修复过程中清创问题概述[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(1): 14-16. DOI: 10.7504/nk2015120101.
- [307] 李炳辉, 籍胤玺. 糖尿病足创面的治疗策略[J]. 中华损伤与修复杂志 (电子版), 2009, 4(4): 375-383. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9450.2009.04.002.
- [308] Hingorani A, LaMuraglia GM, Henke P, et al. The management of diabetic foot: A clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine[J]. J Vasc Surg, 2016, 63(2 Suppl): S3-21. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003.
- [309] Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers[J]. Ann N Y Acad Sci, 2018, 1411(1): 153-165. DOI: 10.1111/nyas.13569.
- [310] Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, et al. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds[J]. Wound Repair Regen, 2009, 17(3): 306-311. DOI: 10.1111 / j.1524-475X.2009.00485.x.
- [311] Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers[J]. Wound Repair Regen, 2002, 10(6):354-359.
- [312] Tan J, Abisi S, Smith A, et al. A painless method of ultrasonically assisted debridement of chronic leg ulcers: a pilot study[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2007, 33(2):234-238. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.09.027.
- [313] Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, et al. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series[J]. J Wound Care, 2018, 27(5): 278-286. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.5.278.
- [314] 颜晓东. 糖尿病足溃疡评估与清创[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(7): 412-414. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1674-5809.2017.07.002.
- [315] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7):447-498 DOI: 10.3760 / cma.j.issn.1674-5809.2014.07.004.
- [316] 刘宣, 徐刚, 刘宇. 糖尿病足清创方法的研究进展[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2017, 19(4):323-327.
- [317] McCallon SK, Frilot C. A retrospective study of the effects of clostridial collagenase ointment and negative pressure wound therapy for the treatment of chronic pressure ulcers[J]. Wounds, 2015, 27(3):44-53.
- [318] Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: controlling the necrotic/cellular burden[J]. Adv Skin Wound Care, 2004, 17(2): 66-75; quiz 76-78.
- [319] Dolynchuk K, Keast D, Campbell K, et al. Best practices for the prevention and treatment of pressure ulcers[J]. Ostomy Wound Manage, 2000, 46(11):38-52; quiz 53-54.
- [320] Gottrup F, Jørgensen B. Maggot debridement: an alternative method for debridement[J]. Eplasty, 2011, 11:e33.
- [321] Tian X, Liang XM, Song GM, et al. Maggot debridement therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis[J]. J Wound Care, 2013, 22(9): 462-469. DOI: 10.12968/jowc.2013.22.9.462.
- [322] Sun X, Jiang K, Chen J, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers[J]. Int J Infect Dis, 2014, 25: 32-37. DOI: 10.1016 / j.ijid.2014.03.1397.
- [323] Shi E, Shofler D. Maggot debridement therapy: a systematic review[J]. Br J Community Nurs, 2014, Suppl Wound Care: S6-13. DOI: 10.12968/bjcn.2014.19.Sup12.S6.
- [324] Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update[J]. Adv Skin Wound Care, 2011, 24(9): 415-436; quiz 437-438. DOI: 10.1097/01.ASW.0000405216.27050.97.
- [325] Moura LI, Dias AM, Carvalho E, et al. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment--a review[J]. Acta Biomater, 2013, 9(7): 7093-7114. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.03.033.
- [326] Gill D. The use of hydrocolloids in the treatment of diabetic foot[J]. J Wound Care, 1999, 8(4): 204-206. DOI: 10.12968 / jowc.1999.8.4.25860.
- [327] Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, et al. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers[J / CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 8: CD009099. DOI: 10.1002 / 14651858.CD009099.pub3.
- [328] Dumville JC, Soares MO, O'Meara S, et al. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers[J]. Diabetologia, 2012, 55(7): 1902-1910. DOI: 10.1007/s00125-012-2558-5.

- [329] Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, et al. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 7: CD009101. DOI: 10.1002 / 14651858.CD009101.pub3.
- [330] Saco M, Howe N, Nathoo R, et al. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success[J]. Dermatol Online J, 2016,22(8). pii: 13030/qt7ph5v172.
- [331] Aderibigbe BA, Buyana B. Alginate in Wound Dressings[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(2):DOI: 10.3390 / pharmaceutics10020042.
- [332] Jung JA, Yoo KH, Han SK, et al. Evaluation of the efficacy of highly hydrophilic polyurethane foam dressing in treating a diabetic foot ulcer[J]. Adv Skin Wound Care, 2016, 29(12): 546-555. DOI: 10.1097/01.ASW.0000508178.67430.34.
- [333] Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, et al. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013,6:CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub3.
- [334] Beam JW. Topical silver for infected wounds[J]. J Athl Train, 2009,44(5):531-533. DOI: 10.4085/1062-6050-44.5.531.
- [335] Davies P, McCarty S, Hamberg K. Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data[J]. J Wound Care, 2017,26(Sup6a):S1-32. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup6a.S1.
- [336] Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, et al. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6: CD011038. DOI: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
- [337] Kallis PJ, Friedman AJ, Lev-Tov H. A Guide to Tissue-Engineered Skin Substitutes[J]. J Drugs Dermatol, 2018,17(1):57-64.
- [338] Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2: CD011255. DOI: 10.1002/14651858.CD011255.pub2.
- [339] Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: highlights of a cochrane systematic review[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(4): 737-744. DOI: 10.1111 / wr.12434.
- [340] Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial [J]. Diabetes Care, 2003,26(10):2853-2859.
- [341] Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2011, 10(2): 80-85. DOI: 10.1177 / 1534734611409371.
- [342] 薛春利, 胡志成, 杨祖贤, 等. 异体脱细胞真皮基质治疗糖尿病足溃疡临床效果荟萃分析[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12): 725-729. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1009-2587.2016.12.005.
- [343] Guo X, Mu D, Gao F. Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2017,40:1-7. DOI: 10.1016/j. ijsu.2017.02.008.
- [344] Cazzell S, Vayser D, Pham H, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(3): 483-497. DOI: 10.1111 / wr.12551.
- [345] DeCarbo WT. Special segment: soft tissue matrices--apligraf bilayered skin substitute to augment healing of chronic wounds in diabetic patients[J]. Foot Ankle Spec, 2009, 2(6): 299-302. DOI: 10.1177/1938640009354041.
- [346] Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: use in the treatment of chronic wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2012, 1(3): 138-141. DOI: 10.1089 / wound.2011.0282.
- [347] Landsman A, Rosines E, Houck A, et al. Characterization of a Cryopreserved Split-Thickness Human Skin Allograft-TheraSkin[J]. Adv Skin Wound Care, 2016, 29(9): 399-406. DOI: 10.1097/01.ASW.0000489991.32684.9e.
- [348] Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial[J]. Diabetes Care, 2001, 24(2): 290-295.
- [349] Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2009, 8(1): 11-18. DOI: 10.1177/1534734609331597.
- [350] Marston WA, Hanft J, Norwood P, et al. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial [J]. Diabetes Care, 2003,26(6):1701-1705.
- [351] Landsman AS, Cook J, Cook E, et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers[J]. Foot Ankle Spec, 2011,4(1):29-41. DOI: 10.1177/1938640010387417.
- [352] Tchero H, Herlin C, Bekara F, et al. Failure rates of artificial dermis products in treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and network meta-analysis[J]. Wound Repair Regen, 2017,25(4):691-696. DOI: 10.1111/wrr.12554.
- [353] Paggiaro AO, Menezes AG, Ferrassi AD, et al. Biological effects of amniotic membrane on diabetic foot wounds: a systematic review[J]. J Wound Care, 2018, 27(Sup2): S19-25. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.Sup2.S19.
- [354] Laurent I, Astère M, Wang KR, et al. Efficacy and time sensitivity of amniotic membrane treatment in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(5): 967-979. DOI: 10.1007 / s13300-017-0298-8.
- [355] 袁南兵, 王椿, 王艳, 等. 自体富血小板凝胶的制备及其生长因子分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(4): 468-471.
- [356] Chen L, Wang C, Liu H, et al. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 269527. DOI: 10.1155/2013/269527.
- [357] Li L, Chen D, Wang C, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(4): 495-505. DOI: 10.1111/wrr.12294.
- [358] Picard F, Hersant B, Bosc R, et al. The growing evidence for

- the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: a review and a proposal for a new standard care[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,23(5):638-643. DOI: 10.1111/wrr.12317.
- [359] Li Y, Gao Y, Gao Y, et al. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Diabetes*, 2018,DOI: 10.1111/1753-0407.12850.
- [360] Qi M, Zhou Q, Zeng W, et al. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018,23:310-317.
- [361] Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, et al. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2014,22(5):569-578. DOI: 10.1111/wrr.12205.
- [362] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018,84(3): 434-444. DOI: 10.1111/bcp.13470.
- [363] Park KH, Han SH, Hong JP, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018,142: 335-344. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.002.
- [364] Yang S, Geng Z, Ma K, et al. Efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor for treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2016, 15(2): 120-125. DOI: 10.1177 / 1534734616645444.
- [365] Fernández-Montequín JI, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Int Wound J*, 2009,6 (6):432-443. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x.
- [366] Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2014, 63(10): 1304-1313. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.06.005.
- [367] Romero PM, Roa C, Alfonso P, et al. Cost-effectiveness analysis of the human recombinant epidermal growth factor in the management of patients with diabetic foot ulcers[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2018, 9(1): 1480249. DOI: 10.1080 / 2000625X.2018.1480249.
- [368] Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008,10(11):1869-1882. DOI: 10.1089/ars.2008.2121.
- [369] Liu R, Li L, Yang M, et al. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013,88(2):166-175. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.021.
- [370] Zhao D, Luo S, Xu W, et al. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy used in patients with diabetic foot: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(10):2088-2094.e2. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.08.014.
- [371] Huang ET, Mansouri J, Murad MH, et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2015,42(3):205-247.
- [372] Heyboer M, Sharma D, Santiago W, et al. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017, 6(6): 210-224. DOI: 10.1089 / wound.2016.0718.
- [373] Heyboer M. Hyperbaric oxygen therapy side effects -where do we stand?[J]. *J Am Coll Clin Wound Spec*, 2016, 8(1-3):2-3. DOI: 10.1016/j.jccw.2018.01.005.
- [374] Dash SN, Dash NR, Guru B, et al. Towards reaching the target: clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers[J]. *Rejuvenation Res*, 2014, 17(1):40-53. DOI: 10.1089/rej.2013.1467.
- [375] Guo J, Dardik A, Fang K, et al. Meta-analysis on the treatment of diabetic foot ulcers with autologous stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017,8(1):228. DOI: 10.1186/s13287-017-0683-2.
- [376] 高海慧, 吕霞飞, 李舍予, 等. 自体骨髓细胞移植治疗糖尿病足的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2): 185-191.
- [377] Shu X, Shu S, Tang S, et al. Efficiency of stem cell based therapy in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis [J]. *Endocr J*, 2018, 65(4): 403-413. DOI: 10.1507 / endocrj. EJ17-0424.
- [378] Caravaggi C, Sganzeroli A, Fabbi M, et al. Nonwindowed nonremovable fiberglass off-loading cast versus removable pneumatic cast (AircastXP Diabetic Walker) in the treatment of neuropathic noninfected plantar ulcers: a randomized prospective trial[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2577-2578. DOI: 10.2337/dc07-0990.
- [379] Maciejewski ML, Reiber GE, Smith DG, et al. Effectiveness of diabetic therapeutic footwear in preventing reulceration[J]. *Diabetes Care*, 2004,27(7):1774-1782.
- [380] Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(19): 2552-2558.
- [381] Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 243-247.
- [382] Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2001,24(6):1019-1022.
- [383] Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1:CD002302. DOI: 10.1002/14651858.CD002302.pub2.
- [384] Faglia E, Caravaggi C, Clerici G, et al. Effectiveness of removable walker cast versus nonremovable fiberglass off-bearing cast in the healing of diabetic plantar foot ulcer: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1419-1423. DOI: 10.2337/dc09-1708.
- [385] Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, et al. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2005,28(3):551-554.
- [386] Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, et al. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard pressure off-loading regimen[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(9):2595-2597.
- [387] Piaggese A, Goretti C, Iacopi E, et al. Comparison of removable and irremovable walking boot to total contact casting in offloading the neuropathic diabetic foot ulceration [J]. *Foot Ankle Int*, 2016, 37(8): 855-861. DOI: 10.1177 / 1071100716643429.
- [388] Tagoe MT, Reeves ND, Bowling FL. Is there still a place for

- Achilles tendon lengthening? [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016,32 Suppl 1:S227-231. DOI: 10.1002/dmrr.2745.
- [389] Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, et al. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2004, 20 Suppl 1: S37-40. DOI: 10.1002/dmrr.452.
- [390] Molines-Barroso RJ, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, et al. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads[J]. Diabet Med, 2013, 30(8): 973-976. DOI: 10.1111/dme.12202.
- [391] Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, et al. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2012,28(7):574-600. DOI: 10.1002/dmrr.2319.
- [392] Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, et al. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus[J]. J Tissue Viability, 2013,22(3):68-73. DOI: 10.1016/j.jtv.2013.04.001.
- [393] Scott JE, Hendry GJ, Locke J. Effectiveness of percutaneous flexor tenotomies for the management and prevention of recurrence of diabetic toe ulcers: a systematic review[J]. J Foot Ankle Res, 2016,9:25. DOI: 10.1186/s13047-016-0159-0.
- [394] Negative pressure wound therapy for managing diabetic foot ulcers: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines[DB / OL]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014 Aug 28. [2018-02-03] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253784/>.
- [395] Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl AM, et al. EWMA document: negative pressure wound therapy[J]. J Wound Care, 2017,26 (Sup3):S1-S154. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1.
- [396] 鞠上, 曹欣, 李茜, 等. 负压滴灌治疗在糖尿病足伤口的临床应用[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(9): 591-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.09.013.
- [397] Meloni M, Izzo V, Vainieri E, et al. Management of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. World J Orthop, 2015,6(4):387-393. DOI: 10.5312/wjo.v6.i4.387.
- [398] Hasan MY, Teo R, Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments[J]. Diabet Foot Ankle, 2015, 6 : 27618. DOI: 10.3402/dfa.v6.27618.
- [399] Wang R, Feng Y, Di B. Comparisons of negative pressure wound therapy and ultrasonic debridement for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015,8 (8):12548-12556.
- [400] Liu S, He CZ, Cai YT, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis[J]. Ther Clin Risk Manag, 2017,13:533-544. DOI: 10.2147/TCRM.S131193.
- [401] Borys S, Hohendorff J, Koblik T, et al. Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations -short-term efficacy and long-term outcomes[J]. Endocrine, 2018,62(3):611-616. DOI: 10.1007/s12020-018-1707-0.
- [402] Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2018,10: CD010318. DOI: 10.1002/14651858.CD010318.pub3.
- [403] Birke-Sorensen H, Malmso M, Rome P, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer)--steps towards an international consensus[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2011,64 Suppl:S1-S16. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.06.001.
- [404] Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future[J]. Int Wound J, 2013,10 Suppl 1:S15-19. DOI: 10.1111/iwj.12170.

(收稿日期:2018-12-18)

(本文编辑:杨颖)

·读者·作者·编者·

2018 年本刊英文审稿专家名单

2018 年,以下七位审稿专家对本刊英文目次、论著摘要进行了审阅和编校,他们是:殷峻(上海交通大学附属第六人民医院内分泌科)、童玉(诺和诺德制药有限公司医学部)、王忠莉(武汉大学中南医院内分泌科)、张梅(南京医科大学第一附属医院内分泌科)、杨菊红(天津医科大学代谢病医院肾科)、高凌(武汉大学人民医院内分泌科)、王先令(解放军总医院内分泌科)。在此,对上述审稿专家的辛勤付出表示诚挚的感谢!

欢迎更多英文良好的优秀医师加入本刊。有意向者请登陆网站 zhnbnzz.yiigle.com 下载审稿人登记表,并寄回编辑部。

本刊编辑部