

中国糖尿病足防治指南(2019版)(IV)



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:wjia@sjtu.edu.cn;

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

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

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.05.003

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

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: wjia@sjtu.edu.cn;

Wang Guiqiang, Email: john131212@sina.com; Fu Xiaobing, Email: fuxiaobing@vip.sina.com

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

(上接本刊2019年第4期第238~247页)

糖尿病足截肢

要点提示

- 糖尿病足患者年龄越大,病程越长,HbA_{1c}水平及糖尿病足分级越高,截肢风险越大(推荐,A级)
- 控制感染及改善下肢血液循环是减少糖尿病足截肢的重要保障措施(推荐,A级)
- 经皮氧分压、血管造影及MRI检查有助于确定糖尿病足截肢平面(推荐,B级)
- 糖尿病足适时小范围截肢可以避免大截肢和提高患者生存率(推荐,B级)

糖尿病足从足部皮肤到骨与关节的各层组织均可受累,严重者可发生局部或全足坏疽,治疗困难,为非创伤性截肢的主要原因,也是糖尿病患者残疾、死亡的重要原因。截肢是糖尿病足治疗的终

末手段,包括小范围截肢和大范围截肢:踝关节及其以远水平的关节离断为小截肢,踝关节水平以上的截肢为大截肢。鉴于目前糖尿病足的手术治疗缺乏专业性、适用性和标准性指导意见,一些能够保肢患者因治疗方法选择不当最后导致不同程度的截肢。

一、糖尿病足截肢的危险因素

在我国,糖尿病足患者的截肢(趾)率从2010年的27.3%降至2012年的19.03%,其中大截肢率从2010年的12.1%降至2.14%,但小截肢率没有变化,分别为15.2%与16.88%,占非创伤性截肢的34.5%~39.5%^[11,481],远高于国外发达国家;严重肢体缺血患者即使行血管重建手术,术后3年累积截肢或死亡率仍高达48.8%,远高于间歇性跛行患者(12.9%)^[482]。

(一)糖尿病足截肢的独立危险因素

1. DFU患者大截肢的危险因素包括白细胞计

数升高和既往足溃疡史,小截肢的危险因素包括糖尿病病程长、白细胞计数升高、DFI、足畸形以及血管重建手术史^[11]。

2. 年龄及糖尿病病程:年龄越大及糖尿病病程越长,糖尿病并发症与合并症越多越重,其住院截肢率明显增加^[11,14-15,293,481]。

3. 血糖水平:HbA_{1c}越高,预后越差^[483],HbA_{1c}是截肢的独立危险因素^[15,293,481,484]。积极控制高血糖,可缩短足溃疡愈合所需时间。

4. LEAD:糖尿病足合并 LEAD 是截肢的独立危险因素^[14-15,293,481-482,485],LEAD 病情越重,截肢风险越高^[482]。

5. 糖尿病足严重程度:Wanger 分级越高,截肢风险明显增加^[14-15,293,481-482,484-485]。既往截肢(趾)史也是糖尿病足截肢的独立危险因素^[293,481]。

(二)糖尿病足截肢的相对危险因素

1. 全身状况差^[11,293,481,485]:糖尿病合并慢性肾脏疾病终末期、心力衰竭、呼吸衰竭等危重患者以及营养不良等患者,对症支持治疗比较困难时截肢不可避免。

2. 治疗不恰当或缺乏多学科协作^[293,486-487]:缺血型、神经缺血型及神经型糖尿病足的治疗策略不同,其治疗方法的选择及时机非常重要,往往需要多学科相互协作共同进行,否则截肢不可避免。

3. 预防措施不力^[488]:强化糖尿病患者教育,如良好血糖控制、减压治疗、戒烟、足部护理等措施能够预防糖尿病足的发生,减少 DFU 的复发。放任的生活方式是导致糖尿病足再发的重要因素。

二、糖尿病足截肢的手术适应证

无论是周围神经病变,还是周围血管病变,伴或不伴感染,足趾出现坏疽或小腿、足部已出现严重感染者,为防止感染扩散危及生命,截肢是唯一的选择。截肢是一项严重的致残性手术,在肢体完全失去生理功能的条件下,为了挽救或延长患者生命的一种不得已的措施,截肢术后,患者余生将失去一部分肢体,丧失一定的功能和造成某些缺陷。糖尿病足患者对于大截肢的恐惧远胜于死亡、足部感染及终末期肾脏疾病^[489],因此对于足病患者,在手术前必须严格掌握适应证,同时与患者及家属充分沟通,征得家属和患者本人的同意。

其手术适应证如下:

1. Wanger 4 级及以上的坏疽。

2. Wanger 3 级合并严重感染伴随全身症状(主要是全身炎症反应)危及生命,如气性坏疽;不能控

制的化脓性关节炎;长期存在的慢性骨髓炎引起肢体严重畸形,功能丧失,甚至诱发癌变。

3. 严重肢体缺血经过积极内科保守治疗、各种血管重建手术(包括血管旁路手术治疗和腔内治疗)仍出现不能耐受的疼痛、肢体坏死或感染播散。

4. 糖尿病 Charcot 神经骨关节病合并感染经综合治疗无效,严重影响功能者,截肢后安装义肢可改善功能,提高患者生活质量,为相对适应证。

三、糖尿病足截肢平面的评估

截肢平面的正确选择既是保证创面一期愈合的关键,又是降低残疾等级(截肢/趾平面)、利于装配义肢、提高患者生活质量的有力保障^[490]。近端截肢固然可以保证伤口愈合,但是患者可能失去或减少康复和行动的能力;供血不足的残端可能需要较长时间的愈合,甚至面临第二次截肢。

截肢平面的确定基于适当的血供、坏死组织的范围,理想的平面是在保证创面完全愈合的最远端。一般原则是,在最大保留下肢功能的前提下,尽可能降低截肢平面。患者身体状况、糖尿病足累及的部位、组织血流灌注情况、局部组织对感染的易感性、创面愈合能力等是影响选择糖尿病足截肢方式和方法的重要因素。截肢后仍要重视糖尿病的综合治疗,防止截肢平面的进一步上升^[491]。

有许多方法用于客观地衡量糖尿病足的截肢平面,但是还没有一项可成为绝对标准。以下几种检查方法常作为截肢平面选择的辅助手段^[491-494]:

1. 临床判断:根据肢体颜色、皮肤温度、外周动脉搏动情况、动脉造影结果和术中皮肤边缘出血情况判断,但往往低估截肢平面,失败率为 10%~50%,通常需要再次截肢;当临床结果可疑时,年轻患者可选择较低的平面截肢,而年老患者的截肢平面相对较高。

2. 血流多普勒动脉节段性测压:多普勒动脉测压检查在判断膝上和膝下截肢较准确,是判断肢体血供及截肢平面的基础筛查。

3. 经皮氧分压测定:对截肢平面的愈合有较好预测效果。氧分压低于 2.67 kPa (20 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)时,提示截肢平面愈合能力欠佳,而氧分压超过 5.33 kPa (40 mmHg)时,提示截肢平面的预后良好。经皮氧分压测定与动脉的实际灌注压密切相关,特别是在组织缺血的情况下,可使手术者避免出现皮瓣的不愈合。

4. 动脉造影:动脉造影包括 CT 血管造影、磁共振血管造影、数字减影血管造影,是一种预测下肢

缺血预后最直观的方法,其中数字减影血管造影最准确。通过积极有效的血管重建手术治疗,不仅能够降低缺血性糖尿病足的截肢平面,还能够减少截肢的发生。

5. 其他影像学检查:首选 X 线检查,骨皮质连续性缺失,骨的破坏、周围骨膜新骨的形成;在骨髓炎的前 14 d, X 线表现可能正常,因此临床高度怀疑有骨髓炎而初次 X 线片检查结果为阴性时,应对患者进行连续多次拍片检查。CT 可以显示骨骼受累情况, MRI 有助于早期发现骨髓炎,能较好地鉴别骨髓炎和 Charcot 神经关节病。核素扫描可以鉴别软组织炎症性质是感染还是非感染。影像学检查能够帮助诊断糖尿病足的严重程度,指导截肢与否及协助判断截肢平面。

四、糖尿病足截肢手术方法

糖尿病足截肢术主要包括小范围截肢术和大范围截肢术。

1. 小范围截肢术:包括截趾术、跖列切除术及部分足截肢术。为确保小范围截肢术取得良好效果,术前需对患肢进行血流灌注评估。当足背经皮氧分压 ≥ 30 mmHg, 节段性灌注压 ≥ 70 mmHg 时,提示创面的愈合几率较大^[495]。当有临床证据提示患足发生缺血时,应对患足远端行动脉造影检查,依靠临床经验判断失败率较高^[496]。糖尿病足趾坏疽、足趾感染、慢性骨髓炎,神经病变引起的足趾溃疡,虽未感染,但是出现难以忍耐的静息痛时应采取截趾及趾间关节离断术。当糖尿病足坏疽或感染累及几个足趾,感染超过足趾蹠时,为了能最大限度地保留前足功能,维持足部平衡,应采取跖列切除术。当前足坏疽向近端延伸,缺少合适的软组织覆盖跖骨干时,可以考虑行中足截肢术。中足截肢术包括 Lisfranc 截肢术和 Chopart 截肢术。当足广泛坏疽或感染无法通过中足截肢解决时,可考虑行 Syme 截肢术。对于前足无法重建,但后足结构相对完整的患者,可以考虑行 Pirogoff 截肢术。

小范围截肢使足部外形改变,造成足部的受压点和生物力学特性也随之改变。切除了原溃疡部位后,其邻近部位由于所受的异常压力增加,具有较高的发生转移性溃疡的风险,因此建议患者在术后穿合适的矫形鞋,均匀分散足底压力,避免转移性溃疡的发生^[379]。

糖尿病足无论是合并急性缺血还是急性蜂窝组织炎,为减少小范围截肢术后创面感染的发生,患足均应严格制动,并应用广谱抗菌药物和局部清

创引流。如果患足残端出现蜂窝组织炎或深部感染迹象,则必须保持截肢创面开放。在少数顽固性感染患者,可考虑行开放性截趾或跖列切除,避免感染向上扩展。糖尿病足合并骨髓炎患者治疗较困难,治疗措施包括控制血糖、患足禁止负重、静脉滴注抗菌药物、广泛清除坏死及感染组织,但并非所有患者都必须清除感染的骨组织^[497-498]。部分患者可在炎症急性期过后再对感染骨行截骨术,但必须充分考虑截肢平面,必要时也可考虑大范围截肢术^[464]。对血流灌注不足的患足,如果接受旁路手术后能适当恢复血流灌注,可在截骨的同时行侧支血管重建术^[499],患足血流灌注的恢复有助于提高局部抗菌药物浓度,促进组织愈合。

2. 大范围截肢术:包括小腿截肢术、膝关节离断术、大腿截肢术。当远端动脉闭塞和足坏疽通过积极治疗及小范围截肢伤口仍无法愈合而影响患者生活质量时,膝下截肢是最佳选择^[500]。初次即行膝上截肢术的适应证包括:腘动脉完全闭塞而腘下动脉无法修复重建的患者,膝关节屈曲挛缩畸形的患者,以及无法经受多次手术的老年患者^[501]。

目前,在行截肢术时保留膝关节的重要性已得到公认。保留膝关节有助于义肢安装并最大限度保留患者步行能力,有利于患者康复。对无法安装义肢的老年患者,保留膝节能明显改善患者生活质量。但对于体质较差、行动不便、需要长期卧床的患者,如果足部已发生坏疽或慢性感染,宜行根治性大腿截肢术。创面感染和残端坏死是导致二次截肢的常见原因,约 15% 的膝下截肢患者最终需行膝上截肢^[502]。

糖尿病足截肢者预后较差,中位生存时间 3.12 年(其中小截肢术患者为 5.5 年,大截肢术患者为 1.9 年),术后 5 年生存率约 40%,年龄、大截肢手术是患者术后死亡的独立危险因素;即使调整年龄、吸烟状况、高血压、主要不良心脏事件和肾功能后,踝臂指数异常是不良预后的独立危险因素^[503]。大截肢术患者的 3 年生存率为 24.1%,小截肢或非截肢手术患者的 3 年生存率为 93.0%^[500],因此在临床上,对于糖尿病足患者,实施截肢手术应当慎重,同时做好相应的术前准备以及多学科协作,尽量降低患者的死亡率。

DFU 的营养管理

完整的个体化营养支持方案最为关键的三个

要点提示

- 所有 DFU 患者均需营养筛查,其中住院患者推荐使用营养风险筛查工具(NRS2002),社区患者推荐使用简易营养评估(The Mini Nutritional Assessment, MNA)(推荐,C级)
- DFU 患者如果出现营养风险或营养不良,则需要适当的营养干预,尽量达到目标体重,有助于溃疡的愈合(推荐,C级)
- DFU 患者,由于机体能量消耗增加,需要适当提高每日所需热卡和蛋白质,其他营养素比例按照正常人要求(推荐,C级)

步骤是营养筛查、营养评定与营养干预^[504]。

一、DFU 患者的营养筛查与评估

欧洲肠外肠内营养学会在循证医学基础上,于 2003 年提出了营养风险筛查工具(NRS2002),是医护人员判断住院患者是否需要营养支持的简便工具^[505],目前我国已经较普遍使用。而简易营养评估(Mini-Nutritional Assessment, MNA)工具对社区 DFU 患者更加敏感、客观,更适用于营养状况筛查^[506]。

二、DFU 患者的营养干预

1. 营养干预目标:总体目标是通过健康的饮食及运动习惯,强调不同营养成分的食物合理搭配,以改善整体健康状况,特别强调:第一,达成血糖、血压、血脂及白蛋白的个体化控制目标;第二,达到并保持体重目标值;第三,促进 DFU 的愈合^[507]。如果 DFU 患者营养不良或营养风险大于 3 分,则可参考欧洲压力性溃疡咨询小组的建议,即:压力性溃疡患者每日能量和蛋白质摄入量,热卡 30~35 kcal/kg,蛋白质 1.25~1.50 g/kg 以及足够的维生素和矿物质^[508]。

宏量营养素的热卡分布比例应与传统饮食模式(即 45%~60% 的碳水化合物、25%~30% 的脂肪和 15%~20% 的蛋白质)的分布相似;溃疡创面愈合需要额外的蛋白质来支持所需增加的氨基酸供应。对于体重过轻的患者,美国国家压力溃疡咨询小组建议将热量摄入增加到 35~40 kcal/kg^[508]。如果患者总能量需求没有得到满足,那么补充额外的微量营养素、蛋白质、氨基酸或其他营养成分很可能不会成功。

2. 碳水化合物的补充:推荐碳水化合物占每日摄入总热卡的 45%~60%。建议使用富含膳食纤维或者低升糖指数的碳水化合物食物如蔬菜、豆类、

水果、全麦面包和谷类食品等。

3. 蛋白质和氨基酸的补充:蛋白质占每日摄入总热卡的 15%~20%。提倡摄入深海鱼、鸡蛋、大豆等优质蛋白为主。如果患者已出现肾功能异常,蛋白质的每日摄入量要低于 0.8 g/kg。对于 DFU 患者,考虑到伤口愈合所需,蛋白质每日需要量可适当增加到 1.25~1.50 g/kg^[509]。每日补充 17~30 g 的精氨酸^[509]及约 0.57 g/kg 的谷氨酰胺,有利于伤口的愈合。 β -羟基- β -甲基丁酸是一种天然的氨基酸亮氨酸代谢产物,可抑制蛋白水解,并调节蛋白质代谢,补充 β -羟基- β -甲基丁酸有利于伤口愈合^[510]。

4. 脂肪的补充:脂肪占每日摄入总热卡的 25%~30% 左右,其中顺式单不饱和脂肪酸占每日总摄入量的 10%~20%;饱和脂肪酸和反式不饱和脂肪酸占每日总摄入量应小于 10%,低密度脂蛋白胆固醇升高时应低于 8%。足溃疡患者食用 n-3 脂肪酸的食物(如深海鱼等)^[511-512]有益于伤口的愈合。

5. 维生素和抗氧化剂的补充:维生素 D:在 DFU 患者,维生素 D 不足与严重缺乏(<25 nmol/L)的比例远高于无足病的糖尿病患者^[513],且维生素 D 缺乏与患者炎症细胞因子浓度升高有关^[514],严重维生素 D 缺乏可能是 DFI 的一个危险因素^[10]并影响 DFU 的愈合^[515];而每隔 2 周服用 50 000 U 维生素 D 补充剂,3 个月后其创面愈合可得到改善^[516]。

维生素 C:在 DFU 患者,维生素 C 水平明显降低^[517],维生素 C 可以增强创面白细胞的巨噬细胞活性,是胶原合成必需的物质,缺乏维生素 C 则创面愈合及抗感染能力下降^[518]。对于 DFU 患者,可根据创面情况增加维生素 C 摄入量至每日 70~90 mg,柑橘、草莓、番茄、西兰花等富含维生素 C^[519]。

维生素 E 和维生素 A:维生素 E 和维生素 A 对免疫系统和伤口愈合有重要作用,但补充维生素 E 和维生素 A 只对本身缺乏的患者有效,对正常水平者并无益处;且过量补充这些维生素会带来一些潜在的危害,特别是对肝肾功能造成不良影响,维生素 E 还会降低手术伤口的张力强度^[518]。因此,并不推荐对不缺乏维生素 A 和维生素 E 的患者给予常规补充,用于预防和治疗皮肤溃疡^[519]。但对于维生素 A 缺乏的患者,为了促进溃疡愈合,建议每日口服摄入 10 000~50 000 U 维生素 A。对于需要

长期使用皮质类固醇治疗的患者,维生素 A 可纠正伤口延迟愈合,推荐剂量为每日口服 10 000~15 000 U^[519]。

6. 矿物质和微量元素的补充:镁:糖尿病和 DFU 患者的血清镁水平低于健康人群^[520],而每日补充 250 mg 的氧化镁,连续 12 周,可以有助于溃疡的愈合^[521]。

锌:DFU 患者的血清锌水平低于非足病的糖尿病患者^[522],DFU 患者在 12 周内每日摄入 220 mg 的硫酸锌补充剂(含 50 mg 元素锌)有益于溃疡的愈合^[523]。

益生菌:每日接受益生菌干预 12 周后,溃疡面积减小且空腹血糖显著降低、血清胰岛素浓度和 HbA_{1c}、胰岛素敏感指数显著升高^[524]。

糖尿病足诊治中的心脏问题

要点提示

- DFU 患者死亡原因中,心脏因素 1 年内占 60% 以上,5 年内占 50%(推荐,A 级)
- DFU 患者超过 80% 合并冠心病,超过 60% 合并心衰,及超过 75% 合并心脏自主神经病变(推荐,A 级)
- DFU 患者活动受限,心脏问题的临床表现容易被掩盖,临床上需要仔细评估(推荐,C 级)
- DFU 合并心衰中存在左室射血分数保留的心衰,诊断与治疗困难(推荐,B 级)

一、心脏问题是导致 DFU 患者死亡的最主要因素

糖尿病足患者一年内死亡率在 8.6%~15.4%,五年死亡率在 34.0%~45.8%^[525-527]。在导致患者死亡的原因中,近 50% 是由心脏疾病引起,特别是近一年内的死亡原因中,心脏疾病导致死亡的占比超过 60%^[525, 528]。

二、DFU 合并的心脏问题

1. 住院 DFU 患者,合并冠心病的比例超过 80%,当糖尿病病程更长,外周血管病变更加严重,则总体病情更差^[529]。

2. 住院糖尿病高危足人群中有 23% 符合心衰标准,DFU 患者则高达 64%,随着足溃疡病情加重,Wagner 5 级心衰患者的比例增加到 85%,同时心衰 NYHA 分级 III、IV 的比例也随着足溃疡病情的严重而增加^[530]。

(1) 足溃疡患者的心衰,血浆 B 型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)和 N 末端 BNP 原

(N-terminal fragment of the prohormone BNP, NT-proBNP)水平可以非常高,也可以稍高^[530];心脏超声测定的左室射血分数可以较低,也可能大于 45%^[531];这些患者临床符合心衰,因此糖尿病足合并心衰患者,存在一部分射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction, HFpEF)。HFpEF 治疗更加困难,临床预后与左室射血分数低的心衰(heart failure with reduced ejection fraction, HFrEF)相同^[532]。

(2) 清创、改善局部血液供应,全身应用抗菌药物,改善营养状态等治疗,从某种程度上可增加心脏负担,在心脏有一定病理损伤的基础上,临床可加重或诱发心衰^[531]。

(3) 心衰患者的外周血液供应受到进一步影响,如果未及时诊断与治疗心衰,不仅足溃疡愈合延迟,或难以愈合,患者死亡风险也显著增加^[530]。

3. 在不同 Wagner 分级的足溃疡患者中,随着足溃疡病情加重,24 h 平均心率逐渐增快,标志心脏 RR 变异系数的指标如全部窦性心搏 RR 间期的标准差、极低频、低频、高频以及低频与高频比率比值明显下降,表明足溃疡病情愈严重,其心脏自主神经病变也愈严重^[528];心脏自主神经功能异常检出率为 75% 左右,显著高于普通住院糖尿病患者的 60%^[528, 533];心脏 RR 变异系数下降与患者近期死亡率密切相关^[528]。

4. 心率校正后的 QT 间期延长,使足溃疡患者的 3 年死亡风险增加 2 倍以上^[534-535],心脏原因死亡风险相对其他原因更高。QT 间期延长与足溃疡局部愈合、复发以及非致死性心脑血管事件无关。

三、DFU 合并心脏问题的临床表现特点

多种心脏问题在 DFU 合并存在,很多既往有相应的病史。在就诊与治疗过程中,可能会发生急性心脏问题的症状体征,如胸闷、气急、活动受限、肺部干湿啰音等。

大多数情况下,一些慢性心脏问题的症状体征,如活动后气急、心前区疼痛、运动耐力下降、下肢水肿等,因患者活动受限,或心脏自主神经病变、低蛋白血症,临床表现可能被掩盖。

四、DFU 心脏问题的基本评估

1. 实验室检查:主要是血浆利钠肽和心脏肌钙蛋白的测定。BNP 和 NT-proBNP 可用于诊断、评估病情严重性和治疗疗效的判断,心衰时升高提示病情危重;心脏肌钙蛋白显著升高提示急性心肌梗死的可能。

2. 常规心电图与动态心电图:可以判断心肌缺血、心肌梗死与心律失常等情况,通过软件计算,可以提供 RR 变异参数。

3. 常规 X 线胸片:可以提供心脏增大、肺淤血、肺水肿及肺部本身疾病信息。

4. 二维超声心动图及多普勒超声:可以定量反映实时心脏结构、功能方面包括肺动脉压指标,判断是收缩还是舒张功能问题,并可以提供治疗前后指标对比。

5. 其他:包括一些负荷和特殊检查如冠状动脉造影与运动负荷试验,待足溃疡病情稳定后,由心脏专科医师评估决定。

五、DFU 时一些心脏问题分期与严重程度分级

分期与分级,能够提示患者心脏问题需要处理的严重程度。心脏自主神经病变与 Q-T 间期延长在足溃疡严重时主要判断有或无。

1. 冠心病:分冠状动脉狭窄与心肌梗死,后者又分急性与陈旧性心肌梗死。

2. 心衰:根据心衰发展过程,分为前心衰、前临床心衰、临床心衰和难治性终末期心衰,分别对应无症状体征高危人群尚无心脏结构问题、无症状体征高危人群有心脏结构问题、有心衰症状体征和休息时仍有症状体征,这一分期着重点在预防;临床心衰严重程度仍沿袭 NYHA 心功能分级。

六、DFU 时一些心脏问题的诊断

1. 心脏自主神经病变,根据动态心电图分析 RR 变异参数指标判断^[536]。

2. 心律失常与 QT 间期延长可以通过心电图与动态心电图诊断,必要时多次观察。

3. 冠心病根据既往病史结合心电图初步诊断;对有严重 LEAD 的,需要高度重视是否合并冠心病^[537];临床疑似冠状动脉狭窄或梗死的,立即做心电图与测定血浆心脏肌钙蛋白。病情允许,可以通过冠状动脉 CT 血管造影与冠状动脉数字减影血管造影确定。

4. DFU 合并心衰,急性发作时,根据临床表现,即可做出诊断,再结合心电图与血浆 BNP 或 NT-proBNP 水平进一步证实。BNP 或 NT-proBNP 应根据年龄与肾功能不全分层,足溃疡患者多老年人,常合并慢性肾脏疾病,采用切点数值差别较大^[538]。

5. HF_rEF 与 HF_pEF,都存在心衰的临床症状与体征,主要差别在于 HF_pEF 的左室射血分数正常或轻度下降($\geq 45\%$),且左心室不大,心脏舒张功能

下降,其次是 BNP 或 NT-proBNP 轻度或中度升高,需排除心瓣膜疾病、心包疾病、肥厚型心肌病与浸润性心肌病^[539]。

七、DFU 合并心脏问题的处理

DFU 存在很多心脏问题的危险因素^[540],如高血压、糖尿病、大血管与微血管病变、外周神经病变、低蛋白血症及多种药物同时使用等,及时处理危险因素与治疗已存在的的心脏疾病,会降低足溃疡患者诊疗过程中的死亡风险。

1. 预防或减少心脏问题的发作:诊疗 DFU 时,足溃疡患者大多数长期卧床或少运动,诊疗过程中患者的主、被动运动均注意不能使其劳累;控制补液量与补液速度,减少心脏负担;所有影响心脏功能的药物如利尿剂、血管扩张药物等,即使早期有利于改善心脏负荷,也需要监控总体心血管功能。

2. 心脏自主神经病变:在 DFU 诊疗过程中基础治疗如平稳控制血糖、改善心脏供血、避免增加心脏负担(如低血糖、心理应激、过度兴奋、肾上腺素能兴奋药物等),减少猝死的风险^[541]。

3. 致 QT 间期延长的易感因素^[542]:有糖尿病相关各种并发症与合并症,包括低血糖、高血压、心肌缺血等。足溃疡患者往往需要同时用多类药物治疗,其中许多药物有可能导致 QT 间期延长^[543]。临床上发现患者 QT 间期延长,除稳定糖尿病和并发症病情外,需要调整一些药物如喹诺酮类抗菌药、精神类及抗心律失常药的使用,避免药物本身延长 QT 间期,也避免药物相互作用引起 QT 间期延长。

4. 冠心病:无论是冠状动脉狭窄所致的无痛性心绞痛还是心肌梗死,在足溃疡诊疗过程中,尽管患者多已在使用包括抗血小板药物如阿司匹林、氯吡格雷,扩血管药物如贝前列素等,多数情况平稳,仍有可能因受刺激或劳累或不明原因发生^[544]。

原有稳定的冠心病包括陈旧性心肌梗死,除维持原有治疗外,还需在足溃疡诊疗过程中,避免增加心脏负担的活动和药物治疗。病情变化时,如出现胸闷、气急,应立即静躺,予以吸氧、硝酸酯类药物,同时急查心电图和血浆心脏肌钙蛋白。病情缓解后,应分析诱因,再请心脏专科会诊。病情经初步处理没有缓解或疑似心肌梗死,应立即请心脏科会诊,进行心脏专科评估与治疗。

5. 急性心衰发作:经临床初步诊断后,立即让患者端坐或半躺、吸氧、镇静,用袪利尿剂和洋地黄后,根据血压情况调整治疗方案:收缩压 ≥ 90 mmHg,没有禁忌者用血管扩张药物;收缩压 $<$

90 mmHg,用正性肌力药物如多巴胺,血压仍低者用血管收缩药物,同时监控血压、血氧饱和度与尿量^[545]。初步处理完毕,请心脏专科医师会诊,指导进一步评估与治疗,防止急性心衰进一步加重。

6. 慢性心衰:即使是前心衰阶段,都应尽快控制感染;需要补液者必须控制补液量与补液速度,以减少心脏负担;避免或小心使用临床潜在影响心脏功能的药物,如 β 受体阻滞剂、前列地尔等,同时需要临床观察监控心功能指标。

临床诊断为 HF_rEF 者,在去除诱因的基础上,有体液潴留表现可用利尿剂,宜从小剂量开始,达到尿量增加,取得临床疗效后,减少剂量维持。ACEI 也是 HF_rEF 治疗的基础,除非有禁忌证或不耐受,从小剂量开始,每周剂量倍增一次,直至临床症状缓解,调整到合适剂量后需要终身维持使用,避免突然撤药,应监测血压、血钾与肾功能。然后是 β 受体阻滞剂与醛固酮受体拮抗剂,均从小剂量开始,达到临床疗效后维持。这些药物在临床治疗心衰过程中可能会出现以下不良反应,如 β 受体阻滞剂可使心率缓慢和心衰加重,安体舒通可能致血钾和血肌酐升高,因此在临床上需要严密监控,及时进行药物调整甚至停药。治疗 HF_rEF 的药物还包括地高辛等^[545]。经过初步处理,心功能仍在 NYHA 分级 III 级以上,应请心脏专科医师会诊,指导下一步治疗。

临床诊断为 HF_pEF 者,在尽量去除诱因的前提下,首先应改善全身各系统与器官状态,条件允许需要检查冠状动脉,有显著狭窄的由心脏专科进行血运重建。良好控制血压,建议血压控制目标低于 130/80 mmHg,抗高血压药建议优先考虑用 β 受体阻滞剂、ACEI 或 ARB 类药物。利尿剂能减轻水肿、缓解肺淤血与改善心功能,但不能过度使用,以免前负荷过度降低导致循环容量不足。地高辛不能增加心肌松弛性,一般不推荐使用。其他治疗 HF_rEF 的药物在治疗 HF_pEF 的临床试验证据均不足^[545-546]。经过上述处理,临床病情无明显缓解者,则应请心脏专科医师会诊,指导进一步的治疗。

DFU 合并慢性肾脏疾病

一、DFU 合并慢性肾脏疾病的患病率

在糖尿病足患者中,根据肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)计算,慢性肾脏疾病的比例是 39.3%^[526];足溃疡患者中尿白蛋白排泄率

要点提示

- 慢性肾脏疾病在 DFU 患者普遍存在(推荐, A 级)
- 慢性肾脏疾病影响 DFU 愈合率,增加截肢率和死亡率(推荐, A 级)

升高占 37% 左右^[547-549],随着 Wagner 分级增加,蛋白尿阳性的比例增加,其中大量蛋白尿的比例在 25% 左右。

二、DFU 合并慢性肾脏疾病的预后

无论是糖尿病还是非糖尿病所致慢性肾脏疾病,都是 DFU 的危险因素^[550]。合并肾脏疾病尚不需要透析的糖尿病患者,下肢截肢风险随 GFR 下降而成倍增加^[551];尿毒症期患者,无论血液透析还是腹膜透析,DFU 的风险增加 4 倍以上^[552],糖尿病患者从血液透析开始到截肢时间平均 7 个月(2~40 个月)^[553]。

有慢性肾脏疾病的患者,随着 GFR 的下降,溃疡不愈合、大截肢和死亡风险成倍增加^[525-526, 554]。大量蛋白尿是足溃疡不愈合与截肢的重要危险因素,也是心血管事件、心血管死亡与全因死亡的独立危险因素^[555-556]。

三、DFU 合并慢性肾脏疾病的检查与诊断

足溃疡时一般同时存在多种并发症,营养不良与溃疡创面的蛋白质损失,低蛋白血症情况存在较多,患者出现水肿,尿常规中蛋白质检查可能出现假阴性,需要检查 UACR、24 h 尿白蛋白排泄率以及 24 h 尿蛋白定量。

1. 部分足溃疡患者有慢性肾脏疾病的病史。没有病史的患者,诊断慢性肾脏疾病需要结合 UACR 与病情判断。没有明确的急性血尿、大量蛋白尿、高血压、水肿发作情况,在足溃疡时,应该考虑慢性肾脏疾病。仅蛋白异常的考虑长期糖尿病或高血压损伤引起,尿液中有管型、较多红细胞的考虑肾炎性损伤。

2. 当 UACR \geq 30 mg/g 或 \geq 3 mg/mmol,或 24 h 尿白蛋白超过 30 mg,基本可以确定肾脏存在损伤,如果伴有其他指标异常,如尿常规蛋白阳性、有红细胞、管型等,慢性肾脏疾病的诊断进一步明确^[557]。

3. 慢性肾脏疾病病情明确,在治疗足溃疡时,进行常规血液、尿液与影像学检查,包括血常规、肌酐、尿素氮、尿酸、尿常规、UACR、24 h 尿蛋白定量和肾脏 B 型超声检查。病情不明确,在足溃疡病情稳定前提下,在肾脏专科医师指导下,进行肾脏穿

刺、同位素肾脏等特殊检查。

四、慢性肾脏疾病的分期、危险性分层与病情监控

在 DFU 时,了解肾脏的功能状态,不仅有助于判断足溃疡相关的溃疡愈合、截肢和心血管事件风险^[526],还对临床用药和观察病情变化提供帮助。

1. 肾功能分期:判断病情危险性与指导治疗,目前慢性肾脏疾病根据预估 GFR 分期,即:预估 $GFR \geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 正常或增高、 $60 \sim 89 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 轻度下降、 $45 \sim 59 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 轻至中度下降、 $30 \sim 44 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 中至重度下降、 $15 \sim 29 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 重度下降和 $< 15 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 肾衰竭。

2. 危险性分层:不管患者有无肾功能异常,由于还可能其他合并症如血管病变,神经病变等,因此足溃疡患者即使溃疡愈合后,仍属于高危人群。

3. 病情监控:在足溃疡治疗期间,需要用改善血液供应、抗病原菌及其他方面的药物,在药物较大剂量、较多种类使用时,需要监控尿量、尿蛋白与血清肌酐的变化;病情平稳,用药数量趋于稳定,不论慢性肾脏疾病分期高低,患者仍是属于高危情况,建议至少 3 个月监测一次尿蛋白与血清肌酐的变化^[558],根据病情还可适当提前。

五、DFU 合并慢性肾脏疾病的治疗

1. 诊疗足溃疡时预防或减少肾脏损伤:足溃疡患者行下肢血管影像学检查如 CTA、MRA 或 DSA 需要合适补充液体,预防或减少对比剂相关性肾病发生;治疗时避免或减少损伤肾脏的药物如氨基糖甙类抗菌药物等。

2. 保护肾功能的治疗手段:在足溃疡治疗中,控制好血糖、血压与生活方式适应性改变,都是溃疡愈合以及改善其他预后指标的基础,也是肾脏病变治疗的基础。患有足溃疡合并肾脏病变,病情可以从很轻到尿毒症需要维持性血液透析,干预从基础开始逐步升级。

(1)生活方式的调整:与糖尿病非足溃疡患者情况不同,足溃疡患者活动受限,很多在溃疡愈合后仍存在明显运动障碍。在下肢无显著疼痛与感染的情况下,鼓励患者进行不增加溃疡部位压力的非负荷性运动^[559]如抬腿等,根据体力,建议低强度、短时间、多次,总运动时间在病情稳定的前提下,可达到或者超过 30 min。

慢性肾脏疾病,营养状态正常时^[557],推荐在预

估 $GFR \geq 90 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 与 $60 \sim 89 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 时,每日蛋白质摄入 $0.6 \sim 0.8 \text{ g/kg}$ 体重,预估 GFR 更低的推荐每日 0.6 g/kg 体重;UACR 在 $30 \sim 300 \text{ mg/g}$ 时,每日蛋白质摄入 0.8 g/kg 体重,UACR $> 300 \text{ mg/g}$ 时,每日蛋白质摄入 0.6 g/kg 体重;营养不良与患者有足溃疡创面的,适当提高蛋白质摄入,没有肾脏病变的足溃疡患者推荐每日蛋白质 $1.25 \sim 1.50 \text{ g/kg}$ 体重^[509],有肾脏病变的足溃疡患者可根据病情调整,同时还需要根据饮食习惯调整。

热卡供应,以保持体质指数在 $18.5 \sim 24.0 \text{ kg/m}^2$ 为前提,根据运动与蛋白质限制量,保证全面营养素摄入。

(2)血压控制:慢性肾脏疾病时,血压要求在 24 h 尿白蛋白排泄率低于 30 mg 时控制在 $140/90 \text{ mmHg}$ 以下,在 24 h 尿白蛋白排泄率大于 30 mg 时控制在 $130/80 \text{ mmHg}$ 以下^[557]。足溃疡患者由于营养不良、消耗、感染等因素,导致体液不足、低蛋白血症,可能临床初始检查不能真实反映患者的血压控制水平和肾脏受损程度,在治疗过程中需要监控,以及时调整降压药物。

抗高血压药物首先推荐 ACEI 与 ARB 类药物;没有蛋白尿的,也可选用长效钙拮抗剂类药物;有体液潴留者应用利尿剂;用抗肾上腺素能受体药物时应注意体位性低血压;血压单药控制不佳的,可以 2 种甚至 2 种药物以上联合使用;不推荐 ACEI 与 ARB 联合使用^[560]。

(3)血糖控制:低血糖对足溃疡患者,可能带来严重的后果。推荐在尽量少发生低血糖的前提下,平稳地将血糖控制在较好水平。慢性肾脏疾病患者中 $HbA_{1c} < 6.5\%$ 与 $HbA_{1c} > 9.0\%$,死亡率均显著增加^[561-562],推荐在足溃疡合并慢性肾脏疾病患者,当病情平稳后, HbA_{1c} 水平维持在 $7.0\% \sim 8.0\%$,避免发生低血糖。

足溃疡患者在病情严重状态如溃疡大量渗出、感染,心衰、下肢严重缺血,血糖波动较大,此时推荐使用胰岛素,根据饮食与病情及时调整,必要时静脉使用胰岛素,及时监测血糖,避免低血糖。

足溃疡患者溃疡愈合前,推荐以胰岛素为主的降糖药物治疗。少数溃疡愈合后,根据病情可以调整为全部口服降糖药物治疗。慢性肾脏疾病不同时期,降糖药物需要适应性调整。

(4)控制蛋白尿:理想的控制蛋白尿是将 24 h 尿白蛋白排泄率减少到 30 mg ,24 h 尿蛋白排泄率减少到 150 mg 以下。为达到这个目标,取决于肾

脏受损的程度,以及血压、血糖与饮食控制的水平。

为减少尿蛋白排出,推荐使用 ACEI 与 ARB 类药物^[557-558]。一般从小剂量开始,根据尿蛋白减少情况,倍增加量;应用 1~2 周后检测 GFR 与血钾,血钾升高或肌酐上升超过基线的 30% 停止使用,有肾动脉狭窄的禁忌使用;不推荐 ACEI 与 ARB 类药物联合使用。

控制大量蛋白尿,ACEI 与 ARB 类药物只能部分降低蛋白排出量^[563-564];必要时由肾脏专科医师会诊制定治疗方案。

中医中药在减少蛋白尿方面有一定作用^[565],如肾炎康复片、黄葵胶囊、雷公藤多甙片等;在足溃疡病情稳定伴大量蛋白尿的患者考虑中医辨证论治。

(5)控制血脂与尿酸:血脂与尿酸是慢性肾脏疾病的危险因素。在足溃疡病情严重时,大多数患者的血脂与尿酸指标在正常范围^[526, 548],有的指标甚至低于正常水平,此时是否用控制血脂与控制尿酸的药物,需要根据原有病情判断:原有使用药物的,在不影响现有治疗的前提下,可以继续用药,如果原来没有使用这方面药物的,可以待病情平稳后检查再评价。

在足溃疡愈合过程中,建议检查血脂指标与尿酸。如果低密度脂蛋白胆固醇超过 2.6 mmol/L,结合足溃疡患者属于心血管系统高危人群,建议使用他汀类药物^[566];高甘油三酯血症的,以控制饮食、增加运动为主;原来没有痛风发作与高尿酸血症的,治疗后单纯高尿酸血症的,以控制饮食与病情为主^[567]。

3. DFU 合并慢性肾脏疾病的相关并发症治疗:慢性肾脏疾病病情发展,伴随一系列临床问题如贫血、低蛋白血症、心血管疾病、慢性肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常以及其他一些并发症。

(1)贫血:足溃疡患者必须查血常规,若血红蛋白低于 120 g/L,应该检查转铁蛋白饱和度。当转铁蛋白饱和度小于 30%,则补充 1~3 个月的铁剂;铁蛋白参考意义有限,在糖尿病时容易升高^[568];若血红蛋白低于 100 g/L 且铁剂治疗无反应,可以用红细胞生成刺激治疗,以保持血红蛋白在 100~120 g/L 水平,不宜过高。

(2)低蛋白血症:低蛋白血症是有诸多病因引起,首先需要确定并去除病因,不能去除病因的,也需要控制病情。慢性疾病状态下,病情控制,血浆蛋白主要是白蛋白一般能够保持在一定水平,不建

议直接输注白蛋白或血浆;在低蛋白血症严重情况下,水肿严重,多由于感染、心功能不全与严重热卡摄入不足等诱因,此时去除病因短期作用有限,不能快速缓解危险病情,建议静脉输注白蛋白合并用袪利尿剂,能够改善体液平衡、组织供氧等,保护组织器官功能^[569]。严重低蛋白血症时应用肠道外白蛋白补充的获益,但在危重糖尿病非足溃疡患者中研究结果有争议^[570],建议临床使用时观察脏器功能与全身状态,根据临床改善程度,适时增减。当肠道外应用白蛋白效果不明显,考虑有稀释性低蛋白血症,可以用血液透析滤去多余的水分。

(3)慢性肾脏疾病-矿物质-骨代谢异常及其他一些并发症:足溃疡严重时期,大多数患者血钙磷数值基本正常,临床根据病情,随访血浆钙磷以及其他微量元素指标,及时作出治疗调整。

慢性肾脏疾病病情加重,患者抵抗力下降,容易导致感染、酸中毒以及同型半胱氨酸升高,这些在足溃疡时,可能更加突出,应成为足溃疡治疗的一部分。

4. DFU 时慢性肾脏疾病对用药的影响:足溃疡治疗用药,除了糖尿病高血压等基础治疗,主要有抗菌药物、抗凝、扩血管与镇痛药物,这些药物在 GFR 严重降低时需要参照药典,调整剂量。

5. DFU 时慢性肾脏疾病患者的透析治疗:当患者的 GFR<5~8 ml·min⁻¹·1.73 m²时,应开始血液透析治疗。在足溃疡时,一些特殊情况,如药物不能控制的高血钾,或血钾>6.5 mmol/L;严重的水钠潴留经药物处理没有明显疗效;严重的代谢性酸中毒,pH<7.2;与尿毒症相关的一些其他病变如心包炎、神志改变等,需要肾脏专科医师会诊,确定是否进行血液透析治疗。

(未完待续)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

本指南学术委员会成员名单

见本刊 2019 年第 2 期第 103~104 页

参 考 文 献

(文献第 1~139 条见本刊 2019 年第 2 期第 104~108 页,第 140~404 条见 2019 年第 3 期 180~189 页,第 405~480 条见 2019 年第 4 期 245~247 页)

[481] Wang A, Xu Z, Mu Y, et al. Clinical characteristics and medical costs in patients with diabetic amputation and nondiabetic patients with nonacute amputation in central urban hospitals in China[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2014,

- 13(1): 17-21. DOI:10.1177/1534734614521235.
- [482] Baubeta FE, Andersson M, Thureson M, et al. Amputation rates, mortality, and pre-operative comorbidities in patients revascularised for intermittent claudication or critical limb ischaemia: a population based study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 54(4): 480-486. DOI:10.1016/j.ejvs.2017.07.005.
- [483] Adler AL, Erqou S, Lima TA, et al. Association between glycated haemoglobin and the risk of lower extremity amputation in patients with diabetes mellitus-review and meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2010, 53(5): 840-849. DOI: 10.1007 / s00125-009-1638-7.
- [484] Imran S, Ali R, Mahboob G. Frequency of lower extremity amputation in diabetics with reference to glycemic control and Wagner's grades[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2006, 16(2): 124-127. DOI:2.2006/JCPSP.124127.
- [485] 肖婷, 王爱红, 许樟荣, 等. 436 例糖尿病足截肢相关因素分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2009, 25(6): 591-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2009.06.002.
- [486] 冉兴无, 郑月宏. 加强多学科协作, 提高糖尿病缺血性足溃疡的治愈率[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(7): 385-387. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.07.001.
- [487] Brocco E, Ninkovic S, Marin M, et al. Diabetic foot management: multidisciplinary approach for advanced lesion rescue[J]. *J Cardiovasc Surg (Torino)*, 2018, 59(5): 670-684. DOI:10.23736/S0021-9509.18.10606-9.
- [488] Adiewere P, Gillis RB, Imran JS, et al. A systematic review and meta-analysis of patient education in preventing and reducing the incidence or recurrence of adult diabetes foot ulcers (DFU)[J]. *Heliyon*, 2018, 4(5): e00614. DOI:10.1016/j.heliyon.2018.e00614.
- [489] Wukich DK, Rasovic KM, Suder NC. Patients with diabetic foot disease fear major lower-extremity amputation more than death[J]. *Foot Ankle Spec*, 2018, 11(1): 17-21. DOI:10.1177/1938640017694722.
- [490] 陈亚冠, 曹焯民, 陈强, 等. 老年重症糖尿病足坏疽截肢的围手术期治疗分析[J]. *中国骨伤*, 2006, 19(6): 333-334. DOI: 10.3969/j.issn.1003-0034.2006.06.006.
- [491] 关小宏. 糖尿病足治疗新技术进展[J]. *空军医学杂志*, 2011, 27(2): 96-98, 108. DOI:10.3969/j.issn.2095-3402.2011.02.011.
- [492] 汪涛, 赵珺. 糖尿病足坏疽截肢平面的判定[J]. *中国现代普通外科进展*, 2014, 17(1): 76-80. DOI:10.3969/j.issn.1009-9905.2014.01.027.
- [493] Gu YQ. Determination of amputation level in ischaemic lower limbs[J]. *ANZ J Surg*, 2004, 74(1-2): 31-33.
- [494] 谷涌泉, 张建, 汪忠镐, 等. 糖尿病性下肢缺血的外科治疗[J]. *中华糖尿病杂志*, 2004, 12(5): 328-331. DOI:10.3321/j.issn: 1006-6187.2004.05.007.
- [495] Fighi SF, Scremin OU, Kunkel CF, et al. Pre-amputation evaluation of limb perfusion with laser Doppler imaging and transcutaneous gases[J]. *J Rehabil Res Dev*, 2006, 43(7): 891-904.
- [496] Younger AS, Awwad MA, Kalla TP, et al. Risk factors for failure of transmetatarsal amputation in diabetic patients: a cohort study[J]. *Foot Ankle Int*, 2009, 30(12): 1177-1182. DOI: 10.3113/FAI.2009.1177.
- [497] Allahabadi S, Haroun KB, Musher DM, et al. Consensus on surgical aspects of managing osteomyelitis in the diabetic foot [J]. *Diabet Foot Ankle*, 2016, 7: 30079. DOI: 10.3402/dfa.v7.30079.
- [498] Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, et al. Specific guidelines for treatment of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24 Suppl 1: S190-191. DOI:10.1002/dmrr.853.
- [499] Alexandrescu VA, Hubermont G, Philips Y, et al. Selective primary angioplasty following an angiosome model of reperfusion in the treatment of Wagner 1-4 diabetic foot lesions: practice in a multidisciplinary diabetic limb service[J]. *J Endovasc Ther*, 2008, 15(5): 580-593. DOI: 10.1583 / 08-2460.1.
- [500] Miyajima S, Shirai A, Yamamoto S, et al. Risk factors for major limb amputations in diabetic foot gangrene patients[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2006, 71(3): 272-279. DOI:10.1016/j.diabres.2005.07.005.
- [501] Nehler MR, Coll JR, Hiatt WR, et al. Functional outcome in a contemporary series of major lower extremity amputations[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(1): 7-14.
- [502] Johannesson A, Larsson GU, Ramstrand N, et al. Incidence of lower-limb amputation in the diabetic and nondiabetic general population: a 10-year population-based cohort study of initial unilateral and contralateral amputations and reamputations[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(2): 275-280. DOI: 10.2337 / dc08-1639.
- [503] Huang YY, Lin CW, Yang HM, et al. Survival and associated risk factors in patients with diabetes and amputations caused by infectious foot gangrene[J]. *J Foot Ankle Res*, 2018, 11: 1. DOI:10.1186/s13047-017-0243-0.
- [504] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(11): 3821-3842. DOI: 10.2337 / dc13-2042.
- [505] Olivares J, Ayala L, Salas-Salvadó J, et al. Assessment of risk factors and test performance on malnutrition prevalence at admission using four different screening tools[J]. *Nutr Hosp*, 2014, 29(3): 674-680. DOI:10.3305/nh.2014.29.3.7120.
- [506] Cereda E. Mini nutritional assessment[J]. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, 2012, 15(1): 29-41. DOI:10.1097/MCO.0b013e32834d7647.
- [507] Posthauer ME, Domer B, Collins N. Nutrition: a critical component of wound healing[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2010, 23(12): 560-572; quiz 573-574. DOI:10.1097/01.ASW.0000391185.81963.e5.
- [508] Gau BR, Chen HY, Hung SY, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers[J]. *J Diabetes Complications*, 2016, 30(1): 138-142. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2015.09.011.
- [509] Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA. Nutrition and Chronic Wounds[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2014, 3(11): 663-681. DOI:10.1089/wound.2014.0530.
- [510] Stechmiller JK. Understanding the role of nutrition and wound healing[J]. *Nutr Clin Pract*, 2010, 25(1): 61-68. DOI:10.1177/0884533609358997.
- [511] Armstrong DG, Hanft JR, Driver VR, et al. Effect of oral nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot ulcers: a prospective randomized controlled trial[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(9): 1069-1077. DOI:10.1111/dme.12509.
- [512] Soleimani Z, Hashemdokht F, Bahmani F, et al. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(9): 1394-1400. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.06.010.
- [513] Tiwari S, Pratyush DD, Gupta B, et al. Prevalence and severity of vitamin D deficiency in patients with diabetic foot infection [J]. *Br J Nutr*, 2013, 109(1): 99-102. DOI: 10.1017 / S0007114512000578.
- [514] Tiwari S, Pratyush DD, Gupta SK, et al. Vitamin D deficiency

- is associated with inflammatory cytokine concentrations in patients with diabetic foot infection[J]. *Br J Nutr*, 2014, 112(12): 1938-1943. DOI:10.1017/S0007114514003018.
- [515] Zubair M, Malik A, Meerza D, et al. 25-Hydroxyvitamin D [25(OH)D] levels and diabetic foot ulcer: is there any relationship? [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2013, 7(3): 148-153. DOI:10.1016/j.dsx.2013.06.008.
- [516] Razzaghi R, Pourbagheri H, Momen-Heravi M, et al. The effects of vitamin D supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *J Diabetes Complications*, 2017, 31(4): 766-772. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2016.06.017.
- [517] Bolajoko EB, Akinosun OM, Anetor J, et al. Relationship between selected micronutrient deficiencies and oxidative stress biomarkers in diabetes mellitus patients with foot ulcers in Ibadan, Nigeria[J]. *Turk J Med Sci*, 2017, 47(4): 1117-1123. DOI:10.3906/sag-1601-95.
- [518] Dryden SV, Shoemaker WG, Kim JH. Wound management and nutrition for optimal wound healing[J]. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 2013, 21(1): 37-47. DOI:10.1016/j.cxom.2012.12.008.
- [519] Kulprachakarn K, Ounjaijean S, Wungrath J, et al. Micronutrients and natural compounds status and their effects on wound healing in the diabetic foot ulcer[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2017, 16(4): 244-250. DOI: 10.1177 / 1534734617737659.
- [520] Keşkek SO, Kırım S, Karaca A, et al. Low serum magnesium levels and diabetic foot ulcers[J]. *Pak J Med Sci*, 2013, 29(6): 1329-1333.
- [521] Razzaghi R, Pidar F, Momen-Heravi M, et al. Magnesium supplementation and the effects on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Biol Trace Elem Res*, 2018, 181(2): 207-215. DOI: 10.1007 / s12011-017-1056-5.
- [522] Larijani B, Shooshtarizadeh P, Mosaffa N, et al. Polymorphonuclear leucocyte respiratory burst activity correlates with serum zinc level in type 2 diabetic patients with foot ulcers[J]. *Br J Biomed Sci*, 2007, 64(1): 13-17.
- [523] Momen-Heravi M, Barahimi E, Razzaghi R, et al. The effects of zinc supplementation on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Wound Repair Regen*, 2017, 25(3): 512-520. DOI:10.1111/wrr.12537.
- [524] Mohseni S, Bayani M, Bahmani F, et al. The beneficial effects of probiotic administration on wound healing and metabolic status in patients with diabetic foot ulcer: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2018, 34(3) DOI:10.1002/dmrr.2970.
- [525] Morbach S, Furchert H, Gröbblinghoff U, et al. Long-term prognosis of diabetic foot patients and their limbs: amputation and death over the course of a decade[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(10): 2021-2027. DOI:10.2337/dc12-0200.
- [526] He Y, Qian H, Xu L, et al. Association between estimated glomerular filtration rate and outcomes in patients with diabetic foot ulcers: a 3-year follow-up study[J]. *Eur J Endocrinol*, 2017, 177(1): 41-50. DOI:10.1530/EJE-17-0070.
- [527] 李翔, 肖婷, 王玉珍, 等. 139 例糖尿病足溃疡患者的死亡率及伴有并发症分析[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(2): 128-132. DOI:10.3760/ema.j.issn.1000-6699.2011.02.009.
- [528] 顾俊义, 郭凯, 许蕾, 等. 糖尿病足溃疡患者心率变异特点及其临床相关性研究[J]. *中华糖尿病杂志*, 2016, 8(2): 97-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2016.02.008.
- [529] 孟丽伟, 杨彩哲, 关小宏, 等. 糖尿病足患者并存无症状性心肌缺血危险因素分析[J]. *中华老年医学杂志*, 2015, 34(1): 55-58. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2015.01.014.
- [530] Xu L, Qian H, Gu J, et al. Heart failure in hospitalized patients with diabetic foot ulcers: clinical characteristics and their relationship with prognosis[J]. *J Diabetes*, 2013, 5(4): 429-438. DOI:10.1111/1753-0407.12062.
- [531] 江雪莲, 施建元, 张彬彬, 等. 糖尿病足溃疡中左室射血分数正常心功能不全的患病情况与治疗后的改变[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27(7): 580-583. DOI: 10.3760 / cma. j. issn.1000-6699.2011.07.010.
- [532] Dalzell JR, McDowell KM. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(9): 896. DOI: 10.1056/NEJMc1615918.
- [533] Yun JS, Cha SA, Lim TS, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction predicts diabetic foot ulcers in patients with type 2 diabetes without diabetic polyneuropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(12): e3128. DOI:10.1097/MD.0000000000003128.
- [534] Wang S, He Y, Xu L, et al. Association between QTc interval prolongation and outcomes of diabetic foot ulcers: data from a 4-year follow-up study in China[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 138: 26-34. DOI:10.1016/j.diabres.2018.01.021.
- [535] Fagher K, Nilsson A, Löndahl M. Heart rate-corrected QT interval prolongation as a prognostic marker for 3-year survival in people with type 2 diabetes undergoing above-ankle amputation[J]. *Diabet Med*, 2015, 32(5): 679-685. DOI:10.1111/dme.12632.
- [536] Metelka R. Heart rate variability--current diagnosis of the cardiac autonomic neuropathy: a review[J]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 2014, 158(3): 327-338. DOI:10.5507/bp.2014.025.
- [537] Ripa RS, Kjaer A, Hesse B. Non-invasive imaging for subclinical coronary atherosclerosis in patients with peripheral artery disease[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2014, 16(6): 415. DOI:10.1007/s11883-014-0415-3.
- [538] Januzzi JL, van Kimmenade R, Lainchbury J, et al. NT-proBNP testing for diagnosis and short-term prognosis in acute destabilized heart failure: an international pooled analysis of 1256 patients: the International Collaborative of NT-proBNP Study[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(3): 330-337. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi631.
- [539] Redfield MM. Heart failure with preserved ejection fraction[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(19): 1868-1877. DOI: 10.1056 / NEJMcp1511175.
- [540] Arambewela MH, Somasundaram NP, HBPR J, et al. Prevalence of chronic complications, their risk factors, and the cardiovascular risk factors among patients with type 2 diabetes attending the diabetic clinic at a tertiary care hospital in Sri Lanka[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 4504287. DOI:10.1155/2018/4504287.
- [541] Balçioğlu AS, Müderrisoğlu H. Diabetes and cardiac autonomic neuropathy: clinical manifestations, cardiovascular consequences, diagnosis and treatment[J]. *World J Diabetes*, 2015, 6(1): 80-91. DOI:10.4239/wjd.v6.i1.80.
- [542] Ninkovic VM, Ninkovic SM, Miloradovic V, et al. Prevalence and risk factors for prolonged QT interval and QT dispersion in patients with type 2 diabetes[J]. *Acta Diabetol*, 2016, 53(5): 737-744. DOI:10.1007/s00592-016-0864-y.

- [543] Watters K, Munro N, Feher M. QTc prolongation and diabetes therapies[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(3): 290-292. DOI:10.1111/j.1464-5491.2011.03520.x.
- [544] Brownrigg JR, Davey J, Holt PJ, et al. The association of ulceration of the foot with cardiovascular and all-cause mortality in patients with diabetes: a meta-analysis[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(11): 2906-2912. DOI: 10.1007 / s00125-012-2673-3.
- [545] 中华医学会心血管病学分会, 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心力衰竭诊断和治疗指南 2014[J]. *中华心血管病杂志*, 2014, 42(2):98-122. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2014.02.004.
- [546] Juillière Y, Venner C, Filippetti L, et al. Heart failure with preserved ejection fraction: a systemic disease linked to multiple comorbidities, targeting new therapeutic options[J]. *Arch Cardiovasc Dis*, 2018, 111(12): 766-781. DOI:10.1016/j.acvd.2018.04.007.
- [547] 肖正华, 周倩, 陈定宇, 等. 不同肾脏功能状态对糖尿病足部溃疡疗效及预后的影响[J]. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(11): 667-669. DOI:10.3760/j.issn: 1003-0603.2005.11.008.
- [548] 孙茜, 李代清, 褚月颖, 等. 938 例糖尿病足病变严重程度与糖尿病肾病分期研究[J]. *临床荟萃*, 2011, 26(22): 1944-1946.
- [549] 丁维, 王佳佳, 陆祖谦. 不同 Wagner 分级糖尿病足患者肾损害的临床研究[J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2015, 14(5): 362-366. DOI:10.11915/j.issn.1671-5403.2015.05.082.
- [550] Jeffcoate WJ, Vileikyte L, Boyko EJ, et al. Current challenges and opportunities in the prevention and management of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2018, 41(4): 645-652. DOI:10.2337/dc17-1836.
- [551] Margolis DJ, Hofstad O, Feldman HI. Association between renal failure and foot ulcer or lower-extremity amputation in patients with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7): 1331-1336. DOI:10.2337/dc07-2244.
- [552] Ndip A, Rutter MK, Vileikyte L, et al. Dialysis treatment is an independent risk factor for foot ulceration in patients with diabetes and stage 4 or 5 chronic kidney disease[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(8): 1811-1816. DOI:10.2337/dc10-0255.
- [553] McGrath NM, Curran BA. Recent commencement of dialysis is a risk factor for lower-extremity amputation in a high-risk diabetic population[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(3): 432-433.
- [554] Pollard J, Hamilton GA, Rush SM, et al. Mortality and morbidity after transmetatarsal amputation: retrospective review of 101 cases[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2006, 45(2): 91-97. DOI:10.1053/j.jfas.2005.12.011.
- [555] Matsushita K, van der Velde M, Astor BC, et al. Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis[J]. *Lancet*, 2010, 375(9731): 2073-2081. DOI:10.1016/S0140-6736(10)60674-5.
- [556] Yu TY, Li HY, Jiang YD, et al. Proteinuria predicts 10-year cancer-related mortality in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes Complications*, 2013, 27(3): 201-207. DOI:10.1016/j.jdiacomp.2012.11.007.
- [557] 上海慢性肾脏病早发现及规范化诊治与示范项目专家组, 高翔, 梅长林. 慢性肾脏病筛查 诊断及防治指南[J]. *中国实用内科杂志*, 2017, (01): 28-34.
- [558] Andrassy KM. Comments on 'KDIGO 2012 Clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease' [J]. *Kidney Int*, 2013, 84(3): 622-623. DOI: 10.1038/ki.2013.243.
- [559] Armstrong DG, Boulton AJM, Bus SA. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24): 2367-2375. DOI:10.1056/NEJMra1615439.
- [560] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8)[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520. DOI:10.1001/jama.2013.284427.
- [561] Shurraw S, Hemmelgarn B, Lin M, et al. Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study[J]. *Arch Intern Med*, 2011, 171(21): 1920-1927. DOI:10.1001/archinternmed.2011.537.
- [562] Navaneethan SD, Schold JD, Jolly SE, et al. Diabetes control and the risks of ESRD and mortality in patients with CKD[J]. *Am J Kidney Dis*, 2017, 70(2): 191-198. DOI: 10.1053 / j.ajkd.2016.11.018.
- [563] 陈玫瑰. 血管紧张素 II 受体拮抗剂降蛋白尿及肾脏保护研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(5): 467-470. DOI:10.3969/j.issn.1006-298X.2017.05.016.
- [564] Zhang F, Liu H, Liu D, et al. Effects of RAAS inhibitors in patients with kidney disease[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2017, 19(9): 72. DOI:10.1007/s11906-017-0771-9.
- [565] 石柱珍, 金智生. 糖尿病肾病蛋白尿的中医药治疗进展[J]. *中医临床研究*, 2018, 10(5): 146-148. DOI: 10.3969 / j.issn.1674-7860.2018.05.067.
- [566] 中国成人血脂异常防治指南修订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南(2016 年修订版)[J]. *中华心血管病杂志*, 2016, 44(10): 833-853. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2016.10.005.
- [567] 中国医师协会肾脏内科医师分会. 中国肾脏疾病高尿酸血症诊治的实践指南(2017 版)[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(25): 1927-1936. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.25.003.
- [568] 李若男, 郭昆全. 铁蛋白与 2 型糖尿病[J]. *中国糖尿病杂志*, 2016, (10): 951-954.
- [569] Wiedermann CJ, Joannidis M. Nephroprotective potential of human albumin infusion: a narrative review[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 912839. DOI:10.1155/2015/912839.
- [570] 马晓春, 孙旖旎. 危重症患者输注白蛋白的利与弊[J]. *中华内科杂志*, 2012, 51(11): 845-847. DOI: 10.3760 / cma. j.issn.0578-1426.2012.11.003.

(收稿日期:2018-12-18)

(本文编辑:杨颖)