

• 指南与共识 •

DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.04.002

国际糖尿病足工作组：糖尿病足感染诊断与治疗指南 ——《国际糖尿病足工作组：糖尿病足防治国际指南（2019）》的一部分

International Working Group on the Diabetic Foot Guideline on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes: Part of the 2019 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetic foot disease

Benjamin A. Lipsky¹, Éric Senneville², Zulfqarali G.Abbas³, Javier Aragón-Sánchez⁴, Mathew Diggle⁵, John M. Embil⁶, Shigeo Kono⁷, Lawrence A. Lavery⁸, Matthew Malone⁹, Suzanne A. van Asten¹⁰, Vilma Urbančič-Rovan¹¹, Edgar J.G. Peters¹² on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF)

1. Department of Medicine, University of Washington, Seattle, USA; Green Templeton College, University of Oxford, Oxford, UK; 2. Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France; 3. Abbas Medical Centre, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania; 4. La Paloma Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; 5. Alberta Public Laboratories, University of Alberta Hospital, Canada; 6. University of Manitoba, Winnipeg, Canada; 7. WHO-collaborating Centre for Diabetes, National Hospital Organization, Kyoto Medical Center, Kyoto, Japan; 8. Department of Plastic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; 9. South West Sydney Local Health District; Western Sydney University, School of Medicine, Infectious Diseases and Microbiology, Sydney, Australia; 10. Leiden University Medical Centre, Leiden, The Netherlands; 11. University Medical Centre, University of Ljubljana Faculty of Medicine, Ljubljana, Slovenia; 12. Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Internal Medicine; Infection and Immunity Institute, De Boelelaan, Amsterdam, The Netherlands

徐俊¹ (译) 许樟荣² (审校)

(1. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津 300134; 2. 战略支援部队特色医学中心, 北京 100101)

【摘要】 国际糖尿病足工作组 (IWGDF) 从 1999 年开始发布糖尿病足病防治指南。本指南是有关糖尿病足感染的诊断和治疗的指南, 是在 2015 年糖尿病足感染指南基础上更新的。糖尿病足感染指南编辑委员会基于患者 - 干预 - 比较 - 结局 (PICO) 原则, 整合内部与外部专家顾问的建议, 并对 2016 年以后有关糖尿病足感染和处治的文献进行系统评价后, 提出了 27 条推荐要点。这些推荐要点涵盖了软组织与骨组织感染的诊断, 包括感染的严重性分级。这是 IWGDF 15 年以来第一次对这个分级表进行更新。此外, 指南还评估了糖尿病足感染的微生物学, 包括如何收集标本及如何识别致病菌。最后, 指南讨论了治疗糖尿病足感染的方法, 包括经验性抗生素的选择、软组织和骨组织感染的抗微生物治疗、何时和如何进行外科处理以及各种辅助治疗对糖尿病足感染的有效性。本版指南在原指南的基础上更新了 4 个表格和 1 个图。我们认为该指南可以为糖尿病足感染的临床诊断和治疗提供更好的帮助。

关键词: 糖尿病足; 溃疡; 足; 指南; 感染; 诊断; 骨髓炎; 微生物学

www.iwgdfguidelines.org

中图分类号: R587.2; R-01

文献标识码: C

糖尿病足感染指南推荐要点

1.a) 诊断糖尿病足软组织感染要以临床为准, 基于全身或局部的炎症表现 (推荐强度: 强; 证据质量: 低)

b) 使用美国感染病学会或国际糖尿病足工作组的感染严重度分级表进行评估。 (强; 中)

2. 所有重度感染、部分复杂中度感染的糖尿病足患者需要住院治疗。 (强; 低)

3. 如果糖尿病患者的足部感染临床表现不典型, 可以考虑血清炎症标志物, 如 C 反应蛋白、红细胞沉降率及降钙素原, 来帮助诊断。 (弱; 低)

4. 不推荐电子足部皮温测定和定量微生物分析用于糖尿病足感染的诊断。 (弱; 低)

5. 如果怀疑患者有糖尿病足骨髓炎, 推荐联合使用探针探及骨质试验、红细胞沉降率 [或 C 反应蛋白和 (或) 降钙素原]、X 线平片作为一线的诊断方法。(强; 中)

6.a) 如果临床表现、实验室检查结果和 X 线检查结果提示骨髓炎, 则无需再用更先进的影像学方法确诊。(强; 低)

b) 如果以上检查不能肯定骨髓炎, 则推荐使用更先进的影像学方法, 如: 磁共振成像、¹⁸F-FDG-PET/CT 或白细胞标记的核素骨扫描。(强; 中)

7. 对于怀疑有骨髓炎的糖尿病患者, 为明确诊断或明确病原微生物以指导治疗, 可以进行骨组织活检 (包括经皮穿刺或术中取材) 进行细菌培养和组织病理学检查 (强; 低)。

8.a) 所有临床上感染的创面都要正确取材进行培养以确定病原微生物。(强; 低)

b) 对于软组织感染, 要获取来源于溃疡的组织进行培养。(强; 中)

9. 不使用分子微生物学技术 (代替传统的培养) 用于临床一线的糖尿病足感染致病微生物的确定 (强; 低)。

10. 使用在随机对照研究中证明有效的抗生素治疗糖尿病足感染。这些药物包括: 青霉素、头孢类抗生素、碳青霉烯类抗生素、甲硝唑 (和其他抗生素联合)、克林霉素、利奈唑胺、达托霉素、喹诺酮类抗生素或万古霉素, 不包括替加环素。(强; 高)

11. 抗生素的选择要依据病原微生物和药敏结果、感染的严重程度、已发表的有效抗生素的证据、不良反应 (包括正常菌群的破坏)、药物间相互作用、可获得的抗生素及费用。(强; 中)

12. 严重感染的患者初始使用静脉抗生素, 如果没有禁忌证, 可以根据病情改为口服抗生素。(强; 低)

13. 所有轻度感染、大部分中度感染初始使用静脉抗生素治疗好转的患者, 都可以使用口服抗生素。(弱; 中)

14. 不推荐局部使用抗微生物的药物治疗轻度足感染。(弱; 中)

15.a) 伴有皮肤和软组织感染的糖尿病足, 抗生素疗程为 1~2 周。(强; 中)

b) 如果感染有改善, 但感染程度和范围依旧很大, 比预期要恢复得慢, 或者患者合并有严重

的周围动脉病变, 抗生素可以使用 3~4 周。(弱; 低)

c) 如果充分治疗 4 周后感染仍然存在, 根据需要对患者进行重新评估或换用其他方法。(强; 弱)

16. 对于近期未使用过抗生素、居住在气候适宜的地区、轻度感染的患者, 经验性抗生素治疗主要针对溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌为主的革兰阳性球菌。(强; 低)

17. 对于生活在热带或亚热带地区, 或既往使用过抗生素数周、有严重的下肢缺血、中度或重度感染的患者, 推荐经验性抗生素应该覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌及厌氧菌。抗生素的选择要根据临床反应和细菌培养结果及药敏试验。(弱; 低)

18. 一般不需要常规选择针对铜绿假单胞菌的抗生素, 但是如果患者既往使用过抗生素、生活在热带或亚热带地区, 并培养出铜绿假单胞菌, 则需要选择针对铜绿假单胞菌的抗生素。(弱; 低)

19. 对于没有临床感染症状和体征的足溃疡, 不推荐使用抗生素来降低感染风险或促进溃疡愈合。(强; 低)

20. 对于严重感染的糖尿病足, 合并有广泛坏疽、坏死、深部脓腔或腔室筋膜综合征的中度感染, 或严重下肢缺血的患者, 非外科医生要请外科医生紧急会诊。(强; 低)

21.a) 对于局限的前足糖尿病足骨髓炎, 如果没有外科处理的指征, 考虑抗生素治疗而不进行外科骨切除。(强; 中)

b) 骨髓炎合并有软组织感染时, 需要紧急评估是否需要外科处理, 还需要密切的术后内科和外科随访。(强; 中)

22. 根据已发表的临床证据选择有效的抗生素治疗糖尿病足骨髓炎。(强; 低)

23.a) 糖尿病足骨髓炎的抗生素疗程不超过 6 周。如果经过 2~4 周的抗感染治疗, 临床没有得到改善, 需要考虑骨活检进行细菌培养、进行外科干预或换用其他抗生素。(强; 中)

b) 如果没有软组织感染, 感染的骨组织已经被完全去除, 抗生素治疗仅需几天。(弱; 低)

24. 糖尿病足骨髓炎患者开始需要使用静脉抗生素, 如果病情改善, 可以考虑在 5~7 d 之后转换为药敏结果敏感、生物利用度高的口服抗生素。(弱; 中)

25.a) 对于手术截除感染骨组织的 DFO 患者, 建议骨组织残端取材进行培养 (如果可以, 同时做

病理)了解是否存在感染。(弱;中)

b)如果无菌取材培养结果提示有病原菌,或组织学提示是骨髓炎,那么抗生素要用到6周。

(强;中)

26.对于糖尿病足感染,如果仅仅是为了治疗感染,不推荐使用高压氧或局部氧疗作为辅助治疗。

(弱;低)

27.对于糖尿病足溃疡,特别强调:

a)不使用辅助的粒细胞集落刺激因子治疗。(弱;中)

b)不常规使用局部抗菌剂、银离子敷料、蜂蜜、噬菌体或负压创面治疗(联合或不联合滴注)。

(弱,低)

前言

全世界糖尿病的发病率在持续升高,导致了包括糖尿病足感染(DFI)等在内的并发症相应增加^[1]。DFI需要及时的经常的观察、每日创面处理、抗生素治疗、外科处理,医疗花费高昂^[2-3]。更为重要的是,DFI是糖尿病足患者住院和截肢的最常见原因^[4-6]。DFI患者预后不良。在一项前瞻性研究报告中,糖尿病足溃疡感染患者1年后只有46%愈合(这些患者中又有10%会溃疡复发),15%的患者会死亡,17%的患者需要截肢^[5]。因此,在过去10年,在对关于糖尿病足的研究进行分析后发现,DFI的研究很常见而且引用率很高^[7]。DFI的处理需要及时诊断、获得适当的标本进行培养、合理选择抗生素、及时请外科干预和处理创面以及对患者进行整体的治疗和护理。一项系统评价提示,基于循证的方法治疗DFI,可以控制感染及避免下肢截肢。这需要多学科团队来完成,且最好包括感染病专家或临床微生物专家^[8]。当然,这个团队还应有处理局部创面的专家(比如清创)、减压专家、血管评估和治疗专家及代谢(特别是血糖)控制专家。很多指南都在为临床医生处理DFI提供帮助。从2004年开始,国际糖尿病足工作组(IWGDF)感染专家委员会就开始发布相应的指南,并不断更新。这份指南在形式和内容上都是对2016年版指南的更新^[9]。需要特别指出的是,该指南包含了最新的文献系统评价^[10]及关于DFI诊断的相关文献。我们细微调整了糖尿病患者足部感染的危险分级表(见表1),该表于2004年由IWGDF和美国感染病学会(IDSA)第1次发布

^[11-12]。在该指南中,我们将把我们的推荐要点分解到相关的诊断、微生物评估和治疗(抗生素、外科、辅助治疗)中去。

背景

感染的最佳定义是微生物入侵宿主组织并大量增殖,引起宿主免疫反应,继而导致组织破坏。几乎所有的DFI都发生在开放的创面,由于微生物可以常规定植在皮肤表面,所以感染不能仅凭创面培养的结果来定义。相反,DFI的定义为糖尿病患者踝以下组织出现炎症的临床表现。糖尿病足患者炎症的症状和体征,有时会因为合并有周围神经病变、周围动脉病变或免疫功能失调而被掩盖。DFI通常开始于保护性皮肤屏障破坏,特别是在创伤或溃疡的部位,最常见于合并有周围神经病变的患者,较常见于合并有周围动脉病变的患者^[13]。尽管肢体缺血不是导致足部溃疡的主要原因,但是肢体缺血会增加溃疡感染的风险^[4,14-16],同时会影响感染的结局^[4,17-18]。糖尿病足患者的溃疡常常为慢性溃疡,与生物应力增加、高血糖及代谢紊乱、持续存在的炎症、凋亡和缺血相关^[19-20]。提示足部感染的因素有:比较深、时间较长或者为复发的溃疡;创伤引起;糖尿病相关的免疫功能紊乱,特别是中性粒细胞的功能失常;慢性肾衰竭^[14,16,21-24]。尽管研究有限,但慢性高血糖容易引发DFI,其长期存在会导致快速进展或破坏性(坏死性)感染^[25-26]。大部分DFI起初是表浅的感染,微生物会经皮侵袭到皮下组织,包括筋膜、肌腱、肌肉、关节和骨组织。解剖学显示,足部形成了几个独立但内部交通的腔隙,使得感染很快向近端蔓延^[27]。感染导致的炎症反应会引起腔室的压力大于毛细血管压,导致缺血性坏死并加重感染^[28-29]。腔室内的肌腱感染常常导致感染向身体近端蔓延,从高压部位向低压部位扩散。在这些复杂感染中,细菌的毒力起到非常重要的作用^[30-31]。全身症状(比如发热、寒战)、明显的白细胞增多或严重的代谢紊乱在DFI患者中并不常见,但一旦出现,则提示严重感染,常常会威胁肢体(甚至生命)^[4,32-33]。如果不及时诊断或治疗,DFI则会迅速进展^[34]。因此,有经验的医生(或团队)应该在24h内对严重的感染进行评估^[35]。如果有脓性分泌物,特别是在高压部位或伴有坏死,需要及时(最好在24h内)减压和引流。尽管骨切除(推荐有限的截骨,

表 1 糖尿病足感染的诊断及分级系统

感染的临床表现	IWGDF 分级
未感染：没有感染的症状或体征	1（未感染）
有感染，至少存在以下 2 项： <ul style="list-style-type: none"> • 局部红肿或硬结 • 红斑 > 创面周围 0.5 cm* • 局部触痛或疼痛 • 局部热感 • 脓性分泌物（稠、浑浊不透明或血性分泌物） 排除导致皮肤炎症反应的其他原因（如创伤、痛风、急性神经性骨关节病、腓骨骨折、血栓形成、静脉淤血） 局部感染，仅累及皮肤和皮下组织，没有累及深层组织，溃疡周围皮肤炎症范围 ≤ 2cm	2（轻度感染）
具备轻度感染的表现，同时感染累及皮肤和皮下深层组织（如：肌腱、肌肉、关节和骨），溃疡周围皮肤炎症范围 > 2 cm**，不存在感染的全身中毒表现	3（中度感染）
具备中度感染的表现，并且有全身炎症反应综合征（SIRS）表现，具有 ≥ 2 项的以下表现： <ul style="list-style-type: none"> • 体温 > 38 °C 或 < 36 °C • 心率 > 90 次 /min • 呼吸频率 > 20 次 /min 或 PaCO₂ < 32 mmHg • 白细胞计数 > 12 000/mm³ 或 < 4 000 /mm³，或不成熟（带状）形式 ≥ 10% 感染累及骨（骨髓炎）	4（重度感染）
	在 3 或 4 之后加“（O）”***

注：* 感染不仅仅是在溃疡或创面，还存在于整个足部。** 指红肿远离创周的任何方向；缺血可能使感染诊断的严重性被低估，治疗的效果不理想。*** 如果感染累及骨组织，就分别记为 3（O）或 4（O）

避免截肢）是骨髓炎非常有效的治疗方法，但因常同时合并有软组织感染，需要紧急抗生素治疗和外科干预。该指南的目的就是提供 DFI 诊断与治疗的纲领；基于有用的科学证据，指导临床实践。

方 法

在该指南中，我们遵循 GRADE 方法，遵循患者 - 干预 - 比较 - 结局（PICO）模式，系统地检索和评估可用的证据，然后形成推荐要点及解释其理由^[36-37]。

首先，本指南的作者都是由 IWGDF 指定的独立专家，组成一个多学科团队。专家委员会成员设计临床问题，然后由世界各国的外围专家和 IWGDF 编辑委员会成员修改，目的就是确保这些临床问题对于糖尿病足患者的感染处理可以有效应用。我们也形成若干重要的用于日常实践的推荐，遵循 Jeffcoate 等^[38]的定义作为推荐指导。

第二，我们系统评价文献进而对临床问题达成一致。对于每一个研究，我们根据研究的偏倚风险、是否具有一致性、发表偏倚进行分级和评估。然后我们将分类证据的级别分为“高”“中”“低”。支持这个指南的系统评价将会独立发表^[39-40]。

第三，我们形成推荐意见并回答每个临床问题。我们的目的是清晰明了地针对各种情况和环境形成推荐。应用 GRADE 系统，我们提供了理由，告诉大家我们如何基于我们的系统评价证据形成推荐意见^[39-40]，如果没有证据，我们就会提出专家建议，并仔细权衡利弊、患者的依从性及诊断与治疗性价比（资源的利用）^[36-37]。基于以上因素，我们将推荐强度分为“强”或“弱”，对诊断或干预的方法提供同意或反对的意见。所有的推荐（包括理由）均经过糖尿病足感染指南编辑委员会及 IWGDF 编辑委员会审阅。

如果了解更详细的指南形成和编写方法，请见《国际糖尿病足工作组指南的发展和 methodology》^[41]。

诊 断

PICO 1a: DFI 患者，随着 IWGDF/ 美国传染病学会（IDSA）分级的感染严重程度的增加，会增加住院、感染难以控制或截肢的不良结局发生率吗？

推荐 1:

a) 诊断糖尿病足软组织感染要以临床为准，

基于全身或局部的炎症表现（推荐强度：强；证据质量：低）

b) 使用 IWGDF/IDSA 的感染严重度分级表进行评估。（推荐强度：强；证据质量：中）

理由：临床医生接诊糖尿病足患者后，要评估是否存在感染。如果存在感染，要进行严重度分级。专家们提出了多种糖尿病足溃疡的分类系统（详见 IWGDF 分类指南），其中对于感染仅仅分为“有”或“无”（并很少进行专门的定义）。在过去的 10 年中，大多数专家推荐使用在 2004 年颁布的 IWGDF/IDSA 感染分级表。两项前瞻性队列研究完全或部分肯定了 IWGDF/IDSA DFI 分类的作用，一项前瞻性和 4 项回顾性队列研究也肯定了将 IWGDF/IDSA DFI 分类作为糖尿病足分类系统的一部分的价值。各国的研究证实，随着感染严重程度增加，炎症标志物水平增加^[42]，住院的概率增加，住院时间延长，截肢的风险增加，复发的风险相应增加^[4,33,43-44]。DFI 患者尽管有很多局部感染的症状和体征，但脓毒症较少见于报道（或许部分是由于没有认识到）。因此我们考虑是否由其他的严重感染分类来代替全身炎症反应综合征（SIRS）这一结果，例如国家早期预警评分（national early warning score, NEWS）^[45-46]或快速序列器官衰竭评估（quick sequential organ failure assessment, qSOFA）^[47]。然而，没有数据支持可以用这些分类代替 SIRS 去识别和预测患者脓毒症的结局。

在两种常见的糖尿病足溃疡的分级系统即创面、缺血、足感染（wound/ischemia/foot infection, WifI）和部位、缺血、神经病变、细菌感染和深度（site, ischemia, neuropathy, bacterial infection, and depth, SINBAD）系统中，其感染部分就是采用 IWGDF/IDSA 的感染严重度分级^[48-49]。IWGDF/IDSA 感染分级系统有很多益处，并在不同的人群中证明是有效的，方便临床医生使用。该分级系统仅仅需要查体、抽血进行实验室检查和进行影像学检查，有助于形成关于感染的直接诊断与治疗决策，目前没有发现对临床实践有明显的不利因素，而且，其他的分级方法还没有证明对于 DFI 有效^[50]。

基于目前的指南，我们制定了感染分级表（表 1）。我们根据以下表现定义感染：①足部任何部位的炎症，不仅仅是溃疡或者创面；或②发现了全

身炎症反应。我们还对这个分类表做了一些改动。由于骨髓炎在诊断、治疗与预后中都非常重要，所以我们把它独立列出来，记为“O”，列在 3 级或 4 级后（见表 1）。骨感染会偶发于没有皮肤局部炎症表现的时候，这种足的病变仍被认为存在感染（如果没有 SIRS，评为 3 级/中度；如果有 SIRS，评为 4 级/重度）合并有“O”。由于存在骨髓炎，就意味着感染不可能为 1 级/无感染和 2 级/轻度感染（仅为皮肤表浅感染）。3 级（中度感染）是最大也是最有异质性的一类，我们起初想将其分为两个亚组，一组是根据创面直径（直径 $\geq 2\text{cm}$ ），一组是根据创面深度（深度超过皮下）。后来我们放弃了这个想法，因为它会增加诊断表的复杂程度，特别是当我们已经增加了骨髓炎（“O”）这个诊断以后。

PICO 1b: 哪些 DFI 患者需要住院治疗？

推荐 2: 所有重度感染、部分复杂中度感染的糖尿病足患者需要住院治疗。（推荐强度：强；证据质量：低）

理由：住院是一种昂贵且有限的资源，也许会给患者带来一些不便和潜在的院内风险。有些 DFI 患者需要住院，而很多患者不需要住院。伴有复杂的足感染的患者需要住院，包括：局部和全身情况进行性加重；需要做进一步的检查（如先进的影像学或者血管评估检查）；需要静脉用抗生素和补液；需要纠正代谢紊乱和心血管不良事件；需要紧急外科会诊及干预。有限的证据提示监测和纠正严重的高血糖或许能够使患者获益^[26]。患者存在复杂的感染，如存在需要紧急外科干预的情况（如广泛的坏疽、深部的脓腔或腔室筋膜综合征），存在一些合并症（如严重的周围动脉病变、肾衰竭、免疫受损状态）或有社会、身体或精神方面的障碍，以上情况住院也可能获益（见表 2）。有骨感染并非必须住院，除非同时存在周围软组织感染，需要进行相关的检查和外科处理。幸运的是，几乎所有的轻度感染以及许多中度感染患者可以在门诊治疗。绝大多数的 DFI 研究均来自于住院患者，但是在过去的 20 年，也有一些来自门诊的治疗研究取得了较好的结果^[51-53]。IDSA/IWGDF 分类表的设计初衷不是用来帮助判断何时感染被控制（比如原来用以诊断感染的症状和体征消失），但是可以用于帮助进行这样的判断，并且已有一些使用这种分类的抗生素治疗 DFI 的研究。

表 2 提示感染严重需要患者住院的病情特点

A 严重足感染的特点	
局部创面	
创面	垂直穿过皮下组织（筋膜、肌腱、肌肉、关节或骨）
蜂窝织炎	溃疡范围 >2 cm，快速进展（包括淋巴管炎）
局部症状和体征	严重的炎症或肿块、捻发音、水疱、颜色改变、坏死或坏疽、淤血或瘀斑、新出现的麻木或局部疼痛
全身	
表现形式	急性发作 / 加重或快速恶化
全身体征	发热、寒战、低血压、意识不清、容量不足
实验室检查	白细胞增多、C 反应蛋白升高、红细胞沉降率升高、严重高血糖、酸中毒、氮质血症和电解质紊乱出现或加重
复杂情况	异物（事故或外科植入）、刺伤的创面、深部脓腔、动脉或静脉功能不全、淋巴水肿、免疫抑制性疾病或使用免疫抑制剂治疗、急性肾损伤
治疗失败	尽管给予恰当的抗生素和支持治疗，病情仍然进展
B 提示患者必须住院的一些临床特点	
重度感染（如上所述）	
代谢或血流动力学不稳定	
需要静脉治疗（不适合门诊治疗）	
诊断试验，不能在门诊进行	
足部缺血	
需要外科操作（不是小清创）	
门诊治疗失败	
患者不能够或不服从门诊治疗	
需要更加复杂的敷料更换，而患者及家属不能自行完成	
需要仔细、严密的观察	

PICO 2a: 糖尿病患者怀疑有足感染，使用哪些 IWGDF/IDSA 临床标准及哪些相关方法来诊断软组织感染？

推荐 3: 如果糖尿病患者的足部感染临床表现不典型，可以考虑血清炎症标志物，如 C 反应蛋白（CRP）、红细胞沉降率（ESR）及降钙素原（PCT），来帮助诊断。（推荐强度：弱；证据质量：低）

理由：有一些诊断方法可以用来评估糖尿病足感染的存在及其严重性，或区分软组织感染和骨组织感染。许多研究评估了血液检查价值，特别是白细胞计数、ESR、CRP 和 PCT。IWGDF/IDSA 对这些指标的研究结果进行了比较^[9,42,54]。遗憾的是，这些研究对于感染的严重程度缺乏明确的定义，这或许可以解释这些研究结果之间的差异。而且，在许多研究中，患者已经使用了抗生素治疗，这对研究的结果影响很大。

这里特别强调，白细胞计数水平是诊断

IDSA/IWGDF 重度感染 /4 级感染的一部分。可用的研究结果^[55-58]发现其与感染的严重程度关系不大，有一半的患者诊断 DFI 时其白细胞计数是正常的^[59-60]。在大多数研究中，ESR 水平在感染的糖尿病足溃疡患者中明显高于非感染的糖尿病足溃疡患者^[55-56]。ESR 肯定受到很多合并症的影响（如贫血、氮质血症），在急性感染时可能不升高，因此，炎症治疗时 ESR 的反应相对较慢。但 ESR 显著升高（≥ 70 mm/1 h）更常见于伴有骨感染而不是仅仅为足软组织感染。

大部分血清 PCT 的研究也发现，PCT 水平在 DFI 患者中明显高于非感染的糖尿病足溃疡患者，但是 PCT 与感染的严重性之间没有相关性。PCT 检测费用要高于 CRP，而且在许多地区的实验室还不能检测。

相比于 ESR，一旦感染，CRP 上升很快，感染一旦控制，下降也很快。在许多研究中^[55-56,61]，血清 CRP 水平也是在感染的糖尿病足创面患者高

于非感染的糖尿病足创面患者, CRP会随着感染的加重而升高^[56,62]。

总之, CRP和PCT比白细胞计数或ESR诊断的精确性更高。一些研究使用不同的炎症标志物组合, 但是可用性不强, 主要是因为变异度大, 使得结果难以解释。这些血清标志物很常用, 而且相对便宜。很少一部分研究还使用其他炎症标志物用于DFI的诊断, 但都是小样本和低质量的研究^[42]。

PICO 2b: 对于怀疑患有DFI的患者, 可以使用皮温测定或者定量微生物学作为软组织感染的标准吗?

推荐 4: 不推荐电子足部皮温测定和定量微生物分析用于DFI的诊断。(推荐强度: 弱; 证据质量: 低)

理由: 尽管有众多影像学检查被广泛用于骨组织的诊断(详见“PICO 3”), 但是其在软组织感染方面几乎没有有用的数据。其他用于DFI评估的检查包括足部照相和红外线皮温测定。一些研究用以上设备检测足溃疡来评价其价值。少量的研究提示足部某些部位温度升高和不同的影像学改变与检查所见的感染有较弱的相关性^[63-66]。总之, 使用红外线或数字温度计不能帮助诊断感染, 也不能预测糖尿病足溃疡的结局。尽管红外线扫描很安全, 但是其可用性很低。在DFI的早期, 结合足部照相和远程医疗有一定价值。

部分专家推荐使用菌落计数(通常为每克组织大于 10^5 CFU)作为区分感染与非感染的标准^[67-68]。然而, 没有令人信服的数据(无论是传统的培养还是分子生物学方法)支持这个观点^[69]。在一些研究中, 使用微生物学分析作为DFI感染的辅助指标, 但判断的标准各不相同。在另一些微生物分析研究中, 患者在取材的时候已经接受了抗生素治疗(这将导致菌落数减少), 而有的研究连这类信息都没有提供。当然, 这些方法有时候被称为“创面的生物负担”, 费时费钱。因此, 定量细菌培养和分子生物学技术都不作为临床上常规的方法。

PICO3: 对于怀疑患有糖尿病足骨髓炎(DFO)的患者, 需要做骨组织标本的细菌培养或者病理试验吗?

推荐 5: 如果怀疑患者有DFO, 推荐联合使用探针探及骨质试验(PTB)、ESR[或CRP和(或)PCT]、X线平片作为一线的诊断方法。(推荐强度: 强; 证据质量: 中)

理由: 诊断糖尿病足合并骨髓炎困难的原因, 或是由于缺乏普遍接受的标准, 或是由于对常用的诊断方法没有达成共识^[70]。骨髓炎可以存在于任何的糖尿病足溃疡中, 特别是那些溃疡数周不愈合、较广泛较深、位于骨性突起部位、创面内可见骨质或有红肿(“腊肠样”)足趾的糖尿病足溃疡^[71-72]。在临床检查中, PTB试验是最有用的, 但是需要临床医生具有相应的技术和经验, 溃疡的位置和起因可能会影响试验的可靠性^[73-74]。关于PTB试验诊断DFO的系统评价中, 其敏感性为0.87, 特异性为0.83^[75]。总之, 在高危患者中, PTB测试阳性则可以诊断DFO, 在低危患者中则PTB阴性可以排除DFO。这个操作简单易学, 仅仅需要一个无菌的钝的金属探针(轻轻的插入创面, 如果感到了坚硬、沙砾样的结构则为阳性)^[76], 这是一个廉价、无害的试验, 但是不同操作人之间的一致性仅仅为中等。

在血液试验中, ESR是最有用的, 当其升高(>70 mm/h)就提示骨髓炎^[57,77]。任何怀疑骨感染的患者都有必要一开始就做足部X线片。

应该由有经验的专业人员读X片, DFO的X线特点见表3, 但是在起初的几周X线通常是阴性结果, 当然, 骨质的异常也可以由夏科骨关节病和其他病变引起。足部X线平片广泛可得、相对廉价、损害微小。一项回顾性研究发现, 对于107例由组织学证明是DFO的患者, 在调整了混杂因素后, 白细胞计数对于诊断DFO并没有价值, 而ESR(专门强调)、CRP和足部X线平片的价值优于磁共振成像(MRI)^[78]。

表3 DFO的X线平片特点^[109-114]

新的或逐渐变化的放射学检查特点* (在连续的平片中**):
• 骨皮质缺失, 伴有骨侵蚀或骨量减少
• 局部骨小梁缺失或骨髓透亮(骨矿物质减少)
• 骨膜反应或骨膜抬高
• 骨硬化, 伴有或不伴有侵蚀
皮下脂肪层显示异常的软组织密度, 或从骨质到皮肤有气体密度, 提示存在深部溃疡或窦道
死骨的表现: 与正常骨分离的不透X线的失活骨
包壳的表现*: 骨膜外形成了多层的新骨
瘘孔的表现*: 经过骨皮质或包壳, 死骨或肉芽组织可以排出

注: *与青年人的长骨骨髓炎相比, 这些特点(如死骨、包壳和瘘孔)在DFO中较少见; **通常需要间隔数周

推荐 6:

a) 如果临床表现、实验室检查结果和 X 线检查结果提示骨髓炎，则无需再用更先进的影像学方法确诊。（推荐强度：强；证据质量：低）

b) 如果以上检查不能肯定骨髓炎，则推荐使用更先进的影像学方法，如：磁共振成像、¹⁸F- 氟脱氧葡萄糖（FDG）-PET/CT 或白细胞标记的核素骨扫描。（推荐强度：强；证据质量：中）

理由：并不是所有的 DFO 患者都需要先进的影像学诊断，需要根据其病情来决定。如果的确需要，首选 MRI，其敏感性为 0.9，特异性为 0.8^[79]。一项研究回顾了 32 例由病理学证实是 DFO 的患者，与 X 线平片相比，MRI 更有利于指导外科手术，其与手术外科发现的一致性为 X 线平片的 5 倍^[80]。MRI 被广泛使用于高收入国家，与新的更先进的影像学检查相比，费用相对较低，而且可以提供足部软组织及骨组织的解剖学状态；但对于非感染性因素例如创伤、既往足部外科手术或夏科骨关节病引起的骨髓水肿病变，则特异性和阳性预测值偏低^[81-82]。在一些神经骨关节病患者中，更新的技术，如核磁血管成像、动态的对比剂增强 MRI，可以帮助区分神经关节病（夏科足）与骨髓炎^[83-86]。新的更先进的影像学检查，特别是¹⁸F-FDG-PEC/CT 和^{99m}Tc- 伊沙美肟（HMPAO）- 白细胞标记的核素扫描对于有 MRI 禁忌证的患者可以选用，比 MRI 有更好的特异性（特对是对于非感染性的骨改变的鉴别），但是资源非常有限，需要特别的专家解读而且价格昂贵^[87-88]。相比其他的核医学技术（比如白细胞标记的核素骨扫描），PET（最好联合 CT）可以提供更好的空间解剖定位，特别是对于慢性感染有更高的敏感性，易于操作，获得结果迅速，辐射暴露少。但是，目前 PET 的数据说服力还不强，还不能很好地区分炎症（包括急性夏科足）与感染^[89-90]。这些高级影像学检查在不同地区分布情况及费用差异很大，但是对于诊断有疑问又无法进行骨活检的部位不失为一种选择。高级的影像学（特别是 MRI）对于有些患者来说可以用于制定外科手术计划，比如识别脓腔或术前了解受累及骨的病变范围。

由于存在软组织感染（见上文），很难知道 DFO 何时被成功治愈。虽然没有临床症状和体征，覆盖在骨组织上的软组织的感染也还需要再评估。血清炎症标志物的下降提示感染得到了控制；足

部 X 线平片提示没有进一步的骨质破坏、有骨愈合的表现，这些都提示病情的好转。一些更新的影像学研究，比如白细胞标记的 SPECT/CT、FDG PET/CT，对感染得到控制表现的敏感性更高。然而在目前的文献中，如果诊断性的试验提示 DFO 有好转，最好使用“缓解”这个词，直到治疗后 1 年没有复发才能称为“治愈”^[91-92]。

DFI 在同一部位容易复发。一项 1 000 例以上、包括了中度或重度（包括骨髓炎）DFI 的研究发现，3 年内感染的复发率为 25%。在 1 型糖尿病、免疫抑制、存在死骨、没有经过截肢（趾）或血管重建的患者中更容易复发，但是与抗生素使用的方法和疗程无关^[91]。

推荐 7: 对于怀疑有骨髓炎的糖尿病患者，为明确诊断或明确病原微生物以指导治疗，可以进行骨组织活检（包括经皮穿刺或术中取材）进行细菌培养和组织病理学检查（推荐强度：强；证据质量：低）。

理由：骨组织标本用于诊断 DFO 是普遍接受的标准，而且是唯一的可以明确致病菌的方法。目前的证据提示用无菌的方法（如经皮或术中取材，不经过创面）取得骨标本是安全的，而且可以提供最为准确的病原菌评价^[93-96]。一项研究前瞻性地比较了 46 对疑有 DFO 的患者经创面和经皮骨活检的结果，两者的一致性仅 42%^[97]。为了避免假阴性，一些专家建议对于使用抗生素治疗的患者，最好停用几天抗生素，最理想的是至少停用 2 周，然后再取骨组织^[93-94]。然而各种类型骨感染的病例研究报告^[98-101]（包括 DFO^[102]在内）指出，对于已经接受了抗生素治疗的病例，培养的阳性率不会降低。骨活检通常不会疼痛（因为大多数患者有感觉神经病变），而且并发症很少^[103]。尽管理论上所有的患者都可以进行骨活检，但是这个操作需要时间、经验和费用。

因此，当很难确定 DFO 的致病菌及其抗生素的敏感性，例如患者既往使用过抗生素、软组织培养出多种细菌、有携带耐药菌的风险等情况时，进行骨活检是非常重要的。如果在深部软组织仅培养出单个致病菌，如金黄色葡萄球菌，则没有必要进行骨活检^[93,94]。如果一个或多个骨样本培养和病理学均阳性，那么就非常明确为 DFO^[104]。骨培养有利于明确病原菌，但是组织病理学对于使用了抗生素治疗的患者，诊断的敏感性更高，对于污染

的标本诊断的特异性更高。对于骨髓炎，病理诊断的一致性较低（在一项研究中低于40%）^[105]，在病理学与骨组织培养之间的一致性也较差（在一项研究中仅41%）^[106]。软组织标本（甚至是离骨组织很近的软组织）的培养通常会错过致病菌或可能产生污染，因此其精确性要弱于骨培养。同侧骨组织与软组织标本培养的的最好的一致性也仅为≤50%^[93,107-108]。

微生物学

PICO4: 对于DFI患者，创面组织标本（刮取或活检）可以提供更多的病原菌临床信息或避免创面拭子的污染吗？

推荐8:

a) 所有临床上感染的创面都要正确取材进行培养以确定病原微生物。（推荐强度：强；证据质量：低）

b) 对于软组织感染，要获取来源于溃疡的组织进行培养。（推荐强度：强；证据质量：中）

理由：在大部分DFI病例中，在清洁和清创之后获得的组织避免了污染，培养的结果可以提供更加有用的致病菌及抗生素敏感性信息，有利于指导抗生素的选择。对于急性的、非重度的DFI患者，如果近期没有接受过抗生素治疗，也没有发展为耐抗生素的致病菌的风险（例如是否有过特殊的暴露史或既往培养结果），可以不做培养，直接选择经验性抗生素治疗。在大部分临床实践中，都是使用表浅的棉拭子收集软组织标本，但是近期的研究，包括两项系统回顾^[115-116]（证据级别较低）、一项小型前瞻性研究^[117]和一项设计较好的前瞻性研究^[118]，均显示软组织标本培养的敏感性和特异性都高于棉拭子。采集组织标本需要稍加培训，尽管可能出现不适或出血，但是我们相信其获益远大于这些微小的风险。经过恰当的治疗后，患者临床反应依然欠佳，则有必要再次进行培养，但要注意这次分离出来的耐药菌有可能是污染菌而非致病菌。培养结果所提供的信息需要由临床医生和微生物学专家共同商定，包括标本获得、运输、培养和报告结果。相互协作非常重要：临床医生需要提供标本相关的重要信息，临床微生物学家应该提供充分、全面的分离出来的细菌及其抗生素敏感性的报告。对于低收入或不能进行细菌培养的地区，使用革兰染色推片相对容易、廉价，可以用于致病菌的分类，

从而有利于直接指导经验性抗生素的使用^[119]。

PICO5: 对于DFI患者，分子生物学方法（基因型）是否比标准的培养法（表型）临床更有利于找到可能的致病菌？

推荐9: 不使用分子微生物学技术（代替传统的培养）用于临床一线的DFI致病微生物的确定。（推荐强度：强；证据质量：低）。

分子微生物学方法与传统的培养方法相比较，更能显示出在大多数的DFI中细菌群落更加多样和丰富^[120-122]。尽管使用测序技术检测出棒状杆菌属细菌和专性厌氧菌更多，但是它们作为致病菌的作用还不清楚^[123]。总之，对于分子测序和传统培养方法作为临床上确定致病菌方法的观点基本一致^[124]。几乎没有软组织或骨组织感染分子测序的研究，即使有一些研究，样本量也非常小，并且有很大的偏倚风险，不能为临床指南提供有价值的信息。特别要指出的是，我们不能通过分子生物学方法找到真正需要使用抗生素治疗的病原菌；而且分子生物学方法无法区分活菌和死菌，这就不利于选择恰当的菌种进行抗生素敏感试验。是否能使用创面中微生物的数量（微生物负担或操作毒性单位）作为依据尚无定论。将找到细菌毒力因子的基因标志物或产生的毒素作为诊断或帮助判断的依据的临床获益目前还不确定。总之，与标准的培养方法相比，分子生物学技术更加昂贵、更加耗时，不适合作为新的方法来使用。因此，对于临床医生来说，需要继续使用传统的组织标本培养方法，以确定致病微生物及进行抗生素敏感试验。临床医生和实验室人员只有相互合作，才能获得真正的致病菌。临床医生向微生物实验室提供关键的临床信息（例如感染的部位、近期使用的抗生素），或者直接进行交流。同样，实验室人员也需要提供明确的信息（有必要时），例如怎样获得最佳的标本，并且及时提供初始和最终的结果。

治疗

DFI的治疗路径见图1。

软组织感染

PICO6: 对于DFI患者的软组织感染或骨感染，有哪种特别的抗生素（特别的剂型、给药途径、疗程）比其他抗生素更优？

推荐10: 使用在随机对照研究中证明有效的抗生素治疗糖尿病足感染。这些药物包括青霉素、头孢类抗生素、碳青霉烯类抗生素、甲硝唑（和其

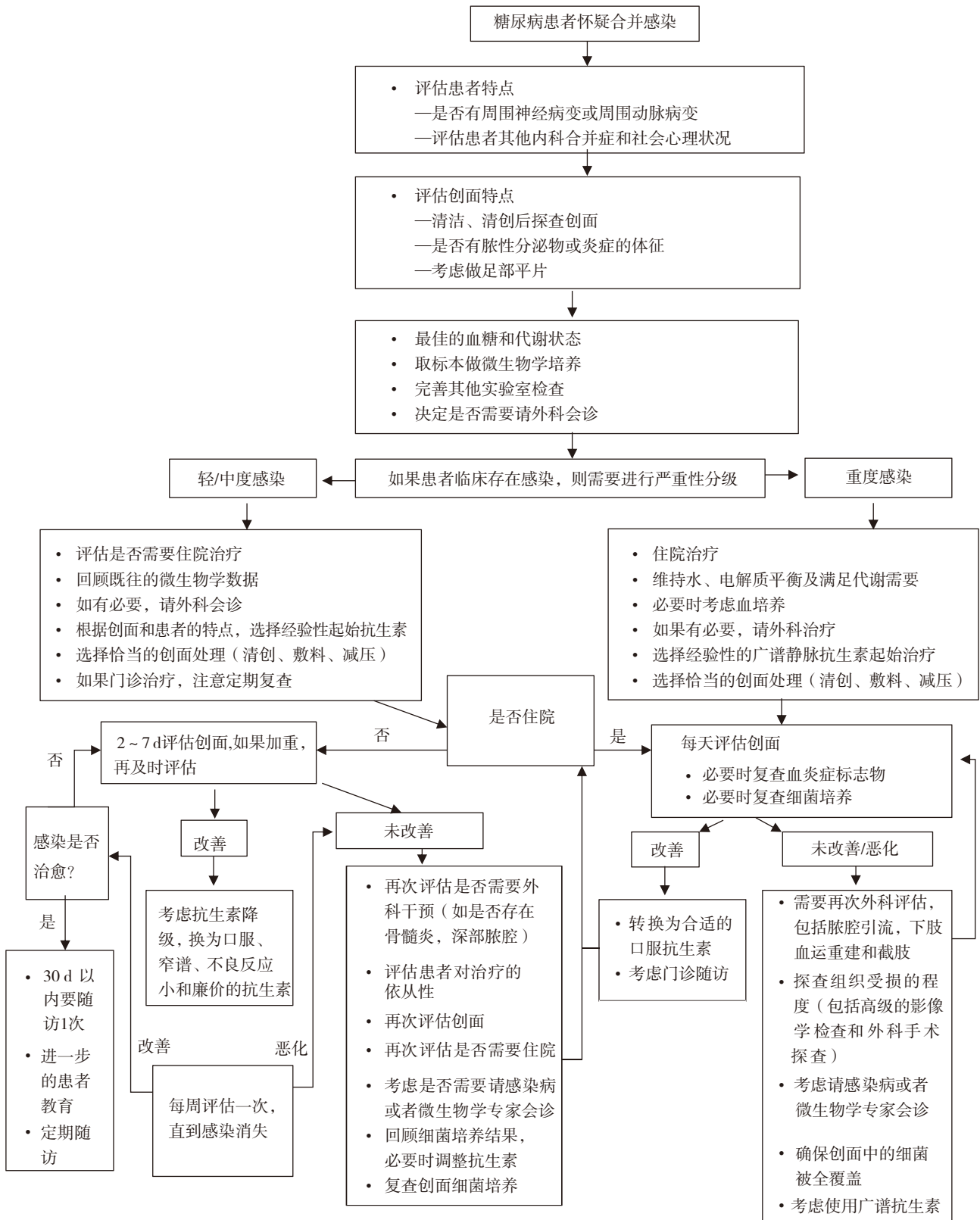


图1 循序渐进治疗糖尿病足感染路径

他抗生素联合)、克林霉素、利奈唑胺、达托霉素、喹诺酮类抗生素或万古霉素,不包括替加环素。(推荐强度:强;证据质量:高)

推荐 11: 抗生素的选择要依据病原微生物和

药敏结果、感染的严重程度、已发表的有效抗生素的证据、不良反应(包括正常菌群的破坏)、药物间相互作用、可获得的抗生素及费用。(推荐强度:强;证据质量:中)

推荐 12: 严重感染的患者初始使用静脉抗生素, 如果没有禁忌证, 可以根据病情改为口服抗生素。(推荐强度: 强; 证据质量: 低)

推荐 13: 所有轻度感染、大部分中度感染初始使用静脉抗生素治疗好转的患者, 都可以使用口服抗生素。(推荐强度: 弱; 证据质量: 中)

推荐 14: 不推荐局部使用抗微生物的药物治疗轻度足感染。(推荐强度: 弱; 证据质量: 中)

理由: 所有软组织 DFI 都需要合理使用抗生素治疗。对于轻度和大部分中度感染, 使用吸收性良好的口服抗生素就足以起效。对于较为严重的感染(部分 3 级和绝大多数 4 级), 应该起始采用静脉用抗生素治疗以达到最佳血药浓度, 可以在 1 周内转换为口服抗生素治疗。许多研究(大部分在方法学上有瑕疵)显示, 大多数的 DFI 患者使用不同的口服或静脉抗生素治疗都是有效的^[125]。经验性抗生素的使用要根据临床医生对于可能的致病菌的判断、当地抗生素的敏感性以及各种其他因素, 如药物过敏史、近期住院史、患者合并症(如肾脏透析)以及可能的药物间的相互作用、各种药物的性价比。由于 DFI 比较复杂而且为多致病菌, 抗生素治疗应该基于如下原则: 有选择性, 适时开始, 相对窄谱, 最短的疗程, 最小的不良反应, 安全, 性价比高。DFI 创面培养出的结果通常为多种细菌。致病菌(例如金黄色葡萄球菌或 β 溶血性链球菌)需要治疗, 而毒力很弱的细菌(如棒状杆菌或凝固酶阴性葡萄球菌)通常是污染菌或者定植菌, 不需要抗生素治疗。

一些国家或机构限制某些抗生素的使用(比如氟喹诺酮类抗生素、利福平)。总之, “一线”的抗生素是最常用的药物, 而更新的抗生素则主攻耐药病原菌。对于复杂的病例(如不常见或高度耐药), 临床医生应该咨询微生物或者感染学专家如何使用抗生素。局部使用抗生素理论上具有很多优点, 尤其是在感染的部位使用, 仅需很小的剂量, 因此费用、不良反应及细菌耐药的可能性均较小。遗憾的是, 发表的研究不支持其在轻度感染(仅局部使用抗生素)或中度感染(局部抗生素配合全身抗生素)中应用^[126]。尤其是, 近期一些大样本的尚未发表的局部使用培西加南(一种抗菌肽)治疗轻度 DFI^[127-128] 和使用庆大霉素凝胶海绵进行局部治疗的研究^[129], 与标准治疗相比较, 这两项研究并没有显示出有更好的效果。类似的, 一项已经发表的

研究显示, 使用庆大霉素凝胶作为全身抗生素治疗的辅助治疗用于中度或重度 DFI 患者, 也没有显示出获益^[130-131]。没有一种抗生素的效果能够在治疗 DFI 中独占鳌头。但是在一项设计良好的超过 1 000 例样本的临床试验中, 替加环素效果逊于厄他培南(联合或不联合万古霉素)^[132]。这项研究还显示替加环素组的不良反应发生率更高。一项 105 例的前瞻性观察研究显示, 在中度或重度 DFI 患者的治疗中, 替加环素的临床有效率仅 57%, 在合并有周围动脉病变的患者中更低, 而且不良反应发生率高达 44%^[133]。其他的研究也显示长期使用替加环素治疗的失败率很高, 同时伴有很高的恶心发生率^[134]。最近的研究建议, 许多 DFI(或许是大多数)是由带有生物膜的细菌导致, 尽管有生物膜的细菌感染在临床上比较难诊断^[135-136]。与浮游细菌相比, 有生物膜的细菌更难清除, 但是有些抗生素(如利福平、达托霉素, 夫西地酸)在清除生物膜细菌方面更有效^[137-138]。恰当地选择抗生素(联合必要的外科治疗和适当的代谢控制以及创面的处理), 绝大多数 DFI 可以成功治愈。

推荐 15:

a) 伴有皮肤和软组织感染的糖尿病足, 抗生素疗程为 1 ~ 2 周。(推荐强度: 强; 证据质量: 中)

b) 如果感染有改善, 但感染程度和范围仍然很大, 比预期要恢复得慢, 或者患者合并有严重的周围动脉病变, 抗生素可以使用 3 ~ 4 周。(推荐强度: 弱; 证据质量: 低)

c) 如果充分治疗 4 周后感染仍然存在, 需要对患者进行重新评估或换用其他方法。(推荐强度: 强; 证据质量: 弱)

理由: 抗生素管理原则包括限制抗生素治疗的时间, 即用最短的时间达到最佳的临床结果^[139-140]。延长抗生素治疗会导致不良反应增加、宿主的微生物群落失衡、费用增加以及给患者带来不便。在已经发表的关于 DFI 疗程的研究中, 时间从 5 d 到 28 d, 但是研究没有能够提供数据来推荐最佳的疗程, 而且何时停用抗生素没有合适的标准^[18]。在大多数的这些研究中, 患者接受了坏死组织表浅或深部的清创和引流, 而且这些研究并不包括有严重的周围动脉病变的患者^[51,132,141-142]。基于专家的观点, 小的容易处理的软组织感染使用抗生素不超过 1 周; 如果感染广泛, 或者伴有周围动脉病变, 则抗生素的疗程可以延长至 2 ~ 4 周。如果经过恰

当的抗生素治疗以后，效果不够理想，不应该盲目延长抗生素的疗程，而是应该对治疗方案进行再次评估。要注意以下关键问题（见图1）：抗生素是否覆盖了所有的病原菌？是否有新的病原菌（或许与间断使用抗生素治疗有关）；抗生素是否可以获得（在医院或者门诊是否可得）？是否存在肠道吸收受损？是否存在周围动脉病变而导致抗生素运输受阻？是否存在没有被发现的脓腔、异物、骨髓炎或其他需要外科处理的并发症？尽管这些建议的证据级别较低，但是数十年的临床经验支持我们做出强推荐。

推荐 16：对于近期未使用过抗生素、居住在气候适宜的地区、轻度感染的患者，经验性抗生素治疗主要针对溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌为主的革兰阳性球菌。（推荐强度：强；证据质量：低）

推荐 17：对于生活在热带或亚热带地区，或既往使用过抗生素数周、有严重的下肢缺血、中度或重度感染的患者，推荐经验性抗生素应覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌及厌氧菌。抗生素的选择要根据临床反应和细菌培养结果及药敏试验。（推荐强度：弱；证据质量：低）

推荐 18：一般不需要常规选择针对铜绿假单胞菌的抗生素，但是如果患者既往使用过抗生素、生活在热带或亚热带地区，并培养出铜绿假单胞菌，则需要选择针对铜绿假单胞菌的抗生素。（推荐强度：弱；证据质量：低）

理由：部分 DFI 开始抗生素治疗为经验性用药，目的是覆盖可能的致病菌而不是全部覆盖。要根据患者对经验性抗生素用药的反应和细菌药敏的结果，个体化地制定下一步方案。数十年来，大量研究（绝大多数来自于气候适宜的北美洲和欧洲）一致认为 DFI 的最常见致病菌是需氧的革兰阳性球菌，特别是金黄色葡萄球菌，其次是链球菌和凝固酶阴性葡萄球菌。最近来自于热带和亚热带地区的关于 DFI 的研究显示，需氧的革兰阴性杆菌最常见，伴或不伴有革兰阳性球菌，考虑可能的原因是患者近期使用过抗生素、以往的培养中有革兰阴性杆菌、有频繁的水中暴露史（多提示铜绿假单胞菌）、来自于对常用抗生素耐药的环境，所以经验性抗生素的选择是关键（见表4）。对于铜绿假单胞菌，在气候适宜的地区，通常无需增加经验性抗生素用药，或增宽抗菌谱。然而，在热带或亚热带地区，铜绿假单胞菌很容易从创面中分离出来。总

之，临床医生需要根据临床反应、培养及药敏结果去调整为更加合理、安全、方便和经济的抗生素。专性厌氧菌在 DFI 中同样存在，特别在缺血的肢体和合并有脓腔、伴有恶臭的创面^[121,143]。针对这些细菌的经验性抗生素的选择为咪唑类（如甲硝唑）或 β 内酰胺/ β 内酰胺酶抑制剂。一些新型的头孢菌素类（联合酶抑制剂）和氟喹诺酮类抗生素也对专性厌氧菌有效。然而，还没有充分的数据推荐使用这些药物用于靶向治疗 DFI 中的厌氧菌。

推荐 19：对于没有临床感染症状和体征的足溃疡，不推荐使用抗生素来降低感染风险或促进溃疡愈合。（推荐强度：强；证据质量：低）

理由：没有明确的数据支持抗生素可以加快无感染创面的愈合和预防其发生感染^[144]。一项研究包括了 77 位非感染的 DFU 患者，对其进行创面培养后随访，发现创面培养对于 DFU 的预后没有预测价值^[145]。

有时判断 DFU 是否发生感染比较困难，尤其是在合并有周围神经病变和周围动脉病变时。基于这个原因，一些临床医生接受一些“继发”的症状和体征，比如易碎的肉芽组织、溃疡底部有破坏、臭味、脓性分泌物增加，把这些作为感染的证据。所有开放的溃疡都富集微生物，其中就包括致病菌，它们会阻碍愈合。如果未感染的创面长期不愈合，那么就有可能发展为感染。基于这些（或其他）原因，许多临床医生给临床上没有感染的溃疡以处方抗生素。但是，没有数据支持这样治疗会带来益处。由于 50% 的 DFU 并未感染，这就导致节外生枝、甚至有害的抗生素暴露。我们坚信没有感染的溃疡使用抗生素对患者、对卫生体系及整个社会都有害，如抗生素的不良反应、给患者带来不便、药物的费用及可能导致耐药等。这种害处明显大于理论上的获益。

外科治疗和骨髓炎

PICO7a：对于患有糖尿病和足部骨髓炎的患者，是否存在非手术（仅抗生素）治疗与手术治疗同样安全有效（达到缓解）的情况？

推荐 20：对于严重感染的糖尿病足，合并有广泛坏疽、坏死、深部脓腔或腔室筋膜综合征的中度感染，或严重下肢缺血的患者，非外科医生要请外科医生急会诊。（推荐强度：强；证据质量：低）

推荐 21：

a) 对于局限的前足 DFO，如果没有外科处理

表4 DFI 经验性抗生素用药方案的选择*

感染的严重程度	附加因素	常见病原菌 ^a	经验性抗生素治疗药物 ^b
轻度	无其他因素	GPC	半合成耐酶青霉素；第1代头孢菌素
	β内酰胺类过敏或不耐受	GPC	克林霉素；氟喹诺酮类（左氧氟沙星或莫西沙星）；甲氧苄啶/磺胺甲恶唑；多西环素
	近期使用过抗生素	GPC+ GNR	阿莫西林/克拉维酸，阿莫西林/舒巴坦；氟喹诺酮类（左氧氟沙星或莫西沙星）；甲氧苄啶/磺胺甲恶唑
	MRSA 高危	MRSA	利奈唑胺；甲氧苄啶/磺胺甲恶唑；多西环素；大环内酯类
中度或重度 ^c	无其他因素	GPC±GNR	阿莫西林/克拉维酸，阿莫西林/舒巴坦；第2代或第3代头孢菌素类
	近期使用过抗生素	GPC±GNR	替卡西林/克拉维酸，哌拉西林/他唑巴坦；第2代头孢菌素；厄他培南
	浸渍的溃疡或温暖的气候	GNR, 包括假单胞菌	替卡西林/克拉维酸，哌拉西林/他唑巴坦；半合成耐酶青霉素+头孢他啶；半合成耐酶青霉素+环丙沙星；亚胺培南，美罗培南，多利培南
	缺血性肢体/坏死/气体形成	GPC±GNR±厌氧菌	阿莫西林/克拉维酸，阿莫西林/舒巴坦或替卡西林/克拉维酸，哌拉西林/他唑巴坦；厄他培南或亚胺培南，美罗培南，多利培南；第2代或第3代头孢菌素+克林霉素或甲硝唑
	MRSA 高危	MRSA	考虑联合或换用糖肽类；利奈唑胺；达托霉素；夫西地酸，甲氧苄啶/磺胺甲恶唑（±利福平）**；多西环素
	GNR 抵抗风险	ESBL	厄他培南，亚胺培南，美罗培南，多利培南；氟喹诺酮类（左氧氟沙星或莫西沙星）；氨基糖苷类和黏菌素

注：* 基于理论和临床试验结果；** 由于其不良反应较大，而且在许多地区限制使用，所以利福平仅用在骨髓炎或足部金属固定物相关的感染；GPC：革兰阳性球菌；GNR：革兰阴性杆菌；MRSA：耐甲氧西林金黄色葡萄球菌；ESBL：产超广谱β内酰胺酶的肠杆菌；^a 来自于感染的创面，而不是皮肤的定植菌；^b 推荐的经验性抗生素治疗药物，列举了多种，但一般情况下只用一种就可以，需要根据患者的肝肾功能及肥胖程度来调整剂量；^c 口服抗生素一般不用于重度感染，除非是先静脉使用抗生素，病情好转后转为口服

的指征，考虑抗生素治疗而不进行外科骨切除。（推荐强度：强；证据质量：中）

b) 骨髓炎合并有软组织感染时，需要紧急评估是否需要外科处理，还需要密切的术后内科和外科随访。（推荐强度：强；证据质量：中）

推荐 22：根据已发表的临床证据选择有效的抗生素治疗 DFO。（推荐强度：强；证据质量：低）

推荐 23：

a) DFO 的抗生素疗程不超过 6 周。如果经过 2 ~ 4 周的抗感染治疗，临床没有得到改善，需要考虑骨活检进行细菌培养，进行外科干预或换用其他抗生素。（推荐强度：强；证据质量：中）

b) 如果没有软组织感染，感染的骨组织已经被完全去除，抗生素治疗仅需几天。（推荐强度：弱；证据质量：低）

推荐 24：DFO 患者开始需要使用静脉抗生素，如果病情改善，可以考虑在 5 ~ 7 d 天之后转换为

药敏结果敏感、生物利用度高的口服抗生素。（推荐强度：弱；证据质量：中）

理由：尽管抗生素对于治疗 DFI 不可或缺，但通常不能仅依赖于抗生素。大部分 DFI 患者需要外科治疗，范围从小的床边清创、引流到大的手术，包括深部感染组织的清除、脓腔或感染腔室的引流、坏死或感染骨的切除及血管重建。一般情况下这些都是择期手术，但少数情况下需要紧急手术。有些深部的感染只有在手术暴露组织以后才能够充分评估。尽管这一点没有文献证实，但我们强烈推荐非外科医师面对大多数 DFI 患者应该考虑请外科医师会诊，甚至紧急会诊。

外科截除感染骨长期以来被认为是骨髓炎的标准治疗，但过去的 20 年，有多个回顾性病例研究^[146-149]、1 个回顾性队列研究^[150]和 1 个前瞻性对照研究^[151]证明，部分 DFO 患者仅仅使用抗生素治疗就会有效。然而这个结论不适用于所有的

DFI 患者。这种方法仅适用于骨髓炎局限在前足、内科情况稳定、足部不需要其他的生物力学方面手术的 DFO 患者^[152]。外科治疗和内科治疗 DFO 各有利弊，临床医生最好和患者及家属一起制定方案^[152]。如果未合并有软组织并发症，如深部脓肿、广泛的坏死或坏疽、组织积气、腔室筋膜综合征，大部分 DFO 患者不需要紧急手术。治疗团队要选择恰当的手术方案和经验性抗生素治疗药物及给予患者指导。这个推荐主要基于专家的观点，已经发表的研究中并没有对 DFO 患者根据软组织的严重程度进行分级。几乎没有研究数据是来自于 DFO 合并广泛软组织感染（可能存在周围动脉病变）、需要紧急外科手术、有更长的住院时间和更差结果的患者^[153]。一项小型研究建议，不需要紧急外科手术的患者，治疗可以分为两步：首先使用抗生素（先经验性用药，然后根据细菌培养及药敏结果调整）治疗软组织感染，然后停用抗生素至少 2 周，再做骨活检，如果培养阳性，则说明存在骨髓炎，继续使用抗生素^[154]。这个方法还需要进一步研究。抗生素治疗 DFO 至少还要考虑以下几个问题：抗生素的骨渗透性，但是大多数抗生素可以在感染骨达到足够的浓度。我们建议在整個疗程的早期使用大剂量抗生素，而且骨髓炎时抗生素的疗程要长于软组织感染（见下文）^[155]。绝大多数研究都是开始静脉使用抗生素治疗，至少几天，但这样做是否有必要还不清楚。我们认为临床医生针对轻度感染和局限的软组织和骨组织感染可以起始口服抗生素。多种抗生素在治疗 DFO 中是有效的，包括克林霉素、各种 β 内酰胺类/ β 内酰胺酶抑制剂（如阿莫西林/舒巴坦）和氟喹诺酮类抗生素。有一种抗生素（数据有限）对于产生物膜的葡萄球菌（通常为金黄色葡萄球菌）引起的 DFO 特别有效，它就是利福平^[147,154]。但是利福平的使用是有条件的（比如服用多种药物或有结核风险的患者），而且需要和其他抗生素（比如氟喹诺酮类抗生素）联合使用。一个正在美国进行的多中心临床研究（VAINTREOPID）观察了利福平治疗 DFO 的作用^[156]。几个病例系列研究、1 项近期的大型随机对照研究显示，口服抗生素（通常在静脉抗生素治疗几天后）治疗复杂的骨和关节感染（包括 DFO）与静脉抗生素治疗一样有效，而且更安全、更经济^[157]。

传统 DFO 的抗生素推荐疗程为 4 ~ 6 周，但这主要基于动物实验和临床经验。一些关于 DFO

（和其他类型的骨髓炎）的研究显示，抗生素使用超过 6 周不会再有额外获益^[158]。如果感染的骨被完全截除，术后 1 ~ 2 周抗生素已经足够^[159]。一项有 1 018 次 DFI 事件的回顾性队列研究说明，抗生素的疗程和静脉抗生素的使用不影响 DFI 复发的风险^[91]。遗憾的是，还没有一个明确的体征或检查可以确定 DFO 是否缓解，所以需要随访较长时间（通常需要 1 年），如果没有复发，才能称为感染治愈。如果易于引起 DFO 的基本因素没有得到解决，在同一个部位再次感染，应该视为新的溃疡发生，而不是原来溃疡的复发。如果骨内有固定器械或广泛的骨坏死不能被完全清除，就需要长期使用抗生素。

PICO 7b: DFO 患者在外科手术中获得的骨组织标本，经病理学检查没有感染，这对于后期的抗感染治疗是否有意义？

推荐 25:

a) 对于手术截除感染骨组织的 DFO 患者，建议骨组织残端取材进行培养（如果可以，同时做病理），了解是否存在感染。（推荐强度：弱；证据质量：中）

b) 如果无菌取材培养的结果提示有病原菌，或组织学提示是骨髓炎，抗生素要用到 6 周。（推荐强度：强；证据质量：中）

理由：一些研究显示，有 1/3 ~ 2/3 的患者，外科医生在其手术截骨后对那些被认为是没有感染的骨（又称为边缘骨、远端骨或近端骨）取材进行培养或做病理检查，依然能够发现残存的感染^[160-164]。如果残存的骨仍然有感染，那么就需要进一步的抗生素和（或）外科治疗。标本在采集过程中避免污染非常关键，要使用新的无菌装置。术中取材与经皮穿刺取材相比更容易受到相邻感染软组织的污染。在两项研究中，许多骨组织培养为假阳性，同一标本，骨组织培养为阳性，而病理学结果为阴性^[160,163]。当然，培养也可能是假阴性，比如在患者在接受抗生素治疗、标本运输和处理不当的情况下。还有一个问题，就是对于骨髓炎缺乏一致的定义。有 3 个研究发现，DFO 截骨后，与不合并有残存骨髓炎患者相比，有残存骨髓炎的患者预后更差^[160-162]。我们认为这些患者需要进一步的抗感染治疗。

PICO8: 对于 DFI 患者，全身抗生素联合一些辅助治疗是否有抗感染和促进创面愈合的作用？

我们对辅助治疗的定义是，既不是抗生素治疗也不是外科治疗，但它们常与这些标准治疗联合使用。尽管多种治疗方法在应用，但是已发表的能证明其有效性的证据有限，而且数据质量差。

推荐 26: 对于 DFI, 如果仅仅是为了治疗感染, 不推荐使用高压氧或局部氧疗作为辅助治疗。(推荐强度: 弱; 证据质量: 低)

理由: 许多糖尿病足溃疡难以愈合, 定植的微生物扮演着重要的角色。高压氧治疗 (HBOT) 不仅可以促进溃疡愈合, 也被认为在软组织和骨组织感染中有抗感染作用^[165-170], 因此有理由去考虑是否联合 HBOT 去治愈各种 DFI。一些组织 (其中一些明显倾向于使用 HBOT) 建议 HBOT 应该用于治疗感染 (特别是厌氧菌感染), 包括骨髓炎 (特别是慢性和难治性骨髓炎)^[171]。一项关于 HBOT 辅助治疗各种慢性骨髓炎的系统评价 (包括病例报道和队列研究) 指出其效果良好, 但是关于其治疗 DFO 的研究几乎没有, 且获得的证据也是质量较低^[172]。对 HBOT 促进糖尿病足溃疡愈合的作用尚有争议, 在这些研究中, 只有 1 项是专门针对 DFI 问题的。这项小型、低质量的研究^[173], 没有使用标准的方法, 同时缺乏明确的定义 (包括感染), 其结果不足以用来作为推荐 HBOT 治疗 DFI 的依据。HBOT 还需要一定的费用、存在一定的不良反应和不便 (患者必须要每天来医院治疗)。因此, 鉴于缺乏有力的证据来支持其能够促进创面愈合和抗感染治疗, 我们认为其花费、不便利程度高过了其理论上的获益。除了 HBOT, 还可以使用高浓度氧进行创面局部治疗^[174]。尽管各种局部氧疗的方法已经用了数十年, 但是发表的病例报道非常少, 证据不充分, 故也不推荐作为一种局部辅助治疗的方法^[174-176]。

推荐 27: 对于糖尿病足溃疡

a) 不使用辅助的粒细胞集落刺激因子 (G-CSF) 治疗。(推荐强度: 弱; 证据质量: 中)

b) 不常规使用局部抗菌剂、银离子敷料、蜂蜜、噬菌体或负压创面治疗 (联合或不联合滴注)。(推荐强度: 弱; 证据质量: 低)

理由: G-CSF 可以增加骨髓中中性粒细胞祖细胞的释放和加强中性粒细胞的功能, 其功能在糖尿病时往往受损。有研究提示 G-CSF 对糖尿病足溃疡有潜在的抗感染作用。Cochrane 数据库的系统评价收集了截止到 2013 年的文献, 发现 G-CSF

没有抗感染和促进足溃疡愈合的作用^[177]。在这个系统评价以后, 我们没有检索到相关的研究。尽管 G-CSF 可以减少外科干预、特别是截肢或缩短住院时间, 但还不清楚哪些 DFI 患者可以从 G-CSF 中获益, G-CSF 不是每个医院都有, 且较为昂贵。

由于抗生素耐药问题的增加, 就需要一些其他的治疗方法。各种抗菌剂被用于糖尿病足溃疡, 但是现有数据不支持其使用的有效性^[126]。银一直以来被认为具有抗菌作用, 且局部含银药物治疗 (包括药膏、敷料等) 被广泛用于感染的糖尿病足溃疡。尽管在足溃疡中使用银复合物可能是有效的^[178], 但几乎没有证据 (包括几个系统评价) 支持其治疗和预防 DFI 的有效性^[179]。一些小的研究提示某些杀菌剂 (如卡地姆碘、次氯酸溶液) 用于感染的糖尿病足溃疡有抗菌作用。有证据显示银敷料、卡地姆碘和次氯酸溶液可以降低溃疡中的微生物负担^[180-181]。但是可用的证据还不能支持局部使用以上方法可以促进溃疡愈合和预防感染。为了避免耐药菌出现, 我们建议避免局部使用能全身用的抗生素。

蜂蜜也被用于治疗各种类型的溃疡, 包括糖尿病足溃疡。蜂蜜有促进愈合的效果, 一定程度上是由于蜂蜜可以抗菌、抗氧化应激和抗炎、调节渗透压和 pH 值、提高生长因子水平^[182]。局部使用蜂蜜从表面上看是安全和廉价的。一些研究显示蜂蜜对糖尿病足创面中的各种微生物均有作用, 无论体内还是体外, 但是没有数据证明其有抗感染的作用^[183-184]。在一些低收入国家, 一些人会使用当地的草药治疗 DFI, 其中一些 (如氯胺^[185]、落地生根^[186]) 可能有效, 而另一些可能有害^[187], 包括直接带来危害和因为使用这些草药而贻误了最佳治疗时机。

噬菌体已经使用了 100 多年, 但是有效性数据 (大部分来自于东欧, 其中大多数为体外研究) 有限。几乎没有公开发表的使用噬菌体治疗的研究, 有也是质量较低, 缺乏对照组^[188-189]。在一些研究中噬菌体被认为是安全和有效的, 但是商业产品很有限且在许多国家无法获得。在一些国家, 尽管感染的发生率很高, 甚至会出现完全抗生素抵抗的情况, 但是由于噬菌体证据稀缺, 故抗生素治疗仍然是被推荐的。使用噬菌体进行抗菌治疗在将来可能是一个选择。

负压创面吸引治疗 (NPWT) 是使用一种特殊的真空装置和敷料从而把创面中的渗液吸入到一个密闭容器中^[190]。一些 NPWT 的证据显示其

可以促进血管形成、抗炎^[191]。NPWT结合滴注(NPWTi, 就是一些无菌液体经过创面再抽吸)可以清洁创面、抗感染和促进创面愈合^[192]。已经发表的研究提示使用NPWT/NPWTi进行治疗是安全的, 能促进创面愈合, 但是这些研究的质量较差^[193], 很少集中在糖尿病足并发症^[193], 而且也没有专门讨论是否有解决创面感染的益处。NPWT尽管被广泛使用, 但是在大多数国家, 费用较为昂贵。

一些其他类型的辅助治疗似乎有用, 但是, 基于数据有限和缺乏广泛的可用性, 现阶段难于给出推荐。例如, 光动力疗法(PDT)是使用光敏感药物与可见光相结合的一种方法, 体外研究显示, PDT可以杀死各种病原菌、真菌和病毒。几乎所有的光疗主要是针对革兰阳性菌, 对革兰阴性菌的疗效欠佳。少数已发表的低质量的研究显示, PDT可减少创面细菌负担、抗感染和减少截肢率^[194-197]。尽管PDT安全, 耐受性好, 但在许多国家并无商用的PDT产品, 而且尚不了解在没有系统抗生素治疗的情况下, 应用PDT是否有用。

糖尿病足感染的争论点

关于糖尿病足感染还有许多不明确的领域, 我们甄选出需要进一步研究的部分问题。

1. 临床医生如何监测DFI的治疗并断定何时感染已经控制?

这是一个非常重要的问题, 决定着限制不必要的延长抗生素治疗。

2. DFO治疗的最佳疗程是多久?

骨组织感染根除要比单纯的软组织感染困难, 因此建议延长抗生素疗程, 但我们还不知道最佳的疗程。

3. 在低收入国家, 治疗DFI应该采取什么方案?

由于这些国家资源有限, 且DFI的发病率持续升高, 需找到合适的治疗方案, 关键是改善临床结局, 而不是推荐第二线的医疗方法。

4. 临床医师在什么时候给DFI患者选择哪些影像学检查?

高级的影像学检查昂贵、费时, 可能会延误最佳治疗。因此需要评价它们的性价比, 使其在DFI(特别是DFO)的诊疗过程中发挥最佳的作用。

5. DFO患者, 在手术后对残存的骨质取材做活检, 对于进一步的抗生素治疗和外科治疗有用吗?

一些研究建议需要持续检测这些残存的有感染的骨, 对于后期的转归有重要的意义。

6. 何时确定DFO患者首选内科治疗或者首选外科治疗?

尽管不同的研究给出了一些方案, 但还需要大型的、设计良好的前瞻性研究来回答这个问题。

7. 临床实践中还有“细菌生物负担”这个概念吗?

这个概念广泛地用于创面领域, 但是没有统一的定义。如果有一个标准的定义, 可能有助于生产有用的产品, 临床医生也能知道其适用的创面条件。

8. 用分子(基因型)微生物学方法诊断DFI的价值是什么及如何做出解释?

尽管分子微生物学技术不断发展, 但是我们不认为这些技术为临床DFI的诊断带来有价值的信息。

9. 局部抗菌治疗(包括药物或方法)单独治疗轻度感染或作为治疗中、重度感染的辅助方法是有效的吗?

尽管有大量的局部治疗的方法, 但是没有令人信服的数据支持它们。这些方法, 特别是那些不再全身用药的药物, 可能减缓了抗生素耐药的问题。

10. 临床医生如何识别生物膜感染, 最好的清除方法有哪些?

研究证实许多引起慢性感染的微生物容易形成生物膜, 不利于根除。目前我们也没有明确的诊断和处理的办法。

后 记

糖尿病足感染的预后不佳, 特别容易导致截肢。据英国的一项关于DFI患者的大型前瞻性研究报告, 随访1年, 仅有46%的溃疡愈合, 这些溃疡中又有10%会复发^[5]。在这些DFI患者中, 17%经历了下肢截肢, 6%经历了血管重建, 15%死亡。那些DFU持续2个月以上或有IDSA/IWGDF更高评分的患者预后更差。近期一项对美国超过15万的因为DFI住院的患者回顾中, 超过1/3经历了下肢截肢, 几乎8%进行了下肢血管重建^[6]。但是参与抗生素注册研究和经过多学科团队处理的患者预后就比较好。我们认为遵循这个指南对DFI进行诊断和治疗可以很好地帮助临床医生治疗这些患者。我们也鼓励我们的同仁, 特别是工

作在糖尿病足诊所或医院病房的专家,进一步落实和贯彻这个指南(比如登记、临床路径、多学科合作),从而更好地改善DFI患者的预后。

致 谢

我们衷心感谢以下外围专家审阅我们的PICO和指南: Snjezana Bursac(波黑), Tapani Ebeling(芬兰), Mohamed ElMakki Ahmed(苏丹), Paul Wraight(澳大利亚), Nalini Campillo(多米尼加), Bulent Ertugrul(土耳其), Alexandra Jirkovska(捷克), José Luis Lázaro-Martínez(西班牙), Aziz Nather(新加坡), Nina Rojas(智利), Carlo Tascini(意大利), Oleg Udovichenko(俄罗斯), Zhangrong Xu(中国), Warren Joseph(美国), Ilker Uckay(瑞士), Albert Sotto(法国), Michael Pinzur(美国), Richard Whitehouse(英国)。

我们感谢 Sarah Safranek 和 MLIS(华盛顿大学健康科学图书馆), Laurence Crohem 和 Anne-Sophie Guilbert(卫生部公共文献处)为我们的文献检索提供的帮助。

利益冲突声明

2019年IWGDF指南得到了以下企业的无私支持: Molnlycke Healthcare, Acelity, ConvaTec, Urgo Medical, Edixomed, Klaveness, Reapplix, Podartis, Aurealis, SoftOx, Woundcare Circle, and Essity。这些资助企业在我们检索文献、编写、发布指南的过程中没有任何的商业利益。

所有作者也没有利益冲突,详见

iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies

版 本

这个指南可以推荐和查阅,但是尚无完成出版、印刷、校对的过程。所以,它不应该被认为是一个版本。这个指南可能还有一点错误或以后会形成最终版本。一旦最终版在线发表,这个版本将被取代。

参 考 文 献

[1] International Diabetes Federation. Diabetes atlas[ED]. 8th ed.

2019. www.diabetesatlas.org.

- [2] Raspovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2014, 53: 716-719.
- [3] Peters EJ, Childs MR, Wunderlich RP, *et al*. Functional status of persons with diabetes-related lower-extremity amputations[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24: 1799-1804.
- [4] Lavery LA, Armstrong DG, Murdoch DP, *et al*. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44: 562-565.
- [5] Ndosi M, Wright-Hughes A, Brown S, *et al*. Prognosis of the infected diabetic foot ulcer: A 12-month prospective observational study[J]. *Diabet Med*, 2018, 35: 78-88.
- [6] Tan TW, Shih CD, Concha-Moore KC, *et al*. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections[J]. *PLoS One*, 2019, 14: e0211481.
- [7] Zha ML, Cai JY, Chen HL. A bibliometric analysis of global research production pertaining to diabetic foot ulcers in the past ten years[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2019, 58: 253-259.
- [8] Paisley AN, Kalavalapalli S, Subudhi CP, *et al*. Real time presence of a microbiologist in a multidisciplinary diabetes foot clinic[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 96: e1-3.
- [9] Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, Diggle M, *et al*. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl 1): 45-74.
- [10] Peters EJ, Lipsky BA, Aragon-Sanchez J, *et al*. Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32(Suppl 1): 145-153.
- [11] Lipsky BA, Berendt AR, Deery HG, *et al*. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39: 885-910.
- [12] Lipsky BA, Berendt AR, Embil J, *et al*. Diagnosing and treating diabetic foot infections[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20: S56-S64.
- [13] Peters EJ, Lipsky BA. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot[J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97: 911-916.
- [14] Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, *et al*. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29: 1288-1293.
- [15] Hao D, Hu C, Zhang T, *et al*. Contribution of infection and peripheral artery disease to severity of diabetic foot ulcers in Chinese patients[J]. *Int J Clin Pract*, 2014, 68: 1161-1164.
- [16] Peters EJ, Lavery LA, Armstrong DG. Diabetic lower extremity infection: Influence of physical, psychological, and social factors[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19: 107-112.
- [17] 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 EURODIAB Study[J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 747-755.
- [18] Chu Y, Wang C, Zhang J, *et al*. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients?[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14: 277-283.

- [19] Acosta JB, del Barco DG, Vera DC, *et al.* The pro-inflammatory environment in recalcitrant diabetic foot wounds[J]. *Int Wound J*, 2008, 5: 530-539.
- [20] Berlanga-Acosta J. Diabetic lower extremity wounds: The rationale for growth factors-based infiltration treatment[J]. *Int Wound J*, 2011, 8: 612-620.
- [21] Lavery LA, Peters EJ, Armstrong DG, *et al.* Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83: 347-352.
- [22] McMahon MM, Bistrrian BR. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 1995, 9: 1-99.
- [23] Perner A, Nielsen SE, Rask-Madsen J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29: 642-645.
- [24] Delamaire M, Maugeudre D, Moreno M, *et al.* Impaired leucocyte functions in diabetic patients[J]. *Diabet Med*, 1997, 14: 29-34.
- [25] Callahan D, Keeley J, Alipour H, *et al.* Predictors of severity in diabetic foot infections[J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 33: 1038.
- [26] Uckay I, Jornayvaz FR, Lebowitz D, *et al.* An overview on diabetic foot infections, including issues related to associated pain, hyperglycemia and limb ischemia[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24: 1243-1254.
- [27] Aragon-Sanchez J, Lazaro-Martinez JL, Pulido-Duque J, *et al.* From the diabetic foot ulcer and beyond: How do foot infections spread in patients with diabetes?[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2012, 3. doi: 10.3402/dfa.v3i0.18693. Epub 2012-10-01.
- [28] Bridges RM, Jr., Deitch EA. Diabetic foot infections: Pathophysiology and treatment[J]. *Surg Clin North Am*, 1994, 74: 537-555.
- [29] Maharaj D, Bahadursingh S, Shah D, *et al.* Sepsis and the scalpel: Anatomic compartments and the diabetic foot[J]. *Vasc Endovasc Surg*, 2005, 39: 421-423.
- [30] Richard JL, Lavigne JP, Sotto A. Diabetes and foot infection: More than double trouble[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012, 28 (Suppl 1): 46-53.
- [31] Sotto A, Richard JL, Jourdan N, *et al.* Miniaturized oligonucleotide arrays: A new tool for discriminating colonization from infection due to *Staphylococcus aureus* in diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30: 2051-2056.
- [32] Lavery LA, Peters EJ, Williams JR, *et al.* Reevaluating the way we classify the diabetic foot: Restructuring the diabetic foot risk classification system of the International Working Group on the Diabetic Foot[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 154-156.
- [33] Wukich DK, Hobizal KB, Brooks MM. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage[J]. *Foot Ankle Int*, 2013, 34: 351-358.
- [34] Tobalem M, Uckay I. Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369: 2252.
- [35] National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot—inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection[R]. 2011, guidance.nice.org.uk/CG119.
- [36] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, *et al.* GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks: A systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016, 353: i2089.
- [37] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, *et al.* GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336: 924-926.
- [38] Jeffcoate WJ, Bus SA, Game FL, *et al.* Reporting standards of studies and papers on the prevention and management of foot ulcers in diabetes: Required details and markers of good quality[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4: 781-788.
- [39] Senneville E, Abbas ZG, Aragón-Sánchez J, *et al.* Diagnosis of infection in the foot in diabetes: A systematic review[J]. *Diab Metab Res Rev*, 2019 (in press).
- [40] Peters EJ, Senneville E, Abbas ZG, *et al.* Interventions in the management of infection in the foot in diabetes: A systematic review (update) [J]. *Diab Metab Res Rev*, 2019 (in press).
- [41] Bus SA, Van Netten JJ, Apelqvist J, *et al.* Development and methodology of the 2019 IWGDF Guidelines[J]. *Diab Metab Res Rev*, 2019 (in press).
- [42] Ozer Balin S, Sagmak Tartar A, Ugur K, *et al.* Pentraxin-3: A new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? [J]. *Int Wound J*, 2019 (ePub ahead of print).
- [43] Pickwell K, Siersma V, Kars M, *et al.* Predictors of lower-extremity amputation in patients with an infected diabetic foot ulcer[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38: 852-857.
- [44] Seth A, Attri AK, Kataria H, Kochhar S, *et al.* Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2019, 9: 14-19.
- [45] Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS): Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS. Report of a working party[R]. London: RCP, 2012.
- [46] Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, *et al.* The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death[J]. *Resuscitation*, 2013, 84: 465-470.
- [47] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315: 801-810.
- [48] Ince P, Abbas ZG, Lutale JK, *et al.* Use of the SINBAD classification system and score in comparing outcome of foot ulcer management on three continents[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 964-967.
- [49] Zhan LX, Branco BC, Armstrong DG, *et al.* The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61: 939-944.
- [50] Monteiro-Soares M, Russel D, Boyko EJ, *et al.* IWGDF guideline on classification of diabetic foot ulcers[M]. 2019 (Publication pending).
- [51] Lipsky BA, Pecoraro RE, Larson SA, *et al.* Outpatient management of uncomplicated lower extremity infections in

- diabetic patients[J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150: 790-797.
- [52] Commons RJ, Raby E, Athan E, *et al.* Managing diabetic foot infections: A survey of Australasian infectious diseases clinicians[J]. *J Foot Ankle Res*, 2018, 11: 13.
- [53] Barwell ND, Devers MC, Kennon B, *et al.* Diabetic foot infection: Antibiotic therapy and good practice recommendations[J]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(10). doi: 10.1111/ijcp.13006. [Epub 2017-09-11].
- [54] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, *et al.* 2012 Infectious diseases society of america clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot Infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: e132-173.
- [55] Uzun G, Solmazgul E, Curuksulu H, *et al.* Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections[J]. *Tohoku J Exp Med*, 2007, 213: 305-312.
- [56] Park JH, Suh DH, Kim HJ, *et al.* Role of procalcitonin in infected diabetic foot ulcer[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128: 51-57.
- [57] Al-Shammaree SAW, Abu ABA, Salman IN. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications[J]. *J Res Med Sci*, 2017, 22: 95.
- [58] Korkmaz P, Kocak H, Onbasi K, *et al.* The role of serum procalcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer Infection[J]. *J Diabetes Res*, 2018, 2018: 7104352.
- [59] Armstrong DG, Perales TA, Murff RT, *et al.* Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot infection[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1996, 86: 224-227.
- [60] Eneroth M, Apelqvist J, Stenstrom A. Clinical characteristics and outcome in 223 diabetic patients with deep foot infections[J]. *Foot Ankle Int*, 1997, 18: 716-722.
- [61] Jeandrot A, Richard JL, Combescure C, *et al.* Serum procalcitonin and C-reactive protein concentrations to distinguish mildly infected from non-infected diabetic foot ulcers: A pilot study[J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 347-352.
- [62] Umapathy D, Dornadula S, Rajagopalan A, *et al.* Potential of circulatory procalcitonin as a biomarker reflecting inflammation among South Indian diabetic foot ulcers[J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67: 1283-1291, e2.
- [63] van Netten JJ, Puijs M, van Baal JG, *et al.* Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16: 714-721.
- [64] Hazenberg CE, van Netten JJ, van Baal SG, *et al.* Assessment of signs of foot infection in diabetes patients using photographic foot imaging and infrared thermography[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16: 370-377.
- [65] Liu C, van Netten JJ, van Baal JG, *et al.* Automatic detection of diabetic foot complications with infrared thermography by asymmetric analysis[J]. *J Biomed Opt*, 2015, 20: 26003.
- [66] Armstrong DG, Lipsky BA, Polis AB, *et al.* Does dermal thermometry predict clinical outcome in diabetic foot infection? Analysis of data from the SIDESTEP* trial[J]. *Int Wound J*, 2006, 3: 302-307.
- [67] Gardner SE, Frantz RA. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers[J]. *Biol Res Nurs*, 2008, 10: 44-53.
- [68] Gardner SE, Hillis SL, Frantz RA. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load[J]. *Biol Res Nurs*, 2009, 11: 119-128.
- [69] Kallstrom G. Are quantitative bacterial wound cultures useful?[J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52: 2753-2756.
- [70] Meyr AJ, Seo K, Khurana JS, *et al.* Level of agreement with a multi-Test approach to the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57: 1137-1139.
- [71] Lipsky BA. Osteomyelitis of the foot in diabetic patients[J]. *Clin Infect Dis*, 1997, 25: 1318-1326.
- [72] Lázaro-Martínez JL, Tardáguila-García A, García-Klepzig JL. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis[J]. *Endocrinol, Diabetes Nutr, (English ed)*, 2017, 64: 100-108.
- [73] Senneville E. Editorial commentary: Probe-to-bone test for detecting diabetic foot osteomyelitis: Rapid, safe, and accurate-but for which patients? [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63: 949-950.
- [74] Alvaro-Afonso FJ, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, *et al.* Inter-observer reproducibility of diagnosis of diabetic foot osteomyelitis based on a combination of probe-to-bone test and simple radiography[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105: e3-5.
- [75] Lam K, van Asten SA, Nguyen T, *et al.* Diagnostic accuracy of probe to bone to detect osteomyelitis in the diabetic foot: A systematic review[J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63: 944-948.
- [76] Grayson ML, Gibbons GW, Balogh K, *et al.* Probing to bone in infected pedal ulcers. A clinical sign of underlying osteomyelitis in diabetic patients[J]. *JAMA* 1995, 273(9): 721-723.
- [77] van Asten SA, Jupiter DC, Mithani M, *et al.* Erythrocyte sedimentation rate and c-reactive protein to monitor treatment outcomes in diabetic foot osteomyelitis[J]. *Int Wound J*, 2017, 14: 142-148.
- [78] Ramanujam CL, Han D, Zgonis T. Medical imaging and laboratory analysis of diagnostic accuracy in 107 consecutive hospitalized patients with diabetic foot osteomyelitis and partial foot amputations[J]. *Foot Ankle Spec*, 2018, 11: 433-443.
- [79] Dinh MT, Abad CL, Safdar N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47: 519-527.
- [80] Cohen M, Cerniglia B, Gorbachova T, *et al.* Added value of MRI to X-ray in guiding the extent of surgical resection in diabetic forefoot osteomyelitis: A review of pathologically proven, surgically treated cases[J]. *Skeletal Radiol*, 2019, 48: 405-411.
- [81] Baker JC, Demertzis JL, Rhodes NG, *et al.* Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics[J]. *Radiographics*, 2012, 32: 1959-1974.
- [82] Chatha DS, Cunningham PM, Schweitzer ME. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges[J]. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43: 747-759, ix.

- [83] Cildag MB, Ertugrul BM, Koseoglu OF, *et al.* Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and charcot neuro-arthropathy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81: 56570.
- [84] Cildag MB, Ertugrul MB, Koseoglu OF, *et al.* A Factor increasing venous contamination on bolus chase three-dimensional magnetic resonance imaging: Charcot neuroarthropathy[J]. *J Clin Imaging Sci*, 2018, 8: 13.
- [85] Ertugrul BM, Lipsky BA, Savk O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2013, 4. doi: 10.3402/dfa.v4i0.21855.
- [86] Noguerol TM, Alcalá AL, Beltran LS, *et al.* Advanced MR imaging techniques for differentiation of neuropathic arthropathy and osteomyelitis in the diabetic foot[J]. *Radiographics*, 2017, 37: 1161-1180.
- [87] Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, *et al.* Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: A systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40: 1111-1120.
- [88] Rastogi A, Bhattacharya A, Prakash M, *et al.* Utility of PET/CT with fluorine-18-fluorodeoxyglucose-labeled autologous leukocytes for diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients with Charcot's neuroarthropathy[J]. *Nucl Med Commun*, 2016, 37: 1253-1259.
- [89] Arnon-Sheleg E, Keidar Z. Diabetic foot infection: The role of PET/CT imaging[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24: 1277-1286.
- [90] Yousaf S, Dawe EJC, Saleh A, *et al.* The acute Charcot foot in diabetics: Diagnosis and management[J]. *EFORT Open Rev*, 2018, 3: 568-573.
- [91] Gariani K, Lebowitz D, von Dach E, *et al.* Remission in diabetic foot infections: Duration of antibiotic therapy and other possible associated factors[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2019, 21: 244-251.
- [92] Vouillarmet J, Morelec I, Thivolet C. Assessing diabetic foot osteomyelitis remission with white blood cell SPECT/CT imaging[J]. *Diabet Med*, 2014, 31: 1093-1099.
- [93] Senneville E, Melliez H, Beltrand E, *et al.* Culture of percutaneous bone biopsy specimens for diagnosis of diabetic foot osteomyelitis: Concordance with ulcer swab cultures[J]. *Clin Infect Dis*, 2006, 42: 57-62.
- [94] Senneville E, Morant H, Descamps D, *et al.* Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot[J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48: 888-893.
- [95] Aslangul E, M'Bemba J, Caillat-Vigneron N, *et al.* Diagnosing diabetic foot osteomyelitis in patients without signs of soft tissue infection by coupling hybrid 67Ga SPECT/CT with bedside percutaneous bone puncture[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36: 2203-2210.
- [96] Letertre-Gibert P, Desbiez F, Vidal M, *et al.* Blood cultures after bone biopsy in diabetic foot osteomyelitis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2017, 89: 78-79.
- [97] Couturier A, Chabaud A, Desbiez F, *et al.* Comparison of microbiological results obtained from per-wound bone biopsies versus transcutaneous bone biopsies in diabetic foot osteomyelitis: a prospective cohort study[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2019, 38(7): 1287-1291.
- [98] Beroukhim G, Shah R, Bucknor MD. Factors predicting positive culture in CT-guided bone biopsy performed for suspected osteomyelitis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2019, 212: 620-624.
- [99] Wu JS, Gorbachova T, Morrison WB, *et al.* Imaging-guided bone biopsy for osteomyelitis: are there factors associated with positive or negative cultures? [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2007, 188: 1529-3154.
- [100] Anagnostopoulos A, Bossard DA, Ledergerber B, *et al.* Perioperative Antibiotic Prophylaxis Has No Effect on Time to Positivity and Proportion of Positive Samples: A Cohort Study of 64 cutibacterium acnes bone and joint infections[J]. *J Clin Microbiol*, 2018, 56(2).pii: e01576-17. doi: 10.1128/JCM.01576-17. Print 2018-02.
- [101] Agarwal V, Wo S, Lagemann GM, *et al.* Image-guided percutaneous disc sampling: impact of antecedent antibiotics on yield[J]. *Clin Radiol*, 2016, 71: 228-234.
- [102] Aragón-Sánchez FJ, Cabrera-Galván JJ, Quintana-Marrero Y, *et al.* Outcomes of surgical treatment of diabetic foot osteomyelitis: A series of 185 patients with histopathological confirmation of bone involvement[J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 1962-1970.
- [103] Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, *et al.* Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Int J Surg*, 2011, 9: 214-216.
- [104] Berendt AR, Peters EJ, Bakker K, *et al.* Diabetic foot osteomyelitis: a progress report on diagnosis and a systematic review of treatment[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24: S145-S161.
- [105] Meyr AJ, Singh S, Zhang X, *et al.* Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011, 50: 663-667.
- [106] Elmarsafi T, Kumar A, Cooper PS, *et al.* Concordance between bone pathology and bone culture for the diagnosis of osteomyelitis in the presence of charcot neuro-osteoarthropathy[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57: 919-923.
- [107] Ertugrul MB, Baktiroglu S, Salman S, *et al.* Pathogens isolated from deep soft tissue and bone in patients with diabetic foot infections[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2008, 98: 290-295.
- [108] Zuluaga AF, Galvis W, Jaimés F, *et al.* Lack of microbiological concordance between bone and non-bone specimens in chronic osteomyelitis: An observational study[J]. *BMC Infect Dis*, 2002, 2: 2-8.
- [109] Newman LG, Waller J, Palestro CJ, *et al.* Unsuspected osteomyelitis in diabetic foot ulcers. Diagnosis and monitoring by leukocyte scanning with indium in 111 oxyquinoline[J]. *JAMA*, 1991, 266: 1246-1251.
- [110] Yuh WT, Corson JD, Baraniewski HM, *et al.* Osteomyelitis

- of the foot in diabetic patients: evaluation with plain film, ^{99m}Tc-MDP bone scintigraphy, and MR imaging[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 1989, 152: 795-800.
- [111] Weinstein D, Wang A, Chambers R, *et al.* Evaluation of magnetic resonance imaging in the diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot infections[J]. *Foot Ankle*, 1993, 14: 18-22.
- [112] Mettler MA. *Essentials of Radiology*[M]. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005.
- [113] Vartanians VM, Karchmer AW, Giurini JM, *et al.* Is there a role for imaging in the management of patients with diabetic foot? [J]. *Skeletal Radiol*, 2009, 38: 633-636.
- [114] Alvaro-Afonso FJ, Lazaro-Martinez JL, Garcia-Morales E, *et al.* Cortical disruption is the most reliable and accurate plain radiographic sign in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Diabet Med*, 2019, 36: 258-259.
- [115] O'Meara S, Nelson EA, Golder S, *et al.* Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes[J]. *Diabet Med*, 2006, 23: 341-347.
- [116] Nelson EA, O'Meara S, Craig D, *et al.* A series of systematic reviews to inform a decision analysis for sampling and treating infected diabetic foot ulcers[J]. *Health Technol Assess*, 2006, 10(2): iii-iv, ix-x, 1-221.
- [117] Huang Y, Cao Y, Zou M, *et al.* A Comparison of tissue versus swab culturing of infected diabetic foot wounds[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016: 8198714.
- [118] Nelson A, Wright-Hughes A, Backhouse MR, *et al.* CODIFI (Concordance in Diabetic Foot Ulcer Infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England[J]. *BMJ Open*, 2018, 8: e019437.
- [119] Abbas ZG, Lutale JK, Ilondo MM, *et al.* The utility of Gram stains and culture in the management of limb ulcers in persons with diabetes[J]. *Int Wound J*, 2012, 9: 677-682.
- [120] Noor S, Raghav A, Parwez I, *et al.* Molecular and culture based assessment of bacterial pathogens in subjects with diabetic foot ulcer[J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12: 417-421.
- [121] Percival SL, Malone M, Mayer D, *et al.* Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers[J]. *Int Wound J*, 2018, 15: 776-782.
- [122] Malone M, Johani K, Jensen SO, *et al.* Next Generation DNA Sequencing of Tissues from Infected Diabetic Foot Ulcers[J]. *EBioMedicine*, 2017, 21: 142-149.
- [123] Johani K, Fritz BG, Bjarnsholt T, *et al.* Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches[J]. *Clin Microbiol Infect*, [Epub 2018-05-19].
- [124] Malone M, Gosbell IB, Dickson HG, *et al.* Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(1). doi: 10.1002/dmrr.2834. [Epub 2016-07-05].
- [125] SelvaOlid A, Sola I, Barajas-Nava LA, *et al.* Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD009061.
- [126] Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, *et al.* Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6: CD011038.
- [127] Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (unstep-2) [ED]. *Clinicaltrials.gov*, 2017, NCT01594762.
- [128] Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (onestep-1) [ED]. *Clinicaltrials.gov*, 2017, NCT01590758.
- [129] Safety and efficacy of an antibiotic sponge in diabetic patients with a mild infection of a foot ulcer[ED]. *Clinicaltrials.gov*, 2012, NCT00593567.
- [130] Uckay I, Kressmann B, Di Tommaso S, *et al.* A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection[J]. *SAGE Open Med*, 2018, 6: 2050312118773950.
- [131] Uckay I, Kressmann B, Malacarne S, *et al.* A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin-collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18: 361.
- [132] Lauf L, Ozsvar Z, Mitha I, *et al.* Phase 3 study comparing tigecycline and ertapenem in patients with diabetic foot infections with and without osteomyelitis[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 78: 469-480.
- [133] Arda B, Uysal S, Tasbakan M, *et al.* Use of tigecycline for diabetic foot infections[J]. *Wounds*, 2017, 29: 297-305.
- [134] Ingram PR, Rawlins MD, Murray RJ, *et al.* Tigecycline use in the outpatient parenteral antibiotic therapy setting[J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35: 1673-1677.
- [135] Hurlow JJ, Humphreys GJ, Bowling FL, *et al.* Diabetic foot infection: A critical complication[J]. *Int Wound J*, 2018, 15: 814-821.
- [136] Johani K, Malone M, Jensen S, *et al.* Microscopy visualisation confirms multi-species biofilms are ubiquitous in diabetic foot ulcers[J]. *Int Wound J*, 2017, 14: 1160-1169.
- [137] Vatan A, Saltoglu N, Yemisen M, *et al.* Association between biofilm and multi/extensive drug resistance in diabetic foot infection[J]. *Int J Clin Pract*, 2018, 72: e13060.
- [138] Lebeaux D, Ghigo JM, Beloin C. Biofilm-related infections: bridging the gap between clinical management and fundamental aspects of recalcitrance toward antibiotics[J]. *Microbiol Mol Biol Rev*, 2014, 78: 510-543.
- [139] Lipsky BA, Dryden M, Gottrup F, *et al.* Antimicrobial stewardship in wound care: a position paper from the British Society for Antimicrobial Chemotherapy and European Wound Management Association[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016, 71: 3026-3035.
- [140] Uckay I, Berli M, Sendi P, *et al.* Principles and practice of antibiotic stewardship in the management of diabetic foot infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2019, 32: 95-101.
- [141] Siami G, Christou N, Eiseman I, *et al.* Clinafloxacin versus

- piperacillin-tazobactam in treatment of patients with severe skin and soft tissue infections[J]. *Antimicrob Agents Chemother*, 2001, 45: 525-531.
- [142] Vick-Fragoso R, Hernández-Oliva G, Cruz-Alcázar J, *et al.* Efficacy and safety of sequential intravenous/oral moxifloxacin vs intravenous/oral amoxicillin/clavulanate for complicated skin and skin structure infections[J]. *Infection*, 2009, 37: 407-417.
- [143] Charles PG, Uckay I, Kressmann B, *et al.* The role of anaerobes in diabetic foot infections[J]. *Anaerobe*, 2015, 34: 8-13.
- [144] Abbas M, Uckay I, Lipsky BA. In diabetic foot infections antibiotics are to treat infection, not to heal wounds[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2015, 16: 821-832.
- [145] Gardner SE, Haleem A, Jao YL, *et al.* Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 2693-2701.
- [146] Ulcay A, Karakas A, Mutluoglu M, *et al.* Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: A retrospective cohort study[J]. *Pak J Med Sci*, 2014, 30: 28-31.
- [147] Senneville E, Lombart A, Beltrand E, *et al.* Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: A retrospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31: 637-462.
- [148] Game FL, Jeffcoate WJ. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008, 51: 962-967.
- [149] Acharya S, Soliman M, Egun A, *et al.* Conservative management of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 101: e18-20.
- [150] Lesens O, Desbiez F, Theis C, *et al.* Staphylococcus aureus-Related Diabetic Osteomyelitis: Medical or Surgical Management? A French and Spanish Retrospective Cohort[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14: 284-290.
- [151] Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 789-795.
- [152] Lipsky BA. Treating diabetic foot osteomyelitis primarily with surgery or antibiotics: have we answered the question? [J]. *Diabetes Care*, 2014, 37: 593-595.
- [153] Aragon-Sanchez J, Lipsky BA. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16: 35-50.
- [154] Berthol N, Robineau O, Boucher A, *et al.* Two-step sequential approach for concomitant skin and soft tissue infection and osteomyelitis complicating the diabetic foot[J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(12): e170-e171. doi: 10.2337/dc17-1471. Epub 2017-10-09.
- [155] Spellberg B, Lipsky BA. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54: 393407.
- [156] VA Office of Research and Development. CSP #2001-investigation of rifampin to reduce pedal amputations for osteomyelitis in diabetics (VA intrepid) [ED]. *Clinicaltrials.gov*, 2017, NCT03012529.
- [157] Li HK, Rombach I, Zambellas R, *et al.* Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380: 425-436.
- [158] Tone A, Nguyen S, Devemy F, *et al.* Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: A multicenter open-label controlled randomized study[J]. *Diabetes Care*, 2015, 38: 302-307.
- [159] Senneville E, Nguyen S. Current pharmacotherapy options for osteomyelitis: convergences, divergences and lessons to be drawn[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2013, 14: 723-734.
- [160] Kowalski TJ, Matsuda M, Sorenson MD, *et al.* The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011, 50: 171-175.
- [161] Atway S, Nerone VS, Springer KD, *et al.* Rate of residual osteomyelitis after partial foot amputation in diabetic patients: A standardized method for evaluating bone margins with intraoperative culture[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2012, 51: 749-752.
- [162] Hachmoller A. Outcome of minor amputations at the diabetic foot in relation to bone histopathology: A clinical audit[J]. *Zentralbl Chir*, 2007, 132(6): 491-496.
- [163] Mijuskovic B, Kuehl R, Widmer AF, *et al.* Culture of bone biopsy specimens overestimates rate of residual osteomyelitis after toe or forefoot amputation[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2018, 100: 1448-1454.
- [164] Schmidt BM, McHugh JB, Patel RM, *et al.* Prospective analysis of surgical bone margins after partial foot amputation in diabetic patients admitted with moderate to severe foot infections[J]. *Foot Ankle Spec*, 2018: doi: 10.1177/1938640018770285. [Epub 2018-04-12].
- [165] Mathieu D. Role of hyperbaric oxygen therapy in the management of lower extremity wounds[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2006, 5: 233-235.
- [166] Mader JT, Brown GL, Guckian JC, *et al.* A mechanism for the amelioration by hyperbaric oxygen of experimental staphylococcal osteomyelitis in rabbits[J]. *J Infect Dis*, 1980, 142: 915-922.
- [167] Park MK, Myers RA, Marzella L. Oxygen tensions and infections: modulation of microbial growth, activity of antimicrobial agents, and immunologic responses[J]. *Clin Infect Dis*, 1992, 14: 720-740.
- [168] Memar MY, Ghotaslou R, Samiei M, *et al.* Antimicrobial use of reactive oxygen therapy: Current insights[J]. *Infect Drug Resist*, 2018, 11: 567-576.
- [169] Cimsit M, Uzun G, Yildiz S. Hyperbaric oxygen therapy as an anti-infective agent[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2009, 7: 1015-1026.

- [170] Memar MY, Yekani M, Alizadeh N, *et al.* Hyperbaric oxygen therapy: Antimicrobial mechanisms and clinical application for infections[J]. *Biomed Pharmacother*, 2019, 109: 440-447.
- [171] Mathieu D, Marroni A, Kot J. Tenth European Consensus Conference on Hyperbaric Medicine: Recommendations for accepted and non-accepted clinical indications and practice of hyperbaric oxygen treatment[J]. *Diving Hyperb Med*, 2017, 47: 24-32.
- [172] Savvidou OD, Kaspiris A, Bolia IK, *et al.* Effectiveness of hyperbaric oxygen therapy for the management of chronic osteomyelitis: A systematic review of the literature[J]. *Orthopedics*, 2018, 41: 193-199.
- [173] Doctor N, Pandya S, Supe A. Hyperbaric oxygen therapy in diabetic foot[J]. *J Postgrad Med*, 1992, 38(3): 112-114, 111.
- [174] Dissemmond J, Kroger K, Storck M, *et al.* Topical oxygen wound therapies for chronic wounds: A review[J]. *J Wound Care*, 2015, 24(2): 53-54, 56-60, 62-63.
- [175] Game FL, Apelqvist J, Attinger C, *et al.* Effectiveness of interventions to enhance healing of chronic ulcers of the foot in diabetes: A systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 (Suppl 1): 154-168.
- [176] Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411: 153-165.
- [177] Cruciani M, Lipsky BA, Mengoli C, *et al.* Granulocyte-colony stimulating factors as adjunctive therapy for diabetic foot infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013;CD006810. doi: CD006810.
- [178] Dissemmond J, Bottrich JG, Braunwarth H, *et al.* Evidence for silver in wound care - metaanalysis of clinical studies from 2000-2015[J]. *J Dtsch Dermatol Ges*, 2017, 15: 524-535.
- [179] Tsang KK, Kwong EW, Woo KY, *et al.* The anti-inflammatory and antibacterial action of nanocrystalline silver and manuka honey on the molecular alternation of diabetic foot ulcer: A comprehensive literature review[J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2015, 2015: 218283.
- [180] Malone M, Johani K, Jensen SO, *et al.* Effect of cadexomer iodine on the microbial load and diversity of chronic non-healing diabetic foot ulcers complicated by biofilm in vivo[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2017, 72: 2093-2101.
- [181] Schwartz JA, Lantis JC 2nd, Gendics C, *et al.* A prospective, non comparative, multicenter study to investigate the effect of cadexomer iodine on bioburden load and other wound characteristics in diabetic foot ulcers[J]. *Int Wound J*, 2013, 10: 193-199.
- [182] Kateel R, Adhikari P, Augustine AJ, *et al.* Topical honey for the treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2016, 24: 130-133.
- [183] Kateel R, Bhat G, Baliga S, *et al.* Antibacterial action of topical honey on various bacteria obtained from diabetic foot ulcer[J]. *Complement Ther Clin Pract*, 2018, 30: 29-32.
- [184] Jull AB, Cullum N, Dumville JC, *et al.* Honey as a topical treatment for wounds[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015: CD005083.
- [185] Bergqvist K, Almhojd U, Herrmann I, *et al.* The role of chloramines in treatment of diabetic foot ulcers: an exploratory multicenter randomised controlled trial[J]. *Clin Diabetes Endocrinol*, 2016, 2: 6.
- [186] Cawich SO, Harnarayan P, Budhooram S, *et al.* Wonder of Life (*Kalanchoe pinnata*) leaves to treat diabetic foot infections in Trinidad & Tobago: A case control study[J]. *Trop Doct*, 2014, 44: 209-213.
- [187] Cawich SO, Harnarayan P, Islam S, *et al.* Topical "soft candle" applications for infected diabetic foot wounds: A cause for concern? [J]. *Int J Biomed Sci*, 2014, 10: 111-117.
- [188] Morozova VV, Kozlova YN, Ganichev DA, *et al.* Bacteriophage treatment of infected diabetic foot ulcers[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1693: 151-158.
- [189] Fish R, Kutter E, Wheat G, *et al.* Compassionate use of bacteriophage therapy for foot ulcer treatment as an effective step for moving toward clinical trials[J]. *Methods Mol Biol*, 2018, 1693: 159-170.
- [190] Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, *et al.* Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 10: CD010318.
- [191] Borys S, Hohendorff J, Frankfurter C, *et al.* Negative pressure wound therapy use in diabetic foot syndrome-from mechanisms of action to clinical practice[J]. *Eur J Clin Invest*, 2019: e13067.
- [192] Kim PJ, Attinger CE, Crist BD, *et al.* Negative Pressure wound therapy with instillation: review of evidence and recommendations[J]. *Wounds*, 2015, 27: S2-S19.
- [193] Dale AP, Saeed K. Novel negative pressure wound therapy with instillation and the management of diabetic foot infections[J]. *Curr Opin Infect Dis*, 2015, 28: 151-157.
- [194] Morley S, Griffiths J, Philips G, *et al.* Phase IIa randomized, placebo-controlled study of antimicrobial photodynamic therapy in bacterially colonized, chronic leg ulcers and diabetic foot ulcers: a new approach to antimicrobial therapy[J]. *Br J Dermatol*, 2013, 168: 617-624.
- [195] Tardivo JP, Adami F, Correa JA, *et al.* A clinical trial testing the efficacy of PDT in preventing amputation in diabetic patients[J]. *Photodiagnosis Photodyn Ther*, 2014, 11(3): 342-350.
- [196] Tardivo JP, Serrano R, Zimmermann LM, *et al.* Is surgical debridement necessary in the diabetic foot treated with photodynamic therapy?[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2017, 8: 1373552.
- [197] Mannucci E, Genovese S, Monami M, *et al.* Photodynamic topical antimicrobial therapy for infected foot ulcers in patients with diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled study--the D.A.N.T.E (Diabetic ulcer Antimicrobial New Topical treatment Evaluation) study[J]. *Acta Diabetol*, 2014, 51: 435-440.