

DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2024.01.004

引用格式:许樟荣,徐俊(译),冉兴无(审校).糖尿病患者足感染的诊断与治疗指南(IWGDF/IDSA 2023年版)——《国际糖尿病足工作组:糖尿病相关的足病预防与管理指南(2023)》的一部分[J].感染、炎症、修复,2024,25(1):47-70,封三.

糖尿病患者足感染的诊断与治疗指南(IWGDF/IDSA 2023年版) ——《国际糖尿病足工作组:糖尿病相关的足病预防与管理指南(2023)》 的一部分

Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infections in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023): Part of the 2023 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease

Éric Senneville¹, Zaina Albalawi², Suzanne A van Asten³, Zulfiqarali G Abbas⁴, Geneve Allison⁵, Javier Aragón-Sánchez⁶, John M Embil⁷, Lawrence A Lavery⁸, Majdi Alhasan⁹, Orhan Oz¹⁰, Ilker Uçkay¹¹, Vilma Urbancič-Rovan¹², Zhang-Rong Xu¹³, and Edgar JG Peters¹⁴

1. Gustave Dron Hospital, Tourcoing, Univ-Lille France; 2. Department of Medicine, Division of Endocrinology, Memorial University, Canada; 3. Department of Medical Microbiology, Leiden University Medical Centre, Leiden, the Netherlands; 4. Abbas Medical Centre, Muhimbili University of Health and Allied Sciences, Dar es Salaam, Tanzania; 5. Tufts Medical Center, Department of Medicine, Boston MA USA; 6. La Paloma Hospital, Las Palmas de Gran Canaria, Spain; 7. Department of Medicine, Section of Infectious Diseases, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba; 8. Department of Plastic Surgery, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; 9. Department of Medicine, Prisma Health-Midlands, Columbia, South Carolina, USA; 10. UT Southwestern Medical Center, Dallas, TX 75390-8542, USA; 11. Balgrist University Hospital, Zurich, Switzerland; 12. Faculty of Medicine, University Medical Centre, University of Ljubljana, Ljubljana, Slovenia; 13. Diabetes Centre, The 306th Hospital of PLA, Beijing, China; 14. Amsterdam UMC, Vrije Universiteit Amsterdam, Department of Internal Medicine, Section of Infectious Diseases, Amsterdam, the Netherlands, and Amsterdam Movement Sciences, Rehabilitation and Development, Amsterdam, The Netherlands, and Amsterdam Infection & Immunity, Infectious Diseases, Amsterdam, The Netherlands

许樟荣¹ 徐俊²(译) 冉兴无³(审校)

(1. 战略支援部队特色医学中心, 北京 100101; 2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津 300134; 3. 四川大学华西医院, 四川 成都 610041)

【摘要】 国际糖尿病足工作组(IWGDF)自1999年以来发布了糖尿病相关的足部疾病管理和预防的循证指南,本指南是《国际糖尿病足工作组:糖尿病足感染诊断与治疗指南(2019)》的更新。

推荐、评估、发展和评价分级(The Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation; GRADE)框架用于制定本指南。这是围绕着以人群-干预(评估)-比较-结局[P(A)ICO]格式识别临床相关问题、确定患者重要结果、系统地审查证据、评估证据的确定性,以及最终从证据转向推荐而构建的。本指南是为参与糖尿病相关足部管理的医务人员制定的,通过患者的重要的临床结局,为临床实践提供参考。本次编写时更新了2019年的两项系统综述,为该指南提供了信息,从更新的检索中确定了符合纳入标准的149项研究(62项为新的研究),并将其纳入本指南。更新的推荐来源于这些系统综述,以及在没有证据的情况下由专家提出的最佳实践声明。

本次指南在更新中根据获益和危害对证据进行权衡,得出推荐。本次更新修改了一些推荐证据的质量,以患者重要的临床结局为中心,对GRADE框架进行了更精细的应用。这一点在本次更新的推荐的理由部分得到了强调。还要注意,新确定的证据没有改变先前推荐的证据质量及其强度。

本次提出的推荐继续涵盖软组织和骨组织感染诊断的各个方面,包括诊断感染及其严重程度的分类方案。还概述了如何收集微生物样本以及如何对其进行处理以识别病原体。最后,指南介绍了治疗糖尿病患者足感染的方法,包括在软组织和骨组织感染时选择合适的经验性的和明确的抗菌疗法,何时和如何进行手术治疗,以及哪些辅助治疗可能会或不会影响糖尿病相关的足病的感染结果。

我们认为,遵循这些推荐将有助于医务人员为糖尿病合并足感染患者提供更好的管理,防止截肢和减少截肢的次

数,并减少糖尿病相关的足部疾病患者数量和医疗负担。

【关键词】 糖尿病相关的足病; 诊断; 糖尿病相关的足溃疡; 指南; 感染; 微生物学; 骨髓炎; 国际糖尿病足工作组

www.iwgdguidelines.org

中图分类号:R587.2;R-01

文献标识码:C

缩写

IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot, 国际糖尿病足工作组

IDSA: Infectious Diseases Society of America, 美国感染性疾病学会

CRP: C-reactive protein, C 反应蛋白

ESR: erythrocyte sedimentation rate, 红细胞沉降率

PCT: procalcitonin, 降钙素原

PCR: polymerase chain reaction, 聚合酶链式反应

MRI: magnetic resonance imaging, 磁共振成像

TDM: tomodensitometry, 断层密度计

SPECT: single photon emission computed tomography, 单光子发射计算机断层扫描

PET: positron emission tomography, 正电子发射断层扫描

HMPAO: hexa methyl propylene amine oxime, 六甲基丙烯胺肟

HBOT: hyperbaric oxygen therapy, 高压氧治疗

SR: systematic review, 系统综述

DFU: diabetes-related foot ulcer, 糖尿病相关的足溃疡

IDFU: infected diabetes-related foot ulcer, 感染的糖尿病相关的足溃疡

DFI: diabetes-related foot infection, 糖尿病相关的足感染

DFO: diabetes-related osteomyelitis of the foot, 糖尿病相关的足骨髓炎

PICO: population intervention control outcome, 人群-干预-对照-结局

PACO: population assessment control outcome diabetes-related, 糖尿病相关人群-评估-对照-结局

推荐清单

1a. 临床上根据炎症的局部或全身的症状和体征, 诊断糖尿病相关的足部软组织感染。(GRADE 推荐: 强; 证据质量: 低)

1b. 采用 IWGDF/IDSA 分级方案评估任何糖尿病相关的足感染的严重程度。(强; 低)

2. 根据 IWGDF/IDSA 分级, 所有重度足感染或患有重要相关疾病的中度足感染的糖尿病患者应住院治疗。(有条件; 低)

3. 对于怀疑有足溃疡感染, 而临床诊断不确定或不能解

释的糖尿病患者, 进行炎性血清生物标志物的检测, 如 C 反应蛋白、红细胞沉降率或降钙素原。(最佳实践声明)

4. 我们建议不使用足部温度(无论测量结果如何)或定量微生物分析用以诊断糖尿病相关的足部软组织感染。(有条件; 低)

5. 对于疑似足部软组织感染的糖尿病患者, 考虑细菌培养, 最好通过无菌收集的创面组织标本(通过刮除或活检)确定致病微生物。(有条件; 中等)

6. 使用传统的微生物学技术而不是分子学技术, 从糖尿病相关的足感染患者的软组织或骨组织中取标本, 作为一线的鉴定病原菌方法。(强; 中等)

7. 对于糖尿病患者, 可以考虑联合使用探针探及骨测试、X 线片、红细胞沉降率、C 反应蛋白或降钙素原作为诊断足部骨髓炎的初步检查。(有条件; 低)

8. 尽管有临床、普通 X 线片和实验室检查结果, 但诊断糖尿病相关的足部骨髓炎仍有疑问时, 需要进行磁共振成像检查。(强; 中等)

9. 考虑使用正电子发射断层扫描(PET)、白细胞标记的骨扫描或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)作为磁共振成像的替代方法来诊断糖尿病相关的足部骨髓炎。(有条件; 低)

10. 对于治疗前或治疗后怀疑患有足部骨髓炎的糖尿病患者, 考虑在术中或经皮穿刺骨组织(而非软组织)获得骨组织样本进行培养。(有条件; 中等)

11. 对于临床上没有感染的足溃疡, 不要全身或局部使用抗生素以降低感染的风险或促进溃疡愈合。(最佳实践声明)

12a. 使用任何在已发表的随机对照试验中证明有效的全身抗生素方案, 以标准(常规)剂量治疗糖尿病和足部软组织感染患者。(强; 高)

12b. 对糖尿病伴足皮肤或软组织感染的患者进行为期 1~2 周的抗生素治疗。(强; 高)

12c. 如果感染正在改善, 但范围广泛、消退速度慢于预期, 或者患有严重的周围动脉病变, 则考虑继续抗生素治疗, 可长达 3~4 周。(有条件; 低)

12d. 如果在经过 4 周充分适当的治疗后, 感染的证据仍未解决, 则重新评估患者, 并考虑是否需要进一步的诊断研究或替代治疗。(强; 低)

13. 根据以下因素选择治疗糖尿病相关的足感染的抗生素: 可能或已证实的致病病原体及其抗生素敏感性;

感染的临床严重程度;已发表的该种药物对糖尿病相关的足感染有效性的证据;不良事件的风险,包括共生菌群的附带损害;药物相互作用的可能性;药物的可及性和其花费。(最佳实践声明)

14. 对于最近未接受抗生素治疗的、居住在温带地区的患有轻度糖尿病相关的足感染的患者,抗生素的选择仅针对需氧革兰氏阳性细菌(β -溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌,包括耐甲氧西林菌株,如果有指征)。(最佳实践声明)

15. 在温带气候下,不要根据经验对糖尿病相关的足感染患者用针对铜绿假单胞菌的抗生素治疗。但对于前几周从病变部位的培养物中分离出铜绿假单胞菌、居住在热带或亚热带的中度或重度感染患者则应经验性地针对铜绿假单胞菌治疗。(最佳实践声明)

16. 在糖尿病相关的足部骨髓炎小截肢后,对骨边缘培养阳性的患者进行长达3周的抗生素治疗。在没有骨切除或截肢的情况下,对糖尿病相关的足骨髓炎实施6周的抗生素治疗。(有条件;低)

17. 在抗生素治疗结束后至少有6个月的随访时间来观察结果以确定糖尿病相关的足部骨髓炎的缓解。(最佳实践声明)

18. 重度感染或中度糖尿病相关的足感染并伴有广泛坏疽、坏死性感染、深部(筋膜下)脓肿、筋膜室综合征或严重下肢缺血的患者应紧急外科会诊。(最佳实践建议)

19. 对中度和重度糖尿病相关的足感染进行早期(24~48 h内)抗生素联合手术治疗,以清除感染和坏死的组织。(有条件;低)

20. 对于合并周围动脉病变的糖尿病患者,一旦出现伴有足部任何部位感染的溃疡或坏疽,立即请外科和血管外科专家会诊,确定清创引流手术和(或)血运重建手术的适应证和时间。(最佳实践声明)

21. 对有足部骨髓炎的糖尿病患者进行手术,切除感染的骨组织并联合全身抗生素治疗。(有条件;低)

22. 对于以下患者可考虑内科抗生素治疗,不需要手术:①前脚掌骨髓炎且不需要立即切开引流的患者;②没有周围动脉病变的患者;③没有暴露的骨组织的患者。(有条件;低)

23. 我们建议不要使用以下治疗方法来治疗糖尿病相关的足感染:辅助性粒细胞集落刺激因子治疗或局部杀菌剂、银制剂、蜂蜜、噬菌体治疗或负压伤口治疗(有或没有滴注)。(有条件;低)

24. 我们建议不要将局部(海绵、凝胶和骨水泥)的抗生素与全身抗生素联合使用,用以治疗糖尿病患者的足部软组织感染或骨髓炎。(有条件;低)

25. 我们建议不要使用高压氧治疗或局部氧治疗作为治疗糖尿病相关的足感染的唯一指征的辅助治疗。

(有条件;低)

注:现有数据不允许推荐使用利福平来治疗糖尿病相关的足部骨髓炎。

0 引言

全球糖尿病的患病率在持续上升,据国际糖尿病联盟估计,到2021年,全球有5.37亿年龄在20~79岁的成年人患有糖尿病^[1]。这种情况导致包括感染在内的足部并发症的发病率上升,患者需要频繁的医疗服务,需要日常创面处理、抗菌治疗、外科手术和高昂的医疗费用^[2]。特别重要的是,DFI仍然是需要住院治疗的最常见的糖尿病相关并发症,也是导致下肢截肢的最常见的诱因^[3-4]。在一项大型前瞻性研究中,DFU感染患者的结局并不理想,1年的溃疡愈合率仅46%(其中10%后来复发),1年中15%的患者已经死亡,17%的患者需要截肢^[5]。

处理DFI需要仔细正确地诊断病情,获得合适的标本进行培养,深思熟虑地选择抗生素治疗,快速确定何时需要手术干预,并提供任何所需的额外的创面管理和患者整体管理。一种系统的、基于证据的DFI管理方法可能会改善结果,特别是解决棘手的感染问题,并有助于避免并发症,如危及生命的感染和肢体丧失。这种方法最好由跨学科团队提供,成员中应尽可能包括感染性疾病或临床/医学微生物学专家^[6]。该团队还应努力确保最佳的创面局部管理(如清洁和清创术)、减压、周围血管评估(如需要,可进行血运重建)以及代谢(尤其是血糖)控制。对于这些方面,读者可以参考本IWGDF指南中关于DFU管理的其他章节^[7-9]。如果这些方面问题没有得到充分解决而只关注感染,治疗失败的概率会大大增加。

有几个指南可用于帮助临床医生管理DFI。IDSA于2004年制定了一项指南,该指南于2012年更新^[10-11]。IWGDF召集的一个专家组自2004年以来每4年发布一次指南文件并被广泛应用^[12]。目前的2023年版IWGDF的DFI临床指南更新了2019年版DFI诊断和治疗指南的内容^[13]。IWGDF和IDSA现已同意提供一份两个学会共同发布的关于DFI诊断和治疗的联合指南。因此,参与编写新指南文件的专家组首次包括IWGDF和IDSA的成员,他们共同制定这份文件。

1 背景

糖尿病患者足部皮肤和软组织的感染通常是在皮肤保护作用破坏后发生的,最常见的这种破坏是DFU,通常至少涉及表皮和部分真皮。这种并发症最常发生在周围神经病变患者中,也经常发生在周围动脉病变(PAD)患者中^[14]。复杂的微生物菌群在创面定植后导致感染。细菌在创面定植是一种持续的现象,其定义是创面表面存在细菌,但没有细菌侵入宿主组织的证据。创面感染是一种

由宿主组织中微生物的入侵和繁殖引起的病理状态,这些微生物会引起炎症反应,通常随后会导致组织损伤。由于所有创面都存在细菌(通常带有潜在的致病微生物),因此不能仅使用创面培养的结果来定义创面感染。相反,DFI是根据踝关节下方足部创面炎症过程的表现进行临床定义的。然而,在患有糖尿病相关的足部并发症的患者中,炎症的症状和体征可能会被周围神经病变、PAD或免疫功能障碍所掩盖。患有糖尿病相关的并发症的患者可能需要进行下肢截肢以控制感染或发展为多器官衰竭而没有DFI的局部临床表现,但这是非常罕见的。虽然PAD很少是足溃疡的主要原因,但它的存在会增加溃疡感染的风险^[15-18],并对感染的结果产生不利影响^[15,19-20]。因为感染与PAD的结合会显著增加溃疡愈合不良和截肢的风险,临床医生应尽快评估所有DFI患者的创面血液灌注状态和对血运重建手术的潜在需求^[7]。

易患足感染的因素包括:创面较深、病程长、复发的或创伤所致的创面;存在与糖尿病相关的免疫紊乱,特别是中性粒细胞功能障碍;伴有慢性肾功能衰竭^[17,19-24]。尽管只有少数研究中进行了相关检查,但有慢性高血糖病史的患者更易患DFI,出现严重的高血糖可能提示快速的进行性或破坏性(坏死性)的感染^[25-26]。

虽然大多数DFI表现得溃疡相对较浅,但微生物可以连续扩散到皮下组织,包括筋膜、肌腱、肌肉、关节和骨骼。足部的解剖结构分为几个独立但相互连通的筋膜室或间隔室,促进了感染向近端传播^[27]。感染引起的炎症反应可能导致间隔室压力超过毛细血管压力,导致受影响的间隔室的缺血性组织坏死,从而发生进行性感染^[28-29]。间隔室内的肌腱有助于感染的近端传播,感染通常从高压区转移到低压区。细菌毒力因子也可能在这些复杂的感染中发挥作用^[30-31]。DFI患者的全身症状(如发烧或发冷)、明显的白细胞增多或严重的代谢紊乱并不常见,但它们的存在表明感染更严重,可能威胁肢体(甚至危及生命)^[4,32-33]。如果不能迅速诊断和正确治疗,DFI往往进展,有时进展迅速^[34]。因此,经验丰富的感染专家(或团队)应在24 h内对患有严重DFI的患者进行评估^[35]。脓性分泌物的积聚,尤其是在组织受压下或与坏死相关的情况下,需要立即(通常在24 h以内)进行手术减压和引流。尽管成功治疗骨髓炎可能需要骨和(或)关节切除术(最好使用保守的方法,如果可能的话,进行有限的切除并避免截肢),但骨髓炎通常表现为软组织感染,需要紧急的抗生素治疗和手术干预。

本文旨在提供关于糖尿病患者足感染诊断和治疗的全面的、基于所有可用科学证据的循证综述的指南,这对临床医生的治疗工作具有实际应用价值。

2 方法论

推荐、评估、发展和评价分级(GRADE)框架用于制定

本指南^[36],围绕着PACO和PICO格式确定关键临床问题,确定患者重要结局,提供证据,评估证据的质量,并最终从证据转向推荐。

IWGDF编辑委员会任命了一个由独立专家(本指南的作者)组成的多学科工作组,以更新之前发布的2019年指南。此外,IDSA委派了3名成员加入该工作组。

本指南中关键的临床问题是通过修订2019年指南的PICO并完善每个组成部分以反映临床相关性而制定的。指南面向参与DFI诊断和管理的临床医生和其他医务人员。患者重要的结果生成后根据其决策的重要性进行分类。由Jeffcoate等定义的评价论文质量的标准也被用作参考指南^[37]。所有成员都对结果进行了投票,一致认为“至关重要”的结果也包括在内。编委会与来自不同地区和IDSA的外部专家协商,审查并批准了最终的P(A)ICO。

然后,工作组成员系统地审查了文献,以解决每一组预先指定的P(A)ICO。支持本指南的两项更新的IWGDF系统综述已经完成并将单独发表,这两篇系统综述符合系统综述的优先报告项目和Meta分析(PRISMA)指南^[38]。更新的系统综述的研究方案可从PROSPERO获得(CRD42022324795,CRD42022324812)^[39-40]。

在仔细权衡和评判总结后,由工作组的两名成员组成一个小组确定具体临床问题推荐的方向、力度和措辞,旨在明确、具体和清晰地说明推荐的内容,针对哪些人以及在什么情况下提出推荐。推荐中明确“支持”或“反对”特定的干预措施或“干预或比较”,每条推荐的强度被评定为“强”或“有条件”。如上所述,根据GRADE审查的关键结果,证据质量被评为“高”“中等”“低”或“非常低”。

工作组在线上会议中广泛讨论了每个问题的评判表汇总和推荐。经过讨论,对每条推荐使用投票程序,将推荐方向划分为“支持”或“反对”特定干预(或“干预或比较”),并将每条推荐的强度划分为“强”或“有条件”。这需要60%的法定人数成员出席讨论并投票才能进行下一步工作,并需要出席者的多数票对每条推荐做出最终决定。投票结果载于指南文件补充资料中的评判表汇总中。

这些推荐的理由由工作组的两名评估员组成的小组根据评判表汇总编写,是对工作组如何得出推荐的方向和力度的系统性描述,并总结了评判表汇总中各项目的研究证据^[36,41]。此外,还可以在这些理由中添加专家意见和与读者沟通有关的干预或推荐。

最后,所有推荐及其理由都被整理成指南草案文稿,由审查过临床问题和结果的国际外部专家和曾患糖尿病相关的足病的患者代表以及IWGDF编辑委员会进行审查。工作组随后对指南草案文稿的所有反馈意见进行整理、审查和讨论,并作相应修订,产生最终指南。

在发表的《国际糖尿病足工作组:指南的制定和方法学(2023)》中,介绍了本指南制定方法的细节^[42]。

3 推荐

DFI(包括 DFO)患者的整体诊断和管理的循序渐进的临床路径见图 1。

3.1 诊断

临床问题: IWGDF/IDSA 的 DFI 分级系统能否预测这种感染的结局?

推荐 1a:临床上根据炎症的局部或全身的症状和体征,诊断糖尿病相关的足部软组织感染。(GRADE 推荐:强;证据质量:低)

推荐 1b:采用 IWGDF/IDSA 分级方案评估任何糖尿病相关的足感染的严重程度。(GRADE 推荐:强;证据质量:低)

理由:临床医生诊治糖尿病合并足溃疡时,应始终评估是否存在感染,如果存在,应对感染的严重程度进行分

级^[43-44]。专家已经提出了许多 DFU 分级方案,但其中许多只包括“感染”是否存在^[9]。先前的前瞻性和回顾性研究已经验证了全部或部分 IWGDF/IDSA 的 DFI 分类分级方案可以作为更大的糖尿病相关的足病分类分级(PE-DIS)的一部分(见表 1)^[15-16]。严重感染的其他分级方案,例如,国家早期预警评分(NEWS)^[45-46]或快速连续器官衰竭评估(qSOFA)^[47],可用于识别或预测脓毒症患者的预后。然而,没有数据支持将 IWGDF/IDSA 感染分级中的全身炎症反应综合征(SIRS)改为 DFI 的任何其他分级。DFU 的两种常用分类分级系统,即创面、缺血和足感染(WIFI 分类分级)以及部位、缺血、神经病变、细菌感染、溃疡面积和溃疡深度(SINBAD 分类分级),它们使用了 IWGDF/IDSA 的感染分级作为其感染部分的分级方法,并且已经用患者的数据进行了验证^[48-49]。

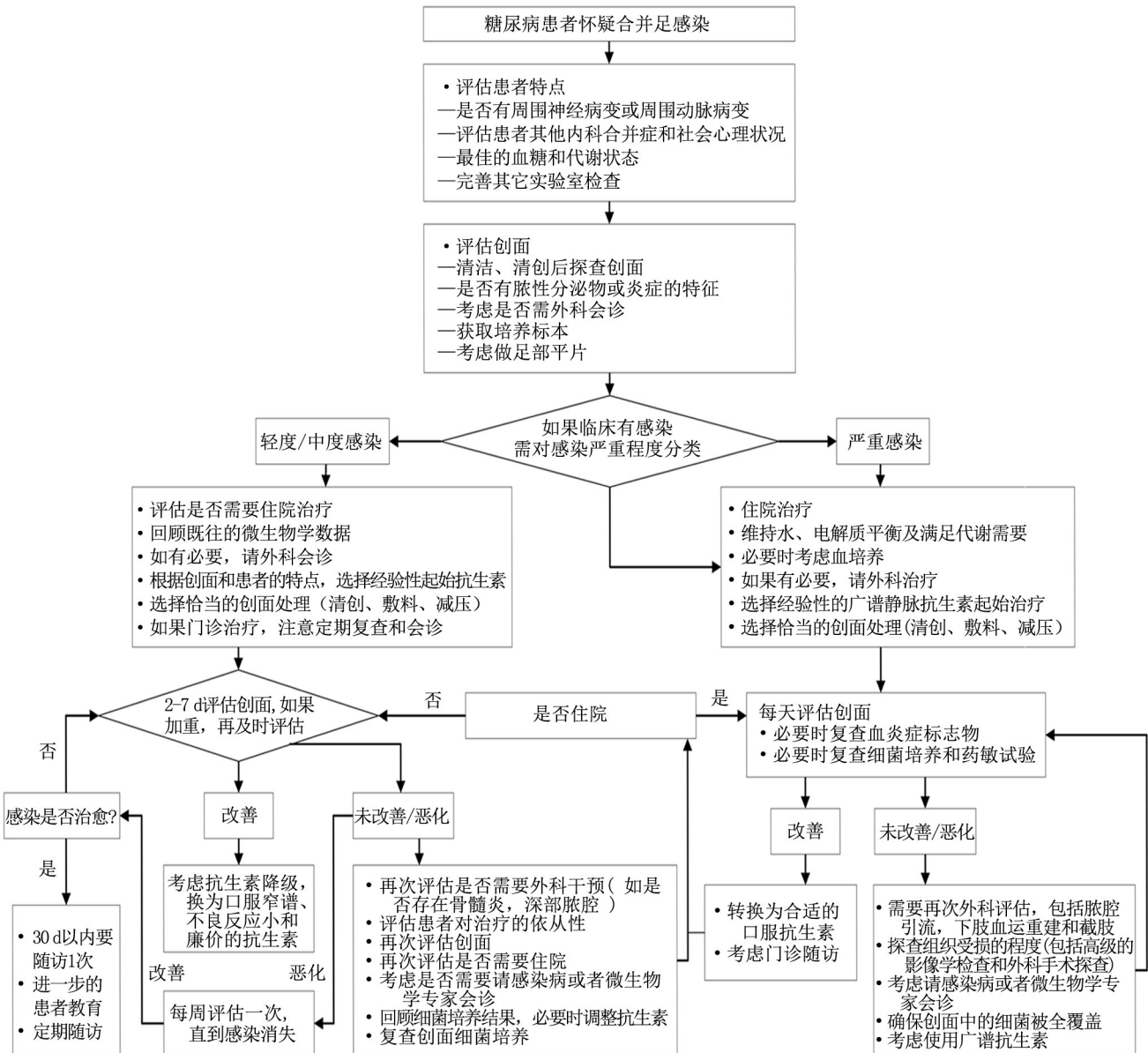


图 1 循序渐进治疗糖尿病相关的足感染的路径

本指南中重要的是,我们根据以下证据定义了 DFI: 足部任何部位的炎症而不仅仅是溃疡,或 SIRS 的出现。由于骨髓炎具有重要的诊断、治疗和预后意义,我们在等级号“3”或“4”后用“(O)”表示骨感染的存在,将其区分开来(见表 1)。我们没有使用“骨炎”(osteitis)这个术语,它只是反映皮质骨的感染,而不涉及髓质。尽管病原体是通过从溃疡到骨皮质的连续传播而不是通过血液途径传播到髓质进入骨骼,但临床上、影像学或组织学很难区分皮质骨感染和髓质骨感染。此外,我们认为这两个实体不需要单独的治疗干预。因此,我们决定将“骨髓炎”一词用于这两种疾病。

在我们对糖尿病患者足感染诊断的系统综述^[50]中,确定了新的具有高偏倚风险的研究^[51-55]。其主要问题涉及是否应该通过合并中度和重度感染类别并根据软组织感染或骨髓炎的风险类别来考虑修改当前的 IDSA/IWGDF 感染分级。证据质量的不足使得我们不能将坏死性筋膜炎或 SIRS 的实验室风险指标视为预测下肢截肢、病死率或其他临床结果的可靠工具^[53-54]。在缺乏其他验证研究的情况下,以及由于中等程度的偏倚风险,我们选择不改变 IDSA/IWGDF 的感染分级,见表 1。

考虑到延误诊断可能带来的负面后果,确定糖尿病患者的足感染至关重要。此外,区分感染和未感染的创面可能有助于避免在没有感染的情况下不必要地使用抗生素。尽管其证据质量低,但考虑到 IWGDF/IDSA 感染分级的使用可能对 DFI 患者的抗生素使用和临床结果产生重大影响,我们给予强烈推荐。

推荐 2: 根据 IWGDF/IDSA 分级,所有重度足感染或患有重要相关疾病的中度足感染的糖尿病患者应住院治疗。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:关于 DFI 患者是否需要住院,IWGDF/IDSA 感染的分级为这一决定提供了信息^[4]。住院是一项昂贵且有限的资源,可能会给患者带来重大不便和潜在的医院相关风险。许多 DFI 患者不需要住院治疗,但有些应该住院治疗。应该考虑让所有重度足感染以及有关键的相关并发症、特别是合并 PAD 的中度感染的患者住院治疗,以确保及时有效的治疗(见表 2),因为这些患者不良结局的风险更高,尤其是截肢或死亡^[4,17-19]。值得注意的是,存在骨髓炎不一定需要住院治疗,因为许多这类患者临床状况稳定,可以口服抗生素治疗。对于那些需要静脉注射抗生素治疗、有大量相关软组织感染、需要特殊诊断测试或紧急手术治疗的,住院治疗可能更合适(至少在初期)。幸运的是,几乎所有轻度感染的患者以及许多中度感染但没有任何关键的相关疾病的患者,可以在门诊接受治疗。在一些国家,家庭非肠道抗生素的可用性是影响住院需求的另一个依赖性因素。大多数已发表的 DFI 研究都招募住院患者,但在过去 20 年里,一些作者报告了门诊治疗的

表 1 糖尿病患者足感染的表现和严重程度的分级系统^a

感染的 IWGDF/IDSA 临床分级和定义	IWGDF/IDSA 分级
无全身或局部症状或感染迹象	1(无感染)
感染:至少存在以下两种临床表现: · 局部肿胀或硬结 · 红斑>溃疡周边 0.5 cm,但<2 cm ^b · 局部压痛或疼痛 · 局部发热 · 脓性分泌物 并且,没有其他引起皮肤炎症反应的原因 (例如创伤、痛风、急性夏科神经性关节炎、骨折、血栓形成或静脉淤滞)	2(轻度)
没有全身炎症反应的感染并且包括(以下两种或任一种情况): · 红斑从创面边缘延伸≥2 cm ^b · 比皮肤和皮下组织更深的组织感染(如肌腱、肌肉、关节和骨骼) 骨感染(骨髓炎) ^c	3(中度)
任何足感染并伴有全身性表现[全身炎症反应综合征(SIRS)],表现≥以下中的 2 种: · 体温>38 °C 或<36 °C · 心率>90 次/min · 呼吸频率>20 次/min,或二氧化碳分压<4.3 kPa(32 mmHg, 1 kPa=7.5 mmHg) · 白细胞计数>12×10 ⁹ /L(12 000/mm ³),或<4×10 ⁹ /L(4 000/mm ³),或未成熟(杆状核)形式>10% 骨感染(骨髓炎) ^c	4(重度) 加“(O)” 加“(O)”

注:临床上足部缺血使得糖尿病足感染的诊断和治疗更为困难。a:感染指的是足的任何部位,而不仅仅是创面或溃疡;b:从创面边缘向任何方向进展;c:如果骨髓炎得到证实,但没有≥2个局部或全身炎症体征和(或)症状,则将足感染定为 3 级(O),如果≥2个 SIRS 表现,为 4 级,见正文。

良好结果^[52-54]。因此,正确评估感染的严重程度至关重要,因为从仅需口服抗生素治疗到病情复杂到需手术联合肠外广谱抗生素治疗患者的管理明显不同。鉴于证据质量较低、研究之间不一致以及各国患者特征和医疗保险政策的差异将影响住院决定,我们提出了有条件的推荐。

推荐 3: 对于怀疑有足溃疡感染,而临床诊断不确定或不能解释的糖尿病患者,进行炎性血清生物标志物的检测,如 C 反应蛋白、红细胞沉降率或降钙素原。(最佳实践声明)

理由:炎症生物标志物如血白细胞计数、ESR、CRP 和 PCT 的检测广泛可用,易于获得,除 PCT 外,大多数都相对便宜。一些研究调查了其他炎症标志物在 DFI 诊断或随访中的作用,但这些研究的样本量小且质量低^[11]。大多数可采用的研究通过将炎症标志物与 IDSA/IWGDF

表 2 更严重 DFI 的提示和需要住院的指征^[4, 17-19]

A. 更严重 DFI 的提示	
溃疡的特征	
溃疡	穿透皮下组织(如筋膜、肌腱、肌肉、关节或骨骼)
蜂窝织炎	广泛(>2 cm), 远离溃疡, 或迅速进展(包括淋巴管炎)
局部症状和体征	严重的炎症或硬结、捻发音、大疱、颜色改变、坏死或坏疽、瘀斑或瘀点, 以及新发生感觉缺失或局部疼痛
全身表现	
起病	急性发作和(或)恶化或进展迅速
系统性	全身性发热、发冷、低血压、意识模糊和血容量不足
实验室检查	白细胞增多、CRP 升高或红细胞沉降率升高、严重或恶化的高血糖, 酸中毒, 新发或恶化的氮质血症和电解质异常
并发症特点	存在特别的异物(意外或手术植入)、穿刺造成的创面、深部脓肿、动脉或静脉功能不全、淋巴水肿、免疫抑制性疾病或治疗、急性肾损伤
治疗失败	经过明显合适的抗生素和支持性治疗后病情仍进展
B. 考虑住院的因素	
提示更严重的 DFI	
重度感染(见上文所述更严重的 DFI)	
代谢或血流动力学不稳定	
需要静脉注射治疗(不适用于门诊)	
所需的诊断检查不能在门诊完成	
严重的足部缺血	
需要外科手术(超过小手术)	
门诊管理失败	
需要更复杂的换药, 超过了患者本人及其照护者的能力	
需要持续的密切的观察	

感染标准的结果进行比较来评估其价值^[4, 55]。遗憾的是, 现有研究中的患者的感染严重程度并不总是明确的, 这可能是研究结果出现差异的原因。此外, 许多研究没有具体说明入选患者最近是否接受了抗生素治疗, 这就会影响对结果的判断。特别值得注意的是, 白细胞水平被用作将感染分类为重度(4级)的 IDSA/IWGDF 判断标准之一。现有的研究发现白细胞与感染严重程度几乎没有相关性^[59-64], 大约一半被诊断为 DFI 的患者的白细胞正常^[63-64]。在大多数研究中, 与未感染的 DFU 患者相比, 感染 DFU 患者的 ESR 值更高^[59-60]。但 ESR 值可能受到各种合并症(如贫血和氮质血症)的影响, 并且在急性感染中可能不会升高, 因为这种炎症生物标志物的反应相对较慢。ESR 高度升高(≥ 70 mm/h)诊断 DFO 的敏感性、特异性和曲线下面积(AUC)分别为 81%、80%和 0.84^[65]。

与 ESR 相比, CRP 水平往往随着感染的发生而上升得更快, 随着感染的控制而下降得更快。一直以来人们发现, 感染的 DFU 患者的血清 CRP 值显著高于无感染的 DFU 患者, 无感染 DFU 患者的 CRP 值也显著高于无足溃疡的患者, 并且 CRP 值随着感染的严重程度而显著升高^[65-66]。与白细胞和 ESR 相比, CRP 对 2 级(轻度感染) DFU 显示出更高的诊断准确性^[66]。对血清 PCT 水平的研究发现, 感染的 DFU 患者的 PCT 水平显著高于未感染的 DFU 患者, 但这些值与感染严重程度之间几乎没有相关性^[55-57, 60-61]。研究中所使用的高度可变的切点值使得这些炎症标志物的研究结果很难解释。由于其特异性和敏感性有限, 当用作唯一的诊断工具时, 不超过 0.85, 因此当临床评估后不确定性持续存在时, 应使用炎症生物标志物。我们就 ESR、CRP 或 PCT 的使用推荐采用了最佳实践声明, 原因是其用于 DFI 的诊断具有过度或不足的潜在危害, 基于研究的证据质量低, 结果不一致, 切点值不一致。

推荐 4: 我们建议不使用足部温度(无论测量结果如何)或定量微生物分析用以诊断糖尿病相关的足部软组织感染。(GRADE 推荐: 有条件; 证据质量: 低)

理由: 虽然各种影像检查被广泛用于诊断骨组织感染(见后文), 但很少有数据表明它们对软组织感染的诊断有用。为评估 DFI 而研究的其他诊断学检查, 包括足部拍片和红外热像仪, 使用这些仪器进行的几项研究已经检验了它们在预测足溃疡发生方面的价值。总的来说, 在医院内看到的 DFU 患者中, 使用红外热像仪或数字热像仪似乎无法对诊断感染或预测临床结局提供实质性帮助^[67-70]。虽然红外成像可能不会对人体造成伤害, 但其使用因可用性很低而受到限制。

一些人主张将培养物中是否存在大量细菌(通常定义为每克组织 $\geq 10^5$ 个菌落形成单位)作为区分 DFU 感染和未感染的基础^[71-72]。然而, 没有令人信服的数据(来自使用传统培养或分子学方法的研究)支持这一概念^[73]。在已发表的研究中, 使用了微生物分析作为参考检查来评估诊断 DFI 的临床征象的有效性, 但所用的感染定义在不同作者之间各不相同, 甚至在同一团队进行的研究之间也各不相同。在一些微生物分析的研究中包括了在创面取样时已经接受抗生素治疗的患者(这可能会抑制细菌生长并导致其计数减少), 其他研究者则未能提供有关这一重要的容易混淆问题的信息。另外, 有时被称为“创面生物负载”的测量方法耗时且相对昂贵。目前大多数临床医生在日常管理患者时都无法使用经典的定量培养和分子定量技术。我们反对推荐这些诊断方法是基于这些耗时和耗资源的技术数据有限, 这些技术通常不可用, 并可能导致 IDFU 的过度诊断和不必要的治疗。该推荐是有条件的, 因为证据质量很低。

临床问题: 对于患有 DFI 的患者, 哪种测试最能识别

病原体,并有助于更有针对性地使用抗生素?

推荐 5:对于疑似足部软组织感染的糖尿病患者,考虑细菌培养,最好通过无菌收集的创面组织标本(通过刮除或活检)确定致病微生物。**GRADE 推荐:有条件;证据质量:中等)**

理由:在绝大多数情况下,从 DFI 组织中获得的用于培养的样本(在清洁和清创术后获取并尽量避免污染)提供了关于病原体及其抗生素敏感性的有用信息,从而有助于选用抗生素治疗。如果患者最近没有接受过抗生素治疗,并且没有其他异常情况或抗生素耐药病原体的风险因素(例如,特定的暴露或以前的培养结果),则选择不进行细菌培养的经验性治疗可能是合理的。在其他情况下,尽管表面拭子取样更容易进行,但我们在两项系统综述^[70-71](有低质量证据)、一项小型前瞻性研究^[72]和一项精心设计的前瞻性研究^[73]的基础上,建议清创后从溃疡基底部采集软组织样本进行细菌培养。组织样本的细菌培养结果的敏感性和特异性高于表浅的拭子取样。采集组织样本可能需要采集者进行更多的训练,并会给患者带来轻微的不适或出血风险,但我们认为其益处显然大于这些很小的伤害风险。由于缺乏确定溃疡感染的明确标准,使用哪种标本的证据质量不高。

重复细菌培养可能对抗生素治疗效果不好的患者有用,但这可能会导致分离出抗生素耐药性菌株,这些菌株可能是污染的,而不是致病菌。非常重要的一点是,培养结果的准确性取决于临床和微生物学工作人员在整个样本从取样、传送样品到检验整个过程中提供的信息的质量。临床医生应提供与患者及其标本采集等相关的关键临床细节,临床微生物学检测应提供足够全面和清晰的生物体分离及其敏感性特征的报告。当医务人员面对低收入患者,医疗资源有限、无法随时获得细菌培养结果或后续管理时,对 DFI 的取材组织进行革兰氏细菌染色涂片可能是一种相对简单且廉价的方法,可以直观显示可能的致病菌的类别,有助于指导经验性治疗^[78]。该建议是有条件的,有一定的证据确定性,基于不同质量的临床研究,包括一项大型前瞻性研究。

推荐 6:使用传统的微生物学技术而不是分子学技术,从糖尿病相关的足感染患者的软组织或骨组织中取标本,作为一线的鉴定病原菌方法。**(GRADE 推荐:强;证据质量:中等)**

理由:分子微生物学技术已经证明,大多数 DFI 菌群比传统细菌培养方法所揭示的更为多样和丰富^[79-83]。我们的系统综述确定了最近的 4 项单中心前瞻性研究,这些研究将不同的非培养(分子微生物学)方法的结果与传统细菌培养的结果进行了比较^[50,84-87]。这些研究解决皮肤和软组织感染(SSTI)以及足部骨髓炎的问题。他们一致发现,除了厌氧菌外,分子微生物学技术和传统细菌培养

方法在鉴定最具临床相关性的病原体方面的一致性超过 70%,非培养技术更频繁地鉴定出了厌氧菌^[83]。研究还证实,非培养技术,特别是宏基因组下一代测序(mNGS),从包括骨组织在内的组织样本中识别出了比传统细菌培养更多的细菌^[84-87]。目前,mNGS 技术的使用尚不会缩短病原体识别的时间,但随着新技术的开展,这种情况可能会改变。这些技术可能有助于选择经验性抗生素治疗,并降低不适当治疗(即抗生素未能覆盖所涉及的细菌,包括多重耐药细菌)的风险。另一方面,由于分子微生物学技术目前无法区分死菌还是活菌,人们担心这类方法在临床上的应用可能会导致不合理地使用广谱抗生素。针对 SSTI 或 DFO 的分子微生物学研究中包括的受试者相对较少,具有较高的偏倚风险,并且没有提供有关研究结果对临床管理指导价值的信息。具体而言,我们不知道通过分子生物学方法鉴定出的许多菌属中的哪一种有助于判定感染的临床状态或需要靶向的抗生素治疗。总的来说,我们承认分子微生物学技术在认识 DFI 的病理生理学方面的重要作用,这些技术在未来的临床实践中有很好的应用前景。然而,我们不建议在日常的临床实践中使用它们,因为阳性结果的意义尚不明确,对抗生素治疗没有明显影响,且成本高,可用性有限,这是基于前瞻性研究证据的适度确定性、较高的偏倚风险、相对较高的成本以及缺乏这些技术将在多大程度上影响临床管理的信息。因此,目前,临床医生应该继续对标本进行常规培养,以确定致病微生物的信息及其抗生素敏感性。

临床问题:对于疑似足部骨组织或关节感染的糖尿病患者,在诊断糖尿病相关骨髓炎(包括残余或术后骨髓炎)时,哪些测试与骨活检结果的相关性最好?

推荐 7:对于糖尿病患者,可以考虑联合使用探针探及骨测试、X 线片、红细胞沉降率、C 反应蛋白或降钙素原作为诊断足部骨髓炎的初步检查。**(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)**

理由:糖尿病患者足部骨髓炎的诊断可能很困难,部分原因是缺乏被普遍接受的定义或标准,还有部分原因与常用的诊断检查结果之间的一致性低有关^[88]。骨髓炎可以发生于任何足溃疡,尤其是溃疡发病已经数周,或大的、深的、位于骨质突起部位、可见到骨质的、伴有红斑、肿胀(“香肠样”)的足趾的溃疡^[89]。

诊断足部骨感染至关重要,因为它的存在大大增加了小截肢和大截肢的风险。对怀疑有骨组织感染的糖尿病相关的足部创面的检查通常包括体格检查和常规 X 线片,一些血液生物标志物可能有用。下面将讨论这些问题。DFO 的准确诊断对于启动适当的治疗以及避免对没有 DFO 患者进行不合理的长期抗生素治疗和手术至关重要。

①探针探及骨(PTB)测试:在足部的临床检查中,PTB 测试是最有用的,但在具体操作中,临床医生的技术和经

验、溃疡的位置及其病因可能会影响测试的可靠性^[90-91]。对 PTB 测试的系统综述发现,其检测 DFO 的灵敏度为 0.87,特异度为 0.83^[92]。总体而言,在诊断 DFO 时,如果 PTB 测试在高危患者中呈阳性,则提示可以诊断;如果在低风险患者中呈阴性,则有助于排除 DFO 诊断。该程序易于学习和执行,只需要一个无菌的钝金属探针(轻轻插入伤口,感觉坚硬、粗糙的结构可确定结果阳性),价格低廉,基本上无害,但观察者之间的一致性只是中等^[93]。值得注意的是,如果临床医生不擅长该检测,则不应该依赖这一结果,因为操作有误可能导致不正确的结果。

②普通 X 线:任何可能有骨组织感染的患者都应该首先进行足部 X 线检查。根据一位经验丰富的临床医生的解释,骨组织感染的特征性发现(见表 3)高度提示骨髓炎,但类似的异常也可能由夏科(Charcot)骨关节病和其他疾病引起。由于普通 X 线检查相对便宜、可广泛使用且危害最小,我们建议将其作为 DFI 常规评估内容的一部分。这种影像学检查提供了有用的信息,特别是关于潜在骨关节组织的状态、深层组织中气体的存在以及任何不透射线的异物的存在。此外,如果患者出现其他足部问题,图像可以用作病情的动态比较和参考。由于普通 X 线检查对急性骨髓炎不敏感,当摄片结果正常但高度怀疑有骨髓炎时,在 2~3 周内重复检查通常是有用的^[94]。一项对 DFO 患者的回顾性研究发现,在调整混杂因素、炎症生物标志物等因素时,X 线检查实际上比 MRI 更实用,这一结果已被组织学证实^[95]。但当出现非感染性变化(尤其是与神经性骨关节病相关的变化)时,X 线检查的解读可能很困难(即使对于有经验的解读者来说也是如此),最终可能需要先进的影像学技术甚至骨组织培养来确认或排除足部骨髓炎。

表 3 DFO 的 X 线平片特征

X 线平片特征
· X 线平片上的特征 ^a 或系列新的不断发展的特征 ^b ,包括: -骨皮质缺失,伴有骨融合或脱钙化 -局部骨小梁模式或骨髓射线透过性丧失(去矿物质化) -骨膜反应或局部隆起
· 骨硬化,有或无侵蚀
· 皮下脂肪中的异常软组织密度或气体密度,从皮肤向下方骨组织延伸,表明存在深度溃疡或窦道
· 存在死骨:与正常骨组织分离的具有放射密集外观的坏死骨组织
· 存在包壳:在先前存在的骨骼外部形成的一层新的骨骼生长层,由骨膜剥离产生
· 排泄道的存在:排泄道或皮质的开口,螯合物或肉芽组织可能通过该开口排出

注:a:与患有较大骨组织骨髓炎的年轻患者相比,DFO 患者的一些特征(例如死骨、包壳和排泄道)出现的频率较低;b:通常间隔几周。

③血清生物标志物:2019 年发表的一项系统研究中发现,ESR ≥ 70 mm/h 的灵敏度、特异性和 AUC 分别为 0.81、0.8 和 0.84,而 PCT 的价值由于数据不足而无法评估^[65]。2022 年发表的一项最新系统综述和 Meta 分析发现,与 ESR、白细胞和 CRP 相比,PCT 具有最高的诊断测试准确性,其敏感性、特异性和 AUC 分别为 0.85、0.67 和 0.844,临界值为 0.33 ng/mL^[66]。

鉴于不同操作检查之间缺乏一致性,仅使用 ESR、CRP 和 PCT 作为检测软组织 DFI 患者 DFO 的生物标志物是不合适的,但将其与其他诊断测试结合使用可能是有用的^[50,96]。最近两项具有高偏倚风险的大型回顾性单中心研究使用骨组织样本培养和(或)组织学结果作为参考标准,发现,ESR > 60 mm/h 同时 CRP ≥ 80 mg/L 对 DFO 的诊断具有较高的阳性预测值,但有适度的阴性预测值。另一项研究发现,ESR 升高(> 43 mm/h)和 PTB 检测呈阳性的组合与骨培养和(或)组织学结果阳性具有高度相关性^[97-98]。总体而言,无论是 X 线片、炎症生物标志物(ESR、CRP 和 PCT)还是 PTB 检测,都不能单独可靠地确切排除 DFO 的诊断。当经临床评估和足部 X 线检查后仍然怀疑诊断时,我们建议检测 ESR、CRP 或 PCT。但这一推荐是有条件的,因为基于低质量的证据和诊断准确性结果的数据不一致,有诊断骨组织感染过度或不足的风险。

推荐 8:尽管有临床、普通 X 线片和实验室检查结果,但诊断糖尿病相关的足部骨髓炎仍有疑问时,需要进行磁共振成像检查。(GRADE 推荐:强;证据质量:中等)

推荐 9:考虑使用正电子发射断层扫描(PET)、白细胞标记的骨扫描或单光子发射计算机断层扫描(SPECT)作为磁共振成像的替代方法来诊断糖尿病相关的足部骨髓炎。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:根据患者的病情,许多患者不需要高级影像学检查来诊断骨髓炎。在需要时,MRI 已成为诊断 DFO 最常用的先进影像学技术,其成本适中(约为普通 X 线检查的 10 倍),在高收入国家广泛可用。除了被用作一种非常敏感的诊断工具外,MRI 还可以很好地描述软组织以及骨骼和关节的解剖结构,这有助于在术前检测任何化脓性聚集或骨骼受累的程度。在先进的影像学技术中,MRI 是研究最多的,与其他一些先进影像学技术相比,它的成本更低,可以评估足部软组织和骨骼感染的存在和程度^[99-100]。值得注意的是,非感染性病变(如创伤、先前的足部手术或 Charcot 神经性关节炎)引起的反应性骨髓水肿的存在降低了其特异性和阳性预测值^[101-102]。在选定的可能患有神经性骨关节病的患者中,MR 血管造影、动态对比增强 MRI 或神经造影可以更好地区分 Charcot 关节病和骨髓炎^[103-106]。经过肌肉骨骼专业的放射科医生两次读取结果,可以提高 MRI 检查结果的准确性^[107]。另一个可能提高 MRI 诊断 DFO 灵敏度的发现是检测到感兴趣骨髓区域

(ROI)的比例增加或在 T2 的 ROI 关节液增多或短 Tau 反转恢复(STIR)序列^[108]。一项系统综述和 Meta 分析比较了影像学检查(X 线平片、骨扫描、MRI、SPECT 和 PET)诊断 DFO 的准确性,结果显示,¹⁸F-氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET 和^{99m}Tc-六甲基丙胺肟(HMPAO)标记的白细胞骨扫描具有最高的特异性(两者均为 0.92)^[109]。对于 MRI 禁忌症患者,临床医生可以选择其他影像学技术[例如 FDG-PET/CT、HMPAO 标记的白细胞骨扫描或^{99m}Tc 标记的泛素(UBI)SPECT/CT]^[109-114]。

与核(如白细胞)成像相比,PET,特别是 PET 与 CT 扫描相结合,提供了高空间分辨率、精确的解剖定位,可能对慢性感染有更高的灵敏度、更容易的性能、可更快获取结果和低辐射暴露。总的来说,现有的研究比较了 MRI 和核成像技术对疑似 DFO 患者的诊断准确性,结果相互矛盾^[106-109]。MRI 和 FDG-PET/CT 与其他解剖和功能成像方法相比有几个优点,包括采集时间短、分辨率高、辐射剂量低和耐受性好^[112]。这些先进影像学技术的可用性和成本可能因地理位置不同而不同,但在诊断仍有疑问以及获得骨活检的选择有限的情况下可能有用。

对于 DFO 中高级影像学技术的诊断准确性,由于纳入研究结果的严重不一致、不精确和间接性,证据的总体确定性是中等的。尽管证据的确定性适中,但强烈建议在 DFO 诊断中使用 MRI,原因是其结果准确性很高,尤其是关于软组织、骨骼和关节结构的信息。尽管证据的确定性是适度的,但对于在 DFO 中使用 SPECT/CT 和 PET/CT,还是提出了有条件而非强烈的推荐,因为这种模式缺乏可及性和可行性,并且实施这种技术需要大量的资源和专业知识。

推荐 10:对于治疗前或治疗后怀疑患有足部骨髓炎的糖尿病患者,考虑在术中或经皮穿刺骨组织(而非软组织)获得骨组织样本进行培养。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:中等)

理由:获取骨组织标本进行细菌培养来诊断骨髓炎是诊断感染的公认标准,也是确定病原体的唯一明确方法。然而,大多数怀疑有 DFO 的患者通常不进行骨活检,原因是缺乏经过充分培训的专业人员进行操作和(或)担心可能的不良影响,特别是骨折或诱发骨感染^[115]。已发表的研究一致报道,骨组织培养和非骨组织培养结果的相关性较低,大多数<50%,金黄色葡萄球菌的两种培养的结果相关性最高^[11-118]。这一结果具有潜在的重要性,因为对骨组织感染病原体的错误识别可能会增加治疗失败的风险,尽管只有一项已发表的研究曾报道过^[119]。有一项多中心、前瞻性、随机研究[BonE-BiOPsy(BeBoP)试验]正在进行,目的就是确定 DFO 的治疗结果是否因所选择诊断策略的不同(即骨培养与创面培养)而不同^[120]。

为了提供对真实病原体的最准确的评估并避免皮肤菌群对骨组织样本的污染,以无菌的方式收集骨组织样本

(即通过完整和未感染的皮肤经皮或术中收集骨组织样本)很重要^[116]。对疑似 DFO 的 46 对患者经创面或经皮骨组织活检的前瞻性的直接比较发现,结果的一致性仅为 42%^[121]。为了避免假阴性培养结果,一些专家建议接受抗生素治疗的患者推迟骨活检,直到停止抗生素治疗至少几天,理想情况下至少 2 周。这仍然是一个有争议的问题,活检前无任何抗生素治疗的最佳持续时间尚不清楚。在最近的研究中,既往抗生素治疗史与骨培养结果呈假阴性的可能性增加有关^[123-124]。已发表的研究表明,经皮和术中取骨组织活检都是安全的。经皮骨组织活检通常不痛苦(因为大多数受影响的患者都有感觉神经病变,也可以使用局部麻醉剂),并发症很少^[117-118]。获取骨组织样本通常需要外科医生或放射科医生的帮助,最近的研究表明,任何训练有素的医技人员都可以在床边安全地进行这一操作^[124-125]。当手术和(或)影像学设施不可行或不可用时,床边经皮活检可以更容易地获得骨组织进行培养。值得注意的是,如果从深层感染软组织中无菌收集的标本只生长出一种致病菌,尤其是金黄色葡萄球菌,则可能不需要进行骨组织活检^[11]。骨组织培养有确定病原体的优势,但如果患者正在接受抗生素治疗,病理组织学检查可能更敏感,如果标本受到污染,则病理组织学检查可能会更有特异性。

几项研究表明,在接受骨切除术的患者中,外科医生可以获得 1/3~2/3 的临床上似乎未感染的保留的骨样本(也称为“边缘骨”“远端骨”或“近端骨”),这些样本会有残余感染的培养或病理学证据^[126-130]。这些阳性的残余骨培养结果可能为假阳性,因为在两项研究中发现同一标本的病理组织学检查结果的阳性率相当低^[129-130]。值得注意的是,培养物也可能是假阴性的,尤其是在使用抗生素治疗的患者中,或者当样本没有被适当地送到微生物实验室并由其处理时。病理学家对通过组织病理学诊断骨髓炎的评分一致性较低^[131],并且组织病理学和足骨组织标本细菌培养之间的一致性较弱^[128],这些都是有争议的问题^[132]。最近的两项研究强调了这个问题,但这些研究提供了相互矛盾的结果^[133-134]。

由于没有可用的数据表明骨活检结果对接受 DFO 治疗的患者的结局有明显的益处,并且获得骨活检的设施并不总是可用的,因此我们将对怀疑有 DFO 的患者进行骨组织活检的推荐评为“有条件”。根据几项回顾性研究结果,与无骨组织培养相比,骨组织培养的诊断准确性和这些研究中确定的手术安全性的结果一致,证据质量为中等。

3.2 治疗

临床问题:在足部软组织感染的糖尿病患者中,考虑到感染的消退和复发以及抗生素耐药性的获得,应选择哪种特定的抗生素方案(特效药、给药途径、治疗持续时间)?

推荐 11:对于临床上没有感染的足溃疡,不要全身或

局部使用抗生素用以降低感染的风险或促进溃疡愈合。(最佳实践声明)

推荐 12a:使用任何在已发表的随机对照试验中证明有效的全身抗生素方案,以标准(常规)剂量治疗糖尿病和足部软组织感染患者。(GRADE 推荐:强;证据质量:高)

推荐 12b:对糖尿病伴足皮肤或软组织感染的患者进行为期 1~2 周的抗生素治疗。(GRADE 推荐:强;证据质量:高)

推荐 12c:如果感染正在改善,但范围广泛、消退速度慢于预期,或者患有严重的周围动脉病变,则考虑继续抗生素治疗,可长达 3~4 周。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 12d:如果在经过 4 周充分适当的治疗后,感染的证据仍未解决,则重新评估患者,并考虑是否需要进一步的诊断研究或替代治疗。(GRADE 推荐:强;证据质量:低)

推荐 13:根据以下因素选择治疗糖尿病相关的足感染的抗生素:可能或已证实的致病病原体及其抗生素敏感性;感染的临床严重程度;已发表的该种药物对糖尿病相关的足感染有效性的证据;不良事件的风险,包括共生菌群的附带损害;药物相互作用的可能性;药物的可及性和其花费。(最佳实践声明)

推荐 14:对于最近未接受抗生素治疗的、居住在温带地区的患有轻度糖尿病相关的足感染的患者,抗生素的选择仅针对需氧革兰氏阳性细菌(β -溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌,包括耐甲氧西林菌株,如果有指征)。(最佳实践声明)

推荐 15:在温带气候下,不要根据经验对糖尿病相关的足感染患者用针对铜绿假单胞菌的抗生素治疗。但对于前几周内从病变部位的培养物中分离出铜绿假单胞菌、居住在热带或亚热带的中度或重度感染患者则应经验性地针对铜绿假单胞菌治疗。(最佳实践声明)

理由:在我们的系统综述中,我们的数据无法确定支持以下概念:为临床上未感染的溃疡患者开具抗生素治疗处方可以加速溃疡愈合或降低临床上明显感染的风险^[135]。这种开放性创面的病原体培养通常会发现微生物,包括一些常被认为是病原体的细菌,这并不意味着创面被感染。由于临床上约有一半的 DFU 未被感染,因此为这些 DFU 患者开抗生素治疗处方可能会导致患者大量暴露于潜在的不必要且往往有害的治疗中^[136]。我们坚信,对于临床上未感染的溃疡患者,抗生素治疗的潜在危害(对患者、医疗保健系统和整个社会的危害,如抗生素治疗的不良影响、给患者带来的不便、药物成本问题以及导致抗生素耐药性的可能性)超过了任何理论上(但未经证实)的益处。

根据许多研究中对 DFU 患者的各种口服或非肠道抗

生素制剂治疗结果的比较(受到方法学缺陷的很大限制),通过任何一种途径适当选择大多数类别抗生素中的任何制剂治疗绝大多数患者都是有效的^[137-143]。抗生素方案的选择应基于:

- 可能或已证实存在病原体及其对抗生素的敏感性;
- 抗生素的可用性;
- 已公布的 DFI 药物疗效证据;
- 感染的临床严重程度;
- 治疗团队的经验和当地的细菌耐药情况;
- 患者相关因素,包括药物过敏史、近期住院情况和合并症,如肾功能受损或肾透析;
- 不良事件或潜在药物相互作用的可能性;
- 共生菌群附带损害的风险;
- 成本(参考表 4 中我们对抗生素治疗的建议)。

通过适当选择抗生素治疗(结合任何必要的手术、适当的代谢控制和创面处理),大多数 DFI 都可以得到成功治疗,与治疗相关的伤害很有限^[142-144]。在轻度感染的情况下,最可能的病原体是革兰氏阳性细菌(β -溶血性链球菌和金黄色葡萄球菌)^[11]。对于这些轻度感染,如果培养结果显示有耐药菌或非革兰氏阳性球菌,有时需要调整抗生素治疗。如果感染没有控制,也应该调整治疗药物,以针对从标本中培养出的细菌。对中度或重度 DFI 进行经验性抗生素治疗的建议见表 4。假单胞菌在北美和欧洲的研究中不太常见,但在热带和亚热带气候的研究中更为普遍^[138]。鉴于 DFI 的复杂性和通常有多种细菌存在,明确的治疗尤其应该基于抗生素管理原则:如果可能,通过手术控制感染源;在适当的时候,最好从经验性抗生素治疗开始,其治疗范围最窄、持续时间最短、不良反应最少、最安全、最便宜;根据情况改用针对培养出的病原体的靶向性(优选口服)抗生素治疗^[139]。

由于对在创面样本中发现的一些细菌(如棒状杆菌属或凝固酶阴性葡萄球菌)的致病作用与定植作用存在争议,因此送往实验室的样本质量至关重要,其目的是避免样本中存在定植的细菌,从而减少不合理地应用广谱抗生素的风险。临床医生应考虑咨询感染病和(或)微生物学专家,了解难治性病例的抗生素治疗方法,例如由不常见或强耐药性病原体引起的感染。

除两项研究外,没有其他研究发现任何类别抗生素在治疗 DFI 方面具有特别的优势,其中一项研究发现替加环素的治疗效果明显差于厄他培南^[140],另一项研究则发现厄他培南比哌拉西林他唑巴坦的临床治愈率低^[141]。

最近的两项回顾性研究^[142-143]和一项随机对照试验研究的系统综述^[144]都证实了我们之前的建议,即没有证据支持推荐任何特定的抗生素来提高疗效和最终更好地治愈感染。在一个多重耐药病原菌高发的国家,碳青霉烯类药物的使用被确定为需要大截肢的独立预测因素,而万

表 4 基于临床表现和微生物学数据的经验性抗生素治疗(根据 Lipsky 等^[11])

感染严重程度	其他因素 ^a	常见致病菌 ^b	经验性的治疗方案 ^c
轻度	非复杂的临床表现	GPC	半合成抗青霉素酶的青霉素(氯唑西林);第1代头孢菌素
	β -内酰胺过敏或不耐受	GPC	克林达霉素;氟喹诺酮类(左旋莫西沙星);甲氧苄啶磺胺甲恶唑;强力霉素
	最近用过抗生素	GPC+GNR	β -内酰胺- β 内酰胺酶抑制剂(阿莫西林克拉维酸,氨苄西林舒巴坦),氟喹诺酮类(左莫西沙星);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,克林达霉素,多西环素,氟喹诺酮类
中度或严重 ^d	非复杂的临床特征	GPC 和(或) GNR	β -内酰胺- β 内酰胺酶抑制剂1(阿莫西林克拉维酸,氨苄西林舒巴坦);第2、3代头孢菌素(头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松)
	最近用过抗生素	GPC 和(或) GNR	β -内酰胺- β 内酰胺酶抑制剂2(替卡西林克拉维酸、哌拉西林他唑巴坦);第2、3代头孢菌素(头孢呋辛、头孢噻肟、头孢曲松);第1组碳青霉烯类(厄他培南);取决于先前的治疗;寻求建议)
	浸渍的溃疡或温暖的气候	GNR, 包括铜绿假单胞菌	β -内酰胺- β 内酰胺酶抑制剂2(替卡西林克拉维酸、哌拉西林他唑巴坦);抗青霉素酶的半合成青霉素(氯唑西林)+头孢他啶或环丙沙星;第2组碳青霉烯(美罗培南、亚胺培南)
	缺血性肢体,坏死,气体形成	GPC 和(或) GNR 和(或)有限的厌氧菌	β -内酰胺- β 内酰胺酶抑制剂1(阿莫西林克拉维酸,氨苄西林舒巴坦)或 β -内酰胺- β 内酰胺酶抑制剂2(替卡西林克拉维酸、哌拉西林他唑巴坦);第1组(厄他培南)或第2组碳青霉烯(美罗培南、亚胺培南);第2代(头孢呋辛)或第3代(头孢噻肟、头孢曲松)头孢菌素+克林霉素或甲硝唑
	高危的 MRSA	MRSA	考虑添加糖肽类(万古霉素、替考拉宁)或用其他抗生素替代糖肽类;利奈唑胺;达托霉素;夫西地酸、甲氧苄啶磺胺甲恶唑;多西环素
	耐药风险的 GNR	ESBL	碳青霉烯类(厄他培南、美罗培南、亚胺培南);氟喹诺酮(环丙沙星);氨基糖苷类(阿米卡星);粘菌素

注:GNR:革兰氏阴性杆菌;GPC:革兰氏阳性球菌(葡萄球菌和链球菌);MRSA:耐甲氧西林金黄色葡萄球菌;ESBL:超广谱 β -内酰胺酶。

a:建议基于理论考虑和现有临床试验的结果。b:是指从感染的足溃疡组织中分离出来的菌株,而不仅仅是在其他部位的定植。c:对于严重感染,按照通常推荐的剂量给药;如果列出了一个以上的药物,除非另有说明,否则只用其中之一;对患有氮质血症、肝功能障碍、肥胖等合并症的患者需要考虑调整药物或药物剂量。d:口服抗生素制剂通常不应用于严重感染,除非在初始静脉用药后再改为口服用药。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌高风险:既往感染或定植。

耐甲氧西林金黄色葡萄球菌危险因素:长期住院、重症监护入院、最近住院、最近使用抗生素、侵入性手术、HIV 感染、入住疗养院、开放性创面、血液透析、长期中心静脉通道。

括号内的抗生素是举例。

古霉素的使用是再次感染或死亡的独立预测指标^[145]。但是,由于这些抗生素通常用于更严重或对常规抗生素治疗反应不佳的病例,因此很难得出明确的结论^[145]。

鉴于关于感染消除、感染复发和抗生素耐药性的数据缺乏,我们建议选择任何在已发表的随机对照试验中证明有效的系统性抗生素方案,以治疗糖尿病合并足部软组织感染患者。皮肤和软组织感染的抗生素剂量通常是标准的,但 DFO 的治疗可能需要高于标准的剂量。我们推荐临床医生参考他们国家的给药建议或指南。我们推荐考虑使用 β -内酰胺类抗生素(含或不含 β -内酰胺酶抑制剂

的青霉素类、头孢菌素、碳青霉烯类)、甲硝唑(与其他抗生素联合使用)、克林霉素、利奈唑胺、四环素类、甲氧苄啶磺胺甲恶唑、达托霉素、氟喹诺酮类或万古霉素,但不考虑替加环素。关于 β -内酰胺类药物加 β -内酰胺酶抑制剂的新组合、新脂糖肽类如达巴万星或奥利万星的数据不足以对这些药物在 DFI 中的使用提出任何推荐。关于如何使用这些新抗生素治疗糖尿病相关的足感染患者的推荐是有条件的,基于适度的证据。

我们的系统综述没有发现任何新的研究足以支持修改我们之前的关于软组织 DFI 抗生素治疗持续时间的推

荐,除了中度或重度 DFI 的术后清创术,最近的一项领先的前瞻性研究显示 10 d 的抗生素给药时间就足够了^[146]。临床医生在 DFI 治疗期间需要经常监测血清 CRP 水平,但支持这一点的证据质量很低,仅基于 1 项研究^[147]。与我们 2019 年指南推荐的任何伴有软组织感染的 DFI 持续应用抗生素的时间为 1~2 周相比,在本指南中,我们有条件地推荐在清创术后对中度或重度伴软组织感染的 DFI 进行 10 d 的抗生素治疗,这一推荐仅基于一项具有高偏倚风险的研究,证据的确定性较低。对于其他情况,由于缺乏有关这些问题的临床研究数据,我们只提出了最佳实践建议。DFI 微生物学的具体结果和感染的潜在严重程度是指导我们推荐的关键因素。我们的推荐符合抗生素使用的一般原则,包括抗生素分子结构的选择、给药方式和持续时间^[139]。

临床问题:对于患有糖尿病合并足部骨或关节感染的患者,在感染的解决和复发方面,任何特定的抗生素方案(特效的药物、特别的给药途径、总持续时间和非胃肠道给药的持续时间)是否比任何其他方案都好?

推荐 16:在糖尿病相关的足部骨髓炎小截肢后,对骨边缘培养阳性的患者进行长达 3 周的抗生素治疗。在没有骨切除或截肢的情况下,对糖尿病相关的足骨髓炎实施 6 周的抗生素治疗。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:在为 DFO 开抗生素治疗处方时,临床医生必须考虑几个问题,特别是抗生素要达到足够高的血清水平以确保其渗透到骨组织。如果选择了这种治疗途径,考虑口服药物的生物利用度(即从胃肠道吸收到血液中的药物量)尤为重要。抗生素制剂从血液渗透到骨骼中的量是可变的,但大多数类别的抗生素制剂在感染骨组织中都能达到足够的水平^[148]。我们建议,按推荐的抗生素剂量范围上限给予抗生素,并且通常给药的总持续时间(见表 5)比软组织感染时间要长得多。给予长期的抑制性抗生素治疗通常只适用于骨组织内保留矫形物或有广泛骨组织坏死但不能完全清除的患者。

两项随机对照研究表明,非手术治疗 DFO 的抗生素治疗总持续时间不需要超过 6 周^[149-150]。初步数据表明,有可能将这一持续时间缩短至 6 周以下,但目前正在研究中。接受手术清创术的 DFO 患者所需的抗生素治疗时间可能比非手术治疗的患者更短。目前尚不清楚截肢程度是否应该在决定抗生素治疗持续时间方面发挥作用。例如,一名患者进行了脚趾截肢,却没有成功临床治愈,可能需要再进行一次小截肢;另一名患者如果进行了经跖骨截肢,但疗效不好,则可能需要再行膝下截肢。在一项前瞻性、随机、非劣效性的临床试验中,接受手术清创术和 3 周或 6 周抗生素治疗的 DFO 患者具有相似的临床效果和抗生素相关的不良事件^[151]。口服抗生素方案治疗残存骨髓

表 5 根据临床情况对抗生素的路径和时间的选择

皮肤和软组织感染	路径	时间
2 级:轻度	口服	1~2 周*
3 或 4 级:中度或重度	口服或开始时经静脉	2~4 周
骨组织和关节	路径	时间
切除了骨组织	口服或开始时经静脉	2~5 d
清创后(软组织感染)	口服或开始时经静脉	1~2 周
手术切除后骨组织边缘的培养或组织学结果阳性	口服或开始时经静脉	3 周
未行外科手术或有死骨	口服或开始时经静脉	6 周

注:* :外科清创后用 10 d。

炎的失败率与静脉注射方案相似,这可能有助于缩短这些患者的住院时间^[152]。根据一些具有高偏倚风险的研究结果,关于术后抗生素治疗的持续时间和给药方式的建议是有条件的,证据质量很低。

推荐 17:在抗生素治疗结束后至少有 6 个月的随访时间来观察结果以确定糖尿病相关的足部骨髓炎的缓解。(最佳实践声明)

理由:DFO 何时得到了成功治疗可能很难知道。如果没有得到充分治疗,慢性感染消退缓慢,并经常复发,我们更愿意在最初使用“缓解”而不是“治愈”。缓解被定义为在最初的发病部位及其边缘没有任何持续的或新发的 DFO,但尚不确定评估缓解应该观察多长时间。

在 DFO 患者中,通常很少有临床症状和体征可供随访,尽管任何重叠的软组织感染问题的解决都是有益的。升高的血清炎症标志物降低表明感染有所改善。普通 X 线片没有显示进一步的骨组织破坏,而且有更好的骨组织愈合迹象,也表明情况有所改善。一些较新的高级影像学研究,如白细胞标记的 SPECT/CT、FDG-PET/CT,在评估感染的消退方面可能更敏感。在确认感染治愈之前,通常建议进行长期(通常至少 1 年)随访。值得注意的是,如果患者 DFO 首次发作的潜在原因没有得到充分解决(例如,减轻足压、矫正足部畸形的手术),那么同一部位的再次感染可能为复发,而不是新发。我们认为,在治疗后时间过长的情况下确定的病情缓解可能会导致被称为“复发的”实际上是新发的 DFO 发生,从而高估了这些患者的复发风险。因此,我们推荐在抗生素治疗结束后至少随访 6 个月,以确定 DFO 的缓解。此外,由于大多数有 DFI 病史的患者未来足部并发症的发生风险很高,因此有必要对这一人群进行终身的经常性足部检查^[21]。

临床问题:对于患有糖尿病合并中度或重度足感染(包括骨髓炎)的患者,在某些情况下,非手术治疗(仅使用抗生素)在缓解病情方面是否与手术治疗(结合抗生素治疗)一样安全有效?

推荐 18: 重度感染或中度糖尿病相关的足感染并伴有广泛坏疽、坏死性感染、深部(筋膜下)脓肿、筋膜室综合征或严重下肢缺血的患者应紧急外科会诊。(最佳实践建议)

推荐 19: 对中度和重度糖尿病相关的足感染进行早期(24~48 h 内)抗生素联合手术治疗,以清除感染和坏死的组织。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 20: 对于合并周围动脉病变的糖尿病患者,一旦出现伴有足部任何部位感染的溃疡或坏疽,立即请外科和血管外科专家会诊,确定清创引流手术和(或)血运重建手术的适应证和时间。(最佳实践声明)

理由:有回顾性研究比较了患有严重的深层 DFI、伴有或不伴有骨髓炎的住院患者的早期手术(定义不同,但通常在就诊后 72 h 内)和延迟手术(入院后 3~6 d)的临床结果,早期手术的患者有较低的下肢大截肢率和较高的创面愈合率^[153-155],而延迟转诊到专科足病中心住院的中度或重度 DFI 患者更有可能需要大截肢^[156]。我们认为,至少对于严重 DFI 患者和其他非手术治疗可能失败的患者,应该考虑及时的手术治疗。对于这样的评估,外科专家的会诊至关重要,因此我们制定了最佳实践声明。严重的 DFI 包括本文背景部分中描述的那些情况。目前关于糖尿病相关的足 PAD 指南强调,如果不充分治疗,感染合并 PAD 预示着不良的临床结果^[7]。因此,在感染情况下,应评估患者是否存在 PAD 及其严重程度。由于临床评估往往不可靠,因此必须进行非侵入性的检查,例如多普勒波形分析与踝动脉压以及趾动脉压的检测^[7]。对患者应进行创面和组织损失量评估、非侵入性检查以及 IWGDF/IDSA 感染严重程度评分,并根据 WIfI 分类方案进行分类^[9],这有助于进一步确定 IWGDF 的 PAD 临床指南中所述的血管干预的必要性^[7]。

推荐 21: 对有足部骨髓炎的糖尿病患者进行手术,切除感染的骨组织并联合全身抗生素治疗。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 22: 对于以下患者可考虑内科抗生素治疗,不需要手术:①前脚掌骨髓炎且不需要立即切开引流的患者;②没有周围动脉病变的患者;③没有暴露的骨组织的患者。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:长期以来,手术切除感染性骨组织一直是骨髓炎的标准治疗方法,但在过去的 20 年里,来自几个回顾性病例研究^[157-159]、回顾性队列研究^[160-162]和一项前瞻性对照研究^[163]的证据表明,在正确选择的患者(主要是前脚掌骨髓炎)中,就 DFO 的缓解和截肢而言,单独的抗生素治疗与手术一样有效。这一建议在很大程度上是基于这样一些研究,研究中通常没有根据是否合并软组织感染及感染严重程度对 DFO 患者进行分层^[164]。而不存在上述问题的研究通常发现,合并软组织病变的 DFO 患者(以及

可能患有 PAD 的患者)需要更紧急的手术,且手术范围更大,耽误的时间越长,临床结局更加不良^[165]。

大多数研究,特别是随机对照试验,排除了显而易见的需要手术(例如,存在暴露的骨组织、筋膜室综合征、未引流的脓肿)的患者,而且入组者没有 PAD。如果下肢血运严重受损,应进行血运重建[在任何软组织和(或)骨切除术前或之后]。血运重建后灌注良好的足部的 DFI 的治疗方法应无不同。

如何治疗似有轻度缺血而又无引流指征的伴有轻度软组织感染的 DFO 患者是一个难题。考虑到任何血管评估的不可靠性,这类患者存在灌注不足的可能性被低估,并且任何手术都有可能导致创面无法愈合的风险。一项小型研究表明,不需要紧急手术清创的伴有急性软组织感染和足部骨髓炎的患者可以使用两步方法进行治疗,第一步是对软组织感染进行抗生素治疗,第二步是在上述抗生素治疗结束后,根据骨组织培养结果指导 DFO 的抗生素治疗^[166]。总体而言,在随机对照试验和队列研究之间,DFO 的外科和内科方法的研究结果不一致,并且存在高偏倚风险(在队列研究中)。但结果似乎并没有严重的不准确。在之前的指南中,我们对 DFO 的内科治疗方法与外科治疗方法的适应证提出了强推荐。由于现有数据证据的确定性较低,我们将该推荐的强度归类为有条件的。

临床问题: 对于糖尿病合并足感染患者,在全身抗生素治疗和手术过程中加用任何特定的辅助治疗或局部抗生素治疗是否会改善感染的结果?

推荐 23: 我们建议不要使用以下治疗方法来治疗糖尿病相关的足感染:辅助性粒细胞集落刺激因子治疗或局部杀菌剂、银制剂、蜂蜜、噬菌体治疗或负压伤口治疗(有或没有滴注)。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:根据系统综述^[50,115],在糖尿病相关的足病治疗中添加粒细胞集落刺激因子(G-CSF)不会显著影响感染消退、创面愈合或全身抗生素治疗的持续时间。这似乎与下肢手术干预(包括截肢)的可能性降低和住院时间缩短有关,尽管患者可能的受益情况尚不清楚,尤其是在成本和潜在不良影响方面。

各种类型的局部杀菌剂已被用于治疗 DFU,但对于其大多数,现有证据不支持其对 DFU 有任何有益作用^[167]。银已被证明具有抗菌作用,局部含银药物治疗(乳膏、敷料等)被广泛用于 IDFU。银化合物对溃疡愈合没有益处(如 IWGDF 创面愈合指南^[8]所述),也没有证据支持其在治疗 DFU 感染方面的有效性。在低质量研究中,局部给予其他药物似乎对这些感染的结果只有边缘性影响^[50]。

推荐 24: 我们建议不要将局部(海绵、凝胶和骨水泥)的抗生素与全身抗生素联合使用,用以治疗糖尿病患者的足部软组织感染或骨髓炎。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:局部抗生素治疗具有许多理论优势,特别是仅在感染的局部直接小剂量使用可能会节省成本、减少不良事件和抗生素耐药问题。局部与全身抗生素治疗相比,其潜在优势是在感染部位提供非常高浓度的抗生素,而这在全身给药途径是无法实现的;另一个潜在的优势是限制对肠道微生物群的潜在附带损害,包括多种耐药细菌和厌氧难辨梭状芽孢杆菌相关腹泻的出现。

针对将局部给予抗生素作为软组织 DFI 全身抗生素治疗的辅助治疗的潜在益处的研究提供了相互矛盾的结果^[167-173]。来自具有高风险偏倚研究的有限数据表明,抗生素负载水泥和外科清创术过程中局部应用万古霉素粉^[174-177]可能有益。这些研究具有潜在的高偏倚风险和结果的不一致性、不精确性和低确定性,并没有证明局部抗生素在治疗糖尿病相关的足部软组织或骨组织感染方面具有显著的临床益处,也没有足够的证据表明辅助药物是否会对临床结局产生有意义的影响,常规使用局部抗生素的安全性尚未明确。因此,我们选择推荐不要使用局部抗生素。未来的研究应吸取先前研究的经验教训,以确保统计学上可靠且为临床上有用的随机对照试验。

推荐 25:我们建议不要使用高压氧治疗或局部氧治疗作为治疗糖尿病相关的足感染的唯一指征的辅助治疗。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:HBOT 通常用于改善 DFU 愈合,但很少有数据表明其在控制感染方面的潜在作用。一项随机对照试验结果表明,HBOT 导致治疗后创面培养的阳性率下降,但该研究的高偏倚风险(研究规模小、质量差、使用的方法非标准化和定义非标准化)和证据的间接性并不能为在 DFI 中使用全身高压氧提供支持^[50]。我们没有发现使用局部高压氧治疗感染的研究可作为推荐的依据。由于高压氧治疗的高成本和低可用性,公平性和可行性受到限制。在缺乏任何实质性数据支持其能够治疗软组织或骨组织感染,或能够通过抗菌作用加速溃疡愈合的情况下,我们认为其高成本和不便超过了任何理论上的好处。鉴于缺乏关于其疗效的令人信服的数据,基于证据的低确定性,反对使用高压氧疗法治疗 DFI 的推荐是有条件的。

4 证据缺失或不一致的领域

生物活性玻璃化合物已被用作外科治疗 DFO 患者的局部辅助治疗,但现有数据不足,使我们无法就这种治疗方法提供推荐^[178-179]。目前的治疗指南不支持任何治疗 DFO 的特定抗生素的作用,但我们的系统综述确定的两项回顾性研究表明,在联合抗生素方案中加入利福平可提高骨髓炎的治愈率^[119,180]。基于结果的不一致性,证据质量很低。药物相关不良事件的潜在性和药物相互作用的风险,证明了在考虑常规使用这些药物之前获得其潜在益处的有效数据是合理的,特别是在通常使用其他药物治疗的

老年患者中。

5 主要争议

DFI 管理方面的一些领域仍需进一步发展。以下是我们最感兴趣的问题:

- 如何确定以及何时确定感染(包括软组织和骨髓炎)是否已经消退?
- 哪些最有用的血清生物标志物有助于确定 DFU 是否感染以及是否存在潜在的骨髓炎,尤其是当临床和影像学评估没有结论时?
- 对于软组织和骨髓炎,目前建议的抗生素治疗持续时间可以缩短到什么程度?
- 临床医生应在何时以及哪些情况下对 DFI 患者进行可用的高级影像学检查?
- 使用骨活检信息,包括截肢部位的信息,是否能改善 DFO 的结局?
- 各种新型抗生素在 DFI 管理中的地位是什么?
- DFU 感染的慢性生物膜的概念有没有定义,以及在临床上的实际应用情况如何?
- DFI 的分子(基因型)微生物检测是否有助于指导抗菌治疗并改善结果?
- 局部给予抗生素是否可能减少 DFI 中全身抗生素的使用?

致谢

我们感谢外部审稿人: Benjamin A. Lipsky, Bulent Ertugrul, Mohamed El Makki, Jamil Halabi, JoséLuis Lázaro Martínez, Arun Murari, Marcos Coutinho Schechter, Albert Sotito, Carlo Tascini, Oleg Udovichenko 在编辑文件方面提供的宝贵帮助。我们也感谢 Nicolaas Schaper(代表 IWGDF 编辑委员会)对手稿的同行评审。

利益冲突

指南工作组致力于通过对指南制定透明度和参与指南制定过程的人员的充分披露,制定值得信赖的临床实践指南。为了防止重大利益冲突(COI),指导小组成员不得直接或间接担任本指南有关专题相关的公司的高管、董事会成员、受托人、所有者或员工。在指南编写工作组的第一次和最后一次会议之前,要求成员以书面形式报告任何 COI。此外,在每次会议开始时也会问这个问题,如果回答是,则要求成员提交一份 COI 表格。这些 COI 包括从生物医学公司、设备制造商、制药公司或其他生产该领域相关产品的公司获得的收入。此外,每次都必须披露行业关系,其中包括:公司股票和(或)期权或债券的所有权;任何咨询、科学咨询委员会成员或公司讲师、研究资助、专利

收入。这些收入既可以是个人收入,也可以由与成员有关的机构获得。所有披露都经过了工作组主席和秘书的审查,这些信息披露在 [https://iwgdf-guidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/](https://iwgdfguidelines.org/about-iwgdf-guidelines/biographies/)。没有任何公司参与该指南的制定或审查。除了现场会议的差旅费和住宿费用外,参与指南制定的任何人都没有收到任何的付款或报酬。

此外,要求工作组成员申报 COI,如果他们与某篇论文的任何合著者有专业的工作关系,则不能对特定干预措施进行偏见评分或投票。

《2023 年 IWGDF 指南》的编制得到了以下公司的无限制拨款支持: Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reapplies, Urgo Medical。在编写指南期间,这些发起人没有与工作组成员进行任何与文献系统审查或指南相关的沟通,也没有在出版前看到任何指南或指南相关文件。

作者贡献

ES、EJP、SAV 和 ZA 参与了文件的编写,所有工作组成员都参与了文献检索、对所选论文内容和质量的评估以及对最终文件的审查。

(译者注:本指南原文中部分参考文献在正文中未予引用,本译作的参考文献列表与原文保持一致。)

参 考 文 献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 10th edn. Brussels, Belgium; 2021. Available at: www.diabetesatlas.org.
- [2] Rasovic KM, Wukich DK. Self-reported quality of life and diabetic foot infections[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2014, 53(6):716-719.
- [3] PETERS E J, CHILDS M R, WUNDERLICH R P, et al. Functional status of persons with diabetes-related lower extremity amputations[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(10):1799-1804.
- [4] LAVERY L A, ARMSTRONG D G, MURDOCH D P, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(4):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(1):78-88.
- [6] TAN T W, SHIH C D, CONCHA-MOORE K C, et al. Disparities in outcomes of patients admitted with diabetic foot infections[J]. *PLoS One*, 2019, 14(2):e0211481.
- [7] FITTRIDGE R, CHUTER V, MILLS J, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in people with diabetes mellitus and a foot ulcer[J]. *J Vasc Surg*, 2023, 78(5):1101-1131.
- [8] CHEN P, CAMPILLO VILORIO N, DHATARIYA K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update)[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023:e3644. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37232034/>. DOI: 10.1002/dmrr.3644.
- [9] MONTEIRO-SOARES M, HAMILTON E J, RUSSELL D A, et al. Guidelines on the classification of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update)[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023:e3648. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37179483/>. DOI: 10.1002/dmrr.3648.

- [10] LIPSKY B A, BERENDT A R, DEERY H G, et al. Diagnosis and treatment of diabetic foot infections[J]. *Clin Infect Dis*, 2004, 39(7):885-910.
- [11] LIPSKY B A, BERENDT A R, CORNIA P B, 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(12):e132-e173.
- [12] PETERS E J, LIPSKY B A, 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.
- [13] LIPSKY B A, SENNEVILLE É, ABBAS Z G, et al. International Working Group on the Diabetic Foot (IWGDF). Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update)[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1):e3280. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176444/>. DOI: 10.1002/dmrr.3280.
- [14] PETERS E J, LIPSKY B A. Diagnosis and management of infection in the diabetic foot[J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97(5):911-946.
- [15] LAVERY L A, ARMSTRONG D G, MURDOCH D P, et al. Validation of the Infectious Diseases Society of America's diabetic foot infection classification system[J]. *Clin Infect Dis*, 2007, 44(4):562-565.
- [16] LAVERY L A, ARMSTRONG D G, WUNDERLICH R P, et al. Risk factors for foot infections in individuals with diabetes[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(6):1288-1293.
- [17] 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(9):1161-1164.
- [18] PETERS E J G, LAVERY L A, ARMSTRONG D G. Diabetic lower extremity infection: influence of physical, psychological, and social factors[J]. *J Diabetes Complications*, 2005, 19(2):107-112.
- [19] 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 EURODIABE study[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(5):747-755.
- [20] CHU Y J, WANG C, ZHANG J H, et al. Can we stop antibiotic therapy when signs and symptoms have resolved in diabetic foot infection patients? [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2015, 14(3):277-283.
- [21] LAVERY L A, PETERS E J, ARMSTRONG D G, et al. Risk factors for developing osteomyelitis in patients with diabetic foot wounds[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2009, 83(3):347-352.
- [22] MCMAHON M M, BISTRAN B R. Host defenses and susceptibility to infection in patients with diabetes mellitus[J]. *Infect Dis Clin North Am*, 1995, 9(1):1-9.
- [23] PERNER A, NIELSEN S E, RASK-MADSEN J. High glucose impairs superoxide production from isolated blood neutrophils[J]. *Intensive Care Med*, 2003, 29(4):642-645.
- [24] DELAMAIRE M, MAUGENDRE D, MORENO M, et al. Impaired leucocyte functions in diabetic patients[J]. *Diabet Med*, 1997, 14(1):29-34.
- [25] CALLAHAN D, KEELEY J, ALIPOUR H, et al. Predictors of severity in diabetic foot infections[J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 33:103-108.
- [26] UCKAY I, JORNAYVAZ F R, LEBOWITZ D, et al. An overview on diabetic foot infections, including issues related to associated pain, hyperglycemia and limb ischaemia[J]. *Curr Pharm Des*, 2018, 24(12):1243-1254.
- [27] ARAGÓN-SÁNCHEZ J, LÁZARO-MARTÍNEZ J L, PULIDO-DUQUE J, et al. From the diabetic foot ulcer and beyond: how do foot infections spread in patients with diabetes? [J/OL]. *Diabet*

- Foot Ankle, 2012. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23050067/>. DOI:10.3402/dfa.v3i0.18693.
- [28] BRIDGES R M, DEITCH E A. Diabetic foot infections. Pathophysiology and treatment[J]. *Surg Clin North Am*, 1994, 74(3):537-555.
- [29] MAHARAJ D, BAHADURSINGH S, SHAH D, et al. Sepsis and the scalp: anatomic compartments and the diabetic foot[J]. *Vasc Endovascular Surg*, 2005, 39(5):421-423.
- [30] RICHARD J L, LAVIGNE J P, 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 J L, 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(8):2051-2056.
- [32] LAVERY L A, PETERS E J, WILLIAMS J R, 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(1):154-156.
- [33] WUKICH D K, HOBIZAL K B, BROOKS M M. Severity of diabetic foot infection and rate of limb salvage[J]. *Foot Ankle Int*, 2013, 34(3):351-358.
- [34] TOBALEM M, UÇKAY I. Images in clinical medicine. Evolution of a diabetic foot infection[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23):2252.
- [35] National Institute for Health and Clinical Excellence. Diabetic foot-inpatient management of people with diabetic foot ulcers and infection. <http://guidancenice.org.uk/CG119> 2011.
- [36] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650):924-926.
- [37] JEFFCOATE W J, BUS S A, GAME F L, 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(9):781-788.
- [38] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. PRISMA Group. PRISMA group. Preferred reporting items for systematic reviews and metaanalyses; the PRISMA statement[J]. *J Clin Epidemiol*, 2009, 62:1006-1012.
- [39] MALONE M, SENNEVILLE E, PETERS E, et al. A systematic review of diagnosis of infection of the diabetic foot (soft tissue and bone): Update[J]. PROSPERO 2022 CRD42022324795.
- [40] MALONE M, SENNEVILLE E, PETERS E, et al. A systematic review of Interventions for diabetic foot infections (soft tissue and bone): Update[J]. PROSPERO 2022 CRD42022324812.
- [41] ALONSO-COELLO P, OXMAN A D, 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/OL]. *BMJ (Clinical research ed)*, 2016, 353:i2089. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27365494/>. DOI:10.1136/bmj.i2089.
- [42] BUS S A, GAME F, MONTEIRO-SOARES M, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, XX:XX-XX.
- [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(5):852-857.
- [44] SETH A, ATTRI A K, KATARIA H, et al. Clinical profile and outcome in patients of diabetic foot infection[J]. *Int J Appl Basic Med Res*, 2019, 9(1):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. London, RCP 2012.
- [46] SMITH G B, PRYTHERCH D R, 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(4):465-470.
- [47] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for Sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [48] ZHAN L X, BRANCO B C, ARMSTRONG D G, et al. The Society for Vascular Surgery lower extremity threatened limb classification system based on wound, ischaemia, and foot infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing[J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(4):939-944.
- [49] INCE P, ABBAS Z G, LUTALE J K, 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(5):964-967.
- [50] SENNEVILLE É, ALBALAWI Z, VAN ASTEN S A, et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: update 2023 systematic review[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023.<http://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37715722/>. DOI:10.1002/dmrr.3723.
- [51] LAVERY L A, RYAN E C, AHN J, et al. The infected diabetic foot: re-evaluating the infectious diseases society of America Diabetic Foot Infection Classification[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(8):1573-1579.
- [52] RYAN E C, CRISOLOGO P A, OZ O K, et al. Do SIRS criteria predict clinical outcomes in diabetic skin and soft tissue infections?[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2019, 58(6):1055-1057.
- [53] JOHNSON L J, CRISOLOGO P A, SIVAGANESAN S, et al. Evaluation of the Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis (LRINEC) score for detecting necrotizing soft tissue infections in patients with diabetes and lower extremity infection[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2021, 171:108520.
- [54] SEN P, DEMIRDAL T. Predictive ability of LRINEC score in the prediction of limb loss and mortality in diabetic foot infection[J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2021, 100(1):115323.
- [55] OZER BALIN S, SAGMAK TARTAR A, UÇUR K, et al. Pentraxin-3: a new parameter in predicting the severity of diabetic foot infection? [J]. *Int Wound J*, 2019, 16(3):659-664.
- [56] LIPSKY B A, PECORARO R E, LARSON S A, et al. Outpatient management of uncomplicated lowerextremity infections in diabetic patients[J]. *Arch Intern Med*, 1990, 150(4):790-797.
- [57] COMMONS R J, RABY E, ATHAN E, et al. Managing diabetic foot infections: a survey of Australasian infectious diseases clinicians[J/OL]. *J Foot Ankle Res*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29651304/>. DOI:10.1186/s13047-018-0256-3.
- [58] BARWELL N D, DEVERS M C, KENNON B, et al. Diabetic foot infection: antibiotic therapy and good practice recommendations[J/OL]. *Int J Clin Pract*, 2017, 71(10):e13006. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28892282/>. DOI:10.1111/ijcp.13006.
- [59] PARK J H, SUH D H, KIM H J, et al. Role of pro-calcitonin in infected diabetic foot ulcer[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2017, 128:51-57. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28448892/>. DOI:10.1016/j.diabres.2017.04.008.
- [60] AL-SHAMMAREE S A W, ABU-ALKASEEM B A, SALMAN I N. Procalcitonin levels and other biochemical parameters in patients with or without diabetic foot complications[J/OL]. *J Res Med Sci*, 2017. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28900451/>. DOI:10.4103/jrms.JRMS_906_16.
- [61] KORKMAZ P, KOÇAK H, ONBAŞI K, et al. The role of serum pro-calcitonin, interleukin-6, and fibrinogen levels in differential diagnosis of diabetic foot ulcer infection[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2018:7104352. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29675434/>. DOI:10.1155/2018/7104352.
- [62] ARMSTRONG D G, PERALES T A, MURFF R T, et al. Value of white blood cell count with differential in the acute diabetic foot in-

- fection[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 1996, 86(5):224-227.
- [63] JEANDROT A, RICHARD J L, COMBESURE 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(2):347-352.
- [64] UAMPATHY 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(4):1283-1291.
- [65] MAJEED A, MUSHTAQ A, IFTIKHAR A, et al. Role of inflammatory markers in diagnosing diabetic foot infection: a meta-analysis[J]. *Infect Dis Clin Pract*, 2019, 27(5):251-259.
- [66] SHARMA H, SHARMA S, KRISHNAN A, et al. The efficacy of inflammatory markers in diagnosing infected diabetic foot ulcers and diabetic foot osteomyelitis: systematic review and meta-analysis[J/OL]. *PLoS one*, 2022, 17(4):e0267412. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35476639/>. DOI:10.1371/journal.pone.0267412.
- [67] VAN NETTEN J J, PRIJS M, VAN BAAL J G, LIU C, et al. Diagnostic values for skin temperature assessment to detect diabetes-related foot complications[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(11):714-721.
- [68] HAZENBERG C E, VAN NETTEN J J, VAN BAAL S G, et al. Assessment of signs of foot infection in diabetes patients using photographic foot imaging and infrared thermography [J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(6):370-377.
- [69] LIU C J, VAN NETTEN J J, VAN BAAL J G, et al. Automatic detection of diabetic foot complications with infrared thermography by asymmetric analysis[J]. *J Biomed Opt*, 2015, 20(2):26003.
- [70] ARMSTRONG D G, LIPSKY B A, POLIS A B, 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(4):302-307.
- [71] GARDNER S E, FRANTZ R A. Wound bioburden and infection-related complications in diabetic foot ulcers [J]. *Biol Res Nurs*, 2008, 10(1):44-53.
- [72] GARDNER S E, HILLIS S L, FRANTZ R A. Clinical signs of infection in diabetic foot ulcers with high microbial load [J]. *Biol Res Nurs*, 2009, 11(2):119-128.
- [73] KALLSTROM G. Are quantitative bacterial wound cultures useful? [J]. *J Clin Microbiol*, 2014, 52(8):2753-2756.
- [74] O'MEARA S, NELSON E A, GOLDER S, et al. Systematic review of methods to diagnose infection in foot ulcers in diabetes [J]. *Diabet Med*, 2006, 23(4):341-347.
- [75] NELSON E A, 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(12):iii-iv, ix-x, 1-221.
- [76] HUANG Y, CAO Y, ZOU M C, et al. A comparison of tissue versus swab culturing of infected diabetic foot wounds [J]. *Int J Endocrinol*, 2016;8198714.
- [77] NELSON A, WRIGHT-HUGHES A, BACKHOUSE M R, et al. CODIFI (concordance in diabetic foot ulcer infection): a cross-sectional study of wound swab versus tissue sampling in infected diabetic foot ulcers in England [J]. *BMJ Open*, 2018, 8(1):e019437.
- [78] ABBAS Z G, LUTALE J K, ILONDO M M, 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(6):677-682.
- [79] 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(3):417-421.
- [80] PERCIVAL S L, MALONE M, MAYER D, et al. Role of anaerobes in polymicrobial communities and biofilms complicating diabetic foot ulcers [J]. *Int Wound J*, 2018, 15(5):776-782.
- [81] MALONE M, JOHANI K, JENSEN S O, et al. Next generation DNA sequencing of tissues from infected diabetic foot ulcers [J/OL]. *EBioMedicine*, 2017, 21:142-149. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28669650/>. DOI:10.1016/j.ebiom.2017.06.026.
- [82] JOHANI K, FRITZ B G, BJARNSHOLT T, et al. Understanding the microbiome of diabetic foot osteomyelitis: insights from molecular and microscopic approaches [J]. *Clin Microbiol Infect*, 2019, 25(3):332-339.
- [83] MALONE M, GOSBELL I B, DICKSON H G, et al. Can molecular DNA-based techniques unravel the truth about diabetic foot infections? [J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2017, 33(1):e2834. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27291330/>. DOI:10.1002/dmrr.2834.
- [84] CHEN Y X, SHI Y, ZHU W F, et al. Combining CRISPR-Cas 12a-based technology and metagenomics next generation sequencing: a new paradigm for rapid and full-scale detection of microbes in infectious diabetic foot samples [J/OL]. *Front Microbiol*, 2021, 12:742040. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34690988/>. DOI:10.3389/fmicb.2021.742040.
- [85] LIPOF J S, JONES C M C, DAISS J, et al. Comparative study of culture, next-generation sequencing, and immunoassay for identification of pathogen in diabetic foot ulcer [J]. *J Orthop Res*, 2021, 39(12):2638-2645.
- [86] CHOI Y, ODA E, WALDMAN O, et al. Next-Generation Sequencing for Pathogen Identification in Infected Foot Ulcers [J/OL]. *Foot Ankle Orthop*, 2021, 6(3):24730114211026933. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35097461/>. DOI:10.1177/24730114211026933.
- [87] MALONE M, FRITZ B G, VICKERY K, et al. Analysis of proximal bone margins in diabetic foot osteomyelitis by conventional culture, DNA sequencing and microscopy [J]. *APMIS*, 2019, 127(10):660-670.
- [88] MEYR A J, SEO K, KHURANA J S, et al. Level of agreement with a multi-test approach to the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2018, 57(6):1137-1139.
- [89] LÁZARO - MARTÍNEZ J L, TARDÁGUILA - GARCÍA A, GARCÍA-KLEPZIG J L. Diagnostic and therapeutic update on diabetic foot osteomyelitis [J]. *Endocrinol Diabetes Nutr*, 2017, 64(2):100-108.
- [90] 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(7):949-950.
- [91] ÁLVARO-AFONSO F J, LÁZARO-MARTÍNEZ J L, 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/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2014, 105(1):e3-e5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24857262/>. DOI:10.1016/j.diabres.2014.04.024.
- [92] LAM K, VAN ASTEN S A, 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(7):944-948.
- [93] GRAYSON M L, GIBBONS G W, 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.
- [94] LEONE A, BIANCO N C, D'AMBRA G, et al. The Role of Serial Radiographs in Diagnosing Diabetic Foot Bone Osteomyelitis [J/OL]. *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 2022, 14(1):e2022055. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35865396/>. DOI:10.4084/MJHID.2022.055.
- [95] RAMANUJAM C L, 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(5):433-443.
- [96] VAN ASTEN S A, NICHOLS A, LA FONTAINE J, et al. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis [J]. *Int Wound J*, 2017, 14(1):40-45.

- [97] LAVERY L A, AHN J, RYAN E C, et al. What are the optimal cutoff values for ESR and CRP to diagnose osteomyelitis in patients with diabetes-related foot infections? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477(7):1594-1602.
- [98] XU J, CHENG F, LI Y M, et al. Erythrocyte sedimentation rate combined with the probe-to-bone test for fast and early diagnosis of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021, 20(3):227-231.
- [99] DINH M T, ABAD C L, SAFDAR N. Diagnostic accuracy of the physical examination and imaging tests for osteomyelitis underlying diabetic foot ulcers: meta-analysis[J]. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(4):519-527.
- [100] COHEN M, CERNIGLIA B, GORBACHVA 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(3):405-411.
- [101] BAKER J C, DEMERTZIS J L, RHODES N G, et al. Diabetic musculoskeletal complications and their imaging mimics[J]. *Radiographics*, 2012, 32(7):1959-1974.
- [102] CHATHA D S, CUNNINGHAM P M, SCHWEITZER M E. MR imaging of the diabetic foot: diagnostic challenges[J]. *Radiol Clin North Am*, 2005, 43(4):747-759.
- [103] ÇILDAĞ M B, ERTUĞRUL B M, KÖSEÖĞLU O F, et al. Angiographic assessment of atherosclerotic load at the lower extremity in patients with diabetic foot and Charcot neuroarthropathy[J]. *J Chin Med Assoc*, 2018, 81(6):565-570.
- [104] ÇILDAĞ M B, ERTUĞRUL M B, KÖSEÖĞLU O F, et al. A factor increasing venous contamination on bolus chase three-dimensional magnetic resonance imaging: Charcot neuroarthropathy [J/OL]. *J Clin Imaging Sci*, 2018. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29682401/>. DOI:10.4103/jcis.JCIS_77_17.
- [105] ERTUGRUL B M, LIPSKY B A, SAVK O. Osteomyelitis or Charcot neuro-osteoarthropathy? Differentiating these disorders in diabetic patients with a foot problem[J/OL]. *Diabet Foot Ankle*, 2013, 4. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24205433/>. DOI:10.3402/dfa.v4i0.21855.
- [106] LA FONTAINE J, BHAVAN K, LAM K, et al. Comparison between Tc-99m WBC SPECT/CT and MRI for the diagnosis of biopsy-proven diabetic foot osteomyelitis[J]. *Wounds*, 2016, 28(8):271-278.
- [107] LA FONTAINE J, BHAVAN K, JUPITER D, et al. Magnetic resonance imaging of diabetic foot osteomyelitis; imaging accuracy in biopsy-proven disease[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2021, 60(1):17-20
- [108] SAX A J, HALPERN E J, ZOGA A C, et al. Predicting osteomyelitis in patients whose initial MRI demonstrated bone marrow edema without corresponding T1 signal marrow replacement [J]. *Skeletal Radiol*, 2020,49(8):1239-1247.
- [109] LAURI C, TAMMINGA M, GLAUDEMANS A W J M, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40(8):1111-1120.
- [110] 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(12):1253-1259.
- [111] ARNON-SHELEG E, KEIDAR Z. Diabetic foot infection; the role of PET-CT imaging[J]. *Curr Pharm des*, 2018, 24(12):1277-1286.
- [112] LLEWELLYN A, KRAFT J, HOLTON C, et al. Imaging for detection of osteomyelitis in people with diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2020, 131:109215. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32862106/>. DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109215.
- [113] DIEZ A I G, FUSTER D, MORATA L, et al. Comparison of the diagnostic accuracy of diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MRI with 18F-FDG PET/CT to differentiate osteomyelitis from Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetic foot[J/OL]. *Eur J Radiol*, 2020,132:109299. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33032207/>.DOI:10.1016/j.ejrad.2020.109299.
- [114] ATIF M, HUSSAIN F, DAR Z S, et al. Diagnostic accuracy of 99mTc labeled (29-41) Ubiquicidin SPECT/CT for diagnosis of osteomyelitis in diabetic foot [J]. *Pak Armed Forces Med J*, 2021, 71(3):1015-1019.
- [115] SENNEVILLE É, LIPSKY B A, ABBAS Z G, et al. Diagnosis of infection in the foot in diabetes: a systematic review[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1):e3281. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176440/>.DOI:10.1002/dmrr.3281.
- [116] SENNEVILLE E M, LIPSKY B A, VAN ASTEN S A V, et al. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis [J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1):e3250. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31950555/>. DOI:10.1002/dmrr.3250.
- [117] 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(1):57-62.
- [118] 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(7):888-893.
- [119] SENNEVILLE E, LOMBART A, BELTRAND E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2008,31(4):637-642.
- [120] GRAMBERG M C T T, LAGRAN R S, SABELIS L W E, et al. Using a Bone BiOPsy (BeBoP) to determine the causative agent in persons with diabetes and foot osteomyelitis: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2021, 22(1):517.
- [121] 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.
- [122] MANAS A B, TAORI S, AHLUWALIA R, et al. Admission time deep swab specimens compared with surgical bone sampling in hospitalized individuals with diabetic foot osteomyelitis and soft tissue infection[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021,20(4):300-308.
- [123] MACAULEY M, ADAMS G, MACKENNY P, et al. Microbiological evaluation of resection margins of the infected diabetic foot ulcer [J/OL]. *Diabet Med*, 2021, 38(4):e14440. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33113230/>. DOI: 10.1111/dme.14440.
- [124] FÉRON F, DE PONFILLY G P, POTIER L, et al. Reliability and safety of bedside blind bone biopsy performed by a diabetologist for the diagnosis and treatment of diabetic foot osteomyelitis [J]. *Diabetes Care*, 2021,44(11):2480-2486.
- [125] KOSMOPOULOU O A, DUMONT I J. Feasibility of percutaneous bone biopsy as part of the management of diabetic foot osteomyelitis in a 100% neuropathic, grade 3 IDSA/IWGDF population on an outpatient basis[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2020,19(4):382-387.
- [126] KOWALSKI T J, MATSUDA M, SORENSON M D, 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(2):171-175.
- [127] ATWAY S, NERONE V S, SPRINGER K D, et al. Rate of re-

- sidual 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(6):749-752.
- [128] HACHMÖLLER 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.
- [129] MIJUSKOVIC B, KUEHL R, WIDMER A F, 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(17):1448-1454.
- [130] SCHMIDT B M, MCHUGH J B, PATEL R M, 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*, 2019, 12(2):131-137.
- [131] MEYER A J, SINGH S, ZHANG M M, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011,50(6):663-667.
- [132] ELMARSAFI T, KUMAR A, COOPER P S, 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(5):919-923.
- [133] TARDÁGUILA-GARCÍA A, SANZ-CORBALÁN I, GARCÍA-MORALES E, et al. Diagnostic accuracy of bone culture versus biopsy in diabetic foot osteomyelitis[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2021,34(4):204-208.
- [134] LAVERY L A, CRISOLOGO P A, LA FONTAINE J, et al. Are we misdiagnosing diabetic foot osteomyelitis? Is the gold standard gold? [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2019,58(4):713-716.
- [135] PETERS E J G, ALBALAWI Z, VAN ASTEN S A, et al. Diagnosis of infection in the foot of patients with diabetes: update 2023 systematic review[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3723. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37715722/>. DOI: 10.1002/dmrr.3723.
- [136] GARDNER S E, HALEEN A, JAO Y L, et al. Cultures of diabetic foot ulcers without clinical signs of infection do not predict outcomes[J]. *Diabetes Care*, 2014,37(10):2693-2701.
- [137] SELVA OLID A, SOLÀ I, BARAJAS-NAVA L A, et al. Systemic antibiotics for treating diabetic foot infections[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (9):CD009061.
- [138] HATIPOGLU M, MUTLUOGLU M, TURHAN V, et al. Causative pathogens and antibiotic resistance in diabetic foot infections: a prospective multi-center study[J]. *J Diabetes Complications*, 2016,30(5):910-916.
- [139] UÇKAY 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(2):95-101.
- [140] LAUF L, OZSVÁR 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(4):469-480.
- [141] XU Z R, RAN X W, XIAN Y, et al. Ertapenem versus piperacillin/tazobactam for diabetic foot infections in China: a Phase 3, multicentre, randomized, double-blind, active-controlled, non-inferiority trial[J]. *J Antimicrob Chemother*, 2016,71(6):1688-1696.
- [142] 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(2):244-251.
- [143] HAUG F, WAIBEL F W A, LISY M, et al. The impact of the length of total and intravenous systemic antibiotic therapy for the remission of diabetic foot infections[J]. *Int J Infect Dis*, 2022, 120:179-186.
- [144] PRATAMA V, RISNI H W, YUNIR E, et al. A systematic review of randomized controlled trials of antibiotic use in diabetic foot ulcer infections: focus on clinical cure[J]. *Infect Chemother*, 2022,54(1):125-139.
- [145] SALTOGLU N, SURME S, EZIRMIK E, et al. The effects of antimicrobial resistance and the compatibility of initial antibiotic treatment on clinical outcomes in patients with diabetic foot infection[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2023,22(2):283-290.
- [146] PHAM T T, GARIANI K, RICHARD J C, et al. Moderate to severe soft tissue diabetic foot infections: a randomized, controlled, pilot trial of post-debridement antibiotic treatment for 10 versus 20 days[J]. *Ann Surg*, 2022,276(2):233-238.
- [147] PHAM T T, WETZEL O, GARIANI K, et al. Is routine measurement of the serum C-reactive protein level helpful during antibiotic therapy for diabetic foot infection? [J]. *Diabetes Obes Metab*, 2021,23(2):637-641.
- [148] SPELLBERG B, LIPSKY B A. Systemic antibiotic therapy for chronic osteomyelitis in adults[J]. *Clin Infect Dis*, 2012, 54(3):393-407.
- [149] TONE A, NGUYEN S, DEVEMY F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study[J]. *Diabetes Care*, 2015,38(2):302-307.
- [150] IRANPARVAR M, ARZANLOU O, AFROUZEH E. Comparison of the efficacy of six-week versus twelve-week antibiotic therapy for the treatment of nonsurgical diabetic foot osteomyelitis[J]. *Int Med*, 2019, 1(5): 274-279.
- [151] GARIANI K, PHAM T, BENJAMIN K, et al. Three weeks versus six weeks of antibiotic therapy for diabetic foot osteomyelitis: a prospective, randomized, non-inferiority pilot trial[J]. *Clin Infect Dis*, 2021,73(7):e1539-e1545.
- [152] GILL A S, GORSKI M, STRAGE K E, et al. Oral Versus Intravenous Antibiotics for Residual Osteomyelitis After Amputation in the Diabetic Foot[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2022,61(4):735-738.
- [153] TAN J S, FRIEDMAN N M, HAZELTON-MILLER C, et al. Can aggressive treatment of diabetic foot infections reduce the need for above-ankle amputation? [J]. *Clin Infect Dis*, 1996,23(2):286-291.
- [154] FAGLIA E, CLERICI G, CAMINITI M, et al. The role of early surgical debridement and revascularization in patients with diabetes and deep foot space abscess: retrospective review of 106 patients with diabetes[J]. *J Foot Ankle Surg*, 2006,45(4):220-226.
- [155] ZHOU S W, SCHMIDT B M, HENIG O, et al. Deferring amputation in diabetic foot osteomyelitis: doing more harm than good? [J/OL]. *Open Forum Infect Dis*, 2021, 8(7): ofab184. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34322563/>. DOI: 10.1093/ofid/ofab184.
- [156] LIN C W, YANG H M, HUNG S Y, et al. The analysis for time of referral to a medical center among patients with diabetic foot infection[J]. *BMC Fam Pract*, 2021,22(1):16.
- [157] ULCAY A, KARAKAS A, MUTLUOHLU M, et al. Antibiotherapy with and without bone debridement in diabetic foot osteomyelitis: a retrospective cohort study[J]. *Pak J Med Sci*, 2014,30(1):28-31.
- [158] GAME F L, JEFFCOATE W J. Primarily non-surgical management of osteomyelitis of the foot in diabetes[J]. *Diabetologia*, 2008,51(6):962-967.
- [159] ACHARAY S, SOLIMAN M, EGUN A, et al. Conservative management of diabetic foot osteomyelitis[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013,101(3):e18-e20.
- [160] KIM J J, LITTMAN A J, SORKIN J D, et al. Association between foot surgery type and subsequent healing in veterans with moderate-to-severe diabetic foot infections[J]. *Open Forum Infect Dis*, 2021,9(2):ofab650.

- related foot ulcers; a modelled analysis using discrete event simulation[J/OL]. *Diabet Med*, 2023, 40(1): e14961. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36135359/>. DOI:10.1111/dme.14961.
- [59] BERHANE T, JEYARAMAN K, HAMILLTON M, et al. Pressure relieving interventions for the management of diabetes-related foot ulcers; a study from the Northern Territory of Australia[J]. *ANZ J Surg*, 2022, 92(4): 723-729.
- [60] ELBARBARY A H, SALLAM E M, ISMAIL A M. Meta-tarsal head resection versus a removable mechanical device for offloading of the neuropathic diabetic plantar forefoot ulcer[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2022(4): 535-543.
- [61] SAHU B, PRUSTY A, TUDU B. Total contact casting versus traditional dressing in diabetic foot ulcers[J]. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 2018, 26(3): 2309499018802486.
- [62] ZHANG Y Q, CRAMB S, MCPHAIL S M, et al. Multiple factors predict longer and shorter time-to-ulcer-free in people with diabetes-related foot ulcers: survival analyses of a large prospective cohort followed-up for 24-months[J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 185: 109239. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35131379/>. DOI:10.1016/j.diabres.2022.109239.
- [63] YELLAND A C, MEACE C, KNIGHTON P, et al. Impact of case-mix adjustment on observed variation in the healing of diabetic foot ulcers at 12 weeks using data from the National Diabetes Foot Care Audit of England and Wales; a cohort study[J]. *Diabet Med*, 2023, 40(1): e14959.
- [64] ZHANG Y Q, CRAMB S, MCPHAIL S M, et al. Factors associated with healing of diabetes-related foot ulcers; observations from a large prospective real-world cohort[J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(7): e143-e145.
- [65] National Library of Medicine. Medline Plus Bethesda (MD); National Library of Medicine (US); 2023 [Available from: www.medlineplus.gov.]
- [66] Merriam-Webster. Dictionary by Merriam-Webster Springfield, MA, USA; Merriam-Webster, Incorporated; 2023 [Available from: www.merriam-webster.com.] (收稿日期:2023-07-07)

(上接第 60 页)

- [161] FELDMAN V, SEGAL D, ATZMON R, et al. Amputation versus primary nonoperative management of chronic osteomyelitis involving a pedal digit in diabetic patients[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2021, 111(4): Article_2.
- [162] LESENS O, DESBIEZ F, THEÏS 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(3): 284-290.
- [163] LÁZARO-MARTINEZ J L, ARAGÓN-SÁNCHEZ J, GARCÍA-MORALES E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis; a randomized comparative trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(3): 789-795.
- [164] ARAGÓN-SÁNCHEZ J, LIPSKY B A. Modern management of diabetic foot osteomyelitis. The when, how and why of conservative approaches[J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2018, 16(1): 35-50.
- [165] TARDÁGUILA-GARCÍA A, GARCÍA-ÁLVAREZ Y, GARCÍA-MORALES E, et al. Long-term complications after surgical or medical treatment of predominantly forefoot diabetic foot osteomyelitis; 1 year follow up[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(9): 1943.
- [166] 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.
- [167] DUMVILLE J C, LIPSKY B A, HOEY C, et al. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6(6): CD011038.
- [168] Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (OneStep-2)[J]. *Clinicaltrials.gov*, 2017, NCT01594762.
- [169] Pexiganan versus placebo control for the treatment of mild infections of diabetic foot ulcers (OneStep-1)[J]. *Clinicaltrials.gov*, 2017, NCT01590758.
- [170] LIPSKY B A, KUSS M, EDMONDS M, et al. Topical application of a gentamicin-collagen sponge combined with systemic antibiotic therapy for the treatment of diabetic foot infections of moderate severity; a randomized, controlled, multicenter clinical trial[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2012, 102(3): 223-232.
- [171] UÇKAY 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/OL]. *SAGE Open Med*, 2018, 6: 205031211877395. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29785265/>. DOI: 10.1177/2050312118773950.
- [172] UÇKAY I, KRESSMANN B, MALACARNE S, et al. A randomized, controlled study to investigate the efficacy and safety of a topical gentamicin collagen sponge in combination with systemic antibiotic therapy in diabetic patients with a moderate or severe foot ulcer infection[J]. *BMC Infect Dis*, 2018, 18(1): 361.
- [173] MEMON M L, IKRAM M, AZHAR M, et al. Comparison of efficacy of systemic antibiotics alone and combination of systemic antibiotics with gentamicin cream in diabetic foot infections[J]. *Pak J Med Sci*, 2022, 38(3Part-1): 663-667.
- [174] MENDAME EHYA R E, ZHANG H, QI B W, et al. Application and clinical effectiveness of antibiotic-loaded bone cement to promote soft tissue granulation in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis; a randomized controlled trial[J/OL]. *J Diabetes Res*, 2021; 9911072. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34337074/>. DOI: 10.1155/2021/9911072.
- [175] QIN C H, ZHOU C H, SONG H J, et al. Infected bone resection plus adjuvant antibiotic-impregnated calcium sulfate versus infected bone resection alone in the treatment of diabetic forefoot osteomyelitis[J]. *BMC Musculoskelet Disord*, 2019, 20(1): 246.
- [176] BRODELL J D, KOZAKIEWICZ L N, HOFFMAN S L, et al. Intraoperative site vancomycin powder application in infected diabetic heel ulcers with calcaneal osteomyelitis[J]. *Foot Ankle Int*, 2021, 42(3): 356-362.
- [177] MARSON B A, DESHMUKH S R, GRINDLAY D J C, et al. A systematic review of local antibiotic devices used to improve wound healing following the surgical management of foot infections in diabetics[J]. *Bone Joint J*, 2018, 100-B(11): 1409-1415.
- [178] DE GIGLIO R, DI VIESTE G, MONDELLO T, et al. Efficacy and safety of bioactive glass S53P4 as a treatment for diabetic foot osteomyelitis[J]. *J Foot Ankle Sur*, 2021, 60(2): 292-296.
- [179] KASTRIN M, URBANČIĆ ROVAN V, FRANGEŽ I. Possible advantages of S53P4 bioactive glass in the treatment of septic osteoarthritis of the first metatarsophalangeal joint in the diabetic foot[J]. *J Clin Med*, 2021, 10(6): 1208.
- [180] WILSON B M, BESSESEN M T, DOROS G, et al. Adjunctive rifampin therapy for diabetic foot osteomyelitis in the veterans health administration[J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2(11): e1916003. (收稿日期:2023-06-13)