

DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2024.02.001

引用格式:方圆,史伟浩,薛冠华,袁良喜,殷敏毅(译),柏骏,董智慧,许樟荣(审校).国际糖尿病足工作组和欧洲血管外科学会及美国血管外科学会关于糖尿病合并足溃疡患者周围动脉病变治疗的跨学会指南——《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(2):71-97.

国际糖尿病足工作组和欧洲血管外科学会及美国血管外科学会 关于糖尿病合并足溃疡患者周围动脉病变治疗的跨学会指南 ——《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

The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus and a foot ulcer: Part of the 2023 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease

Robert Fitridge¹, Vivienne Chuter², Joseph L. Mills³, Robert J. Hinchliffe⁴, Nobuyoshi Azuma⁵, Christian-Alexander Brehndt⁶, Edward J Boyko⁷, Michael S. Conte⁸, Misty Humphries⁹, Lee Kirksey¹⁰, Katharine McGinagle¹¹, Sigrid Nikol¹², Joakim Nordanstig¹³, Vincent Rowe¹⁴, David A. Russell¹⁵, Jos van den Berg¹⁶, Maarit Venermo¹⁷, Nicolaas C. Schaper¹⁸
1. Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, Australia; 2. School of Health Sciences, Western Sydney University, Campbelltown, Sydney, Australia; 3. Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA; 4. Bristol Centre for Surgical Research, University of Bristol, Bristol, UK; 5. Asahikawa Medical University, Hokkaido, Japan; 6. Department of Vascular and Endovascular Surgery, Asklepios Clinic Wandsbek, Asklepios Medical School, Hamburg, Germany; 7. University of Washington, Seattle, Washington, USA; 8. University of California, San Francisco (UCSF) Medical Centre, San Francisco, California, USA; 9. UC Davis Medical Centre, Sacramento, California, USA; 10. The Cleveland Clinic, Cleveland, Ohio, USA; 11. University of North-Carolina, Chapel Hill, North Carolina, USA; 12. Clinical and Interventional Angiology, Asklepios Klinik, Hamburg, Germany; 13. Sahlgrenska University Hospital, Gothenburg, Sweden; 14. David Geffen School of Medicine, UCLA, Los Angeles, California, USA; 15. Leeds Teaching Hospitals NHS Trust, Leeds, UK; 16. CENTRO VASCOLARE TICINO Ospedale Regionale di Lugano, sede Civico and Universitätsinstitut für Diagnostische, Interventionelle und Pädiatrische Radiologie Inselspital, Universitätsspital Bern Switzerland; 17. Helsinki University Hospital, University of Helsinki, Helsinki, Finland; 18. Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands

方 圆¹ 史伟浩² 薛冠华³ 袁良喜⁴ 殷敏毅⁵(译) 柏 骏⁶ 董智慧¹ 许樟荣⁷(审校)

(1. 复旦大学附属中山医院, 上海 200032; 2. 复旦大学附属华山医院, 上海 200040;

3. 上海交通大学医学院附属仁济医院, 上海 200127; 4. 海军军医大学第一附属医院, 上海 200438;
5. 上海交通大学医学院附属第九人民医院, 上海 200011; 6. 海军军医大学第二附属医院, 上海 200001;
7. 战略支援部队特色医学中心, 北京 100101)

【摘要】 糖尿病相关的足部并发症与大、小截肢有关,已成为全球范围内导致致残率增加的主要原因。大约 50% 的糖尿病合并足溃疡的患者伴有周围动脉病变(PAD),PAD 的存在显著增加了不良肢体疾病和心血管事件的风险。

自 1999 年以来,国际糖尿病足工作组(IWGDF)发表了关于糖尿病相关的足部并发症的管理和预防的循证指南。本指南是对 2019 年 IWGDF 发布的《糖尿病足溃疡周围动脉病变诊断、预后与管理指南》的更新。IWGDF、欧洲血管外科学会(ESVS)和美国血管外科学会(SVS)决定合作更新这项指南,以制定一套适用于所有国家临床医生的临床推荐。

本指南基于 3 项新的系统性回顾研究,利用推荐、评估、发展和评价分级(grading of recommendations, assessment, development, and evaluation, GRADE)框架,提出了临床相关问题,并对文献进行了系统回顾。在评估证据的可靠性后制定了推荐意见,并根据效益和危害的平衡、患者价值观、可行性、可接受性、公平性、所需资源以及成本进行权衡。

通过这一过程,我们提出了 5 项推荐,用于糖尿病患者的 PAD 诊断,无论患者是否具有足溃疡或坏疽。同时,我们对糖尿病伴足溃疡或坏疽患者的预后也提出 5 项推荐,用于评估愈合和截肢的可能性。我们制定了与 PAD 治疗相关的 15

项推荐意见,包括对患者进行血管重建手术的优先级、手术方式的选择和术后护理。此外,指南小组还提出了当前证据不足的关键研究问题。

指南小组认为,遵循这些推荐将有助于医务人员提供更好的医治,并将减少糖尿病相关的足部并发症的负担。

【关键词】 糖尿病; 糖尿病相关的足溃疡; 周围动脉病变; 指南; 国际糖尿病足工作组; 欧洲血管外科学会; 美国血管外科学会

www.iwgdguidelines.org

中图分类号:R587.2;R-01

文献标识码:C

缩 写

ABI: ankle - brachial index, 踝肱指数

ADA: American Diabetes Association, 美国糖尿病协会

AP: ankle pressure, 踝部血压

CDUS: colour Duplex ultrasound, 彩色双相超声

CLTI: chronic limb-threatening ischaemia, 慢性肢体威胁性缺血

CI: confidence interval, 置信区间

CTA: computed tomography angiography, 计算机断层血管造影

CWD: continuous-wave Doppler, 连续波多普勒

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

DSA: digital subtraction angiography, 数字减影血管造影

EAS: European Atherosclerosis Society, 欧洲动脉粥样硬化协会

EASD: European Association for the Study of Diabetes, 欧洲糖尿病研究协会

eGFR: estimated glomerular filtration rate, 估算肾小球滤过率

ESC: European Society of Cardiology, 欧洲心脏病学会

ESVM: European Society of Vascular Medicine, 欧洲血管内科学会

ESVS: European Society for Vascular Surgery, 欧洲血管外科学会

GLASS: global anatomic staging system, 全球解剖学分级系统

GRADE: grading of recommendations, assessment, development and evaluations, 推荐、评估、发展和评价分级

GVG: Global Vascular Guidelines, 全球血管指南

HbA1c: haemoglobin A1c, 糖化血红蛋白

IDSa: Infectious Diseases Society of America, 美国感染病学会

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

LDL: low density lipoproteins, 低密度脂蛋白

MAC: medial arterial calcification, 动脉中膜钙化

MACE: major adverse cardiovascular events, 心血管重大不良事件

MALE: major adverse limb events, 肢体重大不良事件

MRA: magnetic resonance angiography, 磁共振血管造影

NLR: negative likelihood ratio, 阴性似然比

PAD: peripheral artery disease, 周围动脉病变

PICO: population, intervention, comparison, outcome 人群-干预-比较-结局

PLR: positive likelihood ratio, 阳性似然比

SGLT-2: sodium - glucose cotransporter 2, 钠-葡萄糖共转运体 2

SPP: skin perfusion pressure, 皮肤灌注压

SVS: Society for Vascular Surgery, 美国血管外科学会

TBI: toe -brachial index, 趾肱指数

TcPO₂: transcutaneous oxygen pressure, 经皮氧分压

TP: toe pressure, 趾压

WIFI: wound/ischaemia/foot infection, 伤口、缺血、足感染

WFVS: World Federation of Vascular Societies, 世界血管学会联合会

推荐清单

诊 断

1.对于没有足溃疡的糖尿病患者,应考虑询问 PAD 的相关病史,检查足部是否有缺血迹象,至少每年一次或在足部临床症状发生任何变化时触诊足部动脉脉搏。(GRADE 推荐:强;证据质量.低)

2.对于没有足溃疡的糖尿病患者,如果怀疑有 PAD,考虑结合 ABI 和 TBI 进行足部动脉多普勒波形检查。虽然没有任何一种诊断模式被证明是 PAD 的最佳诊断选择,并且也没有可将 PAD 排除的诊断阈值,但在 ABI 0.9~1.3、TBI \geq 0.70、三相或双相足部动脉多普勒波形存在时,PAD 的可能性较小。(有条件;低)

3.对于伴有足溃疡或坏疽的糖尿病患者,应关注 PAD 的相关病史,检查患者是否有缺血迹象,并触诊足部脉搏。(强;低)

4.对于伴有足溃疡或坏疽的糖尿病患者,应结合 ABI 和 TBI 测量评估足部多普勒波形,以确定有无 PAD。

虽然没有任何一种诊断方法被证明是 PAD 的最佳诊断选择,并且也没有 PAD 排除手段,但在 ABI 0.9~1.3、TBI \geq 0.70、三相或双相足部多普勒波形存在时,PAD 的可能性较小。(强;低)

5.对于没有足溃疡的糖尿病患者,如果没有紧急侵入性足部手术,则应通过检查足部动脉多普勒波形图,结合ABI和TBI检查以排除PAD。(最佳实践声明)

预后

6.对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,可以考虑进行AP和ABI测量,以帮助评估创面愈合和截肢的可能性。

AP和ABI是其较弱的愈合预测指标,但是低AP(如 <50 mmHg)或ABI(如 <0.5)则与创面愈合变差及大截肢相关。(有条件;低)

7.对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,考虑进行TP测量,以评估创面愈合和截肢的可能性。

$TP \geq 30$ mmHg可使溃疡愈合概率增加30%,而 <30 mmHg会使大截肢概率增加约20%。(有条件;低)

8.对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,如果无法进行TP测量,则考虑进行 $TcPO_2$ 或皮肤灌注压(SPP)测量,以评估愈合的可能性。

$TcPO_2 \geq 25$ mmHg可使溃疡愈合概率增加45%,而 $TcPO_2 < 25$ mmHg已被证明可使大截肢的概率增加约20%。SPP ≥ 40 mmHg时愈合概率增加30%。(有条件;低)

9.对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,我们推荐始终评估是否存在PAD和其他导致愈合不良的原因。在未排除其他原因的情况下,不应将糖尿病相关的微血管病变视为足溃疡、坏疽或创面愈合不良的主要原因。(有条件;低)

10.对于患有糖尿病、PAD以及足溃疡或坏疽的患者,可以考虑使用WIFI分类系统来评估创面愈合可能性和截肢风险。(有条件;低)

治疗

11.若考虑对患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者进行血流重建,首先应评估下肢动脉循环情况(从主动脉至足部动脉),膝下及足部动脉情况应详细评估。(最佳实践声明)

12.对于患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和临床表现为缺血的患者,应考虑进行血运重建手术。缺血的临床检查结果包括足部动脉搏动缺失、单相或无脉冲的足部多普勒波形、AP <100 mmHg或TP <60 mmHg。若患者无需紧急踝上截肢,应请血管专科医生会诊。(最佳实践声明)

13.对于患有糖尿病、PAD及足溃疡的患者,若合并重度缺血(如ABI <0.4 , AP <50 mmHg, TP <30 mmHg, $TcPO_2 < 30$ mmHg或有单相或无脉冲的足部多普勒波形),应紧急咨询血管专科医生能否进行血运重建。(最佳实践声明)

14.对于患有糖尿病、PAD同时合并足溃疡感染或足部任何部位坏疽的患者,应紧急咨询血管专科医生,以确定进行引流手术和血运重建手术的时机。(最佳实践声明)

15.对于合并糖尿病和足溃疡的患者,在给予充分的抗感染、血糖管理、创面护理和减压治疗后,若创面进一步恶化或无显著改善(如4周内创面面积减少不足50%),应咨询血管专科医生并就血管状况行进一步评估,以探讨进行血运重建的可能性。(最佳实践声明)

16.对于患有糖尿病、PAD同时合并足溃疡和(或)坏疽的患者,当干预风险与收益不匹配时,避免血运重建术。(最佳实践声明)

17.对于患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,如果有足够可用的单节段大隐静脉,有腹股沟下血运重建的指征,且腔内、开放手术均适用的情况下,优先考虑旁路手术而不是腔内手术(有条件;中)。

18.患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,应在具备血管腔内和血管旁路治疗技术或可快速获得两种治疗技术的中心进行治疗。在这种情况下应根据患者风险及偏好、肢体受威胁程度、PAD的解剖特点和自体静脉的可用性来决定治疗方案。(有条件;低)

19.对于患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,血运重建手术应旨在至少恢复一条直通足部的动脉的血流。(最佳实践声明)

20.对于需要进行血运重建的PAD合并足溃疡和(或)坏疽的糖尿病患者,若血运重建可能或可行,考虑直接干预供应创面解剖区域的动脉。(有条件;极低)

21.合并糖尿病及足溃疡和(或)坏疽的患者在进行血运重建术后应客观评估术后血流灌注是否充足(如使用无创床旁检查)。(最佳实践声明)

22.患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者的治疗应由多学科团队负责,这应作为综合医疗计划的一部分。(最佳实践声明)

23.合并糖尿病及PAD的患者的治疗靶目标包括:

- 糖化血红蛋白(HbA1c) $<8\%$ (<64 mmol/mol),若有严重低血糖的风险可能需要更高的HbA1c靶目标值。

- 血压 $<140/90$ mmHg,但根据直立性低血压和其他不良反应的风险,可能需要更高的血压靶目标水平。

- 低密度脂蛋白 <1.8 mmol/L(<70 mg/dL),并且至少比基线降低50%。如果耐受高强度的他汀类药物治疗(联合依折麦布),则推荐将靶目标水平设定为 <1.4 mmol/L(55 mg/dL)。(最佳实践声明)

24.对于合并糖尿病及症状性PAD的患者:

- 应接受单一的抗血小板治疗。

- 与阿司匹林相比,氯吡格雷应作为首选。

- 对于无出血高风险的患者,可以考虑联合使用阿司匹林(75~100 mg,每日1次)加小剂量利伐沙班(2.5 mg,每日两次)。(最佳实践声明)

25.对于合并2型糖尿病及PAD的患者:

- 对于eGFR >30 mL \cdot min $^{-1}$ \cdot 1.73 m $^{-2}$ 的患者,无论

血糖水平如何,均应考虑使用对心血管疾病患者有益的 SGLT-2 抑制剂或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂。

• 不应对未曾用药的糖尿病相关的足溃疡和(或)坏疽患者首先使用 SGLT-2 抑制剂,并且应考虑在已经使用这些药物的患者中暂时停药,直到患足愈合。(最佳实践声明)

1 外部专家、患者代表和评审过程

审查过程分为几个步骤,参与人员包括 6 位外部专家、4 位患者代表以及 IWGDF、ESVS 和 SVS 的指南审查员。外部专家和患者代表来自不同国家和地区(新加坡、日本、南非、中国、哥伦比亚、保加利亚、澳大利亚、英国和美国)。研究过程始于对编写委员会建议解决的临床问题的审查,随后对这些问题进行了调整,这些问题构成了指南制定的基础。IWGDF、ESVS 和 SVS 文件监督委员会的成员对指南的第一个初步版本进行了审查。随后,外部专家和患者代表对修订后的文本进行了审阅,并将新版本提交给这 3 个组织进行审查。编写委员会于 2020 年底召开了第一次会议,并于 2022 年 12 月将指南初稿送审。

2 方法

本指南是 IWGDF 关于糖尿病相关的足溃疡管理指南(及其辅助系统评价)的一部分,这些指南均使用相同的 GRADE 方法。

这些指导方针涉及的管理的其他方面单独出版。IWGDF 编辑委员会的任务是确保这些文件之间不会有太多的重复,并确保它们相互一致。ESVS 和 SVS 执行委员会同意这种方法。本指南制定所使用的方法在单独的 IWGDF 文件中有详细描述^[1]。

简而言之,我们遵循了 GRADE 分级系统^[2-3]。GRADE 是由临床问题的发展和关键结局的选择而构成的,这些结局随后被转化成 PICO 格式。编写委员会在咨询外部专家和患者代表后,制定了需要研究的临床问题。临床问题的关键重要结局由编写委员会成员投票决定。随后,编写委员会成员创建了 PICO,并投票决定是否纳入,再由外部专家、患者代表和相关学会的指南委员会对拟纳入的 PICO 进行审查。针对临床问题的文献系统综述是根据系统综述和荟萃分析首选报告项目(PRISMA)指南进行的^[4]。在对现有证据进行鉴别和评估的过程中,我们得出了 3 篇系统综述,分别涉及糖尿病 PAD 的诊断、预后和管理。这些系统综述已单独出版。研究对象为糖尿病患者(有无足溃疡或坏疽患者,视临床问题而定)。在诊断方面,干预措施是任一无创床旁检测,这一概念是相对于客观影像学研究而言的;在预后方面,干预措施也是任一无创床旁检测;在治疗方面,干预措施是旁路(开放式)和直接血管再通,以及血管内再通和间接血管再

通。主要结局为小截肢和大截肢及不良事件、肢体保存和创面愈合。在文献检索后,所有摘要和随后选定的文章均由两位作者按照系统综述中的描述进行审查。我们纳入了糖尿病参与者比例大于 80% 的研究以及单独报告糖尿病参与者的研究。根据研究类型的不同,采用以下工具对所有纳入的研究进行质量和偏倚风险评估:预后研究质量(QUIPS),诊断可靠性研究质量评估工具修订版(QUADAS-2),ROBINS-I(用于评估非随机干预研究的偏倚风险),纽卡斯尔-渥太华量表(用于非随机研究,包括未提供干预组分配详情的观察性研究和队列研究),以及用于随机对照试验的 Cochrane 偏倚风险工具^[5-10]。每项 PICO 的证据质量都进行了分级,包括偏倚风险、不一致性、不精确性、发表偏倚和总体质量,然后将证据的确定性评为“高”“中”“低”或“极低”。

随后,指南编写委员会在在线讨论中采用了 GRADE 循证决策方法来制定推荐(所有讨论均有记录)。在制定每项推荐及其相应推荐强度时,考虑了以下方面:益处、危害、效应大小和确定性,益处与危害的平衡,资源使用,可接受性,可行性,公平性。每项推荐的强度被分为“强”或“有条件”。编写委员会的所有成员都要对每项推荐进行投票,对于“强”推荐,至少要有 75% 的成员同意;对于“有条件”推荐,至少要有 60% 的成员同意。在每项推荐之后,我们都提供了确定每项推荐的理由^[1,11]。

在有些情况下,我们无法找到足够的直接证据来支持推荐的提出,但采取推荐的行动很可能会带来明显的益处,或者不采取检查或干预措施可能会带来明显的危害。在这种情况下,我们制定了不分等级的“最佳实践声明”,并附上理由说明,解释我们是如何得出这一声明的,我们还考虑了制定此类声明的 GRADE 标准,GRADE 小组最近就这一主题发表了文章^[12]。根据 GRADE,如果认为有必要进行实践,而且干预措施的理想效果明显超过其不良效果,则应将此类推荐制定为可操作的声明。尽管在这些情况下缺乏直接证据,但仍得到了间接证据的支持。对于糖尿病合并无症状 PAD 患者使用当前医学疗法降低心血管风险或减少下肢事件的临床问题,我们没有进行系统综述或制定分级推荐,因为近期已有关于这些主题的高质量指南^[13-20]。不过,为了让读者全面了解这些指南,我们编写了与临床问题相关的现有指南摘要,并根据糖尿病合并无症状 PAD 患者的情况进行了调整。这些推荐也被确定为“最佳实践声明”。我们承认,某些推荐存在高质量的证据,如 ESVS、SVS 和美国糖尿病协会等组织的其他指南中总结的证据,但其他推荐只有质量较低的证据。为了避免重复其他相关组织已经制定的循证指南的内容,我们选择在这一领域制定未分级的“最佳实践声明”,并提供相关指南的参考文献。最后,编写委员会考虑了未来研究的主题,并投票决定将重点放在 5 个关键主题上,这些主题

将在指南末尾讨论。

这些推荐和相应的理由,由上述3个学会中负责制定指南的国际外部专家和委员会审查。更多详情请见IWGDF指南方法文件^[1]。我们的背景材料,即3篇系统综述、每篇系统综述的相关证据表以及作为制定每项推荐和最佳实践声明基础的评判表汇总,可在本文的补充材料中找到。这些系统综述为本指南提出的分级推荐提供了证据。

目标人群和目标受众

糖尿病患者的足溃疡或坏疽愈合不良通常由多个因素共同作用引起的。本指南的主要目标人群是伴有足溃疡或坏疽的糖尿病患者,在这些患者中,PAD的存在可能导致溃疡的发展和(或)愈合率降低。次要目标人群是被认为存在PAD的糖尿病患者或需要排除PAD的糖尿病患者,还需排除单纯静脉溃疡、下肢溃疡、急性肢体缺血、栓塞性疾病和下肢非动脉粥样硬化性慢性血管疾病的患者。

本指南的主要目标受众是血管专家和所有其他在各级医疗机构参与糖尿病相关的足溃疡和坏疽的诊断、管理和预防的专业人员。

一旦指南获得批准,部分患者代表,将被询问指南中的哪些内容应当出现在“患者须知”中,从而产生一份患者须知内容列表。鉴于文化和语言的差异,最终文本应在国家或地方层面拟定。

指南编写中的利益冲突处理政策

参与指南制定的3个组织承诺做到指南制定过程的公开透明化,以制定值得信赖的临床实践指南。为防止重大利益冲突(COI),不允许指南组成员作为直接或间接涉及本指南主题公司的高级成员、董事会成员、受托人、所有者或员工。在编写委员会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提出COI问题,如果得到肯定的回答,则要求成员提交COI表。这些COI包括从生物医学公司、设备制造商、制药公司或生产与该领域相关产品的其他公司获得的收入。此外,每次都必须披露行业关系,这些关系包括:公司股票和(或)期权或债券的所有权,任何作为顾问、科学咨询委员会成员、公司讲师的收入及研究经费、专利收入。这些收入可以是个人的,也可以是与成员有关系的机构获得的。所有披露信息均经过这3个组织的审查,可在www.iwgdguidelines.org网站查询。没有任何公司参与指南的制定或审查。参与指南制定的人员均未收到任何费用的付款或报酬。

本文件中使用的定义和术语

IWGDF对糖尿病相关的足病的定义和标准进行了标准化,并在发布本指南的同时发布了更新版本^[21]。此外,我们在该指南中使用了以下术语:

无创床旁检查:任何可以在床旁进行的血流测量,是用来评估下肢PAD的无创测试。

慢性肢体威胁性缺血:一种临床综合征,定义为存在PAD合并静息痛、坏疽或足溃疡至少2周,排除静脉性的、栓塞、非动脉粥样硬化和创伤性病因。

糖尿病相关微血管病变:糖尿病患者微循环的病理结构和功能改变,这种改变可发生在身体的任何部位。

糖尿病相关的足溃疡:初诊或已诊断为糖尿病的患者足部出现溃疡,通常伴有下肢周围神经病变和(或)下肢PAD。

糖尿病相关的足坏疽:由于缺血、感染或损伤导致的足部的组织坏死。

足部灌注:组织灌注严格意义上是指流过一个单位组织的血量,通常以每100g组织中的血流量表示。对于足部灌注的临床评估,传统上是通过踝部动脉和足趾动脉的动脉收缩压替代标志物来测量。由于糖尿病患者常出现动脉中层钙化(MAC),单纯动脉测压可能存在误导性,因此发展出了许多替代动脉压力的评估组织灌注的方法,包括TcPO₂,SPP,踏板加速时间(PAT)和近红外分光光度法(NIRS)。

多学科团队:由来自相关临床学科的人员组成,他们在团队特定专业范畴下相互合作,以实现团队和个人合作的有利结果。

PAD:从主动脉至足部动脉的阻塞性动脉粥样硬化性血管疾病,具有无创或有创血管评估的临床症状、体征或异常表现,导致一侧或多肢体循环紊乱或受损。

3 引言

糖尿病的发病率在全球范围内持续增加。最近的估计是有5.37亿人患有糖尿病(全球每11个成年人中就有1人患病),到2045年将有7.83亿人受到影响^[22]。糖尿病与足部并发症的风险显著相关,包括溃疡、坏疽和截肢。DFU的发展导致高达85%的非创伤性截肢,溃疡年发生率约为2%,DFU终生发生率高达34%^[23]。下肢糖尿病相关并发症包括周围神经病变和PAD,通常先于DFU的发展^[24]。总的来说,这些并发症是在全球范围内导致残疾、住院和截肢的主要原因,截肢后的病死率很高^[25]。

糖尿病是PAD发展的重要危险因素。在最近的一项系统综述中,Stoberock等^[26]发现,PAD在普通成人人群中的患病率为10%~26%,在糖尿病患者中的患病率为20%~28%。在DFU患者中,PAD的患病率为50%,这与多中心欧洲饮食研究的结果一致^[26-27]。糖尿病患者合并PAD的特点是常为多节段和双侧病变,侧支形成常受损,通常是长节段胫动脉闭塞,累及下肢末梢动脉,表现为膝下动脉闭塞性疾病症状^[28-30],截肢的风险增加。PAD和CLTI的诊断常常因缺乏PAD的典型症状(如间歇性跛行和静息痛)而变得复杂,这可能是由于久坐的生活方式和糖尿病相关的周围神经病变导致的痛觉丧失等因素,而糖尿病

相关的周围神经病变存在于大多数 DFU (缺血性) 患者中^[27,29]。MAC 也非常常见,常与周围神经病变有关,可使踝压和趾压升高而影响 ABI 等无创检查的准确性^[31]。

对于糖尿病患者,早期诊断 PAD 是必须的^[26]。除了导致心血管疾病的发病率和病死率升高外,PAD 与 DFU、坏疽和截肢后的愈合延迟或不愈风险更加相关^[32]。需要截肢的糖尿病、PAD 和足溃疡患者的预后比许多常见癌症更差——5 年生存率低于 50%^[23-33]。PAD 患者发生心血管不良事件的风险较高,因此应确保对心血管危险因素的最佳医疗管理^[29]。早期和充分的足部灌注评估是必要的,以确保早期发现创面愈合延迟或不良及截肢高风险的患者,从而可以在不延误治疗的情况下解决这些问题。

尽管糖尿病患者,特别是 PAD 导致 DFU 的患者预后较差,但很少有专门针对该人群 PAD 的诊断和管理的实践指南。针对这一特定人群制定推荐时,应考虑到糖尿病的多系统特性以及其他糖尿病并发症对诊断评估、创面愈合、截肢和生存结果的影响。专门针对这些主题的指南之一是 IWGDF 的指南,其最新版本于 2019 年出版^[34]。

IWGDF 与 ESVS 和 SVS 决定合作编写新的、跨学会的糖尿病 PAD 实践指南,而不是制定更新版本,重点是糖尿病相关的足溃疡或坏疽患者。

我们的指南旨在为糖尿病合并足溃疡患者的 PAD 诊断、预后(即不同无创检查的预后价值)和治疗提供循证推荐。这些主题将在下文的不同章节中讨论。我们不会详细说明所涉及的每个医学专业的具体作用、任务和责任,因为这些在不同国家之间和每个国家内部都有显著差异,而本指南是一项多国跨专业的指南。然而,我们确实强调了在知识、技能和能力方面应该具备哪些专业知识,以便根据预期的医疗护理标准来管理患者。

相关指南

本指南也是《IWGDF 糖尿病相关足病预防与管理指南》的一部分。在这些患者中如果仅管理 PAD 而不考虑 DFU 治疗的其他方面,通常会导致不良结局。因此,请读者参考关于这些方面的其他 IWGDF 指南。本指南同样也是《IWGDF 糖尿病相关的足部并发症管理指南》的一部分,其他部分包括分类、预防、减压、感染、夏科神经性骨关节病和促进创面愈合。《糖尿病相关的足病预防和管理实践指南》对这些指南进行了总结,供临床日常使用。本指南建立在糖尿病相关的足溃疡患者合并 PAD 的 IWGDF 指南的先前版本基础上,并整合了关于慢性肢体缺血管理的全球血管指南^[17,34]。

4 推荐

4.1 诊断

临床问题:在患有糖尿病伴或不伴足溃疡的患者中,与辅助检查(DSA、MRA、CTA、CDUS)相比,病史和临床检

查(包括足部脉搏触诊)是否能准确识别 PAD 并准确地诊断 PAD?

临床问题:在患有糖尿病伴或不伴足溃疡的患者中,与辅助检查(DSA、MRA、CTA、CDUS)相比,应单独或联合进行哪种无创床旁检查,能够更准确可靠地诊断 PAD?

推荐 1:对于没有足溃疡的糖尿病患者,应考虑询问 PAD 的相关病史,检查足部是否有缺血迹象,至少每年一次或在足部临床症状发生任何变化时触诊足部动脉脉搏。(GRADE 推荐:强;证据质量:低)

推荐 2:对于没有足溃疡的糖尿病患者,如果怀疑有 PAD,考虑结合 ABI 和 TBI 进行足部动脉多普勒波形检查。

虽然没有任何一种诊断模式被证明是 PAD 的最佳诊断选择,并且也没有可将 PAD 排除的诊断界值,但在 ABI 0.9~1.3、TBI \geq 0.70、三相或双相足部动脉多普勒波形存在时,PAD 的可能性较小。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:由于 PAD 会增加 DFU 发生的风险和心血管疾病并发症(包括心肌梗死和卒中)的发生率,因此对 PAD 的诊断和治疗至关重要^[32]。对于无 DFU 的糖尿病患者,足部脉搏对 PAD 诊断准确性的证据非常有限。两项低质量的研究表明,虽然足部脉搏的存在不能排除 PAD,但在足部脉搏缺失或微弱的情况下,诊断 PAD 的能力略有增加(PLR 1.84~2.46)^[35-36]。PLR 给出了当检查结果为阳性时实际患病例数与未患病例数比值的变化;而 NLR 给出了当检查结果为阴性时实际患病例数与未患病例数比值的变化。PLR 或 NLR 为 1.0 意味着,该检查结果下,与没有做检查时相比,做了检查既不增加也不降低对是否发生结局的诊断概率,因此该检查完全无效。然而,重要的是要认识到,在进行足部脉搏触诊时需联合可能与 PAD 相关的其他临床检查(包括毳毛脱落、肌肉萎缩和周围皮肤温度降低的检查)综合考虑。值得注意的是,这些临床检查是高度主观的,这些结果也可能与神经病变有关。与其他老年人或高危人群一样,糖尿病患者合并 PAD 也可能无症状或表现不典型^[24,37-38]。例如,周围神经病变可以掩盖疼痛症状,自主神经病变可以导致脚部热感,这意味着广泛认可的 PAD 体征和症状在这些患者中可能不典型^[39]。

这些推荐适用于所有糖尿病患者。当无 DFU 但有 PAD 的临床症状和体征或怀疑 PAD 时,需要更频繁地进行血管评估筛查,包括床旁检查。这些推荐与其他国家或国际糖尿病管理指南一致,支持对糖尿病患者的 PAD(还有其他足部并发症)进行年度临床评估^[40-43]。尽管上述推荐是基于低质量的证据,但数据显示足部脉搏微弱或缺失的患者患 PAD 的可能性增加,心血管发病率和死亡的风险增加,这支持对患者进行包括足部脉搏触诊在内的临床检查^[32,44]。临床检查和足部脉搏触诊的非侵入性特点,使这些评估被用作 PAD 患者的初步诊断评估。由于

不需要设备,编写委员会认为足部脉搏触诊相较其他形式的临床查体资源需求低,可以被大部分从业人员广泛应用,并且是一种提高医疗服务公平性的方法,这对医务人员来说是可行的,对患者来说是可接受的。床旁测试技术提供了下肢动脉血流的客观测量方法(如ABI、TBI和踏板多普勒波形),已被证明是诊断和排除糖尿病患者PAD的有效手段。我们的系统综述表明,对于无DFU但怀疑患有PAD的糖尿病患者,这些检测方法可作为排除PAD的有效方法^[44]。

我们纳入了40项研究,调查了无创辅助检查以及床旁体格检查对糖尿病患者的诊断准确性^[44]。其中25项研究为前瞻性研究,2项为横断面研究,其余为回顾性研究。总的来说,这些研究质量较低,因此证据等级较低。

虽然我们 cannot 确定床旁试验的绝对阈值或“正常”值,但我们认为,ABI<0.9或>1.3、TBI<0.70以及用CWD评估足部动脉时出现一个或多个单相多普勒波形的人群,更有可能发生PAD^[44]。在没有DFU的人群中,ABI<0.9与PAD的可能性中度至高度相关(PLRs范围为2.1~19.9),然而ABI≥0.9并不能完全排除PAD(NLR为0.29~0.84)。TBI<0.70对于诊断和排除PAD的能力为中等(PLR为2.0~3.55,NLR为0.25~0.44),单相足部多普勒波形对诊断和排除PAD的能力为中等(PLR为7.09,NLR为0.19)。因此,无创检查可能对没有DFU的患者有益,但需要高质量的诊断准确性研究。

当通过评价患有或未患有DFU患者的ABI以诊断PAD时,我们建议使用足背或胫后动脉的较低收缩压,因为这样可以提高诊断准确性^[44]。对于影响膝下动脉的PAD,此计算方法可确定最严重的病变动脉,而使用较高的血压可确定受累最轻的动脉。我们还建议使用ABI、TBI和足部多普勒波形这3种测试方法,因为检查的准确性可能会受到其他糖尿病相关并发症的影响。

由于需要长期使用床旁检查来监测PAD状态,因此检查的可靠性(或可重复性)对于确定其临床有效性非常重要。我们的系统综述显示,ABI和TBI的可靠性为良好到极好。然而,这些测试受到误差范围的限制,这些误差范围会影响所需的变化量,从而将其视为真正的变化,而不是与测量中的误差有关。例如,由同一评级机构测量的ABI变化值需要达到0.15才有意义^[45]。因此,在进行测量时应注意控制可能导致测量误差的因素,包括不正确的患者体位和不正确的测试流程(如测试前运动、咖啡因摄入等)。

我们的推荐明确了对可疑PAD的糖尿病患者行床旁检查的必要性。在无DFU的糖尿病患者中,PAD将增加未来发生DFU和截肢的风险,如IWGDF的预防指南所述,PAD的存在会影响筛查的频率以及为降低截肢风险而采取的措施。因此,除了病史和足部检查外,PAD的危

险因素也需进行评估,例如长期存在或控制不良的糖尿病或其他部位动脉粥样硬化。考虑到本指南的影响力和重要性,在以上人群中排查PAD很有必要,因为:①未经治疗的PAD可导致严重后果;②排查的经济代价低;③疾病得到明确诊断后将引起患者的重视。所有上述床旁检查(ABI、TBI、CWD)应由训练有素的医护人员以标准化的方式进行,这些测试可由医务人员在接受适当培训后开展。从中、高收入国家的角度来看,与其他诊断PAD的方法(如CDUS、CTA、MRA和DSA)相比,上述床旁检查所需资源相对较少。许多患者可能会重视其下肢对更多的特殊医疗护理的需要以防止截肢,但对此尚缺乏大规模队列研究证实。鉴于证据的不确定性,我们有条件地推荐对这类无症状患者进行额外的无创检查。对间歇性跛行患者进行额外检查的作用不在本指南的范围之内。

推荐 3:对于伴有足溃疡或坏疽的糖尿病患者,应关注PAD的相关病史,检查患者是否有缺血迹象,并触诊足部脉搏。(GRADE推荐:强;证据质量:低)

推荐 4:对于伴有足溃疡或坏疽的糖尿病患者,应结合ABI、TBI的测量评估足部多普勒波形,以确定有无PAD。

虽然没有任何一种诊断方法被证明是PAD的最佳诊断选择,并且也没有PAD排除手段,但在ABI 0.9~1.3、TBI≥0.70、三相或双相足部多普勒波形存在时,PAD的可能性较小。(GRADE推荐:强;证据质量:低)

理由:约一半的DFU患者存在PAD^[26~27]。因此,对于任何伴有糖尿病和足溃疡或坏疽的患者都应考虑PAD,并通过适当的诊断策略排除PAD。一旦确诊,第二个问题是PAD是否严重到导致创面愈合延迟和截肢风险增加。

这将决定是否需要进一步检查或干预。此外,尽管糖尿病患者的心血管危险因素总在动态变化,但有症状的PAD患者(即DFU患者)属于心血管高危人群,需要更强化风险治疗,如治疗部分所述。

除了记录病史外,所有DFU或足坏疽的患者都应进行规范的体格检查,包括触诊下肢动脉搏动(脉搏),这有助于确定是否存在动脉疾病^[45]。在对PAD诊断的系统综述中,一项低等级证据的研究评估了DFU患者的足部脉搏评估的诊断准确性^[46]。对于患有足溃疡的PAD患者,足部脉搏触诊的PLR为1.38,NLR为0.75^[47]。这些似然比表明该检测识别或排除疾病的能力有限。足部脉搏触诊应被视为系统评估受影响肢体和足部的第一步,当出现DFU时,应采用无创床旁检查技术进一步诊断,因为体格检查不足以排除PAD。虽然体格检查的价值有限,但不应放弃,因为在治疗的早期阶段有时无法实施其他检查,或者结果可能难以解释。由于证据基础少,确切性低,因此我们对其提出了有条件的推荐。然而,全面检查足部

是否有缺血迹象应该是系统评估的起点,因为不能诊断和治疗缺血可能会对许多患者造成严重的后果。当出现DFU时,应首先使用床旁检查技术进行进一步的诊断检查,因为单凭足部脉搏触诊和临床查体不足以排除PAD。

我们的系统综述包含了8项床旁检查评估PAD准确性的研究^[47-54],其中包括活动性DFU患者,受影响的研究人群比例从6.6%到100%不等^[47-48]。一项研究表明,视觉足部动脉多普勒波形评估具有诊断价值($PLR \geq 10$),该测试具有中等排除PAD的能力。在第2项研究中,40%的参与者患有足溃疡,PLR较低(3.04),NLR相似(0.35)^[52]。在大多数研究人群中患有DFU的研究中,因为ABI排除疾病的能力有限($NLR: 0.53 \sim 0.75$)^[47,50,53-54],将ABI的阈值设为 <0.90 会使假阳性率轻度升高($PLR: 1.69 \sim 2.40$)。同样,在混合人群(有和无DFU)和只有DFU的人群中,TBI的数据是有限的,并且随着PLR的变化而变化,范围从1.62(表明诊断疾病的能力有限)到 ≥ 10 (可以诊断),表明该测试工具有小到中等的排除疾病的能力($NLR 0.30 \sim 0.47$)^[47,50,52-53]。

上述所有无创检查(ABI、TBI、CWD)医护人员都可以操作,特别是患者接受治疗的二级医疗机构或足部专科门诊的医护人员也可以。与其他诊断PAD的方法(如CDUS和DSA)相比,这些检查对资源的要求较低,可能会增加获得医疗服务的公平性,而且这些检查对患者和医护人员来说都是可行和可接受的。虽然我们承认证据基础的局限性,但考虑到巨大的潜在有益效果及其对后续治疗的影响,我们强烈推荐该患者群体接受上述无创检查。

推荐 5:对于没有足溃疡的糖尿病患者,如果没有紧急侵入性足部手术,则应通过检查足部动脉多普勒波形图,结合ABI和TBI检查以排除PAD。(最佳实践声明)

理由:除了为控制严重感染而进行的紧急手术外,所有需行足部手术的糖尿病患者都应进行血管检查,包括足部动脉多普勒波形图,并结合ABI和TP或TBI。非紧急侵入性手术,如择期手术,可能适用于没有DFU的糖尿病患者,目的是解决足部疼痛问题。特别是对于周围神经病变患者^[55],预防性手术可以用于解决足溃疡的危险因素,如足部畸形和局部的足底压力升高。糖尿病患者在行足部手术之前应明确是否患有PAD,这有助于确定患者是否适合该手术。患者是否需要接受择期手术治疗,应权衡手术获益与潜在风险,进行多方面综合考虑。例如,无创评估创面愈合不良风险较高时,则应考虑接受择期手术治疗。

如上所述,在糖尿病患者中床旁检查通常具有一定的诊断或排除PAD的能力。任何异常的检查结果都应被认为有PAD的可能。严重PAD如果被漏诊,会对术后结果产生潜在的负面影响。因而我们认为这一推荐将降低严重PAD漏诊的风险,并且患者很可能会重视该方法。“推荐4”讨论了这些检查的可行性及其对资源利用的影响。

没有随机对照试验(由于伦理原因)或高质量的观察性研究对在任何足部手术前进行床旁检查的附加价值进行研究。鉴于以上讨论的间接证据、PAD漏诊的重大临床意义以及上述检查有限的伤害和成本,我们提出了以上最佳实践声明。

4.2 预后

临床问题:对于患有糖尿病且疑似PAD并且有足溃疡或坏疽的患者,通过单独或联合使用哪些无创床旁检查,可以在任何时间点(包括血运重建手术后)预测糖尿病足溃疡愈合、小截肢后的愈合以及大截肢的风险?

推荐 6:对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,可以考虑进行AP和ABI测量,以帮助评估创面愈合和截肢的可能性。

AP和ABI是其较弱的愈合预测指标,但是低AP(如 $<50 \text{ mmHg}$)或ABI(如 <0.5)则与创面愈合变差及大截肢相关。(GRADE推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 7:对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,考虑进行TP测量,以评估创面愈合和截肢的可能性。

$TP \geq 30 \text{ mmHg}$ 可使溃疡愈合概率增加30%,而 $<30 \text{ mmHg}$ 会使大截肢概率增加约20%。(GRADE推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 8:对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,如果无法进行TP测量,则考虑进行 $TcPO_2$ 或SPP测量,以评估愈合的可能性。

$TcPO_2 \geq 25 \text{ mmHg}$ 可使溃疡愈合概率增加45%,而 $TcPO_2 < 25 \text{ mmHg}$ 已被证明可使大截肢的概率增加约20%。SPP $\geq 40 \text{ mmHg}$ 时愈合概率增加30%。(GRADE推荐:有条件;证据质量:低)

理由:对于糖尿病相关的足溃疡或坏疽患者,PAD的存在会显著增加创面愈合失败和下肢截肢的风险。床旁检查结果是确定缺血严重程度的一个组成部分,并最终确定需要进一步检查的必要性和紧迫性。对于糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,应该进行包括AP、ABI和TP在内的无创床旁检查,以指导进一步的治疗,因为它们可以帮助预测创面愈合和(或)大截肢的可能性。 $TcPO_2$ 和SPP可以提供有关愈合潜力的额外信息,并且在前足截肢后TP不再可能测量时用来评估足部灌注是非常有用的。然而在我们看来,由于这些检查费用昂贵、设备难以获得以及需要更多时间和专业知识来实施,因此都是次要的检查。

评估足部动脉搏动的多普勒波形,结合AP测量和随后计算ABI,通常是评估PAD的首要步骤。尽管与诊断相关,但正如“推荐”1和2给出的理由中所讨论的,我们无法找到足够的证据来证明多普勒动脉波形分析是否能够预测DFU人群创面的愈合情况^[44]。我们只纳入了两项质量较低的研究,其结论是多普勒波形异常或缺失与大截肢的发生率小幅增加(15%)相关^[56-57],进一步限制了

其使用。同样,目前也缺乏足够的证据支持应用 TBI 来预测愈合或截肢的结局,但是 TP(作为 TBI 的一个组成部分)已经被广泛应用,因此它也被纳入我们的推荐。

在我们纳入系统综述的 15 项研究中,AP 和 ABI 对创面愈合的预测能力是不一致的^[44]。我们无法确定与愈合概率增加相关的 AP 和 ABI 的阈值,但非常低的 AP(如 < 50 mmHg)或 ABI(如 < 0.5)与延迟愈合高度相关。根据当前的指南,当存在 PAD、溃疡或坏疽的患者测量到这些低值时,应考虑进行血管重建治疗^[17]。因为存在不确定性,当 AP 高于 50 mmHg 和 ABI 高于 0.5 以上时,不能单独用于预测溃疡愈合的可能性,正如“推荐 6”所述,需要进行详细的临床检查和进一步的血管检查。关于截肢的风险,根据一项针对经跖骨截肢患者的研究显示,当 ABI < 0.4 时,大截肢的可能性增加约 45%,但 ABI 阈值 < 0.9 与任何风险增加无关^[44,60]。文献中使用的 AP 阈值变化很大,我们无法确定哪个阈值最佳^[44]。其他研究已经证明,ABI 升高(> 1.3)与更大的截肢可能性和更差的免于截肢生存率密切相关,因此应将其视为 DFU 患者不良结果的风险因素。在没有糖尿病的人群中也观察到了同样的情况,因此 ABI 升高被视为更严重的心血管疾病的标志,并且具有更高的截肢风险^[61-62]。

TP 和 TBI 可以评估足前部和足趾远端的血流,这也是大多数 DFU 好发的部位^[63]。基于 10 项低质量研究的结果,我们发现,当 TP \geq 30 mmHg 时,愈合的概率能增加约 30%^[64], < 30 mmHg 会使大截肢发生概率增加约 20%,这表明与 ABI 相比,其预测能力稍低。在已确定的 3 项研究中,关于使用 TBI 预测愈合或大截肢的结论不一致且证据不足。

TcPO₂ 和 SPP 是另外两种检查,具有在组织水平测量血流灌注的优势,能够反映大血管和微血管的功能。在我们的系统综述中,大多数现有的低质量研究($n=7$)报道了 TcPO₂ 可用于预测 DFU 愈合的可能性^[58-59,64-71],尽管使用的阈值存在差异。当 TcPO₂ \geq 25 mmHg 时,愈合的概率增加了 45%,这比我们纳入的研究中其他测试的预测结果要高。关于截肢,当 TcPO₂ 小于 25 mmHg 会使大截肢的概率增加大约 20%,当我们比较不同研究时发现,其预测价值似乎比 ABI 检查更低。在一项质量较低的研究中,SPP(\geq 40 mmHg)可以将愈合概率提高 30%^[72]。目前没有足够的证据来研究 SPP 与截肢结果之间的关系,因此无法形成推荐。

总的来说,在比较不同的研究时,ABI 似乎对大截肢具有最好的预测能力,而 TP 和 TcPO₂ 则似乎对创面愈合具有更好的预测能力。值得注意的是,目前没有足够的证据支持使用 TBI 来预测愈合或截肢结局。前瞻性研究的数量和纳入的患者数量相对较少,受试人群也不同,所进行的检查结果经常未使用盲法。此外,不同研究使用不同

的疾病阈值,这也阻碍了不同研究之间的比较,因此无法将数据合并进行分析。

如果不进行床旁检查,导致不良临床结局或使用不必要、更昂贵检查的风险就会变大。正如之前所讨论的,尽管开展床旁检查需要经过培训和具备专业知识,但对于个人和医疗保健系统来说,大多数床旁检查的费用负担都还是较低的。如果不进行这些检查,临床医生只能依靠临床判断和其他影像学检查。尽管影像学检查可以提供动脉解剖的详细信息,但无创检查将向临床医生提供足部灌注情况的信息。然而,目前无法提供适用于所有患者的绝对灌注阈值,因为 DFU 的结果不仅取决于缺血的程度,其他因素,如感染、组织损失的程度和溃疡深度,也可以对愈合潜力和截肢风险产生重大影响。因此,鉴于证据的不确定,我们有条件地推荐使用 AP、ABI 和 TP 来预测愈合和截肢的可能性。

TcPO₂ 和 SPP 测试需要比其他床旁测试更昂贵的设备和更专业的应用知识,这可能对于低收入或中等收入国家的医疗中心来说是一个障碍。虽然这些检查可能会增加医疗支出,但对 PAD 严重程度的错误评估可能导致治疗不充分和更差的结局,最终会增加医疗成本。重要的是,正如我们系统综述^[73]所总结,所有上述床旁检查都有不同的效能来预测溃疡愈合和截肢的可能性。基于当前证据,没有任何检查方法能被充分证明在溃疡愈合和截肢的预测方面表现优于其他检查。编写委员会认为,应使用多种检查方法。鉴于 TcPO₂ 和 SPP 现有的证据有限且成本较高,我们对这两种检查做出了有条件的推荐。

推荐 9:对于患有糖尿病合并足溃疡或坏疽的患者,我们推荐始终评估是否存在 PAD 和其他导致愈合不良的原因。在未排除其他原因的情况下,不应将糖尿病相关的微血管病变视为足溃疡、坏疽或创面愈合不良的主要原因。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:在 DFU 中对于微血管疾病的定义及其在创面愈合中的作用还不够清楚。许多临床医生认为在 DFU 患者中有很大比例存在微血管疾病,并且是导致创面延迟愈合的主要原因,尽管这种假设通常缺乏对大动脉疾病的彻底的排查。正如本指南其他部分所讨论的那样,存在 DFU 的糖尿病患者通常伴有下肢远端动脉硬化性闭塞,通常累及足部动脉,由于足部动脉直径较细,往往难以成像。然而,影像学和技术方面的进展表明,膝下和足部动脉病变能够通过腔内和开放手术得到治疗。

微血管疾病一词描述了影响小动脉、毛细血管和小静脉的异常。一些研究报道了在糖尿病患者的皮肤和皮下组织中存在微血管异常。这些异常可能是结构性的,即阻塞性疾病和血管壁的改变,也可能是功能性的,例如对内源性或有害刺激的扩张反应受损^[74]。然而,在我们对这一问题的系统性综述中,我们无法找到足够的证据表明这

些异常导致创面愈合受损^[75]。一项前瞻性研究报告显示,在糖尿病合并神经缺血患者足部皮肤活检中观察到的微血管变化与血管重建后创面愈合较差有关^[76]。然而,这些微血管变化和创面愈合较差可能是由于缺血引起的组织损伤而非先前存在的糖尿病相关的微血管病变引起的。如果足溃疡的血流灌注足够充足,但溃疡仍无法愈合,则应寻找和治疗其他导致创面愈合不良的原因,例如感染、对生物力学应力的保护不足、水肿、血糖控制不佳、营养不良和潜在的合并症^[77]。由于缺乏研究表明糖尿病相关微血管疾病导致 DFU 愈合不良,以及如果假定存在这种情况而可能会造成的危害,我们在证据确定性较低的情况下做出了有条件的推荐。

推荐 10:对于患有糖尿病、PAD 以及足溃疡或坏疽的患者,可以考虑使用 Wifii 分类系统来评估创面愈合可能性和截肢风险。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:Wifii 分类系统的开发是为了指导临床医生评估足溃疡或坏疽患者截肢的风险和血管重建的潜在益处,并被全球血管指南推荐用于 CLTI 患者的肢体分期(与肢体威胁的严重程度有关)^[17]。这一系统由跨学科专家小组开发,根据足部创面、缺血和感染的存在和严重程度对肢体进行分期。使用 Delphi 共识过程将这些组合分为 4 个临床阶段:非常低危(阶段 1)、低危(阶段 2)、中危(阶段 3)和高危(阶段 4),从而预测 1 年大截肢风险。与其他常用的下肢分期系统一样,Wifii 系统同样没有纳入可能影响创面愈合和截肢风险的患者合并的疾病。Wifii 系统的第二个特点在于其预测了从血运重建中获益的可能性^[78]。

最近一篇系统综述得出的结论是,在接受血运重建手术的患者中,随着 Wifii 分期的升高,1 年后需要截肢的可能性会增加。4 项研究中包含了 569 例患者,Wifii 临床分期 1~4,1 年内大截肢率分别为 0.8%(95%CI 3%~21%)、11%(95%CI 6%~18%)和 38%(95%CI 21%~58%)^[79]。针对 DFU 患者人群,在与这份指南同时发布的 IWGDF 的一篇系统综述里也对 Wifii 系统进行了评估。总之,在糖尿病、PAD 和足溃疡患者中,这篇系统综述共汇集了 7 项研究,但证据确定性较低,结果表明高 Wifii 分期与更长的愈合时间有关,增加了 6 个月和 12 个月的不愈合率^[80-86]。较高 Wifii 分期还与大截肢风险增加有关,其中一项研究报告 Wifii 4 期的截肢率为 64%^[87]。同样,Wifii 分期也与较高的小截肢率和较低的 12 个月免于截肢生存率有关^[82-83,86,88-93]。关于预测血运重建获益的数据很少,并且缺乏证据来确定 Wifii 分期是否能预测接受血运重建治疗的患者的溃疡愈合或截肢结果。

Wifii 工具(见表 1)在 DFU 患者中已展现出对于创面愈合和截肢等关键结局的预测能力^[82-83,86,88-93]。它使用感染和创面特征的临床分级,结合无创床旁检查来确定缺

血的严重程度,它具有广泛的适用性,也是一种在线工具(apps.apple.com/us/app/svs-ipg/id1014644425)。此外,它可以被广大的医疗工作者使用,应用于临床实践,其成本相对较低,有望被医疗从业者接受,并且对于接受医疗护理的患者同样也有参考价值。这很可能会使其应用得到推动,形成一种标准化的血管评估形式,这对于低收入国家来说也是有意义的,因为无创检查在那里可能并不能普遍开展。由于当前大部分证据都是观察性和回顾性的,因此这个推荐是有条件的。

4.3 治疗

临床问题:根据临床检查结果、血流灌注检查结果和(或)分类系统,对于哪些患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者应考虑进行血流重建?

推荐 11:若考虑对患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者进行血流重建,首先应评估下肢动脉循环情况(从主动脉至足部动脉),膝下及足部动脉情况应详细评估。(最佳实践声明)

理由:正如“推荐 1~4”中所述,临床体检和床旁检查应作为诊断 PAD 的一线测试。当考虑进行血运重建时,应获得下肢动脉详细的解剖信息,以评估有无动脉狭窄或闭塞及其严重程度和部位。其中,膝下和足部血管的完整成像至关重要,尤其是对于有足溃疡的糖尿病患者^[17]。可获取下肢动脉解剖信息的检查包括 CDUS、CTA、MRA 或 DSA(包括足部正位及侧位)。编写委员会考虑到每种影像学技术各有其优缺点,且其使用在很大程度上取决于设备的可用性、操作者经验、个人偏好及相关成本,提出了本条最佳实践声明。在糖尿病患者中,一些影像学技术(如 CDUS 和 CTA)的效果可能会受到 MAC(尤其是严重的 MAC)的影响,而 MAC 在 DFU 患者的腿部小动脉中十分常见。MRA 图像无法确定病变钙化的程度,而钙化程度对于血流重建的规划可能至关重要^[17]。最后,正如 GVG 所述,DSA 作为下肢动脉影像学技术的金标准,特别适用于膝下及足部动脉^[17]。在许多医疗中心,当 MRA 或 CTA 不可用或无法充分显示动脉解剖结构,或计划进行腔内干预时,通常使用 DSA。动脉成像应允许从主动脉到足部进行完整的解剖分期,例如,使用泛大西洋协作组织(TASC)分期对主动脉-髂动脉疾病进行分期及使用 GVG 中提出的全身解剖分期系统(GLASS)对腹股沟以下和至足部的病变进行分期^[17]。

推荐 12:对于患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和临床表现为缺血的患者,应考虑进行血运重建手术。缺血的临床检查结果包括足部动脉搏动缺失、单相或无脉冲的足部多普勒波形、AP<100 mmHg 或 TP<60 mmHg。若患者无需紧急踝上截肢,应请血管专科医生会诊。(最佳实践声明)

理由:现对合并糖尿病、PAD、糖尿病足溃疡和(或)

表 1 创面感染足部缺血分类系统

a: 创面临床分类																	
分级		临床特点															
0		缺血性静息痛;无明显溃疡或坏疽															
1		轻度组织损伤;溃疡小而浅,累及足部或小腿远端,溃疡≤5 cm ² ,无坏疽。可通过简单的皮肤覆盖或≤2个足趾截除而保住足															
2		重度组织损伤;溃疡较深,骨、关节或肌腱损伤,溃疡5~10 cm ² ,不累及跟骨;坏疽改变局限于足趾。可通过广泛的前足手术而保住部分足															
3		广泛性溃疡或坏疽≥10 cm ² ,累及前足或中足;全足溃疡≥5 cm ² +累及跟骨。只有复杂足部重建才能保住足															
b: 缺血分类																	
分级		ABI				AP(mmHg)				TP, TcPO ₂ (mmHg)							
0		≥0.80				≥100				≥60							
1		0.60~0.79				70~99				40~59							
2		0.40~0.59				50~69				30~39							
3		<0.40				<50				<30							
c: 足感染分类																	
分级		临床表现												IDSA		IWGDF 分级	
0		创面无化脓或感染表现												无感染		1	
1		>2种感染表现,如红斑(<2 cm)、疼痛、压痛、发热或硬结,无局部并发症或全身性疾病												轻度感染		2	
2		全身稳定的感染患者,至少有下列表现之一:蜂窝织炎(>2 cm),淋巴管炎,筋膜下扩散,深部组织脓肿,坏疽,肌肉、肌腱、关节或骨骼受累												中度感染		3	
3		全身性或代谢性中毒(全身炎症反应综合征/败血症)感染的患者												重度感染		4	
d: 预估1年后截肢的风险																	
缺血-0				缺血-1				缺血-2				缺血-3					
W-0	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	L	M	H	L	M	M	H	
W-1	VL	VL	L	M	VL	L	M	H	L	M	H	H	M	M	H	H	
W-2	L	L	M	H	M	M	H	H	M	H	H	H	H	H	H	H	
W-3	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	
e: 评估获益可能性及血运重建的需要																	
缺血-0				缺血-1				缺血-2				缺血-3					
W-0	VL	VL	VL	VL	VL	L	L	M	L	L	M	M	M	H	H	H	
W-1	VL	VL	VL	VL	L	M	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	
W-2	VL	VL	VL	VL	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
W-3	VL	VL	VL	VL	M	M	M	H	H	H	H	H	H	H	H	H	
	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	FI-0	FI-1	FI-2	FI-3	

注:VL:极低,即分级或临床阶段1;L:低,即分级或临床阶段2;M:中度,即分级或临床阶段3;H:高,即分级或临床阶段4。坏疽患者的自然病程仍知之甚少,但两项研究报道,不进行血运重建的糖尿病肢体缺血患者的1年保肢率仅约50%^[66,94]。我们对血运重建证据的分析表明,在特定的合并糖尿病且血流动力学显著异常的PAD患者中,血运重建可以改善灌注、促进创面愈合并减少大截肢^[73]。大多数研究提示,血运重建术后12个月的保肢率为80%~85%,创面愈合率大于60%^[95]。另一方面,进行血运重建也有其风险。根据2019年IWGDF发表的系统综述^[95],接受腔内或外科血运重建手术的糖尿病患者围术期或术后30d的病死率约为2%^[95],其中风险最高的群体是合并终末期肾病的患者,其围术期病死率为5%,1年病死率为40%,1年保肢率约为70%^[95]。

当患者出现WIFI及GVG定义的缺血征象时(包括足部动脉搏动缺失和单相或无脉冲的足部多普勒波形,AP<100 mmHg或TP<60 mmHg),提示患者很可能合并严重的PAD,从而影响创面愈合能力和截肢风险^[17,78]。在我们发表的系统综述中,血运重建对于创面愈合和截肢风险影响的证据等级为低,这是因为许多可能影响结果的重要因素未被报道,如静脉旁路的可用性、创面处理、减压治疗及关于所治疗病变的范围和严重程度的解剖细节。影响血

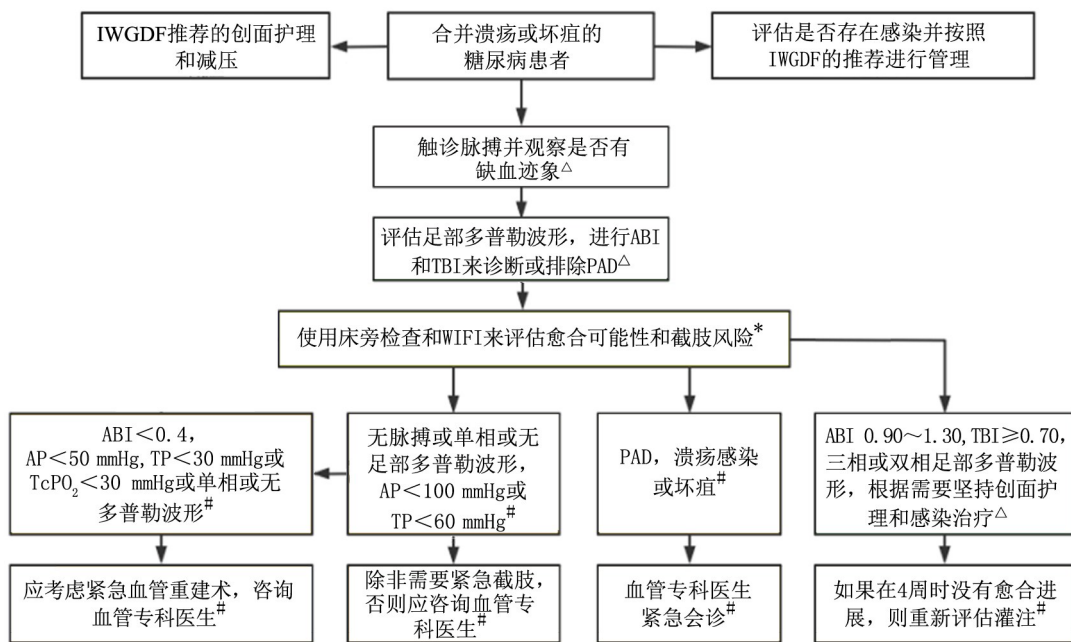
运重建决策的因素包括肢体威胁程度(如WIFI分级),组织缺损程度,存在感染、合并症,不同血运重建方式的可行性及风险。

正如IWGDF指南其他部分所讨论的,作为促进创面愈合合并预防或减少组织丢失所需方法的一部分,恢复足部血流灌注应由多学科团队共同商讨并施行^[77]。任何血运重建手术都应是医疗综合计划的一部分,该计划的制定还应考虑到其他重要事项:治疗并发感染,定期创面清创,生物力学减压,控制血糖,评估和改善营养状况,以及治疗水肿和合并症^[77]。因此,是否进行血运重建及选择何种方式往往取决于多个因素,应在多学科共同商议的过程中努力在预期获益、潜在风险、危害和成本之间达到最佳平衡。基于上述原因,我们提出了最佳实践推荐。DFU患者通常由未接受过PAD相关培训的医疗专业人员医治。许多国家对PAD患者管理团队的架构不同,通常涉及不同的医学专业,包括血管外科专家、血管学专家、介入放射学专家和心脏病专家等。因此,我们的推荐中使用了“血管专家

会诊”一词,但无论组织架构有何不同,所有患者都应同时具有接受血管开放手术和腔内治疗的机会。

推荐 13:对于患有糖尿病、PAD及足溃疡的患者,若合并重度缺血(如ABI<0.4,AP<50 mmHg,TP<30 mmHg,TcPO₂<30 mmHg或有单相或无脉冲的足部多普勒波形)^[17,78],应紧急咨询血管专科医生能否进行血运重建。(最佳实践声明)

理由:GVG定义重度缺血为ABI<0.4,AP<50 mmHg,TP<30 mmHg,TcPO₂<30 mmHg或有单相或无脉冲的足部多普勒波形^[17,78]。如GVG所述,上述情况是血运重建的指征,除非合并禁忌证或者技术上无法实现。有回顾性研究表明,糖尿病患者血运重建延迟2周以上会增加截肢风险^[96]。一项观察性研究表明,较短时间内(<8周)进行血运重建与较高的DFU愈合率和较低的肢体丧失率显著相关^[67]。由于血运重建时间越短,DFU愈合的可能性越高,肢体丧失的可能性越低,所以我们制定了此最佳实践声明,敦促DFU合并严重缺血的患者紧急咨询血管专家(见图1)。



注: *:有条件推荐;△:强烈推荐;#:最佳实践声明。

图1 糖尿病、PAD和伴有缺血、感染或坏疽的足溃疡患者的评估管理路径

推荐 14:对于患有糖尿病、PAD同时合并足溃疡感染或足部任何部位坏疽的患者,应紧急咨询血管专科医生,以确定进行引流手术和血运重建手术的时机。(最佳实践声明)

理由:PAD患者若合并感染或坏疽,应考虑尽快进行血运重建。Eurodiale的前瞻性研究结果提示,此类患者1年内的大截肢率高达44%^[80]。此外,几项观察性研究均证实WIFI感染分期高的患者截肢风险更高^[97]。如IWGDF/IDSA的糖尿病足感染指南^[98]所述,治疗上的延迟可能导致组织快速破坏和危及生命的脓毒症。因此,对于需

要立即引流的足脓肿或深部足间隔感染或者必须切除坏疽才能有效控制感染的患者来说,应首先考虑尽快手术^[98]。这一过程中应首先使用广谱抗生素治疗,随后根据组织培养结果更改药物方案,对于这些患者来说“时间就是组织”。一旦脓毒症得到控制,患者情况稳定,应即刻对存在下肢血流灌注严重不足的患者评估动脉情况并考虑尽快(几日内)进行血运重建干预。一旦血流改善,感染得到控制,最终就可以通过软组织和骨骼重建等方式来重建足部的功能^[99]。考虑到这种情况下截肢的风险较高、患者有拒绝截肢的可能性及需要对干预策略进行优先

级排序,我们确定该推荐依据为最佳实践声明。

推荐 15:对于合并糖尿病和足溃疡的患者,在给予充分的抗感染、血糖管理、创面护理和减压治疗后,若创面进一步恶化或无显著改善(如 4 周内创面面积减少不足 50%),应咨询血管专科医生并就血管状况行进一步评估,以探讨进行血运重建的可能性。(最佳实践声明)

理由:多种因素可能导致 DFU 愈合延迟或不愈,包括感染、溃疡大小及深度、创面部位的足部压力过高以及不当的创面处理。多项研究表明,在初次就诊后的 4 周内,若创面愈合面积>50%,则对于 12 周内溃疡愈合具有预测价值^[100-103],如 4 周内创面缩小未达 50%则应调整治疗措施,无论基线创面大小。对于经过最佳处理后溃疡仍未能充分愈合的患者,若怀疑存在 CLTI 或 DFU,则应立即咨询血管专家并评估是否需要血运重建。我们的推荐是基于间接证据和专家意见提出的,缺乏直接证据支持。考虑到 PAD 合并难愈性溃疡的患者若不及时治疗 PAD 可能导致不良后果,这项推荐依据是最佳实践声明。

推荐 16:对于患有糖尿病、PAD 同时合并足溃疡和(或)坏疽的患者,当干预风险与收益不匹配时,避免血运重建术。(最佳实践声明)

理由:在创面愈合机会渺茫的情况下(无法避免的大截肢、无法重建足部的功能或患者预期寿命较短),患者很难从血运重建中获益。指南工作小组专家认为,这些情况下血运重建手术不会使患者获益,反而可能造成伤害。由于合并症的存在,许多患者的围手术期风险较高,特别是有以下情况的患者:非常虚弱,预期寿命短暂,功能状况较差,卧床不起,组织缺损严重导致患足难以挽救,及血运重建后无法活动的患者。对于此类患者,有时可针对流入道进行手术,以提高膝下截肢后创面愈合的可能性,从而避免膝上截肢。

几项观察性研究的证据显示,对于不适合进行血运重建的糖尿病患者,DFU 的愈合率为 50%,这一点也应在选择处理方式时予以充分考虑^[67,94]。除非需要急诊手术干预,否则应与患者和多学科团队(包含血管专家)^[104]协商决定是否要首选截肢还是采取姑息疗法。指南编写委员会认为,在上述溃疡难以愈合的情况下,患者往往不会认为血运重建的结局相较于不干预会更有价值。同样的,此类情况下,血运重建所带来的益处将无法完全抵消其可能带来的潜在危害。

临床问题:对于患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,腔内血运重建与开放或复合手术二者如何选择?

推荐 17:对于患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,如果有足够可用的单节段大隐静脉,有腹股沟下血运重建的指征,且腔内、开放手术均适用的情况下,优先考虑旁路手术而不是腔内手术。(有条件;中)

推荐 18:患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,应在具备血管腔内和血管旁路治疗技术或可快速获得两种治疗技术的中心进行治疗。在这种情况下应根据患者风险及偏好、肢体受威胁程度、PAD 的解剖特点和自体静脉的可用性来决定治疗方案。(有条件;低)

理由:一旦决定进行血运重建,下一步需要决定是选择腔内手术、开放(如旁路)手术还是复合手术。“推荐 18”强调了开放和腔内技术在当代血管疾病治疗中的互补作用,特别是在髂动脉疾病的治疗方面,腔内技术在很大程度上取代了开放手术,同时还能够兼顾到足弓部血管疾病。

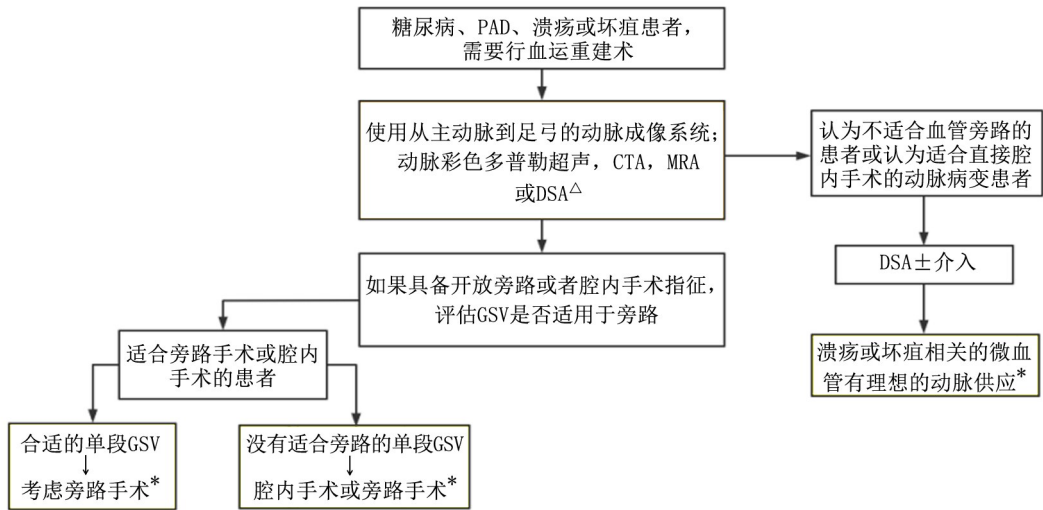
在我们发表的系统性综述中,我们发现纳入的腔内和开放旁路手术相关研究大多为观察性和回顾性病例系列研究,因而存在较高的偏倚风险^[105]。BEST-CLI 试验是一项比较优先腔内手术和优先开放手术结果的具有较低偏倚风险的随机临床试验。该试验纳入了因腹股沟水平以下动脉闭塞导致 CLTI 需行血运重建的患者^[106],主要结局包括踝上截肢及重大再干预(新的旁路手术、静脉移植术修复、取栓或溶栓)。它设计为两个平行的队列试验:队列 1 的患者均具有合适的大隐静脉,可用于旁路;队列 2 的患者则因大隐静脉不适用而需要使用其他替代方法。与首选腔内手术的患者相比,首选大隐静脉旁路患者的疗效在主要结局方面更佳[风险比(HR)0.68,95%CI 0.59~0.79; $P<0.001$]。在队列 2 中,两种治疗方法间的主要结果相似。队列 1 患者的亚组分析显示,糖尿病患者开放手术效果更优(HR 0.72,CI 0.61~0.86),其效果与非糖尿病患者(HR 0.57,CI 0.41~0.78)类似。在撰写本指南时,该研究的进一步结果尚未发布。值得注意的是,队列 1 的整组数据显示,与开放手术患者相比,腔内手术患者发生大截肢的比例更高[开放手术:74/709 例(10.4%)];腔内手术:106/711 例(14.9%)]。进一步的亚组分析或许能够证明这一情况与糖尿病相关,因而可能会影响个人对于干预方式的选择。从患者角度出发,住院时间方面的差异也应被纳入考虑范围。我们的系统综述证实了旁路手术的住院时间比腔内手术的时间长。此外,患者可能会因为旁路手术的创伤更大而更倾向于腔内治疗。在成本方面,除住院时间外,两组间没有太大的差异,这一点可能作为 BEST-CLI 研究的附加结果在未来得到进一步证实。此外,还需要进一步的分析以更详细地阐明纳入患者的病变部位解剖情况和病变程度,以及哪类病变没有得到很好的体现或被排除。由于 BEST-CLI 目前是这一领域唯一的随机对照试验(RCT),该推荐的证据等级是中度。鉴于 BEST-CLI 的结果中的重要差异,我们推荐在自体大隐静脉条件合适的患者中首选旁路手术。这一推荐可能导致目前许多采用腔内手术优先方法的中心政策发生重大变化。

由于设备和专业知识的缺乏,在某些国家中我们的推荐短期内可能难以实施。但是应注意的是,BEST-CLI 研

究提示,可在髂动脉和股总动脉进行腔内治疗以确保旁路手术获得最佳的流入道,强调了在治疗患有 DFU 的 PAD 患者时,治疗中心应具备同时开展腔内和旁路手术的资质。此外,某些治疗中心中,即时可用性被作为在需要急诊手术或开放手术风险过高时选择进行腔内手术治疗的原因。基于这些中度等级的证据,我们作出了有条件推荐。

BEST-CLI 的结果提示,对于合并糖尿病且考虑进行血运重建的患者,若自身大隐静脉条件不佳,腔内和旁路手术的结果相似。这一结果与我们发表的系统综述一致:由于一些非随机和观察性研究的证据等级不足,无法确定腔内、开放或复合手术在进行血运重建方面的优先级。每种技术都有其优缺点,正如 BEST-CLI 研究结果提示,成功的静脉旁路手术可以显著增加足部血流灌注,但通常需

要全身、脊髓或硬膜外麻醉,并且需要有自体大隐静脉作为桥血管的合适条件。腔内手术具有材料获得性上的优势,但有时需要非常复杂的干预步骤才能获得足够的通向足部的灌注血流,且腔内治疗失败后再进行开放手术可能会导致更糟糕的结果^[107]。在过去几十年里,腔内技术取得了长足进步,与此同时,我们也看到麻醉和围术期处理方面也取得了重要进步,这有助于改善开放手术的预后。对于患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,没有一种“一刀切”的治疗方法,因此需要治疗中心在具备足够的专业知识和设施以供一系列治疗选择的同时,还应能够同时开展腔内和开放手术。我们推荐每个需要下肢血运重建的患者,所有血运重建方式都应得到充分的考虑(见图 2)。



注: * :有条件推荐; Δ:最佳实践推荐。

图 2 糖尿病合并足溃疡和(或)坏疽患者的血管干预方法

推荐 19:对于患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,血运重建手术应旨在至少恢复一条直通足部的动脉的血流。(最佳实践声明)

理由:对于需要进行血运重建的患有糖尿病、PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者,增加足部血供对于促进创面愈合、避免截肢非常重要。不完全的血运重建(包括在存在远端病变时仅处理流入道或旁路吻合到没有流出道的“盲段”动脉)可能导致溃疡延迟愈合或无法愈合并显著增加截肢风险。

旁路手术最好能连接到直通足部的流出道血管上。当旁路吻合到胫前或胫后动脉时,只有在足部侧支循环良好且足弓动脉完整时才能达到最佳疗效^[93]。足弓动脉的通畅看起来也与创面改善和大截肢风险降低相关^[108]。

推荐 20:对于需要进行血运重建的 PAD 合并足溃疡和(或)坏疽的糖尿病患者,若血运重建可能或可行,考虑直接干预供应创面解剖区域的动脉。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:极低)

理由:血管区(angiosome)是指由某血管供血的三维组

织及皮肤所构成的区域。足踝部位的 6 个血管区由胫后动脉($n=3$)、腓动脉($n=2$)及胫前动脉($n=1$)供血(见图 3)。血管区之间的连接方式包括动脉-动脉直接连接以及沟通相邻血管区的穿支血管(“choke” vessels)^[108-110]。然而,基于血管区的血运重建对于糖尿病相关的足部并发症的溃疡愈合及截肢预防方面的影响仍存在争议。

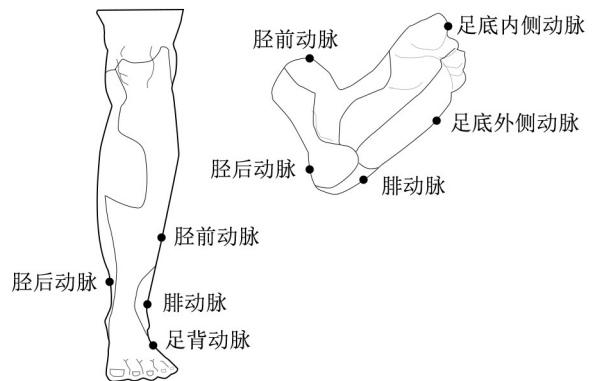


图 3 小腿和足部的血管区分布

直接的血运重建是指对由胫前或胫后动脉供血的组织缺损区域进行干预。另一种方式是间接血运重建,其中治疗的胫前或胫后动脉,虽然不对组织损失区域直接供血,但被认为是最有可能通过腔内技术实现血流流入足部的血管,或者是旁路手术的最佳吻合流出道。我们的系统综述显示,无论是直接还是间接干预患足血管区,开放手术血运重建的疗效相同^[105]。

此外,在腔内手术方面,直接干预血管区在DFU愈合时间、对踝上截肢的影响等方面均优于间接干预。目前尚没有足够的证据确定直接血运重建在预防踝下截肢方面是否优于间接血运重建^[111]。侧支循环良好的情况下进行间接血运重建在创面愈合及保肢方面的结果与直接血运重建相似,并且显著优于在侧支循环不足或缺乏的情况下进行的间接血运重建^[112-116]。

我们发表的系统性综述所纳入的大多数研究使用了腔内手术治疗,且其结果支持直接血运重建干预。对于旁路手术,在12个月的创面愈合和截肢方面,直接和间接血运重建之间几乎没有区别^[116-119]。这些研究均存在高偏倚风险,缺乏随机分组(可能永远无法实现),并且大多数是回顾性研究。基线变量方面,如创面或足部分期(例如WIFI评分)和组织缺损程度,鲜少有研究报告。纳入研究间的异质性很高,无法进行数据的Meta分析。这可能是由于不同研究间患者和创面分期(组织损失程度、缺血严重程度、是否合并感染)相关信息的差异较大,因此,在主要结果(创面愈合和截肢)或不良事件的比较方面存在困难。根据现有数据,直接血运重建可能在促进创面愈合和预防截肢方面具有更加良好的效果,因此我们认为该方式可能更受患者的青睐。然而,指南编写委员会认为,由于不同干预方法间存在明显的优劣,患者的倾向性可能受到严重干扰,如缺血的严重程度和组织损失程度(如WIFI分期)、患者基础情况及对手术的耐受性、手术的可行性和费用(在不同区域或国家可能会有所不同)等都会影响决策。几项研究表明仅有少数足踝部创面对应单个血管区。Kret等^[120]发现,他们的研究中只有36%的创面与单个血管区相对应。同样,Aerden等^[121]发现,因为存在多个创面和由多个血管区供应的大面积创面,很难将患者明确分类为需要直接血运重建或需要间接血运重建。在这种情况下,指南编写委员会认为,最好优先选择最相关的动脉作为开通目标。许多临床医生也会考虑尝试开通两根供应创面的动脉,尽管这种方法缺乏相关证据支持^[105]。

临床问题:DFU患者中,血运重建的灌注结果是否能预测创面愈合、踝上截肢或进一步再次重建的需要?

推荐 21:合并糖尿病及足溃疡和(或)坏疽的患者在进行血运重建术后应客观评估术后血流灌注是否充足(如使用无创床旁检查)。(最佳实践声明)

理由:目前,血运重建术后血流灌注量对于创面愈合、

截肢或需要进一步血运重建的预测能力的相关研究数量有限。然而,足部创面的愈合需要充分的血流灌注,而单纯的临床检查可靠性不足。糖尿病相关的PAD患者,其动脉粥样硬化斑块形成时间往往更长,分布更加广泛,病变更容易累及远端血管床。胫前或胫后动脉病变腔内手术治疗后的长期通畅率往往不甚理想^[122]。

因此,对于血运重建术后的灌注情况应进行定期检测,以降低术后动脉闭塞和(或)再狭窄风险。这应与足部病变的定期评估相结合进行,从而确定创面是否在逐渐愈合。我们推荐,血运重建术应该尽可能改善足部的灌注,具体方法则因人而异。由于缺乏确定最佳随访时间窗的可用数据,且时间窗可能因所使用的检查方法而异,我们根据间接证据和专家意见确定该推荐依据为最佳实践声明。

推荐 22:患有糖尿病、PAD同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者的治疗应由多学科团队负责,这应作为综合医疗计划的一部分。(最佳实践声明)

理由:正如本指南的多个部分以及IWGDF关于DFU的诊断和治疗的其他指南中所讨论的内容,恢复足部的血流灌注只是DFU治疗的一部分,整个治疗过程应由多学科团队共同负责^[77]。缺乏专科人员的医疗护理会导致足部预后不理想。在乡村和偏远地区等专科人员资源有限的地区,建立就医的转诊途径(例如通过线上转诊途径)对于提供多学科医疗是必不可少的^[123]。因此,任何血运重建手术都应作为综合医疗计划的一部分,同时应该考虑其他重要问题,包括:及时治疗合并的感染,定期创面清创,生物力学减压,控制血糖,降低心血管风险,治疗合并症^[123]。此外,多项研究表明,即便溃疡愈合,其复发的风险仍高达50%,对此需要采取适当的预防措施且需要专门的团队对患者进行长期和规律的随访^[23]。

临床问题:对于合并糖尿病、PAD和足溃疡的患者,哪些治疗措施可以预防重大不良心血管事件(MACE)、重大不良肢体事件(MALE)和死亡?

MACE包括非致命性中风、非致命性心肌梗死及心血管性死亡。MALE定义为小腿重度缺血加重导致的血管干预或小腿截肢。上述定义在不同研究中会有轻微差异。

合并糖尿病和PAD(无论是否伴有足溃疡)的患者均具有极高的心血管疾病风险。对于心血管危险因素的控制目标应因人而异,综合考虑预期寿命、预期获益、治疗花费、潜在的药物间相互作用及疗效。在这些基础上,指南编写委员会建议以下为治疗目标以降低未来发生重大肢体和心血管不良事件的风险。

推荐 23:合并糖尿病及PAD的患者的治疗靶目标包括:

• 糖化血红蛋白(HbA1c) <8% (<64 mmol/mol),若有严重低血糖的风险可能需要更高的HbA1c靶目标值。

• 血压 $<140/90$ mmHg,但根据直立性低血压和其他不良反应的风险,可能需要更高的血压靶目标水平。

• 低密度脂蛋白 <1.8 mmol/L (<70 mg/dL),并且至少比基线降低 50%。如果耐受高强度的他汀类药物治疗(联合依折麦布),则推荐将靶目标水平设定为 <1.4 mmol/L (55 mg/dL)。(最佳实践声明)

推荐 24:对于合并糖尿病及症状性 PAD 的患者:

- 应接受单一的抗血小板治疗。
- 与阿司匹林相比,氯吡格雷应作为首选。
- 对于无出血高风险的患者,可以考虑联合使用阿司匹林(75~100 mg,每日1次)加小剂量利伐沙班(2.5 mg,每日两次)。(最佳实践声明)

推荐 25:对于合并 2 型糖尿病及 PAD 的患者:

- 对于 eGFR >30 mL \cdot min $^{-1}\cdot$ 1.73 m $^{-2}$ 的患者,无论血糖水平如何,均应考虑使用对心血管疾病患者有益的 SGLT-2 抑制剂或胰高血糖素样肽-1 受体激动剂。
- 不应从未曾用药的糖尿病相关的足溃疡和(或)坏疽患者首先使用 SGLT-2 抑制剂,并且应考虑在已经使用这些药物的患者中暂时停药,直到患足愈合。(最佳实践声明)

理由:指南编写委员会决定不就药物干预患有糖尿病伴 PAD 同时合并有足溃疡和(或)坏疽的患者以减少心血管风险或预防上述主要肢体事件方面撰写指南。已经有许多关于糖尿病合并心血管疾病患者心血管风险预防的指南,因此再编写一份鲜有价值。我们决定基于 ESVS、SVS 和 WFVS 制定的 GVG^[17] 提出这些推荐的依据为最佳实践声明,因为这些指南针对的是患有 CLTI 的特定人群。抗血小板治疗的建议符合最近的 ESVS 抗血栓指南^[124]。我们会适时采用 ADA、EASD 的指南和其他 PAD 相关指南(ESC-ESVS、ESVM、ESC-EASD、ESC-EAS)^[13-16,18-20]。

与未合并糖尿病的 PAD 患者相比,合并糖尿病的 PAD 患者疾病进展往往更快,截肢风险更高。此外,合并糖尿病的 PAD 患者发生其他血管并发症的风险更高。正如之前所讨论的,合并糖尿病相关的足部缺血性溃疡的 PAD 患者的 5 年心血管病死率高达 50%^[125]。因此,根据国际上一些重要的血管及糖尿病学会的相关指南,应认定此类患者合并心血管风险的可能性极高,应给予相应治疗。另一方面,除了周围神经病变,这些患者通常还会合并其他糖尿病相关并发症以及多种合并症,进一步导致患者疾病负担加重,需要多种药物治疗^[27]。这些患者往往年龄较大,虚弱,并生活在经济不景气、生活质量低下的社会环境中^[126-127]。因此,对这些患者的心血管危险因素管理应该个体化、量身定制,考虑到预期寿命、糖尿病相关的并发症和共病、预期获益、治疗负担、药物相互作用和疗效,这一过程应作为一个共同决策过程的组成部分进行。此类治疗应由心血管风险和血糖控制专业知识丰富的人

员提供,最好由糖尿病相关足部治疗多学科团队的成员提供。

血糖目标:根据 ADA 和 ESC-EASD 的指南,血糖水平接近正常且 HbA1c 低于 7.0% (53 mmol/mol) 可减少微血管并发症^[15,19]。在糖尿病早期发病阶段,对年纪较轻的患者进行更严格的血糖控制可降低其 20 年内的大血管并发症如心血管事件的发生率。血糖控制对于微血管并发症的益处短期内即能显现。然而,正如 ADA 和 ESC-EASD 的指南所述,当使用可能导致严重低血糖的降糖药物时,心血管事件和死亡相关风险可能增加^[15,18]。由于许多患有 DFU 伴 PAD 的患者同时合并其他血管的动脉粥样硬化,严格的血糖控制反而可能有害。当患者仅接受二甲双胍、SGLT-2 抑制剂或胰高血糖素样肽 1 受体激动剂治疗时,低血糖的风险明显降低。对于患有 PAD 伴 DFU 的患者,考虑到低血糖的风险超过了潜在获益,严格的血糖控制通常并不适用。ADA 在 2022 年推荐这些患者的 HbA1c 目标值定为 $<8\%$ (<64 mmol/mol),而 ESC-EASD 2019 年的指南则推荐将其控制在 8%~9% ($<64\sim 75$ mmol/L)^[15,18]。然而,具体目标的确定将取决于诸如患者年龄、糖尿病病程、并发症、合并症和发生低血糖的风险等因素。本文中的这些 HbA1c 的控制水平高于 GVG 对 CLTI 患者中所规定的水平($<7.0\%$, 53 mmol/mol),但正如上文所讨论的,我们认为在此类特定患者中,过于严格的血糖控制风险过大。

血压目标:ESC-EASD 指南指出,许多 RCT 表明,将收缩压降至 <140 mmHg、舒张压降至 <90 mmHg 时有益于降低中风、冠状动脉粥样硬化性心脏病事件和肾病的风险^[15]。通常,使糖尿病患者达到这一水平往往需要使用多种药物。对于年纪较轻的患者(<65 岁),如果没有禁忌证且直立性低血压的风险较低,可以考虑将血压控制在 130/80 mmHg 以下。ADA 及 ESC-EASD 都强调了个体化治疗的重要性,因为对于年龄较大、合并多种糖尿病相关的并发症和(或)合并症的 DFU 患者来说,过于激进的降压治疗也具有一定风险。因此,我们推荐,这些患者的血压应维持在 140/90 mmHg 以下,但对于年纪较轻(<65 岁)且治疗的不良反应风险较小的患者,可以考虑更低的目标水平。

血脂目标:ADA 及 ESC-EASD 指南推荐合并糖尿病和动脉粥样硬化性心血管疾病的患者的低密度脂蛋白(LDL)目标为 <1.8 mmol/L (70 mg/dL)^[18]。基于“越低越好”的观点,最近的临床试验表明,在具有极高心血管风险的患者中,将 LDL 降至 <1.4 mmol/L (55 mg/dL)可能是有益的。因此,最近的 ESC-EASD 及 ESC-EAS 指南推荐在这些个体中将 LDL 降至颇低水平^[15-16]。根据 ESC-EAS 指南,对于在 2 年内有复发性心血管事件的患者,推荐将 LDL 降至 <1.0 mmol/L (40 mg/dL)^[16]。如果患者可以耐受,仅仅使

用他汀类药物(如 20~40 mg 瑞舒伐他汀或 40~80 mg 阿托伐他汀)就可以显著降低 LDL 胆固醇。如果目标难以达到,可以添加依折麦布,其可以与他汀类药物联合使用。这些治疗方法在大多数人(但不是所有人)中不良反应较少,并且相对经济。根据最近的 ESC-EASD 及 ESC-EAS 指南,在反复发生心血管事件的患者中,推荐将 LDL 水平降至 <1.0 mmol/L(40 mg/dL),这些指南只纳入了少量包含 CLTI 伴糖尿病的患者 RCT。为了达到极低的 LDL 水平,部分患者可能需要再联用 PCSK9 抑制剂。PCSK9 抑制剂是一类单克隆抗体,不良反应较少,但价格昂贵,需要静脉注射,目前在糖尿病、PAD、足溃疡和(或)坏疽患者中的成本效益证据非常有限。此外,这些昂贵药物的使用对许多国家来说是一个问题。因此,我们并未推荐特定人群达到 LDL 水平 <1.0 mmol/L(40 mg/dL),但我们承认,在一些国家,PCSK9 抑制剂被用于在某些反复发生心血管事件的患者中以实现血脂目标。

与针对这些通常身体虚弱、合并症多的患者所制定的降低其他心血管风险的干预措施一样,治疗措施及其目标制定应基于共同的决策,并应在仔细权衡获益、危害和成本后进行个体化定制。在我们的推荐中,LDL 和其他指标的控制目标不应被理解为绝对目标,而更应被理解为期望目标。即使目标只能部分达到,也可以显著减少这些极高风险人群的心血管事件。尽管并非所有人都能达到非常低的 LDL 水平,但在许多人中,使用上述强效他汀类药物(和依折麦布)可以实现 LDL 降低 50%,从而显著降低心血管风险^[13]。

对其他疗法的建议如下。

抗血小板治疗:所有指南都强烈推荐对心血管疾病患者,或者更具体地说,对 CLTI 患者使用单一的抗血小板药物治疗,这些药物可以降低心血管事件发生的风险。如果使用阿司匹林治疗的患者胃出血风险增加,应考虑附加质子泵抑制剂。但具体选择哪种药物,氯吡格雷还是阿司匹林,目前尚未达成共识。ADA 和 ESC-EASD 指南推荐合并糖尿病和心血管事件的患者首选阿司匹林,但没有对糖尿病合并 PAD 的患者作进一步说明^[15,18]。在最近的 ESVM、ESC-ESVS 和 GVG 指南中,氯吡格雷被认为是 PAD 患者的首选抗血小板药物。这一推荐是基于 CAPRIE 试验(针对存在缺血事件风险的患者,使用氯吡格雷与阿司匹林的对照试验),其结果显示,氯吡格雷在降低心血管风险方面更为有效,同时没有增加出血的风险^[128]。应该注意的是,该试验中只有一部分参与者合并 PAD,21%的参与者合并糖尿病。另外,一项 Meta 分析的结果提示,阿司匹林对 PAD 患者并未带来任何益处^[129]。CAPRIE 试验的一项事后亚组分析显示,在减少糖尿病患者复发性缺血性事件方面,氯吡格雷优于阿司匹林^[130],相对风险降低,与非糖尿病患者相当,但由于事件数量更多,绝对风险降低

的幅度更大。考虑到潜在的益处并根据上述指南方案,我们有条件地推荐氯吡格雷作为首选。

正如 GVG、ESVM 和 ESC-EASD 指南所推荐的那样,作为单一抗血小板治疗的另一种选择,对于出血风险低的人,可以考虑采用阿司匹林(100 mg,每日 1 次)加低剂量利伐沙班(2.5 mg,每日两次)的联合治疗,以预防 CLTI 患者的心血管事件和下肢缺血事件^[13,17,20]。这一推荐是基于 COMPASS 试验,在该试验中,这种联合治疗比单用阿司匹林更有效,但临床相关出血的风险增加,主要是胃肠道出血^[131]。在这项试验中,约 38%的患者患有糖尿病,联合治疗的获益在糖尿病和非糖尿病的患者中似乎并无差异。考虑到这一证据基础有限以及增加了这一弱势群体的治疗负担,我们提出其依据为最佳临床实践。ESVS 抗血栓指南推荐,对于因下肢 PAD 而接受腔内手术治疗且出血风险不高的患者,可以考虑进行 1~6 个月的双重抗血小板治疗(阿司匹林加氯吡格雷),以降低 MACE 和 MALE 的风险,继以单抗治疗^[132]。同样,接受腔内手术治疗的出血风险不高的患者应考虑服用阿司匹林(75~100 mg,每日 1 次)和小剂量利伐沙班(2.5 mg,每日两次),以降低 MACE 和 MALE 的风险^[133-134]。若出血风险高,干预后应使用单抗。

若腔内手术治疗后除了阿司匹林和小剂量利伐沙班外还使用氯吡格雷,则氯吡格雷使用不能超过 30 d,长期使用出血风险可能大于获益^[135]。

ESVS 抗血栓指南推荐,接受腹股沟下动脉内膜切除术或旁路手术的出血风险不高的患者应考虑服用阿司匹林(75~100 mg,每日 1 次)和低剂量利伐沙班(2.5 mg,每日两次),以降低 MACE 和 MALE 的风险。对于接受腹股沟下自体静脉旁路手术的患者,若出血风险不高,可以考虑使用维生素 K 拮抗剂进行治疗,以维持移植物的通畅性^[134,136]。

对于接受腹股沟下人工血管旁路术的患者应考虑单抗治疗。使用自体或人工血管进行下肢旁路手术的出血风险高的人群可考虑进行单抗治疗以维持移植物的通畅性^[134]。

对于自体静脉旁路术后的患者,通常推荐在术后使用动脉多普勒检测移植植物是否狭窄。腔内手术治疗术后随访检查的获益仍不确定,我们推荐遵循当地规程。

SGLT-2 抑制剂和胰高血糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂:近年来,人们越来越清楚地认识到,几种 SGLT-2 抑制剂和 GLP-1 受体激动剂虽然最初是为了降低血糖水平而开发的,但其可以对 2 型糖尿病患者产生有益的心血管效应^[18]。这一作用与它们的降糖机制无关。但是,在 1 型糖尿病患者中这种益处的程度如何,以及在哪些患者中这些药物的葡萄糖管理作用有限(SGLT-2 抑制剂)或没有(GLP-1 受体激动剂),还有待研究确定。对于 eGFR <

30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²的患者,这些药物禁忌使用。因此我们推荐,对于 eGFR>30 mL·min⁻¹·1.73 m⁻²的 2 型糖尿病和 PAD 患者,在仔细考量并尽可能调整其他降糖药物以防止低血糖后,可以考虑使用这些药物,但对于 SGLT-2 抑制剂,还有一些注意事项。

在一项 RCT 中,SGLT-2 抑制剂卡格列净与截肢风险的增加有关。这不是一个预先指定的观察终点,但在其他 SGLT-2 抑制剂试验^[137]或长期前瞻性研究中均未观察到此结果,正如 ADA-EASD 2022 年共识报告中所总结的那样^[138]。此外,事后分析显示这些药物对 PAD 患者的心血管和肾脏有益处^[139]。然而,在 SGLT-2 抑制剂相关试验中,合并足溃疡的患者经常被排除在外。其次需要注意的是,糖尿病相关酮症酸中毒是 SGLT-2 抑制剂的一种罕见但严重的不良反应,长期禁食、急性疾病和围手术期容易发生酮症酸中毒。在这些情况下,ADA-EASD 推荐暂时停药,即在手术前 3 d 停药^[138]。由于 PAD、糖尿病相关的足溃疡和(或)坏疽患者的足感染风险高,需要接受一次或多次外科手术(包括紧急的外科手术)。出于这些实际原因,我们推荐 SGLT-2 抑制剂不应用于未开始用药的患者,对于已经使用这些药物的患者则应考虑暂时停药,直到患足痊愈。

4.4 后记 本文讨论的目标是心血管事件的减少,但应该注意的是,这是一个综合性终点指标,不同试验之间定义不同。MALE 有时也有不同的定义,通过药物治疗减少糖尿病、PAD 和足溃疡患者的下肢事件的证据很少。由于这个原因,我们无法就这一主题提供具体建议。

5 未来研究的重点

本指南的主要局限性是缺乏前瞻性的随机试验,分类及结局报告不统一,以及未对合并或未合并糖尿病的 CLTI 患者的结果进行亚组分析。有关 PAD 诊断、预后和管理的数据报道绝大多数涉及普通人群。有关 DFU 或坏疽患者诊断和管理的高水平证据很少,研究通常只包括足部完好的患者,或没有充分详细说明混杂因素或如何控制混杂因素,包括神经病变、溃疡、感染或其他导致不良后果的因素。此外,尽管糖尿病患者可能占所纳入人群的大多数,但 CLTI 队列中很少有研究对糖尿病患者进行子分析。因此,显然有必要对这一独特的糖尿病患者亚群进行进一步研究,以改善世界各地此类患者的治疗效果。指南编写委员会认为,未来的研究可以在几个领域优先开展。例如,我们对床旁血管检测预测 DFU 愈合和截肢结果的预后能力进行了系统综述,结果表明,对于包括 TBI 和 Te-PO₂ 在内的几种广泛使用的检测方法缺乏足够高质量的研究,测量阈值的使用也不一致,而且缺乏对检测结果组合效果进行研究的数据。采用新技术为 DFU 和 PAD 患者开发最佳的足部血供的测量方法和工具,在指导个体化

血运重建策略制定和确定何时需要采取更积极的措施方面是非常宝贵的。

进一步的问题包括:

1. 哪些糖尿病合并 DFU、组织缺失、坏疽的患者最能从紧急血运重建中获益? 哪些患者可以从观察性治疗中获益?

工作组提出了基于最佳实践声明的推荐,试图界定哪些患者最有可能从紧急血管评估和血运重建中获益。我们需要通过进一步研究来阐明与患者和肢体相关的因素,而机器学习等新的预测方法可能有助于此类预测^[140]。

2. 针对膝下血管腔内血运重建治疗的新方法和技术是否对合并糖尿病、PAD 和足溃疡患者的血管通畅率和以患者为中心的终点指标(免于截肢的生存率、创面愈合和生命质量的改善)产生积极影响?

许多新技术已经被开发出来以提高血管内治疗的通畅率,包括药物洗脱球囊和支架,生物可降解的血管支架。斑块切除装置和冲击波球囊已被开发出来用于处理严重钙化病变。静脉动脉化也被引入用于没有办法通过常规措施开通血管病变的血运重建^[141-142]。这些干预措施在普通 CLTI 人群特别是糖尿病患者中的作用和适应证尚有待澄清。

3. 确定有效的再生疗法(例如基于细胞或基因的疗法)以改善无法接受标准血运重建手术的 DFU 伴 PAD 患者的足部灌注。血管新生(从现有的血管中形成新的血管)对动脉闭塞后血管侧支形成以及创面愈合都至关重要。糖尿病以及高血糖会导致血管新生能力受损。许多基于细胞、基因和蛋白质的疗法已经进行或正在试验中,主要用于没有其他治疗选择的 CLTI 患者伴糖尿病患者的创面愈合。然而,迄今为止还没有被证明有益的治疗疗法,相关试验正在进行中^[143]。

注:本文翻译工作由上海市医师协会血管外科医师分会糖尿病足工作组完成,董智慧负责统稿并组织翻译工作。具体分工为:董智慧、方圆负责翻译“治疗”部分;史伟浩负责翻译“预后”“未来研究的重点”部分;薛冠华负责翻译“摘要”“方法”部分;袁良喜负责翻译图表;殷敏毅负责翻译“目标人群和目标受众”“引言”“诊断”部分;柏骏、董智慧、许樟荣负责审校。此外,还需特别感谢陈亮、范伟健、刘浩、吕家颀、任鹏为翻译工作做出的辛勤付出。

作者贡献

编委会由 Robert Fitridge 教授(代表 IWGDF)担任主席,并由 Robert J. Hinchliffe 教授(代表 ESVS)和 Joseph L. Mills 教授(代表 SVS)担任联合主席,并得到 NCS(代表 IWGDF)的支持。Vivienne Chuter 教授担任科学秘书。以上参与的 3 大组织,各自负责挑选出 6 名获得公认的专家,以成立一个由 18 名成员组成的国际化的、跨多学科的

编委会,这其中包括了血管外科、血管病学、介入放射学、血管药理学、内分泌学、流行病学和足病学等学科。

编委会的所有成员,都参与了由系统性综述中获取的循证医学证据的总结工作,以及本指南的撰写工作。多名编委会成员(3位主席、科学秘书、Nicolaas C. Schaper 教授和 Michael S. Conte 教授)被指派撰写指南的各个章节。所有作者在小组会议上审查并讨论了获得的证据、根据 GRADE 对证据所做的分级以及每一项推荐。所有作者在最终审查和提交批准发表之前,审查并认可了最终版文稿。工作组的所有成员都接受了 1 级 GRADE 分级培训,数名编委会成员接受了指南撰写的方法学培训(于麦克马斯特大学进行培训)。

致 谢

我们要感谢以下外部专家对我们的 PICO 临床相关性和指南文本所做的审查工作: Sriram Narayanan(新加坡), Rica Tanaka(日本), Ismail Cassimjee(南非), Xu Jun(中国), Heidi Corcoran(中国香港), Yamile Jubiz(哥伦比亚), Tsvetalina Tankova(保加利亚)和我们的患者代表。

参 考 文 献

- [1] BUS S A, MONTEIRO-SOARES M, GAME F. IWGDF Editorial Board. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3656.
- [2] GUYATT G H, OXMAN A D, SCHÜNEMANN H J. GRADE guidelines: a new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology*[J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):380-382.
- [3] Current care guidelines: peripheral arterial disease[J]. *Duodecim*, 2010, 126(12):1433-1434.
- [4] MOHER D, LIBERATI A, TETZLAFF J, et al. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement[J]. *BMJ*, 2009, 339:b2535.
- [5] LUCAS N P, MACASKILL P, IRWIG L, et al. The development of a quality appraisal tool for studies of diagnostic reliability (QAREL)[J]. *J Clin Epidemiol*, 2010, 63(8):854-861.
- [6] STERNE J A, HERNÁN M A, REEVES B C, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions[J]. *BMJ*, 2016;355.
- [7] STERNE J A, SAVOVIĆ J, PAGE M J, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials[J]. *BMJ*, 2019;366.
- [8] WELLS G A, SHEA B, O'CONNELL D. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses[J]. Oxford, 2000;245.
- [9] WHITING P F, RUTJES A W, WESTWOOD M E, et al. QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies[J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(8):529-536.
- [10] HAYDEN J A, VAN DER WINDT D A, CARTWRIGHT J L, et al. Assessing bias in studies of prognostic factors[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(4):280-286.
- [11] SCHÜNEMANN H, BROZEK J, GUYATT G. The GRADE handbook[M]. London, UK: Cochrane Collaboration London, 2013.
- [12] DEWIDAR O, LOTFI T, LANGENDAM M W, et al. Good or best practice statements: proposal for the operationalisation and implementation of GRADE guidance[J]. *BMJ Evid Based Med*, 2023, 28(3):189-196.
- [13] FRANK U, NIKOL S, BELCH J, et al. ESVM Guideline on peripheral arterial disease[J]. *Vasa*, 2019, 48(Suppl 102):1-79.
- [14] ABOYANS V, RICCO J B, BARTELINK M L, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. *Kardiol Pol*, 2017, 75(11):1065-1160.
- [15] COSENTINO F, GRANT P J, ABOYANS V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(2):255-323.
- [16] MACH F, BAIGENT C, CATAPANO A L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk[J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(1):111-188.
- [17] CONTE M S, BRADBURY A W, KOLH P, et al. Global Vascular Guidelines on the management of chronic limb-threatening ischemia[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 58(1s):S1-S109.
- [18] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Cardiovascular disease and risk management; standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1):144-174.
- [19] American Diabetes Association Professional Practice Committee. Glycemic targets; standards of medical care in diabetes-2022[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(Suppl 1):83-96.
- [20] ABOYANS V, RICCO J B, BARTELINK M E L, et al. 2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*, 2018, 71(2):111.
- [21] VAN NETTEN J J, BUS S A, APELQVIST J, et al. Definitions and criteria for diabetic foot disease[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3654.
- [22] SUN H, SAEEDI P, KARURANGA S, et al. IDF Diabetes Atlas: Global, regional and country-level diabetes prevalence estimates for 2021 and projections for 2045 [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2022, 183:109-119. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34879977/>.DOI:10.1016/j.diabres.2021.109119.
- [23] ARMSTRONG D G, BOULTON A J M, BUS S A. Diabetic foot ulcers and their recurrence[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(24):2367-2375.
- [24] BOYKO E J, AHRONI J H, STENSEL V, et al. A prospective study of risk factors for diabetic foot ulcer: The Seattle Diabetic Foot Study[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(7):1036-1042.
- [25] ZHANG Y Q, LAZZARINI P A, MCPHAIL S M. Global disability burdens of diabetes-related lower-extremity complications in 1990 and 2016[J]. *Diabetes Care*, 2020, 43(5):964-974.
- [26] STOBBEROCK K, KASCHWICH M, NICOLAY S S, et al. The interrelationship between diabetes mellitus and peripheral arterial disease[J]. *Vasa*, 2021, 50(5):323-330.
- [27] PROMPERS L, HUIJBERTS M, APELQVIST J, et al. High prevalence of ischaemia, infection and serious comorbidity in patients with diabetic foot disease in Europe: baseline results from the Eurodiale study[J]. *Diabetologia*, 2007, 50(1):18-25.
- [28] JUDE E B, OYIBO S O, CHALMERS N, et al. Peripheral arterial disease in diabetic and nondiabetic patients: a comparison of severity and outcome[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(8):1433-1437.
- [29] GOLLEGE J. Update on the pathophysiology and medical treatment of peripheral artery disease[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2022, 19(7):456-474.
- [30] LOW WANG C C, BLOMSTER J I, HEIZER G, et al. Cardiovascular and limb outcomes in patients with diabetes and peripheral artery disease: the EUCLID trial[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2018, 72(25):3274-3284.
- [31] IX J H, MILLER R G, CRIQUI M H, et al. Test characteristics of the ankle-brachial index and ankle-brachial difference for medial

- arterial calcification on X-ray in type 1 diabetes[J]. *J Vasc Surg*, 2012, 56(3):721-727.
- [32] LEIBSON C L, RANSOM J E, OLSON W, et al. Peripheral arterial disease, diabetes, and mortality[J]. *Diabetes Care*, 2004, 27(12):2843-2849.
- [33] YAMMINE K, HAYEK F, ASSI C. A meta-analysis of mortality after minor amputation among patients with diabetes and/or peripheral vascular disease[J]. *J Vasc Surg*, 2020, 72(6):2197-2207.
- [34] HINCHLIFFE R J, FORSYTHE R O, APELQVIST J. Guidelines on diagnosis, prognosis, and management of peripheral artery disease in patients with foot ulcers and diabetes (IWGDF 2019 update)[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1):e3276. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31958217/>. DOI: 10.1002/dmrr.3276.
- [35] AUBERT C E, CLUZEL P, KEMEL S, et al. Influence of peripheral vascular calcification on efficiency of screening tests for peripheral arterial occlusive disease in diabetes—a cross-sectional study[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(2):192-199.
- [36] WILLIAMS D T, HARDING K G, PRICE P. An evaluation of the efficacy of methods used in screening for lower-limb arterial disease in diabetes[J]. *Diabetes care*, 2005, 28(9):2206-2210.
- [37] DOLAN N C, LIU K, CRIQUI M H, et al. Peripheral artery disease, diabetes, and reduced lower extremity functioning[J]. *Diabetes Care*, 2002, 25(1):113-120.
- [38] HIRSCH A T, CRIQUI M H, TREAT-JACOBSON D. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care[J]. *JAMA*, 2001, 286(11):1317-1324.
- [39] WANG Z, HASAN R, FIRWANA B, et al. A systematic review and meta-analysis of tests to predict wound healing in diabetic foot[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(Suppl 2):29-36.
- [40] GERHARD-HERMAN M D, GORNIK H L, BARRETT C, et al. 2016 AHA/ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2017, 69(11):71-126.
- [41] HART T, MILNER R, CIFU A. Management of a diabetic foot[J]. *JAMA*, 2017, 318(14):1387-1388.
- [42] HINGORANI A, LAMURAGLIA G M, HENKE P, et al. The management of diabetic foot: a clinical practice guideline by the Society for Vascular Surgery in collaboration with the American Podiatric Medical Association and the Society for Vascular Medicine[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(Suppl 2):3-21.
- [43] National Institute for Health and Care Excellence. Guidelines: diabetic foot problems: prevention and management[M]. London, UK: National for Health and Care Excellence (NICE) copyright © NICE, 2023.
- [44] CHUTER V H, SCHAPER N C, MILLS J, et al. The effectiveness of bedside investigations for diagnosing peripheral artery disease among people with diabetes mellitus: a systematic review[J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023: e3683. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37477087/>. DOI: 10.1002/dmrr.3683.
- [45] CASEY S, LANTING S, OLDMEADOW C, et al. The reliability of the ankle brachial index: a systematic review[J/OL]. *J Foot Ankle Res*, 2019, 12: 39. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31388357/>. DOI: 10.1186/s13047-019-0350-1.
- [46] WENNBERG P W. Approach to the patient with peripheral arterial disease[J]. *Circulation*, 2013, 128(20):2241-2250.
- [47] VRIENS B, D'ABATE F, OZDEMIR B A, et al. Clinical examination and non-invasive screening tests in the diagnosis of peripheral artery disease in people with diabetes-related foot ulceration[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(7):895-902.
- [48] BABA EI M R, MALEK M, ROSTAMI F T, et al. Non-invasive vascular assessment in people with type 2 diabetes: diagnostic performance of plethysmographic-and-doppler derived ankle brachial index, toe brachial index, and pulse volume wave analysis for detection of peripheral arterial disease[J]. *Prim Care Diabetes*, 2020, 14(3):282-289.
- [49] DINESH R, VINOD K V, RAMKUMAR G. Comparison of resting/postexercise ankle-brachial index and transcutaneous partial pressure of oxygen for noninvasive diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus[J]. *Med J Armed Forces India*, 2021, 2(1):210-223.
- [50] FEJFAROVÁ V, MATUSKA J, JUDE E. Stimulation TcPO₂ testing improves diagnosis of peripheral arterial disease in patients with diabetic foot[J/OL]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12:744195. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34956078/>. DOI: 10.3389/fendo.2021.744195.
- [51] HUR K Y, JUN J E, CHOI Y J, et al. Color doppler ultrasonography is a useful tool for diagnosis of peripheral artery disease in type 2 diabetes mellitus patients with ankle-brachial index 0.91 to 1.40[J]. *Diabetes Metab J*, 2018, 42(1):63-73.
- [52] NORMAHANI P, POUHPAS S, ALAA M, et al. Diagnostic accuracy of point-of-care tests used to detect arterial disease in diabetes: Testing for Arterial Disease in Diabetes (TrEAD) Study[J]. *Ann Surg*, 2022, 276(5):605-612.
- [53] PARK S C, CHOI C Y, HA Y I, et al. Utility of toe-brachial index for diagnosis of peripheral artery disease[J]. *Arch Plast Surg*, 2012, 39(3):227-231.
- [54] POTIER L, HALBRON M, BOUILLOUD F, et al. Ankle-to-brachial ratio index underestimates the prevalence of peripheral occlusive disease in diabetic patients at high risk for arterial disease[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(4):44.
- [55] BEVILACQUA N J, ROGERS L C, ARMSTRONG D G. Diabetic foot surgery: classifying patients to predict complications[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2008, 24(Suppl 1):81-83.
- [56] HERING J, ANGELKORT B, KECK N, et al. Long-term outcome of successful percutaneous transluminal angioplasty of the fibular artery in diabetic foot syndrome and single-vessel calf perfusion depends on doppler wave pattern at the forefoot[J]. *Vasa*, 2010, 39(1):67-75.
- [57] TSAI C Y, CHU S Y, WEN Y W, et al. The value of Doppler waveform analysis in predicting major lower extremity amputation among dialysis patients treated for diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2013, 100(2):181-188.
- [58] GERSHATER M A, LÖNDAHL M, NYBERG P, et al. Complexity of factors related to outcome of neuropathic and neuroischaemic/ischaemic diabetic foot ulcers: a cohort study[J]. *Diabetologia*, 2009, 52(3):398-407.
- [59] WALLIN L, BJÖRNSSON H, STENSTRÖM A. Fluorescein angiography for predicting healing of foot ulcers[J]. *Acta Orthop Scand*, 1989, 60(1):40-44.
- [60] ZHANG S S, WANG S M, XU L, et al. Clinical outcomes of transmetatarsal amputation in patients with diabetic foot ulcers treated without revascularization[J]. *Diabetes Ther*, 2019, 10(4):1465-1472.
- [61] HO C Y, SHANAHAN C M. Medial arterial calcification: an overlooked player in peripheral arterial disease[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(8):1475-1482.
- [62] SILVESTRO A, DIEHM N, SAVOLAINEN H, et al. Falsely high ankle-brachial index predicts major amputation in critical limb ischaemia[J]. *Vasc Med*, 2006, 11(2):69-74.
- [63] PICKWELL K M, SIERSMA V D, KARS M, et al. Diabetic foot disease: impact of ulcer location on ulcer healing[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29(5):377-383.
- [64] KALANI M, BRISMAR K, FAGRELL B, et al. Transcutaneous oxygen tension and toe blood pressure as predictors for outcome of diabetic foot ulcers[J]. *Diabetes Care*, 1999, 22(1):147-151.
- [65] BUNT T J, HOLLOWAY G A. TcPO₂ as an accurate predictor of therapy in limb salvage[J]. *Ann Vasc Surg*, 1996, 10(3):224-

- 227.
- [66] ELGZYRI T, LARSSON J, THÖRNE J, et al. Outcome of ischemic foot ulcer in diabetic patients who had no invasive vascular intervention[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013, 46(1):110–117.
- [67] ELGZYRI T, LARSSON J, NYBERG P, et al. Early revascularization after admittance to a diabetic foot center affects the healing probability of ischemic foot ulcer in patients with diabetes[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2014, 48(4):440–446.
- [68] FAGHER K, KATZMAN P, LÖNDAHL M. Transcutaneous oxygen pressure as a predictor for short-term survival in patients with type 2 diabetes and foot ulcers; a comparison with ankle-brachial index and toe blood pressure[J]. *Acta Diabetol*, 2018, 55(8):781–788.
- [69] MANU C A, SLIM H, HUANG D, et al. Isolated low toe-brachial index is associated with increased mortality and morbidity: a retrospective cohort study[J]. *J Wound Care*, 2021, 30(1):65–73.
- [70] MENNES O A, VAN NETTEN J J, VAN BAAL J G, et al. The association between foot and ulcer microcirculation measured with laser speckle contrast imaging and healing of diabetic foot ulcers [J]. *J Clin Med*, 2021, 10(17):3844.
- [71] RAJAGOPALAN C, VISWANATHAN V, RAJSEKAR S. Diabetic foot ulcers-comparison of performance of ankle-brachial index and transcutaneous partial oxygen pressure in predicting outcome [J]. *Int J Diabetes Dev Ctries*, 2018, 38:179–184.
- [72] FARIS I, DUNCAN H. Skin perfusion pressure in the prediction of healing in diabetic patients with ulcers or gangrene of the foot [J]. *J Vasc Surg*, 1985, 2(4):536–540.
- [73] CHUTER V H, SCHAPER N, MILLS J, et al. A systematic review of the prognostic capacity of lower limb vascular bedside investigations for diabetes-related foot disease outcomes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, in press.
- [74] SHARMA S, SCHAPER N, RAYMAN G. Microangiopathy: is it relevant to wound healing in diabetic foot disease? [J/OL] *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 (Suppl 1): e3244. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31845461/>. DOI:10.1002/dmrr.3244.
- [75] MCILLHATTEN A, LANTING S M, CHUTER V H. The prognostic capacity of measures of microvascular function on diabetes related foot ulcer healing: a systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, in press.
- [76] FIORDALISO F, CLERICI G, MAGGIONI S, et al. Prospective study on microangiopathy in type 2 diabetic foot ulcer [J]. *Diabetologia*, 2016, 59(7):1542–1548.
- [77] SCHAPER N C, VAN NETTEN J J, APELQVIST J. Practical guidelines on the diagnosis and management of the diabetic foot [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3657.
- [78] MILLS J L S R, CONTE M S, ARMSTRONG D G, et al. The Society for Vascular Surgery Lower Extremity Threatened Limb Classification System: risk stratification based on wound, ischaemia, and foot infection (WIFI) [J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(1):220–234.
- [79] VAN REIJEN N S, PONCHANT K, UBBINK D T, et al. Editor's choice-the prognostic value of the WIFI classification in patients with chronic limb threatening ischaemia: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2019, 58(3):362–371.
- [80] ANDERSEN C A, MCLEOD K, STEFFAN R. Diagnosis and treatment of the invasive extension of bacteria (cellulitis) from chronic wounds utilising point-of-care fluorescence imaging [J]. *Int Wound J*, 2022, 19(5):996–1008.
- [81] FUJII M, TERASHI H, YOKONO K, et al. The degree of blood supply and infection control needed to treat diabetic chronic limb-threatening ischemia with forefoot osteomyelitis [J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2021, 111(2):4.
- [82] MATHIOUDAKIS N, HICKS C W, CANNER J K, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing but not major amputation in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 65(6):1698–1705.
- [83] WEAVER M L, HICKS C W, CANNER J K, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system predicts wound healing better than direct angiogram perfusion in diabetic foot wounds [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 68(5):1473–1481.
- [84] HICKS C W, CANNER J K, KARAGOZLU H, et al. The Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, and foot Infection (WIFI) classification system correlates with cost of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting [J]. *J Vasc Surg*, 2018, 67(5):1455–1462.
- [85] ROBINSON W P, LORETZ L, HANESIAN C, et al. Society for Vascular Surgery Wound, Ischemia, foot Infection (WIFI) score correlates with the intensity of multimodal limb treatment and patient-centered outcomes in patients with threatened limbs managed in a limb preservation center [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(2):488–498.
- [86] YANG S F, GU Z C, LU C, et al. Neutrophil extracellular traps are markers of wound healing impairment in patients with diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting [J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2020, 9(1):16–27.
- [87] 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, Ischemia, and foot Infection (WIFI) correlates with risk of major amputation and time to wound healing [J]. *J Vasc Surg*, 2015, 61(4):939–944.
- [88] NEAGU C, DORAN H, BUZEA A, et al. Algorithm of medical-surgical treatment in the peripheral arterial disease of the diabetic patient [J]. *Maedica (Bucur)*, 2020, 15(3):310–317.
- [89] CHEUN T J, JAYAKUMAR L, SIDEMAN M J, et al. Outcomes of isolated inframalleolar interventions for chronic limb-threatening ischaemia in diabetic patients [J]. *J Vasc Surg*, 2020, 71(5):1644–1652.
- [90] HICKS C W, CANNER J K, KARAGOZLU H, et al. Quantifying the costs and profitability of care for diabetic foot ulcers treated in a multidisciplinary setting [J]. *J Vasc Surg*, 2019, 70(1):233–240.
- [91] HICKS C W, CANNER J K, SHERMAN R L, et al. Evaluation of revascularization benefit quartiles using the Wound, Ischemia, and foot Infection classification system for diabetic patients with chronic limb-threatening ischaemia [J]. *J Vasc Surg*, 2021, 74(4):1232–1239.
- [92] PENA G, KUANG B, EDWARDS S, et al. Factors associated with key outcomes in diabetes related foot disease: a prospective observational study [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2021, 62(2):233–240.
- [93] RICCO J B, GARGIULO M, STELLA A. Impact of angiosome- and nonangiosome-targeted peroneal bypass on limb salvage and healing in patients with chronic limb-threatening ischaemia [J]. *J Vasc Surg*, 2017, 66(5):1479–1487.
- [94] LEPÁNTALO M, MÁTZKE S. Outcome of unreconstructed chronic critical leg ischaemia [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 11(2):153–157.
- [95] FORSYTHE R O, APELQVIST J, BOYKO E J, et al. Effectiveness of revascularisation of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review [J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36 (Suppl 1): e3279. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32176439/>. DOI:10.1002/dmrr.3279.
- [96] NORONEN K, SAARINEN E, ALBÄCK A, et al. Analysis of the elective treatment process for critical limb ischaemia with tissue loss: diabetic patients require rapid revascularisation [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 53(2):206–213.
- [97] 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.
- [98] SENNEVILLE É, ALBALAWI Z, VAN ASTEN S A, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF/IDSA 2023) [J/OL]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3687. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37779323/>. DOI:10.1002/dmrr.3687.
- [99] FISHER T K, SCIMECA C L, BHARARA M, et al. A stepwise approach for surgical management of diabetic foot infections[J]. *J Am Podiatr Med Assoc*, 2010, 100(5):401-405.
- [100] LAVERY L A, BARNES S A, KEITH M S, et al. Prediction of healing for postoperative diabetic foot wounds based on early wound area progression[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(1):26-29.
- [101] COERPER S, BECKERT S, KÜPER M A, et al. Fifty percent area reduction after 4 weeks of treatment is a reliable indicator for healing—analysis of a single-center cohort of 704 diabetic patients [J]. *J Diabetes Complications*, 2009, 23(1):49-53.
- [102] SNYDER R J, CARDINAL M, DAUPHINÉE D M, et al. A post-hoc analysis of reduction in diabetic foot ulcer size at 4 weeks as a predictor of healing by 12 weeks[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2010, 56(3):44-50.
- [103] SHEEHAN P, JONES P, CASELLI A, et al. Percent change in wound area of diabetic foot ulcers over a 4-week period is a robust predictor of complete healing in a 12-week prospective trial[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(6):1879-1882.
- [104] DUNNING T. Integrating palliative care with usual care of diabetic foot wounds[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 (Suppl 1):303-310.
- [105] CHUTER V H, SCHAPER N C, MILLS J. Outcomes of revascularisation procedures in people with diabetes-related foot ulcer and gangrene: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, in press.
- [106] FARBER A, MENARD M T, CONTE M S, et al. Surgery or endovascular therapy for chronic limb-threatening ischaemia[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(25):2305-2316.
- [107] MEECHAM L, PATEL S, BATE G R, et al. Editor's choice—a comparison of clinical outcomes between primary bypass and secondary bypass after failed plain balloon angioplasty in the bypass versus angioplasty for severe ischaemia of the limb (BASIL) trial [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018, 55(5):666-671.
- [108] TROISI N, TURINI F, CHISCI E, et al. Pedal arch patency and not direct-angiosome revascularization predicts outcomes of endovascular interventions in diabetic patients with critical limb ischaemia[J]. *Int Angiol*, 2017, 36(5):438-444.
- [109] TAYLOR G I, PALMER J H. The vascular territories (angiosomes) of the body: experimental study and clinical applications [J]. *Br J Plast Surg*, 1987, 40(2):113-141.
- [110] ATTINGER C E, EVANS K K, BULAN E, et al. Angiosomes of the foot and ankle and clinical implications for limb salvage: reconstruction, incisions, and revascularization[J]. *Plast Reconstr Surg*, 2006, 117(Suppl 7):261-293.
- [111] FOSSACECA R, GUZZARDI G, CERINI P, et al. Endovascular treatment of diabetic foot in a selected population of patients with below-the-knee disease: is the angiosome model effective? [J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(3):637-644.
- [112] ACÍN F, VARELA C, LÓPEZ DE MATURANA I, et al. Results of infrapopliteal endovascular procedures performed in diabetic patients with critical limb ischaemia and tissue loss from the perspective of an angiosome-oriented revascularization strategy[J]. *Int J Vasc Med*, 2014;270-279.
- [113] ALEXANDRESCU V A, BROCHIER S, LIMGBA A, et al. Healing of diabetic neuroischemic foot wounds with vs without wound-targeted revascularization; preliminary observations from an 8-year prospective dual-center registry[J]. *J Endovasc Ther*, 2020, 27(1):20-30.
- [114] BEKENY J C, ALFAWAZ A, DAY J, et al. Indirect endovascular revascularization via collaterals: a new classification to predict wound healing and limb salvage[J]. *Ann Vasc Surg*, 2021, 73:264-272.
- [115] ZHENG X T, ZENG R C, HUANG J Y, et al. The use of the angiosome concept for treating infrapopliteal critical limb ischemia through interventional therapy and determining the clinical significance of collateral vessels[J]. *Ann Vasc Surg*, 2016, 32:41-49.
- [116] ŠPILLEROVÁ K, SETTEMBRE N, BIANCARI F, et al. Angiosome targeted PTA is more important in endovascular revascularisation than in surgical revascularisation: analysis of 545 patients with ischaemic tissue lesions [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2017;53(4):567-575.
- [117] AZUMA N, UCHIDA H, KOKUBO T, et al. Factors influencing wound healing of critical ischaemic foot after bypass surgery: is the angiosome important in selecting bypass target artery? [J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2012, 43(3):322-328.
- [118] LEJAY A, GEORG Y, TARTAGLIA E, et al. Long-term outcomes of direct and indirect below-the-knee open revascularization based on the angiosome concept in diabetic patients with critical limb ischaemia [J]. *Ann Vasc Surg*, 2014, 28(4):983-989.
- [119] NEVILLE R F, ATTINGER C E, BULAN E J, et al. Revascularization of a specific angiosome for limb salvage: does the target artery matter? [J]. *Ann Vasc Surg*, 2009, 23(3):367-373.
- [120] KRET M R, CHENG D, AZARBAL A F, et al. Utility of direct angiosome revascularization and runoff scores in predicting outcomes in patients undergoing revascularization for critical limb ischaemia[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(1):121-128.
- [121] AERDEN D, DENECKER N, GALLALA S, et al. Wound morphology and topography in the diabetic foot: hurdles in implementing angiosome-guided revascularization [J]. *Int J Vasc Med*, 2014;672-697.
- [122] MUSTAPHA J A, FINTON S M, DIAZ-SANDOVAL L J, et al. Percutaneous transluminal angioplasty in patients with infrapopliteal arterial disease: systematic review and meta-analysis [J/OL]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(5):e003468. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27162214/>. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003468.
- [123] MCDERMOTT K M, SRINIVAS T, ABULARRAGE C J. Multi-disciplinary approach to decreasing major amputation, improving outcomes, and mitigating disparities in diabetic foot and vascular disease[J]. *Semin Vasc Surg*, 2023,36(1):114-121.
- [124] ABOYANS V, CRIQUI M H, ABRAHAM P, et al. Measurement and interpretation of the ankle-brachial index: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Circulation*, 2012, 126(24):2890-2909.
- [125] HINCHLIFFE R J, BROWNRIGG J R, ANDROS G, et al. Effectiveness of revascularization of the ulcerated foot in patients with diabetes and peripheral artery disease: a systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 (Suppl 1):136-144.
- [126] SIERSMA V, THORSEN H, HOLSTEIN P E, et al. Importance of factors determining the low health-related quality of life in people presenting with a diabetic foot ulcer; the Eurodiale study[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(11):1382-1387.
- [127] RIBU L, HANESTAD B R, MOUM T, et al. A comparison of the health-related quality of life in patients with diabetic foot ulcers, with a diabetes group and a nondiabetes group from the general population[J]. *Qual Life Res*, 2007, 16(2):179-189.
- [128] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee [J]. *Lancet*, 1996,

- 348(9038):1329-1339.
- [129] BERGER J S, KRANTZ M J, KITTELSON J M, et al. Aspirin for the prevention of cardiovascular events in patients with peripheral artery disease: a meta-analysis of randomized trials[J]. JAMA, 2009, 301(18):1909-1919.
- [130] BHATT D L, MARSO S P, HIRSCH A T, et al. Amplified benefit of clopidogrel versus aspirin in patients with diabetes mellitus[J]. Am J Cardiol, 2002, 90(6):625-628.
- [131] ANAND S S, CARON F, EIKELBOOM J W, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: the COMPASS trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20):2306-2315.
- [132] TWINE C P, KAKKOS S K, ABOYANS V, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2023, in press.
- [133] BONACA M P, BAUERSACHS R M, ANAND S S. Rivaroxaban in peripheral artery disease after revascularization[J]. N Engl J Med, 2020, 382(21):1994-2004.
- [134] TWINE C P, KAKKOS S K, ABOYANS V, et al. European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2023 Clinical Practice Guidelines on antithrombotic therapy for vascular diseases[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2023, in press.
- [135] HIATT W R, BONACA M P, PATEL M R, et al. Rivaroxaban and aspirin in peripheral artery disease lower extremity revascularization: impact of concomitant clopidogrel on efficacy and safety[J]. Circulation, 2020, 142(23):2219-2230.
- [136] GROUP DBOAOAS. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery (The Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin Study): a randomised trial[J]. Lancet, 2000, 355(9201):346-351.
- [137] ARNOTT C, HUANG Y L, NEUEN B L, et al. The effect of canagliflozin on amputation risk in the CANVAS program and the CREDENCE trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2020, 22(10):1753-1766.
- [138] DAVIES M J, ARODA V R, COLLINS B S, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2022: a consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD)[J]. Diabetologia, 2022, 65(12):1925-1966.
- [139] BARRACLOUGH J Y, YU J, FIGTREE G A, et al. Cardiovascular and renal outcomes with canagliflozin in patients with peripheral arterial disease: data from the CANVAS Program and CREDENCE trial[J]. Diabetes Obes Metab, 2022, 24(6):1072-1083.
- [140] XIE P G, LI Y Y, DENG B, et al. An explainable machine learning model for predicting in-hospital amputation rate of patients with diabetic foot ulcer[J]. Int Wound J, 2022, 19(4):910-918.
- [141] HO V T, GOLOGORSKY R, KIBRIK P, et al. Open, percutaneous, and hybrid deep venous arterialization technique for no-option foot salvage[J]. J Vasc Surg, 2020, 71(6):2152-2160.
- [142] SHISHEHBOR M H, POWELL R J, MONTERO-BAKER M F, et al. Transcatheter arterialization of deep veins in chronic limb-threatening ischemia[J]. N Engl J Med, 2023, 388(13):1171-1180.
- [143] SOLLY E L, PSALTIS P J, BURSILL C A, et al. The role of miR-181c in mechanisms of diabetes-impaired angiogenesis: an emerging therapeutic target for diabetic vascular complications[J/OL]. Front Pharmacol, 2021, 12:718679. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34483928/>. DOI:10.3389/fphar.2021.718679. (收稿日期:2023-10-17)
- (上接第 40 页)
- [80] CHAUDHARY N, HUDA F, ROSHAN R, et al. Lower limb amputation rates in patients with diabetes and an infected foot ulcer: a prospective observational study[J]. Wound Manag Prev, 2021, 67(7):22-30.
- [81] AMADOU C, CARLIER A, AMOYAL C, et al. Five-year mortality in patients with diabetic foot ulcer during 2009-2010 was lower than expected[J]. Diabetes Metab, 2020, 46(3):230-235.
- [82] TREECE K A, MACFARLANE R M, POUND N, et al. Validation of a system of foot ulcer classification in diabetes mellitus[J]. Diabet Med, 2004, 21(9):987-991.
- [83] CHIPCHASE S Y, TREECE K A, POUND N, et al. Heel ulcers don't heal in diabetes. Or do they? [J]. Diabet Med, 2005, 22(9):1258-1262.
- [84] INCE P, KENDRICK D, GAME F, et al. The association between baseline characteristics and the outcome of foot lesions in a UK population with diabetes[J]. Diabet Med, 2007, 24(9):977-981.
- [85] MARTÍNEZ-DE JESÚS F R. A checklist system to score healing progress of diabetic foot ulcers[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2010, 9(2):74-83.
- [86] HUANG Y, XIE T, CAO Y M, et al. Comparison of two classification systems in predicting the outcome of diabetic foot ulcers: the Wagner grade and the Saint Elian Wound score systems[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(3):379-385.
- [87] CARRO G V, SAURRAL R, CARLUCCI E, et al. A comparison between diabetic foot classifications WIfi, Saint Elian, and Texas: description of wounds and clinical outcomes[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2022, 21(2):120-130.
- [88] NIĂ G, GHERASIM A, NITĂ O, et al. Factors influencing length of hospital stay in patients with diabetic foot ulcers[J]. Romanian J Med Pract, 2021, 16(2):77.
- [89] LEESE G, SCHOFIELD C, MCMURRAY B, et al. Scottish foot ulcer risk score predicts foot ulcer healing in a regional specialist foot clinic[J]. Diabetes Care, 2007, 30(8):2064-2069.
- [90] TARDIVO J P, BAPTISTA M S, CORREA J A, et al. Development of the tardivo algorithm to predict amputation risk of diabetic foot[J/OL]. PLoS One, 2015, 10(8):e0135707. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26281044/>. DOI: 10.1371/journal.pone.0135707.
- [91] PERTAMA D, SURYADHI N, YEASA I. Validitas skor tardivo untuk memprediksi terjadinya amputasi pada kaki diabetes di Rsup Sanglash[J]. Medicina, 2018, 49(1):33-37.
- [92] VAN ACKER K, DE BLOCK C, ABRAMS P, et al. The choice of diabetic foot ulcer classification in relation to the final outcome[J]. Wounds, 2002, 14:16-25.
- [93] FIFE C E, HORN S D, SMOUT R J, et al. A predictive model for diabetic foot ulcer outcome: the wound healing index[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2016, 5(7):279-287. (收稿日期:2023-07-06)