

DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2023.02.003

引用格式:赵宏谋,徐俊(译),张明珠(审校).活动期糖尿病夏科神经性骨关节病诊疗指南——《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):120-139.

活动期糖尿病夏科神经性骨关节病诊疗指南 ——《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

Guidelines on the diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteopathy in persons with diabetes mellitus: Part of the 2023 IWGDF Guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease

Dane K. Wukich¹, Nicolaas C. Schaper², Catherine Gooday³, Arun Bal⁴, Robert Bem⁵, Avneesh Chhabra⁶, Mary Hastings⁷, Crystal Holmes⁸, Nina L. Petrova⁹, Maria Gala Santini Araujo¹⁰, Eric Senneville¹¹, Katherine M. Raspovic¹, on behalf of the International Working Group on the Diabetic Foot

1. Department of Orthopaedic Surgery, University of Texas Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; 2. Division of Endocrinology, MUMC+, CARIM and CAPHRI Institute, Maastricht, the Netherlands; 3. Elsie Bertram Diabetes Centre, Norfolk & Norwich University Hospitals NHS Foundation Trust, Norfolk, UK; 4. Secretary, International Association of Diabetic Foot Surgeons, Mumbai, India; 5. Diabetes Centre, Institute for Clinical and Experimental Medicine, Prague; 6. Department of Radiology, UT Southwestern Medical Center, Dallas, Texas, USA; 7. Program in Physical Therapy, Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA; 8. The Division of Metabolism, Endocrinology and Diabetes, The University of Michigan Medical School, Ann Arbor, Michigan, USA; 9. Department of Diabetes, Diabetic Foot Clinic, King's College Hospital NHS Foundation Trust, London, UK; 10. Italian Hospital of Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina; 11. Department of Infectious Diseases, Gustave Dron Hospital, Tourcoing, France

赵宏谋¹ 徐俊²(译) 张明珠³(审校)

(1. 西安交通大学医学院附属红会医院, 陕西 西安 710054; 2. 天津医科大学朱宪彝纪念医院, 天津 300314; 3. 首都医科大学附属同仁医院, 北京 100730)

【摘要】 国际糖尿病足工作组(IWGDF)自1999年以来发布了糖尿病足病预防和治疗的循证指南。这是IWGDF发布的第一部关于糖尿病患者活动期夏科神经性骨关节病诊断和治疗的指南。我们遵循GRADE方法,以人群-评估-比较-结局(PACO)和人群-干预-比较-结局(PICO)的格式设计临床问题,系统检索医学文献,并提出有依据的推荐。这些推荐是基于我们系统综述的证据,如无证据则参考专家意见,并考虑到与干预相关的受益和危害、患者偏好、可行性和适用性以及成本的权衡。我们在本章节介绍了2023年糖尿病患者活动期夏科神经性骨关节病的诊断和治疗指南,并提出了未来的关键研究方向。

【关键词】 糖尿病; 夏科神经性骨关节病,活动期; 诊断; 治疗; 国际糖尿病足工作组; 指南
www.iwgdfguidelines.org

中图分类号:R587.2;R-01

文献标识码:C

缩写

AFO: ankle foot orthosis, 足踝支具

CNO: Charcot neuro-osteopathy, 夏科神经性骨关节病

CROW: Charcot restraining orthotic walker, 夏科限制型行走靴

CT: computed tomography, 计算机断层扫描

IWGDF: International Working Group on the Diabetic Foot,

国际糖尿病足工作组

MRI: magnetic resonance imaging, 磁共振成像

PTH: parathyroid hormone, 甲状旁腺激素

推荐清单

活动期 CNO 诊断

1. 对于合并糖尿病神经病变但同时皮肤完整的患者,一旦出现患足相对于对侧皮温升高、水肿,伴或不伴有皮

肤发红,均可考虑活动期 CNO。(最佳临床实践声明)

2.对于皮肤完整的可疑 CNO 糖尿病患者,可考虑使用红外测温仪测量足部皮肤温度,应用标准流程进行温度测量可使随时间变化的温度的对比更加精确。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

3.对于皮肤完整的可疑 CNO 糖尿病患者,考虑到不同侧小腿的温度差异,在使用红外测温仪进行测量时,可在双下肢不同部位进行,并以与对侧相同位置的足踝部最高温度代表患侧皮温。(有条件;低)

4.对于皮肤完整的双侧活动性 CNO 或健侧肢体缺如患者,测量自足趾至膝关节的皮温梯度可能有利于随时间变化进行对比。(最佳临床实践声明)

5.在进一步确诊或排除活动期 CNO 前,皮肤完整的糖尿病患者一旦怀疑活动期 CNO,应该立刻给予齐膝高减压装置制动并使患肢避免负重。(强;低)

6.对怀疑活动期 CNO 的患者应行足踝部 X 线检查,最好双侧同时行 X 线检查以进行对比。(最佳临床实践声明)

7.对怀疑活动期 CNO 的糖尿病患者应进行足正、侧位及斜位 X 线检查,涉及踝关节者应当进行正位、侧位、踝穴位 X 线检查。首选进行站立位(负重位),若患者足部无法负重,则选择非负重 X 线检查,但非负重 X 线检查相对于负重 X 线检查可能难以显示力线的异常。(最佳临床实践声明)

8.对 X 线片正常但怀疑活动期 CNO 的糖尿病患者,应当进行 MRI 检查以诊断或排除 CNO 以及其活动期。(强;中)

9.对于无条件行 MRI 或者存在禁忌的疑似活动期 CNO 患者,可考虑进行放射性核素骨显像、CT 或 SPECT-CT 以支持诊断。(有条件;低)

10.建议不使用 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate,ESR)、白细胞计数、碱性磷酸酶或其他血液指标来对活动期 CNO 患者进行诊断或排除诊断。(有条件;低)

鉴别 CNO 活动期缓解

11.如果患者皮肤完整,考虑通过系列检查检测受累和未受累肢体的皮肤温度,以监测糖尿病活动期 CNO 患者的疾病活动性。(有条件;低)

12.我们建议,不要单独用软组织水肿情况来确定活动期 CNO 是否缓解。(有条件;低)

13.我们建议,在得出活动期 CNO 缓解的结论时,应考虑体温测量、临床水肿和影像学检查结果。(有条件;低)

14.我们建议,活动期 CNO 患者门诊复查频率应取决于特定因素,如水肿的波动情况、合并症、与治疗 and 康复相关的风险、获得家庭援助的机会、患者个人进展与恢复情

况等。(有条件;低)

活动期 CNO 治疗

15.对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,使用不可拆卸齐膝高减压装置固定及减轻足部负重,以促进病情缓解,并预防畸形或限制进展。(强;低)

16.对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,首先考虑使用全接触石膏治疗。制作成不可拆卸状态的齐膝高助行器可作为第二选择,以便固定和减压(有条件;低)

17.对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,如果存在不可拆卸齐膝高减压装置使用禁忌或无法耐受,全程佩戴可拆卸齐膝高减压装置可作为第三种治疗选择。(有条件;低)

18.考虑到对病变骨骼和关节的固定不充分,以及减压力有限,我们建议不要在治疗皮肤完整的活动期 CNO 时使用踝下减压装置(如手术鞋、术后免负荷鞋、定制鞋或定制拖鞋等)。(有条件;低)

19.一旦考虑活动期 CNO 的诊断,应尽快使用齐膝高减压装置固定治疗。(有条件;低)

20.对于正在使用齐膝高减压装置进行治疗的活动期 CNO 患者,我们建议使用辅助装置进一步减轻患肢的负重。(有条件;低)

21.对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO,请勿使用阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、降钙素、PTH 或甲基泼尼松龙治疗。(强;中)

22.对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO,建议不要使用地舒单抗治疗。(有条件;低)

23.我们建议根据国际维生素 D 缺乏风险人群和(或)钙摄入量不足人群补充维生素 D 的指南,评估皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 在骨折愈合阶段对维生素 D 和钙的补充需求。(有条件;低)

24.对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,存在足踝关节不稳定和(或)可能在减压装置中发生溃疡的畸形,或在全接触石膏或不可拆卸齐膝高减压装置的使用中无法充分稳定而导致疼痛,我们建议应考虑手术干预。(有条件;低)

预防 CNO 再激活

25.对于患有糖尿病、皮肤完整、使用减压装置进行治疗且目前病情缓解的患者,建议使用能完美契合足踝部形态且支撑良好的鞋具和(或)矫形器,以帮助预防 CNO 再激活。(强;中)

26.对于患有糖尿病、皮肤完整、活动期 CNO 治疗且目前病情缓解的患者,如果出现畸形和(或)关节不稳定,为了优化足底压力分布,应使用膝下定制装置进行额外保护。(强;中)

0 前言

目前,CNO 被认为是一种周围神经病变的炎症反应,

常引起骨、关节及软组织损伤。尽管各类周围神经病变患者均可能出现 CNO,但 CNO 更多见于糖尿病患者,并常累及足踝部。神经病变患者的软组织和骨损伤可导致足踝部骨性结构破坏,继而出现骨折和(或)脱位而产生长期畸形。因为周围神经病变产生的痛觉缺失很大程度上影响了患者的确诊时间,所以尚无法确定 CNO 的真实发病率及患病率。既往不同中心的研究显示出 0.04%~0.53% 不等的患病率:英国一项涉及 7 所足踝中心的研究显示,有 0.04% 的糖尿病患者并发 CNO^[1];爱尔兰一区域中心报道显示 0.3% 的糖尿病患者出现 CNO^[2];丹麦一项国家注册中心的研究显示,糖尿病患者并发 CNO 的患病率可达 0.53%^[3]。根据国际糖尿病基金会估计,2021 年全球有约 5.37 亿成年人患有糖尿病,根据平均约 0.3% 的患病率,估计全球约有 160 万人并发 CNO,且每年以 16 万例的速度增长^[4]。从全球角度来看,2020 年每年新发黑色素瘤病例(32 万例)仅为 CNO 的两倍,霍奇金淋巴瘤新发病例(8.3 万例)则仅为 CNO 的一半^[5]。

大量研究报道,CNO 患者与健康相关的生活质量受到该疾病的负面影响较大^[6-9]。此外,CNO 炎症期过后,可进一步导致足部和(或)踝部的永久畸形。CNO 活动期导致的骨与关节畸形,也使得局部的应力性溃疡和感染更易出现,此类情况都会显著增加患肢截肢风险。既往研究表明,CNO 患者因畸形导致足部出现溃疡时,截肢风险可较无溃疡患者增加 6~12 倍^[10-11]。截肢会对患者个人、家庭以及社会均产生深远影响。许多情况下,接受截肢的患者无法再进行工作,对于个人及其家庭则会带来严重的经济负担^[12]。除了对生活质量的影 响,最近一项根据 2007 年后发表相关研究数据进行的总结分析显示,CNO 患者 5 年平均病死率为 29%^[13]。

既往 20 年中,人们对 CNO 的病理生理有了更深入的了解。据推测,无论何种形式的创伤,无论此类创伤是否可察觉^[14],均会诱发周围神经病变患者足踝部的急性炎症反应。因为促炎和抗炎细胞因子非等比释放,激活了核因子- κ B(NF- κ B)通过核因子- κ B 配体(RANKL)途径的受体激活物,从而刺激破骨细胞的增殖^[15-16]。在足踝部炎症急性期,破骨前体细胞有针对性地聚集、增殖和分化为高度侵略性的破骨细胞,并对 RANKL 和肿瘤坏死因子- α 做出反应,增强吸收活性^[17-18]。在此类炎症过程中,因行走而施加在足部的机械力可能会导致韧带断裂或降低其张力,进而导致关节脱位和(或)足踝部骨折。活动期 CNO 病理生理学的另一个重要组成部分则涉及遗传学的潜在作用。OPG/RANKL/RANK 轴基因及其单核苷酸多态性可能是 CNO 发生的额外危险因素^[19-21]。

目前,关于 CNO 的诊断标准、最佳治疗方法、药物干预、监测和缓解的共识仍存在不确定性。IWGDF 制定 CNO 这一新指南的目的是为糖尿病患者的皮肤完整的活

动期 CNO 的诊断和治疗提供循证建议。该指南根据已发表文献的系统综述,结合益处、危害、患者自我价值和偏好以及每次干预的相关成本得出每个推荐^[22],且提出未来的研究方向。本指南是 IWGDF 关于预防和管理糖尿病相关的足病的指南的一部分^[23-29]。

1 指南的目标人群与读者

该指南的主要目标人群是糖尿病并发 CNO 且皮肤完整的患者。本指南面向的是所有参与诊断和治疗糖尿病 CNO 患者的医务人员。

2 背景:定义和术语

以下内容是关于本指南所使用的疾病定义和术语的背景摘要。由于缺乏高质量等级证据,本节主要以专家意见为依据进行定义。

CNO: CNO 是糖尿病合并周围神经病变患者的一种炎症过程,常导致骨、关节和软组织损伤。

活动期 CNO: 活动期 CNO 是指糖尿病合并周围神经病变患者足踝部出现红肿、皮温升高,影像学表现为骨结构异常。在该疾病进程中,只要患肢出现炎症反应,CNO 就定义为“活动期”。

CNO 的临床缓解期: 无炎症等临床症状,伴或不伴畸形,以及 X 线片存在骨折的影像学改变(若骨折存在)。缓解期等同于 CNO 的“非活动期”。

CNO 的再激活: 指 CNO 活动期结束后,同侧足踝部症状反复发作或复发。若对侧足踝部出现活动期 CNO,则应将其视为“新的”CNO 阶段,而非再激活。

活动性 CNO 0 期: 糖尿病合并周围神经病变的临床表现为活动性 CNO 的患者,X 线片无明显异常,但 MRI 提示明显的骨异常信号^[30-31]。

减少负重: 降低并缓解站立或行走过程中时足踝部骨与关节的机械应力(压力)。就本指南而言,减少负重并非完全免负荷。

本指南中的各项推荐主要针对皮肤完整的活动期 CNO 患者。在该疾病过程中,患足存在炎症表现则定义为活动期 CNO。因目前还没有诊断活动期 CNO 的金标准,所以本指南在后文将进一步进行讨论。当查体发现明确的炎症表现、骨或关节损伤、影像学检查(如 X 线片或 MRI)异常在临床上同时存在时,才可明确诊断为活动期 CNO。CNO 缓解期如下文所述,在活动期 CNO 的临床症状消失和骨愈合之前,通常需要患肢减少负重或制动固定若干月。若在该阶段停止减负治疗并开始穿着不合适的鞋子行走,则可能重新激活该疾病,进而出现新的骨折或脱位,或加重现有畸形。因此,本指南选择使用词汇为“缓解期”,而非“治愈期”。

3 方法

指南遵循了建议、评估、发展和评价系统(grading of recommendations, assessment, development and evaluations, GRADE)。GRADE 系统的架构是通过以人群-评估-比较-结局(population, assessment, comparison, outcome; PACO)和人群-干预-比较-结局(population, intervention, comparison, outcome; PICO)模式,对现有临床问题的发展、系统回顾和现有证据的评估组合而构成。对现有证据进行评估之后,提出相关推荐并说明理由^[32-33]。一些特定情况出现时,如系统文献综述作者本人就是所引用研究的作者则需要回避处理,以减少在评估和选择文章方面存在的偏倚。

首先,IWGDF 编委会成立了该领域的国际多学科专家工作组(本指南作者)。工作组与世界各地的外审专家及患者代表进行协商,一同制定了指南需要回答的临床问题。工作组制定以干预为重点的临床问题,在遇到关键问题和重要结果时进行投票表决。随后创建 PACO 和 PICO,并由 IWGDF 编委会对其进行审查。

后续则以解决临床问题为目的对相关文献进行系统综述。本指南的系统综述以单独的文件形式进行发布^[22]。有足溃疡的 CNO 的相关研究可能会影响最终诊断和治疗,除单独报告无溃疡患者的数据或不太可能影响结果的相关研究外,剩余研究均被剔除。对于每个经商榷后的临床问题,对证据质量进行分级,分为“高质量证据”“中等质量证据”或“低质量证据”^[34]。

最后,根据系统综述的证据制定解决各个临床问题的推荐。使用 GRADE 评价系统确定每项建议并提供理由。其理由是基于系统综述的证据^[22]和专家意见(没有证据时)。每项推荐强度包括“强推荐”或“有条件推荐”。当现有证据为间接证据且期望干预效果的确定性明显超过其不良预期效果时,则制定“最佳实践声明”^[35]。这些推荐和相应的解释由最初审查 PACO 和 PICO 的外审专家和 IWGDF 编辑委员会进行审查。根据 GRADE 系统为每个干预推荐创建了评判表汇总^[34]。每个评判表的框架中包括标准、判断和干预的影响。有关这些指南的方法和编写的详细说明,请参阅 IWGDF 指南的制定和方法文件^[36]。

利益冲突声明

CNO 指南工作组致力于通过指南制定过程的透明度和参与人员有关信息的充分披露来制定可信度高的临床实践指南。为了防止重大利益冲突(conflict of interest, COI),工作组成员不得直接或间接担任参与本指南主题的有关公司的管理人员、董事会成员、受托人、所有者或雇员。在指南工作组会议之前,要求成员以书面形式报告任何可能的 COI。此外,在每次会议开始时也会再次明确该问题,如果回答是肯定的,则要求成员提交 COI 表。这些

COI 表包括从生物医药公司、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:公司的股票和(或)期权或债券的所有权,公司的任何咨询、科学咨询委员会成员或讲师、研究补助金、专利收入。此类收入可以为个人收入,也可以是由与该成员有关系的机构获得。所有披露的资料都经过工作组主席和秘书审查,且资料可在 www.iwgdf-guidelines.org 上进行查阅。没有任何公司参与该指南的制定或审查。除线下会议的差旅和住宿费外,参与指南制定的任何成员都没有收到过任何形式的报酬。

4 结果

本指南是针对足部皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,围绕此类患者的诊断及治疗进行推荐建议,具体涵盖了诊断、临床缓解的标准、治疗以及再激活的防治。围绕上述内容,本指南首先预制了一些相关的临床问题,根据这些问题,通过 PACO 和 PICO 原则对文献进行了系统综述^[22]。该系统综述共纳入 37 项研究:14 项涉及诊断,18 项涉及治疗以及 5 项研究涉及临床缓解标准。而 CNO 再激活未检索到符合纳入标准的研究^[22]。临床证据等级基于该系统综述而制定,由此形成了 26 条推荐。

5 推荐

5.1 诊断

临床问题:对于皮肤完整的可疑活动期 CNO 的糖尿病患者,哪些临床表现可支持诊断?

推荐 1:对于合并糖尿病神经病变但同时皮肤完整的患者,一旦出现患足相对于对侧皮温升高、水肿,伴或不伴有皮肤发红,均可考虑活动期 CNO。(最佳临床实践声明)

推荐 2:对于皮肤完整的可疑 CNO 糖尿病患者,可考虑使用红外测温仪测量足部皮肤温度,应用标准流程进行温度测量可使随时间变化的温度的对比更加精确。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 3:对于皮肤完整的可疑 CNO 糖尿病患者,考虑到不同侧别小腿的温度差异,在使用红外测温仪进行测量时,可在双下肢不同部位进行,并以与对侧相同位置的踝部最高温度代表患侧皮温。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 4:对于皮肤完整的双侧活动性 CNO 或健侧肢体缺血患者,测量自足趾至膝关节的皮温梯度可能有利于随时间变化进行对比。(最佳临床实践声明)

推荐 5:在进一步确诊或排除活动期 CNO 前,皮肤完整的糖尿病患者一旦怀疑活动期 CNO,应该立刻给予齐膝高减压装置制动并使患肢避免负重。(GRADE 推荐:强;证据质量:低)

理由:当无足溃疡病史的糖尿病神经病变患者出现单侧足部的红、肿、发热后应及时考虑到活动期 CNO 的可能。对 CNO 治疗的延误可使患者出现骨折、脱位、畸形、溃疡、感染甚至截肢等高风险结局,影响患者终生健康^[37-38]。当出现足部充血、皮温升高以及水肿等炎症反应表现,同时排除诸如感染、痛风及深静脉血栓等诊断后应考虑活动期 CNO 诊断。因为感觉神经病变的存在,足部疼痛可缺如或相对轻微^[39],然而仍有部分患者可疼痛剧烈。基于上述问题,指南委员会制定了相关的最佳临床实践声明:对于出现足部红肿的糖尿病患者来说,需要立刻考虑到活动期 CNO 的可能,因为延误的活动期 CNO 诊治可能会导致后续的骨折、脱位、畸形、溃疡、感染及截肢等严重的后果。

健康人群的双足皮温均衡,但是这种均衡可因局部的炎症而被破坏,因此双侧对比测量皮温较之单侧测量更为可靠^[40]。在一项涉及活动期 CNO 的回顾性研究中,92%的患者(在随访中表现为 72%的患者)患侧与健侧的最大皮温差异区域同影像学诊断呈现相关性^[35]。定量骨扫描结果显示,活动期 CNO 患者局部放射性核素摄取与局部皮温的差异呈现相关性^[41]。上述研究结果提示,在 CNO 患者中,足部皮肤温度是反映潜在的 CNO 活动性的指标之一^[41]。最初这种皮温的差异多依靠触诊来判断,近年来的研究中则多以手持式皮肤红外测温仪来进行 CNO 的诊断。本指南前期系统综述未涉及这些测量与影像学显像扫描对比的诊断准确性,但是在系统评价中涵盖了一篇回顾性病例报告,其中对比了通过红外测温仪测量的糖尿病活动期 CNO 和无症状的糖尿病感觉神经病变患者间的皮肤温度差异^[42]。

在一些研究报告中,患侧皮温较之健侧同部位升高 2 °C(更准确地说应为 2.2 °C)或升高 4 °F 被作为活动期 CNO 的一个诊断阈值^[43]。本指南系统综述所纳入的研究没有对比这一测量方法同影像学诊断哪一种更为准确,但是有证据显示升高的皮温可以作为糖尿病相关的足病炎症反应的一个敏感指标,并对溃疡形成有预测作用^[22]。尽管皮温升高是活动期 CNO 诊断的重要指标,但是在缺乏炎症反应的其他体征(如红肿)时,单独的皮温升高与否并不足以诊断或排除活动期 CNO,在这种情况下,需要结合其他临床表现进行综合评估^[44-45]。因此,单侧无症状的皮温升高对诊断活动期 CNO 具有较高的敏感性,但是特异性欠佳。

目前无证据支持某种特定的红外皮温测试方法或方案能更准确地诊断活动期 CNO,例如具体应该对哪些解剖部位进行测量。近期的一项涉及 32 例活动期 CNO 患者的队列研究报道显示,利用红外测温仪测量具有良好的评估者内部及评估者间可靠性,但是该研究并未涉及该技术的诊断准确性^[46]。对于现存的温度测量仪的准确性,包

括接触式或非接触式设备的准确性都尚不得知^[47-48]。对于足部神经病变皮温的规范、标准的数据目前信息有限,并且对于现有的测量设备是否能足够精准反映这些规范的用于诊断的温度范围也缺乏研究支持^[45]。另外,环境温度对皮肤温度的影响以及去除支具、鞋袜后什么时间去进行足部皮温测量均缺乏可靠的研究信息。合并溃疡形成和(或)感染也会影响应用足部皮温差异进行诊断^[35]。当双侧均受累时,足部温度差异的可靠性也会降低。

尽管存在上述的不确定性,但是红外皮温测量差异具有客观性和可定量性的优点,因此仍然是评估活动期 CNO 的合适方法^[49]。对于双侧受累以及对侧肢体缺如(如对侧截肢)患者来说,测定双侧温度差难以或无法进行。在这种情况下,可以通过对比近端足部、小腿乃至大腿的温度差异来进行炎症反应评估。尽管本指南系统评价未纳入任何评估同侧肢体近-远端温度梯度的研究,但作为诊断和随访的重要手段,在上述情况下,工作组建议应通过同侧肢体足趾至膝关节的温度梯度来反映局部皮温升高情况,工作组的所有成员在双侧皮温对比测量无法进行时均采用该方法来进行评价。但是因研究证据的缺乏,故而本指南将该推荐定义为最佳临床实践声明。红外温度计是一种使用相对便捷、成本低廉以及客观的检测、诊断手段,同时也便于在后续时间点进行监测,此内容将在临床缓解评判章节进一步讨论。另外,为了获得更好的在不同观察者之间的对比一致性,本指南提议对温度测量方案进行规范标准化,例如,显露患足后适应环境的时间,皮肤测定点的数量及位置,用何种温度测量方法等,都应该进行进一步的标准化规范。最后,在缺乏合适的量化测量设备时,临床工作者可通过触诊来评估双侧温度差异,通过温度差异评估(无论是触诊还是手持式温度计)的优点是该方法不会对患者造成进一步的损伤。值得注意的是,并非每一位患者均有条件获得利用手持式设备进行的检测,所以这些研究可能会引入选择偏倚而影响结果的公平性(本指南所述的健康公平性是指尽管具有不同的社会、经济、文化和地域差异,但是对于每一位患者均具有公平和平等的机会去获得他们所能获得的最好的健康服务)和外部有效性。

当一名皮肤完整的糖尿病患者被怀疑可能是活动期 CNO 时,应当立刻给予齐膝高减压装置制动及减压,早期识别、制动和减压可减少后续畸形的形成^[37-38]。尽管该条推荐的证据等级为低质量证据,但因为延误治疗可能会使患者面临非必要的严重后果,因此该条推荐被定义为强烈推荐。在此种情形下,应当立即给予齐膝高减压装置制动、减压并同时行进一步检查以明确或排除诊断。

综上所述,通过炎症反应的临床表现,结合异常的影像学结果,可以诊断活动期 CNO。如果影像学评估无法及时实施,则应立即进行制动及减压,同时再继续进一步诊

断(将会在本指南下一部分进行讨论)以避免疾病的进一步发展,制动和减压将会在本指南的治疗部分进行更为详细的介绍。全面的临床检查、对可疑病例高度的警惕以及及时的减压对于识别和治疗活动期 CNO 具有重要作用。

临床问题:对于皮肤完整的可疑活动期 CNO 的糖尿病患者,何种影像学检查可以准确支持诊断?

推荐 6:对怀疑活动期 CNO 的患者应行足踝部 X 线检查,最好双侧同时行 X 线检查以进行对比。(最佳临床实践声明)

推荐 7:对怀疑活动期 CNO 的糖尿病患者应进行足正、侧位及斜位 X 线检查,涉及踝关节者应当进行正位、侧位、踝穴位 X 线检查。首选进行站立位(负重位),若患者足部无法负重,则选择非负重 X 线检查,但非负重 X 线检查相对于负重 X 线检查可能难以显示力线的异常。(最佳临床实践声明)

推荐 8:对 X 线片正常但怀疑活动期 CNO 的糖尿病患者,应当进行 MRI 检查以诊断或排除 CNO 及其活动期。(GRADE 推荐:强;证据质量:中)

推荐 9:对于无条件行 MRI 或者存在禁忌的疑似活动期 CNO 患者,可考虑进行放射性核素骨显像、CT 或 SPECT-CT 以支持诊断。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:对于怀疑活动期 CNO 的患者来说,足踝部的 X 线检查对诊断疾病以及识别具体的受累骨骼、关节部位有重要意义。推荐首选负重位 X 线检查,该方法可显示动态的畸形表现,例如关节对线异常、关节半脱位伴有或不伴有骨折脱位,这些表现可能都无法通过非负重 X 线检查来显示^[50]。足部 3 个标准 X 线检查位置(正位、斜位及侧位)及踝部的 3 个 X 线检查位置可对足踝部骨骼的解剖结构提供足够的影像学信息。为了准确诊断,所有可能涉及的骨与关节结构都应该通过这些标准的投射位置清楚地显示出来。基于上述观点,本指南推荐了前述的两个最佳临床实践声明。但是,负重位 X 线检查可能在患者活动受限、骨与关节存在移位风险时难以进行。在这种情况下,应当进行非负重的 X 线检查。活动期 CNO 的影像学异常表现见表 1。

已有多项研究结果提示,临床可疑的活动期 CNO 患者 X 线结果可能正常,此时进一步的高级影像学检查可清楚显示病变部位的骨与关节的异常表现^[37,51-53],这些患者可显著地进展为明确的骨折^[37],并且发展为力线异常和关节不匹配,在排除导致骨与关节损伤的其他病因后,这些异常表现支持活动期 CNO 的诊断。在这些高级影像学检查中,MRI 是在各研究中最常被应用的影像学方法^[37,51-54],MRI 不仅可以探查骨与关节的异常,同时还可以显示出骨关节的炎症反应和缓解征象,其在疾病的不同时相均具有优良的敏感性和特异性^[55]。在本指南的系

统综述中,MRI 显示了对于临床可疑但 X 线片正常的患者诊断活动期 CNO 的高敏感性,但是其诊断特异性尚缺乏研究结果支持。不过,上述结果均来自单一中心所报道的研究^[37,51-53]。虽然缺乏 MRI 识别活动期 CNO 的特异性研究数据,但是考虑到在其他疾病的炎症状态下,MRI 亦可表现出高度的特异性,因此本指南将证据等级评为中等质量证据。因为对该疾病的漏诊和治疗延误可能引起灾难性后果,因此我们强烈推荐对于临床可疑且 X 线检查结果正常的患者进行 MRI 检查,以确定或排除诊断。

在临床实践中可能存在无法实施 MRI 检查的情况,例如 MRI 禁忌(比如植入了 MRI 不兼容的起搏器或者医疗机构无法提供 MRI 诊疗)或者患者无法承受检查费用。此时,可进行其他的高级影像学检查以支持诊断,例如放射性核素骨扫描、CT 扫描等^[56-58]。在本指南系统综述中,有 3 项研究评估了核医学影像的应用^[56-58]。其中一项回顾性中断时间序列非对照队列研究显示,^{99m}Tc 三相骨扫描在 148 例可疑活动期 CNO 患者中表现出高度的敏感性(89%)及有限的特异性(58%)^[57]。另一项非对照研究在 25 例患者中应用¹⁸F-FDG PET/CT 检测,所有可疑活动期 CNO 患者均出现摄取率增高^[58]。尽管这些研究有限的特异性无法准确地确定活动期 CNO 的存在与否,但骨扫描、SPECT/CT 或 PET/CT 的阴性结果可提供排除活动期 CNO 的证据。目前尚缺乏足够研究数据以说明 MRI 以及核医学扫描对于活动期 CNO 诊断孰优孰劣,但本指南仍然建议在 X 线检查后首选 MRI 检查,本指南认为其具有较高的特异性(虽然缺乏直接研究证据),MRI 可以提供更好的软组织对照,可为诊断或排除 CNO 提供更多有效信息。

当 MRI 无法实施或患者不能耐受时,建议进行其他高级影像学检查,如核医学扫描、CT 扫描,以进一步评估病情。核医学联合 CT 扫描(SPECT-CT)可能较单一的核医学影像或 CT 更有价值,因为它具有更佳的空间分辨率,尽管尚无病例对照设计针对这些检测手段进行明确的研究。如果因未实施这些可替代的检测手段而漏诊活动期 CNO,从而导致未及时治疗,则疾病进展极可能导致进一步的畸形形成和增加致残率、病死率。当考虑活动期 CNO 的诊断但影像学表现正常时,建议立即进行患肢制动及减压,此时应立即开始应用不可拆卸齐膝高减压装置同时进一步进行高级影像学检查。如果这些检查无法实施,患者则应当继续按照活动期 CNO 进行治疗直至所有临床症状消失,但该治疗措施对于实际未罹患 CNO 的患者可能增加了非必要的诊疗负担。

X 线检查及 CT 扫描的潜在不良反应是增加患者及环境中的电离辐射暴露。CT 扫描较 X 线会产生更多的辐射暴露从而对远期健康产生不利影响,不过四肢具有相对较高的辐射抵抗力^[59-61]。负重 CT 对评估足踝部的对线异

表 1 CNO 的影像学表现

影像形式	活动期 CNO	静止期 CNO
X 线片	<ul style="list-style-type: none"> · 广泛的软组织肿胀 · 关节积液 · 骨密度降低 · 皮质骨溶解 · 骨折 · 软组织中的骨折块或钙化碎片 · 可出现不透光的异物影 · 半脱位或脱位 · 关节破坏 · 可伴随静止期 X 线表现 	<ul style="list-style-type: none"> · 软组织肿胀消退 · 骨密度改善、恢复、增高 · 皮质骨及皮质下骨囊肿形成 · 骨组织硬化及实变 · 软组织内的钙化碎片 · 关节破坏 · 可出现不透光的异物影
CT	<ul style="list-style-type: none"> · 上述活动期 X 线表现更为明显 · 更易于发现小关节积液 · 骨破坏部位可出现积液及腱鞘炎表现 · 可显示皮肤溃疡 · 可显示足底肌肉脂肪萎缩 · 双能 CT 可显示罹患部位骨髓水肿 	<ul style="list-style-type: none"> · 上述静止期表现更为明显 · 关节积液、腱鞘炎与积液减少 · 可显示足底肌肉脂肪萎缩
MRI	<ul style="list-style-type: none"> · 广泛的软组织肿胀及筋膜水肿 · 在液体敏感序列(T2W 或 STIR 短时反转恢复脂肪抑制序列)可出现去神经水肿样信号伴有或不伴有 T1W 相的足底肌肉脂肪替代 · 胫后神经信号增高伴或不伴增厚 · 关节积液及腱鞘炎 · 骨髓脂肪增加,骨量相对减少 · 表现为 T1W 相信号强度丢失的皮质溶骨以及液体敏感序列的骨髓水肿,常可见表面软骨侵蚀 · 累及多处(>2 处)后足骨骺 · 软骨下骨折(表现为软骨下骨在液体敏感 T2W 或 STIR 序列的云雾样水肿高信号中的低信号)和其他皮质骨折 · 骨折块 · 半脱位或脱位 · 关节破坏 · 皮肤溃疡或软组织失活或坏疽可在增强 MRI 中显示无软组织增强信号 · 动态增强 MRI 中可显示软组织和骨灌注强化 · MRI 背景可显示部分静止期表现 	<ul style="list-style-type: none"> · 软组织肿胀消退或缓解 · 骨髓水肿消退 · 皮质骨或皮质下骨囊肿形成 · 骨低信号皮质边缘可更好地显示 · 钙化碎片或陈旧性骨折块或坏死-硬化骨在全序列显示为低信号 · 关节破坏 · 弹簧韧带或跖筋膜或胫后肌腱撕裂等 · 胫后神经信号增高伴或不伴神经增厚 · 动态增强 MRI 显示软组织和骨灌注降低

常具有良好价值,但该设备在大多数单位并不常规配置。利用放射性示踪剂的核医学影像学检查的风险很小,其风险主要集中于罕见的过敏反应和小剂量的辐射暴露。这些高级影像学检测手段的另一个缺陷是并非所有机构都可以提供,另外相对于标准影像学检查手段来说,较高的费用可增加患者及医疗服务系统的经济负担。随着近年来包括 MRI 在内的高级影像学检测手段越来越常规化,对于活动期 CNO 的诊断也将会越来越准确。即使这些高级影像学手段的成本效益研究数据尚缺乏,但是对于 X 线片正常的患者来说,本指南仍然建议应用这些手段进行进一步诊断,尤其 MRI 应作为首选检查。

临床问题:对于皮肤完整的可疑活动期 CNO 糖尿病患者来说,哪项血液指标足够支持准确的诊断?

推荐 10:建议不使用 C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)、白细胞计数、碱性磷酸酶或其他血液指标来

对活动期 CNO 患者进行诊断或排除诊断。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)。

理由:在活动期 CNO 诊断研究中往往包含血液炎症指标(CRP、ESR 和白细胞计数)或碱性磷酸酶等血液检查。在本指南的系统综述所纳入的研究中,有 5 项观察性研究在皮肤完整的活动期 CNO 患者中评估了 CRP、ESR 和(或)碱性磷酸酶^[22],5 项研究均包含 CRP^[62-66],3 项测定了 ESR^[63-64,66],3 项测定了白细胞计数^[63,65-66],3 项测定了碱性磷酸酶^[62-63,67]。上述研究均为低质量证据等级且存在高偏倚风险。

在上述所纳入的研究中,血清 CRP 的波动范围大,从正常到高达参考值(<5 mg/L)的 324% 均可见相关报道^[62-66]。活动期 CNO 患者的 ESR 可从轻度增加(参考值的 5%)到高达参考值(20 mm/h)的 350% 不等^[63-64,66]。白细胞计数在 2 项研究中被报告正常(<10⁹/L)^[63,65],而在 1 项研究中被报告轻度升高(大于参考值的 10%)^[66]。2 项

研究显示,与单纯糖尿病患者对照组比较,活动期 CNO 糖尿病患者的血清骨特异性碱性磷酸酶升高 21%,然而该结果未显示出有统计学意义的差异^[62]。

综上,未发现支持 CRP、ESR、白细胞计数及碱性磷酸酶用于诊断活动期 CNO 的临床证据。基于这些研究所报告的数据不精确且存在大幅度波动范围,该推荐证据等级

被评价为低质量证据,被定义为“有条件推荐”。尽管在活动期 CNO 中上述的系统性炎症指标可以升高,但这种升高也可能是因为足部潜在的无菌性炎症所引起,因此在这种情况下应该考虑其他诊断的可能性^[68]。对于活动期 CNO 诊断的推荐总结见图 1。

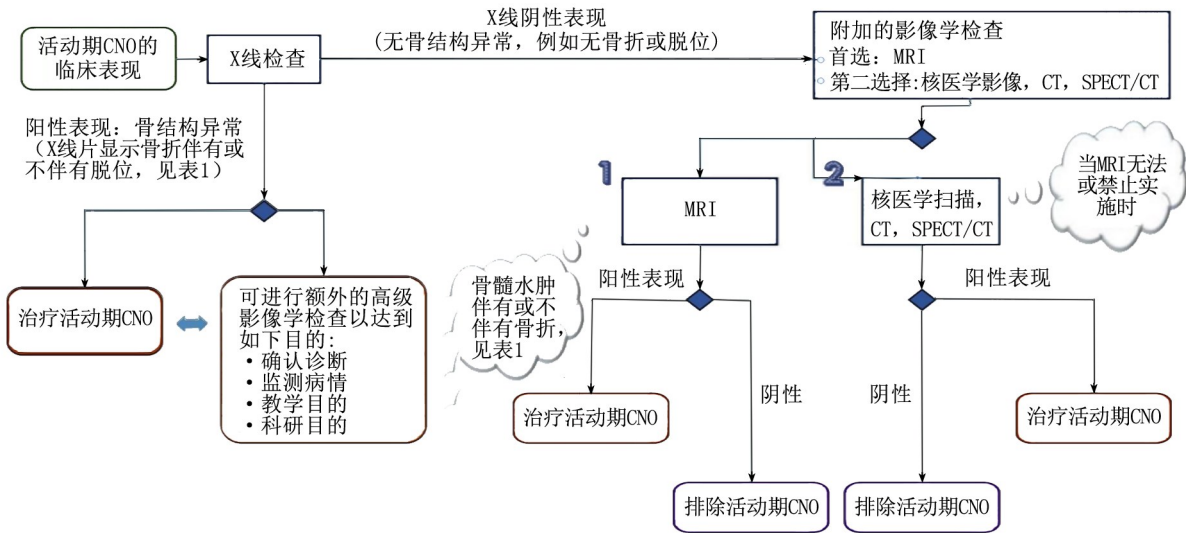


图 1 活动期 CNO 的诊断流程图

5.2 鉴别 CNO 活动期的缓解

临床问题:对于接受治疗的皮肤完整的糖尿病 CNO 患者,哪些临床检查与影像学检查可用于评估活动期缓解?

推荐 11:如果患者皮肤完整,考虑通过系列检查检测受累和未受累肢体的皮肤温度,以监测糖尿病活动期 CNO 患者的疾病活动性。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 12:我们建议,不要单独用软组织水肿情况来确定活动期 CNO 是否缓解。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 13:我们建议,在得出活动期 CNO 缓解的结论时,应考虑体温测量、临床水肿和影像学检查结果。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 14:我们建议,活动期 CNO 患者门诊复查频率应取决于特定因素,如水肿的波动情况、合并症、与治疗 and 康复相关的风险、获得家庭援助的机会、患者个人进展与恢复情况等。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:我们的系统综述纳入了 5 项研究,评估了用来判断急性 CNO 是否缓解的不同种类的监测手段^[49,54,69-71]。所有研究都是具有高偏倚风险的观察性研究。其中有两项研究报告了基于临床证据的使用红外测温仪监测和判断活动期 CNO 是否缓解的预测价值,两项研究的研究方案相同,但使用了不同的测温仪^[49,70]。在一项研究中,发现 92% 的患者在诊断时以及 72% 的患者在随

访期间的影像学表现与患侧足同健侧足的最大皮肤温差的部位具有相关性^[49]。另一项前瞻性的观察研究提供了一份描述性报告,显示了判断 CNO 缓解的温度差(4 °F/2 °C)与影像学结果之间具有一致性^[70]。

有 3 项研究使用 MRI 来判断活动期 CNO 是否缓解,并报告了他们所测量的皮肤温度^[54, 69, 71]。第 1 项研究是一项开放性的队列研究,比较了 3 个月的钆造影剂 MRI 动态扫描结果,临床愈合定义为皮温差 < 1 °C 并且中足和踝关节周长差 < 1 cm (作为肿胀的评估指标)^[69]。作者报道,临床检查结果和 MRI 结果之间一致性达 90%。然而,23% 的患者临床愈合(无炎症)比 MRI 愈合早 3~6 个月。作者没有单独分析皮肤温度的结果。遗憾的是,第 2 项和第 3 项 MRI 研究不能提供任何有用的证据来帮助回答这个临床问题以及支持随后的建议^[54,71]。

我们推荐医护人员使用红外测温仪来监测活动期 CNO,并根据风险和伤害的平衡、对结果的可信度、可行性、可接受性以及公正性来判定是否缓解。皮温测量对患者没有伤害和其他风险,是安全、经济的检查手段,并且临床上很容易实施。患足和健侧足之间的温度差越大,疾病持续活动的可能性越大,相反,温度差越低,CNO 进入缓解期的可能性越大。但目前还没有足够的证据来推荐一个能提示出现活动期缓解的特定的温度临界点。因此我们建议,在得出活动期 CNO 缓解的结论时,应考虑体温测量、临床水肿和影像学结果。医护人员和患者都必须认识到,CNO 从活动期到缓解期的转变可能需要数月的时

间。相对于影像学检查,红外皮温测量用于监测活动期 CNO 的优点是更经济、更快捷、更容易实施并且是非侵入性操作,没有安全顾虑。但温度测量方案要求 15 min 的适应期,这是非常耗时的。

有证据表明,当活动期 CNO 的肢体予以减压处理时,腿和(或)足的水肿量减少。在我们的系统综述中,纳入了 2 项将软组织水肿的客观评估与影像学结果进行比较的研究,另 1 项研究则对软组织水肿进行了主观评估^[54,69,71]。从这些研究中,我们还不能确定水肿的临床评估结果与确定活动期 CNO 缓解的影像学表现之间是否存在关系。根据专家意见,我们建议对软组织水肿进行主观或客观评估,这可能有助于对患者进行更完整的评估,以判断活动期 CNO 是否缓解,故我们将推荐评定为“有条件推荐”。针对活动期 CNO 软组织水肿的测量方案,目前还没有证据支持。但是,我们建议使用标准化的方法来评估软组织水肿,以便随着时间的推移进行更准确的比较。值得注意的是,评估软组织水肿的潜在局限性与皮温测量类似,双侧患病、对侧肢体缺失或并发足溃疡和(或)感染会影响任何结果的可用性和解释。我们认为,CNO 缓解期的定义是没有炎症的临床症状,这是基于临床判断的结果,因为我们不能给出绝对的数值来定义炎症的消失。我们还意识到在某些情况下,尽管 CNO 的影像学表现是缓解期,但轻微的炎症迹象如水肿却是可以持续存在的。

没有证据支持红外测温或其他临床检查方法用以监测 CNO 疾病活动频率的推荐。为了满足临床实践,我们建议连续性地、在门诊复查进行石膏更换或检查减压装置时评估温度。在疾病的早期阶段,由于水肿缓解需要修整减压装置,因此需要缩短两次门诊复查间隔时间。当水肿迅速减轻且需要频繁更换全接触石膏(TCC)支具时,可能需要每周进行一次临床评估。随着体征和症状的稳定,两次临床评估之间的时间间隔可延长至 3~5 周。我们建议密切监测,因为监测不当的话可能会导致漏诊一些严重的 CNO 缓解期并发症(如溃疡),这会增加患者不必要的治疗和额外的支出。

在制定推荐时,我们遇到了两个主要困难。首先,缺乏 CNO 缓解的标准化临床或影像学定义;其次,目前没有明确的“金标准”检查手段或方法来判断活动期 CNO 是否缓解。在系统综述中,我们没有发现使用足部皮肤温度来判断是否缓解的敏感性或特异性的研究报告,无论是单独使用还是与影像学相比较^[22]。基于这些原因,我们将推荐评定为“有条件推荐”。

采用温度测量监测活动期 CNO 的有效性以及不同设备和方案是否会影响缓解的时间,仍存在不确定性。如 4 °F(即 2.2 °C)、2 °C 和 1 °C 这些切点值都在使用^[49,70]。所以仍然需要高质量的研究来评价温度测量用以监测活动期 CNO 是否缓解的准确性。在鉴别活动期 CNO 的“金标

准”检查方法被确定和验证之前,我们建议在判断活动期 CNO 是否缓解时,应综合考虑体温测量、临床水肿状况和影像学检查的结果。我们承认,偶尔某些个体即使没有接受先前的治疗,也可出现缓解。

5.3 活动期 CNO 治疗

临床问题:对于皮肤完整的糖尿病 CNO 患者,哪种类型的减压装置应被推荐使用,以及是否需要辅助免负荷装置?

推荐 15:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,使用不可拆卸齐膝高减压装置固定及减轻足部负重,以促进病情缓解,并预防畸形或限制进展。(GRADE 推荐:强;证据质量:低)

推荐 16:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,首先考虑使用全接触石膏治疗。制作成不可拆卸状态的齐膝高助行器可作为第二选择,以便固定和减压。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 17:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,如果存在不可拆卸齐膝高减压装置使用禁忌或无法耐受,全程佩戴可拆卸齐膝高减压装置可作为第三种治疗选择。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 18:考虑到对病变骨骼和关节的固定不充分,以及减压能力有限,我们建议不要在治疗皮肤完整的活动期 CNO 时使用踝下减压装置(如手术鞋、术后免负荷鞋、定制鞋或定制拖鞋等)。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 19:一旦考虑活动期 CNO 的诊断,应尽快使用齐膝高减压装置固定治疗。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 20:对于正在使用齐膝高减压装置进行治疗的活动期 CNO 患者,我们建议使用辅助装置进一步减轻患肢的负重。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:正如下面所讨论的,有几个强有力的观点都认为处于 CNO 活动期的患足应当被固定在一个齐膝关节高度的、不可拆卸的石膏支具中。即使在 X 线片上没有显示骨折,但当其他影像学技术(如 MRI)提示活动期 CNO 时,实施固定也是很重要的。一旦考虑诊断活动期 CNO,则应立即开始这种固定。其他证据表明,TCC 可能是首选,而制作成不可拆卸状态的齐膝高助行器是第二选择。TCC 通常由熟石膏或玻璃纤维制成,与整个足部和下肢密切接触。类似的足部减压支具可以通过预制齐膝的助行器来实现,该助行器固定足部并可以通过在装置周围施加一层石膏或绑带来实现不可活动^[72]。这两种装置和它们的鞋垫都应该以这样一种方式使用,即它们可以安全地适应任何足部畸形并使得足底压力重新分布,以防止以后出现溃疡。在足部皮肤完整的活动期糖尿病 CNO 患者中,有不可拆卸齐膝高减压装置使用禁忌或不能耐受的患者,可考

虑使用可拆卸齐膝高减压装置,并与适当的足部装置接口一起佩戴,以降低峰值压力^[23]。可拆卸齐膝高减压装置的一个可能的好处是它可以在洗澡或检查皮肤时取下。使用可拆卸齐膝高减压装置的主要缺点和关注点是患者可能不能坚持减压或固定治疗,这就可能导致畸形的产生或者病情进展及推迟了缓解。

正如我们在系统综述中所表述的那样,我们的推荐所依据的高质量研究证据是有限的^[22]。我们关于活动期 CNO 给予减压治疗的推荐是基于现有研究的直接和间接证据;若没有可用的研究证据,则会采用专家意见。若怀疑存在活动期 CNO 但还没有尽快开始减压治疗,则会导致进行性肢体畸形和皮肤溃疡发生的潜在风险。因此,我们建议一旦怀疑存在活动期 CNO 就进行减压治疗,这是一个“强”推荐。活动期 CNO 患者足部和腿部减压治疗的基本原理是,机械应力的增加对延长炎症疾病过程起到潜在的关键性作用,会导致进行性的骨破坏、骨折和关节脱位。尽管活动期 CNO 患者在 X 线片上仅表现为一处骨折,但更先进的检查技术如 MRI、SPECT/CT 和 PET-CT 通常显示足踝部的多处骨和关节受累^[51,56,73]。正是出于这个原因,我们需要对整个足部和踝关节进行固定和减压治疗。我们的推荐与其他关于高风险非移位性足部骨折患者的治疗指南是一致的,无论是否患有糖尿病,目的都是为了促进骨折愈合,防止骨折移位、骨不连和进行性关节脱位^[74-76]。

通过使用齐膝高减压装置,足底压力和地面反作用力被重新分配到更近端的位置,有助于减轻足部炎症^[77]。齐膝高减压装置还可以固定踝关节,最大程度减少下肢肌肉对足部和踝关节的牵拉形变影响。临床和生物医学或实验研究表明,固定和减压治疗通常能减轻临床症状,并随时间的推移,外周循环中的促炎标志物将进一步降低^[62,64]。虽然需要对整个足部和踝关节进行固定和减压治疗,但患者可能难以接受和使用齐膝高减压装置,因为他们很少或没有疼痛,并且此类支具可能对患者的活动、生活自主性、驾驶能力、自尊心以及旁人的评价产生负面影响^[78],甚至对于保护性感觉缺失的患者,可能导致膝下任何部位出现皮肤破溃。近期研究指出,糖尿病患者使用 TCC 固定后,因为水泡或溃疡需要重新石膏固定的发生率为 14%^[79]。因此,应充分告知患者治疗不当的风险、益处与危害,并应支持将这种治疗纳入其日常生活。

在我们的系统综述中,我们无法比较不可拆卸和可拆卸减压装置的疗效。然而,在英国对全国 219 例活动期 CNO 患者进行的调查中发现,缓解的中位时间(定义为患者穿治疗性鞋具,且可移动)在使用可拆卸减压装置的患者中比使用不可拆卸减压装置的患者长 3 个月^[80]。同样地,对糖尿病性和神经性足溃疡患者开展的研究表明,尽管进行了强化教育,但他们并未按照建议佩戴可拆卸的减

压支具,这可能导致溃疡愈合延迟^[55]。由于疼痛感缺失,患有活动期 CNO 的患者可能会继续用患足行走,他们有时只会在足部变形或肿胀到无法再穿鞋时才来寻求医疗帮助^[34]。我们无法找到关于患者对活动期 CNO 偏好的研究,但有一项研究报告发现,在糖尿病足溃疡患者中,一旦明确解释了益处,患者更喜欢不可拆卸减压装置^[66]。因此,人们最初可能更喜欢预制的可拆卸减压装置,因为他们可以在睡觉、开车或洗澡等情况下将其取下,但他们应该被告知不可拆卸齐膝高减压装置在预防畸形方面的预期将获益更大,治疗周期更短,从而降低了短期和长期的医疗支出^[55,61]。基于这些原因,我们将使用不可拆卸齐膝高减压装置(TCC 或预制的不可拆卸助行器)的推荐强度评定为“强烈推荐”。然而,我们承认对于这一特定疾病,目前还是缺乏基于临床试验的证据。

患肢可以通过 TCC 或预制的齐膝高减压装置进行固定和减压治疗。我们在系统综述中纳入的大多数研究都将 TCC 作为首选的减压治疗方法^[22]。我们还没有找到比较 TCC 和预制齐膝高减压装置治疗活动期 CNO 疗效的研究。如前所述,治疗的主要目的是固定足部关节,其次通过重新分配来自地面反作用力的足底压力从而使得足部免于负重。正是这一制动要求促使产生了基于专家组意见的推荐,即 TCC 可能比其他支具更可取。TCC 的优点是踝关节可能有更好的固定。例如,在严重踝关节扭伤的患者中,TCC 的总体效果优于预制助行器^[81]。此外,由于每个 TCC 都是定制的,这就使得它更贴附于患者的肢体,以适应肢体畸形或显著的水肿。TCC 的缺点是每次访视都需要更换(除非是可拆卸的,但这可能导致固定效果不理想),成本较高且需要专业知识,因此对公平性有更大的负面影响。虽然我们的系统综述无法确定不同治疗模式对生活质量的影 响,但患者很可能认为 TCC 和齐膝高减压装置都是令人不适的干预措施。综上所述,有一些间接证据支持将 TCC 作为治疗活动期 CNO 的首选方式,而不可拆卸齐膝高减压装置则作为第二选择。特别是当医疗支出或公平性的矛盾占主导,或者缺乏特定的专业知识时,不可拆卸齐膝高减压装置则更可取,但未来还需要在这一领域继续深入研究。因此,我们将推荐强度评定为“有条件推荐”。

当怀疑有活动期 CNO 时,应立即开始穿戴不可拆卸齐膝高减压装置减压治疗以防止畸形进一步发展,除非做出其他诊断^[82]。Chantelau 及其同事的两项研究强调了早期固定和减少患足压力的重要性。在这些偏倚风险较高的回顾性观察性研究中,作者报告,与在 1 期诊断和治疗的 患者(即在 TCC 治疗前 X 线片上显示骨折)相比,在 0 期接受早期治疗的患者(即在 TCC 治疗前 X 线片上没有显示骨折的患者)后续很少发生畸形^[37]。在第二项研究中他们发现,在治疗开始前自由负重的时间以及负重强度

与活动期 CNO 患者的畸形发展呈正相关^[83]。尽管缺乏基于临床试验的证据,我们也没有医疗支出和公平性等方面的信息,但指南委员会的结论是,考虑到 CNO 未经治疗而可能带来的毁灭性后果,应在考虑存在活动期 CNO 时,即刻开始患肢制动。

应告知处于活动期 CNO 的患者,该病可能需要数月才能缓解。我们的经验是,在活动期 CNO 的临床体征消失、患者被诊断进入缓解期后,减压治疗还应再持续 4~6 周。长期使用不可拆卸齐膝高减压装置进行减压治疗与并发症和不良反应的风险是相关的。我们的系统综述中,只有少数研究报告了此类事件。两项研究报告的最重要的并发症是导致截肢的足溃疡^[84-85]、拆卸石膏时引起的皮肤损伤和疼痛^[86]。如我们的溃疡减压指南^[72]所述,其他可能的不良反应还包括肌肉无力和萎缩、跌倒以及由于穿戴器械时获得性肢体不等长而引起的膝或髋部骨骼肌肉等不适。这种并发症的处理可以考虑对侧肢体加用增高鞋垫,以尽量减少这种获得性的肢体长度差异。由于社会孤立和失去工作的风险增加,长期丧失行动能力可能对人们的心理健康、身体健康和社会经济福利产生重大负面影响。此外,运动能力的丧失会对血糖控制和其他心血管疾病的危险因素产生负面影响^[87]。

我们建议在治疗活动期 CNO 时不要使用低于踝关节的固定支具。我们无法评估和确定低于踝关节的固定支具治疗活动期 CNO 的治疗价值,因此提出了推荐强度为“有条件推荐”。然而,针对糖尿病相关的足溃疡患者进行的研究有间接证据表明,踝部支具不能像齐膝高减压装置那样有效地固定和减轻足部压力^[72]。

为了减少负重,我们建议使用辅助器具,以减少:①对患肢的压力;②跌倒的风险;③达到缓解期的时间;④患肢或对侧肢体肌肉骨骼损伤和疼痛的风险。除使用齐膝高减压装置外,还建议使用拐杖(最好是双侧)。这项建议是基于一项回顾性研究提出来的,该研究指导患者在用肢端支具的同时使用双侧腋杖或助行器,使受石膏支具固定的肢体部分负重由双侧腋杖或助行器承重^[88]。根据经治医生的判断,72%的患者没有遵从这些指导,这些患者的平均愈合时间比遵从指导的患者延迟 34 d^[88]。其次,如前文所述,使用齐膝高减压装置持续行走可导致对侧肢体肌肉骨骼出现并发症和疼痛。与不制动或不负重相比,负重状态的效应平衡可能更有利于减少负重,然而,该证据的质量非常低。基于这些观点,我们建议使用拐杖、助行器、滚动式拐杖助行器(rolling crutch walkers)或其他设备进行部分负重,这种选择应符合患者的生活条件、活动能力和治疗积极性。

虽然我们的推荐与其他指南一致^[39,82,89],但来自观察性研究的证据显示实施我们的推荐可能还面临一定的挑战,因为许多患者似乎接受了次优治疗,但疗效可能较差。

在 2005—2007 年的英国全国性调查中,约 1/3 的活动期 CNO 患者未接受不可拆卸齐膝高减压装置治疗^[80]。1999 年美国足踝外科协会糖尿病委员会成员进行的一项调查也获得了类似的结果,发现大约一半有夏科足病史的患者最初都没有接受过 TCC 治疗^[90]。这种治疗差异可能与以下因素有关:缺乏参与治疗这类患者的所有不同学科共同接受的治疗指南,缺乏基于临床试验的证据,缺乏应用 TCC 的知识、技能和资源以及与学生相关的因素和医保报销限制,可能还有临床惰性。临床惰性现象被定义为在疾病如活动期 CNO 中,未能启动治疗或其适当的强化和(或)非强化的治疗^[91]。

治疗活动期 CNO 患者以及应用 TCC 和不可拆卸齐膝高减压装置都需要特殊的训练、获得相应的技能和经验,建议医护人员应按照国家或地区标准进行高质量的培训。为了促进指南的实施,减压治疗的推荐应在文化上与患者相适应,还要考虑到患者的社会经济地位、健康素养和个人境况,并且这些也应成为共同决策过程的一部分。考虑到这些因素,就有可能提高指南的可接受性和可行性。因此,鉴于活动期 CNO 患者所处的环境和情况的多样性,我们不可能提出一个全球都适用的最佳减压治疗形式。对于医保提供者和需要全自费就医的患者来说,TCC 和可拆卸齐膝高减压装置所需的费用可能具有挑战性。

临床问题:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,药物治疗能否缩短病情缓解时间并预防并发症?

推荐 21:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO,请勿使用阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、降钙素、PTH 或甲基泼尼松龙治疗。(GRADE 推荐:强;证据质量:中)

推荐 22:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO,建议不要使用地舒单抗治疗。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

推荐 23:我们建议根据国际维生素 D 缺乏风险人群和(或)钙摄入量不足人群补充维生素 D 的指南,评估皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 在骨折愈合阶段对维生素 D 和钙的补充需求。(GRADE 推荐:有条件;证据质量:低)

理由:CNO 的病生理学表现为局部骨吸收增加、骨量减少和骨质疏松,这些会导致骨骼极度脆弱。因此,使用药物治疗 CNO 的重点是恢复骨形成和骨吸收之间的平衡。治疗的目的是缩短病情缓解的时间和(或)帮助防止首次临床表现时已经存在的足部畸形的发展或恶化。

我们的系统综述纳入 8 项研究,涉及几种不同药物对于活动期 CNO 的治疗^[22],共有 7 项随机对照研究和 1 项队列研究。这些研究可以细分为以下几种,首先是在疾病早期炎症阶段可能抑制骨吸收的治疗,如使用双膦酸盐(阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐和唑来膦酸盐)、降钙素和地舒单抗等药物;其次是使用刺激骨形成的药物如 PTH;最后是抗炎疗法,如使用甲基泼尼松龙。大多数研究报告了活

动期缓解的时间,其中两项研究对足部畸形进展的情况进行了报道。

如我们系统评价所述,纳入的8项研究有5项对双膦酸盐类药物在活动期CNO治疗中的潜在益处进行了研究^[22]。这些药物已经被应用于骨质疏松的治疗多年,其风险已为人熟知。关于静脉注射帕米膦酸盐与安慰剂的疗效对比研究,除了Jude等^[92]的高质量随机对照试验外,其他研究都存在较高的偏倚风险。这些研究都未发现活动期缓解时间有缩短^[92-95],而唑来膦酸盐的治疗会导致活动期缓解时间更长^[94]。其中两项研究认为使用帕米膦酸盐或阿仑膦酸盐治疗可能与疼痛减轻有关^[92,95]。上述几项研究报告了骨吸收和(或)骨形成的生物标志物指标的改善,但这些观察结果的临床意义尚不清楚,也可能与药物的全身作用有关。

一项关于鼻内降钙素的具有较高偏倚风险的随机对照研究表明,该药物在6个月的随访期内没有对活动期CNO缓解时间产生影响^[96]。一项偏倚风险较低的随机对照试验评估了每日皮下注射PTH的效果,PTH对缓解时间、骨折愈合、预防和(或)延缓足部畸形进展没有任何有益影响^[97]。一项具有高偏倚风险的非盲随机对照试验报告,与唑来膦酸盐和安慰剂治疗相比,使用甲基泼尼松龙治疗的患者活动期CNO的缓解时间更长^[98]。鉴于这些药物缺乏证据证明其疗效、潜在不良反应、医疗资源和医疗公平,我们推荐不使用阿仑膦酸盐、帕米膦酸盐、唑来膦酸盐、甲基泼尼松龙、降钙素或PTH治疗糖尿病患者活动期CNO。

纳入系统评价的最后一项研究是一项与历史对照组进行对比的高偏倚风险队列研究,其中一些对照组患者接受了双膦酸盐治疗。这项研究认为,单次注射地舒单抗可使病情更快获得缓解,TCC治疗的持续时间缩短约1.5个月,普通X线检查骨愈合的时间缩短约2个月,出现力线异常的情况更少^[99]。由于样本量较小,无法评估该治疗对预防畸形的影响。鉴于缺乏临床试验、药物成本和潜在的不良反应的证据,在撰写本指南时,没有足够的证据表明使用地舒单抗治疗活动期CNO的有效性。基于有限的现有证据和不一致性,我们提出了不使用这种疗法的“有条件”推荐,并且需要等待随机临床试验的结果。

维生素D和钙在骨骼健康和骨骼修复中发挥着重要作用,2型糖尿病患者出现维生素D水平较低的情况较为常见^[100],在活动期CNO患者中也观察到了这一点^[101]。我们没有发现关于维生素D和钙剂对活动期CNO可能产生有益影响的研究。此外,由于对创伤性或脆性骨折的研究很少,支持这种治疗的间接证据也很少^[102]。因此,我们无法知晓维生素D水平低或钙摄入量低是否会对活动期CNO产生影响。然而,由于2型糖尿病、肥胖、肾病和年龄较大等因素,患有活动期CNO的人可能有维生素D水平

低的风险。由于钙和维生素D在骨愈合中的重要性,补充钙和维生素D是可以接受和可行的。因此,考虑到它们对骨骼修复的重要性、不良反应较少以及相对较低的成本,出于实用的原因,我们建议评估活动期CNO患者补充维生素D和钙的必要性。当开始治疗时,维生素D和钙的剂量应根据国际维生素D缺乏风险人群和(或)钙摄入量不足人群的补充指南开具处方。

总之,根据现有的间接证据,我们建议在治疗活动期CNO时考虑补充维生素D和钙。没有证据支持采取任何其他药物干预措施,因为这种治疗将在这一特定患者群体中产生额外的成本和潜在的有害影响,包括骨骼愈合障碍和医源性骨折。

临床问题:对于皮肤完整的糖尿病活动期CNO患者,与非手术治疗相比,重建手术是否能缩短疾病缓解时间、预防畸形发生和进展?

推荐 24:对于皮肤完整的糖尿病活动期CNO患者,存在足踝关节不稳定和(或)可能在减压装置中发生溃疡的畸形,或在全接触石膏或不可拆卸齐膝高减压装置的使用中无法充分稳定而导致疼痛,我们建议应考虑手术干预。(GRADE推荐:有条件;证据质量:低)

理由:由于对存在急性炎症的足部进行手术有担忧,一直以来都不建议对活动期CNO患者进行重建手术。我们的系统综述没有发现任何比较活动期CNO手术治疗与非手术治疗的前瞻性随机结局研究^[22]。我们发现了一项非对照回顾性研究评估了早期关节融合治疗皮肤完整的活动期CNO的结果^[103]。这项研究仅限于对14例局限于跗跖关节的活动期CNO患者进行手术治疗,研究结果不能扩展到出现跗横关节、距下关节或踝关节等近端关节受累的情况。

活动期CNO进行手术干预的适应证包括患者存在足踝部关节不稳和(或)畸形,在减压支具中出现溃疡的风险较高,或者佩戴TCC或齐膝高减压装置时存在无法缓解的疼痛^[39]。如前所述,继发于畸形的溃疡可能会导致灾难性的后果,使截肢的风险增加6~12倍^[10-11]。我们推荐,对特定亚组的活动期CNO进行早期手术干预,这与糖尿病患者足部和踝关节骨折的管理指南相一致。

根据以往的临床经验,由于存在冠状面畸形,后足和踝关节近端的畸形难以用TCC或齐膝高减压装置来治疗。由于内踝和外踝紧邻皮肤,踝关节和后足难以耐受内翻和外翻畸形。因此,内踝和外踝水平的皮肤破损和溃疡可导致骨髓炎。先前的一份共识推荐考虑对严重畸形的踝关节活动期CNO进行原位关节融合术^[39]。

CNO重建手术包括关节融合术、肌腱延长术、肌腱转位或骨突部分切除术(骨赘切除术)。手术干预CNO术后并发症发生率较高,在手术干预时需要考虑风险效益比。一项大型数据库研究比较了糖尿病伴CNO患者($n =$

3 815)和有糖尿病但无 CNO 患者($n=3 815$)的踝关节融合结果^[104]。与有糖尿病但无 CNO 患者相比,糖尿病伴 CNO 患者的截肢、取出内固定、伤口裂开、急性肾损伤、肺炎和手术部位感染的发生率明显更高。这项研究没有包括在我们的系统综述中,因为这项数据库研究的主要局限性是无法确定手术是在 CNO 活动期还是在 CNO 静止期实施的,但这些数据表明糖尿病伴 CNO 患者手术的风险更高。

尽管 CNO 重建手术的成本较高,但在我们看来,对于那些无法通过 TCC 和齐膝高减压装置获得成功治疗的患者在疾病早期接受重建手术是合理的。由于 CNO 重建手术具有挑战性,且并发症发生率相对较高,因此我们的目标是寻求一种成本较低的固定和骨移植方案,以期获得良好结果。我们的系统评价没有发现任何研究表明哪一种固定方式在治疗皮肤完整的 CNO 患者时显示出其优越性,无论是内固定还是外固定。使用外固定或内固定在很大程度上取决于外科医生的偏好和经验。

活动期 CNO 患者重建手术的目标是使足底压力重新分布,让患者恢复跖行足,从而不容易发生溃疡。手术的并发症包括手术部位感染、伤口裂开、骨不连、固定失效等,均需进一步治疗。关于活动期 CNO 手术治疗的研究证据水平较低,目前的证据支持使用齐膝高减压装置对皮肤完整的活动期 CNO 患者进行治疗,而不是进行手术治疗。因此,在对活动期 CNO 进行手术治疗之前,我们推荐进行一段时间的非手术治疗,包括固定和消肿,以减少术前炎症。患者接受手术治疗的成本高于使用齐膝高减压装置进行减压治疗。

尽管早期手术治疗成本很高,Albright 等^[105]的一项基于马尔可夫模型的研究假设,对于皮肤完整的不稳定足中部 CNO 最有效的治疗仍是手术重建,但是迄今为止这个假设没有得到任何临床研究的验证。由于我们的建议主要基于间接证据和专家意见,我们将其评为“有条件推荐”。考虑到上述不确定性、手术的潜在并发症和更高的成本,应以个性化的方式仔细平衡潜在的收益与伤害风险。作为共同决策过程的一部分,最终选择应由被充分告知病情及手术事项的患者和术者共同做出,手术重建应由在糖尿病和 CNO 高危患者足部手术方面具有足够专业知识和临床经验的外科医生进行。

5.4 预防 CNO 再激活

临床问题:对于皮肤完整的糖尿病活动期 CNO 患者,已接受治疗且病情缓解,是否首选治疗性鞋具而非传统鞋具来预防 CNO 活动期的复发(再激活)?

推荐 25:对于患有糖尿病、皮肤完整、使用减压装置进行活动期 CNO 治疗且目前病情缓解的患者,建议使用能完美契合足踝部形态且支撑良好的鞋具和(或)矫形器,以帮助预防 CNO 再激活。(GRADE 推荐:强;证据质

量:中)

推荐 26:对于患有糖尿病、皮肤完整、活动期 CNO 治疗且目前病情缓解的患者,如果出现畸形和(或)关节不稳定,为了优化足底压力分布,应使用膝下定制装置进行额外保护。(GRADE 推荐:强;证据质量:中)

理由:基于系统综述,我们没有发现任何证据表明治疗性鞋具在防止活动期 CNO 再激活方面优于传统鞋具^[22]。尽管缺乏数据,我们仍建议考虑最能适应和支撑足部形态的鞋具,这有助于防止病情缓解的患者再次进入 CNO 活动期。由于 CNO 相关畸形导致溃疡的风险高,因此鞋具适合、适应足的形状并能保护足部很重要,这包括鞋具要具有足够的长度、宽度和深度。当存在足部和(或)踝关节畸形时,改变足部生物力学并降低风险部位的足底压力变得更加重要。这可能需要定制的鞋、定制的矫形器或膝下支具。因此,我们推荐的第二条是,对于已经接受治疗并处于静止期的糖尿病 CNO 患者,应考虑定制矫形器,以重新分配和降低足底压力。当使用定制矫形器时,应使用超深鞋来适应矫形器的厚度。

尽管缺乏证据,我们仍坚信,治疗性的鞋对减少 CNO 再激活和降低机械应力方面有益。我们的推荐与 IWGDF 关于预防足溃疡的指南一致^[24]。IWGDF 风险分层系统确定了因保护性感觉丧失导致的 CNO 和足部畸形的患者溃疡风险明显增加。考虑到额外的踝关节稳定性的潜在益处,我们推荐对需要踝关节长期稳定的患者佩戴可拆卸齐膝高减压装置,而非过踝减压支具。我们倾向定制的设备,如 CROW、可塑型踝足矫形器(AFO)和连接在鞋子上提供支撑的双直立金属 AFO。

鞋具、矫形器和支具对糖尿病相关的神经病变患者的主要不良影响是不合适的鞋具或矫形器会造成医源性溃疡。由于失去保护性感觉的患者无法充分判断鞋子的贴合度,因此应该由受过适当培训的专业人员对鞋和支具进行评估。定制鞋、矫形器和支具的使用所获得的益处远大于由此造成溃疡的不利影响,我们推荐参考 IWGDF 关于预防足溃疡的指南^[24]以获得更多的相关信息。

尽管缺少证据,我们仍建议患足应该逐渐过渡到使用以上推荐的鞋具,并且在此阶段,行走应该循序渐进。足突然重新负重后可能会再次发生 CNO。此外,很可能由于炎症过程和长期固定,足部骨骼变得骨质疏松^[106-107]。根据我们的临床经验,随着足部负荷的增加,快速且急剧地过渡到负重状态可能会导致骨质疏松性骨折。

6 未来研究方向

正如本指南和我们系统综述^[22]中所讨论的,未来迫切需要对活动期 CNO 进行进一步的临床研究,我们的系统综述已经指出在多个领域缺乏高质量证据。尽管 CNO 被认为是一种“罕见疾病”,但由于误诊和缺乏认识,实际

患有这种疾病的人数可能比我们想象的要多。

根据我们的系统综述^[22]和随后的指南更新,我们认为以下主题是未来研究的关键:

6.1 诊断和监测 需要解决的主要问题之一是制定明确、有效、客观和可重复的标准来诊断活动期 CNO,监测疾病活动,并确定病情缓解。没有研究表明足部皮肤温度测量在诊断疾病活动期或确定病情缓解中的准确性。特别是,经常使用的足部皮肤温度 $\leq 2\text{ }^{\circ}\text{C}$ 这一“临界点”的诊断准确性尚未在临床研究中得到证实,需要进一步研究。此外,我们不知道哪种特定的红外测温仪或方法测量足部皮肤温度最准确。评估使用红外测温仪在家监测疾病活动的未来研究将是有益的。这将使患者无需频繁预约就能与诊所联系起来,并能够快速识别足部状况的变化并得到专业的建议与帮助。

还需要从影像学角度对疾病活动的监测进行进一步研究。尽管 MRI 检测活动期 CNO 具有高灵敏度,但在 CNO 活动期临床症状缓解后, MRI 异常可以持续存在。

6.2 减压 尽管 TCC 被认为是活动期 CNO 患者减压治疗的“金标准”,但进一步的研究可能有助于证明哪种减压方式能够最有效地实现病情缓解,并在考虑到社会经济因素的情况下使 CNO 患者可以接受,且最具成本效益。

6.3 负重 需要进行研究以确定减压装置中的承重情况是否会对现有畸形的缓解、发展和(或)进展时间产生负面影响。

6.4 治疗 我们建议可在未来的随机对照试验中研究地舒单抗和肿瘤坏死因子抑制剂的潜在疗效,以评估这些药物可能的有效治疗的益处、风险和成本效益。

6.5 手术干预 有必要进行研究以确定与标准减压方法相比,对活动期 CNO 进行早期手术干预是否可以改善预后(预防畸形、病情缓解时间)。

6.6 危险因素和遗传学 需要进一步研究来确定与进展为活动期 CNO 相关的危险因素。并非所有患有糖尿病和神经病变的个体都会发展为 CNO,因此识别危险因素、遗传标志物和评估进展为活动期 CNO 危险等级的筛查工具,这些对于预防与该疾病相关的并发症具有重要意义。

总的来说,除了少数研究外,有关活动期 CNO 诊断和干预的研究的质量以及所报告的方法都很差。它们通常是统计学效率很低、非盲的,并且不包括比如畸形预防等相关临床结果。为了推进这一领域的高质量研究,必须就以下内容达成共识:合适的参与者的选择和特征、如何监测疾病、如何定义客观终点、系统监测哪些不良反应,如何在所有患者中实施医疗护理的规范化,以及对患者进行长时间的随访以监测复发情况。

7 结论

这些指南的推荐来自对所有相关文献的系统综

述^[22],在没有证据的情况下,这些推荐是基于专家意见和既定做法。这些推荐面向的是治疗活动期 CNO 的糖尿病患者的医务人员。早期识别足踝部的活动期 CNO 并及时实施循证治疗可以降低活动期 CNO 的发病率并增加获得满意疗效的可能性。作为多学科团队的一部分,医务人员是处理这种疾病的理想人选。TCC 或不可拆卸齐膝高减压装置是最重要的干预措施,已被强有力地证明可用于治疗活动期 CNO。对于有急性炎症临床表现(皮肤发红、皮肤温度升高和水肿)但 X 线片正常的糖尿病和神经病变患者,建议进行高级的影像学检查。目前, MRI 是最好的先进影像学检查方式,其可评估骨骼、关节、韧带和肌腱。应尽快使用 TCC 或不可拆卸齐膝高减压装置进行减压固定,并且在等待进一步影像学检查时不应延误进行该处理。

我们的系统综述^[22]表明,在活动期 CNO 的诊断、治疗和预后方面,缺乏同期的高质量证据,有必要进一步研究以解决围绕这一复杂问题的相关问题。我们鼓励承担 CNO 患者医疗护理的同行研发某种形式的监测(例如登记和路径),并尝试由此改善 CNO 患者的预后。鼓励我们的研究同行将主要争议领域置于平台,在 CNO 领域开展精心设计的研究。未来的研究应同时涉及非手术和手术管理,以更好地提供合并 CNO 的糖尿病患者以及糖尿病相关的足病群体最有效的治疗方法。为了能够进行高质量的研究,研究计划、实施和报告的核心细节均需被定义,并在 CNO 研究中应用,以便在处理活动期 CNO 方面取得相关进展。

致谢

感谢 Fran Game 和 IWGDF 编辑委员会以及以下国际专家对临床问题和指南草案进行的专家评审: Rasmus Bo Jansen(丹麦), Patrick Burns(美国), Robert Frykberg(美国), Venu Kavarthapu(英国), Armin Koller(德国), George T. Liu(美国,同时代表美国足踝外科学会), Nicholas Lowery(美国), Fermin Martinez(墨西哥), Andrew Meyr(美国), Luca Dalla Paola(意大利), Dario Pitocco(意大利), Lee Rogers(美国,同时代表美国足病协会), Juan Manuel Rios Ruh(西班牙), Luigi Uccioli(意大利), Vijay Viswanathan(印度,同时代表 D-Foot International)。

利益冲突

2023 年 IWGDF 指南的编制得到了以下公司的无限制性拨款资助: Advanced Oxygen Therapy Inc., Essity, Mölnlycke, Reaplix, Urgo Medical。在编写指南期间,以上资助者均未与工作组成员进行任何与文献系统综述或指南相关的沟通,也没有在出版前看到任何指南或指南相关文件。所有个人利益冲突可在 www.iwgdfguidelines.org/Charcot 查阅。

参 考 文 献

- [1] METCALF L, MUSGROVE M, BENTLEY J, et al. Prevalence of active Charcot disease in the East Midlands of England[J]. *Diabet Med*, 2018, 35(10):1371-1374.
- [2] O'LOUGHLIN A, KELLEGHER E, MCCUSKER C, et al. Diabetic Charcot neuroarthropathy: prevalence, demographics and outcome in a regional referral centre[J]. *Ir J Med Sci*, 2017, 186(1):151-156.
- [3] SVENDSEN O L, RABE O C, WINTHER-JENSEN M, et al. How common is the rare Charcot foot in patients with diabetes? [J]. *Diabetes Care*, 2021, 44(4):e62-e63.
- [4] International Diabetes Foundation. IDF Diabetes Atlas 10th edition 2021. Brussels, Belgium. Available at: www.diabetesatlas.org (accessed August 9,2022).
- [5] SUNG H, FERLAY J, SIEGEL R L, et al. Global cancer statistics 2020; GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries[J]. *CA Cancer J Clin*, 2021, 71(3):209-249.
- [6] RASPOVIC K M, WUKICH D K. Self-reported quality of life in patients with diabetes: a comparison of patients with and without Charcot neuroarthropathy[J]. *Foot Ankle Int*, 2014, 35(3):195-200.
- [7] HOGG F R, PEACH G, PRICE P, et al. Measures of health-related quality of life in diabetes-related foot disease: a systematic review[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(3):552-565.
- [8] PAKARINEN T K, LAINE H J, MAENPAA H, et al. Long-term outcome and quality of life in patients with Charcot foot[J]. *Foot Ankle Surg*, 2009, 15(4):187-191.
- [9] GOODAY C, HARDEMAN W, GAME F, et al. A qualitative study to understand people's experiences of living with Charcot neuroarthropathy[J]. *Diabet Med*, 2022, 39(6):e14784.
- [10] SOHN M W, STUCK R M, PINZUR M, et al. Lower-extremity amputation risk after Charcot arthropathy and diabetic foot ulcer [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(1):98-100.
- [11] WUKICH D K, SADOSKAS D, VAUDREUIL N J, et al. Comparison of diabetic Charcot patients with and without foot wounds[J]. *Foot Ankle Int*, 2017, 38(2):140-148.
- [12] FEJFAROVA V, JIRKOVSKA A, DRAGOMIRECKA E, et al. Does the diabetic foot have a significant impact on selected psychological or social characteristics of patients with diabetes mellitus? [J]. *J Diabetes Res*, 2014;371938.
- [13] ARMSTRONG D G, SWERDLOW M A, ARMSTRONG A A, et al. Five year mortality and direct costs of care for people with diabetic foot complications are comparable to cancer[J]. *J Foot Ankle Res*, 2020, 13(1):16.
- [14] JEFFCOATE W, GAME F. The Charcot foot reflects a response to injury that is critically distorted by preexisting nerve damage: an imperfect storm[J]. *Diabetes Care*, 2022, 45(7):1691-1697.
- [15] UCCIOLI L, SINISTRO A, ALMERIGHI C, et al. Proinflammatory modulation of the surface and cytokine phenotype of monocytes in patients with acute Charcot foot[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2):350-355.
- [16] MABILLEAU G, PETROVA N L, EDMONDS M E, et al. Increased osteoclastic activity in acute Charcot's osteoarthropathy: the role of receptor activator of nuclear factor- κ B ligand[J]. *Diabetologia*, 2008, 51(6):1035-1040.
- [17] PETROVA N L, PETROV P K, EDMONDS M E, et al. Inhibition of TNF- α reverses the pathological resorption pit profile of osteoclasts from patients with acute Charcot osteoarthropathy[J]. *J Diabetes Res*, 2015;917945.
- [18] PETROVA N L, PETROV P K, EDMONDS M E, et al. Novel use of a Dektak 150 surface profiler unmasks differences in resorption pit profiles between control and Charcot patient osteoclasts [J]. *Calcif Tissue Int*, 2014, 94(4):403-411.
- [19] PITOCOCCO D, ZELANO G, GIOFFRE G, et al. Association between osteoprotegerin G1181C and T245G polymorphisms and diabetic Charcot neuroarthropathy: a case-control study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(9):1694-1697.
- [20] BRUHN-OLSZEWSKA B, KORZON-BURAKOWSKA A, WEGRZYN G, et al. Prevalence of polymorphisms in OPG, RANKL and RANK as potential markers for Charcot arthropathy development[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):501.
- [21] KORZON-BURAKOWSKA A, JAKÓBKIEWICZ-BANECKA J, FIEDOSIUK A, et al. Osteoprotegerin gene polymorphism in diabetic Charcot neuroarthropathy[J]. *Diabet Med*, 2012, 29(6):771-775.
- [22] RASPOVIC K M, SCHAPER N C, GOODAY C, et al. Diagnosis and treatment of active Charcot neuro-osteoarthropathy in persons with diabetes mellitus: a systematic review [J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023; e3653.
- [23] BUS S A, ARMSTRONG D G, CREWS R T, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes - IWGDF 2023 update[J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023; e3647.
- [24] BUS S A, SACCO I C N, MONTEIRO-SOARES M, et al. Guidelines on the prevention of foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2023 update)[J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023; e3651.
- [25] CHEN P, VILORIO N C, DHATARIYA K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update) [J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023; e3644.
- [26] FITTRIDGE R, CHUTER V H, MILLS J L, et al. The intersocietal IWGDF, ESVS, SVS guidelines on the diagnosis, prognosis and management of peripheral artery disease in patients with diabetes mellitus[J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023.
- [27] 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]. *Diab Metab Res Rev*, 2023; e3648.
- [28] SCHAPER N C, VAN NETTEN J J, APELQVIST J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease[J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023, in press.
- [29] 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]. *Diab Metab Res Rev*, 2023, in press.
- [30] SHIATA T, TADA K, HASHIZUME C. The results of arthrodesis of the ankle for leprotic neuroarthropathy [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 1990, 72(5):749-756.
- [31] CHANTELAU E A, GRÜTZNER G. Is the Eichenholtz classification still valid for the diabetic Charcot foot? [J]. *Swiss Med Wkly*, 2014, 144:w13948.
- [32] ALONSO-COELLO P, OXMAN A D, MOBERG J, et al. GRADE evidence to decision (EiD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines[J]. *BMJ*, 2016, 353:i2089.
- [33] 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.
- [34] SCHUNEMANN H, BROZEK J, GUYATT G, et al. GRADE Handbook 2013 [Available from: gdt.grade.org/app/handbook/handbook.html].
- [35] 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.
- [36] BUS S A, VAN NETTEN J J, APELQVIST J, et al. Standards for the development and methodology of the 2023 International Working Group on the Diabetic Foot guidelines [J]. *Diab Metab Res Rev*, 2023, in press.

- [37] CHANTELAU E. The perils of procrastination; effects of early vs. delayed detection and treatment of incipient Charcot fracture [J]. *Diabet Med*, 2005, 22(12):1707-1712.
- [38] WUKICH D K, SUNG W, WIPP S A, et al. The consequences of complacency: managing the effects of unrecognized Charcot feet [J]. *Diabet Med*, 2011, 28(2):195-198.
- [39] ROGERS L C, FRYKBERG R G, ARMSTRONG D G, et al. The Charcot foot in diabetes [J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9):2123-2129.
- [40] HERNANDEZ-CONTRERAS D, PEREGRINA-BARRETO H, RANGEL-MAGDALENO J, et al. Narrative review: diabetic foot and infrared thermography [J]. *Infr Phys Technol*, 2016, 78:105-117.
- [41] BEM R, JIRKOVSKA A, DUBSKY M, et al. Role of quantitative bone scanning in the assessment of bone turnover in patients with Charcot foot [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(2):348-349.
- [42] ARMSTRONG D G, LAVERY L A, LISWOOD P J, et al. Infrared dermal thermometry for the high-risk diabetic foot [J]. *Phys Ther*, 1997, 77(2):169-177.
- [43] JONES P J, DAVIES M J, WEBB D, et al. Contralateral foot temperature monitoring during Charcot immobilisation; a systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023, e3619.
- [44] MACDONALD A, PETROVA N, AINARKAR S, et al. Thermal symmetry of healthy feet: a precursor to a thermal study of diabetic feet prior to skin breakdown [J]. *Physiol Meas*, 2017, 38(1):33-44.
- [45] MACDONALD A, PETROVA N, AINARKER S, et al. Between visit variability of thermal imaging of feet in people attending podiatric clinics with diabetic neuropathy at high risk of developing foot ulcers [J]. *Physiol Meas*, 2019, 40(8):084004.
- [46] DALLIMORE S M, PULI N, KIM D, et al. Infrared dermal thermometry is highly reliable in the assessment of patients with Charcot neuroarthropathy [J]. *J Foot Ankle Res*, 2020, 13(1):56.
- [47] FLETCHER T, WHITTAM A, SIMPSON R, et al. Comparison of non-contact infrared skin thermometers [J]. *J Med Eng Technol*, 2018, 42(2):65-71.
- [48] GOODAY C, GRAY K, GAME F, et al. Systematic review of techniques to monitor remission of acute Charcot neuroarthropathy in people with diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, e3328.
- [49] ARMSTRONG D G, LAVERY L A. Monitoring healing of acute Charcot's arthropathy with infrared dermal thermometry [J]. *J Rehabil Res Dev*, 1997, 34(3):317-321.
- [50] DE BRUIJN J, HAGEMEIJER N C, RIKKEN Q G H, et al. Lisfranc injury: refined diagnostic methodology using weightbearing and non-weightbearing radiographs [J]. *Injury*, 2022, 53(6):2318-2325.
- [51] CHANTELAU E, POLL L W. Evaluation of the diabetic Charcot foot by MR imaging or plain radiography—an observational study [J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2006, 114(8):428-431.
- [52] CHANTELAU E, RICHTER A, GHASSEM-ZADEH N, et al. "Silent" bone stress injuries in the feet of diabetic patients with polyneuropathy: a report on 12 cases [J]. *Arch Orthop Trauma Surg*, 2007, 127(3):171-177.
- [53] CHANTELAU E A, RICHTER A. The acute diabetic Charcot foot managed on the basis of magnetic resonance imaging—a review of 71 cases [J]. *Swiss Med Wkly*, 2013, 143, w13831.
- [54] CHANTELAU E A, ANTONIOU S, ZWECK B, et al. Follow up of MRI bone marrow edema in the treated diabetic Charcot foot—a review of patient charts [J]. *Diabet Foot Ankle*, 2018, 9(1):1466611.
- [55] GOODAY C, GAME F, WOODBURN J, et al. A randomised feasibility study of serial magnetic resonance imaging to reduce treatment times in Charcot neuroarthropathy in people with diabetes (CADOM) [J]. *J Foot Ankle Res*, 2023, 16(1):2.
- [56] AHLUWALIA R, BILAL A, PETROVA N, et al. The role of bone scintigraphy with SPECT/CT in the characterization and early diagnosis of stage 0 Charcot neuroarthropathy [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(12):4123.
- [57] FOSBØL M, REIVING S, PETERSEN E H, et al. Three-phase bone scintigraphy for diagnosis of Charcot neuropathic osteoarthropathy in the diabetic foot—does quantitative data improve diagnostic value? [J]. *Clin Physiol Funct Imaging*, 2017, 37(1):30-36.
- [58] RUOTOLO V, DI PIETRO B, GIURATO L, et al. A new natural history of Charcot foot; clinical evolution and final outcome of stage 0 Charcot neuroarthropathy in a tertiary referral diabetic foot clinic [J]. *Clin Nucl Med*, 2013, 38(7):506-509.
- [59] LUDLOW J B. Hand-wrist, knee, and foot-ankle dosimetry and image quality measurements of a novel extremity imaging unit providing CBCT and 2D imaging options [J]. *Med Phys*, 2018, 45(11):4955-4963.
- [60] MANNING B T, BOHL D D, IDARRAGA A J P, et al. Patient knowledge regarding radiation exposure from foot and ankle imaging [J]. *Foot Ankle Spec*, 2020, 13(4):324-329.
- [61] ADDALA T E, GREFFIER J, HAMARD A, et al. Early results of ultra-low-dose CT-scan for extremity traumas in emergency room [J]. *Quant Imaging Med Surg*, 2022, 12(8):4248-4258.
- [62] PETROVA N L, DEW T K, MUSTO R L, et al. Inflammatory and bone turnover markers in a cross-sectional and prospective study of acute Charcot osteoarthropathy [J]. *Diabet Med*, 2015, 32(2):267-273.
- [63] PETROVA N L, MONIZ C, ELIAS D A, et al. Is there a systemic inflammatory response in the acute Charcot foot? [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(4):997-998.
- [64] FOLESTAD A, ALUND M, ASTEBERG S, et al. IL-17 cytokines in bone healing of diabetic Charcot arthropathy patients: a prospective 2 year follow-up study [J]. *J Foot Ankle Res*, 2015, 8:39.
- [65] SCHARA K, STUKELJ R, KREK J L, et al. A study of extracellular vesicle concentration in active diabetic Charcot neuroarthropathy [J]. *Eur J Pharm Sci*, 2017, 98:58-63.
- [66] HINGSAMMER A M, BAUER D, RENNER N, et al. Correlation of systemic inflammatory markers with radiographic stages of Charcot osteoarthropathy [J]. *Foot Ankle Int*, 2016, 37(9):924-928.
- [67] GOUGH A, ABRAHA H, LI F, et al. Measurement of markers of osteoclast and osteoblast activity in patients with acute and chronic diabetic Charcot neuroarthropathy [J]. *Diabet Med*, 1997, 14(7):527-531.
- [68] LIPSKY B A, SENNEVILLE E, ABBAS Z G, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1):e3280.
- [69] ZAMPA V, BARGELLINI I, RIZZO L, et al. Role of dynamic MRI in the follow-up of acute Charcot foot in patients with diabetes mellitus [J]. *Skeletal Radiol*, 2011, 40(8):991-999.
- [70] MOURA-NETO A, FERNANDES T D, ZANTUT-WITTMANN D E, et al. Charcot foot; skin temperature as a good clinical parameter for predicting disease outcome [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2012, 96(2):e11-e14.
- [71] SCHLOSSBAUER T, MIOC T, SOMMEREY S, et al. Magnetic resonance imaging in early stage Charcot arthropathy: correlation of imaging findings and clinical symptoms [J]. *Eur J Med Res*, 2008, 13(9):409-414.
- [72] BUS S A, ARMSTRONG D G, GOODAY C, et al. Guidelines on offloading foot ulcers in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2020, 36(Suppl 1):e3274.
- [73] PICKWELL K M, VAN KROONENBURGH M J, WEIJERS R E, et al. F-18 FDG PET/CT scanning in Charcot disease: a brief report [J]. *Clin Nucl Med*, 2011, 36(1):8-10.
- [74] VALLIER H A. Fractures of the talus; state of the art [J]. *J Orthop Trauma*, 2015, 29(9):385-392.

- [75] PATEL K A, CHRISTOPHER Z K, DRAKOS M C, et al. Navicular stress fractures[J]. *J Am Acad Orthop Surg*, 2021, 29(4): 148-157.
- [76] MANDELL JC, KHURANA B, SMITH S E. Stress fractures of the foot and ankle, part 2: site-specific etiology, imaging, and treatment, and differential diagnosis[J]. *Skeletal Radiol*, 2017, 46(9):1165-1186.
- [77] BEGG L, MCLAUGHLIN P, VICARETTI M, et al. Total contact cast wall load in patients with a plantar forefoot ulcer and diabetes[J]. *J Foot Ankle Res*, 2016, 9: 2.
- [78] MAJID U, ARGÁEZ C. Off-loading devices for people with diabetic neuropathic foot ulcers: a rapid qualitative review [J]. *CADTH Rapid Response Reports*, Ottawa (ON)2020.
- [79] RIOPELLE A, LEDUC R, WESOŁOWSKI M, et al. Risk of complications with the total contact cast in diabetic foot disorders[J]. *Foot Ankle Spec*, 2021, 14(1): 25-31.
- [80] GAME F L, CATLOW R, JONES G R, et al. Audit of acute Charcot's disease in the UK: the CDUK study [J]. *Diabetologia*, 2012, 55(1): 32-35.
- [81] LAMB S E, MARSH J L, HUTTON J L, et al. Mechanical supports for acute, severe ankle sprain: a pragmatic, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2009, 373(9663): 575-581.
- [82] MILEN T E, ROGERS J R, KINNEAR E M, et al. Developing an evidence-based clinical pathway for the assessment, diagnosis and management of acute Charcot Neuro-Arthropathy: a systematic review[J]. *J Foot Ankle Res*, 2013, 6(1):30.
- [83] KIMMERLE R, CHANTELAU E. Weight-bearing intensity produces Charcot deformity in injured neuropathic feet in diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2007, 115(6):360-364.
- [84] FABRIN J, LARSEN K, HOLSTEIN P E. Long-term follow-up in diabetic Charcot feet with spontaneous onset[J]. *Diabetes Care*, 2000, 23(6): 796-800.
- [85] CHRISTENSEN T M, GADE-RASMUSSEN B, PEDERSEN L W, et al. Duration of off-loading and recurrence rate in Charcot osteo-arthropathy treated with less restrictive regimen with removable walker[J]. *J Diabetes Complications*, 2012, 26(5): 430-434.
- [86] GRIFFITHS D A, KAMINSKI M R. Duration of total contact casting for resolution of acute Charcot foot: a retrospective cohort study [J]. *J Foot Ankle Res*, 2021, 14(1):44.
- [87] DUVIVIER B M, SCHAPER N C, HESSELINK M K, et al. Breaking sitting with light activities vs structured exercise: a randomised crossover study demonstrating benefits for glycaemic control and insulin sensitivity in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2017, 60(3): 490-498.
- [88] SINACORE D R. Acute Charcot arthropathy in patients with diabetes mellitus; healing times by foot location[J]. *J Diabetes Complications*, 1998, 12(5):287-293.
- [89] NICE: Diabetic foot problems; prevention and management. www.nice.org.uk/guidance/ng19.
- [90] PINZUR M S, SHIELDS N, TREPAN E, et al. Current practice patterns in the treatment of Charcot foot[J]. *Foot Ankle Int*, 2000, 21(11): 916-920.
- [91] O'CONNOR P J, SPERL-HILLEN J M, JOHNSON P E, et al. Clinical inertia and outpatient medical errors[J]. *Advances in Patient Safety*, Rockville (MD)2005.
- [92] JUDE E B, SELBY P L, BURGESS J, et al. Bisphosphonates in the treatment of Charcot neuroarthropathy: a double-blind randomised controlled trial [J]. *Diabetologia*, 2001, 44(11):2032-2037.
- [93] BHARATH R, BAL A, SUNDARAM S, et al. A comparative study of zoledronic acid and once weekly Alendronate in the management of acute Charcot arthropathy of foot in patients with diabetes mellitus[J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2013, 17(1):110-116.
- [94] PAKARINEN T K, LAINE H J, MÄENPÄÄ H, et al. The effect of zoledronic acid on the clinical resolution of Charcot neuroarthropathy: a pilot randomized controlled trial[J]. *Diabetes care*, 2011, 34(7):1514-1516.
- [95] PITOCOCCO D, RUOTOLO V, CAPUTO S, et al. Six-month treatment with alendronate in acute Charcot neuroarthropathy: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes care*, 2005, 28(5):1214-1215.
- [96] BEM R, JIRKOVSKÁ A, FEJFAROVÁ V, et al. Intranasal calcitonin in the treatment of acute Charcot neuroosteoarthropathy: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes care*, 2006, 29(6):1392-1394.
- [97] PETROVA N L, DONALDSON N K, BATES M, et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on resolution of active Charcot neuro-osteoarthropathy in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabetes care*, 2021, 44(7):1613-1621.
- [98] DAS L, BHANSALI A, PRAKASH M, et al. Effect of Methylprednisolone or Zoledronic acid on resolution of active Charcot neuroarthropathy in diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Diabetes care*, 2019, 42(12):e185-e186.
- [99] BUSCH-WESTBROEK T E, DELPEUT K, BALM R, et al. Effect of single dose of RANKL antibody treatment on acute Charcot neuro-osteoarthropathy of the foot[J]. *Diabetes care*, 2018, 41(3):e21-e22.
- [100] RAFIQ S, JEPPESEN P B. Is Hypovitaminosis D related to incidence of type 2 diabetes and high fasting glucose level in healthy subjects: a systematic review and Meta-analysis of observational studies[J]. *Nutrients*, 2018, 10(1):59.
- [101] GREENHAGEN R M, FRYKBERG R G, WUKICH D K. Serum vitamin D and diabetic foot complications[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2019, 10(1):1579631.
- [102] CHEVALLEY T, BRANDI M L, CAVALIER E, et al. How can the orthopedic surgeon ensure optimal vitamin D status in patients operated for an osteoporotic fracture? [J]. *Osteoporos Int*, 2021, 32(10):1921-1935.
- [103] SIMON S R, TEJWANI S G, WILSON D L, et al. Arthrodesis as an early alternative to nonoperative management of Charcot arthropathy of the diabetic foot[J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2000, 82-A(7):939-850.
- [104] WANG B K, WUKICH D K, SAMBANDAM S. Complications from ankle arthrodesis in diabetes-related Charcot foot syndrome [J]. *J Diabetes Complications*, 2021, 35(12):108071.
- [105] ALBRIGHT R H, JOSEPH R M, WUKICH D K, et al. Is reconstruction of unstable midfoot Charcot neuroarthropathy cost effective from a US payer's perspective? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2020, 478(12):2869-2888.
- [106] GUTEKUNST D J, SMITH K E, COMMEAN P K, et al. Impact of Charcot neuroarthropathy on metatarsal bone mineral density and geometric strength indices[J]. *Bone*, 2013, 52(1):407-413.
- [107] PETROVA N L, EDMONDS M E. A prospective study of calcaneal bone mineral density in acute Charcot osteoarthropathy[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10):2254-2256.