

糖尿病足防治指南2019版

汗印法®糖尿病足诊断贴

准确
客观

无须专业培训
无须场地

简单
迅速

定性半定量
结果客观



经济
无创

患者无心理障碍
无须患者配合

早期
诊断

检查小纤维神经对神
经病变更早做出诊断

中国糖尿病足防治指南(2019)

自主神经病变可用汗印法®诊断膏贴进行排汗神经功能检测,该方法简单,可早期筛查。

2型糖尿病在确诊后及时进行首次筛查;1型糖尿病病程在5年以上者一年筛查一次;对于有危险因素者3-6个月复查;

2010年美国糖尿病协会

泌汗神经功能应用于糖尿病性神经病变早期检测的诊断

国际糖尿病联合会2011-2021

检测和筛查与糖尿病相关的并发症(如神经病变)是全球糖尿病计划的一个重要部分

2015年美国临床内分泌医师协会

对于2型糖尿病患者,每年进行一次全面检查。

认可小纤维神经病变的检测为皮肤活检和泌汗神经功能无创检测

中国糖尿病足防治指南(2019版)(I)

中华医学会糖尿病学分会 中华医学会感染病学分会 中华医学会组织修复与再生分会
通信作者:冉兴无, Email: ranxingwu@163.com; 贾伟平, Email: wpjia@sjtu.edu.cn; 王贵强, Email: john131212@sina.com; 付小兵, Email: fuxiaobing@vip.sina.com
基金项目:国家自然科学基金项目(81471043); 国家重大新药创制专项资金项目(2017ZX09304023)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004

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

Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration

Corresponding author: Ran Xingwu, Email: ranxingwu@163.com; Jia Weiping, Email: wpjia@sjtu.edu.cn; Wang Guiqiang, Email: john131212@sina.com; Fu Xiaobing, Email: fuxiaobing@vip.sina.com

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

前 言

糖尿病在我国已从少见病变成流行病,糖尿病足的患病率也明显增加,我国50岁以上的糖尿病患者,糖尿病足的发病率高达8.1%。据估计,全球每20秒钟就有一例糖尿病患者截肢;糖尿病足溃疡患者年死亡率高达11%,而截肢患者死亡率更高达22%;国内外研究表明,糖尿病足花费巨大,约占整个糖尿病医疗费用的三分之一。因此,糖尿病足是糖尿病患者致残、致死的主要原因之一,也是造成社会沉重负担的重大公共卫生问题。

有鉴于此,1996年中华医学会糖尿病学分会(CDS)糖尿病足与周围血管病变学组成立后,一直致力于通过多种途径促进我国糖尿病足相关领域学术交流以提高学术水平。除了组织大型流行病学调查、召开全国糖尿病足病及相关疾病论坛外,

还积极制定糖尿病足相关共识与诊疗手册,以帮助各级医师提高糖尿病足相关知识,组建多学科协作的治疗团队,同时积极探索糖尿病足的诊疗新技术。近20年来,虽然我国糖尿病足的小截肢率没有变化,但大截肢率从12.1%降至2.14%,从而降低了糖尿病足相关社会和经济负担。

纵观全球,自2005年以来,国际糖尿病联盟(IDF)在全球范围内提出“关注足以预防截肢”,国际上开始重视糖尿病足并发症,一系列足病相关的指南相继问世,如在2011年开始,英国国立卫生保健研究所(The National Institute for Health and Care Excellence, NICE)糖尿病足问题住院管理指南与国际糖尿病足工作组(The International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF)糖尿病足管理和预防实践指南,2012年澳大利亚糖尿病网糖尿病足溃疡的管理临床实践指南,2016年美国足病医

学会 (American Podiatric Medical Association, APMA) 联合血管外科学会及血管内科学会共同制定的糖尿病足管理实践指南等。但我国糖尿病足病患者与西方国家相比,有其自身的特点,因此我国的糖尿病足患者需要自己的指南予以临床指导。

2009 年,我国 CDS 糖尿病足与周围血管病学组起草了“中华医学会糖尿病学分会关于干细胞移植治疗糖尿病下肢动脉病变的立场声明”,2013 年起草了“2 型糖尿病合并下肢动脉病变的筛查及管理规范”,2015 年出版了《糖尿病足病规范化诊疗手册》并在全中国推广,2017 年中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会发布了“中国糖尿病足诊治指南”以及 2018 年中国微循环学会周围血管疾病专业委员会糖尿病足学组起草了“糖尿病足创面修复专家共识”等。总体看来,上述指南或共识都是针对已经发生的糖尿病足的诊断和治疗进行规范,对于提高我国糖尿病足的愈合率、降低截肢率具有不可磨灭的作用,但是都忽略了糖尿病足的预防。目前我国糖尿病足呈现出治愈率提高、截肢率明显下降、但是糖尿病足发病率却逐年升高的现象。

实际上,糖尿病足的预防胜于治疗,通过加强糖尿病高危足的管理,以早期发现、诊断及治疗高危足,降低糖尿病足的发生,可以达到事半功倍的目的。因此,中国糖尿病足需要自己的指南,该指南应包括糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)的预防、诊断、治疗以及与足病相关疾病的规范化处理。基于此,CDS 责成糖尿病足与周围血管病学组,联合中华医学会感染病学分会与中华医学会组织修复与再生分会,同时邀请血管外科、足踝外科、精神心理科、中医学及文献学、循证医学等相关领域专家,共同成立指南编写委员会及工作小组,对糖尿病足病相关领域新的临床证据进行梳理,汇中外精华、融百家智慧,历时一年余精心制定出这部中国糖尿病足防治指南。

该指南制定的宗旨是坚持防治结合,立足中国人群循证医学证据,着眼于临床应用的适用性和实用价值,规范临床医疗实践、改善中国糖尿病足防控现状。在指南内容表述中,参照 2017 版中国 2 型糖尿病防治指南的要求,增加了要点提示和证据级别,根据证据质量、临床意义、普遍性、适用性等将证据级别分为 A、B、C 三个等级。这些证据级别水平的推荐建议是在系统评价的基础上由多学科专家反复讨论形成的,A 级:证据基于多项随机临床试验或 Meta 分析。B 级:证据基于单项随机临床试验或多

项非随机对照研究。C 级:仅为专家共识意见和(或)基于小规模研究、回顾性研究和注册研究结果。

本版指南的制定还参考了世界卫生组织、中华医学会临床指南制定的标准流程并借鉴了国际相关指南制定标准。但是,正如前面所述,中国糖尿病足与国外有其不同的特点,因此本版指南中增加了糖尿病自主神经病变的诊治、下肢静脉疾病的防治、糖尿病足诊治过程中的营养评估与处理、糖尿病足诊治过程中的心、肾功能障碍的处理、糖尿病足的中医药治疗以及糖尿病足患者的心理问题等内容,旨在全方位地诊治糖尿病足相关问题,进一步提高糖尿病足的治愈率,降低截肢率和死亡率。

在指南制订过程中,我们发现,我国关于糖尿病足相关研究相对较少,虽然我们秉承“中国指南,中国证据,中国实践”的原则,但是我们自身的证据仅占四分之一左右(25.3%)。尽管本版指南尚有一些不尽如人意的地方,但相信本指南的发布,对于我国糖尿病足的防治可指明航行的方向,对于年轻医师和基层工作者,可起到规范职业行为作用。同时,在临床实践中发现问题并寻找解决问题的方法,进一步完善我国足病相关的证据,为今后指南的再版提供坚实的基础。

DFU 和截肢的流行病学及医疗负担

要点提示

- 糖尿病足致残、致死率高,复发率高,医疗费用高,造成沉重的家庭及社会负担
- 及早筛查并矫正糖尿病足危险因素和及早规范治疗 DFU,能明显降低截肢率和医疗费用,提高患者的生活质量
- 糖尿病足的防治必须贯彻预防为主、分级管理、专业化诊治和多学科协作的综合防治策略

一、糖尿病足的危害

糖尿病足的基本定义是糖尿病患者踝关节以远的皮肤及其深层组织破坏,常合并感染和(或)下肢不同程度的动脉闭塞症,严重者累及肌肉和骨组织。糖尿病足是糖尿病患者致残、致死的主要原因之一,也是造成社会沉重负担的重大公共卫生问题。据估计,全球每 20 秒钟就有一例糖尿病患者截肢^[1-2]。糖尿病足预后很差,甚至比大多数癌症的病死率和致残率还高(除肺癌、胰腺癌等)。DFU 患者年死亡率高达 11%,截肢患者更是高达 22%^[3]。天津地区 245 例接受过截趾的病例随访 5

年,第1、3、5年累计新出现DFU的发生率分别是27.3%、57.2%和76.4%,再截趾率分别是12.5%、22.3%和47.1%,死亡率分别是5.8%、15.1%和32.7%^[4]。国外学者估计,50%~70%的下肢截肢与糖尿病有关。Vadiveloo等^[5]报告,在有足病高危因素的患者中,2年内死亡风险是截肢风险的9倍;已愈合DFU患者较活动性DFU患者的无截肢存活率更低,但后者截肢率更高。

全球每年约有400万糖尿病患者发生DFU。DFU是糖尿病足最常见的表现,也是造成糖尿病患者截肢的主要原因。85%以上的糖尿病患者截肢起因于DFU,每5个溃疡中有4个始于外部创伤,降低糖尿病截肢率应该从预防和及早发现并规范治疗DFU开始。

糖尿病足是最常见的住院原因,具有住院时间长、治疗困难、医疗费用高等特点。美国最近的大数据显示,相对于非卧床的糖尿病门诊患者,糖尿病足患者送住院或急诊者是前者的3.4倍、转诊给专科医师是前者的2.1倍、年就诊次数是前者的1.9倍,医师花费在诊治上的时间更多;糖尿病足感染(diabetic foot infection, DFI)患者直接转诊到急诊或住院更高达6.7倍^[6]。

周围神经病变、下肢动脉病变(lower extremity arterial disease, LEAD)和足畸形是DFU发病风险增加的主要原因。年龄、性别、文化程度、经济条件、生活习惯和其他糖尿病并发症或合并症也是重要的发病因素。充分了解这些因素,对于糖尿病足的风险评估以及采取相应的预防措施相当重要。

二、DFU的患病率

确切的糖尿病足患病率和发病率的数据很有限,往往被低估。目前有关糖尿病足流行病学数据大多来自医院基础上的研究,例如欧洲的Eurodial研究和我国2004年、2012年的DFU调查等。相当多的DFU患者并未认识到足溃疡的严重性和治疗的紧迫性,因而不能及时到医院专科就诊。许多患者的足相关问题(如胼胝等)是在家中自我处置或非医疗单位如澡堂、修脚店处理。部分严重患者即使来医院就诊,也会因为费用问题,放弃在医院的综合性治疗,甚至放弃所有治疗。即使在医院住院治疗,患者往往分散于内分泌(糖尿病)科、骨科、血管外科、烧伤科及普通外科等多个科室,导致某一专业的专科调查往往会漏诊部分患者。因此,现有文献数据可能低估了糖尿病足的患病率和截肢率。

文献中大多数数据来自于有选择的人群,且使

用不同的定义,难以将国内或全球范围内的糖尿病足标准化,糖尿病足的类型和程度各地差别很大。如在发达国家,60%的新发溃疡是与周围动脉病有关,即所谓神经缺血型或缺血型溃疡;在发展中国家,更常见的是神经性溃疡^[7]。

Meta分析发现,全球DFU患病率为6.3%,男性高于女性,2型糖尿病高于1型糖尿病。不同国家、地区之间DFU患病率差距极大,介于1.5%~16.6%^[8]。

根据2004年的多中心调查,我国DFU患者以单发、Wagner 1级和2级溃疡为主,合并坏疽者28.8%,部位多在足趾。DFU以神经缺血性为主,67.9%的溃疡合并感染^[9]。2012年再次调查显示DFU的感染率、Wagner 3级以上及Texas分期D期比例升高,与2004年相比,总截肢率增加,但大截肢率降低、愈合率明显增加,住院天数由21 d缩短到18 d^[10]。近期调查显示,45%的患者为Wagner 3级以上;总截肢率19.03%,其中大截肢2.14%,小截肢16.88%^[11]。这些与文献报告的发达国家糖尿病足小截趾率增加、大截肢率下降一致^[5]。

与南方地区相比,我国北方地区的糖尿病足患者足病病程长,高血压、血脂异常、冠心病、肾脏疾病、视网膜病变和神经病变患病率高,合并的其他危险因素多,足病预后更差。南方患者较多受血管和炎症因素方面的影响,北方患者受到的影响因素更多一些,不仅有血液学、血管病变的影响,还受经济条件方面的制约^[12]。

根据我国多中心住院患者慢性皮肤溃疡调查,糖尿病作为致病因素已经由1986年的4.9%上升到2008年的32.6%,而创伤则由67.0%降低到23.8%^[13]。

糖尿病足的主要不良结局是截肢和死亡。空军总医院报告该院自2001年至2015年1771例糖尿病足患者总截肢率为18.24%,其中大截肢为2.32%,小截肢为15.92%;截肢患者血糖控制更差、炎症指标更高、营养学指标更差,合并下肢血管病率更高^[14]。我国2010年多中心糖尿病截肢率调查收集了39家医院共有1684例患者截肢数据,其中475例是因糖尿病足截肢,占28.2%,但各医院糖尿病截肢所占全院同期截肢率的百分比差别很大,最低为2.5%,最高为95.2%^[15]。

国内有关DFU发病率的研究很少。Jiang等^[16](姜玉峰)报告,我国糖尿病患者1年内新发溃疡发生率为8.1%,愈合的DFU患者1年内再发溃疡发生率为31.6%。

三、糖尿病足的医疗费用

2017 年全球糖尿病医疗费用高达 7 270 亿美元,其中中国为 1 100 亿美元^[1]。在发达国家,糖尿病足占用了 12%~15% 的糖尿病医疗卫生资源,而在发展中国家,则高达 40%^[17]。美国糖尿病医疗费用的三分之一用于糖尿病足患者^[18]。故糖尿病足产生巨大的社会和家庭的负担。

美国糖尿病患者约 2 230 万,2012 年度糖尿病医疗花费是 2 450 亿美元,其中糖尿病足的人均花费是 8 658 美元,除了基础的糖尿病花费以外,糖尿病足的医疗费用占 90 亿~130 亿美元;与对照者相比,DFU 患者住院时间更长、家庭医护费用更多,医疗费用是非足溃疡者的 2 倍,人均年增加医疗费用 11 711 美元(医疗保险卡使用者)和 15 890 美元(私人保险)^[19]。英国 2010~2011 年糖尿病足医疗费用约 5.80 亿英镑,占全国医疗卫生支出的 0.6%,该费用的一半以上(3.07 亿英镑)用于社区和一级医疗服务单位 DFU 的护理,住院 DFU 费用为 2.19 亿英镑,截肢费用为 5 500 万英镑^[20]。

我国 2004 年多中心调查显示,DFU 患者平均住院天数为 25 天,次均总费用 14 906 元^[9];2012 年再次多中心调查显示 DFU 患者住院费用高于 2004 年,日均住院费用升高(955 比 589 元),但住院天数缩短[18(12~32)比 21(15~32)d],经过消费价格指数校正后,两组住院费用差异无统计学意义^[10]。

我国 2010 年多中心糖尿病截肢率调查说明,病程大于 20 年的患者住院天数最长(42 d),住院费用最多(34 253 元);随着 Wagner 分级的增加,住院天数无明显增加,但住院费用却明显增加;小截肢患者与大截肢患者比较,住院时间平均少 3 d,住院费用平均低 10 000 元;二次或多次截肢及死亡患者不但住院时间明显延长,费用也显著增加^[15]。

糖尿病足加重糖尿病患者的医疗经济负担,贫穷也与糖尿病足发生有关,不卫生的习惯导致感染性足病。延迟就诊在我国较为普遍,尤其在偏远经济不发达地区。

四、糖尿病足防治策略

发达国家多年的糖尿病足防治经验证明,贯彻预防为主、专业化诊治和多学科协作能够有效地降低 DFU 的发生、发展,提高治愈率,降低截肢率和医疗费用。

多学科协作的糖尿病足医疗护理专业团队可有效降低糖尿病截肢率和医疗费用,提高患者生活质量。新近报告的有 24 万人的英国乡村地区在建

立血管外科专家主导的糖尿病足多学科协作队伍后,糖尿病下肢截肢率从 10 万分之 412 降低到 10 万分之 15~44^[21]。医疗服务的改变体现在:增加社区对这种多学科协作的足病团队服务的知晓率和临床路径;尽可能使患者入住专科病房;有快速的转诊通道;在门诊有操作室施行清创和微小截趾;有足病师、骨科和血管外科联合门诊;医院资深足病师与社区足病师有联动网络来关注糖尿病患者;在需要加强门诊随诊的患者,实行每周或两周一次的联合门诊;医院专科医师和护士对于患者实行密切随访,实现在患者家里的临床随访。法国医管部门要求,糖尿病足患者必须在 48 h 内转诊给有糖尿病足医护团队的医院诊治。

对于有足病风险因素的糖尿病患者,需要及早完成糖尿病周围神经病变(diabetic peripheral neuropathy, DPN)、血管病变和足病筛查,及早发现和管理教育这些高危患者。非糖尿病足专业的医务人员对于出现以下情况的患者,应该及时转诊给糖尿病足专科或请相关专科会诊:皮肤颜色的急剧变化、局部疼痛加剧并有红肿等炎症表现、新发生的溃疡、原有浅表溃疡恶化并累及软组织和(或)骨组织、播散性蜂窝组织炎、全身感染征象、骨髓炎等。及时转诊或会诊有助于降低截肢率和减少医疗费用,外科医师及时介入有利于降低糖尿病截肢率和截肢平面^[22]。

我国已经积极开展全国性的糖尿病足防治专业培训和建立区域性的综合性多学科协作的糖尿病足中心,强调糖尿病足预防为主、专业化诊治和多学科协作基础上的综合治疗,促进糖尿病足的分级管理,取得了良好的社会效益和经济效益,显著地降低了糖尿病大截肢率^[23]。

糖尿病足的筛查与预防

一、糖尿病足的整体危险因素

早期识别和及时有效干预糖尿病足的危险因素对糖尿病足的防治非常重要。

糖尿病患者的社会经济状况影响糖尿病足患病率、院前滞留时间、住院时间及预后^[24-25],也是 1 型糖尿病患者痛性神经病变独立的预测因素及截肢的重要危险因素^[25];低教育水平、低收入、缺乏运动、离异等患者糖尿病足风险明显升高^[26];性别也是糖尿病足的重要影响因素,男性患者大截肢和小截肢(趾)的风险分别是女性的 1.39 和 1.77 倍^[25-26]。

要点提示

- 男性、糖尿病长病程、吸烟、视力障碍、并发症与合并症多的患者需要重点关注足部情况(推荐, B 级)
- DPN、周围动脉病变、足部畸形、足溃疡病史及截肢史患者需要密切随访、早期干预(推荐, A 级)
- 降低足底压力的措施可以有效预防 DFU 的发生(推荐, B 级)
- 糖尿病患者及家属应定期接受糖尿病足预防及护理方面的教育, 并将其转换为有效的行动, 从而预防 DFU 的发生(推荐, B 级)
- 良好的血糖控制可以减少 DFU 的发生(推荐, A 级)
- 对于合并有其他心血管风险因素的糖尿病高危足患者, 给予降压、调脂及应用阿司匹林等综合管理措施, 以预防心血管疾病的发生(推荐, A 级)
- 戒烟有助于减少高危患者足溃疡的发生, 降低截肢率(推荐, B 级)

糖尿病并发症和合并症与糖尿病足发生的关系非常密切。糖尿病足患者合并脑血管疾病和周围血管疾病, 不论大截肢还是小截肢(趾)风险均明显增加; 合并症越多, 足溃疡截肢率越高。合并三个以上疾病者其大截肢率高达 20.8/1 000, 而小截肢率也高达 23.3/1 000^[25]。视力障碍是糖尿病足的独立危险因素^[27], 糖尿病肾脏疾病不仅是 DFU 的危险因素也是截肢的高危因素^[9, 11, 16, 28-30]。糖尿病病程与糖尿病足发病高度相关, 病程 10 年以上的糖尿病患者更易并发糖尿病足^[9, 11, 16, 28]。

代谢紊乱与糖尿病足密切相关, 低甘油三酯、低胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇降低与低密度脂蛋白胆固醇水平升高等脂代谢异常, 低白蛋白血症、高尿酸血症、贫血、肥胖等均是 DFU 发生的危险因素或是独立危险因素^[9, 16, 29-32]。血清胆红素、胱抑素 C 及纤维蛋白原水平也与糖尿病足发病及严重程度相关^[30-31]。

由于吸烟是周围动脉疾病重要的危险因素^[33], 周围动脉病变与糖尿病足发生直接相关, 戒烟对于预防足病非常重要。

二、糖尿病足的局部危险因素

1. DPN

DPN 是糖尿病足发生的重要危险因素^[34-35]。运动神经病变影响了足部肌肉的牵张力, 使足部肌肉萎缩并改变了足底受力部位, 导致足畸形, 如爪形趾、锤状趾等。感觉神经受损, 保护性感觉丧失, 使足部对外界压力、异物或冷热反应性和抵御能力下降而易受伤, 形成溃疡。自主神经病变使患者皮

肤泌汗功能减弱, 从而出现足部皮肤干燥皲裂, 易引发细菌感染。运动神经、感觉神经及自主神经病变可以分别或共同成为糖尿病足发生的危险因素, 影响糖尿病足的预后。

2. 糖尿病周围动脉病变

糖尿病患者不仅出现周围动脉硬化、钙化和狭窄, 还伴发微血管病变和微循环障碍, 使下肢血流量减少, 组织缺氧和营养成分供给不足, 出现下肢发凉、疼痛和间歇性跛行, 严重供血不足者可致溃疡、肢体坏疽^[36]。我国 50 岁以上糖尿病 LEAD 的患病率为 21.2%^[37], 且随着年龄增加患病率也随之增加, 单纯下肢血管病变引起的 DFU 约占 24%^[11, 37]。

3. 截肢(趾)病史

既往有足溃疡史者, 再次发生足溃疡的危险是无足溃疡史者的 13 倍, 截肢(趾)的风险是无足溃疡史者的 2.0~10.5 倍^[38-39]。有截肢史者, 一半以上在 5 年内需进行第二次截肢^[40]。

4. 足底压力异常

足底压力增高是 DFU 发生的独立危险因素, 相关性高达 70%~90%^[41]。长时间足底压力过高, 导致足底局部缺血和组织分解, 产生炎症, 进而形成 DFU^[42]。Charcot 神经骨关节病、畸形足、胼胝、不合适的鞋袜都可以引起足的生物力学(压力)异常而导致 DFU 发生^[43-44]。

其他如嵌甲、水疱、出血及真菌感染均为 DFU 的前期病变, 也是 DFU 发生的强烈预测因素。虽然治疗足溃疡前期病变对降低 DFU 发生的有效性并没有直接的证据, 但 2015 国际糖尿病足工作组关于糖尿病足的预防指南仍建议积极处理患者的足溃疡前期病变^[45]。

5. 下肢静脉功能不全

没有足够的证据证明下肢静脉功能不全与 DFU 有直接相关性, 但在糖尿病患者发生下肢静脉性溃疡感染几率增加, 治疗与愈合的困难性增加, 因此, 建议要认真评估其危险因素, 尽早发现这些危险因素并积极处理, 预防其进展。

三、糖尿病足筛查

1. 病史采集

病史采集^[46]主要包括年龄、性别、身高、体重、民族、文化程度、职业在内的人口学资料, 吸烟史、系统疾病史、糖尿病史、DFU 病史、截肢(趾)病史、下肢血管病史、周围神经病史、过敏史等, 记录糖尿病及并发症和(或)合并症病程与治疗措施。

2. 体格检查

全身体格检查^[46]应包括皮肤黏膜、浅表淋巴结、呼吸系统、循环系统、消化系统、泌尿系统、神经系统、运动系统的检查。

重点检查:足踝部的任何生物力学异常表现,包括拇外翻、拇囊炎、骨突出、槌状趾、爪形趾、Charcot 神经骨关节病和趾甲畸形等;足踝部任何关节活动范围受限;足踝部保护性感觉是否存在;双侧股、腘、胫后动脉的触诊及足背动脉搏动评估;皮肤的全面检查,包括皮温,是否存在干燥、皲裂、变色、硬结、水肿、真菌感染、胼胝等可能导致足溃疡的前期病变。

3. 实验室及辅助检查

常规检查包括生化代谢指标、并发症状况等^[46]。包括:空腹血糖、餐后血糖、糖化血红蛋白(HbA_{1c})、肝功能、肾功能、电解质、血脂、血常规、尿常规、尿微量白蛋白/尿肌酐和 24 h 尿蛋白定量、C 反应蛋白(C reactive protein, CRP)及红细胞沉降率(erythrocyte sedimentation rate, ESR)等;心电图应作为常规检查,有条件的医院应开展步态及足底压力检查。

4. DPN 的筛查

(1)远端对称性多发性神经病变:是 DPN 的常见类型。所有 2 型糖尿病患者确诊时和 1 型糖尿病患者诊断后 5 年,应进行 DPN 筛查,随后至少每年筛查一次。

(2)有典型症状者易于诊断,无症状者需要通过体格检查或神经电生理检查做出诊断。临床筛查 DPN,推荐联合应用踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉 5 项检查方法^[47-48]。

(3)用 128 Hz 音叉评估震动觉,10 g 尼龙丝评估压力觉判断足溃疡和截肢的风险^[49-51],适用于基层医疗单位或大规模人群筛查。

(4)根据有无远端对称性多发性神经病变,确定糖尿病足筛查的频率^[52],见表 1。

5. LEAD 的筛查

表 1 根据有无远端对称性多发性神经病变,确定糖尿病足筛查频率

分类	临床特征	筛查频率
0	没有周围神经病变	一年一次
1	有周围神经病变	每 6 个月一次
2	有周围神经病变合并周围血管病变或/和足畸形	每 3~6 个月一次
3	有周围神经病变及足溃疡的病史或者截肢病史	每 1~3 个月一次

对于 50 岁以上的糖尿病患者,应该常规进行 LEAD 的筛查,以全面评估下肢血管状况。伴有 LEAD 发病风险因素(如心脑血管病变、血脂异常、高血压、吸烟或糖尿病病程 5 年以上)的糖尿病患者应该每年至少筛查一次。对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者,不论其年龄均应该进行全面的动脉病变检查及评估。具体筛查路径见图 1^[53]。

四、糖尿病足的预防

由于高危足的筛查及管理方法不统一、耗时长,尽管大家都知道高危足筛查的重要性,但是临床可操作性差。刘瑾等^[54]研究构建了糖尿病患者高危足筛查、分级及干预规范流程,该流程增加了粗筛环节,通过简单的病史询问发现至少 1 项危险因素的患者,方进入细筛流程。一方面通过粗筛缩小了筛查范围,节省了人力和时间成本,保证筛查的特异性;另一方面,将存在危险因素但无神经血管病变及足畸形的患者纳入 0+级,兼顾了筛查的灵敏度,从而保证了高危足筛查和管理的可操作性和合理性,值得临床推广应用。

(一)整体预防

1. 健康宣教

系统的糖尿病足相关知识教育可以减少糖尿病高危足患者 DFU 的发生率,降低 DFU 的复发率和提高无足溃疡事件的生存率^[55-56],降低 DFU 的截肢率^[56],降低医疗费用和提高患者的生活质量^[57]。

由糖尿病足专科医护人员对患者及家属进行足部保护相关知识和护理方面的教育,并帮助他们转换成有效的行动。虽然专门评估健康教育能否预防 DFU 发生的临床研究较少,且证据等级较低^[58],但这些健康教育措施可以使患者早期发现 DFU 的前期病变,加强自我行为管理,并保持足部清洁,是预防溃疡发生和复发的重要手段^[59]。

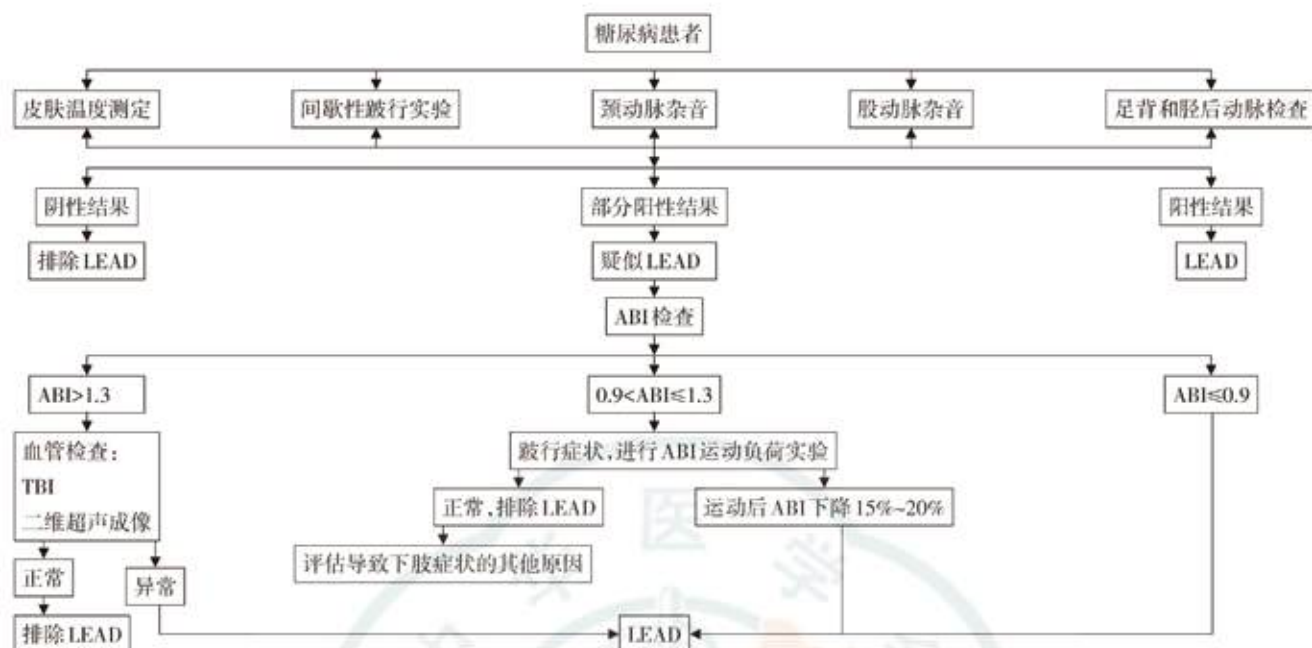
2. 血糖控制

严格控制血糖有助于减少糖尿病患者微血管并发症的发生^[60]。因此,对于未发生足病的患者,应该尽量使血糖控制达标,以降低慢性血管并发症的发生风险。

3. 心血管疾病高危因素的控制

高血压可通过加重周围动脉病变而增加 DFU 的发生风险,同时高血压也是周围动脉病变出现间歇性跛行的危险因素。基于糖尿病足的整体预防,糖尿病患者的血压控制应参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 版)》^[22]建议实施。

血脂异常是引起糖尿病血管病变的危险因素,



注: ABI 为踝肱指数; TBI 为趾肱指数

图 1 糖尿病下肢动脉病变 (LEAD) 的筛查流程图

血脂异常的干预应根据《中国 2 型糖尿病防治指南 (2017 版)》^[22] 建议实施。

对于年龄大于 50 岁的糖尿病患者, 尤其是合并有多重心血管危险因素者, 在没有禁忌证的情况下应该口服阿司匹林以预防或延缓 LEAD 的发生。在糖尿病性 LEAD 的二级、三级预防中, 都应给予抗血小板药物的治疗^[53]。

4. 戒烟

应劝告每一位吸烟的糖尿病患者戒烟或停用烟草类制品, 减少被动吸烟, 对患者吸烟状况以及尼古丁依赖程度进行评估, 提供戒烟咨询, 必要时加用药物等帮助戒烟^[53]。

5. 适度规律的运动

规律及适量的运动可增强胰岛素敏感性, 有助于控制血糖, 减轻体重和改善循环, 减少心血管危险因素。运动方式和运动量的选择应在医师指导下进行, 在确保安全的前提下, 根据性别、年龄、体型、体力、运动习惯和爱好以及并发症的严重程度制订个体化的运动方案。运动前后要加强血糖监测, 以免发生低血糖^[53]。

对 LEAD 伴或不伴间歇性跛行的患者, 进行监督下的运动训练, 以降低足部溃疡的发生率^[61-62]。

(二) 局部预防

1. 每天检查足与鞋袜^[46]

建议糖尿病患者穿合适、具有足保护作用的鞋子, 包括有足够的长度、宽度和深度。袜子需保持干

燥、透气, 应选择无缝、无压迫性的跟帮、白色或浅色的棉袜, 因其吸汗、柔软舒适, 渗液易被发现。

2. 胼胝与嵌甲的处理

(1) 胼胝的处理

去除胼胝应由接受过糖尿病足专业培训的医护人员进行。胼胝形成后立即修剪, 约每 2~3 周 1 次^[63], 建议胼胝修剪后使用减压鞋具进行减压治疗。

(2) 嵌甲的处理

无论是修剪趾甲、拔甲、趾甲支架还是使用化学烧灼法去除嵌甲均需要由经过专业培训的医护人员进行, 不宜去公共浴室或修脚处修理嵌甲。

3. 足畸形的矫形处理

参见相关章节。

4. Charcot 神经骨关节病的处理

参见相关章节。

5. 减压鞋与减压支具

不可拆卸的减压装置和减压鞋对于糖尿病足底溃疡的预防和治疗有明显的效果^[64], 基于足跖压力和足部形状设计和制造的矫形减压鞋更有效预防和减少高危患者足溃疡发生^[65]。建议根据患者的实际情况选择合适的减压装置来预防足溃疡。

6. 下肢静脉功能不全的处理

参见相关章节

7. 足真菌感染的处理

足癣较轻的患者可以局部使用抗真菌药物;

2. 明确的糖尿病病史。

3. 诊断糖尿病时或之后出现的神经病变。

4. 临床症状和体征与 DPN 的表现相符。

5. 有临床症状(疼痛、麻木、感觉异常等)者, 5 项检查(踝反射、针刺痛觉、震动觉、压力觉、温度觉)中任 1 项异常; 无临床症状者, 5 项检查中任 2 项异常, 临床诊断为 DPN。

(二) DPN 的诊断分层^[76-77]:

1. 确诊: 有远端对称性多发性神经病变的症状或体征, 同时存在神经传导功能异常;

2. 临床诊断: 有远端对称性多发性神经病变的症状及 1 项阳性体征, 或无症状但有 2 项或 2 项以上体征为阳性;

3. 疑似: 有远端对称性多发性神经病变的症状但无体征, 或无症状但有 1 项体征阳性;

4. 亚临床: 无远端对称性多发性神经病变症状和体征, 仅存在神经传导功能异常。

(三) DPN 的类型诊断^[76]:

1. 远端对称性多发性神经病变: 表现为双侧肢体疼痛、麻木、感觉异常等;

2. 近端运动神经病变: 累及下肢近端运动神经, 可与双侧远端运动神经同时受累;

3. 局灶性单神经病变: 累及单根颅神经或脊神经;

4. 非对称性的多发局灶性神经病变: 同时累及多个单神经的神经病变称为多灶性单神经病变或非对称性多神经病变;

5. 多发神经根病变: 主要为 L2-L4 等高腰段的神经根病变;

6. 自主神经病变: 可累及心血管、消化、呼吸、泌尿生殖等系统, 还可出现体温调节、泌汗异常及神经内分泌障碍。

(四) DPN 的诊断流程

主要根据临床症状和体征进行检查和诊断^[22, 78](图 2)。

临床诊断有疑问时, 可做肌电图进行神经传导功能等检查, 若上肢的感觉性或运动性神经传导速度 <45 m/s, 下肢的神经传递速度 <40 m/s, 且累及 3 支及以上神经, 不管有无临床症状, 即可做出诊断。

三、糖尿病自主神经病变的诊断

(一) 心血管自主神经病变

糖尿病心血管自主神经病变是糖尿病自主神经病变的重要部分, 主要表现为静息性心动过速和

直立性低血压。早期可无明显症状, 疾病进展可出现心悸、站立时轻度头痛、视力障碍、晕厥等。

1. 糖尿病心血管自主神经病变的诊断标准

依据临床症状和/或体格检查, 包括静息性心动过速(即静息心率 >100 次/min), 直立性低血压[由卧位、蹲位到直立位时收缩压下降 >20 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa) 或舒张压下降 >10 mmHg], 且心率没有代偿性增加^[79-80]。心率变异性、24 h 动态血压监测可作为辅助诊断^[81]。

2. 糖尿病心血管自主神经病变的诊断流程

(1) 副交感神经系统: 深呼吸时心率改变, 直立时心率改变, Valsalva 动作时心率改变; (2) 交感神经系统: 直立时血压改变; (3) 通过 5 min 静息心电图记录或 24 h 动态心电图监测评价心率变异性。

以上有二项检查结果阳性时, 应怀疑心脏自主神经病变; 三项检查结果阳性时, 可以诊断(图 3)。

(二) 消化系统自主神经病变

消化系统自主神经病变可表现为食管蠕动障碍、胃轻瘫、便秘、腹泻、大便失禁等。

1. 胃轻瘫

对于血糖控制不佳或不明原因上消化道症状(早饱、腹胀、恶心、呕吐等症状)的患者, 建议筛查是否存在胃轻瘫。

胃轻瘫诊断方法: 进食后 4 h 内每隔 15 分钟做一次可消化固体的闪烁图扫描, 测定胃排空情况^[82]。¹³碳呼气试验及胃电图也有助于诊断胃轻瘫^[83-84]。

胃轻瘫应排除应用胰高糖素样肽-1 (GLP-1) 受体激动剂、阿片类等影响胃排空药物、消化道梗阻、消化性溃疡(胃镜或胃钡餐)后方可诊断。

2. 其他消化道功能紊乱

小肠功能障碍: 没有特异性的诊断性试验, 但测压法可以明确是否存在肠道动力异常。大肠功

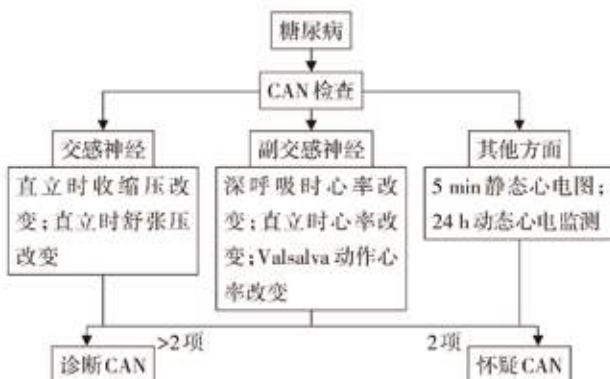


图 3 糖尿病心脏自主神经病变(CAN)诊断流程

能障碍:钡剂测压可辅助诊断。胆囊功能障碍:功能超声可辅助诊断。

(三)膀胱自主神经病变

表现为尿失禁、夜尿多、尿频、尿急、排尿无力等。对有反复下尿路感染、肾盂肾炎、尿失禁或尿潴留的糖尿病患者,建议进行膀胱功能评估。

膀胱测压(包括排尿前后膀胱容量评估)、尿动力学检查等可辅助诊断糖尿病膀胱自主神经病变。

(四)其他自主神经病变

1. 排汗异常

表现为出汗减少或不出汗,从而导致手足干燥皲裂,容易继发感染。简单排汗测试、Sudscan 等可辅助评价排汗功能^[85]。也可用汗印法诊断膏贴进行排汗神经功能检测,该方法简便,可早期筛查^[86-87]。

2. 无症状低血糖

对低血糖感知异常,尤其存在自主神经病变时,糖尿病患者对低血糖感知减退或无反应,低血糖恢复的过程延长,严重时危及生命。因此,应加强血糖监测,及时处理。

四、糖尿病神经病变的治疗

(一)病因治疗

代谢控制是 DPN 治疗的基础,针对病因的治疗应包括综合代谢控制:控制血糖、血压、调节血脂[建议参照《中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)》^[22]];戒烟(吸烟是 DPN 重要的风险因素,鼓励患者戒烟^[88]);运动[长时间有氧运动可延缓 DPN 发生和延缓进展^[89]],但有足部皮肤破损和(或)溃疡时,受累肢体需要制动]。

(二)针对神经病变的发病机制治疗

DPN 的发病机制复杂,治疗应针对发病机制的不同方面进行(抗氧化、改善缺血、抑制醛糖还原酶及神经修复剂等)。

1. 抗氧化应激

α -硫辛酸是目前临床应用最广的强抗氧化剂。ALANDIN、SYDNEY 等多项临床研究证实, α -硫辛酸 600 mg/d 静滴 3 周,可改善神经感觉症状(TSS 评分)^[90-93]和神经传导速度^[90-91],600 mg 3 次/d 长期口服亦可改善电生理改变^[94],且安全性好,并建议尽早给予治疗^[95]。推荐用法: α -硫辛酸针剂 600 mg/d 静滴 2~4 周,其后 600 mg 3 次/d 口服,疗程 3 个月,该药安全性良好。

2. 改善微循环

前列腺素及前列腺素类似物制剂:前列腺素 E1 改善 DPN 症状及体征以及神经传导速度均优于 B 族维生素、安慰剂及其他改善微循环药物,且前列腺素 E1 脂微球载体制剂较前列腺素 E1 粉针剂改善自发性疼痛和感觉异常等症状更有效^[96]。口服贝前列素钠也有类似作用^[97]。此外,前列腺素 E1 脂微球载体制剂联合硫辛酸治疗 DPN,临床效果和神经传导速度的改善均明显优于单一的前列腺素 E1 脂微球载体制剂或 α -硫辛酸治疗,且并没有严重的副作用发生^[98]。推荐用法:前列腺素 E1 脂微球载体制剂 10 μ g/d 静滴 2 周,然后序贯给予贝前列素钠 20~40 μ g 每日 2~3 次口服,连续治疗 8 周。该类药物安全性好,副作用发生率低(主要是胃肠道反应,静脉制剂主要是静脉炎)。

胰激肽原酶:具有改善运动或感觉神经传导速度,抑制血小板聚集,防止血栓形成,改善血液循环等作用,在改善 DPN 症状及体征以及神经传导速度方面与前列腺素 E1 脂微球载体制剂相似,优于对照组^[99]。推荐用法:胰激肽原酶每日 40 U,肌肉注射,连续 10 日,然后隔天肌肉注射一次,连续 20 日作为一个疗程。

3. 改善代谢紊乱

常用药物为醛糖还原酶抑制剂,研究证实依帕司他(epalrestat)对 DPN 有改善症状和延缓进展的疗效^[100]。新近发表的 3 项 Meta 分析结果均显示^[101-103]:依帕司他联合 α -硫辛酸治疗 DPN,临床效果明显优于单一的硫辛酸治疗或依帕司他治疗,其中正中运动神经传导速度、腓总运动神经传导速度、正中感觉神经传导速度和腓总感觉神经传导速度的改善也明显优于单一治疗。这些研究结果值得临床借鉴,但纳入研究存在设计报道简单、主观指标少、随访时间短等问题,纳入文献质量普遍不高,临床应用需谨慎考虑此结论。推荐用法:依帕司他片,50 mg 3 次/d 口服,长期应用耐受性较好,副作用偶有恶心、腹痛等,长期服用应注意肝酶学的变化,其代谢产物有颜色而致眼泪和尿色变粉红。

4. 营养神经及神经修复

活性维生素 B12 制剂如甲钴胺,可明显改善 DPN 的临床症状、体征以及神经传导速度^[104],且甲钴胺与前列腺素 E1 脂微球载体制剂联合应用疗效更优于单药^[105]。推荐用法:甲钴胺针剂 500~1 000 μ g/d 肌注或静脉滴注,2~4 周,其后给予甲钴胺片 500 μ g 3 次/d 口服。该类药物安全性好,无明显副作用。

(三) 针对疼痛症状的治疗

疼痛是 DPN 的主要症状, 对症止痛是 DPN 治疗的重要环节。目前推荐用于 DPN 止痛治疗的有以下药物。

1. 抗抑郁药

(1) 三环类抗抑郁药物 (tricyclic antidepressant, TCAs): TCAs 可提高疼痛阈值, 具有较强的止痛效果。阿米替林作为经典药物^[106], 一直是治疗神经性疼痛的一线药物, 系统评价表明阿米替林应继续作为治疗神经性疼痛的药物, 但更应该关注的是对治疗效果的高估^[107]。推荐用法: 起始剂量为 12.5~25.0 mg/d, 根据病情变化逐渐增至有效剂量或患者最大耐受剂量 100 mg/d。每天只需服用一次, 6~8 周起效, 花费最低。常见不良反应有口干、瞳孔散大、直立性低血压、心率增快、尿潴留和便秘、嗜睡、体重增加等。禁用于癫痫和眼内压升高者、有跌倒病史者。有缺血性心脏病、心室传导阻滞者也应谨慎使用。

(2) 选择性 5-羟色胺和去甲肾上腺素再摄取抑制剂 (serotonin-norepinephrine reuptake inhibitors, SNRIs): SNRIs 通过抑制疼痛冲动传导通路可塑性止痛。推荐药物是度洛西汀, 度洛西汀 60 mg/d 和 120 mg/d 对痛性 DPN 有效, 治疗 12 周后, 近 50% 的患者疼痛可获得 50% 以上的缓解^[108]。推荐用法: 度洛西汀起始剂量为 60 mg/d, 餐时服用, 逐渐增加至有效剂量或最大耐受剂量 (不超过 120 mg/d), 7~14 d 起效, 疗程 12 周。常见不良反应为恶心、嗜睡、头晕、食欲下降和便秘, 可导致血压轻度升高, 高血压患者应慎用。

2. 抗惊厥药物

抗惊厥药物可使受损神经元的动作电位放电频率减慢, 从而缓解疼痛症状。相关药物有:

(1) 普瑞巴林 (pregabalin): 普瑞巴林 3 个剂量 (150、300 和 600 mg/d) 均显著减轻糖尿病周围神经痛和疼痛相关睡眠干扰, 且效果呈剂量依赖性^[109]; 新近的两个随机对照试验 (randomized controlled trial, RCT) 研究也证实了每日 150~300 mg 的普瑞巴林能够有效地治疗神经痛^[110-111]。推荐用法: 自 50 mg 每日 3 次 (150 mg/d) 起, 根据效果逐渐将剂量加至最大剂量 600 mg/d。常见不良反应为头晕、嗜睡和外周水肿, 停药时应缓慢减量, 突然撤药容易诱发脑水肿和脑病。

(2) 加巴喷丁 (gabapentin): 对六种抗抑郁药和抗惊厥药治疗疼痛型 DPN 的疗效和安全性进行的

网状 Meta 分析显示, 获益/风险比的有利排序分别为: 加巴喷丁、文拉法辛、普瑞巴林、度洛西汀/加巴喷丁联合制剂、度洛西汀、安慰剂和阿米替林, 加巴喷丁不但疗效最佳, 而且在疗效和安全性之间表现出最佳的平衡^[112]。新近的一项系统评价表明 1 800~3 600 mg/d 的加巴喷丁可以为 DPN 患者提供良好的止痛效果^[113]。推荐用法: 加巴喷丁起始剂量为 900 mg/d, 可逐渐增加剂量至 3 600 mg/d。该药耐受性较好, 不良反应有头晕、下肢乏力、走路不稳等。

3. 阿片类镇痛药

止痛原理主要是作用于中枢痛觉传导通路阿片受体, 提高痛觉阈值, 对前述治疗方案无效的患者可选用。推荐药物是曲马多, 应用于难治性 DPN 病例^[114]。新近的一项系统评价显示, 与安慰剂 (30%) 相比, 曲马多可使 53% 的患者疼痛减轻 50%, 需要治疗的患者数 [number need to treat (NNT)] = 4.4^[115]。推荐用法: 起始剂量为 200 mg/d, 分剂量使用, 根据效果逐渐增加至有效剂量或最大耐受剂量 400 mg/d。常见不良反应包括便秘、恶心和头晕; 重要副作用包括耐受性、撤药综合征、情绪变化及滥用风险。

4. 局部止痛治疗药物

适用于局部疼痛且不能耐受口服药物的患者。目前常用的是辣椒素贴膏, 其剂型为膏状。研究显示: 在治疗疼痛性 DPN 中, 8% 的辣椒素贴片效果不劣于普瑞巴林, 且更快发挥作用, 副作用更少, 患者满意度更高^[116]; 其后的网状 Meta 分析发现其效果与口服药物 (如普瑞巴林、度洛西汀、加巴喷丁) 相似, 但患者耐受性更好^[117]; 新近的头对头 RCT 研究显示, 8% 的辣椒素贴片效果优于普瑞巴林, 疼痛完全缓解的数量是普瑞巴林的一倍^[118]。推荐用法: 每天 4 次, 局部外敷。副作用有皮肤烧伤、红斑和打喷嚏。

(四) 糖尿病自主神经病变的治疗

目前对于糖尿病自主神经病变的干预研究较 DPN 少, 且研究样本量均偏小, 所得结论在临床上应用尚需谨慎。

1. 心血管自主神经病变

醛糖还原酶抑制剂: 一个小型的病例对照研究^[119]显示长期给予依帕司他治疗 36 个月, 发现在糖尿病心血管自主神经病变患者的 RR 间期的变异系数有所增加, 但 QTc 间期没有任何改变, 提示长期使用醛糖还原酶抑制剂可能对较年长且持续时

间较长的糖尿病患者的自主神经病变有一定效果。最近一项系统评价^[120]表明给予醛糖还原酶抑制剂治疗可以改善心脏自主神经病变,尤其是对于轻度或无症状的糖尿病心血管自主神经病变患者,但由于纳入研究的质量及方法学问题,所得结论需要慎重采纳。

血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitor, ACEI): 一项小型的 RCT 研究^[121]显示,给予喹那普利(quinapril)治疗 3 个月,发现能够增加糖尿病心血管自主神经病变患者的副交感活动,并持续到第 6 个月;随后一项治疗时间长达 1 年的病例对照研究^[122]显示,喹那普利治疗降低了糖尿病心血管自主神经病变患者的交感优势,尤其在早晚期间明显;有学者研究显示,在无症状的 1 型或 2 型糖尿病伴有糖尿病心血管自主神经病变患者,分别给予喹那普利、氯沙坦以及喹那普利联合氯沙坦治疗 1 年,结果发现早期给予 ACEI 或血管紧张素 II 受体拮抗剂(angiotensin II receptor blocker, ARB)治疗均可改善糖尿病心血管自主神经病变及左室舒张功能,且喹那普利联合氯沙坦疗效略优于单一治疗^[123]。鉴于上述研究样本量较小,所得结论应该慎重考虑,但是为糖尿病心血管自主神经病变的治疗提供了参考。此外,有研究发现,与单纯 ACEI 相比,左室功能障碍患者在 ACEI+ARB 联合治疗中发生不良事件导致停药的风险增加^[124]。这种过度的风险,再加上缺乏持续的死亡率效益,表明 ARB 不应常规加入 ACEI 治疗左心室功能障碍。

α -硫辛酸:目前的证据并不支持 α -硫辛酸用于治疗糖尿病心血管自主神经病变,Tankova 等^[125]研究提示采用硫辛酸治疗仅有轻微的作用,虽然其后 Ziegler 等^[126]研究提示硫辛酸有效,但最近 Pop-Busui 等^[127]研究认为,硫辛酸不但不能阻止糖尿病心血管自主神经病变的进展,对于心肌灌注没有益处,有可能还有害处。因此,鉴于目前的证据,临床上使用硫辛酸治疗糖尿病心血管自主神经病变尚需慎重。

米多君(midodrine):是一类外周 α 1-肾上腺素能受体激动剂。可改善体位性低血压,延长症状缓解时间^[128]。其主要不良反应为仰卧位高血压、感觉异常。严重心血管疾病、甲状腺功能亢进者禁用。

屈昔多巴(droxidopa):是一种口服去甲肾上腺素前体药,在激动 α -肾上腺素能受体同时,通过

β 1-肾上腺能效应提高心脏离子通道活性。在症状性神经源性直立性低血压患者,给予屈昔多巴治疗,能够较好地改善患者的症状以及症状对日常活动的影响,同时增加站立收缩压,该药耐受性良好^[129-130]。

2. 消化系统自主神经病变

饮食调整:例如少食多餐、减少饮食中脂肪和纤维素的含量,用小颗粒饮食^[131]。

停用影响胃肠动力的药物:包括阿片类药物、抗胆碱药、GLP-1 受体激动剂、二肽激肽酶 IV (DDP-4)抑制剂等^[132]。

药物治疗:(1)甲氧氯普胺(胃复安):是多巴胺 D2 受体拮抗剂,目前推荐短期使用。然而,其有严重副作用风险(锥体外系症状如急性排斥反应、药物诱发的帕金森综合征、静坐不能、迟发性运动障碍);只有在其他药物无效的严重胃轻瘫,才考虑应用 5 d 以上^[133-134]。(2)多潘立酮(吗丁啉):在治疗糖尿病胃轻瘫上,效果与甲氧氯普胺相似,且中枢副作用较轻,但需监测 QT 间期^[134]。(3)大环内酯类抗菌素:作为胃动素受体激动剂,能刺激肠道蠕动^[135],目前红霉素、阿奇霉素多用。可促胃肠动力、缩短胃排空时间,可以作为治疗糖尿病自主神经病变引起的胃轻瘫的替代药物^[136-138]。

3. 膀胱自主神经病变

非药物治疗:避免尿潴留,勤于排尿,排尿前膀胱按摩,膀胱导尿(临时或永久)、膀胱造瘘等;

药物治疗:可选择抗胆碱能药物如氨甲酰甲胆碱^[139]。

(未完待续)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

本指南学术委员会成员名单

指南制定工作组组长:冉兴无,贾伟平

领导小组(排名不分先后):贾伟平,付小兵,王贵强,朱大龙,纪立农,翁建平,周智广,邹大进,郭立新,姬秋和,李小英,冉兴无,许樟荣,王鹏华,冯波,薛耀明,顾洪斌

工作委员会(按姓氏汉语拼音排序):曹烨民(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院脉管科);陈明卫(安徽医科大学第一附属医院内分泌科);成志锋(哈尔滨医科大学第四医院内分泌科);董再全(四川大学华西医院心理卫生中心);冯波(同济大学附属东方医院内分泌科);付小兵(解放军总医院生命科学院、基础医学研究所、全军创伤修复与组织再生重点实验室);顾洪斌(解放军战略支援部队特色医学中心血管外科);谷涌泉(首都医科大学宣武医院血管外科);郭立新(北京医院内分泌科);韩春茂(浙江大学医学院附属第二医院烧伤科);韩会民(黑龙江大庆市第四医院

内分泌科);黄文祥(重庆医科大学附属第一医院感染病科);纪立农(北京大学人民医院内分泌科);姬秋和(空军军医大学西京医院内分泌科);贾伟平(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);姜玉峰(解放军战略支援部队特色医学中心创面修复科);况伟宏(四川大学华西医院心理卫生中心);李秋(山东省立医院糖尿病足防治中心);李小英(复旦大学附属中山医院内分泌科);李益明(复旦大学附属华山医院内分泌科);林少达(汕头大学医学院附属第一医院内分泌科);刘芳(上海交通大学附属第六人民医院内分泌代谢科);陆树良(上海交通大学医学院附属瑞金医院创面修复中心);吕晓菊(四川大学华西医院感染性疾病中心);冉兴无(四川大学华西医院内分泌代谢科);孙鑫(四川大学华西临床医学院循证医学研究中心);孙学礼(四川大学华西医院心理卫生中心);汤正义(上海交通大学医学院附属瑞金医院内分泌科);王爱红(解放军战略支援部队特色医学中心糖尿病中心);王爱萍(解放军东部战区空军医院内分泌科);王椿(四川大学华西医院内分泌代谢科);王贵强(北京大学第一医院感染病科);王明贵(上海华山医院抗生素研究所);王鹏华(天津医科大学代谢病医院足病科);肖永红(浙江大学医学院附属第一医院);谢挺(上海交通大学医学院附属第九人民医院创面修复科);谢晓敏(银川市第一人民医院内分泌科);许樟荣(解放军战略支援部队特色医学中心糖尿病中心);薛耀明(南方医科大学南方医院内分泌代谢科);颜晓东(广西壮族自治区人民医院内分泌科);闫振成(第三军医大学大坪医院高血压内分泌科);杨兵全(东南大学附属中大医院内分泌科);杨川(中山大学孙逸仙纪念医院内分泌科);杨颖(中华糖尿病杂志编辑部);俞光荣(同济大学附属同济医院骨科);张朝晖(天津中医药大学第二附属医院糖尿病足科);张建中(首都医科大学北京同仁医院足踝外科);张明珠(同济大学附属同济医院骨科);赵纪春(四川大学华西医院血管外科);赵澍(华中科技大学同济医学院附属武汉中心医院内分泌科);周智广(中南大学湘雅二医院代谢内分泌科);朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院内分泌科);邹大进(海军军医大学长海医院内分泌科)

工作委员会秘书:王椿(四川大学华西医院内分泌代谢科);王爱红(解放军战略支援部队特色医学中心糖尿病中心)

参考文献

- [1] International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th. Brussels: 2017[EB/OL]. [2019-01-02]. <http://www.diabetesatlas.org>.
- [2] Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, et al. The 2015 IWGDF guidance documents on prevention and management of foot problems in diabetes: development of an evidence-based global consensus[J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32 Suppl 1:S2-6. DOI: 10.1002/dmrr.2694.
- [3] Margolis DJ, Malay DS, Hoffstad OJ, et al. Incidence of diabetic foot ulcer and lower extremity amputation among medicare beneficiaries, 2006 to 2008[M]. Rockville (MD): Agency for Healthcare Research and Quality (US), 2011.
- [4] Chu YJ, Li XW, Wang PH, et al. Clinical outcomes of toe amputation in patients with type 2 diabetes in Tianjin, China [J]. Int Wound J, 2016, 13(2):175-181. DOI:10.1111/iwj.12249.
- [5] Vadiveloo T, Jeffcoate W, Donnan PT, et al. Amputation-free survival in 17,353 people at high risk for foot ulceration in diabetes: a national observational study[J]. Diabetologia, 2018, 61(12):2590-2597. DOI: 10.1007/s00125-018-4723-y.
- [6] Skrepnek GH, Mills JL Sr, Lavery LA, et al. Health care service and outcomes among an estimated 6.7 million ambulatory care diabetic foot cases in the U.S[J]. Diabetes Care, 2017, 40(7):936-942. DOI: 10.2337/dc16-2189.
- [7] Abbas ZG. Contemporary management of the diabetic foot[M]. New Delhi: Jaypee Brothers Medical, 2014:24-30.
- [8] Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Med, 2017, 49(2):106-116. DOI: 10.1080/07853890.2016.1231932.
- [9] 王爱红, 赵澍, 李强, 等. 中国部分省市糖尿病足调查及医学经济学分析[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2005, 21(6): 496-499. DOI:10.3760/j.issn:1000-6699.2005.06.003.
- [10] 班绎娟, 冉兴无, 杨川, 等. 中国部分省市糖尿病足病临床资料和住院费用等比较[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 499-503. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.07.005.
- [11] Jiang Y, Ran X, Jia L, et al. Epidemiology of type 2 diabetic foot problems and predictive factors for amputation in China [J]. Int J Low Extrem Wounds, 2015, 14(1): 19-27. DOI: 10.1177/1534734614564867.
- [12] 王玉珍, 王爱红, 赵澍, 等. 中国南方与北方地区糖尿病足病危险因素分析[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(26): 1817-1820. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2007.26.007.
- [13] Jiang Y, Huang S, Fu X, et al. Epidemiology of chronic cutaneous wounds in China[J]. Wound Repair Regen, 2011, 19 (2):181-188. DOI: 10.1111/j.1524-475X.2010.00666.x.
- [14] 徐波, 杨彩哲, 吴石白, 等. 糖尿病足患者截肢相关危险因素分析[J]. 中华内科杂志, 2017, 56(1):24-28. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2017.01.007.
- [15] 王爱红, 许樟荣, 纪立农. 中国城市医院糖尿病截肢的临床特点及医疗费用分析[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(4): 224-227. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.04.004.
- [16] Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(2): 222-230. DOI: 10.1111/wrr.12263.
- [17] Raghav A, Khan ZA, Labala RK, et al. Financial burden of diabetic foot ulcers to world: a progressive topic to discuss always[J]. Ther Adv Endocrinol Metab, 2018, 9(1):29-31. DOI: 10.1177/2042018817744513.
- [18] Driver VR, Fabbi M, Lavery LA, et al. The costs of diabetic foot: the economic case for the limb salvage team[J]. J Vasc Surg, 2010, 52(3 Suppl): S17-22. DOI: 10.1016 / j. jvs.2010.06.003.
- [19] Rice JB, Desai U, Cummings AK, et al. Burden of diabetic foot ulcers for medicare and private insurers[J]. Diabetes Care, 2014, 37(3):651-658. DOI:10.2337/dc13-2176.
- [20] Kerr M, Rayman G, Jeffcoate WJ. Cost of diabetic foot disease to the National Health Service in England[J]. Diabet Med, 2014, 31(12):1498-1504. DOI: 10.1111/dme.12545.
- [21] Williams DT, Powell-Chandler A, Qureshi Q, et al. Improved limb salvage for patients with vascular disease and tissue loss associated with new model of provision targeted at the diabetic foot[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2018, 135: 50-57. DOI: 10.1016/j.diabres.2017.10.015.
- [22] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2017 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2018, 10(1):4-67. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2018.01.003.
- [23] Xu Z, Ran X. Diabetic foot care in China: challenges and strategy[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2016, 4(4): 297-298. DOI:10.1016/S2213-8587(16)00051-6.

- [24] Yan J, Liu Y, Zhou B, et al. Pre-hospital delay in patients with diabetic foot problems: influencing factors and subsequent quality of care[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(5): 624-629. DOI: 10.1111/dme.12388.
- [25] Gurney JK, Stanley J, York S, et al. Risk of lower limb amputation in a national prevalent cohort of patients with diabetes[J]. *Diabetologia*, 2018, 61(3): 626-635. DOI: 10.1007/s00125-017-4488-8.
- [26] Bresäter LE, Welin L, Romanus B. Foot pathology and risk factors for diabetic foot disease in elderly men[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1996, 32(1-2): 103-109.
- [27] Boyko EJ, Ahroni JH, 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.
- [28] Wu L, Hou Q, Zhou Q, et al. Prevalence of risk factors for diabetic foot complications in a Chinese tertiary hospital[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(3): 3785-3792.
- [29] Ye X, Cao Y, Gao F, et al. Elevated serum uric acid levels are independent risk factors for diabetic foot ulcer in female Chinese patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2014, 6(1): 42-47. DOI: 10.1111/1753-0407.12079.
- [30] Zhao J, Deng W, Zhang Y, et al. Association between serum cystatin C and diabetic foot ulceration in patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study[J]. *J Diabetes Res*, 2016, 2016: 8029340. DOI: 10.1155/2016/8029340.
- [31] Chen J, Wang J, Zhang X, et al. Inverse relationship between serum bilirubin levels and diabetic foot in Chinese patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Med Sci Monit*, 2017, 23: 5916-5923.
- [32] 刘小龙, 苏福增, 查天建, 等. 新疆维吾尔自治区维吾尔族和汉族糖尿病患者发生糖尿病足溃疡的相关危险因素分析[J]. *中华烧伤杂志*, 2017, 33(8): 486-490. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1009-2587.2017.08.006.
- [33] Kumar S, Ashe HA, Parnell LN, et al. The prevalence of foot ulceration and its correlates in type 2 diabetic patients: a population-based study[J]. *Diabet Med*, 1994, 11(5): 480-484.
- [34] Singh N, Armstrong DG, Lipsky BA. Preventing foot ulcers in patients with diabetes[J]. *JAMA*, 2005, 293(2): 217-228. DOI: 10.1001/jama.293.2.217.
- [35] Beckert S, Witte M, Wicke C, et al. A new wound-based severity score for diabetic foot ulcers: A prospective analysis of 1,000 patients[J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(5): 988-992. DOI: 10.2337/diacare.295988.
- [36] Bondar' TP, IuV P, Bondareva VP, et al. Anemic syndrome in elderly patients with diabetic angiopathy: incidence rate, laboratory diagnosis[J]. *Klin Lab Diagn*, 2002, 8: 15-19.
- [37] Zhang X, Ran X, Xu Z, et al. China DIA-LEAD Study Investigators. Epidemiological characteristics of lower extremity arterial disease in Chinese diabetes patients at high risk: a prospective, multicenter, cross-sectional study[J]. *J Diabetes Complications*, 2018, 32(2): 150-156. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2017.10.003.
- [38] Litzelman DK, Marriott DJ, Vinicor F. Independent physiological predictors of foot lesions in patients with NIDDM [J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(8): 1273-1278.
- [39] Moss SE, Klein R, Klein BE. The prevalence and incidence of lower extremity amputation in a diabetic population[J]. *Arch Intern Med*, 1992, 152(3): 610-616.
- [40] Khanolkar MP, Bain SC, Stephens JW. The diabetic foot[J]. *QJM*, 2008, 101(9): 685-695. DOI: 10.1093/qjmed/hen027.
- [41] Inlow S, Kalla TP, Rahman J. Downloading plantar foot pressures in the diabetic patient[J]. *Ostomy Wound Manage*, 1999, 45(10): 28-34, 36, 38 quiz 39-40.
- [42] Shen J, Liu F, Zeng H, et al. Vibrating perception threshold and body mass index are associated with abnormal foot plantar pressure in type 2 diabetes outpatients[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2012, 14(11): 1053-1059. DOI: 10.1089/dia.2012.0146.
- [43] 王爱红, 李家兰, 许樟荣, 等. 2型糖尿病患者的足底压力研究[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2005, 21(6): 500-501. DOI: 10.3760/j.issn.1000-6699.2005.06.004.
- [44] 兰颖, 王爱红, 王玉珍, 等. 糖尿病患者足底胼胝去除前后局部压力的比较[J]. *中华护理杂志*, 2005, 40(9): 675-676.
- [45] Bus SA, van Netten JJ, Lavery LA, et al. IWGDF guidance on the prevention of foot ulcers in at-risk patients with diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: S16-24. DOI: 10.1002/dmrr.2696.
- [46] 许樟荣, 冉兴无. 糖尿病足规范化诊疗手册[M]. 北京: 人民军医出版社, 2015.
- [47] Arshad AR, Alvi KY. Diagnostic accuracy of clinical methods for detection of diabetic sensory neuropathy[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2016, 26(5): 374-379. DOI: 2318.
- [48] Nather A, Keng LW, Aziz Z, et al. Assessment of sensory neuropathy in patients with diabetic foot problems[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2011, 2. DOI: 10.3402/dfa.v2i0.6367.
- [49] Perkins BA, Olaleye D, Zinman B, et al. Simple screening tests for peripheral neuropathy in the diabetes clinic[J]. *Diabetes Care*, 2001, 24(2): 250-256.
- [50] Wang F, Zhang J, Yu J, et al. Diagnostic accuracy of monofilament tests for detecting diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes Res*, 2017, 2017: 8787261. DOI: 10.1155 / 2017 / 8787261.
- [51] Richard JL, Reilhes L, Buvry S, et al. Screening patients at risk for diabetic foot ulceration: a comparison between measurement of vibration perception threshold and 10-g monofilament test[J]. *Int Wound J*, 2014, 11(2): 147-151. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2012.01051.x.
- [52] Bakker K, Apelqvist J, Lipsky BA, et al. The 2015 IWGDF guidance on the prevention and management of foot problems in diabetes[J]. *Int Wound J*, 2016, 13(5): 1072. DOI: 10.1111/iwj.12496.
- [53] 中华医学会糖尿病学分会. 2型糖尿病患者合并下肢动脉病变的筛查及管理规范[J]. *中华糖尿病杂志*, 2013, 5(2): 82-88. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2013.02.006.
- [54] 刘瑾, 袁晓勇, 袁戈恒, 等. 糖尿病患者高危足筛查及分级、干预规范流程的构建[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(5): 281-285. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.05.003.
- [55] Ren M, Yang C, Lin DZ, et al. Effect of intensive nursing education on the prevention of diabetic foot ulceration among patients with high-risk diabetic foot: a follow-up analysis[J]. *Diabetes Technol Ther*, 2014, 16(9): 576-581. DOI: 10.1089/dia.2014.0004.
- [56] Dorresteyn JA, Kriegsman DM, Assendelft WJ, et al. Patient education for preventing diabetic foot ulceration[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 12: CD001488. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001488.
- [57] Rerkasem K, Kosachunhanun N, Tongprasert S, et al. A multidisciplinary diabetic foot protocol at Chiang Mai University Hospital: cost and quality of life[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2009, 8(3): 153-156. DOI: 10.1177 / 1534734609344143.
- [58] Dargis V, Pantelejeva O, Jonushaitė A, et al. Benefits of a

- multidisciplinary approach in the management of recurrent diabetic foot ulceration in Lithuania: a prospective study[J]. *Diabetes Care*, 1999,22(9):1428-1431.
- [59] Vedhara K, Beattie A, Metcalfe C, et al. Development and preliminary evaluation of a psychosocial intervention for modifying psychosocial risk factors associated with foot re-ulceration in diabetes[J]. *Behav Res Ther*, 2012, 50(5): 323-332. DOI: 10.1016/j.brat.2012.02.013.
- [60] Hasan R, Firwana B, Elraiyah T, et al. A systematic review and meta-analysis of glycemic control for the prevention of diabetic foot syndrome[J]. *J Vasc Surg*, 2016, 63(2 Suppl): S 22-28.e1-2. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.005.
- [61] Lyu X, Li S, Peng S, et al. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: A systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(3):363-377. DOI: 10.1111/1753-0407.12304.
- [62] Matos M, Mendes R, Silva AB, et al. Physical activity and exercise on diabetic foot related outcomes: A systematic review [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018, 139:81-90. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.02.020.
- [63] Crawford F, Cezard G, Chappell FM, et al. A systematic review and individual patient data meta-analysis of prognostic factors for foot ulceration in people with diabetes: the international research collaboration for the prediction of diabetic foot ulcerations (PODUS)[J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19(57):1-210. DOI: 10.3310/hta19570.
- [64] Bus SA, van Deursen RW, Armstrong DG, et al. Footwear and offloading interventions to prevent and heal foot ulcers and reduce plantar pressure in patients with diabetes: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: S99-118. DOI: 10.1002/dmrr.2702.
- [65] Ulbrecht JS, Hurley T, Mauger DT, et al. Prevention of recurrent foot ulcers with plantar pressure-based in-shoe orthoses: the CareFUL prevention multicenter randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(7):1982-1989. DOI: 10.2337/dc13-2956.
- [66] Millikan LE. Role of oral antifungal agents for the treatment of superficial fungal infections in immunocompromised patients [J]. *Cutis*, 2001, 68(1 Suppl):S6-14.
- [67] 丁慧萍, 薛美华, 陈妍, 等. 糖尿病病人皮温检查与肌电图改变的相关性研究[J]. *护理学杂志*, 2004, 19(1):10-12. DOI: 10.3969/j.issn.1001-4152.2004.01.003.
- [68] Lavery LA, Higgins KR, Lanctot DR, et al. Preventing diabetic foot ulcer recurrence in high-risk patients: use of temperature monitoring as a self-assessment tool[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(1):14-20. DOI: 10.2337/dc06-1600.
- [69] Lu B, Hu J, Wen J, Zhang Z, et al. Determination of peripheral neuropathy prevalence and associated factors in Chinese subjects with diabetes and pre-diabetes-Shanghai Diabetic neuropathy Epidemiology and Molecular Genetics Study (SH-DREAMS) [J]. *PLoS One*, 2013, 8(4): e61053. DOI: 10.1371/journal.pone.0061053.
- [70] Li L, Chen J, Wang J, et al. Prevalence and risk factors of diabetic peripheral neuropathy in Type 2 diabetes mellitus patients with overweight/obese in Guangdong province, China [J]. *Prim Care Diabetes*, 2015, 9(3): 191-195. DOI: 10.1016/j.pcd.2014.07.006.
- [71] Liu F, Bao Y, Hu R, et al. Screening and prevalence of peripheral neuropathy in type 2 diabetic outpatients: a randomized multicentre survey in 12 city hospitals of China[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2010, 26(6): 481-489. DOI: 10.1002/dmrr.1107.
- [72] Xiong Q, Lu B, Ye H, et al. The diagnostic value of neuropathy symptom and change score, neuropathy impairment score and michigan neuropathy screening instrument for diabetic peripheral neuropathy[J]. *Eur Neurol*, 2015, 74(5-6):323-327. DOI:10.1159/000441449.
- [73] Boulton AJ, Kirsner RS, Vileikyte L. Clinical practice. Neuropathic diabetic foot ulcers[J]. *N Engl J Med*, 2004, 351(1): 48-55. DOI: 10.1056/NEJMc032966.
- [74] Amin N, Doupis J. Diabetic foot disease: from the evaluation of the "foot at risk" to the novel diabetic ulcer treatment modalities[J]. *World J Diabetes*, 2016, 7(7): 153-164. DOI: 10.4239/wjd.v7.i7.153.
- [75] 林少达, 林楚佳, 王爱红, 等. 中国部分省市糖尿病足调查及神经病变分析[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(18): 1241-1244. DOI:10.3760/j.issn:0376-2491.2007.18.006.
- [76] Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, et al. Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(10): 2285-2293. DOI: 10.2337/dc10-1303.
- [77] 赵志刚, 杨俊朋, 边蓉蓉. 糖尿病神经病变检查方法的选择及诊断分层的思考[J]. *中华糖尿病杂志*, 2014, 6(4):205-207. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2014.04.001.
- [78] Zhao Z, Ji L, Zheng L, et al. Effectiveness of clinical alternatives to nerve conduction studies for screening for diabetic distal symmetrical polyneuropathy: A multi-center study[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2016, 115: 150-156. DOI: 10.1016/j.diabres.2016.01.
- [79] Tang ZH, Zeng F, Li Z, et al. Association and predictive value analysis for resting heart rate and diabetes mellitus on cardiovascular autonomic neuropathy in general population[J]. *J Diabetes Res*, 2014, 2014: 215473. DOI: 10.1155 / 2014 / 215473.
- [80] Razanskaite-Virbickiene D, Danyte E, Mockeviciene G, et al. Can coefficient of variation of time-domain analysis be valuable for detecting cardiovascular autonomic neuropathy in young patients with type 1 diabetes: a case control study[J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2017, 17(1): 34. DOI: 10.1186 / s12872-016-0467-0.
- [81] Lin K, Wei L, Huang Z, et al. Combination of Ewing test, heart rate variability, and heart rate turbulence analysis for early diagnosis of diabetic cardiac autonomic neuropathy[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(45): e8296. DOI: 10.1097 / MD.00000000000008296.
- [82] Alipour Z, Khatib F, Tabib SM, et al. Assessment of the prevalence of diabetic gastroparesis and validation of gastric emptying scintigraphy for diagnosis[J]. *Mol Imaging Radionucl Ther*, 2017, 26(1):17-23. DOI:10.4274/mirt.61587.
- [83] Szarka LA, Camilleri M, Vella A, et al. A stable isotope breath test with a standard meal for abnormal gastric emptying of solids in the clinic and in research[J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2008, 6(6): 635-643. e1. DOI: 10.1016 / j.cgh.2008.01.009.
- [84] Bradshaw LA, Cheng LK, Chung E, et al. Diabetic gastroparesis alters the biomagnetic signature of the gastric slow wave[J]. *Neurogastroenterol Motil*, 2016, 28(6): 837-848. DOI: 10.1111/nmo.12780.
- [85] Yajnik CS, Kantikar VV, Pande AJ, et al. Quick and simple evaluation of sudomotor function for screening of diabetic neuropathy[J]. *ISRN Endocrinol*, 2012, 2012: 103714. DOI: 10.5402/2012/103714.

- [86] 沈洁, 曹瑛, 陈志, 等. 排汗神经功能检测在 2 型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用[J]. 中华糖尿病杂志, 2011, 3(1): 46-49. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.01.010.
- [87] Ponirakis G, Petropoulos IN, Fadavi H, et al. The diagnostic accuracy of Neuropad for assessing large and small fibre diabetic neuropathy[J]. *Diabet Med*, 2014, 31(12): 1673-1680. DOI: 10.1111/dme.12536.
- [88] Clair C, Cohen MJ, Eichler F, et al. The effect of cigarette smoking on diabetic peripheral neuropathy: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Gen Intern Med*, 2015, 30(8): 1193-1203. DOI:10.1007/s11606-015-3354-y.
- [89] Balducci S, Iacobellis G, Parisi L, et al. Exercise training can modify the natural history of diabetic peripheral neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20(4): 216-223. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2005.07.005.
- [90] Reljanovic M, Reichel G, Rett K, et al. Treatment of diabetic polyneuropathy with the antioxidant thioctic acid (alpha-lipoic acid): a two year multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial (ALADIN II). *Alpha Lipoic Acid in Diabetic Neuropathy*[J]. *Free Radic Res*, 1999, 31(3): 171-179.
- [91] Ametov AS, Barinov A, Dyck PJ, et al. The sensory symptoms of diabetic polyneuropathy are improved with alpha-lipoic acid: the SYDNEY trial[J]. *Diabetes Care*, 2003, 26(3): 770-776.
- [92] 刘芳, 张杨, 杨明, 等. α -硫辛酸对糖尿病病人周围神经病变的治疗作用[J]. 中华医学杂志, 2007, 87(38): 2706-2709. DOI:10.3760/j.issn.0376-2491.2007.38.011.
- [93] 谷伟军, 陆菊明, 关小宏, 等. α -硫辛酸注射液对 2 型糖尿病患者周围神经病变的疗效和安全性[J]. 中华糖尿病杂志, 2012, 4(7): 412-415. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2012.07.007.
- [94] Ziegler D, Low PA, Litchy WJ, et al. Efficacy and safety of antioxidant treatment with α -lipoic acid over 4 years in diabetic polyneuropathy: the NATHAN 1 trial[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2054-2060. DOI: 10.2337/dci11-0503.
- [95] Mellduff CE, Rutkove SB. Critical appraisal of the use of alpha lipoic acid (thioctic acid) in the treatment of symptomatic diabetic polyneuropathy[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2011, 7: 377-385. DOI: 10.2147/TCRM.S11325.
- [96] 李亚, 方弟晋, 高霞, 等. 前列腺素 E1 治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2006, 6(6): 404-415. DOI:10.3969/j.issn.1672-2531.2006.06.005.
- [97] Shin S, Kim KJ, Chang HJ, et al. The effect of oral prostaglandin analogue on painful diabetic neuropathy: a double-blind, randomized, controlled trial[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2013, 15(2): 185-188. DOI: 10.1111/dom.12010.
- [98] Jiang DQ, Li MX, Ma YJ, et al. Efficacy and safety of prostaglandin E1 plus lipoic acid combination therapy versus monotherapy for patients with diabetic peripheral neuropathy [J]. *J Clin Neurosci*, 2016, 27: 8-16. DOI: 10.1016 / j.jocn.2015.07.028.
- [99] Jin YP, Su XF, Li HQ, et al. The therapeutic effect of pancreatic kininogenase on treatment of diabetic peripheral neuropathy in patients with type 2 diabetes[J]. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, 2016, 124(10): 618-621. DOI: 10.1055/s-0042-107242.
- [100] 李平, 马建华, 高佳麟, 等. 依帕司他治疗糖尿病周围神经病变安全性和有效性的随机、对照、多中心临床研究[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2015, 31(9): 743-747. DOI:10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2015.09.001.
- [101] 王晓彤, 林海雄, 徐帅, 等. 硫辛酸联合依帕司他和硫辛酸治疗糖尿病周围神经病变临床疗效比较的 Meta 分析[J]. 中国医学科学院学报, 2017, 39(5): 656-664. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2017.05.010.
- [102] Wang X, Lin H, Xu S, et al. Alpha lipoic acid combined with epalrestat: a therapeutic option for patients with diabetic peripheral neuropathy[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2018, 12: 2827-2840. DOI: 10.2147/DDDT.S168878.
- [103] Zhao M, Chen JY, Chu YD, et al. Efficacy of epalrestat plus α -lipoic acid combination therapy versus monotherapy in patients with diabetic peripheral neuropathy: a meta-analysis of 20 randomized controlled trials[J]. *Neural Regen Res*, 2018, 13(6): 1087-1095. DOI: 10.4103/1673-5374.233453.
- [104] 贾海燕, 田浩明, 魏东. 甲基维生素 B12 治疗糖尿病周围神经病变的系统评价[J]. 中国循证医学杂志, 2005, 5(8): 609-618. DOI:10.3969/j.issn.1672-2531.2005.08.008.
- [105] Deng H, Yin J, Zhang J, et al. Meta-analysis of methylcobalamin alone and in combination with prostaglandin E1 in the treatment of diabetic peripheral neuropathy[J]. *Endocrine*, 2014, 46(3): 445-454. DOI: 10.1007/s12020-014-0181-6.
- [106] Bansal D, Bhansali A, Hota D, et al. Amitriptyline vs. pregabalin in painful diabetic neuropathy: a randomized double blind clinical trial[J]. *Diabet Med*, 2009, 26(10): 1019-1026. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2009.02806.x.
- [107] Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 7: CD008242. DOI: 10.1002/14651858.CD008242.
- [108] Lunn MP, Hughes RA, Wiffen PJ. Duloxetine for treating painful neuropathy, chronic pain or fibromyalgia[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 1: CD007115. DOI: 10.1002 / 14651858.CD007115.
- [109] Freeman R, Durso-Decruz E, Emir B. Efficacy, safety, and tolerability of pregabalin treatment for painful diabetic peripheral neuropathy: findings from seven randomized, controlled trials across a range of doses[J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(7): 1448-1454. DOI: 10.2337/dci07-2105.
- [110] Guan Y, Ding X, Cheng Y, et al. Efficacy of pregabalin for peripheral neuropathic pain: results of an 8-week, flexible-dose, double-blind, placebo-controlled study conducted in China[J]. *Clin Ther*, 2011, 33(2): 159-166. DOI: 10.1016/j.clinthera.2011.02.007.
- [111] Mu Y, Liu X, Li Q, et al. Efficacy and safety of pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy in a population of Chinese patients: A randomized placebo-controlled trial[J]. *J Diabetes*, 2018, 10(3): 256-265. DOI:10.1111/1753-0407.12585.
- [112] Rudroju N, Bansal D, Talakkokkula ST, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis[J]. *Pain Physician*, 2013, 16(6): E705-714.
- [113] Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6: CD007938. DOI: 10.1002/14651858.CD007938.
- [114] Bril V, England J, Franklin GM, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy: report of the American Academy of Neurology, the American Association of Neuromuscular and Electrodiagnostic Medicine, and the American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation[J]. *Neurology*, 2011, 76(20): 1758-1765. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182166ebe.
- [115] Duehmkne RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 6: CD003726. DOI: 10.1002/14651858.CD003726.
- [116] Haanpää M, Cruccu G, Nurmikko TJ, et al. Capsaicin 8% patch versus oral pregabalin in patients with peripheral neuropathic pain

- [J]. *Eur J Pain*, 2016, 20(2):316-328. DOI: 10.1002/ejp.731.
- [117] van Nooten F, Treur M, Pantiri K, et al. Capsaicin 8% Patch versus oral neuropathic pain medications for the treatment of painful diabetic peripheral neuropathy: a systematic literature review and network meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(4): 787-803.e18. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.02.010.
- [118] Cruceu G, Nurmikko TJ, Ernault E, et al. Superiority of capsaicin 8% patch versus oral pregabalin on dynamic mechanical allodynia in patients with peripheral neuropathic pain[J]. *Eur J Pain*, 2018, 22(4):700-706. DOI: 10.1002/ejp.1155.
- [119] Ikeda T, Iwata K, Tanaka Y. Long-term effect of epalrestat on cardiac autonomic neuropathy in subjects with non-insulin dependent diabetes mellitus[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 1999, 43(3):193-198.
- [120] Hu X, Li S, Yang G, et al. Efficacy and safety of aldose reductase inhibitor for the treatment of diabetic cardiovascular autonomic neuropathy: systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(2): e87096. DOI: 10.1371/journal.pone.0087096.
- [121] Kontopoulos AG, Athyros VG, Didangelos TP, et al. Effect of chronic quinapril administration on heart rate variability in patients with diabetic autonomic neuropathy[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(3):355-361.
- [122] Athyros VG, Didangelos TP, Karamitsos DT, et al. Long-term effect of converting enzyme inhibition on circadian sympathetic and parasympathetic modulation in patients with diabetic autonomic neuropathy[J]. *Acta Cardiol*, 1998, 53(4):201-209.
- [123] Didangelos TP, Arsoos GA, Karamitsos DT, et al. Effect of quinapril or losartan alone and in combination on left ventricular systolic and diastolic functions in asymptomatic patients with diabetic autonomic neuropathy[J]. *J Diabetes Complications*, 2006, 20(1): 1-7. DOI: 10.1016 / j. jdiacomp.2005.05.002.
- [124] Lakhdar R, Al-Mallah MH, Lanfear DE. Safety and tolerability of angiotensin-converting enzyme inhibitor versus the combination of angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin receptor blocker in patients with left ventricular dysfunction: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Card Fail*, 2008, 14(3): 181-188. DOI: 10.1016/j.cardfail.2007.11.008.
- [125] Tankova T, Koev D, Dakovska L. Alpha-lipoic acid in the treatment of autonomic diabetic neuropathy (controlled, randomized, open-label study)[J]. *Rom J Intern Med*, 2004, 42(2):457-464.
- [126] Ziegler D, Schatz H, Conrad F, et al. Effects of treatment with the antioxidant alpha-lipoic acid on cardiac autonomic neuropathy in NIDDM patients. A 4-month randomized controlled multicenter trial (DEKAN Study). *Deutsche Kardiologie Autonome Neuropathie*[J]. *Diabetes Care*, 1997, 20(3): 369-373.
- [127] Pop-Busui R, Stevens MJ, Raffel DM, et al. Effects of triple antioxidant therapy on measures of cardiovascular autonomic neuropathy and on myocardial blood flow in type 1 diabetes: a randomised controlled trial[J]. *Diabetologia*, 2013, 56(8): 1835-1844. DOI: 10.1007/s00125-013-2942-9.
- [128] Smith W, Wan H, Much D, et al. Clinical benefit of midodrine hydrochloride in symptomatic orthostatic hypotension: a phase 4, double-blind, placebo-controlled, randomized, tilt-table study [J]. *Clin Auton Res*, 2016, 26(4):269-277. DOI:10.1007/s10286-016-0363-9.
- [129] Kaufmann H, Freeman R, Biaggioni I, et al. NOH301 Investigators. Droxidopa for neurogenic orthostatic hypotension: a randomized, placebo-controlled, phase 3 trial [J]. *Neurology*, 2014, 83(4): 328-335. DOI: 10.1212 / WNL.0000000000000615.
- [130] Hauser RA, Heritier S, Rowse GJ, et al. Droxidopa and reduced falls in a trial of parkinson disease patients with neurogenic orthostatic hypotension[J]. *Clin Neuropharmacol*, 2016, 39(5): 220-226. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000168.
- [131] Olausson EA, Störsrud S, Grundin H, et al. A small particle size diet reduces upper gastrointestinal symptoms in patients with diabetic gastroparesis: a randomized controlled trial [J]. *Am J Gastroenterol*, 2014, 109(3): 375-385. DOI: 10.1038 / ajg.2013.453.
- [132] Kolterman OG, Kim DD, Shen L, et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and safety of exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Am J Health Syst Pharm*, 2005, 62(2):173-181.
- [133] Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. American College of Gastroenterology. Clinical guideline: management of gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 2013, 108(1):18-37; quiz 38. DOI: 10.1038/ajg.2012.373.
- [134] Patterson D, Abell T, Rothstein R, et al. A double-blind multicenter comparison of domperidone and metoclopramide in the treatment of diabetic patients with symptoms of gastroparesis[J]. *Am J Gastroenterol*, 1999, 94(5): 1230-1234. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1999.00456.x.
- [135] 冉兴无, 李秀钧. 红霉素的新用途-治疗糖尿病胃麻痹症 [J]. *中国糖尿病杂志*, 1995, 3(1):51-53.
- [136] Erbas T, Varoglu E, Erbas B, et al. Comparison of metoclopramide and erythromycin in the treatment of diabetic gastroparesis[J]. *Diabetes Care*, 1993, 16(11):1511-1514.
- [137] Maganti K, Onyemere K, Jones MP. Oral erythromycin and symptomatic relief of gastroparesis: a systematic review[J]. *Am J Gastroenterol*, 2003, 98(2): 259-263. DOI: 10.1111 / j.1572-0241.2003.07167.x.
- [138] Larson JM, Tavakkoli A, Drane WE, et al. Advantages of azithromycin over erythromycin in improving the gastric emptying half-time in adult patients with gastroparesis[J]. *J Neurogastroenterol Motil*, 2010, 16(4):407-413. DOI: 10.5056/jnm.2010.16.4.407.
- [139] Gaitonde S, Malik RD, Christie AL, et al. Bethanechol: is it still being prescribed for bladder dysfunction in women? [J]. *Int J Clin Pract*, 2018 Aug 15; e13248. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Bethanechol%3A+Is+it+still+being+prescribed+for+bladder+dysfunction+in+women>. [Epub ahead of print]. DOI: 10.1111/ijcp.13248.

(收稿日期:2018-12-28)

(本文编辑:杨颖 张远明)

中国糖尿病足防治指南(2019版)(II)

中华医学会糖尿病学分会 中华医学会感染病学分会 中华医学会组织修复与再生分会

通信作者:冉兴无,Email:ranxingwu@163.com;贾伟平,Email:wpjia@sjtu.edu.cn;

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

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

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005

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

Chinese Diabetes Society, Chinese Society of Infectious Diseases, Chinese Society for Tissue Repair and Regeneration

Corresponding author: Ran Xingwu, Email: ranxingwu@163.com; Jia Weiping, Email: wpjia@sjtu.edu.cn;

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

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

(上接本刊2019年第2期第92~108页)

糖尿病下肢血管病变

糖尿病下肢血管病变包括下肢动脉病变(LEAD)和慢性下肢静脉病变。LEAD是全身动脉病变的局部表现,也是外周动脉病变的一个组成部分。糖尿病患者LEAD的发病风险明显增高,是糖尿病足最重要的发病机制之一。同时,糖尿病性LEAD具有其自身特点,除了病理与解剖特点之外,还由于大多合并糖尿病神经病变,使得LEAD的症状更加隐匿和不典型。预防、控制和治疗糖尿病性LEAD,是糖尿病足防控的重要环节。

慢性下肢静脉病变是指静脉系统出现任何形态学和功能异常的一组综合症候群,同样可导致下肢不适症状、下肢与足部的皮肤溃疡。对糖尿病患者进行慢性下肢静脉病变筛查有助于早期诊断、干预,尽可能降低DFU的发生,对于已经发生溃疡的患者,进行慢性下肢静脉病变筛查有助于制定个体化的治疗策略,从而有助于提高疗效,降低致残和

死亡率。

一、LEAD

(一)流行病学特征

LEAD是2型糖尿病常见的慢性并发症之一。糖尿病性LEAD有其独特的特点,病变广泛,不仅有大动脉、中动脉,更多涉及膝下中、小动脉,主要表现为血管中膜钙化、节段性狭窄或闭塞,是导致糖尿病患者足溃疡发生、致残及致死的主要原因之一。EURODIAL研究结果显示,47.5%的糖尿病足患者存在LEAD,合并LEAD者溃疡愈合率明显低于无LEAD者,且合并感染时是溃疡不愈合和大截肢的预测因素^[140]。据我国2004年和2012年两次糖尿病足调查结果显示,糖尿病足合并LEAD者分别为62.9%和59%,表明糖尿病合并LEAD是DFU发生的重要病因之一^[10]。糖尿病合并LEAD以膝关节以下动脉血管的狭窄或闭塞为主。China DIA-LEAD研究显示我国50岁以上2型糖尿病患者中LEAD的患病率为21.2%,其中既往诊断10.6%,新诊断为11.8%,漏诊率为55.7%^[37]。从某

要点提示

- 筛查下肢动脉病变(LEAD)的高危因素,纠正不良生活方式,如戒烟、限酒、严格控制血糖、血压、血脂,可以预防 LEAD 的发生和延缓病情的进展(推荐, A 级)
- 指导 LEAD 患者积极开展步行运动锻炼,可以增加步行距离,改善下肢运动功能,且不增加不良事件的发生(推荐, A 级)
- 所有确诊的 LEAD 患者,包括无症状的踝肱指数(ankle brachial index, ABI)异常患者,都应该接受抗血小板治疗(推荐, A 级)
- 轻至中度的 LEAD 患者,内科扩血管治疗可延缓病变进展,改善临床症状,提高生活质量(推荐, A 级)
- 严重肢体缺血,内科治疗无效者,应及时转血管外科行血管重建治疗(推荐, A 级)
- 所有 DFU 怀疑缺血存在时应尽早完成血管评估并尽快完成血管重建手术,从而显著减少大截肢手术的发生,提高患者的生存质量(推荐, A 级)
- 血管重建手术的两种术式(血管腔内治疗与血管旁路手术)疗效相当。腔内治疗具有微创、高效、可同时治疗多平面病变、可重复性强等优点,是缺血性足溃疡首选的治疗方法(推荐, A 级)
- 溃疡区域的直接血运重建与间接血运重建对足溃疡愈合率疗效基本相当,但直接血运重建能缩短愈合时间(可推荐, C 级)
- 糖尿病患者慢性下肢静脉疾病患病率高,应该早期筛查并早期干预;多普勒超声是无创静脉检测法诊断慢性下肢静脉疾病的金标准(推荐, A 级)
- 加压治疗是治疗慢性下肢静脉疾病的基础(推荐, A 级);药物如微粒化黄酮类(推荐, A 级)、舒洛地特(推荐, A 级)、羟苯磺酸钙(推荐, B 级)、迈之灵(推荐, B 级)、己酮可可碱(可推荐, B 级)、他汀类药物(可推荐, C 级)、前列腺素类似物(可推荐, C 级)以及细胞因子(可推荐, C 级)治疗慢性下肢静脉疾病,可取得较好的疗效
- 加压治疗和药物治疗效果欠佳时,应进一步评估深静脉通畅情况,并建议转血管外科进行手术治疗(推荐, A 级)

种角度来看,糖尿病合并 LEAD 仍然是被临床医护人员忽略的一个并发症^[141]。

从我国流行病学调查结果来看,糖尿病患者 LEAD 患病率高,这与年龄较大、高血压、血脂异常以及吸烟等多个危险因素簇集、风险增加有关。但糖尿病患者 LEAD 的诊断率和治疗率较低,达到指南推荐的血糖、血压和血脂控制目标的患者仅占 55.0%、28.2% 和 42.5%^[37]。LEAD 患者主要死亡原因是心血

管事件,在确诊 1 年后心血管事件的发生率高达 21.1%,这与已经发生心脑血管病变者再次发作的风险相当^[142]。与糖尿病神经病变导致的足溃疡比较,LEAD 导致的足溃疡复发率高,截肢率增加一倍,因此对 LEAD 早期诊断和干预十分重要^[143]。

(二) LEAD 的临床表现

早期无明显症状,随着病变进展,患者可有下肢间歇性跛行症状,进一步进展为静息痛,趾端出现坏疽。下肢可表现为皮肤营养不良、肌肉萎缩,皮肤干燥、弹性差,皮温下降,色素沉着,肢端动脉搏动减弱或消失^[53]。

(三) LEAD 的评估与诊断

筛查人群:对于 50 岁以上的糖尿病患者,不管伴或不伴 LEAD 发病危险因素均应常规进行 LEAD 的筛查以进行全面评估。当糖尿病伴有 LEAD 发病危险因素(如高龄、合并心脑血管病变、血脂异常、高血压、吸烟)时,应该每年至少筛查一次。对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者,不论其年龄,均应进行全面的动脉病变检查及评估^[22]。

1. 危险因素评估

(1) 年龄:年龄是糖尿病性 LEAD 的重要危险因素,尤其是 50 岁以上的糖尿病患者。随着年龄的增加,糖尿病患者 LEAD 的发生率逐渐增加。年龄每增加 10 岁,LEAD 风险增加 1.64 倍^[144]。

(2) 高血压:糖尿病与高血压的并存会加速糖尿病合并 LEAD 的发生与发展。高血压病程每增加 1 年,LEAD 的风险就升高 1.02 倍,收缩压每增加 10 mmHg, LEAD 的患病率增加 1.19 倍,尤其是当 SBP>180 mmHg 时,ABI 异常率明显增加^[145]。

(3) 合并心脑血管疾病:糖尿病性 LEAD 的病理生理特点与心脑血管疾病类似,约 30% 的脑血管疾病患者同时合并 LEAD,约 25% 的缺血性心脏病患者同时合并 LEAD^[143];心脑血管疾病的发生与低 ABI 密切相关^[146]。

(4) 血脂异常:血脂异常与糖尿病并发症的发生关系密切。总胆固醇水平,尤其是低密度脂蛋白胆固醇在动脉粥样硬化形成中具有关键作用。总胆固醇每增加 0.56 mmol/L,发生 LEAD 的风险便会增加 10%^[147]。

(5) 吸烟:吸烟是导致 LEAD 发生和发展的重要危险因素之一。烟草的使用量和持续时间与 LEAD 的发生、发展有直接关系,吸烟者较非吸烟者 LEAD 风险增加 1.69 倍^[148]。

(6) 既往有足坏疽病史:既往足坏疽史常伴有

不同程度的下肢远端神经异常及 LEAD, 会明显增加糖尿病 LEAD 的发病概率^[148]。

2. 筛查方法

(1) 动脉触诊: 系统全面的体格检查对于筛查无症状性 LEAD 患者极其重要。全面的踝部动脉搏动触诊及股动脉杂音听诊检查, 对于诊断或排除 LEAD 的准确性高达 93.8%; 若双下肢踝部动脉搏动正常以及听诊未发现股动脉杂音, 则排除 LEAD 的特异性和阴性预测值分别高达 98.3% 和 94.9%^[53]。如果患者无下肢缺血症状、无阳性体征、动脉搏动正常则可排除 LEAD, 但如果有一项可疑或患者要求进一步检查, 均应进行 ABI 及彩超检查。

(2) ABI 和趾肱指数 (toe brachial index, TBI): ABI 是指踝部动脉收缩压与同侧肱动脉收缩压的比值, TBI 是指足趾动脉收缩压与同侧肱动脉收缩压的比值。ABI 与 TBI 是评估下肢缺血程度的常用指标, 具有价廉、简便、可重复性高和特异性强的优点, 因此常用于 LEAD 筛查。ABI 正常参考值定义为 1.00~1.30, 0.91~0.99 为临界状态, ABI>1.30 通常提示动脉钙化, ABI≤0.90 可诊断 LEAD^[22]。ABI 介于 0.71~0.90, 为轻度动脉病变; ABI 介于 0.41~0.70, 为中度动脉病变, ABI≤0.40 为重度动脉病变。

若临床上高度怀疑 LEAD 而静息 ABI 不能得出结论, 应对患者进行运动后 ABI 检查。具体方法: 先测定静息状态下的 ABI, 然后患者以每小时 3.5 km 速度在坡度 12 度的平板检测仪行走, 老年或无条件的患者则采用 6 min 步行试验, 步行速度为每小时约 3.2 km, 当患者出现间歇性跛行症状步行 6 min 时再次测定 ABI, 运动后 ABI 较运动前降低 15%~20% 时考虑诊断 LEAD。ABI>1.30 时, 则 ABI 结果不可靠, 此时应行 TBI 检查, 或行下肢动脉彩超检查, 以明确 LEAD 诊断。因糖尿病患者常伴有动脉钙化, 即胫后动脉或胫前动脉虽已狭窄、肢体供血已减少, 但踝动脉压或 ABI 并不低, 则出现“假性高压”。因此, ABI 虽然是作为诊断 LEAD 的最为简便的方法, 但仍需要结合动脉彩超检查以明确 LEAD 诊断^[53]。

(3) 经皮氧分压测定: 经皮氧分压作为一项无创检测下肢动脉缺血的方法, 在糖尿病下肢血管病变程度、疗效判断中具有一定的临床意义。根据经皮氧分压检测结果将双下肢血管情况分为 2 级, 1 级: 经皮氧分压>40 mmHg 提示血管正常; 2 级: 经皮氧分压<40 mmHg 提示血管缺血病变^[149]。经皮氧分压<34 mmHg 的糖尿病足患者, 有 9.7% 需要行

截肢术, 经皮氧分压>40 mmHg 只有 3% 需要截肢, 经皮氧分压<20 mmHg 选择在肢体近端进行截肢, 经皮氧分压>20 mmHg 可在远端截肢, 其敏感性为 88.2%, 特异性 84.6%^[150]。

(4) 血管超声: 超声检查对糖尿病 LEAD 的诊断具有重要意义。因其具有简便、重复性好、价格低廉等优点, 所以易为患者接受。彩超可以观察动脉血管内径、内中膜厚度、斑块大小、管腔狭窄或闭塞情况, 同时还能显示动脉血流充盈情况及血流速度。当彩超提示管腔狭窄、彩色血流明显充盈缺损或动脉已闭塞时, 则可诊断 LEAD^[151]。但彩超检查空间分辨率较差, 倾向于高估血管的狭窄程度, 不能对糖尿病下肢血管的整体结构及血供进行评价。

(5) 影像学检查: ① 数字减影血管造影技术 (digital subtraction angiography, DSA): DSA 是诊断血管病变的金标准, 也是了解血管闭塞部位、程度及范围不可缺少的检查手段, 在下肢血管病变的诊断中一直占据主导地位^[152]。DSA 不仅能明确下肢血管病变的部位及严重程度, 还能为介入手术操作提供指导。② 计算机断层动脉造影 (computed tomography arteriography, CTA): CTA 是诊断 LEAD 常用的无创性检查, 可以为 LEAD 的诊断、治疗提供可靠依据。CTA 图像可以清晰地显示斑块的分布、形态及血管的狭窄程度, 在临床上应用广泛。③ 磁共振动脉造影 (magnetic resonance angiography, MRA): MRA 也是 LEAD 常用的无创性诊断方法。因为存在湍流, MRA 会高估血管狭窄的程度^[153]。体内有起搏器、除颤器等铁磁性金属植入物患者不适合行 MRA。

3. 糖尿病合并 LEAD 的诊断

诊断依据: ① 符合糖尿病诊断; ② 下肢动脉狭窄或闭塞的临床表现; ③ 如果患者静息 ABI≤0.90, 无论患者有无下肢不适的症状, 应该诊断 LEAD; ④ 运动时出现下肢不适且静息 ABI≥0.90 的患者, 如踏车平板试验后 ABI 下降 15%~20% 或影像学提示血管存在狭窄, 应该诊断 LEAD; ⑤ 患者超声多普勒、CTA、MRA 和 DSA 检查下肢动脉有狭窄或闭塞病变; ⑥ 如果患者静息 ABI<0.40 或踝动脉压<50 mmHg 或趾动脉压<30 mmHg, 应该诊断严重肢体缺血。

LEAD 一旦诊断, 临床上应该进行 Fontaine's 分期^[154], 见表 2。

(四) 糖尿病合并 LEAD 的治疗

糖尿病合并 LEAD 的治疗目的包括: 预防全身动脉粥样硬化疾病的进展、预防心血管事件发生、预防

表 2 下肢动脉粥样硬化性病变的 Fontaine's 分期

分期	临床评估
I	无症状
IIa	轻度间歇性跛行
IIb	中到重度间歇性跛行
III	缺血性静息痛
IV	缺血性溃疡或坏疽

缺血导致的溃疡和肢端坏疽、预防截肢或降低截肢平面、改善间歇性跛行患者的下肢功能状态^[53]。因此,糖尿病性 LEAD 的规范化管理包括 3 个部分^[53]: 即一级预防——防止或延缓 LEAD 的发生;二级预防——缓解症状,延缓 LEAD 的进展;三级预防——血运重建,减少截肢和心血管事件发生。糖尿病合并 LEAD 三级预防的基础包括纠正不良生活方式,如戒烟、控制体重和严格控制血糖、血压、血脂。治疗应根据危险因素、血管病变的严重程度评估后进行综合干预,仍不能改善症状和溃疡愈合时给予血管重建。

1. 加强糖尿病患者教育

加强患者教育可以预防 LEAD 发生;对于 LEAD 患者,可以改善患者的下肢运动功能,改善患者的身体状况^[155];此外,心理干预可以改善 LEAD 患者的步行行为,增加无痛性行走距离,提高患者的生活质量^[156]。

2. 改善生活方式

生活方式的改善在预防和延缓糖尿病并发症方面有着重要的作用。

吸烟是 LEAD 的重要危险因素,持续吸烟与肢体相关事件及心血管不良事件有密切联系,发展为严重肢体缺血以及截肢的风险增加^[143]。此外,持续吸烟的患者下肢动脉旁路术失败的风险增加至少 3 倍^[157]。与那些持续吸烟者相比,LEAD 患者戒烟后提高了总存活率^[158]。因此建议所有吸烟的 LEAD 患者应得到积极的戒烟辅导,并提供规范的戒烟计划。如难以戒烟的患者在无禁忌证的情况下可采用尼古丁替代品进行药物戒烟干预,以达到完全戒烟的目标^[159]。

步行锻炼是 LEAD 有效的治疗方法之一,可以增加步行距离,改善生活质量。因此,对于足部皮肤完整的缺血型或神经缺血型患者,运动锻炼能改善间歇性跛行患者的步行距离及行走时间^[160]。有计划的辅导性锻炼是治疗间歇性跛行的基础,最有效的运动为平板运动或走步,强度达到引发间歇性跛行后休息,每次 30~45 min,每周至少 3 次,连续

3 个月。有研究显示不同的运动方式对 LEAD 有不同的改善,以下肢规律运动为最佳,6 个月的运动结果显示可显著改善跛行的距离^[161]。与安慰剂或常规护理相比较,监督下的运动康复锻炼可显著提高 LEAD 患者的最大步行距离、无痛行走距离、6 min 步行距离均明显增加。提示强化步行运动可以提高足部皮肤完整的缺血型或神经缺血型患者的运动耐受性,改善运动功能,且不增加不良事件的发生,是一种安全有效的治疗方式^[162]。

3. 药物治疗

(1)控制血糖:参照《中国 2 型糖尿病防治指南》(2017 版)^[22]建议实施。

(2)降压治疗:参照《中国 2 型糖尿病防治指南》(2017 版)^[22]建议实施。

(3)调脂治疗:参照《中国 2 型糖尿病防治指南》(2017 版)^[22]建议实施。

(4)抗血小板及抗凝治疗:抗血小板治疗能降低 LEAD 患者的死亡率和心血管事件,尤其是在有症状的 LEAD 患者使用抗血小板治疗临床获益显著。Meta 分析发现,与安慰剂比较,抗血小板治疗使心肌梗死、卒中或心血管死亡风险减少 23%^[163]。长期抗血小板治疗可提高周围动脉旁路术或血管重建术患者的通畅率,因此成为动脉血管重建手术后患者的标准用药。二磷酸腺苷受体拮抗剂氯吡格雷可作为阿司匹林的一种替代药物,在 LEAD 患者血运重建后给予氯吡格雷联合小剂量阿司匹林较单用阿司匹林者下肢相关事件(如重复血运重建)明显减少^[164]。新型抗血小板制剂替格瑞洛(ticagrelor)是一种口服非前体 P2Y₁₂ 抑制剂,在降低主要不良心血管事件方面并不优于氯吡格雷,而在大出血风险方面两者相似^[165]。因此,建议所有 LEAD 患者,都应该接受阿司匹林或氯吡格雷抗血小板治疗,推荐剂量为每日阿司匹林 75~325 mg 或氯吡格雷 75 mg 口服^[166]。目前推荐氯吡格雷为对阿司匹林不耐受或对阿司匹林过敏的患者的另一种治疗选择。但 2017 年欧洲心脏病学会/欧洲血管外科学会指南推荐,对于无症状性 LEAD 患者不需抗血小板治疗,有症状的 LEAD、已接受血运重建患者给予长期单一抗血小板治疗,氯吡格雷优于阿司匹林^[167]。

目前对于 LEAD 患者进行三联抗血小板治疗的循证证据仍不充分。三联抗血小板治疗的主要适应证包括:对于股腘动脉支架置入的患者应给予阿司匹林和氯吡格雷联合治疗,至少 1 个月;膝下血管病变行人造血管旁路术的患者^[168]。

抗凝药物治疗:目前常用的抗凝药物包括肝素、低分子肝素及口服抗凝血药物如华法林、利伐沙班等,没有明确的证据支持在糖尿病性 LEAD 患者间歇性跛行阶段应用抗凝治疗。由于 LEAD 患者常合并冠心病,是心房颤动的高危患者,如房颤抗栓评分(CHA₂DS₂-VASc)积分大于 2 和 LEAD 合并房颤的患者,建议长期使用口服抗凝治疗^[168-169];抗凝药物治疗主要用于血运重建如腔内治疗或旁路术,如果出血风险较低而存在支架或移植物闭塞风险者,应给予口服抗凝血药物如华法林、利伐沙班联合阿司匹林或氯吡格雷,至少 1 个月。小剂量利伐沙班(2.5 mg/次,每日 2 次)联合阿司匹林(100 mg/d)治疗明显减少心血管事件和肢体相关事件,尽管出血风险增加,但致死或重要器官的出血事件并没有较单用阿司匹林治疗增加,提示小剂量利伐沙班联合阿司匹林是治疗 LEAD 的新策略,具有重要临床意义^[170]。

(5)扩血管药物:目前临床常用的血管扩张药包括西洛他唑、脂微球前列地尔注射液、贝前列素钠、盐酸沙格雷酯、奈呋胺、丁咯地尔和己酮可可碱等。

西洛他唑通过抑制细胞的磷酸二酯酶(特别是对磷酸二酯酶 III 的抑制)活性实现其扩血管作用,可显著改善间歇性跛行患者的临床症状,增加间歇性跛行距离,但并不明显减少心血管死亡^[171];可降低外周血管介入术后目标病变血管再狭窄和血管重建风险,因此可作为外周血管介入治疗后的辅助治疗^[172]。推荐用法:在无心功能不全的情况下,西洛他唑 50~100 mg/次,2 次/d。

己酮可可碱为二甲基黄嘌呤类衍生物,具有扩张外周血管的作用,可降低血液黏度,从而改善血液的流动性,增加血流量,改善外周组织的血流量。研究显示己酮可可碱具有良好的耐受性,但在 LEAD 跛行患者最大运动距离方面与安慰剂无明显差异,疗效不及西洛他唑,因此其疗效尚不确定^[173-174]。推荐用法:己酮可可碱 400 mg/次,每日 3 次。

前列腺素类药物中以脂微球前列地尔注射液的疗效和耐受性最好。Meta 分析表明,与安慰剂相比,前列腺素 E₁ 能够显著增加步行距离^[175],是目前治疗 LEAD 最主要的药物;但对于严重肢体缺血患者,前列腺素对缓解疼痛和溃疡愈合的益处很小,对大截肢的发生率及心血管死亡率没有影响^[176]。口服贝前列素钠治疗能改善糖尿病性周围血管病变患者下肢的主观症状,如烧灼样感觉、冷感觉、水肿、劳力性疼痛、针刺样疼痛及感觉异

常^[177]。推荐用法:开始给予脂微球前列地尔注射液,剂量根据患者病变严重程度推荐为 10 μg/次,1~3 次/d,静脉推注,疗程 14~21 d;然后序贯给予贝前列素钠口服,20~40 μg/次,2~3 次/d。

盐酸沙格雷酯是对血小板以及血管平滑肌的 5-羟色胺 2(5-HT₂)受体具有特异性拮抗作用,从而抑制 5-HT₂ 导致的血小板凝聚,抑制血管收缩和平滑肌细胞增殖,改善微循环障碍。盐酸沙格雷酯治疗下肢血管病变,能减少患者溃疡面积,增加 ABI、足背动脉血流量及无痛行走距离^[178]。推荐用法:盐酸沙格雷酯 100 mg/次,2~3 次/d。

4. 严重肢体缺血的治疗

严重肢体缺血的患者往往表现为静息痛、坏疽、溃疡不愈合,且具有极高的截肢和心血管死亡风险,血管病变主要是股腘动脉闭塞。根据缺血持续时间分为急性(<2 周)和慢性(>2 周),以慢性更为常见。

临床治疗目标包括:降低心血管事件发生及死亡率,缓解肢体疼痛、促进溃疡愈合、保肢及改善生活质量。

治疗措施包括:

(1)及时的血运重建如外科旁路术和腔内手术是治疗严重肢体缺血的主要治疗手段,是改善症状和保肢的有力措施之一。

(2)止痛:在疼痛科指导下予足量的止痛药以缓解疼痛,给药方案遵循一般止痛治疗的阶梯治疗原则,从对乙酰氨基酚等非甾体抗炎药开始,如无效可尝试阿片类止痛药。药物难以缓解时可采用腰交感神经阻断术^[179],但目前并没有设计良好的随机对照研究证明其疗效,因此在临床应用时应该慎重考虑^[180];或者应用脊髓刺激术治疗下肢缺血痛效果较好^[181]。

(3)综合性治疗:包括阿司匹林、他汀类药物、戒烟和控制血压、血糖,可减少肢体相关症状和事件发生^[182]。

(4)高压氧治疗:通过高压氧增加组织供氧,减轻疼痛,增加溃疡愈合率^[183],但最近的随机对照研究^[184]显示高压氧治疗并不能促进糖尿病下肢难愈性溃疡的愈合及降低截肢风险,因此高压氧治疗在临床上选择应该慎重。

(5)干细胞治疗:国内外已有一些研究报道了对缺少动脉流出道、无法进行动脉旁路移植或介入治疗的患者以及本身不能够耐受手术创伤的下肢缺血的患者进行自体干细胞移植,并取得了初步的疗效^[185-186]。随着对干细胞移植基础研究的不断深

人以及临床试验的不断摸索,干细胞移植治疗下肢动脉缺血性病变及糖尿病足的治疗方法会更加规范化,可作为“无治疗选择”LEAD患者的一种有希望的治疗手段^[187]。

(6)截肢:对于不能耐受血运重建、有血运重建禁忌证和治疗无效的患者,经药物治疗后仍疼痛明显、肢体难以愈合且坏死面积较大者、感染中毒症状严重危及生命者,可采取截肢治疗以挽救生命^[53]。

总之,内科治疗方法仅仅是针对轻至中度的下肢动脉缺血性病变的患者,用于延缓其病变的发展,改善临床症状和生活质量,是糖尿病足治疗的基础。对于缺血严重而内科常规治疗无效者,需行经皮血管介入或外科旁路手术进行血管重建治疗。

5. 血管重建手术

(1)基本方法与适应证:对合并 LEAD 的 DFU 患者,通常选择外科旁路手术和/或血管腔内治疗进行血运重建的手术方式。

糖尿病 LEAD 患者进行外科血运重建的适应证如下:①临床上表现为缺血性溃疡,特别是 Wagner 分级 4 级及以上的 DFU 患者^[188];②DFU 合并 LEAD 患者 Fontaine 分期在 III 期以上的严重肢体缺血患者^[189];③下肢缺血症状在 Fontaine 分期 II b 以上的重度间歇性跛行、经内科规范化治疗无效的患者;④ABI 在 0.7 以下、影像学检查证实血管病变位于髂股动脉,由于神经病变的存在而没有表现出典型间歇性跛行症状的患者。

外科血运重建手术作为缺血性糖尿病足治疗中最重要和最关键的措施,可以显著降低大截肢的发生率,提高患者的生存质量^[189]。

在进行外科血运重建手术前,评估是否缺血导致溃疡形成或不愈合的因素至关重要^[190]。当怀疑缺血时应在患者就诊的 2 周内完成血管评估,以免延误血管重建^[191]。糖尿病神经病变性足溃疡在本质上与缺血无直接相关性,没有证据表明血运重建能逆转神经病变和加速神经病变性溃疡愈合^[190]。

DFU 患者的截肢除与合并 LEAD 相关外,还与感染严重程度直接相关。EURODIAL 研究显示当 DFU 患者 LEAD 与感染同时存在时,创面不愈合的风险增加了 3 倍。因此应用合适的抗生素和彻底清创治疗以积极控制感染,在感染控制后立即进行血管重建,是管理 DFU 合并 LEAD 及感染患者的关键^[192]。

糖尿病 LEAD 患者进行外科血运重建的禁忌证包括:糖尿病足合并全身感染或深部感染未控制者^[192];严重心功能不全未纠正,患者不能平卧者;下

肢严重屈曲畸形、关节挛缩,麻醉后亦不能纠正者。

单纯膝下动脉病变而临床无症状的患者,鉴于目前膝下动脉血管腔内治疗的长期通畅率不高,应慎重施行。

(2)血运重建术式的选择:血管腔内治疗:指经皮穿刺动脉腔内血管成形术(主要指普通/药涂球囊扩张术),在球囊扩张基础上的支架成形术,以及目前常用的各种基于导管的腔内减容手术(斑块旋切、血栓清除、激光消融等),是伴严重肢体缺血的 DFU 患者的首选治疗方案^[193]。

在高手术风险的糖尿病患者,即使影像学检查显示没有良好流出道的股腘动脉 D 级病变和/或膝下长段闭塞,血管腔内治疗也有很好的可行性^[194]。对于 80 岁以上的高龄患者,血管腔内治疗后亦可取得良好的保肢效果,而开放手术组在高龄组中有较高的围手术期死亡率,应尽量避免^[195]。

对于没有合并 DFU 的 LEAD 患者,有研究显示分别采用内科治疗与血管腔内治疗,两组的 1 年截肢率相当;5 年截肢率在血管腔内治疗组更高,因此,在制定治疗方案时要考虑患者的预期寿命,严格手术适应证的选择,并且术后应该进行密切随访^[196]。有症状的患者在血管腔内治疗后的 1 年内,糖尿病增加了大截肢和全因死亡的风险;在表现为严重肢体缺血的患者中,这些风险尤其明显^[197]。而对腘和膝下动脉进行血管腔内治疗的糖尿病患者,患者的死亡率、大截肢率和主要不良事件(死亡、同侧大截肢或重复血运重建术)均增高^[198]。

与普通球囊血管腔内治疗相比,在治疗糖尿病严重肢体缺血患者的膝下动脉病变时,药物涂层球囊可显著减少 1 年再狭窄率、靶病变再干预率和目标血管闭塞率^[199]。金属裸支架置入治疗糖尿病合并膝下闭塞病变的结果也可能有益^[200]。而冷冻球囊成形术一期通畅率低、再干预率高^[201],不推荐为常规治疗方案。准分子激光辅助血管成形术能有效地提供糖尿病患者无症状生存,可减少下肢动脉支架的使用^[202]。在足背动脉和/或足底动脉采用内膜下成形技术对糖尿病严重肢体缺血患者不适应外科手术时是有效方法^[203]。

在顺行开通失败时,膝下动脉重建时采用逆穿技术,可降低复杂闭塞病变治疗失败率,6 个月临床成功率令人满意^[204]。

对糖尿病患者进行血管腔内手术,应当注意造影剂的选择。与碘佛醇相比,碘克沙醇较少导致动脉内注射时的疼痛感与灼热感,而疼痛严重程度与

图像质量、治疗效果与造影剂用量密切相关^[205]。

在血管腔内手术完成后,采用血管闭合装置是有价值且安全,不增加糖尿病患者的穿刺点并发症^[206]。

外科旁路手术:作为治疗糖尿病性下肢缺血的传统方法,目前主要有 2 种术式,一种是股动脉-膝上或膝下腘动脉旁路移植;另外一种是小腿远端小动脉旁路移植,该手术的远端吻合口建立在小腿下段或足部动脉上,手术有较大的难度。两种手术方式主要根据膝下流出道血管状况进行选择。

外科旁路手术在糖尿病患者和非糖尿病患者中有相似的疗效^[207]。糖尿病合并严重肢体缺血时应该鼓励更激进的保肢尝试,即使采用小腿远端甚至足水平的动脉旁路搭桥术,患者的生存率与保肢率并不比非糖尿病患者低,且生活质量相似^[208]。

原位大隐静脉旁路手术是目前远端血管重建技术通畅率最佳的术式,糖尿病与非糖尿病患者疗效均很好,糖尿病患者的两年通畅率可达 69%^[209]。与肝素涂层聚四氟乙烯人工血管移植植物相比,糖尿病合并严重肢体缺血行膝下自体静脉移植植物搭桥的一期通畅率具有很大优势^[210],2 年通畅率静脉搭桥高,但保肢率、生存率并无差异^[211]。

与非糖尿病患者相比,患有 LEAD 的糖尿病患者血管重建后有类似的再狭窄率、一期通畅率和二期通畅率^[212]。SPINACH 研究中,外科旁路手术与腔内治疗的 3 年观察期间两种治疗方法在截肢率上无差异;亚组分析提示部分患者适合旁路手术,另一部分患者则获益于腔内治疗^[213]。DFU 合并 LEAD 患者血管重建后的保肢率有所提高,Meta 分析显示目前尚没有足够的证据推荐采用哪一种方法进行血管重建更好^[214],可以根据患者所在治疗中心的具体情况和手术医师的擅长选择合适的血管重建方案。

慢性严重肢体缺血的糖尿病患者可在早期血管重建中获益。为达到这一目的,可能需要采用多种血管重建手术相结合,且必须进行严密的术后随访监测,而首次血管重建时手术方式的选择似乎并不影响患者的临床结局^[215]。

(3)预后与随访:血运重建对缺血性足溃疡治疗效果佳,采用血流区域(angiosome)指导下的溃疡区域直接血运重建与间接血运重建具有一定的指导意义,尽管不能显著提高愈合率,但可显著缩短愈合时间^[216]。对于合并感染的 DFU,直接血运重建疗效明显优于间接血运重建^[205]。

冠状动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)是导致糖尿病严重肢体缺血患者死亡的主要原因,在冠心病患者中,射血分数受损是主要的独立预后因素^[217]。但在症状性冠心病糖尿病患者中,快速评估和积极治疗严重肢体缺血的发展与其长期心脏死亡风险的增加没有明显的相关性^[218]。透析患者严重肢体缺血膝下腔内治疗的临床效果很差,术前可用 AFS 进行风险预测^[219]。

血运重建术后的综合管理十分关键,有助于改善患者的疼痛症状及帮助患者树立自信,提高溃疡治愈率,降低动脉血管成形术后再狭窄的发生率。研究显示,膝下动脉血管腔内治疗术后再狭窄率可高达 94.2%,平均发生再狭窄的时间在术后 3.5 个月^[212]。再狭窄与足溃疡复发、严重肢体缺血再发生及大截肢有着密切的关系。在现有的膝下动脉血管腔内治疗临床研究中,基本上将保肢率而非血管通畅率作为研究的主要终点。因此在 DFU 患者进行血管重建后,应当高度重视术后患者的随访与管理。血糖控制不佳、HbA_{1c} 增加、透析是血管腔内治疗术后再狭窄发生的独立危险因素^[220]。因此,术后应该控制血糖、血压及血脂,合理使用抗血小板药物和他汀类药物,可能对再狭窄和通畅率产生有益的影响^[218];在标准治疗的基础上,加用舒洛地特(sulodexide),250 LSU/次,一日 2 次,可以通过改善微循环功能,改善糖尿病患者血管腔内治疗术后效果^[220]。此外,DFU 患者在血管重建术后尽早恢复患者的运动(包括主动运动与被动运动),应加强足溃疡局部处理以加速其愈合;对于足溃疡愈合的患者,应加强宣教,注意足部护理,预防足溃疡的复发^[221]。

二、糖尿病合并慢性下肢静脉病变

慢性静脉疾病是指静脉系统出现任何形态学和功能异常的一组综合症候群,其中以慢性下肢静脉疾病最常见,而慢性静脉功能不全是慢性静脉疾病更严重的表现形式^[222]。慢性静脉功能不全根据病因可分为原发性、继发性和先天性,其中原发性居多,占 66%,继发性占 25%,先天性不足 1%,其他占 8%^[223];主要危险因素包括女性、增龄、静脉曲张家族史、便秘、肥胖、妊娠、既往小腿损伤及久站和久坐的工作环境等^[224-226]。一些小样本研究显示糖尿病是下肢慢性静脉功能不全的危险因素之一^[227-229]。新近关于慢性下肢静脉病变的流行病学研究显示,慢性下肢静脉病变的流行率为 69.94%,慢性静脉功能不全为 32.3%,其中 9.1% 的患者有活动性或者痊愈的溃疡^[226]。在我国,慢性下肢静脉病变的患病率

为 8.89%, 年新患病率为 0.5%~3.0%, 其中静脉性溃疡占 1.5%^[223]; 来自重庆一个社区人群的研究显示^[229], 早期慢性下肢静脉病变的总体流行率为 52.2%, 其中女性(55.7%)高于男性(41.9%)。由于慢性静脉功能不全对机体的影响及其严重性以及对原发和继发性静脉疾病的不同的临床表现认识不足, 临床医务工作者常常忽视慢性静脉功能不全的存在^[230]。随着生活水平提高, 人均寿命延长, 糖尿病合并慢性静脉功能不全的患者越来越多。因此, 接诊 DFU 患者时, 除进行常规糖尿病足评估外, 还应该评估患者的下肢静脉功能状况。

(一) 临床表现

1. 临床症状

慢性静脉功能不全常见的临床症状有下肢肢端疼痛(隐痛、酸痛、刺痛及烧灼样疼痛等), 下肢乏力、疲倦及沉重感, 痛性痉挛, 瘙痒, 紧绷感, 不宁腿综合征等, 严重者导致皮肤组织缺损, 皮肤溃疡形成; 部分患者主诉长时间步行后出现下肢酸胀感, 站立时加重、抬高患肢后症状减轻; 深静脉系统阻塞可导致静脉性跛行(运动时剧烈的腿部不适)^[224, 231-232]。

2. 体征

慢性静脉功能不全常见的体征有下肢水肿, 静脉充盈或曲张, 皮肤改变或皮肤溃疡形成。水肿开始发生于踝部区域, 逐渐由小腿向上延伸, 较少累及足部及足趾, 病程开始时呈凹陷性水肿, 随着时间的延长弹性逐渐下降, 直至最后皮肤变硬; 下肢可见毛细血管网扩张、网状静脉与静脉曲张, 沿静脉走行路径出现疼痛、扪及硬结; 皮肤改变常见于小腿下段(最常见于踝部), 由于含铁血黄素沉积导致皮肤色素沉着, 踝关节周围发红、脱屑、紫癜, 皮肤增厚和粗糙, 白色萎缩症(白色瘢痕组织), 脂性硬皮病(由于皮下脂肪纤维化导致的硬结)、湿疹样皮炎以及静脉曲张性溃疡等, 随着病情进展与时间延长, 逐渐向上至腘窝乃至股部^[224, 231-232]。体格检查采用的主要筛查方法^[231]包括咳嗽冲击试验(the cough impulse test)、叩击试验(the tap test)、布罗迪-特伦德伦伯试验(the Brodie-Trendelenburg test)、佩尔特斯试验(the Perthes test)等, 可分别评估下肢深静脉通畅情况、瓣膜功能状况和穿通支静脉功能状况。

3. 辅助检查

慢性下肢静脉病变的主要辅助检查包括:
①D-二聚体检测: 适用于筛查急性深静脉血栓形成

患者, D-二聚体正常时, 基本可排除急性深静脉血栓, 其阴性预测值可达 97%^[224]; ②无创静脉检测法^[223, 231-233]: 临床上常用的方法包括体积描记检测、手持连续波多普勒、多普勒超声、下肢动态静脉压测定以及放射性核素扫描等。其中多普勒超声是诊断慢性静脉功能不全的金标准^[223, 232-233], 可以明确诊断静脉疾病的解剖部位、有无瓣膜功能不全和阻塞, 并可对反流程度进行量化评估: 0.5~1.0 s, 可诊断有反流; >1.0 s 为轻度反流; >2.0 s 为中度反流; >3.0 s 为重度反流。多普勒超声具有安全、无创、无放射性损害、方便快捷、重复性强、准确率高等特点, 缺点是对小腿深静脉评估的可靠性较低。因此被常规用于患者的术前评估和术后理想的随访工具; ③有创静脉检测法^[223, 231, 233]: 目前临床上常用的方法包括静脉造影(包括顺行和逆行静脉造影)及 CT 静脉造影和磁共振静脉造影。静脉造影是检查静脉系统病变最可靠的方法, 对于深静脉瓣膜功能不全和先天性下肢静脉发育畸形仍有不可替代的优势, 能够直观地反映出下肢静脉的形态和病变部位。用于彩超高度怀疑有较重反流或梗阻而诊断不明确, 或需要进行介入治疗的, 可根据具体情况选择顺行造影或逆行造影。CT 静脉造影和磁共振静脉造影可用于静脉疾病的诊断, 如髂静脉压迫综合征、深静脉血栓形成和下肢深静脉血栓后遗症、先天性静脉疾病的诊断, 具有简便易行, 空间分辨率高、假阳性率低等优点。

(二) 慢性下肢静脉病变的筛查

临床上对于出现下肢水肿和不适的糖尿病患者, 应该常规进行慢性下肢静脉病变的筛查。伴有慢性下肢静脉病变发病危险因素(如女性、增龄、静脉曲张家族史、便秘、肥胖、妊娠、既往小腿损伤及久站和久坐的工作环境等)的糖尿病患者应该每年至少筛查一次。

对于有足溃疡、坏疽的糖尿病患者, 不论其年龄, 应该进行全面的静脉病变检查及评估。具体筛查路径见图 4^[231-232]。

(三) 慢性下肢静脉病变的诊断

完整的病史和全面的体格检查对建立慢性下肢静脉病变的诊断十分重要, 无创的非侵入性检查尤其是多普勒超声是诊断慢性下肢静脉病变的金标准; 有创的侵入性检查也可以用来建立诊断, 但通常用来评估慢性下肢静脉病变的严重程度或者拟手术干预慢性下肢静脉病变的术前检查^[223, 225, 233]。



图4 糖尿病患者合并下肢静脉功能不全的筛查流程

慢性下肢静脉病变一旦诊断,临床上应该进行CEAP分级,见表3^[230,234]。

CEAP分级系统不仅考虑了静脉疾病的临床(C)方面,还考虑了病因(E)、解剖(A)和病理生理学方面(P)组成部分,以便更全面地评估静脉疾病的严重性,允许对慢性下肢静脉病变的症状和体征进行标准化处理,并使不同的研究和报告能够相互关联。

此外,还应对患者进行慢性下肢静脉病变临床表现严重程度评分(VCSS)^[235]和静脉功能障碍评分(VDS)^[236],见表4与表5。VCSS和VDS评分是对CEAP分级的有益补充而非取代,可提供对慢性下肢静脉病变严重程度及对患者日常活动影响的更精确的测量方法。其中,VDS相对较简单。

(四)慢性下肢静脉病变的治疗

1. 慢性下肢静脉病变的治疗目的及原则^[223,225,237]

慢性下肢静脉病变的治疗目的是预防并发症的发生和延缓疾病的进展,包括预防深静脉血栓形成、早期肺动脉栓塞和晚期的深静脉血栓后遗症;预防下肢静脉淤血性溃疡的发生以及预防截肢;改善慢性下肢静脉病变患者的症状、促进淤血性溃疡的愈合。

慢性下肢静脉病变的治疗原则应基于患者的CEAP分级:针对有症状但无明显静脉体征的患者(C0~C1级),可采取生活方式改变,结合加压和药物治疗,早期处理,及时消除症状;针对已出现明显症状和体征的患者(C2~C6级),应根据病因、解剖定位、病理生理分级,通过手术联合加压或药物治

疗等综合手段,将患者的CEAP分级降低,长期采用加压和药物治疗,巩固术后疗效,延缓疾病进程。

2. 糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者的教育

虽然目前没有证据证明教育干预可以预防糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者发生淤血性溃疡,但是有研究显示腿部抬高可以改善皮肤微循环,减少腿部容积和静脉压力^[238],有助于预防淤血性溃疡的复发^[239];控制体重可以改善慢性静脉功能不全的表现,包括水肿和溃疡^[240];合理的锻炼能够增加小腿肌肉泵功能和小腿肌肉力量,改善慢性静脉功能不全的症状^[241]。因此,对于糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者,仍推荐进行患者和家庭教育,嘱患者合理锻炼,休息时抬腿,控制体重,精心足部皮肤护理、合适的鞋袜穿戴可以预防足部皮肤磨损并提高患者的自信心,有助于改善慢性下肢静脉病变的症状,防止淤血性溃疡的复发^[239]。

3. 糖尿病合并慢性下肢静脉病变的治疗

包括加压疗法、药物治疗以及硬化剂疗法和外科手术等侵入性治疗。

(1)加压治疗:由于其易掌握、无创以及在管理静脉高压等方面的有效性,加压治疗目前仍被认为是慢性下肢静脉病变治疗的基石^[233]。临床上常用的加压治疗方法包括弹力袜、非弹力和弹力绷带以及间歇性气压装置。加压治疗可改善患者的临床症状^[242]及生活质量^[243],可显著提高淤血性溃疡的愈合率^[244-245]以及降低愈合溃疡的复发率^[246];但由于弹力袜穿脱困难、可能由于皮肤温暖及静脉湿疹等原因导致皮肤瘙痒难忍,导致患者依从性欠佳,

表3 慢性下肢静脉病变的CEAP分级

CEAP 分级	描述
C (临床分类, clinical classification)	
C ₀	无可见的或可扪及的静脉疾病体征
C ₁	毛细血管扩张或网状静脉
C ₂	静脉曲张
C ₃	水肿
C _{4a}	色素沉着和/或湿疹
C _{4b}	脂性硬皮病和/或白色萎缩
C ₅	痊愈性静脉溃疡
C ₆	活动性静脉溃疡
C _s	症状包括疼痛、小腿皮肤紧张、皮肤刺激、小腿沉重感、肌肉痉挛以及由静脉功能障碍引起的其他症状
C _A	无症状
E (病因分类, etiologic classification)	
E _c	先天性
E _p	原发性(病因不明)
E _s	继发性(例如血栓后)
E _n	无静脉病因
A (解剖分类, anatomic classification)	
A _s	浅静脉
A _p	穿支静脉
A _d	深静脉
A _n	静脉病变位置不确定
P (病理生理分类, pathophysiologic classification)	
P _r	反流
P _o	阻塞
P _{ro}	反流和阻塞
P _n	没有明确的静脉病理生理学特征

尤其是老年患者,从而影响治疗效果^[247-248],且目前难以解决这种依从性差的问题^[249]。鉴于患者的病情轻重不一,因此临床上推荐给予的压力不一,具体见表6^[225]。

表5 静脉功能障碍评分(VDS)

评分	描述
0	无症状
1	有症状,但能进行日常活动,无需加压治疗
2	只有在加压治疗的情况下才能进行日常活动
3	即使在加压治疗的情况下也不能进行日常活动

注:日常活动定义为由于静脉疾病导致功能障碍发生之前的患者活动

表6 在慢性下肢静脉病变患者的加压治疗中,基于临床表现对应的压力水平^[225]

临床表现	压力(mmHg)
伴或不伴水肿的静脉曲张(C2-C3)	20-30
晚期静脉曲张样皮肤变化或溃疡(C4-C6)	30-40
复发性溃疡	40-50

注:1 mmHg=0.133 kPa; C2-C6 指慢性下肢静脉病变的 CEAP 分级中的临床分级

此外,加压治疗还可以防止深静脉血栓的形成及降低晚期深静脉血栓后遗症的患病率。一项系统评价显示^[250]:单用加压治疗即可取得较好疗效;在其他药物治疗的基础上加用加压治疗疗效更好。另一项系统评价显示^[251]:治疗组用弹力袜能降低晚期深静脉血栓后遗症的患病率,但对严重晚期深静脉血栓后遗症的患病率没有影响。加压治疗的禁忌证是下肢皮肤受损与存在严重下肢动脉疾病。

(2)药物治疗:目前常用于治疗慢性下肢静脉病变的药物根据来源可分为天然药物和合成药物

表4 静脉临床严重程度评分(VCSS)

临床表现	无(0)	轻(1)	中(2)	重(3)
疼痛或其他不适(如酸痛、沉重感、疲劳、烧灼感);假定静脉所致	无	偶尔(不限制日常活动)	每日(即干扰但不妨碍日常活动)	每日(如大多数日常活动受限)
静脉曲张	无	很少,单一的分支静脉或者静脉曲张,包括踝曲张	限制于小腿或大腿	包括小腿和大腿
静脉性水肿	无	仅限于足和足踝	足踝以上膝以下	延伸至膝及以上
皮肤色素沉着	无或点状	踝周	弥漫,小腿的三分之一以下	更广泛,超过小腿的三分之一
炎症	无	轻微的蜂窝组织炎,限于踝周的溃疡边缘	扩散至小腿的三分之一以下	更广泛,超过小腿的三分之一
硬结	无	限于踝周	扩散至小腿的三分之一以下	更广泛,超过小腿的三分之一
溃疡数量	0	1	2	≥3
溃疡持续时间	无	<3个月	≥3个月但<1年	>1年的未愈合溃疡
溃疡大小	无	直径<2 cm	≥2 cm<直径<6 cm	直径>6 cm
加压治疗	无	间歇性	大多数时候	都需要

两大类,天然药物如七叶树籽萃取物(七叶皂甙类)、黄酮类(芦丁、地奥司明、橙皮甙及微粒纯化黄酮类)等,合成药物包括萘酚酮(naftazone)和羟苯磺酸钙(calcium dobesilate)等。根据作用机制又分为静脉活性药物与非静脉活性药物,静脉活性药物的主要作用机制是降低毛细血管通透性、减少炎症介质的释放或改善静脉张力,包括黄酮类、七叶皂苷类和香豆素类,主要用于解除患者的下肢沉重、酸胀不适、疼痛和水肿等临床表现^[223],从而减轻患者临床症状,显著改善患者的生活质量^[252-253];非静脉活性药物,如己酮可可碱通过减少白细胞激活、乙酰水杨酸通过抑制血小板功能等机制,从而具有抗炎作用^[233]。

黄酮类:主要包括芦丁、地奥司明、橙皮甙及微粒纯化黄酮类药物^[251]等。羟乙基芦丁^[254]能够减轻下肢水肿疼痛、沉重感和抽筋症状,且无明显不良反应。在常规治疗基础上,加用橙皮甙及微粒纯化黄酮类药物^[255-257],能够显著减轻小腿疼痛、沉重感、肿胀感、烧灼感、抽筋现象和功能障碍等症状;显著降低患者的足踝围、减轻小腿皮肤红肿、改善皮肤病变以及提高患者生活质量,且药物耐受性良好;在淤血性溃疡治疗方面,能够促进静脉溃疡的愈合并缩短溃疡愈合时间,发挥作用的最好时间是 8 周,疗效最佳的患者是溃疡直径在 5~10 cm、病程在 6~12 个月。这些研究的异质性小,证据质量高。但目前国内广泛应用的为非微粒化地奥司明,临床常规用法为 450 mg、2 次/d,最大剂量可用至 900 mg、2 次/d^[223]。

七叶皂苷类:代表药物为迈之灵等,系统评价^[258]发现短期应用七叶皂苷类治疗慢性静脉功能不全安全有效,能够减轻下肢水肿、疼痛和瘙痒,但证据质量低。七叶树籽提取物的临床用法为 300 mg(含 50 mg 的七叶皂苷)/次,2 次/d。

羟苯磺酸钙:早先的系统评价显示^[259],羟苯磺酸钙能够显著改善夜间抽筋和不适的程度;亚组分析还发现,在病情严重的慢性下肢静脉病变组,羟苯磺酸钙减轻小腿疼痛、沉重感和踝部肿胀明显优于病情较轻的慢性下肢静脉病变患者。随后几个样本量较大的随机对照研究再次证实该药的治疗效果^[260-262],但 Martínez-Zapata 等^[263]的研究显示经过羟苯磺酸钙治疗 3 个月,慢性下肢静脉病变患者在下肢水肿、症状以及生活质量方面并没有明显改善。这些研究提示羟苯磺酸钙可能对慢性下肢静脉病变具有有益的作用,但还需要进一步的研究来明

确这种治疗效果。羟苯磺酸钙的用法为 500 mg/次、2 次/d,疗程 3 个月。

己酮可可碱:可显著提高静脉溃疡的愈合率、明显缩小溃疡面积,且药物的耐受性好,费用-效益表现良好^[264-266],但不良反应发生率可高达 72%^[266],常见的不良反应是胃肠道功能紊乱。己酮可可碱的用法为 400 mg/次、3 次/d,最大剂量可提高至 800 mg/次、3 次/d。

舒洛地特:舒洛地特为葡糖醛酸基葡糖胺聚糖硫酸盐,由 20% 硫酸皮肤素和 80% 硫酸艾杜糖葡糖胺聚糖组成。能够有效地改善慢性静脉功能不全的症状与体征,耐受性较好,且该效果呈剂量依赖性^[267];除显著改善患者主观症状和客观症状外,还改善患者的生活质量(包括功能性与心理方面)^[268]。系统评价显示^[269]:与单纯局部治疗(包括伤口护理和压迫治疗)相比,局部治疗联合舒洛地特能够显著提高溃疡愈合率。在深静脉血栓形成治疗方面,舒洛地特可防止膝上深静脉血栓蔓延、降低患肢静脉压、改善临床症状和体征,疗效与肝素钙相似,且患者对舒洛地特的依从性更好^[270];安全性比传统抗栓药物(低分子肝素联合尿激酶)更好,无明显并发症发生^[271],可避免出血风险和凝血监测。此外,在中高风险患者中舒洛地特的效果优于肝素钙,提示口服舒洛地特能够有效地减少深静脉血栓复发^[272]。以上研究结果显示,舒洛地特可用于慢性下肢静脉病变的全程疾病阶段,是预防慢性下肢静脉病变进展的良好选择。舒洛地特的常规用法为 250 LSU/次,2 次/d。

他汀类药物:在标准伤口护理和加压治疗的基础上,加用辛伐他汀 40 mg/d,10 周后辛伐他汀组的愈合率(90%)明显高于对照组(34%);在溃疡直径≤5 cm 的患者中疗效更好,溃疡愈合时间明显缩短,生活质量评分明显改善^[273]。但该研究为单中心研究,且样本量较小,其研究结果值得在临床进一步验证。

前列腺素类似物:前列腺素类似物可以促进淤血性溃疡的愈合和改善慢性下肢静脉病变的症状,且无特殊的不良反应^[274-275],但这些研究证据等级较低。

抗生素与消毒剂^[276-277]:目前尚无证据支持常规使用全身抗生素促进小腿静脉溃疡的愈合。在外用抗菌药物中,与常规治疗相比,卡地姆碘(cadexomer iodine)有较好促进溃疡愈合的作用。

其他药物:在淤血性溃疡治疗中的其他药物主要是细胞因子,如重组人角质细胞生长因子-2

(repifermin)^[278],局部使用可使 75% 的创面愈合,尤其是对于创面面积 $\leq 15\text{ cm}^2$ 、创面病程 ≤ 18 个月的患者,治疗效果更为明显;治疗时间越长创面愈合率越高,且耐受性好;在溃疡创面周围注射重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 200 μg 和 400 μg 治疗 13 周后,创面愈合率分别为 57% 与 61%,且随访 6 个月后未见溃疡复发^[279];系统评价显示局部应用重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子有益于慢性小腿溃疡的愈合^[280]。这些细胞因子在淤血性溃疡治疗中的初步研究结果为慢性下肢静脉病变治疗提供了新的思路。

(3) 新型外用敷料与治疗手段:对于下肢静脉淤血性溃疡,目前临床所用的新型外用敷料与治疗手段包括自体富血小板凝胶、组织工程皮肤、溃疡局部的药物和敷料、调节蛋白酶的基质以及脂胶体-纳米低聚糖因子等。网状 Meta 分析^[281]显示,与普通敷料相比,有一些证据表明含银敷料可能增加小腿静脉溃疡的愈合,但证据级别较低。目前比较有希望的外用新型敷料为脂胶体-纳米低聚糖因子^[282-283];而应用组织工程皮肤(dermagraft)治疗淤血性溃疡的研究仅有 2 项,且结论相悖,Omar 等^[284]研究显示组织工程皮肤有助于改善静脉溃疡的愈合;而 Harding 等^[285]较大样本量的研究结果并未显示组织工程皮肤有助于改善静脉溃疡的愈合,且不良反应更多,包括伤口感染、蜂窝织炎和皮肤溃疡等。

(4) 硬化剂注射治疗:硬化剂治疗^[223, 225, 233, 237]是指将液体或泡沫硬化剂注射进入曲张的静脉,使曲张静脉发生无菌性炎症,继而萎缩塌陷,从而消除静脉血流倒流的治疗方法。硬化疗法可作为主要治疗手段,或与外科手术联合使用,以矫正慢性静脉功能不全。目前临床上使用的硬化剂包括^[225, 237]:氯化钠高渗溶液(23.4%)、sclerodex(含高渗盐水与葡萄糖)及酒精制剂、chromex(72% 铬酸盐甘油)、nonchromated glycerin(非铬酸盐甘油);泡沫硬化剂包括鱼脂酸钠注射剂(scleromate)与十二烷基硫酸钠注射剂(sotradecol)。其适应证包括蜘蛛静脉($<1\text{ mm}$)、静脉窦、直径 1~4 mm 的曲张静脉、出血性静脉曲张以及小范围海绵状血管瘤(血管畸形)。

静脉内泡沫硬化剂注射是治疗慢性下肢静脉病变的一种有效的手段^[286]。泡沫硬化剂治疗的主要适应证有^[223]:直径 $<0.6\text{ cm}$ 的属支曲张静脉、小腿曲张静脉、大隐静脉高位结扎抽剥术或腔内激光

治疗术后局部复发的网状和蜘蛛状静脉曲张、静脉淤血性溃疡周围的静脉曲张、出于患者美容需求而不愿意手术的下肢浅静脉曲张等。大腿部粗大主干曲张静脉并有交通支反流、曲张静脉直径 $>0.8\text{ cm}$ 者,可先行腔内激光治疗后再硬化治疗。泡沫硬化剂治疗后 1 年,约 16.3% 的患者可能出现曲张静脉的再通与反流^[287],5 年随访发现总成功率为 34%,总静脉回流复发率为 29%^[288];在治疗 5 年后,预计有 37.7% 的患者可能需要再次治疗^[289]。虽然效果劣于静脉内激光消融、静脉内射频消融以及高位结扎或剥脱手术,但静脉内泡沫硬化剂注射仍是一种最经济的治疗方法^[290]。鉴于静脉内泡沫硬化剂治疗操作简便、疗效较好、痛苦小、多不用住院、治疗费用低等优势而被临床广泛应用。

静脉内泡沫硬化剂治疗的并发症^[291]包括:过敏性/过敏反应(非常罕见)、深静脉血栓(1%~3%)、卒中(0.01%)、浅静脉血栓性静脉炎(4.4%)、组织坏死(发生率报道不一)、水肿(0.5%)和神经损伤(0.2%);美容并发症包括毛细血管扩张(15%~24%)和色素沉着(10%~30%)。皮肤色素沉着常不需要特殊处理,70% 的色素沉着在半年消失,一年后 99% 的色素沉着自然消失^[292]。

(5) 外科手术治疗:手术治疗包括微创治疗及传统手术治疗^[223, 225, 233, 237]。传统手术治疗包括大隐静脉高位结扎及剥脱术,微创治疗包括静脉腔内激光治疗、静脉腔内电凝治疗、静脉腔内射频治疗等,手术治疗的效果优于静脉内泡沫硬化剂治疗^[287-290];手术治疗的适应证包括具有中重度慢性下肢静脉功能不全的临床表现,且深静脉通畅者。手术治疗并发症的发生率约 3%~10%,伤口的感染率在 1.5%~16%^[237]。对于深静脉不通畅、尤其是髂静脉闭塞的下肢静脉淤血性溃疡患者,采用下肢静脉腔内球囊扩张和支架置入术,亦可取得良好疗效。

糖尿病合并慢性下肢静脉病变的治疗要求临床上进行多学科协作,即首先由糖尿病专科医师评估患者全身状况,尽可能地降低心血管并发症的发生;同时评估其慢性下肢静脉病变的严重程度,并积极进行保守治疗(加压治疗及药物治疗等);保守治疗无效时,应积极创造外科手术治疗条件,与血管外科和介入治疗医师一起讨论手术方式,做出术中和术后发生心血管事件和糖尿病相关并发症的抢救预案,并在手术成功后给予随访及治疗方案调整。只有这样,才能最大限度地改善糖尿病合并慢性下肢静脉病变患者的症状,促进淤血性溃疡的愈合,降低

其复发。慢性下肢静脉病变治疗的流程见图 5。

DFU

一、糖尿病足患者及足部评估

临床上,治疗 DFU 的目的是减少心脑血管事件发生,降低死亡率;促进溃疡愈合,降低截肢率,保护肢体功能,提高患者生活质量。因此,为了达到该目的,对于每例足溃疡患者,必须对患者进行全身状况与足部状况的评估。科学的评

估对制定正确的治疗方案及预后判断有重要意义。

(一)全身状况评估

糖尿病肾脏疾病、周围神经病变、自主神经病变以及 LEAD 等是糖尿病足发生的危险因素^[148],患者高龄、长病程、血糖控制差、感染程度、全身营养状况、DPN、下肢动脉缺血等是导致溃疡不愈以及截肢的重要原因^[15,293];吸烟、血糖控制不良、伴有踝关节反射缺失的周围神经病变及 LEAD 等是足溃疡复发的重要独立危险因素^[294],透析治疗和血糖控制不良是血管内治疗后严重肢体缺血复发的独立预测因素,而严重急性肢体缺血症的临床复发与足溃疡复发、大截肢和死亡的发生率增加密切相关^[221]。因此,对于高危足患者,科学评估其全身状况,教育患者戒烟,给予营养支持,合理控制血糖、血压以及严格的调脂治疗,可以降低心血管事件的发生及防止足溃疡发生;对于足溃疡患者,由于合并多种慢性并发症,影响愈合因素复杂,临床医师除了对 DFU 创面进行准确的分期分级评估之外,还应全面评估患者全身炎症反应、循环代谢状态、血管状态、心理、认知状态、社会状态以及足机械力学^[295],制定综合有效的治疗方案,以促进足溃疡早期愈合。

(二)足部评估

对于足溃疡患者,足部评估包括足部血供状况、溃疡大小、深度,溃疡有无合并感染以及感染的严重程度等。合并严重缺血的足溃疡,应该积极改

要点提示

- DFU 评估是清创和修复治疗的前提,对制定正确的治疗方案及预后判断有重要意义(推荐,A级)
- 彻底有效的清创与伤口愈合直接相关,针对不同类型的伤口,应准确把握清创时机(推荐,A级)
- 物理清创是伤口治疗的基础,当物理清创不适合时可选择自溶性清创、酶学清创、传统敷料清创和蛆虫清创等其他种类的清创术(推荐,B级)
- DFU 的减压治疗应当坚持个体化、持续性原则,结合患者足部是否感染、下肢是否缺血、患者本身意愿及溃疡的类型,制定其可接受的减压方案(推荐,B级)
- 负压伤口疗法是一种有效、安全、可行的促进伤口愈合的疗法(推荐,A级)
- 自体富血小板凝胶治疗是创面修复中安全、有效的治疗方法(可推荐,A级)
- 不同阶段的溃疡选择合适的敷料有助于促进肉芽组织生长与加速溃疡愈合(推荐,B级)



图5 糖尿病合并慢性下肢静脉病变的治疗流程图

善血供,为溃疡清创创造条件;如果供血良好而感染严重,在彻底有效清创的前提下积极控制感染;对于神经性足溃疡且感染较轻的患者,可给予减压鞋垫和/或减压鞋穿戴,以促进溃疡的早日愈合^[64]。但是目前由于减压鞋垫与鞋本身的原因,患者的依从性较低,从而影响其真正的效果^[296-297]。

1. DFU 创面评估

对足溃疡的评估需准确反映溃疡的部位、大小、深度、颜色、组织坏死情况、创面分泌物、溃疡周围炎症反应的范围、骨暴露或骨探查情况,特别要重视深部潜行的窦道或组织间隙的探查,必要时采用 B 超或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)^[298]检查,有助于提高评估准确度。

2. DFU 分类评估

临床上可依据足溃疡的病因和足坏疽的性质分类。

依据足溃疡的病因分类:

(1)神经性溃疡:足溃疡多位于足部压力增高处,如足底或足侧缘或胼胝深部或与骨畸形突出部位^[299],常存在角化过度的组织,伤口表浅,边缘不规则,呈潜行性,伴感觉缺失,皮肤温暖,局部血液循环尚好,足背和/或胫后动脉搏动可触及,部分病情严重者可发展为 Charcot 神经性骨关节病。

(2)缺血性溃疡:溃疡多见于足缘、趾端、踝部和易反复受力摩擦的部位,伤口大小呈穿孔状,较深,边缘平坦、清晰,伤口床呈灰白色、黄色或黑棕色,肉芽组织很少,周围皮肤发白发亮,严重时色泽暗且伴静息痛,温度偏低,创面较干燥,渗血少,可见周围毛发缺失,足背和/或胫后动脉搏动极弱或不可触及。

(3)神经-缺血性溃疡:最常见,以足部远端发生较多。同时有神经性溃疡和缺血性溃疡的特点,常伴有深度组织坏死,有麻木感但痛觉不明显^[300],同时可能出现下肢皮肤干燥、发凉等,足背动脉搏动减弱。

依据足坏疽的性质分类:

(1)湿性坏疽:多因肢端循环障碍导致肢端缺血坏疽,伴组织感染,在坏疽部位或周围形成感染创面,局部常有红、肿、热、痛、功能障碍等,严重者伴有毒血症或脓毒血症等临床表现。

(2)干性坏疽:多发生在肢端血管严重狭窄或闭塞,也可由于近段血管的斑块脱落导致下游小血管堵塞,局部血供障碍,坏疽部位无合并感染而发生干性坏疽。

(3)混合性坏疽:肢端局部血供障碍引起干性坏疽,同时创面合并感染导致创面被坏死组织和渗出液覆盖。

3. DFU 分级与分期

Wagner 分级系统^[301](表 7)是目前应用最为广泛的分级方法,主要基于组织破坏程度、感染和缺血这三个因素,但该分类系统未能对创面存在的多种复杂情况作出综合性的评估,例如感染和缺血同时存在的深部创面。德克萨斯大学(TEXAS)伤口分类系统^[302](表 8)不仅对创面组织破坏程度作出分级评估,还对创面感染和/或缺血同时作出分期评估,因此该分类对一个复杂的创面作出综合性的评估更为全面。Wagner 分级系统简明实用,TEXAS 伤口分类系统全面明了,两个评估系统都可以为制定治疗策略提供指导。

表 7 糖尿病足 Wagner 分级^[301]

分级	临床表现
0	高危足,有发生足溃疡危险因素存在,但无溃疡
1	皮肤表浅溃疡,无感染
2	较深的溃疡,常合并软组织炎,无脓肿或骨的感染
3	深部溃疡,伴有脓肿或骨髓炎
4	局限性坏疽(趾、足跟、足背)
5	大部分或全足坏疽

表 8 糖尿病足的 TEXAS 分级和分期^[302]

分级	临床表现	分期	临床表现
1	足部溃疡病史	A	无感染无缺血
2	表浅溃疡	B	合并感染
3	溃疡深达肌腱	C	合并缺血
4	溃疡累及关节	D	合并感染和缺血

需要说明的是,现行分类系统都是静态的,当溃疡的组织破坏程度或感染和缺血发生改变时,分级和分期需要修正。

二、DFU 伤口清创

清创是指利用外力去除溃疡创面(或邻近病灶)的坏死和感染失活组织,以及去除嵌入伤口的外来物质,从而使得溃疡创面清洁并出现有活力的组织^[303]。合理的清创频率是伤口愈合的独立影响因素^[304],可以去除坏死组织、更好地观察创面情况,有助于脓性分泌液排出、暴露细菌可能定植的位置从而控制感染或降低感染风险,使慢性伤口转化为急性或亚急性伤口从而加速愈合^[305]。

任何存在感染、坏死组织的创面都需要有效清创^[306],但要严格把握清创时机,因过早或过迟清创

都不利于伤口恢复:如对于干性坏疽可待坏疽范围局限,与周围正常组织分界清楚时再行处理^[307];对于湿性坏疽应及时切开引流以达到创面减压的目的;当合并下肢血管病变时应避免清创时造成更大范围的组织坏死,可在充分改善下肢血运后再行清创;对于存在脓肿、气性坏疽或坏死性筋膜炎的足部感染,应紧急予以相应的外科处理^[308]。

(一) 伤口清创术分类

1. 物理清创

物理清创是DFU治疗的基础,是使用锐器、组织镊等器械尽可能地将坏死的浅表、深部以及骨组织彻底清除的方法,清除范围包含创面周围所有坏死组织及痂皮等。对于感染严重造成骨质破坏、经评估可以通过药物规范治疗从而保肢的骨髓炎者,可逐步清除坏死的碎骨片,当合并深部组织感染时,例如骨髓炎、深部脓肿、坏死性筋膜炎等,应立即行切开引流^[307]。有效彻底的物理清创在去除坏死组织同时也可控制感染的进一步发展^[309]。在进行以上措施处理时,要遵循以下处理原则^[308]:最低点扩创、张力最高点及波动明显处切开;尽可能选择纵行切口,设计切口时充分照顾到足背、足底的动脉弓;足底切口避开承重、摩擦部位;尽量保留第1和5跖骨头,以保留足负重功能;根据功能和外形需要尽可能保留活性组织;使创面保持湿润的环境。

(1) 锐器清创:锐器清创是指由拥有清创临床经验、熟悉组织解剖结构的临床医师使用锐器如剪刀、刀片等手术器械对创面的边缘、基底部等进行清理,用于清除创面的腐烂坏死组织、碎骨片、筋膜、痂皮等,直至基底可见出血的组织。当需要在很短时间内清除大量的坏死组织,如处理引起全身性败血症或坏死性筋膜炎的感染性创面时,外科清创是最有效的手段,有效的、规律的外科清创较不规律的清创恢复更快^[304,310-311]。

(2) 超声清创:超声清创是利用超声波去除伤口细菌及微小异物的方法,相对于锐器清创,超声刀清创对于伤口的处理更为彻底,可降低患者疼痛感,被认为可以替代传统物理清创用以处理复杂的伤口。具体操作上,可使用低频超声每周三次进行清创,持续12周^[312]。对于Wagner 3级及以上的患者,在标准治疗基础上加用超声清创可以加速伤口愈合,并使伤口细菌负荷量明显减少^[313-314]。

(3) 水刀清创:水刀清创主要通过应用高能的水柱精准去除创面边缘的失活组织,在充分清创的同时,可保留有活力的组织以促进愈合。水刀清创

所需时间平均为9.5 min^[315],能达到清创彻底、杀菌和减轻细菌负荷、改善创面微循环的作用,有助于创面床准备。

无论使用的器械如何,物理清创都是进行伤口处理的关键步骤。清创时,应先用生理盐水清洗创面,清除组织碎片后再进行创面的敷料包裹,若坏死组织不断形成,需多次重复进行清创术^[303]。

2. 自溶性清创

自溶性清创是指利用自身溶酶或具有蛋白水解作用的外源性酶类将失活的组织液化、软化、去除,同时又不损伤临近的正常组织,从而达到清创的目的^[306]。常见自溶性清创方法包括:水凝胶、清创胶、藻酸盐等清创。自溶性清创因具有易于操作、组织损伤小、疼痛轻微、不良反应少及减少瘢痕形成等优点,主要适用于基础疾病复杂、高龄、Wagner 1、2级创面,尤其是足部仍有感觉的患者,不推荐用于缺血、干性坏死的组织创面^[316]。需要注意的是,自溶性清创时不可完全密闭伤口,避免清创不彻底带来的感染扩散。因此自溶性清创适用于有一定湿润度的非严重感染的伤口环境,且不能替代物理清创^[314]。在使用自溶性清创处理DFU创面时,如发现有脓性渗出物、异常气味及红肿、疼痛加剧时必须予以停用,否则可能会引起创面感染加重甚至导致败血症、截肢的发生^[316]。

3. 酶学清创

酶学清创,是指通过使用某些具有蛋白水解作用的外源性酶类分解、溶解和清除创面坏死或失活的组织,同时又不损伤周围正常的组织而达到清创目的。可用于有大量坏死组织的伤口,目前临床上常用的蛋白水解酶主要包括菠萝蛋白酶、木瓜蛋白酶、胶原蛋白酶、胰蛋白酶、枯草杆菌蛋白酶、人纤维蛋白溶解酶及糜蛋白酶等。酶学清创具有选择性高、疼痛轻微及易于操作等优点,但是其材料价格昂贵、清创周期长,可能损伤创面和创缘有活力的正常组织,而且酶的活性易受外界影响^[317];如胶原酶对温度敏感,在pH 6~8的环境中具有良好的酶学活性,但该酶对胶原蛋白具有强烈的水解作用,而对其他蛋白作用较小,含有金属离子(如银、汞)的药物可抑制胶原酶的蛋白水解活性,影响其清创效果^[318]。

4. 生物清创

生物清创,即蛆虫清创(maggot debridement therapy),是指通过将无菌蝇类幼虫放在创面上,通过清创、杀菌、改善创面微环境以及抑制和分解各

种细菌的生物膜等机制,达到清洁创面、控制感染、促进创面愈合的一种清创方法^[319]。

与常规清创方法相比,蛆虫清创能提高溃疡愈合率、降低截肢率、缩短愈合时间以及增加不需要使用抗生素的时间等,无明显不良事件发生,且比常规清创方法更经济^[320-323]。其适应证为:不能耐受外科清创的、严重浸渍、坏死和感染、病情复杂的高龄糖尿病足患者。禁忌证:对蛆过敏的患者、有开放的伤口进入腹腔等内脏器官、靠近大动脉和静脉的伤口、目前应用免疫抑制治疗及存在化脓性关节炎。蛆虫清创对铜绿假单胞菌严重感染的创面作用有限;伤口非常干燥是相对禁忌证^[320]。

尽管蛆虫治疗可能为治疗创面的一种科学有效的方法,但由于目前研究质量不高,证据级别欠佳;患者对蛆虫存在抵触情绪,不推荐为常规清创治疗方法^[321]。

(二)不同类型溃疡清创方式的选择

临床医师对 DFU 患者进行科学评估后,针对不同类型的 DFU,根据具体情况进行针对性处理,选择恰当清创术。

1. 神经性溃疡的处理

神经性溃疡的清创方式主要以物理清创为主,早期若不合并严重感染时,可采用剪刀、手术刀等器械,对过度角化的皮肤组织进行彻底的清除,留下一个相对正常组织的基底,随后进行减压治疗。若神经性溃疡进一步发展,形成窦道合并深部组织感染,需使用超声清创等物理清创方法,彻底扩创去除较明显坏死组织,并根据感染程度、渗液清创、创面边缘皮肤条件选择不同的敷料清创治疗。

2. 缺血性溃疡的处理

缺血性溃疡的处理应避免盲目扩创。轻度缺血性溃疡以物理清创为基石,可联合自溶性清创及酶学清创;中度缺血性溃疡仍以物理清创为主,自溶性及酶学清创为辅,但需注意清创过程中保护溃疡边缘,切勿将溃疡边缘一次性去除,从而导致溃疡坏死面积进一步扩大可能,影响愈合;对于重度缺血性溃疡者,应完善缺血状况评估,及时行下肢血运重建手术。在血运状况改善前,建议加强内科改善循环药物治疗,溃疡局部可使用碘伏纱布、含银藻酸盐敷料暂时处理,为进一步治疗提供机会。

3. 神经-缺血性溃疡

神经-缺血性溃疡的清创原则是充分扩创及引流,尽可能去除失活组织。若溃疡存在潜行窦道及瘘管,可使用无菌探针探查溃疡是否已经深及骨、

关节及腱鞘。如检查发现骨质外露或深达骨质,应考虑骨髓炎存在,强调在清创时对于脓性渗出物、溃疡深部组织应反复进行病原学培养。

三、DFU 创面修复

DFU 创面修复的基本条件是:创面经过清创,坏死组织被彻底清除,深部脓肿得到充分引流,骨及创面感染得到有效处理,足部血液循环得到有效改善^[324],全身营养状态逐步好转,创面进入修复期。

修复期处理原则是:为创面生长提供良好的环境和条件,促进成纤维细胞的增殖和基底肉芽组织快速增长使创面进入上皮化期,加速创面愈合。

创面修复期采用治疗方法较多,但应针对不同时期创面特点选择相应的治疗方案,以提高疗效缩短病程^[325]。

(一)敷料的选择

目前,市场上可用于创面修复的敷料品种繁多,从传统敷料纱布、棉垫、凡士林纱布到现代敷料,依据其作用特点可分为透明敷料、水胶体敷料、泡沫敷料、水凝胶敷料、藻酸盐敷料、银离子敷料、生物型创面基质敷料等^[325]。

1. 水胶体敷料

水胶体敷料是利用支持材料、含有亲水性和生物相容性的凝胶蛋白或多糖胶体粒子形成的敷料。水胶体敷料接触伤口,能有效吸收伤口渗液,在创面建立一个相对潮湿的环境^[326]。目前没有研究证据表明任何一种水胶体伤口敷料比其他类型的敷料或含有植物提取物的局部药膏更有效^[327-328]。适应证:有少量或中度渗液的慢性伤口。

2. 水凝胶敷料

水凝胶能通过组织自溶方式溶解黑痂及坏死组织,达到清创作用,并保持伤口湿润环境。目前研究显示在治疗足溃疡方面,水凝胶敷料较基本的伤口接触敷料更有效,但没有证据表明水凝胶敷料优于海藻酸盐、泡沫、水胶体和水纤维敷料以及蛆虫疗法、血小板衍生生长因子等,建议基于患者及创面进行个体化的选择^[329-330]。适应证:干性、腐烂或坏死性伤口,但感染或大量渗出的伤口除外^[329]。

3. 藻酸盐敷料

藻酸盐是一种生物高分子材料,具有良好的生物相容性和无毒性等优点,能够减轻疼痛,吸收渗液,保持湿润环境,减少伤口部位细菌感染,被广泛应用于生物医学领域^[331]。目前没有研究证据表明藻酸盐敷料比其他类型的敷料或含有植物提取物的

局部药膏更有效。适应证:感染、渗出量大的伤口。

4. 泡沫型敷料

通过选择不同的聚合材料、控制泡沫塑料的厚度可以针对性用于吸收不同伤口渗出液,可以减少伤口面积,并防止浸渍恶化^[332]。但目前没有研究证据表明藻酸盐敷料比其他类型的敷料更有效^[333]。适应证:需要中度或高度引流渗液、没有感染的溃疡。

5. 抗菌敷料

抗菌敷料主要是指含纳米银离子敷料,该敷料含有不同浓度的银原子,以不同的速率以带正电荷的银离子的形式释放到伤口床中。银离子与细菌细胞壁和酶结合,破坏细胞壁,阻止细胞复制,导致细菌死亡^[334]。含银泡沫敷料可使伤口微环境恢复正常,有效地管理伤口生物屏障,防止感染,促进伤口愈合^[335-336];在需要局部抗菌治疗的伤口上使用含银泡沫敷料不仅具有提高临床疗效,而且具有成本效益^[335],但是所有的研究样本量较小,研究质量较低,证据等级低,因此临床选择时需要慎重考虑。适应证:有少量渗出液的慢性伤口。

(二)生物组织工程皮肤替代物的选择应用

DFU 患者经过标准治疗,感染得到控制,肉芽生长良好,“创面床”准备充分,此时可考虑采用皮肤、皮瓣移植以重建皮肤缺陷。皮肤替代品包括生物工程或人工皮肤、自体移植(取自患者)、同种异体移植(取自他人)或异种移植(取自动物)。皮肤替代物通过提供细胞、可溶性介质和刺激愈合所需的细胞外基质,可作为治疗难治性创面的辅助治疗^[337];与标准治疗相比,糖尿病患者足溃疡愈合率增加,截肢率略低,但缺乏长期效益的证据,成本效益并不确定^[338-339]。此外,皮肤替代品应该用于血供良好的 DFU。目前市场上可选择的生物组织工程皮肤替代物有以下几类:

1. 自体真皮和表皮移植

自体真皮和表皮移植适用于各种原因所致较大面积的软组织缺损,包括 DFU 软组织感染坏死、外科手术清创后或截肢/趾后形成的较大创面,尤其是关节部位或附近影响关节功能的溃疡。利用自体真皮和表皮移植覆盖在有肉芽组织的缺损面或裸露血管、神经、肌腱组织上面,有利于创面表皮爬行促进创面愈合,缩短愈合时间节省治疗费用^[340-341]。

2. 同种异体脱细胞真皮基质

同种异体脱细胞真皮是同种异体皮肤经过特

殊处理去除皮肤组织内的细胞以及抗原成分而保留细胞外基质的生物材料,具有无毒性、无刺激性、无免疫原性的特点,是大片组织缺损患者修复机体形态及功能的新选择,可用于覆盖伤口创面、修复体表组织缺损。同种脱细胞真皮基质可以加速未感染、无缺血、全层 DFU 的愈合速度,缩短溃疡愈合时间,无不良或严重不良事件增加或与移植物相关的不良事件发生^[342-344]。

3. 人工真皮替代物

目前市场上销售的人工真皮替代物主要有 Apligraf、Dermagraft 和 TheraSkin 等。Apligraf 由人角质形成细胞形成的表皮层和成纤维细胞形成的真皮层构成,不包含任何抗原呈递细胞,如朗格汉斯细胞(Langerhans cell)、真皮树突细胞、内皮细胞或白细胞^[345];Dermagraft 是一种无菌、冷冻保存、人成纤维细胞来源的真皮替代物,由新生的真皮成纤维细胞在生物可吸收的聚乳酸网眼支架上培养而形成含有代谢活性的活细胞的三维人源性真皮替代物,只含有人类真皮成纤维细胞及其分泌产物,没有其他类型的细胞(如巨噬细胞、淋巴细胞、内皮细胞或角质形成细胞)^[346];TheraSkin 是一种微创、低温保存的裂厚人体皮肤移植,它含有天然的细胞外基质、原生生长因子和活细胞^[347],人工真皮替代物将生长因子和细胞因子传递到伤口环境,帮助其愈合并缩短愈合时间^[345]。研究显示,人工真皮替代物能够促进难愈性足溃疡的愈合,且安全性良好^[348-351]。网状 Meta 分析显示人工真皮替代物总的失败率较低,但由于相关的研究较少,总体样本量较小,需要更多的研究来验证在 DFU 治疗中的安全性、有效性和失败率^[352]。基于目前的证据来看,人工真皮替代物可作为难愈性 DFU 的辅助治疗手段之一。

4. 脱细胞生物羊膜

脱细胞生物羊膜是从富含细胞因子、生长因子和干细胞的人胎盘中提取的组织,含有结构胶原和细胞外基质,生物活性细胞和各种各样的生长因子和细胞因子,具有刺激再生和促进创面愈合的作用。Meta 分析表明,脱细胞生物羊膜治疗可提高溃疡愈合率和缩短创面愈合时间,但由于相关的研究较少,总体样本量较小,需要进一步的研究来验证在 DFU 治疗中的安全性、有效性和截肢率^[353-354]。

(三)自体富血小板凝胶

自体富血小板凝胶是通过采集患者外周血,用分离方法获得富含血小板的血浆,再加入钙剂及凝血酶使血浆形成凝胶样物质覆盖创面,血小板活化

后释放出多种细胞因子,包括成纤维细胞因子、血管内皮生长因子等,这些细胞因子在创面产生生物效应促进损伤组织修复再生^[355],同时,血小板本身及血小板活化释放一些抗菌活性肽也有助于抵抗微生物以防止创面感染^[356]。自体血小板凝胶能够显著提高糖尿病慢性难治性皮肤溃疡的愈合^[357],Meta 分析也显示使用自体血小板凝胶能够达到加速肉芽组织生长和上皮化作用,促进溃疡愈合^[358-360]。由于自体富血小板凝胶对于 DFU 的有益作用,应该将其推荐为难愈性足溃疡的标准治疗方案之一^[358]。

(四)创面生物制剂(细胞因子)选择

创面修复过程涉及许多细胞因子的作用,包括表皮生长因子、血管内皮生长因子、转化生长因子- β 、成纤维细胞生长因子和促红细胞生成素等,这些细胞因子对成纤维细胞的增殖、毛细血管的移行、肉芽组织生长和创面上皮化产生促进作用,最终促进糖尿病患者的伤口愈合^[360]。目前应用于临床并制成创面生物制剂的细胞因子有粒细胞-巨噬细胞生长因子、碱性成纤维细胞生长因子、内皮生长因子、血小板源生长因子及表皮生长因子等^[361-362]。

创面生物制剂使用的时机:创面感染控制、坏死组织彻底清除、创面进入修复期,才能达到最佳效果^[362]。

目前用于促进溃疡愈合的细胞因子有喷雾剂、凝胶剂和注射剂三种剂型,以凝胶剂为最多^[363-366]。研究显示:在创面局部应用表皮生长因子喷雾剂,可以促进溃疡愈合,且该效果与患者的 HbA_{1c} 水平无关^[363],Meta 分析表明局部应用表皮生长因子^[364]或血小板源衍生生长因子^[365]凝胶剂,可以促进糖尿病下肢溃疡的愈合;而溃疡病灶内注射重组人表皮生长因子^[366],可以促进肉芽组织的生长及溃疡愈合^[367]。

(五)高压氧治疗

高压氧治疗可改善组织缺氧,增强灌注,改善水肿,减轻炎症,促进成纤维细胞增殖、胶原生成和血管生成^[368],有助于慢性伤口的愈合。国际足病工作组推荐使用高压氧疗法作为糖尿病足的有效辅助治疗^[303],有助于促进足溃疡的愈合,可降低大截肢的发生风险,部分改善患者生活质量^[369-371];但对于 Wagner 分级 2 级及以下的患者,并没有足够的证据证明高压氧治疗合理^[371]。唯一的绝对禁忌证是未经治疗的张力性气胸,在治疗前必须排除这种情况。高压氧疗法的不良反应包括:中耳气压性创

伤、鼻窦/副鼻窦气压伤、牙齿挤压伤、肺气压性创伤、幽闭恐怖症、氧中毒(中枢神经系统氧中毒癫痫发作)、高氧近视、既往的白内障加快进展、低血糖、急性肺水肿[见于射血分数低(<35%)和严重的主动脉狭窄患者]等^[372-373]。因此,使用高压氧疗法用于临床治疗实践中应权衡其有效性、安全性和成本,以达到治疗效益最大化。

(六)干细胞治疗

干细胞移植被认为是对“无治疗选择”的 DFU 患者的一种有希望的治疗方法^[373],虽然近来研究显示干细胞移植治疗可促进侧支新生血管,改善 ABI 和经皮氧分压,降低静息痛症状评分,增加溃疡愈合率,降低截肢率^[375-377],但由于该方法需要得到授权和卫生管理部门批准,目前仍处于临床研究阶段,因此干细胞移植治疗尚不能作为糖尿病下肢血管病变和糖尿病足的常规治疗手段^[187]。

四、糖尿病足创面的减压治疗

DFU 通常发生于足底压力高的区域,如跖骨溃疡。一旦溃疡形成,如果缺乏有效地减压,溃疡较难愈合。减轻足底压力对预防及治疗 DFU 有一定的帮助。目前减轻足底压力的方法主要有支具、鞋袜、外科手术。减压支具主要包括:全接触性石膏支具、速成全接触石膏支具、可拆卸支具,充气的鞋子、鞋垫,糖尿病足治疗鞋(处方鞋)。减压治疗中患者本身的配合程度也极为重要,故推荐应同患者商量并制定其可接受的个体化减压方案。

(一)鞋袜减压治疗

在不伴缺血、感染可控的糖尿病神经性前足溃疡患者,当其他形式的生物力学减压方法无法使用时,应考虑充气的鞋子、鞋垫,医师可根据溃疡位置,足底压力情况对气囊充气,起到减压和防止硬质材料压迫的目的。气垫减压和纤维减压在溃疡治愈率方面没有显著性差异,但纤维减压能缩短溃疡治愈时间^[378]。

治疗鞋的减压能力低于全接触石膏支具,不能快速促进溃疡愈合。因此,治疗鞋的主要作用是预防足底溃疡发生和预防足底溃疡复发,不应作为主要的减压方法用于治疗足底溃疡^[379],因此推荐使用治疗鞋(垫)以降低溃疡的复发率^[380]。

(二)支具减压治疗

减压支具包括可拆卸的膝上减压装置、不可拆卸的膝上减压装置、矫形鞋等,需结合患者的足部感染情况、下肢缺血情况、患者本身的意愿进行选择。支具引起的不良反应可能有:关节的活动受

限、增加走路时可能引起关节、髋部的不适甚至可能增加摔倒的几率^[381-382],故建议患者进行支具治疗初期应小心适应。

1. 感染可控的糖尿病神经性(不伴缺血)前足溃疡患者,建议使用不可拆卸支具进行减压治疗,如全接触性石膏支具、速成全接触性石膏支具等。

全接触性石膏支具是用来分散足底压力最有效的方法,无感染的神经性溃疡(不伴外周动脉疾病)患者使用全接触性石膏支具后,溃疡愈合率为 90%,溃疡愈合时间显著缩短(平均为 18 d)^[381]。全接触性石膏支具适应证:无缺血病变、无严重感染、无窦道的糖尿病足和急性或亚急性神经性骨关节病且不伴溃疡。禁忌证:3~5 级糖尿病足、过于脆弱皮肤的腿或足,足背或小腿过度水肿。出现以下症状时,应拆除支具:①腿或足过度肿胀,导致支具变得太紧;②支具过于松弛;③支具表面被汗液浸透;④有难闻的气味出现;⑤体温突然上升;⑥患者自述不适或疼痛。

速成全接触性石膏支具:是在可拆卸石膏支具上绕一圈玻璃纤维石膏改造而成。使患者不能自行拆卸支具,提高患者依从性。速成全接触石膏支具促进糖尿病神经性足溃疡愈合的效果等同于全接触石膏支具,与可拆卸支具相比,具有安装方便、拆卸方便、费用便宜等优点^[383]。

使用全接触性石膏支具/速成全接触性石膏支具患者的治愈率较可拆卸支具治的患者显著提高,治疗时间缩短,但在截肢率方面无显著性差异^[382-385]。

2. 不伴缺血的足底感染患者,无法使用全接触性石膏支具和速成全接触性石膏支具,可以选择使用可拆卸支具。

可拆卸石膏支具的制作是在全接触石膏支具制作后将其切开,用尼龙拉扣连接,使患者在休息时可以将支具拆除,方便医务人员观察和处理伤口,但不能保证患者的穿戴时间。可拆卸支具的方便性及可及时调整行走不稳的情况,使患者依从性增加^[296,386],从而提高溃疡愈合率^[387]。

(三)外科减压治疗

外科减压方法包括跟腱延长、趾骨头截除、关节矫形、足趾屈肌腱切断术等,适用于那些通过保守治疗不能治愈的活动性足溃疡患者,跟腱延长术仅适用于踝关节背屈受限的患者,注意事项应包括矫治过度、肌腱破裂和肌腱供血不足^[388]。其可能的并发症和副作用包括感染、步态不稳、急性

Charcot 神经骨关节病和转移性溃疡^[389-390]。

有槌状趾、存在诱发溃疡的体征或有足趾溃疡的糖尿病患者,保守治疗失败,可推荐足趾屈肌腱切断以预防或治疗足趾溃疡^[391]。足趾屈肌腱切断术方法简单,便于实施,花费少,可用于有溃疡病史、传统方法治疗失败的患者,该手术有较高治愈率、相对较低复发率和术后并发症发生率^[392-393]。

外科减压干预的并发症为:感染、步态不稳、急性 Charcot 神经骨关节病与肿瘤转移性溃疡,相较于传统方法,外科减压干预花费更多^[381,390]。

五、DFU 负压伤口疗法

(一)负压伤口疗法的分类和原理

负压伤口疗法(negative-pressure wound therapy)就是在创面表面通过密闭敷料给予一个可控的负压环境,从而达到促进创面愈合的一种治疗方法^[394]。目前分为利用中心负压源的负压封闭引流和利用智能负压泵的真空辅助闭合两种技术^[395-396]。负压封闭引流的特点是达到创面引流和保护,主要目的是用于创面床的准备。真空辅助闭合又分间歇式和动态式(持续性)两种类型,间歇式利用负压泵产生的负压和正压(负压泵停机下的压力为 1 个大气压),动态式(持续性)利用负压泵产生的高低负压变换在伤口处产生压力的变化,主要目的是促进创面愈合。

负压伤口疗法可以引流渗液、为创面提供湿性愈合环境。密闭环境可以隔绝外界细菌,减少创面感染;减少创面边缘的横向张力,缩小创面面积;为创缘提供血运支持,增加局部血流量;提高创面周围组织氧分压,刺激血管生成,刺激成纤维细胞的碱性生长因子的释放,增加细胞外基质构建;去除创面渗液中基质金属蛋白酶、炎性因子等愈合抑制剂,减轻组织水肿,从而促进肉芽组织生长,加快创面愈合^[394-398]。近年来,大量研究证实,负压伤口疗法具有促进 DFU 创面愈合,较标准治疗更具有良好的成本效益^[397,399-402]。负压伤口疗法现已广泛地应用于包括 DFU 在内的各种创面^[394-395]。

(二)DFU 负压伤口疗法适应证和禁忌证

1. 适应证

①Wanger 2~3 级溃疡^[394-395];②Wanger 4~5 级溃疡经改善血供和手术治疗后形成的创面^[394-395];③作为其他创面修复方法(血小板凝胶治疗、生物基质材料、自体皮瓣移植、异体脱细胞真皮植皮等)治疗前的基础治疗^[403];④采用自体皮瓣移植、异体脱细胞真皮植皮后辅助治疗以提高植皮成功率^[403]。必须

强调的是,选择的创面必须至少有一个可触及的足动脉搏动和良好的毛细血管充盈时间($<2\text{ s}$),因为负压伤口疗法治疗有可能加重缺血^[403]。

2. 禁忌证

(1)绝对禁忌证^[394-395,397,398,403]:清创后仍然有创面活动性渗血或暴露的血管,负压可能导致失血过多,必须在渗血或出血停止后开始负压治疗;创面周围存在暴露的器官以及创面存在有焦痂的坏死组织;未治疗的骨髓炎和化脓性关节炎等,负压伤口疗法治疗有可能形成脓肿而加重感染;怀疑恶性创面。

(2)相对禁忌证^[394-395,398,403]:溃疡未经有效清创,坏死组织仍然较多或创面生物膜未清除,影响负压和引流效果;肢体远端血供和创面局部血流未得到改善,创面仍然处于缺血状态;深部组织感染未彻底清除及存在未处理的死骨及游离骨;合并痛风创面及合并凝血障碍性疾病。

(三)负压泵参数与治疗时间的设置

负压泵参数必须根据创面分级、创面范围、单个或多个创面以及血液供应等因素设定,真空辅助闭合负压值建议控制在 $-40\sim-150\text{ mmHg}$ 之间^[403]。真空辅助闭合间歇模式或动态模式的参数设定,推荐负压时间为 5 min 正压或低负压时间为 2 min ^[402]。负压封闭引流则推荐以负压值介于 $-450\sim-600\text{ mmHg}$ 之间,持续维持 $5\sim7\text{ d}$ ^[396],在临床实际应用时应注意避免负压值设置过大导致创面血流减少而造成组织缺血的情况发生。

(四)注意事项

1. 注意观察和记录引流量及其性质变化,保持负压创面的密封性,妥善固定引流管并保证通畅^[397]。

2. 间歇停止负压引流时间不宜过长,减少因创面分泌物引流不畅导致堵管、厌氧菌感染、局部水肿加重等不良事件发生,从而影响愈合效果,延长创面愈合时间。

3. 负压伤口疗法治疗2周后创面状况无改善,需要对全身和局部情况重新评估,如果出现创面或相关的病情恶化,应及时更换治疗方案^[404]。

4. 术后患者在抗凝治疗中需要应用负压伤口疗法时,应加强监护和观察引流情况,如果出现创面活动性出血,应停止负压治疗,重新暴露伤口并控制出血^[404]。

(未完待续)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

见本刊2019年第2期第103~104页

参 考 文 献

(文献第1~139条见本刊2019年第2期第104~108页)

- [140] Prompers LA, Schaper N, Apelqvist J, et al. Prediction of outcome in individuals with diabetic foot ulcers: focus on the differences between individuals with and without peripheral arterial disease. The EURODIAB Study [J]. *Diabetologia*, 2008,51(5):747-755. DOI: 10.1007/s00125-008-0940-0.
- [141] 冉兴无. 糖尿病周围动脉病变:一个处于灰区的危险状态[J]. *中华医学杂志*, 2012,92(4):217-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.04.001.
- [142] Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis[J]. *JAMA*, 2007,297(11):1197-1206. DOI: 10.1001/jama.297.11.1197.
- [143] Li X, Wang YZ, Yang XP, et al. Prevalence of and risk factors for abnormal ankle-brachial index in patients with type 2 diabetes[J]. *J Diabetes*, 2012, 4(2): 140-146. DOI: 10.1111/j.1753-0407.2011.00171.x.
- [144] Rhee SY, Guan H, Liu ZM, et al. Multi-country study on the prevalence and clinical features of peripheral arterial disease in Asian type 2 diabetes patients at high risk of atherosclerosis [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2007,76(1):82-92. DOI: 10.1016/j.diabres.2006.07.029.
- [145] 管彤,刘志民,李光伟,等. 50岁以上糖尿病人群周围动脉闭塞性疾病相关因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2007, 87(1): 23-27.
- [146] Criqui MH, McClelland RL, McDermott MM, et al. The ankle-brachial index and incident cardiovascular events in the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis)[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2010, 56(18): 1506-1512. DOI: 10.1016/j.jacc.2010.04.060.
- [147] Tattersall MC, Johnson HM, Mason PJ. Contemporary and optimal medical management of peripheral arterial disease[J]. *Surg Clin North Am*, 2013,93(4):761-778, vii. DOI: 10.1016/j.suc.2013.04.009.
- [148] 李永恒,何利平,王椿,等. 糖尿病足危险因素分析[J]. *中华糖尿病杂志*, 2012, 4(3): 155-158. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1674-5809.2012.03.007.
- [149] Biotteau E, Mahe G, Rousseau P, et al. Transcutaneous oxygen pressure measurements in diabetic and non-diabetic patients clinically suspected of severe limb ischemia: a matched paired retrospective analysis[J]. *Int Angiol*, 2009,28 (6):479-483.
- [150] Andersen CA. Noninvasive assessment of lower extremity hemodynamics in individuals with diabetes mellitus [J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(3 Suppl): S76-80. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.06.012.
- [151] 文晓蓉,吕霞飞,刘春乘,等. 糖尿病足病患者下肢动脉病变超声影像学特点[J]. *四川大学学报(医学版)*, 2012,43(5): 739-742.
- [152] Apelqvist J, Larsson J. What is the most effective way to reduce incidence of amputation in the diabetic foot? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2000,16 Suppl 1:S75-83.
- [153] Burelko M, Augsten M, Kalinowski MO, et al. Comparison of contrast-enhanced multi-station MR angiography and digital subtraction angiography of the lower extremity arterial disease [J]. *J Magn Reson Imaging*, 2013, 37(6): 1427-1435. DOI:

- 10.1002/jmri.23944.
- [154] Aboyans V, Ricco JB, MEL B, et al. Editor's Choice -2017 ESC Guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2018,55(3):305-368. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.07.018.
- [155] Abaraogu UO, Dall PM, Seenan CA. The effect of structured patient education on physical activity in patients with peripheral arterial disease and intermittent claudication: a systematic review[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017,54(1): 58-68. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.04.003.
- [156] Cunningham MA, Swanson V, O'Carroll RE, et al. Randomized clinical trial of a brief psychological intervention to increase walking in patients with intermittent claudication [J]. *Br J Surg*, 2012,99(1):49-56. DOI: 10.1002/bjs.7714.
- [157] Selvarajah S, Black JH, Malas MB, et al. Preoperative smoking is associated with early graft failure after infrainguinal bypass surgery[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(5): 1308-1314. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.12.011.
- [158] Armstrong EJ, Wu J, Singh GD, et al. Smoking cessation is associated with decreased mortality and improved amputation-free survival among patients with symptomatic peripheral artery disease[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(6): 1565-1571. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.08.064.
- [159] Aveyard P, Lindson N, Tearne S, et al. Nicotine preloading for smoking cessation: the Preloading RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2018,22(41):1-84. DOI: 10.3310/hta22410.
- [160] Lane R, Harwood A, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 12: CD000990. DOI: 10.1002/14651858.CD000990.pub4.
- [161] Hageman D, Fokkenrood HJ, Gommans LN, et al. Supervised exercise therapy versus home-based exercise therapy versus walking advice for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD005263. DOI: 10.1002 / 14651858.CD005263.pub4.
- [162] Lyu X, Li S, Peng S, et al. Intensive walking exercise for lower extremity peripheral arterial disease: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Diabetes*, 2016, 8(3): 363-377. DOI: 10.1111/1753-0407.12304.
- [163] Schmit K, Dolor RJ, Jones WS, et al. Comparative effectiveness review of antiplatelet agents in peripheral artery disease[J]. *J Am Heart Assoc*, 2014, 3(6): e001330. DOI: 10.1161/JAHA.113.001330.
- [164] Jones WS, Dolor RJ, Hasselblad V, et al. Comparative effectiveness of endovascular and surgical revascularization for patients with peripheral artery disease and critical limb ischemia: systematic review of revascularization in critical limb ischemia[J]. *Am Heart J*, 2014,167(4):489-498.e7. DOI: 10.1016/j.ahj.2013.12.012.
- [165] Hiatt WR, Fowkes FG, Heizer G, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in symptomatic peripheral artery disease[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(1): 32-40. DOI: 10.1056 / NEJMoa1611688.
- [166] Gerhard-Herman MD, Cornik HL, Barrett C, et al. 2016 AHA/ ACC Guideline on the management of patients with lower extremity peripheral artery disease: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2017, 135(12): e686-725. DOI: 10.1161 / CIR.0000000000000470.
- [167] Aboyans V, Ricco JB, MEL B, et al. 2017 ESC guidelines on the diagnosis and treatment of peripheral arterial diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS): document covering atherosclerotic disease of extracranial carotid and vertebral, mesenteric, renal, upper and lower extremity arteries [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(9): 763-816. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx095.
- [168] Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS[J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(38): 2893-2962. DOI: 10.1093/eurheartj/ehw210.
- [169] Winkel TA, Hoeks SE, Schouten O, et al. Prognosis of atrial fibrillation in patients with symptomatic peripheral arterial disease: data from the REduction of Atherothrombosis for Continued Health (REACH) Registry[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010,40(1):9-16. DOI: 10.1016/j.ejvs.2010.03.003.
- [170] Anand SS, Bosch J, Eikelboom JW, et al. Rivaroxaban with or without aspirin in patients with stable peripheral or carotid artery disease: an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet*, 2018,391(10117):219-229. DOI: 10.1016/S0140-6736(17)32409-1.
- [171] Bedenis R, Stewart M, Cleanthis M, et al. Cilostazol for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (10): CD003748. DOI: 10.1002 / 14651858.CD003748.pub4.
- [172] Warner CJ, Greaves SW, Larson RJ, et al. Cilostazol is associated with improved outcomes after peripheral endovascular interventions[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 59(6): 1607-1614. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.11.096.
- [173] Dawson DL, Cutler BS, Hiatt WR, et al. A comparison of cilostazol and pentoxifylline for treating intermittent claudication[J]. *Am J Med*, 2000,109(7):523-530.
- [174] Salhiyyah K, Forster R, Senanayake E, et al. Pentoxifylline for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015,9:CD005262. DOI: 10.1002/14651858.CD005262.pub3.
- [175] Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 4: CD000986. DOI: 10.1002/14651858.CD000986.pub3.
- [176] Vietto V, Franco JV, Saenz V, et al. Prostanoids for critical limb ischaemia[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1: CD006544. DOI: 10.1002/14651858.CD006544.pub3.
- [177] Yoon HS, Choi WJ, Sung IH, et al. Effects of Beraprost sodium on subjective symptoms in diabetic patients with peripheral arterial disease[J]. *Clin Orthop Surg*, 2013, 5(2): 145-151. DOI: 10.4055/cios.2013.5.2.145.
- [178] 高伟, 王芳, 刘关键, 等. 盐酸沙格雷酯治疗周围动脉疾病疗效与安全性的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2012,12 (3):341-346. DOI: 10.3969/j.issn.1672-2531.2012.03.016.
- [179] Bombr I, Wissgott C, Andresen R. Lumbar sympathectomy in patients with severe peripheral artery disease: hemodynamics of the lower limbs determined by near-infrared spectroscopy, color coded duplex sonography, and temperature measurement[J]. *Clin Med Insights Cardiol*, 2014,8(Suppl 2): S29-36. DOI: 10.4137/CMC.S15233.
- [180] Sen I, Agarwal S, Tharyan P, et al. Lumbar sympathectomy versus prostanoids for critical limb ischaemia due to non-reconstructable peripheral arterial disease[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 4: CD009366. DOI: 10.1002 / 14651858.CD009366.pub2.
- [181] Ubbink DT, Vermeulen H. Spinal cord stimulation for non-reconstructable chronic critical leg ischaemia[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, (2): CD004001. DOI:

- 10.1002/14651858.CD004001.pub3.
- [182] Farber A. Chronic limb-threatening ischemia[J]. *N Engl J Med*, 2018,379(2):171-180. DOI: 10.1056/NEJMc1709326.
- [183] Kranke P, Bennett MH, Martyn-St JM, et al. Hyperbaric oxygen therapy for chronic wounds[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 6: CD004123. DOI: 10.1002 / 14651858.CD004123.pub4.
- [184] Fedorko L, Bowen JM, Jones W, et al. Hyperbaric oxygen therapy does not reduce indications for amputation in patients with diabetes with nonhealing ulcers of the lower limb: a prospective, double-blind, randomized controlled clinical trial [J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(3): 392-399. DOI: 10.2337 / dc15-2001.
- [185] Huang PP, Yang XF, Li SZ, et al. Randomised comparison of G-CSF-mobilized peripheral blood mononuclear cells versus bone marrow-mononuclear cells for the treatment of patients with lower limb arteriosclerosis obliterans[J]. *Thromb Haemost*, 2007,98(6):1335-1342.
- [186] 高伟, 王芳, 刘关键, 等. 自体造血干细胞移植治疗周围动脉疾病的系统评价[J]. *中国修复重建外科杂志*, 2011, 25(5): 610-617.
- [187] 中华医学会糖尿病分会. 中华医学会糖尿病学分会关于干细胞移植治疗糖尿病下肢动脉病变的立场声明[J]. *中华糖尿病杂志*, 2010, 2(6): 404-409. DOI: 10.3760 / ema. j. issn.1674-5809.2010.06.003.
- [188] Faglia E, Favale F, Aldeghi A, et al. Change in major amputation rate in a center dedicated to diabetic foot care during the 1980s: prognostic determinants for major amputation[J]. *J Diabetes Complications*, 1998,12(2):96-102.
- [189] Mutirangura P, Ruangsetakit C, Wongwanit C, et al. Comparative study of the management of diabetic versus nondiabetic patients with atherosclerosis obliterans of the lower extremities[J]. *Vascular*, 2008, 16(6): 333-339. DOI: 10.2310/6670.2008.00062.
- [190] Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, et al. Inter-society consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II) [J]. *J Vasc Surg*, 2007, 45 Suppl S: S5-67. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.037.
- [191] Noronen K, Saarinen E, Alback 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. DOI: 10.1016/j.ejvs.2016.10.023.
- [192] 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. DOI: 10.1007/s00125-006-0491-1.
- [193] Scatena A, Petrucci P, Ferrari M, et al. Outcomes of three years of teamwork on critical limb ischemia in patients with diabetes and foot lesions[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012, 11(2):113-119. DOI: 10.1177/1534734612448384.
- [194] Faglia E, Clerici G, Airolidi F, et al. Revascularization by angioplasty of type D femoropopliteal and long infrapopliteal lesion in diabetic patients with critical limb ischemia: are TASC II recommendations suitable? a population-based cohort study[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2012,11(4):277-285. DOI: 10.1177/1534734612463701.
- [195] Dosluoglu HH, Lall P, Cherr GS, et al. Superior limb salvage with endovascular therapy in octogenarians with critical limb ischemia[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 50(2): 305-315. 316. e1-2; discussion 315-316. DOI: 10.1016/j.jvs.2009.01.004.
- [196] Gu Y, Kokar C, Gooday C, et al. A 5-year follow-up study to assess clinical outcomes of patients with diabetes undergoing lower limb angiography for significant peripheral artery disease [J]. *Diabetes Ther*, 2015, 6(4): 481-493. DOI: 10.1007 / s13300-015-0131-1.
- [197] Shammas AN, Jeon-Slaughter H, Tsai S, et al. Major limb outcomes following lower extremity endovascular revascularization in patients with and without diabetes mellitus [J]. *J Endovasc Ther*, 2017, 24(3): 376-382. DOI: 10.1177 / 1526602817705135.
- [198] Neupane S, Edla S, Maidona E, et al. Long-term outcomes of patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous intervention for popliteal and infrapopliteal peripheral arterial disease[J]. *Catheter Cardiovasc Interv*, 2018. DOI: 10.1002 / ccd.27571.
- [199] Liistro F, Porto I, Angioli P, et al. Drug-eluting balloon in peripheral intervention for below the knee angioplasty evaluation (DEBATE-BTK): a randomized trial in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. *Circulation*, 2013, 128 (6):615-621. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.001811.
- [200] Taneja M, Tay KH, Dewan A, et al. Bare nitinol stent enabled recanalization of long-segment, chronic total occlusion of superficial femoral and adjacent proximal popliteal artery in diabetic patients presenting with critical limb ischemia[J]. *Cardiovasc Revase Med*, 2010,11(4):232-235. DOI: 10.1016/j. carrev.2009.10.002.
- [201] Spiliopoulos S, Katsanos K, Karnabatidis D, et al. Cryoplasty versus conventional balloon angioplasty of the femoropopliteal artery in diabetic patients: long-term results from a prospective randomized single-center controlled trial[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2010, 33(5): 929-938. DOI: 10.1007/s00270-010-9915-x.
- [202] Serino F, Cao Y, Renzi C, et al. Excimer laser ablation in the treatment of total chronic obstructions in critical limb ischaemia in diabetic patients. Sustained efficacy of plaque recanalisation in mid-term results[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2010,39(2):234-238. DOI: 10.1016/j.ejvs.2009.10.018.
- [203] Zhu YQ, Zhao JG, Liu F, et al. Subintimal angioplasty for below-the-ankle arterial occlusions in diabetic patients with chronic critical limb ischemia[J]. *J Endovasc Ther*, 2009,16(5): 604-612. DOI: 10.1583/09-2793.1.
- [204] Gandini R, Uccioli L, Spinelli A, et al. Alternative techniques for treatment of complex below-the knee arterial occlusions in diabetic patients with critical limb ischemia[J]. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2013, 36(1): 75-83. DOI: 10.1007 / s00270-012-0344-x.
- [205] Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Worse limb prognosis for indirect versus direct endovascular revascularization only in patients with critical limb ischemia complicated with wound infection and diabetes mellitus[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2013,46(5):575-582. DOI: 10.1016/j.ejvs.2013.08.002.
- [206] Lupattelli T, Tannouri F, Garaci FG, et al. Efficacy and safety of antegrade common femoral artery access closure using the Angio-Seal device: experience with 1889 interventions for critical limb ischemia in diabetic patients[J]. *J Endovasc Ther*, 2010,17(3):366-375. DOI: 10.1583/09-2960.1.
- [207] Lazaris AM, Kontopantelis E, Antonopoulos K, et al. Effect of diabetes mellitus on the clinical outcome of lower limb arterial bypass surgery: a propensity score analysis[J]. *Vascular*, 2017, 25(4):364-371. DOI: 10.1177/1708538116682911.

- [208] Ballotta E, Toniato A, Piatto G, et al. Lower extremity arterial reconstruction for critical limb ischemia in diabetes[J]. *J Vasc Surg*, 2014,59(3):708-719. DOI: 10.1016/j.jvs.2013.08.103.
- [209] Fransson T, Thörne J. In situ saphenous vein bypass grafting -still first line treatment? a prospective study comparing surgical results between diabetic and non-diabetic populations[J]. *Vasa*, 2010, 39(1): 59-65. DOI: 10.1024 / 0301-1526/a000006.
- [210] Hock C, Betz T, Tüpel I, et al. A comparison of tibial and peroneal venous and HePTFE bypasses in diabetics with critical limb ischemia[J]. *Surgeon*, 2017, 15(2): 69-75. DOI: 10.1016/j.surge.2015.06.005.
- [211] Dorigo W, Pulli R, Castelli P, et al. A multicenter comparison between autologous saphenous vein and heparin-bonded expanded polytetrafluoroethylene (ePTFE) graft in the treatment of critical limb ischemia in diabetics[J]. *J Vasc Surg*, 2011,54(5):1332-1338. DOI: 10.1016/j.jvs.2011.05.046.
- [212] Paraskevas KI, Baker DM, Pompella A, et al. Does diabetes mellitus play a role in restenosis and patency rates following lower extremity peripheral arterial revascularization? a critical overview[J]. *Ann Vasc Surg*, 2008, 22(3): 481-491. DOI: 10.1016/j.avsg.2007.12.012.
- [213] Iida O, Takahara M, Soga Y, et al. Three-year outcomes of surgical versus endovascular revascularization for critical limb ischemia: the SPINACH study (surgical reconstruction versus peripheral intervention in patients with critical limb ischemia) [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(12)DOI: 10.1161 / CIRCINTERVENTIONS.117.005531.
- [214] Hinchliffe RJ, Brownrigg JR, 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:S136-144. DOI: 10.1002 / dmrr.2705.
- [215] Dick F, Diehm N, Galimanis A, et al. Surgical or endovascular revascularization in patients with critical limb ischemia: influence of diabetes mellitus on clinical outcome [J]. *J Vasc Surg*, 2007,45(4):751-761. DOI: 10.1016/j.jvs.2006.12.022.
- [216] BYC K, Price P. The comparative efficacy of angiosome-directed and indirect revascularisation strategies to aid healing of chronic foot wounds in patients with co-morbid diabetes mellitus and critical limb ischaemia: a literature review[J]. *J Foot Ankle Res*, 2017, 10: 26. DOI: 10.1186 / s13047-017-0206-5.
- [217] Faglia E, Clerici G, Clerissi J, et al. Long-term prognosis of diabetic patients with critical limb ischemia: a population-based cohort study[J]. *Diabetes Care*, 2009, 32(5): 822-827. DOI: 10.2337/dc-08-1223.
- [218] Liistro F, Angioli P, Grotti S, et al. Impact of critical limb ischemia on long-term cardiac mortality in diabetic patients undergoing percutaneous coronary revascularization[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36(6): 1495-1500. DOI: 10.2337 / dc12-1603.
- [219] Nakano M, Hirano K, Iida O, et al. Clinical efficacy of infrapopliteal endovascular procedures for hemodialysis patients with critical limb ischemia[J]. *Ann Vasc Surg*, 2015, 29(6):1225-1234. DOI: 10.1016/j.avsg.2015.03.034.
- [220] Piaggese A, Abbruzzese L, Mattaliano C, et al. Sulodexide as adjunctive therapy in diabetic foot patients with critical limb ischemia treated with percutaneous transluminal angioplasty [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2014, 13(2): 103-109. DOI: 10.1177/1534734614534442.
- [221] Meloni M, Izzo V, Giurato L, et al. Recurrence of critical limb ischemia after endovascular intervention in patients with diabetic Foot Ulcers[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2018, 7(6):171-176. DOI: 10.1089/wound.2017.0778.
- [222] Eklof B, Perrin M, Delis KT, et al. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document[J]. *J Vasc Surg*, 2009, 49(2):498-501. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
- [223] 中华医学会外科分会血管外科学组. 慢性下肢静脉疾病诊断与治疗中国专家共识[J]. *中华普通外科杂志*, 2014, 29(4): 246-252. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2014.04.003.
- [224] 李永恒, 冉兴无. 慢性下肢静脉疾病的诊断和治疗[J]. *实用医院临床杂志*, 2010, 7(4): 16-19. DOI: 10.3969 / j. issn.1672-6170.2010.04.008.
- [225] Eberhardt RT, Raffetto JD. Chronic venous insufficiency[J]. *Circulation*, 2014, 130(4): 333-346. DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.113.006898.
- [226] Vuylsteke ME, Colman R, Thomis S, et al. An epidemiological survey of venous disease among general practitioner attendees in different geographical regions on the globe: the final results of the vein consult program[J]. *Angiology*, 2018, 69(9): 779-785. DOI: 10.1177/0003319718759834.
- [227] Fejfarová V, Roztočil K, Světlíková A, et al. The relationship between chronic venous insufficiency and diabetes mellitus[J]. *Int Angiol*, 2017, 36(1): 90-91. DOI: 10.23736 / S0392-9590.16.03736-6.
- [228] Mani R, Yarde S, Edmonds M. Prevalence of deep venous incompetence and microvascular abnormalities in patients with diabetes mellitus[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2011, 10(2):75-79. DOI: 10.1177/1534734611409372.
- [229] Zhong J, Chen J, Zhao ZG, et al. Diabetes mellitus is associated with early chronic venous disorder of the lower extremities in Chinese patients with cardiometabolic risk factors[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2014, 30(6):505-512. DOI: 10.1002/dmrr.2551.
- [230] Beebe HG, Bergan JJ, Bergqvist D, et al. Classification and grading of chronic venous disease in the lower limbs: a consensus statement[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 12(4):487-491; discussion 491-492.
- [231] Krishnan S, Nicholls SC. Chronic venous insufficiency: clinical assessment and patient selection[J]. *Semin Intervent Radiol*, 2005, 22(3):169-177. DOI: 10.1055/s-2005-921961.
- [232] Kelechi TJ, Bonham PA. Measuring venous insufficiency objectively in the clinical setting[J]. *J Vasc Nurs*, 2008, 26(3): 67-73. DOI: 10.1016/j.jvn.2008.05.002.
- [233] Wittens C, Davies AH, Bakgaard N, et al. Editor's choice -management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS)[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2015, 49(6): 678-737. DOI: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
- [234] Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement[J]. *J Vasc Surg*, 2004, 40(6): 1248-1252. DOI: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.
- [235] Vasquez MA, Rabe E, McLafferty RB, et al; American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group. Revision of the venous clinical severity score: venous outcomes consensus statement: special communication of the American Venous Forum Ad Hoc Outcomes Working Group[J]. *J Vasc Surg*, 2010, 52(5):1387-1396. DOI: 10.1016/j.jvs.2010.06.161.
- [236] Rutherford RB, Padberg FT, Comerota AJ, et al. Venous

- severity scoring: an adjunct to venous outcome assessment[J]. *J Vasc Surg*, 2000,31(6):1307-1312.
- [237] Gloviczki P, Comerota AJ, Dalsing MC, et al. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum[J]. *J Vasc Surg*, 2011, 53(5 Suppl): S2-48. DOI: 10.1016 / j.jvs.2011.01.079.
- [238] Abu-Own A, Scurr JH, Coleridge SPD. Effect of leg elevation on the skin microcirculation in chronic venous insufficiency [J]. *J Vasc Surg*, 1994,20(5):705-710.
- [239] Finlayson K, Edwards H, Courtney M. Relationships between preventive activities, psychosocial factors and recurrence of venous leg ulcers: a prospective study[J]. *J Adv Nurs*, 2011,67(10):2180-2190. DOI: 10.1111/j.1365-2648.2011.05653.x.
- [240] Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, et al. Risks and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease[J]. *Ann Surg*, 2001,234(1):41-46.
- [241] Padberg FT, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial[J]. *J Vasc Surg*, 2004,39(1): 79-87. DOI: 10.1016/j.jvs.2003.09.036.
- [242] Shingler S, Robertson L, Boghossian S, et al. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD008819. DOI: 10.1002 / 14651858. CD008819. pub3.
- [243] Andreozzi GM, Cordova R, Scomparin MA, et al; Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Effects of elastic stocking on quality of life of patients with chronic venous insufficiency: an Italian pilot study on Triveneto Region[J]. *Int Angiol*, 2005, 24(4):325-329.
- [244] O'Meara S, Cullum N, Nelson EA, et al. Compression for venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11:CD000265. DOI: 10.1002/14651858.CD000265.
- [245] Nelson EA, Hillman A, Thomas K. Intermittent pneumatic compression for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 5: CD001899. DOI: 10.1002 / 14651858.CD001899.pub4.
- [246] Mauck KF, Asi N, Elraiyah TA, et al. Comparative systematic review and meta-analysis of compression modalities for the promotion of venous ulcer healing and reducing ulcer recurrence[J]. *J Vasc Surg*, 2014, 60(2 Suppl): S71-90. e1-2. DOI: 10.1016/j.jvs.2014.04.060.
- [247] Carpentier PH, Becker F, Thiney G, et al. Acceptability and practicability of elastic compression stockings in the elderly: a randomized controlled evaluation[J]. *Phlebology*, 2011, 26(3): 107-113. DOI: 10.1258/phleb.2010.010010.
- [248] Manduz S, Ada F, Ada Y. The level of awareness and the attitude of patients recommended for use of compression stockings in Turkish society, and investigation of the factors affecting their use[J]. *Patient Prefer Adherence*, 2018, 12: 399-407. DOI: 10.2147/PPA.S157344.
- [249] Weller CD, Buchbinder R, Johnston RV. Interventions for helping people adhere to compression treatments for venous leg ulceration[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 3: CD008378. DOI: 10.1002/14651858.CD008378.pub3.
- [250] Sachdeva A, Dalton M, Amaragiri SV, et al. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis [J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010,7:CD001484. DOI: 10.1002/14651858.CD001484.pub2.
- [251] Kröger K, Diehm C, Moerchel C. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis -is there any evidence? [J]. *Dtsch Med Wochenschr*, 2011, 136(6):276-279. DOI: 10.1055/s-0031-1272524.
- [252] Belczak SQ, Sincos IR, Campos W, et al. Veno-active drugs for chronic venous disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial[J]. *Phlebology*, 2014, 29(7):454-460. DOI: 10.1177/0268355513489550.
- [253] Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Utrona TSM, et al. Phlebotonics for venous insufficiency[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 4: CD003229. DOI: 10.1002 / 14651858. CD003229.pub3.
- [254] Aziz Z, Tang WL, Chong NJ, et al. A systematic review of the efficacy and tolerability of hydroxyethylrutosides for improvement of the signs and symptoms of chronic venous insufficiency[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2015,40(2):177-185. DOI: 10.1111/jcpt.12247.
- [255] Rabe E, Agus GB, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial[J]. *Int Angiol*, 2015,34(5):428-436.
- [256] Kakkos SK, Nicolaides AN. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials[J]. *Int Angiol*, 2018, 37(2): 143-154. DOI: 10.23736 / S0392-9590.18.03975-5.
- [257] Kirienko A, Radak D. Clinical acceptability study of once-daily versus twice-daily micronized purified flavonoid fraction in patients with symptomatic chronic venous disease: a randomized controlled trial[J]. *Int Angiol*, 2016, 35(4): 399-405.
- [258] Pittler MH, Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 11:CD003230. DOI: 10.1002/14651858.CD003230.pub4.
- [259] Ciapponi A, Laffaire E, Roqué M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review[J]. *Angiology*, 2004, 55(2): 147-154. DOI: 10.1177 / 000331970405500206.
- [260] Flota-Cervera F, Flota-Ruiz C, Treviño C, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial to evaluate the lymphagogue effect and clinical efficacy of calcium dobesilate in chronic venous disease[J]. *Angiology*, 2008,59(3):352-356. DOI: 10.1177/0003319707305407.
- [261] Rabe E, Jaeger KA, Bulitta M, et al. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: a double-blind, placebo-controlled, clinical trial[J]. *Phlebology*, 2011,26(4):162-168. DOI: 10.1258/phleb.2010.010051.
- [262] Rabe E, Ballarini S, Lehr L. A randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical study on the efficacy and safety of calcium dobesilate in the treatment of chronic venous insufficiency[J]. *Phlebology*, 2016, 31(4): 264-274. DOI: 10.1177/0268355515586097.
- [263] Martínez-Zapata MJ, Moreno RM, Gich I, et al. A randomized, double-blind multicentre clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2008, 35(3): 358-365. DOI: 10.1016/j.ejvs.2007.08.012.
- [264] Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaides AN, et al. Treatment of

- venous ulcers with pentoxifylline: a 6-month randomized, double-blind, placebo controlled trial[J]. *Angiology*, 2002, 53 Suppl 1:S45-47.
- [265] De Sanctis MT, Belcaro G, Cesarone MR, et al. Treatment of venous ulcers with pentoxifylline: a 12-month, double-blind, placebo controlled trial[J]. *Angiology*, 2002, 53 Suppl 1: S49-51.
- [266] Jull AB, Arroll B, Parag V, et al. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 12:CD001733. DOI: 10.1002/14651858.CD001733.pub3.
- [267] Saviano M, Maletti O, Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency[J]. *Curr Med Res Opin*, 1993, 13 (2):96-108. DOI: 10.1185/03007999309111538.
- [268] Elleuch N, Zidi H, Bellamine Z, et al. Sulodexide in patients with chronic venous disease of the lower limbs: clinical efficacy and impact on quality of life[J]. *Adv Ther*, 2016, 33(9): 1536-1549. DOI: 10.1007/s12325-016-0359-9.
- [269] Wu B, Lu J, Yang M, et al. Sulodexide for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016, 6:CD010694. DOI: 10.1002/14651858.CD010694.pub2.
- [270] Pinto A, Corrao S, Galati D, et al. Sulodexide versus calcium heparin in the medium-term treatment of deep vein thrombosis of the lower limbs[J]. *Angiology*, 1997, 48(9): 805-811. DOI: 10.1177/000331979704800907.
- [271] Cirujeda JL, Granada PC. A study on the safety, efficacy, and efficiency of sulodexide compared with acenocoumarol in secondary prophylaxis in patients with deep venous thrombosis [J]. *Angiology*, 2006, 57(1): 53-64. DOI: 10.1177 / 000331970605700108.
- [272] Errichi BM, Cesarone MR, Belcaro G, et al. Prevention of recurrent deep venous thrombosis with sulodexide: the SanVal registry[J]. *Angiology*, 2004, 55(3): 243-249. DOI: 10.1177 / 000331970405500302.
- [273] Evangelista MT, Casintahan MF, Villafuerte LL. Simvastatin as a novel therapeutic agent for venous ulcers: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Br J Dermatol*, 2014, 170(5):1151-1157. DOI: 10.1111/bjd.12883.
- [274] Rudofsky G. Intravenous prostaglandin E1 in the treatment of venous ulcers--a double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Vasa Suppl*, 1989, 28:39-43.
- [275] Canciglia A, Mandolino T, D'Alfonso M. The efficacy of iloprost for the treatment of chronic venous ulcers of the lower limbs[J]. *G Chir*, 2011, 32(10):434-437.
- [276] O'Meara S, Al-Kurdi D, Ologun Y, et al. Antibiotics and antiseptics for venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 12: CD003557. DOI: 10.1002 / 14651858. CD003557.pub4.
- [277] O'Meara S, Richardson R, Lipsky BA. Topical and systemic antimicrobial therapy for venous leg ulcers[J]. *JAMA*, 2014, 311(24):2534-2535. DOI: 10.1001/jama.2014.4574.
- [278] Robson MC, Phillips TJ, Falanga V, et al. Randomized trial of topically applied repifermin (recombinant human keratinocyte growth factor-2) to accelerate wound healing in venous ulcers [J]. *Wound Repair Regen*, 2001, 9(5):347-352.
- [279] Da CRM, Ribeiro JFM, Aniceto C, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging study of granulocyte-macrophage colony stimulating factor in patients with chronic venous leg ulcers[J]. *Wound Repair Regen*, 1999, 7(1):17-25.
- [280] Hu X, Sun H, Han C, et al. Topically applied rhGM-CSF for the wound healing: a systematic review[J]. *Burns*, 2011, 37(5): 729-741. DOI: 10.1016/j.burns.2010.08.016.
- [281] Norman G, Westby MJ, Rithalia AD, et al. Dressings and topical agents for treating venous leg ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6: CD012583. DOI: 10.1002 / 14651858.CD012583.pub2.
- [282] Schmutz JL, Meaume S, Fays S, et al. Evaluation of the nano-oligosaccharide factor lipido-colloid matrix in the local management of venous leg ulcers: results of a randomised, controlled trial[J]. *Int Wound J*, 2008, 5(2): 172-182. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2008.00453.x.
- [283] Meaume S, Truchetet F, Cambazard F, et al. A randomized, controlled, double-blind prospective trial with a Lipido-Colloid Technology-Nano-OligoSaccharide Factor wound dressing in the local management of venous leg ulcers [J]. *Wound Repair Regen*, 2012, 20(4):500-511. DOI: 10.1111 / j.1524-475X.2012.00797.x.
- [284] Omar AA, Mavor AI, Jones AM, et al. Treatment of venous leg ulcers with Dermagraft[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2004, 27 (6):666-672. DOI: 10.1016/j.ejvs.2004.03.001.
- [285] Harding K, Sumner M, Cardinal M. A prospective, multicentre, randomised controlled study of human fibroblast-derived dermal substitute (Dermagraft) in patients with venous leg ulcers[J]. *Int Wound J*, 2013, 10(2):132-137. DOI: 10.1111/iwj.12053.
- [286] Rathbun S, Norris A, Stoner J. Efficacy and safety of endovenous foam sclerotherapy: meta-analysis for treatment of venous disorders[J]. *Phlebology*, 2012, 27(3): 105-117. DOI: 10.1258/phleb.2011.011111.
- [287] Rasmussen LH, Lawaetz M, Bjoern L, et al. Randomized clinical trial comparing endovenous laser ablation, radiofrequency ablation, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins [J]. *Br J Surg*, 2011, 98(8):1079-1087. DOI: 10.1002/bjs.7555.
- [288] SAS H, Giang J, De Maeseneer MGR, et al. Editor's choice -five year results of great saphenous vein treatment: a Meta-analysis[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2017, 54(6): 760-770. DOI: 10.1016/j.ejvs.2017.08.034.
- [289] Lawaetz M, Serup J, Lawaetz B, et al. Comparison of endovenous ablation techniques, foam sclerotherapy and surgical stripping for great saphenous varicose veins. Extended 5-year follow-up of a RCT[J]. *Int Angiol*, 2017, 36(3): 281-288. DOI: 10.23736/S0392-9590.17.03827-5.
- [290] Carroll C, Hummel S, Leaviss J, et al. Clinical effectiveness and cost-effectiveness of minimally invasive techniques to manage varicose veins: a systematic review and economic evaluation[J]. *Health Technol Assess*, 2013, 17(48): i-xvi, 1-141. DOI: 10.3310/hta17480.
- [291] Cavezzi A, Parsi K. Complications of foam sclerotherapy [J]. *Phlebology*, 2012, 27 Suppl 1: S46-51. DOI: 10.1258 / phleb.2012.012S09.
- [292] Goldman MP, Sadick NS, Weiss RA. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy: etiology, prevention, and treatment [J]. *Dermatol Surg*, 1995, 21(1):19-29; quiz 31-32.
- [293] 费扬帆, 王椿, 陈大伟, 等. 住院糖尿病足患者截肢率与截肢危险因素分析[J]. *中华医学杂志*, 2012, 92(24):1686-1689. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2012.24.008.
- [294] Khalifa WA. Risk factors for diabetic foot ulcer recurrence: a prospective 2-year follow-up study in Egypt[J]. *Foot (Edinb)*,

- 2018;35:11-15. DOI: 10.1016/j.foot.2017.12.004.
- [295] 何利平, 冉兴无. 糖尿病足的诊治进展[J]. 内科急危重症杂志, 2008, 14(4): 171-173, 183. DOI: 10.3969/j.issn.1007-1024.2008.04.002.
- [296] Crews RT, Shen BJ, Campbell L, et al. Role and determinants of adherence to off-loading in diabetic foot ulcer healing: a prospective investigation[J]. *Diabetes Care*, 2016, 39(8): 1371-1377. DOI: 10.2337/dc15-2373.
- [297] Ehrmann D, Spengler M, Jahn M, et al. Adherence over time: the course of adherence to customized diabetic insoles as objectively assessed by a temperature sensor[J]. *J Diabetes Sci Technol*, 2018, 12(3): 695-700. DOI: 10.1177 / 1932296817747618.
- [298] 郭丽, 齐心, 李玮, 等. 糖尿病足的 MRI 诊断价值[J]. 放射学实践, 2016, 31(2): 133-137. DOI: 10.13609/j.cnki.1000-0313.2016.02.009.
- [299] International Best Practice Guidelines: Wound Management in Diabetic Foot Ulcers, 2013. www.woundsinternational.com. [2013-02-05]
- [300] van Netten JJ, Price PE, Lavery LA, et al. Prevention of foot ulcers in the at-risk patient with diabetes: a systematic review [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: S84-98. DOI: 10.1002/dmrr.2701.
- [301] Wagner FW. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment[J]. *Foot Ankle*, 1981, 2(2): 64-122.
- [302] Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds[J]. *Ostomy Wound Manage*, 1997, 43(2): 44-48, 50, 52-53.
- [303] Game FL, Apelqvist J, Attinger C, et al; International Working Group on the Diabetic Foot. IWGDF guidance on use of interventions to enhance the healing of chronic ulcers of the foot in diabetes[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 Suppl 1: S75-83. DOI: 10.1002/dmrr.2700.
- [304] Steed DL, Donohoe D, Webster MW, et al; Diabetic Ulcer Study Group. Effect of extensive debridement and treatment on the healing of diabetic foot ulcers[J]. *J Am Coll Surg*, 1996, 183(1): 61-64.
- [305] Schiffman J, Golinko MS, Yan A, et al. Operative debridement of pressure ulcers[J]. *World J Surg*, 2009, 33(7): 1396-1402. DOI: 10.1007/s00268-009-0024-4.
- [306] 姜玉峰, 许樟荣, 付小兵. 糖尿病足创面修复过程中清创问题概述[J]. 中国实用内科杂志, 2016, 36(1): 14-16. DOI: 10.7504/nk2015120101.
- [307] 李炳辉, 籍胤玺. 糖尿病足创面的治疗策略[J]. 中华损伤与修复杂志(电子版), 2009, 4(4): 375-383. DOI: 10.3969/j.issn.1673-9450.2009.04.002.
- [308] Hingorani A, LaMuraglia GM, 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(2 Suppl): S3-21. DOI: 10.1016/j.jvs.2015.10.003.
- [309] Everett E, Mathioudakis N. Update on management of diabetic foot ulcers[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2018, 1411(1): 153-165. DOI: 10.1111/nyas.13569.
- [310] Cardinal M, Eisenbud DE, Armstrong DG, et al. Serial surgical debridement: a retrospective study on clinical outcomes in chronic lower extremity wounds[J]. *Wound Repair Regen*, 2009, 17(3): 306-311. DOI: 10.1111 / j.1524-475X.2009.00485.x.
- [311] Saap LJ, Falanga V. Debridement performance index and its correlation with complete closure of diabetic foot ulcers[J]. *Wound Repair Regen*, 2002, 10(6): 354-359.
- [312] Tan J, Abisi S, Smith A, et al. A painless method of ultrasonically assisted debridement of chronic leg ulcers: a pilot study[J]. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2007, 33(2): 234-238. DOI: 10.1016/j.ejvs.2006.09.027.
- [313] Lázaro-Martínez JL, Álvaro-Afonso FJ, García-Álvarez Y, et al. Ultrasound-assisted debridement of neuroischaemic diabetic foot ulcers, clinical and microbiological effects: a case series[J]. *J Wound Care*, 2018, 27(5): 278-286. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.5.278.
- [314] 颜晓东. 糖尿病足溃疡评估与清创[J]. 中华糖尿病杂志, 2017, 9(7): 412-414. DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1674-5809.2017.07.002.
- [315] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2013 年版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2014, 6(7): 447-498 DOI: 10.3760 / cma. j. issn. 1674-5809.2014.07.004.
- [316] 刘宜, 徐刚, 刘宇. 糖尿病足清创方法的研究进展[J]. 华北理工大学学报(医学版), 2017, 19(4): 323-327.
- [317] McCallon SK, Frilot C. A retrospective study of the effects of clostridial collagenase ointment and negative pressure wound therapy for the treatment of chronic pressure ulcers[J]. *Wounds*, 2015, 27(3): 44-53.
- [318] Ayello EA, Cuddigan JE. Debridement: controlling the necrotic/cellular burden[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2004, 17(2): 66-75; quiz 76-78.
- [319] Dolynchuk K, Keast D, Campbell K, et al. Best practices for the prevention and treatment of pressure ulcers[J]. *Ostomy Wound Manage*, 2000, 46(11): 38-52; quiz 53-54.
- [320] Gottrup F, Jørgensen B. Maggot debridement: an alternative method for debridement[J]. *Eplasty*, 2011, 11: 33.
- [321] Tian X, Liang XM, Song GM, et al. Maggot debridement therapy for the treatment of diabetic foot ulcers: a meta-analysis[J]. *J Wound Care*, 2013, 22(9): 462-469. DOI: 10.12968/jowc.2013.22.9.462.
- [322] Sun X, Jiang K, Chen J, et al. A systematic review of maggot debridement therapy for chronically infected wounds and ulcers[J]. *Int J Infect Dis*, 2014, 25: 32-37. DOI: 10.1016 / j. ijid.2014.03.1397.
- [323] Shi E, Shofler D. Maggot debridement therapy: a systematic review[J]. *Br J Community Nurs*, 2014, Suppl Wound Care: S6-13. DOI: 10.12968/bjen.2014.19.Sup12.S6.
- [324] Sibbald RG, Goodman L, Woo KY, et al. Special considerations in wound bed preparation 2011: an update[J]. *Adv Skin Wound Care*, 2011, 24(9): 415-436; quiz 437-438. DOI: 10.1097/01.ASW.0000405216.27050.97.
- [325] Moura LI, Dias AM, Carvalho E, et al. Recent advances on the development of wound dressings for diabetic foot ulcer treatment—a review[J]. *Acta Biomater*, 2013, 9(7): 7093-7114. DOI: 10.1016/j.actbio.2013.03.033.
- [326] Gill D. The use of hydrocolloids in the treatment of diabetic foot[J]. *J Wound Care*, 1999, 8(4): 204-206. DOI: 10.12968 / jowc.1999.8.4.25860.
- [327] Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, et al. Hydrocolloid dressings for healing diabetic foot ulcers[J / CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 8: CD009099. DOI: 10.1002 / 14651858.CD009099.pub3.
- [328] Dumville JC, Soares MO, O'Meara S, et al. Systematic review and mixed treatment comparison: dressings to heal diabetic foot ulcers[J]. *Diabetologia*, 2012, 55(7): 1902-1910. DOI: 10.1007/s00125-012-2558-5.

- [329] Dumville JC, O'Meara S, Deshpande S, et al. Hydrogel dressings for healing diabetic foot ulcers[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 7: CD009101. DOI: 10.1002/14651858.CD009101.pub3.
- [330] Saco M, Howe N, Nathoo R, et al. Comparing the efficacies of alginate, foam, hydrocolloid, hydrofiber, and hydrogel dressings in the management of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers: a systematic review and meta-analysis examining how to dress for success[J]. Dermatol Online J, 2016, 22(8). pii: 13030/q7ph5v172.
- [331] Aderibigbe BA, Buyana B. Alginate in Wound Dressings[J]. Pharmaceutics, 2018, 10(2):DOI: 10.3390/pharmaceutics10020042.
- [332] Jung JA, Yoo KH, Han SK, et al. Evaluation of the efficacy of highly hydrophilic polyurethane foam dressing in treating a diabetic foot ulcer[J]. Adv Skin Wound Care, 2016, 29(12): 546-555. DOI: 10.1097/01.ASW.0000508178.67430.34.
- [333] Dumville JC, Deshpande S, O'Meara S, et al. Foam dressings for healing diabetic foot ulcers[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 6:CD009111. DOI: 10.1002/14651858.CD009111.pub3.
- [334] Beam JW. Topical silver for infected wounds[J]. J Athl Train, 2009, 44(5):531-533. DOI: 10.4085/1062-6050-44.5.531.
- [335] Davies P, McCarty S, Hamberg K. Silver-containing foam dressings with Safetac: a review of the scientific and clinical data[J]. J Wound Care, 2017, 26(Sup6a):S1-32. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup6a.S1.
- [336] Dumville JC, Lipsky BA, Hoey C, et al. Topical antimicrobial agents for treating foot ulcers in people with diabetes[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 6: CD011038. DOI: 10.1002/14651858.CD011038.pub2.
- [337] Kallis PJ, Friedman AJ, Lev-Tov H. A Guide to Tissue-Engineered Skin Substitutes[J]. J Drugs Dermatol, 2018, 17(1):57-64.
- [338] Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Skin grafting and tissue replacement for treating foot ulcers in people with diabetes[J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2: CD011255. DOI: 10.1002/14651858.CD011255.pub2.
- [339] Santema TB, Poyck PP, Ubbink DT. Systematic review and meta-analysis of skin substitutes in the treatment of diabetic foot ulcers: highlights of a cochrane systematic review[J]. Wound Repair Regen, 2016, 24(4): 737-744. DOI: 10.1111/wrr.12434.
- [340] Caravaggi C, De Giglio R, Pritelli C, et al. HYAFF 11-based autologous dermal and epidermal grafts in the treatment of noninfected diabetic plantar and dorsal foot ulcers: a prospective, multicenter, controlled, randomized clinical trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(10):2853-2859.
- [341] Uccioli L, Giurato L, Ruotolo V, et al. Two-step autologous grafting using HYAFF scaffolds in treating difficult diabetic foot ulcers: results of a multicenter, randomized controlled clinical trial with long-term follow-up[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2011, 10(2): 80-85. DOI: 10.1177/1534734611409371.
- [342] 薛春利, 胡志成, 杨祖贤, 等. 异体脱细胞真皮基质治疗糖尿病足溃疡临床效果荟萃分析[J]. 中华烧伤杂志, 2016, 32(12): 725-729. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1009-2587.2016.12.005.
- [343] Guo X, Mu D, Gao F. Efficacy and safety of acellular dermal matrix in diabetic foot ulcer treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Surg, 2017, 40:1-7. DOI: 10.1016/j.ijsu.2017.02.008.
- [344] Cazzell S, Vayser D, Pham H, et al. A randomized clinical trial of a human acellular dermal matrix demonstrated superior healing rates for chronic diabetic foot ulcers over conventional care and an active acellular dermal matrix comparator[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(3): 483-497. DOI: 10.1111/wrr.12551.
- [345] DeCarbo WT. Special segment: soft tissue matrices--apligraf bilayered skin substitute to augment healing of chronic wounds in diabetic patients[J]. Foot Ankle Spec, 2009, 2(6): 299-302. DOI: 10.1177/1938640009354041.
- [346] Hart CE, Loewen-Rodriguez A, Lessem J. Dermagraft: use in the treatment of chronic wounds[J]. Adv Wound Care (New Rochelle), 2012, 1(3): 138-141. DOI: 10.1089/wound.2011.0282.
- [347] Landsman A, Rosines E, Houck A, et al. Characterization of a Cryopreserved Split-Thickness Human Skin Allograft-TheraSkin[J]. Adv Skin Wound Care, 2016, 29(9): 399-406. DOI: 10.1097/01.ASW.0000489991.32684.9e.
- [348] Veves A, Falanga V, Armstrong DG, et al. Graftskin, a human skin equivalent, is effective in the management of noninfected neuropathic diabetic foot ulcers: a prospective randomized multicenter clinical trial[J]. Diabetes Care, 2001, 24(2): 290-295.
- [349] Edmonds M. Apligraf in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2009, 8(1): 11-18. DOI: 10.1177/1534734609331597.
- [350] Marston WA, Hanft J, Norwood P, et al. The efficacy and safety of Dermagraft in improving the healing of chronic diabetic foot ulcers: results of a prospective randomized trial[J]. Diabetes Care, 2003, 26(6):1701-1705.
- [351] Landsman AS, Cook J, Cook E, et al. A retrospective clinical study of 188 consecutive patients to examine the effectiveness of a biologically active cryopreserved human skin allograft (TheraSkin®) on the treatment of diabetic foot ulcers and venous leg ulcers[J]. Foot Ankle Spec, 2011, 4(1):29-41. DOI: 10.1177/1938640010387417.
- [352] Tchero H, Herlin C, Bekara F, et al. Failure rates of artificial dermis products in treatment of diabetic foot ulcer: A systematic review and network meta-analysis[J]. Wound Repair Regen, 2017, 25(4):691-696. DOI: 10.1111/wrr.12554.
- [353] Paggiaro AO, Menezes AG, Ferrasi AD, et al. Biological effects of amniotic membrane on diabetic foot wounds: a systematic review[J]. J Wound Care, 2018, 27(Sup2): S19-25. DOI: 10.12968/jowc.2018.27.Sup2.S19.
- [354] Laurent I, Astère M, Wang KR, et al. Efficacy and time sensitivity of amniotic membrane treatment in patients with diabetic foot ulcers: a systematic review and meta-analysis[J]. Diabetes Ther, 2017, 8(5): 967-979. DOI: 10.1007/s13300-017-0298-8.
- [355] 袁南兵, 王榕, 王艳, 等. 自体富血小板凝胶的制备及其生长因子分析[J]. 中国修复重建外科杂志, 2008, 22(4):468-471.
- [356] Chen L, Wang C, Liu H, et al. Antibacterial effect of autologous platelet-rich gel derived from subjects with diabetic dermal ulcers in vitro[J]. J Diabetes Res, 2013, 2013: 269527. DOI: 10.1155/2013/269527.
- [357] Li L, Chen D, Wang C, et al. Autologous platelet-rich gel for treatment of diabetic chronic refractory cutaneous ulcers: a prospective, randomized clinical trial[J]. Wound Repair Regen, 2015, 23(4):495-505. DOI: 10.1111/wrr.12294.
- [358] Picard F, Hersant B, Bose R, et al. The growing evidence for

- the use of platelet-rich plasma on diabetic chronic wounds: a review and a proposal for a new standard care[J]. *Wound Repair Regen*, 2015,23(5):638-643. DOI: 10.1111/wrr.12317.
- [359] Li Y, Gao Y, Gao Y, et al. Autologous platelet-rich gel treatment for diabetic chronic cutaneous ulcers: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Diabetes*, 2018,DOI: 10.1111/1753-0407.12850.
- [360] Qi M, Zhou Q, Zeng W, et al. Growth factors in the pathogenesis of diabetic foot ulcers[J]. *Front Biosci (Landmark Ed)*, 2018,23:310-317.
- [361] Barrientos S, Brem H, Stojadinovic O, et al. Clinical application of growth factors and cytokines in wound healing [J]. *Wound Repair Regen*, 2014,22(5):569-578. DOI: 10.1111/wrr.12205.
- [362] Sridharan K, Sivaramakrishnan G. Growth factors for diabetic foot ulcers: mixed treatment comparison analysis of randomized clinical trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2018,84(3): 434-444. DOI: 10.1111/bcp.13470.
- [363] Park KH, Han SH, Hong JP, et al. Topical epidermal growth factor spray for the treatment of chronic diabetic foot ulcers: a phase III multicenter, double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2018,142: 335-344. DOI: 10.1016/j.diabres.2018.06.002.
- [364] Yang S, Geng Z, Ma K, et al. Efficacy of topical recombinant human epidermal growth factor for treatment of diabetic foot ulcer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2016, 15(2): 120-125. DOI: 10.1177 / 1534734616645444.
- [365] Fernández-Montequín JL, Valenzuela-Silva CM, Díaz OG, et al. Intra-lesional injections of recombinant human epidermal growth factor promote granulation and healing in advanced diabetic foot ulcers: multicenter, randomised, placebo-controlled, double-blind study[J]. *Int Wound J*, 2009,6 (6):432-443. DOI: 10.1111/j.1742-481X.2009.00641.x.
- [366] Zhao XH, Gu HF, Xu ZR, et al. Efficacy of topical recombinant human platelet-derived growth factor for treatment of diabetic lower-extremity ulcers: systematic review and meta-analysis[J]. *Metabolism*, 2014, 63(10): 1304-1313. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.06.005.
- [367] Romero PM, Roa C, Alfonso P, et al. Cost-effectiveness analysis of the human recombinant epidermal growth factor in the management of patients with diabetic foot ulcers[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2018, 9(1): 1480249. DOI: 10.1080 / 2000625X.2018.1480249.
- [368] Liu ZJ, Velazquez OC. Hyperoxia, endothelial progenitor cell mobilization, and diabetic wound healing[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2008,10(11):1869-1882. DOI: 10.1089/ars.2008.2121.
- [369] Liu R, Li L, Yang M, et al. Systematic review of the effectiveness of hyperbaric oxygenation therapy in the management of chronic diabetic foot ulcers[J]. *Mayo Clin Proc*, 2013,88(2):166-175. DOI: 10.1016/j.mayocp.2012.10.021.
- [370] Zhao D, Luo S, Xu W, et al. Efficacy and safety of hyperbaric oxygen therapy used in patients with diabetic foot: a meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Clin Ther*, 2017, 39(10):2088-2094.e2. DOI: 10.1016/j.clinthera.2017.08.014.
- [371] Huang ET, Mansouri J, Murad MH, et al. A clinical practice guideline for the use of hyperbaric oxygen therapy in the treatment of diabetic foot ulcers[J]. *Undersea Hyperb Med*, 2015,42(3):205-247.
- [372] Heyboer M, Sharma D, Santiago W, et al. Hyperbaric oxygen therapy: side effects defined and quantified[J]. *Adv Wound Care (New Rochelle)*, 2017, 6(6): 210-224. DOI: 10.1089 / wound.2016.0718.
- [373] Heyboer M. Hyperbaric oxygen therapy side effects -where do we stand? [J]. *J Am Coll Clin Wound Spec*, 2016,8(1-3):2-3. DOI: 10.1016/j.jccw.2018.01.005.
- [374] Dash SN, Dash NR, Guru B, et al. Towards reaching the target: clinical application of mesenchymal stem cells for diabetic foot ulcers[J]. *Rejuvenation Res*, 2014, 17(1): 40-53. DOI: 10.1089/rej.2013.1467.
- [375] Guo J, Dardik A, Fang K, et al. Meta-analysis on the treatment of diabetic foot ulcers with autologous stem cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017,8(1):228. DOI: 10.1186/s13287-017-0683-2.
- [376] 高海慧, 吕霞飞, 李舍予, 等. 自体骨髓细胞移植治疗糖尿病足的系统评价[J]. *中国循证医学杂志*, 2018, 18(2): 185-191.
- [377] Shu X, Shu S, Tang S, et al. Efficiency of stem cell based therapy in the treatment of diabetic foot ulcer: a meta-analysis [J]. *Endocr J*, 2018, 65(4): 403-413. DOI: 10.1507 / endocrj. EJ17-0424.
- [378] Caravaggi C, Sganzeroli A, Fabbi M, et al. Nonwindowed nonremovable fiberglass off-loading cast versus removable pneumatic cast (AircastXP Diabetic Walker) in the treatment of neuropathic noninfected plantar ulcers: a randomized prospective trial[J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(10): 2577-2578. DOI: 10.2337/dc07-0990.
- [379] Maciejewski ML, Reiber GE, Smith DG, et al. Effectiveness of diabetic therapeutic footwear in preventing reulceration[J]. *Diabetes Care*, 2004,27(7):1774-1782.
- [380] Reiber GE, Smith DG, Wallace C, et al. Effect of therapeutic footwear on foot reulceration in patients with diabetes: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2002, 287(19): 2552-2558.
- [381] Nabuurs-Franssen MH, Slegers R, Huijberts MS, et al. Total contact casting of the diabetic foot in daily practice: a prospective follow-up study[J]. *Diabetes Care*, 2005, 28(2): 243-247.
- [382] Armstrong DG, Nguyen HC, Lavery LA, et al. Off-loading the diabetic foot wound: a randomized clinical trial[J]. *Diabetes Care*, 2001,24(6):1019-1022.
- [383] Lewis J, Lipp A. Pressure-relieving interventions for treating diabetic foot ulcers[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 1:CD002302. DOI: 10.1002/14651858.CD002302.pub2.
- [384] Faglia E, Caravaggi C, Clerici G, et al. Effectiveness of removable walker cast versus nonremovable fiberglass off-bearing cast in the healing of diabetic plantar foot ulcer: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2010, 33(7): 1419-1423. DOI: 10.2337/dc09-1708.
- [385] Armstrong DG, Lavery LA, Wu S, et al. Evaluation of removable and irremovable cast walkers in the healing of diabetic foot wounds: a randomized controlled trial[J]. *Diabetes Care*, 2005,28(3):551-554.
- [386] Armstrong DG, Lavery LA, Kimbriel HR, et al. Activity patterns of patients with diabetic foot ulceration: patients with active ulceration may not adhere to a standard pressure off-loading regimen[J]. *Diabetes Care*, 2003,26(9):2595-2597.
- [387] Piaggini A, Goretti C, Iacopi E, et al. Comparison of removable and irremovable walking boot to total contact casting in offloading the neuropathic diabetic foot ulceration [J]. *Foot Ankle Int*, 2016, 37(8): 855-861. DOI: 10.1177 / 1071100716643429.
- [388] Tagoe MT, Reeves ND, Bowling FL. Is there still a place for

- Achilles tendon lengthening? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016,32 Suppl 1:S227-231. DOI: 10.1002/dmrr.2745.
- [389] Holstein P, Lohmann M, Bitsch M, et al. Achilles tendon lengthening, the panacea for plantar forefoot ulceration? [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2004, 20 Suppl 1: S37-40. DOI: 10.1002/dmrr.452.
- [390] Molines-Barroso RJ, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, et al. Analysis of transfer lesions in patients who underwent surgery for diabetic foot ulcers located on the plantar aspect of the metatarsal heads[J]. *Diabet Med*, 2013, 30(8): 973-976. DOI: 10.1111/dme.12202.
- [391] Monteiro-Soares M, Boyko EJ, Ribeiro J, et al. Predictive factors for diabetic foot ulceration: a systematic review[J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2012,28(7):574-600. DOI: 10.1002/dmrr.2319.
- [392] Rasmussen A, Bjerre-Christensen U, Almdal TP, et al. Percutaneous flexor tenotomy for preventing and treating toe ulcers in people with diabetes mellitus[J]. *J Tissue Viability*, 2013,22(3):68-73. DOI: 10.1016/j.jtv.2013.04.001.
- [393] Scott JE, Hendry GJ, Locke J. Effectiveness of percutaneous flexor tenotomies for the management and prevention of recurrence of diabetic toe ulcers: a systematic review[J]. *J Foot Ankle Res*, 2016,9:25. DOI: 10.1186/s13047-016-0159-0.
- [394] Negative pressure wound therapy for managing diabetic foot ulcers: a review of the clinical effectiveness, cost-effectiveness, and guidelines[DB / OL]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, 2014 Aug 28. [2018-02-03] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK253784/>.
- [395] Apelqvist J, Willy C, Fagerdahl AM, et al. EWMA document: negative pressure wound therapy[J]. *J Wound Care*, 2017,26 (Sup3):S1-154. DOI: 10.12968/jowc.2017.26.Sup3.S1.
- [396] 鞠上, 曹欣, 李茜, 等. 负压滴灌治疗在糖尿病足伤口的临床应用[J]. *中华糖尿病杂志*, 2017, 9(9): 591-594. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2017.09.013.
- [397] Meloni M, Izzo V, Vainieri E, et al. Management of negative pressure wound therapy in the treatment of diabetic foot ulcers [J]. *World J Orthop*, 2015,6(4):387-393. DOI: 10.5312/wjo.v6.i4.387.
- [398] Hasan MY, Teo R, Nather A. Negative-pressure wound therapy for management of diabetic foot wounds: a review of the mechanism of action, clinical applications, and recent developments[J]. *Diabet Foot Ankle*, 2015, 6 : 27618. DOI: 10.3402/dfa.v6.27618.
- [399] Wang R, Feng Y, Di B. Comparisons of negative pressure wound therapy and ultrasonic debridement for diabetic foot ulcers: a network meta-analysis[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015,8 (8):12548-12556.
- [400] Liu S, He CZ, Cai YT, et al. Evaluation of negative-pressure wound therapy for patients with diabetic foot ulcers: systematic review and meta-analysis[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2017,13:533-544. DOI: 10.2147/TCRM.S131193.
- [401] Borys S, Hohendorff J, Koblik T, et al. Negative-pressure wound therapy for management of chronic neuropathic noninfected diabetic foot ulcerations -short-term efficacy and long-term outcomes[J]. *Endocrine*, 2018,62(3):611-616. DOI: 10.1007/s12020-018-1707-0.
- [402] Liu Z, Dumville JC, Hinchliffe RJ, et al. Negative pressure wound therapy for treating foot wounds in people with diabetes mellitus[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018,10: CD010318. DOI: 10.1002/14651858.CD010318.pub3.
- [403] Birke-Sørensen H, Malmjö M, Rome P, et al. Evidence-based recommendations for negative pressure wound therapy: treatment variables (pressure levels, wound filler and contact layer)--steps towards an international consensus[J]. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 2011,64 Suppl:S1-16. DOI: 10.1016/j.bjps.2011.06.001.
- [404] Orgill DP, Bayer LR. Negative pressure wound therapy: past, present and future[J]. *Int Wound J*, 2013,10 Suppl 1:S15-19. DOI: 10.1111/iwj.12170.

(收稿日期:2018-12-18)

(本文编辑:杨颖)

·读者·作者·编者·

2018 年本刊英文审稿专家名单

2018 年,以下七位审稿专家对本刊英文目次、论著摘要进行了审阅和编校,他们是:殷峻(上海交通大学附属第六人民医院内分泌科)、童玉(诺和诺德制药有限公司医学部)、王忠莉(武汉大学中南医院内分泌科)、张梅(南京医科大学第一附属医院内分泌科)、杨菊红(天津医科大学代谢病医院肾科)、高凌(武汉大学人民医院内分泌科)、王先令(解放军总医院内分泌科)。在此,对上述审稿专家的辛勤付出表示诚挚的感谢!

欢迎更多英文良好的优秀医师加入本刊。有意向者请登陆网站 zhnbnz.yiigle.com 下载审稿人登记表,并寄回编辑部。

本刊编辑部

排汗神经功能检测在 2 型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用

沈洁 曹瑛 陈志 刘仕群 李际敏 徐玲玲

【摘要】目的 探讨排汗神经功能检测在 2 型糖尿病患者自主神经病变评估中的作用。方法 纳入 2008 年 8 月至 2009 年 12 月门诊及入院诊治的 2 型糖尿病患者 164 例,男 88 例,女 76 例,年龄 41~70 岁,平均(56±11)岁。另选 40 名健康成人作为对照组。2 型糖尿病患者神经病变症状评价量表评估后分为自主神经病变症状阴性组($n=98$)和自主神经病变症状阳性组($n=66$),经心血管反射试验评估分为心血管反射试验阴性组($n=92$)和心血管反射试验阳性组($n=72$),计算 2 种评估方法的阳性检出率。所有患者和对照者进行排汗神经功能检测,观察欧米诺膏贴变色时间。采用 t 检验和卡方检验进行数据统计。结果 164 例 2 型糖尿病患者自主神经病变症状阳性检出率为 40.2% (66/164),心血管反射试验阳性检出率为 43.9% (72/164),排汗神经功能检测阳性检出率为 45.1% (74/164);排汗神经功能检测阳性检出率与自主神经病变症状阳性检出率、心血管反射试验阳性检出率的差异无统计学意义(χ^2 值分别为 3.12、1.22,均 $P>0.05$)。自主神经病变症状阳性组患者心血管反射试验阳性的发生率为 63.6% (42/66),明显高于自主神经病变症状阴性组患者[30.6% (30/98); $\chi^2=17.46, P<0.01$]。自主神经病变症状阳性组患者排汗神经功能检测阳性检出率为 90.9% (60/66),明显高于自主神经病变症状阴性组患者[14.3% (14/98); $\chi^2=93.51, P<0.01$]。自主神经病变症状阳性组患者左、右足欧米诺膏贴变色时间分别为(18±6)、(18±6)min,明显长于自主神经病变症状阴性组患者(t 值分别为 22.848、23.694,均 $P<0.01$)。心血管反射试验阳性组患者排汗神经功能检测阳性检测率为 94.4%,明显高于心血管反射试验阴性组患者[6.5% (6/92); $\chi^2=126.09, P<0.01$]。心血管反射试验阳性组患者左、右足欧米诺膏贴变色时间分别为(21±6)、(22±6)min,明显长于心血管反射试验阴性组患者(t 值分别为 36.841、36.126,均 $P<0.01$)。欧米诺膏贴变色时间与心血管反射试验积分呈正相关($r=0.67, P<0.01$),与深呼吸时每分钟心率差($r=-0.46$)、Valsalva 指数($r=-0.38$)、卧位起立后第 30 次与第 15 次 R-R 间距比值(30/15 比值, $r=-0.32$)呈显著负相关(均 $P<0.01$)。结论 采用欧米诺膏贴进行排汗神经功能检测可早期准确发现 2 型糖尿病患者自主神经病变。

【关键词】 糖尿病, 2 型; 心血管反射试验; 排汗

Predictive effects of perspiration-nerve examination on autonomic neuropathy in patients with type 2 diabetes mellitus SHEN Jie, CAO Ying, CHEN Zhi, LIU Shi-qun, LI Ji-min, XU Ling-ling. Department of Endocrinology, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China Corresponding author: SHEN Jie, Email: shenjiedr@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the predictive effects of perspiration-nerve examination on diabetic autonomic neuropathy (DAN) in patients with type 2 diabetes mellitus (T2DM). **Methods** A total of 164 T2DM outpatients and inpatients were recruited from August 2008 to December 2009 (male 88, female 76, aged 41 to 70 years, mean (56±11) years). They were divided into non-DAN symptom group ($n=98$) and DAN symptom positive group ($n=66$) according to neuropathy symptoms evaluation form, and also divided into cardiovascular reflex test (CRT) positive group ($n=92$) and CRT negative group ($n=72$). Another 40 healthy individuals were served as controls. The positive rate of these two assessment methods was calculated. All patients and healthy adult volunteers underwent perspiration-nerve test and Ou

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2011.01.010

基金项目:广东省科技计划资助项目(2007B010600010)

作者单位:510515 广州,南方医科大学南方医院内分泌代谢科

通信作者:沈洁, Email: shenjiedr@163.com

Minuo plaster color changing time test. Student's *t* test and Chi-square test were used for statistic analysis.

Results DAN symptom positive rate in 164 T2DM patients was 40.2% (66/164), the positive rate of cardiovascular reflex test was 43.9% (72/164), and the perspiration-nerve test had the positive rate of 45.1% (74/164). There was no significant difference between positive rate in perspiration-nerve test, DAN symptom test and cardiovascular reflex test (χ^2 values were 3.12 and 1.22, both $P > 0.05$). The positive rate of cardiovascular reflex test in patients with positive DAN symptoms was 63.6% (42/66), significantly higher than in patients with negative DAN symptoms (30.6% (30/98); $\chi^2 = 17.46$, $P < 0.01$). And the positive rate of perspiration-nerve test in patients with positive DAN symptoms was 90.9% (60/66), significantly higher than in patients with negative DAN symptoms (14.3% (14/98); $\chi^2 = 93.51$, $P < 0.01$). In DAN symptom positive group, Ou Minuo plaster color changing time of the left and right foot was (18 ± 6) and (18 ± 6) min, significantly longer than that in the non-DAN symptom group (*t* values were 22.848 and 23.694, both $P < 0.01$). In cardiovascular reflex test positive group, the positive rate of perspiration-nerve test was 94.4% (68/72), significantly higher than that in the cardiovascular reflex test negative group (6.5% (6/92); $\chi^2 = 126.09$, $P < 0.01$). In the cardiovascular reflex test positive group, Ou Minuo plaster color changing time of the left and right foot was (21 ± 6) and (22 ± 6) min, significantly longer than that in the cardiovascular reflex test negative group (*t* values were 36.841 and 36.126, both $P < 0.01$). Ou Minuo plaster color changing time was positively related to cardiovascular reflex test ($r = 0.67$, $P < 0.01$), and was negatively related with heart rate difference per minute with deep breathing ($r = -0.46$), Valsalva index ($r = -0.38$) and 30/15 ratio ($r = -0.32$) (all $P < 0.01$). **Conclusion** DAN in patients with T2DM could be detected early by using perspiration-nerve function evaluation.

【Key words】 Diabetes mellitus, type 2; Cardiovascular reflex test; Perspiration

糖尿病自主神经病变是糖尿病患者常见的并发症之一,其临床表现复杂,起病隐匿,多不可逆,严重影响患者预后^[1]。糖尿病自主神经病变的诊断主要依据患者临床症状和心血管反射试验等^[2,3]。近年来,排汗神经功能检测被公认为是一种可靠的无创性自主神经功能评估方法^[4],但是,其在 2 型糖尿病患者中的临床应用报道甚少。为此,我们应用排汗神经功能检测法评估了 164 例 2 型糖尿病患者自主神经病变,并同神经病变症状评价量表和心血管反射试验进行比较,以期对 2 型糖尿病患者自主神经病变的早期、准确诊断提供新策略。

资料与方法

一、研究对象

纳入 2008 年 8 月至 2009 年 12 月南方医科大学附属南方医院内分泌代谢科收治的门诊及住院 2 型糖尿病患者 164 例(均符合 1997 年美国糖尿病学会推荐的糖尿病诊断标准),其中男 88 例,女 76 例,年龄 41~70 岁,平均(56 ± 11)岁。患者常规心电图正常,无认知功能障碍以及精神疾病,无甲状腺功能亢进或减退,无过敏性皮肤病和湿疹,无其他原因所致神经病变及严重急、慢性疾病。另以 40 名健康志愿者为对照组,其中男 22 名,女 18 名,年龄 43~70 岁,平均(56 ± 8)岁。所有参试者均签署知情同意书。

二、糖尿病自主神经病变症状评估及心血管反射试验检查

糖尿病自主神经病变症状评估采用神经病变症状评价量表^[5]进行。据此,164 例 2 型糖尿病患者分为自主神经病变症状阴性组($n = 98$)、自主神经病变症状阳性组($n = 66$)。心血管反射试验按照文献^[6]进行:(1)深呼吸时每分钟心率差:正常值为 > 15 次/min,临界值为 11~15 次/min,异常值为 ≤ 10 次/min。(2)Valsalva 动作反应指数:正常值为 > 1.20 ,临界值为 1.11~1.20,异常值为 ≤ 1.10 。(3)卧位起立后第 30 次与第 15 次 R-R 间距比值(30/15 比值):正常值为 > 1.03 ,临界值为 1.01~1.03,异常值为 ≤ 1.00 。总评分正常值为 0 分,临界值为 1 分,异常值为 2。164 例 2 型糖尿病患者据此分为心血管反射试验阴性组(总评分 < 2 分, $n = 92$)、心血管反射试验阳性组(总评分 ≥ 2 分, $n = 72$)。

三、排汗神经功能检测

采用欧米诺糖尿病神经病变诊断膏贴(Miro 公司,德国)检测参试者排汗神经功能。所有参试者脱去鞋袜,平卧病床,5 min 后将欧米诺膏贴贴于双侧跖骨头 I/II 部位。使用标准颜色表测定欧米诺膏贴开始变色及由蓝色变为粉红色所需时间。10 min 内颜色未由蓝色完全变成粉红色者为阳性。

四、统计学方法

采用 SPSS 10.0 软件对所有数据进行统计学分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间计量资料比较采用独立样本 *t* 检验。计数资料以百分率表示,计数资料比较采用四格表卡方检验。双变量相关性分析

采用等级相关系数(Spearman 相关系数)非参数方法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、神经病变症状评价量表和心血管反射试验评估糖尿病自主神经病变

在 164 例 2 型糖尿病患者中,自主神经病变症状阳性患者 66 例,自主神经病变症状阴性患者 98 例;心血管反射试验阳性患者 72 例,心血管反射试验阴性患者 92 例。自主神经病变症状阳性检出率为 40.2% (66/164),心血管反射试验阳性检出率为 43.9% (72/164),两者差异无统计学意义($\chi^2 = 0.45, P > 0.05$)。在自主神经病变症状阳性组患者中,心血管反射试验阳性患者 42 例,检出率为 63.6% (42/66),明显高于自主神经病变症状阴性组患者[30.6% (30/98); $P < 0.01$]。

二、排汗神经功能检测和神经病变症状评价量表评估糖尿病自主神经病变

在 164 例 2 型糖尿病患者中,排汗神经功能检测阳性检出率为 45.1% (74/164),与自主神经病变症状阳性检出率[40.2% (66/164)]无显著差异($\chi^2 = 3.12, P = 0.077$)。自主神经病变症状阳性患者排汗神经功能检测阳性检出率为 90.9% (60/66),明显高于自主神经病变症状阴性患者[14.3% (14/98); $\chi^2 = 93.51, P < 0.01$]。自主神经病变症状阳性患者左、右足欧米诺膏贴变色时间显著长于自主神经病变症状阴性患者(t 值分别为 22.848、23.694,均 $P < 0.01$)。自主神经病变症状阴性组患者欧米诺膏贴变色时间与对照组相比明显延长($P < 0.01$,表 1)。

三、排汗神经功能检测和心血管反射试验评估糖尿病自主神经病变

心血管反射试验阳性患者排汗神经功能检测阳性检出率为 94.4% (68/72),明显高于心血管反射试验阴性患者[6.5% (6/92); $\chi^2 = 126.09, P < 0.01$]。这两种评价方法的阳性检出率差异无统计学意义($\chi^2 = 1.22, P > 0.05$)。心血管反射试验阳性患者左、右足欧米诺膏贴变色时间明显长于心血管反射试验阴性患者(t 值分别为 36.841、36.126,均 $P < 0.01$),但分别比较心血管反射试验阳性组和阴性组左、右足欧米诺膏贴变色时间时未发现明显差异。心血管反射试验阴性患者左、右足欧米诺膏贴变色时间明显长于对照组。欧米诺膏贴变色时间与心血管反射试验积分呈正相关($r = 0.67, P <$

表 1 2 型糖尿病患者排汗神经功能检测与神经病变症状评价量表评估结果比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	排汗神经功能 阳性检出率(n/n)	膏贴变色时间(min) 左足	右足
自主神经病变症状 阴性组	98	14.3% (14/98)	4.5 ± 1.2	4.6 ± 1.0
自主神经病变症状 阳性组	66	90.9% (60/66)	18.0 ± 6.1	17.9 ± 6.2
检验值		$\chi^2 = 93.51$	$t = 22.848$	$t = 23.694$
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

0.01),但与深呼吸时每分钟心率差($r = -0.46, P < 0.01$)、Valsalva 指数($r = -0.38, P < 0.01$)和 30/15 比值($r = -0.32, P < 0.01$)呈显著负相关(表 2)。

表 2 2 型糖尿病患者排汗神经功能检测与心血管反射试验评估结果比较($\bar{x} \pm s$)

组 别	例数	排汗神经功能 阳性检出率(n/n)	膏贴变色时间(min) 左足	右足
心血管反射试验 阴性组	92	6.5% (6/92)	4.7 ± 1.3	4.6 ± 1.1
心血管反射试验 阳性组	72	94.4% (68/72)	21.0 ± 5.8	22.2 ± 6.0
检验值		$\chi^2 = 126.09$	$t = 36.841$	$t = 36.126$
P 值		< 0.01	< 0.01	< 0.01

讨 论

自主神经病变普遍存在于糖尿病患者中,是糖尿病患者发生无痛性心肌梗死、猝死、体位性低血压的主要原因。据文献报道,糖尿病自主神经病变能显著影响微循环的调节功能,促使患者罹患其他晚发的糖尿病并发症^[7]。糖尿病合并自主神经病变所致猝死率或病死率远远高于无自主神经病变的糖尿病患者及非糖尿病患者^[8]。近 20 年来,心血管反射试验一直是国际通用的糖尿病自主神经病变的主要诊断方法。本研究表明,采用神经病变症状评价量表评估无自主神经病变症状的糖尿病患者心血管反射试验阳性率高达 36.7%,有糖尿病自主神经病变症状的糖尿病患者心血管反射试验阳性率亦明显高于前者,提示采用神经病变症状评价量表评估患者有自主神经病变临床症状以前就已存在心血管反射试验改变,临床症状一旦出现心血管反射试验改变更为显著。心血管反射试验对判断患者预后具有重要价值。有研究认为,心血管反射试验异常的糖尿病患者致残率、病死率远高于心血管反射试验正常者^[9]。但是,由于心血管反射试验需要医患之间

的高度配合,而且操作复杂,易受研究者主观因素的影响,因而限制了其在临床的广泛应用。

对皮肤排汗神经功能进行检测有助于发现糖尿病自主神经病变。欧米诺膏贴是一种新型的检测排汗神经功能的诊断膏贴,具有快速简便的特点。正常人使用欧米诺膏贴 10 min 内颜色由蓝色变成粉红色的几率为 98%。Zick 等^[10]对该方法以及量化排汗神经轴突反射试验、温度调节性发汗试验、交感皮肤电位反应等精密、复杂、昂贵的排汗异常测试方法进行了比较,发现这些方法具有显著的相关性。Tentolouris 等^[11]则认为,由患者和医生各自得到的排汗神经功能检测结果具有极好的一致性,表明应用欧米诺膏贴行自我检测切实可行。我们的课题组^[12]前期已观测了欧米诺膏贴在早期诊断糖尿病周围神经病变中的作用,发现在临床上无任何自主神经病变症状的糖尿病患者欧米诺膏贴变色时间已较正常对照者延长,部分超过 10 min,提示在自主神经病变症状出现以前,患者已存在自主神经受损,这与 Kastenbauer 等^[13]的研究结果一致。

排汗神经功能检测总阳性诊断率略高于心血管反射试验,部分心血管反射试验阴性的 2 型糖尿病患者通过排汗神经功能检测已发现排汗自主神经损伤,提示周围自主神经病变可能在心脏自主神经病变之前就已经出现。排汗神经功能检测与心血管反射试验的符合率高达 93.9%,提示排汗神经功能检测对糖尿病心脏自主神经病变也有一定预测作用。而国外报道认为,欧米诺膏贴的完全变色时间对于心脏自主神经病变也有一定诊断准确性,若将其完全变色的观察时间延长至 15 min,则其诊断价值更大^[14]。本研究结果显示,欧米诺膏贴变色时间与心血管反射试验积分呈正相关,与其他各检测指标呈显著负相关(均 $P < 0.01$),提示病变越严重,欧米诺膏贴变色时间越长。欧米诺的这种时间量化特点可用于评估糖尿病自主神经病变的严重程度,但欧米诺膏贴变色时间对糖尿病自主神经病变预后的影响及对治疗的指导意义尚需进一步深入研究。另有文献报道,糖尿病患者排汗神经功能异常与足部溃疡相关^[15],排汗功能异常是足部溃疡一个有力的独立危险因素^[16]。然而,排汗神经功能检测能否作为糖尿病足部溃疡或截肢的预测指标尚待长期前瞻性研究。

欧米诺膏贴是一种客观、简易、可靠、适于患者自我检测的自主排汗神经功能检测方法,其检测结果与自主神经病变密切相关。相对于神经病变症状评价量表和心血管反射试验,排汗神经功能检测可能有助于更早对自主神经病变做出诊断,其时间量化的特点亦可用于评估自主神经病变的严重程度。

参考文献

- [1] Vinik AI, Maser RE, Mitchell BD, et al. Diabetic autonomic neuropathy. *Diabetes Care*, 2003, 26: 1553-1579.
- [2] Vinik AI, Mehrabyan A. Diagnosis and management of diabetic autonomic neuropathy. *Compr Ther*, 2003, 29: 130-145.
- [3] Philips JC, Marchand M, Scheen AJ. Diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Rev Med Liege*, 2005, 60: 498-504.
- [4] American Diabetes Association: consensus statement. Report and recommendations of the San Antonio Conference on diabetic neuropathy. *Diabetes*, 1988, 37: 1000-1004.
- [5] Dyck PJ, Karnes J, O'Brien PC, et al. Neuropathy symptom profile in health, motor neuron disease, diabetic neuropathy, and amyloidosis. *Neurology*, 1986, 36: 1300-1308.
- [6] Ewing DJ, Martyn CN, Young RJ, et al. The value of cardiovascular autonomic function tests: 10 years experience in diabetes. *Diabetes Care*, 1985, 8: 491-498.
- [7] Otto-Buczkowska E, Kazibutowska Z, Sefiyk J, et al. Neuropathy and type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*, 2008, 14: 109-116.
- [8] Vinik AI, Ziegler D. Diabetic cardiovascular autonomic neuropathy. *Circulation*, 2007, 115: 387-397.
- [9] Abramkin DV, Iavelov IS, Gertsianskii NA. Simple cardiovascular reflex test during hospitalization due to myocardial infarction predicts sudden but not non-sudden cardiac death during 2 years follow up. *Kardiologia*, 2004, 44: 37-46.
- [10] Zick R, Schaper T, Deetern U. Early detection of peripheral diabetic neuropathy measurement of perspiration in the diabetic foot. *Klinikern*, 2003, 32: 191-194.
- [11] Tentolouris N, Aetisidis V, Marinou K, et al. Evaluation of the self-administered indicator plaster Neuropad for the diagnosis of neuropathy in diabetes. *Diabetes Care*, 2008, 31: 236-237.
- [12] 沈洁, 曹瑛, 薛耀明, 等. 欧米诺汗印法对糖尿病周围神经病变的早期诊断意义初探. *中国糖尿病杂志*, 2007, 15: 364-366.
- [13] Kastenbauer T, Inagler P, Sauseng S, et al. The prevalence of symptoms of sensorimotor and autonomic neuropathy in type 1 and type 2 diabetic subjects. *J Diabetes Complications*, 2004, 18: 27-31.
- [14] Spallone V, Morganti R, Siampli M, et al. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med*, 2009, 26: 686-692.
- [15] Tentolouris N, Voulgari C, Lintis S, et al. Moisture status of the skin of the feet assessed by the visual test neuropad correlates with foot ulceration in diabetes. *Diabetes Care*, 2010, 33: 1112-1114.
- [16] Tentolouris N, Marinou K, Kokotis P, et al. Sudomotor dysfunction is associated with foot ulceration in diabetes. *Diabet Med*, 2009, 26: 302-305.

(收稿日期: 2010-06-04)

(本文编辑: 顾佳)

The diagnostic accuracy of Neuropad® for assessing large and small fibre diabetic neuropathy

G. Ponirakis¹, I. N. Petropoulos¹, H. Fadavi¹, U. Alam^{1,2}, O. Asghar¹, A. Marshall^{1,3}, M. Tavakoli and R. A. Malik^{1,2}

¹Institute of Human Development, Centre for Endocrinology and Diabetes, Faculty of Medical and Human Sciences, University of Manchester and NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility, ²Manchester Diabetes Centre, Central Manchester University Hospitals and ³Department of Clinical Neurophysiology, Manchester Royal Infirmary, Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust, Manchester Academic Health Science Centre, Manchester, UK

Correspondence to: Rayaz A. Malik. E-mail: Rayaz.a.malik@man.ac.uk

Running head: Diagnostic accuracy of Neuropad→ • G. Ponirakis et al.

What's new?

- This is the first study to compare the diagnostic performance of Neuropad→ against established measures of both large and small fibre neuropathy.

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/dmc.12536

The data show the close and improved relationship between the Neuropadresponse and structural small fibre damage (corneal nerve fibre length).

The findings of this study underline the importance of Neuropad as a practical diagnostic test for small nerve fibre damage with high diagnostic accuracy.

Abstract

Aims Neuropad® is a simple visual indicator test, with moderate diagnostic

performance for diabetic peripheral neuropathy. As it assesses sweating, which is a measure of cholinergic small nerve fibre function, we compared its diagnostic performance against established measures of both large and, more specifically, small fibre damage in patients with diabetes.

Methods One hundred and twenty-seven participants (89 without diabetic peripheral neuropathy and 38 with) aged 57 ± 9.7 years underwent assessment with Neuropad, large nerve fibre assessments: (Neuropathy Disability Score, vibration perception threshold, peroneal motor nerve conduction velocity); small nerve fibre assessments: neuropathy symptoms using the Diabetic Neuropathy Symptoms score (corneal nerve fibre length and warm perception threshold).

Results Neuropad has a high sensitivity but moderate specificity against large fibre neuropathy assessments: Neuropathy Disability Score (> 2) 70% and 50%, vibration perception threshold (> 14 V) 83% and 53%, and peroneal motor nerve conduction velocity (< 42 m/s) 81% and 54%, respectively. However, the diagnostic accuracy of Neuropad was significantly improved against corneal nerve fibre length (< 14 mm/mm²) with a sensitivity and specificity of 83% and 80%, respectively.

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Furthermore, the area under the curve for corneal nerve fibre length (85%) was significantly greater than with the Neuropathy Disability Score (66%, $P = 0.01$) and peroneal motor nerve conduction velocity (70%, $P = 0.03$). For neuropathic symptoms, sensitivity was 78% and specificity was 60%.

Conclusions The data show the improved diagnostic performance of Neuropad against corneal nerve fibre length. This study underlines the importance of Neuropad as a practical diagnostic test for small fibre neuropathy in patients with diabetes.

Abbreviations DNS, Diabetic Neuropathy Symptoms; NDS, Neuropathy Disability Score

Introduction

Diabetic peripheral neuropathy is a major risk factor for foot ulceration and amputation [1]. Practical clinical tests such as the 10-g monofilament or Neuropathy Disability Score (NDS) have been validated as first-line screening tools for identifying people with established diabetic peripheral neuropathy and those at high risk of foot ulceration [2]. Whilst small nerve fibre damage occurs early [3,4], underlies painful neuropathy and plays a significant role in the aetiopathogenesis of foot ulceration because of loss of pain sensation, anhidrosis and deranged tissue blood flow [4], there is currently no first-line screening tool to evaluate this abnormality.

Sudomotor dysfunction is a component of small fibre damage, which develops before sensory loss [5] and has been accepted as one of the diagnostic tests for diabetic neuropathy by the Toronto Consensus Panel [3]. Tests evaluating sudomotor function include the sympathetic skin response [5] and the quantitative sudomotor axon reflex tests (QSART) [4]. However, these tests are time-consuming and cannot be easily deployed in the clinic. The Neuropad measures sweat production based on the colour change of a cobalt II compound from blue to pink and represents a practical clinical test for sudomotor dysfunction in diabetic peripheral neuropathy [6–11].

Several studies have examined the diagnostic validity of the Neuropad for diagnosing peripheral neuropathy [9–13] and have shown a high sensitivity (85–97.8%), but poor specificity (45–67.2%) [8,14]. Given that the specificity of a test denotes whether an individual is disease free, and given that diabetic peripheral neuropathy affects small fibres before large fibres, it is not surprising that previous studies have shown a low specificity for Neuropad, as they have used large fibre tests to diagnose neuropathy [8,12,14,15]. Indeed, we have previously shown that the diagnostic accuracy of Neuropad correlated better with heart rate variability, a component of small fibre damage ($r_s = -0.525$, $P < 0.001$) compared with a Neuropathy Disability Score > 5 ($r_s = -0.450$, $P < 0.001$) [9].

In the present study, we have evaluated the diagnostic accuracy of Neuropad in a large cohort of people with diabetes and specifically compared the sensitivity and specificity for the diagnosis of peripheral neuropathy using different measures of small and large fibre neuropathy.

Research design and methods

The participants in the study were recruited from the Manchester Diabetes Centre, Manchester Royal Infirmary in Manchester, UK. The study was performed at the Wellcome Trust Clinical Research Facility from 3 January 2011 until 30 March 2012, involving 127 people with diabetes mellitus (68 with Type 1 diabetes and 59 with Type 2 diabetes) with an average age of 57 ± 10 years. We determined by means of an unpaired t -test that the minimum sample required was 46 participants with a power of 95%. Exclusion criteria included history of neuropathy as a result of

a non-diabetic cause and corneal trauma or surgery. This study was approved by the Local Research Ethics committee and all patients gave informed consent to take part in the study. The research adhered to the tenets of the declaration of Helsinki.

Demographic measures

All study participants underwent assessment of their HbA_{1c}, BMI, systolic and diastolic blood pressure, cholesterol and triglycerides.

Neuropathy assessments

All patients underwent a detailed assessment of neuropathy based on a standard protocol including: a Neuropathy Disability Score (NDS) to classify participants into normal (NDS 0–2) and abnormal (NDS 3–10) [16,17]. Quantitative sensory testing included an assessment of vibration perception threshold, measured using a Neurothesiometer (Horwell Scientific Laboratory Supplies, Nottingham, UK), and warm perception thresholds (C fibres) using the method of limits with the Medoc TSA II (Medoc Ltd, Ramat Yishai, Israel) on the dorsum of the left foot. The Diabetic Neuropathy Symptom (DNS) score was employed to assess symptoms of neuropathy [18] and to classify participants into normal (0–1) and abnormal (2–4). Electro-diagnostic studies were undertaken using a Dantec 'Keypoint' system (Dantec Dynamics Ltd, Bristol, UK) equipped with a DISA temperature regulator to keep limb temperature constantly between 32 and 35 °C. Sural nerve conduction velocity, sural nerve amplitude, peroneal motor nerve conduction velocity and peroneal motor nerve amplitude were assessed in the right lower limb by a consultant neurophysiologist. The motor study was performed using silver–silver chloride surface electrodes at standardized sites defined by anatomical landmarks, and recordings for the sural nerve were taken using anti-dromic stimulation over a distance of 140 mm.

Assessment of sudomotor function

The Neuropad (miro Verbandstoffe, Wiehl-Drabenderhöhe, Germany) was applied to the plantar aspect of the first metatarsal head after callus removal and removed after 10 min. Immediately after removal, the percentage colour change of the Neuropad in pink was blindly estimated by three independent clinicians. An established series of scanned Neuropads ($n = 50$) ranging from 0% to patchy to 100% pink were estimated by the clinicians on two occasions to establish consistency in colour interpretation.

Corneal confocal microscopy

Patients underwent examination with the Heidelberg Retina Tomograph (HRT III RCM) *in vivo* corneal confocal microscope (IVCCM) (Heidelberg Engineering GmbH, Heidelberg, Germany) [19]. The subject's eyes were anaesthetized using a drop of 0.4% Benoxinate hydrochloride and Viscotears were applied on the front of the eye for lubrication. A drop of viscoelastic gel was placed on the tip of the objective lens and a sterile disposable TomoCap (XXXXX, XXXX, XXXX) was placed over the lens, allowing optical coupling of the objective lens to the cornea. The patient was instructed to fixate on a target with the eye not being examined. Several scans of the entire depth of the cornea were recorded by turning the fine focus of the objective lens backwards and forwards for approximately 2 min using the section mode which enables manual acquisition and storage of single images from the central cornea, focusing on the sub-basal layer. This provides face-to-face two-dimensional images with a lateral resolution of approximately 2 μm /pixel and final image size of

400 400 pixels of the sub-basal nerve plexus of the cornea. Corneal nerve fibre

length—the total length of all nerve fibres and branches (mm/mm^2)—and corneal nerve fibre branch—the total number of nerve branches (n/mm^2) within the area of cornea captured by the image—was quantified from approximately five adjacent images/subject, using purpose-built manual image analysis software [20].

Study definition of diabetic peripheral neuropathy

The Toronto Diabetic Neuropathy Expert group recommendation was followed to define diabetic peripheral neuropathy: (1) abnormal nerve conduction studies (NCS) [peroneal motor nerve conduction velocity ($< 42 \text{ m/s}$)] and (2) abnormal symptoms or signs of neuropathy [NDS (> 2)] [3].

To define an abnormal result for the Neuropathy Disability Score (NDS), vibration perception threshold (VPT), sensory nerve action potential (SNAP), sensory nerve conduction velocity (SNCV), peroneal motor nerve action potential (PMNAP), peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV), warm perception threshold (WPT), corneal nerve fibre density (CNFD) and corneal nerve fibre length (CNFL), we have used a mean ± 2 SD cut-off based on our control population ($n = 104$).

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using StatsDirect statistical software, version

2.7.9 (XXXX, XXXX, XXXX). We examined the distribution of the data by means of relevant histograms and statistical test (Shapiro–Wilk test). All data were expressed as median (5th percentile, 95th percentile). The Mann–Whitney *U*-test was performed to analyse differences between the medians. A *P*-value < 0.05 was considered statistically significant.

Receiver operating characteristic curve analysis was used to compare the diagnostic accuracy of Neuropad against measures of large and small nerve fibre damage and neuropathy symptoms. Receiver operating characteristic curve analysis established the area under the curve to determine the optimal sensitivity and specificity of the Neuropad test. Statistical difference between two receiver operating characteristic curves were expressed in *P*-values, as described by Hanley and McNeil [21].

Results

Clinical data and reproducibility of Neuropad estimation

In 127 people with diabetes aged 57.0 ± 9.7 years, 38 were diagnosed with peripheral neuropathy. The demographic and clinical characteristics of the participants with ($n = 38$) and without ($n = 89$) peripheral neuropathy are presented in Table 1. HbA_{1c} , BMI, cholesterol and triglyceride levels did not differ between the two groups, but age ($P = 0.01$), duration of diabetes ($P = 0.01$) and blood pressure (systolic: $P = 0.0004$; diastolic: $P = 0.05$) were significantly greater in those with peripheral neuropathy. There were significant differences for the large fibre tests, comparing the group without diabetic peripheral neuropathy to the group with: Neuropathy Disability Score (NDS) ($P < 0.0001$), vibration perception threshold (VPT) ($P < 0.0001$), sensory nerve action potential (SNAP) ($P < 0.0001$), sensory nerve conduction velocity (SNCV) ($P = 0.0004$), peroneal motor nerve action potential (PMNAP) ($P < 0.0001$) and peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV) ($P < 0.0001$). Similarly, there were significant differences for the small fibre

This article is protected by copyright. All rights reserved.

tests: warm perception threshold (WPT) ($P < 0.0001$), XXXXXXXXXX (CNFB) ($P = 0.0002$), corneal nerve fibre length (CNFL) ($P < 0.0001$) and Neuropad ($P < 0.0001$). Neuropathic symptoms were also significantly different between the groups. Neuropad response was significantly lower in the group with diabetic peripheral neuropathy (50%, 0–100) compared with the group without (90%, 8–100). The evaluation of Neuropad's percentage colour change was subjective, but the reproducibility was good. The coefficient of repeatability for intra- and inter-observer variability was 0.3 and 0.4, respectively.

Neuropad diagnostic performance for diabetic peripheral neuropathy

The diagnostic performance of Neuropad evaluated against measures for large and small fibre neuropathy and neuropathic symptoms is shown in Table 2. The sensitivity and specificity of Neuropad for detecting large nerve fibre damage based on the Neuropathy Disability Score (NDS) was 70% and 50%, for the vibration perception threshold (VPT) 83% and 53%, for sensory nerve action potential (SNAP) 70% and 64%, for sensory nerve conduction velocity (SNCV) 64% and 54%, for peroneal motor nerve action potential (PMNAP) 82% and 50% and for peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV) 81% and 54%, respectively. For small nerve fibre assessment using the warm perception threshold as a reference method, the sensitivity and specificity were 68% and 49%, respectively. However, they were significantly improved against corneal nerve fibre length, with a sensitivity of 83% and specificity of 80%. Whilst the sensitivity of Neuropad in detecting diabetic peripheral neuropathy was high for measures of both large and small fibre damage, it showed high specificity only for small fibre neuropathy identified using corneal nerve fibre length as a reference method (Fig. 1). The area under the curve for corneal nerve fibre length (85%) was significantly larger than for the Neuropathy Disability Score (NDS) (66%, $P = 0.01$), sensory nerve conduction velocity (SNCV) (63%, $P = 0.006$), peroneal motor nerve action potential (PMNAP) (69%, $P = 0.04$), peroneal motor nerve conduction velocity (PMNCV) (70%, $P = 0.03$) and was borderline significant against vibration perception threshold (73%, $P = 0.06$) and sensory nerve action potential (SNAP) (70%, $P = 0.07$). However, this high sensitivity and specificity could not be replicated against corneal nerve fibre density, which showed good sensitivity (74%) but relatively low specificity (60%). With neuropathic symptoms (DNS), the sensitivity was 78% and specificity 60%.

Discussion

The Neuropad provides a visual diagnostic screening test for sudomotor and hence small fibre dysfunction in diabetic peripheral neuropathy, therefore it is not surprising that it has been shown to have good sensitivity but modest specificity in detecting peripheral neuropathy evaluated using measures of large fibre neuropathy [8,9,12]. Hence, we have compared the diagnostic ability of Neuropad against established measures of large fibre neuropathy, but also specifically against small fibre dysfunction (warm perception threshold) and damage (corneal nerve fibre density and corneal nerve fibre length) [19,22].

The findings in the literature are consistent on Neuropad, where approximately one third of people with diabetes with normal clinical examination have an abnormal Neuropad response because of the low specificity. Papanas *et al.* [12] examined 154 patients with Type 2 diabetes and reported that the sensitivity and specificity of Neuropad for the Neuropathy Disability Score (NDS) (> 5) were 97.8% and 67.2%, respectively. Quattrini *et al.* [9] examined 57 people with diabetes and reported that the sensitivity and specificity of Neuropad for the Neuropathy Disability Score (NDS) (≥ 5) were 85% and 45%, respectively. Similarly, Papanas *et al.* reported that the

sensitivity and specificity of Neuropad for a vibration perception threshold > 25 volts were 98.8% and 59.5%, respectively [8].

Small fibre neuropathy is an early manifestation of diabetic peripheral neuropathy [4]. Using large fibre tests such as the Neuropathy Disability Score (NDS), vibration perception threshold and nerve conduction studies to define 'neuropathy' will clearly miss patients with early neuropathy, providing an explanation for the low specificity of the Neuropad in previous studies. In the present study, we have demonstrated good sensitivity (83%) but a markedly increased specificity (80%) when using corneal nerve fibre length (a marker of small fibre damage) as a reference method to define peripheral neuropathy. Thus, whilst the sensitivity for corneal nerve fibre length (83%) was comparable with that for the Neuropathy Disability Score (NDS) (70%), vibration perception threshold (83%), peroneal motor nerve action potential (82%) and peroneal motor nerve conduction velocity (81%), the specificity for corneal nerve fibre length (CNFL) (80%) was higher than that observed for the Neuropathy Disability Score (NDS) (50%), vibration perception threshold (53%), sensory nerve conduction velocity (50%) and peroneal motor nerve conduction velocity (54%). However, the specificity of corneal nerve fibre density was lower, indicating that corneal nerve fibre density may not be as robust as corneal nerve fibre length. Furthermore, a prospective study, which examined the predictive validity of Neuropad, suggested that early small fibre dysfunction pre-dates the development of large fibre dysfunction [14]. In patients with Type 2 diabetes who initially had an abnormal Neuropad response, 5 years later 25.64% developed significant neuropathy (NDS > 6) compared with only 2.86% of those with a normal Neuropad response.

The diagnostic performance of the Neuropad is better with structural small fibre damage (corneal nerve fibre length), as opposed to small fibre dysfunction (warm perception threshold). Recently, corneal nerve fibre length has been shown to correlate highly significantly with three independent measures of small fibre neuropathy, including cold thresholds, heart rate variability and the laser Doppler imaging flare technique (LDIfare) [23]. Sweat glands are innervated by the sympathetic nervous system, primarily by cholinergic fibres, but also by adrenergic fibres [24]. Warm perception threshold is mediated by the small myelinated (A δ) fibres and unmyelinated C-fibres [25]. It is conceivable that the severity of small fibre neuropathy may vary between the different types of small fibres. Of relevance, the Neuropad has been compared with intra-epidermal nerve fibre density (IENFD), which is widely accepted as a gold standard measure of small C-fibre damage, and patients with diabetes with a normal Neuropad result already had a reduction in intra-epidermal nerve fibre density (7.37 ± 0.93 fibres/mm) compared with control subjects (11.06 ± 0.82 fibres/mm), which was further reduced in patients with a patchy (5.01 ± 0.93 fibres/mm) and absent response (5.02 ± 0.77 fibres/mm) [9].

In the current study, we have also evaluated the relationship of Neuropad with neuropathic symptoms using the four-item Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) score and show a high sensitivity (78%) but relatively low specificity (60%). Although the Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) score may have moderate reliability because of its subjectivity, the low specificity may be attributable to the fact that small fibre dysfunction pre-dates the development of neuropathic symptoms.

This study has several strengths and limitations. The strengths of this study are the inclusion of a wide range of gold standard clinical techniques to assess large and small nerve fibre dysfunction and damage on a larger number of participants with diabetes than previously reported work evaluating the diagnostic performance of the Neuropad. The cut-off points for the diagnosis of diabetic peripheral neuropathy by

corneal nerve fibre length ($< 14 \text{ mm/mm}^2$) and peroneal motor nerve conduction

velocity ($< 42 \text{ m/s}$) are comparable with previous studies of Petropoulos *et al.* [26], Ahmed *et al.* [27] and Malik *et al.* [28]. In previous studies, Neuropad colour change was estimated in a categorical manner as normal or abnormal after 10 min [10]. We have assessed the diagnostic ability of Neuropad using a continuous output as a percentage. The cut-off value with the highest accuracy was defined for each reference method. Even although the continuous output is subjective and more liable to error, we have shown good reproducibility for three independent graders. Nevertheless, this argues for the development of software or an image analysis system for rapidly and consistently grading the colour change to a percentage output, enabling a continuous and more accurate assessment of sudomotor, and hence small fibre, dysfunction.

In conclusion, by employing a continuous output for Neuropad, this study has shown that the specificity of Neuropad is significantly improved when its diagnostic ability is assessed against corneal nerve fibre length, a sensitive measure of small fibre damage. The findings in this study also suggest that the Neuropad test is particularly suitable for the diagnosis of small fibre diabetic peripheral neuropathy. Furthermore, its assessment using a less subjective, continuous output, perhaps via image analysis, merits investigation in a longitudinal study of diabetic peripheral neuropathy.

Funding sources

This study was funded by both the National Institutes of Health (NIH) grant 5RO1 NS46259-03 NINDS and the Juvenile Diabetes Research Foundation (JDRF) grant 5-2002-185.

Competing interests

None declared.

Acknowledgements

We thank the staff at NIHR/Wellcome Trust Clinical Research Facility in Central Manchester University Hospitals NHS Foundation Trust for providing a high-quality service and their state-of-the-art facility to carry out the research. We thank Karthirani Balakrishnan and Carla Barrett for inviting participants.

References

1. Boulton AJ, Vileikyte L, Ragnarson-Tennvall G, Apelqvist J. The global burden of diabetic foot disease. *Lancet* 2005; **366**: 1719–1724.
2. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J *et al.* The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; **19**: 377–384.
3. Tesfaye S, Boulton AJ, Dyck PJ, Freeman R, Horowitz M, Kempler P *et al.* Diabetic neuropathies: update on definitions, diagnostic criteria, estimation of severity, and treatments. *Diabetes Care* 2010; **33**: 2285–2293.
4. Malik R, Veves A, Tesfaye S, Smith G, Cameron N, Zochodne D *et al.* Small fiber neuropathy: role in the diagnosis of diabetic sensorimotor polyneuropathy. *Diabetes Metab Res Rev* 2011; **XX**: XXX–XXX.
5. Levy DM, Reid G, Rowley DA, Abraham RR. Quantitative measures of sympathetic skin response in diabetes: relation to sudomotor and neurological function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992; **55**: 902–908.
6. Papanas N, Giassakis G, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D *et al.* Sensitivity and specificity of a new indicator test (Neuropad) for the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes patients: a comparison with

This article is protected by copyright. All rights reserved.

clinical examination and nerve conduction study. *J Diabetes Complications* 2007; **21**: 353–358.

7. Papanas N, Papatheodorou K, Christakidis D, Papazoglou D, Giassakis G, Piperidou H *et al*. Evaluation of a new indicator test for sudomotor function (Neuropad) in the diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetic patients. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2005; **113**: 195–198.
8. Papanas N, Paschos P, Papazoglou D, Papatheodorou K, Paletas K, Maltezos E *et al*. Accuracy of the Neuropad test for the diagnosis of distal symmetric polyneuropathy in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; **34**: 1378–1382.
9. Quattrini C, Jeziorska M, Tavakoli M, Begum P, Boulton AJ, Malik RA. The Neuropad test: a visual indicator test for human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 2008; **51**: 1046–1050.
10. Spallone V, Morganti R, Siamplici M, Fedele T, D'Amato C, Cacciotti L *et al*. Neuropad as a diagnostic tool for diabetic autonomic and sensorimotor neuropathy. *Diabet Med* 2009; **26**: 686–692.
11. Liatis S, Marinou K, Tentolouris N, Pagoni S, Katsilambros N. Usefulness of a new indicator test for the diagnosis of peripheral and autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. *Diabet Med* 2007; **24**: 1375–1380.
12. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Monastiriotis C, Christakidis D, Maltezos E. A comparison of the new indicator test for sudomotor function (Neuropad) with the vibration perception threshold and the clinical examination in the diagnosis of peripheral neuropathy in subjects with type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2008; **116**: 135–138.
13. Papanas N, Boulton AJ, Malik RA, Manes C, Schnell O, Spallone V *et al*. Neuropad : a simple new non-invasive sweat indicator test for the diagnosis of diabetic neuropathy. *Diabet Med* 2012; **XX**: XXX–XXX.
14. Papanas N, Papatheodorou K, Papazoglou D, Kotsiou S, Maltezos E. A prospective study on the use of the indicator test Neuropad® for the early diagnosis of peripheral neuropathy in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2011; **119**: 122–125.
15. Ziegler D, Papanas N, Roden M. Neuropad: evaluation of three cut-off points of sudomotor dysfunction for early detection of polyneuropathy in recently diagnosed diabetes. *Diabet Med* 2011; **28**: 1412–1415.
16. Young MJ, Boulton AJ, MacLeod AF, Williams DR, Sonksen PH. A multicentre study of the prevalence of diabetic peripheral neuropathy in the UK hospital clinic population. *Diabetologia* 1993; **36**: 150–154. Abbott CA, Carrington AL, Ashe H, Bath S, Every LC, Griffiths J *et al*. The North-West Diabetes Foot Care Study: incidence of, and risk factors for, new diabetic foot ulceration in a community-based patient cohort. *Diabet Med* 2002; **19**: 377–384.
17. Meijer JW, Smit AJ, Sonderen EV, Groothoff JW, Eisma WH, Links TP. Symptom scoring systems to diagnose distal polyneuropathy in diabetes: the Diabetic Neuropathy Symptom score. *Diabet Med* 2002; **19**: 962–965.
18. Tavakoli M, Malik RA. Corneal confocal microscopy: a novel non-invasive technique to quantify small fibre pathology in peripheral neuropathies. *J Vis Exp* 2011; **XX**: XXX–XXX.
19. Dabbah MA, Graham J, Petropoulos I, Tavakoli M, Malik RA. Dual-model automatic detection of nerve-fibres in corneal confocal microscopy images. *Med Image Comput Comput Assist Interv* XXXX; **13**: 300–307.
20. Hanley JA, McNeil BJ. The meaning and use of the area under a receiver operating characteristic (ROC) curve. *Radiology* 1982; **143**: 29–36.
21. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M *et al*. Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1

- diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 2012; **35**: 821–828.
22. Sivaskandarajah GA, Halpern EM, Lovblom LE, Weisman A, Orlov S, Bril V *et al.* Structure–function relationship between corneal nerves and conventional small-fiber tests in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2013; **36**: 2748–2755.
23. Sokolov VE, Shabadash SA, Zelikina TI. Innervation of eccrine sweat glands. *Biol Bull Acad Sci USSR* 1980; **7**: 331–346.
24. Fruhstorfer H, Harju EL, Lindblom UF. The significance of A-delta and C-fibres for the perception of synthetic heat. *Eur J Pain* 2003; **7**: 63–71.
25. Petropoulos IN, Alam U, Fadavi H, Marshall A, Asghar O, Dabbah MA *et al.* Rapid automated diagnosis of diabetic peripheral neuropathy with *in vivo* corneal confocal microscopy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; **XX**: XXX–XXX.
26. Ahmed A, Bril V, Orszag A, Paulson J, Yeung E, Ngo M *et al.* Detection of diabetic sensorimotor polyneuropathy by corneal confocal microscopy in type 1 diabetes: a concurrent validity study. *Diabetes Care* 2012; **35**: 821–828.
27. Malik RA, Masson EA, Sharma AK, Lye RH, Ah-See AK, Compton AM *et al.* Hypoxic neuropathy: relevance to human diabetic neuropathy. *Diabetologia* 1990; **33**: 311–318.
28. **Figure 1** Receiver operating characteristic curve analysis was used to compare the diagnostic accuracy of Neuropad in detecting large with small nerve fibre damage (black line). The grey line is the null value of the receiver operating characteristic curve. The area under the curve for large nerve fibre damage was (a) 66% for Neuropathy Disability Score (95% CI 0.51–0.8), (b) 73% for vibration perception threshold (95% CI 0.54–0.91), (c) 70% for peroneal motor nerve conduction velocity (95% CI 0.53–0.87) and (d) 70% for sensory nerve action potential (95% CI 0.45–0.94). The area under the curve for small nerve fibre damage was (e) 60% for warm perception threshold (95% CI 0.46–0.73) and (f) 85% for corneal nerve fibre length (95% CI 0.5–1).

Variables	Diabetes without neuropathy*	Diabetes with neuropathy*	P-value†
Demographic measures			
<i>n</i>	89	38	
Age (years)	56 (42–73)	61 (29–73)	0.01
Diabetes duration (years)	19 (1–46)	36 (2–54)	0.01
Gender (male/female)	65/24	25/13	
Type of diabetes (Type 1/Type 2)	44/45	24/14	
HbA _{1c} (mmol/mol)	61 (40–84)	62 (48–110)	0.15
(%)	7.7 (5.8–9.8)	7.8 (6.5–12)	
BMI (kg/m ²)	27.5 (21–38)	27.3 (21–42)	0.73
Systolic blood pressure (mmHg)	129 (106–168)	150 (114–179)	0.0004
Diastolic blood pressure (mmHg)	71 (58–85)	75 (64–96)	0.05
Cholesterol (mmol/l)	3.9 (2.9–6)	4.2 (2.8–6.2)	0.35
Triglyceride (mmol/l)	1 (1–3)	1.4 (0.5–4.1)	0.5
Large fibre assessments			
Neuropathy Disability Score	2 (0–6)	6 (3–10)	< 0.0001
Vibration perception threshold (volts)	9 (4–24)	22.3 (10–48)	< 0.0001
Sensory nerve action potential (μV)	10 (3–23)	5.2 (1–13)	< 0.0001
Sensory nerve conduction velocity (m/s)	45.2 (39–54)	41.2 (29–52)	0.0004
Sensory nerve conduction velocity (μV)	3.7 (1–8)	1.35 (0.2–5)	< 0.0001
Peroneal motor nerve conduction velocity (m/s)	44.2 (38–50)	37.5 (22–41)	< 0.0001
Small fibre assessments			
Warm perception threshold (°C)	39.6 (36–46)	43.4 (38–50)	< 0.0001
Corneal nerve fibre density (n/mm ²)	28 (14–46)	20.94 (4.2–38)	0.0002
Corneal nerve fibre length (mm/mm ²)	25 (10–32)	13.8 (3.6–29.8)	< 0.0001
Neuropad (%)	90 (8–100)	50 (0–100)	< 0.0001
Neuropathy symptoms			
Diabetic Neuropathy Symptoms (DNS) score	0 (0–1)	2 (1–3)	< 0.0001

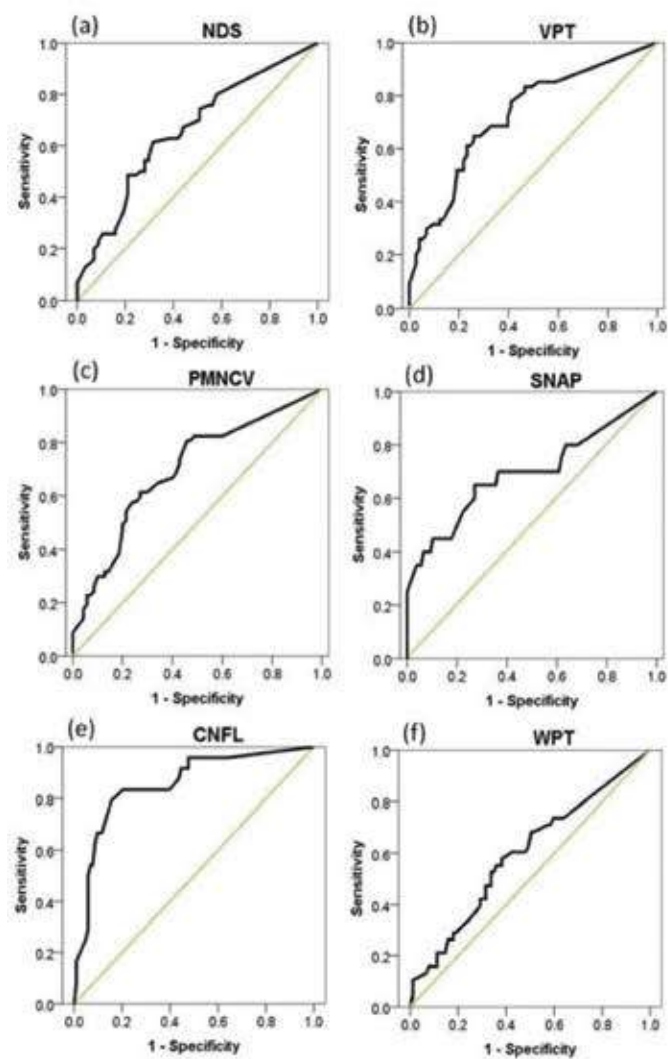
Table 1 Comparison of clinical data of people with Type 1 and Type 2 diabetes according to presence or absence of neuropathy defined by the Toronto criteria

*Data are medians (5th percentile, 95th percentile).

†P-values are derived from a Mann–Whitney U-test.

Variables	Area under the curve	Sensitivity % (ratio)	Specificity % (ratio)	Positive and negative predictive value (%)	Positive and negative likelihood ratio
Large fibre assessments					
Neuropathy Disability Score (> 2)	66	70 (49/70)	50 (28/57)	63. 57	1.4. 0.6
Vibration perception threshold (> 14 volts)	73	83 (45/54)	53 (39/73)	45. 39	1.77. 0.32
Sensory nerve action potential (< 3 μ V)	70	70 (14/20)	64 (68/107)	26. 92	1.94. 0.47
Sensory nerve conduction velocity (< 43 m/s)	63	64 (30/47)	54 (43/80)	45. 72	1.39. 0.67
Sensory nerve conduction velocity (< 2 μ V)	69	82 (22/27)	50 (50/100)	31. 91	1.64. 0.36
Peroneal motor nerve conduction velocity (< 42 m/s)	70	81 (46/57)	54 (38/70)	59, 78	1.76, 0.35
Small fibre assessments					
Warm perception threshold (> 43 °C)	60	68 (26/38)	49 (44/89)	26. 44	1.33. 0.65
Corneal nerve fibre density (< 24 n/mm ²)	67	74 (37/50)	60 (46/77)	54, 78	1.85, 0.43
Corneal nerve fibre length (< 14 mm/mm ²)	85	83 (20/24)	80 (82/103)	49, 95	4.15, 0.21
Neuropathy symptoms					
DNS score	68	78 (21/27)	60 (60/100)	34. 91	1.95. 0.37

Table 2 The diagnostic performance of the Neuropad test evaluated against large (Neuropathy Disability Score, vibration perception threshold, sensory nerve action potential, sensory nerve conduction velocity, sensory nerve conduction velocity and peroneal motor nerve conduction velocity) and small (warm perception threshold, corneal nerve fibre density and corneal nerve fibre length) nerve fibre assessments as reference methods using receiver operating characteristic curve analysis.



汗印法®糖尿病足诊断贴

汗印法®糖尿病足诊断贴与传统糖尿病神经病变检测手段比较

检测方法	检测对象	神经病变阶段	准确性	可操作性	可重复性	有无量化标准
10g尼龙丝检测	感觉神经（触觉）	中晚期	一般	简单，需病人配合	较差	无
温度检测	感觉神经（温度）	中晚期	一般	简单，需病人配合	较差	有
震动阈值检测	感觉神经（震动）	中晚期	一般	简单，需病人配合	较差	有
神经传导速度检测	感觉运动神经	中晚期	较高	可操作性	较好	有
汗印法®检测	自主神经（排汗）	早期	高	简单	好	有

汗印法®糖尿病足诊断贴检查优势

早期
发现

可用于周围神经病变
的早期发现，敏感性
优于传统手段



与密歇根神经病变分
级系统高度吻合，可
用于神经病变严重程
度的精确评估

精准
分级



操作简单便捷，可广
泛用于临床和患者自
查



简单
易用



重庆诺思达医疗器械有限公司

地址：重庆市九龙坡区剑龙北路1号隆鑫西城汇9幢7-1

电话：13883088518 023-68821028

邮箱：cqxxb518@126.com

网址：www.norsda.com

