

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Schaper NC, van Netten JJ, Apelqvist J, et al. Practical guidelines on the prevention and management of diabetes-related foot disease (IWGDF 2023 update) [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2023; e3657. DOI: 10.1002/dmrr.3657.
- [2] 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. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅲ)[J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(4):238-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.004.
- [3] Lavery LA, Ryan EC, Ahn J, et al. The infected diabetic foot: re-evaluating the Infectious Diseases Society of America Diabetic Foot Infection Classification[J]. *Clin Infect Dis*, 2020, 70(8):1573-1579. DOI: 10.1093/cid/ciz489.
- [4] Ryan EC, Crisologo PA, Oz OK, et al. Do SIRS criteria predict clinical outcomes in diabetic skin and soft tissue infections? [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2019, 58(6):1055-1057. DOI: 10.1053/j.jfas.2019.06.001.
- [5] Lavery LA, Ahn J, Ryan EC, et al. What are the optimal cutoff values for ESR and CRP to diagnose osteomyelitis in patients with diabetes-related foot infections? [J]. *Clin Orthop Relat Res*, 2019, 477(7): 1594-1602. DOI: 10.1097/CORR.0000000000000718.
- [6] Xu J, Cheng F, Li Y, et al. Erythrocyte sedimentation rate combined with the probe-to-bone test for fast and early diagnosis of diabetic foot osteomyelitis [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2021, 20(3): 227-231. DOI: 10.1177/1534734620923278.
- [7] Senneville E, Morant H, Descamps D, et al. Needle puncture and transcutaneous bone biopsy cultures are inconsistent in patients with diabetes and suspected osteomyelitis of the foot [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 48(7): 888-893. DOI: 10.1086/597263.
- [8] Schmidt BM, McHugh JB, Patel RM, et al. Prospective analysis of surgical bone margins after partial foot amputation in diabetic patients admitted with moderate to severe foot infections [J]. *Foot Ankle Spec*, 2019, 12(2): 131-137. DOI: 10.1177/1938640018770285.
- [9] Johnson M, Shumway N, Bivins M, et al. Outcomes of limb-sparing surgery for osteomyelitis in the diabetic foot: importance of the histopathologic margin [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2019, 6(10): ofz382. DOI: 10.1093/ofid/ofz382.

《糖尿病足感染诊断治疗指南》解读及进展:治疗部分

徐俊¹ 许樟荣²

¹天津医科大学朱宪彝纪念医院糖尿病足科 天津市内分泌研究所 国家卫健委激素与发育重点实验室 天津市代谢性疾病重点实验室,天津 300134; ²战略支援部队特色医学中心内分泌科,北京 100094

通信作者:徐俊,Email:xujun0602@163.com

【摘要】 糖尿病足感染的治疗是糖尿病足治疗的重点、难点。糖尿病足感染的治疗不仅需要合理、规范地使用抗生素,同时需要外科清创和必要时的截趾以及血运重建,需要正确的判断和多学科的合作。该文对 2023 版《糖尿病足感染诊断治疗指南》进行解读并将治疗进展进行介绍,为广大从事糖尿病足工作的医务人员提供指导。

【关键词】 糖尿病足; 感染; 指南; 治疗; 解读

Interpretation and progress of Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes: treatment

Xu Jun¹, Xu Zhangrong²

DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230715-00004

收稿日期 2023-07-15 本文编辑 张志巍

引用本文:徐俊,许樟荣.《糖尿病足感染诊断治疗指南》解读及进展:治疗部分[J]. *中华糖尿病杂志*, 2024, 16(1): 51-55. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20230715-00004.



¹National Health Commission Key Laboratory of Hormones and Development, Tianjin Key Laboratory of Metabolic Diseases, Department of Diabetic Foot, Chu Hsien-I Memorial Hospital & Tianjin Institute of Endocrinology, Tianjin Medical University, Tianjin 300134, China; ²Department of Endocrinology, Characteristic Medical Center of PLA Strategic Support Force, Beijing 100094, China
Corresponding author: Xu Jun, Email: xujun0602@163.com

糖尿病足感染(diabetic foot infection, DFI)的治疗在第 9 届国际糖尿病足论坛(International Symposium on the Diabetic Foot, ISDF)中多次以专题讨论会(Workshop)的形式进行,主要是针对复杂的 DFI 及其急诊处理。DFI 的处理需要内科、外科联合,多学科合作。更新的国际糖尿病足工作组(International Working Group on the Diabetic Foot, IWGDF)2023 版《糖尿病足感染诊断治疗指南》^[1](以下简称 2023 版指南)在感染的治疗方面给出了 15 条推荐建议,笔者将按照推荐建议的顺序,结合大会主旨发言、专题讨论会的内容及相关论文汇编,并结合我国糖尿病足防治指南^[2],将 DFI 的治疗进展进行介绍,并对指南进行解读。

一、感染的创面才使用抗生素

抗生素是用来杀灭 DFI 创面中的致病菌,而对创面本身没有作用。没有感染的创面不需要使用抗生素。第一,糖尿病足创面不等于 DFI 的创面,DFI 创面只占糖尿病足创面的 50%^[3]。换言之,DFI 创面在整个创面的形成发展愈合过程中只是其中的一部分。在糖尿病足创面形成初期,可能尚未形成感染,也就是 IWGDF/美国感染病学会 DFI 严重程度分级中的无感染期或 1 级。经过充分的抗生素治疗以后,创面中的致病菌被杀灭,不存在临床感染的症状和体征,尽管此时创面尚未愈合,但 DFI 已经被治愈。这两个阶段均不需要使用抗生素。第二,抗生素没有促进创面愈合的作用,所以一旦 DFI 治愈,立即停用抗生素。第三,不建议预防性使用抗生素,对于无感染的足部创面,使用抗生素更容易导致细菌产生耐药。

DFI 的诊断一定是临床诊断,而不是单纯依靠创面内微生物培养的结果。如果创面没有局部的炎症反应,没有脓性分泌物,患者也没有全身感染的症状和体征,血浆炎症标志物不升高,创面内肉芽组织颜色红润,周围有上皮生长,这时创面中培养的细菌即使是阳性,甚至是耐药菌,也不能认为是致病菌,而应该认为是定植菌。此时就不需要使用抗生素。如果 DFI 临床诊断成立,这时培养出来的细菌必然是致病菌,需要使用抗生素治疗。

二、正确合理地使用抗生素

2023 版指南第 12 条推荐是唯一使用了 abcd 4 个层次来进行的。这 4 个层次不是独立的,而是逐层推进的:a. 凡循证医学证明有效的抗生素都可以用于 DFI 的治疗。b. 单纯足部皮肤软组织感染,一般需要 1~2 周抗生素治疗。如果是轻度感染,口服抗生素即可,复杂中度或重度皮肤软组织感染,则需要使用静脉抗生素。同时应该外科清创。c. 如果治疗有效,但是范围广泛或好转速度较慢,要考虑是否合并有严重的外周血管病变。可以延长至 3~4 周抗生素治疗。这里需要解读的是:如果合并有严重的周围动脉病变,比如踝肱指数 <0.5 ,需要立即请血管外科会诊,进行评估,必要时进行血运重建,即下肢动脉介入治疗或搭桥手术。按照我国糖尿病足防治指南^[4],应该同时使用扩血管药物。尽管 IWGDF 周围动脉病变指南没有推荐使用扩血管药物,因为这些扩血管药物主要是在亚洲国家使用,尤其在日本及我国已广泛使用,而且临床效果确切,故存在周围动脉病变时可以作为内科基础药物使用,同时再进行血运重建。血运重建后扩血管药物可酌情减量或停用。d. 如果经过 4 周充分规范的治疗,临床效果仍不好,需要重新评估患者及创面。这强调了 DFI 治疗过程是动态变化的,要根据临床反应来检验诊断和治疗的正确性。是否存在骨髓炎但没有被发现,是否外科干预不到位,评估以后,在标准清创效果欠佳的基础上可以选择一些其他的方法。

推荐的第 13~15 条主要介绍如何经验性选择抗生素。理想的抗生素应用是尽量窄谱和短时间使用,最小的不良反应、临床可及、性价比高。这样既可以有效杀灭病原菌,又不至于导致抗生素耐药和正常菌群失调。糖尿病足患者大多为老年患者,老年患者有较多的基础疾病,除糖尿病及其并发症以外,还有高血压、冠心病、血脂异常等。大部分患者还存在不同程度的肝功能不全和肾功能不全。抗生素的使用一定要在考虑覆盖可能的病原菌的同时,注意剂量的调整。比如有癫痫病史的患者,不要使用喹诺酮类、碳青霉烯类抗生素。在使用喹



诺酮类抗生素(尤其早晨静脉使用时),注意避免低血糖的发生。还有透析的糖尿病肾脏病患者,更需要调整抗生素的剂量。

经验性使用抗生素总的原则并没有改变,在参考当地细菌流行病学的基础上(可以和本院的院内感染科和检验科的细菌室进行沟通),相对表浅、没有使用过抗生素的多为革兰阳性球菌,主要是葡萄球菌和链球菌。溃疡相对较深,治疗时间较长,使用过抗生素的患者多为革兰阴性杆菌为主的混合感染。从我国的细菌分布来看,革兰阴性菌总的比例(52.4%)已经超过了革兰阳性球菌(43.3%)。常见的细菌分别为金黄色葡萄球菌(17.7%)、大肠埃希菌(10.9%)、铜绿假单胞菌(10.5%)、肺炎克雷伯菌(6.2%)、表皮葡萄球菌(5.3%)和粪肠球菌(4.9%)^[5]。至于铜绿假单胞菌,该菌虽然在欧美地区较少,但在我国,尤其是使用过抗生素,中度或重度感染的时候要充分考虑其存在。针对铜绿假单胞菌的经验性抗生素选择有别于其他细菌,最常用的是哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦,甚至碳青霉烯类(但除外厄他培南),其他青霉素或头孢类抗生素则效果不好。如果对青霉素、头孢类过敏,可以考虑使用喹诺酮类,但首选是环丙沙星和左氧氟沙星,莫西沙星杀菌效果较弱,一般不选。

经验性抗生素治疗后,当药敏结果回报时,应根据临床效果并结合药敏结果来决定是否继续使用抗生素。以临床效果为主要决定因素。因为我们很难在抗生素停用的状态下取材,这样培养出的细菌有时不是创面的病原菌。必要时重新进行培养。但临床效果不好又同时耐药,一定要更换抗生素。在推荐要点的最后,加注了一条:现有数据不允许推荐使用利福平来治疗糖尿病相关的足部骨髓炎。因为在以往的指南中,提到过利福平可以和其他抗生素联合治疗糖尿病足骨髓炎(diabetic foot osteomyelitis, DFO)^[6],但是 4 年来没有新证据支持。目前美国有 1 项关于利福平的研究正在进行,但尚未结束,故 2023 版指南中加注不推荐使用利福平治疗 DFO。

三、外科治疗是抗生素治疗的基础

DFI 不同于肺炎、泌尿道感染,是需要抗生素治疗与外科治疗同时进行的。抗生素使用的疗程,抗生素是否能够有效地到达感染区域,一定程度上依赖于外科治疗。

外科治疗主要包括两个方面,一方面是清创或

截肢,另一方面为血运重建。由于糖尿病足的病因不同,主要存在神经性足溃疡和神经缺血性足溃疡。对于单纯神经性溃疡合并感染时,往往来势迅猛,发展迅速,但足部供血良好,这时就需要积极地在入院 48 h 以内进行外科干预,比如切开引流,彻底的清创,同时根据感染的严重程度给予相应的抗生素治疗。如果是广泛坏疽、坏死性感染、深部(筋膜下)脓肿、筋膜室综合征,则入院当天就应该紧急手术,同时给予碳青霉烯类抗生素联合万古霉素或利奈唑胺治疗。这类情况时间就是组织,时间就是生命。积极的外科清除感染坏死组织加上强而有效的抗生素,预后往往较好。对于神经缺血性足溃疡合并感染,这类患者往往病程较长,创面较干燥,也可能有一定的感染坏死组织,但如果足部冰凉,有严重的静息痛,踝肱指数 <0.5 ,经皮氧分压 <20 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),下肢超声或 CT 血管造影提示严重的狭窄或闭塞时,要先请血管外科进行评估和干预,清创不宜过早。血运重建以后,既有利于抗生素达到局部创面,也有利于局部的细菌到达全身,这是一把双刃剑,所以要在血运重建后的短期内(最好不要超过 2 周)进行足部手术。

四、DFO 的治疗

2023 版指南关于 DFO 的治疗,更新的内容有以下几个方面。

第一,明确指出单纯使用抗生素而不行截肢手术的骨髓炎类型,即前足的神经性溃疡导致的骨髓炎。不需要进行外科切开引流,没有骨暴露的意思指虽然有骨感染,但关节囊完整,周围软组织感染坏死范围很小。一定要有充分的血液供应,可以保证抗生素达到骨质。所以这组 DFO 的患者比例不高,满足以上条件后再实施单纯抗生素治疗,疗程为 6 周。但是也不排除足部换药和简单的清创,只不过不需要进行感染骨的截除^[7-9]。

第二,大部分骨髓炎的治疗是抗生素联合外科切除感染坏死的骨。2023 版指南提到了骨活检的重要性,尤其是手术后残留骨活检。因为感染坏死的骨被清除后,保留的骨残端是由术者判断“清洁”的骨,骨质较硬,且骨髓红润,但这部分残端骨并非真正的无菌。如果骨活检阳性,残端的细菌培养阳性的骨并不一定要二次切除,这时需要至少使用 3 周的抗生素,然后根据创面情况再评估。

第三,将 DFO 的随访时间缩短到 6 个月。2019 版指南^[6]建议的随访时间是 1 年。创面愈合时间并不是骨髓炎缓解的时间,需要通过血浆炎症



标志物,比如红细胞沉降率和足部影像学来综合判断是否骨髓炎缓解。考虑到1年时间可能过长,患者由于减压不当,足部畸形没有得到纠正,在原位再次出现 DFO 时不好区分是复发 DFO 还是新发 DFO。2023 版指南认为 6 个月对于判断 DFO 的缓解是合适的,也可以避免将新发 DFO 误诊为复发 DFO。

五、创面的局部用药

因为指南的制定是严格按照推荐、评估、发展和评价分级(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)系统,使用循证医学的方法,将随机对照试验和部分偏倚风险较低的病例对照研究和队列研究纳入其中。虽然有报道用多种制剂或敷料于创面,如粒细胞集落刺激因子、局部杀菌剂(如碘制剂)、银制剂、蜂蜜、噬菌体或创面负压治疗,但 2023 版指南均不推荐将这些应用于创面局部,主要原因是证据不足。

对于局部含有抗生素的海绵、凝胶和骨水泥与全身抗生素联合使用以治疗糖尿病患者的足部软组织感染或骨髓炎,2023 版指南也不推荐。主要的原因是获得的临床证据存在矛盾,有获益也有未获益的研究^[10-12]。但无论是在全身抗生素的基础上加用局部制剂,还是局部使用各种形式的抗生素制剂,指南都不是强烈反对,而是有条件的反对。反对的证据级别都是低。换言之,在有些情况下,是可以使用的。指南希望广大临床医师通过设计良好的随机对照试验来支持或反对局部用药或其他制剂。在《多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020 版)》中,第 35 条推荐提出感染导致的骨缺损,骨切除后必要时可以使用含敏感抗生素骨髓泥填充,后期再进行骨重建^[13]。这与前文所提到的残端骨髓炎相呼应,这种情况局部使用含抗生素的骨水泥或其他材料与全身抗生素相联合,有较好的效果。

2023 版指南不推荐使用高压氧或局部氧作为治疗 DFI 的唯一指征的辅助治疗。指南强调,所有 DFI 的创面,首先是要进行标准的创面治疗,比如外科清创、全身抗生素治疗等。加之高压氧的费用和可及性,指南认为这些相关研究本身存在高风险偏倚,故不能作为直接推荐的证据。高压氧治疗无论是全身治疗还是局部的氧疗,对感染控制结果有争议,但对创面愈合有帮助,创面愈合和 DFI 的控制不完全相等。所以在创面标准治疗效果不好时,在其基础上联合高压氧或局部氧疗来促进创面愈合是 IWGDF 创面愈合指南所推荐的^[14]。

创面负压吸引治疗也是在临床上经常使用的方法,虽然 IWGDF 感染指南没有推荐,但 IWGDF 创面愈合指南明确推荐负压治疗可以在外科术后使用而促进创面愈合^[14]。我国推出的《负压伤口疗法在糖尿病足创面治疗中应用全国专家共识(2021 版)》^[15],对负压吸引的使用提出了非常明确的适应证:一定是充分清创,感染得到有效控制,有较好的下肢血运的创面才可以开始负压吸引治疗。

以上针对创面的各种辅助治疗方式,虽然感染指南没有直接推荐,但它们对于创面愈合是有帮助的。人为地分为 DFI 指南和糖尿病足创面愈合指南,其推荐是从各自的角度出发。但糖尿病足患者创面的治疗是综合的。我们在临床实践中也需要将 IWGDF 的各个指南融会贯通地使用。

美国糖尿病学会在《2023 糖尿病诊疗标准——足病防治》中介绍了 9 大类糖尿病足溃疡创面的先进的辅助治疗,其中包括负压、氧疗、自体血液制品、干细胞治疗,但同时强调,在完成糖尿病足溃疡的基本治疗(有效减压、清创、改善供血、处治感染和应用生理性敷料)的基础上,通常经过 4 周以上的治疗,溃疡仍然不能愈合,此种情况下,再考虑应用先进的创面辅助治疗^[16]。

所有的循证医学的证据,都是从无到有,从少到多,逐渐积累的。指南不推荐并不是意味着这些治疗措施是无效的,而是目前的科学研究所得到的证据还不足以支持在指南这样临床指导性文件中正式推荐,需要更多的更规范的临床实践和研究。先进的辅助治疗与传统的规范化治疗措施相比,费用上相对昂贵,临床应用的实践经验相对不足。

综上,DFI 的治疗是基于全面而正确的足溃疡的评估,不仅是感染的严重程度,同时要考虑周围动脉病变的严重程度及患者全身的状况。不提倡抗生素用以预防感染的复发和(或)没有促进创面的愈合。外科干预要及时,抗生素治疗的疗程宜缩短。DFO 的随访时间缩短到 6 个月。由于证据的不足,不推荐任何局部使用的抗生素,抗菌剂及其他辅助的方法来抗感染,首先强调的是规范化的 DFI 治疗,同时也希望开展高质量的随机对照试验来提供有关新型辅助中治疗的充足的证据。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Senneville É, Albalawi Z, van Asten SA, et al. Guidelines on



- the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes(IWGDF/IDSA 2023). [2023-07-10]. <http://www.iwgdfguidelines.org>.
- [2] 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. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅲ)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(4):238-247. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.04.004.
- [3] Kowalski TJ, Matsuda M, Sorenson MD, et al. The effect of residual osteomyelitis at the resection margin in patients with surgically treated diabetic foot infection[J]. J Foot Ankle Surg, 2011, 50(2): 171-175. DOI: 10.1053/j.jfas.2010.12.009.
- [4] 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. 中国糖尿病足防治指南(2019 版)(Ⅱ)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(3):161-189. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.03.005.
- [5] Du F, Ma J, Gong H, et al. Microbial infection and antibiotic susceptibility of diabetic foot ulcer in China: literature review[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13: 881659. DOI: 10.3389/fendo.2022.881659.
- [6] Lipsky BA, Senneville É, Abbas ZG, et al. Guidelines on the diagnosis and treatment of foot infection in persons with diabetes (IWGDF 2019 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2020, 36 Suppl 1:e3280. DOI: 10.1002/dmrr.3280.
- [7] Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez J, García-Morales E. Antibiotics versus conservative surgery for treating diabetic foot osteomyelitis: a randomized comparative trial[J]. Diabetes Care, 2014, 37(3): 789-795. DOI: 10.2337/dc13-1526.
- [8] Feldman V, Segal D, Atzmon R, et al. Amputation versus primary nonoperative management of chronic osteomyelitis involving a pedal digit in diabetic patients [J]. J Am Podiatr Med Assoc, 2021, 111(4): Article_2 [pii]. DOI: 10.7547/19-155.
- [9] Kim JJ, Littman AJ, Sorokin JD, et al. Association between foot surgery type and subsequent healing in veterans with moderate-to-severe diabetic foot infections[J]. Open Forum Infect Dis, 2022, 9(2): ofab650. DOI: 10.1093/ofid/ofab650.
- [10] Uçkay I, Kressmann B, Di Tommaso S, et al. A randomized controlled trial of the safety and efficacy of a topical gentamicin-collagen sponge in diabetic patients with a mild foot ulcer infection[J]. SAGE Open Med, 2018, 6: 2050312118773950. DOI: 10.1177/2050312118773950.
- [11] Memon ML, Ikram M, Azhar M, et al. Comparison of efficacy of systemic antibiotics alone and combination of systemic antibiotics with gentamicin cream in diabetic foot infections[J]. Pak J Med Sci, 2022, 38(3Part-1): 663-667. DOI: 10.12669/pjms.38.3.3277.
- [12] Mendame Ehya RE, Zhang H, Qi B, et al. Application and clinical effectiveness of antibiotic-loaded bone cement to promote soft tissue granulation in the treatment of neuropathic diabetic foot ulcers complicated by osteomyelitis: a randomized controlled trial[J]. J Diabetes Res, 2021, 2021:9911072. DOI: 10.1155/2021/9911072.
- [13] 《多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020 版)》编写组. 多学科合作下糖尿病足防治专家共识(2020 版)全版[J]. 中华烧伤杂志, 2020, 36(8):E01-E52. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20200217-01000.
- [14] Chen P, Vilorio NC, Dhatariya K, et al. Guidelines on interventions to enhance healing of foot ulcers in people with diabetes (IWGDF 2023 update) [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2023:e3644. DOI: 10.1002/dmrr.3644.
- [15] 海峡两岸医药卫生交流协会烧创伤暨组织修复专委会, Cross-Straits Medicine Exchange Association of China. 负压伤口疗法在糖尿病足创面治疗中的应用全国专家共识(2021 版)[J]. 中华烧伤杂志, 2021, 37(6):508-518. DOI: 10.3760/cma.j.cn501120-20210107-00010.
- [16] ElSayed NA, Aleppo G, Aroda VR, et al. 12. Retinopathy, neuropathy, and foot care: standards of care in diabetes-2023[J]. Diabetes Care, 2023, 46(Suppl 1): S203-S215. DOI: 10.2337/dc23-S012.

中华医学会

