

糖尿病足溃疡创面治疗专家共识(2024)

中华医学会内分泌学分会 中国内分泌代谢病专科联盟

【提要】 糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)是糖尿病患者致残、致死的主因之一,致病因素复杂,严重危及生命,带来巨大的社会和经济负担。本共识专家组结合最新临床研究进展,总结我国糖尿病足溃疡的临床诊疗经验,从糖尿病足溃疡评估、整体治疗与创面修复治疗等方面形成共识,指导临床实践。

【关键词】 糖尿病;糖尿病足溃疡;创面修复;创面敷料;共识

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20240625-00281

Expert consensus on wound treatment of diabetic foot ulcer (2024)

Chinese Society of Endocrinology, China Endocrinology and Metabolism Specialist Alliance

【Summary】 Diabetic foot ulcer (DFU) is one of the main causes of disability and death in diabetic patients. This life-threatening condition arises from complex pathogenic factors, leading to substantial societal and economic burdens. The expert group summarizes the latest research worldwide and the experience of clinical diagnosis and treatment of DFU in China. To guide clinical practice, the consensus forms from the aspects of evaluation, systemic treatment, and DFU wound therapeutics.

【Key words】 Diabetes mellitus; Diabetic foot ulcer; Wound healing; Wound dressing; Consensus

DOI:10.3760/cma.j.cn311282-20240625-00281

一、前言

糖尿病是我国常见的慢性疾病,发病率高达12.8%^[1],已经成为严重的公共卫生问题。糖尿病足溃疡(diabetic foot ulcer, DFU)致病因素复杂,据文献报道,我国 DFU 发生率为 8.1%^[2],其难治愈,高致残、高致死及复发率严重危害患者的健康和生命。DFU 治疗花费巨大,约占整个糖尿病医疗费用的三分之一,给患者家庭带来巨大的社会和经济负担。

本共识旨在基于临床实践,针对 DFU 的整体治疗、创面修复治疗进行系统的整理,形成 DFU 治疗规范,提高 DFU 治疗效果,降低截肢率及死亡率。

二、病情评估

1. 病史采集:包括糖尿病病程、血糖控制达标情况、糖尿病足相关检查结果、足部溃疡形成及演变过程等^[3],详见表 1。

2. 下肢体格检查:(1) 皮肤检查:膝关节以下皮肤颜色、皮肤温度及双足温差、皮肤毛发,有无皮肤变薄、蜡样光泽、水泡、瘀斑,是否存在胼胝、水肿或溃疡及溃疡的颜色、渗出情况,病变累及的组织层次(皮肤、筋膜、肌肉、骨骼)等。(2) 血管检查:下肢动脉搏动检查

包括股动脉、腘动脉、足背及胫后动脉,判断下肢动脉是否缺血,是否有静脉膨隆、粗大和迂曲等。(3) 神经肌肉及运动系统检查;Semmes-Weinstein 10 g 尼龙丝检查压力感知;128 Hz 音叉检测震动觉;当以上检查不可用时,Ipswich 触摸测试也可用于保护性感觉丧失的筛查;是否存在肌肉萎缩、足部畸形(爪状趾或锤状趾等)、夏科关节、显著的骨性突起或关节活动受限。

3. 下肢相关检查和评估:糖尿病下肢血管状况检查,包括以下 7 个方面:(1) 踝肱指数(ankle brachial index, ABI):ABI 是诊断下肢缺血简单、客观、无创的方法。利用血压计,选择适宜的血压袖带绕在上臂和小腿上(包裹面积大于上臂或小腿面积的 40%)进行检测^[3]。ABI 0.9~1.3 提示血流正常,<0.9 提示局部缺血,<0.4 提示严重缺血;ABI>1.3 提示血管可能存在钙化^[3]。部分糖尿病患者存在血管钙化,可能出现假阴性结果。如果 ABI 未提示异常,但临床上仍怀疑有下肢动脉缺血,可以进一步检查趾肱指数(toe brachial index, TBI)或经皮氧分压(transcutaneous oxygen pressure, TcPO₂)或下肢血管超声检查。(2) TBI:利用血压计,选择适宜的血压袖带绕在上臂和足趾上进

表 1 糖尿病足溃疡患者病史采集内容

糖尿病病史	糖尿病类型、用药情况、血糖控制达标情况、糖尿病并发症、营养状况、危险因素、吸烟史、家族史等
足部总体病史	既往足部感染、溃疡、截肢(趾)、周围神经病变、下肢血管病变、既往足部就诊病史;此次足部发病的诱因,肿胀、畸形、坏疽、关节活动情况、间歇性跛行、感觉障碍等
足溃疡病史	足溃疡的部位、大小、持续时间、疼痛及疼痛部位、性质(静息痛、间歇性、胀痛),鞋具使用情况,外伤史,并发感觉障碍情况,就诊经过及用药、清创、手术史等

行检测^[3]。用于评估血管重建效果及预测糖尿病足血流灌注情况, $TBI \geq 0.7$ 表示血流灌注正常, < 0.7 提示存在局部缺血^[3]。ABI > 1.3 时, 则 ABI 结果不可靠, 此时应行 TBI 检查, 或行下肢动脉多普勒超声检查, 以明确下肢动脉病变诊断, 可共同用于判断糖尿病足血流状况, 辅助诊断早期周围动脉病变^[4]。(3) $TcPO_2$: $TcPO_2$ 是反映组织灌注的一项检查, 能更准确地反映皮肤组织的实际供氧量, 有助于评估肢体缺血程度^[3-4]。(4) 多普勒超声: 多普勒超声是目前最常用的下肢动脉病变筛查方法, 能提供动脉血流的具体动态信息, 明确狭窄或阻塞的位置及严重程度^[3-4]。(5) 下肢计算机断层扫描血管成像 (computed tomography angiography, CTA): CTA 能够准确判断狭窄或闭塞的位置、长度及远端流出道的情况, 为血管重建提供参考, 根据患者具体情况选择恰当的造影剂^[3-4]。(6) 磁共振血管成像 (magnetic resonance angiography, MRA): MRA 对动脉闭塞段的远端流出道显影质量较高, 对血管重建有参考价值^[3-4]。使用的钆造影剂肾毒性小, 适用于肾功能不全患者。(7) 动脉内数字减影血管造影 (digital subtraction angiography, DSA): DSA 是血管疾病诊断的金标准^[5], 可在介入血管重建术中使用, 肾功能不全者须注意造影剂用量。

4. 糖尿病足神经病变的评估: 远端对称性多发性神经病变 (distal symmetric polyneuropathy, DSPN) 是糖尿病周围神经病变 (diabetic peripheral neuropathy, DPN) 最常见的类型, 是 DFU 的发病基础。DSPN 症状隐匿, 约 50% 的患者可能无症状, 所有 2 型糖尿病确诊时和 1 型糖尿病诊断 5 年后应进行筛查, 每年随访筛查 1 次^[6]。

糖尿病足神经病变的检查包括体格检查、量表和肌电图神经传导功能检查。神经系统体格检查, 如温度觉、震动觉、压力觉、踝反射和针刺痛觉可用于糖尿病足神经病变的筛查。

5. 糖尿病足感染 (diabetic foot infection, DFI) 评估: 约 50% 的 DFU 出现 DFI, 创面感染的评估非常关键^[7]。DFI 的诊断以全身和局部炎症的临床表现为主要依据。所有 DFI 患者均需行血清炎症标志物测定, 包括白细胞、C-反应蛋白、红细胞沉降率、降钙素原等。如果创面存在感染, 推荐进行组织标本微生物培养和药物敏感检查。

DFU 初始多为皮肤软组织感染, 感染控制不佳可蔓延至邻近深层组织, 引发糖尿病足骨髓炎 (diabetic foot osteomyelitis, DFO), 最终导致截肢、致残率增加, 住院时间延长。DFO 除血清炎症指标评估外, 还需进行探针触及骨组织 (probe to bone, PTB) 试验、X 线摄

片、磁核共振检查加以综合判断。PTB 试验探及骨组织提示可能存在骨髓炎。足部 X 线平片有助于 DFO 的诊断, 当平片不能明确时, 可行足部磁共振检查明确诊断, 为治疗提供依据^[3]。

6. 创面局部严重性评估: 总体严重性多采用 WIFI 分级, 涵盖局部缺血程度 (ABI 等)、感染严重性 (IWGDF/IDSA) 和溃疡局部病变程度^[3]。临床足溃疡范围严重程度多采用 Wagner 分级。

三、DFU 治疗

糖尿病足的发病机制中, 缺血、神经病变和感染是导致足溃疡和组织坏死的三个主要因素。治疗原则应采取综合措施, 包括全身支持治疗、控制血糖、改善肢体血运、抗炎以及适时有创面处理和修复治疗^[4]。

1. 整体治疗

(1) 血糖等代谢指标控制: 糖尿病足患者应积极控制血糖, 以降低足溃疡感染的发生率, 减少截肢风险, 同时避免低血糖。糖尿病足高龄患者多合并并发症或共患病, 建议参照《中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识》制订个体化控制目标^[8]。对大多数非妊娠成年糖尿病患者, 合理的 HbA_{1c} 控制目标为 $< 7\%$, 糖尿病足患者多有并发症, HbA_{1c} 控制目标应遵循个体化原则, 采取相对宽松的目标, 部分合并多种严重并发症、易发低血糖的老年患者, $HbA_{1c} < 8\%$ 是可以接受的。建议空腹血糖控制在 7.0 mmol/L 以下, 餐后 2 h 血糖控制在 10.0 mmol/L 以下^[6]。

血压、血脂、动脉粥样硬化性心血管疾病 (arteriosclerotic cardiovascular disease, ASCVD) 的控制, 推荐参照《中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 版)》建议, 实施 ASCVD 的综合管理^[6]。合并高血压者应控制血压 $< 130/80$ mmHg ($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$); 合并脂代谢异常者, 制定个性化他汀类调脂药物的使用强度和剂量。心血管危险分层为高危者或未合并 ASCVD 者将低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 水平控制在 2.6 mmol/L 以下; 极高危者即明确 ASCVD 者, 或同时合并下肢动脉病变, 将 LDL-C 水平控制在 1.8 mmol/L 以下; 无临床禁忌的情况下, 建议年龄超过 50 岁且合并至少 1 项主要危险因素 (早发 ASCVD 家族史、高血压、血脂异常、吸烟或慢性肾脏病/蛋白尿) 的糖尿病 ASCVD 高危者, 给予阿司匹林 ($75 \sim 150 \text{ mg/d}$) 作为一级预防, 糖尿病合并 ASCVD 需应用阿司匹林 ($75 \sim 150 \text{ mg/d}$) 作为 ASCVD 的二级预防, 对阿司匹林过敏者, 应用氯吡格雷 (75 mg/d) 作为二级预防。

(2) 营养支持治疗: 营养不良在 DFU 患者中很常

见,影响创面愈合并增加截肢风险,应常规进行营养筛查与评估,识别存在营养不良风险及营养不良患者,尽早采取营养支持治疗。推荐营养风险筛查 2002(NRS 2002)作为住院患者首选的评估工具;微型营养评定法简表(MNA-SF)适用于识别营养不良或已可能发生营养不良者,亦是老年患者营养支持治疗的依据^[9]。营养支持治疗包括口服营养补充(oral nutritional support, ONS)、肠内管饲(enteral nutrition, EN)或肠外营养(parenteral nutrition, PN)。

DFU 患者首选肠内营养,凡能经口进食且安全的患者选择 ONS,无法经口进食或饮食联合 ONS 无法达到 60% 能量目标者,可选择 EN。管饲不能或失败可采用 PN 支持^[9]。糖尿病 EN 配方制剂对胰岛素需要量、空腹血糖、HbA_{1c} 的影响优于 EN 标准配方。精氨酸、维生素 D、n-3 脂肪酸、锌、镁等特定营养素可能促进 DFU 愈合^[10]。总能量目标为 25~35 kcal·kg⁻¹·d⁻¹,蛋白质 1.2~1.5 g·kg⁻¹·d⁻¹,根据临床实际情况进行调整。

(3) 感染控制:DFU 合并感染是导致下肢截肢的主要因素。推荐 IWGDF/IDSA 分级系统对创面感染严重程度分类^[3]。药敏结果前可经验性应用抗菌素,DFI 为轻度感染者应选择主要针对革兰阳性菌的抗菌药物,中重度感染者应考虑是否存在混合感染,选择针对需氧革兰阳性菌和(或)阴性菌,按需联合针对厌氧菌的药物。未经治疗的、未累及肢体的糖尿病足感染主要为葡萄球菌属和链球菌属,轻症患者可口服第一、二代头孢菌素或耐酶青霉素。患肢缺血、脓肿或伴恶臭时需考虑覆盖厌氧菌,如合并使用硝基咪唑类或 β 内酰胺酶抑制剂。同时参考临床反应和药敏培养结果调整抗菌药物治疗方案。不同地域感染菌群有差异,选择时应注意。

抗菌治疗疗程需根据感染的程度、是否合并骨髓炎以及治疗的临床反应决定。大部分轻中度感染 1~2 周的抗菌治疗临床疗效较好;感染面积较大、控制不理想或合并严重缺血,抗菌疗程需延长至 3~4 周。如经 4 周抗菌治疗后感染仍未控制,需重新评估是否存在外周动脉疾病导致组织灌注不足、局部脓肿未经外科彻底清创、骨髓炎或其他并发症,调整治疗方案,必要时手术。

(4) 糖尿病神经病变治疗:糖尿病神经病变的治疗包括针对病因的治疗、发病机制的治疗以及自主神经病变的治疗,具体推荐参考《中国糖尿病足防治指南(2019 版)》^[4]。

针对病因的治疗包括改善微循环、营养神经和神经修复。前列腺素及前列腺素类似物制剂用于慢性动

脉闭塞性疾病,可改善 DPN 症状及体征以及神经传导速度;胰激肽原酶抑制血小板聚集,预防血栓形成,改善感觉或运动神经传导速度;活性维生素 B12 制剂如甲钴胺具有营养神经和促进神经修复的作用,可改善症状、神经生理学参数、疼痛评分以及生活质量^[11]。

针对神经病变的发病机制治疗包括抗氧化应激和改善代谢紊乱。α-硫辛酸作为强抗氧化剂已被证实能显著改善神经病变损害评分^[12]。醛糖还原酶抑制剂依帕司他通过改善神经细胞代谢来延缓 DPN 症状进展^[12]。

针对疼痛为主要症状的 DPN,三环类抗抑郁药、血清素和去甲肾上腺素再摄取抑制剂、α_{2δ} 钙通道配体类抗惊厥药物有较多的证据支持可改善糖尿病神经性疼痛。此外阿片类镇痛药也可用于 DPN 止痛的治疗。以上三类药物之间由于缺乏为最佳选择提供信息的有效性比较研究,选择时应将不良反应、DPN 严重程度作为重要的考虑因素。

(5) 血管介入及其他:血管腔内介入治疗是目前改善下肢动脉缺血的首选方法,糖尿病患者的病变血管以膝下动脉为主,随着腔内血管技术和介入器械的不断改进,尤其小球囊、药物球囊和微导丝的出现,使得膝下病变的开通成为可能,且术后再狭窄率也明显降低^[13]。

高压氧治疗(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)可作为缺血性 DFU 的辅助治疗之一^[3]。此外局部氧疗在浅表、非感染性且非缺血性 DFU 中的应用相关证据也有逐渐累积^[14]。

DFU 引起的坏疽属中医学“脱疽”范畴,发生以脾肾亏虚为本,寒湿外伤为标,气血凝滞、经脉阻塞为主要病机。开展糖尿病足下肢血管病变的规范化中西医结合治疗,使用调节脾肾亏虚的中药,可提高有效率^[15]。

2. 创面处理:创面处理是 DFU 治疗的核心环节^[4]。Wagner 分级依据足溃疡深度及严重程度分级^[16],针对不同级别的创面处理方法和程序是否恰当,对创面级别的转变及结局至关重要。清创是为促进其后创面修复及减少截肢率的首要治疗步骤及标准治疗方案,手术锐性清创最为便捷有效,包括脓腔的充分引流,失活组织的清除,骨骼、肌腱的保护和覆盖以及肉芽的培植。清创时应尽量减少健康组织的损失,保留间生态组织,保护足部功能。通常在清创之前,需评估下肢血供,由于缺血与感染往往并存,清创时机需根据二者的轻重缓急决定。以缺血表现为为主的创面通常为干性坏疽,过早清创可能进一步扩大创面,加重缺血坏死范围,所以优先考虑血管重建,保障血流灌注;

以感染表现为主的创面多是湿性坏疽或混合性坏疽,如感染局限,仍然建议优先进行血管重建,一旦引起全身反应,需尽早清创,早期减压引流、控制感染是预防截肢和生命保障的关键。

对于 Wagner 1 级及 Wagner 2 级轻度的溃疡,尽管分级较低,为预防感染和恶化至 3 级,创面的清洁、适度地清创是关键环节。过早、过迟的创面清理均不利于启动、维持伤口的正常修复过程。去除老化组织和肉芽以及创面周围的胼胝或痂皮时应适度,且需持续、细致地评估创面变化,及早发现溃疡愈合减缓的情形,及时调整创面治疗的策略。

Wagner 3 级及以上的溃疡,尤其是 Wagner 4 级及 5 级的创面可能需进行截肢(趾),尽管保肢、降低截肢率及保护肢体功能是 DFU 治疗的重要目标,在特定情况下截肢结局可能更好。对于该类严重的 DFU 创面,需综合不同学科优势,为患者制定最优的治疗方案,包括内分泌科、感染科、灼伤科、创面修复科、骨科、血管外科/介入科和临床营养科等在内的多学科协作诊疗模式,能有效控制足溃疡感染、提高保肢率、缩短住院时间、改善预后及生活质量。

3. 创面修复:任何级别的 DFU 创面的状况是动态变化的,创面修复是创面最终愈合的关键步骤。对于新发的 Wagner 1 级、2 级的溃疡,以及 Wagner 3 级及以上的严重溃疡经感染控制或截肢处理,溃疡等级降至 Wagner 1 级、2 级后,创面修复治疗至关重要。根据《烧伤创面和慢性皮肤溃疡治疗药物临床研究指导原则》,DFU 完全愈合定义为:皮肤表皮细胞再生,且无分泌物或包扎要求,并分别在 2 个连续的每两周 1 次研究访视中得到证实^[17-18]。

临床常用的创面修复治疗包括各种类型敷料的应用,皮肤替代物,负压伤口疗法及皮片与皮瓣移植术。

(1) 创面敷料应用:湿性愈合指通过创造接近生理状态的环境,促进肉芽生长和皮肤细胞分裂,促使创面愈合。因此足溃疡清创手术后需保持创面微湿环境。渗出少的干性创面使用保湿敷料,如泡沫性敷料、水凝胶等;渗出过多的创面使用吸水性敷料,如藻酸盐敷料、亲水性纤维敷料。在维护创面生长环境基础上,促进创面愈合,还有多种生长因子敷料、生物衍生敷料(如胚胎产品、血小板凝胶)、促进局部血供敷料等,临床上可根据创面情况选择使用^[19]。

针对糖尿病足创面局部发病机制的研究结果显示,高血糖导致的过度炎症是慢性溃疡不愈合的主要原因之一^[20]。促炎的 M1 型巨噬细胞与促修复的 M2 型巨噬细胞两种表型的巨噬细胞稳态失衡是慢性溃疡发生发展的重要机制,靶向巨噬细胞表型是治疗 DFU

的新型手段^[21-22]。2023 年获得国家药品监督管理局(NMPA)批准上市的 1.1 类天然药物 ON101 乳膏作用于该靶点,可作为 DFU 创面的治疗性敷料。其通过抑制 NLRP3 炎症小体与下游炎症因子(IL-6、TNF- α 、IL-1 β)表达^[23],抑制 M1 型巨噬细胞极化,并活化脂肪祖细胞分泌 GCSF 与 CXCL3,进而促进 M2a/M2c 型巨噬细胞极化^[24],控制创面炎症并快速进入增生期,达到促进溃疡愈合的作用。一项包括中国、美国多家医院在内的多中心 III 期临床研究结果显示 ON101 乳膏 16 周溃疡完全愈合率达 60.7%,对照组为 35.1%,2 组差异达到统计学意义,且 ON101 乳膏加速溃疡愈合^[25]。上市后研究结果显示,对于透析、骨暴露、肌腱暴露与大面积等难愈性创面具有显著疗效^[26-27],为 DFU 治疗的重要进展^[28],卫生经济学研究支持具有成本效益^[29]。

(2) 负压伤口疗法:负压伤口治疗可引流渗液、创造湿性愈合环境、增加局部血流量、促进血管生成和肉芽组织增生、缩小创面深部空腔、减少局部水肿,为创面床的准备以及提高皮片移植的成活率。由于伤口处于密闭负压环境,创面必须彻底清创、控制感染,控制出血与缺血风险。对于清创后无感染、无活动性出血、缺血的创面,3~5 d 更换 1 次负压引流装置,一般不超过 7 d;皮片移植术后的创面,5~7 d 更换 1 次负压引流装置。对于无需手术治疗的 DFU 患处不建议使用^[3]。

(3) 皮肤替代物:皮肤替代物是一组创面治疗产品,包括细胞性、脱细胞性和自体皮肤移植。而异种产品通常用于人工刺激创面愈合,并试图模仿人类皮肤的成分和功能^[3],可合并自体皮肤移植或是敷料、外用药物,促进创面上皮化。感染、缺血的 DFU 临床上不建议使用组织工程化皮肤,这类产品多需合并手术进行^[3]。

(4) 皮片与皮瓣移植术:推荐 DFU 或坏疽创面扩创后采用自体游离刃厚皮片移植技术修复创面。创面手术要求次数少、历时短、修复成功率高。DFU 创面因存在全身和局部感染、足坏疽风险,需及时行扩创并修复创面。但难愈性 DFU 患者常合并心功能障碍尤其是射血分数保留的心功能衰竭、肾功能障碍、低蛋白血症等病变,难以耐受长时间手术及多次手术。自体游离刃厚皮片厚度为 0.15~0.25 mm,存活要求较低,能在清创后有活性的组织、肉芽创面及松质骨上存活,修复成功率高。非负重或关节部位创面基底血运符合刃厚皮片生存条件时,直接采用自体游离刃厚皮片移植技术修复。该技术还可以与去细胞真皮支架联合修复负重或关节部位糖尿病足创面^[30]。创面血供较好

或能够改善,同时创面较大较深可考虑皮瓣移植。

四、现状与展望

DFU 作为糖尿病最严重的并发症之一,我国目前已经积累了丰富的整体治疗和创面治疗经验,但该病复杂难治,近年来仍在积极探索更多新的治疗方法,例如以创面敷料为载体搭载药物、细胞因子等用于创面的治疗。随着对创面愈合过程病理生理的深入研究和创面治疗理念的变化,以及材料技术的新突破,相信未来会有更有效的创面治疗手段以满足临床需求。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

专家委员会成员 (按姓氏笔划排序) 王卫庆(上海交通大学医学院附属瑞金医院),宁光(上海交通大学医学院附属瑞金医院),成志锋(哈尔滨医科大学附属第四医院),朱大龙(南京大学医学院附属鼓楼医院),刘礼斌(福建医科大学附属协和医院),刘昌(江苏大学附属医院),刘建民(上海交通大学医学院附属瑞金医院),汤正义(上海交通大学医学院附属瑞金医院),严励(中山大学孙逸仙纪念医院),李延兵(中山大学附属第一医院),张勤(上海交通大学医学院附属瑞金医院),郑岚(上海交通大学医学院附属瑞金医院),单忠艳(中国医科大学附属第一医院),赵志刚(河南大学附属郑州颐和医院),赵家军(山东第一医科大学附属省立医院),施毕旻(苏州大学附属第一医院),施咏梅(上海交通大学医学院附属瑞金医院),姜宏卫(河南科技大学第一附属医院),姬秋和(西北大学附属西安国际医学中心医院),曹焯民(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院)

专家委员会学术秘书 陶蓓(上海交通大学医学院附属瑞金医院)

参 考 文 献

- [1] Li Y, Teng D, Shi X, et al. Prevalence of diabetes recorded in mainland China using 2018 diagnostic criteria from the American Diabetes Association: national cross sectional study [J]. *BMJ*, 2020, 369: m997. DOI: 10.1136/bmj.m997.
- [2] 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.
- [3] 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*, 2024, 40(3): e3657. DOI: 10.1002/dmrr.3657.
- [4] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会感染病学分会, 中华医学会儿科分会, 中国糖尿病足防治指南(2019版)(I) [J]. *中华糖尿病杂志*, 2019, 11(2): 92-108. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-5809.2019.02.004.
- [5] 中国医疗保健国际交流促进会糖尿病足病分会, 国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会. 中国糖尿病足诊治指南[J]. *中国临床杂志*, 2020, 48(1): 19-27. DOI: 10.3969/j.issn.2095-8552.2020.01.007.
- [6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南(2020 年版) [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2021, 37(4): 311-398. DOI: 10.3760/cma.j.cn311282-20210304-00142.
- [7] 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.
- [8] 中华医学会糖尿病学分会, 中华医学会内分泌学分会. 中国成人 2 型糖尿病患者糖化血红蛋白控制目标及达标策略专家共识 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2020, 36(1): 14-24. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2020.01.002.
- [9] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023 版) [J]. *中华医学杂志*, 2023, 103(13): 946-974. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407.
- [10] Da Porto A, Miranda C, Brosolo G, et al. Nutritional supplementation on wound healing in diabetic foot: what is known and what is new? [J]. *World J Diabetes*, 2022, 13(11): 940-948. DOI: 10.4239/wjd.v13.i11.940.
- [11] Didangelos T, Karlafti E, Kotzakioulafi E, et al. Vitamin B12 supplementation in diabetic neuropathy: a 1-year, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Nutrients*, 2021, 13(2): 395. DOI: 10.3390/nu13020395.
- [12] Ziegler D. Pathogenetic treatments for diabetic peripheral neuropathy [J]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2023, 206(Suppl 1): 110764. DOI: 10.1016/j.diabres.2023.110764.
- [13] Schönborn M, Gregorczyk-Maga I, Batko K, et al. Angiogenic and microvascular status alterations after endovascular revascularization of lower limb arteries among patients with diabetic foot syndrome: a prospective 12-month follow-up study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(17): 5581. DOI: 10.3390/jcm12175581.
- [14] Frykberg RG. Topical wound oxygen therapy in the treatment of chronic diabetic foot ulcers [J]. *Medicina (Kaunas)*, 2021, 57(9): 917. DOI: 10.3390/medicina57090917.
- [15] 上海市卫生局编. 上海市中医病证诊疗常规[S]. 上海: 上海中医药大学出版社, 2003: 178.
- [16] Wagner FW Jr. The dysvascular foot: a system for diagnosis and treatment [J]. *Foot Ankle*, 1981, 2(2): 64-122. DOI: 10.1177/107110078100200202.
- [17] Center for Drug Evaluation and Research. Guidance for industry chronic cutaneous ulcer and burn wounds-developing products for treatment. [EB/OL]. <https://www.fda.gov/media/71278/download>.
- [18] 美国食品药品监督管理局. 烧伤创面和慢性皮肤溃疡治疗药物临床研究指导原则 [EB/OL]. 国家药品监督管理局药品审评中心. <https://www.cde.org.cn/zdzy/guideGwView/ch5923d6cdaf25-faa695d47d90069072>.
- [19] 罗怡欣, 杨川, 刘兴州, 等. 基于循证指南的糖尿病足敷料选择和应用建议 [J]. *中国全科医学*, 2022, 25(32): 3990-3998. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2022.0389.
- [20] Worsley AL, Lui DH, Ntow-Boahene W, et al. The importance of inflammation control for the treatment of chronic diabetic wounds [J]. *Int Wound J*, 2023, 20(6): 2346-2359. DOI: 10.1111/iwj.14048.
- [21] Louiselle AE, Niemiec SM, Zgheib C, et al. Macrophage polarization and diabetic wound healing [J]. *Transl Res*, 2021, 236: 109-116. DOI: 10.1016/j.trsl.2021.05.006.
- [22] 王爱红, 薛婧, 许樟荣. 糖尿病足临床治疗进展与展望 [J]. *中华糖尿病杂志*, 2022, 14(7): 643-649. DOI: 10.3760/cma.j.cn115791-20220619-00280.
- [23] Leu WJ, Chen JC, Guh JH. Extract from plectranthus amboinicus inhibit maturation and release of interleukin 1 β through inhibition of NF- κ B nuclear translocation and NLRP3 inflammasome activation [J]. *Front Pharmacol*, 2019, 10: 573. DOI: 10.3389/fphar.2019.00573.
- [24] Lin CW, Chen CC, Huang WY, et al. Restoring prohealing/remodeling-associated M2a/c macrophages using ON101 accelerates diabetic wound healing [J]. *JID Innov*, 2022, 2(5): 100138. DOI: 10.1016/j.xjidi.2022.100138.
- [25] Huang YY, Lin CW, Cheng NC, et al. Effect of a novel macrophage-regulating drug on wound healing in patients with diabetic foot ulcers: a randomized clinical trial [J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(9): e2122607. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.22607.
- [26] Lin YN, Chen JC, Lee KI, et al. Macrophage-regulating drug treatment promotes tissue proliferation in a diabetic foot ulcer patient with exposed anterior tibialis tendon—a case report [J]. *Ann Case Rep*, 2022, 7: 1102. DOI: 10.29011/2574-7754.101102.
- [27] Yen YH, Pu CM. ON101 cream increases the wound healing rate in diabetic patients with uremia—cases report [J]. *Case Rep in Clin Med*, 2024, 13(5): 178-186. DOI: 10.4236/crem.2024.135020.
- [28] Zheng H, Cheng X, Jin L, et al. Recent advances in strategies to target the behavior of macrophages in wound healing [J]. *Biomed Pharmacother*, 2023, 165: 115199. DOI: 10.1016/j.biopha.2023.115199.
- [29] Su HY, Yang CY, Ou HT, et al. Cost-effectiveness of novel macrophage-regulating treatment for wound healing in patients with diabetic foot ulcers from the Taiwan health care sector perspective [J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(1): e2250639. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2022.50639.
- [30] Fawzy A, Benazir I. Reviewing advances in skin grafting for diabetic foot ulcers [J]. *Int J Med Sci Clin Res Studies*, 2023, 3(9): 1874-1884. DOI: <https://doi.org/10.47191/ijmscrs/v3-i9-14>.

(收稿日期: 2024-06-25)

(本文编辑: 周丽斌)