

中国糖尿病足诊治指南

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

通信作者：谷涌泉*（首都医科大学宣武医院 血管外科，北京 100053）

关键词：糖尿病足；下肢动脉病变；并发症

中图分类号：R587.2 文献标识码：A 文章编号：2095-8552（2020）01-0019-09

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.01.007

糖尿病足是导致我国糖尿病患者致残、致死的严重慢性并发症之一，其发病率高，治疗困难，花费巨大。目前我国主要参考国际足病工作组与美国糖尿病足病学组制订的指南，但由于我国糖尿病足具有自身的特点，因此，中国医疗保健国际交流促进会、国际血管联盟中国分部糖尿病足病专家委员会组织全国糖尿病足相关专家起草了《中国糖尿病足诊治指南》。

1 糖尿病足及高危足的概念

糖尿病足：糖尿病患者因糖尿病所致的下肢远端神经病变和/或不同程度的血管病变导致的足部溃疡和/或深层组织破坏，伴或不伴感染。糖尿病高危足：糖尿病患者未出现足溃疡但存在周围神经病变，不管是否存在足畸形或周围动脉病变或足溃疡史或截肢（趾）史。

2 糖尿病足与下肢动脉病变的流行病学

国外资料显示在所有的非外伤性低位截肢手术中，糖尿病患者占40%~60%；在糖尿病相关的低位远端截肢中，85%是发生在足部溃疡后。糖尿病患者中足部溃疡的患病率为4%~10%。国内多中心研究资料显示我国50岁以上糖尿病患者下肢动脉病变的比例为19.5%^[1]。单中心研究显示60岁以上糖尿病患者下肢动脉病变的比例为35.4%^[2]。我国糖尿病患者1年内新发溃疡发生率为8.1%，糖尿病足溃疡患者1年内新发溃疡发生率为31.6%^[3]。

3 糖尿病足的临床表现

3.1 神经病变表现 患肢皮肤干而无汗，肢端刺痛、灼痛、麻木、感觉减退或缺失，呈袜套样改变，行走时有脚踩棉絮感。

3.2 下肢缺血表现 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，患者可合并有下肢间歇性跛行症状。随着病变进展，可出现静息痛，趾端出现坏疽，足跟或跖趾关节受压部位出现溃疡，部分患者可肢体感染。

4 糖尿病足的辅助检查

4.1 神经系统检查 糖尿病周围神经病变（diabetic peripheral neuropathy, DPN），可以通过以下几种方法得到诊断。但必须要排除其他原因导致的周围神经病变。①10g尼龙丝检查法：该方法是较为简便的感觉神经检测方法，要具备一根特制的尼龙丝（其弯曲45°能够产生10g的压力）。检查开始前，通常在患者手掌或前臂试用该尼龙丝2~3次，让患者感受10g尼龙丝产生压力的正常感觉。测试应对双侧足部进行检查；每个检查点施压时间2~3s，时间不宜过长；检查部位应避开胫脉、水疱和溃疡面等。建议检测点为第1、3、5趾腹，第1、3、5跖骨头处，足心，足掌外侧，足跟及足背第1、2跖骨间共10个点，患者有2个或2个以上感觉异常点则视为异常。②震动觉：该检查是对深部组织感觉的半定量检查。首先将振动的音叉柄置于患者乳突处让其感受音叉的振动，然后分别置于双足的骨性凸起部位进行比较检查（第1跖趾关节内侧，内、外踝）。③踝反射、痛觉、温度觉：这3种检查方法也可以应用于糖尿病周围神经病变的诊断。④神经传导速度（nerve conduction velocity, NCV）过去被认为是DPN诊断的“金标准”^[4]，通常认为有2项或2项以上NCV减慢者，结合其他症状体征及辅助检查可考虑存在DPN。

4.2 血管病变检查 ①体检：通过触诊，扪及股、腘、足背动脉和/或胫后动脉搏动了解下肢血管病变；通过Buerger试验了解下肢缺血情况。②皮肤温度检查：红外线皮肤温度检查是一种简单、实用

的评估局部血供的方法,最好采用温度差判断肢体血供。③踝动脉-肱动脉血压比值:又称踝肱指数(ankle brachial index, ABI),反映的是肢体的血运状况,正常值为 0.9~1.3, 0.71~0.89 为轻度缺血, 0.4~0.7 为中度缺血, <0.4 为重度缺血, 重度缺血的患者容易发生下肢(趾)坏疽。如果踝动脉收缩压过高,如高于 200mmHg 或 ABI > 1.3, 则应高度怀疑患者有下肢动脉钙化, 部分 ABI 正常患者, 可能存在假阴性, 可采用平板运动试验或趾臂指数(toe brachial index, TBI)测定来纠正。④经皮氧分压(transcutaneous oxygen pressure, TcPO₂): 正常人足背 TcPO₂ > 40mmHg; 如 < 30mmHg 提示周围血液供应不足, 足部易发生溃疡, 或已有的溃疡难以愈合; 如 TcPO₂ < 20mmHg, 足溃疡几乎没有愈合的可能。⑤血管影像检查: 包括动脉彩色多普勒超声检查、CT 血管造影、磁共振血管造影和数字减影血管造影。血管彩色多普勒检查具有无创、简便的特点, 可以了解动脉硬化斑块状况及有无动脉狭窄或闭塞, 适用于血管病变大范围筛查。CT 血管造影和磁共振血管造影具有成像清晰的特点, 可以显示血管有无狭窄或闭塞, 但准确率低于数字减影血管造影。数字减影血管造影仍是诊断下肢血管病变的“金标准”, 可以准确显示动脉堵塞状况及侧支循环建立情况, 对治疗方案的选择有重要作用。

5 糖尿病足的诊断

5.1 糖尿病下肢血管病变的诊断 诊断依据: ①符合糖尿病诊断; ②具有下肢缺血的临床表现; ③辅助检查提示下肢血管病变, 静息时 ABI < 0.9, 或静息时 ABI > 0.9, 但运动时出现下肢不适症状, 平板运动试验后 ABI 降低 15%~20% 或影像学提示血管存在狭窄。

5.2 糖尿病周围神经病变的诊断 明确的糖尿病病史; 在诊断糖尿病时或之后出现的神经病变; 具有下肢神经病变的临床表现; 以下 5 项检查中如果有 2 项或 2 项以上异常则诊断为 DPN: ①温度觉异常; ②尼龙丝检查, 足部感觉减退或消失; ③振动觉异常; ④踝反射消失; ⑤ NCV 有 2 项或 2 项以上减慢。此诊断尚须排除其他病变, 如颈腰椎病变(神经根压迫、椎管狭窄、颈腰椎退行性变)、脑梗死、格林-巴利综合征、严重动静脉血管性病变(静脉栓塞、淋巴管炎)等, 尚需鉴别药物尤其是化疗药物引起的神经毒性作用以及肾功能不全引起的代谢毒物对神经的损伤。

DPN 的诊断分层^[5-7]: 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 项体征为阳性; 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。

5.3 糖尿病足感染 糖尿病患者足踝以下部位的感染, 糖尿病足感染依据感染范围和临床表现分为轻、中、重度^[7], 见表 1。

表 1 糖尿病足感染的 IWGDF/IDSA 分级

| 分级 | 临床表现 |
|------|---|
| 未感染 | 无全身或局部症状或感染 |
| 感染 | 下列症状存在 2 项及以上: • 局部肿胀或硬结 • 红斑延伸 > 0.5cm(创面周围) • 局部压痛或疼痛 • 局部发热 • 脓性分泌物 |
| 轻度感染 | 感染仅累及皮肤或皮下组织 任何红斑延伸 < 2mm(创面周围) 无全身症状或感染的症状 皮肤炎症反应的其他原因应排除(如创伤、痛风、急性 Charcot 关节病、骨折、血栓形成、静脉淤滞) |
| 中度感染 | 感染累及的组织深于皮肤和皮下组织(如骨、关节、腱、肌肉) 任何红斑延伸 > 2mm(创面周围) 无全身症状或感染的症状 |
| 严重感染 | 任何足感染与全身炎症反应综合征, 下列症状存在 2 项及以上: • 体温 > 38℃ 或 < 36℃ • 心率 > 90 次/min • 呼吸频率 > 20 次/min 或二氧化碳分压 < 32mmHg • 白细胞计数 < 4×10 ⁹ /L 或 > 12×10 ⁹ /L, 或不成熟白细胞 > 10% |

注: IWGDF: 国际糖尿病足工作组; IDSA: 美国感染病学会

5.4 糖尿病足的分类、分级 糖尿病足的表现有感染、溃疡和坏疽。溃疡依据病因可分为神经性、缺血性和神经-缺血性溃疡; 坏疽的性质可分为湿性坏疽、干性坏疽和混合性坏疽 3 种类型。治疗前对糖尿病足患者进行正确的分类和分级, 有助于选择合理的治疗方案和判断预后。

5.4.1 依据溃疡的病因进行分类 ①神经性溃疡: 神经性溃疡患者通常有患足麻木、感觉异常、皮肤干燥, 但皮温正常, 足背动脉搏动良好。病情严重者可发展为神经性关节病(Charcot 关节病); ②神经-缺血性溃疡: 同时具有周围神经病变和周围血管病变, 糖尿病足患者以此类居多。患者除了有神经性溃疡症状外还有下肢发凉感、间歇性跛行、静息痛等,

足背动脉搏动减弱或消失,足部皮温减低,在进行清创换药时创面渗血少;③缺血性溃疡:此类患者无周围神经病变,以缺血性改变为主,较少见,需根据症状、体征及相关检查排除周围神经病变后方可诊断。

5.4.2 依据坏疽的性质分类 ①湿性坏疽:糖尿病湿性坏疽发病人数较多,局部常有红、肿、热、痛、功能障碍等,严重者常伴有毒血症或败血症等临床表现。②干性坏疽:局部组织坏疽,呈现干性,一般不伴有感染。③混合性坏疽:混合性坏疽较干性坏疽稍多见,占糖尿病足坏疽的 15.2%,而病变经常合并感染。

5.4.3 糖尿病足的分级 目前临床上广为接受的分级方法主要有 Wagner 分级、Texas 分级,但因为糖尿病足病情复杂,血管病变、神经病变、感染的程度、软组织及骨质破坏情况等差异大,所以任何一种分级方法都不可能做到十全十美。

5.4.3.1 Wagner 分级 此分级方法首先由 Meggitt 于 1976 年提出, Wagner^[8] 后来加以推广,是目前临床及科研中应用最为广泛的分级方法,见表 2。

表 2 糖尿病足的 Wagner 分级

| 分级 | 临床表现 |
|-----|------------------------------------|
| 0 级 | 有发生足溃疡的危险因素,但目前无溃疡 |
| 1 级 | 足部表浅溃疡,无感染征象,突出表现为神经性溃疡 |
| 2 级 | 较深溃疡,常合并软组织感染,无骨髓炎或深部脓肿 |
| 3 级 | 深部溃疡,有脓肿或骨髓炎 |
| 4 级 | 局限性坏疽(趾、足跟或前足背),其特征为缺血性坏疽,通常合并神经病变 |
| 5 级 | 全足坏疽 |

5.4.3.2 Texas 分级法 Texas 分级法是由美国 Texas San Antonio 大学 Lavery 等^[9] 提出的(见表 3),此分级方法从病变程度和病因两个方面对糖尿病足溃疡及坏疽进行评估,更好地体现了创面感染和缺血的情况,相对于 Wagner 分级在评价创面的严重性和预测肢体预后情况上更好。

表 3 糖尿病足的 Texas 分级

| 分级 | 特点 | 分期 | 特点 |
|-----|----------|-----|---------|
| 0 级 | 足部溃疡史 | A 期 | 无感染和缺血 |
| 1 级 | 表浅溃疡 | B 期 | 合并感染 |
| 2 级 | 溃疡累及肌腱 | C 期 | 合并缺血 |
| 3 级 | 溃疡累及骨和关节 | D 期 | 感染和缺血并存 |

5.4.3.3 国内分级法 1995 年空军总医院李仕明以机体受感染发展规律和病理生理、机体组织抗感染能

力及坏疽病变的性质、范围、深度作为分级的依据,将糖尿病足按病变程度划分为 0~5 级。0 级:皮肤无开放性病灶。常表现为肢端供血不足、皮温凉、颜色紫绀或苍白、麻木、感觉迟钝或丧失。肢端刺痛或灼痛,常兼有足趾或足的畸形等高危足表现。1 级:肢端皮肤有开放性病灶。水疱、血泡、鸡眼或胼胝、冻伤或烫伤及其他皮肤损伤所引起的浅表溃疡,但病灶尚未波及深部组织。2 级:感染病灶已侵犯深部肌肉组织。常有轻度蜂窝织炎,多发性脓灶及窦道形成,或感染延肌间隙扩大,造成足底、足背贯通性溃疡或坏疽,脓性分泌物较多。足或趾皮肤灶性干性坏疽,但肌腱韧带尚无破坏。3 级:肌腱韧带组织破坏。蜂窝织炎融合形成大脓腔,脓性分泌物及坏死组织增多,足或少数趾干性坏疽,但骨质破坏尚不明显。4 级:严重感染已造成骨质破坏,骨髓炎,骨关节破坏或已形成假关节,Charcot 关节病,部分足或趾发生湿性或干性严重坏疽或坏死。5 级:足的大部分或足的全部感染或缺血,导致严重的湿性或干性坏疽,肢端变黑,尸干,常波及踝关节及小腿。一般多采取大截肢。需要指出的是,这个分级方法有一定的局限性,没有考虑到缺血的因素,但是在当时的环境下,是可以理解的。因为当时我国患者的缺血因素并不是主要因素,而且医学界对糖尿病足的认识也有一定局限性。这是我国学者首次提出的,并且在全国得到同行认可和使用的分级方法。

6 糖尿病足的治疗

6.1 糖尿病足的防治目标及策略 糖尿病足的防治目标:预防全身动脉粥样硬化疾病的进展,预防心脑血管事件的发生,降低糖尿病足患者死亡率;预防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肢体功能状态。糖尿病足的防治策略:一级预防:防止或延缓神经病变、周围血管病变的发生;二级预防:缓解症状,延缓神经病变、周围血管病变的进展;三级预防:血运重建,溃疡综合治疗,降低截肢率和心血管事件发生率。

6.2 糖尿病足的内科治疗 糖尿病足常分为 3 种类型,即神经型、缺血型和神经-缺血型。研究发现,我国糖尿病足以混合型为主,其次为缺血型,而单纯神经型比例相对前二者类型低一些^[10]。对于神经病变,目前除治疗神经病变外,重要的是患肢减压,局部清创可促进溃疡愈合^[11];而对于缺血型病变则可以通过药物治疗,运动锻炼和重建下肢血流的方法,取得一定疗效^[12-13];即使混合型病变,如果血流得到改善,其神经病变也可得到部分缓解。

6.2.1 良好的代谢管理 对于糖尿病足患者,应积极进行血糖控制,首选胰岛素控制血糖^[10],同时对患者进行充分的血糖控制[糖化血红蛋白<7%],同时尽可能减少低血糖的发生,以降低足溃疡和感染的发生率,继而降低患者的截肢风险^[14]。但由于糖尿病足患者常常年龄较大,合并症及并发症较多,因此不能一味地强调将患者的糖化血红蛋白控制在7%以下,此时应该参照中华医学会内分泌学分会制订的《中国成人2型糖尿病糖化血红蛋白控制目标的专家共识》推荐的个体化控制目标^[15]。对于糖尿病足合并高血压者,应将血压控制在130/80mmHg以下;糖尿病足合并脂代谢异常患者,应给予他汀类药物治疗,将低密度脂蛋白胆固醇水平控制在2.6mmol/L以下,若患者同时合并下肢动脉病变,则应将低密度脂蛋白胆固醇水平控制在1.8mmol/L以下;若无临床禁忌,应该给予小剂量阿司匹林(75~150mg/d)^[16]。

6.2.2 下肢运动康复治疗 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^[17]。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下肢动脉病变患者的最大步行距离、无痛行走距离、6min步行距离^[18]。同时还可以显著提高下肢动脉病变患者的运动功能指标,如行走受损问卷的距离评分、速度评分、爬梯评分。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^[18]。

6.2.3 药物治疗

6.2.3.1 扩张血管药物治疗 目前临床所用的血管扩张药包括脂微球前列地尔注射液、贝前列素钠、西洛他唑、盐酸沙格雷酯、丁咯地尔和己酮可可碱等。

西洛他唑是一种强效磷酸二酯酶III抑制剂,2007年被泛大西洋协作组织(TASC)II指南推荐作为治疗间歇性跛行的一线药物^[19]。在糖尿病足的治疗中,西洛他唑既可以抑制血小板的聚集,防止血栓形成;另一方面,也能够通过扩张血管的作用,增加狭窄动脉的血流量,改善患肢缺血状态^[20]。西洛他唑的应用可以大幅延迟糖尿病患者截肢的发生^[18],并且改善糖尿病足患者下肢动脉缺血的情况^[21]。有研究表明,24周的西洛他唑(100mg,2次/d)治疗可以有效预防糖尿病足患者发生溃疡^[22];经8周的西洛他唑(100mg,2次/d)治疗,2型糖尿病下肢缺血患者的经皮氧分压、间歇性跛行、肢体冷感以及疼痛感等显著改善,且优于阿司匹林^[23]。西洛

他唑的不良反应主要有头痛、腹泻、大便异常、头晕以及心悸,但症状轻微可以忍受,严重不良事件包括心血管事件及死亡率与安慰剂相比并没有增加,但长期有效性尚不明确^[24]。西洛他唑的推荐剂量为50~100mg/次,2次/d。

盐酸沙格雷酯是一种多靶点循环改善剂,对血小板以及血管平滑肌的5-羟色胺2受体具有特异性拮抗作用,从而抑制5-羟色胺2受体导致的血小板凝聚,抑制血管收缩和平滑肌细胞增殖;改善红细胞的变形能力,改善侧支循环及微循环障碍。盐酸沙格雷酯被推荐治疗慢性动脉闭塞症所引起的溃疡、疼痛以及冷感等缺血性诸症状,尤其对静息痛的疗效显著。盐酸沙格雷酯的推荐剂量为100mg/次,3次/d。

在前列腺素类药物中,脂微球前列地尔注射液的疗效和耐受性最好。荟萃分析表明,与安慰剂相比,前列腺素E₁能够显著增加步行距离,即使停止治疗后其步行能力仍然保持增加^[25]。脂微球前列地尔注射液的剂量根据患者病变程度推荐为10μg/次,1~2次/d,静脉推注或静脉滴注,疗程14~21d。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^[26]。因此贝前列素钠能有效地改善间歇性跛行患者的症状^[27]。

己酮可可碱为非选择性磷酸二酯酶抑制剂,是第一个被美国FDA批准(1984年)用于治疗间歇性跛行的药物,能够抑制血小板磷酸二酯酶活性,使环磷酸腺苷升高^[28],从而使二磷酸腺苷下降,达到抑制血小板黏附及凝聚的作用,降低血液黏滞度,预防血栓形成^[29];同时,可刺激血管内皮细胞释放前列腺素,抑制内皮细胞合成内皮素,进而发挥扩张血管的作用^[28]。并且己酮可可碱可以降低粒细胞肿瘤坏死因子α的转录水平,抑制炎症因子的表达^[30]。

通塞脉片(胶囊)具有促进血管内皮细胞修复,促进侧支循环建立,促进血流动力学改善,从而促进血液微循环改善的作用。临床证据证明通塞脉片能够改善患者间歇性跛行、静息痛症状,消除下肢麻木、疼痛、肿胀,提高患者ABI比值、经皮氧分压含量。

6.2.3.2 抗血小板药物治疗 在糖尿病足患者,氯吡格雷是有适应证的抗血小板药物,与阿司匹林相比,氯吡格雷联合阿司匹林的抗血小板治疗能显著降低其全因死亡率和心血管事件发生,但严重出血的风险轻度增加^[31]。此外,氯吡格雷联合阿司匹林的双联抗血小板治疗能显著降低下肢血管重建术后的大截肢事件^[32]。因此,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。此外,血管旁路手术的糖尿病足患者,阿司匹林或阿司匹林联合双嘧达莫治疗能显著改善移植人工血管的血管通畅率。但在自体静脉移植血管中任何时间点均未发现这种效果,而在人造血管移植中的各个时间点都能发现这种益处,包括在移植 12 个月后^[24]。阿司匹林联合氯吡格雷与阿司匹林比较,所有血管移植物的通畅率在 24 个月时差异均无显著性,组间的截肢或死亡发生率差异无显著性,而阿司匹林联合氯吡格雷虽然不增加大出血或致死性出血风险,但增加总的出血风险,包括轻度出血和中度出血^[33]。

6.2.3.3 抗凝血药物(肝素、低分子肝素及口服抗凝血药物) 目前没有明确的证据支持在糖尿病足前期的间歇性跛行阶段应用抗凝血治疗^[34]。不过,有研究证实,在外周动脉疾病的患者中使用新型口服抗凝药物利伐沙班可以有效减少肢体缺血事件的发生^[35]。与单用阿司匹林相比,外周动脉疾病患者联用利伐沙班(2.5mg, 2 次/d)加阿司匹林能显著减少肢体主要不良事件(需要进行干预的严重肢体缺血事件和血管原因导致足部以上的截肢)的发生率达 46%。同时,联合治疗方案可以减少 70% 的重大截肢事件。不仅如此,与阿司匹林相比,利伐沙班(5mg, 2 次/d)单药治疗也可以显著减少肢体主要不良事件的发生率达 33%^[36]。同时,与单用阿司匹林相比,外周动脉疾病患者联用利伐沙班(2.5mg, 2 次/d)加阿司匹林还可以显著减少主要心血管事件的发生率达 28%^[37]。与单用阿司匹林相比,对于已经发生了肢体主要不良事件的外周动脉疾病患者,使用利伐沙班(2.5mg, 2 次/d)加阿司匹林仍可较单用阿司匹林显著降低再次进行截肢的风险;再次进行血管介入的风险也显著降低^[38]。与单用阿司匹林相比^[39],在严重肢体缺血患者,低分子肝素联合阿司匹林能显著降低低血管腔内微创治疗(球囊扩张及支架植入)的糖尿病足患者的血管闭塞/再狭窄率(高达 85%);而巴曲酶联合阿司匹林显著降低糖尿病患者的血管再狭窄率,不伴出血和其他消化道不良事件的显著增加。在急性肢体缺血的初期治疗中,起始手术或者溶栓治疗对于 30d、6 个月或 1 年的保肢或死亡发生,两者差异无显著性;但起始溶栓治疗组(1.3%) 30d 的卒中发生率较起始手术治疗组(0%)显著增加;30d 的大出血发生率分别为 8.8% 与 3.3%^[40];病灶远端的栓塞发生率分别为 12.4% 与 0%;因此,在急性肢体缺血患者,起始手术治疗或者溶栓治疗对于保肢或死亡差异均无显著性,但起始溶栓治疗

会使肢体缺血与出血并发症风险增加。上述药物治疗方法仅仅延缓轻至中度的下肢动脉缺血性病变的发展,是糖尿病足治疗的基础;但对于严重下肢缺血患者多数并不能达到改善症状、保肢的目的。因此,对于缺血严重而内科常规治疗无效者,需做经皮介入治疗或外科手术治疗。

6.3 血管重建手术治疗 对于缺血严重,系统药物治疗效果不理想的患者,手术血流重建则是必要的措施。

6.3.1 下肢动脉腔内介入治疗 包括经皮穿刺动脉内成形(主要指普通/药物涂层球囊扩张术)和在球囊扩张的基础上支架成形术或直接的动脉腔内支架成形术以及目前常用的各种减容手术。作为一种微创手段,可以作为首选,尤其是当患者年老体弱或伴有其他疾病无法耐受动脉旁路手术时^[41-43]。下肢动脉腔内介入治疗适应证: Rutherford 分级 3 级以上, Fontaine 分期 II b 以上。目前的评估指标包括主观指标和客观指标。前者包括主观症状的改善,如疼痛缓解或减轻程度,肢体发冷感觉改善情况等;后者包括 ABI、溃疡面愈合情况、截肢平面的降低等。对于糖尿病下肢缺血患者,只要有一项指标得到改善就视为临床成功。腔内介入治疗术后,靶血管血流恢复即视为技术成功。

6.3.2 下肢动脉旁路移植 常用方法有膝上旁路和膝下旁路等,具体手术方式根据术者经验及患者血管条件而定。动脉旁路移植的适应证: ①下肢远端有比较好的动脉流出道;②患者体质较好,能够耐受手术。疗效评价: 评价指标基本同下肢动脉腔内介入治疗的评价;吻合口远端血运得到改善视为技术成功。

6.3.3 血管新生疗法 也称为治疗性血管形成,主要是通过补充内皮干祖细胞的数量来增加血管生长因子的作用底物,以达到更好的血管新生的效果。用于治疗缺血性疾病,可以说是一种生理加强疗法。干细胞移植目前尚不能作为治疗糖尿病下肢血管病变的常规手段,国内外研究报道干细胞移植治疗下肢血管病变有一定疗效^[44-47]。目前干细胞移植包括自体 and 异体移植,自体干细胞移植在国内得到一定程度的普及,取得了良好的效果。目前自体干细胞的来源有骨髓、外周血和改良的骨髓 3 种方法。自体干细胞至少有 2 个优点: ①不存在免疫排斥;②没有胚胎干细胞的伦理问题。异体干细胞目前尚处于临床前或临床研究阶段。

6.3.4 围术期的处理 无论采用哪种治疗方法,均要重视围术期的处理。主要有以下几种措施: ①抗凝治疗: 糖尿病下肢缺血患者,多为血液高凝状态,

可以采用抗凝措施防止血栓形成,尤其是在膝下动脉血运重建后或者下肢远端动脉流出道不良时的治疗术后;②抗血小板治疗:常规应用;③扩血管药物:常规应用;④降纤治疗:糖尿病足患者的纤维蛋白原高于正常者,可给予降纤治疗;⑤血管活性药物的应用:以地奥司明为代表的血管活性药物不仅能够促进动脉重建术后的静脉血液回流,减少再灌注损伤,而且也有证据证明其可以促进创面的愈合^[48-50]。

6.4 糖尿病足创面处理

6.4.1 促进创面愈合的前提条件 在创面处理的同时,需积极进行全身情况的治疗,包括控制血糖、抗感染、代谢调节、下肢血运重建、营养支持(包括纠正贫血、低蛋白血症)等。

6.4.2 非手术治疗 ①姑息性清创:换药时,在避免活动性出血和过度损失健康组织的前提下,可用组织剪或超声水刀去除明确的坏死组织,以缩短自溶性清创时间,减少感染机会,改善深部组织引流,但须注意保留间生态组织。对于感染较重的湿性坏疽或混合性坏疽,即使全身情况或就诊条件不允许做大范围的清创时,也应尽早做减压,使引流通畅;②创面换药:创面换药可在门诊进行,根据创面感染程度和渗出量决定换药频次;③创面用药:根据创面不同阶段选择创面用药,如创面以感染表现为主,可单独应用碘伏等消毒剂,加强换药频次;如创面坏死组织已溶脱,基底肉芽组织开始增生,可选择消毒杀菌类药物和促进生长类药物复合使用,包扎换药;④敷料选择:优先选择具有杀菌、主动吸附或引流渗液、保持创面适度湿性、防粘连等具有复合功能且高性价比的伤口敷料,也可根据创面情况灵活选择多种单一功能敷料逐层覆盖包扎使用;⑤伤口负压引流技术:可有效改善创面引流,加速坏死组织溶脱和肉芽组织增生,但需住院接受治疗。对糖尿病足尤其是足趾创面应注意避免压力设置过高,避免因负压材料和贴膜覆盖、固定不当导致相邻足趾压迫损伤。对于分泌物较黏稠的伤口,可以使用滴灌式负压吸引技术;负压时可以运用生理盐水、含银离子溶液具有抗菌功能和促进创面修复功能的生长因子等浸渍冲洗治疗;对于感染未有效控制创面应该慎用持续封闭式负压吸引;⑥生物治疗:干细胞疗法可选择自体骨髓干细胞或外周血干细胞,小腿肌肉多点注射后有助于促进缺血肢体的侧支循环建立,改善远端缺血状况;自体富血小板血浆凝胶外用疗法可有效改善缺血性创面的局部肉芽组织增生能力,但需应用于清创后相对无菌创面;

蛆虫疗法可用于加速去除创面坏死组织、缩短疗程,但需采用医用级蛆虫;⑦减压支具应用:在治疗和愈后预防复发过程中,应根据创面部位,适时选择减压鞋垫、糖尿病足鞋等专业支具,有助于避免创面加深和复发;⑧物理治疗:理疗和全身高压氧治疗,有助于改善创面的炎症和微循环状况,促进创面愈合。

6.4.3 手术治疗 应根据创面情况、患者全身状况,适时进行清创术或植皮术等手术治疗,可有效去除坏死组织,尽早封闭创面,显著缩短疗程,避免因长期换药导致下肢废用性肌萎缩、骨质疏松、深静脉血栓及心肺功能下降等并发症。

6.4.3.1 手术时机 在全身状况许可的前提下,应尽早进行清创术去除创面坏死组织;在创面肉芽组织增生已覆盖骨骼、肌腱等深部组织,具备条件时应及时进行植皮术以避免创面肉芽组织水肿老化、疗程过长等问题。

6.4.3.2 创面清创手术的适应证 ①已发生明确的足趾、足掌、肢体坏疽创面;②坏死性筋膜炎急性炎症期的创面;③形成足底筋膜、肌膜间隙脓肿的创面;④形成感染性窦道的创面;⑤肌腱、骨骼等深部组织外露失活,换药难以去除的创面;⑥残存大量坏死组织的创面;⑦创面基底肉芽组织增生,无深部组织外露,达到植皮条件而通过换药1个月内难以愈合的创面。

6.4.3.3 手术方式的选择 尽可能优先选择简单、继发损伤小的手术方案,争取以简单方法解决复杂问题。①止血带:膝下动脉重度狭窄或闭塞者建议慎用止血带;②清创术:注意探查深层组织损伤情况,避免肌肉组织夹心样坏死和骨筋膜间室综合征,保证术后能够通畅引流;建议通过多次清创的手术方式,对腱膜感染或损伤而长期裸露的肌腱组织应尽量去除,对裸露死骨残端应尽量去除,对周围软组织应尽可能予以保留;③缝合术:对感染损伤范围小、无残余死腔的创面可清创后一期无张力缝合,对于周围组织炎性肿胀、明显供血不足的创面不推荐一期缝合;④植皮术:创面基底达到植皮条件,应尽早手术封闭创面。建议优先选择刃厚皮植皮,特殊部位如关节、负重点建议中厚皮片打孔植皮,能够选择游离皮片移植的不需选择皮瓣移植;⑤皮瓣移植术:因糖尿病足患者多双下肢同步发生血管不同程度缺血性病变,皮瓣转移移植手术风险较高。对于有肌腱、骨质外露的创面,如果患者全身状况较好,无动脉闭塞症的患者推荐使用皮瓣转移覆盖,可以有效增加创面的愈合率及降低后期溃

疡的复发率,需在术前对术区血管详细检查评估的前提下,制订手术方案,选择的优先顺序为邻位皮瓣、原位或者远位带蒂穿支皮瓣;由于游离皮瓣需牺牲主干血管做吻合,风险极高,故不推荐使用;

⑥截肢/趾术:对坏死肢体感染危及生命、血供无法重建、创面难以愈合、因疼痛难以忍受、患者家庭经济状况难以坚持长期非手术治疗而强烈要求者,可进行截肢治疗;⑦截肢平面选择:一般可根据患者全身状况、局部供血和损伤情况决定截肢平面,争取达到残端一期愈合的情况下尽可能保留患肢功能。目前临床上使用比较广泛的是采用经皮氧分压测定(也可同时结合血管影像学检查),组织的经皮氧分压 $<20\text{mmHg}$ 时,预示着截肢残端无法愈合;经皮氧分压 $>40\text{mmHg}$ 时,预示着截肢残端愈合风险显著降低;介于二者之间有愈合的可能,有必要补充改善动脉灌注的治疗方法。

发挥中医外用药和外治法优势,糖尿病足的局部处理要根据糖尿病足坏疽的病理类型不同而选择不同的清创时机和方法^[51-53]。

湿性坏疽:原则上局部清创宜早不宜迟,主要见于糖尿病足坏疽(肌腱变性坏死症-筋疽),表现为足背、足底、趾跖部红肿高突,按之可有波动感或已有溃破,腐筋外露,渗出物秽浊恶臭,引流不畅。此时缺血征象不明显,宜尽快予清创手术治疗为主。急性期局部红肿热痛较为明显,以切开引流为主,不宜急于做大面积彻底清创手术,以防止坏疽蔓延扩大,诱发全身性感染,危及生命。在全身和局部循环及微循环改善、足部感染基本控制、病情相对稳定的情况下,可较大范围清创,清除变性坏死肌腱及坏死组织,保持有效引流,同时要加强对感染,改善体循环与微循环,以防止溃疡蔓延扩大。

干性坏疽:主要见于糖尿病足血管闭塞缺血类型。原则上局部清创宜迟不宜早,使干性坏疽保持稳定,注意局部消毒,保持干燥,待坏死组织与健康组织分界清楚,局部侧支循环基本建立后,可做局部坏死组织清除术。清除坏死组织,开放创面,骨断面宜略短于软组织断面。若血运改善良好,也可行坏死组织切除缝合术,可取分界近端切口,做趾(指)切除缝合术或半足切除缝合术。

蚕食清创法:糖尿病足坏疽创面坏腐未净,糖尿病足感染基本控制、病情相对稳定、坏疽较为局限的情况下,采取“蚕食”的方法,逐步清除坏死组织。

中药外敷:在常规基础治疗及清创后,使用中药外敷,改善糖尿病足溃疡面积、肿胀、麻木、

疼痛、皮肤颜色等症状。①发病早期(炎症坏死期):湿热毒盛,局部红肿,疮面糜烂,有脓腔,秽臭难闻,肉腐筋烂。宜清热解毒祛腐为主,外用箍围疗法^[54],方选如意金黄散等;创面清洗可加用复方黄柏液等^[55-56];创面可选九一丹、清创后可选用涂有九一丹或复方黄柏液浸湿的纱条放入窦道引流及外敷于创面。②发病中期(肉芽增生期):邪正交争,疮面分泌物少,异味轻,肉芽渐红,宜祛腐生肌为主,方选红油膏、京万红软膏外敷^[57-58]。③发病后期(瘢痕长皮期):毒去正盛,疮面干净,肉芽嫩红,宜生肌长皮为主,方选生肌玉红膏^[59],清创后将生肌玉红膏涂于创面上。

参与指南讨论的专家组成员:谷涌泉(首都医科大学宣武医院血管外科);冉兴无(四川大学华西医院内分泌科);杨彩哲(空军特色医学中心内分泌科);鞠上(北京中医药大学东直门医院血管外科);刘鹏(中日友好医院血管外科);李晓强(江苏省南京鼓楼医院血管外科);姜玉峰(战略支援部队特色医学中心创面修复科);郝岱峰(解放军总医院第四医学中心烧伤整形三科暨创面修复中心);郭连瑞(首都医科大学宣武医院血管外科);周慧敏(河北医科大学第一医院内分泌科);韩会民(黑龙江省大庆市第四医院内分泌科);刘晋宇(吉林大学病理生物学教育部重点实验室);周秋红(中南大学湘雅医院内分泌科);李炳辉(华中科技大学同济医学院附属梨园医院);赵纪春(四川大学华西医院血管外科);曹烨民(上海中医药大学附属上海中西医结合医院);周慧敏(河北医科大学第一附属医院内分泌科);吕柏楠(河北省人民医院血管外科);郝天智(北京朝阳中西医结合急诊抢救中心修复重建科);顾建平(江苏省南京第一医院介入血管科);陈国平(江苏省南京第一医院介入血管科);张岚(上海交通大学医学院附属仁济医院血管外科);马立人(河南省平顶山市中医院周围血管科);吴石白(空军特色医学中心内分泌科);郭平凡(福建医科大学附属第一医院血管外科);陈德杰(湖北省襄阳中心医院血管外科);纪东华(大连医科大学附属第一医院);李繁强(山西省太原市第二人民医院糖尿病足诊疗中心);王富军(河北医科大学第四医院内分泌科);崔凤勤(河北省邯郸市中心医院内分泌科);孙宝华(山东省济南第四人民医院血管外科);陈华婷(华中科技大学同济医学院梨园医院创面修复科);陈军(浙江省萧山市第一人民医院内分泌科);杨杰(广东佛山市禅城区中心医院普外

科); 崔文军 (郑州大学第五附属医院血管外科); 于华峰 (鞍山集团总医院内分泌科); 黄平平 (中国医学科学院北京协和医学院血液学研究所血液病医院); 刘勇 (西南医科大学附属医院血管外科); 王爱萍 (解放军东部战区空军医院内分泌科)

参考文献:

- [1] 管珩, 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.
- [2] 王爱红, 许樟荣, 王玉珍, 等. 有心血管危险因素老年糖尿病患者有更高的下肢动脉病变患病率[J]. 老年医学与保健, 2005, 11(3): 147-149.
- [3] 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.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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, 中华医学会儿科分会. 中国糖尿病足防治指南(2019版)[J]. 中华糖尿病杂志, 2019, 11(2): 92-108.
- [7] Lipsky BA, Berendt AR, Cornia PB, et al. 2012 Infectious Diseases Society of America clinical practice guideline for the diagnosis and treatment of diabetic foot infections [J]. Clin Infect Dis, 2012, 54(12): e132-e173.
- [8] Wagner FW. The dysvascular foot: a system of diagnosis and treatment [J]. Foot Ankle, 1981, 2(2): 64-122.
- [9] Lavery LA, Armstrong DG, Harkless LB. Classification of diabetic foot wounds [J]. J Foot Ankle Surg: official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons, 1996, 35(6): 528-531.
- [10] 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.
- [11] Schaper NC, VanNetten JJ, Apelqvist J, et al. Prevention and management of foot problems in diabetes: a Summary Guidance for Daily Practice 2015, based on the IWGDF Guidance Documents [J]. Diabetes Metab Res Rev, 2016, 32(Suppl1): 7-15.
- [12] 谷涌泉, 张建, 俞恒锡, 等. 下肢远端动脉旁路移植治疗糖尿病足46例报告[J]. 中国实用外科杂志, 2003, 23(8): 487-489.
- [13] 谷涌泉, 张建, 俞恒锡, 等. 膝下动脉腔内成形术治疗严重下肢缺血[J]. 中华普通外科杂志, 2007, 22(2): 123-125.
- [14] 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(2Suppl): 3S-21S.
- [15] 中华医学会内分泌学分会. 中国成人2型糖尿病HbA1c控制目标的专家共识[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2011, 27(5): 372-374.
- [16] 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]. 中国糖尿病杂志, 2014, 22(8): 2-42.
- [17] Lane R, Ellis B, Watson L, et al. Exercise for intermittent claudication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(7): CD000990.
- [18] 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.
- [19] 中华医学会外科学分会血管外科学组. 下肢动脉硬化闭塞症诊治指南[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(24): 1883-1896.
- [20] 陶毅. 西洛他唑对糖尿病足患者下肢动脉缺血疗效观察[J/CD]. 世界最新医学信息文摘: 电子版, 2013, 13(14): 230.
- [21] Neel JD, Kruse RL, Dombrovskiy VY, et al. Cilostazol and freedom from amputation after lower extremity revascularization[J]. J Vasc Surg, 2015, 61(4): 960-964.
- [22] de Franciscis S, Gallelli L, Battaglia L, et al. Cilostazol prevents foot ulcers in diabetic patients with peripheral vascular disease[J]. Int Wound J, 2015, 12(3): 250-253.
- [23] Zhang J, Xiao Z, Chen L, et al. Cilostazol can increase skin oxygen supply assessed by transcutaneous oxygen pressure measurement in type 2 diabetes with lower limb ischemic disease: a randomized trial[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2016, 43(3): 254-259.
- [24] Robertson L, Ghouri MA, Kovacs F. Antiplatelet and anticoagulant drugs for prevention of restenosis/reocclusion following peripheral endovascular treatment[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012 (8): CD002071.
- [25] Robertson L, Andras A. Prostanoids for intermittent claudication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013(4): CD000986.
- [26] 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.
- [27] Lièvre M, Morand S, Besse B, et al. Oral Beraprost sodium, a prostaglandin I₂ analogue, for intermittent claudication: a double-blind, randomized, multicenter controlled trial. Beraprost et Claudication Intermittente (BERCI) Research Group[J]. Circulation, 2000, 102(4): 426-431.
- [28] 张词侠, 张桂林, 李志勇, 等. 己酮可可碱的药理特性和治疗用途的研究进展[J]. 中国临床药理学杂志, 2008, 24(1): 74-77.
- [29] 吴升华. 己酮可可碱的药理作用及其应用[J]. 临床荟萃, 1996, 11(9): 404-406.
- [30] 郝嘉, 郭红, 肖颖彬. 己酮可可碱的药理特性和临床新用途[J]. 中国新药与临床杂志, 2002, 21(3): 183-186.
- [31] Wong PF, Chong LY, Mikhailidis DP, et al. Antiplatelet agents for intermittent claudication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011 (11): CD001272.
- [32] Katsanos K, Spiliopoulos S, Saha P, et al. Comparative efficacy and safety of different antiplatelet agents for prevention of major cardiovascular events and leg amputations in patients with peripheral arterial disease: a systematic review and network meta-analysis[J]. PLOS One, 2015, 10(8): e0135692.
- [33] Bedenis R, Lethaby A, Maxwell H, et al. Antiplatelet agents for preventing thrombosis after peripheral arterial bypass surgery[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015(2): CD000535.
- [34] Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, lowmolecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014(5): CD001999.
- [35] Eikelboom JW, Connolly SJ, Bosch J, et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease[J]. N Engl J Med, 2017, 377(14): 1319-1330.
- [36] Sonia SA, Jackie B, John WE, 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.
- [37] Anand SS, Caron F, Eikelboom JW, et al. Major adverse limb events and mortality in patients with peripheral artery disease: The compass trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71(20): 2306-2315.
- [38] Berridge DC, Kessel DO, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for initial management of acute limb ischaemia[J]. Cochrane

芳香化酶抑制剂联合唑来膦酸在绝经后激素受体阳性乳腺癌辅助治疗中的相关研究

商木岩, 郭帅, 张强* (中国医科大学肿瘤医院 辽宁省肿瘤医院 乳腺外科四病区, 辽宁 沈阳 110042)

关键词: 唑来膦酸; 芳香化酶抑制剂; 绝经; 激素受体; 乳腺癌; 预后

中图分类号: R737.9 文献标识码: A 文章编号: 2095-8552 (2020) 01-0027-04

doi:10.3969/j.issn.2095-8552.2020.01.008

芳香化酶抑制剂 (aromatase inhibitors, AIs) 是激素受体阳性乳腺癌的标准治疗药物, 但 AIs 药物能够加重乳腺癌患者的骨损害, 进而增加骨相关事件的发生率, 尤其是在绝经后的人群中。有研究表明, 辅助应用唑来膦酸不仅能够提高患者的骨密度, 还具有一定的抗肿瘤作用。因此, 本文就激素受体阳

性乳腺癌患者辅助应用 AIs 药物联合唑来膦酸治疗展开综述, 借此探讨唑来膦酸的适用人群及其不良反应事件的预防和处理。

1 芳香化酶抑制剂是激素受体阳性乳腺癌的标准治疗

乳腺癌是世界范围内影响女性健康的第二大疾病, 也是最常见的女性致死类癌症之一, 在发达

*通信作者, E-mail: zhangqiang8220@163.com

- Database Syst Rev, 2013(6): CD002784.
- [39] Kumbhani DJ, Steg PG, Cannon CP, et al. Statin therapy and long-term adverse limb outcomes in patients with peripheral artery disease: insights from the REACH registry[J]. Eur Heart J, 2014, 35(41): 2864-2872.
- [40] 谷涌泉. 糖尿病足缺血的内腔治疗[J]. 临床外科杂志, 2014, 22(7): 465-466.
- [41] Liistro F, Porto I, Angiolini 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.
- [42] Okamoto S, Iida O, Takahara M, et al. Impact of perioperative complications after endovascular therapy in diabetic patients with critical limb ischemia due to isolated infrapopliteal lesions[J]. J Endovasc Ther, 2016, 23(2): 371-377.
- [43] Setacci C, Sirignano P, Galzerano G, et al. Endovascular first as preliminary approach for critical limb ischemia and diabetic foot[J]. J Cardiovasc Surg (Torino), 2013, 54(6): 679-684.
- [44] Gu YQ, Zhang J, Guo LR, et al. Transplantation of autologous bone marrow mononuclear cells for patients with lower limb ischemia[J]. Chinese Medical Journal, 2008, 121(11): 963-967.
- [45] 谷涌泉, 张建, 齐立行, 等. 不同移植浓度自体骨髓干细胞治疗下肢缺血临床疗效的影响[J]. 中国修复重建外科杂志, 2006, 20(5): 504-506.
- [46] Gu Y, Guo L, Guo J, Dardik A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor improves the efficacy of autologous bone marrow-derived mononuclear cell transplantation treatment for lower limb ischemia[J]. Int Angiol, 2017, 36(4): 346-353.
- [47] 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.
- [48] 张智英, 吕卫国. 地奥司明片治疗糖尿病足患者的临床疗效探讨[J]. 吉林医学, 2014, 35(19): 4309-4310.
- [49] 周蓉. 地奥司明治疗糖尿病足溃疡疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2012, 21(35): 3944-3945.
- [50] 张易南, 陈星光. 地奥司明对糖尿病足的治疗效果观察[J]. 双足与保健, 2018, 27(14): 82-83.
- [51] 邢鹏超, 曹烨民. 奚氏清消方及祛腐清筋术治疗糖尿病足筋疽重症90例临床观察[J]. 北京中医药大学学报(中医临床版), 2013, 20(3): 16-20.
- [52] 赵诚, 曹烨民. 祛腐清筋方案治疗糖尿病足筋疽急性期临床研究[J]. 山东中医杂志, 2013, 32(11): 801-803.
- [53] 王亚平, 黄令一, 李爱平, 等. 蚕食清创联合银离子敷料治疗糖尿病足溃疡[J]. 局解手术学杂志, 2017, 26(2): 143-146.
- [54] 孟艳娇, 王连洁, 赵谏, 等. 清热解毒箍围法治疗热毒壅盛型2级B期感染性糖尿病足溃疡[J]. 中国临床医生杂志, 2015, 43(1): 71-73.
- [55] 李友山, 郑琪, 杨博华. 复方黄柏液涂剂治疗糖尿病足溃疡的多中心临床试验的疗效和安全性分析[J]. 中国新药杂志, 2016, 25(20): 2344-2348.
- [56] 王宁, 鞠上, 杨博华, 等. 复方黄柏液涂剂治疗糖尿病足溃疡的有效性和安全性Meta分析[J]. 中国新药杂志, 2018, 27(15): 1771-1775.
- [57] 姜玉峰, 许樟荣, 陆树良, 等. 多中心完全随机、标准治疗平行对照评价京万红软膏治疗糖尿病足慢性创面的临床研究[J]. 感染炎症修复, 2015, 16(1): 33-36.
- [58] 王海博, 朱霞, 车树强. 京万红膏和玉红膏在治疗糖尿病足湿性坏疽中的疗效对比[J]. 中华中医药杂志, 2011, 26(12): 3017-3019.
- [59] 牛武国, 李喜梅. 虫类中药塌渍结合生肌玉红膏涂药治疗糖尿病足溃疡疗效观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2014, 9(3): 286-287.

收稿日期: 2019-11-15
(本文编辑: 梁京)