

· 综述 ·

糖尿病足骨髓炎的诊疗进展

邹梦晨 胡萍 罗祥蓉 蒋姪 高方 曹瑛

【摘要】 糖尿病足骨髓炎(DFO)的早期诊断对于 DFO 的控制和治疗有极其重要的意义,病史资料、实验室检查、PTB 试验、影像学检查、微生物鉴定和组织病理学检查等均对诊断 DFO 有一定的价值,均有各自的特点和局限性。DFO 的治疗目前主要是单纯抗生素内科保守治疗和外科手术治疗,其关键是最佳治疗方法的选择,需要多学科共同参与决定。

【关键词】 糖尿病足骨髓炎;糖尿病足感染;诊断;治疗

基金项目:国家自然科学基金(81600648);广东省科技计划项目(2013B022000063, 2016ZC0066);广东省医学科学技术研究基金项目(A2017090)

Diagnosis and treatment of diabetic foot osteomyelitis Zou Mengchen, Hu Ping, Luo Xiangrong, Jiang Ya, Gao Fang, Cao Ying. Department of Endocrinology and Metabolism, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China

Corresponding author: Gao Fang, Email: gfmhx96@fimmu.com

【Abstract】 Early diagnosis is extremely important for the control and treatment of diabetic foot osteomyelitis (DFO). Medical history, laboratory examination, PTB test, imaging examination, microbiological and histopathological study are indeed valuable for the diagnosis of DFO, and also have their own characteristics as well as limitations. Single antibiotics therapy and surgery are the main equal treatments of DFO, and the key is to choose the best one, which needs the comprehensive opinions of multi-disciplinary team.

【Key words】 Diabetic foot osteomyelitis; Diabetic foot infection; Diagnosis; Treatment

Fund program: National Natural Sciences Foundation of China (81600648); Science and Technology Planning Project of Guangdong Province of China (2013B022000063, 2016ZC0066); Medical Science and Technology Research Foundation of Guangdong Province of China(A2017090)

糖尿病足骨髓炎(DFO)通常是由糖尿病足溃疡的感染或炎性反应由软组织蔓延、穿过骨并侵袭骨髓而形成的一种常见糖尿病并发症。DFO 患者占入院糖尿病足感染患者的44%~68%^[1]。而合并DFO患者的截肢风险是单纯软组织感染患者的4倍^[2]。但目前对于DFO的诊断和治疗仍然存在困难,难以实现对患者的早期诊断和及时、有效治疗,使相当一部分合并DFO的患者最终走向截趾/肢。有研究报道,截肢者的5年死亡率接近甚至高于结肠癌、乳腺癌和前列腺癌等肿瘤^[3]。现对DFO的诊断和治疗作以下综述,以指导诊疗过程。

1 DFO 的诊断

早期诊断是DFO的一大重点和难点,一方面

DFO病变部位较深,早期病变特异性较差,难以判断;另一方面,临床医生对其认识和防范不够,对各辅助检查的诊断特点不够了解。

1.1 病史及临床特点 病史资料并不能直接诊断DFO,但可初步筛选出糖尿病足溃疡患者中的疑似DFO患者。足溃疡感染史、下肢截肢史、周围血管疾病病史、多重耐药菌感染病史等均为DFO的高危因素^[4]。对于经过至少6周规范治疗(包括减压、再灌注、抗感染等治疗)仍未愈合的足溃疡也应考虑DFO的可能性^[5]。此外,应对每个糖尿病足溃疡患者进行溃疡部位、大小、深度、内容物和周围组织状况的检查,同时评估皮肤颜色、温度和血管充盈情况。对于存在深而大(通常深度 ≥ 2 cm²、面积 ≥ 2 cm²)、骨突出或暴露的足溃疡及“香肠”趾患者,应进行DFO的排查^[5]。

1.2 实验室检查 白细胞计数、红细胞沉降率(ESR)、C反应蛋白和降钙素原是临床上常用的炎

性标志物,但对 DFO 的诊断价值仍存在争议。白细胞计数、C 反应蛋白和降钙素原于感染初期均显著升高,并于抗菌治疗 1 周后即可恢复正常水平,而 ESR 虽升高迅速但于治疗 3 个月后才降至正常水平^[6]。Van Asten 等^[7]发现合并 DFO 的糖尿病足患者血清降钙素原显著高于不合并 DFO 的糖尿病足患者。因此,ESR 和降钙素原是日前用来辅助诊断 DFO 的较好指标,而 ESR 可用于监测 DFO 的进展。

1.3 探针试验(PTB 试验) PTB 试验即用无菌钝头金属探针或棉签轻轻插入溃疡部位,若触及坚硬且粗糙的骨面则为 PTB 试验阳性。国际糖尿病足工作组(IWGDF)推荐应对所有存在开放性感染创面的糖尿病足溃疡患者行 PTB 试验检查^[8]。PTB 试验是一种排他性诊断,其准确率与前期检查评估结果及被检人群特点有关,且受检查医师经验的影响。对于高风险患者,PTB 试验阳性可确诊 DFO;对于无明显骨感染证据的糖尿病足溃疡患者,PTB 试验阴性可排除 DFO 诊断^[8]。另有研究表明,在高 DFO 患病率人群中 PTB 试验的灵敏性及阳性预测值高于低 DFO 患病率人群,但特异性和阴性预测值不及低 DFO 患病率人群^[9]。此外,García Morales 等^[10]发现,经验丰富的医师与无经验医师 PTB 试验检查结果有显著差异,而与中等经验医师检查结果并无明显差异。因而,PTB 试验操作应该由有一定经验的医师执行,以减少技术性误差,并与其他检查结果相结合。

1.4 影像学检查

1.4.1 X 线检查 X 线检查是诊断 DFO 最常用的影像学检查方法。国际糖尿病足工作组(IWGDF)^[8]和美国感染病学会(IDSA)^[5]推荐,应对每个疑似 DFO 患者首先行 X 线检查。平片显示特征征象是:病灶部位出现骨膜反应、骨皮质破坏、骨小梁结构缺失、死骨、包膜或窦道等,常伴有软组织的肿胀。但有研究表明,只有当骨量丢失至少 30%~50% 时才会出现在 X 线片上出现异常改变,而这一过程至少需要 2~3 周^[8,11]。故 X 线检查并不能用于 DFO 的早期诊断。需要注意的是,X 线检查并不能区分 DFO 与夏科氏关节病变所导致的骨性改变,但可通过比较一系列不同时间的 X 线片检查结果(通常间隔 2 周左右为宜)以评估 DFO 及其进展^[8]。

1.4.2 MRI 检查 MRI 是确诊 DFO 最准确的影像学手段,不仅可显示骨感染变化,还可明确软组织感染,显著优于平片、骨扫描和白细胞扫描。

IWGDF^[8]和 IDSA^[5]均推荐,对于 X 线检查不能确诊的疑似 DFO 患者应首选 MRI 作为进一步影像学检查方法。有研究表明,MRI 早在 DFO 发生的 3 d 内即可出现骨病理改变^[12]。MRI 是早期诊断 DFO 的重要方法,主要特征为:T1 加权图像上低信号强度、T2 加权图像上高信号强度以及短时反转恢复序列上高骨髓信号^[8,13]。由于 MRI 的成像有赖于液体的存在,因而对于存在肢体缺血的患者,MRI 检查效能显著降低。

1.4.3 放射性核素扫描

1.4.3.1 三相骨扫描 三相骨扫描是通过^{99m}Tc-双磷酸盐获得骨活跃区域骨的二维图像,是临床运用时间最长的放射性核素扫描检查方法。骨扫描对 DFO 的诊断具有高灵敏性(超过 80%~90%)和低特异性(低于 30%~45%)的特点,不能区分 DFO 与夏科氏神经关节病、恶性肿瘤骨转移、痛风、骨折等引起的骨破坏,甚至术后早期改变^[14]。此外,有研究显示骨扫描于 DFO 治疗成功后的 4 个月内都会保持阳性^[15]。因而骨扫描常常出现假阳性结果,但骨扫描阴性即可排除 DFO 诊断。

1.4.3.2 白细胞扫描 白细胞扫描是将从人体内取出的白细胞进行放射性物质(^{99m}Tc 或¹¹¹In)示踪标记后再注入体内,通过显示体内聚集的标记白细胞而确定感染灶。因白细胞几乎不会出现在正常的骨组织中,故白细胞扫描的灵敏性和特异性均较高。白细胞扫描对于 DFO 的诊断和进展评估及随访价值明显高于骨扫描^[14],但仍低于 MRI 检查^[8],其中^{99m}Tc 标记白细胞扫描的特异性和诊断准确性显著高于¹¹¹In 标记白细胞扫描^[14]。需要注意的是,白细胞扫描主要用来诊断软组织的感染,且对于血供较差的缺血性糖尿病足的灵敏性尤其差。有研究表明,将白细胞扫描与骨扫描结合可将灵敏性与特异性提高到 80%~90%,但较为昂贵,因此仅当无 MRI 或存在 MRI 检查禁忌的时候才推荐使用^[5,8]。

1.4.3.3 氟脱氧葡萄糖正电子发射计算机断层扫描(FDG-PET/CT) FDG-PET/CT 是利用¹⁸F-氟脱氧葡萄糖在人体内糖代谢旺盛部位蓄积成像,而从结构和功能两方面明确 DFO 部位。Shagos 等^[16]的前瞻性研究表明,FDG-PET/CT 诊断 DFO 的灵敏性和特异性分别为 87.5% 和 71%,其灵敏性及阴性预测值显著优于骨扫描。此外,Lauri 等^[17]发现 FDG-PET/CT 排除 DFO 的灵敏性及区分夏科氏关节病的特异性显著优于 MRI。然而,FDG-PET/CT 在区分急性炎

性反应与无菌性感染方面仍存在困难,因而一般不作为常见检查,仅用于一般影像学检查无法诊断时的诊断。

1.5 微生物鉴定

1.5.1 微生物培养 骨活检培养是 DFO 患者病原微生物鉴别最准确的培养取样方法。通常骨样本来自清创术或经皮骨穿刺术,但手术中取骨被认为是首选方法^[5]。有研究报道,经皮骨穿刺取骨培养阳性率为 93%,接近术中取骨培养(阳性率为 97%),显著优于拭子培养和深部软组织培养,且因不接触创面感染软组织故而不受污染,术后并发症少见^[18]。因此经皮骨穿刺是不适合术中取骨患者的首选骨活检方法。然而,Senneville 等^[19]发现对使用经皮骨穿刺活检阴性的患者在为期 2 年的随访后,高达 25% 的患者出现了 DFO,因此经皮骨穿刺活检的安全性需要进一步评估。

在无法进行骨培养的情况下,可用骨表面拭子或针刺抽吸培养结果指导临床抗感染治疗。棉拭子培养是最早用于 DFO 微生物鉴别的方法,与骨培养结果的相关性同取样技术、拭子与骨表面的距离有关:越接近骨表面的拭子培养结果与骨培养的相关性和一致性越高^[20]。针刺抽吸感染组织或液体培养明显优于浅部拭子培养,与深部软组织培养和术中取骨培养结果一致性较高,但由于抽吸部位局限,易出现假阴性结果。Senneville 等^[21]发现如果以针刺抽吸培养结果指导 DFO 的治疗,那么将有 16.1% 的骨活检阴性患者接受不必要的抗感染治疗,同时,将有 38.1% 的骨活检阳性患者得不到抗感染治疗,因此能否以针刺抽吸检查结果指导临床 DFO 抗感染治疗仍有待商榷。

1.5.2 16s rDNA 鉴定 16s rDNA 鉴定是利用原核微生物编码 16s 核糖体 RNA 基因(16s rDNA)上的高变区序列差异进行微生物的鉴别。自然界微生物的种类繁多,99% 以上难以利用现有的实验条件培养出来。近年来,不少研究表明 16s rDNA 测序法在 DFO 菌群鉴定方面与传统微生物培养法相比具有显著的优势。Choi 等^[22]和 van Asten 等^[23]均发现 16s rDNA 测序可分离出某些少见或含量较少、难以或不能培养的菌种,如厌氧菌、产气荚膜梭菌、停乳链球菌和流感嗜血杆菌等,其灵敏性是培养法的 2 倍。此外,16s rDNA 高通量测序技术对于微生物多样性的鉴定不仅速度快,并有望分析出特定细菌的药物敏感性,是一项非常有前景的微生物鉴定技

术。但此方法目前多用于科研方面,对于小规模测序来说仍较为昂贵,且会产生大量数据,分析起来较为复杂,此外由于测序的高灵敏性,容易扩大污染的影响,产生假阳性结果。

1.6 骨病理检查 骨病理检查结果可因 DFO 的慢性程度不同而有所不同,但主要表现为骨小梁结构破坏或死骨、包膜、DFO 水肿或纤维化、急性慢性炎症细胞浸润或坏死的炎性分泌物等^[24-25]。由于目前缺乏诊断 DFO 骨病理的标准定义,因而病理学检查结果的主观性较强,一定程度上受病理学家经验的影响。Meyr 等^[26]研究发现,无经验者与专业病理学家判断结果的一致性仅为 33% 左右。由于骨病理检查并不能有效区分 DFO 与某些非感染性炎症骨病变,因而可出现假阳性结果。此外,可因取样不准确而产生假阴性结果。

骨活检被认为是诊断 DFO 的金标准,但由于骨培养具有诊断性和治疗指导性双重作用,其费用不到骨病理检查的十分之一^[27]。因此临床上常常仅使用骨培养结果作为诊断 DFO 的依据。那么,骨培养与骨病理检查在诊断 DFO 上有无优劣之分呢?尽管大部分学者认为骨病理检查优于骨培养,但并无直接的证据。Weiner 等^[27]比较了 37 例 DFO 患者的 44 个骨样本的微生物培养和病理结果,结果表明,骨微生物培养和病理检查的阳性率相近(分别为 70.44% 和 72.73%),二者结合可使 DFO 患者的阳性率增高至 88.68%,但二者在诊断 DFO 的能力上并无明显差异。总之,结合骨微生物学鉴定和病理学检查才是诊断 DFO 最准确的方法,但仍然需要结合其他检查方法。

2 DFO 的治疗

DFO 的治疗是 DFO 诊疗过程中的另一大难题,因选择治疗方法时需要考虑多方面的因素,包括 DFO 的解剖学部位、局部血供、软组织感染和骨破坏的范围、出现坏死或全身感染症状、医师和患者的意愿等。目前由于作为 DFO 主要治疗方法的内科保守治疗和外科治疗的确切治疗价值仍未明确,因而关于 DFO 的最佳治疗方案仍处于争议之中。

2.1 内科保守治疗(单纯抗生素治疗) 近期不少研究证实了单纯抗生素治疗对于特定 DFO 患者有较好的疗效,可降低外科手术率和截趾/肢率,挑战了外科治疗在 DFO 治疗中的地位。Jordano-Montañez 等^[28]在一项为期 12 个月的前瞻性观察性研究中发现,内科保守治疗的成功率为 73%。感染骨组织病

原菌的鉴别对于内科保守治疗的指导至关重要。Senneville 等^[29]通过回顾性研究表明,基于骨培养的单纯抗生素治疗显著优于基于浅部或深部软组织和经验性抗生素治疗。但目前关于内科保守治疗中抗生素种类的选择、用量及治疗疗程仍并无明确共识。学者们普遍认为经验性抗菌治疗时应尽量选择具有高骨或生物膜渗透性、对静止期细菌具有持续抗菌活性、覆盖金黄色葡萄球菌的广谱抗生素以治疗慢性 DFO。至于抗生素的使用周期, IDSA 推荐对于未进行感染骨清创的患者应进行至少 3 个月的抗生素治疗^[5]。但 Tone 等^[30]通过前瞻性随机对照研究发现,使用 12 周与 6 周单纯抗生素治疗 DFO 的疗效并无明显差异,但抗生素相关并发症发生率显著升高。但是,内科保守治疗的弊端除了抗生素相关并发症以外,还包括难以被抗生素彻底清除的潜藏在感染骨细胞中的病原菌易导致 DFO 的复发、持续存在的导致足溃疡的骨畸形成为再次诱发足溃疡甚至 DFO 的高危因素。更重要的是,一旦内科保守治疗失败,意味着患者需要接受更大范围清创或更高平面截肢手术治疗。

2.2 外科治疗 尽管随着内科保守治疗 DFO 的成功,外科治疗不再是 DFO 的首选治疗手段,但由于其在治疗性清除感染骨及软组织的同时,还可预防性移除潜在导致糖尿病足溃疡再发生的畸形骨,因此清除感染骨及软组织仍然是 DFO 的主要治疗方法。近年来大量研究表明,截趾/截肢术不仅会影响 DFO 患者的足部功能,还可改变其足部的生物力学特点,使剩余的足部受力点或对侧足部出现压力性溃疡。保守外科治疗由于仅清除感染骨而不进行截肢,既保留了足部功能又保留了足部的外部形态,成为一种诱人的术式。Aragón-Sánchez 等^[31]进行了一项前瞻性队列研究,表明保守手术治疗 DFO 可缩短抗生素的使用时间、降低 DFO 复发率并提高节约型截肢率。有研究表明,清创边缘 DFO 阳性的患者常常需要更长时间的抗生素治疗或导致治疗失败,且比边缘阴性患者有着更高的截肢率及截肢平面^[32]。因此,外科治疗 DFO 最关键且最困难的是平衡尽可能彻底地清除感染骨与保留足部功能之间的关系。

目前并无明确的指南表明应该选择内科保守治疗还是外科治疗 DFO。Lázaro-Martínez 等^[33]通过前瞻性随机对照研究表明,内科保守治疗与保守外科治疗合并抗生素治疗方式虽然均可治疗 DFO,但二者疗效并无差异。因此,准确识别需要进行内科保

守治疗或外科治疗的 DFO 患者才是治疗 DFO 的关键。

多学科诊疗模式于 20 世纪 90 年代由美国首先提出,最初运用于肿瘤领域的诊治过程,近年来开始被运用于糖尿病足方面,并取得较好的效果。将内分泌科、骨科、血管外科、感染科等多个学科的专家医师聚集在一起,可共同为 DFO 患者制定最佳的治疗方案。

3 结论

尽管 DFO 的辅助检查很多,但均缺乏特异性和准确性,其治疗方法也存在较多不确定性,面对尚未完善的 DFO 诊疗体系,寻找较好的 DFO 诊断和监测指标及手段,建立准确而快速的微生物鉴别技术,制定最佳的治疗方案,都将是需要进一步努力奋斗的目标。

参 考 文 献

- [1] Hartemann-Heurtier A, Senneville E. Diabetic foot osteomyelitis [J]. *Diabetes Metab*, 2008, 34(2): 87-95. DOI: 10. 1016/j. diab. 2007. 09. 005.
- [2] Mutluoglu M, Sivrioglu AK, Eroglu M, et al. The implications of the presence of osteomyelitis on outcomes of infected diabetic foot wounds [J]. *Scand J Infect Dis*, 2013, 45(7): 497-503. DOI: 10. 3109/00365548. 2013. 765589.
- [3] Armstrong DG, Wrobel J, Robbins JM. Guest editorial: are diabetes-related wounds and amputations worse than cancer? [J]. *Int Wound J*, 2007, 4(4): 286-287. DOI: 10. 1111/j. 1742-481X. 2007. 00392. x.
- [4] 黄莺, 曹瑛, 邹梦晨, 等. 糖尿病足合并骨髓炎创面病原菌分布及危险因素分析 [J]. *南方医科大学学报*, 2015, 35(12): 1782-1786. DOI: 10. 3969/j. issn. 1673-4254. 2015. 12. 23.
- [5] 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. DOI: 10. 1093/cid/cis346.
- [6] Michail M, Jude E, Liaskos C, et al. The performance of serum inflammatory markers for the diagnosis and follow-up of patients with osteomyelitis [J]. *Int J Low Extrem Wounds*, 2013, 12(2): 94-99. DOI: 10. 1177/1534734613486152.
- [7] Van Asten SA, Nichols A, La Fontaine J, et al. The value of inflammatory markers to diagnose and monitor diabetic foot osteomyelitis [J]. *Int Wound J*, 2017, 14(1): 40-45. DOI: 10. 1111/iwj. 12545.
- [8] Lipsky BA, Aragón-Sánchez J, Diggle M, et al. IWGDF guidance on the diagnosis and management of foot infections in persons with diabetes [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2016, 32 (Suppl 1): 45-74. DOI: 10. 1002/dmrr. 2699.
- [9] Morales Lozano R, González Fernández ML, Martínez Hernández

- D, et al. Validating the probe-to-bone test and other tests for diagnosing chronic osteomyelitis in the diabetic foot [J]. *Diabetes Care*, 2010, 33 (10) : 2140-2145. DOI: 10. 2337/dc09-2309.
- [10] García Morales E, Lázaro-Martínez JL, Aragón-Sánchez FJ, et al. Inter-observer reproducibility of probing to bone in the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis [J]. *Diabet Med*, 2011, 28 (10) : 1238-1240. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03283. x.
- [11] Game FL. Osteomyelitis in the diabetic foot: diagnosis and management [J]. *Med Clin North Am*, 2013, 97 (5) : 947-956. DOI: 10. 1016/j. mcna. 2013. 03. 010. DOI: 10. 1016/j. mcna. 2013. 03. 010.
- [12] Pineda C, Pena A, Espinosa R, et al. Imaging of osteomyelitis: The key is in the combination [J]. *Int J Clin Rheumatol*, 2015, 6 (1) : 25-33.
- [13] Fujii M, Armstrong DG, Terashi H. Efficacy of magnetic resonance imaging in diagnosing diabetic foot osteomyelitis in the presence of ischemia [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2013, 52 (6) : 717-723. DOI: 10. 1053/j. jfas. 2013. 07. 009.
- [14] Capriotti G, Chianelli M, Signore A. Nuclear medicine imaging of diabetic foot infection: results of meta-analysis [J]. *Nucl Med Commun*, 2006, 27 (10) : 757-764. DOI: 10. 1097/01. nmm. 0000230065. 85705. b3.
- [15] Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2014, 1 (2) : ofu060. DOI: 10. 1093/ofid/ofu060.
- [16] Shagos GS, Shanmugasundaram P, Varma AK, et al. 18-F flourodeoxy glucose positron emission tomography-computed tomography imaging: a viable alternative to three phase bone scan in evaluating diabetic foot complications [J]. *Indian J Nucl Med*, 2015, 30 (2) : 97-103. DOI: 10. 4103/0972-3919. 152946.
- [17] Lauri C, Tamminga M, Glaudemans AWJM, et al. Detection of osteomyelitis in the diabetic foot by imaging techniques: a systematic review and meta-analysis comparing MRI, white blood cell scintigraphy, and FDG-PET [J]. *Diabetes Care*, 2017, 40 (8) : 1111-1120. DOI: 10. 2337/dc17-0532.
- [18] Elamurugan TP, Jagdish S, Kate V, et al. Role of bone biopsy specimen culture in the management of diabetic foot osteomyelitis [J]. *Int J Surg*, 2011, 9 (3) : 214-216. DOI: 10. 1016/j. ijsu. 2010. 11. 011.
- [19] Senneville E, Gaworowska D, Topolinski H, et al. Outcome of patients with diabetes with negative percutaneous bone biopsy performed for suspicion of osteomyelitis of the foot [J]. *Diabet Med*, 2012, 29 (1) : 56-61. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03414. x.
- [20] Malone M, Bowling FL, Gannass A, et al. Deep wound cultures correlate well with bone biopsy culture in diabetic foot osteomyelitis [J]. *Diabetes Metab Res Rev*, 2013, 29 (7) : 546-550. DOI: 10. 1002/dmrr. 2425.
- [21] 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.
- [22] Choi SH, Sung H, Kim SH, et al. Usefulness of a direct 16S rRNA gene PCR assay of percutaneous biopsies or aspirates for etiological diagnosis of vertebral osteomyelitis [J]. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 2014, 78 (1) : 75-78. DOI: 10. 1016/j. diagmicrobio. 2013. 10. 007.
- [23] van Asten SA, La Fontaine J, Peters EJ, et al. The microbiome of diabetic foot osteomyelitis [J]. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 2016, 35 (2) : 293-298. DOI: 10. 1007/s10096-015-2544-1.
- [24] Meyr AJ, Singh S, Zhang X, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011, 50 (6) : 663-667. DOI: 10. 1053/j. jfas. 2011. 08. 005.
- [25] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations [J]. *BMJ*, 2008, 336 (7650) : 924-926. DOI: 10. 1136/bmj. 39489. 470347. AD.
- [26] Meyr AJ, Singh S, Zhang X, et al. Statistical reliability of bone biopsy for the diagnosis of diabetic foot osteomyelitis [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011, 50 (6) : 663-667. DOI: 10. 1053/j. jfas. 2011. 08. 005.
- [27] Weiner RD, Viselli SJ, Fulkert KA, et al. Histology versus microbiology for accuracy in identification of osteomyelitis in the diabetic foot [J]. *J Foot Ankle Surg*, 2011, 50 (2) : 197-200. DOI: 10. 1053/j. jfas. 2010. 12. 001.
- [28] Jordano-Montañez Q, Muñoz-Tatay M, Viadé-Julíà J, et al. Diabetic foot osteomyelitis: is conservative treatment possible? [J]. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2014, 32 (9) : 555-559. DOI: 10. 1016/j. eimc. 2014. 03. 012.
- [29] Senneville E, Lombart A, Beltrand E, et al. Outcome of diabetic foot osteomyelitis treated nonsurgically: a retrospective cohort study [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31 (4) : 637-642. DOI: 10. 2337/dc14-1514.
- [30] Tone A, Nguyen S, Devemy F, et al. Six-week versus twelve-week antibiotic therapy for nonsurgically treated diabetic foot osteomyelitis: a multicenter open-label controlled randomized study [J]. *Diabetes Care*, 2015, 38 (2) : 302-307. DOI: 10. 2337/dc14-1514.
- [31] Aragón-Sánchez J, Lázaro-Martínez JL, Hernández-Herrero C, et al. Does osteomyelitis in the feet of patients with diabetes really recur after surgical treatment? Natural history of a surgical series [J]. *Diabet Med*, 2012, 29 (6) : 813-818. DOI: 10. 1111/j. 1464-5491. 2011. 03528. x.
- [32] 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.
- [33] 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.

(收稿日期: 2017-10-28)