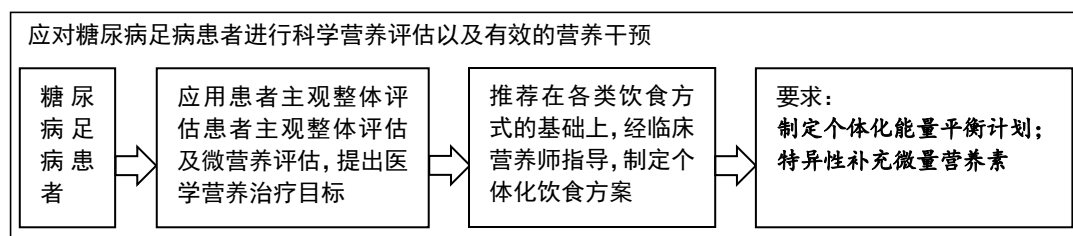


糖尿病足病医学营养治疗指南

中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会, 中华医学会肠外肠内营养学分会, 中国中西医结合学会周围血管疾病专业委员会糖尿病足学组

DOI:10.3969/j.issn.2095-4344.1891

文章快速阅读:



文献标识码:A

稿件接受: 2019-08-05



文题释义:

糖尿病足病: 指糖尿病患者因下肢远端神经异常和不同程度的血管病变导致的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏, 是糖尿病最严重和治疗费用最高的慢性并发症之一。

医学营养治疗: 是糖尿病及其并发症的基础治疗手段, 包括对患者进行个体化营养评估、营养诊断、制定相应营养干预体制, 并在一定时期内实施营养及监测。

摘要

背景: 糖尿病足病作为糖尿病最严重和治疗费用最高的慢性并发症, 其治疗应倡导多学科综合治疗。其中, 医学营养治疗应引起足够重视。

目的: 通过提出医学营养治疗建议, 指导临床工作者在实践过程中, 科学营养评估及有效干预, 使糖尿病足病患者通过科学医学营养治疗显著获益。

方法: 通过营养评估量表评估、营养治疗目的、膳食方式选择、能量要求、宏量及微量营养素建议、随访及危重患者营养肠内肠外营养支持等几个方面, 参考国际与国内相关指南及文献, 提出医学营养治疗建议。

结果与结论: ①对于糖尿病足病患者营养状况的评估, 主要应用患者主观整体评估患者主观整体评估及微营养评估, 另外, 还可应用老年营养风险指数评估; ②综合国际与国内相关指南, 提出医学营养治疗目标; ③各种膳食方式, 均有助于患者体重控制及改善血糖, 推荐在各类饮食方式的基础上, 经临床营养师指导, 制定个体化饮食方案; ④所有糖尿病足病患者均应接受经临床营养师专业评估后制定的个体化能量平衡计划, 根据病程时期及时调整; ⑤综合最新研究, 提出三大宏量营养素摄入要求; ⑥针对糖尿病足病患者, 特异性补充微量营养素可促进其临床获益; ⑦医学营养治疗应充分重视糖尿病足病患者随访; ⑧针对危重糖尿病足病患者, 提出医学营养治疗建议。

关键词:

糖尿病足病; 医学营养治疗; 营养治疗目标; 微量营养素; 宏量营养素; 饮食方式; 个体化饮食方案; 危重糖尿病足病

中图分类号: R459.9; R587.2; R459.3

Medical nutrition treatment guideline for diabetic foot

Society for Prevention and Control of Tissue Inflammation and Injury of Chinese Preventive Medicine Association; Society of Parenteral and Enteral Nutrition of Chinese Medical Association; Diabetic Foot Group, Committee of Peripheral Vascular Disease, China Society of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine

Abstract

BACKGROUND: Diabetic foot is most serious and costly chronic complication of diabetes mellitus.

Multidisciplinary comprehensive treatment should be advocated for its treatment. Among them, medical nutrition treatment should be paid enough attention.

OBJECTIVE: By putting forward medical nutrition treatment suggestions, guiding clinical workers in the process of practice, scientific nutrition assessment and effective intervention, diabetic foot patients can benefit significantly through scientific medical nutrition treatment.

METHODS: By referring to relevant international and domestic guidelines and literature, this paper puts forward suggestions for medical nutritional treatment on the evaluation of nutritional assessment scale, the purpose of nutritional therapy, dietary choice, energy requirements, macronutrient and micronutrient recommendations, follow-up and parenteral nutrition support for critical patients.

RESULTS AND CONCLUSION: (1) For the assessment of nutritional status of diabetic foot patients, patient-generated global assessment and mini nutritional assessment are mainly used. In addition, Geriatric Nutritional Risk Index can also be used to assess the nutritional status of elderly patients. (2) To synthesize the relevant international and domestic guidelines and put forward the goal of medical nutrition treatment. (3) All kinds of dietary methods are helpful for patients' weight control and blood sugar improvement. It is recommended that individualized dietary plans be formulated on the basis of various dietary methods and under the guidance of clinical nutritionists. (4) All diabetic foot patients should accept the individualized energy balance plan formulated after professional evaluation by clinical nutritionists, and adjust it in time according to the course of disease. (5) Based on the latest researches, three macronutrients intake requirements were proposed. (6) For patients with diabetic foot disease, specific micronutrients supplementation can promote their clinical benefits. (7) Medical nutrition treatment should pay more attention to the follow-up of patients with diabetic foot disease. (8) Specific medical nutrition treatment was suggested for patients with critical diabetic foot disease.

Key words: diabetic foot; medical nutrition treatment; nutritional treatment objective; micronutrients; macronutrients; dietary modes; individualized dietary plans; critically diabetic foot

0 引言 Introduction

糖尿病足病是指糖尿病患者因下肢远端神经异常和不同程度的血管病变导致的足部感染、溃疡和(或)深层组织破坏,是糖尿病最严重和治疗费用最高的慢性并发症之一,重者可以导致截肢和死亡^[1]。在全球范围内,糖尿病足患病率超过6%;中国糖尿病足平均患病率为5.7%^[2]。在国内50岁以上糖尿病患者中,足部溃疡年新发病率为8.1%,治愈后年再发病率为31.6%^[3]。关于此病的治疗,应倡导在由临床营养师、糖尿病专家、骨科和/或血管外科医师、造口伤口治疗师、足部矫形师及足病治疗师等组成的学科交叉的糖尿病足治疗中心^[4-5],进行包括生活方式干预、血糖控制、各种外科治疗^[6]、创面管理等在内的多学科联合治疗方式。

其中,生活方式干预作为糖尿病及其足病治疗的主要手段之一,在血糖控制的过程中,应作为口服药物治疗、胰岛素注射治疗及减重手术治疗的基础,并贯彻治疗过程全程^[1]。除在患者可耐受范围内增加运动量,生活方式干预的另一重要组成部分,就是营养治疗,包括对患者一般营养情况进行科学评估,根据评估结果制定相应营养治疗计划,对患者实施情况监督及指导。对于因足部或其他部位创面限制体能锻炼的这大大类糖尿病患者而言,营养治疗就显得更加重要。难以愈合的创面同时还伴有持续且大量的血浆渗出及蛋白质丢失^[4-5, 7],创面组织甚至全身炎症反应应答机制亢进,此类患者甚至需要更为积极的蛋白质及其他供能物质补充^[8],此时如何科学有效的提供相应营养支持,也是临床工作者非常关心的问题。

有研究发现,在糖尿病足病Wagner 0-5级患者中,有超过60%患者合并不同程度的营养不良或营养失调[患者主观整体评估(patient-generated global assessment, PG-SGA)B级或C级]^[9]。这或许与传统认识相悖,事实上,糖尿病足病患者可在疾病发生发展过程中,由于机体分解代谢增强,引起蛋白质组分丢失、肌肉减少、去脂体重下降及脂肪含量增加^[10],出现“肌肉衰减型肥胖”,与患者功能丧失、全因死亡率增加显著相关^[11]。除上述研究结果指出PG-SGA营养评分可作为预测糖尿病足病患者预后的独立危险因素外^[9];另有研究证实,应用微营养评估(mini nutritional

assessment, MNA),可有效提示糖尿病足病患者在治疗过程中截肢事件的发生率^[12]。可见,对糖尿病足病患者进行科学营养评估,并根据评估结果进行有效干预,具有非常重要的临床实践意义。

1 营养评估量表 Nutrition assessment

营养评估主要有赖于营养评估量表的科学性及其可实施性。目前,对于糖尿病足病患者营养状况的评估,没有统一规范的评估量表,综合国际与国内相关研究,主要应用上文提到的PG-SGA及MNA。另外,老年营养风险指数评估(geriatric nutritional risk index, GNRI),也在预测糖尿病足病截肢患者死亡率方面有一定程度的应用^[13]。

2 营养治疗目标 Nutrition therapy objectives

综合2019年美国糖尿病学会(American Diabetes Association, ADA)糖尿病医学管理标准、美国成人糖尿病及糖尿病前期患者营养治疗专家共识、中国2型糖尿病防治指南(2017)、中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识及中国糖尿病医学营养治疗指南(2015)指导意见^[1, 14-17],推荐糖尿病足病患者营养治疗目标:

2.1 体重 视患者实际体重情况,以体质指数24 kg/m²为标准,对于超过该标准患者,建议制定中度减轻体重目标为3%-5%,对于多数超重患者而言,减重5%可有助于控制血糖、血脂及血压,减重7%可明显增加上述指标的控制获益^[18]。对于低于体质指数24 kg/m²标准的患者,推荐长期维持目标体重。

2.2 糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c) 糖尿病足患者HbA1c应控制在7%以下,对于明显高于7%的患者,建议严格遵循临床营养师提供的个体化医学营养治疗(medical nutrition therapy, MNT),可在短期内使HbA1c下降0.3%-2%^[19]。

2.3 血压 尽管由美国国立卫生研究院公布的收缩压干预研究(Systolic Blood Pressure Trial, SPRINT)结果指出,强化降压(<120/80 mm Hg)可显著降低高血压患者的死亡及心血管事件发生风险^[20],但国际与国内各指南均未对降压目标进行调整,仍为<130/80 mm Hg。参考SPRINT研究结果,推荐在控制血压<130/80 mm Hg基础

上, 进一步强化降压治疗, 或将为患者带来更大获益。

2.4 血脂 低密度脂蛋白控制目标视患者是否合并冠状动脉粥样硬化性心脏病(cardiovascular disease, CVD)有相应调整, 未合并CVD患者目标为 <2.6 mmol/L(约100 mg/dL), 合并CVD患者控制目标应更加严苛, 为 <1.8 mmol/L(约70 mg/dL)。高密度脂蛋白控制目标在性别稍有不同, 男性患者控制目标为 >1.0 mmol/L(约40 mg/dL), 女性患者目标为 >1.3 mmol/L(约50 mg/dL)。甘油三酯应 <1.7 mmol/L(约150 mg/dL)。

3 膳食方式 Dietary models

各种膳食方式, 如地中海饮食、素/纯素饮食、低脂/极低脂饮食、低碳/极低碳饮食等, 均有助于患者体重控制及改善血糖^[21-26], 但均需在临床营养师的专业指导或糖尿病自我管理教育后的自我监督下进行, 需同时监测肝、肾功能等变化。

3.1 地中海饮食 强调食物来源以植物(蔬菜、豆类、坚果、水果、全麦食物)为主, 可食用鱼及各类海洋水产; 以橄榄油作为主要脂肪来源; 伴少/中量奶制品(如, 酸奶及奶酪); 特别强调每周食用 <4 个鸡蛋; 尽量减少红肉摄入; 可饮用少/中量红酒; 几乎不食用糖或蜂蜜。

3.2 素/纯素饮食 素/纯素饮食者可食用除肉类来源的一切食物, 其区别在于素食者可食用包含蛋及奶制品等动物性来源产品, 而纯素食者不可。

3.3 低脂饮食 强调食用蔬菜、水果、淀粉类食物(如面包、苏打饼干、意大利面、全麦食物及淀粉类蔬菜), 摄入优质蛋白来源蛋白质(包含豆类), 和低脂奶制品。总脂肪摄入 $\leq 30\%$ 总能量摄入, 其中饱和脂肪酸摄入 $\leq 10\%$ 。

3.4 极低脂饮食 在低脂饮食基础上, 强调以富含膳食纤维的蔬菜、豆类、水果、全麦食物等, 相对摄取高碳水化合物占总能量 $70\%-77\%$ (含 $30-60$ g膳食纤维), 不仅减少烹调油, 食物选用脱脂奶制品、鱼类及蛋白取代红肉, 限总热量 10% 为脂肪及 $13\%-20\%$ 为蛋白质。

3.5 低碳饮食 强调食用低碳水化合物蔬菜(如西蓝花、花椰菜、黄瓜、卷心菜及其他); 脂肪以动物产品、食用油、黄油及牛油果提供; 蛋白质应来源于肉类、家禽类、鱼类、贝壳类、蛋、奶酪、坚果及植物果实; 可包含莓类水果及绝大多数非淀粉类蔬菜。避免食用富含淀粉或糖类食物, 如意大利面、米饭、土豆、面包及甜食。虽然关于“低”碳饮食中碳水化合物含量低至几何, 尚无统一意见, 但普遍认为碳水化合物摄入占总能量摄入的 $26\%-45\%$, 即可称为低碳饮食。

3.6 极低碳饮食 与低碳饮食类似, 但对含碳水化合物食物的限制更为严苛。脂肪摄入成为总能量摄入的主要占比部分, 超过 50% 。为避免饥饿性酮症, 每日保证摄入 $20-50$ g净碳水化合物(不含膳食纤维)。限制碳水化合

物摄入与总热量摄入的占比 $<26\%$ 。

3.7 降压饮食 强调食用蔬菜、水果及低脂奶制品, 可包含全麦食品、禽类、鱼类及坚果; 减少饱和脂肪酸、畜肉类、糖及含糖饮料摄入; 控制食用盐摄入。

其中, 低碳饮食最早在1797年由苏格兰医生John Rollo^[27]提出, 因在近年经研究证实, 可使糖尿病患者体重明显下降约平均 7.5 kg, 改善HbA1c, 使约 40% 患者血糖控制达标, 从而减少降糖药物或胰岛素使用^[28-30], 还可特异性升高高密度脂蛋白水平, 降低心血管事件发生风险^[31], 从而得到澳洲糖尿病协会(Diabetes Australia, DA)、ADA及欧洲糖尿病研究协会(European Association for the Study of Diabetes, EASD)的共同认可^[32-34]。但需认识到的是, 某些特殊患者群体并不适合采取该饮食方式, 主要包括妊娠或哺乳妇女、儿童及伴/潜在饮食行为紊乱患者。另外, 低碳/极低碳饮食因其存在引起酮症进而诱发代谢性酸中毒的潜在风险, 故应避免在合并肾脏损害患者群体的应用; 且低碳/极低碳饮食有潜在低血糖风险, 在口服钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂的群体中应谨慎应用^[35-36]。事实上, 根据碳水化合物在总摄入能量的比例, 广义的低碳饮食可以被细化为^[37]: ①极低碳: 碳水化合物占总能量比例小 10% , 或者碳水化合物 $20-50$ g/d, 即生酮饮食; ②低碳(狭义): 碳水化合物占总能量比例小于 26% , 或者碳水化合物少于 150 g/d; ③中碳: 碳水化合物占总能量比例为 $26\%-44\%$ 。极低碳(生酮)饮食, 作为一种治疗性饮食方式, 经证实可有效降低患者体脂率, 缩小患者腰围, 降低患者空腹胰岛素水平及减轻患者胰岛素抵抗程度^[38], 但考虑糖尿病足患者就诊时常合并感染、不同程度心、肾损害及其他复杂情况, 推荐其在糖尿病足患者中的应用需严格参考适应证^[39], 严格经糖尿病足治疗中心专业营养师评估及指导, 科学监测血、尿酮体变化, 密切随访并评效, 不作特殊推荐。最近一项纳入超过 43 万人、历时 25 年的队列研究结果表明, 低碳饮食与人群全因死亡率增加、预期寿命缩短显著相关, 该研究分析其原因可能与饮食中减少的碳水化合物经动物来源蛋白质与脂肪替代相关^[40], 如果在低碳饮食中以植物性蛋白质及脂肪替代减少的碳水化合物, 研究结果可能会发生相应变化。综上, 推荐低碳饮食在糖尿病足患者中的应用, 应遵循以下几个原则: ①适用于体型肥胖或超重患者; ②最好以创面治疗有效出院后、康复期门诊随访方式进行; ③在全身感染症状控制后应用; ④免在围术期使用; ⑤在口服钠-葡萄糖协同转运蛋白2抑制剂类降糖药物患者中谨慎应用; ⑥尽量选择低碳饮食, 严格参考适应证选择极低碳(生酮)饮食, 主要以植物性蛋白质及脂肪对减少的碳水化合物进行替代; ⑦在应用早期严格监测血糖, 有条件者建议完善持续血糖监测, 避免低血糖风险; ⑧不推荐长期维持, 达到目标体重后逐渐恢复至平衡膳食方式; ⑨

严禁应用于合并肾脏损害患者。

比较各类饮食方式,目前并没有哪一方式经证明显著优于其他方式。推荐在各类饮食方式的基础上,制定基于患者健康状况、个人偏好及良好依从性的,包含高营养密度食物且满足能量平衡要求的个体化饮食方案^[14]。

4 能量 Energy

所有糖尿病患者均应接受经临床营养师专业评估后制定的个体化能量平衡计划,其目标既要满足达到或维持理想体重的要求,又要符合不同情况下的营养需要^[1]。对于糖尿病足患者而言,这种特殊的营养需求主要集中在创面合并严重感染时,补充机体代谢消耗,增加机体抵御风险能力;在感染控制、创面恢复期,提供所需能量;在创面愈合后,实现能量平衡/负平衡,达到/维持理想体重,维持血糖平稳,控制HbA1c达标。不推荐糖尿病及足病患者长期接受极低能量(<3 348.7 kJ/d,相当于800 kcal/d)营养治疗。

5 宏量营养素 Macronutrients

5.1 碳水化合物 碳水化合物的摄入量及其引起的胰岛素分泌反应是引起血糖变化的关键因素,对摄入的碳水化合物精确/经验计量,是控制血糖达标的重要手段^[17]。目前,尚缺乏相关证据指出糖尿病及合并足部病变患者每日所需理想碳水化合物摄入量^[15],这可能与食物中提供的各种碳水化合物对机体血糖负荷不同有关^[19]。且有研究证实,在合并创面患者机体中,适量碳水化合物的摄入可有效促进纤维母细胞合成,并在白细胞抗炎过程中起重要作用^[41]。因此,推荐在碳水化合物的摄入中尽可能选择高质量碳水化合物,即高营养密度、富含膳食纤维、维生素及矿物质、少/不伴添加糖、脂肪及盐的碳水化合物^[15-16]。虽然,“升糖指数(glycemic index, GI)”这一概念的提出,可以很好预测进食后血糖波动峰值及变化趋势^[42],但有系统回顾研究指出摄入低GI碳水化合物对改善HbA1c无益,且对空腹血糖的影响不尽一致^[43]。但仍推荐糖尿病足患者在高质量碳水化合物范围内选择GI较低的品类,主要是因为:①血糖波动(平均及最大幅度)经证实与糖尿病下肢血管病变显著相关^[44],而选择低GI碳水化合物可有效减小进食后血糖波动,从而减少对缺血性糖尿病足病患者的下肢血管的进一步损害;②低GI碳水化合物对血糖影响较小,可相应减少血糖依赖性胰岛素分泌及对外源注射用胰岛素需求量,从而减少胰岛素介导的抑制脂肪动员、促进脂肪及胆固醇合成的作用,达到控制体重的目的^[45]。此外,患者应避免饮用包含果汁在内的各种含糖饮料,最新研究指出,果糖摄入过多,亦可明显增加体重,且此时的增重以脂肪为主^[46]。关于是否需要特异性增加膳食纤维摄入量的问题,由于在实际临床研究过程中,在增加膳食纤维摄入的同时多增加低GI碳水化合物摄入占比^[47],故高膳食纤

维(>50 g/d)饮食与血糖控制的相关性无法一概而论,且高膳食纤维饮食常见胃肠胀气及腹泻等不适,所以,推荐糖尿病及合并足病患者,其膳食纤维摄入量与健康人群摄入量至少保持一致^[15],为(14 g/4 185.8 kJ,相当于14 g/1 000 kcal),或为女性25 g/d,男性38 g/d^[48]。

5.2 蛋白质 对于无糖尿病肾病风险患者,传统认为,应保证每日0.8 g/kg蛋白质摄入量。而ADA 2019年最新发布的糖尿病医学管理标准及医学营养治疗专家共识中指出,目前并无证据支持推荐蛋白质最佳摄入量,应以个体健康状况及需求为参考,制定科学摄入计划^[14-15]。有研究提出该类患者每日蛋白质摄入量应为1.0-1.5 g/kg,或至少达到全部热卡来源的15%^[49]。而对于合并肾脏风险患者,考虑减少蛋白质摄入并不会在改善血糖、预防心血管事件、延缓肾小球滤过率下降病程等方面获益^[50-53],故并不推荐限制蛋白质摄入^[54]。在实际临床工作中,常见糖尿病合并足部病变患者也常合并有不同程度肾脏损害,对于该类患者,减少蛋白质摄入不仅无益于其肾病进展,还可能影响其足部创面愈合。有综述性文献总结后支持对于确诊合并营养不良的糖尿病足病患者,应给予1.0-2.0 g/kg蛋白质,并特异性补充谷氨酰胺及精氨酸,有助于创面愈合^[55]。因此,推荐糖尿病足患者,尤其伴持续不愈合足部溃疡患者,在不减少蛋白质摄入的基础上,调整蛋白质供应比例,充分重视优质蛋白质供应,并特异性补充于创面预后有益的谷氨酰胺及精氨酸。由于蛋白质可引起不依赖血糖升高的促胰岛素分泌反应^[56],故以蛋白质供能治疗或预防低血糖无效,也因此不推荐有低血糖风险因素患者选择各种形式的高蛋白质饮食方式。

5.3 脂肪 推荐根据患者具体情况设定每日脂肪摄入量,相比于摄入量,摄入脂肪的质量更加重要^[14]。虽然,人体所需必须脂肪酸较多为长链脂肪酸,但有较多可信度确实的研究指出,高单不饱和脂肪酸饮食(供能比10%-20%)有助于血糖控制及改善CVD风险^[57-58],这可能也是以单不饱和脂肪酸食物作为重要组件的地中海饮食方式得到广泛推崇的主要原因之一。因此,结合中国营养学会相关指南推荐^[59-60],长链饱和脂肪酸、单不饱和脂肪酸及多不饱和脂肪酸摄入比例以1:1:1为宜。中链脂肪酸结构特异性,更易经人体利用代谢生成酮体,结合糖尿病足患者实际情况,有增加其继发酮症及代谢性中毒可能的风险,故在其医学营养治疗中,无额外添加中链脂肪酸必要性。虽然综合目前研究结果,尚无法确定加强 ω -3脂肪酸补充对糖尿病患者有改善血糖控制及减少CVD风险的显著效果;但一项最新的随机对照研究结果指出,对糖尿病足患者在一段时间(3个月)内特异性补充亚麻籽油来源 ω -3脂肪酸(1 000 mg, 2次/d)可使患者足部创面面积及深度明显减小^[61],分析这可能与 ω -3脂肪酸减少炎症因子产生^[62]、通过抑制核因子活化B细胞 κ 轻链增强子活化减少炎症反应与氧化应激有关^[63-64],提示对糖尿病足患者可以

考虑短期内特异性补充 ω -3脂肪酸, 有助创面愈合及感染控制。避免摄入反式脂肪酸。

6 微量营养素 Micronutrients

虽然无相关证据表明特异性补充微量营养素(维生素及微量矿物质)可使糖尿病患者显著获益, 相关指南均推荐糖尿病患者各种微量营养素摄入量与健康群体保持一致^[1, 14-17]。但针对糖尿病足病患者, 有较多临床研究提示特异性补充微量营养素, 可显著促进足部创面愈合。

6.1 维生素A 糖尿病足创面的愈合过程主要分为血小板聚集、白细胞参与抗感染、纤维母细胞迁移/增殖及肌纤维细胞重塑4个阶段^[65], 而维生素A的重要作用, 可谓贯穿创面愈合全程: 在抗感染阶段, 维生素A缺乏可影响B细胞及T细胞功能, 使抗体合成大幅减少^[66]; 在纤维母细胞增殖及肌纤维细胞重塑阶段, 维生素A缺乏又将影响上皮细胞产生、胶原蛋白连结以及肉芽组织形成^[67]。故推荐有条件的患者, 在短期内特异性补充维生素A 10 000-25 000 IU/d^[68]。

6.2 维生素B 维生素B由硫胺素、核黄素、吡哆醇、叶酸、泛酸盐和钴胺素组成, 是参与白细胞形成的酶反应和创面愈合的合成代谢过程中必不可少的辅因子。其中硫胺素、核黄素、吡哆醇和钴胺素也是合成胶原蛋白所必需的^[7]。因此, 维生素B缺乏将直接影响创面愈合, 减少发生感染相关并发症风险^[69]。其中维生素B9, 即叶酸, 在糖尿病创面动物模型中观察到经特异性补充3 mg/(kg·d), 可使创面愈合时间明显缩短, 创面愈合率明显升高, 这可能与抗氧化作用有关^[70]。其在糖尿病足患者中的作用尚有待临床试验进一步证实。在各种B族维生素的搭配组合中, 有纤维母细胞体外划痕实验证实, 维生素B3、B5、B6、B10及维生素B9、B12, 和维生素B3、B5、B7的组合可在细胞培养24-48 h是划痕面积明显缩小^[71]。且维生素B12衍生物甲钴胺可有效改善糖尿病相关神经病变引起的下肢感觉异常^[20]。推荐补充复合维生素B族使糖尿病足患者广泛获益。

6.3 维生素C 维生素C除参与免疫细胞形成巨噬细胞过程^[72], 还可胶原纤维间形成额外胶连, 以增加胶原蛋白的强度及稳定性^[73]。一项应用灌胃大剂量维生素C[1.2 g/(kg·d)]治疗糖尿病创面小鼠模型的研究指出, 大剂量维生素C对创面愈合的积极作用可能与其促进创面毛细血管再生相关^[41]。目前推荐维生素C补充量在单纯创面患者为500 mg/d, 在复杂创面患者为2 g/d^[66], 但结合动物试验研究结果, 可能该推荐量尚趋于保守。

6.4 维生素D 虽然目前尚无证据证明常规或特异性补充维生素D有益于糖尿病足创面治疗, 但在静脉性下肢溃疡、经检测合并维生素D缺乏患者特异性补充维生素D, 可使创面面积明显缩小^[74]。

6.5 锌 皮肤是人体中含锌量居第3位的组织结构^[75], 锌缺乏必将导致皮肤组织结构的变化和破坏, 引起皮肤屏障功能减退, 形成创面, 甚至溃疡。伊朗学者Larijani等^[76]观察发现糖尿病合并足部创面患者群体血清锌水平明显低于单纯糖尿病患者, 提示特异性补充锌或可帮助创面愈合。目前关于推荐锌补充量尚无定论, 但须注意, 锌超量将影响其他微量矿物质, 如铜、铁的吸收利用, 导致其他生理问题。

6.6 铁 铁剂补充对于糖尿病足患者的显著增益, 主要体现在3个方面: 其一, 铁通过参与脯氨酸及赖氨酸的羟基化过程, 促进胶原蛋白合成^[77]; 其二, 糖尿病足患者由于营养不良、创面渗血等多种原因合并有不同程度贫血, 最新数据提示贫血在糖尿病足患者中发生率高达85.3%, 且缺铁原因导致贫血占该患者群体一半以上^[78], 在血源紧缺、输血不良反应发生、患者拒绝输血治疗等特殊情况下, 铁剂补充或成为改善患者贫血状况的有效方式; 最后, 铁可以与糖蛋白结合, 形成乳铁蛋白, 经腺上皮细胞分泌后, 起效于创面感染阶段, 抑制机体对新鲜肉芽组织及再生上皮的过分免疫应答^[75], 促进胶原蛋白合成所需的纤维母细胞及角化细胞迁移行为^[79]。关于补充剂量推荐, 建议结合患者血液常规及铁代谢化验结果, 制定个体化补充目标, 予口服或/和静脉补充。

7 随访 Follow-up

营养治疗应贯穿糖尿病足病患者疾病管理始终, 对于创面治疗有效患者, 建议其营养治疗应以门诊复诊、持续随访方式进行, 可与创面门诊复诊同时进行。随访内容包括每日营养日记、体重变化、人体代谢成分变化、自我血糖监测结果等。其中自我血糖监测结果是评价营养治疗效果的重要指标。推荐严格自我血糖监测7次/d, 分别测定空腹、三餐前后及睡前指血糖并记录。考虑患者可耐受程度及操作难度, 推荐持续血糖监测, 可使患者在HbA1c改善、减小血糖波动及避免低血糖事件方面显著获益^[80]。

8 危重糖尿病足病患者肠外肠内营养支持 Parenteral and enteral nutrition support for patients with critically diabetic foot

糖尿病足患者往往伴发较为严重心血管及肾脏损害, 还可能因创面感染诱发酮症酸中毒, 威胁生命。除此之外, 患者由于营养不良、创面限制活动、免疫功能减退等原因于卧床后合并严重肺部感染、治疗无效后死亡的病例亦屡见不鲜。此类患者可被定义为“危重糖尿病足病患者”。传统重症监护病房(intensive care unit, ICU)承担收治各类危重患者责任, 床位有限; 且往往仅能对此类患者提供呼吸机辅助呼吸、床旁血滤及肠内肠外营养支持, 而无力兼顾患者创面治疗, 因此, “危重糖尿病足病监护病房(diabetes foot intensive care unit,

DFICU)”的概念应该得到相应认识并重视。

对于危重糖尿病足病患者,营养治疗应着重于支持,通过供给细胞代谢所需要的能量与营养底物,维持组织器官结构与功能,调节代谢紊乱,增强机体应激能力,最终影响患者预后与转归。考虑国内危重糖尿病足病诊疗及研究现状,加之其疾病特点与压疮有相似之处,故借鉴压疮患者营养支持治疗^[81],参考危重病人营养支持指导意见^[82],结合肿瘤患者营养支持指南、成人补充性肠外营养中国专家共识、老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识及维生素制剂临床应用专家共识等相关内容^[83-86],突出重症糖尿病足患者疾病特点,推荐:

(1)重症糖尿病足患者营养支持以补充热量,增加蛋白质摄入,预防或改善营养不良、预防体蛋白异化为目的,注意支持过程中入量增加及营养代谢与排泄需求增大引起的心、肝、肾风险。

(2)对于可经口进食重症糖尿病足患者,首先强化经口营养支持,必要时可予口服营养补充(oral nutritional supplement, ONS),及时完善吞咽障碍检查及临床误吸评估;对于经检查、评估考虑吞咽功能障碍或存在临床误吸风险患者,及经口进食联合口服营养补充尚不能满足机体营养需要量患者,推荐鼻饲方式,以及人工营养支持。

(3)人工营养支持首选肠内营养(enteral nutrition, EN),注意保持营养液温度恒定适宜,逐渐增加浓度及滴速,避免夜间滴入^[87];当由于酮症昏迷、呕吐等各种原因肠内营养无法实现或无法满足机体营养需要时,可予补充性肠外营养(supplemental parenteral nutrition, SPN)及肠外营养(parenteral nutrition, PN)。

(4)肠内营养或肠外营养一经开始,均应补充各种微量营养素,并特异性补充可能使创面获益的各种氨基酸及微量营养素。

(5)营养支持应遵循“先少后多”原则,早期“允许性”低热量喂养,病情稳定后适当增加能量,防止引起严重营养不良重症糖尿病足患者再喂养综合征及其他营养支持相关并发症,如高血糖、高碳酸血症、胆汁淤积与脂肪沉积等,加重病情。

(6)在营养支持全程监测电解质变化,维持电解质平衡,可有效防止再喂养综合征及心血管意外。

(7)持续血糖监测,有条件患者应在营养支持全程保持持续皮下胰岛素输注(continuous subcutaneous insulin infusion, CSII),条件有限患者可维持小剂量胰岛素静脉泵入,根据血糖监测结果,及时调整胰岛素用量,对于重症糖尿病足病患者,预防低血糖发生较管理高血糖具有更确实的临床意义^[14]。

参与修订本指南专家:

专家组组长:王江宁(首都医科大学附属北京世纪坛医院糖尿病足中心 主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会主任委员);

专家组成员:

中华预防医学会组织感染与控制专业委员会:王江宁(首都医科大学附属北京世纪坛医院糖尿病足中心主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会主任委员);郝岱峰(解放军总医院第一附属医院创面治疗中心主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);丁立祥(首都医科大学附属北京世纪坛医院骨科主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);张铁慧(辽宁省大连市中心医院糖尿病足中心主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);李秋(山东省立医院糖尿病足中心主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);韩会民(黑龙江省大庆市第四医院糖尿病足中心主任、硕士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);关小宏(中国人民解放军空军总医院糖尿病足中心主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);王威(首都医科大学附属宣武医院创面中心主任、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);张龙(北京大学第三医院创面中心主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会常务委员);彭璐(首都医科大学附属北京世纪坛医院糖尿病足中心、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会委员/副秘书长);李可心(吉林省人民医院糖尿病足中心主任、硕士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会委员);郎爽(吉林省人民医院营养科主任、博士生导师、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会委员);张静芬(台湾嘉义营养师公会理事长、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会专家营养顾问)

中华医学会肠外肠内营养学会:石汉平(首都医科大学附属北京世纪坛医院临床营养科主任、博士生导师、中华医学会肠外肠内营养学会主任委员);饶华强(首都医科大学附属北京世纪坛医院临床营养科副主任、博士生导师、中华医学会肠外肠内营养学会副主任委员);江波(苏州大学附属第一医院营养科主任、博士生导师、中华医学会肠外肠内营养学会委员)

中华中西医结合周围血管病专业委员会:鞠上(北京中医药大学东直门医院血管外科主任、博士生导师、中华中西医结合周围血管病专业委员会秘书长/副主任委员);曹烨民(上海中医药大学附属上海市中西医结合医院糖尿病足中心主任、博士生导师、中华中西医结合周围血管病专业委员会副主任委员);阙华发(上海中医药大学附属龙华医院糖尿病足中心主任、博士生导师、中华中西医结合周围血管病专业委员会常务委员);马立人(河南省平顶山中医医院糖尿病足中心主任、硕士生导师、中华中西医结合周围血管病专业委员会常务委员)

执笔:彭璐(首都医科大学附属北京世纪坛医院糖尿病足中心、中华预防医学会组织感染与损伤预防与控制专业委员会委员/副秘书长)

9 参考文献 References

- [1] 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.
- [2] Zhang P, Lu J, Jing Y, et al. Global epidemiology of diabetic foot ulceration: a systematic review and meta-analysis. Ann Med. 2017;49(2):106-116.
- [3] Jiang Y, Wang X, Xia L, et al. A cohort study of diabetic patients and diabetic foot ulceration patients in China. Wound Repair Regen. 2015;23(2):222-230.
- [4] Pendsey S.现代糖尿病足的管理[M].王江宁,译.北京:人民卫生出版社,2017.
- [5] 王江宁,高磊,陈天贵,等.王江宁教授团队糖尿病足综合诊疗病例精解[M].北京:科学技术文献出版社,2018.
- [6] 王江宁,高磊.糖尿病足慢性创面治疗的新进展[J].中国修复重建外科杂志,2018,32(7):832-837.
- [7] Russell L. The importance of patients' nutritional status in wound healing.Br J Nurs.2001;10(6 Suppl):S42,S44-49.

- [8] Breslow RA, Hallfrisch J, Guy DG, et al. The importance of dietary protein in healing pressure ulcers. *J Am Geriatr Soc.*1993;41(4): 357-362.
- [9] Zhang SS, Tang ZY, Fang P, et al. Nutritional status deteriorates as the severity of diabetic foot ulcers increases and independently associates with prognosis. *Exp Ther Med.* 2013;5(1):215-222.
- [10] Tatti P, Barber A. Nutritional treatment of diabetic foot ulcers—a key to success. In: Thanh Dinh, ed. *Global Perspective on Diabetic Foot Ulcerations*. Rijeka, Croatia: InTech. 2011.
- [11] Stenholm S, Harris TB, Rantanen T, et al. Sarcopenic obesity: definition, cause and consequences. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.*2008;11(6):693-700.
- [12] Gau BR, Chen HY, Hung SY, et al. The impact of nutritional status on treatment outcomes of patients with limb-threatening diabetic foot ulcers. *J Diabetes Complications.* 2016;30(1):138-142.
- [13] Xie Y, Zhang H, Ye T, et al. The Geriatric Nutritional Risk Index Independently Predicts Mortality in Diabetic Foot Ulcers Patients Undergoing Amputations. *J Diabetes Res.* 2017;2017:5797194.
- [14] American Diabetes Association. 5. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care.* 2019;42(Suppl 1):S46-S60.
- [15] Evert AB, Dennison M, Gardner CD, et al. Nutrition Therapy for Adults With Diabetes or Prediabetes: A Consensus Report. *Diabetes Care.* 2019;42(5):731-754.
- [16] 中华医学会内分泌学分会.中国2型糖尿病合并肥胖综合管理专家共识[J].中华糖尿病杂志,2016,32(8):623-627.
- [17] 中华医学会糖尿病学分会.中国糖尿病医学营养治疗指南[J].中华糖尿病杂志,2015,7(2):73-88.
- [18] Franz MJ, Boucher JL, Rutten-Ramos S, et al. Lifestyle weight-loss intervention outcomes in overweight and obese adults with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Acad Nutr Diet.* 2015;115(9):1447-1463.
- [19] Franz MJ, MacLeod J, Evert A, et al. Academy of Nutrition and Dietetics Nutrition Practice Guideline for Type 1 and Type 2 Diabetes in Adults: Systematic Review of Evidence for Medical Nutrition Therapy Effectiveness and Recommendations for Integration into the Nutrition Care Process. *J Acad Nutr Diet.* 2017;117(10):1659-1679.
- [20] Rodriguez CJ, Still CH, Garcia KR, et al. Baseline blood pressure control in Hispanics: characteristics of Hispanics in the Systolic Blood Pressure Intervention Trial. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2017;19(2):116-125.
- [21] Esposito K, Maiorino MI, Ciotola M, et al. Effects of a Mediterranean-style diet on the need for antihyperglycemic drug therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2009;151(5):306-314.
- [22] Pawlak R. Vegetarian Diets in the Prevention and Management of Diabetes and Its Complications. *Diabetes Spectr.* 2017;30(2): 82-88.
- [23] Barnard RJ, Massey MR, Cherny S, et al. Long-term use of a high-complex-carbohydrate, high-fiber, low-fat diet and exercise in the treatment of NIDDM patients. *Diabetes Care.*1983;6(3): 268-273.
- [24] Sainsbury E, Kizirian NV, Partridge SR, et al. Effect of dietary carbohydrate restriction on glycemic control in adults with diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018;139:239-252.
- [25] Boucher JL. Mediterranean Eating Pattern. *Diabetes Spectr.* 2017; 30(2):72-76.
- [26] Ley SH, Hamdy O, Mohan V, et al. Prevention and management of type 2 diabetes: dietary components and nutritional strategies. *Lancet.* 2014;383(9933):1999-2007.
- [27] Rollo J. Account of Two Cases of Diabetes Mellitus, with Remarks. *Ann Med (Edinb).*1797;2:85-105.
- [28] Saslow LR, Summers C, Aikens JE, et al. Outcomes of a Digitally Delivered Low-Carbohydrate Type 2 Diabetes Self-Management Program: 1-Year Results of a Single-Arm Longitudinal Study. *JMIR Diabetes.*2018;3(3):e12.
- [29] Snorgaard O, Poulsen GM, Andersen HK, et al. Systematic review and meta-analysis of dietary carbohydrate restriction in patients with type 2 diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care.* 2017;5(1):e000354.
- [30] Tay J, Luscombe-Marsh ND, Thompson CH, et al. Comparison of low- and high-carbohydrate diets for type 2 diabetes management: a randomized trial. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(4): 780-790.
- [31] Bhanpuri NH, Hallberg SJ, Williams PT, et al. Cardiovascular disease risk factor responses to a type 2 diabetes care model including nutritional ketosis induced by sustained carbohydrate restriction at 1 year: an open label, non-randomized, controlled study. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):56.
- [32] Diabetes Australia. Position statement: Low carbohydrate eating for people with diabetes. 2018. [http://www. diabetesqld.org.au/ media-centre/2018/august/low-carb-position-statement.aspx](http://www.diabetesqld.org.au/media-centre/2018/august/low-carb-position-statement.aspx).
- [33] Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461-2498.
- [34] American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes-2019 Abridged for Primary Care Providers. *Clin Diabetes.* 2019;37(1):11-34.
- [35] U.S. Food and Drug Administration. FDA Drug Safety Communication: FDA revises labels of SGLT2 inhibitors for diabetes to include warnings about too much acid in the blood and serious urinary tract infections. [http://www.fda.gov/Drugs/ DrugSafety/ ucm475463.htm](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm475463.htm). Accessed on 2018-11-02.
- [36] Blau JE, Tella SH, Taylor SI, et al. Ketoacidosis associated with SGLT2 inhibitor treatment: Analysis of FAERS data. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017;33(8):10.1002/dmrr.2924.
- [37] 石汉平,于恺英,周华,等.低碳饮食[J].肿瘤代谢与营养电子杂志, 2019,6(1):1-6.
- [38] Partsalaki I, Karvela A, Spiliotis BE. Metabolic impact of a ketogenic diet compared to a hypocaloric diet in obese children and adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2012;25(7-8): 697-704.
- [39] 江波,邹大进,马向华,等.生酮饮食干预2型糖尿病中国专家共识 (2019年版)[J].实用临床医药杂志,2019,23(3):1-6.
- [40] Seidemann SB, Claggett B, Cheng S, et al. Dietary carbohydrate intake and mortality: a prospective cohort study and meta-analysis. *Lancet Public Health.* 2018;3(9):e419-e428.
- [41] Casey G. Nutritional support in wound healing. *Nurs Stand.* 2003; 17(23):55-58.
- [42] Brand-Miller JC, Stockmann K, Atkinson F, et al. Glycemic index, postprandial glycemia, and the shape of the curve in healthy subjects: analysis of a database of more than 1,000 foods. *Am J Clin Nutr.* 2009;89(1):97-105.
- [43] Vega-López S, Venn BJ, Slavin JL. Relevance of the Glycemic Index and Glycemic Load for Body Weight, Diabetes, and Cardiovascular Disease. *Nutrients.* 2018;10(10):E1361.
- [44] Jiao XM, Zhang XG, Xu XU, et al. Blood glucose fluctuation aggravates lower extremity vascular disease in type 2 diabetes. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2014;18(14):2025-2030.
- [45] 黄治森,张光毅.生物化学与分子生物学[M].北京:科学出版社, 2009.

- [46] Goncalves MD, Lu C, Tutnauer J, et al. High-fructose corn syrup enhances intestinal tumor growth in mice. *Science*. 2019;363(6433):1345-1349.
- [47] Wolfram T, Ismail-Beigi F. Efficacy of high-fiber diets in the management of type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2011;17(1):132-142.
- [48] McGuire S. U.S. Department of Agriculture and U.S. Department of Health and Human Services, Dietary Guidelines for Americans, 2010. 7th Edition, Washington, DC: U.S. Government Printing Office, January 2011. *Adv Nutr*. 2011;2(3):293-294.
- [49] American Diabetes Association. 4. Lifestyle Management: Standards of Medical Care in Diabetes-2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Suppl 1):S38-S50.
- [50] Wycherley TP, Noakes M, Clifton PM, et al. A high-protein diet with resistance exercise training improves weight loss and body composition in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2010;33(5):969-976.
- [51] Brinkworth GD, Noakes M, Parker B, et al. Long-term effects of advice to consume a high-protein, low-fat diet, rather than a conventional weight-loss diet, in obese adults with type 2 diabetes: one-year follow-up of a randomised trial. *Diabetologia*. 2004;47(10):1677-1686.
- [52] Pan Y, Guo LL, Jin HM. Low-protein diet for diabetic nephropathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2008;88(3):660-666.
- [53] Waugh NR, Robertson AM. Protein restriction for diabetic renal disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2000;(2):CD002181.
- [54] Evert AB, Boucher JL, Cypress M, et al. Nutrition therapy recommendations for the management of adults with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3821-3842.
- [55] Molnar JA, Vlad LG, Gumus T. Nutrition and Chronic Wounds: Improving Clinical Outcomes. *Plast Reconstr Surg*. 2016;138(3 Suppl):71S-81S.
- [56] Gannon MC, Nuttall JA, Damberg G, et al. Effect of protein ingestion on the glucose appearance rate in people with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86(3):1040-1047.
- [57] Schwingshackl L, Strasser B, Hoffmann G. Effects of monounsaturated fatty acids on glycaemic control in patients with abnormal glucose metabolism: a systematic review and meta-analysis. *Ann Nutr Metab*. 2011;58(4):290-296.
- [58] Brehm BJ, Lattin BL, Summer SS, et al. One-year comparison of a high-monounsaturated fat diet with a high-carbohydrate diet in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(2):215-220.
- [59] 中国营养学会.中国居民膳食指南(2016)[M].北京:人民卫生出版社, 2016.
- [60] 中国营养学会.中国居民膳食营养素参考摄入量(2013版)[M].北京:科学出版社,2014.
- [61] Soleimani Z, Hashemidokht F, Bahmani F, et al. Clinical and metabolic response to flaxseed oil omega-3 fatty acids supplementation in patients with diabetic foot ulcer: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Diabetes Complications*. 2017;31(9):1394-1400.
- [62] Li H, Ruan XZ, Powis SH, et al. EPA and DHA reduce LPS-induced inflammation responses in HK-2 cells: evidence for a PPAR-gamma-dependent mechanism. *Kidney Int*. 2005;67(3):867-874.
- [63] Rossi A, Kapahi P, Natoli G, et al. Anti-inflammatory cyclopentenone prostaglandins are direct inhibitors of IkappaB kinase. *Nature*. 2000;403(6765):103-108.
- [64] Wu D, Han SN, Meydani M, et al. Effect of concomitant consumption of fish oil and vitamin E on production of inflammatory cytokines in healthy elderly humans. *Ann N Y Acad Sci*. 2004;1031:422-424.
- [65] Falanga V. Wound healing and its impairment in the diabetic foot. *Lancet*. 2005;366(9498):1736-1743.
- [66] Barchitta M, Maugeri A, Favara G, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci*. 2019;20(5):E1119.
- [67] Stadelmann WK, Digenis AG, Tobin GR. Impediments to wound healing. *Am J Surg*. 1998;176(2A Suppl):39S-47S.
- [68] Molnar JA, Underdown MJ, Clark WA. Nutrition and Chronic Wounds. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2014;3(11):663-681.
- [69] Williams JZ, Barbul A. Nutrition and wound healing. *Crit Care Nurs Clin North Am*. 2012;24(2):179-200.
- [70] Zhao M, Zhou J, Chen YH, et al. Folic Acid Promotes Wound Healing in Diabetic Mice by Suppression of Oxidative Stress. *J Nutr Sci Vitaminol (Tokyo)*. 2018;64(1):26-33.
- [71] Rembe JD, Fromm-Dornieden C, Stuermer EK. Effects of Vitamin B Complex and Vitamin C on Human Skin Cells: Is the Perceived Effect Measurable? *Adv Skin Wound Care*. 2018;31(5):225-233.
- [72] Harris CL, Fraser C. Malnutrition in the institutionalized elderly: the effects on wound healing. *Ostomy Wound Manage*. 2004;50(10):54-63.
- [73] Chokesuwattanaskul S, Sukpat S, Duangpatra J, et al. High dose oral vitamin C and mesenchymal stem cells aid wound healing in a diabetic mouse model. *J Wound Care*. 2018;27(5):334-339.
- [74] Burkiewicz CJ, Guadagnin FA, Skare TL, et al. Vitamin D and skin repair: a prospective, double-blind and placebo controlled study in the healing of leg ulcers. *Rev Col Bras Cir*. 2012;39(5):401-407.
- [75] Kulprachakarn K, Ounjaijean S, Wungrath J, et al. Micronutrients and Natural Compounds Status and Their Effects on Wound Healing in the Diabetic Foot Ulcer. *Int J Low Extrem Wounds*. 2017;16(4):244-250.
- [76] Larijani B, Shooshtarizadeh P, Mosaffa N, et al. Polymorphonuclear leucocyte respiratory burst activity correlates with serum zinc level in type 2 diabetic patients with foot ulcers. *Br J Biomed Sci*. 2007;64(1):13-17.
- [77] Patel GK. The role of nutrition in the management of lower extremity wounds. *Int J Low Extrem Wounds*. 2005;4(1):12-22.
- [78] Evran Olgun M, Altuntaş SC, Sert M, et al. Anemia in Patients with Diabetic Foot Ulcer: Effects on Diabetic Microvascular Complications and Related Conditions. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2019. doi: 10.2174/187153031966619011121913.
- [79] Takayama Y, Aoki R. Roles of lactoferrin on skin wound healing. *Biochem Cell Biol*. 2012;90(3):497-503.
- [80] Chehregosha H, Khamseh ME, Malek M, et al. A View Beyond HbA1c: Role of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Ther*. 2019;10(3):853-863.
- [81] 王江宁,高磊,陈天贵,等.压疮的综合治疗[M].北京:人民卫生出版社, 2018.
- [82] 中华医学会重症医学分会.临床诊疗指南:重症医学分册[M].北京:人民卫生出版社,2009.
- [83] 中华医学会肠外肠内营养学分会.肿瘤患者营养支持指南[J].中华外科杂志,2017,55(11):801-829.
- [84] 中华医学会肠外肠内营养学分会.成人补充性肠外营养中国专家共识[J].中华胃肠外科杂志,2017,20(1):9-13.
- [85] 中华医学会肠外肠内营养学分会老年营养支持学组.老年患者肠外肠内营养支持中国专家共识[J].中华老年医学杂志, 2013,32(9):913-929.
- [86] 中华医学会肠外肠内营养学分会,北京医学会肠外肠内营养学分会.维生素制剂临床应用专家共识[J].中华外科杂志, 2015,53(7):481-487.
- [87] 于秀辰,姜树静,雷超奇,等.糖尿病足[M].北京:科学技术文献出版社, 2011.
- [88] 孙素云,赵能江,施丽丽,等.从中医角度论饮食对糖尿病的影响[J].辽宁中医药大学学报,2013,15(10):168-169.