

• 标准与指南 •

WSES/GAIS/SIS-E/WSIS/AAST 制定的
《腹腔感染患者全球临床路径》解读郑飞波^{1,2} 杨洋¹ 王奥¹ 李纪男^{1,3} 崔云峰¹ Sartelli Massimo⁴

¹天津医科大学南开临床学院,南开医院外科,天津 300100; ²天津市职业病防治院外科,天津 300011; ³锦州医科大学附属第一医院外科,辽宁锦州 121000; ⁴马切拉塔医院外科,马切拉塔 62100,意大利

通信作者:崔云峰,Email:nkyycyf@163.com;Sartelli Massimo,Email:massimosartelli@gmail.com

【摘要】 腹腔感染 (IAI) 是常见的外科急症,也是全球医院急诊外科非创伤性死亡的主要原因。IAI 的管理原则包括早期诊断、充分的感染源控制、合理的抗菌药物治疗以及利用重症监护资源迅速稳定患者生理状态,并结合最合适的外科干预方式进行综合治疗。世界急诊外科学会 (WSES)、全球外科感染联盟 (GAIS)、欧洲外科感染学会 (SIS-E)、世界外科感染学会 (WSIS) 和美国创伤外科协会 (AAST) 共同发布了一份国际多学会文件,为最常见的 IAI 建立循证临床路径,从而促进全球 IAI 患者的临床管理,形成 IAI 管理的全球标准,为临床医生提供指导。本文结合 IAI 国内外目前最新研究进展对该路径进行解读,以期国内医生根据实际临床情况优化诊疗,使患者最终获益。

【关键词】 腹腔感染; 腹膜炎; 脓毒症; 临床路径; 解读

基金项目: 天津自然科学基金重点项目 (21JCZDJC00550); 天津市“131”创新型人才团队项目 (201938)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220927-00867

Interpretation of the World Society of the Emergency Surgery/the Global Alliance for Infection in Surgery/the Surgical Infection Society-Europe/the World Surgical Infection Society/the American Association for the Surgery of Trauma global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections

Zheng Feibo^{1,2}, Yang Yang¹, Wang Ao¹, Li Jinan^{1,3}, Cui Yunfeng¹, Sartelli Massimo⁴

¹Department of Surgery, Tianjin Nankai Hospital, Nankai Clinical School of Medicine, Tianjin Medical University, Tianjin 300100, China; ²Department of Surgery, Tianjin Occupational Diseases Prevention and Therapeutic Hospital, Tianjin 300011, China; ³Department of Surgery, the First Affiliated Hospital of Jinzhou Medical University, Jinzhou 121000, Liaoning, China; ⁴Department of Surgery, Macerata Hospital, Macerata 62100, Italy

Corresponding author: Cui Yunfeng, Email: nkyycyf@163.com; Sartelli Massimo, Email: massimosartelli@gmail.com

【Abstract】 Intra-abdominal infections (IAI) is common surgical emergencies and have been reported as major contributors to non-trauma deaths in hospitals worldwide. The principles of IAI management included early diagnosis, adequate source control, appropriate antimicrobial therapy, and prompt physiologic stabilization using critical care resources, combined with an optimal surgical approach. In order to facilitate clinical management, establish a global standard and provide guidance for clinicians, the World Society of Emergency Surgery (WSES), the Global Alliance for Infection in Surgery (GAIS), the Surgical Infection Society-Europe (SIS-E), the World Surgical Infection Society (WSIS), and the American Association for the Surgery of Trauma (AAST) worked together to complete an international multi-society document, which provided the evidence-based clinical pathways. Herein, we made a comprehensive interpretation for the clinical pathways combined with the latest domestic and international research developments, aiming to provide evidence for domestic doctors on the diagnosis and treatment of IAI, and ultimately benefit patients.

【Key words】 Intra-abdominal infection; Peritonitis; Sepsis; Clinical pathway; Interpretation

Fund program: Tianjin Natural Science Foundation Key Program (21JCZDJC00550); Tianjin "131" Innovative Talent Team Project (201938)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220927-00867

腹腔感染 (intra-abdominal infection, IAI) 是常见的外科急症,也是全世界急诊外科非创伤性死亡的主要原因。有效治疗 IAI 的基石包括早期诊断、充分的感染源控制、合理的抗菌药物治疗以及在危重患者中利用静脉复苏疗法迅速稳定生理状态。

无论年龄、性别、种族和社会经济制度,IAI 是每个人健康的潜在威胁,是世界人民生命、生计以

及各项资源损失的巨大来源。世界急诊外科协会 (World Society of Emergency Surgery, WSES) 复杂 IAI 评分研究纳入了所有 18 岁以上合并 IAI 的患者,总病死率为 9.2%^[1]。IAI 给全球造成了巨大的医疗负担^[2]。长期 IAI 患者更可能出现严重的代谢受损和衰竭,这又导致重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 住院时间延长,逐步发展为慢性危重病,

康复时间延长,且长期预后总体不佳^[3-4]。尽管 IAI 病死率很高,但由于脓毒症早期筛查和可靠的重症监护管理的实施^[4],术后脓毒症相关病死率在过去 15 年内已大幅下降。以前许多死于早期难治性休克及多器官衰竭的患者现在得以存活,但预后不佳,多渐渐发展为慢性危重症,主要特点为 ICU 病程延长、资源耗用率高、持续但可控制的器官功能障碍。

许多协会组织曾发布 IAI 管理的临床指南^[5-7],但最近尚无更新的适用于全球范围的指南。由于不遵从或缺乏循证实践和指南,导致世界各地 IAI 患者总体预后较差。WSES、全球外科感染联盟(Global Alliance for Infection in Surgery, GAIS)、欧洲外科感染学会(Surgical Infection Society-Europe, SIS-E)、世界外科感染学会(World Surgical Infection Society, WSIS)、美国创伤外科协会(American Association for the Surgery of Trauma, AAST)利用美国国立医学图书馆 PubMed 数据库和 Medline 数据库(仅限于英语)共同完成了一份国际多学会文件——广泛的非系统性综述,为最常见的 IAI 建立循证临床路径(以下简称“路径”)^[8],从而促进全球 IAI 患者的临床管理,形成 IAI 管理的全球标准,为临床医生提供指导。

1 管理原则

1.1 诊断原则

1.1.1 临床表现: IAI 的诊断主要依靠临床表现,患者通常表现为突发腹痛、局部和全身炎症征象[疼痛、压痛、发热、白细胞计数(white blood cell count, WBC)升高、心动过速、呼吸急促],多伴有胃肠道症状(如恶心、呕吐等);出现少尿、低血压、精神状态的急性改变和乳酸酸中毒等灌注不足的征象表明存在器官衰竭。

1.1.2 炎症标志物: 在机体受到炎症刺激后,单核/巨噬细胞系统发生活化,通过释放大量细胞因子影响机体急性期反应物(acute phase reactant, APR)的合成并改变其在血浆中的浓度。这些检测到的 APR 和细胞因子统称为炎症标志物。路径中提到了 2 种最常见的炎症标志物,即 C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP)和降钙素原(procalcitonin, PCT)。

CRP 是一种来源于肝脏的急性期反应蛋白,当体内出现急性炎症时,CRP 在 6~8 h 内开始升高,其升高幅度与炎症程度呈正相关;同时 CRP 可用于感染性炎症的鉴别诊断,其在病毒感染时通常不升高或仅有轻度升高。因此,当 CRP \geq 5 mg/L 基本可排除病毒感染。

PCT 是无激素活性的降钙素前肽物质,机体在正常情况下含量极低,发生炎症反应尤其受到细菌内毒素刺激时,几乎所有器官中的实质组织细胞均可合成 PCT,导致大量 PCT 释放入血。PCT 在细菌和真菌感染时迅速升高,但在病毒感染或非感染性炎症时一般不升高。因此,PCT 在诊断细菌感染时具有较高的敏感性和特异性,有助于早期发现全身性细菌炎症反应,如脓毒症。在 IAI 的管理中,PCT 用于诊断感染及指导抗菌药物治疗,并对其疗效进行评估。考虑到生物标志物的局限性,与其他诊断工具一样,PCT 和 CRP 的意义应结合实际临床情况综合评估,以确保其正确应用。此外,当全身感染时,单核细胞黏附并与实质细胞相互作用,PCT 会作为一种全身反应的表达释放到循环中,而在脓肿等局部感染中很难检测到升高,因此,PCT 对局部感染并无意义^[9]。

另外,其他炎症标志物,如血清淀粉样蛋白 A 及白细胞介素-6、肿瘤坏死因子等细胞因子,对于炎症的早期诊断、炎症进展监测、预后评估也具有重要的意义,路径中并未就此过多阐述。WBC 是临床最常用的炎症指标,但由于其敏感性较差,且具有滞后性,通常需联用其他炎症指标进行判别。

1.1.3 影像学检查: 20 年来,对 IAI 患者的临床诊断和评估普遍应用超声和计算机断层扫描(computed tomography, CT)。尽管 CT 具有更高的敏感性和特异性^[10],但由于对辐射暴露的担忧,促使人们重新评估在经过适当培训有资质的外科医生操作下超声的作用^[11]。

一项关于急腹症患者诊断准确性的多中心前瞻性研究表明,CT 在临床评估后的诊断准确性提高最大,但只是在超声提示阴性或诊断不明的情况下选做 CT^[10]。如此即使整体诊断敏感性最高(只有 6% 的患者错过紧急情况诊治),又使患者整体辐射暴露最低,充分平衡了利弊关系。因此,作者建议在对急性腹痛患者进行诊断时,首先使用超声,当超声阴性或不确定时再行 CT 检查,即实行逐步检查升级的分级策略。磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查亦如此。大多数医院的急诊并不常规使用 MRI。对于妊娠期腹痛患者,当超声检查诊断不明时,建议使用 MRI^[12]。

一旦确诊 IAI,应给予初始治疗,包括有效控制感染源、针对可能病原体进行适当抗菌药物治疗及使用静脉输液疗法迅速稳定患者的生理状态(图 1)。

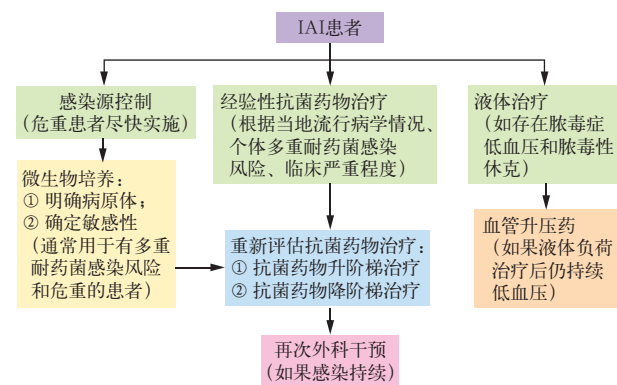


图1 腹腔感染(IAI)患者的管理流程

1.2 感染源控制原则

1.2.1 定义及意义:所谓“感染源控制”,包括充分引流腹腔内及腹膜后积聚的感染性液体以及用于控制继续污染并恢复受累区正常功能的所有物理措施。有效的感染源控制在IAI的管理中至关重要,不仅可以清除感染组织、减轻炎症负荷,还能改善内环境、优化宿主的免疫屏障,从而缩短抗菌药物治疗的疗程,改善患者的预后。有研究显示,感染源控制和抗菌药物使用都是降低病死率的独立预测因子^[13]。目前达成共识,即若无充分的感染源控制,抗菌药物治疗可能收效甚微。

1.2.2 四大守则:路径中提到感染源控制的四大守则,即初次干预时间、整体清除、外科技术和再次干预时机。2021脓毒症和脓毒性休克管理国际指南建议,对于需要紧急控制感染源的脓毒症或脓毒性休克患者,应尽快确定或排除其感染的具体部位,一旦确诊,利用现有条件尽快实施一切必要的感染源控制干预措施,每拖延1h都是影响结局的1个负面因素。接受腹腔感染源控制的脓毒症患者的研究表明,仅延迟3~6h控制感染源就与病死率增加相关^[14]。北美外科感染学会2017年版IAI治疗指南将感染>24h的手术介入定义为治疗失败的高危因素^[5]。治疗的紧急程度取决于受影响器官、临床症状进展和恶化相对速度及患者潜在的生理稳定性。

路径中指出,手术的目的是完全清除任何感染源和受损组织,包括脓腔及分隔的开放、脓液或其他感染液体的引流,即所谓的“整体清除”。炎症组织的清除不同于肿瘤的“en-bloc”整块切除^[15],基于我中心对于坏死性胰腺炎所致严重IAI的治疗经验,过于追求坏死感染完全清除,容易造成出血、肠痿、胰痿等副损伤。即使后面提到的“按需”或“计划性”再次干预,也并非完全清除坏死组织。当炎

症负荷减轻到一定程度,其残余的坏死感染组织也会机化自愈。故“整体清除”理念有待进一步论证。

1.2.3 干预措施:控制感染源可以通过手术和非手术技术来实现。非手术介入治疗包括经皮脓肿穿刺引流,通常在超声和CT引导下进行。此外,对于上腹部脓肿,在内镜超声下行脓肿穿刺引流也是行之有效的,而且可以通过内镜放置引流管或支架保持引流通畅。穿刺引流的不足是容易堵管或引流不畅,应遵循“治疗性引流宜使用负压冲洗引流”的原则^[16]。经皮穿刺引流失败的主要原因是对于脓肿的大小、范围、复杂性和位置的不当评估。因此,术前的准确评估对术后疗效至关重要。

手术是控制IAI最重要的治疗措施。路径中提到,外科手术控制感染源包括受累或穿孔器官(如憩室穿孔、胃十二指肠穿孔)的切除或缝合、受感染器官(如阑尾、胆囊)的切除、坏死组织的清创、缺血性肠段的切除以及通过一期吻合术或造口术修复或切除创伤性穿孔。其优点是开腹手术暴露充分,疗效确切。此外,术中应进行腹腔广泛灌洗,将腹腔内脓液、肠内容物、失活坏死组织和血凝块等尽可能清理干净,同时放置引流管,避免术后残余感染。

首次急诊开腹手术后的手术策略包括根据患者临床情况的按需再开腹手术以及术后36~48h内的计划再开腹手术。两种手术策略各有利弊,路径对此也没有定论,应遵循损伤控制外科理念,强调微创化、个体化治疗。

腹腔开放(open abdomen, OA)疗法是指在初期手术后不缝合切口,而将腹壁切口敞开,应用临时关腹技术(temporary abdominal closure, TAC)关闭腹腔,以达到随时清创引流、降低腹腔内压力的目的^[17]。OA是损伤控制外科的重要组成部分,主要用于治疗患有持续脓毒症的生理紊乱患者,便于随后探查和控制腹腔内容物,并防治腹腔间隔室综合征(abdominal compartment syndrome, ACS)。非创伤患者的ACS主要可以通过现代ICU技术和液体治疗来控制。强行打开原本应闭合的腹部,会带来过多液体和电解质流失以及盲目探查和肠痿的风险^[18]。肠痿的风险会随OA时间延长而增加。

OA后最常用的TAC措施——负压临时辅助关腹疗法,是腹部脓毒症治疗的一个新理念。为了确定OA与负压治疗在改善严重腹膜炎患者的生物介质清除和减轻全身脓毒症方面的作用,一项前瞻性随机对照试验正在进行中,有待最后结果^[19]。但中

国 IAI 诊治指南提出,综合证据质量及可能会并发肠空气瘘和提高耗材消费等情况,在负压临时辅助关腹疗法的选择上还需进一步权衡利弊^[17]。而最近对液体滴灌改良负压吸引方式的研究结果令人鼓舞^[20-21]。OA 后,在积极进行液体复苏、控制感染的同时应采取有效措施减轻器官水肿,争取尽快(OA 7 d 内)进行确定性腹腔关闭^[16],以减少与腹部开放相关的并发症。早期明确关腹(首次腹腔造口术后 7 d 内)是预防或减少并发症发生的基础。部分患者由于肠道水肿较为严重无法行早期确定性腹腔关闭,应采取 TAC 等措施减少腹内器官的损伤并促进腹壁筋膜对拢,为后期确定性腹腔关闭创造条件^[22]。手术干预仍是处理危重患者 IAI 最可行的治疗策略。应根据感染和患者的特征及当地医疗机构的诊治能力为患者选择特定的感染源控制流程。

1.3 抗菌药物管理原则:在过去 20 年中,抗菌药物的耐药性已威胁到全球公共卫生系统。合理使用抗菌药物对于提高临床疗效、减少细菌耐药尤为重要。IAI 的初始抗菌药物治疗本质上是典型的经验性治疗。经验性抗菌药物治疗方案的选择应基于当地耐药流行病学、耐药菌感染的个体风险以及患者的临床状况^[23]。

在单纯性阑尾炎或胆囊炎等非复杂 IAI 的情况下,抗菌药物单药与多药治疗的作用相当,如果感染源控制充分,则不需要术后抗菌治疗^[7]。在复杂 IAI 的情况下,充分控制感染源后进行短期抗菌药物治疗是一个合理的方案。短期抗菌药物治疗也被应用于术后 IAI 患者中^[24]。但对于有持续感染证据的患者,必须实施个体化治疗,根据患者临床反应,并结合实验室检查决定继续、缩短还是停止抗菌药物治疗。这就涉及到所谓的“降阶梯治疗”,即缩窄抗菌药物治疗谱、从联合治疗转变为单药治疗或减少治疗用抗菌药物的种类、缩短治疗时长或停止抗菌药物治疗^[25]。经验性抗菌药物治疗的降阶梯策略在降低细菌耐药性、患者病死率方面意义重大,国内外指南均强烈推荐^[17,26]。

在经过 5~7 d 的抗感染治疗后,感染征象仍存在,即说明治疗失败^[5],需要进行下一步评估,确定是否有必要进行另外的外科干预,以解决持续不易控制的感染源或无效的抗菌药物治疗^[27]。

各类治疗 IAI 抗菌药物的敏感性见表 1,根据当地抗菌药物谱数据在目标人群中选择最佳抗菌药物。

表 1 各类治疗腹腔感染 (IAI) 抗菌药物的敏感性

抗菌药物	厌氧菌	假单胞菌	非耐药肠球菌	肠杆菌科	ESBL
阿米卡星	+	+	-	+	+/-
阿莫西林 / 克拉维酸	+	-	+	+/- ^c	-
头孢他啶 / 阿维巴坦	-	+ ^a	-	+ ^d	+
头孢洛扎 / 他唑巴坦	-	+ ^a	-	+	+
头孢噻肟	-	-	-	+	-
头孢他啶	-	+	-	+	-
头孢曲松	-	-	-	+	-
环丙沙星	-	+	-	+/- ^e	-
伊拉瓦环素	+	-	+	+ ^e	+
厄他培南	+	-	+/-	+	+
亚胺培南 / 西司他丁	+	+	+ ^b	+	+
美罗培南	+	+	+/-	+	+
甲硝唑	+	-	-	-	-
哌拉西林 / 他唑巴坦	+	+	+	+	+/-
替加环素	+	-	+	+ ^e	+

注:ESBL 为超广谱 β-内酰胺酶;+ 为敏感,+/- 为不敏感,- 为耐药;a 代表除产金属 β-内酰胺酶的铜绿假单胞菌外,对多耐药铜绿假单胞菌有效;b 代表亚胺培南 / 西司他丁较厄他培南、美罗培南和多利培南对氨基西林敏感的肠球菌更有效;c 代表全球肠杆菌科抗菌药物耐药率递增;d 代表除产金属 β-内酰胺酶肠杆菌外,对产碳青霉烯酶的肺炎克雷伯菌有效;e 代表对变形杆菌属、摩根菌属和普罗维登斯菌属无效

1.3.1 β-内酰胺类 / β-内酰胺酶抑制剂:临床最常用的 β-内酰胺类抗菌药物是青霉素、头孢菌素、头霉素和单环类。对于 IAI,主要的耐药性问题是产生超广谱 β-内酰胺酶(extended spectrum β lactamase, ESBL)的肠杆菌科细菌引起的。ESBL 是能水解和灭活多种 β-内酰胺类抗菌药物的酶,其主要危险因素包括在过去 90 d 内住院 48 h、在过去 90 d 内服用 5 d 广谱抗菌药物、90 d 内被 ESBL 定植。

IAI 可以通过单药或联合用药方案进行治疗。单药方案首选头孢哌酮 / 舒巴坦,联药方案可选用头孢类 + 硝基咪唑类药物^[17]。β-内酰胺类 / β-内酰胺酶抑制剂组合,包括阿莫西林 / 克拉维酸、替卡西林 / 克拉维酸、哌拉西林 / 他唑巴坦,具有体外抗革兰阳性(Gram positive, G⁺)菌、革兰阴性(Gram negative, G⁻)菌和厌氧菌的活性。在过去 10 年中,全球大肠杆菌和其他肠杆菌科细菌对阿莫西林 / 克拉维酸的耐药率不断上升,这损害了该药物在经验性治疗严重 G⁻菌感染中的临床效用,因此应根据当地的耐药率使用该药物。哌拉西林 / 他唑巴坦的广谱活性能覆盖抗假单胞菌和厌氧菌,因此仍是治疗严重 IAI 的可靠选择。

1.3.2 氟喹诺酮类:氟喹诺酮类药物因对需氧 G⁻菌极佳的活性和组织渗透能力而被广泛应用于 IAI 的治疗。对于 β-内酰胺类药物过敏的社区获得性

感染患者,可选择莫西沙星或环丙沙星联合硝基咪唑类药物。近年来,全球范围内大肠杆菌和其他肠杆菌科细菌对氟喹诺酮类药物耐药性的上升限制了其在 IAI 经验性治疗中的应用。

1.3.3 碳青霉烯类:几十年来,碳青霉烯类抗菌药物一直是治疗 ESBL 的首选抗菌药物,其中最佳选择是厄他培南(每日给药 1 次),与亚胺培南、美罗培南和多利培南对大多数菌种(包括产 ESBL 菌)具有相同的活性。亚胺培南/西司他丁、美罗培南和多利培南覆盖 G⁻非发酵细菌(如铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌)。由于担心碳青霉烯类抗菌药物出现耐药性,其使用应受到限制以保持这类抗菌药物的活性。

1.3.4 氨基糖苷类:由于氨基糖苷类药物具有肾毒性和耳毒性等严重的毒副作用,部分学者不推荐氨基糖苷类药物作为 IAI 的常规经验性治疗药物。但有学者也质疑其毒副作用的实际危害性^[5],它们可能最适合用于对 β-内酰胺类药物过敏的患者^[5,7],或与 β-内酰胺类药物联合使用以治疗重症 IAI。路径中指出,当怀疑 G⁻菌感染难以治疗时,特别是针对危重患者,氨基糖苷类药物仍然是抗菌药物中对抗 G⁻菌和经验性治疗的重要选择。

1.3.5 其他抗菌药物:替加环素和伊拉瓦环素是治疗复杂 IAI 的备选方案,对厌氧菌、肠球菌、几种产 ESBL 和相关碳青霉烯酶的肠杆菌科、鲍曼不动杆菌、嗜麦芽窄食单胞菌具有良好的体外活性^[23],但不具备体外抗铜绿假单胞菌或奇异变形杆菌的活性;不推荐其作为 IAI 的经验性治疗方案,仅在产生耐药性或其他抗菌药物疗效不佳的情况下使用^[17]。

头孢洛扎/他唑巴坦和头孢他啶/阿维巴坦是新型抗菌药物,已被批准用于治疗复杂的 IAI 感染(与甲硝唑联用),但其作为经验性治疗的作用仍有待确定^[23]。头孢洛扎/他唑巴坦可用于治疗多重耐药 G⁻菌引起的感染,以防碳青霉烯类耐药。

1.3.6 抗真菌治疗:腹腔真菌感染以念珠菌感染为主,常见抗真菌药物包括三唑类(氟康唑、伏立康唑、伊曲康唑)、棘白菌素(阿尼芬净、卡泊芬净、米卡芬净)、多烯类及其衍生物(两性霉素 B 及其脂质体)^[17]。通常不建议对社区获得性 IAI 患者进行经验性抗真菌治疗,但危重患者或免疫功能低下患者除外^[7]。

2016 年美国感染病学会(Infectious Diseases Society of American, IDSA)制定了侵袭性念珠菌病治

疗指南,包含针对念珠菌性腹膜炎的治疗^[28]。IDSA 指南建议,对于有 IAI 的临床证据和明显念珠菌感染危险因素的患者,包括最近的腹部手术、吻合口瘘或坏死性胰腺炎,同时对细菌感染进行治疗但疗效不佳的患者,考虑经验性抗真菌治疗。

对于脓毒症或脓毒性休克患者,无论感染部位在哪里,早期和适当的经验性抗菌治疗对预后都有重要影响。对于高度疑似发生脓毒症或脓毒性休克的成人,更新的拯救脓毒症运动指南^[26]建议立即使用抗菌药物,最好是在确诊后 1 h 内。由于危重患者的病理生理变化可能会显著影响药物利用率,一旦达到适宜的初始负荷剂量,应重新评估抗菌药物方案(至少每日 1 次),以优化疗效、预防毒性、最大限度地降低成本及减少耐药菌株产生。因此,临床医生要熟悉每种抗菌药物的药代动力学和药效学特性,确定给药剂量和给药间隔,从而制定最佳给药方案,使患者最大程度获益。

为此,路径公布了 2017 年全球外科感染联盟发布的 1 份关于在外科路径中合理使用抗菌药物的全球宣言以及 16 项原则^[29],现整理如下:① 坚持尽快明确和控制感染源。② 坚持明确外科感染,可治疗后即开始经验性抗菌药物治疗,因为微生物数据(培养和药敏结果)可能无法在 48~72 h 内获得从而进行针对性治疗。③ 对于危重患者,应在明确外科感染后尽快开始经验性广谱抗菌药物治疗,以覆盖最有可能的病原体。一旦获得培养和药敏结果以及临床情况充分改善,坚持经验性抗菌药物治疗降阶梯策略。④ 坚持根据当地流行病学情况、患者个体多重耐药性和念珠菌感染的危险因素、临床严重程度和感染源,选择经验性抗菌药物治疗。⑤ 对于医院获得性感染或社区获得性感染有耐药菌风险的患者〔如既往接受过抗菌药物治疗、既往感染或定植有多耐药(multidrug-resistant, MDR)、泛耐药(extensively drug-resistant, XDR)和全耐药(pandrug-resistant, PDR)细菌〕和危重患者,强烈建议从感染部位获取标本进行微生物学评估。在对危重患者使用抗菌药物前应进行血培养。⑥ 优化抗菌药物剂量,确保实现药代动力学/药效动力学目标。这包括根据理想的方法和时间表,足量应用抗菌药物以最大可能实现目标。⑦ 坚持每日反复评估抗菌治疗的合理性和必要性。⑧ 一旦实施感染源控制,无论炎症征象如何,短期抗菌药物与长期抗菌药物治疗疗效相当。⑨ 在中危 IAI 患者中,抗菌药物治疗 4 d

与8 d的疗效相当。⑩对大多数血流感染患者来说,抗菌药物治疗5~7 d与7~21 d的疗效相当^[30]。⑪对于呼吸机相关性肺炎患者,抗菌药物治疗8 d与15 d的疗效相当。⑫对于持续有活动性感染证据的患者,如果抗菌药物治疗失败可再次手术,进行第2次感染源控制干预。⑬生物标志物(如PCT)可能有助于指导危重患者抗菌药物治疗的持续时间和停止时间。⑭在外科感染方面受过高级培训并具有临床经验的临床医生应被纳入重症感染患者的多学科管理体系。⑮坚持外科主导,结合抗菌药物管理方案实施感染防控措施,这些干预计划需要定期及系统监测,以评估患者用药依从性和有效性。⑯坚持抗菌药物用量监测,并定期(如每3~6个月)向抗菌药物管理项目团队的所有成员提供反馈以及耐药性监测数据和结果衡量指标。

1.4 脓毒症管理原则:脓毒症及脓毒性休克是危重病领域的世界性难题,病死率超过25%,危害巨大。从2004年首次出版循证指南到后续版本^[26, 31]，“脓毒症集束化治疗”一直是开展“拯救脓毒症运动”的核心。拯救脓毒症运动集束化治疗指南^[32]报告了以下5个“1 h集束化治疗”，用于改善脓毒症和脓毒性休克患者的预后,包括：①测量乳酸水平,如初始乳酸值 >2 mmol/L重复检测。②使用抗菌药物前进行血培养。③应用广谱抗菌药物。④低血压或乳酸 ≥ 4 mmol/L时快速给予30 mL/kg晶体液。⑤如患者在液体复苏期间或之后出现低血压,应用升压药维持平均动脉压(mean arterial pressure, MAP) ≥ 65 mmHg(1 mmHg ≈ 0.133 kPa)。

脓毒症3.0指南将脓毒症定义为由宿主对感染的反应失调引起的危及生命的器官功能障碍^[33]。器官功能障碍可表现为脓毒症相关序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)较基线上升 ≥ 2 分。限于临床上SOFA评分不易操作,通常利用床旁快速SOFA评分(quick SOFA, qSOFA)对重症患者进行评估。如果符合qSOFA标准(格拉斯哥昏迷评分 ≤ 13 分,收缩压 ≤ 100 mmHg,呼吸频率 ≥ 22 次/min)2项及以上时,可能提示预后不良。脓毒性休克是脓毒症最严重的形式,路径将其定义为脓毒症的一个亚型,临床上依据：①需要通过血管升压药维持MAP ≥ 65 mmHg。②在没有低血容量情况下血清乳酸水平 >2 mmol/L(>18 mg/dL)。如果治疗不当可能会导致1个或多个器官功能衰竭而危及生命。

液体复苏治疗能改善微循环灌注和增加心排量,是脓毒症患者治疗的重要部分^[8]。晶体溶液由于耐受性好且价格低,应作为首选。液体复苏时应快速输注晶体溶液,同时进行补液试验,观察血压和中心静脉压的变化,以此判断机体的血容量、心功能情况。另外,通过肺底查体出现捻发音也可能提示液体超载或心功能不全。最近,有建议通过超声测量下腔静脉直径作为一种新的结果测量方法指导这种复苏方式^[34]。

如果液体复苏未能达到理想灌注,给予充足的液体负荷后低血压仍持续存在,则应使用升压药来恢复器官灌注。最常见的药物有去氧肾上腺素、去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺。同时要求临床医生必须熟悉药物适应证、药效学和严重的不良反应,并根据当地药物的储备情况酌情给药。

相较于其他部位感染引起的脓毒性休克,腹腔脓毒性休克需要更多的液体进行复苏,提高有效循环血量,避免全身组织缺氧。全身组织缺氧可过度刺激内皮细胞活性,从而导致脓毒症的全身炎症级联反应。但液体治疗是把“双刃剑”,过多的液体复苏可导致肠管及系膜水肿、ACS。因此,有学者提出“液体治疗降阶梯”策略^[35];姜志钊等^[36]也就腹腔脓毒症液体治疗降阶梯策略的研究现状及应用进展进行了综述和探索。然而,如何将腹腔脓毒性休克患者感染源控制的时机和措施与液体复苏及液体治疗降阶梯策略更好地结合起来,还需进一步深入研究。

营养支持治疗在IAI综合治疗中不可或缺^[17];中医药治疗、中西医结合治疗的重大意义也在我国历史临床实践中得到了印证^[37],但路径并未就此进行论述。另外,连续性肾脏替代治疗、糖皮质激素治疗、免疫球蛋白治疗等其他支持治疗路径也并未涉及,可见其局限性。

2 特定IAI

特定IAI指特定解剖部位病变引发的IAI。路径结合相关指南对胃十二指肠溃疡穿孔、创伤后穿孔、小肠穿孔、急性左半结肠憩室炎、第3型腹膜炎(持续性腹膜炎)、急性结石性胆囊炎、急性阑尾炎、急性胆管炎、术后腹膜炎患者的诊治流程进行了概述(图2~10)。然而,路径并未对急性胰腺炎引起的IAI进行概述。众所周知,重症急性胰腺炎伴随的IAI、器官功能障碍往往需要重症监护及特殊治疗,可结合国内外相关指南^[38-39]进行学习。

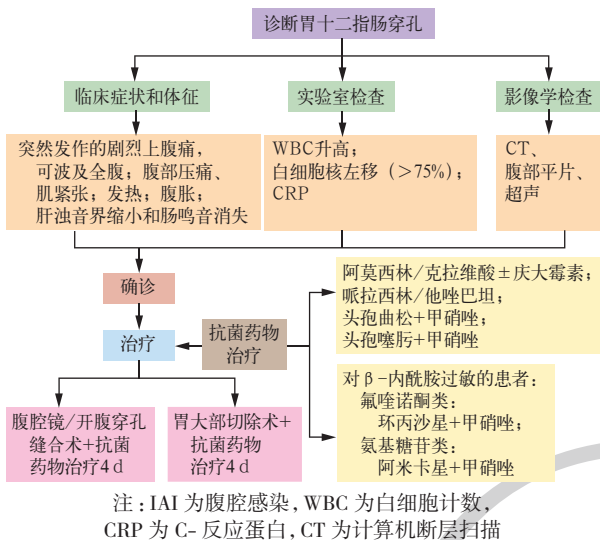


图2 特定IAI患者中胃十二指肠溃疡穿孔的临床诊治流程

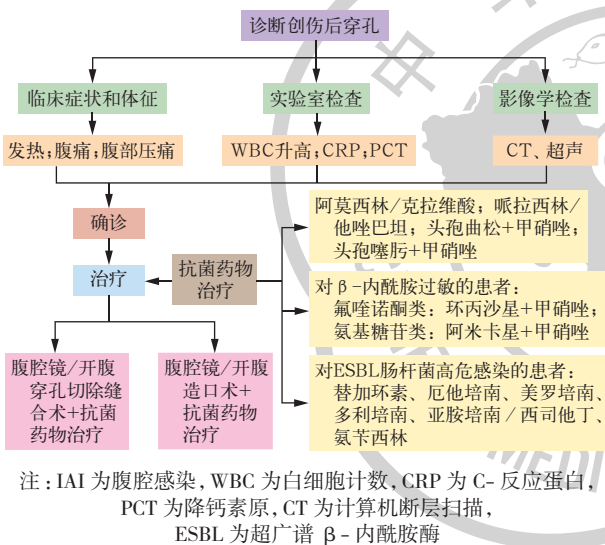


图3 特定IAI患者中创伤后穿孔的临床诊治流程

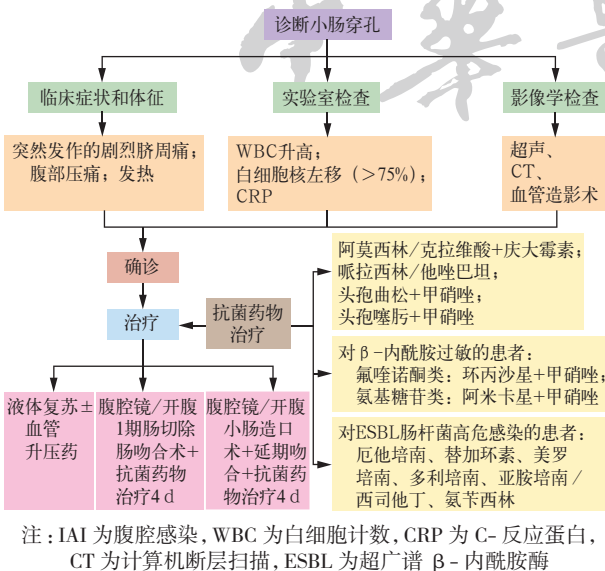


图4 特定IAI患者中小肠穿孔的临床诊治流程

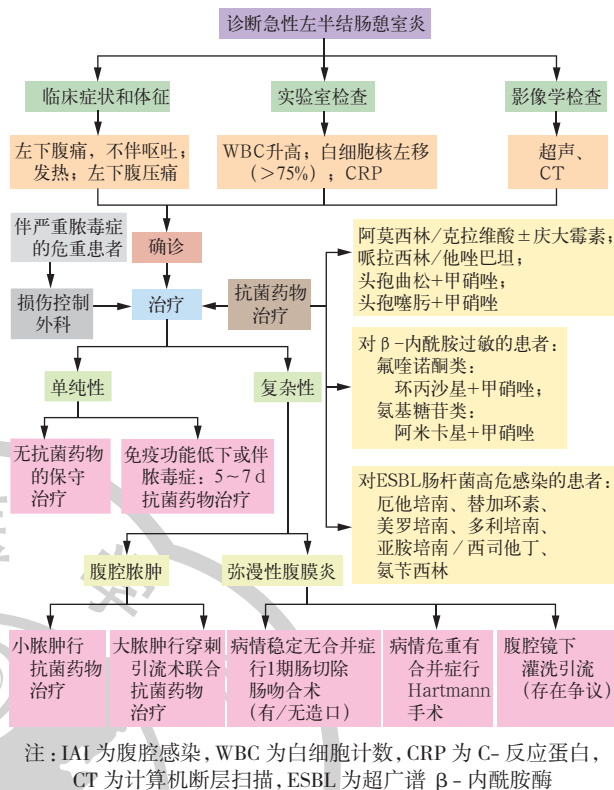


图5 特定IAI患者中急性左半结肠憩室炎的临床诊治流程

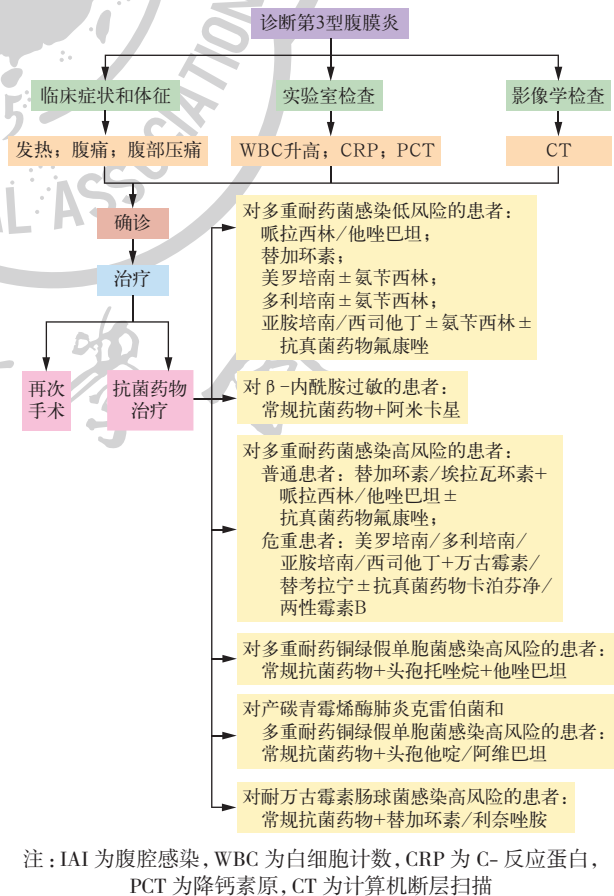


图6 特定IAI患者中第3型腹膜炎(持续性腹膜炎)的临床诊治流程

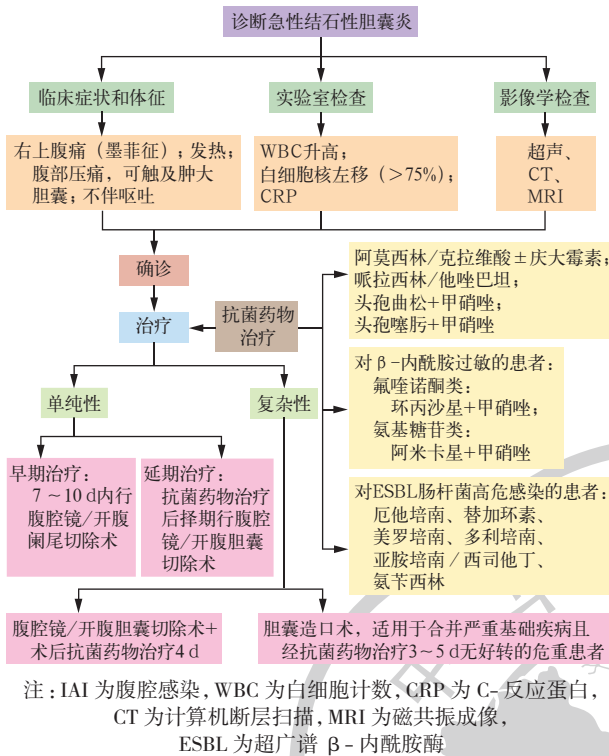


图7 特定IAI患者中急性结石性胆囊炎的临床诊治流程

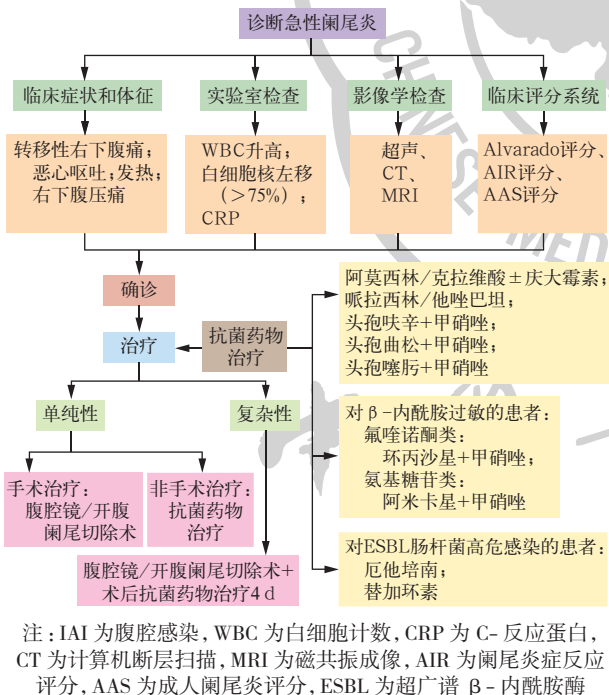


图8 特定IAI患者中急性阑尾炎的临床诊治流程

3 总结及展望

IAI是外科常见急症，IAI引起的脓毒症及脓毒性休克更是危重病领域的世界性难题。治疗IAI应遵循早期诊断、有效控制感染源、合理使用抗菌药物、静脉液体复苏的管理原则，其中有效控制感染源是治疗IAI的关键。

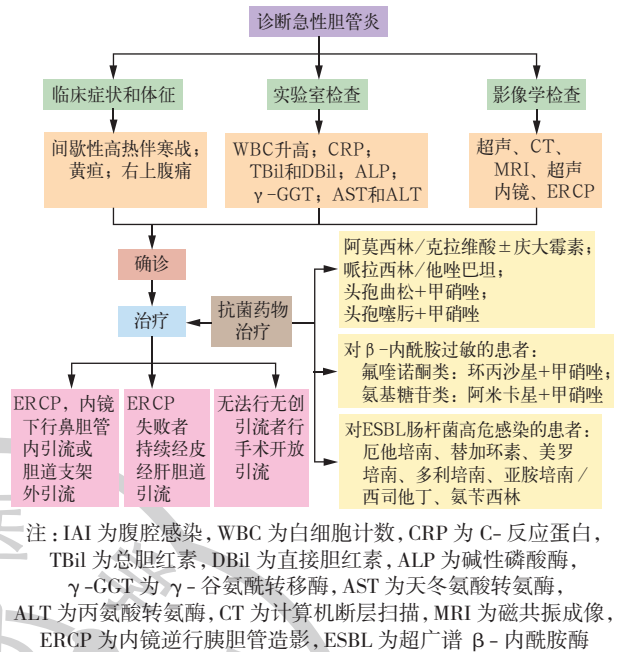


图9 特定IAI患者中急性胆管炎的临床诊治流程

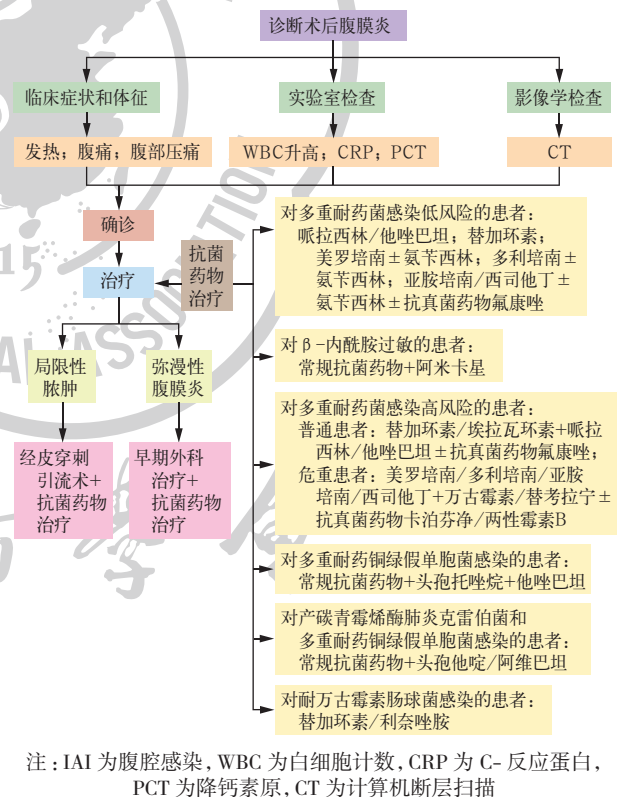


图10 特定IAI患者中术后腹膜炎的临床诊治流程

路径基于大量循证医学证据，为全球医务工作者提供了IAI的系统诊治框架，具有很强的科学性和临床实践应用价值。考虑到世界各国的社会经济情况、医疗资源配备、细菌耐药形势及患者人群特征，也存在其适用范围和局限性。本文在基于原义解读的同时，结合国内外该领域最新研究进展以及

我国国情,就其中的一些问题进行了初步探讨,但仍有一部分问题缺乏共识。因此,我们期待有更多高质量的临床研究提供循证医学证据,对路径进行更新、补充和本地化,从而提高本国医务工作者对IAI的临床诊治水平,使患者最大程度获益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Sartelli M, Abu-Zidan FM, Catena F, et al. Global validation of the WSES sepsis severity score for patients with complicated intra-abdominal infections: a prospective multicentre study (WISS Study) [J]. *World J Emerg Surg*, 2015, 10: 61. DOI: 10.1186/s13017-015-0055-0.
- [2] Clements TW, Tolonen M, Ball CG, et al. Secondary peritonitis and intra-abdominal sepsis: an increasingly global disease in search of better systemic therapies [J]. *Scand J Surg*, 2021, 110 (2): 139-149. DOI: 10.1177/1457496920984078.
- [3] Brakenridge SC, Efron PA, Cox MC, et al. Current epidemiology of surgical sepsis: discordance between inpatient mortality and 1-year outcomes [J]. *Ann Surg*, 2019, 270 (3): 502-510. DOI: 10.1097/SLA.0000000000003458.
- [4] Cox MC, Brakenridge SC, Stortz JA, et al. Abdominal sepsis patients have a high incidence of chronic critical illness with dismal long-term outcomes [J]. *Am J Surg*, 2020, 220 (6): 1467-1474. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2020.07.016.
- [5] Mazuski JE, Tessier JM, May AK, et al. The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18 (1): 1-76. DOI: 10.1089/sur.2016.261.
- [6] Montravers P, Dupont H, Leone M, et al. Guidelines for management of intra-abdominal infections [J]. *Anaesth Crit Care Pain Med*, 2015, 34 (2): 117-130. DOI: 10.1016/j.accpm.2015.03.005.
- [7] Sartelli M, Chichom-Mefire A, Labricciosa FM, et al. The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections [J]. *World J Emerg Surg*, 2017, 12: 29. DOI: 10.1186/s13017-017-0141-6.
- [8] Sartelli M, Coccolini F, Kluger Y, et al. WSES/GAIS/SIS-E/WSES/AAST global clinical pathways for patients with intra-abdominal infections [J]. *World J Emerg Surg*, 2021, 16 (1): 49. DOI: 10.1186/s13017-021-00387-8.
- [9] Martínez-Sagasti F, Velasco-López E, Domingo-Marín S, et al. Usefulness of biomarkers on infection management: with or without them? [J]. *Rev Esp Quimioter*, 2018, 31 Suppl 1 (Suppl 1): 43-46.
- [10] Laméris W, van Randen A, van Es HW, et al. Imaging strategies for detection of urgent conditions in patients with acute abdominal pain: diagnostic accuracy study [J]. *BMJ*, 2009, 338: b2431. DOI: 10.1136/bmj.b2431.
- [11] Carroll PJ, Gibson D, El-Faedly O, et al. Surgeon-performed ultrasound at the bedside for the detection of appendicitis and gallstones: systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Surg*, 2013, 205 (1): 102-108. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2012.02.017.
- [12] Duke E, Kalb B, Arif-Tiwari H, et al. A systematic review and Meta-analysis of diagnostic performance of MRI for evaluation of acute appendicitis [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206 (3): 508-517. DOI: 10.2214/AJR.15.14544.
- [13] Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al. Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (2): R42. DOI: 10.1186/cc13755.
- [14] Hecker A, Schneck E, Röhrig R, et al. The impact of early surgical intervention in free intestinal perforation: a time-to-intervention pilot study [J]. *World J Emerg Surg*, 2015, 10: 54. DOI: 10.1186/s13017-015-0047-0.
- [15] Benzing C, Krenzien F, Mieg A, et al. A tailored approach in lymph node-positive perihilar cholangiocarcinoma [J]. *Langenbecks Arch Surg*, 2021, 406 (5): 1499-1509. DOI: 10.1007/s00423-021-02154-4.
- [16] 朱以鹏, 朱维铭. 腹腔感染控制感染源的技术难点与对策 [J]. *中国实用外科杂志*, 2019, 39 (6): 561-564. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2019.06.09.
- [17] 中华医学会外科学分会外科感染与重症医学学组, 中国医师协会外科医师分会肠瘘外科医师专业委员会. 中国腹腔感染诊治指南(2019版) [J]. *中国实用外科杂志*, 2020, 40 (1): 1-16. DOI: 10.19538/j.cjps.issn1005-2208.2020.01.01.
- [18] Coccolini F, Ceresoli M, Kluger Y, et al. Open abdomen and entero-atmospheric fistulae: an interim analysis from the International Register of Open Abdomen (IROA) [J]. *Injury*, 2019, 50 (1): 160-166. DOI: 10.1016/j.injury.2018.09.040.
- [19] Kirkpatrick AW, Coccolini F, Ansaloni L, et al. Closed or open after source control laparotomy for severe complicated intra-abdominal sepsis (the COOL trial): study protocol for a randomized controlled trial [J]. *World J Emerg Surg*, 2018, 13: 26. DOI: 10.1186/s13017-018-0183-4.
- [20] Coccolini F, Gubbiotti F, Ceresoli M, et al. Open abdomen and fluid instillation in the septic abdomen: results from the IROA study [J]. *World J Surg*, 2020, 44 (12): 4032-4040. DOI: 10.1007/s00268-020-05728-3.
- [21] Jurković A, Bartoš J, Benčurik V, et al. Negative pressure therapy with the ULTRAVAC instillation in the therapy of infected laparotomies with fasciitis temporary results of a prospective randomized study [J]. *Rozhl Chir*, 2019, 98 (4): 152-158.
- [22] Boldingh QJ, de Vries FE, Boermeester MA. Abdominal sepsis [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2017, 23 (2): 159-166. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000388.
- [23] Sartelli M, Weber DG, Ruppe E, et al. Antimicrobials: a global alliance for optimizing their rational use in intra-abdominal infections (AGORA) [J]. *World J Emerg Surg*, 2016, 11: 33. DOI: 10.1186/s13017-016-0089-y.
- [24] Montravers P, Tubach F, Lescot T, et al. Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOD randomised clinical trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (3): 300-310. DOI: 10.1007/s00134-018-5088-x.
- [25] Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J, et al. A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (8): 1009-1017. DOI: 10.1093/cid/civ1199.
- [26] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49 (11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [27] Sartelli M, Catena F, Ansaloni L, et al. Duration of antimicrobial therapy in treating complicated intra-abdominal infections: a comprehensive review [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2016, 17 (1): 9-12. DOI: 10.1089/sur.2015.130.
- [28] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62 (4): e1-e50. DOI: 10.1093/cid/civ933.
- [29] Alliance for Infections in Surgery Working Group. A global declaration on appropriate use of antimicrobial agents across the surgical pathway [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2017, 18 (8): 846-853. DOI: 10.1089/sur.2017.219.
- [30] 景佩, 刘勤富, 杨明月, 等. 脓毒症早期发生血流感染患者的临床特点及危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (6): 608-613. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220225-00178.
- [31] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016 [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [32] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign bundle: 2018 update [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (6): 925-928. DOI: 10.1007/s00134-018-5085-0.
- [33] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) [J]. *JAMA*, 2016, 315 (8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.
- [34] Karami E, Shehata MS, Smith A. Estimation and tracking of AP-diameter of the inferior vena cava in ultrasound images using a novel active circle algorithm [J]. *Comput Biol Med*, 2018, 98: 16-25. DOI: 10.1016/j.combiomed.2018.05.001.
- [35] Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, et al. Aiming for a negative fluid balance in patients with acute lung injury and increased intra-abdominal pressure: a pilot study looking at the effects of PAL-treatment [J]. *Ann Intensive Care*, 2012, 2 Suppl 1 (Suppl 1): S15. DOI: 10.1186/2110-5820-2-S1-S15.
- [36] 姜志钊, 刘玉琪, 任建安. 液体治疗降阶梯策略在腹腔脓毒症休克中的应用进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (11): 1403-1408. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200714-00519.
- [37] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会, 《中国中西医结合急救杂志》编辑委员会. 脓毒症休克中西医结合诊治专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2019, 31 (11): 1317-1323. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.11.002.
- [38] Leppäniemi A, Tolonen M, Tarasconi A, et al. 2019 WSES guidelines for the management of severe acute pancreatitis [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 27. DOI: 10.1186/s13017-019-0247-0.
- [39] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会. 脓毒症预防与阻断联盟. 重症急性胰腺炎预防与阻断急诊专家共识 [J]. *中国急救医学*, 2022, 42 (5): 369-379. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2022.05.001.

(收稿日期: 2022-09-27)