

中国腹腔感染诊治指南(2019版)



扫一扫下载指南原文

中华医学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

Chinese guideline for the diagnosis and management of intra-abdominal infection (2019 edition) Chinese Society of Surgical Infection and Intensive Care, Chinese Society of Surgery, Chinese Medical Association; Chinese College of Gastrointestinal Fistula Surgeons, Chinese College of Surgeons, Chinese Medical Doctor Association

Corresponding author: REN Jian-an, E-mail: jiananr@nju.edu.cn

Keywords intra-abdominal infection; surgery; source control; antimicrobial therapy; diagnosis; nutrition therapy

【关键词】 腹腔感染; 手术; 感染源控制; 抗菌治疗; 诊断; 营养治疗

中图分类号 R6 文献标志码 A

腹腔感染(intra-abdominal infection, IAI)是腹部外科常见病,可继发于消化道的穿孔、坏死与坏疽,如胃十二指肠消化性溃疡穿孔、胃肠道肿瘤因梗阻和放化疗合并的穿孔;化脓性阑尾炎与阑尾穿孔、肠梗阻与肠坏死也会引起IAI。IAI也是腹部外科手术的常见并发症^[1],如胃肠道肿瘤手术后并发的肠外瘘。作为住院病人中第二高发的感染性疾病^[2],IAI病人的病死率可达20%,严重影响公共卫生安全。

近年来,美国感染病学会(Infectious Diseases Society of America, IDSA)、美国外科感染学会(Surgical Infection Society, SIS)和世界急诊外科学会(World Society of Emergency Surgery, WSES)发布及更新修订了多部IAI指南,旨在及时而恰当地为临床提供诊治依据^[3-8]。但这些指南多基于国外的研究数据以及国外IAI致病菌流行病学情况,缺乏可供中国临床医生参考应用的临床实践指南。随着相关研究的日益深入,我国在IAI的诊断和治疗方面积累了大量经验和研究成果。同时,我国IAI病原学的分布与耐药率也与国外存在差异。因此,亟需制定我国IAI诊治指南,以更好指导临床实践。

基金项目:“重大新药创制”国家科技重大专项(No.2017ZX09304005-002);军事医学创新工程(No.16CXZ007);江苏省医学杰出人才(No.JCRCB2016006);江苏省重点研发项目(No.BE2016752)

通信作者:任建安, E-mail: jiananr@nju.edu.cn

为此,中华医学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邀请外科、危重症、微生物、感染控制、药理以及循证医学等领域专家组成指南编写委员会,经过多次现场工作会议及网络视频会议,确定本指南的整体框架和主要临床问题,并对参加指南编写的专家及其助手进行文献检索和证据等级评价等方面的规范化培训。

本指南以循证医学证据为基础,使用GRADE(Grades of Recommendation Assessment, Development, and Evaluation)评估体系,将证据质量划分为高、中等、低、极低4个等级,推荐等级则须权衡病人意愿、价值观和资源消耗等方面并经指南编写委员会投票分为强烈推荐或条件推荐;参与本指南制定的专家经过讨论和投票,认为对缺乏循证医学证据但为临床广泛关心的问题,可采取最佳实践声明(best practice statement, BPS)推荐方式。

本指南的研究对象为年龄18周岁及以上的成人IAI病人,儿童病人不在本指南涉及范围内。将成人IAI分为社区获得性腹腔感染 (community-acquired intraabdominal infection, CA-IAI) 及医疗机构或医院获得性腹腔感染 (healthcare- or hospital-associated intraabdominal infection, HA-IAI)。满足以下条件者,可视为HA-IAI:既往90 d内至少住院治疗48 h者;既往30 d期间在护理机构或长期看护机构内居住者;之前30 d内接受过静脉给药治疗、伤口处理或器官移植者;既往90 d内已接受了数日的广谱抗微生物药物治疗者;发生术后感染者;已知存在耐药病原体定植或感染者。本指南从严重度分级、疾病诊断、脏器功能支持、感染源控制、抗感染治疗、微生物检查、营养支持、其他支持治疗、特定IAI的诊治以及治疗失败等若干方面进行介绍。

1 严重度分级与预后评估

推荐意见:(1)推荐以急性生理与慢性健康评分Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分10分将腹腔感染分为轻中度或重度(低质量证据, 强烈推荐)。(2)合并脓毒症的腹腔感染为重度腹腔感染,也称严重腹腔感染(低质量证据, 强烈推荐)。(3)合并急性胃肠功能损伤为Ⅲ、Ⅳ级的腹腔感染考虑为重度腹腔感染(极低质量证据, 强烈推荐)。(4)推荐使用APACHE II评

分、序贯性器官功能衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分评估腹腔感染病人预后(低质量证据, 强烈推荐), 曼海姆腹膜炎指数(mannheim peritonitis index, MPI)评分也可用于评估预后(低质量证据, 条件推荐)。

分析IAI病人疾病的危险因素可帮助临床医生预测病人的预后,以便及早发现高危病人从而提供准确有效的治疗。IAI病人治疗失败和死亡的危险因素可分为表型因素和生理因素、感染特征、感染源控制特征、微生物特征以及初始经验性治疗是否充分等5大类(表1)^[3]。

对IAI病人病情严重度的正确分级有助于选择恰当治疗方案,并对病人预后作出预判。不同IAI指南区分疾病严重度的标准不同。2010年IDSA和SIS联合发布的复杂腹腔感染(complicated intra-abdominal infection, cIAI)诊治指南根据APACHE II评分及是否合并脓毒症将IAI分为轻中度和重度^[4]。2017年SIS发布的腹腔感染指南修订版将

IAI分为高危和低危,并列出影响预后的12个危险因素,提出同时满足2个及以上危险因素的病人考虑为高危^[3]。本指南以循证医学证据为基础,将死亡列为主要观察指标,分别研究APACHE II评分、MPI、SOFA区分疾病严重度或预测预后的作用。

经检索,共13篇文献评估APACHE II评分预测死亡的灵敏度和特异度,其中8篇为回顾性研究,5篇为前瞻性研究。不同的APACHE II临界值预测死亡的灵敏度和特异度不同,其中APACHE II评分为10分预测死亡的灵敏度和特异度优于评分为15分和20分,灵敏度为0.893(95%CI: 0.886–0.917),特异度为0.884(95%CI: 0.834–0.828),证据质量为低。因此,APACHE II评分为10分可作为区分IAI严重度的划分标准。

除了客观指标可区分疾病严重度,合并脓毒症、Ⅲ或Ⅳ级急性胃肠功能损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)

表1 疾病相关危险因素

治疗失败相关危险因素	死亡相关危险因素	治疗失败相关危险因素	死亡相关危险因素
表型或生理因素			
诊断时			
年龄	年龄	初始感染源控制术后	Glasgow评分恶化
低龄	恶性肿瘤	术后血红蛋白浓度低	肾脏SOFA评分恶化
男性	严重心脏疾病	术后血钠升高	MOF/MODS
恶性肿瘤	严重肾脏疾病/肾脏替代治疗	MOTS	心脏事件
周围血管疾病	意识不清		导管相关血流感染
酒精依赖	营养不良		
Charlson评分高	使用糖皮质激素		
心率增快	合并任何基础疾病		
BMI≥29	术前器官功能损伤		
白细胞计数升高	ASA分级≥3		
低白细胞症	入住ICU		
PaO ₂ /FiO ₂ 比值低	体温		
APACHE II评分	低白蛋白血症		
SAPS II评分	低胆固醇血症		
	乳酸峰值水平		
	降钙素原峰值水平		
	APACHE II评分		
	SAPS II评分		
	严重脓毒症/脓毒症休克/使用血管活性药物		
	SOFA评分≥1		
初始感染源控制术后			
术后体温>39℃	尿量减少	微生物特征	
术后心率增快	血小板减少恶化	耐药菌	肠球菌培养阳性
术后PaO ₂ /FiO ₂ 比值低	高胆红素血症恶化	肠球菌培养阳性	念珠菌性腹膜炎
		感染源控制前住院时间较长	耐药菌培养阳性
		HA-IAI	CA-IAI
		抗感染治疗特征	
		初始经验性治疗不充分	初始经验性治疗不充分

注:ASA:美国麻醉医师协会 APACHE :急性生理与慢性健康评分 SAPS II :简明急性生理学评分 II SOFA:序贯性器官功能衰竭评分 MOF:多脏器功能障碍 MODS:多器官功能障碍综合征 MPI :曼海姆腹膜炎指数 HA-IAI :医疗机构或医院获得性腹腔感染 CA-IAI :社区获得性腹腔感染

等也可作为区分重度IAI的依据。共10篇文章评估了IAI合并脓毒症对未合并脓毒症的病死率的差异,其中8篇为回顾性研究,2篇为前瞻性研究。Meta分析显示IAI合并脓毒症的病死率对未合并脓毒症的相对危险度(relative risk, RR)为4.71(95%CI:2.67–8.29),差异有统计学意义,证据质量为低。有9篇文章评估了IAI伴有AGI对病死率的影响。Meta分析显示IAI伴有Ⅲ、Ⅳ级AGI病人的不良结局对伴有Ⅰ、Ⅱ级病人的优势比(odds ratio, OR)为0.21(95%CI:0.13–0.34),差异有统计学意义,证据质量为极低。

预测预后方面,分析提示APACHE II评分预测IAI病人不良预后的曲线下面积(area under curve, AUC)为0.8220。有13篇文献评估MPI评分预测IAI病人死亡的灵敏度和特异度。分析提示MPI评分预测IAI病人不良预后的AUC为0.8579,灵敏度为0.718(95%CI:0.664–0.768),特异度为0.815(95%CI:0.773–0.851)。5篇文献评估SOFA评分预测死亡的灵敏度和特异度,分析提示SOFA预测IAI病人不良预后的AUC为0.8444,灵敏度为0.782(95%CI:0.721–0.835),特异度为0.815(95%CI:0.773–0.851)。因此,APACHE II、MPI、SOFA评分均可在一定程度上预测IAI不良预后。本指南制定专家组指出,由于APACHE II评分在临床的应用最为广泛,推荐优先使用APACHE II评分,其次为SOFA评分。由于MPI评分在临床并未得到广泛应用,本指南制定专家组将其推荐等级调整为条件推荐。

2 诊断

推荐意见 (1)建议对怀疑腹腔感染的病人行CT检查以明确诊断(低质量证据,条件推荐)。(2)建议对怀疑腹腔感染的病人行超声检查以明确诊断(低质量证据,条件推荐)。(3)推荐对怀疑腹腔感染的病人行实验室检查以辅助诊断(中等质量证据,强烈推荐)。(4)推荐对怀疑腹腔感染的病人行血清降钙素原(procalcitonin,PCT)检测以辅助诊断(中等质量证据,强烈推荐)。(5)在不能明确诊断及原发病灶时,可行腹腔镜探查(中等质量证据,条件推荐)。

IAI的诊断主要包括病史采集、体格检查、实验室检查、影像学检查及腹腔穿刺。病史采集和体格检查可帮助诊断疑似IAI的病人,实验室检查则可进一步明确病变进展程度。其中,腹痛、反跳痛、肛门停止排气排便、发热等症状及体征均对腹腔感染有较强的提示作用,而白细胞(white blood cell, WBC)计数、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、PCT等指标预示着感染进展的程度。影像学检查及腹腔穿刺则对感染源的定位、病变严重程度以及后续治疗措施的选择有着至关重要的辅助作用。

由于证据有限,病史采集和体格检查的系统评价无法开展,本指南仅对CT、超声等影像学检查和诊断性腹腔穿刺在IAI诊断中的作用予以评估。共检索到有关CT辅助诊断IAI文献13篇,其中12篇文献的IAI为盲肠憩室炎,1篇为脓毒症。应用Meta-Disc随机效应模型(存在显著异

质性)进行诊断性Meta分析发现,CT诊断IAI的合并敏感度0.91(95%CI:0.89–0.94),特异度0.97(95%CI:0.95–0.98),AUC为0.9758(SE 0.0160)。虽然研究数据主要来源于盲肠憩室炎,本指南制定专家组认为CT可用于怀疑IAI病人的辅助诊断。超声诊断IAI的文献共检索到7篇,均为盲肠憩室炎,诊断性Meta分析提示超声诊断IAI的合并敏感度0.87(95%CI:0.83–0.90),特异度0.95(95%CI:0.93–0.97),AUC为0.9754(SE:0.0309)。超声诊断IAI的敏感度、特异度和AUC均劣于CT,但考虑到超声设备的易获得性和无辐射,指南制定专家建议对怀疑IAI的病人行超声检查以明确诊断。

诊断性腹腔穿刺是指在腹前壁直接穿刺抽出腹水,通过腹水来间接判定病变性质的诊断治疗方法。由于缺乏循证医学证据,诊断性腹腔穿刺辅助诊断IAI无法产生推荐意见。但是本指南制定专家组讨论认为可对怀疑IAI的病人行腹腔穿刺检测以明确诊断,穿刺液中性粒细胞计数及总蛋白含量可用于判断感染程度。

实验室检查是IAI诊断的重要辅助手段,但是单纯依靠血常规等基本实验室检查的漏诊率远远高于多种检测手段协同运用,此时迫切地需要既经济又快捷且同时具有一定灵敏度与特异度的检查指标来协助诊断该类疾病。近年来,应用CRP和PCT等生物标记物对IAI进行定量诊断的研究越来越多,且部分研究显示该类研究可早期协助诊断IAI。共检索到19篇综合各种实验室检查辅助诊断IAI文献,检索到PCT辅助诊断12篇文献。诊断性Meta分析提示实验室检查辅助诊断的合并敏感度0.72(95%CI:0.67–0.76),特异度0.71(95%CI:0.67–0.74),AUC为0.8077(SE 0.0210)。PCT对IAI病人的诊断合并灵敏度为0.794(95%CI:0.757–0.829),特异度为0.679(95%CI:0.655–0.702),AUC为0.8694(SE:0.0263),结果提示血清PCT对IAI病人具有中等诊断价值。

对于影像学检查和实验室检查无法明确病因的IAI病人,腹腔镜由于兼具诊断与治疗的双重价值,可作为IAI诊断的一种可靠补充。共31篇文献被纳入用于探讨腹腔镜探查对IAI诊断的应用价值,其中5篇主要用于诊断阑尾炎,其余研究对象则为急腹症病人。分析显示,腹腔镜探查诊断IAI的灵敏度和特异度分别为0.99(95%CI:0.99–0.99)和0.83(95%CI:0.80–0.86),AUC为0.9084,表明腹腔镜探查对难以明确诊断的IAI具有较高的诊断价值。腹腔镜探查不仅可直视病变部位,还可解除感染引起的粘连及梗阻、切除较为局限的病变。当然,腹腔镜探查也有一定的风险,如可导致气体栓塞、纵膈气肿、气胸,插入腹腔镜穿刺套管时可损伤周围脏器,取活体组织标本时易引起出血等。相信随着技术手段不断地发展,腹腔镜探查将会更加适用于IAI病人的临床诊断及治疗。本指南制定专家组认为,在影像学检查等不能明确诊断原发病灶时,可行腹腔镜探查。同时建议优先考虑使用非侵入性手段进行诊断,且严格把握腹腔镜探查的手术指征,术中注意维持病

人各项生命体征平稳。

3 脏器功能支持

IAI可引起肠道菌群易位和肠源性内毒素血症,进而可进展至多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。该类IAI除了早期正确诊断外,还要强调感染源控制、应用抗生素、营养和脏器功能支持等综合性措施。

在严重感染或脓毒症合并的脏器功能障碍中肺损伤发生较早,表现为难以纠正的低血压和呼吸困难。研究表明,IAI引起急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)具有较高的病死率,在各种病因并发ARDS死亡的病人中,IAI并发ARDS者约占70%^[9]。目前,IAI并发呼吸功能障碍的治疗主要是病因治疗、抗生素治疗、循环及呼吸支持等治疗方式^[4,10]。其中呼吸支持是重要的治疗手段,机械通气可降低严重IAI术后急性呼吸衰竭病人器官功能衰竭的发生率,改善病人预后^[10]。《机械通气巴西推荐意见2013》建议在没有无创正压通气禁忌证下,病人若不能维持自主通气[每分钟通气量>4L/min,PaCO₂<50mmHg(1mmHg=0.133kPa),pH>7.25],则应开始无创正压通气,以保证有足够的吸气压力维持足够的通气,避免呼吸肌肉进一步疲劳和或造成呼吸停止。在无创正压通气条件下,若病人的情况未改善或进一步恶化,应立即行气管插管。至于机械通气策略,该指南推荐机械通气潮气量为6mL/kg,呼气末正压不超过15cmH₂O(1cmH₂O=0.098kPa),以避免气道和肺泡萎陷和确保充分的气体交换;对于ARDS,机械通气时肺保护通气尤为重要,肺保护通气要求使用低潮气量(4~6mL/kg)通气和保证低气道平台压不大于30cmH₂O^[11]。本指南制定专家组提出应重视IAI并发呼吸功能障碍机械通气干预的时机,但由于循证医学证据有限,无法就时机选择生成推荐意见。早期行机械通气可能对IAI并发呼吸功能障碍病人有益,尚须更多的研究支持该结论。

48 h内血清胆红素>34.2 μmol/L(2 mg/dL)或者转氨酶水平>正常值的2倍即可定义为肝功能障碍。一旦发生IAI合并肝功能障碍,不仅会增加IAI的治疗难度,还将成为IAI治疗失败的相关因素之一^[12~14]。因此,肝功能障碍的早期监测与防治显得十分重要。为了密切监测肝功能,IAI病人的体格检查和症状体征的了解必不可少。密切监测葡萄糖、白蛋白、胆固醇和血尿素等肝脏生产物质可能可以更为准确地反映肝功能。对于IAI合并的肝功能障碍,尚无早期、可行和有效的针对性治疗措施,目前主要治疗措施包括全身性抗感染治疗、早期应用肠内营养、避免使用肝毒性药物及必要时使用人工肝支持系统。

以往相关指南均未涉及胃肠功能障碍或衰竭的评估与干预,可检索到的文献多以脓毒症等重症病人为研究对象,且数据有限无法进行系统评价。本指南制定专家组遵循欧洲危重病学会腹腔问题工作小组的研究成果,建议对

重症病人应用“急性胃肠功能损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)”这一概念,并根据损伤严重程度将AGI分为4级^[15]。一般而言,AGI I~II级被称为胃肠功能障碍,而III~IV级被认为是胃肠道功能衰竭。AGI分级为III~IV级的IAI病人,病情较重,预后较差。因缺乏定量客观的胃肠道消化吸收功能的评价指标,目前MODS的评价系统中尚无胃肠道指标,AGI分级可能可以用于预测IAI合并脏器功能障碍病人的预后。

IAI病人常合并甲状腺功能的改变,多表现为T3水平下降、伴有或不伴有T4水平的下降,促甲状腺激素(thyroid stimulating hormone, TSH)的水平并不升高,而这些病人原本并没有甲状腺疾病和内分泌系统疾病。这种疾病或应激状态下发生的典型的甲状腺功能改变被称为“低T3综合征”或“非甲状腺病态综合征(nonthyroidal illness syndrome, NTIS)”。由于循证医学证据有限,尚无法通过系统评价的方式揭示合并低T3综合征对IAI病人预后的影响。根据现有的文献报道,IAI病人低T3综合征的发生率高达82.5%,且与预后有一定的相关性,应引起重视。本指南制定专家组认为,对严重IAI病人可考虑检测甲状腺激素水平以评价预后。IAI若合并明显的甲状腺功能减退,可考虑使用甲状腺激素替代治疗。

4 感染源控制

推荐意见:(1)腹腔感染病人应早期行感染源控制(BPS)。(2)在影像学明确存在腹腔感染性积液前提下,应早期主动行穿刺引流(BPS)。(3)腹腔开放的时机选择应由临床医师综合讨论决定,严重腹腔感染或腹腔脓毒症、腹腔压力升高或腹腔间隙综合征,腹腔无法关闭或腹腔内大量活动性出血可作为参考指征(BPS)。(4)推荐使用腹腔开放疗法治疗严重腹腔感染(极低质量证据 强烈推荐)。(5)腹腔开放后推荐采用负压辅助的临时关腹措施(高至极低质量证据 条件推荐)

控制感染源是IAI治疗中至关重要的环节,也是治疗成败的关键环节。控制感染源包括充分引流腹腔内及腹膜后积聚的感染性液体(渗液或脓液),清除坏死的感染组织,外科干预以控制继续污染并恢复正常胃肠道解剖和功能。感染源控制的目的不仅是通过对感染部位以减少细菌和毒素的负荷,还要改善局部环境以防止进一步的微生物生长并优化机体的防御能力。目前,IAI的感染源控制手段有确定性手术、为避免继续污染而采取的手术、以清创和引流为目的手术治疗、穿刺引流和腹腔开放疗法。方式的选择和治疗的时机非常重要,应该根据病情需要和所能获得的医疗资源制定合理的治疗方案。

关于感染源控制的时机,早期控制感染源的理念已广为接受。限于伦理学要求,目前尚无关于延迟感染源控制对IAI治疗的安全性与有效性评估的研究,因此关于感染源控制的时机无循证医学证据支持,本指南制定专家组决定以BPS的形式强调早期控制感染源。这与其他IAI指南

的推荐意见也是相符的,2013年WSES推出的指南推荐,对于腹部手术后继发明确的IAI,应尽快启动感染源控制^[8]。2016年WSES更新的指南再次推荐,大多数患有cIAI和脓毒症或脓毒性休克的病人应该接受紧急的感染源控制;在适当的情况下,对于病情较轻的病人,可以延迟感染源控制^[16]。2017年SIS发布的指南推荐在IAI诊断后24 h内进行感染源控制,除非是临床提示非侵入性操作或延迟感染源控制适用的,对脓毒症或感染性休克病人应该进行更紧急的感染源控制^[3]。

从IAI的定义上来看,非cIAI仅涉及胃肠道的壁内炎症而没有解剖学破坏,并不需要感染源控制措施^[17]。针对cIAI或合并有脓毒症/脓毒症休克的感染,早期行感染源控制可带来临床获益已是共识。但针对某些特殊IAI类型,比如单纯性阑尾炎、重症急性胰腺炎(severe acute pancreatitis,SAP)等,是否有必要早期行感染源控制,还是先内科保守治疗待感染局限后再行外科手术清除感染源,应区别对待。

腹腔开放疗法(open abdomen)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。国内外文献陆续报道其作为一种治疗方法用于严重创伤、腹腔间隙综合征(abdominal compartment syndrome,ACS)和IAI。

纳入的研究中,并未给出客观明确的腹腔开放时机选择的指征。大多数研究提示,腹腔开放疗法的应用由临床医师团队讨论决定。也有少量研究给出一些症状或体征作为腹腔开放的指征(如严重IAI或脓毒症,切口裂开无法关闭,腹腔高压或ACS及腹腔实质性脏器破裂出血等),但均缺乏客观性。未来还需要设计对照研究明确腹腔开放的时机,为临床合理实施腹腔开放疗法提供更多依据。

目前尚无关于腹腔开放疗法治疗IAI的安全性与有效性评估的RCT研究。本指南制定专家组共纳入7篇观察性研究,均为英文。Meta分析结果发现,经腹腔开放疗法治疗后,病人的存活率明显升高(OR: 0.63, 95%CI: 0.49–0.82),病死率明显降低(OR: 1.43, 95%CI: 1.17–1.75)。证据质量等级极低。

腹腔开放后的常用TAC措施有:Bogotá袋、补片、负压辅助临时关腹(negative pressure wound therapy, NPWT)等。NPWT作为近年来较为先进的TAC,已广泛地商品化,也可由医师自制。NPWT较以往的TAC,不仅可主动引流且更加高效。NPWT可充分引流腹腔内容物,减轻腹腔内炎症反应,特别适合应用于IAI治疗。但分析结果也提示,尽管NPWT可显著提高存活率与成功关腹率,且可降低病死率,但肠空气瘘(enteroatmospheric fistula,EAF)的发生率明显升高。

共5篇RCT研究和21篇观察性研究比较不同TAC对病人预后的影响,其中1篇为中文,25篇为英文。对RCT研究的Meta分析结果发现,NPWT与其他TAC相比,不影响

病人的存活率(OR: 1.15, 95%CI: 0.69–1.93)、病死率(OR: 0.80, 95%CI: 0.50–1.28)、成功关腹率(OR: 1.32, 95%CI: 0.78–2.22)、EAF发生率(OR: 1.60, 95%CI: 0.59–4.30)。证据质量为高。但在观察性研究中,NPWT较其他TAC显著提高了病人的存活率(OR: 3.01, 95%CI: 2.41–3.76),降低了病死率(OR: 0.61, 95%CI: 0.49–0.76),提高了成功关腹率(OR: 1.36, 95%CI: 1.14–1.62),但EAF的发生率(OR: 0.65, 95%CI: 0.47–0.90, P=0.009, I²=59%)也显著增高。证据质量为极低。本指南制定专家组综合证据质量、可能并发的EAF和装置耗费的资源,认为在NPWT的选择上还需要进一步的权衡利弊。

5 抗感染治疗

5.1 抗感染治疗时机 推荐意见:(1)条件允许的情况下,一旦腹腔感染所致脓毒症或脓毒症休克的诊断明确,推荐1 h内开始经验性抗感染治疗,其余腹腔感染病人起始抗感染治疗越快越好,并且须考虑及时恰当的原发病灶处理(BPS)。(2)如果距离前次用药时间>2个药物半衰期,原发病灶处理术前1 h内或术中须重复给药(BPS)。

规范抗菌药物使用时机可优化IAI的管理。针对IAI的抗感染时机证据有限,因此,本部分包括重症以及脓毒症病人。2016年的拯救脓毒症指南建议抗感染治疗应在1 h内开始^[18]。一项研究对象为IAI导致的脓毒症病人的回顾性研究及队列研究表明,延迟抗菌药物使用可增加病死率^[19]。综合以上因素,本指南制定专家组建议,确诊为腹腔脓毒症病人的起始治疗时机应严格控制在1 h内,强调尽快用药。必须指出的是,及时的感染源控制同样重要。对于无脓毒症的IAI病人的抗感染治疗时机同样缺乏循证医学证据,但是仍建议越快越好,不推荐在取得病原学证据后再用药,延迟治疗可能会造成不良后果。

对于须行感染源控制的IAI病人,围手术期预防性抗生素的使用可参照手术部位感染的预防指南。须注意的是,IAI病人在术前几小时可能已行经验性抗感染治疗,术中可能无法维持足够的血药及组织浓度。因此,本指南制定专家组建议,手术时如距离前次抗菌药物使用>2个半衰期时间,建议重复给药。由于微创手术仍存在病原体扩散的风险,因此,除手术之外的其他原发病灶控制操作,仍遵守此建议。

5.2 抗感染药物选择

5.2.1 初始经验性治疗 推荐意见:(1)对于轻中度CA-IAI病人,推荐经验性抗感染治疗的单一用药选用莫西沙星、头孢哌酮-舒巴坦、厄他培南(中等质量证据,强烈推荐);联合用药方案选用头孢唑啉、头孢呋辛、头孢曲松、头孢噻肟、环丙沙星、左氧氟沙星联合硝基咪唑类药物(中等质量证据,强烈推荐)。(2)重度CA-IAI病人,推荐经验性抗感染治疗的单一用药选用亚胺培南-西司他丁、美罗培南等碳青霉烯类药物或哌拉西林-他唑巴坦(中等质量证据,强烈推荐);联合用药方案选用头孢吡肟、头孢他啶等三代

头孢菌素联合硝基咪唑类药物(中等质量证据,强烈推荐)。(3)对于HA-IAI病人,推荐经验性抗感染治疗的单一用药选用亚胺培南-西司他丁、美罗培南等碳青霉烯类药物(中等质量证据,强烈推荐),联合用药方案选用头孢吡肟、头孢他啶等三代头孢菌素联合硝基咪唑类药物(中等质量证据,强烈推荐)。(4)对于 β 内酰胺类药物过敏的CA-IAI病人,可选择莫西沙星或环丙沙星联合硝基咪唑类药物的经验性治疗方案(高质量证据,条件推荐)。(5)不推荐替加环素作为腹腔感染的常规经验性治疗方案,但在产生耐药菌或其他抗生素疗效不佳的情况下,可选择含替加环素的联合用药方案(BPS)。

本指南制定专家组检索了各类用于IAI经验性治疗的抗生素方面研究,最终纳入82篇RCT研究。其中,头孢菌素类22篇,含酶抑制剂的复合制剂20篇,碳青霉烯类药物61篇,喹诺酮类11篇,替加环素6篇。将所有筛选的文献统一后剔除重复以进行网状Meta比较。由于Barie等1997年发表的文章中亚胺培南-西司他丁组的疾病严重程度高于头孢吡肟组,偏倚较大故删除,导致四代头孢菌素的研究仅剩1篇,难以成环,故四代头孢菌素不纳入网状Meta分析的比较中。以下将根据疾病来源按CA-IAI和HA-IAI分开介绍,其中CA-IAI尚分为轻中度和重度。

CA-IAI通常为多种肠道微生物的混合感染,病原菌主要是肠道菌群,从感染的腹水或腹腔组织中培养的病原菌主要以大肠杆菌为主,其次是其他肠杆菌科(克雷伯菌属)、非发酵革兰阴性菌(铜绿假单胞菌)、链球菌。CA-IAI中肠球菌检出率相对较低。以脆弱拟杆菌等拟杆菌属为主的肠道厌氧菌常见于胃肠道远端所致的感染^[20-21]。

尽管CA-IAI的病原菌分布并没有随着时间的推移有明显改变,但这些病原菌的耐药性已发生变化,并呈区域性流行。中国肠杆菌科耐药率要高于西方,尤其是对氨苄西林-舒巴坦、喹诺酮类、头孢菌素的耐药^[22]。这些病原菌的主要耐药机制是 β 内酰胺酶,其中最引人关注的就是产超广谱 β 内酰胺酶(extended-spectrum β -Lactamases,ESBL)。中国产ESBL的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌的阳性率高于西方发达国家,但社区获得性感染中ESBL阳性率(32.3%~35.7%)略低于院内获得性感染(30.8%~41.4%),同时近年来呈下降的趋势。产ESBL的大肠杆菌和肺炎克雷伯菌对阿米卡星、厄他培南、亚胺培南、哌拉西林-他唑巴坦有较好的敏感性,但对三代及四代头孢菌素敏感性则较差^[23]。对于近90 d内使用过三代头孢菌素或者喹诺酮药物的病人,或者已知ESBL定植菌的病人,应警惕ESBL感染。

轻中度CA-IAI的起始经验性用药应覆盖非耐药的肠杆菌科细菌和厌氧菌,无需额外添加更广谱的抗生素或针对肠球菌、铜绿假单胞菌的药物。网状Meta分析的排序结果显示,治疗轻中度CA-IAI的疗效依次是厄他培南、三代头孢菌素+甲硝唑、二代头孢菌素+甲硝唑、喹诺酮、酶抑制剂。因此,单药方案可选择厄他培南、莫西沙星、头孢哌酮-舒巴坦;联合用药方案可选择二代头孢菌素(头孢唑

啉、头孢呋辛等)、三代头孢菌素(头孢曲松、头孢噻肟等),或喹诺酮(环丙沙星、左氧氟沙星等),均需要联合甲硝唑等硝基咪唑类的抗厌氧菌药物。证据质量为中等。

需要说明的是,入选文献报道中的联合用药方案均为甲硝唑,甲硝唑自1959年全球首次批准上市以来得到了广泛应用,但是长时间的用药导致了耐药、不良反应发生率高、病人用药依从性差等问题。近年来,国内药品生产厂家先后开发了多种新一代硝基咪唑类药物,如吗啉硝唑、左奥硝唑等,在抗厌氧菌方面均表现良好的疗效,且不良反应率更低。尤其是吗啉硝唑,国内的一项多中心临床研究显示,化脓性或坏疽性阑尾炎术后应用吗啉硝唑治疗疗效可靠,安全性佳^[24]。

另外,厄他培南与其他碳青霉烯类药物相比,对铜绿假单胞菌的抗菌活性不理想,但相比于其他可用于轻中度CA-IAI治疗的药物方案,体外抗菌谱及抗菌活性更强,同时网状Meta排序结果也证实其有效率最理性,故对于轻中度CA-IAI,厄他培南可达到有效治疗的目的,但重度病人则不推荐使用厄他培南。

重度CA-IAI病人多具有一项甚至多项预后不良或耐药菌感染的高危因素,因此,经验性治疗应选择广谱抗感染药物,以尽量减少初始经验性治疗不充分而导致的治疗失败。初始经验性抗感染药物治疗失败不仅增加了后续治疗难度,还可诱导多重耐药菌(multidrug resistant,MDR)的出现。药物选择上,通常需要选择覆盖铜绿假单胞菌、肠杆菌科等革兰阴性菌的药物,并且还需要覆盖肠道链球菌及大部分厌氧菌。重度CA-IAI通常不需要考虑经验性抗真菌治疗,但若合并真菌感染的高危因素,则需要考虑经验性抗真菌治疗。

针对重度CA-IAI,单一用药方案可选择亚胺培南-西司他丁、美罗培南等碳青霉烯类药物或哌拉西林-他唑巴坦等酶抑制剂。联合用药方案可选择三代头孢(如头孢吡肟、头孢他啶)联合硝基咪唑类药物。需要说明的是,对于铜绿假单胞菌感染可能性低的病人,可优选厄他培南进行治疗,若病人有感染ESBL致病菌的风险,应选择碳青霉烯类药物。

HA-IAI的病原微生物则有较大的不同:大部分病原菌仍以肠道菌群为主,但大肠杆菌的发病率有所降低,而其他肠杆菌科以及革兰阴性杆菌(铜绿假单胞菌、不动杆菌属)发病率在增加^[25]。葡萄球菌属、链球菌属、肠球菌属阳性率也较CA-IAI高,特别是在术后病例中肠球菌属阳性率更高。关于HA-IAI中厌氧菌比例的报道较少。HA-IAI中非细菌学病原菌,特别是念珠菌属更加常见,尤其是在既往曾接受广谱抗生素的病人^[3,26]。因此,HA-IAI应使用广谱抗生素。

HA-IAI的病原菌对各种常见抗生素的耐药性较CA-IAI更为严重。尤其是在接受多疗程抗生素治疗的病人中尤为显著^[3,27]。这些常见的MDR有肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、耐万古霉素肠球菌(Vancomycin-

Resistant enterococci, VRE)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus, MRSA)、非白色念珠菌。HA-IAI病原菌ESBL的阳性率明显高于CA-IAI,这就导致HA-IAI使用碳青霉烯类的比例更高,与此同时带来更为严峻的耐碳青霉烯问题。中国2012–2013 SMART(Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends)研究显示,肺炎克雷伯菌对碳青霉烯耐药率为16.9%左右,铜绿假单胞菌为38.4%,鲍曼不动杆菌为73.6%。HA-IAI要警惕碳青霉烯耐药问题。

共35篇文献涉及HA-IAI的经验性用药,包含9大类药物,网状Meta排序结果提示,美罗培南>亚胺培南-西司他丁、厄他培南、酶抑制剂>替加环素>三代头孢+甲硝唑>二代头孢+甲硝唑>抗革兰阴性杆菌+抗厌氧菌。其中由于众多文献多以亚胺培南-西司他丁为参照药物进行非劣效性的检验,这可能是亚胺培南-西司他丁与其他药物疗效无差异的原因。

两两比较的Meta分析提示,美罗培南与亚胺培南-西司他丁在临床治愈率(RR:1.01,95%CI:0.96–1.05,P=0.76)、细菌清除率(RR:1.95%CI:0.96–1.04,P=0.93)、不良反应发生率(RR:1.17,95%CI:0.88–1.56,P=0.78)的比较中效能相当,且文献数量多、质量高,GRADE评估为中等质量证据。因此,本指南制定专家组考虑亚胺培南-西司他丁可与美罗培南排序等级相同。另外,对于HA-IAI的致病菌以耐药菌居多,尤其在中国,耐药菌呈高发趋势,更需要结合当地细菌流行病学情况评估可能致病菌的耐药性结合抗感染用药史,以合理选择抗感染药物。

我国喹诺酮类药物耐药形势严峻。虽然不同地区IAI分离出的大肠杆菌对喹诺酮类药物的耐药率有差异,但均>50%,甚至达80%。2017年中国耐药监测网(2017 CHINET)的数据显示,大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、鲍曼不动杆菌、屎肠球菌对喹诺酮耐药率分别高达57%、31.3%、68.3%、88.3%。考虑到拟杆菌属和大肠杆菌对头孢西丁和氟喹诺酮类药物的体外耐药率很高,故建议仅在β-内酰胺类药物过敏的人群中使用喹诺酮类药物。

共纳入6篇关于替加环素研究文献,替加环素在临床治愈率、微生物清除率、部分不良反应发生率及病死率方面与对照组药物相比,差异均无统计学意义。但替加环素组的继发感染发生率高于对照组(RR:1.95,95%CI:1.19–3.18,P=0.008),但仅有两篇文献提供了数据。美国食品药品管理局在2013年发出黑框警告,指出替加环素可增加病死率,仅推荐替加环素用于cIAI、严重的皮肤软组织感染以及社区获得性细菌性肺炎,可疑耐药菌感染时,可选择包含替加环素的联合用药方案。本指南制定专家组认为,目前替加环素用于IAI治疗的循证医学证据仍有限,不足以生成推荐意见,但有必要以BPS的形式强调替加环素的合理使用,即仅在产生耐药菌或其他抗生素疗效不佳的情况下,选择含替加环素的联合用药方案。

5.2.2 降阶梯策略 推荐意见:推荐重度CA-IAI和HA-IAI病人在微生物及药敏结果指导下行降阶梯治疗(极低质量证据 强烈推荐)

起始经验治疗的降阶梯策略在各大抗菌药物管理指南中均被广泛推荐^[18,28]。抗生素降阶梯治疗的主要目的是合理应用广谱抗生素以减少耐药菌株的选择压力。现阶段公认的降阶梯治疗定义为:(1)缩窄抗菌药物治疗谱。(2)从联合治疗转变为单药治疗或减少治疗用抗生素的种类。(3)缩短治疗时长或停止抗菌药物治疗^[29]。由于针对IAI的降阶梯策略文献有限,本指南制定专家组检索文献时外扩至重症感染,共11项研究纳入Meta分析,1项为RCT研究,10项为队列研究。分析结果显示降阶梯治疗组病死率显著低于非降阶梯治疗组(RR:0.66,95%CI:0.55–0.78,P<0.05),降阶梯治疗组MDR发生率(RR:0.77,95%CI:0.40–1.49,P=0.43)、感染复发率与非降阶梯治疗组差异无统计学意义(RR:0.97,95%CI:0.50–1.89,P=0.94)。证据质量为极低。

循证医学证据提示,降阶梯治疗组病死率显著低于非降阶梯治疗组,说明在送检微生物样本指导降阶梯治疗的情况下降级抗生素是安全的。考虑到降阶梯策略在减少细菌耐药方面的作用,本指南制定专家组一致决定推荐降阶梯策略。

5.2.3 抗真菌治疗 推荐意见:(1)推荐使用氟康唑或棘白菌素治疗腹腔念珠菌感染。建议轻中度CA-IAI病人使用氟康唑,重度CA-IAI和HA-IAI病人使用棘白菌素类抗真菌药(中等质量证据 强烈推荐)。(2)由于两性霉素B的不良反应发生率更高,仅在其他抗真菌药物不适用的情况下才推荐用于腹腔念珠菌感染(中等至低质量证据 强烈推荐)。

当IAI病人出现真菌感染的高危因素,同时伴随原因不明的发热等症状或血培养真菌阳性等实验室结果时,应尽早进行经验性抗真菌治疗,尤其是感染性休克的重症病人。腹腔真菌感染的高危因素包括既往腹部手术史、复发性消化道穿孔、上消化道穿孔、消化道吻合口瘘、广谱抗生素使用(>72 h)、胰腺炎、全肠外营养、大面积烧伤、深静脉置管、ICU住院时间长、脓毒症、疾病严重程度高(APACHE II评分≥25分)。糖尿病、心脏疾病、肾功能衰竭、免疫抑制和多部位定植念珠菌等合并症也是真菌感染的高危因素。

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)和多烯类及其衍生物(两性霉素B及其脂质体)。关于腹腔真菌感染的系统评价提示,目前大部分RCT研究入组的病人为念珠菌菌血症或侵袭性念珠菌感染,极少数为腹腔念珠菌感染。

在我国,氟康唑被广泛用于治疗腹腔念珠菌感染。氟康唑相比两性霉素B治疗腹腔真菌感染的临床治愈率(RR:0.45,95%CI:0.12–1.71)和病死率(RR:0.65,95%CI:

0.31–1.38)均无差异,氟康唑治疗组的病死率显著低于棘白菌素治疗组(RR:0.75,95%CI:0.57–0.98),这主要是因为棘白菌素主要用于治疗重度真菌感染,该类病人多为脓毒症休克、入住ICU、APACHE II评分高。本指南制定专家组建议轻中度CA-IAI病人使用氟康唑,重度CA-IAI和HA-IAI病人使用棘白菌素类抗真菌药,证据质量为中等。

两性霉素B相较于非两性霉素更能引起低血钾和肌酐增加等不良反应(低血钾RR:0.49,95%CI:0.33–0.73;肝酶升高RR:0.29,95%CI:0.16–0.54)。由于两性霉素B有较大的毒性,临床较少将两性霉素B作为一线用药,使用较多的为其衍生物。尽管其衍生物不良反应少,但尚未见其在IAI中的临床研究。本指南制定专家组建议仅在其他抗真菌药物不适用的情况下才使用两性霉素B治疗腹腔念珠菌感染。

5.2.4 抗肠球菌治疗 推荐意见:(1)轻中度CA-IAI经验性抗感染治疗中不需要覆盖肠球菌(高质量证据,强烈推荐)。(2)重度CA-IAI与HA-IAI经验性抗感染治疗中需要覆盖肠球菌(中等质量证据,条件推荐)。

肠球菌已经成为医院获得性感染的重要致病菌,并且其对多种抗生素耐药以及参与导致IAI治疗失败的问题也越来越令人担忧。IAI病人是否需要经验性抗肠球菌治疗尚存在争议。本部分分别讨论轻中度CA-IAI、重度CA-IAI和HA-IAI三类病人是否需要经验性抗肠球菌治疗。

本指南制定专家组共收集24项研究探讨轻中度CA-IAI经验性抗感染治疗是否需要覆盖肠球菌,皆为RCT研究,23篇为英文,1篇为中文。以临床治疗成功率为主要观察指标,无论对临床可评估病人、修饰后意向治疗病人还是微生物可评估病人,经验性覆盖肠球菌治疗较未覆盖肠球菌治疗不能改善病人预后(临床可评估病人:RR:0.99,95%CI:0.97–1.01;修饰后意向治疗病人:RR:0.99,95%CI:0.95–1.03;微生物可评估病人:RR:1.02,95%CI:0.95–1.05)。证据质量为高。

共13项观察性研究探讨重度CA-IAI和HA-IAI是否需要覆盖肠球菌,其中12篇为英文,1篇为中文。上述文章将研究对象分为肠球菌感染病人和无肠球菌感染病人。本指南制定专家组通过Meta分析研究肠球菌感染的高危因素,发现恶性肿瘤(OR:1.53,95%CI:1.16–2.03,P=0.003)与激素使用(OR:2.46,95%CI:1.71–3.54,P<0.00001)是CA-IAI肠球菌感染的高危因素。证据质量为中等。对于HA-IAI,疾病本身就是肠球菌感染的高危因素(OR:2.81,95%CI:2.34–3.39),若合并手术(OR:2.88,95%CI:2.21–3.75,P<0.00001)、广谱抗生素的使用(OR:2.40,95%CI:1.74–3.31)、导尿管留置(OR:1.78,95%CI:1.02–3.11)、ICU入住经历(OR:2.54,95%CI:1.75–3.68)更能增加肠球菌感染的风险,因此,经验性抗感染治疗中需要覆盖肠球菌。证据质量为中等。

5.2.5 抗MRSA 由于缺乏循证医学证据支持,IAI染经验性治疗是否需覆盖MRSA无法生成推荐意见。结合MRSA

致其他感染的治疗推荐,本指南制定专家组认为万古霉素或利奈唑胺可用于治疗MRSA所致IAI,对存在肾功能损伤风险的病人应优先考虑选用利奈唑胺。

5.3 抗感染治疗的疗程 推荐意见:(1)感染源控制后的轻中度CA-IAI抗感染疗程不应>4 d(中等质量证据,强烈推荐)。(2)建议重度CA-IAI及HA-IAI的抗感染疗程为7~10 d(中等质量证据,条件推荐)。(3)建议通过监测PCT指导腹腔感染的抗感染疗程(中等质量证据,条件推荐)。

共12篇文献研究IAI的不同抗感染疗程对感染性并发症的影响,本部分按轻中度和重度分开讨论。以阑尾炎、胆囊炎、憩室炎为主的轻中度CA-IAI应用4 d的短疗程相比标准疗程治疗,感染相关并发症发生率有所降低(OR:1.27,95%CI:1.01–1.59),前提是感染源已得到控制。仅有1篇文献(DURAPOP研究)讨论重度IAI的抗感染疗程,揭示8 d的短疗程组较长疗程组感染相关并发症的差异无统计学意义(OR:1.17,95%CI:0.69–1.96)^[30]。本指南制定专家组为避免抗生素滥用导致的细菌耐药,推荐对感染源控制后的轻中度CA-IAI实行不超过4 d的短疗程,重度CA-IAI及HA-IAI的抗感染疗程为7~10 d。但应注意该推荐意见不可一概而论,因病人间的免疫状态差异较大,短疗程未必适用所有轻中度感染。未来还须更多研究明确短疗程的适应人群。

PCT持续高水平表达预示感染持续,病死率升高。因此,有观点认为PCT可指导抗生素使用疗程,两篇队列研究认为,PCT指导抗生素使用可明显缩短疗程,但对预后无明显影响,因异质性较大未行Meta分析^[31–32];但RCT研究并未观察到这种趋势^[33]。因此,PCT指导可缩短抗感染疗程,但不可改善预后。

6 微生物检查

推荐意见:(1)建议对轻中度CA-IAI常规行腹腔内标本需氧菌的培养,对重度CA-IAI和HA-IAI常规行腹腔内标本需氧菌和厌氧菌的培养(BPS)。(2)不建议对轻中度CA-IAI进行血培养,建议对重度CA-IAI及HA-IAI,尤其是合并脓毒症或者存在免疫抑制的病人行血培养以确诊菌血症的存在(BPS)。(3)建议对合并危险因素的腹腔感染病人行真菌血培养和腹腔标本的培养(BPS)。

IAI以混合感染常见,多为革兰阳性菌与革兰阴性菌的混合,并且伴有一定数量的厌氧菌,部分病人还可伴有真菌的感染。尽管HA-IAI和CA-IAI的菌群分布有明显差异,肠杆菌属依旧是腹腔感染最主要的细菌,以大肠埃希菌最为常见。其次阴性菌以肺炎克雷伯菌、铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌,阳性菌以肠球菌属、葡萄球菌属常见。相对而言,阳性菌与非发酵菌的比例在HA-IAI更高。

我国相较于世界其他国家或地区更为常见细菌的耐药应引起重视,尤其是产EBSL的肠杆菌菌株比例明显高于其他地区。并且这一耐药趋势随时间明显增加。铜绿假单胞菌和鲍曼不动杆菌呈现多重耐药问题,且鲍曼不动