

· 临床诊疗指南(解读) ·

2016 年国际腹膜透析协会腹膜炎预防和治疗推荐指南解读

温雯 李月红

[关键词] 腹膜炎; 腹膜透析; 预防和治疗; 指南解读

腹膜炎是腹膜透析(PD)常见的严重并发症。虽然只有5%以下的腹膜炎会导致死亡,但腹膜炎是16%的PD患者直接或主要的死亡原因。此外,腹膜严重感染或炎症慢性迁延是腹膜超滤衰竭、转为长期血液透析的主要原因。国际腹膜透析协会(ISPD)2016年版腹膜炎预防和治疗推荐指南<sup>[1]</sup>,根据近期循证证据更新了2010年版推荐意见,对成人PD患者腹膜炎的发病率、预防、诊断和治疗进行了综述,并提出未来有待研究的问题。

一、腹膜炎的发病率

指南建议每个腹膜透析中心都应以年为周期监控腹膜炎的发病率(1C);监测的指标应包括腹膜炎总发生率、特定病原体所致腹膜炎发生率、年内无腹膜炎发生患者所占比例和相关病原体的抗菌药物敏感性(1C);推荐腹膜炎发生率用发生次数/病人年进行表示(未分级);而特定病原体所致腹膜炎发生率用发生次数/年表示(未分级)。一些腹膜透析中心还会监控腹膜炎相关性死亡的发生率(定义为未控制的腹膜炎4周内出现的死亡,或因腹膜炎住院患者在住院期间出现的死亡)。指南还提出腹膜炎发生率的控制标准,每个腹膜透析中心每年腹膜炎总发生不应超过0.5次/人。

二、腹膜炎的预防

导管出口处及隧道感染是PD患者发生腹膜炎的主要因素,指南中分别阐述了如何通过预防这两方面的感染来防止腹膜炎的发生。推荐PD导管置入前预防性全身应用抗生素(1A)。目前尚无确定的在预防腹膜炎方面推荐使用的导管类型。为预防出口处感染,推荐每日于导管出口顶端涂抹抗生素制剂(莫匹罗星或庆大霉素)(1B)。推荐对出口处及隧道感染进行及时处理来预防腹膜炎的发生(1C)。推荐在PD患者接受抗生素治疗时应用抗真菌药物预防真菌性腹膜炎(1B)。建议行肠镜(2C)及泌尿生殖系统侵入性检查(2D)前预防性应用抗生素。在透析液使用方面,目前尚无确定的在预防腹膜炎方面推荐使用的透析液类型。

指南更强调了技术培训的重要性,PD患者及其看护者应接受腹膜透析培训课程,培训内容参照ISPD推荐标准<sup>[2]</sup>。应由有相关资质及经验的护理人员进行PD相关培训(1C)。对

PD换液无菌操作技术的良好依从性可显著预防腹膜炎发生<sup>[3,4]</sup>,对PD患者进行再培训或可降低腹膜炎的发生率,然而目前对此尚无统一标准,除PD医护人员家访考察决定哪些患者应接受再培训以外,指南提出有以下指征需接受再培训:(1)住院时间较长后;(2)发生腹膜炎和(或)感染之后;(3)患者近期出现视力改变,头脑或肢体灵敏度改变等;(4)更换透析用品类型或供应厂商后;(5)PD中断后(如曾更换为血液透析)。推荐每个腹膜透析中心应制定自己的持续质量控制(CQI)制度(1C)。建议多学科团队践行CQI制度并定期对各单元效果进行评估(2C)。其他可干预的危险因素见表1。

表1 可干预的危险因素

社会/环境因素	吸烟
	居住地远离腹膜透析中心
	饲养宠物
医疗因素	肥胖
	抑郁
	低钾血症
	低蛋白血症
	维生素D缺乏
	侵入性操作(肠镜等)
透析相关因素	更适合血液透析者
	非自愿进行PD者
培训因素	非生物相容性PD液
	液体污染
感染相关因素	鼻部携带金黄色葡萄球菌
	既往出口处感染史

三、腹膜炎的诊断和治疗

1. 腹膜炎的诊断:当腹透患者PD流出液出现浑浊,应考虑腹膜炎并按腹膜炎治疗,直至诊断确立或排除(1C)。当怀疑腹膜炎时应应对PD流出液进行实验室检查包括细胞分类及计数、涂片革兰染色和培养(1C)。具备以下3项中的2项,腹膜炎诊断即可成立:(1)腹膜炎的临床表现,如腹痛和(或)PD流出液浑浊;(2)PD流出液白细胞计数 $>0.1 \times 10^9/L$ ,且多形核细胞百分比 $>50%$ (PD流出液在腹腔内至少停留2h后);(3)PD流出液培养阳性(1C)。部分患者居住地远离腹膜透析中心,易造成病情延误,可通过培训腹腔内注射技术指导患者于家中进行抗生素应用,但仍需平衡其可能带来的过度诊断及抗生素滥用。腹膜炎的诊治流程见图1。

DOI:10.3969/j.issn.1001-9057.2017.01.026  
作者单位:102218 北京清华长庚医院肾内科  
通讯作者:李月红,E-mail:liyuehong0616@163.com

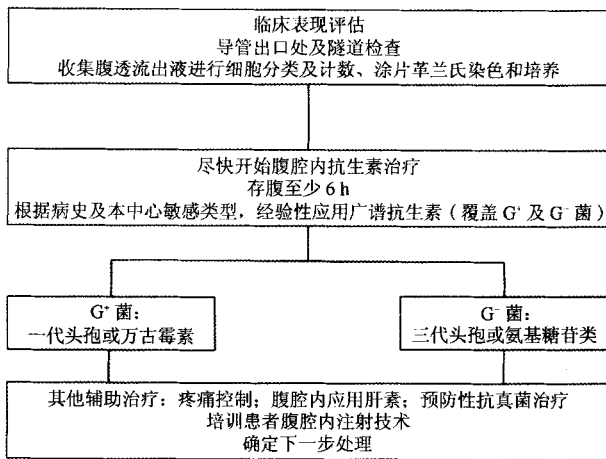


图 1 腹膜炎的诊治流程

2. 致病病原体的确定: 推荐应用血培养瓶进行 PD 流出液的培养(1C)。如果超过 15% 的腹膜炎患者培养阴性, 需对取样及培养技术进行重新检查并改进(2C)。尽管一系列早期诊断腹膜炎的新技术不断被提出, 如白细胞酯酶反应条、生物标记物测定(基质金属蛋白酶-8 和 9、降钙素原等)、聚合酶链反应(PCR)技术鉴定细菌 DNA 片段、16SrRNA 测序、基质辅助激光解吸电离-飞行时间(MALDI-TOF)、病原体特异性“免疫印迹”等, 目前尚无充足证据支持这些新技术用于腹膜炎的诊断(2D)。

3. 抗生素的应用: 当微生物标本正确留取后, 应尽快经验性应用抗生素治疗(1C)。抗生素治疗方案应依据腹膜透析中心药敏特点制定, 覆盖革兰阳性(G<sup>+</sup>)菌及阴性(G<sup>-</sup>)菌(1C)。推荐使用一代头孢菌素或万古霉素治疗 G<sup>+</sup> 菌感染, 使用三代头孢菌素或氨基糖苷类抗生素治疗 G<sup>-</sup> 菌感染(1B)。腹腔内应用氨基糖苷类抗生素, 推荐每日 1 剂使用(2B), 且不推荐延长疗程(1C), 一旦细菌培养结果明确, 尽快换用其他敏感药物以避免氨基糖苷类抗生素的耳毒性。万古霉素的腹腔内应用亦推荐每日 1 剂使用, 并维持血清万古霉素浓度高于 15 μg/ml(2C)。头孢菌素腹腔内应用每日 1 剂或每次换液时给药均可(2C)。各种抗生素具体推荐剂量见表 2, 表 3。

#### 四、腹膜炎的后续处理

一旦培养及药敏结果明确, 抗菌药物应更换为窄谱药物(1C)。规范抗生素治疗 5 天 PD 流出液仍未变清亮, 定义为难治性腹膜炎。对于难治性(1C)及复发性(1C)腹膜炎, 推荐将 PD 管拔除。

指南还对不同病原体的抗感染治疗提出了具体建议。G<sup>+</sup> 菌感染方面, 对于凝固酶阴性的葡萄球菌, 应依据药敏试验结果腹腔内应用头孢菌素或万古霉素, 疗程为 2 周(2C); 链球菌属亦建议腹腔内应用敏感抗生素 2 周(2C); 对于金黄色葡萄球菌和肠球菌, 推荐腹腔内抗生素应用 3 周(2C); 严重肠球菌腹膜炎建议加用氨基糖苷类药物(2D); 耐万古霉素的肠球菌建议腹腔内应用氨苄西林 3 周, 如对氨苄西林不敏感, 可根据药敏试验结果换用利奈唑胺、奎奴普汀/达福普汀、达托霉素或替考拉宁治疗(2D)。对于 G<sup>-</sup> 菌感染, 棒状杆菌属腹膜炎抗生素治

表 2 腹膜炎患者腹腔内应用抗生素推荐剂量

药物	间断给药剂量	持续给药(每次换液)剂量
<b>氨基糖苷类</b>		
阿米卡星	2 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	LD 25 mg/L, MD 12 mg/L
庆大霉素	0.6 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	LD 8 mg/L, MD 4 mg/L
奈替米星	0.6 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	MD 10 mg/L
妥布霉素	0.6 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	LD 3 mg/kg, MD 0.3 mg/kg
<b>头孢菌素类</b>		
头孢唑林	15 ~ 20 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	LD 500 mg/L, MD 125 mg/L
头孢吡肟	1 000 mg/d	LD 250 ~ 500 mg/L, MD 100 ~ 125 mg/L
头孢哌酮	-	LD 500 mg/L, MD 62.5 ~ 125 mg/L
头孢噻肟	500 ~ 1 000 mg/d	-
头孢他啶	1 000 ~ 1 500 mg/d	LD 500 mg/L, MD 125 mg/L
头孢曲松	1 000 mg/d	-
<b>青霉素类</b>		
青霉素 G	-	LD 50 000 U/L, MD 25 000 U/L
阿莫西林	-	MD 150 mg/L
氨苄西林	-	MD 125 mg/L
氨苄西林/舒巴坦	2 g/1 g q12h	LD 750 ~ 100 mg/L, MD 100 mg/L
哌拉西林/他唑巴坦	-	LD 4 g/0.5 g, MD 1 g/0.125 g
<b>其他</b>		
氨曲南	2 g/d	LD 1 000 mg/L, MD 250 mg/L
环丙沙星	-	MD 50 mg/L
克林霉素	-	MD 600 mg/bag
达托霉素	-	LD 100 mg/L, MD 20 mg/L
亚胺培南/西司他汀	500 mg, 隔次换液应用	LD 250 mg/L, MD 50 mg/L
氧氟沙星	-	LD 200 mg, MD 25 mg/L
多粘菌素 B	-	MD 300 000 U(30 mg)/bag
奎奴普汀/达福普汀	25 mg/L, 隔次换液使用 <sup>a</sup>	-
美罗培南	1 g/d	-
替考拉宁	15 mg/kg, 每 5 天 1 次	LD 400 mg/bag, MD 20 mg/bag
万古霉素	15 ~ 30 mg/kg, 每 5 ~ 7 天 1 次 <sup>b</sup>	LD 30 mg/kg, MD 1.5 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · bag <sup>-1</sup>
<b>抗真菌药物</b>		
氟康唑	200 mg, 每 24 ~ 48 h 1 次	-
伏立康唑	2.5 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>	-

注: LD: 负荷剂量; MD: 维持剂量; bag: 袋; <sup>a</sup>同时加用静脉制剂 500mg, 每日两次; <sup>b</sup>自动腹膜透析(APD)患者可能需额外剂量药物

疗疗程为 3 周(2C); 假单胞菌属腹膜炎建议应用两种不同作用机制的抗生素(如腹腔内应用庆大霉素或口服环丙沙星联合腹腔内应用头孢他啶或头孢吡肟), 疗程为 3 周(2C), 如同时合并出口处及隧道感染建议移除 PD 管(2D); 除假单胞菌外的 G<sup>-</sup> 菌腹膜炎, 同样建议应用敏感抗生素 3 周(2C)。

如果 PD 流出液培养提示多种肠道病原体感染, 对于多种 G<sup>-</sup> 菌或 G<sup>+</sup> 菌/G<sup>-</sup> 菌混合感染, 建议应用甲硝唑, 联合腹腔内应用万古霉素及氨基糖苷类或头孢他啶 3 周(2C), 如治疗效果不佳立即进行手术评估(1C)。对于多种 G<sup>+</sup> 菌感染, 建议应用敏感抗生素 3 周(2C)。

表 3 腹膜炎患者全身应用抗生素推荐剂量

药物	剂量
<b>抗菌药物</b>	
环丙沙星	口服: 250 mg bid <sup>a</sup>
粘菌素	静脉: 先以负荷量 300 mg, 继以 150 ~ 200 mg qd <sup>b</sup>
厄他培南	静脉: 500 mg qd
左氧氟沙星	口服: 250 mg qd
利奈唑胺	静脉或口服: 600 mg bid
莫西沙星	口服: 400 mg qd
利福平	体重 < 50 kg: 450 mg qd; 体重 ≥ 50 kg: 600 mg qd
甲氧苄氨嘧啶/磺胺甲噁唑	口服: 160 mg/800 mg bid
<b>抗真菌药物</b>	
两性霉素	静脉: 试验量 1 mg; 0.1 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup> 起始; 应用 4 天后加量至 0.75 ~ 1.0 mg <sup>-1</sup> · kg <sup>-1</sup> · d <sup>-1</sup>
卡泊芬净	静脉: 负荷量 70 mg, 继以 50 mg qd
氟康唑	口服: 负荷量 200 mg, 继以 50 ~ 100 mg qd
氟胞嘧啶	口服: 1 g/d
泊沙康唑	静脉: 400 mg q12h
伏立康唑	口服: 200 mg q12h

注: qd: 每日 1 次; bid: 每日两次; <sup>a</sup>如残余 GFR > 5 ml/min, 环丙沙星可能需调整为 500 mg bid; <sup>b</sup>根据粘菌素基础活性调整

如 PD 流出液培养在第 3 天显示阴性, 建议复查 PD 液白细胞分类和计数(2D)。如果腹膜炎好转, 建议停用氨基糖苷类并应用抗 G<sup>+</sup> 菌药物(一代头孢或万古霉素)2 周(2C); 如果腹膜炎无好转, 需要考虑非典型病原体感染, 并进行相应特殊培养(2C)。真菌性腹膜炎患者, 一旦 PD 液中找到真菌推荐立即拔除 PD 管(1C), 并应用敏感抗真菌药物至移除 PD 管后 2 周(2C)。此外结核性腹膜炎及非结核分支杆菌性腹膜炎的诊断目前尚无统一推荐意见, 但对后者保留 PD 管经验较少<sup>[5-7]</sup>。对于难治性、复发性腹膜炎和真菌性腹膜炎, 除非有禁忌, 推荐拔除 PD 管(1C)。对于上述患者考虑恢复腹膜透析治疗(2C), 重新置管的时机应选在拔管 2 周以上且腹膜炎症状完全消失时(2D)。各类型腹膜炎的处理流程如图 2, 图 3 所示。

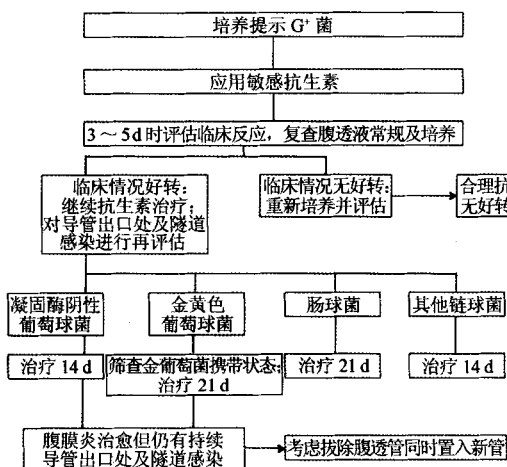


图 2 PD 液培养为 G<sup>+</sup> 菌的处理流程

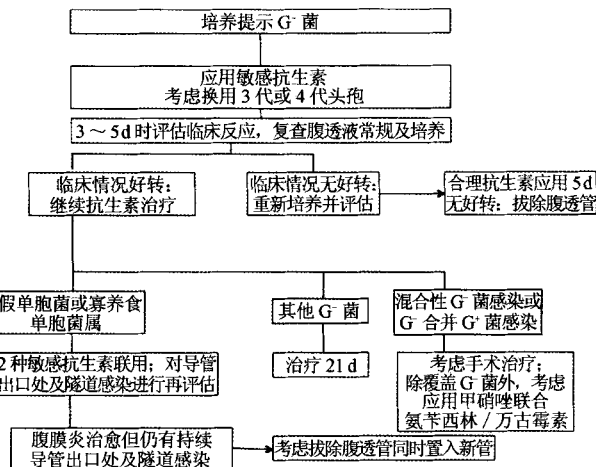


图 3 PD 液培养为 G<sup>-</sup> 菌的处理流程

五、展望

腹膜透析相关性腹膜炎诊断和治疗的新技术不断涌现, 需要更多研究提供有价值的循证依据。许多措施在 PD 患者(尤其是 APD 患者)腹膜炎中的安全性及有效性仍需探讨。对于未移除导管患者的结局, 腹膜炎及其复发的过程、腹膜炎缓解后腹膜转运特性的改变目前尚在研究中。更多关于 PD 患者腹膜炎的一级及二级预防的研究亟待开展。

参 考 文 献

- [1] Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. ISPD Peritonitis Recommendations: 2016 Update on Prevention and Treatment [J]. Perit Dial Int, 2016, 36 (5): 481-508.
- [2] Figueiredo AE, Bernardini J, Bowes E, et al. Ispd guideline/recommendations for teaching peritoneal dialysis to patients and caregivers [J]. Perit Dial Int, 2016. pii: pdi. 2015. 00277. [Epub ahead of print]
- [3] Mawar S, Gupta S, Mahajan S. Non-compliance to the continuous ambulatory peritoneal dialysis procedure increases the risk of peritonitis [J]. Int Urol Nephrol, 2012, 44 (4): 1243-1249.
- [4] Russo R, Manili L, Tiraboschi G, et al. Patient re-training in peritoneal dialysis: why and when it is needed [J]. Kidney Int Suppl, 2006, (103): S127-S132.
- [5] Jiang SH, Roberts DM, Clayton PA, et al. Non-tuberculous mycobacterial PD peritonitis in Australia [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45 (5): 1423-1428.
- [6] Song Y, Wu J, Yan H, et al. Peritoneal dialysis-associated nontuberculous mycobacterium peritonitis: a systematic review of reported cases [J]. Nephrol Dial Transplant, 2012, 27 (4): 1639-1644.
- [7] Renaud CJ, Subramanian S, Tambyah PA, et al. The clinical course of rapidly growing nontuberculous mycobacterial peritoneal dialysis infections in Asians: A case series and literature review [J]. Nephrology (Carlton), 2011, 16 (2): 174-179.

(收稿日期: 2016-09-13)

(本文编辑: 张敏)