**肿瘤围手术期外科药师肿精准用药指引-第3部分**

（广东省药学会2022年6月6日发布）

**目录**

[一、围手术期感染、血栓、血压、血糖管理 2](#_Toc25122)

[（一）围手术期术前预防感染用药管理 2](#_Toc4773)

[1. 围手术期抗菌药物管理 3](#_Toc17510)

[2. 围手术期恶性肿瘤分类预防感染治疗原则 3](#_Toc28092)

[（二）围手术期术后抗感染用药管理 4](#_Toc23707)

[1. 常见肿瘤患者术后感染类型与防治策略 4](#_Toc6984)

[2. 围手术期抗感染药物药效学与药动学（PK/PD） 6](#_Toc6549)

[3. 特殊状态下抗菌药物使用 7](#_Toc6945)

[4. 抗感染治疗中基因检测 8](#_Toc24275)

[5. 抗感染药物与TDM 10](#_Toc16814)

[（三）围手术期血栓管理 10](#_Toc14968)

[（四）围手术期血压管理 11](#_Toc10868)

[（五）围手术期血糖管理 13](#_Toc12308)

[参考文献 16](#_Toc18282)

**肿瘤围手术期外科药师精准用药专家共识-第3部分**

**一、围手术期感染、血栓、血压、血糖管理**

接受肿瘤手术的患者经常会出现各种围手术期症状，包括但不限于疼痛、恶心和焦虑，对这些伴随或并发症状进行综合的、精准的治疗管理对肿瘤患者术后恢复、治疗结局等具有重要意义[1]。精准医学为使用基因组学、生活方式和环境数据来实现个性化医疗保健，药物基因组学检测来指导安全有效地使用药物治疗，而遗传性癌症风险检测可以指导预防[2]。围手术期针对肿瘤、基础疾病与并发症等方面的治疗药物疗效和副作用风险常受遗传变异的影响，实施以药物遗传学为基础优化个体患者的药物治疗至关重要。除基因检测之外，患者不仅需要运用基因检测预测选择合理药物治疗，而且应该使用正确的剂量，TDM 可能是实现这一目标的合适工具，常评估需要进行TDM 药物的标准：①缺乏易于测量的药物作用生物标志物；②经验证的敏感生物分析方法的可用性；③药代动力学暴露的显著变异性；④治疗范围窄；⑤有明确暴露浓度与疗效反应关系密切[3]。本部分将聚焦于肿瘤围手术期感染、体液、血栓、血压、血糖、营养、疼痛、抑郁等基于基因检测与 TDM 的精准用药管理。

**（一）围手术期术前预防感染用药管理**

抗感染药物是围手术期管理不可或缺的一部分，保证侵入性手术或免疫抑制的使用，减少机体感染机会，预防性使用抗菌药物作为手术、器官移植和癌症化疗的一部分常规使用预防感染[4]。外科药师对抗菌药物使用的干预通常侧重于基于抗菌药物覆盖范围和广谱与窄谱需求的适当药物选择，使用药代动力学和药效学原理的适当剂量，考虑静脉内与口服的适当途径以及治疗持续时间[5]。

1. **围手术期抗菌药物管理[**6]

抗菌药物首选的给药途径因手术类型而异，对于大多数手术，更推荐静脉给药。成功的预防需要在污染发生之前将抗菌药物在手术部位维持有效浓度。在围手术期，抗菌剂的给药时间应能使血清和组织的浓度超过与手术相关的可能的生物体的最低抑制浓度（MIC）。

预防用药维持时间：抗菌药物有效覆盖时间应包括整个手术过程，手术时间较短（＜2 h）的清洁手术术前给药一次即可。如手术时间超过 3 h或超过所用药物半衰期 2 倍以上，或成人出血量超过1500ml，术中应追加一次。清洁手术预防用药时间不超过 24 h，心脏手术可延长至 48 h。清洁-污染手术和污染手术预防用药时间为 24 h，污染手术必要时延长至 48h。对于心、肺、肝等脏器移植手术，预防使用抗菌药物时间延长至 72h[7]。

1. **围手术期恶性肿瘤分类预防感染治疗原则**

表1 抗菌药物预防使用原则[8]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方式 |
| 肺癌、食管癌 | 胸外科手术（食管、肺）属Ⅱ类切口，常见致病菌为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、肺炎链球菌、革兰阴性杆菌，推荐采用第一、二代头孢菌素进行预防 |
| 胃癌 | 胃、十二指肠、小肠手术属 Ⅱ、Ⅲ类切口，常见致病菌为革兰阴性杆菌、链球菌属、口咽部厌氧菌（如消化链球菌），推荐采用第一、二代头孢菌素，或头霉素类进行预防 |
| 结直肠癌 | 结肠、直肠、阑尾手术属 Ⅱ/III类切口，常见致病菌为革兰阴性杆菌、厌氧菌（如脆弱拟杆菌），推荐采用第一、二代头孢菌素±甲硝唑，或头霉素类，或头孢曲松±甲硝唑进行预防 |
| 肝癌、胰腺癌 | 肝、胆系统及胰腺手术属 Ⅱ/III 类切口，常见致病菌为革兰阴性杆菌、厌氧菌（如脆弱拟杆菌），建议采用第一、二代头孢菌素或头孢曲松±甲硝唑，或头霉素类进行预防 |
| 乳腺癌 | 乳腺手术（乳腺癌、乳房成形术，有植入物如乳房重建术）属I 类切口，常见致病菌为金黄色葡萄球菌、凝固酶阴性葡萄球菌、链球菌属，结合手术情况推荐采用第一、二代头孢菌素进行预防 |
| 宫颈癌 | 经阴道或经腹腔子宫切除术属Ⅱ类切口，常见致病菌为革兰阴性杆菌、肠球菌属、B 组链球菌、厌氧菌，推荐采用第一、二代头孢菌素（经阴道手术加用甲硝唑）或头霉素类进行预防 |
| 脑癌 | 脑外科手术（经鼻窦、鼻腔、口咽部手术）为 Ⅱ 切口，常见致病菌为金黄色葡萄球菌、链球菌属、口咽部厌氧菌（如消化链球菌），推荐采用第一、二代头孢菌素±甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素进行预防。头颈部手术（恶性肿瘤，不经口咽部黏膜）为Ⅰ切口，常见致病菌为金黄色葡萄球菌，凝固酶阴性葡萄球菌，结合手术情况推荐采用第一、二代头孢菌素。头颈部手术（经口咽部黏膜）为 II 类切口，常见致病菌为金黄色葡萄球菌、链球菌属、口咽部厌氧菌（如消化链球菌），推荐采用第一、二代头孢菌素±甲硝唑，或克林霉素+庆大霉素进行预防 |
| 抗菌药物使用注意事项：如患者对 β -内酰胺类抗菌药物过敏，可用克林素霉+氨基糖苷类，或氨基糖苷类+甲硝唑。有循证医学证据的第一代头孢菌素主要选择为头孢唑林，第二代头孢菌素主要选择为头孢呋辛。我国大肠埃希菌对氟喹诺酮类耐药率高，预防应用需严加限制 | |

**（二）围手术期术后抗感染用药管理**

1. **常见肿瘤患者术后感染类型与防治策略**

**（1）术后手术部位相关感染（SSI）**

围手术期感染最常发生在手术部位，包括邻近手术器官（髋部、结肠、骨盆或脑）的手术野深部空间和入口伤口（筋膜、皮下组织或皮肤）[9]，大多数 SSI 的病原体来源通常是患者皮肤的定植菌群[10]。标准的临床微生物检测可以培养慢性伤口浮游表面的细菌，但不能判断测量生物膜细菌内感染情况，临床需要根据慢性伤口感染的迹象和症状评估分析，最终再推断实际感染病原微生物类型，选择敏感抗感染药物进行治疗[11]。

**（2）手术部位相关感染负压引流治疗**

负压伤口引流治疗包括通过真空装置向伤口床持续输送负压，从而去除多余的组织水肿并促进肉芽组织的形成，虽然最初仅用于开放性伤口，但 NPWT 的使用最近已扩展到包括闭合手术切口[12]。负压引流可以减少局部毒素和细菌、增加伤口周围血流、增加淋巴引流、减少间质水肿和刺激局部细胞增殖[13]。

**（3）手术部位相关感染引流治疗**

由于术后应激、缺血再灌注和组织修复可导致无菌性炎症，导致腹腔引流液中细胞和白细胞增多，故引流液中监检测到白细胞不能直接作为感染指标，制定抗感染治疗方案时，需要综合考虑患者临床表现以及各检测指标等方面[14]。术后将引流管的腹腔部分保持在适当的位置能够显著降低术后并发症的发生率和严重程度[15]。胸部手术中经腹腔放置单条纵隔引流管可减轻术后疼痛和胸腔积液的发生，且不增加术后其他主要并发症的发生率和术后住院时间[16]。消化道或腹部手术中常规插入鼻胃管进行胃肠减压，目的是排出胃内多余的气体和液体[17]，但也可能引起消化道症状、咽峡炎、呼吸系统并发症[18]。

**（4）围手术期尿路感染管理[**19]

大肠杆菌和克雷伯氏菌等肠杆菌科是导管相关尿路感染最常见的病原体，在 ICU 环境中，白色念珠菌、肠球菌和铜绿假单胞菌更为普遍，且许多肠杆菌科细菌产生耐药性[20]。导管使用不当或留置时间过长是导尿管相关尿路感染的主要风险因素，防治策略包括准确识别和跟踪导尿管相关尿路感染，并限定持续使用时间，及时更换或移除留置尿管[21]。短期或长期接受尿管导尿患者，包括接受外科手术的患者，不应常规使用全身性抗菌药物预防，此举会诱导抗菌药物耐药性，对于阻塞引起的尿路感染情况推荐含或不含抑菌剂的膀胱冲洗进行治疗[22]。

**（5）静脉置管相关感染管理**

中心静脉导管的感染通过皮肤微生物的迁移导致细菌沿导管外表面向腔内扩散，凝固酶阴性葡萄球菌是静脉置管相关血行感染最常见的细菌，其次是其他革兰氏阳性细菌，如金黄色葡萄球菌、肠球菌和链球菌，但目前临床上感染相关菌群逐渐转为大肠杆菌、铜绿假单胞菌和克雷伯氏菌等革兰氏阴性菌[23]。疑似导管相关血流感染拔除导管时应进行导管培养，应在开始抗菌治疗前从导管和外周静脉抽取的配对血样进行培养。导管相关感染的抗菌药物治疗通常是凭经验开始，抗菌药物的初始选择将取决于患者临床疾病的严重程度、感染的危险因素以及与特定血管内装置相关的可能病原体[24]。

表2 静脉置管相关感染治疗[25]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | 治疗方式 |
| 革兰氏阳性菌 | 经验性抗菌药物应涵盖革兰氏阳性菌，可采用万古霉素或达托霉素 |
| 革兰氏阴性菌 | 革兰阴性杆菌经验性抗菌药物的适应症包括：中性粒细胞减少症、危重病、股导管相关血流感染，或疑似导管相关血流感染时明确革兰阴性杆菌感染病灶，通常使用第四代头孢菌素、β-内酰胺/β-内酰胺酶抑制剂组合或碳青霉烯类药物，加用或不加氨基糖苷类药物 |
| 真菌 | 经验性抗真菌治疗念珠菌血症的适应症包括危重患者、长期使用广谱抗菌药物、近期胃肠道手术、股动脉导管相关血流感染、血液系统恶性肿瘤、造血干细胞移植、实体器官移植、全胃肠外营养患者和在多个身体部位存在念珠菌定植，棘白菌素是念珠菌血症经验性治疗的首选抗真菌药，特别是克氏念珠菌或光滑念珠菌感染率很高，或者患者在过去 3 个月内接受过唑类抗真菌药 |

**（6）压疮相关感染**

压疮是指由于强烈和/或长时间的压力或压力与剪切力相结合而对皮肤和下面的软组织造成的局部损伤。压疮存在的皮肤刺激可能是由于长期接触具有刺激性的腐蚀性物质，包括尿液、粪便等，反复炎症刺激和污秽物接触会造成进一步感染恶化，甚至由局部感染发展为全身感染[26]。可用聚维酮碘、银敷料、磺胺嘧啶银、呋喃西林与依沙吖啶等具有抗菌特性的浸渍敷料对患处进行局部处理[27-28]。

1. **围手术期抗感染药物药效学与药动学（PK/PD）**

依据抗菌药物的药代动力学/药效学（PK/PD）特征的用药模型可支持优化给药方案，抗菌功效取决于药物对微生物的敏感性和药物暴露程度，这取决于 PK 和用药剂量，群体 PK 模型描述了患者特征和药物暴露之间的关系[29]。抗菌药物依据PK/PD 特点，可分将其分为时间依赖型和浓度依赖型，时间依赖型药物的抗菌效应主要与药物和细菌接触时间密切相关，当血药浓度高于致病菌 MIC 的4~5倍以上时，其杀菌效能几乎达到饱和状态，继续增加血药浓度，其杀菌效应不再增加，大多数β-内酰胺类、林可霉素、部分大环内酯类药物等属于此类；浓度依赖性药物对致病菌的杀菌效应取决于血药峰浓度 Cmax，血药 Cmax 越高，清除致病菌的作用越迅速、越强，氨基糖苷类、氟喹诺酮类、达托霉素、多黏菌素、硝基咪唑类等属于此类[30]。

药效学研究将药物暴露与抗菌活性联系起来，确定了药效学参数：最大血清浓度 Cmax与 MIC 之比，浓度保持在 MIC 以上的给药间隔百分比（ƒ%T>MIC），以及药物暴露与MIC之比（AUC：MIC）。对于时间依赖性抗菌药物应以提高 ƒ% T>MIC 来增加临床疗效，一般推荐日剂量分多次给药和（或）延长滴注时间的给药方案，延长滴注时间优化β-内酰胺类的给药方案需要关注抗菌药物在输液中的稳定性，对于不稳定的时间依赖性抗菌药物可以考虑增加给药频次。药师利用高效的 PK 模型来描述其药动学特征，并结合血药浓度进行个体化给药方案调整[31]。而当使用浓度依赖性抗菌药物时，Cmax：MIC 之比是最重要的药效学参数，AUC：MIC 最能描述氟喹诺酮类、糖肽类和大环内酯类药物的临床抗菌效应，提高此类抗菌药物疗效的策略主要是提高血药 Cmax，一般推荐日剂量单次给药方案，但对于治疗窗较窄的药物需注意不能使药物浓度超过最低毒性剂量[32-33]。

抗菌药物必须通过肺泡上皮细胞本身才能到达上皮衬液，氟喹诺酮类和大环内酯类等亲脂类药物的高体内分布容积，使这类药物在肺部上皮衬液产生较好的抑菌浓度，而氨基糖苷类和糖肽类等亲水性药物在上皮衬液中的分布较低[34]。对于喹诺酮类、大环内酯类、利奈唑胺、甲硝唑、林可霉素等亲脂性药物的脑脊液渗透率高于 β-内酰胺类、氨基糖苷类、糖肽类、多粘菌素等亲水性药物。在脑膜炎症期间，大多数药物能够进入，但在严重的脑膜炎中，β-内酰胺类抗菌药物更容易从中枢神经系统舱室扩散到血液中，反而降低抗菌疗效[35]。碳青霉烯类药物鉴于其广泛的活性，美罗培南经常被用作证实或怀疑的颅内感染的经验治疗的一部分，但在脑脊液中的渗透性较差，特别是在脑膜炎症减轻的情况下，连续静脉输注可提高抗菌效应[36]。

1. **特殊状态下抗菌药物使用**
2. **低蛋白血症**

对于高蛋白结合的抗菌药物，低白蛋白血症会显著影响表观分布容积，如头孢曲松、头孢唑啉、厄他培南、替考拉宁和达托霉素等[37]。在低白蛋白血症患者中，由于可用结合位点减少，高蛋白结合抗菌药物的未结合比例将会增加，虽然最初有较高浓度的游离活性药物，但它会迅速清除，导致结合药物的储存量较小。更快的清除导致更短的半衰期和整体更少的药物暴露，分布容积与清除率增加，还会影响其他药代动力学参数（如 AUC0-24），可能会导致游离抗菌药物浓度在整个给药间隔期间保持在细菌 MIC 以上的时间减少[38]。低白蛋白血症会改变抗菌药物的药动特征和药效，需要监测治疗药物和测量白蛋白血清水平，建议补充人白蛋白以改善药物的药动特征和药效，进行抗感染优化治疗。

**（2）肾功能不全**

对于许多药物，建议肾功能不全患者调整药物剂量以避免过高浓度和毒性。肾脏剂量调整的目标是在有和没有肾功能损害的患者中实现相同的暴露量，从而在不影响疗效的情况下最大限度地减少毒性。最初 48 h内抗菌药物治疗是决定感染性疾病结局的重要决定因素，可依据临床表现延迟基于肾脏功能的抗菌药物剂量调整，使用广泛治疗指数的抗菌药物可能会改善感染性疾病患者的预后[39]。

腹膜透析是终末期肾病患者重要的肾脏替代疗法之一，但其临床应用常受到腹膜炎和出口部位和隧道感染等感染的发展的限制[40]。降低感染风险干预方式有在导管插入时使用抗菌药物以及对出口部位进行清洁、消毒和局部莫匹罗星、庆大霉素等治疗，术前/围手术期静脉注射万古霉素可降低早期腹膜炎的风险，口服制霉菌素或氟康唑抗真菌预防可降低抗菌药物疗程后发生真菌性腹膜炎的风险[41]。

1. **抗感染治疗中基因检测**

**（1）致病菌种类及耐药性基因检测**

虽然大多数分子分析使用特定引物或探针，但只能针对有限数量的病原体，采取宏基因组二代测序方法可在一次测试中检测所有感染 DNA 和 RNA 病毒、寄生虫、真菌和细菌，对于脑膜炎、急性呼吸道感染、败血症及耐药性检测等具备优势，但在核酸背景高或病原体滴度极低的临床样本中，病原体检测的灵敏度会降低[42]。mNGS 可用于多种局灶性组织，并在疑似局灶性感染期间提供可靠的结果。mNGS 可能对生长相对缓慢或难以培养的病原体具有额外的诊断优势，且耗时比传统的培养和菌株鉴定更短[43]。mNGS 具备鉴定耐药菌株优势，目前基于培养的抗菌药敏试验（AST）仍然是临床实验室采用的主要方法，使用全基因组测序进行抗菌药物敏感性测试是一种强有力的替代方案[44]。

**（2）抗菌药物相关基因检测**

抗生素的药物遗传学生物标志物是有限的。许多抗生素是高度亲水的，因此不是主要通过肝脏生物转化途径的底物，但涉及抗生素细胞转运的一些药物转运蛋白的变异可能与这些药物的清除率和作用的个体间差异有关。

表3 抗菌药物基因组学[45]

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| 分类 | 药物相关基因多态性 | | |
| 头孢菌素 | SLC22A8 | rs11568482 | 较低的清除率 |
| ABCC2 | rs2273697 | 脑脊液中药物浓度较高 |
| ABCG2 | rs13120400 | 降低药物脑脊液/血浆比率 |
| 大环内酯类 | ABCC2 | rs717620 | 药物代谢增加 |
| SLCO1B1 | rs4149056 | 药物代谢减少 |
| ABCB1 | 2677TT/3435TT | 较低的 Cmax和较高的 Tmax |
| 氟喹诺酮类 | UGT1A | rs8175347 | 较低的清除率 |
| rs3755319 | 更高的清除率 |
| ABCB1 | rs2032582 | 更高的清除率 |
| ABCB1 | rs1045642 | 更高的 Tmax |
| SLCO1B1 | rs4149015 | 更高的 AUC 0-24和 Cmax |
| 达托霉素 | ABCB1 | 1236C > T rs1128503  2677G > T/A rs2032582  3435C > T rs1045642 | 较高的 AUC0-24 |
| 利奈唑胺 | ABCB1 | rs1045642 | 较低的清除率 |

伏立康唑作为侵袭性曲霉病的主要治疗方法和念珠菌血症的替代治疗方法 ，其疗效与不良反应与体内暴露浓度相关，与伏立康唑浓度相关的不良反应包括肝毒性、视觉障碍、幻视和其他神经系统疾病。CYP2C19基因型与伏立康唑药代动力学的表型变异性有关，CYP2C19 超快速代谢者降低了伏立康唑谷浓度，延迟了达到目标血浓度；而低代谢者的谷浓度增加，药物不良事件的风险增加[46]。

1. **抗感染药物与TDM**

TDM 是测量血液或血浆或其他与血液药物浓度相关的生物体液中的药物浓度，测量的药物浓度用于通过以预定浓度或暴露间隔（称为治疗范围）为目标来调整药物给药方案。超高效液相色谱 （UPLC）-MS/MS 已被用于定量各种必要进行 TDM 的药物，检测样本范围可涵盖头发、干血斑、尿液、汗、唾液和组织活检等；免疫测定法因其高亲和力、低样品量要求、简单、对高通量的适应性和低成本而被广泛用于临床实验室的药物监测；未来 TDM 发展方向为采取生物传感器作为分析装置，通过涉及生物受体的分子识别将生物反应转化为可量化的信号。

表4 抗菌药物 TDM[47-48]

|  |  |
| --- | --- |
| 分类 | TDM目标范围 |
| β-内酰胺类 | 最佳活性相关的 PK/PD指数是 *f*%T>MIC 推荐有效治疗范围为 40~70%。对于危重病人，更长和更高的β-内酰胺类药物暴露中获益，但高暴露量与神经毒性有关 |
| 氨基糖苷类 | 氨基糖苷类药物表现出浓度依赖的杀菌活性，当Cmax≥8~10×MIC 时为最佳，AUC0-24/MIC 比率是一个更好的活性预测指标，更适合于判断氨基糖苷类药物延长间隔给药 |
| 利奈唑胺 | Cmin 维持在 2~7 mg/L 之间，能够实现最佳药物暴露 |
| 替考拉宁 | 在无并发症的感染中，Cmin≥10~20 mg/L 与有利的临床反应有关，但对于严重的葡萄球菌感染，包括心内膜炎和骨髓炎，采用更高的浓度（Cmin≥20~30 mg/L），AUC0-24/MIC≥750 可以更好预测替考拉宁在严重 MRSA 感染中的活性 |
| 伏立康唑 | Cmin≥0.5~5 mg/L治疗侵袭性真菌感染的临床效果改善相关。Cmin≥ 5 mg/L 与伏立康唑相关的肝毒性和神经毒性相关 |
| 万古霉素 | 治疗目标 AUC0-24/MIC ≥ 400，但考虑贝叶斯方法的可用性存在潜在困难以及使用一阶 PK 方程收集 2 个稳态样本的可行性，国内建议成人患者万古霉素的稳态谷浓度保持在 10~15mg/L，成年严重 MRSA 感染患者的稳态谷浓度维持在 10~20 mg/L，严重 MRSA 感染是指脑膜炎、骨髓炎、菌血症、感染性心内膜炎和医疗保健相关性肺炎[49] |

**（三）围手术期血栓管理**

静脉血栓栓塞包括深静脉血栓和肺栓塞，恶性肿瘤和手术都会增加静脉血栓栓塞的风险。接受手术的癌症患者通常采取药物血栓预防，普通肝素和低分子量肝素；机械方法，间歇性气压加压。对于接受外科手术且出血风险较低的癌症患者，建议使用药物而非机械血栓预防；对于出血风险高的患者，建议使用机械而非药物血栓预防。当有指征时，早期下床活动应优于机械血栓预防。对于癌症和严重肾功能损害（定义为肌酐清除率 < 30 mL/min）的患者，普通肝素通常优于低分子肝素。如果计划进行长期血栓预防，建议使用低分子肝素[50]。

在采取药物预防血栓栓塞中需要关注可能引发的不良反应，肝素诱导的血小板减少症表现为与抗体介导的血小板活化相关的血栓前疾病，导致体内凝血酶的产生，从而导致高凝状态和引发静脉或动脉血栓形成的可能性。

**（四）围手术期血压管理**

术前血压管理：术前停用 ACEI/ARB，但在手术后尽快重新使用；β-受体阻滞剂与围手术期风险增加有关，对于因高危适应症（如充血性心力衰竭或最近2 年内近期发生的心肌梗死）而长期使用 β 受体阻滞剂的患者，应继续使用 β 受体阻滞剂；在术前不使用噻嗪类利尿剂或钙通道阻滞剂的证据有限，应根据患者考虑继续或停止使用袢利尿剂[51]。

术中血压管理：对于接受非心脏手术的成年人，没有足够的证据推荐应该开始治疗的一般血压上限，术中血压升高与术后并发症的相关性不如低血压，考虑到潜在的器官功能和正在进行的外科手术，术中动脉压管理应个体化[52]。

术后血压管理：应根据基线术前血压测量值和临床背景来创建患者特定的术后血压目标范围，应对术后血压高或低进行临床评估术后监测的频率，包括血压监测，常规做法可能是每 4-6 h间歇测量一次生命体征。

降压药管理推荐使用遗传数据来指导特定遗传多态性具有非常大效应量的适应症的治疗或剂量，高血压药物基因组学和其他组学技术有可识别、预测对特定药物的反应或不良结果的遗传信号，并指导特定个体选择高血压治疗，从有关高血压遗传学的现有数据来看，似乎不存在具有非常大影响大小的遗传多态性[53]。

表6 降压药物基因检测[54-55]

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分类 | 药物相关基因多态性 | |
| β-受体阻滞剂 | CYP2D6 | CYP2D6变异会影响对这些 β-受体阻滞剂的心率反应，但CYP2D6基因型是否显著影响血压反应或影响 β-受体阻滞剂相关的心血管风险降低仍不清楚，支持在 β-受体阻滞剂处方中使用遗传信息的证据很薄弱（PharmGKB 2~3 级，CPIC B/C 级） |
| ADRB1 | ADRB1中的两个常见变体Ser49Gly 和 Arg389Gly，具有 Ser49Ser 和 Arg389Arg 基因型（尤其是 Arg389Arg）的患者使用 β-受体阻滞剂的风险降低幅度更大。这些变异与 β-受体阻滞剂的舒张压反应降低有关，但似乎不影响收缩压或心率反应 |
| ADRB2 | ADRB2中的两个变体Arg16Gly 和 Gln27Glu与 β-受体阻滞剂相关的心率和舒张压降低幅度更大 |
| GRK5 | GRK 5[41Leu](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8364496/#R188)变体与心力衰竭或高血压患者的死亡率降低相关，无论 β-受体阻滞剂的使用情况如何 |
| 血管紧张素转换酶抑制剂 | ACE | ACE 基因中常见的插入和缺失（I/D）多态性导致纯合子 II 和 DD 以及杂合子 ID，ACE I/D 多态性是血压对 ACE 抑制剂反应的强调节剂，与血浆 ACE 水平升高相关没有数据支持，ACE 多态性与冠心病风险之间没有明确的关联 |
| AGTR1 | AGTR1 基因多态性 C573T 与 ACEI 使用者的心肌梗塞和中风有关。然而，在中国人群中，血压反应和动脉粥样硬化风险似乎都与 AGTR1 基因中单个 SNP 的存在无关 |
| 钙通道阻滞剂 | CACNB2 | GG等位基因患者用β-阻滞剂治疗可能有更大的益处 |
| CACNA1C | 具有rs1051375 A/A 等位基因的人将受益于钙通道阻滞剂的治疗 |
| 利尿剂 | ADD1 | ADD1 基因中常见的功能多态性 Gly460Trp 与盐敏感性有关，ADD1 460Trp 等位基因与对利尿剂的更好反应相关，因为与包括[急性心肌梗死](http://www.baidu.com/link?url=az_Qle-6bjCk2_ef7UQYwkwIonpu0ki4o5W1BVadBis3U_XTXhySxYZnd_ryulzFYbpoXwKwQR4Zzoq6JSAha-eOMGcjY8PwnHvtgRsNMQj8YDPOhpgVBszZx52HRBLvxeYenoNWqNL3a8AypteUmTpLJIEejM2OHBbx5YmiURYJSoUBZC4pwlAw_mtRcF8Qk_d0b3vnha5_gFy_DwlLvq)和中风在内的临床结果有关，但证据不充分 |
| NEDD4L | NEDD4L基因内的遗传多态性rs4149601G>A已被广泛研究，与 AA 基因型相比，具有 GG rs4149601基因型 的个体具有更高的盐敏感性、更低的血浆肾素水平和显著升高舒张压。NEDD4L 多态性对噻嗪类利尿剂和治疗相关结果的反应的潜在作用。 |
| NPPA | 对于 T2238C 变异，次要 C 等位基因携带者在随机接受利尿剂时经历了更有利的心血管疾病结果，而 TT 等位基因携带者在接受钙通道阻滞剂时获得了更有利的结果 |

**（五）围手术期血糖管理**

在围手术期使用强化方案，低于 8.3 mmol/L 的更严格和更低的血糖目标水平可降低手术部位感染和低血糖事件的固有风险[56]。所有糖尿病患者术前检查血红蛋白 A1c （HbA1c） 以评估血糖控制情况，若HbA1c >8% 的患者推迟择期手术是合理的。严重的高血糖症（葡萄糖 >13.9mmol/L），无论是否伴有代谢失代偿，都需要推迟择期手术。如果患者有空腹高血糖（>11.1mmol/L），可以在手术前给予半天早上剂量的预混胰岛素[57]。通过使用皮下或静脉注射胰岛素将术中血糖水平维持在 10mmol/L 以下，以及避免采取积极的策略以尽量减少低血糖风险[58]。

表7 降糖药物基因检测

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| 分类 | | 药物相关基因多态性 |
| 传统降糖[59] | 二甲双胍 | 已经确定了二甲双胍药代动力学、组织摄取和清除变异性的遗传决定因素（SLC22A1、SLC22A2 和 SLC47A），但在预测 2 型糖尿病患者对二甲双胍的反应方面的临床效用仍然不够理想 |
| 磺脲类 | 2 型糖尿病风险等位基因 TCF7L2 的携带者对磺脲类药物的反应比非携带者更不可能达到血糖目标，确定这些基因型以指导个体磺脲类药物选择或剂量以优化临床 2 型糖尿病结果的实现尚未在前瞻性随机研究中得到充分验证 |
| 噻唑烷二酮类 | SLCO1B1 中编码有机阴离子转运多肽 1B1（OATP1B1）的变异影响患者对罗格列酮的血糖反应；编码细胞色素 P450 2C8 代谢酶的 CYP2C8 中的变异与血糖反应和体重增加；PPARG的遗传变异，特别是P12A，与噻唑烷二酮类药物的反应性下降有关这些关联的广泛，但这些基因型临床意义仍不确定 |
| 阿卡波糖 | PPARA、HNF4A、LIPC、PPARG2 和 PPARGC1A 的遗传变异与糖耐量受损个体的阿卡波糖反应之间存在关联，但尚未在独立人群中得到证实 |
| 新型降糖药[60] | DPP-4抑制剂 | GLP1R、CTRB1/CTRB2、PRKD1、IL-6、TCF7L2 与 GLP-1 刺激的胰岛素分泌有关；KCNQ1 通道在 GLP-1 和葡萄糖依赖性促胰岛素多肽的肠道分泌中发挥作用；存在CDKAL1 2 型糖尿病风险变异的人对 DPP-4 抑制剂表现出更好的降糖效应 |
| GLP-1受体激动剂 | 存在 GLP1R 基因型患者使用 GLP-1 受体激动剂治疗后体重减轻；发现携带变异CNR1 A等位基因的个体的胰岛素抵抗下降；TCF7L2基因多态性与混合膳食反应中较高的胰岛素、促胰岛素和C-肽的分泌有关；SORCS1单倍型与非糖尿病肥胖女性的空腹胰岛素水平和胰岛素分泌较高有关，但与男性或体重较轻患者无关 |
| SGLT-2抑制剂 | SGLT2 蛋白有助于肾脏对葡萄糖的重吸收，由 SLC5A2 基因编码，该基因的几个罕见突变会导致家族性肾性葡萄糖尿症。卡格列净主要通过 UGT1A9 和 UGT2B4 代谢为无活性的葡萄糖苷酸，UGT1A9 基因变异导致 UGT 酶活性的改变UGT 基因的变异可能会影响卡格列净或其他 SGLT2 抑制剂的药代动力学 |

**参考文献**

Faruqi F, Ruddy KJ, Blackmon S. Integrative Approaches to Minimize Peri-operative Symptoms[J]. Curr Oncol Rep. 2021, 23(6):73.

Korngiebel DM, Thummel KE, Burke W. Implementing Precision Medicine: The Ethical Challenges[J]. Trends Pharmacol Sci. 2017, 38(1):8-14.

Groenland SL, Mathijssen RHJ, Beijnen JH, *et al*. Individualized dosing of oral targeted therapies in oncology is crucial in the era of precision medicine[J]. Eur J Clin Pharmacol. 2019, 75(9):1309-1318.

Teillant A, Gandra S, Barter D, *et al*. Potential burden of antibiotic resistance on surgery and cancer chemotherapy antibiotic prophylaxis in the USA: a literature review and modelling study[J]. Lancet Infect Dis. 2015, 15(12):1429-37.

Robinson ED, Volles DF, Kramme K, *et al*. Collaborative Antimicrobial Stewardship for Surgeons[J]. Infect Dis Clin North Am. 2020, 34(1):97-108.

Ban KA, Minei JP, Laronga C, *et al*. American College of Surgeons and Surgical Infection Society: Surgical Site Infection Guidelines, 2016 Update[J]. J Am Coll Surg. 2017, 224(1):59-74.

Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, *et al*. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery[J]. Am J Health Syst Pharm. 2013, 70(3):195-283.

中华人民共和国国家卫生健康委.抗菌药物临床应用指导原则（2015）[DB/OL].[关于印发抗菌药物临床应用指导原则（2015年版）的通知 (nhc.gov.cn)](http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/201508/c18e1014de6c45ed9f6f9d592b43db42.shtml).

Alverdy JC, Hyman N, Gilbert J. Re-examining causes of surgical site infections following elective surgery in the era of asepsis[J]. Lancet Infect Dis. 2020, 20(3):e38-e43.

Goswami K, Stevenson KL, Parvizi J. Intraoperative and Postoperative Infection Prevention[J]. J Arthroplasty. 2020, 35(3S):S2-S8.

1. Rondas AA, Halfens RJ, Schols JM, *et al*. Is a wound swab for microbiological analysis supportive in the clinical assessment of infection of a chronic wound[J]? Future Microbiol. 2015, 10(11):1815-24.
2. Sahebally SM, McKevitt K, Stephens I, *et al*. Negative Pressure Wound Therapy for Closed Laparotomy Incisions in General and Colorectal Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis[J]. JAMA Surg. 2018, 153(11):e183467.
3. Gao J, Wang Y, Song J, *et al*. Negative pressure wound therapy for surgical site infections: A systematic review and meta-analysis[J]. J Adv Nurs. 2021, 77(10):3980-3990.
4. Zhou J, Pi H, Zheng Y. Characteristics of abdominal cavity drainage fluid in Chinese patients without postoperative complications after surgery for gastrointestinal or retroperitoneal tumors[J]. Clin Interv Aging. 2015, 10:367-70.
5. Guo Y, Guo X, Wang J, *et al*. Abdominal infectious complications associated with the dislocation of intraperitoneal part of drainage tube and poor drainage after major surgeries[J]. Int Wound J. 2020, 17(5):1331-1336.
6. Wang D, Xu L, Yang F, *et al*. The Improved Mediastinal Drainage Strategy for the Enhanced Recovery System After Esophagectomy[J]. Ann Thorac Surg. 2021, 112(2):473-480.
7. Wen Z, Zhang X, Liu Y, *et al*. Is routine nasogastric decompression after hepatic surgery necessary? A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Nurs Stud. 2019, 100:103406.
8. Ammar K, Varghese C, K T, *et al*. Impact of routine nasogastric decompression versus no nasogastric decompression after pancreaticoduodenectomy on perioperative outcomes: meta-analysis[J]. BJS Open. 2021, 5(6):zrab111.
9. Hooton TM, Bradley SF, Cardenas DD, *et al*. Diagnosis, prevention, and treatment of catheter-associated urinary tract infection in adults: 2009 International Clinical Practice Guidelines from the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis. 2010, 50(5):625-63.

Chenoweth CE, Gould CV, Saint S. Diagnosis, management, and prevention of catheter-associated urinary tract infections[J]. Infect Dis Clin North Am. 2014, 28(1):105-19.

Ramanathan R, Duane TM. Urinary tract infections in surgical patients[J]. Surg Clin North Am. 2014, 94(6):1351-68.

1. Reid S, Brocksom J, Hamid R, *et al*. British Association of Urological Surgeons (BAUS) and Nurses (BAUN) consensus document: management of the complications of long-term indwelling catheters[J]. BJU Int. 2021, 128(6):667-677.
2. Böll B, Schalk E, Buchheidt D, *et al*. Central venous catheter-related infections in hematology and oncology: 2020 updated guidelines on diagnosis, management, and prevention by the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO)[J]. Ann Hematol. 2021, 100(1):239-259.
3. Rupp ME, Karnatak R. Intravascular Catheter-Related Bloodstream Infections[J]. Infect Dis Clin North Am. 2018, 32(4):765-787.
4. Mermel LA, Allon M, Bouza E, *et al*. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis. 2009, 49(1):1-45.
5. Alderden J, Cowan LJ, Dimas JB, *et al*. Risk Factors for Hospital-Acquired Pressure Injury in Surgical Critical Care Patients[J]. Am J Crit Care. 2020, 29(6):e128-e134.
6. Norman G, Dumville JC, Moore ZE, *et al*. Antibiotics and antiseptics for pressure ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2016, 4(4):CD011586.
7. Westby MJ, Dumville JC, Soares MO, *et al*. Dressings and topical agents for treating pressure ulcers[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2017, 6(6):CD011947.
8. de Velde F, Mouton JW, de Winter BCM, *et al*. Clinical applications of population pharmacokinetic models of antibiotics: Challenges and perspectives[J]. Pharmacol Res. 2018, 134:280-288.
9. 张菁,吕媛,于凯江,等.抗菌药物药代动力学/药效学理论临床应用专家共识[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(06):409-446.
10. 陈文倩,杭永付,张丹,等.f%T\_(>MIC)计算模型的建立及重症患者碳青霉烯类抗菌药物个体化用药方案的优化[J].中国药学杂志,2018,53(15):1313-1317.
11. Eyler RF, Shvets K. Clinical Pharmacology of Antibiotics[J]. Clin J Am Soc Nephrol. 2019, 14(7):1080-1090.
12. Hyatt JM, McKinnon PS, Zimmer GS, *et al*. The importance of pharmacokinetic/pharmacodynamic surrogate markers to outcome. Focus on antibacterial agents[J]. Clin Pharmacokinet. 1995, 28(2):143-60.
13. Onufrak NJ, Forrest A, Gonzalez D. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Principles of Anti-infective Dosing[J]. Clin Ther. 2016, 38(9):1930-47.

CSFJager NGL, van Hest RM, Lipman J, *et al*. Antibiotic exposure at the site of infection: principles and assessment of tissue penetration[J]. Expert Rev Clin Pharmacol. 2019, 12(7):623-634.

1. Kumta N, Roberts JA, Lipman J, *et al*. Antibiotic Distribution into Cerebrospinal Fluid: Can Dosing Safely Account for Drug and Disease Factors in the Treatment of Ventriculostomy-Associated Infections[J]? Clin Pharmacokinet. 2018, 57(4):439-454.
2. Tsai D, Lipman J, Roberts JA. Pharmacokinetic/pharmacodynamic considerations for the optimization of antimicrobial delivery in the critically ill[J]. Curr Opin Crit Care. 2015, 21(5):412-20.
3. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J, *et al*. The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients[J]. Clin Pharmacokinet. 2011, 50(2):99-110.
4. Crass RL, Rodvold KA, Mueller BA, *et al*. Renal Dosing of Antibiotics: Are We Jumping the Gun[J]? Clin Infect Dis. 2019 , 68(9):1596-1602.
5. Campbell D, Mudge DW, Craig JC, *et al*. Antimicrobial agents for preventing peritonitis in peritoneal dialysis patients[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2017, 4(4):CD004679.
6. 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.
7. Chiu CY, Miller SA. Clinical metagenomics[J]. Nat Rev Genet. 2019, 20(6):341-355.
8. Zhang HC, Ai JW, Cui P, *et al*. Incremental value of metagenomic next generation sequencing for the diagnosis of suspected focal infection in adults[J]. J Infect. 2019, 79(5):419-425.
9. Su M, Satola SW, Read TD. Genome-Based Prediction of Bacterial Antibiotic Resistance[J]. J Clin Microbiol. 2019, 57(3):e01405-18.
10. Stocco G, Lucafò M, Decorti G. Pharmacogenomics of Antibiotics[J]. Int J Mol Sci. 2020, 21(17):5975.
11. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines for CYP2C19 and Voriconazole Therapy[J]. Clin Pharmacol Ther. 2017, 102(1):45-51.
12. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M, *et al*. Antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a Position Paper[J]. Intensive Care Med. 2020, 46(6):1127-1153.
13. Lonsdale DO, Udy AA, Roberts JA, *et al*. Antibacterial therapeutic drug monitoring in cerebrospinal fluid: difficulty in achieving adequate drug concentrations[J]. J Neurosurg. 2013, 118(2):297-301.
14. He N, Su S, Ye Z, *et al*. Evidence-based Guideline for Therapeutic Drug Monitoring of Vancomycin: 2020 Update by the Division of Therapeutic Drug Monitoring, Chinese Pharmacological Society[J]. Clin Infect Dis. 2020, 71(Suppl 4):S363-S371.
15. Matar CF, Kahale LA, Hakoum MB, *et al*. Anticoagulation for perioperative thromboprophylaxis in people with cancer[J]. Cochrane Database Syst Rev. 2018, 7(7):CD009447.
16. Sanders RD, Hughes F, Shaw A, *et al*. Perioperative Quality Initiative consensus statement on preoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery[J]. Br J Anaesth. 2019, 122(5):552-562.
17. Sessler DI, Bloomstone JA, Aronson S, *et al*. Perioperative Quality Initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery[J]. Br J Anaesth. 2019, 122(5):563-574.
18. Cooper-DeHoff RM, Johnson JA. Hypertension pharmacogenomics: in search of personalized treatment approaches[J]. Nat Rev Nephrol. 2016, 12(2):110-22.
19. Duarte JD, Cavallari LH. Pharmacogenetics to guide cardiovascular drug therapy[J]. Nat Rev Cardiol. 2021, 18(9):649-665.
20. Leopold JA, Loscalzo J. Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease[J]. Circ Res. 2018, 122(9):1302-1315.
21. de Vries FE, Gans SL, Solomkin JS, *et al*. Meta-analysis of lower perioperative blood glucose target levels for reduction of surgical-site infection. Br J Surg. 2017 Jan;104(2):e95-e105.
22. Simha V, Shah P. Perioperative Glucose Control in Patients With Diabetes Undergoing Elective Surgery[J]. JAMA. 2019, 321(4):399-400.
23. Vogt AP, Bally L. Perioperative glucose management: Current status and future directions[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2020, 34(2):213-224.
24. Gloyn AL, Drucker DJ. Precision medicine in the management of type 2 diabetes[J]. Lancet Diabetes Endocrinol. 2018, 6(11):891-900.
25. Rathmann W, Bongaerts B. Pharmacogenetics of novel glucose-lowering drugs[J]. Diabetologia. 2021, 64(6):1201-1212.