

创伤弧菌脓毒症诊疗方案(2018)

洪广亮, 卢才教, 赵光举, 郭海雷, 陈隆望, 李萌芳, 吴斌, 卢中秋



扫码阅读

基金项目:国家自然科学基金项目(81571937,81772112);浙江省“十二五”重点学科建设计划资助项目;浙江省医学创新学科计划(11-CX26);浙江省中医药重点学科计划(2012-XK-A28)

作者单位:325000 浙江温州,温州医科大学附属第一医院

通信作者:卢中秋(1965-),男,教授,主任医师,博士生导师,E-mail:lzq640815@163.com。

doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2018.07.003

创伤弧菌脓毒症是由创伤弧菌(*Vibrio vulnificus*)感染导致的急重症,起病急、进展凶猛,救治困难,50%~70%的患者在48 h内死于感染性休克及多脏器衰竭。该疾病散发,相对少见,多数临床医师对该病的诊治缺乏相应的经验,由此造成延误诊治的案例时有发生。2008年,我们根据自己多年的实践经验,结合国内外文献,编写并发表了《创伤弧菌脓毒症诊疗方案(草案)》用以指导创伤弧菌脓毒症的诊治^[1]。该方案提出创伤弧菌脓毒症早期临床诊断标准、早期足量联合应用抗菌药物、尽早外科处理感染灶等核心治疗理念,明显降低了患者病死率,使患者病死率由原先的75%下降至26.3%^[2-4]。

十年来,创伤弧菌微生物检测技术取得长足进步,影像学在坏死性筋膜炎诊断中也积累了不少经验,更为重要的是新版的严重脓毒症及感染性休克诊治指南的颁布、坏死性筋膜炎治疗指南的修订为创伤弧菌脓毒症的诊疗提供了新的指导意见。同时,我们在创伤弧菌脓毒症外科手术治疗、流程建设与管理实践中也取得新进展。因此,为进一步规范创伤弧菌脓毒症的诊疗,提高患者救治成功率,我们再次组织专家对《创伤弧菌脓毒症诊疗方案(草案)》进行修订。修订后的方案不仅体现了最新进展,而且提出了多学科协作的临床救治流程,并分环节加以阐述,使其对临床实践具有更好的指导性和操作性。

1 创伤弧菌脓毒症的特点

1.1 病原学 创伤弧菌为革兰阴性杆菌,隶属于弧

菌属,1964年首先由美国CDC分离获得^[5]。镜下呈逗点状、直棒状或球粒状。有鞭毛,无芽孢。需氧和厌氧均能生长。嗜盐,自然生长在温暖海水中,水温低于17℃或污染的海水中难以生长,常寄生在贝壳类的海洋生物中(如牡蛎、蚌等)^[6]。携带在海产品中的创伤弧菌在室温下可以大量繁殖,处置不当时可因此感染人类致病^[7]。细菌比较容易从血液及表皮疱液、坏死组织中培养到^[8]。根据其致病性不同,可分为1、2和3三种生物型,其中1型是人类感染的主要病原体^[9]。

1.2 流行病学 创伤弧菌脓毒症常年散发,近年呈上升趋势^[10],具有较明显的区域性和季节性。超过95%的致死性创伤弧菌感染发生在亚热带地区,尤其是北半球的西太平洋和大西洋沿岸(主要包括美洲、欧洲及日本、新加坡、泰国等地),在我国主要流行于台湾、香港、大陆东南沿海等地^[2,10-13]。发病多在3~11月间,尤其夏季、海面水温在23~29℃呈现发病高峰^[2-3,14],少数病例也可见于寒冷水域^[15]。人们常因生食带菌海产品和肢体破损创口接触带菌海水等感染发病,近年创口感染创伤弧菌的病例明显增加^[10,16]。易感人群包括慢性肝病(肝硬化、酒精性肝病等)、长期嗜酒、血色病、免疫功能低下患者^[17-18]。男性明显多于女性,男女比3:1~8:1。绝大多数病例发生在暴露后7~14 d。

1.3 致病机制 创伤弧菌脓毒症致病机制复杂,与以下因素有关。①宿主环境耐受。cadC、cadB、cadA的激活可增强创伤弧菌对胃酸的耐受性,同时荚膜多糖(CPS)使菌体抵抗机体的吞噬清除作用,这些

因素与创伤弧菌在机体内存活有关^[19]。②铁摄取。血清过量铁元素可明显提高创伤弧菌的半数致死率和病原体负载,菌体依赖多种铁摄取系统(邻苯二酚铁载体、羟肟酸铁载体等)对铁的摄取与其快速增殖有关。③细胞损伤与细胞毒作用。创伤弧菌毒力因子包括溶细胞素、金属蛋白酶、RtxA1、LPS 等,可造成直接造成细胞损伤作用^[20-21]。研究^[22-24]发现,创伤弧菌进入机体可激活 MD2 - TRL4 - NF - κ B 通路,诱导炎症 - 抗炎平衡失衡,在创伤弧菌致病中发挥重要作用。④毒力的调控。cAMP - cAMP 受体蛋白系统(CRP 系统)调控着细菌毒力,几种公认的创伤弧菌毒力因子包括溶细胞素、金属蛋白酶、铁摄取系统都受其调控。创伤弧菌发病的易感性还与 NRF2 基因多态性有关^[25-26]。

1.4 临床分型及演变特点 创伤弧菌感染主要表现为有三种临床亚型,包括原发性脓毒症(43.1%)、创伤感染(45.9%)和胃肠炎(5%)^[27-28]。

1.4.1 原发性脓毒症 常见于生食牡蛎等贝壳类海鲜后,病原体通过胃肠道入血,爆发脓毒症。主要表现为包括急起发热、寒战、休克和典型血性大疱样皮损^[3,20]。明显的皮损往往从下肢远端开始,包括斑丘疹、荨麻疹、多行性红斑和蜂窝织炎,伴张力性水疱并迅速转为典型的紫色血性大疱,快速进展,数小时内可累及整个下肢,甚至躯干^[29]。迅速恶化的全身状态和局部典型的血性大疱样皮损是诊断原发性脓毒症的重要线索。原发性脓症患者多于 48 h 内进展为感染性休克及多脏器功能衰竭,病死率超过 50% 以上^[30]。

1.4.2 创伤感染 往往是由于身体原有创口接触带菌海水或被海生动物刺伤而感染,表现为肢体局部的皮肤、肌肉坏死等,亦可迅速发展为继发性脓毒症,危急生命,需要截肢^[31-33]。多见于渔业加工人员,偶有纹身者接触海水后发病^[34-36]。

1.4.3 胃肠炎 以腹痛、腹泻等消化道症状为主,症状较轻,一般无需住院。

此外,还有些罕见病例报道:创伤弧菌性肺炎、扁桃体炎、脑膜炎、子宫内膜炎、骨髓炎、心瓣膜炎等。本方案讨论的重点在创伤弧菌脓毒症的救治,包括原发性脓毒症及继发性脓毒症。

1.5 实验室及辅助检查特点

1.5.1 血液检查 血小板可明显降低、出凝血功能

明显障碍、代谢性酸中毒及肝肾功能损害^[29]。血清肌酸激酶(CK)可明显升高,其升高的水平能反映局部病变的严重程度^[37-38]。凝血因子 ATIII 活性水平与多脏器损伤程度具有良好的相关性,可以作为判断病情严重程度的指标之一^[39]。LRINEC 评分(laboratory risk indicator for necrotizing fasciitis score, 见表 1) ≥ 6 常提示可能存在坏死性筋膜炎^[40],但该标准用于创伤弧菌脓症患者坏死性筋膜炎的鉴别诊断敏感性低^[4,41]。

表 1 LRINEC 评分

项目	得分
CRP(mg/L)	
<150	0
≥ 150	4
WBC(mm^3)	
<15	0
15 ~ 25	1
>25	2
血红蛋白(g/dL)	
>13.5	0
11 ~ 13.5	1
<11	2
血钠(mmol/L)	
≥ 135	0
<135	2
肌酐($\mu\text{mol/L}$)	
≤ 141	0
>141	2
血糖(mmol/L)	
≤ 10	0
>10	1

注:LRINEC 评分预测坏死性筋膜炎的价值, <6 可能性小;6 ~ 8 可疑; ≥ 8 强烈提示

1.5.2 病原学检查 血液、渗出液、水疱液、脑脊液等培养均可分离出创伤弧菌,是临床确诊的金标准。应用抗菌药物后,血液培养阳性率明显降低,而组织或水疱液培养阳性率仍较高。近年,对于培养基的改进(如创伤弧菌 X - gal 培养基)可以明显提高创伤弧菌的培养特异性及检出率^[42]。我们研制的创伤弧菌增菌液可以将创伤弧菌检出时间缩短到 6 h 内,高特异性,具有良好的应用价值^[43]。此外,基于 PCR 的创伤弧菌检测技术取得较大进展,目前已经建立海产品创伤弧菌 PCR 筛查的标准方法^[44-45],与传统培养的方法比较,具有更高的敏感性和特异

性,而且快速高效。该技术在临床应用尚处于探索阶段^[46-48],其检测方案仍需统一。

1.5.3 影像学检查 影像学检查可以协助判断病灶局部及重要脏器的受累情况。重症患者肺部 X 片及计算机断层扫描 (CT) 检查可表现为双肺渗出性改变;B 超常见慢性肝病表现、脾肿大,部分患者可见腹水。患肢 B 超可见炎性暗区,CT 可见软组织肿胀,少数病例可见皮下积气。B 超及 CT 对坏死性筋膜炎诊断缺乏特异性^[49]。MRI 检测在脂肪抑制 T2 加权见深筋膜增厚 (> 3 mm) 是诊断坏死性筋膜炎的重要标志^[50]。

2 创伤弧菌脓毒症的诊治流程

早期识别并及早启动多学科联合 (MDT) 抢救是创伤弧菌脓毒症救治的关键。专病流程建设,并开展时效管理有利于改善患者预后。我们在前期实践的基础上,结合国内外相关进展,形成如下创伤弧菌脓毒症诊治流程 (见图 1)。

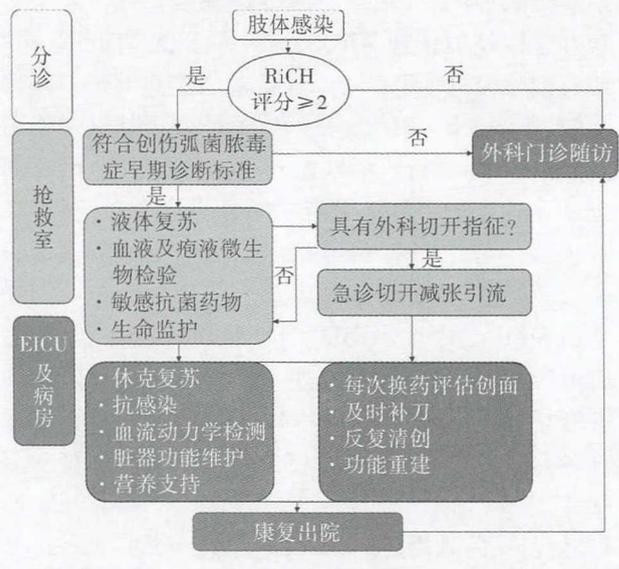


图 1 创伤弧菌脓毒症诊治流程

2.1 早期识别与预检分诊 创伤弧菌脓症患者常以发烧和肢体红肿疼痛就医,很多医护人员对该病没有足够的经验,容易延误诊断^[51]。分诊医生和护士在接诊疑似肢体感染的患者,应掌握快速获取关键信息的技巧,可帮助早期识别出危及生命的肢体感染患者。分诊过程中可应用预检分诊 RiCH 评分表 (见表 2),快速明确以下关键信息:①快速进展的肢体病损;②低血压;③既往慢性肝病、嗜酒或免疫功能不全病史。RiCH 评分 ≥ 2,应视为重症患者,需分诊至抢救室救治,并电话启动创伤弧菌脓毒症

MDT 小组或通知有相应经验的外科医生,进一步评估病情。若不能满足上述条件,可暂时将患者分诊至外科急门诊就诊与评估。

表 2 创伤弧菌脓毒症预检分诊 RiCH 评分

项目	描述	得分
Ri (rapid - progressed infection)	数小时内肢体病变加剧扩展	1
C (chronic liver disease)	慢性慢病、长期嗜酒、免疫抑制病史	1
H (hypotension)	收缩压 < 90 mm Hg	1

注:RiCH 评分 ≥ 2,进入抢救室,启动创伤弧菌抢救 MDT 小组

2.2 抢救室处置

2.2.1 确立临床诊断

转入抢救室的重症肢体感染患者由急诊科医师接诊,生命监护,并快速评估是否符合创伤弧菌脓毒症的临床诊断标准^[37,41]。主要依据:①快速进展的局部病变:24 ~ 48 h 出现皮肤、肌肉损害,常见下肢局部剧烈疼痛、肿胀、皮肤瘀斑、血疱、坏死等,病变数小时内加重、扩展。②不断恶化的全身情况:大多 24 ~ 48 h 出现低血压或休克,迅速出现 MODS 的症状与体征。③ 4 ~ 11 月份发病,可伴腹泻、恶心、呕吐、腹痛、呼吸困难等。④有长期嗜酒或慢性肝病等基础疾病史。次要依据:患者为海边居民,发病前 1 周有生吃海鲜史,或海鲜刺伤、带伤肢体接触海水史。凡符合① ~ ④点,可作出创伤弧菌脓毒症的早期临床诊断。

应在抗菌药物使用前留取血液、局部疱液等标本培养,但标本留取不应延迟启动抗菌药物治疗^[52]。影像学检查如 B 超、CT、MRI,可能有助于肢体坏死性筋膜炎的病变范围确定及鉴别诊断,但不能因为上述检查而耽误早期复苏治疗及外科处置^[53]。

2.2.2 脓毒症早期综合救治 创伤弧菌脓毒症临床诊断一经成立,应遵从脓毒症及感染性休克国际指南 (2016) 推荐意见开展抢救^[52]。

2.2.2.1 初始液体复苏 对于存在组织低灌注的患者 (血乳酸水平 > 2 mmol/L),初始 3 h 内以不少于 30 mL/kg 的液体复苏,首选晶体液。尽管目前尚无证据支持联合应用白蛋白比单纯晶体液对感染性休克患者具有更好的复苏效果^[54],但由于创伤弧菌脓症患者多数有慢性肝病合并低蛋白血症,因此初始复苏阶段即可考虑应用白蛋白复苏。初始液体复苏后,应反复评估血流动力学指导进一步补液。

给予足够的氧疗,使患者血氧饱和度维持在 95% 以上^[55]。

2.2.2.2 抗菌药物的选择 在诊断成立 1 h 内尽快静脉使用敏感抗菌药物治疗。早年的药敏试验提示,创伤弧菌对各种抗生素均敏感,美国 CDC 推荐以三代头孢菌素联合四环素类药物作为治疗创伤弧菌感染的推荐方案。但是,近年越来越多的研究表明,全球范围内创伤弧菌对多种抗菌药物存在不同程度的耐药性^[56],而且不同海域创伤弧菌的耐药性具有明显差异^[57]。比如在中国创伤弧菌对链霉素、庆大霉素和头孢唑啉的耐药性分别达 45.45%、93.94% 和 100%。因此,有必要开展不同区域创伤弧菌的药敏试验研究。研究^[58-59]表明,创伤弧菌脓毒症治疗应遵循早期、联合、足量的用药原则,感染中晚期或严重感染时四环素类药物、泰能疗效较差,而以三代头孢菌素联合喹诺酮类药物治疗效果最佳。Tang 等^[60]研究也证实喹诺酮类药物疗效优于四环素类药物。Trinh 等^[61]研究也表明头孢类联合喹诺酮类药物疗效更佳。因此,创伤弧菌脓毒症的早期诊断一旦成立,推荐早期、足量、联合使用三代头孢菌素(头孢哌酮等)联合喹诺酮类药物(左旋氧氟沙星等)治疗 7~10 d。不推荐单独使用泰能、多西环素治疗。

2.2.3 感染灶的处理 及早外科干预有助于改善预后^[62-63]。创伤弧菌脓毒症 MDT 小组成员或有相应经验的外科医师应尽快前往现场评估是否需要急诊手术处理感染灶。

2.2.3.1 急诊外科手术的指征^[4,41,53,62] ①局部症状及体征:张力性水泡或血性水泡;肿胀伴皮肤瘀斑或皮肤坏死;皮下组织木质硬结(触诊不能分辨筋膜平面和肌肉群)皮下捻发音。②全身症状体征:严重的中毒症状、感染性休克;全身情况进行性恶化难以纠正。③实验室检查:肌酸激酶(CK)明显升高;LIRNEC 评分 >6 分。有下列情况之一者,应立即考虑急诊外科处理:有上述①中的任意一项;局部症状及体征不典型时,伴有②或③中的任意一项。

2.2.3.2 急诊切开减张引流术 对于血流动力学不稳定、血小板低、出凝血严重障碍的重症患者,应首选急诊切开减张引流术^[4,41]。在局部麻醉或静脉镇痛下,切开病变肢体皮肤,钝性分离皮下组织,打开筋膜直到肌膜。根据病灶局部情况及术后肢体张力情况采用不同手术方式:①单一一大切口:用于肢体病变较为局限、凝血功能良好、张力不十分高的患

者;②多个小切口:用于病变范围广、凝血功能差、需要尽量避开出血健康皮肤组织、肢体张力较高的患者。

2.2.3.3 急诊切开引流术中创面处理 术中快速常规探查皮肤、皮下组织及肌肉组织,观察其色泽、组织弹性、出血情况及肌肉收缩性,判断组织活性,取标本送检病理,取创口引流液及组织送细菌培养、病理检查。待肢体张力解除后,先后以 3% 双氧水、生理盐水、2.5% 碘伏冲洗创面,电凝充血止血。若创面仍有较多渗血,可采用医用凝胶海绵填充创口。术后以 2.5% 碘伏及 10% 磺胺米隆液浸泡后的纱布外敷,并用棉垫简单外包扎保护创口,方便更换敷料及时评估创面^[4,37-38,41]。

2.3 重症监护室综合救治 患者经抢救室多学科协作初步处理后,需尽早入住 EICU 或 ICU 继续进一步综合救治。积极实施无创、有创血流动力学监测(如超声、PiCCO 等),实现精细管理液体与复苏。继续抗感染治疗,支持对症维持脏器功能。若患者合并急性肺损伤或 ARDS,应及早予无创正压通气或有创呼吸机辅助治疗。监测患者凝血系统及脏器功能,防治 DIC、MODS 等。对于具有多脏器功能不全倾向患者,可行连续性血液净化(CBP)治疗,可通过循环对流和吸附作用清除部分炎症介质,改善患者预后。同时严密观察创面,每 24 h 更换创面敷料并重新评估,必要时及时再次清创。5~7 d 后待病情稍平稳(如休克、ARDS、急性肾功能衰竭等纠正)后可转入烧伤专科病房,进一步清创联合自体皮移植修复创面及功能重建。对于病情严重者,尤其是血清 CK 明显升高、肌肉坏死严重者,择期截肢治疗^[4,41]。

3 创伤弧菌脓毒症的 MDT 建设与管理

创伤弧菌脓毒症进展凶猛,病死率高,其救治常常需要急诊、重症、烧伤、麻醉、护理等多个学科联合。但由于其常年散发,多数医护人员对该病的诊治缺乏足够的经验。因此,成立创伤弧菌脓毒症诊治的 MDT 小组,建立专病救治流程并进行管理,可提高救治效率。建议创伤弧菌脓毒症诊治 MDT 小组由急诊医学、重症医学、烧伤外科、骨科、麻醉医学和护理学专业人员组成。

参考文献

- [1] 卢中秋,卢才教,邱俏檬,等.创伤弧菌脓毒症诊疗方案(草案)[J].中国危重病急救医学,2008,20(1):4-6.

- [2] 卢中秋,邹长林,李秉熙. 12 例创伤弧菌败血症的流行病学特点[J]. 中华流行病学杂志, 2003, 24(10): 900.
- [3] 卢中秋,李秉熙,黄唯佳,等. 创伤弧菌败血症的临床和流行病学特点[J]. 中华预防医学杂志, 2003, 37(5): 378.
- [4] Hong GL, Dai XQ, Lu CJ, et al. Temporizing surgical management improves outcome in patients with *Vibrio necrotizing fasciitis* complicated with septic shock on admission[J]. *Burns*, 2014, 40(3): 446-454.
- [5] Hollis DG, Weaver RE, Baker CN, et al. Halophilic *Vibrio* species isolated from blood cultures[J]. *J Clin Microbiol*, 1976, 3(4): 425-431.
- [6] Pei J, Wang H, Wu L, et al. Biochemical characterization of a catalase from *Vibrio vulnificus*, a pathogen that causes gastroenteritis[J]. *Acta Biochim Pol*, 2017, 64(3): 543-549.
- [7] Sheer AJ, Kline KP, Lo MC. From Sea to Bloodstream: *Vibrio vulnificus* Sepsis[J]. *Am J Med*, 2017, 130(10): 1167-1169.
- [8] 卢中秋,洪广亮. 创伤弧菌脓毒症诊治进展[J]. 临床外科杂志, 2011, 19(3): 159-163.
- [9] Oliver JD. The Biology of *Vibrio vulnificus*[J]. *Microbiol Spectr*, 2015, 3(3).
- [10] Huang KC, Weng HH, Yang TY, et al. Distribution of Fatal *Vibrio Vulnificus* Necrotizing Skin and Soft-Tissue Infections: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(5): e2627.
- [11] Shapiro RL, Altekurse S, Hutwagner L, et al. The role of gulf oysters harvested in warmer months in *Vibrio vulnificus* infections in the United States, 1988 - 1996. *Vibrio Working Group*[J]. *J Infect Dis*, 1998, 178(3): 752-759.
- [12] Oishi H, Ura Y, Mitsumizo S, et al. A collective review of *Vibrio vulnificus* infection in Japan[J]. *Kansenshogaku Zasshi*, 2006, 80(6): 680-689.
- [13] Hsueh PR, Lin CY, Tang HJ, et al. *Vibrio vulnificus* in Taiwan[J]. *Emerg Infect Dis*, 2004, 10(8): 1363-1368.
- [14] Zhao H, Xu L, Dong H, et al. Correlations between Clinical Features and Mortality in Patients with *Vibrio vulnificus* Infection[J]. *PLoS One*, 2015, 10(8): e0136019.
- [15] Kitamura C, Yamauchi Y, Yamaguchi T, et al. Successful Treatment of a Case of Necrotizing Fasciitis due to *Vibrio vulnificus* in a Cold Climate in Japan[J]. *Intern Med*, 2016, 55(8): 1007-1010.
- [16] Baker-Austin C, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: new insights into a deadly opportunistic pathogen[J]. *Environ Microbiol*, 2018, 20(2): 423-430.
- [17] Bross MH, Soch K, Morales R, et al. *Vibrio vulnificus* infection: diagnosis and treatment[J]. *Am Fam Physician*, 2007, 76(4): 539-544.
- [18] Nazir S, Brown K, Shin AK, et al. *Vibrio vulnificus* infection and liver cirrhosis: a potentially lethal combination[J]. *BMJ Case Rep*, 2016, 2016. pii: bcr2016214772.
- [19] Gulig PA, Bourdage KL, Starks AM. Molecular Pathogenesis of *Vibrio vulnificus*[J]. *J Microbiol*, 2005, 43: 118-131.
- [20] Jones MK, Oliver JD. *Vibrio vulnificus*: disease and pathogenesis[J]. *Infect Immun*, 2009, 77(5): 1723-1733.
- [21] Liu M, Crosa JH. The regulator HlyU, the repeat-in-toxin gene rtxA1, and their roles in the pathogenesis of *Vibrio vulnificus* infections[J]. *Microbiologyopen*, 2012, 1(4): 502-513.
- [22] 卢中秋,李萌芳,梁欢,等. 抗菌药物对酒精性肝病创伤弧菌脓毒症大鼠肝组织 Toll 样受体及髓样分化蛋白-2 表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(2): 138-141.
- [23] 梁欢,卢中秋,邱俏檬,等. 创伤弧菌脓毒症大鼠肝组织 CD14 和促/抗炎细胞因子基因表达及抗生素干预研究[J]. 中华微生物学和免疫学杂志, 2009, 29(3): 253-257.
- [24] 卢中秋,李萌芳,梁欢,等. 抗菌药物对酒精性肝病创伤弧菌脓毒症大鼠肝组织 Toll 样受体及髓样分化蛋白-2 表达的影响[J]. 中华医学杂志, 2009, 89(2): 138-141.
- [25] 邱俏檬,郑金韬,南超,等. NRF2 基因启动子-617C/A 基因多态性对内毒素介导巨噬细胞炎症反应的影响[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(14): 1114-1117.
- [26] 左和平,赵媛媛,邱俏檬,等. 核因子 E2 相关因子 2 基因启动子多态性对酒精性肝病小鼠感染创伤弧菌的影响[J]. 中华预防医学杂志, 2011, 45(8): 702-706.
- [27] Shapiro RL, Altekurse S, Hutwagner L, et al. The role of gulf oysters harvested in warmer months in *Vibrio vulnificus* infections in the United States, 1988 - 1996. *Vibrio Working Group*[J]. *J Infect Dis*, 1998, 178(3): 752-759.
- [28] Humphrey J, Richey L. A case series of *Vibrio vulnificus* infections in New Orleans, Louisiana[J]. *J La State Med Soc*, 2012, 164(4): 197-201, 203-204.
- [29] 卢中秋,卢才教,洪广亮,等. 34 例创伤弧菌脓毒症患者的流行病学特点及临床诊治[J]. 中华急诊医学杂志, 2009, 18(7): 732-736.
- [30] Horseman MA, Surani S. A comprehensive review of *Vibrio vulnificus*: an important cause of severe sepsis and skin and soft-tissue infection[J]. *Int J Infect Dis*, 2011, 15(3): e157-166.
- [31] Hau V, Ho CO. Necrotising fasciitis caused by *Vibrio vulnificus* in the lower limb following exposure to seafood on the hand[J]. *Hong Kong Med J*, 2011, 17(4): 335-337.
- [32] Baker-Austin C, Oliver JD. Rapidly developing and fatal *Vibrio vulnificus* wound infection[J]. *ID Cases*, 2016, 6: 13.
- [33] Arici E, Evald A, Holmgaard DB, et al. Amputation of an arm due to infection with *Vibrio vulnificus* after beach holiday[J]. *Ugeskr Laeger*, 2017, 179(48).
- [34] Majere RA, Cortina S. Necrotizing wound infection from a tilapia fish injury[J]. *CMAJ*, 2017, 189(14): E539-E541.
- [35] Kotton Y, Soboh S, Bisharat N. *Vibrio Vulnificus* Necrotizing Fasciitis Associated with Acupuncture[J]. *Infect Dis Rep*, 2015, 7(3): 5901.
- [36] Hendren N, Sukumar S, Glazer CS. *Vibrio vulnificus* septic shock due to a contaminated tattoo[J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 2017. pii: bcr-2017-220199.
- [37] 卢中秋,卢才教,程俊彦,等. 弧菌感染性脓毒症的早期外科

- 治疗[J]. 中华创伤杂志, 2005, 21(3): 229-230.
- [38] 卢才教, 卢中秋, 魏群, 等. 救治创伤弧菌性脓毒症五例[J]. 中华烧伤杂志, 2005, 21(2): 139.
- [39] 洪广亮, 卢中秋, 邱俏霖, 等. 酒精性肝病大鼠创伤弧菌脓毒症凝血因子的动态变化[J]. 中国急救医学, 2007, 27(11): 999-1001.
- [40] Wong CH, Khin LW, Heng KS, et al. The LRINEC (Laboratory Risk Indicator for Necrotizing Fasciitis) score: a tool for distinguishing necrotizing fasciitis from other soft tissue infections[J]. Crit Care Med, 2004, 32(7): 1535-1541.
- [41] Hong GL, Lu CJ, Lu ZQ, et al. Surgical treatment of 19 cases with vibrio necrotizing fasciitis[J]. Burns, 2012, 38(2): 290-295.
- [42] Froelich BA, Weiss MJ, Noble RT. The evaluation of four recent culture-based methods for the isolation and enumeration of *Vibrio vulnificus* bacteria from oyster meat[J]. J Microbiol Methods, 2014, 97: 1-5.
- [43] 卢中秋, 李海啸, 洪广亮, 等. 用于创伤弧菌临床检测的前增菌液体培养基及应用: 中国, 201510490152. 9[P]. 2018. 01. 19.
- [44] 陈肖, 卢中秋. 创伤弧菌病原学快速检测技术的研究[J]. 医学研究杂志, 2013, 42(5): 195-197.
- [45] Hartnell RE, Stockley L, Keay W, et al. A pan-European ring trial to validate an International Standard for detection of *Vibrio cholerae*, *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in seafoods[J]. Int J Food Microbiol, 2018. pii: S0168-1605(18)30051-5.
- [46] D'Souza C, Kumar BK, Kapinakadu S, et al. PCR-based evidence showing the presence of *Vibrio vulnificus* in wound infection cases in Mangaluru, India[J]. Int J Infect Dis, 2018, 68: 74-76.
- [47] Yin JF, Wang MY, Chen YJ, et al. Direct Detection of *Vibrio vulnificus*, *Vibrio parahaemolyticus*, and *Vibrio alginolyticus* from Clinical and Environmental Samples by a Multiplex Touchdown Polymerase Chain Reaction Assay[J]. Surg Infect (Larchmt), 2018, 19(1): 48-53.
- [48] Lee JY, Kim SW, Kim DM, et al. Clinical Usefulness of Real-Time Polymerase Chain Reaction for the Diagnosis of *Vibrio vulnificus* Infection Using Skin and Soft Tissues[J]. Am J Trop Med Hyg, 2017, 97(2): 443-446.
- [49] Malghem J, Lecouvet FE, Omoumi P, et al. Necrotizing fasciitis: contribution and limitations of diagnostic imaging[J]. Joint Bone Spine, 2013, 80(2): 146-154.
- [50] Ali SZ, Srinivasan S, Peh WC. MRI in necrotizing fasciitis of the extremities[J]. Br J Radiol, 2014, 87(1033): 20130560.
- [51] 骆月琴, 王柏磊, 周石连, 等. 急诊创伤弧菌脓毒症的误诊分析及防范[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(12): 1334-1335.
- [52] 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.
- [53] Stevens DL, Bisno AL, Chambers HF, et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of skin and soft tissue infections: 2014 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(2): e10-52.
- [54] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(15): 1412-1421.
- [55] Evans T. Diagnosis and management of sepsis[J]. Clin Med (Lond), 2018, 18(2): 146-149.
- [56] Elmahdi S, DaSilva LV, Parveen S. Antibiotic resistance of *Vibrio parahaemolyticus* and *Vibrio vulnificus* in various countries: A review[J]. Food Microbiol, 2016, 57: 128-134.
- [57] Serratore P, Zavatta E, Fiocchi E, et al. Preliminary study on the antimicrobial susceptibility pattern related to the genotype of *Vibrio vulnificus* strains isolated in the north-western Adriatic Sea coastal area[J]. Ital J Food Saf, 2017, 6(4): 6843.
- [58] 卢中秋, 张秀华, 周铁丽, 等. 联合应用抗菌药物治疗创伤弧菌感染的实验研究[J]. 中华传染病杂志, 2003, 21(5): 312-315.
- [59] 李景荣, 卢中秋, 赵初环, 等. 抗菌药物联合乌司他丁治疗致病性弧菌感染性脓毒症血症[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(6): 373-374.
- [60] Tang HJ, Chang MC, Ko WC, et al. In vitro and in vivo activities of newer fluoroquinolones against *Vibrio vulnificus*[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2002, 46(11): 3580-3584.
- [61] Trinh SA, Gavin HE, Satchell KJF. Efficacy of Ceftriaxone, Cefepime, Doxycycline, Ciprofloxacin, and Combination Therapy for *Vibrio vulnificus* Foodborne Septicemia[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2017, 61(12). pii: e01106-17.
- [62] Stevens DL, Bryant AE. Necrotizing Soft-Tissue Infections[J]. N Engl J Med, 2017, 377(23): 2253-2265.
- [63] 卢才教, 郭海雷, 洪广亮, 等. 早期外科手术治疗对肢体感染脓毒症的预后影响[J]. 中华创伤杂志, 2012, 28(4): 321-323.

[收稿日期: 2018-05-10][本文编辑: 裴俏]