

围手术期给氧对手术部位感染影响的研究现状

许吉涛, 龚向东

大理大学第一附属医院, 云南 大理

收稿日期: 2022年3月8日; 录用日期: 2022年3月31日; 发布日期: 2022年4月12日

摘要

手术部位感染(SSI)会使患者并发症、死亡率及医疗费用增加。CDC及WHO最新预防手术部位感染指南均推荐在术中及术后给予高浓度氧气以预防手术部位感染。伤口愈合的纤维增生、基质沉积、血管生成阶段都依赖氧气, 伤口抗感染机制主要由非特异性免疫系统承担, 对感染伤口的生物体的抵抗力几乎完全取决于吞噬细胞的杀菌能力, 而吞噬细胞的杀伤能力主要由氧化杀伤系统构成, 氧化杀伤严重依赖氧含量, 低氧含量会抑制吞噬细胞氧化杀伤能力。在目前的围手术期给氧与预防手术部位感染仅仅在结直肠手术中显示出有一定的益处, 但是CDC和WHO均推荐全麻插管病人, 在术中及术后6小时高浓度吸氧以预防SSI的发生。这让我们对吸氧能否预防SSI的发生有了一定的质疑, 为此我们对现有文献进行回顾及分析。

关键词

围手术期, 吸氧, 手术部位感染

Research Status of the Effect of Perioperative Oxygen on Surgical Site Infection

Jitao Xu, Xiangdong Gong

First Affiliated Hospital of Dali University, Dali Yunnan

Received: Mar. 8th, 2022; accepted: Mar. 31st, 2022; published: Apr. 12th, 2022

Abstract

Surgical site infection (SSI) is associated with increased complications, mortality and medical costs. The latest CDC and WHO guidelines for the prevention of SSI recommend high concentration of oxygen during and after surgery to prevent SSI. Wound healing of fiber hyperplasia, matrix deposition, stage of angiogenesis are dependent on the oxygen, anti-infection wound mechanism is

mainly borne by the nonspecific immune system, the resistance of the organism to infection of the wound almost entirely on the sterilization ability, phagocytes and kill capability of phagocytes oxidative damage system structure, oxidative damage heavily dependent on oxygen content, low oxygen content can inhibit the oxidative killing ability of phagocytes. Currently, perioperative oxygen inhalation and prevention of surgical site infection have only been shown to be beneficial in colorectal surgery, but both CDC and WHO recommend highly concentrated oxygen inhalation during and 6 hours after general anesthesia for patients with intubation to prevent SSI. This led us to question whether oxygen inhalation could prevent the occurrence of SSI, so we reviewed and analyzed the existing literature.

Keywords

Perioperative Period, Oxygen Inhalation, Surgical Site Infection

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

手术部位感染(SSI)是手术后发生的切口、器官或腔隙的感染。手术部位感染(SSI)会使患者并发症、死亡率及医疗费用增加。SSI 的直接和间接成本包括住院时间延长、再次住院(重复手术)、额外的药物治疗(包括长期的抗菌治疗)、劳动力下降以及暂时或永久性残疾[1]。

2. 背景

人类对于伤口的研究经历了漫长的岁月,从公元前古代苏美尔人用啤酒清洗伤口以促进愈合,到盖伦认为脓液的形成对伤口愈合“必不可少”,一直到19世纪早期,伤口愈合及感染的机制对人类都是未知领域;一直到十九世纪中后期,人类才开始慢慢认识到伤口感染是由于病原体引起;今天,人类对伤口感染、愈合的机制已经有了一定的认识,无菌术(洗手、手套、手术衣、器械消毒等)及抗生素的应用已经使 SSI 的发生率大大降低[2],但我们仍然未能完全消除 SSI,随着外科手术量的增加,SSI 的病人数量越来越多,且由于抗生素的使用,耐药病原体的出现也使得 SSI 的治疗成本及难度都大大增加;据统计,2006年,美国 SSI 的平均支出 10,443 美元到 25,546 美元不等[1];在法国,发生 SSI 的患者比没有 SSI 的患者高出 17,434 欧元[3]。

SSI 带来的严重不利后果及医疗成本的大幅增加,使得 SSI 的预防越发的重。在 2017 年 CDC 预防手术部位感染指南中,推荐对于肺功能正常气管插管全身麻醉的患者,在手术期间和术后拔管后立即给予高氧浓度吸入以预防 SSI (IA 类证据;中等质量证据) [1]。2016 年 WHO 关于预防手术部位感染指南中同样也建议在接受全麻气管插管手术的成年患者,术中及术后 2~6 小时接受 80%氧浓度分数,以减少 SSI 的风险(强烈推荐,中等质量证据) [4]。在 Anderson 等[5]制定的急诊手术预防 SSI 策略中也推荐了对于涉及机械通气的外科手术,在手术期间和术后立即补充氧气来优化组织氧供来预防 SSI。

3. 氧在伤口愈合中的作用

伤口愈合过程包括凝血、炎症反应、纤维增生、基质沉积、血管生成、上皮形成和上皮重塑。在凝血阶段血小板聚集并从其颗粒中释放出各种化学诱导剂和生长因子。动物实验发现,高压氧对血管内皮

生长因子产生有一定的促进作用[6]。毛细血管内皮对生长因子的反应(即迁移到伤口、小管形成和连接到血流来源)需要足够高的氧分压,这一步骤严重依赖于血液灌注和动脉氧分压。在纤维增生阶段,主要由成纤维细胞承担功能,缺乏氧气时,成纤维细胞的复制能力很差,胶原沉积在整个生理活动期内都依赖于氧气,氧也是胶原蛋白脯氨酸羟基化的底物,增加氧分压会增加胶原蛋白的产生。伤口愈合和抗感染部分过程通过灌注和血管生成的机制齐头并进。在上皮形成时,生长因子和氧张力会促进上皮细胞的移动和复制,并且上皮形成在水合、充氧良好的组织中发生最快。氧气扩散的驱动力是氧分压,由于疼痛、降温等影响,伤口外周血管会收缩,因此,在伤口周围,需要更高的氧分压,以迫使氧气进入受伤和愈合的组织,特别是皮下组织、筋膜、肌腱和骨这些愈合缓慢的组织。虽然伤口的耗氧量相对较低,但它的耗氧过程需要高氧分压。伤口中消耗的大部分氧气用于起杀菌作用氧化自由基的产生、胶原合成、上皮化。任何程度的缺氧都会损害免疫力和修复能力[7][8]。

4. 感染伤口的特点及伤口抗感染机制

手术和外伤伤口对感染的抵抗力主要由非特异性免疫系统承担;也就是说,对感染伤口的病原体的抵抗力几乎完全取决于吞噬细胞(即粒细胞和巨噬细胞)从血管迁移到感染部位后吞噬和杀死这些生物体的能力[9]。吞噬细胞通过趋化作用找到目标并启动杀菌过程,细胞杀菌涉及多种机制,但所有这些机制都由两个细胞事件启动:细胞脱颗粒和呼吸爆发的启动。呼吸爆发是休眠的静止细胞中的一种代谢途径,其功能是通过部分还原氧气来产生一组高活性的杀菌剂。吞噬细胞杀伤作用是通过呼吸爆发提供的颗粒内容物和氧化剂的作用来完成的。依赖氧气的“呼吸爆发”是所有吞噬细胞杀伤细菌的基础。吞噬细胞受到刺激后耗氧量急剧增加。呼吸爆发中消耗的氧气有一部分被转化为过氧化氢,参与吞噬细胞的杀菌作用[10]。呼吸爆发产生的过氧化氢,还会与游离的碘和氯形成过氧化氢-过氧化物酶-碘离子杀菌系统。慢性肉芽肿病患者由于基因突变,95%粒细胞缺乏呼吸爆发活性,导致吞噬细胞氧化作用降低,导致反复发生全身各部位的化脓性感染[11]。

5. 氧化杀伤系统依赖氧气

氧化杀伤系统的杀伤作用高度依赖氧气。该系统的弱点在于,可以释放到吞噬体中的自由基数量取决于细胞中氧分压。维持高氧分压需要氧气充足的血液快速流动,氧化杀伤系统高度依赖于血液灌注受污染组织的速度;如果组织未充分灌注且未维持高氧分压,则氧化杀伤系统将失效。血液灌注和氧合不良都会严重削弱氧化杀伤作用[9]。动物研究的数据表明,在氧分压低于约40至50毫米汞柱时,氧化杀伤作用开始减弱[12]。在D. B. Allen [13]的人体中性粒细胞体外实验中,他们发现,人中性粒细胞的耗氧量和产生氧化剂量均依赖于氧分压;半最大氧化剂产量出现在45至80毫米汞柱的氧分压范围内,在氧分压高于300毫米汞柱时氧化剂产量最大。N. N. McGovern等[14]通过实验发现,低氧会选择性地抑制人中性粒细胞呼吸爆发活性和对金黄色葡萄球菌的杀灭作用,但细胞趋化性、受体调节和吞噬作用得到保存,且再充氧后完全恢复了杀灭金黄色葡萄球菌的能力。

6. 感染伤口的特点

在伤口周围,污染细菌、组织本身和炎症细胞都会消耗并争夺氧气;氧化杀伤系统产生自由基需要烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(NADPH)连接的加氧酶,NADPH连接的加氧酶通过吞噬作用被激活,将分子氧转化为超氧化物,单这种酶就可能使细胞的耗氧量增加高达20倍,而手术部位和伤口中通常氧分压较低[9]。Hopf等[15]测量了130例成年普外科手术患者皮下创面氧分压,发现感染患者的皮下创面氧分压基线和最大值显著低于未感染患者,感染率与皮下创面氧分压最大值呈负相关($P < 0.001$)。在皮下创面

氧分压最大值仅为 40 至 50 mmHg 的 14 名患者中, 观察到的感染率为 43%, 而在皮下创面氧分压最大值高于 90 mmHg 的 15 名患者中, 感染率为 0%。感染率同样与皮下创面氧分压最大值基线呈负相关($P < 0.03$)。Harrison 等[16]测量 59 例腹部手术患者组织氧饱和度及其与手术部位感染的关系, 结果显示术后 12 小时, 发生 SSI 的患者和未发生 SSI 的患者在手术部位的组织氧饱和度存在显著差异(43.4% vs 55.8%; $P = 0.032$)。Garcia-Botello 在随机对照试验中测量胃吻合口 PH 值发现, 30%氧气组胃吻合口读数的 pH 值在术后 30 分钟和 6 h 明显较低, 在手术 24 小时后呼吸室内空气时没有差异; 而 80%氧气组的任何时间点胃吻合口读数之间没有发现差异[17]。

从伤口愈合的机制及吞噬细胞的杀菌机制, 到缺氧环境下动物实验及人中性粒细胞体外实验中吞噬细胞杀菌作用受到抑制, 再到金黄色葡萄球菌感染后造成的感染组织的氧气大量消耗, 以及临床测量显示感染伤口氧分压低于未感染伤口氧分压, 都显示了充足的氧气对于伤口愈合及抗感染的重要性, 从理论机制到实验结果都支持 WHO 及 CDC 提出的吸氧对于减少伤口感染的建议, 这让我们对临床实验结果感到好奇。

7. 临床研究

Greif 等[18]将 500 例结直肠切除患者随机分为术中及术后 2 h 吸氧 30%和 80%组, 在 250 名接受 80%氧气的患者中, 有 13 人患有手术伤口感染, 相比之下, 30%氧气组的患者中, 有 28 人手术切口感染(5.2% VS 11.2%; 95%的置信区间; $P = 0.01$); 结果显示, 在结直肠切除术期间及术后两小时内补充氧气可使手术伤口感染的发生率减半; 且接受 80%氧气的患者在手术期间和术后的皮下氧分压显著升高。在 Belda [19] 291 例患者双盲随机对照实验中, 30%吸氧组 35 例(24.4%)发生手术部位感染, 80%吸氧组 22 例(14.9%)发生手术部位感染($P = 0.04$); 80% FiO_2 组的 SSI 风险比 30% FiO_2 组低 39%。Schietroma 等[20]将 239 名消化性溃疡穿孔患者随机分为术中及术后(手术后 6 小时) 30%吸氧组和 80%吸氧组, 在 30%吸氧组 61 名患者(50.8%)感染, 80%吸氧组感染 31 名(26%) ($P < 0.05$), 显示在消化性溃疡穿孔患者高浓度吸氧能降低术后切开感染概率。在 Meyhoff 等[21]的实验中, 却得出了不同的结果, 在作者腹部手术后的随机对照试验中, 80%氧气组 685 名患者中有 131 名(19.1%)发生了感染, 而 30%氧气的 701 名患者中有 141 名(20.1%)发生了手术部位感染($P = 0.64$), Meyhoff 等人认为高浓度吸氧并不能减少手术部位感染, 但应当指出, Meyhoff 在实验中并未给所有患者应用抗生素及体外加温装置。

在 Williams 等[22]进行的 30%与 80%吸入氧气对剖宫产手术部位感染影响的随机对照试验中, 病人随机分组后, 评估在剖宫产手术中和产后 2 小时吸入 30%或 80%吸入氧气(FiO_2)后的 SSI; 结果对照组有 12/83 例(14.5%)感染, 而研究组有 10/77 例(13.0%)感染($P = 0.82$), 显示高浓度吸氧并不能减少 SSI 在剖宫产手术中的发生率。Duggal [23]和 Gardella [23] [24]同样分别进行了围手术期高浓度补充氧气对剖宫产手术部位感染的发生率随机对照试验, 同样得出了高浓度吸氧并不能减少降低剖宫产术后手术部位感染的风险的结论。

Stall 等[25]以胫骨平台骨折、胫骨 Pilon 骨折和跟骨骨折的患者作为研究对象, 随机分组后, 在手术期间和术后 2 小时内给予 80%或 30%的氧浓度, 结果显示治疗组术后手术部位感染率为 12%, 对照组为 16% ($p = 0.31$), 高浓度吸氧并不能减少下肢骨折患者的 SSI 发生率。但应当指出, 由于四肢骨折手术通常术中使用止血带, 高浓度吸氧后能否提高手术部位的氧分压还不得而知。Maragakis 等[26]回顾分析 3894 例腰椎术后患者, 发现术中吸氧分数小于 50% (OR: 12; $P < 0.001$)是脊柱手术后 SSI 的一个独立的、可修改的危险因素, 并提出术中吸入至少 50%的氧气作为预防脊柱手术后 SSI 的干预措施。但由于是回顾性研究, 其证据效力相对较低。

Togioka 等[27]通过对 7 篇已发表的论文进行分析, 总共 2728 名患者, 1358 名患者被随机分配为高

氧组, 1370 名患者被随机分配为对照组。高氧组合并感染率为 15.5%, 对照组为 17.5%, 高氧血症对手术部位感染的 OR 值为 0.85 ($P = 0.51$), 统计分析显示围术期高吸氧量治疗总体上对预防手术部位感染没有好处, 但在全身麻醉和结直肠手术试验的亚组分析中, 显示出高浓度吸氧对行结直肠手术患者 SSI 发生率的是有作用的($P < 0.0003$)。De Jonge 等[28]在世界卫生组织预防手术切开指南发表后对现有资料进行 meta 分析, 在最终纳入的 17 个随机对照试验中, 有 6 个是自世卫组织指南发表以后新确定的, 总共 7817 名患者入选, 对所有纳入试验的荟萃分析显示, 与标准(30%~35%)氧浓度相比, 没有证据证明围术期使用高(80%)氧浓度对预防 SSI 的益处。Kao [29]等采用贝叶斯 Meta 和传统 meta 分析了 4778 名患者, 结果显示, 在传统的 meta 分析中, 围术期高浓度(80%)吸氧对减少 SSI 的 RR 值为 0.84 [95% CI: 0.73~0.97], 证据效力较弱; 贝叶斯 Meta 分析现实, 对于怀疑、中立和肯定的既往患者, 所有手术患者 SSI 风险降低的概率分别为 77%、81%和 83%, 对结直肠手术患者进行亚组分析后, 概率分别增加到 86%、89%和 92%; 结论是在降低结直肠手术患者的 SSI 方面, 高氧血症有较高的受益概率; 然而, 受益的幅度相对较小。

8. 讨论

从伤口愈合的机制到手术切口人体预防感染的原理, 从理论上都支持围术期高浓度吸氧以促进伤口愈合及减少 SSI 的发生, 但目前的随机对照试验仅仅在结直肠手术中显示高浓度吸氧对减少 SSI 发生率有益处, 其余亚专科随机对照实验中均未显示高浓度吸氧对减少 SSI 发生率有益处。造成临床实验和体外细胞实验结果不同的原因目前尚不得知。

Ratnaraj 等[30]对 11 头雌性家猪全麻插管后进行 30%及 100%氧气维持吸入后测量皮下、肠壁内组织氧合实验, 结果显示, 含 30%吸入氧气组动脉血氧饱和度为 108 ± 21 毫米汞柱, 100%氧气组动脉血氧饱和度 454 ± 53 毫米汞柱; 100%吸氧时皮下组织氧合增加 50%, 可使小肠血氧饱和度增加 15%, 使大肠壁内氧分压显著增加, 增加了 65%, 动物实验显示高浓度吸氧能增加组织氧合。应当指出的是, 伤口氧浓度除了收到氧分压的影响, 还受到组织灌注的影响, 在 Arkilic [31]的实验中, 56 名患者随机分配接受保守($8 \text{ mL} \cdot \text{kg} \cdot \text{h}$)和积极($16 \sim 18 \text{ mL} \cdot \text{kg} \cdot \text{h}$)液体管理, 结果显示积极液体管理组术中组织氧分压明显更高, 术后皮下氧分压也显著增加。我们目前的术中补液量是否过于保守, 补液量是否影响了伤口的灌注及氧分压, 可能还需要进一步的研究, 除此之外, 疼痛、低体温等都会影响伤口的灌注。

McGovern [14]等人通过使用发现低氧选择性抑制人中性粒细胞对金黄色葡萄球菌的杀灭作用, 而对大肠杆菌的杀灭作用却不受这一条件的影响; 根据统计, SSI 前三位病原菌为金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌占和大肠埃希菌[32], 已发表的文章中, 几乎没有作者对发生 SSI 的患者做病原菌培养, 中性粒细胞对大肠杆菌的杀灭作用不受低氧的影响, 这一特性会不会导致了结果的偏差, 可能还需要进一步的研究。此外, 一部分麻醉药品也会影响免疫功能; 研究发现, 一氧化氮能显著抑制单核细胞和中性粒细胞的趋化作用, 导致免疫功能受损[33]。

WHO 和 CDC 仅仅根据患者的全身麻醉插管和结直肠患者的亚组分析, 就制定了成年全身麻醉插管手术病人在术中、术后 2~6 小时内吸入 80%氧浓度氧气以预防 SSI 的发生的指南, 目前看来还具有争议, 高浓度吸氧目前仅在结直肠手术中有降低 SSI 发生率的作用, 在其他专科手术中还没有证据支持, 且高浓度吸氧远期还可能带来脑、肺和心脏并发症以及远期死亡率的增加[34], 高浓度吸氧用于预防 SSI 的发生可能还需要进一步的研究。

参考文献

- [1] Berrios-Torres, S.I., Umscheid, C.A., Bratzler, D.W., *et al.* (2017) Centers for Disease Control and Prevention Guide-

- line for the Prevention of Surgical Site Infection, 2017. *JAMA Surgery*, **152**, 784-791. <https://doi.org/10.1001/jamasurg.2017.0904>
- [2] Fakhry, S.M. and Montgomery, S.C. (2012) Peri-Operative Oxygen and the Risk of Surgical Infection. *Surgical Infections (Larchmt)*, **13**, 228-233. <https://doi.org/10.1089/sur.2012.122>
- [3] Badia, J.M., Casey, A.L., Petrosillo, N., Hudson, P.M., Mitchell, S.A. and Crosby, C. (2017) Impact of Surgical Site Infection on Healthcare Costs and Patient Outcomes: A Systematic Review in Six European Countries. *Journal of Hospital Infection*, **96**, 1-15. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2017.03.004>
- [4] Allegranzi, B., Zayed, B., Bischoff, P., et al. (2016) New WHO Recommendations on Intraoperative and Postoperative Measures for Surgical Site Infection Prevention: An Evidence-Based Global Perspective. *The Lancet Infectious Diseases*, **16**, e288-e303. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)30402-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)30402-9)
- [5] Anderson, D.J., Podgorny, K., Berrios-Torres, S.I., et al. (2014) Strategies to Prevent Surgical Site Infections in Acute Care Hospitals: 2014 Update. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **35**, 605-627. <https://doi.org/10.1086/676022>
- [6] Sheikh, A.Y., Gibson, J.J., Rollins, M.D., Hopf, H.W., Hussain, Z. and Hunt, T.K. (2000) Effect of Hyperoxia on Vascular Endothelial Growth Factor Levels in a Wound Model. *The Archives of Surgery*, **135**, 1293-1297. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.11.1293>
- [7] Hunt, T.K. and Hopf, H.W. (1997) Wound Healing and Wound Infection. What Surgeons and Anesthesiologists Can Do. *Surgical Clinics of North America*, **77**, 587-606. [https://doi.org/10.1016/S0039-6109\(05\)70570-3](https://doi.org/10.1016/S0039-6109(05)70570-3)
- [8] Hunt, T.K. (1990) Basic Principles of Wound Healing. *The Journal of Trauma*, **30**, S122-S128. <https://doi.org/10.1097/00005373-199012001-00025>
- [9] Benhaim, P. and Hunt, T.K. (1992) Natural Resistance to Infection: Leukocyte Functions. *Journal of Burn Care & Rehabilitation*, **13**, 287-292. <https://doi.org/10.1097/00004630-199203000-00022>
- [10] Babior, B.M. (1978) Oxygen-Dependent Microbial Killing by Phagocytes (First of Two Parts). *The New England Journal of Medicine*, **298**, 659-668. <https://doi.org/10.1056/NEJM197803232981205>
- [11] Babior, B.M. (1978) Oxygen-Dependent Microbial Killing by Phagocytes (Second of Two Parts). *The New England Journal of Medicine*, **298**, 721-725. <https://doi.org/10.1056/NEJM197803302981305>
- [12] Curnutte, J.T., Kuver, R. and Babior, B.M. (1987) Activation of the Respiratory Burst Oxidase in a Fully Soluble System from Human Neutrophils. *Journal of Biological Chemistry*, **262**, 6450-6452. [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)48260-9](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)48260-9)
- [13] Allen, D.B., Maguire, J.J., Mahdavian, M., et al. (1997) Wound Hypoxia and Acidosis Limit Neutrophil Bacterial Killing Mechanisms. *The Archives of Surgery*, **132**, 991-996. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430330057009>
- [14] McGovern, N.N., Cowburn, A.S., Porter, L., et al. (2011) Hypoxia Selectively Inhibits Respiratory Burst Activity and Killing of *Staphylococcus aureus* in Human Neutrophils. *Journal of Immunology*, **186**, 453-463. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1002213>
- [15] Hopf, H.W., Hunt, T.K., West, J.M., et al. (1997) Wound Tissue Oxygen Tension Predicts the Risk of Wound Infection in Surgical Patients. *The Archives of Surgery*, **132**, 997-1004. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1997.01430330063010>
- [16] Ives, C.L., Harrison, D.K. and Stansby, G.S. (2007) Tissue Oxygen Saturation, Measured by Near-Infrared Spectroscopy, and Its Relationship to Surgical-Site Infections. *British Journal of Surgery*, **94**, 87-91. <https://doi.org/10.1002/bjs.5533>
- [17] Garcia-Botello, S.A., Garcia-Granero, E., Lillo, R., Lopez-Mozos, F., Millan, M. and Lledo, S. (2006) Randomized Clinical Trial to Evaluate the Effects of Perioperative Supplemental Oxygen Administration on the Colorectal Anastomosis. *British Journal of Surgery*, **93**, 698-706. <https://doi.org/10.1002/bjs.5370>
- [18] Greif, R., Akca, O., Horn, E.P., Kurz, A., Sessler, D.I. and Outcomes Research Group (2000) Supplemental Perioperative Oxygen to Reduce the Incidence of Surgical-Wound Infection. *The New England Journal of Medicine*, **342**, 161-167. <https://doi.org/10.1056/NEJM200001203420303>
- [19] Belda, F.J., Aguilera, L., Garcia de la Asuncion, J., et al. (2005) Supplemental Perioperative Oxygen and the Risk of Surgical Wound Infection: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, **294**, 2035-2042. <https://doi.org/10.1001/jama.294.16.2035>
- [20] Schietroma, M., Cecilia, E.M., De Santis, G., Carlei, F., Pessia, B. and Amicucci, G. (2016) Supplemental Peri-Operative Oxygen and Incision Site Infection after Surgery for Perforated Peptic Ulcer: A Randomized, Double-Blind Monocentric Trial. *Surgical Infections (Larchmt)*, **17**, 106-113. <https://doi.org/10.1089/sur.2013.132>
- [21] Meyhoff, C.S., Wetterslev, J., Jorgensen, L.N., et al. (2009) Effect of High Perioperative Oxygen Fraction on Surgical Site Infection and Pulmonary Complications after Abdominal Surgery: The PROXI Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **302**, 1543-1550. <https://doi.org/10.1001/jama.2009.1452>

- [22] Scifres, C.M., Leighton, B.L., Fogertey, P.J., Macones, G.A. and Stamilio, D.M. (2011) Supplemental Oxygen for the Prevention of Postcesarean Infectious Morbidity: A Randomized Controlled Trial. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*, **205**, 267e1-9. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2011.06.038>
- [23] Duggal, N., Poddatorri, V., Noroozkhani, S., Siddik-Ahmad, R.I. and Caughey, A.B. (2013) Perioperative Oxygen Supplementation and Surgical Site Infection after Cesarean Delivery: A Randomized Trial. *Obstetrics & Gynecology*, **122**, 79-84. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e318297ec6c>
- [24] Mangram, A.J., Horan, T.C., Pearson, M.L., Silver, L.C. and Jarvis, W.R. (1999) Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. *Infection Control & Hospital Epidemiology*, **20**, 250-278. <https://doi.org/10.1086/501620>
- [25] Stall, A., Paryavi, E., Gupta, R., Zadnik, M., Hui, E. and O'Toole, R.V. (2013) Perioperative Supplemental Oxygen to Reduce Surgical Site Infection after Open Fixation of High-Risk Fractures: A Randomized Controlled Pilot Trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **75**, 657-663. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182a1fe83>
- [26] Maragakis, L.L., Cosgrove, S.E., Martinez, E.A., Tucker, M.G., Cohen, D.B. and Perl, T.M. (2009) Intraoperative Fraction of Inspired Oxygen Is a Modifiable Risk Factor for Surgical Site Infection after Spinal Surgery. *Anesthesiology*, **110**, 556-562. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181974be7>
- [27] Togioka, B., Galvagno, S., Sumida, S., Murphy, J., Ouanes, J.P. and Wu, C. (2012) The Role of Perioperative High Inspired Oxygen Therapy in Reducing Surgical Site Infection: A Meta-Analysis. *Anesthesia & Analgesia*, **114**, 334-342. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31823fada8>
- [28] de Jonge, S., Egger, M., Latif, A., et al. (2019) Effectiveness of 80% vs 30%-35% Fraction of Inspired Oxygen in Patients Undergoing Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **122**, 325-334. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.11.024>
- [29] Kao, L.S., Millas, S.G., Pedroza, C., Tyson, J.E. and Lally, K.P. (2012) Should Perioperative Supplemental Oxygen Be Routinely Recommended for Surgery Patients? A Bayesian Meta-Analysis. *Annals of Surgery*, **256**, 894-901. <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e31826cc8da>
- [30] Ratnaraj, J., Kabon, B., Talcott, M.R., Sessler, D.I. and Kurz, A. (2004) Supplemental Oxygen and Carbon Dioxide Each Increase Subcutaneous and Intestinal Intramural Oxygenation. *Anesthesia & Analgesia*, **99**, 207-211. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000121308.26125.B0>
- [31] Arkilic, C.F., Taguchi, A., Sharma, N., et al. (2003) Supplemental Perioperative Fluid Administration Increases Tissue Oxygen Pressure. *Surgery*, **133**, 49-55. <https://doi.org/10.1067/msy.2003.80>
- [32] 陈树环, 李秀华, 秦晔. 手术切口感染病原菌分类与感染相关因素分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2015, 25(14): 3255-6+70.
- [33] Myles, P.S., Leslie, K., Silbert, B., Paech, M.J. and Peyton, P. (2004) A Review of the Risks and Benefits of Nitrous Oxide in Current Anaesthetic Practice. *Anaesthesia and Intensive Care*, **32**, 165-172. <https://doi.org/10.1177/0310057X0403200202>
- [34] Mellin-Olsen, J., McDougall, R.J. and Cheng, D. (2017) WHO Guidelines to Prevent Surgical Site Infections. *The Lancet Infectious Diseases*, **17**, 260-261. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30078-6](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30078-6)