·指南与共识·

感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识

国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识》撰写组

【关键词】 老年人;多器官功能障碍综合征;诊断;治疗;共识
【中图分类号】 R592 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.002

感染诱发的老年多器官功能障碍综合征(infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly,i-MODSE)是指老年人(≥65岁)在器官老化和患有多种慢性疾病的基础上,由感染激发、短时间内序贯或同时发生2个或2个以上器官功能障碍或衰竭的综合征[1,2]。王士雯院士于20世纪80年代末在国际上首先提出了老年多器官功能衰竭(multiple organ failure in the elderly,MOFE)的概念[3]。1991年,美国胸科医师协会/危重病医学会(ACCP/SCCM)将多器官功能衰竭(multiple organ failure,MOF)更名为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome,MODS)[4]。2003年王士雯院士团队通过进一步探索研究,将“老年多器官功能衰竭”更名为“老年多器官功能不全综合征”(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly,MODSE),并将MODSE分为器官功能衰竭前期和器官功能衰竭期。

MODSE病死率高,是老年人口死亡的主要原因之一[5]。感染是MODSE的首位诱因,占发病诱因中的73.1%[6],其中肺部感染最多,高达38.1%[7]。早在2000年,王士雯院士团队就发现,肺脏作为首先衰竭器官的频率远远高于其他器官,可达45.3%[8],由此提出了MODSE的“肺启动学说”,并在2003年制定了我国第一个MODSE的诊断标准(试行草案)[9]。2015年中国中西医结合学会急救医学专业委员会重新修订了MODS的病情分期诊断及严重程度评分标准,但未改变2003年第一版MODSE诊断标准[10]。近年来,随着对感染所致的脓毒症(sepsis)病理生理、免疫机制、以及诊疗的研究进展,现有共识不足以满足老龄化带来的临床需求,对i-MODSE的临床诊治进行规范化指导势在必行。

为此,解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心和中国老年医学学会联合发起,组织国内数十位老年医学急危重症及相关学科的专家,就i-MODSE的诊断标准、风险评估、以及处理原则制定《i-MODSE诊治中国专家共识》,旨在规范i-MODSE的诊断和治疗,以期降低i-MODSE的病死率和致残率。

1 i-MODSE的定义及特点

i-MODSE是指老年人患感染性疾病(如重症肺炎、腹腔脓肿、急性坏死性胰腺炎、化脓性胆囊炎、肠道感染等)后,诱导机体发生过度的全身性炎症反应(免疫激活),继而机体对感染免疫调控紊乱,发展至广泛的免疫抑制,序贯或同时出现2个或2个以上器官功能障碍或衰竭的临床综合征[11]。其特点有[5]:(1)常在器官功能受损基础上发生;(2)感染(尤其是肺部感染)常是主要诱因(占64%~74%);(3)器官衰竭顺序与原患慢性病相关,以肺、心居多;(4)临床表现与衰竭器官受损程度常不平行,易延误诊治;(5)临床过程多样,病程迁延;(6)受累器官多且难以完全逆转。

2 老年重症感染的高危因素

识别可能发生老年重症感染的高危患者,尽早临床评估并予以干预,有助于改善疾病的转归。老年重症感染的危险因素包括以下几个方面[12,13]。(1)一般因素:营养不良、长期卧床(>3个月)、老年衰弱等;(2)基础疾病:免疫功能缺陷、糖尿病、急性胰腺炎、胆道及肠道系统疾病、恶性肿瘤或白血病、肝/肾功能衰竭、器官移植、存在易出血的感染灶、中性粒细胞缺乏等;(3)解剖结构异常或介入:

收稿日期:2017-12-10
基金项目:科技部重点研发计划项目(2017YFF0207400)
通信作者:范利,E-mail:fl6698@163.com

中心静脉导管、血液透析、气管内插管或机械通气、胆道结构异常、近期介入治疗等;(4)药物因素:长期使用抗生素、近期使用类固醇激素、非甾体类抗炎药、化疗药物等。

3 i-MODSE的诊断标准

3.1 感染、脓毒症及i-MODSE的诊断

3.1.1 感染的临床诊断 凡具下列体征2项或2项以上时提示临床感染可能:(1)体温>38℃或<36℃;(2)心率>90次/min;(3)过度通气[呼吸>20次/min或$PaCO_2$<32 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)];(4)白细胞增多(>12×10^9/L),或白细胞减少(<4×10^9/L),或有超过10%的幼稚白细胞,或中性粒细胞分类增高;(5)C-反应蛋白(C-reactive protein,CRP)或降钙素原(procalcitonin,PCT)升高。感染部位的判断通常与突出的临床症状和体征有关,如黄痰、肺部新出现的湿性啰音、腹膜刺激征、腹部局限性压痛、尿路刺激症、皮肤红肿热痛等。然而,老年人症状多不典型,如出现不明原因的精神障碍(嗜睡、淡漠等)、血压下降等,也需警惕感染可能。常见感染部位包括:肺(35%),腹部(21%),尿道(13%),皮肤和软组织(7%),其他部位(8%),未知部位(16%)[14]。

3.1.2 病原学诊断 建议在抗生素应用前进行病原菌培养,包括血培养、痰、粪、尿、伤口、导管、支气管肺泡灌洗液、置入假体、脑脊液或胸腔积液等病原体培养及药敏试验。有真菌感染的高危因素需要鉴别侵袭性念珠菌感染时,建议使用1,3-β-D-葡聚糖、甘露聚糖和抗甘露聚糖抗体检测。

3.1.3 i-MODSE的诊断 目前认为,感染引起的脓毒症是病原体感染后宿主免疫失衡、感染失控所致的危及生命的器官功能障碍。本共识在序贯性器官功能衰竭评估[Sequential (Sepsis-related) Organ Failure Assessment,SOFA]评分[15]基础上,根据老年人器官功能衰老的特点,进行了适当修改,简称"SOFAE"(SOFA of Elderly),见表1。其中,评分代表病情的严重程度:将器官功能正常定为0分,功能受损定为1分,功能障碍前期定为2分,功能障碍期

表1 老年多器官功能衰竭评估(SOFAE)标准

系统	0分	1分	2分	3分	4分
呼吸	血气分析PaO_2和$PaCO_2$在正常范围*	低氧血症:血气分析PaO_2低于年龄校正的公式;或PaO_2较基础值降低20%,持续2 h	血气分析PaO_2<60 mmHg或(和)$PaCO_2$>50 mmHg;伴ARDS时200 mmHg<PaO_2/FiO_2<300 mmHg	符合2的标准,同时需要机械通气;伴ARDS时PaO_2/FiO_2<200 mmHg	机械通气支持下PaO_2/FiO_2<100 mmHg
循环	MAP≥70 mmHg	MAP<70 mmHg	多巴胺<5 μg/(kg·min)或多巴酚丁胺任何剂量	多巴胺5.1~15.0 μg/(kg·min)或肾上腺素或去甲肾上腺素≤0.1 μg/(kg·min)	多巴胺>15 μg/(kg·min)或肾上腺素或去甲肾上腺素>0.1 μg/(kg·min)
心脏	BNP<100 pg/ml和(或)NT-proBNP<300 pg/ml;LVEF≥50%且超声评价未见舒张功能障碍	LVEF<50%且NYHA/Killip分级Ⅰ级	LVEF<50%且NYHA/Killip分级Ⅱ级	LVEF<50%且NYHA/Killip分级Ⅲ级	LVEF<50%且NYHA/Killip分级Ⅳ级
肝脏	Tbil<20 μmol/L(1.2 mg/dl)	Tbil 20~32 μmol/L(1.2~1.9 mg/dl)	Tbil 33~101 μmol/L(2.0~5.9 mg/dl)	Tbil 102~204 μmol/L(6.0~11.9 mg/dl)	Tbil>204 μmol/L(12 mg/dl)
肾脏	SCr≤1 mg/dl(88.4 μmol/L)	SCr为基线的1.5~1.9倍或升高≥0.3 mg/dl(≥26.5 μmol/L);尿量<0.5 ml/(kg·h),持续6~12 h	SCr为基线的2.0~2.9倍;尿量<0.5 ml/(kg·h),持续≥12 h	SCr为基线的3.0~3.9倍;尿量<0.3 ml/(kg·h),持续≥24 h,或无尿12~24 h	SCr超过基线的4.0倍,或增加至≥4.0 mg/dl(≥353.6 μmol/L)或开始肾替代治疗;无尿>24 h
血液	PLT≥150×10^9/L	PLT<150×10^9/L	PLT<100×10^9/L	PLT<50×10^9/L	PLT<20×10^9/L
神经	GCS评分15	GCS评分13~14	GCS评分10~12	GCS评分6~9	GCS评分<6

(1)在感染诱因刺激下24 h后,出现2个或2个以上器官功能均达到或超过"器官功能障碍前期"标准(单个脏器SOFAE≥2),即可诊断为"老年多器官功能障碍综合征"。(2)如果2个或2个以上器官功能达到"器官功能障碍前期"标准(单个脏器SOFAE=2),其他器官功能正常,诊断为"老年多器官功能障碍(障碍前期)"。(3)出现2个或者2个以上器官功能障碍(单个脏器SOFAE评分=3)或衰竭(单个脏器SOFAE=4),诊断为"老年多器官功能障碍(衰竭期)"。*PaO_2正常值:仰卧位PaO_2(mmHg)=103-0.42×年龄(岁);坐位PaO_2(mmHg)=104.2-0.27×年龄(岁)[16]。PaO_2:氧分压;$PaCO_2$:二氧化碳分压;ARDS:急性呼吸窘迫综合征;PaO_2/FiO_2:氧合指数;MAP:平均动脉压;BNP:脑利钠肽;NT-proBNP:氨基末端脑利钠肽前体;NYHA:纽约心功能分级;Killip:Killip分级;LVEF:左室射血分数;Tbil:总胆红素;SCr:血肌酐;PLT:血小板计数;GCS:格拉斯哥昏迷评分。1 mmHg=0.133 kPa

定为3分，功能衰竭期定为4分。如单个脏器评分≥2分，则认为存在该器官功能障碍，必须进行恰当的干预；如发生功能障碍的器官≥2个，则诊断为MODSE。

3.2 i-MODSE的处置流程

参考中国中西医结合学会急救医学专业委员会制定的MODS病情分期诊断及严重程度评分标准(2015)[10]、MODSE诊断标准(试行草案，2003)[9]、以及脓毒症和脓毒症3.0诊断标准[17]，制定i-MODSE的处置流程(见图1)。

4 i-MODSE的治疗

总体治疗原则：在积极控制感染、维持循环稳定基础上，尽快评估器官功能，及早治疗任何一个首先发生的器官功能不全，阻断连锁反应；治疗要有整体观念，以保护重要器官功能(心、肺、肾、脑等)为首要目的；在多个器械(气管插管、主动脉内气囊反搏、肾脏替代治疗等)或管路(鼻胃管、尿管、中心静脉导管等)支持治疗时，需加强动态监测，同时注意多病共患、多重用药时药物使用的合理性和个体化原则。

4.1 控制感染

控制感染是i-MODSE的基础治疗。

4.1.1 感染源控制 及时明确感染部位，尽早控制感染源(≤12 h)。对严重感染，应采取生理损伤最小的有效干预措施(如经皮穿刺引流脓肿等)，必要时可手术。如果留置深静脉导管是可能的感染源，应立即拔除静脉导管，根据病情严重程度立即或适时进行其他中心静脉置管。建议对有潜在感染的重症老年患者进行筛查，可以应用脓毒症的识别体系及评分系统(如Robson识别工具、脓毒症筛查表格、脓毒症早期识别卡片等)。

4.1.2 抗感染治疗

(一)治疗时机。在控制感染源的基础上，尽早开始(≤1 h)静脉使用有效的抗菌药物，并保证有效的组织渗透浓度。

(二)药物选择。对于大多数i-MODSE患者，根据感染部位，推荐初始经验性抗感染治疗应包括覆盖所有可能的致病微生物。通常情况下使用碳青霉烯(美罗培南、亚胺培南、多利培南)或β-内酰胺酶抑制剂的复合制剂(哌拉西林他唑巴坦或头孢哌酮/舒巴坦)。一旦获得病原菌的药敏试验结果，则调整为针对性的抗生素。如存在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant staphylococcus aureus，MRSA)感染的危险因素时，可考虑使用万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等。对于军团菌感染高危风险的患者还可加用大环内酯类或氟喹诺酮类，同时预防真菌感染。

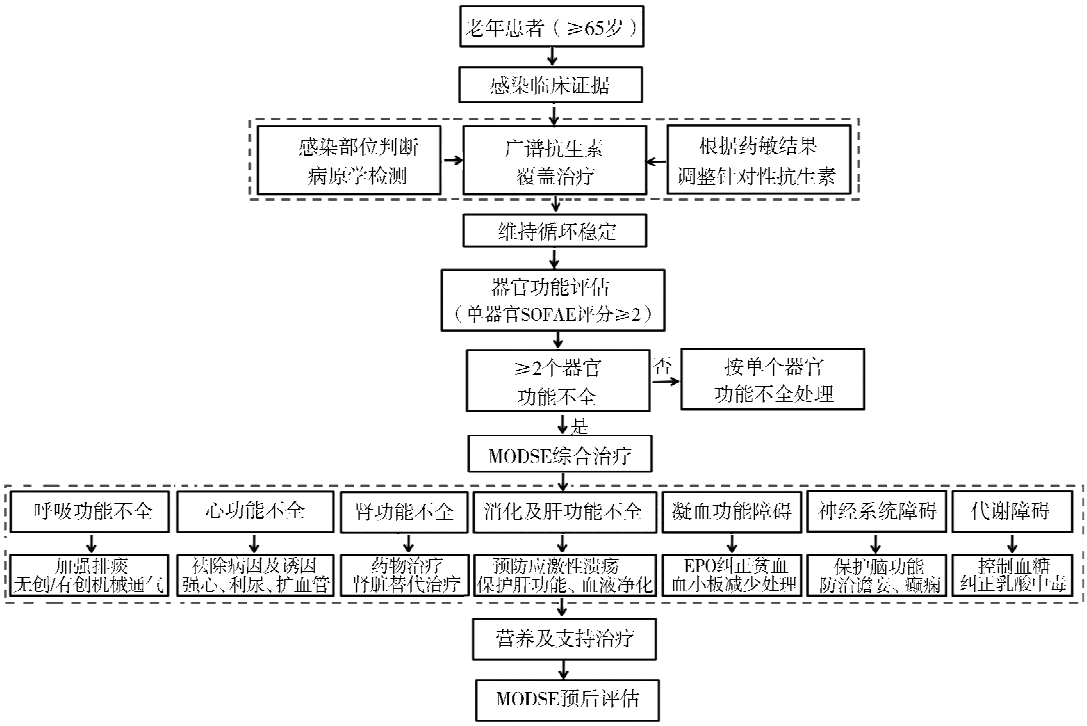


图1 i-MODSE的处置流程

SOFAE：老年人序贯性器官功能衰竭评估；MODSE：老年多器官功能障碍综合征；EPO：促红细胞生成素

（三）治疗疗程。对i-MODSE患者，原则上抗生素治疗疗程为7～10 d，经验性联合治疗建议不超过3～5 d，可根据具体病情调整使用时间。建议监测PCT的水平，用于指导抗生素使用疗程。对于初始怀疑i-MODSE、但是之后感染证据不足的患者，如PCT降至峰值的20%以下或≤0.5 μg/L，可以考虑暂停经验性抗感染治疗。

4.2 维持循环稳定

4.2.1 推荐对感染所致组织低灌注的患者采取早期液体复苏 最初3 h内，可以按照30 ml/kg的标准进行液体复苏。推荐晶体液作为严重脓毒症和感染性休克的首选复苏液体[18]。临床需要或者条件许可时，可以根据病情用人血白蛋白代替部分等效晶体量，用于短期的容量替代[19-23]；老年患者，尤其是合并凝血功能异常的患者，有条件还可以考虑应用新鲜或冰冻血浆。羟乙基淀粉不能提高严重脓毒症的近远期生存率[20,24]，且可能存在肾毒性，不推荐用于液体复苏[25]。

4.2.2 推荐进行无创或有创血流动力学监测指导液体的补充量 严重感染性休克的老年患者，往往合并心功能不全，应根据血流动力学监测（如脉压、每搏输出量变异率等动态监测指标，或动脉压、心率等静态监测指标，等）指导液体复苏[26]。没有条件进行有创血流动力学监测的，可采用无创血流动力学监测和心脏超声[27]。液体充分复苏后平均动脉压（mean arterial pressure，MAP）仍<65 mmHg时，推荐使用血管活性药物[26]。

4.2.3 推荐去甲肾上腺素作为首选缩血管药物，当需要使用更多缩血管药物来维持血压时，建议联合应用小剂量血管加压素

感染性休克的患者，心率增快与高死亡率呈正相关。去甲肾上腺素（norepinephrine，NE）主要激动α1受体，对β1受体激动作用较弱，与多巴胺相比，对心率影响较小[28,29]，因此推荐作为首选缩血管药物。NE常用剂量0.1～2.0 μg/（kg·min），建议通过大血管、最好是中心静脉使用，以防出现渗漏致皮肤和皮下组织缺血坏死。老年人持续静脉输注NE，易引起重要脏器缺血，导致器官功能障碍，应用过程中需密切监测肝肾功能、血淀粉酶、脂肪酶、心肌标志物[26]。NE剂量较大时，可以考虑加用小剂量血管加压素（0.01～0.03 U/min），但应避免单独使用血管加压素[26,30]。当患者出现心肌功能障碍或持续组织灌注不足的情况时，多巴酚丁胺可以在液体充分复苏以及MAP达标的情况下试验性应用，以增加心输出量[31]。

4.3 治疗呼吸功能不全

4.3.1 使用糖皮质激素与感染扩散之间的矛盾 有研究显示，危重脓毒症患者接受糖皮质激素辅助治疗在呼吸生理、免疫及血流动力学方面显著获益，且显著降低死亡风险。然而，证实糖皮质激素有益的结论仅源于小样本随机对照研究。目前各国指南中对糖皮质激素在重症感染治疗中的推荐尚不一致，2007年美国感染病协会和美国胸科协会关于社区获得性肺炎指南推荐在重症患者全身使用糖皮质激素治疗，而欧洲呼吸学会/欧洲临床微生物和感染病协会的成人下呼吸道感染诊治指南不建议使用。结合老年人特点，建议仅在充分液体复苏及升压药治疗不能维持血流动力学稳定的i-MODSE患者中使用静脉糖皮质激素（如氢化可的松）。用药过程中需密切监测感染、血糖等指标，并逐渐减量，避免同时使用神经肌肉阻滞剂。

4.3.2 机械通气

（一）建议对脓毒症诱发的轻度急性呼吸窘迫综合征（acute respiratory distress syndrome，ARDS）试用无创通气（non-invasive ventilation，NIV）。主动温湿化的经鼻高流量氧疗较传统氧疗方式改善氧合的效果更好，比无创通气舒适性更好，可用于轻中度缺氧的老年i-MODSE或姑息治疗的患者。重症感染、尤其是严重的肺部感染者，可并发心力衰竭或呼吸衰竭，表现为呼吸浅快、体内二氧化碳潴留和血氧降低、呼吸功增加。机械通气呼吸支持治疗可有效纠正缺氧和呼吸性酸中毒，是防治心、肾功能损害的基础。NIV避免了气管插管，可降低感染发生率，减少镇静用药。不同的NIV方式中，双水平气道内正压通气能降低重症监护病房（intensive care unit，ICU）再插管率和病死率；持续气道内正压通气能降低ICU再插管率，但不能降低ICU病死率。

（二）推荐脓毒症诱发ARDS的患者进行机械通气时设定小潮气量（tidal volume，VT）6 ml/kg。建议监测ARDS患者的机械通气平台压，平台压的初始上限设定为30 cmH_2O，以达到肺保护的目的。

（三）对脓毒症诱发ARDS的患者应使用呼气末正压通气（positive end-expiratory pressure，PEEP）防止肺泡塌陷。对ARDS患者提高PEEP可以保持肺单位处于开放状态，防止肺泡塌陷，有利于血气交换。避免呼气末肺泡塌陷有助于在使用相对较高平台压时最大程度地降低呼吸机引起的肺损伤。注意观察高PEEP对血压和心输出量的影响。

（四）建议对脓毒症诱发的中重度ARDS患者使用俯卧位通气，尤其适用于氧合指数<150 mmHg

患者。俯卧位通气可降低胸膜腔压力梯度,提高胸壁顺应性,促进分泌物的清除,从而改善ARDS患者的通气。在实施俯卧位通气时应结合肺保护性通气并较长时间(如>17 h)的实施才可能获益。同时,需注意避免致命的并发症,如气管插管意外脱出的发生。

4.3.3 气道痰液处理 当患者出现咳痰困难或氧分压下降、压力控制通气时潮气量下降或容量控制通气时气道峰压升高时,均应积极吸痰,维持气道通畅。如有人工气道建立,不宜定时吸痰,而应该按需吸痰。吸痰前注入生理盐水稀释痰液的做法因可导致氧合指数下降,不宜常规使用;但如果痰液黏稠,可尝试吸痰时注入<5 ml生理盐水。吸痰前后给予患者吸入高浓度氧,甚至纯氧。每次吸痰时间不宜过长,建议限制在15秒以内。重度ARDS患者,为了保持PEEP,可采用密闭吸痰器。

4.3.4 推荐有基础慢性阻塞性肺疾病的老年患者进行祛痰/抗氧化治疗 目前临床上具有祛痰和抗氧化双重作用的药物主要有N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦、氨溴索、厄多司坦等,也是慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary diseases,COPD)的常用治疗药物。COPD急性加重患者如需机械通气,使用抗氧化治疗可能获益,但尚缺乏随机对照试验(randomized controlled trial,RCT)研究结果支持。

4.4 治疗心功能不全

4.4.1 因感染诱发的老年射血分数保留型心力衰竭的治疗策略 目前尚缺乏充足的治疗射血分数保留型心力衰竭(heart failure with preserved ejection fraction,HFpEF)的循证医学证据,特别是因感染诱发的老年HFpEF。针对HFpEF的治疗策略主要集中于容量超负荷的处理、HFpEF合并症的处理、增加运动耐量、减轻临床症状等方面[32]。

4.4.2 感染诱发的老年射血分数降低型心力衰竭的治疗策略

(一)对于因感染诱发的老年射血分数降低型心力衰竭(heart failure with reduced ejection fraction,HFrEF),在抗感染治疗基础上,给予利尿剂、血管紧张素转换酶抑制剂(angiotensin converting enzyme inhibitors,ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor antagonist,ARB)类药物、β受体阻滞剂等药物,以缓解症状、改善预后。

(1)因液体潴留而出现的呼吸困难、运动耐受减低,建议使用利尿剂缓解症状。首选袢利尿剂,袢利尿剂不耐受时可使用噻嗪类利尿剂,必要时可考虑噻嗪类利尿剂(尤其是美托拉宗)与袢利尿剂联合应用[33,34]。伴有低钠血症的老年患者,可以选用托伐普坦。老年人使用利尿剂应从低剂量开始,逐步增加至净出量为0.5~1.0 L/d,体质量净降低0.5~1.0 kg/d。

(2)心功能分级为Ⅱ~Ⅲ,血肌酐(serum creatinine,SCr)≤2.5 mg/ml(男性)或2.0 mg/ml(女性),钾离子浓度≤5.0 mmol/L情况下,建议加用醛固酮抑制剂用以抑制心肌重构。但需注意监测SCr以及钾离子浓度,尤其是合并肾功能不全,或(和)同时服用血管紧张素转换酶抑制剂ACEI/ARB类药物的老年患者。

(3)推荐在所有无禁忌的HFrEF患者中使用ACEI/ARB类药物。老年患者应从小剂量开始,用药后1~2周复查血钾及SCr,以后定期复查。

(4)对于稳定的老年HFrEF患者,不管是否存在心力衰竭症状,推荐在ACEI/ARB类药物以及利尿剂基础上,使用β受体阻滞剂[35-41]。从小剂量开始,逐渐滴定至最大耐受剂量或临床试验中推荐的目标剂量,密切观察可能出现的副作用。

(5)已经接受ACEI/ARB类药物、β受体阻滞剂以及利尿剂治疗后,依然存在心力衰竭症状的老年HFrEF患者,建议使用洋地黄类药物。因洋地黄类药物受肾功能影响大,药物相互作用多,发生毒副反应风险高,因此,老年患者地高辛的起始治疗剂量为0.125 mg/d或者隔天1次,血浆浓度不应超过1 ng/ml。

(6)在使用ACEI或者ARB药物有禁忌时,可考虑联合应用肼苯哒嗪、硝酸异山梨酯等血管扩张剂。

(二)对于优化药物治疗3个月及以上仍有症状、左室射血分数(left ventricular ejection fraction,LVEF)≤35%、已从室性心律失常所致的血流动力学不稳定中恢复的老年HFrEF患者,预期生存明显长于1年,推荐使用植入式心脏转复除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)。

(三)对适当的患者行心脏再同步治疗(cardiac resynchronization therapy,CRT),可改善心脏做功、缓解症状、提高舒适感并降低死亡率。

(1)对于优化了药物治疗仍有症状的窦性心律患者,QRS波间期≥130 ms、LVEF≤35%,建议考虑CRT。QRS间期长、左束支传导阻滞的患者具有更强的适应证。

(2)对于有高度房室传导阻滞和心室起搏指征的老年HFrEF患者,建议酌情考虑CRT。

4.4.3 因感染诱发的老年急性心力衰竭的治疗策略

(一)对于疑似因感染诱发的老年急性心力衰

竭,降低心脏负荷的治疗应及时开始。氧疗、利尿剂、血管扩张剂是治疗血压正常或者血压升高的老年急性心力衰竭的基石[42]。

(1)推荐静脉使用袢利尿剂。给药方式上,可考虑单次给药或持续泵入[43]。给药剂量上,推荐使用可以缓解患者症状的最小剂量,如呋塞米40 mg为起始治疗剂量,不推荐呋塞米用量>160 mg/d[44]。对于使用上述剂量效果不佳的患者,可联合使用噻嗪类或者其他类利尿剂[45]。

(2)收缩压(systolic blood pressure, SBP)>110 mmHg的老年急性心力衰竭患者,推荐血管扩张剂与利尿剂联合使用,以获得迅速减轻心脏负荷的效果。

(3)对于充盈压足够、仍有低血压(SBP<90 mmHg)和(或)有低血压体征(症状)的患者,可以考虑短期静脉输入正性肌力药物,建议从相当小的剂量开始,密切监测,逐步加量。正性肌力药物,尤其是儿茶酚胺类药物,因不能使老年急性心力衰竭患者获益,且增加病死率,应避免在没有低血压或者心源性休克的患者中使用[46]。

(4)当外周血氧饱和度<90%时,应进行氧疗。如持续不缓解,可进行无创通气,以减少插管、急性心源性肺水肿的发生概率;但存在舒张功能不全或右心功能不全的患者,正压通气可能会导致血流动力学的进一步恶化[47]。

(5)吗啡可以有效减少呼吸困难、胸痛以及焦虑,对急性肺水肿患者,可静推小剂量吗啡;但由于吗啡会增加病死率,因此对因感染诱发的老年急性心力衰竭患者应尽量减少不必要的吗啡使用[48]。

(6)不推荐常规使用连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),应局限于对利尿剂无效的因感染诱发的老年HFrEF患者。

(二)接诊患者30 min内是开始适当治疗的"黄金时间"[49,50]。接诊患者30 min内开始对其进行恰当的院前管理,具有重要意义。包括持续的心电监护、血压、外周血氧饱和度、呼吸频率的监测,氧疗或无创机械通气纠正低氧血症,合理静脉应用利尿剂、血管扩张剂等[51]。

(三)对于有效循环在优化药物治疗后暂时无法得以恢复的急性心力衰竭老年患者,建议选择主动脉内球囊反搏术(intra-aortic balloon pump, IABP)作为辅助装置。

4.5 治疗肾功能不全[52,53]

4.5.1 肾脏评分≤3分时的治疗

(一)对于老年脓毒症患者推荐密切监测肾功能及尿量的变化。单一使用SCr指标,常难以监测老年患者肾功能的改变,建议采用基于SCr水平和(或)血清胱抑素水平的CKD-EPI公式获得患者的估算肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR),评估患者的肾功能,同时建议监测患者尿液中N-乙酰β-D氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl beta-D amino glucosidase, NAG)的变化。

(二)建议选择肾毒性较小的抗生素治疗。经肾排泄的抗生素需要根据患者eGFR的水平来确定相应的治疗剂量或用药频率。必要时监测抗生素的血药浓度,如万古霉素等。

(三)建议维持跨肾灌注压以保护肾功能。跨肾灌注压主要是由MAP和中心静脉压(central venous pressure, CVP)决定的,建议老年患者的MAP>65 mmHg,高血压患者>80 mmHg, CVP为8~12 cmH_2O (1 cmH_2O = 0.098 kPa)。

(四)在MAP和CVP均达标的情况下,若尿量<0.5 ml/(kg·h),>6 h,建议采用利尿治疗,尽量保证尿量>40 ml/h。

(五)建议及时纠正脓毒症其他并发症对肾功能的影响。并发贫血、代谢性酸中毒、乳酸酸中毒、严重电解质紊乱、明显腹胀、大量胸水及心力衰竭均是影响肾功能恶化的危险因素,应该尽快纠正。

4.5.2 肾脏评分为4分时的治疗

(一)建议i-MODSE合并严重急性肾功能衰竭的患者适时采用肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)。RRT可以控制容量平衡、稳定内环境、清除毒素、清除炎性介质、改善免疫功能等,但i-MODSE合并急性肾衰竭的患者即使接受RRT治疗,病死率仍然很高。

(二)建议在条件允许时早期使用RRT治疗。早期进行RRT治疗可以避免炎性介质的级联效应,重建机体免疫内稳态,阻断各脏器的进一步损害,为进一步救治创造条件。在以下情况时可考虑进行RRT:(1)血尿素氮>27 mmol/L或每天上升10.1 mmol/L;(2)顽固性高钾血症,血钾>6.5 mmol/L,或血钠>160 mmol/L,或血钠<115 mmol/L,血镁>4 mmol/L;(3)难以纠正的代谢性酸中毒(pH<7.15或HCO_3^-≤13 mmol/L,或每日HCO_3^-下降>2 mmol/L);(4)非梗阻性少尿(尿量<200 ml/d)或无尿(尿量<50 ml/d);(5)难以纠正的容量负荷过重或对利尿剂无反应的水肿(尤其肺水肿);(6)怀疑累及相关终末器官,如出现心内膜炎、脑病、神经系统病变或肌病。

(三)建议采用医疗单位所熟悉的血液净化治

疗模式,或依据患者情况选择适宜患者进行RRT。多数研究表明,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)在改善急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)预后方面并没有比间断血液透析(intermittent hemodialysis,IHD)显示出更多的优势,但在肾功能的恢复及远期依赖透析上却优于IHD。延长式间歇性肾脏替代治疗(prolonged intermittent renal replacement therapy,PIRRT)结合了CRRT清除毒素、血液动力学稳定、操作方便和IHD花费较少的优点,多项研究证明PIRRT与CRRT同样安全、有效,并且没有引起死亡率的增加。采用PIRRT的治疗方式,既安全、有效,又可以减少肝素等抗凝剂的使用剂量,减少出血并发症,同时可保障给予其他药物治疗,例如抗生素、营养支持等。对于脓毒症患者,临床上还可以采用血液灌流、血浆炎性因子吸附等不同模式的RRT治疗方式。

(四)建议CRRT的治疗剂量为20~25 ml/(kg·h),PIRRT的治疗剂量应达到30~35 ml/(kg·h)。尽管多项研究结果显示,与正常治疗置换液剂量[<30 ml/(kg·h)]相比,高容量血液滤过(high volume hemofiltration,HVHF)[置换液剂量≥30 ml/(kg·h)]并未显著降低死亡率等临床终点事件,在改善预后方面也没有体现出任何优势,并且还可能导致抗生素、营养素清除率增加和低钾血症、低磷血症、低体温等不良事件增多,但在实际应用中由于存在可预测的治疗中断(CRRT套装更换与护理等)和不可预测的治疗中断(中途凝血异常等),目前仍建议治疗剂量应达到30~35 ml/(kg·h)。

(五)i-MODSE患者进行血液净化治疗时,建议使用常规剂量的肝素抗凝。

(1)如果发生高凝情况,可以适当增加肝素的用量,但需要严密监测凝血功能的变化,血液滤过可以采用置换液前稀释法减轻滤器内凝血。

(2)当出现出血倾向时,可以采用无肝素血液净化治疗,在肝功能正常的情况下,也可以使用局部的枸橼酸钠抗凝治疗,以保证滤器正常工作,但是需要严密监测血钙水平的变化,防止出现低钙血症,诱发严重的心律失常。

(六)RRT患者使用抗感染药物时,建议监测药物的血药浓度。接受CRRT的重症患者药物清除率变异极大,尤其对抗生素的影响显著。药物的蛋白结合率、体液分布容积、CRRT治疗剂量、滤过膜或透析膜本身特性、患者残余肾功能均可以影响CRRT治疗对抗生素清除率的影响。低蛋白血症越严重、透析治疗剂量越大、应用膜面积越大,药物的清除率越大,可能会导致抗感染治疗失败,甚至诱导耐药菌株的产生。若条件允许,应监测药物的血药浓度,有助于调整药物剂量及给药间隔,或根据药物说明书推荐的CRRT中的应用剂量给药。

4.6 治疗消化功能障碍及肝功能不全

4.6.1 消化功能障碍的治疗 建议加强保护胃肠黏膜屏障功能的完整性,维护肠道菌群平衡。感染和应激可导致胃肠黏膜受损、屏障功能障碍,抗生素可引起肠道菌群失调。对应激性胃黏膜病变及非甾体抗炎药(nonsteroidal antiinflammatorydrugs,NSAIDs)引起的药物性损伤导致的胃肠道出血首先选用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)如雷贝拉唑等;选用标准剂量PPI静脉滴注或持续泵入,持续3~5 d,病情稳定后改为口服用药,直至停药。

尽管2016版欧洲临床营养和代谢学会(the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism,ESPEN)肠衰竭指南没有推荐常规应用谷氨酰胺、益生菌等营养物质[54,55],但既往研究表明多数情况下单独使用乳酸杆菌或联合使用其他益生菌能有效减少抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea,AAD)发生率,谷氨酰胺[0.3~0.5 g/(kg·d)]可促进肠黏膜细胞的生长[56-58]。建议单独使用乳酸杆菌或联合使用其他益生菌,老年患者建议使用谷氨酰胺。同时可给予乳果糖、聚乙二醇等药物治疗,保持大便通畅。

4.6.2 肝功能不全的治疗

(一)建议在控制感染和原发病时应注意保护肝功能。老年患者易发生药物性肝损伤,严重者致肝功能衰竭,联合抗生素抗感染时引起的肝损伤在老年男性患者中更常见。建议根据老年患者肝功能状态调整用药方案,尽量避免易致肝损伤的药物,同时可应用保肝药物改善肝功能、促进肝细胞再生修复、增强肝解毒能力[59]。保肝药物分为解毒类、降酶类、利胆类、促肝细胞再生类、保护肝细胞膜类、抗炎类、促能量代谢类等,可根据实际情况对症选用,待肝功能完全正常后减量维持1~2周或停药[60]。老年患者肝脏合成功能指标血清白蛋白水平最好维持在30 g/L以上,凝血因子水平维持在正常范围。

(二)建议加强肝性脑病管理。控制蛋白质摄入量在1.2~1.5 g/kg,补充乳果糖15~30 ml,2~3次/d,以降低血氨,补充支链氨基酸、微生态制剂、神经递质调节药物等都有助于肝性脑病管理[61,62]。有文献指出适当补充L-鸟氨酸L-天门冬氨酸促进尿素循环降低氨含量等有利于肝性脑病恢复,同时指出Ⅲ期和Ⅳ期肝性脑病患者建议接受预防性气

管插管,入ICU病房密切监护,但在老年患者中尚缺乏充足的证据[63-65]。

(三)建议采用血液净化治疗方法改善肝功能衰竭的状况。尽管人工肝、血浆置换联合胆红素吸附在老年患者中尚缺乏充足的证据,但对治疗肝功能衰竭、延长生存期有一定的作用[66]。

4.7 治疗血液系统功能障碍[67]

(一)推荐在血红蛋白≤70 g/L时,输注红细胞,但要尽快明确贫血病因,尤其需要排除急性出血等原因,如存在心肌缺血、严重低氧血症,建议血红蛋白维持≥90 g/L。

(二)对于脓毒症相关的贫血,推荐尽早使用促红细胞生成素,推荐剂量为10 000 U,3次/周,皮下注射,当血红蛋白达到120 g/L时停用。

(三)对脓毒症患者,不建议常规预防性输注血浆。对于凝血功能异常者,如果有明显出血或出血倾向,可输注新鲜或冰冻血浆纠正出血。对于凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ和Ⅹ缺乏或功能减低者,可以在输注血浆同时,肌肉注射维生素K。

(四)当血小板计数(platelet,PLT)≤10×10^9/L时,无论是否有明显出血,或当PLT≤20×10^9/L并存在出血高风险时,建议预防性输注血小板。对活动性出血,外科手术或者介入性操作,血小板需要达到≥50×10^9/L。对于同时存在缺血和出血高风险的老年人群,应谨慎选用抗血小板药物[68]。当PLT<50×10^9/L,建议注射重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin,rhTPO),具体用量为15 000 U/d,皮下注射,直至血小板数量恢复正常至100×10^9/L,但连续注射时间不超过15 d。输注血小板时需停止注射rhTPO。

4.8 治疗中枢神经系统功能障碍

(一)准确判断和评估患者意识状态,推荐应用Glasgow昏迷评分量表(Glasgow Coma Scale,GCS)对昏迷程度进行量化评价,联合脑电图、诱发电位、经颅多普勒等检查进行脑功能评估。

意识活动包括觉醒和意识内容两个方面,准确判断和评估意识状态有助于进一步的治疗和判断预后。国际通用的GCS可对昏迷程度做出量化评价,通常情况下,≥8分恢复机会较大,<7分预后较差,3~5分并伴有脑干反射消失的患者有潜在死亡危险。脑电图、诱发电位、经颅多普勒能够帮助评估脑功能,并对判定脑死亡有重要价值。

(二)预防并准确识别谵妄状态,及时处理。谵妄状态又称急性精神错乱状态,表现为意识内容降低,伴有睡眠-觉醒周期紊乱和精神运动行为异常,是感染、脏器功能障碍、电解质紊乱、营养缺乏、药物等诱发的老年人最常见的意识障碍。急性谵妄会增加老年重症患者的病死率,需要及时查找病因,尤其注意排除药物的影响。ICU意识模糊评估法(Confusion Assessment Method for the ICU,CAM-ICU)和重症监护谵妄筛查量表(Intensive Care Delirimn Screening Checklist,ICDSC)是ICU成年患者谵妄监测最有效和可靠的工具,可应用于老年患者。

不建议使用氟哌啶醇或不典型抗精神病药预防谵妄;对谵妄发作应给予处理,不典型抗精神病药可能会减少ICU成年患者谵妄的持续时间,老年人常用喹硫平;对急性谵妄发作建议持续静脉输注右旋美托咪啶而非苯二氮卓类药物,以减少谵妄的持续时间[69]。

(三)建议积极降温治疗,控制体温,保护脑组织。当体温超过38℃时应采用物理降温措施,如采用头部冰袋、冰枕、冰毯,有条件的医院可选择冰帽降温,必要时采用人工冬眠疗法,但老年患者需慎重选择人工冬眠疗法。

(四)及时终止癫痫发作,选择适当的抗癫痫药物(antiepileptic drugs,AEDs)。严重炎症、水电解质平衡紊乱、药物等多因素可引起老年继发性癫痫或原发性癫痫加重,应积极预防癫痫发作,但不推荐预防用药。

一旦出现癫痫发作应及时终止发作,一般情况下首次发作不需要应用AEDs,除外如下4种情况:(1)脑功能缺陷;(2)脑电图明确癫痫样放电;(3)不能承受再次发作风险;(4)头颅影像检查显示脑结构损害。

癫痫持续状态是神经科常见的急危重症,定义为全面性惊厥发作超过5 min,或者非惊厥性发作或部分性发作持续超过15 min,或者5~30 min内两次发作间歇期意识未完全恢复,或短时间内发作频繁、4次/4 h以上。建议按癫痫持续状态治疗原则终止发作,可选用静脉给予地西泮、咪达唑仑或丙戊酸等药物[70,71]。

老年人除癫痫外无其他系统疾病者首选用药为拉莫三嗪与奥卡西平,伴有其他系统疾病者首选用药则为拉莫三嗪与左乙拉西坦[72];但肌阵挛发作忌用奥卡西平;并注意药物的副作用及药物间相互作用。

4.9 治疗代谢障碍

4.9.1 血糖控制

(一)无论是否有糖尿病史,均建议检测全血糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c,HbA1c),

并监测血糖，如血糖水平持续并显著高于7.8 mmol/L，则需严密监测；如HbA1c≥6.5%，提示既往已存在高糖状态。

（二）推荐伴有高血糖［连续两次血糖>10.0 mmol/L］的i-MODSE患者，应控制血糖在8.0～13.9 mmol/L，同时尽量避免血糖≤3.9 mmol/L，并建议采用规范化的血糖管理方案。

（三）建议i-MODSE患者无论有无糖尿病史，均需监测血糖变化。

（1）尤其是应用糖皮质激素、喹诺酮类药物治疗者。

（2）可根据血糖水平选择监测频度。无糖尿病史、血糖尚在正常范围，每天或隔天检测空腹血糖，一旦>7.0 mmol/L，需监测进食后或输注葡萄糖液后血糖。如随机血糖>15.0 mmol/L，需增加监测频率至4次/d或酌情更多。

（3）对需纠正严重高血糖或静脉给予含糖营养液的患者，初期每30 min～1 h或每1～2 h监测1次血糖，血糖和胰岛素用量相对稳定后可调整为每2～4 h监测1次，具体监测间隔应可根据实际病情进行调整。

（四）发生i-MODSE的患者处于应激状态，会诱发严重胰岛素抵抗、高血糖毒性损害。无论有无糖尿病史，一旦空腹血糖>10 mmol/L，原则上需启用胰岛素治疗或增加胰岛素剂量，以有效控制血糖、保护胰岛β细胞功能。

对病情尚稳定、外周循环状态较好者可采用与肠内营养相对应的皮下胰岛素注射模式。对需肠外营养治疗、外周循环欠佳、胰岛素抵抗（>50 U/d）明显的患者需静脉给予胰岛素，建议采用微量胰岛素泵持续输注模式控制血糖。治疗中注意以下事项：（1）血糖控制在8.0～13.9 mmol/L，避免发生严重低血糖；（2）纠正高血糖毒性，根据血糖变化调整胰岛素用量，剂量增加不宜过快，CKD 4期以上患者注意胰岛素滞后反应；（3）在高糖毒性未能纠正之前，给予的总热量（2～3 d）可适当减少，以不出现酮尿为原则，血糖得到控制后再逐渐恢复正常所需热量；（4）当血糖得到有效控制、胰岛素抵抗明显改善后，要警惕随之可能出现的低血糖，及时减少胰岛素用量。

4.9.2 乳酸和乳酸清除率

（一）严重脓毒症和脓毒性休克患者液体复苏过程中，乳酸和乳酸清除率可作为判断预后的指标[9,73]。血乳酸或碱缺失可作为评估及监测严重感染和感染性休克的MODSE患者低灌注严重程度的敏感指标[74-77]。

（二）碳酸氢盐治疗组织低灌注所致乳酸酸中毒的严重感染患者且pH≥7.15，不建议使用碳酸氢钠来改善血流动力学或减少血管活性药物用量。

（三）推荐在大量输注血制品的过程中监测离子钙的水平并维持在正常范围内。细胞内钙离子浓度降低会引起血小板活性降低，同时也会导致心脏收缩力和外周血管阻力降低，为保证心血管及凝血功能的正常，建议血浆离子钙浓度维持在>0.9 mmol/L，大量输血制品时因为其中含有枸橼酸盐能够结合离子钙，因此，应该严密监测离子钙水平。

（四）早期积极干预酸碱平衡紊乱，液体复苏时可考虑使用限氯晶体液复苏。酸碱平衡紊乱是危重症患者病情的重要组成部分，是原发疾病凶险进程的早期信号，需要早期积极干预。患者静脉输液对酸碱平衡有重要影响，给患者输注大量等渗液体（5%葡萄糖注射液、0.9%生理盐水）或低渗生理盐水时可出现稀释性酸中毒，每补充1L生理盐水导致50 mEq/L氯化物，高氯酸中毒常见于大量输注生理盐水的患者。与使用平衡盐相比，大量使用生理盐水增加肾损伤[78]、以及肾脏替代治疗[18]的风险。因此，液体复苏时应考虑使用限氯晶体液。

4.10 给予营养支持

4.10.1 复苏后早期肠内营养建议以碳水化合物为主 经胃肠道途径容量复苏以及早期肠道营养支持需要在维持血流动力学稳定、肠道功能较好或恢复的状态下，以渐进式、分阶段、交叉推进为原则给予，剂型选择由预消化制剂过渡到整蛋白制剂；浓度由低到高；输注速度由慢到快[79]。热量来源以碳水化合物为主，其中糊精为主要形式，忌大剂量葡萄糖或蔗糖的组方，使用低脂配方或加入部分中链脂肪酸，同时应有充足的卵磷脂乳化。热量来源以碳水化合物为主，氮源渐进，如果使用动物蛋白，早期应该使用深度水解物，建议水解后蛋白肽的分子量<10 000 ku，从而确保营养在小肠吸收的同时避免结肠富营养化导致的微生态恶化。

4.10.2 早期肠内营养供能不足的情况下建议结合肠内外营养 当肠内营养不能满足60%的总能量和蛋白量需求或者存在重度营养风险时，建议补充肠外营养。需要注意微营养素的补充，对危重症或有特殊代谢需求的老年患者，建议个体化营养处方。

4.10.3 建议老年患者平均能量供给为17～23 kcal/（kg·d） 一般指南建议MODS患者肠外营养能量支持为25～30 kcal/（kg·d），但是有足够证据

表明绝大多数 i-MODSE 患者平均能量需求为 23 kcal/(kg·d),在急性应激期"允许性低热卡"可达 15~20 kcal/(kg·d)[79],我院临床经验建议老年患者可放宽至17~23 kcal/(kg·d)。蛋白质供给量一般为1.0~1.5 g/kg,伴有肾功能不全时,蛋白质供给量相应减少到 0.6~0.8 g/kg。过度肠外营养对 i-MODSE 患者不利,包括心力衰竭、高血糖、增加败血症的发生率、肝功能异常和胆汁淤积等[79,80]。肝性脑病患者能量供给适当增加,建议为 35~40 kcal/(kg·d)[61]。

5 i-MODSE 的预后评价

院内死亡的主要危险因素包括:是否有合并症、致病原因为医院获得性感染、严重程度高、组织器官功能不全评分高、出现 ARDS 等。合并这些危险因素的患者应密切监测并给予积极的治疗。预后评价方法包括急性生理与慢性健康评分[81](acute physiology and chronic health evaluation, APACHE Ⅱ)、SOFA 评分[15]、MODS 评分[82]等。本共识中 SOFAE 评分对预后的评估价值有待进一步研究证实。

执笔专家(按姓氏汉语拼音排序):边素艳(解放军总医院)、曹丰(解放军总医院)、程庆砾(解放军总医院)、崔华(解放军总医院)、刘宏斌(解放军总医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):白永怿(解放军总医院)、曹彬(中日友好医院)、曹剑(解放军总医院)、陈良安(解放军总医院)、陈明伟(西安交通大学第一附属医院)、陈庆伟(重庆医科大学第二附属医院)、陈振玉(解放军总医院)、范利(解放军总医院)、方向群(解放军总医院)、高德伟(解放军总医院)、高凌根(解放军总医院)、郭振辉(广州军区总医院)、何昆仑(解放军总医院)、胡文立(北京朝阳医院)、华琦(北京宣武医院)、解立新(解放军总医院)、克晓燕(北京大学第三医院)、李春霖(解放军总医院)、李婷婷(解放军总医院)、李玺(西安交通大学第二附属医院)、李小鹰(解放军总医院)、刘玉兰(北京人民医院)、林欣(解放军总医院)、刘泽(广州军区总医院)、卢学春(解放军总医院)、卢艳慧(解放军总医院)、宋青(解放军总医院)、孙虹(解放军总医院)、孙世仁(空军军医大学第一附属医院)、孙铁英(北京医院)、田慧(解放军总医院)、拓西平(海军军医大学第一附属医院)、万军(解放军总医院)、王晓明(空军军医大学第一附属医院)、王玮(成都军区总医院)、王昭(北京友谊医院)、王振福(解放军总医院)、吴本俨(解放军总医院)、吴卫平(解放军总医院)、熊玮(陆军军医大学第一附属医院)、徐国纲(解放军总医院)、严静(浙江医院)、杨云梅(浙江大学第一附属医院)、俞森洋(解放军总医院)、赵佳慧(解放军总医院)、郑秋甫(解放军总医院)、周飞虎(解放军总医院)、周苏明(江苏省人民医院)、朱宏丽(解放军总医院)

利益冲突:无

【参考文献】

[1] 范利, 王士雯. 肺部感染与老年人多器官衰竭(附112例临床分析)[J]. 中华老年医学杂志, 1989, 3(1): 25-27.
Fan L, Wang SW. Pulmonary infection and MOF in the elderly (A clinical analysis of 112 cases)[J]. Chin J Geriatr, 1989, 3(1): 25-27.

[2] 范利, 王士雯, 张遵一, 等. 老年人多器官功能衰竭时免疫功能的变化[J]. 中华老年医学杂志, 1994, 13(1): 18-21.
Fan L, Wang SW, Zhang ZY, *et al*. Changes of immunological function in elderly with multiple organ failure[J]. Chin J Geriatr, 1994, 13(1): 18-21.

[3] 王士雯, 叶平, 范利, 等. 老年重症多器官衰竭55例临床分析[J]. 解放军医学杂志, 1987, 12(5): 340-342.
Wang SW, Ye P, Fan L, *et al*. Severe multiple organ failure in the elderly: a clinical analysis of 55 cases[J]. Med J Chin PLA, 1987, 12(5): 340-342.

[4] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, *et al*. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis[J]. Chest, 1992, 101(6): 1644-1655.

[5] 臧蕙, 王可富. 老年多器官功能不全综合征研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2006,26(7): 1004-1006.
Zang H, Wang KF. Progress in the study of multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Gerontol, 2006, 26(7): 1004-1006.

[6] 王士雯, 韩亚玲, 钱小顺, 等. 1605例老年多器官功能衰竭的临床分析[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2002, 1(1): 7-10. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2002.01.003.
Wang SW, Han YL, Qian XS, *et al*. Clinical features of multiple organ failure in the elderly: a report of 1605 cases[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2002, 1(1): 7-10. DOI: 10.3969/j.issn.1671-5403.2002.01.003.

[7] 谭清武. 老年人肺部感染并发老年多器官功能不全综合征的发病率调查[J]. 中国误诊学杂志, 2011, 11(1): 248.
Tan QW. Investigation of the incidence of senile multiple organ dysfunction syndrome in elderly patients with pulmonary infection[J]. Chin J Misdiagn, 2011, 11(1): 248.

[8] 王士雯. 老年多器官功能不全肺启动机制若干问题初探[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2000, 2(3): 149-51. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2000.03.001.
Wang SW. Preliminary study on the mechanism of multiple organ dysfunction lung starting in the elderly[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2000, 2(3): 149-51. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2000.03.001.

[9] 王士雯, 王今达, 陈可冀, 等. 老年多器官功能不全综合征(MODSE)诊断标准(试行草案,2003)[J]. 中国危重病急救医学, 2004, 16(1): 1. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.01.001.
Wang SW, Wang JD, Chen KJ, *et al*. Diagnostic criteria for elderly multiple organ dysfunction syndrome (MODSE) (Trial draft, 2003)[J]. Chin Crit Care Med, 2004, 16(1): 1. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2004.01.001.

[10] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修"95庐山会议"多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(2015)[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 99-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.002.
Emergency Medicine Committee of Chinese Society of Combining Traditional Chinese and Western Medicine. Modifying "Lushan Conference in 1995" guideline of the staging diagnosis and severity

score standard of multiple organ dysfunction syndrome (2015)[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(2): 99-101. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.002.

[11] Gotts JE, Matthay MA. Sepsis: pathophysiology and clinical management[J]. BMJ, 2016, 353: i1585. DOI: 10.1136/bmj.i1585.

[12] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3): 193-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.
Emergency Physician Branch of Chinese Medical Doctor Association. Clinical practice guidelines for Chinese emergency septic shock[J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25(3): 193-206. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.

[13] Wang J, Liu J, Guo W, *et al*. Multiple biomarkers in the context of conventional risk factors in patients with coronary artery disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2769-2770. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.580.

[14] Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, *et al*. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines[J]. Ann Emerg Med, 2006, 48(1): 28-54. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2006.02.015.

[15] Vincent JL, Moreno R, Takala J, *et al*. The SOFA (sepsis-related organ failure assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. Intensive Care Med, 1996, 22(7): 707-710.

[16] 朱蕾. 临床肺功能[M]. 第2版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 276.
Zhu L. Clinical Pulmonary Function[M]. 2nd ed. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014: 276.

[17] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, *et al*. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 801-810. DOI: 10.1001/jama.2016.0287.

[18] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, *et al*. Association between a chloride-liberal *vs* chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults[J]. JAMA, 2012, 308(15): 1566-1572. DOI: 10.1001/jama.2012.13356.

[19] Annane D, Siami S, Jaber S, *et al*. Effects of fluid resuscitation with colloids *vs* crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial[J]. JAMA, 2013, 310(17): 1809-1817. DOI: 10.1001/jama.2013.280502.

[20] Bansal M, Farrugia A, Balboni S, *et al*. Relative survival benefit and morbidity with fluids in severe sepsis — a network meta-analysis of alternative therapies[J]. Curr Drug Saf, 2013, 8(4): 236-245. DOI: 10.2174/15748863113089990046.

[21] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1305727.

[22] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, *et al*. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit[J]. N Engl J Med, 2004, 350(22): 2247-2256. DOI: 10.1056/NEJMoa040232.

[23] Veneman TF, Oude Nijhuis J, Woittiez AJ. Human albumin and starch administration in critically ill patients: a prospective randomized clinical trial[J]. Wien Klin Wochenschr, 2004, 116(9-10): 305-309.

[24] Perner A, Haase N, Winkel P, *et al*. Long-term outcomes in patients with severe sepsis randomised to resuscitation with hydroxyethyl starch 130/0.42 or Ringer's acetate[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(7): 927-934. DOI: 10.1007/s00134-014-3311-y.

[25] Shaw AD, Kellum JA. The risk of AKI in patients treated with intravenous solutions containing hydroxyethyl starch[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2013, 8(3): 497-503. DOI: 10.2215/CJN.10921012.

[26] 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. DOI: 10.1007/s0013 4-017-4683-6.

[27] Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, *et al*. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(12): 1795-1815. DOI: 10.1007/s00134-014-3525-z.

[28] Patel GP, Grahe JS, Sperry M, *et al*. Efficacy and safety of dopamine *versus* norepinephrine in the management of septic shock[J]. Shock, 2010, 33(4): 375-380. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181c6ba6f.

[29] Du Y, Wang L, Shi H, *et al*. Comparison of clinical effect of dopamine and norepinephrine in the treatment of septic shock[J]. Pak J Pharm Sci, 2015, 28(4 Suppl): 1461-1464.

[30] Russell JA, Walley KR, Singer J, *et al*. Vasopressin *versus* norepinephrine infusion in patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 877-887. DOI: 10.1056/NEJMoa067373.

[31] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, *et al*. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO_2 Collaborative Group[J]. N Engl J Med, 1995, 333(16): 1025-1032. DOI: 10.1056/NEJM199510193331601.

[32] Huang W, Fan W, Wang Y, *et al*. Mesenchymal stem cells in alleviating sepsis-induced mice cardiac dysfunction *via* inhibition of mTORC1-p70S6K signal pathway[J]. Cell Death Discov, 2017, 3: 16097. DOI: 10.1038/cddiscovery.2016.97.

[33] Brater DC. Diuretic therapy[J]. N Engl J Med, 1998, 339(6): 387-395. DOI: 10.1056/NEJM199808063390607.

[34] Cody RJ, Kubo SH, Pickworth KK. Diuretic treatment for the sodium retention of congestive heart failure[J] Arch Intern Med, 1994, 154(17): 1905-1914.

[35] CIBIS Investigators and Committees. A randomized trial of beta-blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS)[J]. Circulation, 1994, 90(4): 1765-1773.

[36] Packer M, Bristow MR, Cohn JN, *et al*. The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group[J]. N Engl J Med, 1996, 334(21): 1349-1355. DOI: 10.1056/NEJM199605233342101.

[37] CIBIS-Ⅱ Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study Ⅱ (CIBIS-Ⅱ): a randomised trial[J]. Lancet, 1999, 353(9146): 2-3.

[38] Hjalmarson A, Goldstein S, Fagerberg B, *et al*. Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). MERIT-HF Study Group[J]. JAMA, 2000, 283(10): 1295-1302.

[39] Dulin BR, Haas SJ, Abraham WT, *et al*. Do elderly systolic heart failure patients benefit from beta blockers to the same extent as the

non-elderly? Meta-analysis of >12 000 patients in large-scale clinical trials[J]. Am J Cardiol, 2005, 95(7): 896-898. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.11.052.

[40] Ghio S, Magrini G, Serio A, *et al*. Effects of nebivolol in elderly heart failure patients with or without systolic left ventricular dysfunction: results of the SENIORS echocardiographic substudy[J]. Eur Heart J, 2006, 27(5): 562-568. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi735.

[41] Kosmala W, Holland DJ, Rojek A, *et al*. Effect of If-channel inhibition on hemodynamic status and exercise tolerance in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15): 1330-1338. DOI:10.1016/j.jacc.2013.06.043.

[42] Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, *et al*. 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2016, 69(12):1167. DOI:10.1016/j.rec.2016.11.005.

[43] Felker GM, Lee KL, Bull DA, *et al*. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure[J]. N Engl J Med, 2011, 364(9): 797-805. DOI: 10.1056/NEJMoa1005419.

[44] Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, *et al*. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis[J]. Eur J Heart Fail, 2011, 13(11): 1244-1252. DOI: 10.1093/eurjhf/hfr121.

[45] Channer KS, McLean KA, Lawson-Matthew P, *et al*. Combination diuretic treatment in severe heart failure: a randomised controlled trial[J]. Br Heart J, 1994, 71(2): 146-150.

[46] Arrigo M, Mebazaa A. Understanding the differences among inotropes[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(5): 912-915. DOI: 10.1007/s00134-015-3659-7.

[47] Masip J, Roque M, Sanchez B, *et al*. Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2005, 294(24): 3124-3130. DOI:10.1001/jama.294.24.3124.

[48] Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, *et al*. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis[J]. Emerg Med J, 2008, 25(4): 205-209.

[49] Mebazaa A, Yilmaz MB, Levy P, *et al*. Recommendations on pre-hospital & early hospital management of acute heart failure: a consensus paper from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology, the European Society of Emergency Medicine and the Society of Academic Emergency Medicine[J]. Eur J Heart Fail, 2015, 17(6): 544-558. DOI:10.1002/ejhf.289.

[50] Wong YW, Fonarow GC, Mi X, *et al*. Early intravenous heart failure therapy and outcomes among older patients hospitalized for acute decompensated heart failure: findings from the Acute Decompensated Heart Failure Registry Emergency Module (ADHERE-EM)[J]. Am Heart J, 2013, 166(2): 349-356. DOI:10.1016/j.ahj.2013.05.014.

[51] Takahashi M, Kohsaka S, Miyata H, *et al*. Association between prehospital time interval and short-term outcome in acute heart failure patients[J]. J Card Fail, 2011, 17(9): 742-747. DOI: 10.1016/j.cardfail.2011.05.005.

[52] Palevsky PM, Liu KD, Brophy PD, *et al*. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5): 649-672. DOI: 10.1053/j.ajkd.2013.02.349.

[53] 季大玺, 吴从业. 肾脏替代治疗在急性肾损伤应用中的争议和共识[J]. 医学研究生学报, 2015, 28(9): 897-903. DOI: 10.16571/j.cnki.1008-8199.2015.09.001.
Ji DX, Wu CY. Dispute and consensus of renal replacement therapy in the application of acute renal injury[J]. J Med Postgrad, 2015, 28(9): 897-903. DOI:10.16571/j.cnki.1008-8199.2015.09.001.

[54] Klek S, Forbes A, Gabe S, *et al*. Management of acute intestinal failure: a position paper from the European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) Special Interest Group[J]. Clin Nutr, 2016, 35(6): 1209-1218. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.04.009.

[55] Pironi L, Arends J, Bozzetti F, *et al*. ESPEN guidelines on chronic intestinal failure in adults[J]. Clin Nutr, 2016, 35(2): 247-307. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.01.020.

[56] Clark JA, Coopersmith CM. Intestinal crosstalk: a new paradigm for understanding the gut as the "motor" of critical illness[J]. Shock, 2007, 28(4): 384-393. DOI: 10.1097/shk.0b013e31805569df.

[57] Haynes BF. Gut microbes out of control in HIV infection[J]. Nat Med, 2006, 12(12): 1351-1352. DOI: 10.1038/nm1206-1351.

[58] 黎介寿. 肠衰竭概念、营养支持与肠黏膜屏障维护[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(2): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2004.02.001.
Li JS. Concept of intestinal failure, nutritional support and maintenance of intestinal mucosal barrier[J]. Parenter Enteral Nutr, 2004, 11(2): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2004.02.001.

[59] Hussaini SH, O'Brien CS, Despott EJ, *et al*. Antibiotic therapy: a major cause of drug-induced jaundice in southwest England[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2007, 19(1): 15-20. DOI: 10.1097/01.meg.0000250581.77865.68.

[60] 刘丽萍, 万军. 老年人安全用药速查[M]. 北京: 人民军医出版社, 2014: 11.
Liu LP, Wan J. Drug Safety Check for the Elderly[M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2014: 11.

[61] Amodio P, Bemeur C, Butterworth R, *et al*. The nutritional management of hepatic encephalopathy in patients with cirrhosis: International Society for Hepatic Encephalopathy and Nitrogen Metabolism Consensus[J]. Hepatology, 2013, 58(1): 325-336. DOI: 10.1002/hep.26370.

[62] 中华医学会消化病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中国肝性脑病诊治共识意见(2013年, 重庆)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(9): 641-651. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.09.001.
Chinese Society of Gastroenterology and Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Consensus on the diagnosis and treatment of hepatic encephalopathy in China (Chongqing, 2013)[J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(9): 641-651. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.09.001.

[63] European Association for the Study of the Liver, Clinical practice guidelines panel, Wendon J, *et al*. EASL Clinical Practical Guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.

[64] Flamm SL, Yang YX, Singh S, *et al*. American Gastroenterological Association Institute guidelines for the diagnosis and management of acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2017,

152(3): 644-647. DOI: 10.1053/j.gastro.2016.12.026.

[65] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华肝脏病杂志, 2013, 21(3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.
Liver Failure and Artificial Liver Group of Chinese Society of Infectious Diseases, Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group of Chinese Society of Hepatology. Diagnostic and treatment guidelines for liver failure (2012 version)[J]. Chin J Hepatol, 2013, 21(3): 177-183. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2013.03.006.

[66] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(2): 97-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.02.001.
Liver Failure and Artificial Liver Group of Chinese Society of Infectious Diseases. Guideline for non-bioartificial liver support systems in treatment of liver failure: 2016 update[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2016, 9(2): 97-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.02.001.

[67] Walden AP, Young JD, Sharples E. Bench to bedside: a role for erythropoietin in sepsis[J]. Crit Care, 2010, 14(4): 227. DOI: 10.1186/cc9049.

[68] 张亮, 袁铭, 曹峰. 半量替格瑞洛对高龄急性冠脉综合征并发慢性肾功能不全患者的疗效和安全性[J]. 心脏杂志, 2017, 29(3): 300-303. DOI: 10.13191/j.chj.2017.0077.
Zhang L, Yuan M, Cao F. Efficacy and safety of half-dose ticagrelor in elderly patients with acute coronary syndrome combined with chronic renal insufficiency[J]. Chin Heart J, 2017, 29(3): 300-303. DOI: 10.13191/j.chj.2017.0077.

[69] American Geriatrics Society Expert Panel on Postoperative Delirium in Older Adults. American Geriatrics Society abstracted clinical practice guideline for postoperative delirium in older adults[J]. J Am Geriatr Soc, 2015, 63(1): 142-150. DOI: 10.1111/jgs.13281.

[70] 中国抗癫痫协会. 临床诊疗指南——癫痫病分册(2015修订版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015: 82-85.
China Association Against Epilepsy. Clinical Diagnosis and Treatment Guidelines for Epilepsy (2015 Revised Edition)[M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2015: 82-85.

[71] Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, *et al*. A definition and classification of status epilepticus — Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus[J]. Epilepsia, 2015, 56(10): 1515-1523. DOI: 10.1111/epi.13121.

[72] 中华医学会神经病分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物应用专家共识[J]. 中华神经科杂志, 2011, 44(1): 56-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.01.015.
Electroencephalogram and Epilepsy Chapter, Chinese Society of Neurology. Expert consensus in treatment of epilepsy[J]. Chin J Neurol, 2011, 44(1): 56-65. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.01.015.

[73] Vincent JL, Dufaye P, Berre J, *et al*. Serial lactate determinations during circulatory shock[J]. Crit Care Med, 1983, 11(6): 449-451.

[74] Arnold RC, Shapiro NI, Jones AE, *et al*. Multicenter study of early lactate clearance as a determinant of survival in patients with presumed sepsis[J]. Shock, 2009, 32(1): 35-39. DOI: 10.1097/SHK.0b013e3181971d47.

[75] Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, *et al*. Lactate clearance *vs* central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2010, 303(8): 739-746. DOI: 10.1001/jama.2010.158.

[76] Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, *et al*. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2004, 32(8): 1637-1642. DOI: 10.1097/01.CCM.0000132904.35713.A7.

[77] Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, *et al*. Prognostic value and agreement of achieving lactate clearance or central venous oxygen saturation goals during early sepsis resuscitation[J]. Acad Emerg Med, 2012, 19(3): 252-258. DOI: 10.1111/j.1553-2712.2012.01292.x.

[78] Shaw AD, Bagshaw SM, Goldstein SL, *et al*. Major complications, mortality, and resource utilization after open abdominal surgery: 0.9% saline compared to Plasma-Lyte[J]. Ann Surg, 2012, 255(5): 821-829. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31825074f5.

[79] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1643-1647. DOI: 0.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.
Chinese Neurosurgical Society, Chinese Neurosurgical Critical Care Specialist Council. Expert consensus on digestive and nutritional management of severe patients in department of neurosurgery in China(2016)[J]. Natl Med J China, 2016, 96(21): 1643-1647. DOI: 0.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.

[80] Grau T, Bonet A. Caloric intake and liver dysfunction in critically ill patients[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2009, 12(2): 175-179. DOI: 10.1097/MCO.0b013e3283252f9e.

[81] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, *et al*. APACHE Ⅱ: a severity of disease classification system[J]. Crit Care Med, 1985, 13(10): 818-829.

[82] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, *et al*. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome[J]. Crit Care Med, 1995, 23(10): 1638-1652.

(编辑: 王雪萍)