·指南与共识·

感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2024

中国老年医学学会,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院),解放军老年医学专业委员会

【关键词】 老年人;感染;多器官功能障碍综合征;指南
【中图分类号】 R592; R544 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2024.12.194

老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, 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,因感染、创伤、大手术等因素的激发,序贯或同时出现2个或2个以上新发的器官功能障碍或衰竭的综合征[1,2],其中肺部感染是MODSE的首位诱因,病死率高达75%以上[3]。

感染诱发MODSE(infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, i-MODSE)是老年医学领域常见的急危重症和诊疗难点[4],涉及专科多,诊疗矛盾多,预后差,且缺乏流行病学、高质量循证诊疗证据。早在2000年,王士雯院士团队开创性提出了MODSE的“肺启动学说”[5],并于2003年制定了我国第一个MODSE的诊断标准(试行草案)[6]。2018年及2019年,中国老年医学学会、国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)在国内多学科专家的共同努力下,先后颁布了我国首个《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》[7]及《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019》[8],对i-MODSE的诊断、评估及处置提出了循证建议。2021年,该团队就新型冠状病毒肺炎诱导的i-MODSE也提出了专项诊疗专家建议[9,10],上述i-MODSE系列共识、指南及专家建议,对提高i-MODSE临床决策的科学性和规范性起到了积极的作用。随着新的循证证据增多及诊疗理念的更新,更新i-MODSE诊疗指南势在必行。基于此,原指南制订小组严格遵循临床指南制订原则,基于最新的研究证据,结合我国临床实际反复论证讨论,形成更新的《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2024》(以下简称指南)。

1 指南的形成方法

(1)指南发起机构与制定时间。由中国老年医学学会、解放军老年医学专业委员会及国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)牵头制定。启动时间为2023年7月15日,定稿时间为2024年10月30日。

(2)指南工作组。本指南成立了多学科工作组,主要包括重症医学、心血管内科、感染科、呼吸内科、肾脏病科、老年病科、消化内科、神经内科、血液病科、内分泌科、营养科、临床流行病学、医学信息学、肿瘤内科及循证医学等学科专家。证据的检索和评价由各专科撰稿专家及解放军老年医学研究所循证医学专家共同完成。所有工作组成员均填写了利益声明表,不存在与本指南直接的经济利益冲突。

(3)指南注册与计划书撰写。本指南已在国际实践指南注册平台(International Practice Guidelines Registry Platform, http://www.guidelines-registry.org/?lang=zh_CN)注册,注册号为PREPARE-2024CN677。本指南的规划设计与制订,按照国际[11]和国内[12]指南制定的方法与步骤完成。

(4)指南使用者与应用的目标人群。本指南供老年医学科、重症医学科及全科医学医师,以及与MODSE诊疗和管理相关的专业人员使用。指南推荐意见的应用目标人群为i-MODSE患者。

(5)临床问题的遴选和确定。由多学科专家提出i-MODSE诊疗相关临床问题,在系统查阅与i-MODSE内容相关的指南和系统评价后,筛选并拟定了10个与i-MODSE诊疗密切相关的系统问题。

(6)证据的检索。证据评价小组针对最终纳入的临床问题和结局指标,按照人群、干预、对照和结局(population, intervention, comparison and outcome,

收稿日期:2024-11-01;接受日期:2024-11-27
基金项目:国家科技部重点研发计划(2022YFC3602400,2022YFA1104504);国家自然科学基金(92249301,U22A6008);中保委重点项目(2020ZD05);军队后勤保健课题(22BJZ26,23BJZ25)
通信作者:范利,E-mail:fl6698@163.com;刘宏斌,E-mail:liuhbin301@sohu.com;曹丰,E-mail:fengcao8828@163.com

PICO)的原则对其进行解构和检索,检索的数据库包括 PubMed、MEDLINE、Cochrane Library、Epistemonikos、中国生物医学文献、万方数据库和中国知网数据库等,检索时间为建库至 2024 年 10 月;主要纳入随机对照试验、队列研究、病例对照研究、病例系列、流行病学调查等原创研究。

(7)证据的评价与分级。本指南证据评价采用 GRADE(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation)的证据质量分级(表 1)与推荐强度分级方法(表 2)[13]。评价过程由两人独立完成,若存在分歧,则共同讨论或咨询第三方解决。

(8)推荐意见的形成。专家组基于证据评价小组提供的国内外证据汇总表,同时考虑我国患者的偏好与价值观、干预措施的成本和利弊后,提出了符合我国临床诊疗实践的推荐意见,并通过 7 次函审、3 次会审,共收集到 200 余条反馈建议,逐一进行修改。

(9)指南的更新。计划每 4 年对本指南的推荐意见进行更新,按照国际指南更新要求的方法进行。

2 i-MODSE 的定义

i-MODSE 定义是老年人患重症感染性疾病(如重症肺炎、泌尿系感染、腹腔脓肿、急性坏死性胰腺炎、化脓性胆囊炎、肠道感染等)24h 后,序贯或同时出现 2 个或 2 个以上新发的器官功能障碍或衰竭的临床综合征[14]。在器官老化和患有多种慢性疾病基础上出现的急性器官功能衰竭或恶化也包括在内,如慢性肾脏疾病基础上出现的急性肾损伤、慢性心功能不全基础上出现的急性心衰失代偿、慢性阻塞性肺疾病基础上出现的急性呼吸窘迫综合征等。因此,i-MODSE 的诊断需同时满足感染及新发≥2 个系统器官功能障碍,包括循环系统、心脏、肾脏、脑、肝脏、胃肠及血液系统,各部分的诊断、评估及治疗建议分述如下。

3 感染的诊断、评估与治疗

3.1 感染的临床诊断

凡具下列≥2 项提示临床感染或可疑感染:(1)体温>38℃或<36℃;(2)静息心率>90 次/min;(3)过度通气(呼吸>20 次/min 或动脉血 CO_2 分压<32 mmHg);(4)全血白细胞增多(>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)血 C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)或白细胞介素-6(interleukin-6,IL-6)升高;(6)降钙素原(procalcitonin,PCT)、血清淀粉样蛋白(serum amyloid protein,SAA)、或肝素结合蛋白(heparin binding protein,HBP)升高[15];(7)有明确或可疑的感染部位[16]。对于发热、心率增快、过度通气等症状,需排除其他因素。

对于疑似重症感染的患者,建议应用快速序贯器官衰竭评分(quick sequential organ failure assessment,qSOFA)标准进行床旁快速评估,包括:呼吸频率≥22 次/min、意识改变、收缩压≤100mmHg 三项内容。如果符合≥2 项 qSOFA 标准时,需对器官功能障碍的情况进行系统评估[17]。与全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome,SIRS)评分、英国国家早期预警评分(NEWS)或改良早期预警评分(MEWS)相比,qSOFA 不作为重症感染的单一评估工具[18,19]。建议对有潜在重症感染的老年患者进行筛查,可以应用脓毒症的识别体系及评分系统,如改良的 Robson 筛查工具(modified Robson screening tool,MRST),MRST 的阴性预测值优于院前早期脓毒症检测评分(PRESEP)和 MEWS[20]。

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、尿路刺激征、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%)、泌尿系(13%)、皮肤和软组织(7%)、其他部位(8%),以及未知部位(16%)。对于怀疑有重症感染但感染未证实的患者,建议持续再评估和寻找其他诊断,若证明或高度怀疑是其他病因引起,则停止经验性的抗菌治疗[21]。

3.2 感染的病原学诊断

推荐在抗菌治疗前进行病原体培养,包括血、痰、尿、便、伤口、咽拭子、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涂片、培养及药敏试验。有真菌感染的高危因素需要鉴别侵袭性

表 1 GRADE 证据质量分级详情表

证据质量分级	具体描述	研究类型
高(A)	我们非常确信真实的效应值接近效应估计	RCT,质量升高二级的观察性研究
中(B)	对效应估计值我们有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在二者大不相同的可能性	质量降低一级的 RCT,质量升高一级的观察性研究
低(C)	我们对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与效应值大不相同	质量降低二级的 RCT,观察性研究
极低(D)	我们对效应估计值几乎没有信心:真实值很可能与估计值大不相同	质量降低三级的 RCT,质量降低一级的观察性研究,系列病例观察,个案报道

表2 GRADE推荐强度分级详情表

推荐强度分级	具体描述	指南描述
强推荐(1)	评价者确信干预措施利大于弊或弊大于利	推荐
弱推荐(2)	利弊不确定或无论高低质量的证据均显示利弊相当	建议

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。在流行性感冒流行季节,对于流行性感冒样症状患者,建议行快速抗原检测(需警惕其假阴性率高)、病毒核酸检测、动态监测IgG和IgM抗体水平及病毒分离培养。对于怀疑中心静脉导管感染的患者,建议从导管和外周静脉同时采血并行血培养(需氧瓶和厌氧瓶2组)。分子生物学聚合酶链反应技术可体外扩增病原体的核酸序列,不受标本中病原菌体活菌数量的影响,因此灵敏度高,特异性强,但若环境中出现同种细菌污染,则易出现假阳性。对于重症感染或疑似重症感染的患者,还可应用宏基因组测序技术检测病原体。

3.3 老年重症感染的高危因素评估

识别可能发生重症感染的高危老年患者,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[22,23]。(1)一般因素:营养不良、长期卧床(>3个月)、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干预:中心静脉导管、血液透析、腹膜透析、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:长期使用抗菌药物、近期使用类固醇激素、免疫抑制剂、非甾体类抗炎药、化疗药物等。

3.4 感染的治疗

尽早控制感染是i-MODSE患者的首要治疗措施[24,25],能有效提高患者的生存期并改善预后[26-29]。

3.4.1 控制感染源 推荐及时明确感染部位,尽早控制感染源(1B)。

对易于清除感染源的重症感染患者,如腹腔内脓肿、胃肠道穿孔、胆管炎、胆囊炎、坏死性软组织感染等,应在12h内积极处理,尽快控制感染源[30];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。如果留置的静脉导管是可能的感染源,应立即拔除导管,根据病情严重程度立即或适时进行其他部位的中心静脉置管。

3.4.2 抗感染治疗时机 推荐在控制感染源的基础上尽早开始静脉应用有效的抗菌药物,并保证有效的组织渗透浓度(1B)。

研究表明,抗菌治疗的延迟可致感染加重,患者住院死亡率升高[26,31,32],住院时间延长[27]。对于可能患有重症感染的患者,建议立即应用抗菌药物,最好在识别后1h内使用。对于可能有重症感染而不存在休克的患者,建议进行有时间限制的快速检查,如果对感染的担忧持续存在,应在发现脓毒症后3h内使用抗菌药物[21]。及时有效的抗感染治疗是严重感染治疗的基石。重症感染患者早期应用广谱抗菌药物治疗,可以缩短抗菌治疗的疗程[33]。

3.4.3 抗感染药物选择 对于大多数i-MODSE患者,根据感染部位,推荐初始经验性抗菌治疗应包括覆盖所有可能的致病微生物;一旦病原菌的药敏确定,则调整为针对性的抗菌药物(1B)。

原则上应根据病原菌种类及药物敏感性试验结果选用抗菌药物。对临床诊断或怀疑感染的患者,应在开始抗菌治疗前及时留取相应合格标本(尤其血液等无菌部位标本)送病原学检测,以尽早明确病原菌和药敏结果,并据此调整抗菌药物治疗方案。荟萃分析显示,恰当的经验性抗菌治疗可以显著降低重症感染患者的全因死亡率[34]。联合抗菌药物治疗方案能提高重症感染患者、尤其是并发休克患者的存活率[28]。临床常用碳青霉烯(美罗培南、亚胺培南)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)。

一旦药敏试验确定了病原菌,则应调整为具有针对性的抗菌药物。如存在耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)感染高风险的患者,建议经验性使用覆盖MRSA的抗菌药物,如万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺等。对于多重耐药(multi-drug resistance, MDR)菌感染高风险的患者,建议联合使用两种覆盖革兰阴性菌的抗菌药物进行经验性治疗[21]。对于军团菌感染高风险的患者可加用大环内酯类或氟喹诺酮类抗菌药物。

对于真菌感染高风险的患者,建议经验性使用抗真菌治疗。氟康唑对念珠菌的抗菌活性好,安全性高,作为治疗念珠菌感染的一线用药;卡泊芬净用于侵袭性念珠菌感染,特别是对氟康唑耐药的菌株;对于侵袭性曲霉菌感染,首选伏立康唑,其对新型隐球菌、酿酒酵母菌、球孢子菌、组织胞浆菌等也均有较好的抗菌活性;治疗侵袭性曲霉病和毛霉菌病可应用艾沙康唑;治疗毛霉菌感染首选两性霉素B,在两性霉素B治疗失败或不可耐受的情况下,可尝试选择泊沙康唑;棘白菌素用于治疗由念珠菌和曲霉属引起的侵袭性真菌血症[35];氟胞嘧啶单药治疗容易发生耐药,故一般与其他抗真菌药联合使用,与两性霉素B联合应用常用于治疗中枢神经系统隐球

菌感染和其他部位严重的隐球菌感染[36]。

对流行性感冒高风险的患者,建议行流感病毒病原学检查,根据病毒分型,尽早使用针对性的抗病毒药物。

合并肾功能损伤时,依据估测的肾小球滤过率(estimated glomerular filtration rate, eGFR)或肌酐清除率,按肾损伤的不同严重程度进行抗菌药物剂量调整。抗菌药物的选用原则:(1)尽量避免使用肾毒性抗菌药物,如氨基糖苷类、多黏菌素类、糖肽类,确有应用指征时,严密监测肾功能情况及药物浓度;(2)对于主要经肾脏代谢、无肾毒性或轻度肾毒性的药物,据 eGFR 适当减量,或延长给药间期,如:青霉素类(阿莫西林、哌拉西林)、头孢菌素类(头孢他啶、头孢吡肟)、碳青霉烯类(美罗培南、亚胺培南、厄他培南)、喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星)等;(3)对于经肝胆系统代谢或排泄的药物,可正常应用或稍减量,如大环内酯类、部分头孢菌素类(头孢哌酮、头孢曲松)、利奈唑胺、替加环素及多数抗真菌药物(卡泊芬净、米卡芬净)等[29]。

合并肝功能障碍时,抗菌药物的选用原则:(1)对于主要经肝脏代谢且易出现毒性反应的药物,如氯霉素、利福平、红霉素酯化物、两性霉素 B、磺胺类、四环素类等,应避免选择;(2)对于主要经肝脏清除且无明显毒性反应的药物,如红霉素、克林霉素、林可霉素等,需减量应用;(3)对于经肝、肾双途径清除的药物,如青霉素类(哌拉西林、美洛西林)、头孢菌素类(头孢曲松、头孢哌酮、头孢噻肟)等,若肝、肾功能同时减退则需减量应用;(4)对于主要由肾脏排泄的药物,肝功能受损时无需调整剂量,如氨基糖苷类、糖肽类抗菌药物以及头孢他啶、头孢唑啉等[29]。

3.4.4 抗菌药物的输注 对于重症感染患者,建议使用延长输注时间的 β-内酰胺类药物维持给药方式(在首剂后),而非常规的注射性给药(2A)。

两个荟萃分析表明,与常规间断输注(输注≤30 min)相比,延长 β-内酰胺类抗菌药物输注时间可降低患者的短期死亡率[37,38]。β-内酰胺类药物具有时间依赖性的杀菌作用,通过延长输注时间(一般≥3 h)使血液游离药物浓度>MIC 最大化是主要目标[39]。如果静脉泵设备允许,建议重症感染患者延长 β-内酰胺类药物的输注时间。

3.4.5 抗菌治疗疗程

(1)i-MODSE 患者抗菌治疗疗程应当根据具体病情调整,经验性治疗不超过 2~3 d,建议总疗程 7~10 d(2A)。病原菌培养可指导抗菌治疗,但需要等待 48~72 h,这意味着初始治疗必须是经验性的,后根据药敏试验结果调整抗菌药物的应用。抗菌治疗疗程需结合考虑感染严重程度、致病菌种类和耐药性及临床疗效等因素,对无免疫缺陷、囊性纤维化、肺脓肿、空洞或坏死性肺炎且临床治疗反应良好者,一般疗程为 7~8 d;若初始抗菌治疗无效、病情危重者,应酌情延长疗程。如《中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018 年版)》推荐肺炎相关抗菌药物治疗疗程为 7~8 d,若病情危重,可酌情延长疗程[40]。多项研究显示,对于严重感染患者,与更长疗程的方案(>10 d)相比,短疗程的抗菌治疗(7~10 d)同样安全有效,且不增加病死率或感染复发率[41]。抗菌药物治疗成人铜绿假单胞菌呼吸机相关性肺炎的非劣效性研究发现,延长治疗(15 d)和短期治疗(8 d)的死亡率或呼吸机相关性肺炎复发率没有差异,且在机械通气和重症监护室停留天数等方面也较为相似[42]。

(2)建议监测 PCT 的水平,用于指导抗菌药物使用的疗程(2A)。一项荟萃分析表明,监测 PCT 来指导抗菌治疗,可以在不影响预后的情况下减少老年肺炎患者抗菌药物的用量[43]。此外,以 PCT 作指导,还可缩短抗菌治疗疗程,而且降低病死率[44,45]。PCT 的后续监测有助于跟踪感染的消退情况,并指导有关早期终止应用抗菌药物的决策。对于初始怀疑 i-MODSE、但之后感染证据不足的患者,如 PCT≤0.5 μg/L 或降至峰值的 20%以下,可以考虑暂停经验性抗菌治疗。一项荟萃分析说明在 PCT 指导下,老年患者的抗菌药物暴露显著减少,且死亡率未见增加[46]。建议定期评估抗菌药物降阶梯的可能性,而非固定的治疗疗程[21]。

3.4.6 体温管理 发热(T>38℃)或低温(T<36℃)是重症感染的表现之一。在重症患者中,适度的体温升高被认为是一种可以带来益处的生理宿主防御反应,过度的体温升高易导致组织器官功能和代谢异常,增加不良预后的风险。此外,低温也可以导致机体感染不易控制、凝血功能障碍和其他并发症,以致患者死亡风险增加。

(1)体温管理的目标。研究发现,发热和低温都是重症感染患者 21 d 死亡的危险因素,体温低于 36.0℃或高于 38.0℃时,体温异常幅度越大,死亡风险越高[47]。重症感染患者中体温管理的最佳时机、持续时间、控温目标仍需要继续深究探索。

(2)体温管理的方法。①物理降温。根据降温途径分为体表降温和血管内降温。水循环降温冰毯是目前我国临床最常用的降温治疗设备,操作相对简便,且易达到目标体温。对于老年患者降温速度建议放缓,一般在 5~8 h 达到目标体温为适宜。与传统的水循环降温冰毯相比,当前新型的低温静脉输液装置更有利于体温控制[48]。血管内降温系统

的优点在于其能够快速有效地控制体温,平稳维持理想目标体温,并以稳定速度进行复温,但同时血管内降温技术具有导管相关并发症和中心静脉通道局限性等缺点。②药物降温。非甾体类消炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)如乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林等,是临床常用的降温药物。一项纳入13个对照试验的荟萃分析显示,退热药物可使患者体温降低,但与安慰剂组对比,两组的住院死亡率及ICU住院时长并无显著差异[49]。这项研究提示,在发热的重症患者中应用NSAIDs需谨慎。尤其在伴有低血压、肝肾功能受损、水钠潴留、胃肠道出血和血小板功能障碍等患者中使用NSAIDs类药物时,需进行安全评估。

4 循环功能障碍的诊断、评估与治疗

4.1 循环功能障碍的诊断与评估

感染引起的急性循环功能障碍,最根本基础是微循环的功能障碍,由于血管紧张度降低,导致低血压和血液再分布,机体不能将足够的氧运输到组织器官,从而引起细胞氧利用障碍,并伴血乳酸水平升高。急性循环衰竭的诊断应当从临床表现、血流动力学和生物化学等多方面进行综合考虑。

(1)推荐对皮肤(表皮灌注程度)、肾脏(尿量)、脑(意识状态)等器官进行组织灌注的临床评价(1C)。推荐依据:对i-MODSE患者进行常规筛查,加强心率、血压、体温及其他体格检查参数的动态监测,严密观察皮肤(出现皮肤花斑、肢体湿冷、感觉异常等)、尿量(<20~40 ml/h可考虑肾灌注不足)及意识状态(反应迟钝、定向障碍、谵妄等),以便早期确定可能发生的休克并及时干预。

(2)循环衰竭时常合并低血压[定义为收缩压<90 mmHg,或较基线下降≥40 mmHg,或平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)<65 mmHg],但低血压并非诊断循环衰竭的必要条件(1B);推荐同时对中心静脉血氧饱和度(central venous oxygen saturation, $ScvO_2$)及其他灌注指标进行监测(1A)。

低血压并非诊断休克的必备条件,循环衰竭早期机体可通过血管收缩代偿性维持血压正常[50],但组织灌注和氧合可能已显著降低,此时可出现$ScvO_2$下降和血乳酸水平升高[51,52]。$ScvO_2$可提供关于氧输送和氧平衡的重要信息,$ScvO_2$降低提示O_2输送不足。近期2项随机对照研究结果提示,$ScvO_2$基线水平较高者病死率较低[53,54]。$ScvO_2$>70%时,混合静脉或中心静脉血与动脉血CO_2分压差(pCO_2间隙)>6 mmHg,亦提示灌注不足[55,56]。另外需要注意的是,尽管休克严重阶段组织的氧需求量是增加的,但因氧利用障碍,$ScvO_2$反而升高,往往提示病情危重[57]。

(3)推荐对所有怀疑循环衰竭患者进行血清乳酸水平测定。血乳酸升高或碱缺失可作为评估及监测i-MODSE患者低灌注严重程度的敏感指标(1C)。

血清乳酸水平可作为判断感染诱发循环障碍者组织低灌注的严重程度的重要指标[58]。在疑似感染和脓毒症患者中,乳酸水平与死亡率的关系已被证实[41,42,59]。脓毒症休克患者血乳酸>1.5 mmol/L,病死率显著增加[60],血乳酸水平的上限通常为2 mmol/L。需要特别指出的是,血清乳酸是组织缺氧和功能障碍的重要生物标志物,但不是直接监测组织灌注的指标[61]。

4.2 循环功能障碍的治疗

(1)感染患者一旦出现循环功能障碍,应立即进行液体复苏治疗(临床经验)。

及时有效的液体复苏对于改善感染所致的组织低灌注至关重要。以往指南建议在发现脓毒症或脓毒症休克后立即开始适当的复苏,虽然是来自观察性研究证据,但这一建议仍被认为是最佳实践。

(2)推荐对存在循环衰竭的i-MODSE患者尽早采取液体复苏(1C)。推荐应用晶体液、尤其是平衡盐溶液对i-MODSE患者进行初始复苏和扩容(1B)。研究显示,伴低血压的脓毒症患者中2/3对初始液体复苏有反应,最初2 h对液体复苏有反应的患者病死率较低[62],因此,i-MODSE患者推荐早期液体复苏。当患者存在心力衰竭、体温过低、免疫功能低下、高碳酸血症和凝血功能障碍等情况时,液体复苏的效果较差[62]。

晶体液应作为i-MODSE治疗一线液体复苏的选择。多项RCT研究及系统综述比较了白蛋白与生理盐水、羟乙基淀粉与生理盐水在危重患者液体复苏中的作用,结果显示白蛋白的液体复苏效果并不优于生理盐水,但对肾功能具有一定的保护作用[63];羟乙基淀粉则会增加急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生风险,对凝血功能也有一定影响[64]。SAFE试验的亚组分析[65]及系统性回顾研究[66](包括各种严重的MODS患者)均提示应用白蛋白无临床获益。CRISTAL Ⅲ研究对比了ICU危重患者使用的所有晶体液和胶体液,结果提示,胶体液(主要是羟乙基淀粉)同晶体液相比,90 d病死率有所升高[67]。此外,近期一项RCT研究显示,与生理盐水相比,与体液成分更接近的平衡盐溶液在危重患者的液体复苏中更有效,可以降低患者全因死亡和新增肾脏替代治疗发生率,并有利于肾功能的恢复[68,69]。

(3)推荐去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)作为首选缩血管药物(1B);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(垂体后叶素,0.01~0.03 U/min),但应避免单独使用血管加压素(垂体后叶素)(2B)。

感染诱发循环衰竭的患者,心率增快与高死亡率呈正相关。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[70],因此推荐作为首选缩血管药物。SOAP Ⅱ研究显示,NE 治疗组心源性休克患者 28 d 病死率和心律失常发生率均明显低于多巴胺治疗组[71]。Marik 等[72]将 20 例感染诱发的循环衰竭患者随机分入 NE 组和多巴胺组,治疗后 MAP≥75 mmHg,测得 NE 组胃黏膜 pH(pHi,通过胃张力测定法测定)显著增加,而多巴胺组 pHi 显著降低[72]。Martin 等[73]对 97 名患者进行前瞻性队列观察研究,结果提示 NE 组患者死亡率显著低于其他血管升压药物(多巴胺、肾上腺素、或两者合用)组(*RR*=0.68,95%*CI* 0.54~0.87)。一项纳入 11 项随机试验比较 NE 与多巴胺的系统评价和荟萃分析同样不支持常规使用多巴胺治疗脓毒症休克[74]。总之,NE 能够迅速改善血流动力学,同时显著降低心律失常的风险,是感染诱发循环衰竭的首选升压药物。

NE 的使用剂量 0.1~0.8 μg/(kg · min),建议通过中心静脉使用,以防渗漏至皮肤和皮下组织,导致缺血坏死。老年人持续静脉输注 NE 可能导致心律失常、心肌缺血和其他重要器官缺血,因此应用过程中需密切监测血压、心律、心率、血流动力学和临床状态变化,当器官灌注恢复和(或)循环淤血减轻时应尽快停用[75]。

液体复苏仍不能维持目标血压时,可同时联合使用小剂量血管加压素。Russell 等[76]对已接受 NE 治疗的脓毒症休克患者进行多中心随机双盲试验,亚组分析提示联合使用血管加压素可改善脓毒症休克患者 28 d 和 90 d 的生存率,但是对于严重脓毒症患者无明显获益。另有研究显示,脓毒症休克伴有 AKI 患者应用血管加压素可以提升血压,增加尿量,改善预后,降低对肾脏替代治疗的需求[76]。

(4)当出现心力衰竭或持续组织灌注不足时,在充分液体复苏以及 MAP 达标的情况下,建议短期应用多巴酚丁胺,以增加心输出量,维持重要器官的功能(2B)。

多巴酚丁胺是一种 β1 肾上腺素能受体激动剂。研究表明,感染致循环衰竭患者单用肾上腺素组 6 h 后血乳酸明显增加、pHi 降低,而联合应用 NE 与多巴酚丁胺组则无显著改变[77]。另一项包括 330 名脓毒症患者的多中心、随机、双盲试验显示,肾上腺素组和 NE 合用多巴酚丁胺组,两组间 28 d 病死率、不良反应发生率、血管升压药撤除时间及达到血流动力学时间等方面均无明显差异[78]。

在老年急性失代偿性心力衰竭患者中短期静脉注射多巴酚丁胺未发现对病死率的不良影响[79]。一项研究显示,短期(72 h)静脉注射多巴酚丁胺,可改善 ADHF 患者的血管功能,效应持续 2 周以上[80]。然而,持续静脉注射多巴酚丁胺则会增加死亡风险[81],可能与其致室性心律失常作用有关。

4.3 循环功能障碍的监测及预后评估

(1)推荐进行无创/有创血流动力学监测,以指导液体的补充量(1C)。

严重感染并发组织灌注不足的早期发现和早期有效的液体复苏至关重要[51,82]。早期目标导向性治疗(early goal-directed therapy,EGDT)要求一旦组织细胞出现灌注不足或缺氧状况,即应开始在血流动力学监测指导下积极补充液体,恢复血容量,保证组织灌注[51]。然而,近期研究并未发现 EGDT 可显著降低患者的全因死亡率[53,54,83]。i-MODSE 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)来指导液体复苏[75]。

(2)推荐对患者进行容量反应性评估(1A)。

临床常用的容量反应性评估方法是在 15~30 min 将 300~500 ml 的晶体液输注完毕,监测每搏输出量(stroke volume,SV)或心输出量(cardiac output,CO)的变化,当 SV 变化超过 10%~15% 时,判断为有液体反应性[52,84]。被动抬腿试验(passive leg raising test,PLR)是简单易行的容量反应性评估方法,抬起患者双下肢约有相当于 300 ml 的血容量从双下肢回流到胸腹腔中,在不增加额外液体输注的情况下有效判断容量反应性,安全性好。一项纳入 21 项研究 Meta 分析结果显示,PLR 引起的 CO 变化可安全有效判断容量反应性,可靠性强[85]。老年急危重症容量管理急诊专家共识强烈推荐床旁超声可用于老年急危重患者容量评估,通过床旁超声测量下腔静脉内径、主动脉峰值速度或左室流出道速度-时间积分可进行容量状态和液体反应性的评估[86]。

(3)建议以微循环监测为指导的液体管理策略(2B)。

微循环结构和功能对维持器官功能至关重要。研究显示,微循环改变同重症感染诱发的 MODS 的结局密切相关。最初临床研究应用胃张力测定法,目前多使用体内电视显微镜直接微血管显像,局部 CO_2 产生的变化程度或毛细血管灌注特点都与器官功能障碍患者临床结局相关。Gutierrez 等[87]报道了以压力测定胃黏膜 pHi 值为液体复苏目标,只有胃黏膜 pHi

正常的患者从干预措施中获益。一项多中心临床观察试验纳入全球36个ICU的501名患者,结果提示合并心律失常及异常微循环指数者院内死亡风险明显增加(*OR*=3.24,95%*CI* 1.30~8.06)[88]。微循环和血流动力学监测并联合有效液体管理可以改善患者预后。

(4)推荐初始复苏期间应维持MAP>65 mmHg(1C)。

MAP是确保器官充分灌注的血流动力学指标之一。MODS时应避免以下三种情况:灌注不足、组织水肿和血管过度收缩,最佳MAP水平才能维持三者之间的平衡。老年患者多合并高血压和动脉硬化,MAP水平偏高。最近一项随机对照试验入选2463例65岁及以上感染性休克患者,分为"允许性低血压组"(MAP 60~65 mmHg)和常规治疗组(接受血管升压药物治疗,MAP为72.6 mmHg),结果提示"允许性低血压组"的血管加压素使用率明显低于常规治疗组,然而其90 d死亡率相似(41.0% *vs* 43.8%),考虑到较高的MAP水平并不使患者获益,且MAP为60~65 mmHg对老年患者无损害,因此建议在需要血管活性药物的脓毒症休克患者的初始复苏中,将MAP目标值定为65 mmHg[89,90]。

严重脓毒症患者(包括i-MODSE患者)MAP目标值>65 mmHg可预防AKI的发生[91]。当MAP<65 mmHg超过2 h,患者的死亡率显著增加[92];多项研究及指南推荐老年患者的MAP>65 mmHg,中心静脉压(central venous pressure,CVP)为8~12 cmH_2O[62,93-95],有助于保护肾功能。然而,老年患者液体复苏过多过快会导致液体积聚,可加重心肾功能负担[96,97],因此,老年人液体复苏应量出为入,动态微调,并注意监测MAP和CVP[98],避免医源性水负荷过重。

(5)建议使用毛细血管再充盈时间(capillary refill time,CRT)作为辅助措施评估组织灌注(2C)。

毛细血管再充盈时间指远端毛细血管床在受压后恢复红润所需要的时间,是观察评估外周组织灌注和微循环灌注的方法和指标。CRT的阈值年轻男性为2 s,年轻女性为2.9 s,老年人为4.5 s[99]。当无条件进行血流动力学监测时,可采用器官灌注的替代措施来评估治疗的有效性和安全性[100,101]。ANDROMEDA-SHOCK研究提示基于CRT的复苏策略使脓毒性休克患者SOFA评分显著降低[102]。

(6)推荐i-MODSE患者液体复苏过程中,将乳酸和乳酸清除率作为判断预后的指标(1A)。

血乳酸作为用于反映组织氧代谢状态的指标,可直观提示机体组织的灌注状态,指导液体复苏。乳酸清除率作为一个乳酸代谢指标,能够反映机体代谢的变化过程,其定义公式为[(初始乳酸值-当前乳酸值)/初始乳酸值]×100%[103]。推荐应用乳酸清除率这一微创指标监测i-MODSE患者复苏效果。Jansen等[104]开展的一项随机试验将入选的348名脓毒症患者随机分为以乳酸为目标的程序化治疗组和不关注乳酸值的治疗组,结果提示以乳酸为目标的程序化治疗组住院死亡率下降了9.6%。另外一项随机前瞻性试验比较以$ScvO_2$或以乳酸水平指导的两组的预后,结果显示乳酸组病死率较低(23% *vs* 17%)[103]。系统评价结果提示血清乳酸清除率预测危重患者死亡率的灵敏度是75%,特异度为72%[105]。

5 心脏功能障碍的诊断、评估与治疗

老年人重症感染往往伴发心肌损伤和(或)心功能障碍,影响疾病转归和预后,伴有心功能障碍的脓毒症患者的病死率高达70%[106,107]。感染所致心脏受损包括感染诱发急性冠脉综合征(acute coronary syndrome,ACS)、应激性心肌病(Takotsubo心肌病)、心肌炎、感染性心内膜炎、脓毒性心肌病(sepsis-induced cardiomyopathy,SIC)等[108-110];急性心衰患者中,15%~20%为新发心衰,大部分则为原有慢性心衰的急性加重,即急性失代偿性心衰(acute decompensated heart failure,ADHF)[111]。本指南重点阐述SIC和感染诱发的急性心衰。

5.1 SIC

5.1.1 SIC的诊断与评估 SIC尚无统一的诊断标准,患者临床表现缺乏特异性。目前SIC的诊断是在确定脓毒症的前提下,依据心电图、超声心动图、血流动力学监测、生物标志物及临床评估进行综合判断。重症感染的老年患者,心肌损伤标志物升高,同时出现心律失常、心功能障碍和(或)血流动力学异常,可以考虑诊断SIC[112]。

(1)推荐对疑诊SIC的老年感染患者完善心电图、超声心动图检查,并完善血流动力学监测(1C)。

SIC患者心电图常出现室上性心律失常(窦性心动过速、心房颤动等),脓毒症休克患者早期可出现类似急性心肌梗死心电图表现,病情好转后心电图可恢复正常[113]。

超声心动图主要表现为心脏扩大、双心室(收缩/舒张)功能障碍,若感染得到有效控制,心脏功能一般可于7~10 d完全恢复[114]。。应用超声斑点追踪技术测量心室整体纵向应变(global longitudinal strain,GLS)是比LVEF更敏感的心室功能指标,是SIC患者危险分层及预后评估的潜在工具[115]。。

肺动脉导管(pulmonary artery catheter,PAC)以及脉搏指示连续性心排血量监测(pulse indicated continuous cardiac output,PiCCO)可以作为心脏超声

的补充,了解患者循环前、后负荷以及心脏功能变化,同时作为血管活性药物及正性肌力药物的指导[116]。

(2)推荐对疑诊 SIC 的老年感染患者动态检测血清心肌标志物(1C)。

脑利钠肽[脑钠肽(brain natriuretic peptide, BNP)、N 末端脑钠肽前体(N-terminal pro-brain natriuretic peptide, NT-proBNP)]、心肌肌钙蛋白(cardiac troponin, cTn)是临床上反映心肌损伤的标志物。脓毒症患者心肌损伤标志物升高,可以反应心肌损伤的程度,也对重症脓毒症和脓毒症休克患者预后评估有重要意义[112]。

5.1.2 SIC 的治疗

(1)推荐对 SIC 患者进行液体复苏,必要时静脉应用血管活性药物[106](1B)。

液体复苏及血管活性药物应用见指南 2.2“循环功能障碍的治疗”。

(2)推荐对伴有快速心律失常的 SIC 患者应用 β 受体阻滞剂(1B)。

脓毒症休克患者常伴有交感神经过度激活,高心排血量及心动过速。脓毒症时应用 β 受体阻滞剂可降低心肌耗氧量,抑制炎症反应,减少自由基生成及心肌细胞凋亡,从而减轻心肌损伤,改善心脏功能[117]。研究发现,艾司洛尔可以适当控制脓毒症休克患者心率,有降低病死率的趋势[118]。Meta 分析发现短效 β 受体阻滞剂艾司洛尔可显著降低脓毒症休克患者的 28 d 病死率[119]。

(3)建议对 SIC 患者进行抗炎治疗(2C)。

炎症反应是 SIC 主要病理机制之一。早期炎性介质靶向治疗的研究,包括肿瘤坏死因子抗体、白细胞介素-1 受体拮抗剂等应用均未取得明显的临床效果[120]。研究表明,糖皮质激素及干细胞疗法等均可降低脓毒症患者炎症反应[121,122],可帮助改善 SIC,但仍需高质量临床证据进一步验证。

5.2 感染诱发急性心衰

5.2.1 感染诱发急性心衰的诊断与评估

(1)推荐对所有疑诊急性心衰的患者进行系统体格检查,并急查心电图、胸片、血清肌钙蛋白、血浆 D-二聚体等进行全面评估(1C)。

感染合并呼吸困难和(或)水肿、疑似心衰的患者,均需进行系统体格检查,评估患者的生命体征和判断液体潴留的严重程度。注意患者有无近期体质量增加、颈静脉充盈、外周水肿、肺部啰音、端坐呼吸等;并需尽快完善心电图、胸片、血清肌钙蛋白、尿素氮(或尿素)、肌酐、胱抑素 C、电解质、血糖、促甲状腺激素、肝功能、血气分析、全血细胞计数、血浆 D-二聚体等检查,怀疑存在心律失常或无症状性心肌缺血时应行 24 h 动态心电图检查,以协助明确心衰的病因与诱因(与感染有关的急性冠脉综合征、感染性心内膜炎、脓毒性心肌病、肺栓塞等)[123]。

(2)推荐所有急性呼吸困难和疑诊心衰的患者完善血浆利钠肽等血浆(清)标志物检查(1A)。

血浆利钠肽:利钠肽类(natriuretic peptides, NPs)由心室肌或心房肌合成分泌,可以反映心脏负荷情况,用于心衰筛查、诊断和鉴别诊断,病情严重程度及预后评估[124-126],包括 BNP、NT-proBNP 及心房利钠肽原中间段(mid-regional pro-atrial natriuretic peptide, MR-proANP)。所有急性呼吸困难和疑诊心衰的老年患者均推荐检测血浆利钠肽水平。利钠肽诊断心力衰竭的敏感性优于特异性,因而利钠肽水平正常(BNP < 100 ng/L; NT-proBNP < 300 ng/L; MR-proANP<120 pmol/L)可用于排除急性心衰[127,128]。除心衰外,多种心血管因素(疾病)(ACS、心肌病变、心脏瓣膜病、心包疾病、房颤、心肌炎、心脏手术、电复律、心肌毒性损伤等)和非心血管因素/疾病(高龄、贫血、肾功能不全、睡眠呼吸暂停低通气综合征、重症肺炎、肺高血压、肺栓塞、脓毒症、严重烧伤和卒中等)均会导致利钠肽水平增高,尤其是房颤、高龄和肾功能不全。临床工作中应注意结合患者的病史进行分析。

cTn:推荐心衰患者入院时行 cTn 检测,用于急性心衰患者的病因诊断[如急性心肌梗死(acute myocardial infarction, AMI)]和预后评估。

心肌纤维化、炎症、氧化应激的标志物:如可溶性生长刺激表达基因 2 蛋白(soluble growth stimulation expressed gene 2, sST2)、半乳糖凝集素 3 及生长分化因子 15 也有助于心衰患者的危险分层和预后评估,联合使用多项生物标志物可能是未来的发展方向[129,130]。

(3)对血流动力学不稳定的急性患者,推荐立即进行超声心动图及胸片检查;对心脏结构和功能不明的患者,推荐在 48 h 内进行超声心动图检查(1B)[131,132]。所有新发的心衰以及心脏结构和功能不明的患者,均应在 48 h 内完善超声心动图检查。对心衰合并心房颤动的老年患者,推荐常规进行超声心动图检查。伴有发热的可疑心衰患者,在应用超声心动图评估心脏结构和功能的同时,注意观察有无瓣膜赘生物。

(4)推荐基于患者的症状、体征、BNP/NT-proBNP 水平及超声心动图结果明确急性心衰诊断(1C)。

参考《中国心力衰竭诊断和治疗指南 2024》[133]、《国家心力衰竭指南 2023》[134],结合老年人特点,感染诱发老年急性心衰的诊断标准如下:①确诊感染性疾病;②心力衰竭的症状和(或)体征及肺水增多的客观证据,如休息或运动时出现呼吸

困难、乏力、下肢水肿的临床症状,心音异常、心脏杂音、肺部啰音等体征,肺部超声、胸片或肺CT提示肺水增多;③血浆利钠肽升高(根据年龄和肾功能调整阈值);④心脏结构或功能异常的影像学检查:超声心动图或心脏核磁共振等影像学检查示心腔扩大(心房和/或心室腔)、心室壁增厚、心脏收缩和/或舒张功能异常。同时具备①+②+③+④,即可诊断急性心衰。

需注意的是,诊断急性心衰时,NT-proBNP阈值应根据年龄和肾功能进行分层:60~74岁者>900 ng/L,>75岁者>1 800 ng/L;合并肾功能不全(eGFR<60 ml/min·1.73m^2)时应>1 200 ng/L。

(5)推荐对所有确诊急性心衰的患者进行病因及诱因的评估(1C)。

感染诱发的老年心衰患者常合并其他基础疾病[135],早期识别并处理除感染外急性心衰的其他急性病因或者诱因,有助于避免心功能的进一步恶化[136]。包括急性冠状动脉综合征(C:acute coronary syndrome)、高血压危象(H: hypertensive crisis)、严重心律失常(A: arrhythmia)、急性机械性病因(M:acute mechanic causes)、急性肺栓塞(P:acute pulmonary embolism)、急性肾功能衰竭(R:acute renal failure)、急性感染(I:acute infection)、急性心肌炎(C:acute myocarditis)及急性心包填塞(T:acute pericardial tamponade)等,简称CHAMPRICT,并启动相应的紧急治疗措施。

(6)推荐对所有确诊急性心衰患者,根据是否存在淤血和外周组织低灌注情况进行"冷暖湿干"分型(1C)。

基于Forrester分级[137]和Nohria-Stevenson分类[138],根据心衰发作时患者是否存在淤血的临床表现(包括夜间阵发性呼吸困难、端坐呼吸、肺淤血、颈静脉充盈或怒张、淤血性肝肿大、肝颈静脉回流征阳性、外周或下肢水肿、胸腔积液、腹腔积液等)分为"干"和"湿",以及低灌注的临床表现(包括四肢皮肤湿冷、苍白或发绀,尿量显著减少,意识模糊,动脉血乳酸水平升高等)分为"冷"和"暖",可以将急性心衰患者分为"干暖型""湿暖型""干冷型"和"湿冷型"共4种临床类型。该分型有助于指导急性心衰的早期治疗及预后评估。具体分型方法参考"国家心力衰竭指南2023"[134]。

5.2.2 感染诱发急性心衰的治疗

(1)推荐对急性心衰患者进行无创性心电监测,建立静脉通路,调整体位及容量管理等处理措施(1C)。

①调整体位。对于急性心衰伴有容量超负荷、尤其急性肺水肿患者,通常采取半卧位或端坐位,双下肢下垂;对于急性心衰伴有组织器官低灌注表现、尤其是心源性休克患者,应采取平卧位或休克体位(头胸部抬高10°~15°,下肢抬高20°~30°)。②容量管理。每天液体入量一般要控制在1 500 ml以内,并保持每天出入量负平衡约500 ml,以减少水钠潴留,缓解症状。3~5 d后评估,如果肺淤血、水肿明显消退,逐渐过渡到出入量大体平衡。感染状态下的老年人,在负平衡下应注意防止发生低血容量、低钾血症和低钠血症等。

(2)推荐对伴有低氧血症的急性心衰患者进行氧疗和呼吸支持治疗(1C)。

①适应证。无低氧血症的急性心衰患者不常规给予氧疗;氧疗主要适用于明显呼吸困难伴有外周血氧饱和度(saturation of peripheral oxygen,SpO_2)<90%或动脉血氧分压(arterial blood partial pressure of oxygen,PaO_2)<60 mmHg的急性心衰患者,目标是使患者的$SpO_2 \geq 95\%$。②氧疗方式。常规氧疗方式包括鼻导管及面罩吸氧。当常规氧疗效果不满意或伴有呼吸窘迫患者,只要患者具备无创正压通气(non-invasive positive pressure ventilation,NPPV)的条件,应该考虑尽早应用NPPV,改善患者呼吸窘迫,减少有创机械通气应用[139]。对于有NPPV适应证但不能良好耐受NPPV的轻中度缺氧患者,可以应用经鼻高流量氧疗(high-flow nasal cannula,HFNC)[140, 141]。上述治疗后病情仍然继续恶化,呼吸频率>35~40次/min或<6~8次/min,自主呼吸微弱或消失,呼吸节律异常,意识障碍,$PaCO_2$进行性升高或pH动态下降,血液动力学不稳定,应及时气管插管进行有创性机械通气。

(3)推荐有液体潴留证据的急性心衰患者使用利尿剂,首选袢利尿剂(1B);存在利尿剂抵抗的老年心衰患者,建议多靶点利尿剂合用以减轻体液潴留(2C),有条件者建议行血液超滤治疗(2B)。

利尿剂是目前快速缓解急性心衰容量超负荷的主要措施[142]。有液体潴留证据的急性心衰患者均应及早使用利尿剂,首选静脉袢利尿剂,如呋塞米、托拉塞米、布美他尼[143]。利尿剂的给药方式目前尚无定论(相关研究结果不一致),高质量的临床研究较少。一项纳入了10项随机对照研究的荟萃分析发现,静脉推注或持续静脉输注袢利尿剂,疗效及不良反应发生率均无显著差异[144]。

对利尿剂抵抗患者,处理措施包括纠正可能影响利尿剂反应性的临床因素(适当限制钠盐摄入,避免应用非甾体类抗炎药,纠正低钠血症、低蛋白血症和低血压状态);同时采取综合性容量管理手段(增加袢利尿剂量,改变利尿剂用法,联合不同种类的利尿剂,联合应用改善肾血流的药物及血液净化治疗等)。

研究发现,多靶点(袢利尿剂、噻嗪类、乙酰唑胺等)利尿剂合用可减轻心衰患者体液潴留,但不改善预后。ADVOR 研究[145]显示,乙酰唑胺显著减轻急性心衰患者液体潴留和住院时间,但对于心衰再住院或全因死亡无影响。CLOROTIC 研究[146]显示,氢氯噻嗪显著减轻患者体质量,但对于呼吸困难症状、心衰再住院、全因死亡和住院时间无影响。

临床研究显示,血液超滤治疗对于心衰容量的控制及预后均优于袢利尿剂[147,148]。对于存在利尿剂抵抗的 ADHF,血液超滤治疗是有效而安全的一项措施[149]。我国超滤注册登记研究中期分析结果进一步证实了超滤治疗 ADHF 合并水钠潴留患者的有效性和安全性[150]。基于此,高容量负荷如肺水肿或严重外周水肿、且存在利尿剂抵抗的患者应当考虑血液超滤治疗。

(4)对感染诱发的老年急性心衰患者,在袢利尿剂基础上,推荐早期加用加压素 V2 受体拮抗剂(1B);应当考虑重组人利钠肽用于老年 ADHF 患者(1B)。

推荐对常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向的患者应用加压素 V_2 受体拮抗剂托伐普坦。研究发现,急性心衰患者在应用袢利尿剂基础上加用托伐普坦,较袢利尿剂加量,利尿效果更好,且发生 AKI 的风险更低[151]。最近一项老年 ADHF 患者的随机对照研究显示,在呋塞米基础上早期加用托伐普坦可降低 AKI 的发生率,且有助于降低 90 d 心力衰竭再入院和心血管死亡[152]。老年人用药应从小剂量开始(3.75 mg,1 次/d),服药期间注意监测血钠。

重组人利钠肽通过扩张静脉和动脉降低心脏的前、后负荷,同时具有一定的促进钠排泄、利尿及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system,RAAS)和交感神经系统的作用,从而在兼具利尿、扩血管作用的同时,阻止心衰演变中的恶性循环[153]。研究显示,该药可明显改善老年心衰患者血流动力学和呼吸困难的相关症状[154]。

(5)收缩压>90 mmHg 的急性心衰患者建议应用硝酸酯类血管扩张药物,以减轻心脏负荷(2B)。

静脉应用血管扩张剂是用来缓解急性心衰患者症状的第二类常用药物(仅次于利尿剂),但其在降低患者死亡风险和心衰再入院风险方面尚缺乏充分的证据[155]。硝酸酯类(硝酸甘油、单硝酸异山梨酯注射液等)等血管扩张剂尤其适用于伴有血压升高、心肌缺血、二尖瓣返流的急性心衰患者;收缩压<90 mmHg 或存在症状性低血压的患者,避免应用;伴有二尖瓣或主动脉瓣狭窄的患者慎用。

(6)对射血分数减低的急性心衰患者,建议应用正性肌力药物(2B)。

对于左心室收缩功能不全、低血压(收缩压<90 mmHg)和心输出量低导致组织器官低灌注的患者,可以考虑应用正性肌力药物,以改善周围灌注,维持终末器官功能。当组织器官灌注恢复或(和)循环淤血减轻时应尽快停用正性肌力药。

常用药物包括 β 肾上腺素能激动剂(如多巴胺、多巴酚丁胺)、磷酸二酯酶-3(phosphodiesterase-3,PDE-3)抑制剂(如米力农)、钙离子增敏剂(左西孟旦)、洋地黄类药物(如去乙酰毛花苷注射液)及正在研究的药物。其中,多巴胺和多巴酚丁胺不推荐用于正在应用 β 受体阻滞剂的急性心衰患者[156]。

对伴有低心排的感染诱发老年急性心衰患者,可以考虑静脉注射左西孟旦,以显著改善患者的 LVEF 和组织灌注[157,158]。需要注意的是,在脓毒性休克合并心脏标志物异常(cTnI、NT-proBNP 等)的患者中,左西孟旦治疗并不能降低严重器官损伤或死亡的风险,甚至与更高的 SOFA 评分有关,此类患者应慎用左西孟旦[159]。

(7)推荐根据血流动力学状况决定是否继续应用或加用改善心力衰竭预后的药物(1B)。

慢性心力衰竭患者出现失代偿和心力衰竭恶化,如无血流动力学不稳定或禁忌证,可继续应用原有的改善心力衰竭预后的药物治疗。ADHF 住院患者(尤其 HFrEF)停用 β 受体阻滞剂、ACEI 或 ARB、MRA 等药物[160],增加患者出院后死亡和心衰再入院风险。因此,对于 HFrEF 住院患者,除非存在禁忌证,均建议继续应用既往改善心力衰竭预后的药物,并在住院期间尽可能优化剂量。对存在严重低血压的患者,应考虑适当减少 RAS 抑制剂的剂量;并发心源性休克时应停用 β 受体阻滞剂。

(8)推荐对深静脉血栓和肺栓塞发生风险较高、且无抗凝治疗禁忌的患者应用抗凝治疗(1B)。

心衰住院患者合并静脉血栓栓塞症(venous thromoboembolism,VTE)的风险较高。充血性心力衰竭患者下肢深静脉血栓发生率超过 12%,全身感染状态使血栓风险进一步升高。因此,感染诱发急性心衰患者,如无抗凝治疗禁忌证,推荐住院期间应用低分子量肝素(low molecular weight heparin,LMWH)(如依诺肝素 40 mg/d)或 Xa 因子抑制剂(如利伐沙班 10 mg/d)以预防 VTE[161]。

(9)对于药物治疗无效的急性心衰,尤其是合并心源性休克的患者,建议短期(数天至数周)应用机械循环辅助装置(MCS)(2B)。

对于药物治疗无效的 AHF 或心原性休克患者,可短期(数天至数周)应用机械循环辅助治疗,包括主动脉内球囊反搏(intra-aortic ballon pump,IABP)、经皮心室辅助装置、体外生命支持装置和体外膜肺氧

合装置(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)。

IABP可有效改善心肌灌注,降低心肌耗氧量,增加心输出量,适用于以下情况:①AMI或严重心肌缺血并发心源性休克,且不能被药物纠正;②伴血流动力学障碍的严重冠心病(如AMI伴机械并发症);③心肌缺血或急性重症心肌炎伴顽固性肺水肿;④作为左心室辅助装置或心脏移植前的过渡治疗[162]。ECMO可作为暴发性心肌炎、急重症心衰或心原性休克的过渡治疗,以便进一步评估是否需要接受心脏移植或长期MCS治疗[163]。研究显示,联合应用ECMO和IABP,有助于改善重症心衰患者的预后[164]。但在高龄老年心力衰竭患者中,应用ECMO需慎重。有研究显示,在应用ECMO的心源性休克患者中,院内病死率与年龄呈正比,80~90岁的患者院内病死率较60~70岁的患者升高20%~30%[165]。

5.3 感染诱发急性心衰合并其他系统疾病的评估与处理

推荐对心衰患者合并其他系统疾病的情况尽早识别并进行评估,判断其与心衰预后的相关性,进行合理转诊或遵循相关指南进行治疗(1C)。

(1)推荐在整个心衰的治疗过程中进行肾功能的评估,密切监测心衰治疗药物对肾功能的影响,并于必要时调整相关药物剂量(1C)。

心衰与慢性肾脏病(chronic kidney disease,CKD)常合并存在,CKD是心衰发病率和死亡率增加的独立危险因素[166]。心衰患者肾功能的短期恶化一般定义为急性肾功能损伤,这不仅是基于疾病的自然进展及病理生理基础发展而成的,还有可能是不恰当的治疗造成的。因此,有必要在整个心衰的治疗过程中进行肾功能的评估。

当ACEI/ARB、ARNI或SGLT2i开始使用时,肾小球滤过压的降低可能会引起血清肌酐短暂升高,坚持使用药物能够改善患者的预后和降低肾功能恶化速度。需要评估患者是否存在潜在的肾动脉狭窄、血容量过高或过低、其他合并用药等因素。急性心衰治疗期间使用利尿剂导致血清肌酐的小幅短暂升高与较差的预后无关。在肾功能恶化时,经肾脏排泄的药物(地高辛、胰岛素和低分子量肝素等)需要调整剂量。

(2)推荐检测心衰患者贫血与铁缺乏状态,必要时静脉补充铁剂(1A)。

贫血在心衰患者中很常见,与活动耐力下降、心衰住院和死亡率独立相关。在心衰患者中,铁缺乏更为常见,可以不合并贫血。心衰时铁缺乏定义为血清铁蛋白<100 ng/ml或血清铁蛋白为100~299 ng/ml且转铁蛋白饱和度<20%,可见于55%的慢性心衰和80%的急性心衰患者。无论是否合并贫血,铁缺乏会导致心肌和骨骼肌线粒体功能障碍、机体运动耐量减弱、加重心衰并增加死亡风险[167]。

建议对所有心衰患者定期检查全血细胞计数、血清铁蛋白浓度和转铁蛋白饱和度,以判断是否存在贫血或缺铁。对于LVEF<50%、铁缺乏且有症状的心衰患者,建议静脉补充铁剂[168-170]。

(3)建议应用肺部超声鉴别肺源性与心源性呼吸困难(2B);对合并COPD或疑有气道高反应的患者,建议使用心脏选择性β1受体阻滞剂(1B)。

心衰与COPD、哮喘的症状有重叠,鉴别诊断存在一定困难。有研究报道肺部超声的“彗星尾征”有助于鉴别COPD和哮喘与心衰引起的呼吸困难[171]。肺功能检查是疑似COPD患者的首选检查手段,建议在心衰患者病情和容量状态稳定3个月后进行,以避免肺淤血引起肺泡和支气管外部阻塞对检测指标的影响。心衰合并COPD或疑有气道高反应的患者,建议使用心脏选择性β1受体阻滞剂,如比索洛尔、美托洛尔;对合并HFrEF的哮喘稳定期患者,可考虑在专科医生的密切监护下,从小剂量开始应用,同时密切观察气道阻塞症状[172]。

6 呼吸功能障碍的诊断、评估与治疗

6.1 呼吸功能障碍的诊断和评估

因感染引起呼吸功能障碍是由于肺通气和(或)换气功能发生障碍,在标准大气压下,海平面高度呼吸空气时,PaO_2<60 mmHg,伴有或不伴有动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)>50 mmHg。

急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)是一种多种病因引起的急性、弥漫性炎症性肺损伤,以进行性呼吸窘迫和顽固性低氧血症为显著特征,胸部影像学呈双肺渗出影的临床综合征。2023年欧洲医学会(ESICM)发布ARDS指南指出,ARDS不是一种短暂的现象,而是一种需要数天或数周才能消退的综合征[173]。关于COVID-19患者发生ARDS的高风险临床研究提示老年(≥65岁)、高热(≥39℃)、合并症(如高血压、糖尿病)、嗜中性粒细胞增多、淋巴细胞减少(以及CD3和CD4 T细胞计数降低)、终末器官相关指标(如AST、尿素氮、LDH)升高、炎症相关指标(高敏C反应蛋白和血清铁蛋白)升高、凝血功能相关指标(PT和D-二聚体)升高与ARDS发生的高风险显著相关[174]。

2012年ARDS柏林诊断标准:ARDS按低氧严重程度分为三类:轻度ARDS:200 mmHg<PaO_2/FiO_2≤300 mmHg;中度ARDS:100 mmHg<PaO_2/FiO_2≤200 mmHg;重度ARDS:PaO_2/FiO_2≤100 mmHg[175]。

根据目前的证据和临床实践在几个关键领域提出了更新ARDS柏林定义的建议,如纳入经鼻高流

量氧疗,脉搏血氧仪测血氧饱和度可部分代替动脉血气诊断 ARDS,超声在 ARDS 诊断中的作用等,这将促进 ARDS 未来研究领域[176]。

6.2 呼吸功能障碍的治疗

对于轻中度缺氧的患者,可以首选鼻导管、面罩、经鼻高流量氧疗或无创通气(non-invasive ventilation, NIV)进行呼吸支持;中重度缺氧可选择 NIV、有创机械通气或 ECMO。加强呼吸支持技术的规范化应用以及预防相关的院内交叉感染是呼吸功能不全患者呼吸管理的关键。

6.2.1 氧疗 呼吸功能不全患者需尽快予以氧疗,纠正低氧血症,维持 $SpO_2 \geq 95\%$[伴慢性阻塞性肺病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)者 $SpO_2 > 90\%$]。氧疗方式包括以下两种。(1)鼻导管吸氧:低氧流量(1~2 L/min)开始,若无 CO_2 潴留,可采用高流量给氧;(2)面罩吸氧:适用于伴呼吸性碱中毒的患者。

6.2.2 HFNC 或 NIV HFNC 因高效加温加湿功能、低水平 PEEP 等优势广泛应用于急性低氧性呼吸衰竭的患者。与鼻导管吸氧相比,HFNC 在预防插管方面有显著作用,COPD 急性加重期接受 HFNC 可以降低插管风险[173],但在基于免疫受损状态或 COVID-19 感染的患者未发现插管率的显著差异。

NIV 的应用时机非常关键,早期应用 NIV 可降低急性肺损伤(acute lung injury, ALI)/ARDS 患者气管内插管的概率[177]。关于重度 ARDS 患者管理方面观察研究显示 NIV 成功和失败患者的住院死亡率分别为 16.1%和 45.4%。一项前瞻性观察研究急性缺氧性呼吸衰竭患者的 NIV 疗效,发现接受 NIV 治疗 1,4 h 后心率、呼吸频率、PaO_2、吸气正压均有显著改善,NIV 可以改善患者预后,减少患者气管插管和死亡率[178]。

应用无创机械通气治疗 ALI/ARDS 需严密监测患者的生命体征及治疗反应。神志不清、休克、气道自洁能力障碍的 ALI/ARDS 患者不宜应用无创机械通气。在启动 NIV 后 1~2 h 内监测患者病情无改善甚至恶化,应当及时进行气管插管和有创机械通气。

HFNC 治疗应使用一次性的高流量鼻塞和管路,COVID-19 患者应用 NIV 需要严格控制医疗环境,确保 NIV 连接方式佩戴良好,不建议使用湿热交换器进行气道湿化,并时刻警惕和监测医务人员的感染风险。

对 ARDS 患者使用相对较高的潮气量和较高的气道压力可能会加重肺损伤的程度。因此,纳入肺保护性通气概念,将呼吸机相关肺损伤(ventilator-associated lung injury, VALI)最小化,已成为 ARDS 临床管理的核心,是 ARDS 患者施行 NIV 或有创机械通气时必须考虑的措施。

6.2.3 机械通气的管理

(1)机械通气模式。ARDS 患者进行机械通气时,建议临床医务人员根据个人经验选择压力控制通气(pressure control ventilation, PCV)或容量控制通气(volume control ventilation, VCV)模式(2B)。

2016 年中国 ARDS 机械通气指南中指出,VCV 和 PCV 模式未能显著影响 ARDS 患者病死率[179]。ARDS 患者机械通气时,应仔细评估其病情并进行个体化的参数设置,如潮气量、PEEP、平台压、吸气流量、吸气时间和 FiO_2 等参数。

(2)肺保护性通气策略。推荐脓毒症诱发 ARDS 的患者进行机械通气时设定小潮气量 6 ml/kg(1A)。

对 ARDS 患者进行机械通气时建议采用肺保护性通气策略,即小潮气量(4~8 ml/kg)和低平台压力(<30 cmH_2O),允许高碳酸血症策略进行机械通气,保证 pH>7.25 即可。

根据 2019 年英国重症医学会 ARDS 指南,小潮气量联合高 PEEP 通气显著降低了 ARDS 患者 28 d 病死率、ICU 病死率和住院病死率[180]。日本 ARDS 指南也指出,肺保护性通气策略可能导致高碳酸血症,但最终获益大于风险[181]。低呼吸系统顺应性的 ARDS 患者更有可能从低潮气量和低驱动压力中受益,而高顺应性的患者选择低呼吸频率获益更多[182]。

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 cm H_2O,以达到肺保护的目的。

(3)PEEP 的选择。推荐对脓毒症诱发中重度 ARDS 患者早期应用 PEEP 以防止肺泡塌陷,促进充分氧合(1A)。

对 ARDS 患者提高 PEEP 可以保持肺泡单位处于开放状态,防止肺泡塌陷,有利于血气交换,最大程度地降低呼吸机相关性肺损伤。较高 PEEP 水平的治疗并不能提高 ALI/ARDS 患者的住院生存率,但在 ARDS 患者亚组中,较高的 PPEP 水平可以提高中重度 ARDS 患者生存率[183]。

最新 ARDS 指南中,较高 PEEP 策略在降低 ARDS 患者的死亡率方面尚无定论[173]。观察性 LUNG-SAFE 研究的次要分析发现高炎症亚表型患者似乎从更高的 PEEP 中获益[184]。对于 ARDS 患者,大多加用 8~15 cmH_2O 的 PEEP [185]。

目前 PEEP 滴定是 ARDS 患者结局的潜在重要决定因素, PEEP 的选择与患者肺损伤的严重程度、肺和胸壁力学、潮气量、体位、自主呼吸、心脏功能、血管内容量和血管张力密切相关[186]。对于老年患者加用过高 PEEP 需谨慎,注意观察其对血压和心输出量的影响。

(4)推荐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 PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg 患者(1A)。

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,有效改善患者氧合,降低病死率。需注意避免致命的并发症,如气管插管意外脱出的发生。

中重度 ARDS 顽固性低氧血症,当 PEEP ≥ 5 cmH_2O、氧合指数≤150 mmHg 时应积极行俯卧位通气。建议不小于 12 h,但当出现明显并发症(如恶性心律失常或严重血流动力学不稳定)时需考虑采用俯卧位与仰卧位通气交替的治疗策略或随时终止俯卧位通气。俯卧位通气疗效评估主要包括影像学、氧合指数和 $PaCO_2$ 的变化[187]。注重细节评估及并发症的预防是决定俯卧位通气治疗效果的关键所在。

对于 COVID19 相关早期急性低氧性呼吸衰竭非插管患者,采用清醒俯卧位与仰卧位相比,可以减少插管(弱推荐;低证据等级)[173]。俯卧位通气应尽早开始,理想情况下应在达标准后 36 h 内开始,并应与肺保护性通气策略一起使用。

(5)中重度 ARDS 患者机械通气时建议使用肺复张(recruitment maneuvers, RM)通气策略(2B)。

RM 是以肺泡恢复为目标的通气策略,RM 通常使用更高的气道压力旨在打开塌陷的肺组织和增加参与通气的肺泡单位数量,但需要防止开放肺过度扩张,并对心血管产生负面影响[188]。

一项荟萃分析显示,在低 VT 时,常规使用较高的 PEEP 和(或)RMs 并不能降低未选择的 ARDS 患者的死亡率[189]。来自 JAMA 一项研究报告同样显示,接受 6 ml/kg 潮气量的中度或重度 ARDS 患者采用积极 RM 和非常高的 PEEP(25~45cmH_2O)增加了 28 d 全因死亡率[190]。因此,RM 是否会影响患者临床转归仍不清楚,且 RM 最佳的气道压力、实施时间和频率仍不清楚。临床医师对 ARDS 患者伴血容量不足或休克的患者使用 RM 需谨慎。

(6)重度 ARDS 患者建议机械通气联合 ECMO 治疗(2C)。

2020 年 ECMO 专家共识[191],提出 ARDS 患者 ECMO 治疗指征:(1)使用机械通气时间<7 d;(2)氧合指数<50 mmHg 超过 3h;氧合指数<80 mmHg 超过 6 h;(3)或呼吸频率上升至 35 次/min,保持平台压≤32 cmH_2O 条件下调整机械通气设置,动脉血 pH 值仍<7.25 且伴有 $PaCO_2$>60mmHg 超过 6h。重度 ARDS 合并右心功能衰竭者,在进行利尿、强心及俯卧位通气等措施无效后,可考虑转为 VA-ECMO 或 VAV-ECMO。在没有严重贫血的情况下,85%的脉搏血氧饱和度水平可以满足患者的氧需求。通过调节气体流量可以比较容易地调节血 CO_2 水平,一般维持在 40 mmHg[191]。

一项纳入 249 例重度 ARDS 患者的研究显示,与常规机械通气策略相比,ECMO 联合机械通气策略使重度 ARDS 患者 60 d 病死率降低了 11%,但差异无统计学意义[192]。ECMO 技术具有操作复杂、人员水平要求高、需多学科合作、并发症多且严重、费用高等特点[179],临床医师在决定进行 ECMO 治疗时一定要综合考虑上述因素。

(7)不推荐中重度 ARDS 患者常规使用高频振荡通气(high-frequency oscillation ventilation, HFOV)干预措施(1A)。

中重度 ARDS 患者,及患有中度或重度心力衰竭的患者,强烈建议勿常规使用 HFOV。HFOV 允许在较高的平均气道压力下输送非常小的潮气量,但患者必须服用大剂量镇静剂,以防止潮气吸气作用。HFOV 对 ARDS 患者预后总体影响存在争议。HFOV 在 ARDS 患者中作用的荟萃分析结果表明,HFOV 患者与对照组的病死率无显著差异。与使用小潮气量加高 PEEP 相比,使用 HFOV 患者的病死率显著提高[193]。HFOV 组病死率的增加可能是由于平均气道压力升高导致了较差的血流动力学结果。这些研究提示,在 ARDS 患者的管理中,通气策略必须考虑更广泛的心肺相互作用(如通气对右心室功能的影响)。

(8)早期中重度 ARDS 患者(PaO_2/FiO_2 < 150 mmHg)进行机械通气时建议短时间使用神经肌肉阻滞剂(2B)。

机械通气时 ARDS 患者高跨肺压和(或)周期性肺不张而导致肺损伤增加,神经肌肉阻滞剂可以减少机械性肺损伤。虽然肌松药引起的潜在的肌肉病变风险不能确定,但是中重度 ARDS 患者机械通气时,早期给予神经肌肉阻滞剂降低了 ICU 病死率、28 d 病死率和气压伤发生率,获益大于风险。合并使用糖皮质激素可降低药物的副作用[194]。

6.2.4 ARDS 的液体管理 老年 ARDS 患者建议使用限制性液体策略(2B)。

一项包括 1000 例 ARDS 患者的 RCT 研究表明[194],血管加压素依赖性休克纠正后,采用限制液体策略增加无机械通气辅助时间,改善氧合指数。通过监测 CVP、肺毛细血管楔压、MAP、尿量等来确定使用利尿剂和补液量。无休克的 ARDS 患者推荐每日总液体平衡减少 500~1000ml。采用限制性液体策略,虽然没有降低 ARDS 患者病死率,但也未增加肾脏替代治疗的需求。由于机械通气治疗的持续时间缩短,限制液体策略的获益大于风险[195]。

6.2.5 糖皮质激素的应用 结合老年人特点,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,建议使用静脉糖皮质激素(2C)。

糖皮质激素具有有效的抗炎作用可能对 ARDS 有益。COVID-19 大流行期间的一项重大进展是,糖皮质激素已成为重症 COVID-19 ARDS 患者的标准治疗方案[196]。中重度 ARDS 患者的高剂量地塞米松(20 mg,1 次/d,持续 5 d)后低剂量地塞米松(10 mg,1 次/d,持续 5 d),60 d 死亡率降低[197]。

甲基强的松龙治疗可以下调炎性指标、改善器官功能、降低机械通气持续时间、ICU 住院时间及死亡率[198]。尽管,COVID-19 相关 ARDS 患者的研究强调糖皮质激素治疗对生存的影响具有时间依赖性,在危重疾病的前 2 周内具有初始保护作用。

6.2.6 气道分泌物的管理 气道分泌物的大量产生易引起通气/血流比例失调,致无创机械通气失败或侵入性机械通气患者的通气状况恶化,感染的风险也显著增加。增加分泌物清除效率可以通过两种不同的机制实现:(1)分泌物溶解或松动法;(2)提高气道对分泌物的清除。

促进分泌物溶解和(或)分泌物松动的措施包括药物干预和非药物干预两大类。患者行药物干预时常使用高渗盐水吸入法(3%~6%氯化钠溶液),而对于存在囊性纤维化的患者,则需吸入重组人 DNA 酶来进行药物干预。非药物干预促进分泌物从气道排出的措施,包括扩大胸腔内容积、增加呼气流量、气管内吸痰等。可以通过气囊、间歇正压通气、持续正压通气或通过特殊的通气设备来增加患者胸腔内容积,增加最大呼气流量,体位引流来促进分泌物松动排出。机械通气后自主呼吸时的振荡疗法也对分泌物溶解和松动有效,振荡疗法包括肺内振荡通气和高频胸壁振荡通气[199]。通过胸腔内气体与痰液共振,降低痰液黏度、促进纤毛摆动,有利于气道黏液清除。高频震荡技术常用于肺囊性纤维化和支气管扩张患者气道黏液的清除,可显著改善 COPD 患者的生活质量,且治疗后患者的痰液分泌减少;但不推荐中重度 ARDS 及合并中重度心力衰竭的患者常规使用[193]。此外,对一部分患者通过导管进行盲吸和支气管镜下吸取分泌物,能够直接地将气管内分泌物排出体外,但操作前需进行评估,确定其可操作性和患者耐受性。德国卫生及感染预防委员会建议,当预期的通气时间>72 h 时,应使用气管内导管进行声门下吸痰[200]。

6.3 ARDS 患者肺与肾、脑及其他重要器官系统的双向致病作用

ARDS 常见急性和长期的肺外发病,包括身体、认知和精神障碍。目前已发现了肺与肾、脑及其他重要器官系统的双向致病作用。例如,急性肾损伤可能使肺易发生继发性炎性损伤,而诱发的肺损伤又进而会加重肾损伤。同样,脑损伤引起的内皮细胞活化和神经炎性信号也可能会导致肺损伤,进而又加剧脑损伤。在危重疾病中,多数多器官间的相互串扰途径是相似的,在临床上可被作为治疗的特征。通过临床前模型和人类数据,解读多系统相互作用的机制,可以帮助开发干预措施,减轻这种多器官正反馈串扰环路和包括 ARDS 在内的各种危重综合征的相关发病率[201]。

6.4 ARDS 预后、后遗症和康复治疗

一项 ARDS 流行病学、护理模式和临床结果的队列研究,ARDS 患者的中位通气时间为 8 d,重症监护病房住院时间为 10 d,住院时间为 17 d。28 d 死亡率为 35%,随着缺氧严重程度的增加而增加,重症 ARDS 患者的死亡率超过 40%[202]。在 ARDS 的幸存者中,创伤后应激障碍的患病率很高。多达一半的患者伴有持续抑郁和焦虑精神症状。其它的认知功能受损包括执行功能、言语推理、记忆和注意力缺陷等[196]。40% 的 ARDS 幸存者再次住院,其中三分之一需要再次入住重症监护病房[203]。因此,康复治疗在 ARDS 患者中具有重要地位。

肺康复常用技术包括:体位变换与管理、气道廓清技术、胸廓放松与松动技术、呼吸肌训练、呼吸训练、活动与运动训练、咳嗽训练、疼痛管理、姿势控制、核心肌群训练等。同时需要对 ARDS 患者采用神经生理促进疗法、中医理疗、音乐疗法、心理干预、康复宣教,如:重度 ARDS 的早期阶段,为避免由于应力增加导致的肺损伤,不应开展呼吸肌相关训练[204]。

7 急性肾损伤的诊断、评估与治疗

7.1 急性肾损伤的诊断

推荐应用 KDIGO 标准诊断 i-MODSE 患者中的 AKI。当 48 h 内出现血肌酐(serum creatine,sCr)水平升高>0.3mg/dl(26.5 μmol/L)和(或)sCr 在 7 d 内上升至基线值 1.5 倍及以上的水平和(或)尿量≤0.5 mL/(kg·h)并持续 6 h 以上等情况时,提示存在 AKI(IA)。

AKI 诊断标准主要包括 RIFLE[205],AKIN[206] 以及 KDIGO 诊断标准[207]。多项覆盖老年人群的研究显示,KDIGO 诊断标准在预测患者生存率及预后方面要优于 RIFLE 和 AKIN 标准[208-211]。有文献报道,与 7 d 时间窗相比,AKI 定义中 48 h 时间窗诊断老年 AKI 与随防的病死率相关性更好[212],且更能有效识别老年 AKI 患者的不良预后[213,214]。发生脓毒症后 48 h 内出现 AKI 且持续时间超过 48 h 的患者,肾脏终点事件及院内死亡率显著增加[215]。因此本指南推荐应用 KDIGO 标准诊断 AKI,旨在早

识别、早诊断、早干预,有助于改善患者预后[216]。

7.2 AKI的评估

(1)推荐老年严重感染患者密切监测肾功能及尿量的变化,如有留置尿管者,建议采用精确记录尿量(1A)。对于怀疑或已经患有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)的i-MODSE患者,建议采用基于sCr水平和(或)血清胱抑素C(serum cystatin C, sCysC)水平的CKD-EPI公式获得患者的eGFR,评估患者的基础肾功能。对伴有衰弱/肌少症的老年患者,建议采用CKD-EPI$_{sCr\text{-}sCysC}$公式计算eGFR评估肾功能及指导临床用药(2B)。

老年人易合并食欲减退、肌肉萎缩、蛋白质代谢率降低等情况,单一使用sCr指标常难以监测老年患者肾功能的改变,即使sCr值尚在正常范围,肾功能可能已经明显减退。针对老年人群的研究显示,与Cockcroft-Gault公式、MDRD公式相比,慢性肾脏病流行病学协作组(Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, CKD-EPI)公式对肾功能的评估准确性更高[217,218]。与sCr相比,血清胱抑素C水平受肾外因素的影响相对较少,国内外针对老年人的数项研究也发现,基于sCr和sCysC的联合公式(CKD-EPI$_{sCr\text{-}sCysC}$)的eGFR的准确性优于其他eGFR估测公式[219-222]。2021年协作组对CKD-EPI公式进行了更新,去除了种族矫正系数,研究显示,新的eGFR公式中,基于sCr和sCysC的联合公式准确性更佳,更有利于临床决策,其中该公式的验证队列中有33.2%为老年人,也为该公式在老年人群中应用提供一定依据[223,224]。但是,eGFR并不能实时反映AKI患者肾功能的变化,对于非无尿/少尿患者采用定时段计算肌酐清除率可更为准确地反映AKI患者的实时肾功能。eGFR评估公式见表3。

(2)建议加强对老年人肾小管间质损伤和肾小管功能的监测,如水、电解质及酸碱平衡、尿N-乙酰β-D氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl beta-D amino glucosidase, NAG)、尿液渗透压、尿糖、尿酸化功能的变化(2D)。

随年龄增加,肾脏本身对尿液浓缩与稀释能力下降,排酸能力亦下降,加之老年人服药种类较多,造成药物性肾小管间质损害概率更大,因此老年人更容易出现水、电解质及酸碱平衡紊乱,且纠正难度大,严重影响患者预后,因此临床上需重视和监测间质-肾小管功能。

(3)建议采用sCr和尿量两项指标,对AKI严重程度进行分期(2B)。

许多研究均已证实sCr是MODSE患者预后的强预测指标,而尿量可能是比sCr更敏感的肾损伤的标志物,是预测患者死亡风险的独立危险因素[212,225]。与单独应用sCr相比,同时联合尿量评估AKI的分期能够更准确地预测患者的预后[226]。研究证实,KDIGO分期标准可以有效识别老年AKI患者的死亡和(或)需要RRT治疗的风险,AKI严重程度分期与死亡风险以及入住ICU和住院的时长相关。随着AKI分期的增加,患者死亡和需要RRT治疗的风险也增加[208,209,212,213,225,227]。因此,推荐应用KDIGO指南中AKI分期标准作为MODSE患者AKI的分期标准,见表4。

(4)推荐对i-MODSE患者进行AKI易感因素评估,合并脱水状态或容量不足、休克、使用肾毒性药物、伴有CKD、T2DM病史等情况时,发生AKI风险增高(1B)。对AKI高风险的老年脓毒症患者建议进行sCr、胱抑素C、尿NAG酶和尿量的检测以及时发现AKI(2C)。针对患者的易感因素进行干预可降低AKI的风险(2C)。

表3 eGFR评估公式

项目	公式	备注
2021 CKD-EPI$_{sCr}$公式(ml/min/1.73m^2)	$eGFR=142\times\min(sCr/\kappa,1)^{\alpha}\times\max(SCr/\kappa,1)^{-1.200}\times0.9938^{Age}$(×1.012女性)	κ:女性为0.7,男性为0.9;α:女性为-0.241,男性为-0.302;min(sCr/κ,1):取sCr/κ和1中最小值;max(sCr/κ,1):取SCr/κ和1中最大值
2021CKD-EPI$_{sCr\text{-}sCysC}$公式(ml/min/1.73 m^2)	$eGFR=135\times\min(sCr/\kappa,1)^{\alpha}\times\max(sCr/\kappa,1)^{-0.544}\times\min(sCysC/0.8,1)^{-0.323}\times\max(sCysC/0.8,1)^{-0.778}\times0.9961^{Age}$(×0.963女性)	κ:女性为0.7,男性为0.9;α:女性为-0.219,男性为-0.144;min(sCr/κ,1):取sCr/κ和1中最小值;max(sCr/κ,1):取sCr/κ和1中最大值;min(sCysC/0.8,1):取sCysC/0.8和1中最小值;max(sCysC/0.8,1):取sCysC/0.8和1中最大值

sCr:mg/dl;sCysC:mg/L;年龄:岁.

表4 AKI定义及i-MODSE的AKI分期标准

定义/分期	血肌酐标准	尿量标准
AKI定义	48 h内出现sCr水平升高≥0.3 mg/dl(26.5 μmol/L);和(或)sCr在7 d内上升至基线值1.5倍及以上的水平	和(或)尿量≤0.5 ml/(kg·h),并持续≥6 h
1期	sCr升高达基线1.5~1.9倍或升高≥0.3 mg/dl(26.5 μmol/L)	和(或)尿量<0.5 ml/(kg·h),并持续6~12 h
2期	sCr升高达基线2.0~2.9倍	和(或)尿量<0.5 ml/(kg·h),并持续≥12 h
3期	sCr升高达基线3.0倍;或增加至≥4.0 mg/dl(353.6 μmol/L)或开始RRT	和(或)尿量<0.3 ml/(kg·h),并持续≥24 h;或无尿≥12 h

老年人群因其血容量降低及动脉硬化,肾脏血流量明显降低,因此脱水及容量不足诱发的 AKI 最为常见[228,229]。老年人合并用药较多,如 RAAS 阻断剂、利尿剂、NSAIDs 为老年人常用药物,此外老年人常多病共存,如心脑肾及代谢性疾病,上述因素均导致 AKI 发生风险增加[230]。多项观察性研究显示,肾脏低灌注、利尿剂、RAAS 阻断剂等肾毒性药物的应用、既往存在 CKD、T2DM 病史等,均是脓毒症发生 AKI 的独立危险因素[93,231]。一些危险因素包括糖尿病、全麻手术、感染与机械通气、血红蛋白和 eGFR 水平、平均动脉压偏低、AKI 分期与病程以及 APACHE Ⅱ评分等,还会影响老年重症患者发生 AKI 后肾功能的恢复和 90 d 生存率[213,232-234]。

7.3 AKI 的治疗

(1)在没有容量负荷过重的情况下,不推荐常规使用袢利尿剂来预防和治疗 i-MODSE 患者的 AKI(1C)。

袢利尿剂抑制钠的重吸收,并通过抑制髓袢升支粗段 $Na^+-K^+-Cl^{2-}$ 协同转运蛋白来发挥利尿作用,其治疗 AKI 的理论依据包括防止肾小管堵塞、增加髓质氧合作用和肾髓质血流量。然而目前多数临床研究认为,袢利尿剂虽然可以改善重症患者水负荷,但并不能改善老年 AKI 患者病死率或需要 RRT 治疗的比例,也不能降低 AKI 的发生率和肾功能的恶化[235-240],而老年人血管内容量的迅速变化甚至会加重肾功能的损害[241],但也有研究者观察到了危重症 AKI 患者中应用呋塞米可降低院内死亡率[242]及有助于肾功能恢复[242,243],但亚组分析提示,这一作用主要集中在伴有尿量减少的 AKI 2-3 期患者[242]。另有研究认为造影剂肾病患者应用呋塞米有一定临床获益[240]。因此 i-MODSE 患者在没有容量负荷过重及尿量减少的情况下,不推荐常规应用利尿剂。

(2)i-MODSE 患者存在容量负荷过重,在 MAP 达标的情况下,若尿量仍<0.5 ml/(kg·h),持续 6h 以上,建议给予利尿治疗,尽量保证尿量>40 ml/h(2C)。

尿量减少常导致患者容量负荷过重,此时应用袢利尿剂则可排除过多的水负荷并纠正电解质紊乱(如高钾血症),改善心功能,提高患者生存质量,研究显示,对于 AKI 2-3 期伴有尿量减少的危重症 AKI 患者,呋塞米的应用可以改善短期预后并有助于患者肾功能的恢复,但对于不伴尿量减少的 AKI 2-3 期患者以及 CKD 基础上的 AKI(A on C)并无临床获益[242]。老年 i-MODSE 患者在应用利尿剂时,需掌握适应证,并仔细评估利尿剂的用量、合并用药情况和基础肾功能等因素[241]。

(3)不推荐应用小剂量多巴胺预防或治疗 i-MODSE 患者的 AKI(1B)。

小剂量多巴胺[1~3 μg/(kg·min)]曾被用于危重症患者 AKI 的预防和治疗,认为其主要作用机制是可以舒张肾内血管,改善 GFR 并协同利尿。然而多项研究结果显示,小剂量多巴胺虽然可以短期改善尿量,但并没有肾脏保护作用,也不能延长患者的生存期。对于老年 AKI 患者,多巴胺反而可能增加肾内血管的阻力指数,加重肾内小血管的收缩效应,此外,还会带来心动过速、心肌缺血、肠道血流减少等较多不良反应,因此不再推荐应用小剂量多巴胺预防或治疗 AKI[244]。

(4)推荐及时纠正代谢性酸中毒及电解质紊乱(1B)。

AKI 患者的酸碱电解质紊乱以代谢性酸中毒、高钾血症、低钠血症最为常见。代谢性酸中毒,轻度可无症状,当 HCO_3^-<15 mmol/L 时可表现为纳差、呕吐、乏力、深长呼吸等,甚至死亡。水钠平衡紊乱常表现为水钠潴留、皮下水肿或多浆膜腔积液、血压升高、心力衰竭等。老年人如果长期低钠饮食伴纳差、呕吐,容易出现低钠血症。老年 AKI 患者高钾血症发生率也较高,当存在酸中毒、感染、出血等情况时,发生风险将进一步升高,上述各种酸碱电解质紊乱均严重影响 i-MODSE 患者的预后[245],因此治疗过程中需严密监测各项指标,积极纠正酸碱及电解质紊乱。

(5)肾脏替代治疗。

①i-MODSE 患者中肾脏替代治疗的时机。当 i-MODSE 患者合并严重 AKI、或肾脏功能不能满足全身治疗需求时,建议启动肾脏替代治疗(renal replacement therapy,RRT)(2C)。

RRT 可控制容量平衡、稳定内环境、清除毒素、清除炎症介质、改善免疫功能,理论上早期进行 RRT 可以避免炎症介质的级联效应,重建机体免疫内稳态,阻断各器官的进一步损害,但目前多数 RCT 研究及荟萃分析结果显示,早期进行 RRT 治疗在患者 28 d 生存率上并没有明显获益,且会引起出血、低血压、感染等相关并发症和更多的医疗花费[246-251]。80 岁以上重症 MODSE 伴 AKI 的高龄老年患者早期(AKI 2 期)开始 RRT 治疗并没有减少 1 年内全因死亡率,反而增加心律失常、瓣膜病及高血压的发生率[252]。但对于容量负荷重、尿量少为主要临床表现的 AKI 患者,早期 RRT 治疗有一定临床获益[246,247]。因此,本指南建议 i-MODSE 并伴有 AKI 的患者,在条件允许时可适时启动 RRT 治疗。

当存在危及生命的水、电解质及酸碱平衡紊乱时,建议紧急开始 RRT(2C)。

当临床上出现以下情况时,可能会危及患者生命,此时应当考虑紧急开始 RRT。1)血尿素氮>

27 mmol/L或每日上升10.1 mmol/L;2)顽固性高钾血症,血钾>6.5 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等[207,249,253]。

建议应用RRT去除i-MODSE患者炎症因子等致病因素(2B)。

炎症因子可以通过RRT中的对流作用或结合免疫吸附的方式从血液中移除。研究显示,持续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)能有效降低脓毒症休克患者血浆中炎症因子的浓度,如IFN-α、IL-1β、IL-2、IL-6、IL-10和IL-12[254]。CRRT同时结合具有细胞因子免疫吸附功能的滤器,如Oxiris滤器则可在为肾脏提供替代支持治疗的同时吸附内毒素和炎症介质,从而有效降低i-MODS患者血液中炎症因子的浓度。亚太地区诊疗经验的专家建议指出,当同时存在AKI和脓毒症休克时,可考虑使用Oxiris开始CRRT,可供参考的实验时指标包括IL-6、SOFA评分、乳酸水平及氧合指数[255]。回顾性研究证实,Oxiris治疗能有效改善患者血流动力学指标、SOFA评分、乳酸和炎症指标水平,提高患者生存率[256]、<14 d短期预后[257]及28 d的存活率[258]。系统综述和meta分析结果显示,Oxiris滤器在脓毒症患者的CRRT治疗中,可降低28、7和14 d死亡率,乳酸水平,SOFA评分,NE剂量并缩短ICU住院时间,但90 d死亡率、ICU和医院死亡率无显著差异[259,260]。综上,目前何时启动吸附性血液滤过尚无统一临床标准,临床证据的质量仍较低,还需要严谨的大型临床RCT研究来进一步证实体外血液净化技术清除脓毒症炎症因子对患者的潜在获益。

②i-MODSE患者中RRT模式的选择。建议使用生物相容好的透析膜对i-MODSE患者进行RRT治疗(2C)。

所有的透析器都会导致血液中补体、凝血因子等不同程度的激活,称之为生物不相容现象。选择使用生物相容好的膜透析器可以减少MODSE患者补体和细胞因子的激活,减少氧化应激反应和炎症风险。

建议应用延长式间歇性肾脏替代治疗(prolonged intermittent renal replacement therapy, PIRRT)作为AKI患者的RRT方案(2C)。PIRRT包括持续低效血液透析(sustained low efficiency dialysis, SLED)持续低效血液透析滤过(sustained low efficiency diafiltration, SLED-f)及延长式血液滤过(sustained daily haemofiltration, SDHF)。多项研究证明,PIRRT与CRRT同样安全、有效[261-263]。荟萃分析结果显示,CRRT与PIRRT在患者死亡率、肾功能恢复、改善水负荷和转入慢性透析治疗的比例方面无显著统计学差异[264-266]。即使血流动力学不稳定患者,SLED也同样安全有效[266,267]。而CRRT出、凝血风险更高,医疗费用较高,且医护人员工作负担更重;PIRRT同样具备CRRT清除毒素的能力,且血液动力学稳定,操作方便,肝素等抗凝剂的使用剂量减少、出血并发症降低,透析间期有利于维持有效抗生素血药浓度,花费较少。此外,脓毒症患者临床上还可以采用联合血浆免疫吸附直接清除炎症因子。医疗单位可以采用其所熟悉的血液净化治疗模式,并综合考虑患者血流动力学、合并基础病、肾脏预后等情况选择适宜的血液净化模式进行RRT。

对于血流动力学不稳定、合并肝衰竭、急性脑损伤或广泛脑水肿的i-MODSE患者,建议CRRT(2B)。CRRT可以缓慢清除患者体内多余水分,并降低脑水肿风险[268,269]。但一项涵盖了血流动力学不稳定患者的荟萃分析数据显示,CRRT并不优于SLED,两者同样安全有效[267]。

③i-MODSE患者中RRT的治疗剂量。推荐CRRT的治疗剂量为20~25 ml/(kg·h)(1A)。

荟萃分析结果显示,与正常治疗剂量[20~50 ml/(kg·h)]相比,高容量血液滤过[治疗剂量≥35 ml/(kg·h)]并未显著降低28 d病死率、转为慢性血液透析比例等临床终点事件,在改善肾功能预后方面也无任何优势[270-272],还可能导致抗菌药物、营养素清除率增加,低钾血症、低磷血症、低体温等不良事件增多。一项RCT研究显示,强化治疗组降低重症患者呼吸机拔管率并延长带机时间[273]。然而,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),如果要真正达到20~25 ml/(kg·h)的治疗剂量,实际给予的治疗剂量应略高于目标剂量,达到25~30 ml/(kg·h),不推荐治疗剂量≥35 ml/(kg·h)。

推荐应用IRRT或PIRRT时每周Kt/V值应达到3.9(1B)。

Kt/V值,即尿素清除指数,是指在一定透析时间内透析器对尿素的清除量与体积的比值。关于IRRT或PIRRT的治疗剂量,推荐沿用2012版KDIGO指南的建议,即IRRT或PIRRT时每周Kt/V值应达到3.9[207]。一项评价强化RRT与非强化RRT对ICU中AKI患者影响的多中心随机对照试验研究显示,强化治疗组(每周Kt/V目标值6.5)与非强化治疗组(每周Kt/V目标值3.9)相比,两组患者60 d的病死率相似(53.6%和51.5%),肾功能恢复情况也相

似(15.4%和 18.4%)[274]。另有研究显示,IRRT 患者 Kt/V 每增加 0.1,病死率相应下降 7%,而当 Kt/V>1.3 时,病死率不再进一步下降[275,276]。因此本指南推荐,若一周进行 3 次 IRRT,则每次治疗 Kt/V 的目标值应≥1.3,并监测透析的实际剂量,目前无证据表明更频繁的血液透析与患者的结局改善相关。

④i-MODSE 患者 RRT 抗凝模式的选择。对于没有出血高风险、没有凝血障碍及未接受系统抗凝治疗的 i-MODSE 患者,进行 IRRT 治疗时,推荐使用常规剂量的肝素抗凝(推荐使用普通肝素或低分子肝素抗凝)(1B)。

RRT 抗凝总体目标为防止滤器内形成血凝块,从而获得较好的透析效果,并较少因血块形成而导致血液的丢失和凝血物质的消耗,但同时也应权衡患者出血的风险。肝素仍然是最常用的抗凝剂。荟萃分析结果显示,长期血液透析的患者中,普通肝素和低分子肝素均可有效预防体外循环的凝血,且两者都很安全,没有引起出血风险增加[277]。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。

对于 CRRT 治疗患者的抗凝,没有禁忌证的情况下,推荐使用局部的枸橼酸钠抗凝,也可选择肝素或低剂量肝素等抗凝(1B)。对于凝血功能受损或出血风险增加的患者,没有禁忌证的情况下,建议使用局部的枸橼酸钠抗凝治疗(2B),也可选择半衰期短且易被透析清除的抗凝剂(如甲磺酸萘莫司他)(2C)。

枸橼酸钠抗凝主要机制是和离子钙形成化合物,从而抑制凝血过程的激活,进入体内的枸橼酸迅速被肝脏、肌肉和肾脏代谢,释放化合物中的钙,产生 HCO_3^-。其主要不良反应包括低钙血症及代谢性碱中毒。因此,应用枸橼酸钠抗凝患者需要严密监测血游离钙的变化,避免发生低钙血症和严重的心律失常。多项临床研究均证实,与肝素治疗组相比,枸橼酸钠抗凝组透析器使用寿命更长,透析器凝血的发生率低,出血风险更低。另有研究显示,枸橼酸钠抗凝组患者住院存活率和肾功能恢复率更高[278-282]。枸橼酸钠抗凝的主要禁忌证为严重的肝功能不全和伴有组织低灌注的休克。然而,近期一项荟萃分析结果显示,即使在肝衰竭的 CRRT 患者中,枸橼酸钠抗凝也是安全的[283]。

甲磺酸萘莫司他(nafamostat mesylate, NM)是一种合成的短效丝氨酸蛋白酶抑制剂,主要作用机制为抑制凝血酶、凝血因子活化。由于其代谢迅速并可被透析器部分清除,类似局部抗凝的作用并减少了患者出血风险。两项老年人群的 RCT 研究显示,与无抗凝相比,NM 是 CRRT 的一种安全有效的抗凝剂,在有出血倾向的危重 AKI 患者中能延长滤器寿命,并不增加出血风险[284,285]。另一项回顾性研究显示,NM 在高出血风险患者中用于 CRRT 的抗凝效果和安全性与枸橼酸相当[286]。一项 Meta 分析和一项网络荟萃分析结果也显示,与无抗凝或传统抗凝相比,NM 组能显著降低患者死亡率,并安全有效地延长滤器寿命[287,288]。虽然该药在危重症合并出血风险患者中有优势,但目前在老年人群中的应用仍需更多循证医学证据。

8 胃肠功能障碍的诊断、评估与治疗

8.1 胃肠功能障碍的诊断

各种因素导致的胃肠道消化、吸收营养与(或)黏膜屏障功能产生障碍,临床上主要表现为恶心、呕吐、腹泻、喂养不耐受、肠梗阻、消化道出血或肠缺血,可诊断为胃肠功能障碍。

8.2 胃肠功能障碍的评估

推荐参照“重症患者急性胃肠损伤分级(acute gastrointestinal injury,AGI)标准”和 AGI 超声(AGIUS)检查评分对胃肠功能障碍进行评估(1D)。

临床最常用的胃肠功能障碍定义与分级标准为 AGI 分级。除了 AGI 标准,目前被国际公认的 SOFA、Marshall、APACHE Ⅱ评分等脓毒症评价量表均未涉及胃肠功能的评价部分。由于 AGI 分级较为主观,也可使用床旁超声评估重症患者胃肠功能损伤情况并预测喂养耐受情况,如 AGI 超声(AGIUS)检查评分。本指南推荐参照“AGI 标准”及“AGIUS 检查评分”对胃肠功能障碍进行评估[289,290]。

AGI 根据患者粪便或者胃内容物中可见性出血、腹泻次数、下消化道麻痹、喂养不耐受、恶心、呕吐、大便次数、肠鸣音、胃潴留和腹腔内压等客观指标提出分级标准。Ⅰ级(存在胃肠道功能障碍和衰竭的危险因素):有明确病因,胃肠道功能部分受损;Ⅱ级(胃肠功能障碍):胃肠道消化和吸收功能障碍,不能完全满足机体对营养物质和水的需求,但尚未影响患者全身状况;Ⅲ级(胃肠功能衰竭):胃肠功能丧失,给予干预处理后,胃肠功能仍不能恢复,全身状况没有改善;Ⅳ级(胃肠功能衰竭伴有远隔器官功能障碍):胃肠功能衰竭伴远隔器官功能障碍,MODS 和休克恶化,随时有生命危险[291-295]。AGI 分级见表 5[295]。

研究表明,随住院时间延长,重症患者 AGI 评估Ⅰ、Ⅱ级比例下降,Ⅲ、Ⅳ级比例增加[294]。建议重症患者坚持动态 AGIUS 评估,通过床旁超声检查的客观数据评估患者胃肠功能[289]。研究显示,胃窦回声密度增加与 AGI 的严重程度有关,通过鼻胃管开始肠内营养后,胃窦回声密度较高的患者更易发生喂养不耐受[290]。AGIUS 评分见表 6[295]。

表5 急性胃肠损伤的定义与分级[295]

分级	定义	临床诊断或临床表现
急性胃肠损伤Ⅰ级:存在发展为胃肠功能障碍或衰竭的风险	胃肠部分功能损伤,表现为已知原因或一过性胃肠症状	损伤之后出现临床可见的胃肠症状,短暂且具有自限性。例如:腹部手术后第1天出现恶心、呕吐,术后肠鸣音消失,休克,早期肠蠕动减弱
急性胃肠损伤Ⅱ级:有胃肠功能障碍	消化道不能充分完成消化、吸收以满足机体对营养素和水的需求	急性发作的胃肠症状,需临床干预以保证营养和水分需求。既往未行胃肠干预或腹腔手术但情况比预期严重。例如:胃轻瘫伴胃潴留或反流,低位消化道麻痹,腹泻,Ⅰ级腹内高压[腹内压12~15 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)],胃内容物或大便可见出血。喂养不耐受表现为肠内营养<20 kcal/(kg·d),尝试时间>72 h
急性胃肠损伤Ⅲ级:胃肠衰竭	胃肠功能丧失,临床干预后胃肠功能仍无法恢复,一般情况无改善	临床干预(如使用红霉素、幽门后置管)后仍持续存在的肠内喂养不耐受,导致多器官功能障碍综合征持续甚至恶化。例如:即使治疗后患者仍持续喂养不耐受-高度胃潴留,持续胃肠麻痹,发生或进展性肠扩张,腹内高压进展到Ⅱ级(腹内压为15~20 mmHg),低腹腔灌注压(<60 mmHg)。出现喂养不耐受并可能与多器官功能障碍综合征持续或恶化有关
急性胃肠损伤Ⅳ级:胃肠衰竭并严重影响其他器官功能	急性胃肠损伤进展为直接危及生命的严重状态,伴多器官功能障碍综合征及休克加重	急性胃肠损伤导致急性严重的全身情况恶化,伴多器官功能不全和休克。例如肠道缺血、坏死,胃肠道出血导致失血性休克,假性结肠梗阻,需要减压的腹腔间隔室综合征等

表6 急性胃肠损伤超声检查评分[295]

检查项目	评分标准		
	0分	1分	2分
肠管直径	<3 cm且肠皱褶无改变	≥3 cm或肠皱褶改变	≥3 cm且肠皱褶改变
肠壁厚度	<3 mm且肠壁无分层	≥3 mm或肠壁分层	≥3 mm且肠壁分层
肠道蠕动	5~10次/min,见肠内容物运送	<5次/min或>10次/min	未见肠蠕动及肠内容物运送

综合评分>2分时,提示喂养不耐受风险高,胃肠功能损伤情况重.

8.3 胃肠功能障碍的治疗

(1)推荐加强保护胃肠黏膜屏障功能的完整性(1D)。

肠黏膜屏障功能是肠道的一个重要功能。感染和应激可导致胃肠黏膜受损,屏障功能障碍,抗菌药物可引起肠道菌群失调。危重患者肠黏膜屏障功能因缺氧、缺血等因素而受到损害,易出现肠道细菌易位,因此,维护肠黏膜屏障功能是治疗危重患者的一项不可忽视的措施[296]。胃黏膜保护药有预防和治疗胃黏膜损伤、保护胃黏膜、促进组织修复和溃疡愈合的作用,主要作用机制有以下几种:增加胃黏膜血流,增加胃黏膜细胞黏液和碳酸氢盐的分泌,增加胃黏膜细胞前列腺素的合成,增加胃黏膜和黏液中糖蛋白和磷脂的含量。老年人胃黏膜保护药临床应用较为普遍,需要注意某些胃黏膜保护药可能引起的便秘。

(2)建议首选质子泵抑制剂(proton pump inhibitors,PPI)预防上消化道出血(2A);推荐首选PPI治疗上消化道出血,应用标准剂量经口/管饲给药或者静脉滴注(1A):上消化道大出血的患者可在72 h内持续静脉泵入PPI,病情稳定后逐渐减量维持,直至停药;若条件允许,推荐行床旁胃镜检查,明确出血原因,必要时给予内镜下相应治疗(1A)。

对于上消化道出血风险较高的重症患者,应激性溃疡的预防性用药仍存在争议。多数证据倾向于有效,认为预防性用药是合理的。对于预防临床显著上消化道出血PPI是最为有效的药物,但是会增加肺炎、难辨梭菌感染等风险[297-299]。危重患者应激性溃疡预防性应用PPI或H_2受体拮抗剂(histamine 2 receptor antagonists,H_2RAs)虽然对死亡率没有影响,但使消化道再出血的风险降低,其是否会增加肺炎、心肌缺血、难辨梭菌感染等风险尚不明确[300]。对于预防临床显著上消化道出血,PPI优于H_2RAs,没有显著增加肺炎发生率或死亡率[301]。也有研究得出不同的结论:比如,对于有消化道出血风险的重症患者,泮托拉唑组和安慰剂组比较,90 d的死亡率以及临床重要事件(消化道大出血、新发肺炎、难辨梭菌感染或者急性心肌缺血)发生率相似[302,303]。

对于重症患者上消化道出血的治疗,推荐所有消化性溃疡包括重症感染诱发的应激性溃疡出血患者均应使用PPI进行抑酸治疗[304,305]。一项随机对照研究中,200例Rockall评分≥6(再出血及死亡风险均高于Rockall评分<6的患者)、平均年龄为(70.9±13.2)岁的患者中,3 d静脉输注埃索美拉唑后,口服埃索美拉唑2次/d,可降低再出血风

险[306]。一项荟萃分析包含了 6 个随机试验,共 615 例患者,平均年龄 60 岁,71.1%为男性,结果显示在酸相关性溃疡消化道出血的治疗中,口服和静脉应用标准剂量 PPI 同样有效[307]。PPI 治疗消化道出血时,可采用标准剂量经口或管饲给药、静脉滴注,病情稳定后改为口服用药维持,直至停药;建议消化道大出血可考虑静脉持续泵入 PPI。

i-MODSE 患者发生上消化道出血时,在血流动力学稳定的前提下,推荐行床旁内镜检查,明确出血的病因是否为应激性溃疡、或合并血管性病变引起的出血,为进一步治疗提供依据,必要时行内镜下止血治疗。

(3)对难辨梭菌感染(*Clostridium difficile* infection,CDI)的患者,推荐应用窄谱抗生素(1A);对抗生素相关性腹泻(antibiotic-associated diarrhea,AAD)的患者,应当考虑个体化应用肠道微生态制剂(1A);推荐对疑似 AAD 的患者进行粪便难辨梭菌毒素和大便球杆比检测,不推荐重症患者行选择性消化道去污治疗(1A)。

研究表明 CDI 患者口服窄谱抗生素治疗有效,代表药物有甲硝唑和万古霉素;对于重症 CDI,万古霉素是一线用药[308]。益生菌辅助治疗可以显著改善初发 CDI 患者的腹泻症状[309]。一项前瞻性随机双盲多中心研究评估了乳酸杆菌对 AAD 的预防作用,尽管益生菌乳酸杆菌不能降低成人呼吸道感染患者 AAD 的发生率,但是和安慰剂组相比,乳酸杆菌组患者能够更好地维持排便习惯且无任何显著不良事件[310]。一项主要研究对象是老年患者的前瞻性队列研究显示,预防性应用布拉氏酵母菌对于预防 CDI 有效[311]。在成人住院患者中,早期应用益生菌可以降低抗生素治疗后 CDI 的发生率[312]。肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)推荐 AAD 患者可在常规治疗基础上联用枯草杆菌、肠球菌二联活菌肠溶胶囊(500 mg,3 次/d,服用至症状控制后 2 周)[313]。而 Dauby[314] 认为,老年人群肠道菌群易位感染的风险增加,应避免应用布拉氏酵母菌,以免增加真菌感染的风险。推荐对疑似 AAD 患者进行粪便难辨梭菌毒素和大便球杆比检测。在接受机械通气的危重患者中,选择性消化道去污治疗并不能降低患者死亡率[315]。

9 肝功能障碍的诊断、评估与治疗

9.1 急性肝功能损伤的诊断

感染诱发的肝脏炎症损伤、药物及代谢产物等因素可导致急性肝损伤的发生,推荐参照成人急性肝损伤以及药物性肝损伤(drug-induced liver injury, DILI)的诊断标准为基础,对肝功能损伤进行诊断(1D)。

原无肝病或既往虽有肝病但处于相对稳定状态的老年人,在感染诊治过程中因炎症损伤、药物及其代谢产物、缺血缺氧等因素,2 周内出现肝功能的明显异常,并出现相关临床症状如腹胀、厌食、乏力、皮肤巩膜黄染等即可初步诊断[316]。

也可参照 DILI 标准进行诊断:丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase,ALT) ≥5×正常值上限(upper limit of normal,ULN)或碱性磷酸酶(alkaline phosphatase,ALP)≥2×ULN[尤其是伴随 γ-谷氨酰转肽酶(gammaglutamyltransferase,GGT)升高且排除骨病引起的 ALP 水平升高]或 ALT≥3×ULN 同时总胆红素(total bilirubin,TBil)≥2×ULN[317]。

基于肝损伤生物化学异常模式的临床分型和 R 值,分为肝细胞损伤型、胆汁淤积型和混合型。R 值=(ALT/ULN)/(ALP/ULN)。肝细胞损伤型肝损伤 R 值≥5,胆汁淤积型肝损伤 R 值≤2,混合型肝损伤 2<R 值<5[316]。

9.2 急性肝功能损伤的评估

推荐根据 ALT、ALP 和(或)TBil 水平、INR、凝血酶原活动度(prothrombin time activity,PTA)、肝性脑病等指标对肝功能损伤的严重程度进行评估(1D)。

1 级(轻度):2×ULN≤ALT<5×ULN,或 ALP≥2×ULN;2 级(中度):5×ULN≤ALT<15×ULN,或 ALP≥2×ULN,和(或)TBil≥2×ULN,或有症状性肝炎;3 级(重度):INR≥2.0,ALT≥10×ULN 且 TBiL≥5×ULN 且无肝性脑病;4 级(肝功能衰竭):ALT 和(或)ALP 水平升高,TBiL≥10×ULN 或每天上升>17.1 μmol/L,INR≥2.0 或 PTA<40%,可同时出现肝性脑病[316,317]。

9.3 急性肝功能损伤的治疗

(1)推荐在感染诊治过程中避免应用容易导致肝损伤的药物;如必需应用,应适当减量;推荐应用改善肝功能、促进肝细胞再生修复、增强肝解毒能力等药物,推荐根据实际情况对症选用;推荐根据老年患者肝功能状态个体化调整用药方案(1D)。

肝是药物代谢和解毒的主要场所,老年人由于肝重量减轻,肝细胞和肝血流量下降,肝微粒体药酶合成减少,活性降低,药物代谢减慢,半衰期延长,药物在体内易积蓄,产生不良反应,故应适当减量,如利多卡因、苯巴比妥、普萘洛尔、阿司匹林等。药物诱导的急性肝衰竭(acute liver failure,ALF)常见于老年患者[318]。抗生素为药物诱导的 ALF 最常见的病因,其他药物包括抗癫痫药、抗代谢药、他汀类和草药等[319]。

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,如还原型谷胱甘肽、丁二磺酸腺苷蛋氨酸、复方甘草酸苷等;另外,由于老年人的肝血流量比年轻人减少

40%~45%,对肝代谢率高且首关效应显著的药物生物利用度增加,70岁老年人的稳态血药浓度为40岁者的4倍;老年人肝药物代谢酶活性的个体差异大于年龄差异,且目前尚无临床检验可直接反映肝的药物代谢能力,因此强调老年人用药剂量需个体化[320]。

(2)HE是ALF的界定特征之一,推荐对于i-MODSE患者,通过控制感染、降氨治疗、预防复发等,加强ALF患者的HE管理(1B)。

老年患者肝脏对药物的代谢转化能力降低,防治肝衰竭的基本原则是控制感染及原发病,以减少体内肝毒性物质,并维持肝组织良好的血流灌注,同时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。感染及其相关的全身炎症反应综合征可能促使ALF患者的HE恶化,密切监测感染状态以及早期抗菌治疗尤为重要。研究提示,革兰氏阴性菌较其他病原菌更能够促使ALF患者的HE恶化[321]。ALF患者血浆氨基酸水平升高3~4倍,其中支链氨基酸减少,色氨酸、芳香族氨基酸以及含硫氨基酸升高[322]。支链氨基酸对死亡率没有影响,但可以改善HE的症状和体征[323]。ALF患者中,血氨水平升高与并发症及死亡率增加有关。门冬氨酸鸟氨酸可通过促进氨代谢为谷氨酰胺降低血氨水平。应用门冬氨酸鸟氨酸的显性HE患者在临床疗效上更有可能获得改善[324]。

10 血液系统功能障碍的诊断、评估与治疗

在i-MODSE发生时,老年患者更容易发生造血功能受抑和出凝血功能紊乱,并与i-MODSE的预后密切相关。尽管影响造血的原因很多,出凝血异常多样。在积极寻找病因之时,纠正异常的出凝血,尽快使血细胞的数量恢复到安全范围,对于改善MODSE的预后至关重要。以下关于造血和出凝血异常内容的制定,旨在为临床医师提供指导,以便在i-MODSE患者出现造血功能异常和凝血紊乱时,及时做出临床决策。

10.1 弥散性血管内凝血

10.1.1 弥散性血管内凝血的诊断 推荐老年重症感染患者密切动态监测凝血功能和血常规变化,以早期诊断弥散性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation,DIC)(1C)。DIC是老年重症感染最常见和最严重的凝血功能障碍,早期发现、早期治疗是改善MODSE患者预后的关键。国际上常用的诊断标准有3个:国际血栓与止血协会标准(ISTH)[325]、日本急诊医学学会标准(JAAM)[326]。我国2017年版的中华医学会《弥散性血管内凝血诊断中国专家共识》(2017年版)[327]。根据上述,综合提出i-MODSE的DIC的诊断积分系统,见表7。

10.1.2 DIC的治疗 一旦确诊DIC,对于血小板<10×10^9/L伴有自发性出血的患者、大出血或需要急诊手术而血小板<50×10^9/L的患者,推荐输注血小板。实验室检查PT、APTT延长(>正常值的1.5倍)或FIB下降(<1.5 g/L)且伴有活动性出血的DIC患者,推荐输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀(1C)。

表7 感染诱发弥散性血管内凝血诊断积分系统

项目	评分
临床表现	
不能用原发病解释的严重或多发出血倾向	1
不能用原发病解释的微循环障碍或休克	1
广泛性皮肤、黏膜栓塞,灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成,不明原因的肺、肾、脑等器官功能衰竭	1
实验室指标	
血小板计数	
≥100×10^9/L	0
80×10^9~<100×10^9/L	1
<80×10^9/L	2
24 h内下降≥50%	1
D-二聚体	
<5 mg/L	0
5~8.9 mg/L	2
≥9 mg/L	3
PT及APTT延长	
PT延长<3 s且APTT延长<10 s	0
PT延长≥3 s或APTT延长≥10 s	1
PT延长≥6 s	2
纤维蛋白原	
≥1.0 g/L	0
<1.0 g/L	1

PT:凝血酶原时间;APTT:部分激活的凝血活酶时间. 每日计分1次,≥5分时可诊断为弥散性血管内凝血.

DIC 是一个持续性凝血酶生成和纤溶激活的过程,治疗 DIC 依赖于消除其诱因,因此,治疗基础病因最为重要。血小板低和凝血因子缺乏可增加出血的危险。然而,血液成分治疗不应该单独取决于实验结果,还应根据患者的临床情况。在没有出血或没有出现高风险的患者,只要血小板>20×10^9/L,不常规预防性使用血小板和凝血因子。活动性出血、需侵入性操作和有出血并发症危险的患者具有治疗指征,输注血小板的阈值取决于患者的临床状态。对于血小板<10×10^9/L 患者,由于其自发性出血风险增加,推荐输注血小板;大出血或需要急诊手术而血小板<50×10^9/L 的患者应输注血小板。实验室检查 PT、APTT 延长(>正常值的 1.5 倍)或 FIB 下降(<1.5 g/L)且伴有活动性出血的 DIC 患者,推荐输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀[327]。

10.2 贫血

10.2.1 贫血的诊断 血红蛋白浓度低于同性别正常参考值时,诊断为贫血,其中男性血红蛋白<120 g/L,女性血红蛋白<110 g/L。

10.2.2 贫血的治疗 在血红蛋白≤70 g/L 时,推荐输注红细胞,但要尽快明确贫血病因,尤其需要排除急性出血等原因(1A)。如果存在心肌缺血、严重低氧血症,建议维持血红蛋白≥100 g/L(2A)。对于脓毒症相关贫血,建议尽早使用促红细胞生成素,当血红蛋白达到 120 g/L 时,酌情减量或停止使用(2B)。

研究表明,重症感染贫血患者,根据血红蛋白浓度(血红蛋白≤70 g/L)输注红细胞,可以降低住院的全因死亡率[328]。

关于促红细胞生成素的使用,一项包括有 1 460 例重症患者的前瞻性随机对照研究表明,贫血重症患者早期使用促红细胞生成素(用法为 40 000 单位,每周 1 次,最多 3 周),虽然不能减少 1 个月内的红细胞输注量和促红细胞生成素的使用量,但可以显著降低重症患者住院 30d 的死亡率。但当血红蛋白达到 120 g/L 时,及时减量或停止促红细胞生成素的使用,以免增加发生血栓的风险[329]。

10.3 血小板减少

10.3.1 血小板减少的诊断 血小板绝对值<100×10^9/L 时诊断为血小板减少。

10.3.2 血小板减少的治疗 (1)当血小板计数≤10×10^9/L、并存在出血高风险时,推荐预防性输注血小板(1C)。

当血小板计数≤10×10^9/L 时,如无明显出血,需排除假性血小板减少。具体操作为,重新抽血后,立即进行血小板计数(机器和手工同时计数),或更换抗凝剂后再复查血常规。如血小板仍≤20×10^9/L 并存在出血高风险时,建议输注血小板。在一项包括有 1 218 例血小板减少患者的回顾性分析研究中,对于极重度血小板减少患者(血小板≤20×10^9/L),有 50%以上的患者因出现不同程度的出血事件需要输注血小板[327]。

(2)对活动性出血,外科手术或者介入性操作时,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。当血小板<75×10^9/L 时,建议注射重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO),直至血小板数量恢复到或高于正常水平(100×10^9/L),停止注射(2B)。

在一项包括有 72 例(38 例 rhTPO 治疗组和 34 例对照组)患者的前瞻性对照临床研究中,研究者对比了重症感染伴发血小板减少患者使用 rhTPO 的临床疗效,结果表明,24 h 内开始注射 rhTPO(用法为:15 000 单位,1 次/d)可以明显提高血小板数量,降低重症感染住院 15 d 的全因死亡率[330]。

在一项共纳入 10 项随机对照试验、涉及 681 名患者的 meta 分析中,研究者探讨了 rhTPO 对脓毒症伴血小板减少症患者的疗效,结果显示 rhTPO 可以显著增加血小板计数,降低 28 d 病死率、血制品输注量以及 ICU 住院时间[331]。

在一项单中心研究中,纳入了 327 例(149 例 rhTPO 治疗组和 178 例对照组)患者,结果显示在经过 rhTPO(用法为:15 000 单位,1 次/d)治疗的第 3、5、7 d,患者的血小板计数明显增多,在治疗 7 d 后,皮下注射 rhTPO 组的出血评分下降更为显著,且 rhTPO 组需要的红细胞输注量更少。此外,研究发现 rhTPO 的使用是影响 rhTPO 治疗后 7 d 内血小板恢复率的独立指标[332]。

10.3.3 血小板减少患者的抗凝和抗血小板策略 i-MODSE 患者同时存在血栓和出血的风险。高危血栓患者是否需要抗血小板或抗凝治疗,并不完全取决于血小板数量,需综合考虑血小板的绝对数量(即单位体积血液中的血小板数量),影响血栓和出血风险的共病,是否伴有活动性出血,血小板减少的病因、病程以及是否可能恢复等因素,同时要结合多种血栓[333]和出血风险[333]来制定是否需要抗血小板或抗凝治疗。对于血小板减少患者,需每日至少 1 次血小板计数,以指导后续抗凝、抗血小板或预防出血治疗[333]。

10.4 中性粒细胞缺乏

10.4.1 中性粒细胞缺乏的诊断 外周血中性粒细胞绝对计数<0.5×10^9/L 即诊断中性粒细胞缺乏;中性粒细胞绝对计数<0.1×10^9/L 诊断为严重中性粒细胞缺乏[334]。

10.4.2 性粒细胞缺乏的治疗 i-MODSE 患者中性粒细胞缺乏者,建议给予粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)5 μg/

(kg·d)皮下注射,使中性粒细胞数量恢复到正常水平,白细胞计数超过 10×10^9/L 时停用(2B)。

一项包括797例(103例伴有粒细胞缺乏)严重脓毒症患者的前瞻性队列研究表明,中性粒细胞缺乏者院内病死率明显高于无中性粒细胞缺乏者[335]。多项研究表明,G-CSF 可以缩短粒细胞恢复的时间,降低粒细胞缺乏患者的死亡风险[336]。i-MODSE 患者粒细胞正常者,不建议常规使用 G-CSF;而合并中性粒细胞缺乏者,应当考虑尽快给予 G-CSF5 μg/(kg·d)皮下注射,使中性粒细胞数量恢复到正常水平,白细胞计数超过 10×10^9/L 时停用。使用长效聚乙二醇化 G-CSF 可提供与 G-CSF 相似的益处,用药简单,用药次数更少,但可能引起骨痛加重及明显白细胞增多。

11 中枢神经系统功能障碍的诊断、评估与治疗

11.1 意识障碍的诊断与评估

意识是指个体对周围环境及自身状态的感知能力。意识障碍是指觉醒水平、知觉、注意、定向、思维、判断、理解、记忆等许多心理活动一时性或持续性的障碍。在感染诱发的老年神经系统功能障碍中,意识障碍出现较为常见。

意识障碍的分类尚不统一,根据影响觉醒程度或意识内容可分为:(1)以觉醒障碍为主的意识障碍,包括嗜睡、昏睡和昏迷;(2)以意识内容障碍为主的意识障碍,包括朦胧状态、意识模糊、谵妄状态、最低意识状态和睁眼昏迷等。昏迷是一种最为严重的意识障碍,为脑功能处于严重抑制的状态,患者意识完全丧失,各种强刺激不能使其觉醒,缺乏有目的的自主活动,不能自发睁眼,根据觉醒状态、意识内容及躯体运动丧失的病程演变和脑功能受损的程度与广度的不同,可分为浅昏迷、中度昏迷和深昏迷三级。谵妄又称急性精神错乱状态,是一种急性波动性的精神状态改变,表现为注意力不集中、思维混乱、意识水平下降,意识内容如定向力、记忆力、语言表达能力的降低,可伴有睡眠-觉醒周期紊乱和精神运动行为异常。老年人急性谵妄较为常见,感染、手术、器官功能障碍、电解质紊乱、营养缺乏、药物等多种因素均可诱发,老年重症患者出现谵妄,其病死率大大增加。谵妄分为活动亢进型、活动抑制型和混合型三类。活动亢进型表现为言语增多、肢体动作增多、易被激惹出现攻击行为,活动抑制型表现为神情淡漠、情绪低落、行动缓慢,混合型两者兼有。需要注意的是,老年谵妄中,活动抑制型最常见,占比高达58.6%[337],因其症状较为隐匿,不易察觉,可能会被错误地归因于痴呆、抑郁或镇静药物使用。

(1)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估(1C)。

准确判断和评估昏迷程度有助于进一步的治疗和判断预后。昏迷患者的神经系统检查和评估包括意识水平、运动功能和脑干反射3个方面。GCS 是对昏迷程度进行量化评估的常用量表,最高分是15分,最低分是3分,分数越高,意识状态越好,通常情况≥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。GCS 量表简单易行,实用性强,国内外广泛应用。该量表缺点在于:插管患者不能进行语言反应,眼眶水肿者眼球活动受限,均影响意识状态的评价;3岁以下的小孩、老年人、言语不通、聋哑人、精神病患者等合作困难使应用受限。全面无反应性量表(full outline of unresponsiveness, FOUR)可以替代 GCS 评估严重脑损伤患者的意识水平。此量表由四项分量表组成,分别为眼睛反应、运动反应、脑干反射和呼吸类型,分量表的得分范围是3~15分,分数越低,预后越差。FOUR 量表弥补了机械通气致使 GCS 量表中语言功能无法测试的问题[338]。

(2)推荐应用意识模糊评估法(confusion assessment method,CAM)进行谵妄的快速筛查(1C)。

CAM 量表主要基于谵妄的四个核心症状进行评估:①急性发作和波动的病程;②注意力不集中;③思维混乱;④意识水平的改变。该量表的灵敏度高达95%~100%,特异度高达90%~95%。该评估用时5 min,做为常规床旁评估时特别有帮助。一项系统评价分析了11种识别成人谵妄的床旁工具,发现最佳证据支持 CAM 最好,简易精神状态检查的准确性最差。对于重症患者,现已研发出 CAM-ICU 工具并进行了验证,用于在 ICU 中识别谵妄[339,340]。对于无法言语沟通的机械通气患者,该工具通过观察患者行为和患者对简单问题的非语言反应,以及视觉和听觉识别任务进行评分。谵妄的严重程度评估可以应用谵妄程度评定修订量表-98(delirium rating scale-revised-98,DRS-R-98)[341]、记忆谵妄评定量表(memorial delirium assessment scale)[342]以及 CAM 严重程度量表(CAM-severity scale,CAM-S)[343]3个量表。

11.2 谵妄的预防及治疗

(1)推荐采用非药物方法预防谵妄的发生(1B)。不推荐使用氟哌啶醇预防谵妄(1A)。

谵妄的非药物管理是谵妄预防和治疗的基石,目前主张多因素的综合干预模式[344]。老年患者常伴有多种基础疾病,多种因素均可诱发谵妄,如:水-电解质紊乱(脱水、低钠血症和高钠血症)、感染(泌尿道、呼吸道、皮肤和软组织)、药物因素(巴比妥类、苯二氮䓬类及选择性5-羟色胺再摄取抑制剂戒断)、酒精中毒或酒精戒断、代谢障碍(低血糖、高钙血症、尿毒症、肝衰竭、甲状腺毒症)、低灌注状态(休克、

心力衰竭)、术后状态等。针对上述的多因素干预方案-住院老年人生活项目(hospital elder life program, HELP)干预模式是目前应用最广泛的非药物老年谵妄预防管理模式之一,研究表明该模式可使 65 岁以上非 ICU 住院患者的谵妄发生风险降低 53%[345]。

目前不推荐使用氟哌啶醇预防老年人谵妄。一项多中心 RCT 研究以 1 789 名 ICU 老年患者为观察对象,结果显示静脉给予氟哌啶醇无预防谵妄的作用[346]。另外 2 项荟萃分析结果也提示氟哌啶醇无预防谵妄的作用[347]。针对手术的老年患者,有研究表明,术中麻醉诱导后予右美托咪定,术后谵妄发生率降低[348-350],但也有研究提出术中输注右美托咪定并未减少术后谵妄发生[351],可能与不同研究中右美托咪定的使用时机及使用方式不同有关,仍需高质量研究进一步评估右美托咪定作用。

(2)不推荐对活动抑制型谵妄患者进行药物治疗(1C)。对于严重激越行为和危害到自身或他人安全的活动亢进型谵妄患者,在非药物治疗措施无效时,建议给予抗精神病药物治疗,以最低有效剂量、最短时间治疗(2A)。对于老年患者,其伴发的基础疾病能促发谵妄,因此,一旦确诊了引起谵妄的基础急性疾病,首先应针对该疾病进行特性治疗(1A)。

首先采用非药物措施治疗谵妄,包括鼓励患者尽早下床活动、家庭参与照料、保证足够的营养及维持睡眠觉醒周期等。对于活动抑制型谵妄患者,一般不推荐进行药物治疗[352]。一项研究表明,氟哌啶醇可能对活动抑制型谵妄患者有一定治疗作用[353]。另一些病例报道中,兴奋性药物哌甲酯治疗可能提高警觉和改善认知[354]。然而,因为可能有促发激越或加重精神病性症状的风险,所以在缺乏更有力的证据时,不推荐使用哌甲酯或莫达非尼等精神兴奋剂来治疗活动抑制型谵妄。

对于严重激越行为和危害到自身或他人安全的活动亢进型谵妄患者,非药物治疗措施无效时,可以给予药物干预。活动亢进型,予右美托咪定,呼吸抑制不明显,先团注,镇静后逐渐泵入维持,氟哌啶醇可予临时肌注,老年人注意锥体外系副作用。此外,新型非典型抗精神病药如喹硫平、奥氮平、利培酮、齐拉西酮等副作用少,且研究显示它们与氟哌啶醇疗效相似[355],富马酸喹硫平药物剂量范围比较广,起始剂量为 6.25 mg 或 12.5 mg,3 次/d,逐渐增加到有效剂量,奥氮平 1.25~5 mg/d 口服,若控制不佳,可以缓慢增加到 10 mg/d。应用该类药物治疗谵妄时需遵循最小剂量、最短时间的原则,警惕药物带来的神经系统、心血管系统和内分泌系统的副作用。由于给药方法和剂量、研究人群、评价方法的不同,不同研究中抗精神病药物对于谵妄治疗的结果不一致。既往研究提示抗精神病药物包括氟哌啶醇、奥氮平、利培酮等具有改善谵妄结局的潜力[356]。需要注意的是,接受大剂量抗精神病药物治疗的患者运动障碍副作用发生率升高[357]。因此,对于老年帕金森病合并谵妄的患者,不建议用氟哌啶醇、利培酮、奥氮平等药物,建议使用喹硫平。

苯二氮䓬类药物治疗谵妄的作用有限,可加重精神错乱和镇静状态。研究发现,劳拉西泮是新发谵妄的独立危险因素,增加谵妄风险[358]。荟萃分析发现苯二氮䓬类药物如咪达唑仑组的谵妄发生率显著高于右美托咪定组[359]。关于老年谵妄的 RCT 研究提示,减少抗胆碱能药物和苯二氮䓬类,并予低剂量氟哌啶醇可降低谵妄严重程度[360]。而一项 meta 分析研究提出,氟哌啶醇加劳拉西泮可能是治疗谵妄的最佳药物[347],苯二氮䓬类药物在谵妄中的应用仍存在争议。但是,在临床治疗过程中如因有创操作或其他原因需要使用镇静药物,建议应用右美托咪啶而非苯二氮䓬类药物[361-363]。

11.3 癫痫和急性症状性癫痫发作的诊断和治疗

癫痫是多种原因导致的脑部神经元高度同步化异常放电所致的临床综合征,临床表现具有发作性、短暂性、重复性和刻板性的特点。临床上每次发作过程称为痫性发作。癫痫是一种在未进行治疗的情况下预计会出现反复无诱因性发作的疾病。癫痫的诊断要求临床医师确定患者已有过癫痫性发作,而不是某种其他类型的阵发性事件,然后确定癫痫发作的类型。主要癫痫发作类型可分为全面性、局灶性、未知性和未分类性。癫痫的诊断需要依赖病史和体检(包括目击者的描述)、脑电图和影像学检查。急性症状性癫痫发作是诱发性事件,多为内环境或系统性疾病所导致,低血糖、低血钠、非酮症性高血糖、缺血缺氧性脑病、肾衰竭等为常见病因,在没有特殊诱因的情况下预计不会复发,但这些患者有在急性情况下癫痫发作和复发的风险。

老年癫痫包括老年前期的癫痫发作延续到老年期的癫痫和老年期新发的癫痫,由于老年人存在大脑结构和功能的退变,同时伴随诱发癫痫的高危因素的存在,如脑血管病、颅内肿瘤、代谢障碍、颅内外感染等,使老年癫痫的发病率和患病率随年龄的增长逐年升高[364]。而在感染导致的多器官功能障碍老年患者中,症状性癫痫的发生较为常见,早期识别并治疗症状性癫痫,需引起临床医师的重视。

老年癫痫患者治疗选择需考虑多方面因素,由于生理或病理变化对药效学和药代动力学的影响,通常对抗癫痫药物敏感,应尽可能缓慢加量、维持较低的有效治疗剂量,加强必要的血药浓度检测;老年患者常伴随共患病,应系统考虑服用非抗癫痫药物

与抗癫痫药物的相互作用;抗癫痫药物的使用在减少癫痫发作次数的同时还应考虑对患者认知、睡眠、精神行为等的影响[365]。第一代抗癫痫药(anti-epilepsy drugs, AEDs),如苯巴比妥、丙戊酸等,均有肝细胞色素P450酶代谢系统诱导作用,容易有药物相互作用,一般不作为老年癫痫推荐。

(1)推荐老年癫痫患者使用第二代抗癫痫药拉莫三嗪(1A)、左乙拉西坦(2B)抗癫痫治疗。

老年患者选择抗癫痫药时,应根据癫痫发作类型、共存疾病、不良反应以及药物间相互作用进行个体化用药,一般先单药治疗。鉴于第二代AEDs药物相互作用的可能性较低,药代动力学呈线性,副作用的发生率更低,副作用小、耐受性好,故推荐使用第二代AEDs,如拉莫三嗪、左乙拉西坦等药物。多项RCT研究显示,与传统抗癫痫药物卡马西平相比,拉莫三嗪疗效相当或更优,且副作用小,患者的耐受性好。亦有研究证实左乙拉西坦和加巴喷丁在老年癫痫患者治疗中安全有效[366]。不建议使用卡马西平,容易引起剥脱性皮炎。此外,卡马西平、奥卡西平为钠通道阻滞剂,长期应用容易导致低钠血症。

(2)全面性惊厥性癫痫持续状态(generalized convulsive status epilepticus, GCSE)的治疗分为3个阶段。在无静脉通道的情况下,推荐使用咪达唑仑肌肉注射,如有静脉通道,推荐静脉推注地西泮(1A),如果不能控制发作,第二阶段和第三阶段建议静脉用丙戊酸钠(2A),或静脉用咪达唑仑(2C)、丙泊酚(2C)等药物。

癫痫持续状态(status epilepticus, SE)是神经科常见的急危重症,定义为持续时间超过大多数同种发作类型患者绝大部分发作的时长且无停止征象,或反复发作、期间意识状态不能恢复至基线状态的发作。从临床实际操作角度,GCSE的操作性定义为≥5 min的持续性全面性惊厥性癫痫发作状态,或者1次以上癫痫发作,并且在各次发作之间患者未恢复。

GCSE的治疗首先应迅速终止发作,分为3个阶段。发作超过5 min为第一阶段,在无静脉通道的情况下,推荐使用咪达唑仑肌肉注射(体质量>40 kg, 10 mg;体质量<40 kg, 5 mg),如有静脉通道,推荐静脉推注地西泮(单次剂量10 mg,速度为2~5 mg/min,10~20 min内可酌情重复使用,最大单次剂量为0.15~0.2 mg/kg);第二阶段为发作后20~40 min仍有发作,推荐使用丙戊酸钠[15~30 mg/kg静脉推注,给药时间5 min,后续1~2 mg/(kg·h)泵入]等药物治疗;发作超过40 min为第三阶段,可以考虑咪达唑仑[0.2 mg/kg负荷量静注,之后持续静脉泵入0.05~0.4 mg/(kg·h)],丙泊酚[2 mg/kg负荷量静注,追加1~2 mg/kg直至发作控制,后持续静脉泵入1~10 mg/(kg·h)][367,368]等药物,需要进行气管插管/机械通气,持续脑电监测[369-371]。全面性惊厥性癫痫持续状态治疗流程见图1。

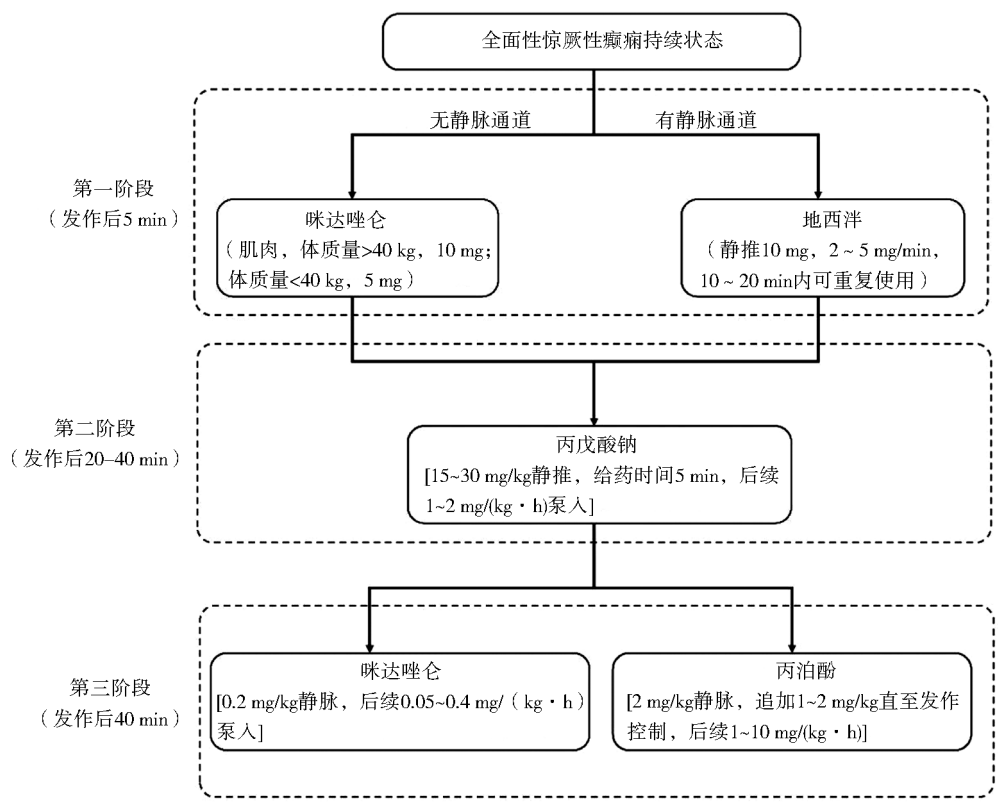


图1 全面性惊厥性癫痫持续状态治疗流程

对老年患者也应警惕非惊厥性癫痫持续状态(nonconvulsive status epilepticus, NCSE)。NCSE 是指持续脑电发作导致的非惊厥性临床症状,通常定义为发作>30 min。诊断 NCSE 需具有明确的、可证实的超过 30 min 的行为、意识状态或感知觉改变,并具有脑电图持续或接近持续的阵发性放电。由于 NCSE 症状隐匿,病因复杂,是否应像治疗 GCSE 一样积极治疗老年 NCSE,目前尚存在较大争议。对于所有 NCSE 患者,应借助脑电图等检查措施迅速诊断,注意应使镇静作用最小化,以避免诱导或延长患者昏迷和气管插管的时间。

(3)不推荐因代谢紊乱、药物或药物戒断所致的急性症状性癫痫发作患者给予长期口服 AEDs 治疗(1C)。

在急性躯体或神经系统疾病或损伤(如脑卒中、创伤性脑损伤、脑炎和缺氧性脑病)的情况下,没有癫痫病史的患者也常常会出现癫痫发作[372,373]。在疾病诊治过程中,需尽量减少癫痫发作的诱因。通常认为代谢紊乱、药物或药物戒断所致的急性症状性癫痫发作患者不需要长期抗癫痫药物治疗,出现痫性发作时需及时终止发作,去除诱因,并且警惕有发作复发的风险。对于应用美罗培南等碳青霉烯类抗菌素治疗的癫痫患者,应避免应用丙戊酸钠治疗,因其显著降低丙戊酸钠的血药浓度[374]。

12 支持治疗

12.1 血糖的管理

(1)无论是否有糖尿病史,均推荐检测全血糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin Alc, HbAlc),并监测血糖,如血糖水平持续>7. 8mmol/L,则需严密监测;如 HbAlc≥6. 5%,提示既往已存在高糖状态(1C)。

无论何种原因的住院患者,高血糖与不良预后明确相关[375]。对所有高血糖患者入院时均应检测血糖并询问是否有糖尿病病史;院内高血糖指住院患者随机血糖水平>7. 8 mmol/L,若血糖水平持续而明显地高于此水平则提示患者可能需要接受治疗[376,377]。

(2)伴有高血糖,连续两次血糖>10. 0 mmol/L 的 i-MODSE 患者,推荐采用规范化的血糖管理方案,控制空腹血糖于 7. 8~10 mmol/L,餐后 2 h 或随机血糖在 7. 8~13. 9 mmol/L 之间,避免血糖≤3. 9 mmol/L。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(1C)。

老年患者住院期间严重高血糖分析显示,合并感染、急性病症、临终状态和合并器官功能衰竭是住院老年患者发生严重高血糖的主要危险因素,无论是否为糖尿病患者,高血糖均预示高死亡风险,而及时纠正高血糖(<16. 7 mmol/L)有助于降低死亡风险。评价正常化血糖管理对 ICU 患者死亡率影响(NICE-SUGAR)研究以及包含 26 项随机对照研究的荟萃分析显示,严格控制血糖组严重低血糖和病死率高于适度控制血糖组[378,379]。随机对照研究和荟萃分析显示,外科患者围手术期血糖适度控制<10 mmol/L,病死率和中风发生率低于血糖控制目标>11. 1 mmol/L 组,但是更严格的血糖控制(<7. 8 mmol/L)并无显著获益[380]。血糖水平持续>10 mmol/L 的患者需起始胰岛素治疗,一旦开始胰岛素治疗,对于重症患者推荐血糖控制目标为 7. 8~10 mmol/L[376]。住院患者低血糖警戒值为≤3. 9 mmol/L[381]。中国住院患者血糖管理专家共识推荐:老年及重症监护患者空腹血糖控制在 7. 8~10 mmol/L,餐后 2 h 或随机血糖控制在 7. 8~13. 9 mmol/L[377]。中国老年 2 型糖尿病防治临床指南提出,空腹血糖<8. 5 mmol/L 和餐后 2 h 血糖<13. 9 mmol/L 为可接受的血糖控制标准[382]。

12.2 营养支持治疗

(1)推荐 i-MODSE 患者血流动力学稳定后尽早启动肠内营养(1A)。

国内外针对重症患者的营养支持指南一致指出,除非患者血流动力学不稳定、复苏不充分或者胃肠道没有消化功能,肠内营养支持应该在收入 ICU 病房后尽早进行,推荐 24~48 h 内进行肠内营养[383-391]。

(2)推荐给予 i-MODSE 患者恰当的肠内营养途径及肠内营养处方(1B)。

肠内营养途径包括经口和管饲。管饲分为经胃和经幽门后喂养,包括经口胃管、经鼻胃管、经皮内镜胃造瘘术、经皮 X 线下胃造瘘术、外科胃造瘘术等。经幽门后喂养包括盲插法留置空肠营养管、内镜引导下放置空肠营养管、以及经皮内镜下、经皮 X 线下或外科肠造口放置营养管。除非认为吞咽动作可引起误吸、吸入性肺炎等风险,首选经口喂养。当出现吞咽困难以及高误吸风险时,应该进行肠内营养途径的管理,比如经鼻胃管或经幽门后喂养[383,392]。一项研究对象年龄≥75 岁的单中心临床研究表明,和经胃喂养相比,经幽门后喂养可减少 ICU 中需要机械通气的老年患者呼吸机相关性肺炎的发生率[393]。

i-MODSE 患者多数有胃肠功能障碍,胃肠道黏膜屏障功能障碍及衰竭的肠内营养推荐以渐进式、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[384]。基于脂肪的肠内营养和基于葡萄糖的肠内营养,在影响血糖稳态以及对胰岛素的需求两方

面均相似;而对于重症患者,基于脂肪的肠内营养在饮食诱导的产热作用方面,总体上略高一些[394]。

(3)推荐给予 i-MODSE 患者肠内营养结合肠外营养支持;对实施肠内营养有禁忌的 i-MODSE 患者,推荐渐进性肠外营养支持,参照 NRS2002 和 NUTRIC 量表进行营养评估(1B)。

i-MODSE 患者肠内营养初期的主要目的是维护和恢复胃肠道功能和肠道微生态,为减少肠道负担,可通过肠外营养补充能量,肠内外营养相结合。危重病的早期不应过多补充目标热量和蛋白质。后期启动肠外营养补充组(入住 ICU 8d 后)和早期启动肠外营养补充组(入住 ICU 48h 内)相比,恢复更快且并发症更少,包括感染发生率更低、接受机械通气和 RRT 的天数更少[395]。对经口进食及肠内营养有禁忌的患者,3~7d 内需要肠外营养支持[383],建议参照 NRS2002[396] 和 NUTRIC[397,398] 量表进行营养评估。

(4)不推荐 i-MODSE 患者早期应用富含谷氨酰胺的肠内营养制剂(1A)。

谷氨酰胺是一个组织特需氨基酸,为生长迅速的细胞所特需,肠黏膜细胞需要谷氨酰胺作为它的主要能量[296]。谷氨酰胺是很多代谢途径的重要中间物,是肠上皮细胞和其他快速分裂的细胞的主要能源,可增加应激蛋白,缓解炎性蛋白对应激的反应。然而,早期应用富含谷氨酰胺的肠内营养制剂对 MODS 的重症患者有害[399]。对于重度感染的危重症患者,肠内营养中额外增加谷氨酰胺等免疫调节营养物质的摄入,和标准肠内营养摄入相比,并没有减少感染并发症或者其他临床终点事件的发生,反而可能有害,增加了死亡率[400]。

(5)推荐对 i-MODSE 患者应用个体化营养支持处方;推荐营养支持处方中注意微量营养素/维生素的补充,尤其是全肠外营养时注意再喂养综合征(1A)。

i-MODSE 患者病情复杂,临床表现各不相同,每一例患者都是独特的,每一个诊断、病程的每个阶段、任何并发症都要考虑到。因此,不能对所有的 i-MODSE 患者在不同的病情下给予相同的营养支持治疗;肠内营养早期需针对微量营养素/维生素的缺乏进行补充;再喂养综合征是指营养不良的患者在积极营养康复期间因液体和电解质转移而引发的临床并发症,尤其是全肠外营养时需注意再喂养综合征的发生[383,401,402]。

(6)推荐 i-MODSE 患者能量供给 17~23 kcal/(kg·d),蛋白质供给 1.2~1.5 g/(kg·d)(1B)。

滋养型喂养是维持机体功能的最低喂养量,目的是保护小肠上皮细胞、刺激十二指肠纹状缘分泌酶类、增强免疫功能、保护上皮细胞间的紧密连接以及防止菌群易位。指南建议 MODS 患者营养支持能量供给一般为 25~30 kcal/(kg·d);在急性应激期"允许性低热卡"可达 15~20 kcal/(kg·d)。i-MODSE 患者受应激、器官老化和伴随的器官病变等多重因素影响,营养支持有其特殊性;老年人的糖耐量和脂肪廓清能力下降,给予过多的营养和能量底物易导致代谢紊乱;过度肠外营养对 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;因此,建议 i-MODSE 患者能量供给放宽至 17~23 kCal/(kg·d)[403,404]。4 周低热量营养支持对>85 岁高龄老年患者安全有效;老年人胃肠道消化吸收功能和肝脏蛋白合成能力下降,注意监测血清白蛋白水平,必要时增加氨基酸和白蛋白的供给,一般正常老年人蛋白质需要量是 0.8~1.0 g/(kg·d),部分老年患者可增加到 1.0~1.5 g/(kg·d)[405-407]。ICU 患者和健康人群相比,需要更多的蛋白质,特别是 CRRT 治疗患者,因 CRRT 的清除,需要更高的蛋白质供给方案;推荐危重患者的蛋白质补充量为 1.2~1.5 g/(kg·d)[408]。蛋白质补充量为 1.2 g/(kg·d)组和 0.8 g/(kg·d)组的患者相比,在握力等评估手段中均有改善[409]。一项针对老年患者的前瞻性随机双盲研究表明,给予高蛋白口服营养补充剂可增加营养不良老年患者的营养摄入,从而满足其大部分营养需求[410]。

12.3 免疫支持治疗

i-MODSE 发病机制复杂,免疫抑制被认为是重要的病理生理机制之一。在发生脓毒症时,机体固有免疫和适应性免疫都不同程度出现了细胞数量减少和免疫功能下降的特征,不仅降低了机体对原发感染的抵抗力,甚至导致继发感染和机会性病原体感染,这是影响患者长期预后的主要因素[411]。因此有必要对患者进行免疫功能监测。通过对脓毒症免疫监测与治疗的国内外相关文献及研究进行整理,综合提出以下免疫功能监测指标及治疗药物[412,413]。

12.4 i-MODSE 免疫功能监测

推荐 i-MODSE 老年患者 48 h 内启动免疫监测,并在免疫支持治疗期间进行免疫功能的动态监测(1A)。

在脓毒症持续状态下,机体表现出不可逆的免疫抑制,甚至免疫瘫痪,从而引发多器官衰竭[414]。因此,动态进行免疫功能的监测是非常重要的,不仅可以实时了解患者脓毒症期间免疫抑制的进展和严重程度,也为准确调整免疫支持方案提供了依据[413]。

12.4.1 免疫监测的指标 尽管多种生物标志物被用于脓毒症免疫状态的评估,但是仍缺乏明确诊断免疫抑制的生物标志物或评分系统。随着对脓毒症免疫抑制探索的不断深入,单核细胞人类白细胞抗原-DR(mHLA-DR)和淋巴细胞计数被认为是目前脓毒症免疫监测的理想标志物[415]。

(1)推荐单核细胞人类白细胞抗原-DR(mHLA-DR)降低作为脓毒症患者免疫抑制的监测指标(1B)。

mHLA-DR 的持续低表达是脓毒症免疫抑制的特征。一项纳入 12 项研究(n=761)的综述评估了在复杂腹腔内感染和脓毒症患者中的 mHLA-DR 表达与死亡率之间的关联[416]。其中 10 项研究的结果显示,低 mHLA-DR 表达与死亡率之间有很强的相关性,2 项研究显示 mHLA-DR 表达水平没有预后价值。动态监测 mHLA-DR 的表达对评估脓毒症患者的疾病进展、疾病严重程度和预后具有重要的指导意义[417],特别是在 3~7d 时,若 mHLA-DR 仍不能改善,则表明该患者的预后很差。虽然多个研究提出了 mHLA-DR 用于诊断免疫抑制的各种阈值,但迄今为止,用于脓毒症免疫抑制的诊断阈值和治疗反应预测的阈值目前尚未证实[418]。

(2)推荐淋巴细胞计数降低作为脓毒症患者免疫抑制的监测指标(1A)。

在脓毒症中,由于免疫稳态失衡,低淋巴细胞计数与 ICU 脓毒症死亡风险的显著增加相关[419],是 ICU 脓毒症患者住院死亡的独立危险因素,并且与机械通气、血管活性药物和 ICU 住院时间的增加相关[420],使得淋巴细胞绝对值减少成为评估持续免疫抑制及不良预后的重要指标。这与一项大型多中心研究结果一致,这项多中心研究表明脓毒症 T 淋巴细胞减少与急诊室和 ICU 收治的脓毒症患者临床恶化有关[421]。一项针对重组人粒细胞集落刺激因子(rhG-CSF)治疗伴有淋巴细胞减少(<0.8×10^9/L)但无合并症的 COVID-19 患者的多中心、随机临床试验结果显示,淋巴细胞计数的恢复降低了患者进展为危重疾病或死亡的频率[422]。一项研究显示入 ICU 脓毒症患者第 4 天的淋巴细胞数目预测 28 d 病死率的最佳截断值是 1.0×10^9/L,敏感性和特异性分别为 76%和 56%[423]。淋巴细胞计数降低可用于识别免疫抑制患者,尽管敏感性和特异性不高,但由于其简便、廉价且易于获取,适合作为初筛指标。

除了上述介绍的 2 种脓毒症免疫抑制监测指标之外,还有多种监测指标,如单核细胞对内毒素/脂多糖(LPS)刺激的反应性降低、调节性 T 细胞(Regulatory T cells,简称 Tregs)的比例增高、免疫球蛋白(IgA、IgM 和 IgG)浓度降低等,也被用于评估脓毒症免疫抑制状态,但上述指标在脓毒症免疫抑制监测和指导治疗中的有效性一直存在争议,还有待进一步的研究验证。

12.4.2 免疫支持治疗的药物

(1)推荐使用胸腺肽-α1(Tα1)用于脓毒症免疫抑制患者的免疫支持治疗(1B)。

Tα1 是临床上应用广泛的免疫调节剂,对固有免疫和适应性免疫系统中均发挥着重要免疫调节作用。一项关于 Tα1 治疗脓毒症的多中心 RCT 研究和多项 meta 分析均展示出了其在脓毒症治疗上的应用价值[424-426]。Tα1 在救治危重症 COVID-19 患者也有较好的获益[427]。结合临床研究的结果,推荐 i-MODSE 老年患者使用 Tα1。推荐用量:1.6mg,皮下注射,1 次/d 或者 2 次/d,至少 7d;维持用量:1.6mg,皮下注射,2 次/周。根据疾病转归决定具体疗程。

(2)不建议常规使用免疫球蛋白(IVIG)用于脓毒症患者的免疫支持治疗,但对于 Ig 低者可考虑使用(2B)。

IVIG 可直接补充人体免疫球蛋白,提高老年患者的免疫能力,抵御感染;认为 IVIG 具有免疫调节和抗炎症作用。一项高质量的 meta 分析结果指出,有足够的证据支持 IVIG 可以降低脓毒症的死亡率[428],富含 IgM 与标准 IVIG 对成人脓毒症均有效。尽管有许多理论优势,但到目前为止,IVIG 治疗脓毒症患者效果的临床研究结果一直存在争议[429-432],不同研究之间治疗效果的异质性的原因在于研究质量和 IVIG 给药方案不同。对 i-MODSE,虽然国内外没有明确应用 IVIG 的适应证[21],但基于以往大量治疗老年重症感染患者的临床经验,如 Ig 低的 i-MODSE 老年患者,应当考虑尽早使用 IVIG,推荐用量 0.2~0.3 g/(kg·d),至少 5 d,病情好转后进行维持治疗 0.2 g/(kg·d),1 次/周。根据疾病转归决定具体疗程。

13 姑息治疗

为减轻患者和家属的痛苦,基于临床综合评估,建议适时将姑息治疗策略纳入整体治疗计划中(最佳临床实践)。

根据临床医师的评估选择性开展姑息治疗,不建议所有患者进行常规姑息治疗会诊咨询(2C)。

罹患非恶性、不可治愈疾病的患者对姑息治疗与安宁疗护的需求远大于肿瘤患者的数量。已有多项研究进行了 ICU 或脓毒症患者开展姑息治疗干预措施的评估,这些研究的间接证据可适用于 i-MODSE 患者。

一项群集随机交叉试验表明,早期进行姑息治疗介入的患者向不复苏(不插管)的转变发生更早、呼吸机使用时间更短、出院后急诊和(或)再入院比例更低、抗菌药物使用减少[433,434]。姑息治疗干预对家庭护理满意度、住院时间和死亡率无显著影响[433,435]。而两项针对 65 岁以上患者的回顾性研究提示姑息治疗与住院时间较短、总住院费用和每日住院费用较低相关[436,437]。另有研究表明 24 h 内

早期姑息治疗评估可提高患者满意度,缩短住院时间[438]。

以上研究基本未以患者生活质量、认知恢复及心理状态为主要目标。另有研究表明,向患者家属提供临终关怀的相关科普类资料,并采用积极主动的沟通策略,可减轻家属心理上的应激反应[8]。相反的研究提示姑息治疗咨询并未减少家属焦虑或抑郁症状,反而导致PTSD症状有所增加[439]。

以上研究的患者纳入标准和干预措施具有显著异质性,研究结论一致性不强,总体证据质量较低。专家组不推荐对所有i-MODSE患者进行常规的正式姑息治疗咨询,而是根据临床医师的评估确定可能从姑息治疗中受益的患者和家属。具体评估内容包括:(1)患者的心理、教育及文化等因素;(2)患者、家庭及照护者的目标、价值观及优先事项等;(3)各项治疗的获益及负担;(4)需要进行的症状管理;(5)实施姑息治疗面临的挑战,如治疗团队的工作压力、使用评估量表、治疗药物可及性等。

尽管缺乏正式的证据,但姑息治疗对症状控制、提高患者生活质量和临终期死亡质量、帮助患者家属必不可少。因此,专家组提出最佳临床实践,建议将姑息治疗原则纳入老年i-MODSE患者的治疗及护理中[21]。

利益冲突:无

主任委员:范利

执行委员会主任委员:刘宏斌,曹丰

执行委员会副主任委员:边素艳,白永怿

顾问委员会(按姓氏拼音排序):陈香美(解放军总医院);陈振玉(解放军总医院);付小兵(解放军总医院);韩雅玲(北部战区总医院);李幼平(中国循证医学中心);李小鹰(解放军总医院);俞森洋(解放军总医院)

核心专家组(按姓氏拼音排序):曹丰(解放军总医院第二医学中心);陈良安(解放军总医院第八医学中心);陈振玉(解放军总医院第一医学中心);程庆砾(解放军总医院第二医学中心);范利(解放军总医院第二医学中心);何耀(解放军总医院老年医学研究所);解立新(解放军总医院第一医学中心);黎檀实(解放军总医院第一医学中心);李小鹰(解放军总医院第二医学中心);刘宏斌(解放军总医院第二医学中心);刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院);刘玉兰(北京大学人民医院);卢学春(解放军总医院第二医学中心);宋青(解放军总医院第一医学中心);孙铁英(卫生部北京医院);田慧(解放军总医院第二医学中心);吴本俨(解放军总医院第二医学中心);吴卫平(解放军总医院第二医学中心);严静(浙江医院);杨跃进(中国医学科学院阜外医院);杨云梅(浙江大学第一附属医院);周飞虎(解放军总医院第一医学中心);宗志勇(四川大学华西医院)

学术委员会(按姓氏拼音排序):蔡广研(解放军总医院第一医学中心);曹丰(解放军总医院第二医学中心);陈丽萌(北京协和医院);陈良安(解放军总医院第八医学中心);陈韵岱(解放军总医院第六医学中心);陈振玉(解放军总医院第一医学中心);程庆砾(解放军总医院第二医学中心);崔华(解放军总医院第二医学中心);窦立萍(解放军总医院第五医学中心);范利(解放军总医院第二医学中心);方向群(解放军总医院第二医学中心);高德伟(解放军总医院第二医学中心);何昆仑(解放军总医院创新研究部);何耀(解放军总医院老年医学研究所);胡文立(北京朝阳医院神经内科);华琦(北京宣武医院);黄炜(唐山市工人医院);贾建军(解放军总医院老年医学研究所);解恒革(解放军总医院第二医学中心);解立新(解放军总医院第八医学中心);黎檀实(解放军总医院第一医学中心);李春霖(解放军总医院第二医学中心);李玺(西安交通大学第二附属医院);李小梅(解放军总医院第二医学中心);令狐恩强(解放军总医院第一医学中心);刘代红(解放军总医院第五医学中心);刘宏斌(解放军总医院第二医学中心);刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院);刘文清(解放军第九六〇医院);刘英华(解放军总医院第一医学中心);刘玉兰(北京大学人民医院);刘泽(广州军区广州总医院);龙怀聪(四川省人民医院);鹿庆华(山东大学第二医院);毛永辉(北京医院);母义明(解放军总医院第一医学中心);屈秋民(西安交大一附院);宋青(解放军总医院第一医学中心);孙铁英(卫生部北京医院);拓西平(海军医科大学第一附属医院);田慧(解放军总医院第二医学中心);王晓明(空军军医大学西京医院);吴本俨(解放军总医院第二医学中心);吴红梅(四川大学华西医院);吴卫平(解放军总医院第二医学中心);熊玮(陆军军医大学第一附属医院西南医院);徐世平(解放军总医院第二医学中心);许家仁(江苏省人民医院);严静(浙江医院);杨丽(四川大学华西医院);杨跃进(中国医学科学院阜外医院);杨云梅(浙江大学第一附属医院);杨云生(解放军总医院第一医学中心);于健春(北京协和医院);于生元(解放军总医院第一医学中心);张东(解放军总医院第二医学中心);张勤(浙江大学第一附属医院);周飞虎(解放军总医院第一医学中心);朱宏丽(解放军总医院第二医学中心);宗志勇(四川大学华西医院)

证据评价小组:何耀(解放军总医院老年医学研究所);刘森(解放军总医院研究生院);龙莉艳(解放军总医院)

撰稿委员会(按姓氏拼音排序):白永怿(解放军总医院第二医学中心);边素艳(解放军总医院第二医学中心);高凌根(解放军总医院第二医学中心);李婷婷(解放军总医院第二医学中心);刘霖(解放军总医院第二医学中心);刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院);卢学春(解放军总医院第二医学中心);卢艳慧(解放军总医院第二医学中心);孙虹(首都医科大学宣武医院);杨光(解放军总医院第二医学中心);杨云(梅浙江大学第一附属医院);印凡(解放军总医院第二医学中心);尹西(解放军总医院第二医学中心)

秘书处:边素艳,肖湖南,周听雨,章欣,方岩

【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, 8(1): 25-27. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.1989.01.111.

[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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.1994.01.109.

[3] 谭清武. 住院老年肺部感染患者并发 MODSE 的高危患者调查研究[J]. 临床军医杂志, 2015(9): 932-934. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2015.09.17.

[4] 曹丰, 王亚斌, 薛万国, 等. 中国老年疾病临床多中心报告[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(11): 801-808. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.11.185.

[5] 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): 149-151. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2000.03.001.

[6] 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/cma.j.issn.1003-0603.2004.01.001.

[7] 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. 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[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2018.01.002.

[8] 中国老年医学学会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 解放军老年医学专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.11.174.

[9] 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 中国老年医学学会, 解放军老年医学专业委员会. 新型冠状病毒肺炎诱发的老年多器官功能障碍综合征诊疗专家建议(试行第 1 版)[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(3): 161-173. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.038.

[10] 曹丰, 刘传斌, 李天志, 等. 老年人新型冠状病毒肺炎防控的权威指南荟萃[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.02.022.

[11] Organization WH. WHO Handbook for WHO Guideline Development[J]. 2nd ed. Geneva, 2014.

[12] 陈耀龙, 杨克虎, 王小钦, 等. 中国制订/修订临床诊疗指南的指导原则(2022 版)[J]. 中华医学杂志, 2022, 102(10): 697-703. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20211228-02911.

[13] Alonso-Coello P, Oxman AD, Moberg J, *et al*. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: Clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 353: i2089. DOI: 10.1136/bmj.i2089.

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

[15] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS international sepsis definitions conference[J]. Crit Care Med, 2003, 31(4): 1250-1256. DOI: 10.1097/01.CCM.0000050454.01978.3B.

[16] 赵晓东, 吕传柱, 于学忠, 等. 急诊成人细菌性感染诊疗专家共识[J]. 中国急救医学, 2020, 40(11): 1029-1035. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2020.11.002.

[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] Liu VX, Lu Y, Carey KA, *et al*. Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit[J]. JAMA Netw Open, 2020, 3(5): e205191. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2020.5191.

[19] 魏薇, 夏义琴, 曹钰. 快速序贯器官衰竭评分对脓毒症休克早期预测能力评价[J]. 华西医学, 2017, 32(6): 812-818. DOI: 10.7507/1002-0179.201705085.

[20] Jouffroy R, Saade A, Ellouze S, *et al*. Prehospital triage of septic patients at the SAMU regulation: comparison of qSOFA, MRST, MEWS and PRESEP scores[J]. Am J Emerg Med, 2018, 36(5): 820-824. DOI: 10.1016/j.ajem.2017.10.030.

[21] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063-e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.

[22] 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): 274-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.

[23] 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.

[24] Soni SS, Ronco C, Pophale R, *et al*. Cardio-renal syndrome type 5: epidemiology, pathophysiology, and treatment[J]. Semin Nephrol, 2012, 32(1): 49-56. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2011.11.007.

[25] Hadjiphilippou S, Kon SP. Cardiorenal syndrome: review of our current understanding[J]. J R Soc Med, 2016, 109(1): 12-17. DOI: 10.1177/0141076815616091.

[26] Wisdom A, Eaton V, Gordon D, *et al*. INITIAT-E.D.: impact of timing of INITIation of antibiotic therapy on mortality of patients presenting to an emergency department with sepsis[J]. Emerg Med Australas, 2015, 27(3): 196-201. DOI: 10.1111/1742-6723.12394.

[27] Zhang D, Micek ST, Kollef MH. Time to appropriate antibiotic therapy is an independent determinant of postinfection ICU and hospital lengths of stay in patients with sepsis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(10): 2133-2140. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001140.

[28] Kumar A, Zarychanski R, Light B, *et al*. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(9): 1773-1785. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181eb3ccd.

[29] 中国医药教育协会感染疾病专业委员会. 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(6): 409-446. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.06.004.

[30] Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S, *et al*. The impact of delayed biliary decompression and anti-microbial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(7): 755-766. DOI: 10.1111/apt.13764.

[31] Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, *et al*. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(7): 856-863. DOI: 10.1164/rccm.201609-1848OC.

[32] Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Garnacho-Montero C, *et al*. Timing of adequate antibiotic therapy is a greater determinant of outcome than are TNF and IL-10 polymorphisms in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2006, 10(4): R111. DOI: 10.1186/cc4995.

[33] Rehmani RS, Memon JI, Al-Gammal A. Implementing a collaborative sepsis protocol on the time to antibiotics in an emergency department of a saudi hospital: quasi randomized study[J]. Crit Care Res Pract, 2014, 2014: 410430. DOI: 10.1155/2014/410430.

[34] Paul M, Shani V, Muchtar E, *et al*. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis[J]. Antimicrob Agents Chemother, 2010, 54(11): 4851-4863. DOI: 10.1128/AAC.00627-10.

[35] Szymanski M, Chmielewska S, Czyzewska U, *et al*. Echinocandins-structure, mechanism of action and use in antifungal therapy[J]. J Enzyme Inhib Med Chem, 2022, 37(1): 876-894. DOI: 10.1080/14756366.2022.2050224.

[36] Moussa AY. The limitless endophytes: their role as antifungal agents against top priority pathogens. Microb Cell Fact, 2024, 23(1): 161. DOI: 10.1186/s12934-024-02411-3.

[37] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS, *et al*. Continuous *versus* intermittent beta-Lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis

of individual patient data from randomized trials[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 194(6): 681-691. DOI: 10.1164/rccm.201601-0024OC.

[38] Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, *et al*. Prolonged *versus* short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. Lancet Infect Dis, 2018, 18(1): 108-120. DOI: 10.1016/S1473-3099(17)30615-1.

[39] Aboulatta L, Sugita H, Wakabayashi H, *et al*. Comparison of extended *versus* intermittent infusion of antipseudomonal beta-lactams for the treatment of critically ill patients with respiratory infections: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2020, 98: 41-50. DOI: 10.1016/j.ijid.2020.06.022.

[40] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 中国成人医院获得性肺炎与呼吸机相关性肺炎诊断和治疗指南(2018年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2018, 41(4): 255-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2018.04.006.

[41] Sousa A, Perez-Rodriguez MT, Suarez M, *et al*. Short-versus long-course therapy in gram-negative bacilli bloodstream infections[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2019, 38(5): 851-857. DOI: 10.1007/s10096-019-03467-5.

[42] Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A, *et al*. Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia — a propensity-adjusted analysis[J]. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(12): 1852-1858. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2011.03542.x.

[43] Gavazzi G, Drevet S, Debray M, *et al*. Procalcitonin to reduce exposure to antibiotics and individualise treatment in hospitalised old patients with pneumonia: a randomised study[J]. BMC Geriatr, 2022, 22(1): 965. DOI: 10.1186/s12877-022-03658-4.

[44] Papp M, Kiss N, Baka M, *et al*. Procalcitonin-guided antibiotic therapy may shorten length of treatment and may improve survival-a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 394. DOI: 10.1186/s13054-023-04677-2.

[45] de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A, *et al*. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial[J]. Lancet Infect Dis, 2016, 16(7): 819-827. DOI: 10.1016/S1473-3099(16)00053-0.

[46] Heilmann E, Gregoriano C, Annane D, *et al*. Duration of antibiotic treatment using procalcitonin-guided treatment algorithms in older patients: a patient-level meta-analysis from randomized controlled trials[J]. Age Ageing, 2021, 50(5): 1546-1556. DOI: 10.1093/ageing/afab078.

[47] 吴丁烨, 董亮, 高嵩, 等. 体温对脓毒性休克患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31(10): 1219-1223. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.10.008.

[48] 张云海, 吴丹, 邓梦华, 等. 一种新型低温静脉输液装置对中枢性高热患者的降温效果及安全性研究[J]. 中国全科医学, 2020, 23(36): 4656-4660. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2020.00.502.

[49] Sakkat A, Alquraini M, Aljazeeri J, *et al*. Temperature control in critically ill patients with fever: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Crit Care, 2021, 61: 89-95. DOI: 10.1016/j.jcrc.2020.10.016.

[50] van Genderen ME, Bartels SA, Lima A, *et al*. Peripheral perfusion index as an early predictor for central hypovolemia in awake healthy volunteers[J]. Anesth Analg, 2013, 116(2): 351-356. DOI: 10.1213/ANE.0b013e318274e151.

[51] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al*. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.

[52] 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.

[53] Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, *et al*. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.

[54] Investigators A, Group ACT, Peake SL, *et al*. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1496-1506. DOI: 10.1056/NEJMoa1404380.

[55] Vallee F, Vallet B, Mathe O, *et al*. Central venous-to-arterial carbon dioxide difference: an additional target for goal-directed therapy in septic shock? [J]. Intensive Care Med, 2008, 34(12): 2218-2225. DOI: 10.1007/s00134-008-1199-0.

[56] Vallet B, Pinsky MR, and Cecconi M. Resuscitation of patients with septic shock: please "mind the gap"! [J]. Intensive Care Med, 2013, 39(9): 1653-1655. DOI: 10.1007/s00134-013-2998-5.

[57] Textoris J, Fouche L, Wiramus S, *et al*. High central venous oxygen saturation in the latter stages of septic shock is associated with increased mortality[J]. Crit Care, 2011, 15(4): R176. DOI: 10.1186/cc10325.

[58] 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.

[59] Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL, *et al*. Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review[J]. Ann Clin Biochem, 2012, 49(Pt 4): 391-394. DOI: 10.1258/acb.2011.011227.

[60] Wacharasint P, Nakada TA, Boyd JH, *et al*. Normal-range blood lactate concentration in septic shock is prognostic and predictive[J]. Shock, 2012, 38(1): 4-10. DOI: 10.1097/SHK.0b013e318254d41a.

[61] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view[J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12(4): 315-321. DOI: 10.1097/01.ccx.0000235208.77450.15.

[62] Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, *et al*. Predictors, prevalence, and outcomes of early crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock[J]. Crit Care Med, 2018, 46(2): 189-198. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002834.

[63] Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis[J]. BMC Emerg Med, 2008, 8: 1. DOI: 10.1186/1471-227X-8-1.

[64] Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, *et al*. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care, 2010, 14(5): R191. DOI: 10.1186/cc9308.

[65] 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.

[66] Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ, *et al*. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2018, 8(8): CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub7.

[67] 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.

[68] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, *et al*. Balanced crystalloids *versus* saline in critically Ill adults[J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.

[69] Perel P and Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012(6): CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub5.

[70] 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.

[71] De Backer D, Biston P, Devriendt J, *et al*. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 779-789. DOI: 10.1056/NEJMoa0907118.

[72] Marik PE, Mohedin M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis[J]. JAMA, 1994, 272(17): 1354-1357.

[73] Martin C, Saux P, Eon B, *et al*. Septic shock: a goal-directed therapy using volume loading, dobutamine and/or norepinephrine[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 1990, 34(5): 413-417.

[74] Avni T, Lador A, Lev S, *et al*. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2015, 10(8): e0129305. DOI: 10.1371/journal.pone.0129305.

[75] 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/s00134-017-4683-6.

[76] 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.

[77] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, *et al*. Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study[J]. Intensive Care Med, 1997, 23(3): 282-287. DOI: 10.1007/s001340050329.

[78] Annane D, Vignon P, Renault A, *et al*. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial[J]. Lancet, 2007, 370(9588): 676-684. DOI: 10.1016/S0140-6736(07)61344-0.

[79] Rich MW, Woods WL, Davila-Roman VG, *et al*. A randomized comparison of intravenous amrinone *versus* dobutamine in older patients with decompensated congestive heart failure[J]. J Am Geriatr Soc, 1995, 43(3): 271-274. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1995.tb07337.x.

[80] Patel MB, Kaplan IV, Patni RN, *et al*. Sustained improvement in flow-mediated vasodilation after short-term administration of dobutamine in patients with severe congestive heart failure[J]. Circulation, 1999. 99(1): 60-64. DOI: 10.1161/01.cir.99.1.60.

[81] O'Connor CM, Gattis WA, Uretsky BF, *et al*. Continuous intravenous dobutamine is associated with an increased risk of death in patients with advanced heart failure: insights from the flolan international randomized survival trial (FIRST)[J]. Am Heart J, 1999, 138(1 Pt 1): 78-86. DOI: 10.1016/s0002-8703(99)70250-4.

[82] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al*. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012[J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.

[83] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, *et al*. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock[J]. N Engl J Med, 2015. 372(14): 1301-1311. DOI: 10.1056/NEJMoa1500896.

[84] Cecconi M, Parsons AK, and Rhodes A. What is a fluid challenge?[J]. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(3): 290-295. DOI: 10.1097/MCC.0b013e32834699cd.

[85] Monnet X, Marik P, and Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 1935-1947. DOI: 10.1007/s00134-015-4134-1.

[86] 中国医疗保健国际交流促进会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会, 中国老年学会基础与转化医学分会, 等. 老年急危重症容量管理急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2024, 44(6): 461-472. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.06.001.

[87] Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, *et al*. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients[J]. Lancet, 1992, 339(8787): 195-199. DOI: 10.1016/0140-6736(92)90002-k.

[88] Vellinga NA, Boerma EC, Koopmans M, *et al*. International study on microcirculatory shock occurrence in acutely ill patients[J]. Crit Care Med, 2015. 43(1): 48-56. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000553.

[89] Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC, *et al*. Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): 542-550. DOI: 10.1007/s00134-016-4237-3.

[90] Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, *et al*. Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(10): 938-949. DOI: 10.1001/jama.2020.0930.

[91] Nisula S, Kaukonen KM, Vaara ST, *et al*. Incidence, risk factors and 90-day mortality of patients with acute kidney injury in Finnish intensive care units: the FINNAKI study[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(3): 420-428. DOI: 10.1007/s00134-012-2796-5.

[92] Vincent JL, Nielsen ND, Shapiro NI, *et al*. Mean arterial pressure and mortality in patients with distributive shock: a retrospective analysis of the MIMIC-III database[J]. Ann Intensive Care, 2018. 8(1): 107. DOI: 10.1186/s13613-018-0448-9.

[93] Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, *et al*. Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNAKI study[J]. Crit Care, 2013, 17(6): R295. DOI: 10.1186/cc13161.

[94] Moman RN, Ostby SA, Akhoundi A, *et al*. Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 124. DOI: 10.1186/s13613-018-0468-5.

[95] Khanna AK. Defending a mean arterial pressure in the intensive care unit: are we there yet?[J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 116. DOI: 10.1186/s13613-018-0463-x.

[96] Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, *et al*. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients[J]. Crit Care, 2010, 14(3): R82. DOI: 10.1186/cc9004.

[97] Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE, *et al*. Fluid management in septic acute kidney injury and cardiorenal syndromes[J]. Contrib Nephrol, 2010, 165: 206-218. DOI: 10.1159/000313760.

[98] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, *et al*. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality[J]. Crit Care Med, 2011, 39(2): 259-265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.

[99] Schriger DL and Baraff L. Defining normal capillary refill: variation with age, sex, and temperature[J]. Ann Emerg Med, 1988, 17(9): 932-935. DOI: 10.1016/s0196-0644(88)80675-9.

[100] Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, *et al*. Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(1): 21-32. DOI: 10.1007/s00134-018-5415-2.

[101] Lara B, Enberg L, Ortega M, *et al*. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality[J]. PLoS One, 2017, 12(11): e0188548. DOI: 10.1371/journal.pone.0188548.

[102] Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, *et al*. Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status *vs* serum lactate Levels on 28-Day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial[J]. JAMA, 2019, 321(7): 654-664. DOI: 10.1001/jama.2019.0071.

[103] 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.

[104] Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, *et al*. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182(6): 752-761. DOI: 10.1164/rccm.200912-1918OC.

[105] Zhang Z, Xu X. Lactate clearance is a useful biomarker for the prediction of all-cause mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis*[J]. Crit Care Med, 2014, 42(9): 2118-2125. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000405.

[106] 刘峰宇, 孙同文. 脓毒症心肌病的诊疗进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2022(7): 858-861. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.07.003.

[107] Martin L, Derwall M, Al Zoubi S, *et al*. The septic heart: current understanding of molecular mechanisms and clinical implications[J]. Chest, 2019, 155(2): 427-437. DOI: 10.

1016/j. chest. 2018. 08. 1037.
[108] Zhang H, Liu D. Sepsis-related cardiomyopathy: not an easy task for ICU physicians[J]. J Intensive Med, 2022, 2(4): 257-259. DOI: 10. 1016/j. jointm. 2022. 05. 005.
[109] Fakhra S, Faisaluddin M, Sattar Y, *et al*. Trends and cardiovascular outcomes of Takotsubo syndrome with cardiogenic shock *vs*. mixed cardiogenic and septic shock: a nationwide propensity matched analysis[J]. Expert Rev Cardiovasc Ther, 2024, 22(1-3): 103-109. DOI: 10. 1080/14779072. 2023. 2295378.
[110] Hasegawa D, Ishisaka Y, Maeda T, *et al*. Prevalence and prognosis of sepsis-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis[J]. J Intensive Care Med, 2023, 38(9): 797-808. DOI: 10. 1177/08850666231180526.
[111] Chioncel O, Mebazaa A, Maggioni AP, *et al*. Acute heart failure congestion and perfusion status-impact of the clinical classification on in-hospital and long-term outcomes; insights from the ESC-EORP-HFA heart failure long-term registry[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(11): 1338-1352. DOI: 10. 1002/ejhf. 1492.
[112] Lima MR, Silva D. Septic cardiomyopathy: a narrative review[J]. Rev Port Cardiol, 2023, 42(5): 471-481. DOI: 10. 1016/j. repc. 2021. 05. 020.
[113] Lv X, Wang H. Pathophysiology of sepsis-induced myocardial dysfunction[J]. Mil Med Res, 2016, 3: 30. DOI: 10. 1186/s40779-016-0099-9.
[114] Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, *et al*. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American society of echocardiography and the European association of cardiovascular imaging[J]. Eur Heart J Cardiovasc Imaging, 2015, 16(3): 233-270. DOI: 10. 1093/ehjci/jev014.
[115] Sanfilippo F, Corredor C, Fletcher N, *et al*. Left ventricular systolic function evaluated by strain echocardiography and relationship with mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 183. DOI: 10. 1186/s13054-018-2113-y.
[116] Werdan K, Oelke A, Hettwer S, *et al*. Septic cardiomyopathy: hemodynamic quantification, occurrence, and prognostic implications[J]. Clin Res Cardiol, 2011, 100(8): 661-668. DOI: 10. 1007/s00392-011-0292-5.
[117] 刘欢, 丁显飞, 张曙光, 等. 艾司洛尔对脓毒性休克伴心动过速患者预后的影响[J]. 中华医学杂志, 2019(17): 1317-1322. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0376-2491. 2019. 17. 009.
[118] Wang J, Gao X, He Z, *et al*. Evaluating the effects of esmolol on cardiac function in patients with septic cardiomyopathy by Speck-tracking echocardiography-a randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1): 51. DOI: 10. 1186/s12871-023-01983-8.
[119] 张瑞芳, 刘欢, 余言午, 等. 艾司洛尔对脓毒症休克患者预后的影响:随机对照研究的Meta分析[J]. 中华急诊医学杂志, 2022(4): 527-530. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2022. 04. 017.
[120] Celes MR, Prado CM, Rossi MA. Sepsis: going to the heart of the matter[J]. Pathobiology, 2013. 80(2): 70-86. DOI: 10. 1159/000341640.
[121] Liang H, Song H, Zhai R, *et al*. Corticosteroids for treating sepsis in adult patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Immunol, 2021, 12: 709155. DOI: 10. 3389/fimmu. 2021. 709155.
[122] Herrera-Serna BY, Lara-Carrillo E, Toral-Rizo VH, *et al*. Erratum to "Relationship between the human development index and its components with oral cancer in Latin America" [J Epidemiol Global Health 9(4), 2019, 223-232][J]. J Epidemiol Glob Health, 2020, 10(1): 112. DOI: 10. 2991/jegh. k. 200123. 001.
[123] Martindale JL, Wakai A, Collins SP, *et al*. Diagnosing acute heart failure in the emergency department: a systematic review and meta-analysis[J]. Acad Emerg Med, 2016, 23(3): 223-242. DOI: 10. 1111/acem. 12878.
[124] Mueller C, McDonald K, de Boer RA, *et al*. Heart failure association of the European society of cardiology practical guidance on the use of natriuretic peptide concentrations[J]. Eur J Heart Fail, 2019, 21(6): 715-731. DOI: 10. 1002/ejhf. 1494.
[125] Meijers WC, Bayes-Genis A, Mebazaa A, *et al*. Circulating heart failure biomarkers beyond natriuretic peptides: review from the Biomarker study group of the Heart Failure Association (HFA), European Society of Cardiology (ESC)[J]. Eur J Heart Fail, 2021, 23(10): 1610-1632. DOI: 10. 1002/ejhf. 2346.
[126] Ibrahim NE, Burnett JC, Jr., Butler J, *et al*. Natriuretic peptides as inclusion criteria in clinical trials: a JACC: heart failure position paper[J]. JACC Heart Fail, 2020, 8(5): 347-358. DOI: 10. 1016/j. jchf. 2019. 12. 010.
[127] Huelsmann M, Neuhold S, Resl M, *et al*. PONTIAC (NT-proBNP selected prevention of cardiac events in a population of diabetic patients without a history of cardiac disease): a prospective randomized controlled trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(15): 1365-1372. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2013. 05. 069.
[128] Maisel A, Mueller C, Nowak R, *et al*. Mid-region pro-hormone markers for diagnosis and prognosis in acute dyspnea: results from the BACH (Biomarkers in Acute Heart Failure) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2010, 55(19): 2062-2076. DOI: 10. 1016/j. jacc. 2010. 02. 025.
[129] Becher PM, Lund LH, Coats AJS, *et al*. An update on global epidemiology in heart failure[J]. Eur Heart J, 2022, 43(32): 3005-3007. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehac248.
[130] Li H, Zhu Q, Bai J, *et al*. Soluble ST2 for predicting heart failure, atrial fibrillation and death in patients with coronary heart disease with or without renal insufficiency[J]. Heliyon, 2024, 10(9): e29804. DOI: 10. 1016/j. heliyon. 2024. e29804.
[131] Agra Bermejo R, Cordero A, García-Acuña JM, *et al*. Determinants and prognostic impact of heart failure and left ventricular ejection fraction in acute coronary syndrome settings[J]. Rev Esp Cardiol (Engl Ed), 2018, 71(10): 820-828. DOI: 10. 1016/j. rec. 2017. 10. 030.
[132] Bai Y, Yao H, Jiang X, *et al*. Construction of a non-mutually exclusive decision tree for medication recommendation of chronic heart failure[J]. Front Pharmacol, 2021, 12: 758573. DOI: 10. 3389/fphar. 2021. 758573.
[133] 中华医学会心血管病学分会, 中国医师协会心血管内科医师分会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 中国心力衰竭诊断和治疗指南2024[J]. 中华心血管病杂志, 2024(3): 235-275. DOI: 10. 3760/cma. j. cn112148-20231101-00405.
[134] 国家心血管病中心, 国家心血管病专家委员会心力衰竭专业委员会, 中国医师协会心力衰竭专业委员会, 等. 国家心力衰竭指南2023[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2023(4): 215-311. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 101460-20231209-00052.
[135] Zhao X, Liu Y, Zhang J, *et al*. Acute lower respiratory tract infection increased the risk of cardiovascular events and all-cause mortality in elderly patients with stable coronary artery disease[J]. Front Cardiovasc Med, 2021, 8: 711264. DOI: 10. 3389/fcvm. 2021. 711264.
[136] Chioncel O, Parissis J, Mebazaa A, *et al*. Epidemiology, pathophysiology and contemporary management of cardiogenic shock — a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology[J]. Eur J Heart Fail, 2020, 22(8): 1315-1341. DOI: 10. 1002/ejhf. 1922.
[137] Forrester JS, Diamond G, Chatterjee K, *et al*. Medical therapy of acute myocardial infarction by application of hemodynamic subsets (second of two parts)[J]. N Engl J Med, 1976, 295(25): 1404-1413. DOI: 10. 1056/nejm197612162952505.
[138] Nohria A, Tsang SW, Fang JC, *et al*. Clinical assessment identifies hemodynamic profiles that predict outcomes in patients admitted with heart failure[J]. J Am Coll Cardiol, 2003, 41(10): 1797-1804. DOI: 10. 1016/s0735-1097(03)00309-7.
[139] Masip J, Peacock WF, Price S, *et al*. Indications and practical approach to non-invasive ventilation in acute heart failure[J]. Eur Heart J, 2018, 39(1): 17-25. DOI: 10. 1093/eurheartj/ehx580.
[140] Frat JP, Thille AW, Mercat A, *et al*. High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure[J]. N Engl J Med, 2015, 372(23): 2185-2196. DOI: 10. 1056/NEJMoa1503326.
[141] Makdee O, Monsomboon A, Surabenjawong U, *et al*. High-flow nasal cannula *versus* conventional oxygen therapy in emergency

department patients with cardiogenic pulmonary edema: a randomized controlled trial[J]. Ann Emerg Med, 2017, 70(4): 465-472, e462. DOI: 10.1016/j.annemergmed.2017.03.028.
[142] Ouwerkerk W, Tromp J, Cleland JGF, *et al*. Association of time-to-intravenous furosemide with mortality in acute heart failure: data from REPORT-HF[J]. Eur J Heart Fail, 2023, 25(1): 43-51. DOI: 10.1002/ejhf.2708.
[143] Palazzuoli A, Testani JM, Ruocco G, *et al*. Different diuretic dose and response in acute decompensated heart failure: clinical characteristics and prognostic significance[J]. Int J Cardiol, 2016, 224: 213-219. DOI: 10.1016/j.ijcard.2016.09.005.
[144] Wu MY, Chang NC, Su CL, *et al*. Loop diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Crit Care, 2014, 29(1): 2-9. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.009.
[145] Meekers E, Dauw J, Martens P, *et al*. Renal function and decongestion with acetazolamide in acute decompensated heart failure: the ADVOR trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(37): 3672-3682. DOI: 10.1093/eurheartj/ehad557.
[146] Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, *et al*. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial[J]. Eur Heart J, 2023, 44(5): 411-421. DOI: 10.1093/eurheartj/ehac689.
[147] Chen HY, Chou KJ, Fang HC, *et al*. Effect of ultrafiltration versus intravenous furosemide for decompensated heart failure in cardiorenal syndrome: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Nephron, 2015, 129(3): 189-196. DOI: 10.1159/000371447.
[148] Bart BA, Boyle A, Bank AJ, *et al*. Ultrafiltration versus usual care for hospitalized patients with heart failure: the relief for acutely fluid-overloaded patients with decompensated congestive heart failure (RAPID-CHF) trial[J]. J Am Coll Cardiol, 2005, 46(11): 2043-2046. DOI: 10.1016/j.jacc.2005.05.098.
[149] Teo LY, Lim CP, Neo CL, *et al*. Ultrafiltration in patients with decompensated heart failure and diuretic resistance: an Asian centre's experience[J]. Singapore Med J, 2016, 57(7): 378-383. DOI: 10.11622/smedj.2016014.
[150] 周琼, 韩敏, 董尉, 等. 超滤治疗急性失代偿性心力衰竭伴水钠潴留的有效性和安全性评价:一项中国注册登记研究的中期分析报告[J]. 中华心力衰竭和心肌病杂志, 2021(4): 221-228. DOI: 10.3760/cma.j.cn101460-20220214-00009.
[151] Inomata T, Ikeda Y, Kida K, *et al*. Effects of additive tolvaptan *vs*. Increased furosemide on heart failure with diuretic resistance and renal impairment-results from the K-STAR study[J]. Circ J, 2017, 82(1): 159-167. DOI: 10.1253/circj.CJ-17-0179.
[152] Kimura K, Momose T, Hasegawa T, *et al*. Early administration of tolvaptan preserves renal function in elderly patients with acute decompensated heart failure[J]. J Cardiol, 2016, 67(5): 399-405. DOI: 10.1016/j.jjcc.2015.09.020.
[153] 重组人脑利钠肽多中心研究协作组. 重组人脑利钠肽治疗心力衰竭安全性和疗效的开放性随机对照多中心临床研究[J]. 中华心血管病杂志, 2011(4): 305-308. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2011.04.005.
[154] 祖晓麟, 曾玉杰, 张锋, 等. 重组人脑钠肽对老年急性心肌梗死行急诊介入术后并发急性左心衰竭患者预后的影响[J]. 中国医药, 2018, 13(8): 1141-1144. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2018.08.006.
[155] Travessa AM, Menezes Falcão L. Vasodilators in acute heart failure-evidence based on new studies[J]. Eur J Intern Med, 2018, 51: 1-10. DOI: 10.1016/j.ejim.2018.02.020.
[156] Mebazaa A, Nieminen MS, Filippatos GS, *et al*. Levosimendan *vs*. dobutamine: outcomes for acute heart failure patients on beta-blockers in SURVIVE[J]. Eur J Heart Fail, 2009, 11(3): 304-311. DOI: 10.1093/eurjhf/hfn045.
[157] Xu CX, Li L, Gong SJ, *et al*. [The effects of levosimendan on the cardiac function and prognosis in elderly patients with septic shock and myocardial contractility impairment][J]. Zhonghua Nei Ke Za Zhi, 2018, 57(6): 423-428. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2018.06.006.
[158] Follath F, Cleland JG, Just H, *et al*. Efficacy and safety of intravenous levosimendan compared with dobutamine in severe low-output heart failure (the LIDO study): a randomised double-blind trial[J]. Lancet, 2002, 360(9328): 196-202. DOI: 10.1016/s0140-6736(02)09455-2.
[159] Antcliffe DB, Santhakumaran S, Orme RML, *et al*. Levosimendan in septic shock in patients with biochemical evidence of cardiac dysfunction: a subgroup analysis of the LeoPARDS randomised trial[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(10): 1392-1400. DOI: 10.1007/s00134-019-05731-w.
[160] Bhagat AA, Greene SJ, Vaduganathan M, *et al*. Initiation, continuation, switching, and withdrawal of heart failure medical therapies during hospitalization[J]. JACC Heart Fail, 2019, 7(1): 1-12. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.06.011.
[161] Spyropoulos AC, Ageno W, Albers GW, *et al*. Rivaroxaban for thromboprophylaxis after hospitalization for medical illness[J]. N Engl J Med, 2018, 379(12): 1118-1127. DOI: 10.1056/NEJMoa1805090.
[162] Gillespie LE, Lane BH, Shaw CR, *et al*. The intra-aortic balloon pump: a focused review of physiology, transport logistics, mechanics, and complications[J]. J Soc Cardiovasc Angiogr Interv, 2024, 3(5): 101337. DOI: 10.1016/j.jscai.2024.101337.
[163] Ouweneel DM, Schotborgh JV, Limpens J, *et al*. Extracorporeal life support during cardiac arrest and cardiogenic shock: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 1922-1934. DOI: 10.1007/s00134-016-4536-8.
[164] Ma P, Zhang Z, Song T, *et al*. Combining ECMO with IABP for the treatment of critically Ill adult heart failure patients[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(4): 363-368. DOI: 10.1016/j.hlc.2013.10.081.
[165] Chung M, Zhao Y, Strom JB, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation use in cardiogenic shock: impact of age on in-hospital mortality, length of stay, and costs[J]. Crit Care Med, 2019, 47(3): e214-e221. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003631.
[166] Beldhuis IE, Lam CSP, Testani JM, *et al*. Evidence-based medical therapy in patients with heart failure with reduced ejection fraction and chronic kidney disease[J]. Circulation, 2022, 145(9): 693-712. DOI: 10.1161/circulationaha.121.052792.
[167] McDonagh T, Damy T, Doehner W, *et al*. Screening, diagnosis and treatment of iron deficiency in chronic heart failure: putting the 2016 European society of cardiology heart failure guidelines into clinical practice[J]. Eur J Heart Fail, 2018, 20(12): 1664-1672. DOI: 10.1002/ejhf.1305.
[168] Kalra PR, Cleland JGF, Petrie MC, *et al*. Intravenous ferric derisomaltose in patients with heart failure and iron deficiency in the UK (IRONMAN): an investigator-initiated, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. Lancet, 2022, 400(10369): 2199-2209. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)02083-9.
[169] Jankowska EA, Tkaczyszyn M, Suchocki T, *et al*. Effects of intravenous iron therapy in iron-deficient patients with systolic heart failure: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Heart Fail, 2016, 18(7): 786-795. DOI: 10.1002/ejhf.473.
[170] Swedberg K, Young JB, Anand IS, *et al*. Treatment of anemia with darbepoetin alfa in systolic heart failure[J]. N Engl J Med, 2013, 368(13): 1210-1219. DOI: 10.1056/NEJMoa1214865.
[171] Prosen G, Klemen P, Štrnad M, *et al*. Combination of lung ultrasound (a comet-tail sign) and N-terminal pro-brain natriuretic peptide in differentiating acute heart failure from chronic obstructive pulmonary disease and asthma as cause of acute dyspnea in prehospital emergency setting[J]. Crit Care, 2011, 15(2): R114. DOI: 10.1186/cc10140.
[172] Güder G, Brenner S, Störk S, *et al*. Chronic obstructive pulmonary disease in heart failure: accurate diagnosis and treatment[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(12): 1273-1282. DOI: 10.1002/ejhf.183.
[173] Grasselli G, Calfee CS, Camporota L, *et al*. ESICM guidelines on acute respiratory distress syndrome: definition, phenotyping and respiratory support strategies[J]. Intensive Care Med, 2023, 49(7): 727-759. DOI: 10.1007/s00134-023-07050-7.
[174] Wu C, Chen X, Cai Y, *et al*. Risk Factors associated with acute

respiratory distress syndrome and death in patients with coronavirus disease 2019 pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA Intern Med, 2020, 180(7): 934-943. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.0994.
[175] Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, *et al*. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin definition[J]. JAMA, 2012, 307(23): 2526-2533. DOI: 10.1001/jama.2012.5669.
[176] Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC, *et al*. A new global definition of acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2024, 209(1): 37-47. DOI: 10.1164/rccm.202303-0558WS.
[177] Luo J, Wang MY, Zhu H, *et al*. Can non-invasive positive pressure ventilation prevent endotracheal intubation in acute lung injury/acute respiratory distress syndrome? A meta-analysis[J]. Respirology, 2014, 19(8): 1149-1157. DOI: 10.1111/resp.12383.
[178] Bajaj A, Kumar S, Inamdar AH, *et al*. Noninvasive ventilation in acute hypoxic respiratory failure in medical intensive care unit: a study in rural medical college[J]. Int J Crit Illn Inj Sci, 2019, 9(1): 36-42. DOI: 10.4103/IJCIIS.IJCIIS_40_18.
[179] 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组. 急性呼吸窘迫综合征患者机械通气指南(试行)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(6): 404-424. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.06.002.
[180] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, *et al*. Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
[181] Hashimoto S, Sanui M, Egi M, *et al*. The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 50. DOI: 10.1186/s40560-017-0222-3.
[182] Costa ELV, Slutsky AS, Brochard LJ, *et al*. Ventilatory variables and mechanical power in patients with acute respiratory distress syndrome[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2021, 204(3): 303-311. DOI: 10.1164/rccm.202009-3467OC.
[183] Briel M, Meade M, Mercat A, *et al*. Higher *vs* lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis[J]. JAMA, 2010, 303(9): 865-873. DOI: 10.1001/jama.2010.218.
[184] Maddali MV, Churpek M, Pham T, *et al*. Validation and utility of ARDS subphenotypes identified by machine-learning models using clinical data: an observational, multicohort, retrospective analysis[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(4): 367-377. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00461-6.
[185] 俞森洋. 严重急性呼吸窘迫综合征的挽救性治疗[J]. 中国呼吸与危重监护杂志, 2011, 10(5): 417-420. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6205.2011.05.001.
[186] Dianti J, Tisminetzky M, Ferreyro BL, *et al*. Association of positive end-expiratory pressure and lung recruitment selection strategies with mortality in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and network meta-analysis[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2022, 205(11): 1300-1310. DOI: 10.1164/rccm.202108-1972OC.
[187] 中华医学会重症医学分会重症呼吸学组. 急性呼吸窘迫综合征患者俯卧位通气治疗规范化流程[J]. 中华内科杂志, 2020, 59(10): 781-787. DOI: 10.3760/cma.j.cn112138-20200430-00439.
[188] Pelosi P, Ball L, Barbas CSV, *et al*. Personalized mechanical ventilation in acute respiratory distress syndrome[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 250. DOI: 10.1186/s13054-021-03686-3.
[189] Ball L, Serpa Neto A, Trifiletti V, *et al*. Effects of higher PEEP and recruitment manoeuvres on mortality in patients with ARDS: a systematic review, meta-analysis, meta-regression and trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. Intensive Care Med Exp, 2020, 8(Suppl 1): 39. DOI: 10.1186/s40635-020-00322-2.
[190] Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Investigators, Cavalcanti AB, Suzumura EA, *et al*. Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) *vs* low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2017, 318(14): 1335-1345. DOI: 10.1001/jama.2017.14171.
[191] 中国心胸血管麻醉学会, 中华医学会麻醉学分会, 中国医师协会麻醉学医师分会, 等. 不同情况下成人体外膜肺氧合临床应用专家共识(2020版)[J]. 中国循环杂志, 2020, 35(11): 1052-1063. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2020.11.002.
[192] Combes A, Hajage D, Capellier G, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2018, 378(21): 1965-1975. DOI: 10.1056/NEJMoa1800385.
[193] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, *et al*. High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.
[194] National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, *et al*. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury[J]. N Engl J Med, 2006, 354(24): 2564-2575. DOI: 10.1056/NEJMoa062200.
[195] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, *et al*. Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Primers, 2019, 5(1): 18. DOI: 10.1038/s41572-019-0069-0.
[196] Gorman EA, O'Kane CM, and McAuley DF. Acute respiratory distress syndrome in adults: diagnosis, outcomes, long-term sequelae, and management[J]. Lancet, 2022, 400(10358): 1157-1170. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01439-8.
[197] Villar J, Ferrando C, Martinez D, *et al*. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial[J]. Lancet Respir Med, 2020. 8(3): 267-276. DOI: 10.1016/S2213-2600(19)30417-5.
[198] Meduri GU, Golden E, Freire AX, *et al*. Methylprednisolone infusion in early severe ARDS: results of a randomized controlled trial[J]. Chest, 2007, 131(4): 954-963. DOI: 10.1378/chest.06-2100.
[199] Schonhofer B, Geiseler J, Dellweg D, *et al*. Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German respiratory society[J]. Pneumologie, 2014, 68(1): 19-75. DOI: 10.1055/s-0033-1359038.
[200] *Anon*. Prevention of nosocomial ventilator-associated pneumonia. The Commission for Hospital Hygiene and Infection Prevention (KRINKO) at the Robert Koch Institute[J]. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz, 2013, 56(11): 1578-1590. DOI: 10.1007/s00103-013-1846-7.
[201] Beitler JR, Thompson BT, Baron RM, *et al*. Advancing precision medicine for acute respiratory distress syndrome[J]. Lancet Respir Med, 2022, 10(1): 107-120. DOI: 10.1016/S2213-2600(21)00157-0.
[202] Bellani G, Laffey JG, Pham T, *et al*. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries[J]. JAMA, 2016, 315(8): 788-800. DOI: 10.1001/jama.2016.0291.
[203] Hashem MD, Hopkins RO, Colantuoni E, *et al*. Six-month and 12-month patient outcomes based on inflammatory subphenotypes in sepsis-associated ARDS: secondary analysis of SAILS-ALTOS trial[J]. Thorax, 2022, 77(1): 22-30. DOI: 10.1136/thoraxjnl-2020-216613.
[204] 中华医学会灾难医学分会, 中国医师协会急救复苏与灾难医学分会, 中国医学救援协会救援防护分会. ARDS患者肺康复训练专家共识[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2022, 17(4): 421-426. DOI: 10.3969/j.issn.1673-6966.2022.04.001.
[205] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, *et al*. Acute renal failure — definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the second international consensus conference of the acute dialysis quality initiative (ADQI) group[J]. Crit Care, 2004, 8(4): R204-212. DOI: 10.1186/cc2872.
[206] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, *et al*. Acute kidney injury network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury[J]. Crit Care, 2007, 11(2): R31. DOI: 10.1186/cc5713.
[207] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.

[208] Luo X, Jiang L, Du B, *et al*. A comparison of different diagnostic criteria of acute kidney injury in critically ill patients[J]. Crit Care, 2014, 18(4): R144. DOI: 10.1186/cc13977.
[209] Pereira M, Rodrigues N, Godinho I, *et al*. Acute kidney injury in patients with severe sepsis or septic shock: a comparison between the 'risk, injury, failure, loss of kidney function, end-stage kidney disease' (RIFLE), acute kidney injury network (AKIN) and kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) classifications[J]. Clin Kidney J, 2017, 10(3): 332-340. DOI: 10.1093/ckj/sfw107.
[210] Er RE, Ulusal Okyay G, Aygencel BKG, *et al*. Comparison between RIFLE, AKIN, and KDIGO: acute kidney injury definition criteria for prediction of in-hospital mortality in critically ill patients[J]. Iran J Kidney Dis, 2020, 14(5): 365-372.
[211] Jan H, Ram C, Bhat MA, *et al*. Incidence of acute kidney injury and mortality post successful cardiac surgery in a Kashmiri cohort: a prospective comparison of the RIFLE and KDIGO criteria[J]. Cureus, 2024, 16(8): e67453. DOI: 10.7759/cureus.67453.
[212] Li Q, Zhao M, and Wang X. AKI in the very elderly patients without preexisting chronic kidney disease: a comparison of 48-hour window and 7-day window for diagnosing AKI using the KDIGO criteria[J]. Clin Interv Aging, 2018, 13: 1151-1160. DOI: 10.2147/CIA.S162899.
[213] Li Q, Mao Z, Hu P, *et al*. Analysis of the short-term prognosis and risk factors of elderly acute kidney injury patients in different KDIGO diagnostic windows[J]. Aging Clin Exp Res, 2020, 32(5): 851-860. DOI: 10.1007/s40520-019-01261-z.
[214] Li Q, Wang Y, Mao Z, *et al*. Effects of the diagnostic window and duration of acute kidney injury on 1-year mortality in elderly patients: a single-center retrospective study[J]. Int Urol Nephrol, 2022, 54(3): 701-711. DOI: 10.1007/s11255-021-02882-y.
[215] Wang M, Wang X, Zhu B, *et al*. The effects of timing onset and progression of AKI on the clinical outcomes in AKI patients with sepsis: a prospective multicenter cohort study[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 1-10. DOI: 10.1080/0886022x.2022.2138433.
[216] Li Q, Li G, Ju H, *et al*. Missed diagnosis of acute kidney injury in older patients with invasive mechanical ventilation: a multicenter retrospective study[J]. Aging Clin Exp Res, 2022, 34(11): 2887-2895. DOI: 10.1007/s40520-022-02229-2.
[217] Flamant M, Haymann JP, Vidal-Petiot E, *et al*. GFR estimation using the Cockcroft-Gault, MDRD study, and CKD-EPI equations in the elderly[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(5): 847-849. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.08.001.
[218] Kiernan MS, Stevens SR, Tang WHW, *et al*. Determinants of diuretic responsiveness and associated outcomes during acute heart failure hospitalization: an analysis from the NHLBI heart failure network clinical trials[J]. J Card Fail, 2018, 24(7): 428-438. DOI: 10.1016/j.cardfail.2018.02.002.
[219] Inker LA, Schmid CH, Tighiouart H, *et al*. Estimating glomerular filtration rate from serum creatinine and cystatin C[J]. N Engl J Med, 2012, 367(1): 20-29. DOI: 10.1056/NEJMoa1114248.
[220] Schaeffner ES, Ebert N, Delanaye P, *et al*. Two novel equations to estimate kidney function in persons aged 70 years or older[J]. Ann Intern Med, 2012, 157(7): 471-481. DOI: 10.7326/0003-4819-157-7-201210020-00003.
[221] Fan L, Levey AS, Gudnason V, *et al*. Comparing GFR estimating equations using cystatin C and creatinine in elderly individuals[J]. J Am Soc Nephrol, 2015, 26(8): 1982-1989. DOI: 10.1681/ASN.2014060607.
[222] Wu X, Qiu F, Jin X, *et al*. Evaluation of four eGFR calculating formulae in predicting postoperative acute kidney injury in adult patients undergoing open-heart surgery with cardiopulmonary bypass[J]. Contrast Media Mol Imaging, 2022, 2022: 6929758. DOI: 10.1155/2022/6929758.
[223] Inker LA, Eneanya ND, Coresh J, *et al*. New creatinine- and cystatin C-based equations to estimate GFR without race[J]. N Engl J Med, 2021, 385(19): 1737-1749. DOI: 10.1056/NEJMoa2102953.
[224] Delgado C, Baweja M, Crews DC, *et al*. A unifying approach for GFR estimation: recommendations of the NKF-ASN task force on reassessing the inclusion of race in diagnosing kidney disease[J]. Am J Kidney Dis, 2022, 79(2): 268-288, e261. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.08.003.
[225] Koeze J, Keus F, Dieperink W, *et al*. Incidence, timing and outcome of AKI in critically ill patients varies with the definition used and the addition of urine output criteria[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 70. DOI: 10.1186/s12882-017-0487-8.
[226] Chertow GM, Burdick E, Honour M, *et al*. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients[J]. J Am Soc Nephrol, 2005, 16(11): 3365-3370. DOI: 10.1681/ASN.2004090740.
[227] Li Z, Cai L, Liang X, *et al*. Identification and predicting short-term prognosis of early cardiorenal syndrome type 1: KDIGO is superior to RIFLE or AKIN[J]. PLoS One, 2014, 9(12): e114369. DOI: 10.1371/journal.pone.0114369.
[228] Kane-Gill SL, Sileanu FE, Murugan R, *et al*. Risk factors for acute kidney injury in older adults with critical illness: a retrospective cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(6): 860-869. DOI: 10.1053/j.ajkd.2014.10.018.
[229] Wen J, Cheng Q, Zhao J, *et al*. Hospital-acquired acute kidney injury in Chinese very elderly persons[J]. J Nephrol, 2013, 26(3): 572-579. DOI: 10.5301/jn.5000182.
[230] Chaumont M, Pourcelet A, van Nuffelen M, *et al*. Acute kidney injury in elderly patients with chronic kidney disease: do angiotensin-converting enzyme inhibitors carry a risk? [J]. J Clin Hypertens (Greenwich), 2016, 18(6): 514-521. DOI: 10.1111/jch.12795.
[231] Skarupskiene I, Balciuviene V, Ziginskiene E, *et al*. Changes of etiology, incidence and outcomes of severe acute kidney injury during a 12-year period (2001-2012) in large university hospital[J]. Nephrol Ther, 2016, 12(6): 448-453. DOI: 10.1016/j.nephro.2016.03.003.
[232] Zhao X, Li C, Lu Y, *et al*. Characteristics and risk factors for renal recovery after acute kidney injury in critically ill patients in cohorts of elderly and non-elderly: a multicenter retrospective cohort study[J]. Ren Fail, 2023, 45(1): 2166531. DOI: 10.1080/0886022x.2023.2166531.
[233] Li Q, Li Y, and Zhou F. Duration of acute kidney injury predicts 90-day mortality and chronic kidney disease progression in elderly patients[J]. J Intensive Med, 2022, 2(2): 110-117. DOI: 10.1016/j.jointm.2021.11.008.
[234] Jiang YJ, Xi XM, Jia HM, *et al*. Risk factors, clinical features and outcome of new-onset acute kidney injury among critically ill patients: a database analysis based on prospective cohort study[J]. BMC Nephrol, 2021, 22(1): 289. DOI: 10.1186/s12882-021-02503-x.
[235] van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, *et al*. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial[J]. Crit Care Med, 2009, 37(2): 533-538. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318195424d.
[236] Lee SJ, Kim CW, Lee MK, *et al*. Effect of high-dose furosemide on the prognosis of critically ill patients[J]. J Crit Care, 2017, 41: 36-41. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.04.045.
[237] Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P, *et al*. The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: a pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study)[J]. J Crit Care, 2017, 42: 138-146. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.07.030.
[238] Ho KM and Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure[J]. BMJ, 2006, 333(7565): 420. DOI: 10.1136/bmj.38902.605347.7C.
[239] Wichmann S, Barbateskovic M, Liang N, *et al*. Loop diuretics in adult intensive care patients with fluid overload: a systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Ann Intensive Care, 2022, 12(1): 52. DOI: 10.1186/s13613-022-01024-6.
[240] Krzych Ł J, Czempik PF. Impact of furosemide on mortality and the requirement for renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of randomised trials[J]. Ann Intensive Care, 2019, 9(1): 85. DOI: 10.1186/s13613-019-0557-0.

[241] Guan C, Li C, Xu L, *et al*. Hospitalized patients received furosemide undergoing acute kidney injury: the risk and prediction tool[J]. Eur J Med Res, 2023, 28(1): 312. DOI: 10.1186/s40001-023-01306-0.
[242] Zhao GJ, Xu C, Ying JC, *et al*. Association between furosemide administration and outcomes in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 75. DOI: 10.1186/s13054-020-2798-6.
[243] Gao S, Yang L, and Wang Z. Do critically ill patients with AKI benefit from furosemide? Further real-word evidence from a large multi-center database[J]. Crit Care, 2020, 24(1): 253. DOI: 10.1186/s13054-020-02905-7.
[244] Chen WC, Lin MH, Chen CL, *et al*. Comprehensive comparison of the effect of inotropes on cardiorenal syndrome in patients with advanced heart failure: a network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. J Clin Med, 2021, 10(18). DOI: 10.3390/jcm10184120.
[245] Yokota LG, Sampaio BM, Rocha EP, *et al*. Acute kidney injury in elderly patients: narrative review on incidence, risk factors, and mortality[J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2018, 11: 217-224. DOI: 10.2147/IJNRD.S170203.
[246] Lin J, Ji XJ, Wang AY, *et al*. Timing of continuous renal replacement therapy in severe acute kidney injury patients with fluid overload: a retrospective cohort study[J]. J Crit Care, 2021, 64: 226-236. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.04.017.
[247] Barbar SD, Bourredjem A, Trusson R, *et al*. Differential effect on mortality of the timing of initiation of renal replacement therapy according to the criteria used to diagnose acute kidney injury: an IDEAL-ICU substudy[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 316. DOI: 10.1186/s13054-023-04602-7.
[248] Bagshaw SM, Wald R, Adhikari NKJ, *et al*. Timing of initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury[J]. N Engl J Med, 2020, 383(3): 240-251. DOI: 10.1056/NEJMoa2000741.
[249] Li X, Liu C, Mao Z, *et al*. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 15. DOI: 10.1186/s13054-020-03451-y.
[250] Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, *et al*. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis[J]. N Engl J Med, 2018, 379(15): 1431-1442. DOI: 10.1056/NEJMoa1803213.
[251] Zampieri FG, da Costa BR, Vaara ST, *et al*. A Bayesian reanalysis of the standard *versus* accelerated initiation of renal-replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI) trial[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 255. DOI: 10.1186/s13054-022-04120-y.
[252] Meersch M, Kullmar M, Schmidt C, *et al*. Long-term clinical outcomes after early initiation of RRT in critically ill patients with AKI[J]. J Am Soc Nephrol, 2018, 29(3): 1011-1019. DOI: 10.1681/ASN.2017060694.
[253] Doi K, Nishida O, Shigematsu T, *et al*. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(5): 985-1045. DOI: 10.1007/s10157-018-1600-4.
[254] Kade G, Lubas A, Rzeszotarska A, *et al*. Effectiveness of high cut-off hemofilters in the removal of selected cytokines in patients during septic shock accompanied by acute kidney injury-preliminary study[J]. Med Sci Monit, 2016, 22: 4338-4344. DOI: 10.12659/MSM.896819.
[255] Zhang L, Cove M, Nguyen BG, *et al*. Adsorptive hemofiltration for sepsis management: expert recommendations based on the Asia Pacific experience[J]. Chin Med J (Engl), 2021, 134(18): 2258-2260. DOI: 10.1097/CM9.0000000000001671.
[256] Zhou Y, Wu C, Ouyang L, *et al*. Application of oXiris-continuous hemofiltration adsorption in patients with sepsis and septic shock: a single-centre experience in China[J]. Front Public Health, 2022, 10: 1012998. DOI: 10.3389/fpubh.2022.1012998.
[257] Guan M, Wang H, Tang X, *et al*. Continuous renal replacement therapy with adsorbing filter oXiris in acute kidney injury with septic shock: a retrospective observational study[J]. Front Med (Lausanne), 2022, 9: 789623. DOI: 10.3389/fmed.2022.789623.
[258] Kobashi S, Maruhashi T, Nakamura T, *et al*. The 28-day survival rates of two cytokine-adsorbing hemofilters for continuous renal replacement therapy: a single-center retrospective comparative study[J]. Acute Med Surg, 2019, 6(1): 60-67. DOI: 10.1002/ams2.382.
[259] Wang G, He Y, Guo Q, *et al*. Continuous renal replacement therapy with the adsorptive oXiris filter may be associated with the lower 28-day mortality in sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 275. DOI: 10.1186/s13054-023-04555-x.
[260] Li Y, Sun P, Chang K, *et al*. Effect of continuous renal replacement therapy with the oXiris hemofilter on critically ill patients: a narrative review[J]. J Clin Med, 2022, 11(22): 6719. DOI: 10.3390/jcm11226719.
[261] Zhang L, Yang J, Eastwood GM, *et al*. Extended daily dialysis *versus* continuous renal replacement therapy for acute kidney injury: a meta-analysis[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(2): 322-330. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.02.328.
[262] Edrees F, Li T, and Vijayan A. Prolonged intermittent renal replacement therapy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016, 23(3): 195-202. DOI: 10.1053/j.ackd.2016.03.003.
[263] Levine Z, Vijayan A. Prolonged intermittent kidney replacement therapy[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2023, 18(3): 383-391. DOI: 10.2215/cjn.04310422.
[264] Olivero JJ. Continuous venous-venous-hemodialysis *versus* intermittent-hemodialysis in critically ill patients[J]. Methodist Debakey Cardiovasc J, 2018, 14(2): 153-155. DOI: 10.14797/mdcj-14-2-153.
[265] Nash DM, Przech S, Wald R, *et al*. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit[J]. J Crit Care, 2017, 41: 138-144. DOI: 10.1016/j.jcrc.2017.05.002.
[266] Sethi S, Mangat G, Soundararajan A, *et al*. Archetypal sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring kidney replacement therapy: towards an adequate therapy[J]. J Nephrol, 2023, 36(7): 1789-1804. DOI: 10.1007/s40620-023-01665-1.
[267] Dalbhi SA, Alorf R, Alotaibi M, *et al*. Sustained low efficiency dialysis is non-inferior to continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a comparative meta-analysis[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(51): e28118. DOI: 10.1097/md.0000000000028118.
[268] Macedo E, Mehta RL. Continuous dialysis therapies: core curriculum 2016[J]. Am J Kidney Dis, 2016, 68(4): 645-657. DOI: 10.1053/j.ajkd.2016.03.427.
[269] Schneider AG, Bellomo R, Bagshaw SM, *et al*. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(6): 987-997. DOI: 10.1007/s00134-013-2864-5.
[270] Jun M, Heerspink HJ, Ninomiya T, *et al*. Intensities of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2010, 5(6): 956-963. DOI: 10.2215/CJN.09111209.
[271] Li P, Qu LP, Qi D, *et al*. High-dose versus low-dose haemofiltration for the treatment of critically ill patients with acute kidney injury: an updated systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2017, 7(10): e014171. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014171.
[272] Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, *et al*. High-volume *versus* standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(9): 1535-1546. DOI: 10.1007/s00134-013-2967-z.
[273] Sharma S, Kelly YP, Palevsky PM, *et al*. Intensity of renal replacement therapy and duration of mechanical ventilation: secondary analysis of the acute renal failure trial network study[J]. Chest, 2020, 158(4): 1473-1481. DOI: 10.1016/j.chest.2020.05.542.
[274] Network VNARFT, Palevsky PM, Zhang JH, *et al*. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury[J]. N Engl J Med, 2008, 359(1): 7-20. DOI: 10.1056/NEJMoa0802639.
[275] Wang Y, Gallagher M, Li Q, *et al*. Renal replacement therapy

intensity for acute kidney injury and recovery to dialysis independence: a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 2018, 33(6): 1017-1024. DOI: 10.1093/ndt/gfx308.

[276] Jeon J, Kim GO, Kim BY, *et al*. Effects of Kt/V(urea) on outcomes according to age in patients on maintenance hemodialysis[J]. Clin Kidney J, 2024, 17(5): sfae116. DOI: 10.1093/ckj/sfae116.

[277] Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials[J]. J Am Soc Nephrol, 2004, 15(12): 3192-3206. DOI: 10.1097/01.ASN.0000145014.80714.35.

[278] Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, *et al*. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 762-774. DOI: 10.1001/jama.2016.0288.

[279] Bai M, Zhou M, He L, *et al*. Citrate *versus* heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(12): 2098-2110. DOI: 10.1007/s00134-015-4099-0.

[280] Borg R, Ugboma D, Walker DM, *et al*. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A service evaluation following a change in practice[J]. J Intensive Care Soc, 2017, 18(3): 184-192. DOI: 10.1177/1751143717695835.

[281] Meersch M, Kullmar M, Wempe C, *et al*. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (RICH) trial: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e024411. DOI: 10.1136/bmjopen-2018-024411.

[282] Pistolesi V, Morabito S, Pota V, *et al*. Regional citrate anticoagulation (RCA) in critically ill patients undergoing renal replacement therapy (RRT): expert opinion from the SIAARTI-SIN joint commission[J]. J Anesth Analg Crit Care, 2023, 3(1): 7. DOI: 10.1186/s44158-023-00091-w.

[283] Zhang W, Bai M, Yu Y, *et al*. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 22. DOI: 10.1186/s13054-019-2317-9.

[284] Choi JY, Kang YJ, Jang HM, *et al*. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial[J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(52): e2392. DOI: 10.1097/md.0000000000002392.

[285] Lee YK, Lee HW, Choi KH, *et al*. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study[J]. PLoS One, 2014, 9(10): e108737. DOI: 10.1371/journal.pone.0108737.

[286] Liu D, Zhao J, Xia H, *et al*. Nafamostat mesylate versus regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a retrospective single-center study[J]. Eur J Med Res, 2024, 29(1): 72. DOI: 10.1186/s40001-024-01660-7.

[287] Lin Y, Shao Y, Liu Y, *et al*. Efficacy and safety of nafamostat mesilate anticoagulation in blood purification treatment of critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1263-1279. DOI: 10.1080/0886022x.2022.2105233.

[288] Zhou Z, Liu C, Yang Y, *et al*. Anticoagulation options for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 222. DOI: 10.1186/s13054-023-04519-1.

[289] 中华医学会肠外肠内营养学分会. 中国成人患者肠外肠内营养临床应用指南(2023 版)[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(13): 946-974. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20221116-02407.

[290] Wang L, Yang H, Lv G, *et al*. Association of gastric antrum echodensity and acute gastrointestinal injury in critically ill patients[J]. Nutrients, 2022, 14(3). DOI: 10.3390/nu14030566.

[291] Pironi L, Arends J, Baxter J, *et al*. ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults[J]. Clin Nutr, 2015. 34(2): 171-180. DOI: 10.1016/j.clnu.2014.08.017.

[292] Lal S, Teubner A, Shaffer JL. Review article: intestinal failure[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2006, 24(1): 19-31. DOI: 10.1111/j.1365-2036.2006.02941.x.

[293] Reintam Blaser A, Malbrain ML, Starkopf J, *et al*. Gastrointestinal function in intensive care patients: terminology, definitions and management. recommendations of the ESICM working group on abdominal problems[J]. Intensive Care Med, 2012, 38(3): 384-394. DOI: 10.1007/s00134-011-2459-y.

[294] Hu B, Sun R, Wu A, *et al*. Severity of acute gastrointestinal injury grade is a predictor of all-cause mortality in critically ill patients: a multicenter, prospective, observational study[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 188. DOI: 10.1186/s13054-017-1780-4.

[295] 亚洲急危重症协会中国腹腔重症协作组. 重症病人胃肠功能障碍肠内营养专家共识(2021 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2021, 20(11): 14. DOI: 10.3760/cma.j.cn115610-20211012-00497.

[296] 黎介寿. 肠衰竭概念、营养支持与肠粘膜屏障维护[J]. 肠外与肠内营养, 2004, 11(2): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1007-810X.2004.02.001.

[297] Alhazzani W, Alshamsi F, Belley-Cote E, *et al*. Efficacy and safety of stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a network meta-analysis of randomized trials[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(1): 1-11. DOI: 10.1007/s00134-017-5005-8.

[298] Wang Y, Ge L, Ye Z, *et al*. Efficacy and safety of gastrointestinal bleeding prophylaxis in critically ill patients: an updated systematic review and network meta-analysis of randomized trials[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(11): 1987-2000. DOI: 10.1007/s00134-020-06209-w.

[299] Ray WA, Chung CP, Murray KT, *et al*. Association of oral anticoagulants and proton pump inhibitor cotherapy with hospitalization for upper gastrointestinal tract bleeding[J]. JAMA, 2018, 320(21): 2221-2230. DOI: 10.1001/jama.2018.17242.

[300] Barbateskovic M, Marker S, Granholm A, *et al*. Stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors or histamin-2 receptor antagonists in adult intensive care patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Intensive Care Med, 2019, 45(2): 143-158. DOI: 10.1007/s00134-019-05526-z.

[301] Alshamsi F, Belley-Cote E, Cook D, *et al*. Efficacy and safety of proton pump inhibitors for stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 120. DOI: 10.1186/s13054-016-1305-6.

[302] Krag M, Marker S, Perner A, *et al*. Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU[J]. N Engl J Med, 2018, 379(23): 2199-2208. DOI: 10.1056/NEJMoa1714919.

[303] The PEPTIC Investigators for the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Alberta Health Services Critical Care Strategic Clinical Network, Irish Critical Care Trials Group. Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors *vs* histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial[J]. JAMA, 2020, 323(7): 616-626. DOI: 10.1001/jama.2019.22190.

[304] Lau JY, Sung JJ, Lee KK, *et al*. Effect of intravenous omeprazole on recurrent bleeding after endoscopic treatment of bleeding peptic ulcers[J]. N Engl J Med, 2000, 343(5): 310-316. DOI: 10.1056/NEJM200008033430501.

[305] Lau JY, Leung WK, Wu JC, *et al*. Omeprazole before endoscopy in patients with gastrointestinal bleeding[J]. N Engl J Med, 2007, 356(16): 1631-1640. DOI: 10.1056/NEJMoa065703.

[306] Cheng HC, Wu CT, Chang WL, *et al*. Double oral esomeprazole after a 3-day intravenous esomeprazole infusion reduces recurrent peptic ulcer bleeding in high-risk patients: a randomised controlled study[J]. Gut, 2014, 63(12): 1864-1872. DOI: 10.1136/gutjnl-2013-306531.

[307] Tsoi KK, Hirai HW, and Sung JJ. Meta-analysis: comparison of oral vs. intravenous proton pump inhibitors in patients with peptic ulcer bleeding[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2013, 38(7): 721-728. DOI: 10.1111/apt.12441.
[308] Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, *et al*. Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for *Clostridium difficile* infection: results from two multinational, randomized, controlled trials[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(3): 345-354. DOI: 10.1093/cid/ciu313.
[309] Barker AK, Duster M, Valentine S, *et al*. A randomized controlled trial of probiotics for *Clostridium difficile* infection in adults (PICO)[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(11): 3177-3180. DOI: 10.1093/jac/dkx254.
[310] Song HJ, Kim JY, Jung SA, *et al*. Effect of probiotic *Lactobacillus* (Lacidofil © cap) for the prevention of antibiotic-associated diarrhea: a prospective, randomized, double-blind, multicenter study[J]. J Korean Med Sci, 2010, 25(12): 1784-1791. DOI: 10.3346/jkms.2010.25.12.1784.
[311] Carstensen JW, Chehri M, Schonning K, *et al*. Use of prophylactic *Saccharomyces boulardii* to prevent *Clostridium difficile* infection in hospitalized patients: a controlled prospective intervention study[J]. Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2018, 37(8): 1431-1439. DOI: 10.1007/s10096-018-3267-x.
[312] Shen NT, Maw A, Tmanova LL, *et al*. Timely use of probiotics in hospitalized adults prevents clostridium difficile infection: a systematic review with meta-regression analysis[J]. Gastroenterology, 2017, 152(8): 1889-1900 e1889. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.02.003.
[313] 中华医学会老年医学分会《中华老年医学杂志》编辑委员会. 肠道微生态制剂老年人临床应用中国专家共识(2019)[J]. 中华老年医学杂志, 2019, 38(4): 355-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2019.04.002.
[314] Dauby N. Risks of *Saccharomyces boulardii*-containing probiotics for the prevention of *Clostridium difficile* infection in the elderly[J]. Gastroenterology, 2017, 153(5): 1450-1451. DOI: 10.1053/j.gastro.2017.04.054.
[315] Myburgh JA, Seppelt IM, Goodman F, *et al*. Effect of selective decontamination of the digestive tract on hospital mortality in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial[J]. Jama, 2022, 328(19): 1911-1921. DOI: 10.1001/jama.2022.17927.
[316] 中国医师协会急诊医师分会, 中国急诊专科医联体, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 等. 成人急性肝损伤诊疗急诊专家共识[J]. 中国急救医学, 2024, 44(1): 5-12. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2024.01.002.
[317] 茅益民.《中国药物性肝损伤诊治指南(2023年版)》解读[J]. 中华肝脏病杂志, 2024, 32(4): 312-317. DOI: 10.3760/cma.j.cn501113-20230829-00077.
[318] European Association for the Study of the Liver. Electronic address: easloffice@easloffice.eu, 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.
[319] Reuben A, Koch DG, Lee WM, *et al*. Drug-induced acute liver failure: results of a U.S. multicenter, prospective study[J]. Hepatology, 2010, 52(6): 2065-2076. DOI: 10.1002/hep.23937.
[320] 双环醇临床应用专家委员会. 双环醇临床应用专家共识—2020版[J]. 中华实验和临床感染病杂志(电子版), 2020, 14(3): 177-185. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-1358.2020.03.001.
[321] Vaquero J, Polson J, Chung C, *et al*. Infection and the progression of hepatic encephalopathy in acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2003, 125(3): 755-764. DOI: 10.1016/s0016-5085(03)01051-5.
[322] Clemmesen JO, Kondrup J, Ott P. Splanchnic and leg exchange of amino acids and ammonia in acute liver failure[J]. Gastroenterology, 2000. 118(6): 1131-1139. DOI: 10.1016/s0016-5085(00)70366-0.
[323] Gluud LL, Dam G, Les I, *et al*. Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5: CD001939. DOI: 10.1002/14651858.CD001939.pub4.
[324] Zhu GQ, Shi KQ, Huang S, *et al*. Systematic review with network meta-analysis: the comparative effectiveness and safety of interventions in patients with overt hepatic encephalopathy[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2015, 41(7): 624-635. DOI: 10.1111/apt.13122.
[325] Levi M, Toh CH, Thachil J, *et al*. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 24-33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
[326] Gando S, Iba T, Eguchi Y, *et al*. A multicenter, prospective validation of disseminated intravascular coagulation diagnostic criteria for critically ill patients: comparing current criteria[J]. Crit Care Med, 2006, 34(3): 625-631. DOI: 10.1097/01.ccm.0000202209.42491.38.
[327] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017. 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
[328] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, *et al*. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(15): 1381-1391. DOI: 10.1056/NEJMoa1406617.
[329] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, *et al*. Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2007, 357(10): 965-976. DOI: 10.1056/NEJMoa071533.
[330] Wu Q, Ren J, Wu X, *et al*. Recombinant human thrombopoietin improves platelet counts and reduces platelet transfusion possibility among patients with severe sepsis and thrombocytopenia: a prospective study[J]. J Crit Care, 2014. 29(3): 362-366. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.11.023.
[331] Zhang J, Lu Z, Xiao W, *et al*. Efficacy and safety of recombinant human thrombopoietin on sepsis patients with thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 940. DOI: 10.3389/fphar.2020.00940.
[332] Chen B, Xuan J, Wu F, *et al*. Administration of recombinant human thrombopoietin is associated with alleviated thrombocytopenia in adult intensive care unit patients with pneumonia: a single-center retrospective study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 1007719. DOI: 10.3389/fphar.2022.1007719.
[333] Morici N, Cantoni S, Vallerio P, *et al*. Antiplatelet and anticoagulation treatment in patients with thrombocytopenia[J]. Curr Pharm Des, 2017, 23(9): 1354-1365. DOI: 10.2174/1381612822666161205113119.
[334] 中华医学会血液学分会, 中国医师协会血液科医师分会. 中国中性粒细胞缺乏伴发热患者抗菌药物临床应用指南(2020年版)[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(12): 969-978. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.12.001.
[335] Reilly JP, Anderson BJ, Hudock KM, *et al*. Neutropenic sepsis is associated with distinct clinical and biological characteristics: a cohort study of severe sepsis[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 222. DOI: 10.1186/s13054-016-1398-y.
[336] Andres E, Villalba NL, Zulfiqar AA, *et al*. State of art of i diosyncratic drug-induced neutropenia or agranulocytosis, with a focus on biotherapies[J]. J Clin Med, 2019, 8(9): 1351. DOI: 10.3390/jcm8091351.
[337] Geriatric Medicine Research Collaborative. Delirium is prevalent in older hospital inpatients and associated with adverse outcomes: results of a prospective multi-centre study on World Delirium Awareness Day[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 229. DOI: 10.1186/s12916-019-1458-7.
[338] Ahmadi S, Sarveazad A, Babahajian A, *et al*. Comparison of Glasgow coma scale and full outline of unResponsiveness score for prediction of in-hospital mortality in traumatic brain injury patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2023, 49(4): 1693-1706. DOI: 10.1007/s00068-022-02111-w.
[339] Luetz A, Heymann A, Radtke FM, *et al*. Different assessment tools for intensive care unit delirium: which score to use? [J]. Critical Care Med, 2010, 38(2): 409-418. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181cabb42.
[340] Miranda F, Gonzalez F, Plana MN, *et al*. Confusion assessment

method for the intensive care unit (CAM-ICU) for the diagnosis of delirium in adults in critical care settings[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2023, 11(11): CD013126. DOI: 10.1002/14651858.CD013126.pub2.

[341] Yamanashi T, Iwata M, Crutchley KJ, *et al*. New cutoff scores for delirium screening tools to predict patient mortality[J]. J Am Geriatr Soc, 2021, 69(1): 140-147. DOI: 10.1111/jgs.16815.

[342] Humeidan ML, Reyes JC, Mavarez-Martinez A, *et al*. Effect of cognitive prehabilitation on the incidence of postoperative delirium among older adults undergoing major noncardiac surgery: the neurobics randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2021, 156(2): 148-156. DOI: 10.1001/jamasurg.2020.4371.

[343] Deiner SG, Marcantonio ER, Trivedi S, *et al*. Comparison of the frailty index and frailty phenotype and their associations with postoperative delirium incidence and severity[J]. J Am Geriatr Soc, 2024, 72(6): 1781-1792. DOI: 10.1111/jgs.18677.

[344] Oh ES, Fong TG, Hshieh TT, *et al*. Delirium in older persons: advances in diagnosis and treatment[J]. JAMA, 2017, 318(12): 1161-1174. DOI: 10.1001/jama.2017.12067.

[345] Hshieh TT, Yang T, Gartaganis SL, *et al*. Hospital elder life program: systematic review and meta-analysis of effectiveness[J]. Am J Geriatr Psychiatr, 2018, 26(10): 1015-1033. DOI: 10.1016/j.jagp.2018.06.007.

[346] van den Boogaard M, Slooter AJC, Brüggemann RJM, *et al*. Effect of haloperidol on survival among critically ill adults with a high risk of delirium: the REDUCE randomized clinical trial[J]. JAMA, 2018, 319(7): 680-690. DOI: 10.1001/jama.2018.0160.

[347] Wu Y-C, Tseng P-T, Tu Y-K, *et al*. Association of delirium response and safety of pharmacological interventions for the management and prevention of delirium: a network meta-analysis[J]. JAMA Psychiatry, 2019, 76(5): 526-535. DOI: 10.1001/jamapsychiatry.2018.4365.

[348] van Norden J, Spies CD, Borchers F, *et al*. The effect of perioperative dexmedetomidine on the incidence of postoperative delirium in cardiac and non-cardiac surgical patients: a randomised, double-blind placebo-controlled trial[J]. Anaesthesia, 2021, 76(10): 1342-1351. DOI: 10.1111/anae.15469.

[349] Hu J, Zhu M, Gao Z, *et al*. Dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium in older adults undergoing oesophagectomy with total intravenous anaesthesia: a double-blind, randomised clinical trial[J]. Eur J Anaesthesiol, 2021, 38(Suppl 1): S9-S17. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001382.

[350] Lee C, Lee CH, Lee G, *et al*. The effect of the timing and dose of dexmedetomidine on postoperative delirium in elderly patients after laparoscopic major non-cardiac surgery: a double blind randomized controlled study[J]. J Clin Anesth, 2018, 47: 27-32. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.03.007.

[351] Deiner S, Luo X, Lin H-M, *et al*. Intraoperative infusion of dexmedetomidine for prevention of postoperative delirium and cognitive dysfunction in elderly patients undergoing major elective noncardiac surgery: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surgery, 2017, 152(8): e171505. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.1505.

[352] 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.

[353] Andersen-Ranberg NC, Barbateskovic M, Perner A, *et al*. Haloperidol for the treatment of delirium in critically ill patients: an updated systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 329. DOI: 10.1186/s13054-023-04621-4.

[354] Lodewijckx E, Debain A, Lieten S, *et al*. Pharmacologic treatment for hypoactive delirium in adult patients: a brief report of the literature[J]. J Am Med Dir Assoc, 2021, 22(6): 1313-1316, e1312. DOI: 10.1016/j.jamda.2020.12.037.

[355] Feng XZ, Li Z, Li ZY, *et al*. Effectiveness and safety of second-generation antipsychotics for psychiatric disorders apart from schizophrenia: a systematic review and meta-analysis[J]. Psychiatry Res, 2024, 332: 115637. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115637.

[356] Sadlonova M, Duque L, Smith D, *et al*. Pharmacologic treatment of delirium symptoms: a systematic review[J]. Gen Hosp Psychiatry, 2022, 79: 60-75. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2022.10.010.

[357] Ali T, Sisay M, Tariku M, *et al*. Antipsychotic-induced extrapyramidal side effects: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. PLoS One, 2021, 16(9): e0257129. DOI: 10.1371/journal.pone.0257129.

[358] Egberts A, Alan H, Ziere G, *et al*. Antipsychotics and lorazepam during delirium: are we harming older patients? a real-life data study[J]. Drugs Aging, 2021, 38(1): 53-62. DOI: 10.1007/s40266-020-00813-7.

[359] Wen J, Ding X, Liu C, *et al*. A comparation of dexmedetomidine and midazolam for sedation in patients with mechanical ventilation in ICU: a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One, 2023, 18(11): e0294292. DOI: 10.1371/journal.pone.0294292.

[360] Khan BA, Perkins AJ, Campbell NL, *et al*. Pharmacological management of delirium in the intensive care unit: a randomized pragmatic clinical trial[J]. J Am Geriatr Soc, 2019, 67(5): 1057-1065. DOI: 10.1111/jgs.15781.

[361] Riker RR, Shehabi Y, Bokesch PM, *et al*. Dexmedetomidine *vs* midazolam for sedation of critically ill patients: a randomized trial[J]. JAMA, 2009, 301(5): 489-499. DOI: 10.1001/jama.2009.56.

[362] Ruokonen E, Parviainen I, Jakob SM, *et al*. Dexmedetomidine versus propofol/midazolam for long-term sedation during mechanical ventilation[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(2): 282-290. DOI: 10.1007/s00134-008-1296-0.

[363] Pandharipande PP, Sanders RD, Girard TD, *et al*. Effect of dexmedetomidine versus lorazepam on outcome in patients with sepsis: an a priori-designed analysis of the MENDS randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2010, 14(2): R38. DOI: 10.1186/cc8916.

[364] Lezaic N, Roussy J, Masson H, *et al*. Epilepsy in the elderly: unique challenges in an increasingly prevalent population[J]. Epilepsy Behav, 2020, 102: 106724. DOI: 10.1016/j.yebeh.2019.106724.

[365] Kaur U, Chauhan I, Gambhir IS, *et al*. Antiepileptic drug therapy in the elderly: a clinical pharmacological review[J]. Acta Neurologica Belgica, 2019, 119(2): 163-173. DOI: 10.1007/s13760-019-01132-4.

[366] Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, *et al*. A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(3): 450-459. DOI: 10.1111/epi.12926.

[367] Glauser T, Shinnar S, Gloss D, *et al*. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: Report of the guideline committee of the American epilepsy society[J]. Epilepsy Curr, 2016, 16(1): 48-61. DOI: 10.5698/1535-7597-16.1.48.

[368] 中国医师协会神经内科分会癫痫专委会. 成人全面性惊厥性癫痫持续状态治疗中国专家共识[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2018, 45(1): 1-4. DOI: 10.16636/j.cnki.jinn.2018.01.001.

[369] Rossetti AO and Alvarez V. Update on the management of status epilepticus[J]. Curr Opin Neurol, 2021, 34(2): 172-181. DOI: 10.1097/WCO.0000000000000899.

[370] Rossetti AO, Claassen J, Gaspard N. Status epilepticus in the ICU[J]. Intensive Care Med, 2024, 50(1): 1-16. DOI: 10.1007/s00134-023-07263-w.

[371] Migdady I, Rosenthal ES, Cock HR. Management of status epilepticus: a narrative review[J]. Anaesthesia, 2022, 77 Suppl 1: 78-91. DOI: 10.1111/anae.15606.

[372] Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abraira L, *et al*. Seizures and epilepsy after stroke: epidemiology, biomarkers and management[J]. Drugs Aging, 2021, 38(4): 285-299. DOI: 10.1007/s40266-021-00837-7.

[373] Steriade C, Titulaer MJ, Vezzani A, *et al*. The association between systemic autoimmune disorders and epilepsy and its clinical implications[J]. Brain, 2021, 144(2): 372-390. DOI: 10.1093/brain/awaa362.

[374] Wu CC, Pai TY, Hsiao FY, *et al*. The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations[J]. Ther Drug Monit, 2016, 38(5): 587-592. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000316.
[375] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, *et al*. Intensive insulin therapy in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1359-1367. DOI: 10.1056/NEJMoa011300.
[376] Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, *et al*. American association of clinical endocrinologists and American diabetes association consensus statement on inpatient glycemic control[J]. Diabetes Care, 2009, 32(6): 1119-1131. DOI: 10.2337/dc09-9029.
[377] 中国医师协会内分泌代谢科医师分会, 中国住院患者血糖管理专家组. 中国住院患者血糖管理专家共识[J]. 中国内分泌代谢杂志, 2017, 33(1): 1-10. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1000-6699.2017.01.001.
[378] Finfer S, Chittock DR, Su SY, *et al*. Intensive *versus* conventional glucose control in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2009, 360(13): 1283-1297. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625.
[379] Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, *et al*. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data[J]. CMAJ, 2009, 180(8): 821-827. DOI: 10.1503/cmaj.090206.
[380] Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, *et al*. Randomized controlled trial of intensive *versus* conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCO-CABG trial[J]. Diabetes Care, 2015, 38(9): 1665-1672. DOI: 10.2337/dc15-0303.
[381] International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dl) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American diabetes association and the European association for the study of diabetes[J]. Diabetes Care, 2017, 40(1): 155-157. DOI: 10.2337/dc16-2215.
[382] 中国老年2型糖尿病防治临床指南编写组, 中国老年医学学会老年内分泌代谢分会, 中国老年保健医学研究会老年内分泌与代谢分会, 等. 中国老年2型糖尿病防治临床指南(2022年版)[J]. 中华内科杂志, 2022, 61(1): 12-50. DOI: 10.3969/j.issn.1006-6187.2022.01.002.
[383] Singer P, Blaser AR, Berger MM, *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
[384] 中华预防医学会微生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临床应用共识(2016版)[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 621-631. DOI: 10.13381/j.cnki.cjm.201606001.
[385] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, *et al*. Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
[386] McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, *et al*. ACG clinical guideline: nutrition therapy in the adult hospitalized patient[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(3): 315-334, quiz 335. DOI: 10.1038/ajg.2016.28.
[387] Doig GS, Heighes PT, Simpson F, *et al*. Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. Intensive Care Med, 2009, 35(12): 2018-2027. DOI: 10.1007/s00134-009-1664-4.
[388] Marik PE, Zaloga GP. Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review[J]. Crit Care Med, 2001, 29(12): 2264-2270. DOI: 10.1097/00003246-200112000-00005.
[389] 邓云霞,孙志琴,徐正梅. ICU病人早期肠内营养输注速度与腹内压的相关性研究[J]. 肠外与肠内营养, 2014, 21(5): 311-312. DOI: CNKI:SUN:CWCN.0.2014-05-018.
[390] Reintam Blaser A, Starkopf J, Alhazzani W, *et al*. Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 380-398. DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0.
[391] Ortiz-Reyes L, Patel JJ, Jiang X, *et al*. Early versus delayed enteral nutrition in mechanically ventilated patients with circulatory shock: a nested cohort analysis of an international multicenter, pragmatic clinical trial[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 173. DOI: 10.1186/s13054-022-04047-4.
[392] Plauth M, Bernal W, Dasarathy S, *et al*. ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 485-521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
[393] Zhu Y, Yin H, Zhang R, *et al*. Gastric *versus* postpyloric enteral nutrition in elderly patients (age >/= 75 years) on mechanical ventilation: a single-center randomized trial[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 170. DOI: 10.1186/s13054-018-2092-z.
[394] Wewalka M, Drolz A, Seeland B, *et al*. Different enteral nutrition formulas have no effect on glucose homeostasis but on diet-induced thermogenesis in critically ill medical patients: a randomized controlled trial[J]. Eur J Clin Nutr, 2018, 72(4): 496-503. DOI: 10.1038/s41430-018-0111-4.
[395] Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, *et al*. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults[J]. N Engl J Med, 2011, 365(6): 506-517. DOI: 10.1056/NEJMoa1102662.
[396] Kondrup J. Nutritional risk screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials[J]. Clinical Nutrition, 2003, 22(3): 321-336. DOI: 10.1016/s0261-5614(02)00214-5.
[397] Heyland DK, Dhaliwal R, Jiang X, *et al*. Identifying critically ill patients who benefit the most from nutrition therapy: the development and initial validation of a novel risk assessment tool[J]. Crit Care, 2011, 15(6): R268. DOI: 10.1186/cc10546.
[398] Rahman A, Hasan RM, Agarwala R, *et al*. Identifying critically-ill patients who will benefit most from nutritional therapy: further validation of the "modified NUTRIC" nutritional risk assessment tool[J]. Clinical Nutrition, 2016, 35(1): 158-162. DOI: 10.1016/j.clnu.2015.01.015.
[399] Heyland D, Muscedere J, Wischmeyer PE, *et al*. A randomized trial of glutamine and antioxidants in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2013, 368(16): 1489-1497. DOI: 10.1056/NEJMoa1212722.
[400] van Zanten AR, Sztark F, Kaisers UX, *et al*. High-protein enteral nutrition enriched with immune-modulating nutrients vs standard high-protein enteral nutrition and nosocomial infections in the ICU: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 312(5): 514-524. DOI: 10.1001/jama.2014.7698.
[401] Wischmeyer PE. Tailoring nutrition therapy to illness and recovery[J]. Crit Care, 2017, 21(Suppl 3): 316. DOI: 10.1186/s13054-017-1906-8.
[402] Matheson EM, Nelson JL, Baggs GE, *et al*. Specialized oral nutritional supplement (ONS) improves handgrip strength in hospitalized, malnourished older patients with cardiovascular and pulmonary disease: a randomized clinical trial[J]. Clin Nutr, 2021, 40(3): 844-849. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.08.035.
[403] 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: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.21.005.
[404] 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.
[405] 吴道宏, 吴本俨. 低热量营养支持用于高龄老年患者的可行性[J]. 中华临床营养杂志, 2010, 18(1): 9-11. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2010.01.003.
[406] 毛拥军, 吴剑卿, 刘龚翔, 等. 老年人营养不良防控干预中国专家共识(2022)[J]. 中华老年医学杂志, 2022, 41(7): 749-759. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-9026.2022.07.001.
[407] Weijzen MEG, Kouw IWK, Geerlings P, *et al*. During hospitalization, older patients at risk for malnutrition consume <0.65 grams of protein per kilogram body weight per day[J]. Nutr Clin Pract, 2020, 35(4): 655-663. DOI: 10.1002/ncp.10542.
[408] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会消化病学分会. 终末期肝病临床营养指南(精简版)[J]. 中华消化杂志, 2019, 39(12): 806-811. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2019.12.003.
[409] Ferrie S, Allman-Farinelli M, Daley M, *et al*. Protein requirements in the critically ill: a randomized controlled trial using

parenteral nutrition[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2016, 40(6): 795-805. DOI: 10.1177/0148607115618449.
[410] Loman BR, Luo M, Baggs GE, *et al*. Specialized high-protein oral nutrition supplement improves home nutrient intake of malnourished older adults without decreasing usual food intake[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2019, 43(6): 794-802. DOI: 10.1002/jpen.1467.
[411] Liu D, Huang SY, Sun JH, *et al*. Sepsis-induced immunosuppression: mechanisms, diagnosis and current treatment options[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 56. DOI: 10.1186/s40779-022-00422-y.
[412] Pei F, Yao RQ, Ren C, *et al*. Expert consensus on the monitoring and treatment of sepsis-induced immunosuppression[J]. Mil Med Res, 2022, 9(1): 74. DOI: 10.1186/s40779-022-00430-y.
[413] Shock And Sepsis Society Of The Chinese Research Hospital Association, Critical Care Medicine Society Of The Chinese People's Liberation Army (PLA), Critical Care Immunotherapy Research Group, *et al*. [Chinese expert consensus on diagnosis and management of immunosuppression in sepsis][J]. Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue, 2020, 32(11): 1281-1289. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201123-00719.
[414] Xu J, Li J, Xiao K, *et al*. Dynamic changes in human HLA-DRA gene expression and Th cell subsets in sepsis: Indications of immunosuppression and associated outcomes[J]. Scand J Immunol, 2020, 91(1): e12813. DOI: 10.1111/sji.12813.
[415] 裴飞, 吴健锋. 评价脓毒症免疫抑制生物标志物的 4 个标准[J]. 中华检验医学杂志, 2023, 46(10): 992-996. DOI: 10.3760/cma.j.cn114452-20230519-00249.
[416] Dimitrov E, Enchev E, Minkov G, *et al*. Poor outcome could be predicted by lower monocyte human leukocyte antigen-DR expression in patients with complicated intra-abdominal infections: a review[J]. Surg Infect (Larchmt), 2020, 21(2): 77-80. DOI: 10.1089/sur.2019.050.
[417] Zhuang Y, Peng H, Chen Y, *et al*. Dynamic monitoring of monocyte HLA-DR expression for the diagnosis, prognosis, and prediction of sepsis[J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2017, 22(8): 1344-1354. DOI: 10.2741/4547.
[418] Joshi I, Carney WP, Rock EP. Utility of monocyte HLA-DR and rationale for therapeutic GM-CSF in sepsis immunoparalysis[J]. Front Immunol, 2023, 14: 1130214. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1130214.
[419] Hohlstein P, Gussen H, Bartneck M, *et al*. Prognostic relevance of altered lymphocyte subpopulations in critical illness and sepsis[J]. J Clin Med, 2019, 8(3). DOI: 10.3390/jcm8030353.
[420] Adigbli D, Liu R, Meyer J, *et al*. Early persistent lymphopenia and risk of death in critically ill patients with and without sepsis[J]. Shock, 2024, 61(2): 197-203. DOI: 10.1097/shk.0000000000002284.
[421] Daix T, Guerin E, Tavernier E, *et al*. Multicentric standardized flow cytometry routine assessment of patients with sepsis to predict clinical worsening[J]. Chest, 2018, 154(3): 617-627. DOI: 10.1016/j.chest.2018.03.058.
[422] Cheng LL, Guan WJ, Duan CY, *et al*. Effect of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor for patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) and lymphopenia: a randomized clinical trial[J]. JAMA Intern Med, 2021, 181(1): 71-78. DOI: 10.1001/jamainternmed.2020.5503.
[423] Drewry AM, Samra N, Skrupky LP, *et al*. Persistent lymphopenia after diagnosis of sepsis predicts mortality. Shock, 2014. 42(5): 383-391. DOI: 10.1097/shk.0000000000000234.
[424] Wu J, Zhou L, Liu J, et al. The efficacy of thymosin alpha 1 for severe sepsis (ETASS): a multicenter, single-blind, randomized and controlled trial. Crit Care, 2013. 17(1): R8. DOI: 10.1186/cc11932.
[425] Liu F, Wang HM, Wang T, *et al*. The efficacy of thymosin α1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials[J]. BMC Infect Dis, 2016, 16: 488. DOI: 10.1186/s12879-016-1823-5.
[426] Li C, Bo L, Liu Q, *et al*. Thymosin alpha1 based immunomodulatory therapy for sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Infect Dis, 2015, 33: 90-96. DOI: 10.1016/j.ijid.2014.12.032.
[427] Wu M, Ji JJ, Zhong L, *et al*. Thymosin α1 therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 88: 106873. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106873.
[428] Pan B, Sun P, Pei R, *et al*. Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. J Transl Med, 2023, 21(1): 765. DOI: 10.1186/s12967-023-04592-8.
[429] Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, *et al*. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 2013(9): Cd001090. DOI: 10.1002/14651858.CD001090.pub2.
[430] Nakamura K, Inokuchi R, Fukushima K, *et al*. Single *versus* divided administration of intravenous immunoglobulin for sepsis: a retrospective and historical control study[J]. Minerva Anestesiol, 2019, 85(2): 156-163. DOI: 10.23736/s0375-9393.18.12344-3.
[431] Yang Y, Yu X, Zhang F, *et al*. Evaluation of the effect of intravenous immunoglobulin dosing on mortality in patients with sepsis: a network meta-analysis[J]. Clin Ther, 2019, 41(9): 1823-1838, e1824. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.06.010.
[432] Goto K, Yasuda N, Sato Y. Effects of low-dose intravenous immunoglobulin as the adjunctive therapy in septic shock patients with and without hypogammaglobulinemia: a retrospective cohort study[J]. Ann Palliat Med, 2022, 11(8): 2600-2608. DOI: 10.21037/apm-21-3694.
[433] Ma J, Chi S, Buettner B, *et al*. Early palliative care consultation in the medical ICU: a cluster randomized crossover trial[J]. Crit Care Med, 2019, 47(12): 1707-1715. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004016.
[434] Burnham JP, Chi S, Ma J, *et al*. Reduction in antimicrobial use among medical intensive care unit patients during a cluster randomized crossover trial of palliative care consultation[J]. Infect Control Hosp Epidemiol, 2019, 40(4): 491-492. DOI: 10.1017/ice.2019.34.
[435] Carson SS, Cox CE, Wallenstein S, *et al*. Effect of palliative care-led meetings for families of patients with chronic critical illness: a randomized clinical trial[J]. JAMA, 2016, 316(1): 51-62. DOI: 10.1001/jama.2016.8474.
[436] Maley JH, Worsham CM, Landon BE, *et al*. Association between palliative care and end-of-life resource use for older adults hospitalized with septic shock[J]. Ann Am Thorac Soc, 2020, 17(8): 974-979. DOI: 10.1513/AnnalsATS.202001-038OC.
[437] Manfredi RA, Trevino J, Yan F, *et al*. Early palliative intervention in septic patients reduces healthcare utilization. Am J Emerg Med, 2021. 50: 773-777. DOI: 10.1016/j.ajem.2021.09.075.
[438] Helgeson SA, Burnside RC, Robinson MT, *et al*. Early *versus* usual palliative care consultation in the intensive care unit[J]. Am J Hosp Palliat Care, 2023, 40(5): 544-551. DOI: 10.1177/10499091221115732.
[439] Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, *et al*. A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU[J]. N Engl J Med, 2007, 356(5): 469-478. DOI: 10.1056/NEJMoa063446.

(编辑: 王雪萍)