

中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)

中国医师协会急诊医师分会， 中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会

doi:10. 3969/j. issn. 1002 - 1949. 2018. 09. 001



扫码阅读

脓毒症和脓毒性休克是急危重症医学面临的重要临床问题,全球每年脓毒症患者数超过 1900 万,其中有 600 万患者死亡,病死率超过 1/4,存活的患者中约有 300 万人存在认知功能障碍^[1-3]。早期识别与恰当处理可改善脓毒症患者的预后。近年来,国内外对脓毒症领域的研究不断深入,临床实践及证据不断增加,2016 年美国重症医学会(SCCM)与欧洲重症医学会(ESICM)联合发布脓毒症 3.0 定义及诊断标准,新定义的出现及临床证据的积累都会对临床决策产生重要影响。为了更好地指导我国急诊与危重症医学工作者对脓毒症和脓毒性休克的治疗,中国医师协会急诊医师分会和中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会组织专家,基于循证医学的方法制定了《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018 年)》(以下简称为“本指南”)。

检索策略

本指南针对相关重要临床问题进行文献检索。检索时间为 1993 年 1 月到 2018 年 6 月。文献检索首先确定包括脓毒症(sepsis)、严重脓毒症(severe sepsis)、脓毒性休克(septic shock)、脓毒性综合征

(sepsis syndrome)、危重病(critical illness)及特定问题的关键词,在 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane Library(Cochrane 系统评价数据库,CDSR)、万方数据库、中国知网、维普等综合数据库中进行检索。针对中药治疗脓毒症/脓毒性休克也进行文献检索。检索时间截至 2018 年 6 月 15 日。根据临床使用情况,检索临床可用于脓毒症/脓毒性休克的中药 13 种,共检索到相关词条 37 875 条,剔除基础研究、综述、药学、不良反应、与脓毒症不相关内容,共检索到 895 篇临床疗效相关文献。其中参附注射液 186 篇,血必净注射液 472 篇,参麦注射液、生脉注射液、醒脑静注射液、丹参注射液、参芪扶正注射液、黄芪注射液、痰热清注射液、安宫牛黄丸、清开灵注射液、热毒宁注射液、喜炎平注射液等其他中药共 237 篇。文献质量要求为 Jadad 评分≥3 分,Jadad 评分标准见表 1。

推荐等级

按照推荐等级的评估、制定与评价系统(GRADE)的原则,指导证据质量评估[从高(A 级)到极低(D 级)],确定推荐等级(见表 2、3)^[4]。

表 1 Jadad 评分标准

评分方法	2 分	1 分	0 分
随机分组序列的产生方法	通过计算机产生的随机序列或随机数表产生的序列	试验提到随机分配,但产生随机序列的方法未予交待	半随机或准随机试验,指采用交替分配病例的方法,如入院顺序、出生日期单双数
随机化隐藏	恰当: 中心或药房控制分配方案、用序列编号一致的容器、现场计算机控制、密封不透光的信封或其他使临床医生和受试者无法预知分配序列的方法	不清楚: 只表明使用随机数字表或其他随机分配方案	不恰当: 交替分配、病例号、星期日数、开放式随机号码表、系列编码信封以及任何不能防止分组的可预测性的措施
双盲法	描述了实施双盲的具体方法并且被认为是恰当的,如采用完全一致的安慰剂等	试验仅提及采用双盲法	试验提及采用双盲,但方法不恰当,如比较片剂与注射剂而未提及使用双伪法
退出与失访		对退出与失访的病例数和退出理由进行了详细的描述	没有提到退出与失访

GRADE 系统的建立首先需对证据质量进行连续评估,然后评估疗效与风险之间的平衡、负担及费用,根据这些评估情况确定治疗推荐等级。证据质量和推荐强度的明确分级是 GRADE 系统评价方法的关键及典型特点。将证据质量分为高(A 级)、中(B 级)、低(C 级)、极低(D 级)。随机试验最初为高证据质量,但可能因试验实施过程的限制、结果的不一致或不精确、证据为间接证据以及可能的报告偏倚而造成证据质量下降(见表 2)。间接证据包括研究人群、干预措施、结果的评定以及这些因素与相关问题之间的关联情况。

GRADE 方法通过以下六项对证据进行评估:1) 偏倚风险;2) 不一致性;3) 间接性;4) 不精确性;5) 发表偏倚;6) 其他标准。随后评估疗效与风险之间的平衡、患者价值观与偏好、费用与来源、干预措施的可行性和可接受性等因素。GRADE 系统证据质量评估方法见表 2。

表 2 证据质量的确定

方法/因素	质量等级
基本方法	1. 高质量: RCT
	2. 中等质量:降级的 RCT 或升级的观察研究
	3. 低质量:进展顺利的观察研究与对照 RCT
	4. 极低质量:降级的对照研究或基于其他证据的专家意见
削弱证据强度的因素	1. 低质量的计划与实施的随机对照试验,意味着存在偏倚的可能性较大
	2. 结果的不一致性,包括亚组分析的相关问题
	3. 证据的间接性(不同群体、干预性、对照、结果、比较)
	4. 结果的不精确性
	5. 报告偏倚的高可能性
可能会增加证据强度的主要因素	1. 影响范围大(直接证据、相对危险度 > 2 无可信的混杂因素)
	2. 影响范围非常大(相对危险度 > 5 且不会影响有效性)(两个级别)
	3. 剂量 - 反应梯度

注:RCT 为随机对照试验

RCT 最开始作为高质量证据,但如果存在上面提到任何一种局限性都会造成降级。而观察性(非随机)研究最开始作为低证据质量,但如果基于效应量足够大或其他因素,质量级别可能提升。GRADE 系统将推荐强度分为强和弱,决定推荐强度的影响因素(见表 3)。将推荐等级分为强或弱的临床意义比证据质量分级更大。我们评估推荐项目的有利效果是否优于其不良效果,推荐强度反映该评估可信度及专家的意见。强推荐的有利效果将显著优于不良效果。弱推荐等级表明推荐的有利效果很可能将超过不良效果,不过专家对这些推荐的权衡

把握不足——这是因为某些证据质量较低(因此优势和风险仍存在不确定性)或其优点和缺点接近平衡。强推荐等级用“推荐”表示,而弱推荐等级用“建议”表示。

表 3 确定强推荐和弱推荐的因素

考虑因素	推荐的过程
高质量或中等证据质量(是否存在高质量或中等质量的证据)	证据的质量越高,越可能采用强推荐
获益与伤害和负担之间平衡的确定(是否存在确定性)	理想结果与不良后果之间的差异确定性越大,越可能采用强推荐。净效益越小和该效益确定性越低,越可能采用弱推荐
值的确定性或相似性(是否存在确定性或相似性)	值和偏好的确定性或相似性越大,越可能采用强推荐
资源的影响	与备选或其他相关决定的成本比较,干预成本越低(即消耗的资源越少),越可能采用强推荐

强推荐是指大多数患者接受的,并且大多数医生在大多数情况下采用的干预手段。对于患者个体来说,可能存在的环境因素会造成强推荐不能或不应该适用,比如患者的偏好或临床特征是推荐不适用(见表 4)。强推荐并不代表医疗标准。

表 4 推荐强度的应用

针对对象	强推荐	弱推荐
患者	在这种情况下,大多数患者会采用推荐方案,只有少数患者不会采用	在这种情况下,虽然大部分患者会采用推荐方案,但是仍有许多患者不会采用
医生	大多数患者应该接受推荐方案。依从指南推荐可以作为质量标准或临床绩效管理指标。可能不需要正式的决策辅助工具来帮助做出符合其价值观和偏好的决策	不同的患者可能适合不同的治疗选择,治疗方案应该根据患者的个体化因素进行调整,这些因素包括患者及其家庭的价值观和偏好
政策制定者	该推荐方案在大多数情况下会被采纳作为政策,包括作为临床绩效管理指标	制定政策需要实质性讨论,并需要众多利益相关者参与。不同地区的政策可能有所不同。临床绩效管理指标必须基于对临床管理选项进行充分考虑的基础上

这份文件中出现了很多最佳实践声明(BPS),这些声明代表了未分级的强推荐,并且需要在严格标准下使用。比如,当获益和危害不确定,采用 GRADE 方法很难总结证据时,采用 BPS 是合适的。GRADE 工作组建议的 BPS 标准见表 5^[5]。

投票过程:通过两个专业委员会成员的讨论制定陈述,和所有指南工作组成员面对面会议的审议,所有指南工作组成员会收到应用问卷星建立的投票模块的链接,可以对该陈述投票表示同意、部分同意

表 5 BPS 标准	
序号	标准
1	声明是否清晰和可执行
2	信息是否必要
3	净获益(或危害)是否不确定
4	证据是否难以收集和总结
5	原理是否明确
6	归为正式的 GRADE 分级 D 是否更好

或反对。指南组成员投票率需达到 75% 且支持阈值达 80% 时,该陈述被接受。在三轮投票结束后仍未能达成共识者,投票者可以提出反馈以供陈述校正时考虑。

定义

脓毒症是指因感染引起的宿主反应失调导致的危及生命的器官功能障碍^[6-8]。脓毒性休克定义为脓毒症合并严重的循环、细胞和代谢紊乱,其死亡风险较单纯脓毒症更高^[6]。

本指南虽然更新了脓毒症的定义,但是在制定本指南时选用的临床证据还是沿用了之前定义的脓毒症、严重脓毒症、脓毒性休克。

诊断标准

对于感染或疑似感染的患者,当脓毒症相关序贯器官衰竭[sequential (sepsis – related) organ failure assessment, SOFA,见表 6]评分较基线上升≥2 分可诊断为脓毒症。由于 SOFA 评分操作起来比较复杂,临床上也可以使用床旁快速 SOFA(quick SOFA, qSOFA,见表 7)标准识别重症患者,如果符合 qSOFA 标准中的至少 2 项时,应进一步评估患者是否存在脏器功能障碍^[6]。

表 6 SOFA 评分标准					
系统	0	1	2	3	4
呼吸系统					
PaO ₂ /FiO ₂ [mm Hg(kPa)]	≥400(53.3)	<400(53.3)	<300(40)	<200(26.7) + 机械通气	<200(26.7) + 机械通气
凝血系统					
血小板(×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
肝脏					
胆红素[mg/dL(μmol/L)]	<1.2(20)	1.2 ~ 1.9(20 ~ 32)	2.0 ~ 5.9(33 ~ 101)	<6.0 ~ 11.9(102 ~ 204)	≥12.0(204)
心血管系统					
MAP≥70 mm Hg	MAP≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	多巴胺 <5 或多巴酚丁胺(任何剂量) ^a	多巴胺 5.1 ~ 15 或肾上腺素 0.1 或去甲肾上腺素 0.1 ^a	多巴胺 >15 或肾上腺素 >0.1 或去甲肾上腺素 >0.1 ^a
中枢神经系统					
GCS 评分(分) ^b	15	13 ~ 14	10 ~ 12	6 ~ 9	<6
肾脏					
肌酐[mg/dL(μmol/L)]	<1.2(110)	1.2 ~ 1.9(110 ~ 170)	2.0 ~ 3.4(171 ~ 299)	3.5 ~ 4.9(300 ~ 440)	>4.9(440)
尿量(mL/d)				<500	<200

注:^a 儿茶酚胺类药物给药剂量单位为 μg/(kg · min),给药至少 1 小时;^b GCS 评分为 3 ~ 15 分,分数越高代表神经功能越好

表 7 qSOFA 标准	
项目	标准
呼吸频率	≥22 次/min
意识	改变
收缩压	≤100 mm Hg

脓毒性休克是在脓毒症的基础上,出现持续性低血压,在充分容量复苏后仍需血管活性药来维持平均动脉压(MAP) ≥65 mm Hg,以及血乳酸水平 > 2 mmol/L^[6]。脓毒症和脓毒性休克的临床诊断流程图 1^[6]。

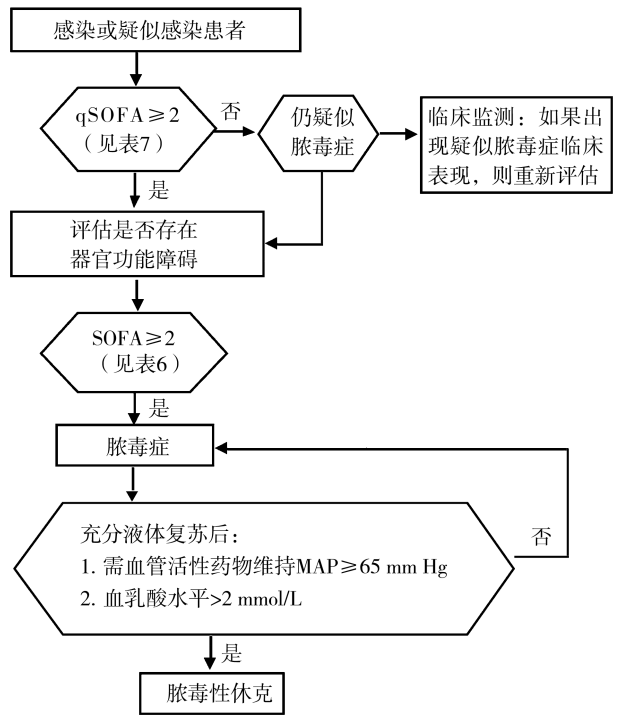


图 1 脓毒症和脓毒性休克的临床诊断流程

1 诊断

推荐意见 1: 对于怀疑脓毒症或脓毒性休克患者,在不显著延迟启动抗菌药物治疗的前提下,推荐常规进行微生物培养(至少包括两组血培养)(BPS)。

在抗菌药物治疗开始之前先采样培养与改善预后有关^[9-10]。如果能及时采样,则先采集血样进行培养;如果不能马上获得标本,尽快启动抗菌药物治疗。患者的标本来源包括血液、脑脊液、尿液、伤口、呼吸道分泌物及其他体液,一般不包括有创操作的标本来源。如果临床检查明确提示感染部位,则不需要对其他部位进行采样(除血样外)。对于留置静脉导管超过 48 h 且感染部位不明的患者,建议至少进行需氧瓶和厌氧瓶两组血培养。对于怀疑导管感染的患者,建议一组血标本经皮肤穿刺抽取,一组血标本由每个血管通路装置分别抽取。

2 液体复苏

推荐意见 2: 脓毒性休克患者的液体复苏应尽早开始(BPS);对脓毒症所致的低灌注,推荐在拟诊为脓毒性休克起 3 h 内输注至少 30 mL/kg 的晶体溶液进行初始复苏(强推荐,低证据质量);完成初始复苏后,评估血流动力学状态以指导下一步的液体使用(BPS)。

早期开始液体复苏对于脓毒性休克至关重要。基于 Rivers 等^[11]提出的方案,较早的指南已经推荐了标准化的定量复苏,称为早期目标导向性治疗(EGDT)。2018 年拯救脓毒症运动对脓毒症集束化治疗进行更新,提出“1 小时集束化治疗”策略,进一步强调了应立即开始复苏和治疗^[12]。目前有干预试验将起始 3 h 内给予晶体溶液 30 mL/kg 作为早期复苏阶段的常规操作,也有观察性研究支持此项操作^[13-14]。PROCESS 研究和 ARISE 研究中,患者平均液体输注量约为 30 mL/kg^[15-16]。对于需要更多液体量的患者,应根据血流动力学评估结果指导进一步补液。在重症监护期间持续的液体正平衡是有害的^[17-21]。因此,在患者血流动力学指标持续改善的前提下进行补液应谨慎,推荐进行补液试验评估液体反应性后再合理给予液体(BPS)。

推荐意见 3: 建议使用动态指标预测液体反应性(弱推荐,低证据质量)。

采用被动抬腿试验、容量负荷试验、补液后每搏输出量的变化、收缩压变化、脉压变化及机械通气后胸内压变化等动态检测指标预测液体反应性,可以提高诊断精度。相关研究的回顾性分析结果显

示,采用脉压变化预测脓毒症或脓毒性休克患者的液体反应性具有高敏感度及特异度^[22]。

推荐意见 4: 对于需使用血管活性药物的脓毒性休克患者,推荐以 MAP 65 mm Hg 作为初始复苏目标(强推荐,中等证据质量);对于血乳酸水平升高的患者,建议以乳酸指导复苏,将乳酸恢复至正常水平(弱推荐,低证据质量)。

MAP 是组织灌注的驱动力,在一定范围内反映组织灌注状态。临床研究比较 65 ~ 85 mm Hg 范围内 MAP 目标值与患者相关临床指标的改善情况发现,与 65 mm Hg 比较,更高的 MAP 目标值对患者 28 天及 90 天病死率、尿量、肾功能、动脉乳酸水平等均无显著改善^[23-25],且可能增加患者心律失常风险^[26]。另有研究表明,在年龄大于 75 岁的患者中,高 MAP 目标值与病死率的增加相关^[27]。因此,强烈推荐 MAP 初始目标为 65 mm Hg,但对于特殊患者,MAP 目标值应根据患者的个体化情况而定,例如有高血压基础的脓毒性休克患者可能需要维持较高的 MAP。

血乳酸水平与患者预后密切相关^[28]。脓毒性休克患者早期动脉血乳酸高提示预后不良,24 h 乳酸水平和乳酸清除率可有效评估临床治疗效果和预后^[29]。对 647 例脓毒性休克患者以乳酸指导复苏的临床效果进行评估,与无乳酸监测复苏组比较,乳酸指导复苏组患者病死率显著下降^[30-34]。对上述试验进行了 Meta 分析结果显示,与常规护理及采用 ScvO₂ 监测比较,采用早期乳酸清除策略可降低病死率^[35-36]。在一项评价参附注射液治疗脓毒性休克的 RCT 研究中,血乳酸 > 4.5 mmol/L 的患者接受参附注射液治疗后,其 7 天生存率较对照组显著提高^[37]。一项纳入 12 个 RCTs 共计 904 例患者的 Meta 分析显示,参附注射液可显著降低患者血乳酸水平^[38]。我国一项 RCT 研究显示,监测血乳酸能够提高复苏效果,降低脓毒性休克患者的病死率。以 6 h 内血乳酸 < 2 mmol/L 作为目标指导复苏可显著改善预后^[39]。

推荐意见 5: 初始液体复苏及随后的容量替代治疗中,推荐使用晶体液(强推荐,中等证据质量)。

与晶体液比较,应用胶体液无任何显著获益,且可能导致肾损伤以及凝血机制异常等不良事件,同时,胶体液价格较高,因此强力推荐脓毒症和脓毒性休克患者的液体复苏使用晶体液。有研究表明,平衡晶体液和生理盐水进行复苏,晶体液能降低 30 天主要肾脏不良事件发生率;高肌酐和高氯人群使用

平衡晶体液避免主要肾脏不良事件获益最大。有研究表明,与限氯策略比较,含氯策略治疗的患者急性肾损伤和肾脏替代治疗(RRT)的风险增高^[40],故无论使用哪种溶液,均建议监测血清氯化物水平以避免高氯血症。

推荐意见 6: 不推荐使用羟乙基淀粉进行容量替代治疗(强推荐,高证据质量)。

目前已有多项研究对羟乙基淀粉(HES)在脓毒症患者中的安全性问题进行了报道。一项比较 HES 与白蛋白或晶体液的 Meta 分析结果显示,HES 可导致更高的病死率及需进行连续性 RRT(CRRT)的风险^[41]。一项 RCT 研究显示,对于严重脓毒症液体复苏的患者,使用 HES 的 90 天死亡及 RRT 风险较醋酸林格液均显著增加^[42]。Li 等^[43]的 Meta 分析结果也显示,HES 可显著降低儿童脓毒症患者血小板计数,延长 ICU 住院时间,并对肾功能造成损害。

推荐意见 7: 在早期复苏及随后的容量替代治疗阶段,当需要大量的晶体溶液时,建议可以加用白蛋白(弱推荐,低证据质量)。

SAFE 研究表明,严重脓毒症与脓毒性休克患者使用白蛋白进行液体复苏的安全性和有效性与生理盐水相当(合并脑外伤患者除外)^[44]。一项汇总了 17 项白蛋白与其他液体治疗脓毒症或脓毒性休克患者随机试验数据的 Meta 分析显示,白蛋白在降低患者病死率方面更佳^[45]。一项纳入 1818 例严重脓毒症患者的多中心随机对照研究 LBIOS 结果显示,白蛋白联合晶体液复苏患者的 28 天病死率与仅用晶体液复苏组比较无显著差异,但 7 天内的液体正平衡量及平均心率显著低于仅用晶体液组,MAP 高于仅用晶体液组^[46]。国内外多项关于比较白蛋白与其他液体复苏治疗疗效的 Meta 分析结果显示,白蛋白治疗可显著降低脓毒症及脓毒性休克患者(包括成人和儿童)28 天和 90 天病死率^[45, 47-48]。

推荐意见 8: 推荐只有在患者血红蛋白降至 < 7.0 g/dL 且排除心肌缺血、严重低氧血症或急性出血等情况时才可输注红细胞(强推荐,高证据质量)。

TRISS 试验对比了 ICU 脓毒性休克患者的输血阈值 7 g/dL 与 9 g/dL,研究发现,7 g/dL 组患者输血量更少,90 天病死率、缺血事件发生率及生命支持需求方面与 9 g/dL 组比较无显著差异;ProCESS 研究涉及的输血阈值分别为 10 g/dL 与 7.5 g/dL,结果表明,两组患者 60 天内病死率及 90 天病死率比较无显著差异^[49-50]。

推荐意见 9: 对无出血或无计划进行有创操作的脓毒症患者,不建议预防性输注新鲜冰冻血浆(弱推荐,极低证据质量)。

目前尚无评估输注新鲜冰冻血浆对脓毒症患者预后的 RCT 研究。仅当证实有凝血因子缺乏、活动性出血或在外科手术或侵入性操作之前,建议输注新鲜冰冻血浆^[51]。

推荐意见 10: 对于血小板计数 < 10 000/mm³ (10 × 10⁹/L) 且无显著出血征象,或 < 20 000/mm³ (20 × 10⁹/L) 同时存在高出血风险的患者,建议预防性输注血小板。对于存在活动性出血或需进行手术或有创操作的患者,血小板计数需要达到 ≥ 50 000/mm³ (50 × 10⁹/L) (弱推荐,极低证据质量)。

血小板异常常见于脓毒症患者,且与不良治疗结局相关^[52]。脓毒症患者经常出现可增加出血风险的危险因素,需要更高的血小板数,但目前尚无关于脓毒症患者预防性输注血小板的 RCT 研究。目前预防性血小板输注的推荐是基于白血病和干细胞移植治疗诱发的血小板减少症患者预防性血小板输注的相关临床试验^[53-60]。

3 抗感染治疗

推荐意见 11: 推荐抗菌药物在入院后或判断脓毒症以后尽快使用,最佳在 1 h 内,延迟不超过 3 h (强推荐,中等证据质量)。

抗菌药物的尽早使用对脓毒症或脓毒性休克患者的预后至关重要。在出现脓毒症或脓毒性休克的情况下,延迟应用抗菌药物将增加病死率^[61],且抗菌药物的延迟应用对住院时间、感染相关的器官损伤等次要终点产生不良影响^[62-65]。Meta 分析研究均支持脓毒症和脓毒性休克患者尽早应用抗菌药物^[61-69]。

推荐意见 12: 对于脓毒症或脓毒性休克患者,推荐经验性使用可能覆盖所有病原体的抗菌药物(强推荐,中等证据质量)。对于脓毒性休克早期处理,推荐经验性联合使用抗菌药物(弱推荐,低证据质量);对于脓毒症而没有休克的患者或中性粒细胞减少的患者,不推荐常规联合使用抗菌药物(强推荐,中等证据质量)。

多项研究表明,未能进行适当的经验性抗菌药物治疗可显著增加脓毒症和脓毒性休克患者的发病率和病死率^[67, 70-72]。因此,初始经验性抗感染治疗方案应采用覆盖所有可能致病菌的单药或联合治疗。多数情况下,可使用一种碳青霉烯类或广谱青霉素/β-内酰胺酶抑制剂组合,也可使用三代或更

高级别的头孢菌素,特别是选择多药治疗方案时。多项研究结果显示,联合治疗可提高严重脓毒症患者的生存率,尤其是脓毒性休克患者的生存率^[73-74]。

对于无休克的脓毒症患者,有研究^[75-76]表明,联合治疗并不能显著改善患者预后,且存在增加患者病死率的风险。对于中性粒细胞减少的脓毒症患者,研究一致表明,抗菌药物的联合应用对无休克的低风险患者无显著临床获益^[77];对于血流动力学不稳定或出现器官衰竭的高风险患者,目前尚无足够证据支持联合治疗的临床获益^[78-79]。

已发表的 Meta 分析结果显示,在抗感染治疗的基础上联合使用血必净注射液,可降低白细胞计数和过高的体温,控制炎症反应和多器官功能障碍综合征的发展,改善病情严重程度,降低脓毒症患者 28 天病死率^[80-81]。

推荐意见 13: 在病原学诊断及药敏结果明确或临床症状充分改善后推荐进行降阶梯治疗 (BPS)。

对绝大多数严重感染来说,在确定致病菌的情况下,应降阶梯至最窄谱抗菌药物治疗以缩小覆盖范围^[82]。Guo 等^[82]进行的一项纳入 9 项研究的 Meta 分析结果显示,抗菌药物的降阶梯治疗与持续应用广谱抗菌药物对患者的病死率比较无显著差异。几项观察性研究结果显示,抗菌药物的降阶梯治疗能降低病死率^[10, 83]。鉴于不必要的持续性抗菌药物的使用给社会和个人带来的不良后果,推荐抗菌药物降阶梯治疗。当发现感染不存在时,应立即停止抗菌药物的使用,以避免产生耐药及不良反应。

推荐意见 14: 在脓毒症或脓毒性休克患者中,抗菌药物的剂量优化策略应基于目前公认的药效学/药动学原则及药物的特性 (BPS)。

脓毒症和脓毒性休克患者抗菌药物的剂量优化需考虑以下几点:肝肾功能不全的风险、未被发现的免疫功能障碍以及对耐药菌的易感体质。液体复苏导致的细胞外容量的增加使大多数抗菌药物的分布容积变大,导致多数患者体内抗菌药物水平未达到预期,因此,这些患者的初始抗菌药物治疗均应使用最高负荷剂量^[84-87]。此外,脓毒症和脓毒性休克患者出现的多种生理紊乱可极大地改变抗菌药物的药动学稳定性,如血流动力学的改变、肾脏清除率的改变等^[88-91]。因此,当脓毒症和脓毒性休克患者应用抗菌药物的多药联合治疗时,应对其进行治疗药物监测。

推荐意见 15: 建议脓毒症和脓毒性休克患者的

抗菌药物疗程为 7 ~ 10 d (弱推荐,低证据质量);对于脓毒性休克,如果初始应用联合治疗后临床症状改善或感染缓解,推荐降阶梯,停止联合治疗 (BPS)。

不必要地延长抗菌药物的使用对社会和患者自身都是不利的。对于大多数严重感染的患者而言,治疗持续 7 ~ 10 d 是足够的^[92-95]。但由于脓毒症患者宿主因素的复杂性及微生物之间复杂的相互作用,抗菌药物疗程应根据患者病情个体化制定。多项观察性研究表明,脓毒性休克多药联合治疗的早期降阶梯与更好的临床预后相关^[10, 96-98]。此外,早期降阶梯可减少细菌耐药的发生^[99-101]。另有研究表明,每日评估抗菌药物降阶梯的可行性可能降低患者病死率^[10, 102]。因此,推荐每日对脓毒症和脓毒性休克患者的抗菌药物使用进行降阶梯评估。

下列患者使用长时程 (> 10 d) 抗菌药物治疗是合理的,包括临床改善缓慢、感染源难以控制、金黄色葡萄球菌相关的脓毒症 (尤其是 MRSA) 及某些真菌、病毒感染、免疫缺陷患者^[103-105]。

推荐意见 16: 建议以测定降钙素原 (PCT) 水平为辅助手段指导脓毒症患者抗菌药物疗程 (弱推荐,低证据质量)。

目前世界许多地区通过测定血清 PCT 水平辅助诊断急性感染及辅助确定抗菌药物疗程。近期一项大型随机试验证明,以血清 PCT 水平指导重症感染患者抗菌药物使用,可显著缩短治疗持续时间,减小药物日剂量,降低患者病死率^[106]。以 PCT 作为辅助手段可缩短脓毒症患者抗菌药物疗程,且不增加病死率^[107-115]。因此,PCT 或其他生物标记物的检测可作为临床评估的辅助手段,抗菌药物的起始及减停需结合临床具体情况判定。

推荐意见 17: 推荐对可能有特定感染源的脓毒症患者,应尽快明确其感染源,并尽快采取适当的控制措施 (BPS)。

脓毒症和脓毒性休克的感染源控制原则是感染部位的快速诊断和及时处理^[116]。对易于清除的感染灶,包括腹腔内脓肿、胃肠道穿孔、胆管炎、胆囊炎、肾盂肾炎伴梗阻或脓肿、肠缺血、坏死性软组织感染和其他深部间隙感染 (如脓胸或严重的关节内感染),应在初始复苏后尽快控制感染灶^[117-118],一般诊断后不超过 6 ~ 12 h^[119-123]。当血管内植入装置为疑似感染源时,拔除导管可能是有益的。

4 血管活性药物

推荐意见 18: 推荐去甲肾上腺素作为首选血管

加压药(强推荐,中等证据质量);对于快速性心律失常风险低或心动过缓的患者,可将多巴胺作为替代药物(弱推荐,低证据质量)。

去甲肾上腺素通过其缩血管作用而升高 MAP,对心率和每搏输出量的影响小,可有效改善脓毒性休克患者的低血压状态。多巴胺主要通过增加心率和每搏输出量升高 MAP,可能对心脏收缩功能受损的患者疗效更好,但可能引发心动过速,增加患者心律失常的风险^[124]。

一项纳入 11 项随机试验的比较去甲肾上腺素与多巴胺的系统评价和 Meta 分析($n = 1710$)不支持常规使用多巴胺治疗脓毒性休克,研究显示,与多巴胺比较,去甲肾上腺素可降低患者病死率,并可显著降低心律失常的风险^[125]。我国一项去甲肾上腺素与多巴胺治疗脓毒性休克的 Meta 分析显示,与多巴胺比较,去甲肾上腺素可以改善脓毒性休克患者的血流动力学,降低患者的病死率^[126]。

推荐意见 19: 建议在去甲肾上腺素基础上加用血管加压素(最大剂量 0.03 U/min)以达到目标 MAP 或降低去甲肾上腺素的用量(弱推荐,中等证据质量)。对于脓毒性休克患者,推荐在血管活性药物使用的基础上加用参附注射液以增加提升血压的效果、稳定血压和减少血管活性药物用量(强推荐,中等证据质量)。

脓毒性休克患者体内血管加压素水平低于休克状态的预期水平^[127]。小剂量血管加压素(0.03 U/min)用于其他升压药治疗无效的脓毒性休克患者,可提高 MAP 或减少去甲肾上腺素的用量^[127-132]。VASTT 研究结果显示,单用去甲肾上腺素组与联用血管加压素(0.03 U/min)组患者 28 天、90 天病死率及严重不良事件发生率比较无显著差异,亚组分析显示,病情较轻(随机接受 $< 15 \mu\text{g/min}$ 去甲肾上腺素与血管加压素联合)的患者 28 天病死率更低^[133]。后续试验表明,对于急性肾衰竭的脓毒性休克患者,联用小剂量血管加压素较单用去甲肾上腺素获益更多^[134]。特利加压素与血管加压素具有相似的效应。研究表明,小剂量特利加压素与去甲肾上腺素联用可通过改善组织血供、保护器官功能等显著改善临床效果^[135]。

关于血管加压素与去甲肾上腺素的比较,对 9 项临床研究(共 1324 例脓毒性休克患者)进行 Meta 分析显示,使用血管加压素(或特利加压素)与使用去甲肾上腺素患者病死率比较无显著差异^[129,132,135]。基于血管加压素对病死率影响的

不确定性,不推荐使用血管加压素作为一线血管加压药用于改善 MAP。

我国相关 RCT 及 Meta 分析研究显示,在常规治疗和使用血管活性药物的基础上,联合应用参附注射液,可升高脓毒性休克患者的 MAP,降低病死率^[37-38],在改善临床症状、加强脏器功能保护上具有积极作用^[140-141],并且可以减少血管活性药物的剂量,从而减轻相关不良反应^[142]。

推荐意见 20: 不推荐使用低剂量多巴胺用于肾脏保护(强推荐,高证据质量)。

随机临床试验和相关 Meta 分析显示,与安慰剂比较,低剂量多巴胺(LDD)对患者 RRT 需求、尿量、生存期、住院时间、心律失常发生率等均无显著改善^[143-144]。我国相关研究表明,LDD 不能降低脓毒症急性肾衰竭患者 RRT 需求及病死率^[145]。

推荐意见 21: 经过充分的液体复苏以及使用血管活性药物后,如果仍持续低灌注,建议使用多巴酚丁胺(弱推荐,低证据质量)。

多巴酚丁胺作为一线正性肌力药,为 EGDT 临床试验标准治疗的一部分^[11,146],在其使用中未发现对病死率的不良影响^[15-16,23,147]。两项 ICU 脓毒症患者的前瞻性临床试验显示,使用多巴酚丁胺将患者心输出量提高至高于正常水平,不会改善临床结局^[148-150]。然而,一些患者可能通过正性肌力药物改善组织灌注,增加氧气输送。我国一项评价多巴酚丁胺联用去甲肾上腺素治疗脓毒性休克伴顽固性低血压的研究表明,多巴酚丁胺可有效升高血压,改善循环与灌注,提高救治成功率^[151]。

推荐意见 22: 建议所有需要血管活性药物的患者置入动脉导管进行连续性血压测定(弱推荐,极低证据质量)。

在休克状态,使用动脉导管监测血压比袖带血压计测量更准确,可进行连续监测且允许每搏输出量分析,有助于医务人员更准确评估患者的休克状态,采取治疗措施^[152-153]。

5 糖皮质激素

推荐意见 23: 对于脓毒性休克患者,在经过充分的液体复苏及血管活性药物治疗后,如果血流动力学仍不稳定,建议静脉使用氢化可的松,剂量为每天 200 mg (弱推荐,低证据质量)。

脓毒性休克患者对液体和血管活性药物治疗的反应性是选择氢化可的松治疗的重要因素。法国一项多中心 RCT 研究结果显示,对于血管活性药物无反应(液体复苏和血管活性药物治疗超过 1 小时,

收缩压 < 90 mm Hg) 的脓毒性休克患者, 相对肾上腺功能不全患者[定义为最大促肾上腺皮质激素 (ACTH) 皮质醇增加 $\leq 9 \mu\text{g/dL}$], 使用氢化可的松可显著逆转休克, 降低病死率^[154]。两项小规模 RCTs 也显示类固醇治疗对逆转休克的作用显著^[155-156]。

对于无持续休克、死亡风险较低的严重脓毒症患者, 一项大型欧洲多中心试验 (CORTICUS) 结果表明, 不考虑血压对血管活性药物是否敏感的情况下, 糖皮质激素未降低患者病死率^[157]。另有研究报道, 低剂量氢化可的松可逆转休克, 减轻严重脓毒症患者的炎症反应, 改善临床状态, 但对 28 天病死率无显著改善^[158-160]。

6 抗凝治疗

推荐意见 24: 不推荐使用抗凝血酶治疗脓毒症和脓毒性休克 (强推荐, 中等证据质量)。

目前多项关于抗凝血酶治疗脓毒症和脓毒性休克的研究结果均显示, 抗凝血酶未能显著降低患者病死率, 且与患者出血风险的增加有关^[161-163], 因此不推荐使用该药物。

近期关于肝素用于脓毒症及脓毒性休克的研究取得了较好进展, 两项系统评价显示, 肝素对无大出血风险脓毒症患者的生存率具有潜在的收益^[164]。Yang 等^[165]开展了一项纳入 224 例患者的 RCT, 结果表明, 早期给予肝素治疗可显著抑制血小板减少, 进而改善组织灌注, 降低活动性出血的风险。

国内 RCT 研究显示, 血必净注射液治疗可改善脓毒症患者的凝血指标, 改善血流动力学障碍, 降低脓症患者弥散性血管内凝血 (DIC) 发生率和脓毒症并发 DIC 患者的 28 天病死率^[166-168]。在脓毒症合并凝血功能障碍或发生 DIC 时, 可使用血必净注射液治疗。

7 肾脏替代治疗

推荐意见 25: 对于脓毒症合并急性肾损伤 (AKI) 的患者, 如需行 RRT、CRRT 和间歇性 RRT 均可 (弱推荐, 中等证据质量)。对于血流动力学不稳定的脓症患者, 建议使用 CRRT (弱推荐, 极低证据质量)。

尽管许多非随机对照研究报道了使用 CRRT 对提高生存率具有非常显著的趋势^[169-175], 目前两项 Meta 分析报道了接受 CRRT 和间歇性 RRT 的患者住院病死率比较无显著性差异^[176-177], 即使进行仅包括 RCT 研究的亚组分析, 仍未发现两组患者病死率的差异^[178]。另有一项纳入 360 例患者的大规模

RCT 研究结果显示, CRRT 组和间歇 RRT 组患者生存率比较无显著差异^[178]。

对于血流动力学不稳定的脓症患者, 目前尚无 RCT 评估 CRRT 和间歇性 RRT 的血流动力学耐受性。其余证据中, 两项前瞻性试验报道 CRRT 有较好的血流动力学耐受性, 但对患者局部灌注及生存率无改善^[179-180]。

CRRT 流量: 在目前的文献综述中, 有两个研究报道了 CRRT 的流量对急性肾功能衰竭患者临床结局的影响^[181-182]。结果并未显示与较高流量 RRT 相关病死率的任何差异。比较 RRT 流量的两项大规模、多中心随机试验也未能显示出患者接受高流量 RRT 的相关获益^[183-184]。对所有相关 RCTs ($n = 1505$) 结果进行 Meta 分析表明, RRT 流量和病死率比较没有任何显著的相关性, 然而, 点估计值支持 CRRT 流量 $> 30 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$, 由于偏倚、一致性差等风险, 估计的置信度较低, 应进行进一步研究。

CRRT 时机: 2016 年发布的两项相关 RCTs 结果表明, 早期启动 RRT 对病死率、透析的需求及中枢感染方面的获益及风险不确定^[185-186]。由于两项试验的入选标准和启动 RRT 的时机不同, 且基于方法的间接性 (许多非脓症患者), 试验结果的准确性较低。

推荐意见 26: 对于脓毒症合并 AKI 的患者, 如果仅有肌酐升高或少尿而无其他透析指征时, 不建议进行 RRT (弱推荐, 低证据质量)。

近期一项相关 RCT 结果表明, 早期开始 RRT 对于合并 AKI 重症患者的病死率无显著影响, 但可增加患者透析次数及血液感染的发生^[185], 风险和成本超过收益。因此, 在没有其他明确透析指征的情况下, 不推荐在仅肌酐增加或少尿的脓毒症合并 AKI 患者中进行 RRT。

8 机械通气

推荐意见 27: 对脓毒症诱发急性呼吸窘迫综合征 (ARDS) 的患者进行机械通气时, 推荐设定潮气量为 $6 \text{ mL}/\text{kg}$ (强推荐, 高证据质量)。推荐设定平台压上限为 $30 \text{ cm H}_2\text{O}$ (强推荐, 中等证据质量)。对脓毒症导致的中到重度 ARDS ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200 \text{ mm Hg}$) 患者, 建议使用较高的 PEEP (弱推荐, 中等证据质量)。

目前 ARDS 患者使用低潮气量肺保护策略是被广泛接受的。几项 Meta 分析表明, ARDS 的压力和体积限制策略可降低患者的病死率^[187-188]。一项大规模的 RCT 结果显示, 相对于潮气量 $12 \text{ mL}/\text{kg}$, 6

mL/kg 潮气量可使 ARDS 患者病死率降低 9%^[189]。每个 ARDS 患者的精确潮气量需要根据诸如平台压力、选择呼气末正压通气(PEEP)、胸腹顺应性和患者呼吸力等因素调整,严重代谢性酸中毒、高分分钟机械通气量或身材矮小的患者可能需要额外调整潮气量。

一些临床医生认为,潮气量 > 6 mL/kg 预测体重机械通气可能是安全的,只要平台压力维持在 ≤ 30 cm H₂O 即可^[189-190]。一项回顾性研究表明,由于较低的平台压力与住院病死率降低相关,即使平台压力 ≤ 30 cm H₂O 也应降低潮气量^[191]。

在 ARDS 患者机械通气中提高 PEEP 可能会防止肺泡萎陷,增加气体交换面积。一项 Meta 分析显示,中度或重度 ARDS($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mm Hg)患者使用较高的 PEEP 可降低病死率^[192]。

推荐意见 28: 推荐对成人脓毒症导致 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg 的 ARDS 患者使用俯卧位通气(强推荐,中等证据质量),不推荐使用高频振荡通气(HFOV)(强推荐,中等证据质量)。

近期有两项针对 HFOV 在中-重度 ARDS 中作用的大规模 RCTs 发表^[193-194],其中一项研究因 HFOV 组患者的病死率较高而提前终止。包括近期研究在内的 5 项 RCTs 的合并分析显示,HFOV 对患者病死率及机械通气持续时间无影响,但 HFOV 组患者气压伤发生率增加。

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。对于 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg 的 ARDS 患者,与仰卧位比较,在插管开始后的前 36 h 内,每天进行 16 h 以上俯卧位通气可提高生存率^[195]。包括该研究在内的 Meta 分析显示,俯卧位通气可降低患者病死率,改善氧合作用^[196]。大多数患者采用俯卧位通气可改善氧合并可能改善肺顺应性^[195, 197-200]。

推荐意见 29: 建议使用神经肌肉阻滞剂(NMBAs)的时间 ≤ 48 h(弱推荐,中等证据质量)。

NMBA 在 ICU 中最普遍的适应证是促进机械通气^[201]。研究表明,与安慰剂比较, $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mm Hg 的早期 ARDS 患者连续输注顺式阿曲库铵与生存率的改善和器官功能正常时间的延长相关,且未增加 ICU 获得性肌无力的风险^[202]。合并分析三项关于 NMBAs 在 ARDS 中作用的试验,结果显示,短疗程(≤ 48 h)连续输注 NMBAs 治疗患者的死亡风险及气压伤风险均降低^[203]。一项关于严重脓毒症患者的 RCT 显示,在深度神经肌肉阻滞期

间,氧气输送、氧气消耗及胃黏膜 pH 值无显著改善^[204]。

推荐意见 30: 对于脓毒症导致的 ARDS,如无组织低灌注证据,推荐使用限制性液体治疗策略(强推荐,中等证据质量)。

ARDS 患者肺水肿的发病机制包括毛细血管通透性的增加、静水压力的增加及胶体渗透压的降低^[205]。研究表明,对 ARDS 的限制性液体治疗策略可减少患者的机械通气时间及 ICU 住院时间,且对肾衰竭发生率及病死率无显著影响^[206]。限制性液体策略对降低脓毒症患者 ARDS 的发生率有益处,在发生脓毒性休克的 12 h 以内,血管外肺水指数的下降意味着生存率的提高^[207]。小样本研究显示,对重症患者采用限制性液体策略,与采用液体正平衡策略比较,病死率更低,机械通气时间更短,住院时间更短^[208]。对 1000 例急性肺损伤患者进行研究发现,与开放液体治疗组比较,限制性液体治疗组患者 60 天病死率未见显著改善,而氧合改善,肺损伤评分降低,机械通气时间缩短^[209]。

推荐意见 31: 对于脓毒症导致的 ARDS,如果无支气管痉挛,不推荐使用 β_2 受体激动剂(强推荐,中等证据质量)。

几项 RCTs 研究评估了 β_2 受体激动剂在 ARDS 患者中的使用^[210-212],其中两项试验由于无效或损伤而较早终止^[212]。合并分析表明, β_2 受体激动剂可以减少 ARDS 患者的住院时间,显著减少机械通气时间,但也导致心律失常和心动过速的患者数增加^[213]。

推荐意见 32: 对于脓毒症导致的 ARDS,不推荐常规使用肺动脉置管(强推荐,高证据质量)。

目前缺乏可证明使用肺动脉导管治疗改善患者预后的证据^[214-215]。两项多中心随机试验的合并分析未能显示使用肺动脉导管对病死率或 ICU 住院时间的任何受益^[216-217]。

推荐意见 33: 对于脓毒症导致的呼吸衰竭患者,在可以耐受脱机时,推荐使用脱机方案(强推荐,中等证据质量)。脓毒症患者计划脱机前,推荐进行自主呼吸试验(强推荐,高证据质量)。

2016 ATS/ACCP 临床实践指南:机械通气脱机推荐对机械通气超过 24 h 的成人患者使用低水平压力支持进行初始自主呼吸试验^[218]。每日自主呼吸试验可减少患者机械通气时间和脱机持续时间^[214, 219-220]。呼吸试验应与自主唤醒试验同时进行^[215]。自主呼吸试验的成功可预示早期脱机的

成功。

脱机方案包括自主呼吸试验、逐步减少压力支持和计算机辅助脱机。合并分析表明,与常规治疗比较,采用方案化脱机治疗的患者脱机持续时间及 ICU 住院时间缩短,而 ICU 病死率或重新机械通气比率比较无显著差异^[219]。

9 镇静和镇痛

推荐意见 34: 对于需要机械通气的脓毒症患者,推荐应用最小剂量的连续性或者间断性镇静,以达到特定的镇静目标(BPS)。

有研究表明,限制机械通气的重症患者镇静剂的应用,可缩短患者机械通气时间、ICU 住院时间及总住院时间,并可促进患者的早期活动^[180, 221-222],由此可推断脓毒症患者也会从最小化镇静中获益。限制镇静剂的使用包括如下几种方法:包含镇静评估的护理方案、使用间歇镇静而不是持续镇静、使用阿片类药物而避免镇静剂的使用及使用短效药物如丙泊酚、右美托咪定等,均证明可使需要机械通气的患者获益^[222-225]。

10 血糖管理

推荐意见 35: 对于 ICU 脓毒症患者,推荐采用程序化血糖管理方案,推荐每 1~2 h 监测一次血糖,连续两次测定血糖 >10 mmol/L 时启用胰岛素治疗,目标血糖为 ≤10 mmol/L (强推荐,高证据质量),血糖水平及胰岛素用量稳定后每 4 h 监测一次(BPS)。建议对有动脉置管的患者采集动脉血测定血糖(弱推荐,低证据质量)。

多项 RCTs 结果表明,与传统血糖控制(10~11.1 mmol/L)比较,胰岛素强化治疗(3.9~6.1 mmol/L)未显著降低 ICU 患者病死率,并可显著增加严重低血糖风险^[226-232]。一项针对脓毒症患者的 Meta 分析结果显示,胰岛素强化治疗对患者 28 天及 90 天病死率无显著改善,但增加患者低血糖风险^[233]。多个医疗机构(如美国临床内分泌学家协会、美国糖尿病协会、美国心脏协会、美国医师学会和重症监护医学学会)公布的住院患者血糖控制的共识将葡萄糖水平定在 7.8~10.0 mmol/L,因为没有证据表明 7.8~10.0 mmol/L 的指标与 6.1~7.8 mmol/L 的指标不同^[234-235]。在没有显著低血糖的情况下可实施更严格的范围,如 6.1~7.8 mmol/L^[234-236]。应避免与高病死率相关的高血糖(>10 mmol/L)、低血糖和血糖水平波动较大^[237-242]。

研究表明,多数患者 1~2 h 的监测间隔能满足

血糖的及时调整,又能避免低血糖的发生,血糖较稳定后可延长监测时间。由于脓毒症患者糖代谢状态并非相同,具体监测间隔也应根据具体病情判定,对于血流动力学不稳定和应用儿茶酚胺的患者需注意低血糖的发生^[229, 243-244]。

床旁末梢血糖测定的准确性易受多种因素的影响,如设备类型、患者红细胞压积、患者氧分压及药物影响等。一项系统综述结果表明,使用动脉血测定血糖的准确度显著高于末梢毛细血管血^[245]。美国食品药品监督管理局(FDA)及联邦医疗保险和医疗补助服务中心(CMS)也呼吁停止重症患者的末梢毛细血管血糖测定^[246]。

11 应激性溃疡

推荐意见 36: 对于脓毒症及脓毒性休克患者,如果存在消化道出血危险因素,推荐进行应激性溃疡的预防(强推荐,低证据质量)。

消化道应激性溃疡与重症患者的病死率相关^[247]。一项 Meta 分析显示,预防应激性溃疡可降低重症患者的消化道出血风险^[248]。针对脓毒症患者的研究表明,应激性溃疡的预防不会增加患者艰难梭菌的感染风险^[249]。脓毒症患者常出现消化道出血的危险因素,如凝血障碍、机械通气超过 48 h 等,因此,在有危险因素的患者中预防应激性溃疡的获益大于风险。

通信作者: 于学忠, E-mail: yxz@medmail.com.cn; 姚咏明, E-mail: c_ff@sina.com; 周荣斌, E-mail: dr_zhourongbin@sina.com。

执笔人(按姓氏拼音排序): 曹钰, 柴艳芬, 邓颖, 方邦江, 刘明华, 卢中秋, 陆一鸣, 聂时南, 钱传云, 田英平, 杨立山, 姚咏明, 尹文, 于学忠, 张新超, 赵敏, 赵晓东, 周荣斌, 朱华栋, 朱曦, 曾红科

专家组成员(按姓氏拼音排序):

蔡文伟, 曹小平, 曹钰, 柴艳芬, 陈兵, 陈大庆, 陈锋, 陈凤英, 陈立波, 陈晓辉, 陈旭林, 陈旭岩, 陈玉国, 楚英杰, 褚沛, 邓颖, 邓杨, 丁宁, 董凯, 董士民, 方邦江, 方向明, 封启明, 冯建宏, 干建新, 高春江, 高路, 高燕, 公保才旦, 龚建平, 辜小丹, 郭树彬, 何建, 何庆, 洪玉才, 胡大海, 胡卫健, 黄亮, 黄子通, 姬新才, 解建, 金武丕, 黎檀实, 李超乾, 李金宝, 李莉, 李培武, 李树生, 李文雄, 李小刚, 李银平, 梁华平, 梁诗颂, 梁显泉, 蔺佩鸿, 刘净, 刘靖华, 刘克玄, 刘良明, 刘明华, 刘晓亮, 刘志, 卢一郡, 卢中秋, 陆一鸣, 逯林欣, 吕传柱, 马晓春, 马岳峰, 马中富, 毛恩强, 梅建强, 米玉红, 聂时南, 欧阳军, 潘曙明, 彭鹏, 彭志勇, 钱传云, 钱克俭, 秦伟毅, 阮海林, 单爱军, 单志刚, 商德亚, 史继学, 舒强, 司君利, 宋维, 宋祖军, 苏磊, 苏美仙, 孙炳伟, 孙明莉, 孙运波, 唐学杰, 唐子人, 田英平, 童朝阳, 童亚林, 汪健, 王伯良, 王华东, 王时光, 王小闯, 王煜, 王真, 王仲, 魏捷, 吴先正, 伍国锋, 向旭东, 肖献忠, 肖雪, 熊

旭东,徐峰,许硕贵,许铁,薛克栋,邰京宁,杨立山,杨旻,杨明施,杨晓明,姚咏明,尹文,于湘友,于学忠,詹红,张国强,张国秀,张泓,张剑锋,张劲松,张连阳,张茂,张庆富,张庆红,张西京,张新超,赵斌,赵敏,赵晓东,赵剡,郑江,郑宁,郑亚安,周发春,周荣斌,周彤,朱曦,朱华栋,朱继红,曾红科,左永波

参考文献

- [1] Perner A, Cecconi M, Cronhjort M, et al. Expert statement for the management of hypovolemia in sepsis. [J]. Intensive Care Med, 2018, 44(6): 791–798.
- [2] Prescott HC, Angus DC. Postsepsis Morbidity[J]. JAMA, 2018, 319(1): 91.
- [3] Reinhardt K, Daniels R, Kissoon N, et al. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority – A WHO Resolution. [J]. N Engl J Med, 2017, 377(5): 414–417.
- [4] Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. BMJ, 2008, 336(7650): 924–926.
- [5] Guyatt GH, Schünemann HJ, Djalbegovic B, et al. Guideline panels should not GRADE good practice statements[J]. J Clin Epidemiol, 2015, 68(5): 597–600.
- [6] 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.
- [7] Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)[J]. JAMA, 2016, 315(8): 775–787.
- [8] 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.
- [9] de Sousa AG, Fernandes Junior CJ, Santos GPD, et al. The impact of each action in the Surviving Sepsis Campaign measures on hospital mortality of patients with severe sepsis/septic shock[J]. Einstein, 2008, 6(3): 323–327.
- [10] Garnacho-Montero J, Gutiérrez-Pizarra A, Escoreca-Ortega A, et al. De-escalation of empirical therapy is associated with lower mortality in patients with severe sepsis and septic shock[J]. Intensive Care Med, 2014, 40(1): 32–40.
- [11] 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.
- [12] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update[J]. Intensive Care Med, 2018, 44(6): 925–928.
- [13] Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis[J]. Crit Care Med, 2010, 38(2): 367–374.
- [14] Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study[J]. Crit Care Med, 2015, 43(1): 3–12.
- [15] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 371(16): 1496–1506.
- [16] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(18): 1683–1693.
- [17] Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis[J]. Crit Care, 2015, 19: 251.
- [18] Brofain E, Koyfman L, Toledano R, et al. Positive fluid balance as a major predictor of clinical outcome of patients with sepsis/septic shock after ICU discharge[J]. Am J Emerg Med, 2016, 34(11): 2122–2126.
- [19] Mitchell KH, Carlom D, Caldwell E, et al. Volume Overload: Prevalence, Risk Factors, and Functional Outcome in Survivors of Septic Shock[J]. Am J Emerg Med, 2015, 12(12): 1837–1844.
- [20] de Oliveira PS, Freitas FG, Ferreira EM, et al. Positive fluid balance as a prognostic factor for mortality and acute kidney injury in severe sepsis and septic shock[J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 97–101.
- [21] Malbrain ML, Marik PE, Witters I, et al. Fluid overload, de-resuscitation, and outcomes in critically ill or injured patients: a systematic review with suggestions for clinical practice[J]. Anaesthesiol Intensive Ther, 2014, 46(5): 361–380.
- [22] Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(12): 1935–1947.
- [23] LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock[J]. Crit Care Med, 2000, 28(8): 2729–2732.
- [24] Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function[J]. Crit Care Med, 2005, 33(4): 780–786.
- [25] Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock[J]. Crit Care, 2011, 15(5): R222.
- [26] Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2014, 370(17): 1583–1593.
- [27] Lamontagne F, Meade MO, Hébert 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.
- [28] Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view[J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12(4): 315–321.
- [29] 包磊, 张敏, 颜培夏, 等. 动脉血乳酸及其清除率预测感染性休克患者预后的回顾性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(1): 38–42.
- [30] 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.
- [31] 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.
- [32] 吕晓春, 许强宏, 蔡国龙, 等. ScvO₂ 联合乳酸清除率指导脓毒症休克患者的容量复苏[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(7): 496–500.
- [33] 田焕焕, 韩沙沙, 吕长俊, 等. 早期目标乳酸清除率对肺部感染致脓毒性休克治疗的作用[J]. 中华危重病急救医学, 2012, 24(1): 42–45.
- [34] 于斌, 田慧艳, 胡振杰, 等. 乳酸清除率和中心静脉血氧饱和度指导严重感染患者液体复苏效果的比较[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(10): 578–583.
- [35] Gu WJ, Zhang Z, Bakker J. Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(10): 1862–1863.
- [36] Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y, et al. Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A living systematic review[J]. J Crit Care, 2016, 36(1): 43–48.
- [37] Li Y, Zhang X, Lin P, et al. Effects of Shenfu injection in the treatment of septic shock patients: A multicenter, controlled, randomized, open-label Trial[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2016, 2016: 2565169.
- [38] Mou Z, Lv Z, Li Y, et al. Clinical Effect of Shenfu injection in patients with septic shock: A meta-analysis and systematic review[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2015, 2015: 863149.
- [39] 王涛夏, 永富, 郝东, 等. 乳酸在脓毒性休克早期诊断及目标导向治疗中的意义[J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26(1): 51–55.
- [40] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults[J]. JAMA, 2012, 308(15): 1566–1572.
- [41] Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. BMJ, 2013, 346: f839.
- [42] Perner A, Haase N, Gutormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42

- versus Ringer's acetate in severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(2): 124–134.
- [43] Li L, Li Y, Xu X, et al. Safety evaluation on low – molecular – weight hydroxyethyl starch for volume expansion therapy in pediatric patients: a meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 79.
 - [44] Finfer S, Norton R, Bellomo R, et al. The SAFE study: saline vs. albumin for fluid resuscitation in the critically ill[J]. *Vox Sang*, 2004, 87(Suppl 2): 123–131.
 - [45] Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta – analysis[J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(2): 386–391.
 - [46] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(15): 1412–1421.
 - [47] Xu JY, Chen QH, Xie JF, et al. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta – analysis of randomized clinical trials[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6): 702.
 - [48] Jiang L, Jiang S, Zhang M, et al. Albumin versus other fluids for fluid resuscitation in patients with sepsis: a meta – analysis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114666.
 - [49] Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, et al. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(9): 1529–1537.
 - [50] 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.
 - [51] Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al. Recommendations for the transfusion of plasma and platelets[J]. *Blood Transfus*, 2009, 7(2): 132–150.
 - [52] Pigozzi L, Aron J P, Ball J, et al. Understanding platelet dysfunction in sepsis[J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(4): 583–586.
 - [53] British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Guidelines for the use of platelet transfusions[J]. *Br J Haematol*, 2003, 122(1): 10–23.
 - [54] Diedrich B, Remberger M, Shanwell A, et al. A prospective randomized trial of a prophylactic platelet transfusion trigger of 10×10^9 per L versus 30×10^9 per L in allogeneic hematopoietic progenitor cell transplant recipients[J]. *Transfusion*, 2005, 45(7): 1064–1072.
 - [55] Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB[J]. *Ann Intern Med*, 2015, 162(3): 205–213.
 - [56] Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology[J]. *J Clin Oncol*, 2001, 19(5): 1519–1538.
 - [57] Stanworth SJ, Estcourt LJ, Llewellyn CA, et al. Impact of prophylactic platelet transfusions on bleeding events in patients with hematologic malignancies: a subgroup analysis of a randomized trial[J]. *Transfusion*, 2014, 54(10): 2385–2393.
 - [58] Stanworth SJ, Estcourt LJ, Powter G, et al. A no – prophylaxis platelet – transfusion strategy for hematologic cancers[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(19): 1771–1780.
 - [59] Wandt H, Schaefer – Eckart K, Wendelin K, et al. Therapeutic platelet transfusion versus routine prophylactic transfusion in patients with hematological malignancies: an open – label, multicentre, randomised study[J]. *Lancet*, 2012, 380(9850): 1309–1316.
 - [60] Zumberg MS, del Rosario ML, Nejame CF, et al. A prospective randomized trial of prophylactic platelet transfusion and bleeding incidence in hematopoietic stem cell transplant recipients: $10,000/L$ versus $20,000/microL$ trigger[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(10): 569–576.
 - [61] Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2006, 34(6): 1589–1596.
 - [62] 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.
 - [63] Bagshaw SM, Lapinsky S, Dial S, et al. Acute kidney injury in septic shock: clinical outcomes and impact of duration of hypotension prior to initiation of antimicrobial therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(5): 871–881.
 - [64] Iscimen R, Cartin – Ceba R, Yilmaz M, et al. Risk factors for the development of acute lung injury in patients with septic shock: an observational cohort study[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(5): 1518–1522.
 - [65] 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.
 - [66] Ferrer R, Martin – Loeches I, Phillips G, et al. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline – based performance improvement program[J]. *Crit Care Med*, 2014, 42(8): 1749–1755.
 - [67] Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al. Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2005, 6(1): 41–54.
 - [68] Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al. Bundled care for septic shock: an analysis of clinical trials[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(2): 668–678.
 - [69] Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal – directed therapy was initiated in the emergency department[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(4): 1045–1053.
 - [70] Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research Group: Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock[J]. *Chest*, 2009, 136(5): 1237–1248.
 - [71] Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting[J]. *Chest*, 2000, 118(1): 146–155.
 - [72] 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.
 - [73] Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al. A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: a meta – analytic/meta – regression study[J]. *Crit Care Med*, 2010, 38(8): 1651–1664.
 - [74] 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.
 - [75] Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al. Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis – related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2012, 307(22): 2390–2399.
 - [76] Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam – aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, (1): CD003344.
 - [77] Paul M, Soares – Weiser K, Leibovici L. Beta lactam monotherapy versus beta lactam – aminoglycoside combination therapy for fever with neutropenia: systematic review and meta – analysis[J]. *BMJ*, 2003, 326(7399): 1111.
 - [78] Penack O, Becker C, Buchheidt D, et al. Management of sepsis in neutropenic patients: 2014 updated guidelines from the Infectious Diseases Working Party of the German Society of Hematology and Medical Oncology (AGIHO) [J]. *Ann Hematol*, 2014, 93(7): 1083–1095.
 - [79] Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA, et al. Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52: e56–e93.
 - [80] Shi H, Hong Y, Qian J, et al. Xuebijing in the treatment of patients with sepsis[J]. *Am J Emerg Med*, 2017, 35(2): 285–291.
 - [81] Li C, Wang P, Zhang L, et al. Hongcai Shang. Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: A meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *J Ethnopharmacol*, 2018, 224: 512–521.
 - [82] Guo Y, Gao W, Yang H, et al. De – escalation of empiric antibiotics in patients with severe sepsis or septic shock: A meta – analysis[J]. *Heart Lung*, 2016, 45(5): 454–459.

- [83] Gomes Silva BN, Andriolo RB, Atallah AN, et al. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, 12; CD007934.
- [84] Chelluri L, Jastremski MS. Inadequacy of standard aminoglycoside loading doses in acutely ill patients[J]. *Crit Care Med*, 1987, 15(2): 1143 – 1145.
- [85] Pletz MW, Bloos F, Burkhardt O, et al. Pharmacokinetics of moxifloxacin in patients with severe sepsis or septic shock[J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(6): 979 – 983.
- [86] van Zanten AR, Polderman KH, van Geijlswijk IM, et al. Ciprofloxacin pharmacokinetics in critically ill patients: a prospective cohort study[J]. *J Crit Care*, 2008, 23(3): 422 – 430.
- [87] Blot S, Koulenti D, Akova M, et al. Does contemporary vancomycin dosing achieve therapeutic targets in a heterogeneous clinical cohort of critically ill patients? Data from the multinational DALI study[J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R99.
- [88] Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J, et al. Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions [J]. *Lancet Infect Dis*, 2014, 14(6): 498 – 509.
- [89] Baptista JP, Sousa E, Martins PJ, et al. Augmented renal clearance in septic patients and implications for vancomycin optimisation[J]. *Int J Antimicrob Agents*, 2012, 39(5): 420 – 423.
- [90] Hobbs AL, Shea KM, Roberts KM, et al. Implications of augmented renal clearance on drug dosing in critically ill patients: a focus on antibiotics [J]. *Pharmacotherapy*, 2015, 35(11): 1063 – 1075.
- [91] Udy AA, Varghese JM, Altukroni M, et al. Subtherapeutic initial β -lactam concentrations in select critically ill patients: association between augmented renal clearance and low trough drug concentrations [J]. *Chest*, 2012, 142(1): 30 – 39.
- [92] Kalil AC, Metersky ML, Klompas M, et al. Management of Adults With Hospital-acquired and Ventilator-associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 63(5): e61 – e111.
- [93] Chastre J, Wolff M, Fagon JY, et al. Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial[J]. *JAMA*, 2003, 290(19): 2588 – 2598.
- [94] 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.
- [95] Pugh R, Grant C, Cooke RP, Dempsey G. Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (8): CD007577.
- [96] Morel J, Casotto J, Jospé R, et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit[J]. *Crit Care*, 2010, 14(6): R225.
- [97] Joung MK, Lee JA, Moon SY, et al. Impact of de-escalation therapy on clinical outcomes for intensive care unit-acquired pneumonia[J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): R79.
- [98] Leone M, Bechis C, Baumstarck K, et al. De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial [J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(10): 1399 – 1408.
- [99] Riccio LM, Popovsky KA, Hranjec T, et al. Association of excessive duration of antibiotic therapy for intra-abdominal infection with subsequent extra-abdominal infection and death: a study of 2,552 consecutive infections[J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2014, 15(4): 417 – 424.
- [100] Aarts MA, Brun-Buisson C, Cook DJ, et al. Antibiotic management of suspected nosocomial ICU-acquired infection: does prolonged empiric therapy improve outcome [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(8): 1369 – 1378.
- [101] Stevens V, Dumyati G, Fine LS, et al. Cumulative antibiotic exposures over time and the risk of *Clostridium difficile* infection[J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 53(1): 42 – 48.
- [102] Weiss CH, Moazed F, McEvoy CA, et al. Prompting physicians to address a daily checklist and process of care and clinical outcomes: a single-site study [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(6): 680 – 686.
- [103] Mermel LA, Allon M, Bouza E, et al. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2009, 49(1): 1 – 45.
- [104] Liu C, Bayer A, Cosgrove SE, et al. Infectious Diseases Society of America; Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children [J]. *Clin Infect Dis*, 2011, 52(3): e18 – e55.
- [105] Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America [J]. *Clin Infect Dis*, 2016, 62(4): e1 – 50.
- [106] 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.
- [107] Prkno A, Wacker C, Brunkhorst FM, et al. Procalcitonin-guided therapy in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock—a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2013, 17(6): R291.
- [108] Shehabi Y, Sterba M, Garrett P M, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 190(10): 1102 – 1110.
- [109] Annane D, Maxime V, Faller J P, et al. Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2013, 3(2): e002186.
- [110] Bouadma L, Luyt C E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 463 – 474.
- [111] Hochreiter M, Schweiger AM, Keck FS, et al. Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial [J]. *Crit Care (London, England)*, 2009, 13(3): R83.
- [112] Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al. Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(9): 2048 – 2058.
- [113] Nobre V, Harbarth S, Graf JD, et al. Use of Procalcitonin to Shorten Antibiotic Treatment Duration in Septic Patients [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(5): 498 – 505.
- [114] Schroeder S, Hochreiter M T, Schweiger A, et al. Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study [J]. *Langenbecks Archives of Surgery*, 2009, 394(2): 221 – 226.
- [115] Svoboda P, Kantorová I, Scheer P, et al. Can procalcitonin help us in timing of re-intervention in septic patients after multiple trauma or major surgery [J]. *Hepatogastroenterology*, 2007, 54(74): 359 – 363.
- [116] Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2001, 27(Suppl 1): S49 – S62.
- [117] Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock [J]. *Crit Care*, 2014, 18(3): R87.
- [118] Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H, et al. MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study [J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): R42.
- [119] Moss RL, Musemache CA, Kosloske AM. Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival [J]. *J Pediatr Surg*, 1996, 31(8): 1142 – 1146.
- [120] Wong CH, Chang HC, Pasupathy S, et al. Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2003, 85-A(8): 1454 – 1460.
- [121] Chao WN, Tsai CF, Chang HR, et al. Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis [J]. *Am J Surg*,

- 2013, 206(1): 32–39.
- [122] Buck DL, Vester – Andersen M, Möller MH. Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer[J]. Br J Surg, 2013, 100(8): 1045–1049.
 - [123] Karvellas CJ, Abalde JG, Zepeda – Gomez S, et al. The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis – associated septic shock[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2016, 44(7): 755–766.
 - [124] Regnier B, Rapin M, Gory G, et al. Haemodynamic effects of dopamine in septic shock[J]. Intensive Care Med, 1977, 3(2): 47–53.
 - [125] 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.
 - [126] 周飞虎, 宋青. 去甲肾上腺素与多巴胺对脓毒性休克应用疗效的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2013, 25(8): 449–454.
 - [127] Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock[J]. Circulation, 1997, 95(5): 1122–1125.
 - [128] Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al. Beneficial effects of short – term vasopressin infusion during severe septic shock[J]. Anesthesiology, 2002, 96(3): 576–582.
 - [129] Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al. Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study[J]. Circulation, 2003, 107(18): 2313–2319.
 - [130] Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(11): 1782–1789.
 - [131] Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al. The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: a case series[J]. Intensive Care Med, 2001, 27(8): 1416–1421.
 - [132] Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al. Low – dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock[J]. J Trauma, 1999, 47(4): 699–703.
 - [133] Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(9): 877–887.
 - [134] Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock[J]. Intensive Care Med, 2010, 36(1): 83–91.
 - [135] Xiao X, Zhang J, Wang Y, et al. Effects of terlipressin on patients with sepsis via improving tissue blood flow[J]. J Surg Res, 2016, 200(1): 274–282.
 - [136] O'Brien A, Clapp L, Singer M. Terlipressin for norepinephrine – resistant septic shock[J]. Lancet, 2002, 359(9313): 1209–1210.
 - [137] Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study[J]. Crit Care Med, 2005, 33(9): 1897–1902.
 - [138] Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al. Effects of short – term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: the DOBUPRESS study[J]. Br J Anaesth, 2008, 100(4): 494–503.
 - [139] Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al. Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): a randomized, controlled pilot study[J]. Crit Care, 2009, 13(4): R130.
 - [140] 梁宇, 孙立东, 赵子瑜, 等. 大剂量参附注射液治疗脓毒性休克的临床疗效分析[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 109–110.
 - [141] Li MQ, Pan CG, Wang XM, et al. Effect of the Shenfu Injection Combined with Early Goal – Directed Therapy on Organ Functions and Outcomes of Septic Shock Patients[J]. Cell Biochem Biophys, 2015, 72(3): 807–812.
 - [142] Zhang N, Liu J, Qiu Z, et al. Shenfu injection for improving cellular immunity and clinical outcome in patients with sepsis or septic shock[J]. Am J Emerg Med, 2017, 35(1): 1–6.
 - [143] De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock[J]. N Engl J Med, 2010, 362(9): 779–789.
 - [144] Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock[J]. Ann Intern Med, 1984, 100(4): 483–490.
 - [145] 孙海梅, 况锐, 魏宏建. 小剂量多巴胺在脓毒症中的应用研究进展[J]. 中国综合临床, 2006, 22(2): 188–190.
 - [146] 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.
 - [147] Eskesen TG, Wetterslev M, Perner A. Systematic review including re – analyses of 1148 individual data sets of central venous pressure as a predictor of fluid responsiveness[J]. Intensive Care Med, 2016, 42(3): 324–332.
 - [148] Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients[J]. N Engl J Med, 1994, 330(24): 1717–1722.
 - [149] Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients; 2004 update[J]. Crit Care Med, 2004, 32(9): 1928–1948.
 - [150] 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.
 - [151] 韩国强, 潘国权. 去甲肾上腺素并多巴酚丁胺治疗脓毒性休克伴顽固性低血压 28 例临床分析[J]. 中国急救医学, 2006, 26(6): 426–428.
 - [152] Cohn JN. Blood pressure measurement in shock. Mechanism of inaccuracy in auscultatory and palpatory methods[J]. JAMA, 1967, 199(13): 118–122.
 - [153] Hollenberg SM, Parrillo JE. Shock[M]. Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th ed. New York: McGraw – Hill, 1997: 214–222.
 - [154] Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: a systematic review[J]. JAMA, 2009, 301(22): 2362–2375.
 - [155] Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al. Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone[J]. Crit Care Med, 1998, 26(4): 645–650.
 - [156] Briegel J, Forst H, Haller M, et al. Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized, double – blind, single – center study[J]. Crit Care Med, 1999, 27(4): 723–732.
 - [157] Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358(2): 111–124.
 - [158] 孔令杰, 王新华, 商娜, 等. 糖皮质激素治疗严重脓毒症的临床疗效观察[J]. 临床急诊杂志, 2012, 13(2): 91–93.
 - [159] 李亮, 曹昌魁, 聂时南. 小剂量氢化可的松治疗严重脓毒症患者的疗效观察[J]. 东南国防医药, 2016, 18(5): 455–457.
 - [160] Wang C, Sun J, Zheng J, et al. Low – dose hydrocortisone therapy attenuates septic shock in adult patients but does not reduce 28 – day mortality: a meta – analysis of randomized controlled trials[J]. Anesth Analg, 2014, 118(2): 346–357.
 - [161] 韩宇, 程青虹. 脓毒症抗凝治疗的研究现状[J]. 新医学, 2011, 42(1): 54–56.
 - [162] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 2: CD005370.
 - [163] Warren BL, Eid A, Singer P, et al. Caring for the critically ill patient. High – dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial[J]. JAMA, 2001, 286(15): 1869–1878.
 - [164] Zarychanski R, Abou – Setta AM, Kanji S, et al. Canadian Critical Care Trials Group: The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and meta analysis[J]. Crit Care Med, 2015, 43(3): 511–518.
 - [165] Yang C, Chen X, Zheng D, et al. Impacts of early anticoagulant therapy on tissue perfusion in patients with sepsis[J]. Int J Clin Exp Med, 2016, 9(10): 20 074–20 079.
 - [166] 金铭, 李春盛. 血必净注射液对重症脓毒症凝血功能及预后影响的研究[J]. 中华内科杂志, 2009, 48(3): 235–236.
 - [167] 何健卓, 谭展鹏, 张敏州, 等. 血必净注射液对严重脓症患者血流动力学及内皮功能影响的前瞻性研究[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27(2): 127–132.
 - [168] Yin Q, Li C. Treatment effects of Xuebijing injection in severe septic patients with disseminated intravascular coagulation[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2014, 2014: 949254.

- [169] Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al. Continuous arteriovenous hemofiltration; improved survival in surgical acute renal failure [J]. *Surgery*, 1986, 100(4): 400–408.
- [170] Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al. Severe acute renal failure: a comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy[J]. *Nephron*, 1995, 71(1): 59–64.
- [171] Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al. Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration [J]. *ASAIO J*, 1992, 38(3): M654–M657.
- [172] Kierdorf H. Continuous versus intermittent treatment; clinical results in acute renal failure [M]. Sieberth HG, Mann H, Stummvoll HK, eds. *Continuous Hemofiltration*. Basel: Karger, 1991:1–12.
- [173] Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al. Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration[J]. *Anasth Intensivther Notfallmed*, 1986, 21(4): 212–217.
- [174] Guérin C, Girard R, Selli JM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units; results from a multicenter prospective epidemiological survey[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(10): 1411–1418.
- [175] van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al. Acute dialytic support for the critically ill: intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration[J]. *Am J Nephrol*, 1995, 15(3): 192–200.
- [176] Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(1): 29–37.
- [177] Tonelli M, Manns B, Feller – Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery [J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(5): 875–885.
- [178] Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple – organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial[J]. *Lancet*, 2006, 368(9533): 379–385.
- [179] Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF[J]. *Am J Kidney Dis*, 2004, 44(6): 1000–1007.
- [180] Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al. Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2009, 373(9678): 1874–1882.
- [181] Bouman CS, Oudemans – Van Straaten HM, Tijssen JG, et al. Effects of early high – volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30(10): 2205–2211.
- [182] Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno – venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial[J]. *Lancet*, 2000, 356(9223): 26–30.
- [183] Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal – replacement therapy in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(17): 1627–1638.
- [184] Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(1): 7–20.
- [185] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation strategies for renal – replacement therapy in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2016, 375(2): 122–133.
- [186] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(20): 2190–2199.
- [187] Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al. Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: a systematic review and meta – analysis[J]. *PLoS One*, 2011, 6(1): e14623.
- [188] Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al. Meta – analysis: ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury[J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(8): 566–576.
- [189] Marini JJ, Gattinoni L. Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two[J]. *Crit Care Med*, 2004, 32(1): 250–255.
- [190] Tobin MJ. Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(18): 1360–1361.
- [191] Checkley W, Brower R, Korpak A, et al. Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 177(11): 1215–1222.
- [192] 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.
- [193] Checkley W. Extracorporeal membrane oxygenation as a first – line treatment strategy for ARDS: is the evidence sufficiently strong[J]. *JAMA*, 2011, 306(15): 1703–1704.
- [194] 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.
- [195] Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al. Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008, 178(11): 1156–1163.
- [196] Guérin C, Reigner J, Richard JC, et al. Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(23): 2159–2168.
- [197] Beitler JR, Shafie S, Montesi SB, et al. Prone positioning reduces mortality from acute respiratory distress syndrome in the low tidal volume era: a meta – analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(3): 332–341.
- [198] Jolliet P, Bulpa P, Chevolet JC. Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26(12): 1977–1985.
- [199] Lamm WJ, Graham MM, Albert RK. Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994, 150(1): 184–193.
- [200] Stocker R, Neff T, Stein S, et al. Prone positioning and low – volume pressure – limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS[J]. *Chest*, 1997, 111(4): 1008–1017.
- [201] Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al. A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants [J]. *Crit Care Med*, 1992, 20(9): 1341–1345.
- [202] Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(12): 1107–1116.
- [203] Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R, et al. Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta – analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R43.
- [204] Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al. Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer – controlled, closed – loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(1): 72–77.
- [205] Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al. Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome[J]. *Chest*, 1985, 87(5): 585–592.
- [206] Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluid – management strategies in acute lung injury[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(24): 2564–2575.
- [207] Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al. Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine – resistant septic shock [J]. *Chest*, 1990, 98(4): 949–953.
- [208] 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.
- [209] Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al. Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine – dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock [J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2002, 23(7): 654–658.
- [210] Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al. The beta – agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo – controlled clinical trial

- [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2006, 173(3): 281–287.
- [211] Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al. Effect of intravenous β_2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): a multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9812): 229–235.
- [212] Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al. Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerosolized β_2 -agonist for treatment of acute lung injury[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011, 184(5): 561–568.
- [213] Singh B, Tiwari AK, Singh K, et al. β_2 agonist for the treatment of acute lung injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Respir Care*, 2014, 59(2): 288–296.
- [214] Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al. Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(20): 1471–1477.
- [215] Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al. Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371(9607): 126–134.
- [216] Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al. Pulmonary artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(21): 2213–2224.
- [217] Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 366(9484): 472–477.
- [218] Ouellette DR, Patel S, Girard TD, et al. Inspiratory pressure augmentation during spontaneous breathing trials, protocols minimizing sedation, and non-invasive ventilation immediately after extubation[J]. *Chest*, 2017, 151(1): 166–180.
- [219] Blackwood B, Burns KE, Cardwell CR, et al. Protocolized versus non-protocolized weaning for reducing the duration of mechanical ventilation in critically ill adult patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 11: CD006904.
- [220] Ely EW, Baker AM, Dunagan DP, et al. Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously[J]. *N Engl J Med*, 1996, 335(25): 1864–1869.
- [221] Fraser GL, Devlin JW, Worby CP, et al. Benzodiazepine versus non-benzodiazepine-based sedation for mechanically ventilated, critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(9): S30–S38.
- [222] Reade MC, Eastwood GM, Bellomo R, et al. Effect of Dexmedetomidine Added to Standard Care on Ventilator-Free Time in Patients With Agitated Delirium: A Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2016, 315(14): 1460–1468.
- [223] Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al. Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(12): 2609–2615.
- [224] Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al. The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation[J]. *Chest*, 1998, 114(2): 541–548.
- [225] Strøm T, Martinussen T, Tøft P. A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomised trial[J]. *Lancet*, 2010, 375(9713): 475–480.
- [226] Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis[J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(2): 125–139.
- [227] Rosa GDCDL, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial[J]. *Crit Care*, 2008, 12(5): R120.
- [228] Finfer S, Blair D, Bellomo R, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(13): 1283–1297.
- [229] Annane D, Cariou A, Maxime V, et al. Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: a randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 2010, 303(4): 341–348.
- [230] Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, et al. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(2): 171–181.
- [231] Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the glucontrol study[J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(10): 1738–1748.
- [232] 张荣丽, 何伟, 李彤, 等. 重症患者血糖控制目标的探讨[J]. *中华临床营养杂志*, 2008, 16(4): 204–208.
- [233] Song F, Zhong LJ, Han L, et al. Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Biomed Res Int*, 2014, 2014: 698265.
- [234] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes – 2014[J]. *Diabetes Care*, 2014, 37(Suppl 1): S14–S80.
- [235] 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.
- [236] Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, et al. Inpatient glycemic control: Best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians[J]. *J Am Med Assoc*, 2014, 311(2): 95–98.
- [237] Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans van Straaten HM, et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study[J]. *Crit Care*, 2010, 14: R224.
- [238] Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, et al. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality[J]. *Crit Care Med*, 2012, 40(12): 3180–3188.
- [239] Finfer S, Liu B, Chittock DR, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients[J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(12): 1108–1118.
- [240] Kalfon P, Le Manach Y, Ichai C, et al. Severe and multiple hypoglycemic episodes are associated with increased risk of death in ICU patients[J]. *Crit Care*, 2015, 19: 153.
- [241] Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(11): 3008–3013.
- [242] Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill[J]. *Indian J Crit Care Med*, 2014, 18(5): 285–290.
- [243] Coester A, Neumann CR, Schmidt MI, et al. Intensive insulin therapy in severe traumatic brain injury: a randomized trial[J]. *J Trauma*, 2010, 68(4): 904–911.
- [244] 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.
- [245] Inoue S, Egi M, Kotani J, et al. Accuracy of blood-glucose measurements using glucose meters and arterial blood gas analyzers in critically ill adult patients: systematic review[J]. *Crit Care*, 2013, 17(2): R48.
- [246] Rice MJ, Coursin DB. Glucose Meters: Here Today, Gone Tomorrow[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(2): e97–100.
- [247] Cook DJ, Griffith LE, Walter SD, et al. Canadian Critical Care Trials Group: The attributable mortality and length of intensive care unit stay of clinically important gastrointestinal bleeding in critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2001, 5(6): 368–375.
- [248] Krag M, Perner A, Wetterslev J, et al. Stress ulcer prophylaxis versus placebo or no prophylaxis in critically ill patients. A systematic review of randomised clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Intensive Care Med*, 2014, 40(1): 11–22.
- [249] Sasabuchi Y, Matsui H, Lefor AK, et al. Risks and Benefits of Stress Ulcer Prophylaxis for Patients With Severe Sepsis[J]. *Crit Care Med*, 2016, 44(7): e464–e469.

[收稿日期:2018-07-15][本文编辑:裴俏]