

· 标准与规范 ·

成人脓毒症患者医学营养治疗指南 (2025 版)

中华医学会肠外肠内营养学分会

通信作者: 陈尔真, 上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科 上海市重症医学
质控中心, 上海 200025, Email: rjchenerzhen@163.com

【摘要】 医学营养治疗影响脓毒症患者的预后, 但是临床实施过程存在争议。为进一步规范脓毒症患者医学营养治疗, 中华医学会肠外肠内营养学分会(CSPEN)组织国内 50 余位重症医学、临床营养学、循证医学和统计学专家, 按照推荐意见分级评价、制定与评估(GRADE)系统的标准和流程, 通过系统性检索与证据梳理, 并结合临床专家的实践经验制订本指南。指南针对脓毒症患者医学营养治疗中的营养风险筛查、早期医学营养治疗(肠内营养、肠外营养、能量供给、最佳目标蛋白质供给)、肠内营养治疗的输注方式、中医与肠道功能、营养补充剂(维生素、谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸、硒)、益生菌、质子泵抑制剂的使用等方面作出了相应的推荐意见, 最终形成 14 个问题、14 条推荐意见, 以期完善脓毒症患者医学营养治疗流程。

【关键词】 脓毒症; 重症医学; 医学营养治疗; 营养风险筛查; 蛋白质供给; 能量供给

基金项目: 国家自然科学基金(82272234、82270087、82372203); 上海申康医院发展中心临床科学技术创新计划(SHDC22021316、SHDC22023218)

实践指南注册: 国际指南协作网(网址: <https://guidelines.ebmportal.com/cspenzhongguochengrennongduzhenghuanzheyinyangzhiliaozhinan>)

Guidelines for medical nutritional therapy in adult sepsis patients (2025 edition)

Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition

Corresponding author: Chen Erzhen, Department of Emergency, Ruijin Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine; Shanghai Critical Care Medicine Quality Control Center, Shanghai 200025, China, Email: rjchenerzhen@163.com

【Abstract】 Although medical nutritional therapy affects the prognosis of sepsis patients, there is controversy over its clinical implementation process. To further standardize the medical nutrition therapy of sepsis patients, the Chinese Society of Parenteral and Enteral Nutrition (CSPEN) organized more than 50 experts from critical care medicine, clinical nutrition, evidence based medicine and statistics to formulate the guidelines. The guideline was based on grading of recommendations, development and evaluations (GRADE) standards and procedures, through systematic retrieval and evidence sorting, and combined with the practical experience of clinical experts. The guidelines provide recommendations on nutritional risk screening in medical nutrition therapy for sepsis patients, early medical nutrition therapy (enteral nutrition, parenteral nutrition, energy intake, optimal target for protein delivery), enteral nutrition infusion mode, traditional Chinese medicine and protecting intestinal function, nutritional supplements (vitamin, glutamine, omega-3 fatty acids, selenium), probiotics, and the use of proton pump inhibitors. Ultimately, 14 questions and 14 recommendations were formed in order to improve the medical nutrition therapy

DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240813-01859

收稿日期 2024-08-13 本文编辑 朱冬冬

引用本文: 中华医学会肠外肠内营养学分会. 成人脓毒症患者医学营养治疗指南(2025 版)[J]. 中华医学杂志, 2025, 105(7): 510-528. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240813-01859.



中华医学杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



process for sepsis patients.

【Key words】 Sepsis; Critical care medicine; Medical nutritional therapy; Nutritional risk screening; Protein delivery; Energy intake

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82272234, 82270087, 82372203); Shanghai Shenkang Hospital Development Center Clinical Science and Technology Innovation Program (SHDC22021316, SHDC22023218)

Practice guideline registration: Guidelines International Network (website: <https://guidelines.ebmportal.com/cspenzhongguochengrenongduzhenghuanzheyinyangzhiliaozhinan>)

脓毒症是感染导致的致命性多器官功能不全,全球每年发病人数接近五千万。脓毒症引起机体糖、脂肪、蛋白质代谢异常,导致营养不良的发生风险增高,合理的医学营养治疗有助于改善患者预后,提高长期生活质量。近年来,脓毒症患者医学营养治疗的相关证据不断增多,不同脓毒症治疗指南均涉及营养实施,但相关内容较少,难以涵盖脓毒症患者医学营养治疗领域的重要问题^[1-5]。主要学术团体如欧洲临床营养与代谢协会(European Society for Clinical Nutrition and Metabolism, ESPEN)、美国肠外肠内营养学会(American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, ASPEN)、国内学会推出重症患者营养治疗相关的指南,但均无针对脓毒症患者医学营养治疗的专项指南^[6-9]。因此中华医学会肠外肠内营养学分会(Chinese Society for Parenteral and Enteral Nutrition, CSPEN)组织相关专家,根据现有脓毒症医学营养治疗的证据,梳理常见关键问题,制订了本指南,以期有助于规范脓毒症患者医学营养治疗流程,启发后续研究方向,进一步提高脓毒症患者医学营养治疗的质量,并最终改善临床结局及生存质量。

一、指南制订的方法及流程

(一)遵循原则

本指南遵循国际循证临床实践指南的制订标准,使用推荐意见分级评价、制定和评估(grading of recommendations, assessment, development, and evaluations, GRADE)系统进行证据质量评估,由危重症医学领域的临床专家根据证据现状及患者价值偏好、成本效果、卫生服务公平性、可接受度与可行性等其他考虑因素投票表决,并形成每个临床问题及相应的推荐意见与实施建议^[10]。参加本指南制订工作的临床专家组成员均按照中国研究型医院学会的政策和程序进行遴选,并进行了利益冲突声明(均不存在利益冲突)。本指南的制订过程主要参考临床指南研究与评估(appraisal of guidelines, research and evaluation, AGREE)评价标

准^[11],报道遵循卫生保健实践指南报告清单(reporting items for practice guidelines in healthcare, RIGHT)^[12]。

所有的临床专家和方法学家均向指南工作组报告了个人潜在的利益冲突(包含经济和学术方面的潜在利益冲突),指南工作组审核后确认所有临床专家组成员和方法学家均无利益冲突,可以参与本指南的制订过程。

(二)适用对象

本指南推荐意见的应用对象是确诊为脓毒症或脓毒性休克的患者;使用者主要是重症医学领域的临床医师。

(三)临床问题的确定

参与本指南制订的临床专家组成员由全国各地 50 余位危重症领域和营养专业医护人员组成,并由上述专家推选出指南专家组主席。由指南专家组主席与其他指南工作组成员对当前中国脓毒症营养治疗领域亟待解决的临床问题进行了讨论,确定了本指南的内容为脓毒症患者的营养风险评估与营养补充治疗。随后在指南方法学家的引导下,将临床问题转化为研究问题,经过工作组多轮的修改与讨论,最终确定了本指南中包含的 14 个临床问题。临床专家组通过多次讨论确定了每个临床问题下需要关注的结局指标,并根据指标的重要程度从高至低进行排序,依次为关键结局、重要结局、一般结局。在从证据到决策的过程中,指南工作组优先参考关键结局指标的证据,其次参考重要结局与一般结局。上述临床问题的关键结局指标主要包括:重症监护病房(intensive care unit, ICU)住院时间、机械通气时间、病死率、吸入性肺炎与继发感染的发生风险等;重要结局指标主要包括:序贯器官衰竭(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、器官功能衰竭发生风险、喂养不耐受等;一般结局指标则包括住院费用与总住院时间等。上述结局指标在不同的临床问题中的重要性排序略有不同。



(四)证据整合方法

结合脓毒症医学营养治疗领域的现状,针对每一个临床问题,证据整合团队均评估了制作系统评价的可行性与创新性,参考符合国际标准的临床医学实践指南所采用的制订方法^[13-14],并参考国际Cochrane标准的系统评价制作流程进行了证据整合^[15]。

1.文献检索:由信息检索专业的方法学家针对每1个临床问题制定系统性检索策略,检索的英文数据库为:PubMed、Embase、Web of Science与Cochrane Library;并在需要重点参考中国研究证据的临床问题中增加了重要中文数据库的检索:中国知网、万方数据库、中国生物医学文献数据库、维普数据库。检索的时间是自数据库建立至2023年8月14日。在缺少脓症患者直接证据的临床问题中,扩展检索了重症患者的相关系统评价来作为间接证据参考。

2.文献筛查与数据提取:针对每1个临床问题的文献纳入、排除标准和数据提取内容,由临床专家组与方法学家讨论并制订。本指南优先纳入脓毒症或脓毒性休克患者接受营养风险筛查或接受医学营养治疗的临床研究作为证据,在问题缺乏证据的情况下纳入重症患者的临床研究。本指南优先纳入并提取随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)的结果,当问题缺乏足够的RCT研究证据时,则补充纳入观察性研究。均由2名以上的系统评价员进行双人独立的文献筛查与数据提取,当结果不一致时,由2人讨论解决,必要时则由第3位方法学家协助解决。针对每1项纳入的研究,参照事先确认的标准,采用国际公认的偏倚风险评估工具进行质量评价。采用Cochrane偏倚风险评估工具对纳入的RCT研究实施质量评价^[15];采用NOS量表(the newcastle-ottawa scale, NOS)对纳入的队列研究进行质量评价^[16];采用美国国立卫生研究院(National Institutes of Health, NIH)针对横断面研究的偏倚风险评估工具对纳入的横断面研究进行偏倚风险评价。

3.数据分析:对于符合正态分布的对照研究数据则通过RevMan 5.3软件,采用固定效应模型进行荟萃分析,分别对RCT研究结果与观察性研究结果进行荟萃分析,并按照结局指标观测时间点划分为短期(≤ 30 d)、中期(≤ 90 d)与长期(> 90 d)证据。二分类结局指标的效应值采用发生风险比值(relative risk, RR)及其95%可信区间(confidence

interval, CI);连续性结局指标的效应值采用均值差(mean difference, MD)及其95%CI。荟萃分析前,分别由临床专家与方法学家评估不同研究间的临床异质性与方法学异质性,并使用 χ^2 检验和 I^2 统计量来体现统计学异质性;当 χ^2 检验 $P < 0.1$ 且 $I^2 > 50\%$,则认为存在统计学异质性。对于不能开展荟萃分析的研究结果与间接证据提供的研究结果,则以文字或表格的形式进行描述性总结。

(五)证据质量评价

本指南参照GRADE证据质量评价方法对每一个结局指标的合并效应值进行了评价,主要考量纳入研究整体的偏倚风险、不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚,以及证据是否显示出大效应、潜在混杂因素、剂量反应关系,最终根据评价结果将证据的质量划分为高、中、低和极低4个等级。

(六)推荐意见形成

核心临床专家组成员与方法学家在2023年11月至2024年1月期间通过9次线上视频会议对本指南的证据整合结果进行了充分讨论。使用GRADEpro指南在线开发工具(网址:www.grade-pro.org),核心临床专家组成员综合考量了干预和对照措施的利弊平衡、患者价值偏好、医疗资源的消耗、成本效益,以及卫生服务的公平性、可接受度、可行性等方面,并结合临床实践经验,完成了从“证据到决策”(evidence to decision, EtD)流程^[13],通过投票表决,通过率超过80%的推荐意见作为本指南的初步推荐;再经由国内重症或营养领域的其他临床专家审阅本指南,并进行投票,通过率未达80%的推荐意见由指南工作组进行讨论并修改,并再次投票表决,最终形成每一个临床问题的推荐意见与实施建议。本指南的证据级别与推荐意见分级见表1。

(七)更新计划

本指南计划在5年内对上述临床问题的相关证据以及卫生体系的各项相关指标进行再次评估,在有新的研究证据的情况下予以更新。

二、临床问题及推荐意见

临床问题1:脓毒症患者是否需要营养风险筛查?

推荐意见1:脓毒症患者营养不良风险较高,营养风险筛查有利于优化营养治疗方案,因此推荐进行营养风险筛查。(强推荐,低把握度证据)

实施建议:应结合患者的实际情况进行个体精准化、全流程、动态的营养风险筛查。筛查工具主



表1 推荐意见分级评价、制定与评估(GRADE)系统证据质量等级

证据把握度级别	定义
证据质量	
高	非常确信真实的效应值接近效应估计值
中	对效应估计值有中等程度的信心:真实值有可能接近估计值,但仍存在两者大不相同的可能性
低	对效应估计值的确信程度有限:真实值可能与估计值大不相同
极低	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
推荐强度	
强推荐	该条推荐意见适用于绝大多数甚至全部目标群体
弱推荐	该条推荐意见应该结合实际应用场景综合考虑并且由医师与患者共同决策,或者该条推荐意见应该有条件地适用于目标群体
无倾向性推荐	目前的证据尚不足以支持做出推荐意见

要用于患者入ICU时的筛查及指导是否启动早期医学营养治疗。目前临床实践中,改良危重患者营养风险评分(modified nutrition risk in the critically ill score, mNUTRIC)、营养风险筛查2002(nutritional risk screening 2002, NRS 2002)等筛查工具使用较为普遍,但是缺乏对脓毒症患者的循证医学证据支持。使用上述筛查工具时,应事先明确评分标准,并确保测量与计算的准确性。对脓毒症患者的营养状况进行全流程、动态的评估,超声技术可以通过测量肌肉厚度、横截面积,进而筛查营养状态。

关于脓毒症患者的直接证据,共纳入8项观察性研究,发表时间为2018至2023年^[17-24]。1项横断面研究结果显示,危重症营养风险评分(nutrition risk in the critically ill score, NUTRIC)与mNUTRIC评分在预测脓毒症患者病死率方面差异无统计学意义^[22]。1项横断面研究结果显示,NRS 2002评分的应用较为普及,NUTRIC评分相比于NRS 2002评分,灵敏度为0.702,特异度为0.785^[21]。1项研究结果显示,通过应用NRS 2002评分,可以改善医学营养治疗的效果,缩短住院时间^[19]。

近5年发表了6项关于ICU重症患者的系统评价^[25-30]。在1项关于营养风险筛查工具的系统评价中,纳入的研究数据显示,重症患者营养不良的发生风险为55.9%(95%CI: 16.0%~99.5%)^[26];1项关于2019年新型冠状病毒感染(coronavirus disease 2019, COVID-19)住院患者的荟萃分析结果显示,

营养不良的发生风险为78.5%^[28]。4项系统评价的结果均显示,重症患者的营养状态与病死率、ICU住院时间与机械通气时间等结局相关^[25-30]。另外1项系统评价报告显示,患者接受mNUTRIC、NRS 2002、NUTRIC等工具的评估后均有所获益^[27]。综上所述,间接证据与直接证据结论较为一致。重症患者的营养不良发生风险较高,开展营养风险筛查对预测患者的住院时间、机械通气时间及病死率等具有一定影响。

超声技术在营养风险筛查方面体现出了一定的优势,床旁超声可用于早期监测患者的骨骼肌变化,预测患者结局。但是,当前关于超声的使用和结局测量方法,仍需要积累更多循证医学证据,进一步规范。

营养风险筛查有利于了解并量化患者的营养状态,以尽早启动适宜的治疗方案,改善患者不佳的营养状态,同时不会给临床及护理工作带来负担,有利于提高医疗资源的利用效率。由于NUTRIC与mNUTRIC评分的计算较为复杂,NRS 2002评分可能更适合用于急危重症患者。

证据现状显示,脓毒症患者目前应用较为普遍的是mNUTRIC与NRS 2002量表,由于不同量表筛查结果的可比性较差,当前不能得出最佳量表,未来还需探讨各评估量表的最佳应用场景。mNUTRIC与NRS 2002量表的预测性较好,能够指导营养治疗,提高其时效性,从而改善患者营养状态,但也存在一定的局限性,例如对脓毒症患者的营养风险筛查缺乏特异性。临床专家组建议脓毒症患者应开展营养风险筛查,且建议将床旁超声纳入营养风险筛查的范畴,以促进全流程、动态的营养风险筛查。

临床问题2: 脓毒性休克患者是否应该早期启动肠内营养治疗?

推荐意见2: 对于脓毒性休克患者,建议在无喂养禁忌且血流动力学相对稳定的前提下,应早期(72 h内)启动滋养型肠内营养治疗。(弱推荐,低把握度证据)

实施建议: 对于脓毒性休克患者,早期实施肠内营养治疗时应注意两个前提。其一:血流动力学相对稳定,即心血管系统能够维持足够的血液循环和组织灌注。可参考以下指标:(1)血压稳定(平均动脉压 ≥ 65 mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa),且无需大剂量血管活性药物(等量去甲肾上腺素 $< 0.3 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$);(2)组织灌注良好(血乳酸 $<$



2 mmol/L 或毛细血管再充盈时间 <3 s); 或临床医师通过临床指标如心率、尿量、皮肤色泽、意识状态或心输出量测定等综合判定。其二: 排除喂养禁忌, 包括: (1) 休克未控制, 血流动力学尚未稳定或组织灌注不足; (2) 未控制的致命性低氧血症、高碳酸血症或酸中毒; (3) 上消化道活动性出血; (4) 显著的胃肠道缺血; (5) 高流量小肠瘘; (6) 腹腔间隔室综合征; (7) 胃肠减压引流量 >500 ml/6 h。脓毒性休克患者实施早期肠内营养, 需密切监测有无腹部及全身并发症。若出现, 则应考虑减少或停止肠内营养。尤其对于存在腹腔感染、重症急性胰腺炎等腹部疾病引起的脓毒性休克患者, 实施肠内营养的同时应密切注意腹内压、呼吸状况以及全身病情。去甲肾上腺素剂量在 $0.3 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者, 需要根据腹腔的实时监测评估是否可开展肠内营养, 接受去甲肾上腺素剂量 $>0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的患者, 则建议延迟肠内营养。

纳入 4 项关于脓毒性休克患者的研究, 其中 1 项 RCT 研究对比了早期肠内营养与延迟肠内营养, 结果显示, 早期肠内营养可以缩短脓毒性休克患者 ICU 住院时间与机械通气时间^[31]; 其余 3 项研究则显示, 与早期肠外营养相比, 早期肠内营养能够为患者带来获益^[32-34]。纳入 4 项关于脓毒症患者的间接证据^[35-38], 其中 1 项队列研究显示, 与延迟肠内营养相比, 48 h 内的肠内营养差异无统计学意义^[37]; 1 项研究结果则显示, 与延迟肠内营养相比, 24 h 内的肠内营养能够降低患者的病死率与住院时间^[35]; 另外 2 项观察性研究显示, 与延迟肠内营养相比, 早期肠内营养可以降低机械通气时间与住院时间, 但是病死率的差异无统计学意义^[36, 38]。

专家组结合自身实践经验判断, 早期 (72 h 内) 肠内营养在国内医疗机构较为普及, 相对于延迟营养供给, 能够为脓毒症或脓毒性休克患者的营养状况带来获益, 有利于改善病情, 整体上不会消耗额外的卫生资源与医疗成本。但是过高的肠内营养供给可能会增加肠道缺血等并发症的发生风险, 在实施中应注意血流动力学与微循环的稳定。

相较于延迟营养, 尚缺乏关于早期肠内营养的确切临床获益及损害的高质量证据。现有研究表明, 早期肠内营养带来的获益可能较小, 但是证据把握度低。在临床实际操作过程中, 脓毒性休克患者早期肠内营养应密切关注启动时机、剂量, 及可能发生的并发症 (如呕吐、腹泻、腹胀等)。

在肠内营养制剂的选择上, 可以选用短肽类制

剂 (蛋白质已经被酶水解为二或三肽的肠内营养制剂), 由于二或三肽可以直接被肠细胞的寡肽转运蛋白 1 (oligopeptide transporter 1, PepT1) 转运载体吸收, 消化和吸收速度更快。选用短肽制剂时, 建议选择蛋白质水解度高、二或三肽含量高的配方。此外, 建议低剂量启动 ($200 \sim 500$ kcal/d, $1 \text{ kcal} = 4.18 \text{ kJ}$, 第 1 天), 滋养型喂养 $10 \sim 20$ kcal/h 的速度喂养, 根据患者胃肠道耐受情况, 循序渐进, 每天逐步加量 $20\% \sim 30\%$, 以实现营养治疗的热量和蛋白质的供给目标。

临床问题 3: 脓毒性休克患者是否应该早期启动肠外营养治疗?

推荐意见 3: 对于存在口服或肠内喂养禁忌的严重营养不良患者, 应早期开展肠外营养, 并渐进性达到能量和蛋白质的供给目标 (目标同肠内营养), 而不是无医学营养治疗。(弱推荐, 低把握度证据)

实施建议: 目前重症患者肠外营养的启动时机及初始剂量仍有争议。结合最新的指南及大型临床研究建议, 对于脓毒性休克患者, 若能开展早期肠内营养, 应优先在 72 h 内尽早开展; 若患者存在口服或肠内喂养禁忌但尚无营养不良或高营养风险时, 可考虑在第 4~7 天开展肠外营养, 并渐进式实现能量和蛋白质达标。对存在肠内营养禁忌的严重营养不良患者, 应实施早期肠外营养, 而非无医学营养治疗, 但仍应尽力尝试启动肠内营养。

临床问题 4: 脓毒症患者在医学营养治疗早期是否应该予以低能量干预?

推荐意见 4: 对于无营养不良风险、血流动力学相对稳定的脓症患者, 建议在启动医学营养治疗的早期 (7 d 内) 予以低能量干预。(弱推荐, 低把握度证据)

实施建议: 对于低能量干预, 建议控制在目标能量的 70% 以内; 如果有营养不良风险, 建议 3~4 d 内逐步达到目标能量。目标能量采用 $25 \sim 30 \text{ kcal} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 或使用间接能量测定 (indirect calorimetry, IC) 测得静息能量代谢 (rest energy expenditure, REE)。

共纳入 7 项关于脓毒症患者的直接证据^[39-45]。关于低能量干预的定义, 不同研究间差异较大, 2 项国内 RCT 研究以 90% 的 REE 作为高能量和低能量的界值^[44-45]; 2 项国外的观察性研究则以 80% 的 REE 作为界值^[39-40]; 另 2 项则以不同营养液的配比来进行分组, 研究结果显示, 相比于更高的能量供给, 低能量干预可能会在患者的营养和免疫指标



方面带来获益,但未发现病死率、机械通气时间、住院时间等关键结局指标上的获益^[43-44]。脓毒症患者接受早期高能量营养补充,胃肠不耐受、血糖异常发生率增加,还可能带来再喂养综合征、低磷血症的风险。

关于重症患者的系统评价提示,早期低能量营养治疗相比于常规或高能量营养治疗,并未改善病死率、住院时间、ICU 住院时间、感染发生风险、机械通气时间及骨骼肌肌肉含量等结局^[46-53]。而较高能量的营养治疗与胃残余量增加和胃肠动力药物使用增加相关,但与呕吐或反流、腹泻或腹胀无相关性。

专家组结合工作实践经验考虑,对于脓毒症患者 7 d 内予以低能量供给具备良好的可行性与普及性,相对于高能量供给有更高的安全性,同时不会给临床医护人员带来额外的工作负担,整体上也不会对卫生资源与医疗成本带来不利影响。

由于证据整体把握度低,并且在低能量的界值划分以及启动时间上具有较大的异质性,仅通过数据暂不能得出低能量干预的确切结论。专家组结合临床经验认为,脓毒症患者入住 ICU 的 7 d 内,提供≤目标能量 70% 的营养供给,可降低胃肠道不耐受的发生风险,有利于改善营养状态。

临床问题 5: 脓毒症患者早期最佳蛋白质供给量是多少?

推荐意见 5: 对于脓毒症患者,推荐早期(72 h 内)蛋白质供给量为 $0.6 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。(弱推荐,低把握度证据)

实施建议: 对于脓毒症合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的患者,推荐较低蛋白质供给目标($0.6 \sim 0.8 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)。如果 AKI 患者进行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT),蛋白质的供给量可放宽至 $0.6 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。烧伤、创伤、腹腔引流(大量蛋白丢失)的患者,是否需要补充更高剂量的蛋白质有待进一步研究。

共纳入 13 项脓毒症患者早期蛋白质供给量相关的研究^[37, 54-65]。1 项大样本量($n=3\ 036$)的 RCT 研究结果显示,与标准蛋白质供给量($1.0 \sim 1.3 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)相比,早期限制蛋白质供给($0.2 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),其病死率差异无统计学意义,但有利于病情改善与降低并发症^[65]。3 项队列研究的荟萃分析结果显示,较高蛋白质供给量($\geq 2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)与较低蛋白质供给量($0.6 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)相比,其短期($\leq 30 \text{ d}$)病

死率差异无统计学意义($RR=1.30$, $95\%CI: 0.91 \sim 1.86$)^[54-55, 58]。较高的日均蛋白质供给量可能会降低病死率和 ICU 住院时间^[55, 62]。

关于重症患者的系统评价结果显示, $>1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 的蛋白质供给有利于降低患者的病死率,改善肌肉萎缩,但过高的蛋白质供给($\geq 2.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)则无优势^[48, 50, 66-68]。1 项关于 ICU 内重症患者(脓毒症患者占比:171/1 301)的 RCT 研究显示,高蛋白质供给量($\geq 2.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)与常规蛋白质供给量($\leq 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$)相比,患者中期($\leq 60 \text{ d}$)病死率差异无统计学意义($RR=0.93$, $95\%CI: 0.80 \sim 1.08$);但亚组分析中发现,高蛋白质供给量对伴有 AKI 的患者可能有害^[64]。

专家组结合临床经验判断,相对于高蛋白质供给量($>2.0 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),将脓毒症患者早期(72 h 内)的蛋白质供给量控制在合理的范围($0.6 \sim 1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$),能够为患者的营养状况带来获益,更有利于病情改善。

脓毒症患者的最佳蛋白质供给量是一个极具争议的话题。高供给量可抵消负氮平衡相关的不良反应,但高炎症状态的患者合成蛋白质的能力有限,过多的底物可能会对器官功能带来不良影响^[69]。目前临床尚无法确定哪些患者可受益于高蛋白质供给量。部分研究认为,早期高供给量能够降低病死率^[54, 57, 70-71]。也有研究结果显示,在严重脓毒症或脓毒性休克患者中,能量和蛋白质供给量较少的患者组病死率相对较低^[72]。

临床专家组综合考量后认为,应给予脓毒症患者个体化的蛋白质供给量,基于疾病不同阶段和病情严重程度,渐进式达标,同时需要新的风险分层策略来确定代谢从分解到合成的转折点,以判断哪些患者可能受益于更高剂量的蛋白质供给。

临床问题 6: 脓毒症患者的肠内营养输注方式,推荐持续性输注还是间歇性输注?

推荐意见 6: 建议喂养不耐受风险高或有高误吸风险的脓毒症患者,尤其是在早期进行肠内营养治疗时,可选择连续输注方式。当患者胃肠道功能逐渐恢复,并能够耐受肠内营养时,可将输注方式改为间歇输注或间断顿服。(弱推荐,低把握度证据)

实施建议: 连续输注时应在实施过程中进行肠内营养耐受性评估,根据胃肠道耐受情况做相应的调整,尽量避免持续 24 h 输注(建议持续输注 16~18 h,晚间可中断 6~8 h)。肠内营养治疗期间,若



患者出现胃肠道不耐受的情况,建议暂停或降低输注速度,待胃肠道功能逐渐改善后,再逐渐增加输注速度。当患者能够逐渐耐受肠内营养时,可以将输注方式改为间歇输注。由于两种肠内营养输注方式均存在弊端,未来需要探索优化肠内营养治疗策略。

关于脓毒症患者的直接证据,共纳入 2 项 RCT 研究^[73-74]。其中 1 项研究显示,相较于间歇输注组,连续输注组患者在便秘、腹泻、呕吐、腹胀和胃残留量等方面差异均无统计学意义^[73]。另 1 项研究($n=138$)则显示,相较于间歇输注组,连续输注组患者的高血糖及胃肠功能障碍的发生风险差异无统计学意义,且连续输注组的胃肠功能障碍和衰竭及 SOFA 评分均低于间歇输注组^[74]。上述研究结果表明,2 种输注方法的安全性差异无统计学意义,但连续输注在改善患者预后方面可能有更好的效果。

共纳入 8 项重症患者的系统评价,对比了连续输注与间歇输注的有效性与安全性^[75-82]。1 项系统评价结果显示,间歇输注组和连续输注组患者达到规定能量目标的时间差异无统计学意义,但间歇输注组患者达到 80% 能量和蛋白质目标的患者多于连续输注组,且间歇输注组总能量摄入量高于连续输注组^[75]。另 1 项研究同样显示,间歇输注组患者总能量摄入量高于连续输注组^[78]。相比于间歇输注,连续输注可能会增加患者便秘的风险^[77-79, 81],但同时可能会降低腹泻、腹胀及呕吐等胃肠道不良反应的风险^[76, 78-80]。

临床专家组判断,连续输注和间歇输注的有效性、安全性和耐受性相似,通常情况下,均不会带来医护人员额外的工作负担,临床上选择肠内营养输注方式时也需要考虑成本、设备可及性以及患者个体情况,建议制订个体化的输注方案。

与间歇输注相比,连续输注的输注速度相对较低,对于肠内喂养不耐受、肠道吸收表面积有限、胃肠道功能障碍的患者更加安全^[83]。但也有研究认为,连续输注是非生理性的营养方式,较慢的输注速度可能不利于胃肠运动,会导致胃动力降低、胃肠道分泌消化酶的节律受到影响^[84],此外还可能会延长患者的卧床时间^[85],较低的能量摄入可能会延长机械通气时间^[86]。间歇输注则在营养底物消化吸收和肠道稳态方面更符合生理特征^[87-88],有利于提高患者胃肠道的动力^[89],增加激素昼夜节律的分泌,维持胃肠道激素的正常分泌和消化功能^[86, 90-93]。最近 1 项研究表明,间歇输注可以通过改善氨基酸

代谢来抑制蛋白质的分解代谢,减少尿素的生成^[94]。未来仍需开展高质量的 RCT 研究,以进一步验证连续输注和间歇输注对胃肠道的病理生理影响及机制。

临床问题 7: 脓毒症患者是否应采用中医措施进行胃肠道功能维护?

推荐意见 7: 建议在常规治疗的基础上使用中医治疗措施(包括针灸、大黄或芒硝、成方方剂)来维护脓毒症患者胃肠道功能。(强推荐,低把握度证据)

实施建议: 对于存在胃肠功能障碍风险或已出现胃肠功能障碍的脓毒症患者,在有条件实施的情况下,建议在中医专科指导和配合下,将中医治疗措施(包括针灸、大黄或芒硝、成方方剂)作为联合干预手段。在使用过程中,应严密监测患者的胃肠道功能及营养耐受状况,并根据患者病情的变化及时调整方案。采用针灸治疗时,应注意患者凝血状况及针灸部位有无感染等情况;使用中药方剂时,应根据患者胃肠道耐受状况选择不同给药方式;选择胃肠道给药者,也应根据患者个体情况,采取经上消化道或经直肠给药的方式。

共纳入 41 项样本量较大($n \geq 50$)的 RCT 研究,多数发表在国内期刊^[95-135]。纳入研究的干预措施均与脓毒症的常规治疗或临床护理做对比,报道的结局指标主要包括病死率、ICU 住院时间、胃肠道功能、器官功能等。1 项 RCT 研究报道了芒硝外敷联合常规干预的疗效,另有 2 项 RCT 研究分别报道了针灸联合大承气汤、针灸联合大黄的疗效。13 项 RCT 报道了针灸联合常规干预的疗效,针灸的主要穴位是足三里穴,治疗多为 2 次/d,每次留针 20~30 min,疗程 3~7 d。荟萃分析结果显示,针灸联合常规干预缩短 ICU 住院时间($MD=-1.28$ d, $95\%CI: -1.80 \sim -0.77$);此外,联合针灸治疗能够降低脓毒症患者的腹内压($MD=-1.78$ mmHg, $95\%CI: -2.08 \sim -1.48$)。14 项 RCT 研究报道了大黄联合常规干预的疗效,包括大黄灌肠、外敷以及口服或胃管泵入。荟萃分析结果显示,相比于常规干预,口服大黄联合常规治疗可以降低脓毒症患者病死率($RR=0.28$, $95\%CI: 0.16 \sim 0.48$)。11 项 RCT 研究报道了方剂(大承气汤、独参汤)联合常规干预的疗效,包括灌肠、汤剂口服或鼻饲。荟萃分析结果显示,相比于常规护理,大承气汤灌肠缩短患者的 ICU 住院时间($MD=-4.95$ d, $95\%CI: -5.6 \sim -4.3$)。其余研究结果显示,大承气汤口服可能会降低患者腹内



压、机械通气时间、病死率。

临床专家组结合自身工作经验判断,上述中医干预措施可在国内医疗机构普及,具备良好的可行性,同时不会给临床护理带来额外的卫生资源消耗,也不会增加患者的医疗成本。

胃肠功能障碍和衰竭是脓毒症常见的并发症,多项 RCT 证据提示,在常规治疗的基础上,单用或相互联用上述中医措施,可轻度降低腹内压,并适度提高肠内喂养的耐受情况和达标率,同时未发现中医治疗措施导致严重的不良反应。因此临床专家组判断,加用中医措施,利大于弊。对于中医措施是否能提前肠内营养的启动时机,暂无明确的证据支持。

临床问题 8: 脓毒症患者是否应补充维生素 C 及维生素 B1?

推荐意见 8: 建议以维持血浆维生素 C、维生素 B1 正常水平为目标补充维生素。(弱推荐,低把握度证据)

实施建议:对于有监测条件的医疗机构,建议在监测血浆维生素 C、维生素 B1 水平的基础上予以补充;对于没有监测条件的医疗机构,可以常规每日补充维生素 C(1~2 g/d)及维生素 B1(100 mg/d)。是否需要将患者的血浆维生素水平补充至正常水平之上,有待进一步研究。

临床问题 9: 脓毒症患者是否应补充其他维生素作为辅助治疗?

推荐意见 9: 目前的研究证据不足以支持或反对脓毒症患者补充其他维生素(如维生素 A、E、D、B12)作为辅助治疗。(无倾向性推荐,低把握度证据)

实施建议:对于有监测条件的医疗机构,可以在监测血浆维生素水平基础上予以补充;对于没有监测条件的医疗机构,可以按照世界卫生组织每日推荐的剂量进行常规补充。对于大剂量维生素的补充,则有待进一步研究提供循证依据。

共纳入 21 项 RCT^[136-156]。研究结果显示,相较于安慰剂,补充维生素 C 并不能降低脓毒症患者的短期病死率;相比于安慰剂,补充维生素 C 联合维生素 B1 对短期病死率亦无改善。2 项研究报道了维生素 C 联合维生素 B1 可能会改善脓毒症患者 7 d 内的 SOFA 评分^[137, 146]。维生素 C 相比于安慰剂,ICU 住院时间及机械通气时间的差异无统计学意义。2 项研究对比了补充维生素 D 与安慰剂的疗效,1 项单次使用剂量为 540 000 U,结果显示,两组

病死率、ICU 住院时间、升压药使用时间、住院时间差异均无统计学意义;另 1 项研究单次使用剂量为 300 000 U,结果显示,补充维生素 D 组的住院时间缩短,C 反应蛋白、血肌酐的改善更快^[141, 145]。1 项研究结果显示,大剂量维生素 B12 的静脉补充可以减少脓毒性休克患者血管活性药物的使用剂量,且未观察到不良反应的发生^[151]。1 项研究对比了补充维生素 A(100 000 U/d,连用 7 d)与安慰剂对脓毒性休克患者的疗效,结果显示,病死率及 ICU 住院时间的差异均无统计学意义^[140]。1 项研究报道了补充维生素 E(400 U/d)的结果显示,补充组患者的 SOFA 评分有所降低,但未报道对病死率及住院时间的影响^[136]。

专家组结合工作经验考虑,对于医护人员、家属以及脓毒症患者,该临床问题不存在价值偏好。维生素的定期补充与监测不会带来额外的卫生资源消耗,不会增加患者的医疗成本。目前国内部分医疗机构能够检测患者血浆维生素水平,因此专家组综合考量,根据医疗机构是否具备监测条件分别做出建议。

重症患者维生素缺乏的发生比例较高,维生素的补充剂量需要综合考虑患者的缺乏程度以及补充后的疗效反应,目前临床可以进行血浆维生素水平监测,但普及性不够^[157-158]。对于脓毒症患者,维生素和肾上腺皮质激素被认为是同属于代谢复苏的重要手段,但是否需要达到特定的水平尚无定论。近期有研究通过生物标记物表型区分维生素 C 的治疗反应,这一思路有助于临床选择合适的患者进行维生素 C 补充治疗^[159-160]。

2016 年,Marik 等^[161]提出基于氢化可的松、维生素 C、维生素 B1 的鸡尾酒疗法治疗脓毒症,可降低脓毒症患者病死率。之后,维生素 C 和维生素 B1 作为针对脓毒症的补充剂备受关注。但是在随后的大样本 RCT 研究中,未显示出维生素 C 可改善患者结局。维生素 C 正常血浆浓度在 50~80 $\mu\text{mol/L}$,通常临床推荐补充剂量为静脉 200 mg/d^[139, 162];当前纳入 RCT 研究中维生素 C 的最高剂量为静脉 200 mg·kg⁻¹·d⁻¹,且未见严重的相关不良反应,提示该剂量以下的维生素 C 使用相对安全。更高剂量的维生素 C 是否有助于脓毒症患者的治疗,目前无证据支持,临床专家组暂不建议将维生素 C 补充至正常水平之上。

维生素 B1 是电子传递链中重要的辅酶分子,对脓毒症及脓毒性休克患者的救治有重要意

义^[163]。维生素 B1 的推荐摄入量为 0.9~1.2 mg/d, 目前研究中维生素 B1 的补充多为 200 mg/d, 均远高于每日常规推荐剂量^[139]。维生素 B1 在临床上的使用成本较低, 肠道给药无不良反应; 但考虑到重症患者肠道供给可能存在困难, 常需要静脉或肌肉注射以补充维生素 B1, 但可能产生过敏等不良反应^[164]。因此关于高剂量的维生素 B1 能否带来临床获益, 有待进一步研究。

此外, 有少量研究报道了其他维生素(维生素 A、E、D、B12)的补充, 其中维生素 A、维生素 D 过量补充可导致不良反应, 但证据把握度均较低, 因此专家组综合考量后做出无倾向性推荐^[165-166]。

临床问题 10: 脓毒症患者是否应补充益生菌、合生元或益生元?

推荐意见 10: 对于能耐受肠内营养的脓毒症患者, 可考虑补充益生菌、合生元或益生元。(弱推荐, 低把握度证据)

实施建议: 脓毒症患者在肠内营养时推荐补充益生菌、合生元或益生元。但急性胰腺炎等具有菌群异位相关感染高风险的脓毒症患者, 则不宜补充。

益生元仅指一种可引起胃肠道菌群结构和(或)活性的特定变化, 从而对宿主健康产生益处的选择性发酵成分; 合生元仅指一种由活的微生物和宿主微生物选择性利用的底物组成、能够对宿主产生健康益处的混合物。本指南均不涉及任何厂家或商品名称。

共纳入 5 项 RCT 研究, 其中 3 项研究对比了补充益生菌与安慰剂, 2 项研究对比了补充合生元与常规治疗^[167-171]。荟萃分析结果显示, 相比于常规治疗或安慰剂, 补充益生菌或合生元可能会降低脓毒症患者的短期病死率($RR=0.68$, $95\%CI: 0.46\sim 1.01$); 2 项研究结果显示, 相比于常规治疗或安慰剂, 补充益生菌或合生元对脓毒症患者 ICU 住院时间差异无统计学意义。荟萃分析结果显示, 相比于安慰剂, 补充益生菌可能会降低脓毒症患者腹泻的发生风险($RR=0.37$, $95\%CI: 0.16\sim 0.87$)。

1 项系统评价对比了补充益生菌或合生元与常规治疗或安慰剂对重症患者的影响, 荟萃分析结果显示, 相比于常规治疗或安慰剂, 补充益生菌或合生元可能降低重症患者脓毒症($RR=0.38$, $95\%CI: 0.21\sim 0.67$)以及呼吸机相关肺炎的发生风险($RR=0.86$, $95\%CI: 0.78\sim 0.95$), 同时可能小幅降低病死率($RR=0.94$, $95\%CI: 0.85\sim 1.04$)^[172]。

临床专家组结合工作经验考虑, 在常规治疗基础上补充益生菌或合生元, 医护人员、家属以及脓毒症患者均不存在价值偏好, 同时不会对卫生资源消耗和患者的医疗成本带来重大影响, 且益生菌、合生元的补充在临床实践中较为普及, 不会影响患者接受治疗的公平性, 也不存在可接受度、可行性方面的顾虑。

益生菌可促进肠道菌群生态平衡, 减少肠道细胞凋亡, 并支持免疫系统稳态。益生元是肠道细菌的特定营养素, 合生元则结合了益生元和益生菌。虽然缺乏高质量的临床研究证据显示脓毒症患者使用益生菌、合生元或益生元后直接获益(如降低病死率、呼吸机相关肺炎的发生率, 缓解胃肠道症状等), 但大量基础研究提示益生菌、合生元或益生元能够维持肠道微生态的稳定, 对改善胃肠道微生物免疫屏障有积极作用, 故推荐对不存在肠内营养禁忌证的脓毒症患者添加使用益生菌、合生元或益生元^[173]。但是对于急性胰腺炎等具有菌群异位高风险的脓毒症患者, 建议避免使用益生菌、合生元或益生元^[174]。

临床问题 11: 脓毒症患者是否应补充谷氨酰胺?

推荐意见 11: 当前研究证据不足以支持或反对在脓毒症患者中补充谷氨酰胺。(无倾向性推荐, 极低把握度证据)

实施建议: 对于脓毒症合并肾功能不全的患者, 不建议补充谷氨酰胺。

临床问题 12: 脓毒症患者是否应补充 ω -3 脂肪酸?

推荐意见 12: 对于脓毒症患者, 推荐补充 ω -3 脂肪酸。(弱推荐, 低把握度证据)

实施建议: 鱼油中富含的 ω -3 脂肪酸作为药理营养素, 在成人围手术期患者及 ICU 重症患者中应用广泛, 重症患者添加 ω -3 脂肪酸是安全的, 结合目前大多数专家的建议及指南推荐, ω -3 脂肪酸的建议剂量为 $0.10\sim 0.20\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 。

临床问题 13: 脓毒症患者是否应补充硒?

推荐意见 13: 对于脓毒症患者, 为了防止微量元素缺乏, 维持微量元素代谢, 建议在肠外营养中添加含硒的复合制剂。(弱推荐, 极低把握度证据)

实施建议: 基于硒等微量元素缺乏所导致的不良后果, 为维持微量元素底物代谢, 建议在肠外营养中添加含硒的复合制剂, 建议剂量为 $60\sim 70\text{ }\mu\text{g/d}$ 。



共纳入 4 项 RCT 研究对比分析了补充谷氨酰胺和常规治疗或安慰剂在脓毒症患者中的疗效^[175-178]。荟萃分析结果显示,相比于常规治疗或安慰剂,补充谷氨酰胺对脓毒症患者的短期病死率差异无统计学意义($RR=1.11$, $95\%CI: 0.80\sim 1.53$)。相比于常规治疗或安慰剂,补充谷氨酰胺可能对脓毒症患者 ICU 住院时间和机械通气时间差异无统计学意义,也不会改善 7 d 内 SOFA 评分($MD=0.45$, $95\%CI: -0.30\sim 1.20$);肠内给药和静脉给药两种给药途径的结果差异无统计学意义。

9 项 RCT 研究对比了补充 ω -3 脂肪酸和常规治疗或安慰剂的疗效^[179-187]。荟萃分析结果显示,补充 ω -3 脂肪酸会降低短期病死率($RR=0.76$, $95\%CI: 0.57\sim 1.00$)。2 项研究的荟萃分析结果显示,相比于对照组,补充 ω -3 脂肪酸可能降低脓毒症患者 7 d 内 SOFA 评分($MD=-0.64$, $95\%CI: -0.95\sim -0.33$)^[183-184]。通过静脉或肠内补充 ω -3 脂肪酸,短期(≤ 30 d)可能对脓毒症患者 ICU 住院时间无影响,但是可能降低患者的机械通气时间。

共纳入 5 项 RCT 研究对比分析了补充硒和常规治疗或安慰剂在脓毒症患者中的疗效^[188-192]。3 项研究的荟萃分析结果显示,补充硒相比于常规治疗或安慰剂,短期病死率的差异无统计学意义($RR=1.00$, $95\%CI: 0.85\sim 1.17$)^[188-190]。1 项研究显示,相较于常规治疗,补充硒可能减少机械通气时间($MD=-1.80$, $95\%CI: -4.33\sim 0.73$),而 7 d 内 SOFA 评分的差异无统计学意义($MD=-0.30$, $95\%CI: -1.64\sim 1.04$)^[190]。

虽然无足够的研究证据支持,但是专家组根据临床经验判断,关于常规治疗基础上补充谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸和硒,患者的价值偏好不存在差异。谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸可作为临床常规使用,不会增加医疗资源的消耗。目前上市的大多数肠内营养制剂均添加了硒等微量元素,出于稳定性原因,肠外营养制剂则一般不含微量元素,需要单独添加。未发现有关补充谷氨酰胺、 ω -3 脂肪酸和硒的成本效果的研究。从临床用药来看,患者、家属和医护人员均可接受此种治疗方式。在国内大三甲医院,谷氨酰胺和 ω -3 脂肪酸均较易获取,但在其他地区的二级或社区医院要结合实际情况,可能存在可行性方面的顾虑。

谷氨酰胺是细胞重要的氮源,在蛋白质和能量代谢中具有核心作用。作为免疫营养制剂,广泛添加至标准型的肠内及肠外营养制剂中。人体在应

激状态下,如创伤、烧伤、重症感染等,自身合成的谷氨酰胺不足以维持正常水平,且与不良预后相关,因此应适当补充^[193-195]。对于烧伤及创伤相关脓毒症患者推荐补充谷氨酰胺,可能会减少感染并发症的发生率,并降低病死率^[196-197]。对于综合 ICU 脓毒症患者而言,现有证据显示,补充谷氨酰胺无获益,且证据的把握度极低。REDOX 研究的结果表明,对于脓毒性休克、存在多器官功能衰竭或血流动力学不稳定的患者,较高剂量的谷氨酰胺($>0.5\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)可能与较高的病死率相关,应谨慎把握补充剂量^[198]。

研究表明, ω -3 脂肪酸可以减少各种炎症介质的表达,防止过度炎症反应,因此具有抗炎、改善机体免疫功能的作用。 ω -3 脂肪酸属于人体必需脂肪酸,必须通过外源性补充。虽然当前证据的把握度低,但是可以发现,脓毒症患者补充 ω -3 脂肪酸在 ICU 住院时间、机械通气时长、短期病死率方面有潜在的临床获益,因此做出推荐。

硒是人体必需的微量元素,主要从饮食中获得。硒具有抗氧化、提高人体免疫机能、保护血管和心肌等作用。硒还可影响维生素 A、C、E 和 K 的代谢,同时参与辅酶 A 和 Q 的合成,硒还能刺激机体产生免疫球蛋白和抗体。国内指南及世界卫生组织建议,成人硒的摄入量为 $50\sim 250\text{ }\mu\text{g/d}$ 。针对脓毒症患者肠外营养是否应添加硒,现有证据未显示出明确的获益。临床专家组综合考量后认为,硒元素缺乏可能导致不良的结局,为确保患者的底物代谢水平,建议在肠外营养中适当补充。

临床问题 14: 脓毒症患者是否应常规使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitors, PPI)以预防胃肠道应激性溃疡?

推荐意见 14: 不推荐脓毒症患者常规使用 PPI 以预防胃肠道应激性溃疡。(弱推荐,极低把握度证据)

实施建议: 若患者已经启动肠内营养,一般不推荐使用 PPI。但在某些特殊情况下,如进行机械通气的重症脓毒症患者,且评估在 48 h 内无法启动肠内营养,可酌情考虑短疗程使用 PPI。临床实践中,需要根据实际情况进行个体化实施。

关于脓毒症患者的直接证据,共纳入 3 项 RCT 研究,分别对比了 PPI 和安慰剂及 H₂ 受体拮抗剂^[199-201]。2 项关于脓毒症研究的荟萃分析结果显示,相比于 H₂ 受体拮抗剂或安慰剂,使用 PPI 短期(≤ 30 d)可能增加呼吸机相关肺炎的发生风险($RR=$



1.98, 95%CI: 1.31~2.98)^[199-200]。2 项关于脓毒症研究的荟萃分析结果显示,相比于雷尼替丁或安慰剂,使用 PPI 短期(≤ 30 d)可能对病死率无影响($RR=1.19$, 95%CI: 0.76~1.87)^[200-201];此外,相比于安慰剂或 H₂受体拮抗剂,PPI 可能对消化道出血的发生无影响。

此外,纳入 6 项 RCT 研究,分别对比了 PPI 和安慰剂、雷尼替丁、法莫替丁、西咪替丁在重症患者中的疗效^[202-207]。其中 1 项研究显示,相比于安慰剂,长期(≥ 90 d)使用 PPI 可能降低消化道出血的发生风险($RR=0.60$, 95%CI: 0.41~0.87)^[205]。另有 1 项研究显示,相比于西咪替丁,PPI 短期(≤ 30 d)可能对肝功能衰竭、便秘的发生风险无影响($RR=0.94$, 95%CI: 0.39~2.24)^[204]。1 项研究表明,在接受有创机械通气的患者中,泮托拉唑治疗组严重上消化道出血的发生率低于安慰剂,90 d 病死率的差异无统计学意义^[202]。

专家组根据临床经验判断,在预防性使用 PPI 的问题上,医师与患者无价值偏好差异。没有纳入关于资源消耗和成本效益的研究,但结合专家的临床经验,使用 PPI 不会带来额外的卫生资源消耗,同时对卫生服务公平性无影响,也不存在可行性与可接受度方面的顾虑。

暂无证据支持脓毒症患者使用 PPI 预防胃肠道应激性溃疡能为患者带来获益,因此不推荐常规使用。长期应用 PPI 会使胃内长期处于低胃酸状态,降低胃酸屏障功能,导致胃内细菌定植和肠道菌群过度生长,增加腹泻的发生风险;当发生生理性或病理性胃食管反流,或实施治疗性干预(如鼻饲管、气管内插管等)时,可能增加误吸风险。

本指南采用 GRADE 方法,针对脓毒症患者的营养风险评估、早期营养治疗方案与营养治疗补充剂等临床关注度高的问题作出了推荐意见。同时本指南的制订可能存在一定的局限性,部分临床问题的证据缺少高质量的循证依据,需要结合临床专家的经验做出推荐意见。本指南发表后,可以为未来的临床试验指明方向,并推广应用于脓毒症患者医学营养治疗的临床实践。根据临床反馈,进一步完善指南建议,规范脓毒症医学营养治疗,提高患者的临床获益。

本专家共识制订专家委员会名单:

执笔作者(按姓氏汉语拼音排序):陈尔真(上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊医学科);成杰(上海交通大学医学院附属瑞金医院医学教育处);邓云新(上海交通大学

医学院附属瑞金医院重症医学科);刘艾然(东南大学附属中大医院重症医学科);刘畅(四川大学华西医院重症医学科);刘勇超(同济大学附属第十人民医院重症医学科);刘昭远(中国临床实践指南联盟);孟玫(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);彭劲民(北京协和医院重症医学科);邱春芳(中山大学附属第一医院重症医学科);施咏梅(上海交通大学医学院附属瑞金医院营养科);吴国豪(复旦大学附属中山医院营养科);夏君(宁波诺丁汉大学 GRADE 中心);燕晓雯(青岛大学附属医院重症医学科);张慧峰(河南省人民医院重症医学科);张利鹏(内蒙古医科大学附属医院重症医学科);张志贇(上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科);曾平(北京医院老年医学重点实验室);钟鸣(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科)

参与本指南制订的专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):常志刚(北京医院重症医学科);陈存荣(福建医科大学附属医院重症医学科);陈尔真(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);陈伟(北京协和医院临床营养科);陈伟(上海中医药大学附属龙华医院重症医学科);楚玉峰(山东第一医科大学附属省立医院神经内科重症监护病房);邓云新(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);丁仁钺(中国医科大学附属第一医院重症医学科);皋源(上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科);居旻杰(复旦大学附属中山医院重症医学科);柯路(解放军东部战区总医院重症医学科);李琛(山东大学齐鲁医院重症医学科);李娜(海南省人民医院重症医学科);黎璞(空军军医大学唐都医院重症医学科);李颖川(同济大学附属第十人民医院重症医学科);林佳佳(解放军东部战区总医院重症医学科);刘艾然(东南大学附属中大医院重症医学科);刘畅(四川大学华西医院重症医学科);刘虹(山西医科大学第一医院重症医学科);刘勇超(同济大学附属第十人民医院重症医学科);孟玫(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);欧阳彬(中山大学附属第一医院重症医学科);庞静(广西壮族自治区人民医院重症医学科);彭劲民(北京协和医院重症医学科);邱春芳(中山大学附属第一医院重症医学科);瞿洪平(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);邵换璋(河南省人民医院重症医学科);施咏梅(上海交通大学医学院附属瑞金医院营养科);佟飞(河北医科大学第二医院重症医学科);王昊(山东大学齐鲁医院重症医学科);王锦权(安徽省立医院重症医学科);王胜(同济大学附属同济医院重症医学科);吴国豪(复旦大学附属中山医院营养科);邢金燕(青岛大学附属医院重症医学科);燕晓雯(青岛大学附属医院重症医学科);阎小雨(北京医院重症医学科);杨逢永(山东第一医科大学附属济南市人民医院急诊科);杨万杰(天津市海河医院重症医学科);杨晓军(宁夏医科大学总医院重症医学科);杨缙(重庆市人民医院重症医学科);杨旻(安徽医科大学第二附属医院重症医学科);尹佳萌(山西医科大学第一医院重症医学科);虞文魁(南京大学医学院附属鼓楼医院重症医学科);余追(武汉



人民医院重症医学科);张东(吉林大学第一医院重症医学科);张慧峰(河南省人民医院重症医学科);张利鹏(内蒙古医科大学附属医院重症医学科);张志贇(上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科);张继承(山东第一医科大学附属省立医院重症医学科);钟鸣(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);诸杜明(复旦大学附属中山医院重症医学科);左坤(甘肃省中心医院重症医学科)

学术秘书:刘勇超(同济大学附属第十人民医院重症医学科);孟玫(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);钟鸣(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科);张志贇(上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科)

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

志谢 Arthur R.H. van Zanten 对本指南意见形成的指导(荷兰, Department of Intensive Care, Gelderse Vallei Hospital, Ede, the Netherlands & Wageningen University & Research, Wageningen, the Netherlands)

参 考 文 献

- 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. 中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)[J]. 感染、炎症、修复, 2019, 20(1):3-22. DOI: 10.3969/j.issn.1672-8521.2019.01.001.
- 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南(2014)[J]. 中华内科杂志, 2015, 54(6):557-581. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2015.06.021.
- 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.
- Egi M, Ogura H, Yatabe T, et al. The japanese clinical practice guidelines for management of sepsis and septic shock 2020 (J-SSCG 2020)[J]. J Intensive Care, 2021, 9(1): 53. DOI: 10.1186/s40560-021-00555-7.
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193(3): 259-272. DOI: 10.1164/rccm.201504-0781OC.
- 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.
- 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.
- 中华医学会重症医学分会. 中国成人 ICU 患者营养评估与监测临床实践指南[J]. 中华危重病急救医学, 2023, (11). DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20230829-00710.
- 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. cn12137-20221116-02407.
- Schünemann F, Meerpohl JJ, Schwingshackl L, et al. Guidelines 2.0: systematic development of a comprehensive checklist for a successful guideline enterprise[J]. Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes, 2021, 163:76-84. DOI: 10.1016/j.zefq.2021.01.009.
- Brouwers MC, Kerkvliet K, Spithoff K, et al. The AGREE reporting checklist: a tool to improve reporting of clinical practice guidelines[J]. BMJ, 2016, 352: i1152. DOI: 10.1136/bmj.i1152.
- Chen Y, Yang K, Marušić A, et al. A reporting tool for practice guidelines in health care: the right statement[J]. Ann Intern Med, 2017, 166(2): 128-132. DOI: 10.7326/M16-1565.
- Alonso-Coello P, Oxman AD, Moher J, et al. GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 2: clinical practice guidelines[J]. Gac Sanit, 2018, 32(2): 167. e1-167. e10. DOI: 10.1016/j.gaceta.2017.03.008.
- Zeng M, Xia J, Zong Z, et al. Guidelines for the diagnosis, treatment, prevention and control of infections caused by carbapenem-resistant gram-negative bacilli[J]. J Microbiol Immunol Infect, 2023, 56(4): 653-671. DOI: 10.1016/j.jmii.2023.01.017.
- Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions version 6.4 (updated August 2023) [M]. Cochrane, 2023. <https://training.cochrane.org/handbook>.
- Stang A. Critical evaluation of the newcastle-ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in meta-analyses[J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605. DOI: 10.1007/s10654-010-9491-z.
- Gao L, Li S, Li H, et al. Effectiveness of the improved B-ultrasound method for measuring the antral section to guide enteral nutrition in patients with sepsis in a randomized controlled trial[J]. Asia Pac J Clin Nutr, 2021, 30(2):224-230. DOI: 10.6133/apjcn.202106_30(2).0006.
- Gao Q, Cheng Y, Li Z, et al. Association between nutritional risk screening score and prognosis of patients with sepsis [J]. Infect Drug Resist, 2021, 14:3817-3825. DOI: 10.2147/IDR.S321385.
- Grolmund Berset D, Guex E, Valentinuzzi N, et al. Improving nutritional care quality in the orthopedic ward of a septic surgery center by implementing a preventive nutritional policy using the nutritional risk score: a pilot study[J]. Eur J Clin Nutr, 2019, 73(2): 276-283. DOI: 10.1038/s41430-018-0345-1.
- Hai PD, Viet Hoa LT. The prognostic accuracy evaluation of mNUTRIC, APACHE II, SOFA, and SAPS 2 scores for mortality prediction in patients with sepsis[J]. Crit Care Res Pract, 2022, 2022: 4666594. DOI: 10.1155/2022/4666594.
- Inal MT, Memis D, Tek SC, et al. Determining the efficiency of different malnutrition tests in septic patients[J]. Med, Balear, 2021, 36(1): 17-21. <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=7811829>.
- Jeong DH, Hong SB, Lim CM, et al. Comparison of accuracy of NUTRIC and modified NUTRIC scores in predicting 28-day mortality in patients with sepsis: a single center retrospective study[J]. Nutrients, 2018, 10(7): 911. DOI: 10.3390/nu10070911.



- 10.3390/nu10070911.
- [23] Tsai YH, Lin CY, Chen YM, et al. Impact of body mass index on the survival of patients with sepsis with different modified NUTRIC scores[J]. *Nutrients*, 2021, 13(6):1873. DOI: 10.3390/nu13061873.
 - [24] Wełna M, Adamik B, Kübler A, et al. The NUTRIC score as a tool to predict mortality and increased resource utilization in intensive care patients with sepsis[J]. *Nutrients*, 2023, 15(7):1648. DOI: 10.3390/nu15071648.
 - [25] Casey P, Alasmar M, McLaughlin J, et al. The current use of ultrasound to measure skeletal muscle and its ability to predict clinical outcomes: a systematic review[J]. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*, 2022, 13(5): 2298-2309. DOI: 10.1002/jcsm.13041.
 - [26] Cattani A, Eckert IC, Brito JE, et al. Nutritional risk in critically ill patients: how it is assessed, its prevalence and prognostic value: a systematic review[J]. *Nutr Rev*, 2020, 78(12):1052-1068. DOI: 10.1093/nutrit/nuaa031.
 - [27] Domenech-Briz V, Gea-Caballero V, Czapla M, et al. Importance of nutritional assessment tools in the critically ill patient: a systematic review[J]. *Front Nutr*, 2022, 9:1073782. DOI: 10.3389/fnut.2022.1073782.
 - [28] Feng X, Liu Z, He X, et al. Risk of malnutrition in hospitalized COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Nutrients*, 2022, 14(24): 5267. DOI: 10.3390/nu14245267.
 - [29] Ibrahim DA, Elkabarity RH, Moustafa ME, et al. Modified NUTRIC score and outcomes in critically ill patients: a meta-analysis[J]. *Egypt J Anaesth*, 2020, 36(1): 288-296. DOI: 10.1080/11101849.2020.1848240. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/11101849.2020.1848240>.
 - [30] Reis A, Fruchtenicht A, Moreira LF. NUTRIC score use around the world: a systematic review[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019, 31(3): 379-385. DOI: 10.5935/0103-507X.20190061.
 - [31] Patel JJ, Kozeniecki M, Peppard WJ, et al. Phase 3 pilot randomized controlled trial comparing early trophic enteral nutrition with "no enteral nutrition" in mechanically ventilated patients with septic shock[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(5):866-873. DOI: 10.1002/jpen.1706.
 - [32] 陈以明, 吴海滨, 廖梅嫣, 等. 肠内营养实施时机对脓毒性休克预后影响[J]. *数理医药学杂志*, 2015, (12):1774-1775. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2015.12.017.
 - [33] 戴晓勇, 华玮, 浦清, 等. 脓毒性休克患者肠内营养支持启动时机选择与预后的相关性分析[J]. *中国综合临床*, 2018, 34(3): 267-271. DOI: 10.3760/cma. j. issn. 1008-6315. 2018.03.017.
 - [34] 潘万福, 王灿, 骆付丽, 等. 脓毒症休克患者早期肠内营养干预对其Treg/Th17免疫平衡及血清CRP、IL-6的影响[J]. *中华医院感染学杂志*, 2022, 32(11):1668-1672. DOI: 10.11816/cn.ni.2022-211443.
 - [35] Jiang Y, Hu B, Zhang S, et al. Effects of early enteral nutrition on the prognosis of patients with sepsis: secondary analysis of acute gastrointestinal injury study [J]. *Ann Palliat Med*, 2020, 9(6): 3793-3801. DOI: 10.21037/apm-20-1650.
 - [36] Liu Y, Zhao W, Chen W, et al. Effects of early enteral nutrition on immune function and prognosis of patients with sepsis on mechanical ventilation[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(10): 1053-1061. DOI: 10.1177/0885066618809893.
 - [37] Pasinato VF, Berbigier MC, Rubin Bde A, et al. Enteral nutritional therapy in septic patients in the intensive care unit: compliance with nutritional guidelines for critically ill patients[J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013, 25(1):17-24. DOI: 10.1590/s0103-507x2013000100005.
 - [38] Wang J, Jiang L, Ding S, et al. Early enteral nutrition and sepsis-associated acute kidney injury: a propensity score matched cohort study based on the MIMIC-III database[J]. *Yonsei Med J*, 2023, 64(4): 259-268. DOI: 10.3349/ymj.2022.0276.
 - [39] de Koning M, Koekkoek W, Kars J, et al. Association of protein and caloric intake and clinical outcomes in adult septic and non-septic ICU patients on prolonged mechanical ventilation: the procaspt retrospective study [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(3): 434-443. DOI: 10.1002/jpen.1663.
 - [40] Machado RR, Caruso L, Lima Pde A, et al. Nutrition therapy in sepsis: characterization and implications for clinical prognosis[J]. *Nutr Hosp*, 2015, 32(3):1281-1288. DOI: 10.3305/nh.2015.32.3.9266.
 - [41] Sun JK, Nie S, Chen YM, et al. Effects of permissive hypocaloric vs standard enteral feeding on gastrointestinal function and outcomes in sepsis[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(29):4900-4912. DOI: 10.3748/wjg.v27.i29.4900.
 - [42] 崔娟, 王博, 徐雯, 等. 不同能量 TPF 早期肠内营养支持策略在对脓毒症所致急性肾衰竭患者进行治疗中的应用[J]. *当代医药论丛*, 2021, 19(14): 38-40. DOI: 10.3969/j.issn.2095-7629.2021.14.018.
 - [43] 戴晓勇, 陈永珍, 杨晓英, 等. 不同早期肠内营养策略对脓毒症合并急性肾功能衰竭 CRRT 治疗患者营养状态及免疫功能的影响[J]. *疑难病杂志*, 2018, (4). DOI: 10.3969/j.issn.1671-6450.2018.04.013.
 - [44] 黄小洵, 孟繁魁, 谢昌联, 等. 脓毒症患者静息能量代谢测定指导营养目标能量治疗的临床研究[J]. *吉林医学*, 2018, 39(6): 1061-1063. DOI: 10.3969/j. issn. 1004-0412. 2018.06.026.
 - [45] 刘朝晖, 苏磊, 廖银光, 等. 脓毒症机械通气患者营养平衡对临床预后的影响[J]. *实用医学杂志*, 2014, (14): 2237-2239. DOI: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.14.017.
 - [46] Chapple LS, Weinel L, Ridley EJ, et al. Clinical sequelae from overfeeding in enterally fed critically ill adults: where is the evidence? [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(6):980-991. DOI: 10.1002/jpen.1740.
 - [47] Cioffi I, Ponzo V, Pellegrini M, et al. The incidence of the refeeding syndrome. a systematic review and meta-analyses of literature[J]. *Clin Nutr*, 2021, 40(6): 3688-3701. DOI: 10.1016/j.clnu.2021.04.023.
 - [48] Lambell KJ, King SJ, Forsyth AK, et al. Association of energy and protein delivery on skeletal muscle mass changes in critically ill adults: a systematic review[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(7): 1112-1122. DOI: 10.1002/jpen.1151.
 - [49] Murthy TA, Plummer MP, Tan E, et al. Higher versus lower enteral calorie delivery and gastrointestinal dysfunction in critical illness: a systematic review and meta-analysis [J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(10): 2185-2194. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.08.011.
 - [50] Nakanishi N, Matsushima S, Tatsuno J, et al. Impact of energy and protein delivery to critically ill patients: a



- systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Nutrients*, 2022, 14(22): 4849. DOI: 10.3390/nu14224849.
- [51] Perman MI, Ciapponi A, Franco JV, et al. Prescribed hypocaloric nutrition support for critically-ill adults[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 6(6): CD007867. DOI: 10.1002/14651858.CD007867.pub2.
- [52] Ridley EJ, Davies AR, Hodgson CL, et al. Delivery of full predicted energy from nutrition and the effect on mortality in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(6 Pt A): 1913-1925. DOI: 10.1016/j.clnu.2017.09.026.
- [53] Zhou X, Fang H, Hu C, et al. Effect of hypocaloric versus standard enteral feeding on clinical outcomes in critically ill adults-a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis[J]. *Med Intensiva (Engl Ed)*, 2021, 45(4):211-225. DOI: 10.1016/j.medin.2019.10.003.
- [54] Allingstrup MJ, Esmailzadeh N, Wilkens Knudsen A, et al. Provision of protein and energy in relation to measured requirements in intensive care patients[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(4):462-468. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.12.006.
- [55] Cha JK, Kim HS, Kim EJ, et al. Effect of early nutritional support on clinical outcomes of critically ill patients with sepsis and septic shock: a single-center retrospective study[J]. *Nutrients*, 2022, 14(11): 2318. DOI: 10.3390/nu14112318.
- [56] Elke G, Wang M, Weiler N, et al. Close to recommended caloric and protein intake by enteral nutrition is associated with better clinical outcome of critically ill septic patients: secondary analysis of a large international nutrition database[J]. *Crit Care*, 2014, 18(1): R29. DOI: 10.1186/cc13720.
- [57] García-de-Lorenzo A, Ortíz-Leyba C, Planas M, et al. Parenteral administration of different amounts of branch-chain amino acids in septic patients: clinical and metabolic aspects[J]. *Crit Care Med*, 1997, 25(3):418-424. DOI: 10.1097/00003246-199703000-00008.
- [58] Jeong DH, Hong SB, Lim CM, et al. Relationship between nutrition intake and 28-day mortality using modified nutrice score in patients with sepsis[J]. *Nutrients*, 2019, 11(8):1906. DOI: 10.3390/nu11081906.
- [59] van Ruijven IM, Stapel SN, Girbes A, et al. Early high protein provision and mortality in ICU patients including those receiving continuous renal replacement therapy[J]. *Eur J Clin Nutr*, 2022, 76(9): 1303-1308. DOI: 10.1038/s41430-022-01103-8.
- [60] Weijs PJ, Looijaard WG, Beishuizen A, et al. Early high protein intake is associated with low mortality and energy overfeeding with high mortality in non-septic mechanically ventilated critically ill patients[J]. *Crit Care*, 2014, 18(6):701. DOI: 10.1186/s13054-014-0701-z.
- [61] Wichansawakun S, Wongkongkathep P, Tantiavarong P. MON-PO626: a randomized controlled trial of the effect of protein restriction to delay renal replacement therapy in septic patients with acute renal failure in thammawat university hospital, preliminary analysis[J]. *Clin Nutr*, 2019, 38: S291. DOI: 10.1016/s0261-5614(19)32459-8. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(19\)32459-8/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(19)32459-8/abstract).
- [62] 薄世宁, 赵志岭, 奚晶晶, 等. 肠内营养支持治疗对脓毒症患者临床结局的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2023, 35(1): 71-76. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221111-00978.
- [63] 于晓帆. 脓毒症合并多器官功能障碍患者 ICU 获得性肌无力高危因素分析[D]. 昆明: 昆明医科大学, 2017.
- [64] Heyland DK, Patel J, Compher C, et al. The effect of higher protein dosing in critically ill patients with high nutritional risk (effort protein): an international, multicentre, pragmatic, registry-based randomised trial [J]. *Lancet*, 2023, 401(10376): 568-576. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02469-2.
- [65] Reignier J, Planteveve G, Mira JP, et al. Low versus standard calorie and protein feeding in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group trial (NUTRIREA-3) [J]. *Lancet Respir Med*, 2023, 11(7): 602-612. DOI: 10.1016/S2213-2600(23)00092-9.
- [66] Fetterplace K, Gill B, Chapple LS, et al. Systematic review with meta-analysis of patient-centered outcomes, comparing international guideline-recommended enteral protein delivery with usual care[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2020, 44(4): 610-620. DOI: 10.1002/jpen.1725.
- [67] Lee ZY, Yap C, Hasan MS, et al. The effect of higher versus lower protein delivery in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 260. DOI: 10.1186/s13054-021-03693-4.
- [68] van Ruijven IM, Abma J, Brunsveld-Reinders AH, et al. High protein provision of more than 1.2 g/kg improves muscle mass preservation and mortality in ICU patients: a systematic review and meta-analyses[J]. *Clin Nutr*, 2023, 42(12):2395-2403. DOI: 10.1016/j.clnu.2023.09.026.
- [69] Schuetz P. Effort protein trial: questions remain[J]. *Lancet*, 2023, 402(10406): 963. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)01255-2.
- [70] Bendavid I, Zusman O, Kagan I, et al. Early administration of protein in critically ill patients: a retrospective cohort study[J]. *Nutrients*, 2019, 11(1): 106. DOI: 10.3390/nu11010106.
- [71] Weijs P, Mogensen KM, Rawn JD, et al. Protein intake, nutritional status and outcomes in ICU survivors: a single center cohort study[J]. *J Clin Med*, 2019, 8(1): 43. DOI: 10.3390/jcm8010043.
- [72] Elke G, Kuhnt E, Ragaller M, et al. Enteral nutrition is associated with improved outcome in patients with severe sepsis. a secondary analysis of the visep trial[J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2013, 108(3): 223-233. DOI: 10.1007/s00063-013-0224-4.
- [73] Nasiri M, Farsi Z, Ahangari M, et al. Comparison of intermittent and bolus enteral feeding methods on enteral feeding intolerance of patients with sepsis: a triple-blind controlled trial in intensive care units[J]. *Middle East J Dig Dis*, 2017, 9(4):218-227. DOI: 10.15171/mejdd.2017.77.
- [74] 陈康, 刘伯飞, 顾小宇, 等. 不同营养供给方式对无胃肠道功能障碍脓症患者血糖控制和胃肠功能障碍发生的影响[J]. *蚌埠医学院学报*, 2015, 40(10): 1341-1343. DOI: 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2015.10.015.
- [75] De Lazzaro F, Alessandri F, Tarsitano MG, et al. Safety and efficacy of continuous or intermittent enteral nutrition in



- patients in the intensive care unit: systematic review of clinical evidence[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(3):486-498. DOI: 10.1002/jpen.2316.
- [76] Di Paolo G, Twomlow E, Hanna F, et al. Continuous or intermittent? Which regimen of enteral nutrition is better for acute stroke patients? A systematic review and meta-analysis[J]. Online J Neurol Brain Disord, 2019, 3(3): 2637-6628. DOI: 10.32474/OJNBD.2019.03.000163. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:216572662>.
- [77] Heffernan AJ, Talekar C, Henain M, et al. Comparison of continuous versus intermittent enteral feeding in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2022, 26(1): 325. DOI: 10.1186/s13054-022-04140-8.
- [78] Ma Y, Cheng J, Liu L, et al. Intermittent versus continuous enteral nutrition on feeding intolerance in critically ill adults: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Int J Nurs Stud, 2021, 113: 103783. DOI: 10.1016/j.ijnurstu.2020.103783.
- [79] Qu J, Xu X, Xu C, et al. The effect of intermittent versus continuous enteral feeding for critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Front Nutr, 2023, 10: 1214774. DOI: 10.3389/fnut.2023.1214774.
- [80] Thong D, Halim Z, Chia J, et al. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness of continuous vs intermittent enteral nutrition in critically ill adults[J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(6): 1243-1257. DOI: 10.1002/jpen.2324.
- [81] Wu JY, Liu MY, Liu TH, et al. Clinical efficacy of enteral nutrition feeding modalities in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Eur J Clin Nutr, 2023, 77(11): 1026-1033. DOI: 10.1038/s41430-023-01313-8.
- [82] Yang G, Zheng B, Yu Y. Risk assessment of intermittent and continuous nasogastric enteral feeding methods in adult inpatients: a meta-analysis[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2021, 2021: 8875002. DOI: 10.1155/2021/8875002.
- [83] Rhoney DH, Parker D Jr, Formea CM, et al. Tolerability of bolus versus continuous gastric feeding in brain-injured patients[J]. Neurol Res, 2002, 24(6): 613-620. DOI: 10.1179/016164102101200456.
- [84] Patel JJ, Rosenthal MD, Heyland DK. Intermittent versus continuous feeding in critically ill adults[J]. Curr Opin Clin Nutr Metab Care, 2018, 21(2): 116-120. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000447.
- [85] Erichsén E, Milberg A, Jaarsma T, et al. Constipation in specialized palliative care: factors related to constipation when applying different definitions[J]. Support Care Cancer, 2016, 24(2): 691-698. DOI: 10.1007/s00520-015-2831-5.
- [86] Marik PE. Feeding critically ill patients the right 'whey': thinking outside of the box. A personal view[J]. Ann Intensive Care, 2015, 5(1):51. DOI: 10.1186/s13613-015-0051-2.
- [87] Ichimaru S. Methods of enteral nutrition administration in critically ill patients: continuous, cyclic, intermittent, and bolus feeding[J]. Nutr Clin Pract, 2018, 33(6): 790-795. DOI: 10.1002/ncp.10105.
- [88] Sanz París A, Lázaro J, Guallar A, et al. Continuous enteral nutrition versus single bolus: effects on urine C peptide and nitrogen balance[J]. Med Clin (Barc), 2005, 124(16): 613-615. DOI: 10.1157/13074390.
- [89] Sato M, Shibata C, Kikuchi D, et al. Effect of viscosity of enteral nutrient on gut motility and hormone secretion in dogs[J]. Hepatogastroenterology, 2011, 58(105):36-41.
- [90] Bear DE, Hart N, Puthuchear Z. Continuous or intermittent feeding: pros and cons[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(4): 256-261. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000513.
- [91] Chowdhury AH, Murray K, Hoad CL, et al. Effects of bolus and continuous nasogastric feeding on gastric emptying, small bowel water content, superior mesenteric artery blood flow, and plasma hormone concentrations in healthy adults: a randomized crossover study[J]. Ann Surg, 2016, 263(3): 450-457. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001110.
- [92] Gazzaneo MC, Suryawan A, Orellana RA, et al. Intermittent bolus feeding has a greater stimulatory effect on protein synthesis in skeletal muscle than continuous feeding in neonatal pigs[J]. J Nutr, 2011, 141(12): 2152-2158. DOI: 10.3945/jn.111.147520.
- [93] Johnston JD, Ordovás JM, Scheer FA, et al. Circadian rhythms, metabolism, and chrononutrition in rodents and humans[J]. Adv Nutr, 2016, 7(2):399-406. DOI: 10.3945/an.115.010777.
- [94] Flower L, Haines RW, McNelly A, et al. Effect of intermittent or continuous feeding and amino acid concentration on urea-to-creatinine ratio in critical illness [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2022, 46(4): 789-797. DOI: 10.1002/jpen.2258.
- [95] 余丹凤, 汪亚群, 郑保健, 等. 大承气汤对严重脓毒症患者肺部感染的影响[J]. 山东中医杂志, 2011, 30(5):301-303.
- [96] Ban L, Pu Y, Huang H, et al. Acupuncture enhances gastrointestinal motility and improves autonomic nervous function in patients with septic gastrointestinal dysfunction[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 1653290. DOI: 10.1155/2022/1653290.
- [97] Meng JB, Jiao YN, Xu XJ, et al. Electro-acupuncture attenuates inflammatory responses and intraabdominal pressure in septic patients: a randomized controlled trial [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(17): e0555. DOI: 10.1097/MD.00000000000010555.
- [98] 曾一千, 曾维忠, 彭苏娜, 等. 针刺治疗脓毒症急性肾损伤临床疗效分析 [J]. 中国医师杂志, 2018, 20(11): 1684-1686. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1008-1372.2018.11.019.
- [99] 陈德昌, 景炳文, 杨兴易, 等. 大黄对危重症患者胃肠道的保护作用 [J]. 中国危重病急救医学, 2000, 12(2):87-90. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2000.02.008.
- [100] 陈珍珍, 张露露, 徐超红. 大承气汤灌肠联合综合护理措施辅助治疗脓毒症临床研究 [J]. 新中医, 2020, 52(18): 164-167. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2020.18.048.
- [101] 段玉波, 熊小妹, 刘玉凤, 等. 大黄外敷神阙穴治疗机械通气的脓毒症患者胃肠功能障碍的应用 [J]. 中国现代医生, 2022, 60(25):26-30.
- [102] 方堃, 任丹虹, 毛敏杰, 等. 大黄对脓毒症患者外周血细胞因子及胃肠功能的影响 [J]. 浙江中医杂志, 2009, 44(3): 182-183. DOI: 10.3969/j.issn.0411-8421.2009.03.014.
- [103] 伏添. 大黄联合谷氨酰胺对脓毒症血症患者胃肠功能障碍的影响 [J]. 河南中医, 2016, 36(3):504-506. DOI: 10.16367/j.



- issn.1003-5028.2016.03.0219.
- [104] 葛旭, 吴迪, 王国兴, 等. 生大黄灌肠联合针灸治疗脓毒症患者胃肠功能的临床观察[J]. 世界中西医结合杂志, 2023, 18(7): 1391-1395, 1400. DOI: 10.13935/j.cnki.sjzx.230720.
 - [105] 胡瑞英, 杨广, 李健. 电针治疗脓毒症肠功能障碍的临床研究[J]. 辽宁中医杂志, 2015, 42(11): 2195-2196. DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2015.11.054.
 - [106] 黄鹤, 田昭涛, 李雨. 生大黄治疗脓毒症胃肠功能障碍 63 例[J]. 山东中医药大学学报, 2012, 36(2): 126-127.
 - [107] 黄璐, 舒巧燕. 生大黄联合乌司他丁治疗脓毒症伴胃肠功能障碍临床研究[J]. 新中医, 2021, 53(4): 106-109. DOI: 10.13457/j.cnki.jncm.2021.04.028.
 - [108] 李岩, 唐婷婷, 耿艳. 大承气汤联合基础治疗对脓毒症肺损伤患者炎症指标和预后的影响[J]. 中国中医急症, 2022, 31(3): 443-446. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2022.03.018.
 - [109] 李长辉, 袁硕, 白雪松, 等. 大承气汤对严重脓毒症并腹腔间隔室综合征患者抑炎因子的影响[J]. 辽宁中医药大学学报, 2019, 21(8): 118-121. DOI: 10.13194/j.issn.1673-842x.2019.08.031.
 - [110] 梁群, 刘廷廷, 谢礼翔, 等. 大承气汤化裁保留灌肠对脓毒症患者凝血功能的影响[J]. 中国急救医学, 2018, 38(7): 596-599. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2018.07.007.
 - [111] 刘佳丽, 常毓颖. 大承气汤治疗严重脓毒症有效性的临床观察[J]. 中医药信息, 2015, 32(1): 99-100.
 - [112] 龙玲, 赵浩天, 任珊, 等. 大黄素鼻饲对脓毒症急性胃肠功能损伤患者胃肠动力的改善作用[J]. 山东医药, 2020, 60(27): 35-37. DOI: 10.3969/j.issn.1002-266X.2020.27.008.
 - [113] 吕德可, 林闽, 钟婷. 独参汤对脓毒性休克患者血压及液体复苏的影响[J]. 浙江中西医结合杂志, 2019, 29(4): 307-308. DOI: 10.3969/j.issn.1005-4561.2019.04.016.
 - [114] 马承泰, 王其新, 王淑娟, 等. 大黄合剂对危重症患者胃肠道保护作用的临床观察[J]. 新中医, 2004, 36(10): 30-31. DOI: 10.3969/j.issn.0256-7415.2004.10.015.
 - [115] 孟建标, 季春莲, 许秀娟, 等. 电针足三里联合大承气汤敷脐对脓毒症患者肠屏障功能的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(9): 1062-1067. DOI: 10.7661/j.cjim.20180727.217.
 - [116] 庞日成. 复方大承气汤联合乌司他丁治疗 ICU 脓毒症肠功能障碍患者的效果分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2019, 6(35): 73-74.
 - [117] 孙德阳, 杨洋, 杜纯鹏, 等. 电针治疗脓毒症胃肠功能障碍的临床研究[J]. 针灸临床杂志, 2019, 35(10): 47-50. DOI: 10.3969/j.issn.1005-0779.2019.10.013.
 - [118] 孙捷, 金晶晶, 李亚楠. 大黄保留灌肠辅助谷氨酰胺对脓毒血症患者胃肠功能障碍的影响[J]. 山西中医, 2019, 35(11): 47-50.
 - [119] 王春春, 王六健, 项晶晶, 等. 芒硝外敷对脓毒症合并胃肠功能障碍患者胃肠道功能的保护作用及机制[J]. 中国现代医生, 2022, 60(7): 131-133, 163.
 - [120] 王光权, 王龙, 王光栋. 大黄对创伤性休克患者胃肠功能障碍的治疗作用及炎症因子的影响[J]. 海南医学, 2012, 23(2): 38-40. DOI: 10.3969/j.issn.1003-6350.2012.02.015.
 - [121] 王龙, 张军, 李旭成, 等. 针刺足三里对脓毒症患者炎症因子及预后的影响[J]. 中国中医急症, 2019, 28(9): 1619-1621. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2019.09.030.
 - [122] 王桐, 王东强, 李志军. 大承气汤灌肠治疗脓毒症合并肠麻痹的临床疗效观察[J]. 四川中医, 2015, 33(2): 114-115.
 - [123] 吴凡伟. 电针刺激足三里穴对脓毒症患者炎症反应和免疫功能的影响[J]. 中国中医急症, 2016, 25(9): 1794-1797. DOI: 10.3969/j.issn.1004-745X.2016.09.050.
 - [124] 吴建浓, 朱美飞, 雷澍, 等. 电针对脓毒症患者肠道通透性的影响[J]. 中国针灸, 2013, 33(3): 203-206.
 - [125] 肖超烈, 黄海燕. 清热解毒通腑法治疗脓毒症的临床研究[J]. 中国医药指南, 2012, (26): 226-227. DOI: 10.3969/j.issn.1671-8194.2012.26.174.
 - [126] 肖秋生, 马明远, 张兴胜, 等. 针刺对脓毒症患者免疫功能及预后的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(7): 783-786. DOI: 10.7661/CJIM.2015.07.0783.
 - [127] 徐杰, 张斌, 于娜, 等. 大黄联合山莨菪碱对严重脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 中国中西医结合急救杂志, 2012, 19(2): 65-67. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2012.02.001.
 - [128] 徐敏, 王建伟. 大黄脐贴治疗脓毒症胃肠功能障碍临床研究[J]. 陕西中医, 2022, 43(11): 1531-1534. DOI: 10.3969/j.issn.1000-7369.2022.11.009.
 - [129] 杨广, 胡瑞英, 陈明, 等. 电针足三里、关元穴对脓毒症患者炎症反应的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2015, (3): 430-433. DOI: 10.13359/j.cnki.gzxbtcm.2015.03.011.
 - [130] 尹超, 郭鸿. 小肠灌注大黄制剂对脓毒症患者免疫功能的影响[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(12): 1011-1014. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2015.12.15.
 - [131] 于乃浩, 褚玉茹, 张彬, 等. 大承气汤联合莫沙必利对脓毒症急性胃肠损伤患者临床症状、腹内压及生存率的影响[J]. 辽宁中医杂志, 2022, (4). DOI: 10.13192/j.issn.1000-1719.2022.04.034.
 - [132] 虞意华, 金肖青, 俞迈红, 等. 针灸对老年严重脓毒症患者胃肠功能及胃肠激素影响的临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(8): 1953-1956. DOI: 10.13193/j.issn.1673-7717.2015.08.048.
 - [133] 袁逾结. 乌司他丁联合大承气汤治疗脓毒症临床观察[J]. 实用中医药杂志, 2019, 35(9): 1080-1082.
 - [134] 张微, 孟建标. 电针联合芒硝外敷对脓毒症胃肠功能障碍的疗效[J]. 中国现代医生, 2018, 56(28): 84-87.
 - [135] 钟建华, 张朝晖, 瞿星光, 等. 针刺足三里及合谷穴辅助治疗脓毒症临床效果观察[J]. 中国急救医学, 2015, (12): 1072-1074. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2015.12.004.
 - [136] Aisa-Álvarez A, Pérez-Torres I, Guarnier-Lans V, et al. Randomized clinical trial of antioxidant therapy patients with septic shock and organ dysfunction in the ICU: SOFA score reduction by improvement of the enzymatic and non-enzymatic antioxidant system[J]. Cells, 2023, 12(9): 1330. DOI: 10.3390/cells12091330.
 - [137] Ap GR, Daga MK, Mawari G, et al. Effect of supplementation of vitamin C and thiamine on the outcome in sepsis: south east asian region[J]. J Assoc Physicians India, 2022, 70(3): 11-12.
 - [138] Belousoviene E, Pranskuniene Z, Vaitkaitiene E, et al. Effect of high-dose intravenous ascorbic acid on microcirculation and endothelial glycocalyx during sepsis and septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled study[J]. BMC Anesthesiol, 2023, 23(1): 309. DOI: 10.1186/s12871-023-02265-z.
 - [139] Bhattacharyya A, Subramaniam R, Baidya DK, et al. Effect of early administration of vitamin D on clinical outcome in critically ill sepsis patients: a randomized placebo-controlled trial[J]. Indian J Crit Care Med, 2021, 25(10): 1147-1154. DOI: 10.5005/jp-journals-10071-23993.
 - [140] Cherukuri L, Gewirtz G, Osea K, et al. Vitamin A treatment for severe sepsis in humans; a prospective randomized



- double blind placebo-controlled clinical trial[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2019, 29: 49-51. DOI: 10.1016/j.clnesp. 2018. 10.011.
- [141] Ferrón-Celma I, Mansilla A, Hassan L, et al. Effect of vitamin C administration on neutrophil apoptosis in septic patients after abdominal surgery[J]. *J Surg Res*, 2009, 153(2):224-230. DOI: 10.1016/j.jss.2008.04.024.
- [142] Fowler AA 3rd, Truweit JD, Hite RD, et al. Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the citris-ali randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1261-1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.
- [143] Fowler AA 3rd, Syed AA, Knowlson S, et al. Phase I safety trial of intravenous ascorbic acid in patients with severe sepsis[J]. *J Transl Med*, 2014, 12: 32. DOI: 10.1186/ 1479-5876-12-32.
- [144] Hwang SY, Ryoo SM, Park JE, et al. Combination therapy of vitamin C and thiamine for septic shock: a multi-centre, double-blinded randomized, controlled study[J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(11): 2015-2025. DOI: 10.1007/ s00134-020-06191-3.
- [145] Jokar A, Ahmadi K, Taherinia A, et al. The effects of injected vitamin D on prognosis of patients with urosepsis [J]. *Horm Metab Res*, 2018, 50(5):383-388. DOI: 10.1055/ a-0595-7731.
- [146] Karimpour H, Bahrami A, Amini S, et al. Effects of a high dose of vitamin C along with thiamine in critically-ill patients with septic shock: a preliminary study[J]. *J Pharm Res Int*, 2019, 29(5):1-7. DOI: 10.9734/jpri/2019/ v29i530248. <https://journaljpri.com/index.php/JPRI/article/view/1181>.
- [147] Lamontagne F, Masse MH, Menard J, et al. Intravenous vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(25): 2387-2398. DOI: 10.1056/NEJMoa2200644.
- [148] Lubis B, Lelo A, Amelia P, et al. The effect of thiamine, ascorbic acid, and the combination of them on the levels of matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 (TIMP-1) in sepsis patients[J]. *Infect Drug Resist*, 2022, 15: 5741-5751. DOI: 10.2147/IDR.S378523.
- [149] Beth Israel Deaconess Medical center. Thiamine as a renal protective agent in septic shock[DB/OL]. (2023-06-27) [2024-11-25]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03550794>.
- [150] Trinity Health Of New England. Vitamin C & Thiamine in Sepsis[DB/OL]. [2024-11-25]. <https://clinicaltrials.gov/show/NCT03592277>.
- [151] Patel JJ, Willoughby R, Peterson J, et al. High-dose IV hydroxocobalamin (vitamin B12) in septic shock: a double-blind, allocation-concealed, placebo-controlled single-center pilot randomized controlled trial (the intravenous hydroxocobalamin in septic shock trial) [J]. *Chest*, 2023, 163(2): 303-312. DOI: 10.1016/j.chest. 2022.09.021.
- [152] Petsakul S, Morakul S, Tangsujaritvijit V, et al. Effects of thiamine on vasopressor requirements in patients with septic shock: a prospective randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2020, 20(1): 280. DOI: 10.1186/ s12871-020-01195-4.
- [153] Rahardjo TM, Redjeki I, Maskoen T. Effect of vitamin C 1 000 mg IV therapy to lactate level, base deficit and SvO2 in septic patient[J]. *Crit care med*, 2013, 41(12): A283. DOI: 10.1097/01.ccm.0000440354.99718.28. https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2013/12001/1119_EFFECT_OF_VITAMIN_C_1000_MG_IV_THERAPY_TO.1072.aspx#:~:text=Conclusions%3A%20Vitamin%20C%201000%20mg%20intravenous%20can%20improve,level%2C%20base%20deficit%20and%20SvO2%20in%20septic%20patient.
- [154] Rosengrave P, Spencer E, Williman J, et al. Intravenous vitamin C administration to patients with septic shock: a pilot randomised controlled trial[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1):26. DOI: 10.1186/s13054-022-03900-w.
- [155] Spencer E, Rosengrave P, Williman J, et al. Circulating protein carbonyls are specifically elevated in critically ill patients with pneumonia relative to other sources of sepsis[J]. *Free Radic Biol Med*, 2022, 179:208-212. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2021.11.029.
- [156] Wacker DA, Burton SL, Berger JP, et al. Evaluating vitamin C in septic shock: a randomized controlled trial of vitamin C monotherapy[J]. *Crit Care Med*, 2022, 50(5):e458-e467. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005427.
- [157] Berger MM, Shenkin A, Schweinlin A, et al. ESPEN micronutrient guideline[J]. *Clin Nutr*, 2022, 41(6): 1357-1424. DOI: 10.1016/j.clnu.2022.02.015.
- [158] Wischmeyer PE, Bear DE, Berger MM, et al. Personalized nutrition therapy in critical care: 10 expert recommendations[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1): 261. DOI: 10.1186/s13054-023-04539-x.
- [159] You SH, Kweon OJ, Jung SY, et al. Patterns of inflammatory immune responses in patients with septic shock receiving vitamin C, hydrocortisone, and thiamine: clustering analysis in Korea[J]. *Acute Crit Care*, 2023, 38(3): 286-297. DOI: 10.4266/acc.2023.00507.
- [160] Zhang J, Rao X, Li Y, et al. Pilot trial of high-dose vitamin C in critically ill COVID-19 patients[J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11(1):5. DOI: 10.1186/s13613-020-00792-3.
- [161] Marik PE, Khangoora V, Rivera R, et al. Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study[J]. *Chest*, 2017, 151(6): 1229-1238. DOI: 10.1016/j.chest.2016.11.036.
- [162] Xu LL, Zhao B, Sun SL, et al. High-dose vitamin C alleviates pancreatic injury via the NRF2/NQO1/HO-1 pathway in a rat model of severe acute pancreatitis[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(14):852. DOI: 10.21037/atm-19-4552.
- [163] Iglesias J, Vassallo AV, Patel VV, et al. Outcomes of metabolic resuscitation using ascorbic acid, thiamine, and glucocorticoids in the early treatment of sepsis: the oranges trial[J]. *Chest*, 2020, 158(1): 164-173. DOI: 10.1016/j.chest.2020.02.049.
- [164] Juel J, Pareek M, Langfrits CS, et al. Anaphylactic shock and cardiac arrest caused by thiamine infusion[J]. *BMJ Case Rep*, 2013, 2013: bcr2013009648. DOI: 10.1136/ bcr-2013-009648.
- [165] Zeitouni F, Zhu C, Pang A, et al. Vitamin A-induced hypercalcemia in burn patients: a case study[J]. *J Burn Care Res*, 2022, 43(6): 1445-1448. DOI: 10.1093/ jbcrr/irac101.
- [166] Gallagher JC, Rosen CJ. Vitamin D: 100 years of



- discoveries, yet controversy continues[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2023, 11(5): 362-374. DOI: 10.1016/S2213-8587(23)00060-8.
- [167] Yamada T, Shimizu K, Ogura H, et al. Synbiotics therapy improves gut dysbiosis in severe sepsis patients: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care Med*, 2014, 44(12): A1443. DOI: 10.1097/01.ccm.0000457841.92394.55. https://journals.lww.com/ccmjournal/citation/2014/12001/344_synbiotics_therapy_improves_gut_dysbiosis_in.311.aspx.
- [168] Shimizu K, Yamada T, Ogura H, et al. Synbiotics modulate gut microbiota and reduce enteritis and ventilator-associated pneumonia in patients with sepsis: a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 239. DOI: 10.1186/s13054-018-2167-x.
- [169] Stadlbauer V, Horvath A, Komarova I, et al. Dysbiosis in early sepsis can be modulated by a multispecies probiotic: a randomised controlled pilot trial[J]. *Benef Microbes*, 2019, 10(3): 265-278. DOI: 10.3920/BM2018.0067.
- [170] Chávez-Íñiguez JS, Ibarra-Estrada M, Gallardo-González AM, et al. Probiotics in septic acute kidney injury, a double blind, randomized control trial[J]. *Ren Fail*, 2023, 45(2): 2260003. DOI: 10.1080/0886022X.2023.2260003.
- [171] Mahmoodpoor A, Ghaemi R, Shadvar K, et al. Effect of a probiotic preparation on gut microbiota in critically ill septic patients admitted to intensive care unit: a pilot randomized controlled trial[J]. *Pharm Sci*, 2023, 29(2): 175-181. DOI: 10.34172/PS. 2022.20. <https://api.semanticscholar.org/CorpusID:248803128>.
- [172] Wang K, Zeng Q, Li KX, et al. Efficacy of probiotics or synbiotics for critically ill adult patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Burns trauma*, 2022, 10: tkac004. DOI: 10.1093/burnst/tkac004.
- [173] Guarner F, Sanders ME, Szajewska H, et al. World gastroenterology organisation global guidelines: probiotics and prebiotics[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2024, 58(6): 533-553. DOI: 10.1097/MCG.0000000000002002.
- [174] Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis[J]. *Clin Nutr*, 2020, 39(3): 612-631. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.01.004.
- [175] Cai G, Yan J, Zhang Z, et al. Immunomodulatory effects of glutamine-enriched nutritional support in elderly patients with severe sepsis: a prospective, randomized, controlled study[J]. *J Organ Dysfunct*, 2008, 4(1): 31-37. DOI: 10.1080/17471060701682260. <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/17471060701682260>.
- [176] Kilic B, Cicek H, Mete AO, et al. Effects of parenteral glutamine supplementation on endocan levels in septic patients[J]. *East J Med*, 2021, 26(1): 157-164. DOI: 10.5505/ejm. 2021.25986. https://jag. journalagent.com/ejm/pdfs/EJM_26_1_151_158.pdf.
- [177] Koksai GM, Erbabacan E, Tunali Y, et al. The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial[J]. *Asia Pac J Clin Nutr*, 2014, 23(1): 34-40. DOI: 10.6133/apjcn.2014.23.1.11.
- [178] Poulouse V, Koh J, Ren TT, et al. A randomized pilot study of parenteral glutamine supplementation in severe sepsis[J]. *Crit Care Shock*, 2017, 20(3): 61-67. <https://criticalcareshock.com/2017/08/2528/>.
- [179] Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al. Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: a randomized, controlled clinical trial[J]. *Crit Care*, 2010, 14(1): R5. DOI: 10.1186/cc8844.
- [180] Burkhart CS, Dell-Kuster S, Siegemund M, et al. Effect of n-3 fatty acids on markers of brain injury and incidence of sepsis-associated delirium in septic patients[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2014, 58(6): 689-700. DOI: 10.1111/aas.12313.
- [181] Chen H, Wang W, Hong C, et al. Omega-3 fish oil reduces mortality due to severe sepsis with acute gastrointestinal injury grade III [J]. *Pharmacogn Mag*, 2017, 13(51): 407-412. DOI: 10.4103/pm.pm_418_16.
- [182] Chen H, Wang W, Hong Y, et al. Single-blinded, randomized, and controlled clinical trial evaluating the effects of Omega-3 fatty acids among septic patients with intestinal dysfunction: a pilot study[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 14(2): 1505-1511. DOI: 10.3892/etm.2017.4680.
- [183] Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al. Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients[J]. *Clin Nutr*, 2011, 30(5): 578-584. DOI: 10.1016/j.clnu.2011.03.004.
- [184] Hall TC, Bilku DK, Al-Leswas D, et al. A randomized controlled trial investigating the effects of parenteral fish oil on survival outcomes in critically ill patients with sepsis: a pilot study[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2015, 39(3): 301-312. DOI: 10.1177/0148607113518945.
- [185] Ibrahim ES. Enteral nutrition with omega-3 fatty acids in critically ill septic patients: a randomized double-blinded study[J]. *Saudi J Anaesth*, 2018, 12(4): 529-534. DOI: 10.4103/sja.SJA_50_18.
- [186] Khor BS, Liaw SJ, Shih HC, et al. Randomized, double blind, placebo-controlled trial of fish-oil-based lipid emulsion infusion for treatment of critically ill patients with severe sepsis[J]. *Asian J Surg*, 2011, 34(1): 1-10. DOI: 10.1016/S1015-9584(11)60011-0.
- [187] Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al. Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, γ-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: the INTERSEPT study[J]. *Crit Care*, 2011, 15(3): R144. DOI: 10.1186/cc10267.
- [188] Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al. Selenium in Intensive Care (SIC): results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(1): 118-126. DOI: 10.1097/01.CCM.00000251124.83436.0E.
- [189] Bloos F, Trips E, Nierhaus A, et al. Effect of sodium selenite administration and procalcitonin-guided therapy on mortality in patients with severe sepsis or septic shock: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Intern Med*, 2016, 176(9): 1266-1276. DOI: 10.1001/jamainternmed.2016.2514.
- [190] Chelkeba L, Ahmadi A, Abdollahi M, et al. The effect of



- high-dose parenteral sodium selenite in critically ill patients following sepsis: a clinical and mechanistic study [J]. *Indian J Crit Care Med*, 2017, 21(5): 287-293. DOI: 10.4103/ijccm.IJCCM_343_16.
- [191] Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al. Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: a placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study[J]. *Crit Care*, 2007, 11(4): R73. DOI: 10.1186/cc5960.
- [192] Woth G, Nagy B, Mérei Á, et al. The effect of Na-selenite treatment on the oxidative stress-antioxidants balance of multiple organ failure[J]. *J Crit Care*, 2014, 29(5): 883.e7-e11. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2014.04.010.
- [193] Rodas PC, Rooyackers O, Hebert C, et al. Glutamine and glutathione at ICU admission in relation to outcome[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(12): 591-597. DOI: 10.1042/CS20110520.
- [194] Stehle P, Ellger B, Kojic D, et al. Glutamine dipeptide-supplemented parenteral nutrition improves the clinical outcomes of critically ill patients: a systematic evaluation of randomised controlled trials[J]. *Clin Nutr ESPEN*, 2017, 17: 75-85. DOI: 10.1016/j.clnesp.2016.09.007.
- [195] Wernerman J. Glutamine supplementation to critically ill patients? [J]. *Crit Care*, 2014, 18(2): 214. DOI: 10.1186/cc13781.
- [196] Blass SC, Goost H, Tolba RH, et al. Time to wound closure in trauma patients with disorders in wound healing is shortened by supplements containing antioxidant micronutrients and glutamine: a PRCT[J]. *Clin Nutr*, 2012, 31(4):469-475. DOI: 10.1016/j.clnu.2012.01.002.
- [197] Kibor DK, Nyaim OE, Wanjeri K. Effects of enteral glutamine supplementation on reduction of infection in adult patients with severe burns[J]. *East Afr Med J*, 2014, 91(1):33-36.
- [198] 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.
- [199] Fogas JF, Kiss KK, Gyura FG, et al. Effects of proton pump inhibitor versus H2-receptor antagonist stress ulcer prophylaxis on ventilator-associated pneumonia: a pilot study[J]. *Crit Care*, 2013, 17 (Suppl 2): S150-S151. DOI: 10.1186/cc12340. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc12340>.
- [200] Oliynyk O. The effect of omeprazole on treatment outcomes in patients with severe traumatic brain injury and sepsis[J]. *Health Probl Civiliz*, 2021, 15(2): 137-141. DOI: 10.5114/hpc.2020.98946. <https://www.termidia.pl/THE-EFFECT-OF-OMEPRAZOLE-ON-TREATMENT-OUTCOMES-IN-PATIENTS-WITH-SEVERE-TRAUMATIC-BRAIN-INJURY-AND-SEPSIS>, 99, 41768, 0, 1.html.
- [201] Terzi Coelho CB, Dragosavac D, Coelho Neto JS, et al. Ranitidine is unable to maintain gastric pH levels above 4 in septic patients[J]. *J Crit Care*, 2009, 24(4): 627.e7-e13. DOI: 10.1016/j.jcrrc.2009.02.012.
- [202] Cook D, Deane A, Lauzier F, et al. Stress ulcer prophylaxis during invasive mechanical ventilation[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(1):9-20. DOI: 10.1056/NEJMoa2404245.
- [203] Gundogan K, Karakoc E, Teke T, et al. Effects of enteral nutrition on stress ulcer bleeding prophylaxis in critically ill patients: multicenter randomized controlled trial[J]. *Clin Nutr*, 2018, 37(Suppl 1): S1-S2. DOI: 10.1016/j.CLNU.2018.06.1078. [https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614\(18\)31355-4/abstract](https://www.clinicalnutritionjournal.com/article/S0261-5614(18)31355-4/abstract).
- [204] Lou W, Xia Y, Xiang P, et al. Prevention of upper gastrointestinal bleeding in critically ill Chinese patients: a randomized, double-blind study evaluating esomeprazole and cimetidine[J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(8): 1449-1455. DOI: 10.1080/03007995.2018.1464132.
- [205] Marker S, Krag M, Perner A, et al. Pantoprazole in ICU patients at risk for gastrointestinal bleeding-1-year mortality in the SUP-ICU trial[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63(9):1184-1190. DOI: 10.1111/aas.13436.
- [206] Tabeefer H, Beigmohammadi MT, Javadi MR, et al. Effects of pantoprazole on systemic and gastric pro-and anti-inflammatory cytokines in critically ill patients[J]. *Iran J Pharm Res*, 2012, 11(4):1051-1058.
- [207] Wee B, Liu CH, Cohen H, et al. IV famotidine vs. IV pantoprazole for stress ulcer prevention in the ICU: a prospective study[J]. *Crit Care Med*, 2013, 41(12): A181. DOI: 10.1097/01.ccm.0000439969.36301.c9. https://journals.lww.com/ccmjournal/Abstract/2013/12001/731_IV_Famotidine_vs_IV_Pantoprazole_for_Stress.687.aspx.

