

## 指南

# 拯救脓毒症运动：2026年脓毒症与脓毒性休克管理国际指南



Hallie C. Prescott<sup>12\*</sup>, Massimo Antonelli<sup>3,4</sup>, Waleed Alhazzani<sup>5,6,7</sup>, Morten Hylander Møller<sup>8,9</sup>, Faye Alshamsi<sup>10</sup>, Luciano C. P. Azevedo<sup>11</sup>, Emilie Belley - Cote<sup>12,13,14</sup>, Jan De Waele<sup>15,16</sup>, Lennie Derde<sup>17,18</sup>, Joanna C. Dionne<sup>19,20</sup>, Laura Evans<sup>21</sup>, Hayley B. Gershengorn<sup>22,23</sup>, Carol L. Hodgson<sup>24,25</sup>, Kimia Honarmand<sup>26,27</sup>, Jozef Kesecioglu<sup>28</sup>, Lauralyn McIntyre<sup>29,30</sup>, Mervyn Mer<sup>31</sup>, Mark E. Nunnally<sup>32</sup>, Simon J. W. Oczkowski<sup>20,27</sup>, Bram Rochweg<sup>20,27</sup>, Olurotimi Olaolu Akinola<sup>33</sup>, Kwame A. Akuamoah-Boateng<sup>34</sup>, Laura Alberto<sup>35,36</sup>, Derek C. Angus<sup>37</sup>, Yaseen M. Arabi<sup>38</sup>, Elie Azoulay<sup>39</sup>, Maurizio Cecconi<sup>40,41</sup>, Pauline F. Convocar<sup>42,43,44</sup>, Gennaro De Pascale<sup>3,4</sup>, Kent Doi<sup>45</sup>, Bin Du<sup>46</sup>, Moritoki Egi<sup>47</sup>, Marie-Carmelle Elie-Turenne<sup>48,49</sup>, Ricard Ferrer<sup>50,51</sup>, Alison Fox-Robichaud<sup>52,53</sup>, Craig French<sup>24,54</sup>, Yonathan Freund<sup>55,56</sup>, Michelle Ng Gong<sup>57</sup>, Caleb P. Hale<sup>58</sup>, Naomi E. Hammond<sup>59,60</sup>, Madiha Hashmi<sup>61</sup>, Leo Heunks<sup>62</sup>, Theodore J. Iwashyna<sup>63,64</sup>, Shevin T. Jacob<sup>65,66</sup>, Michael Klompas<sup>67,68</sup>, Arthur Kwizera<sup>69</sup>, Murdoch Leeies<sup>70,71</sup>, Joanna D. Lejniaks<sup>72</sup>, Mitchell M. Levy<sup>73</sup>, Flavia R. Machado<sup>74</sup>, Marcelo O. Maia<sup>75,76,77</sup>, Henry Masur<sup>78</sup>, Ryan C. Maves<sup>79,80</sup>, Steven McGloughlin<sup>25,81</sup>, Joanne McPeake<sup>82</sup>, Nicholas M. Mohr<sup>83,84,85</sup>, Sheila Nainan Myatra<sup>86</sup>, Marlies Ostermann<sup>87,88</sup>, Sandra L. Peake<sup>89,90,91</sup>, Mathias W. Pletz<sup>92,93</sup>, Jason A. Roberts<sup>94,95,96</sup>, Regis G. Rosa<sup>97,98,99</sup>, Robert G. Sawyer<sup>100</sup>, Christa A. Schorr<sup>101,102</sup>, Steven Q. Simpson<sup>103</sup>, Li Weng<sup>104</sup>, W. Joost Wiersinga<sup>105,106,107</sup>, Andrew Rhodes<sup>108</sup> 以及 Craig M. Coopersmith<sup>109</sup>

© 2026 欧洲重症医学会 (ESICM) 与美国重症医学会 (SCCM)

## 引言

脓毒症，一种由感染引起的危及生命的急性器官功能障碍 [1]，是全球健康的优先事项 [2, 3] 每年约有4900万病例和1300万脓毒症相关死亡 [4–6]。除急性致命性外，脓毒症还导致许多幸存者出现新的或恶化的身体、认知和心理健康问题 [7, 8]。

早期识别和治疗对于改善结局至关重要。

拯救脓毒症运动 (SSC) 指南旨在支持临床医生护理成年脓症患者，重点关注医院内、即时的院前环境和即时的院后环境中的管理。这些指南融合了抗菌药物管理原则，通过负责任地使用抗菌药物、正确的诊断策略以及抗菌治疗的降阶梯来实现。这些推荐意见反映了循证最佳实践，将大量研究成果提炼成可操作的推荐意见。它们赋能个体和医疗系统做出明智的护理选择，并支持改善脓毒症的管理和结局 (表 1)。

\*通信地址: [hprescot@med.umich.edu](mailto:hprescot@med.umich.edu) 内科, 密歇根大学, 安娜堡, 密歇根州, 美国 完整作者信息见文末。Hallie C. Prescott与Massimo Antonelli为并列第一作者。Andrew Rhodes与Craig M. Coopersmith为并列资深作者。本文同时发表于期刊重症监护医学 (<https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1>) 及危重病医学 (<https://doi.org/10.1097/CCM.00000000000007075>)。版权所有。

## 方法

指南范围、与SSC bundles的关系、历史及赞助信息详情；委员会遴选、特征及组织架构；利益冲突管理；患者、干预措施、对照、结局 (PICO) 问题的选择；结局优先级排序；

表 1 声明表

SYMBOL KEY:

<p><b>Strength of Recommendation</b></p> <p>✓✓ Strong Recommendation For</p> <p>✓⊕ Conditional Recommendation For</p> <p>⊕⊕ Conditional Recommendation Against</p> <p>⊕⊕⊕ Strong Recommendation Against</p>	<p><b>Certainty of Evidence</b></p> <p>⊕○○○ Very Low</p> <p>⊕⊕○○ Low</p> <p>⊕⊕⊕ Moderate</p> <p>⊕⊕⊕⊕ High</p>	<p><b>Type of Recommendation</b></p> <p>○ Carry Over</p> <p>⊕ New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements</p>	<p><b>Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence</b></p> <p>↗ Upgraded</p> <p>↘ Downgraded</p>
---	---	---	---

SCREENING AND EARLY MANAGEMENT

**1** For hospitals and health systems, we **recommend** using a performance improvement program for sepsis, including sepsis screening for acutely ill, high-risk patients; standard operating procedures for treatment; and implementation of sepsis quality improvement strategies.

- ✓✓ ⊕⊕⊕○ Screening
- ✓✓ ⊕○○○ Standard operating procedures
- ✓✓ ⊕⊕⊕○ Quality improvement strategies

**Remark:** Performance improvement programs and quality improvement strategies may vary by setting and in accordance with a hospital/health care system's ability to implement.

**2021 STATEMENT**

For hospitals and health systems, we **recommend** using a performance improvement program for sepsis, including sepsis screening for acutely ill, high-risk patients and standard operating procedures for treatment.

- ✓✓ ⊕⊕⊕○ Screening
- ✓✓ ⊕○○○ Standard operating procedures

**2** ✓ ⊕⊕○○○ For hospitals and health systems, we **suggest** using a "code sepsis" or "sepsis huddle" protocol over not using such a protocol.

**Remark:** "Code sepsis" or "sepsis huddle" protocols involve a multi-disciplinary team huddle at bedside to discuss and expedite sepsis diagnosis and treatment following a positive sepsis screen.

**3** ✓ ⊕○○○○ In acutely ill adults en route to hospital by ambulance or flight, we **suggest** using a standard sepsis screening tool over not using a screening tool.

**4** ✓✓ ⊕⊕⊕○ For acutely ill patients in hospital, we **recommend** using NEWS, NEWS2, MEWS, or SIRS over qSOFA as a single tool to screen for sepsis.

**5** **GOOD PRACTICE STATEMENT** Sepsis is a clinical diagnosis and should not be ruled in or ruled out using a single biomarker or diagnostic test.

**6** There is **insufficient evidence** to make a recommendation regarding use of novel rapid host response diagnostics.

**7** ✓✓ ⊕⊕○○○ For adults with possible, probable, or definite sepsis or septic shock, we **recommend** collecting blood cultures as soon as possible and ideally before the administration of antimicrobial therapy.

**8** ✓ ⊕⊕○○○ For adults with possible or probable sepsis or septic shock, we **suggest** measuring blood lactate.

**Remark:** Fluid administration should be individualized after initial fluid bolus and monitoring of lactate decrement, rather than continuing fluids until lactate normalization is achieved.

**9** **GOOD PRACTICE STATEMENT** Sepsis and septic shock are medical emergencies; treatment and resuscitation should begin immediately.

**10** ✓ ⊕⊕○○○ For adults with sepsis-induced hypoperfusion or septic shock, we **suggest** administering at least 30 ml/kg of intravenous crystalloid in the first 3 hours.

**Remark:** Consideration should be given to individual patient characteristics and context when selecting initial fluid volume.

**Remark:** Clinicians prescribing fluids should perform frequent, ongoing reassessment and closely monitor patients to avoid harms of under- or over-resuscitation.

**Remark:** Weight-based fluid volume should be calculated based on actual body weight, or by adjusted or ideal body weight in patients with BMI > 30 kg/m<sup>2</sup>.

**11** ✓ ⊕○○○○ For adults with sepsis-induced hypotension, we **suggest** initial intravenous crystalloid fluid bolus resuscitation followed by vasopressor support if hypotension persists.

**Remark:** In patients with unstable septic shock, immediate concurrent administration of vasopressors together with intravenous crystalloid fluid may be warranted on a case-by-case basis. Presence of unstable shock should be determined by physical exam. Suggestive clinical features of unstable shock include severely reduced blood pressure, mottled skin, ashen appearance, cyanosis/decreased oxygen saturation, tachycardia, and altered mentation.

**12** ✓ ⊕○○○○ In adults with septic shock, we **suggest** starting vasopressors peripherally to restore mean arterial pressure rather than delaying initiation until central venous access is secured.

**Remark:** Data are insufficient to recommend a duration of use, dose, or access route (size of peripheral intravenous line or anatomic location). Midline catheters were not considered.

**13** ✓✓ ⊕⊕⊕○ For adults with septic shock, we **recommend** an initial MAP target of 65 mm Hg over higher MAP targets.

**Remark:** In practice, it is not feasible to maintain MAP at exactly 65 mm Hg, so a reasonable range (e.g., within 5 mm Hg) should be used. Vasopressors should be titrated to maintain MAP within this range.

**14** ✓ ⊕⊕○○○ For adults with septic shock aged 65 years or older, we **suggest** an initial MAP range of 60-65 mm Hg over higher ranges.

**15** ✓ ⊕⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock who require ICU admission, we **suggest** admitting the patients to the ICU within 6 hours.

表 1 (续表)

SYMBOL KEY:

<p><b>Strength of Recommendation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✔✔ Strong Recommendation For</li> <li>✔ Conditional Recommendation For</li> <li>✘ Conditional Recommendation Against</li> <li>✘✘ Strong Recommendation Against</li> </ul>	<p><b>Certainty of Evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕○○○ Very Low</li> <li>⊕⊕○○ Low</li> <li>⊕⊕⊕○ Moderate</li> <li>⊕⊕⊕⊕ High</li> </ul>	<p><b>Type of Recommendation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carry Over</li> <li>● New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements</li> </ul>	<p><b>Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Upgraded</li> <li>↘ Downgraded</li> </ul>
---	---	--	--

INFECTION	
16	✔✔ ⊕○○○ For adults with possible, probable, or definite septic shock, we <b>recommend</b> administering antimicrobial therapy immediately, ideally within 1 hour of recognition.
17	✔✔ ⊕○○○ For adults with probable or definite sepsis, we <b>recommend</b> administering antimicrobial therapy immediately, ideally within 1 hour of recognition.
18	✔ ⊕○○○ For adults with possible sepsis without shock, we <b>suggest</b> a time-limited course of rapid investigation and if concern for infection persists, the administration of antimicrobial therapy within 3 hours from the time when sepsis was first suspected.
19	<b>GOOD PRACTICE STATEMENT</b> Clinicians should perform a rapid assessment of the likelihood of infectious versus noninfectious causes of acute illness in adults with possible sepsis without shock.
20	✔ ⊕○○○ For adults with a low likelihood of infection and without shock, we <b>suggest</b> deferring antimicrobial therapy while continuing to closely monitor the patient.
21	✔ ⊕○○○ For adults with definite or probable sepsis and hypotension (i.e., septic shock) and who have an anticipated time to in-hospital medical evaluation of over 60 minutes, we <b>suggest</b> administering antimicrobial therapy in ambulance or flight. <b>Remark:</b> Prehospital antibiotic delivery should be implemented only after having a structured process in place to screen for sepsis in ambulance or flight, as discussed in recommendation 3.
22	✔ ⊕○○○ For adults with possible or probable sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> using clinical evaluation alone over procalcitonin plus clinical evaluation to decide whether to start antimicrobial therapy.
23	<b>GOOD PRACTICE STATEMENT</b> Adults with sepsis or septic shock should be rapidly evaluated for specific anatomical diagnoses or sources of infection that require emergent source control.
24	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock and a specific anatomical diagnosis or source of infection that requires source control, we <b>suggest</b> early source control over late source control, ideally within 6 hours. <b>2021 STATEMENT</b> <b>BEST PRACTICE STATEMENT</b> For adults with sepsis or septic shock, we recommend rapidly identifying or excluding a specific anatomical diagnosis of infection that requires emergent source control and implementing any required source control intervention as soon as medically and logistically practical.
25	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock at high risk of infection with a specific multidrug resistant (MDR) pathogen, we <b>suggest</b> using empirical antimicrobial therapy with coverage for this MDR pathogen. <b>Remark:</b> Risk factors for MDR pathogens include colonization with the MDR pathogen of concern, previous infection with the MDR pathogen of concern, prolonged use of broad-spectrum antibiotics, and prolonged hospitalization in a unit with a high prevalence of the MDR pathogen of concern.
26	✘ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock at low risk of infection with a specific multidrug resistant (MDR) pathogen, we <b>suggest against</b> using empirical antimicrobial therapy with coverage for this MDR pathogen.
27	✘ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest against</b> empirical antifungal therapy. <b>Remark:</b> Empiric antifungal therapy should be considered on a case-by-case basis in selected patients with sepsis or septic shock and risk factors for fungal infection, including immunosuppression, prolonged use of antibiotics, prolonged hospitalization, and intra-abdominal source of infection. <b>2021 STATEMENT</b> ✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock at high risk of fungal infection, we <b>suggest</b> using empiric antifungal therapy over no antifungal therapy ✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock at low risk of fungal infection, we <b>suggest against</b> empiric use of antifungal therapy.
28	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock without risk factors for anaerobic infection, we <b>suggest</b> using an empiric antibiotic regimen without anaerobic coverage. <b>Remark:</b> Agents with anaerobic activity that are needed to cover possible multidrug resistant (MDR) pathogens (e.g., piperacillin-tazobactam, carbapenems) are reasonable to use to provide adequate MDR coverage, if alternative agents without anaerobic coverage are inadequate.
29	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock with specific risk factors for anaerobic infection, we <b>suggest</b> using an empiric antibiotic regimen that includes anaerobic coverage. <b>Remark:</b> Risk factors for anaerobic infection include intra-abdominal or deep seated gynecological/obstetric source of infection, necrotizing soft tissue infection, head and neck infection, and central nervous system abscesses or empyema.
30	There is <b>insufficient evidence</b> to make a recommendation regarding use of departmental (i.e., ICU-wide) microbiological surveillance samples of the upper respiratory tract to guide empirical antimicrobial therapy.
31	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> using pathogen-specific rapid diagnostic tests on a case-by-case basis in selected patients based on clinical features, local pathogen- and resistance patterns, seasonality, and availability of tests and antibiotic stewardship guidance.
32	✘ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest against</b> use of Candida fungal biomarkers to guide initiation of empiric antifungal therapy. <b>Remark:</b> Use of Candida biomarkers to guide initiation of empiric antifungal therapy may be considered on a case-by-case basis in selected patients at high risk of Candida infection, including those with immunosuppression, prolonged exposure to antibiotics, prolonged hospitalization, and intra-abdominal source of infection.
33	✔✔ ⊕⊕⊕ For adults with sepsis or septic shock, we <b>recommend</b> using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial loading dose) over bolus administration. <b>2021 STATEMENT</b> ✔ ⊕⊕⊕ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> using prolonged infusion of beta-lactams for maintenance (after an initial bolus) over conventional bolus infusion.
34	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> using antimicrobial therapeutic drug monitoring (TDM) on a case-by-case basis in selected patients, based on clinical features, local pathogen- and resistance patterns, drug class, and availability of TDM. <b>2021 STATEMENT</b> <b>BEST PRACTICE STATEMENT</b> For adults with sepsis or septic shock, we <b>recommend</b> optimizing dosing strategies of antimicrobials based on accepted pharmacokinetic/pharmacodynamic (PK/PD) principles and specific drug properties.
35	<b>GOOD PRACTICE STATEMENT</b> Clinicians should continuously reevaluate patients, search for alternative diagnoses, and discontinue empiric antimicrobial therapy if an alternative cause of illness is demonstrated or strongly suspected in adults with suspected sepsis or septic shock but unconfirmed infection.
36	✔✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>recommend</b> de-escalation of antimicrobial therapy over no de-escalation when a confirmed microbiological diagnosis and susceptibility profile is available. <b>2021 STATEMENT</b> ✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation. <b>Remark:</b> De-escalation involves discontinuing unnecessary antimicrobial therapy or narrowing the spectrum of antimicrobial agents where appropriate.
37	✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> de-escalation of antimicrobial therapy over no de-escalation when no pathogens are identified on final culture results. <b>2021 STATEMENT</b> ✔ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we <b>suggest</b> daily assessment for de-escalation of antimicrobials over using fixed durations of therapy without daily reassessment for de-escalation. <b>Remark:</b> De-escalation involves discontinuing unnecessary antimicrobial therapy or narrowing the spectrum of antimicrobial agents where appropriate.
38	✘ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock who are receiving empiric antifungal therapy, we <b>suggest against</b> use of Candida fungal biomarkers to guide discontinuation of empiric antifungal therapy. <b>Remark:</b> Use of Candida biomarkers to guide discontinuation of empiric antifungal therapy may be considered on a case-by-case basis in clinically improving selected patients at high risk of Candida infection, including patients with immunosuppression, prolonged use of antibiotics, prolonged hospitalization, and intra-abdominal source of infection.
39	✔ ⊕○○○ For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control, we <b>suggest</b> using shorter over longer duration of antimicrobial therapy.
40	✔ ⊕○○○ For adults with an initial diagnosis of sepsis or septic shock and adequate source control where optimal duration of therapy is unclear, we <b>suggest</b> using procalcitonin AND clinical evaluation to decide when to discontinue antimicrobial therapy over clinical evaluation alone.
41	✔ ⊕⊕⊕ In mechanically ventilated adults with sepsis or septic shock in units with a low prevalence of antimicrobial resistance, we <b>suggest</b> using selective decontamination of the digestive tract (SDD).

表 1 (续表)

SYMBOL KEY:

- Strength of Recommendation**
- ✓ Strong Recommendation For
  - ✓ Conditional Recommendation For
  - ⊕ Conditional Recommendation Against
  - ⊕ Strong Recommendation Against

- Certainty of Evidence**
- ⊕○○○ Very Low
  - ⊕⊕○○ Low
  - ⊕⊕⊕○ Moderate
  - ⊕⊕⊕⊕ High

- Type of Recommendation**
- Carry Over
  - Ⓢ New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements

- Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence**
- ⬆ Upgraded
  - ⬇ Downgraded

HEMODYNAMIC MANAGEMENT

- 42 ⊕○○○ For adults with septic shock, we **suggest** using either invasive or non-invasive blood pressure monitoring.  
**Remark:** Invasive blood pressure monitoring is advised in patients with shock who require intermediate-to-high doses vasopressors, escalating doses of vasopressor, or multiple vasopressors; are receiving frequent arterial blood sampling; or have non-invasive blood pressure measurements which are inconsistent on repeated assessments.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕○○○ For adults with septic shock, we **suggest** invasive monitoring of arterial blood pressure over noninvasive monitoring, as soon as practical and if resources are available.
- 43 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using crystalloids as first-line fluid for resuscitation.
- 44 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock undergoing initial resuscitation, we **suggest** using balanced crystalloids over 0.9% saline.  
**Remark:** For patients with sepsis and traumatic brain injury, we **suggest** using 0.9% saline.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using balanced crystalloids instead of normal saline for resuscitation.
- 45 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using crystalloids alone over crystalloids with supplemental albumin for fluid resuscitation.  
**Remark:** Use of supplemental albumin may be appropriate for patients who already received large crystalloid volumes or have cirrhosis. Supplemental albumin should be avoided in patients with traumatic brain injury.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using albumin in patients who received large volumes of crystalloids.
- 46 ⊕⊕⊕⊕ For adults with sepsis or septic shock, we **recommend against** using starches for resuscitation.
- 47 ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis and septic shock, we **suggest against** using gelatin for resuscitation.
- 48 ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock who have already received fluid resuscitation with 30 mL/kg and have persistent hypoperfusion, we **suggest** using either a liberal or a restrictive fluid resuscitation strategy based on individual patient and health system factors.  
**Remark:** There was wide variability in the protocols used and the volume of fluids received in the liberal versus restrictive arms across trials. Patient and health system factors to be considered include patients' current clinical conditions and chronic illnesses (e.g., heart failure), and the availability of monitored beds (i.e., if a restrictive approach necessitates vasopressor use).  
 2021 STATEMENT  
 There is **insufficient evidence** to make a recommendation on the use of restrictive versus liberal fluid strategies in the first 24 hours of resuscitation in patients with sepsis and septic shock who still have signs of hypoperfusion and volume depletion after the initial resuscitation.
- 49 ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using dynamic measures to guide initial fluid resuscitation over physical examination or static measures alone.  
**Remark:** Dynamic measures include response to a passive leg raise or a fluid bolus using stroke volume (SV), stroke volume variation (SVV), pulse pressure (PP), or pulse pressure variation (PPV).  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using dynamic measures to guide fluid resuscitation, over physical examination, or static parameters alone.
- 50 For adults with septic shock, there is **insufficient evidence** to make a recommendation on using minimally invasive or non-invasive cardiac output monitoring in addition to usual care.  
**Remark:** Minimally invasive cardiac output monitoring refers to devices requiring an arterial catheter. Non-invasive cardiac output monitoring refers to devices using bioresistance. Usual care refers to care without a pulmonary artery catheter. The use of critical care ultrasound was not evaluated.
- 51 ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis and elevated lactate or septic shock, we **suggest** using serial lactate measurements to guide resuscitation.  
**Remark:** Fluid administration should be individualized after initial fluid bolus and monitoring of lactate decrement, rather than continuing fluids until lactate normalization is achieved.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** guiding resuscitation to decrease serum lactate in patients with elevated lactate level, over not using serum lactate.
- 52 ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using capillary refill time to guide resuscitation as an adjunct to other measures of perfusion.
- 53 For adults with septic shock, we **recommend** using norepinephrine as the first-line agent over dopamine, epinephrine, or selexipressin.  
 ✓ ⊕⊕⊕⊕ Dopamine  
 ✓ ⊕⊕○○ Epinephrine  
 ✓ ⊕⊕○○ Selexipressin
- 54 ⊕⊕⊕○ For adults with septic shock, we **suggest against** using terlipressin.
- 55 For adults with septic shock, we **suggest** using norepinephrine as the first-line agent over vasopressin or angiotensin II.  
 ✓ ⊕⊕○○ Vasopressin  
 ✓ ⊕⊕○○ Angiotensin II  
 2021 STATEMENT  
 For adults with septic shock, we **recommend** using norepinephrine as the first-line agent over other vasopressors.  
 ✓ ⊕⊕⊕⊕ Vasopressin  
 ✓ ⊕⊕○○ Angiotensin II
- 56 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with septic shock on escalating doses of norepinephrine, we **suggest** adding vasopressin.
- 57 ✓ ⊕○○○ For adults with septic shock and inadequate MAP levels despite norepinephrine and vasopressin, we **suggest** adding epinephrine.  
**Remark:** In settings where vasopressin is not available, epinephrine can be added to norepinephrine alone.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with septic shock and inadequate mean arterial pressure levels despite norepinephrine and vasopressin, we **suggest** adding epinephrine.
- 58 ⊕○○○ For adults with septic shock with concomitant cardiac dysfunction, we **suggest** using either norepinephrine or epinephrine as first line vasopressor.  
**Remark:** Norepinephrine may be preferred in patients with tachyarrhythmia or significant sinus tachycardia. Conversely, epinephrine may be preferred in patients with bradyarrhythmia or significant sinus bradycardia.
- 59 For adults with refractory septic shock and escalating vasopressor requirements, there is **insufficient evidence** to make a recommendation on IV methylene blue.  
**Remark:** While methylene blue may improve blood pressure, there is insufficient evidence to determine if its use as rescue therapy improves survival; some patients with potentially treatable disease may value a trial.  
**Remark: In our practice,** 69% of panelists 'never' or 'almost never' use methylene blue as rescue therapy, 23% 'sometimes' use it, 6%'usually' use it, and 1.5% 'almost always' use it.
- 60 ✓ ⊕○○○ For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate fluid status and arterial blood pressure, we **suggest** using inotropes over no inotropes.  
**Remark:** For patients requiring vasopressors to maintain mean arterial pressure at target, inotropes should be used in addition to (not instead of) vasopressors.  
 2021 STATEMENT  
 ⊕○○○ For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest** either adding dobutamine or using epinephrine alone.
- 61 ⊕○○○ For adults with septic shock with persistent hypoperfusion and cardiac dysfunction despite adequate fluid resuscitation and arterial blood pressure, we **suggest** adding dobutamine to norepinephrine or using epinephrine alone.  
**Remark:** Data were insufficient to make a recommendation for dobutamine versus milrinone.  
 2021 STATEMENT  
 ⊕○○○ For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest** either adding dobutamine or using epinephrine alone.
- 62 ⊕⊕⊕○ For adults with septic shock and cardiac dysfunction with persistent hypoperfusion despite adequate volume status and arterial blood pressure, we **suggest against** using levosimendan.
- 63 For adults with septic shock and ongoing requirement for vasopressors, there is **insufficient evidence** to make a recommendation on use of oral midodrine.
- 64 ⊕⊕⊕○ For adults with septic shock, we **suggest against** using beta-blockers as a treatment for septic shock.  
**Remark:** This recommendation is based on evidence for short-acting, intravenous beta-blockers (esmolol & landiolol) prescribed for treatment of septic shock.

表1 (续)

SYMBOL KEY:

<p><b>Strength of Recommendation</b></p> <p>✓✓ Strong Recommendation For</p> <p>✓ Conditional Recommendation For</p> <p>✗✗ Conditional Recommendation Against</p> <p>✗✗ Strong Recommendation Against</p>	<p><b>Certainty of Evidence</b></p> <p>⊕○○○ Very Low</p> <p>⊕⊕○○ Low</p> <p>⊕⊕⊕○ Moderate</p> <p>⊕⊕⊕⊕ High</p>	<p><b>Type of Recommendation</b></p> <p>○ Carry Over</p> <p>● New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements</p>	<p><b>Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence</b></p> <p>↗ Upgraded</p> <p>↘ Downgraded</p>
---	--	---	---

RESPIRATORY SUPPORT

- 65** ⊕○○○ For adults with sepsis, we **suggest** measuring oxygenation by either pulse oximeter (SpO<sub>2</sub>) or arterial blood gas (SaO<sub>2</sub>) in conjunction with physical examination and clinical acumen.

**Remark:** Arterial blood gas measurements are the gold standard for assessing oxygenation; include other important information such as pH, PaCO<sub>2</sub>, lactate, and bicarbonate; and are preferable when available. SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> by pulse oximeter may substitute for PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio, but is less accurate in patients in shock, with darker skin tones, and/or with oxygen saturations <90% or >97%.
- 66** ⊕⊕○○ For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we **suggest** titrating FIO<sub>2</sub> to target either higher, more liberal oxygen levels or lower, conservative oxygen levels depending on patient factors and resource limitations.

**Remark:** While there was variability across trials informing this recommendation, most used a lower target of approximately 90-93% SpO<sub>2</sub> and a higher target of SpO<sub>2</sub> ≥ 96.

**Remark:** *In our practice*, panelists target SpO<sub>2</sub> between 90% (IQR 90-92%) to 96% (IQR 94-98%) for patients with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure.
- 67** ✓ ⊕○○○ For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we **suggest** using high flow nasal cannula (HFNC) therapy over conventional oxygen therapy.

**Remark:** This recommendation pertains to patients with a PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio <200 or SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio <235.
- 68** ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we **suggest** using HFNC as the initial therapy over non-invasive positive pressure ventilation.
- 69** ✓ ⊕○○○ For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we **suggest** using HFNC over high flow alternating with non-invasive positive pressure ventilation.
- 70** ✓ ⊕○○○ For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure who are not intubated, we **suggest** a trial of awake proning.

**Remark:** The duration and frequency of proning will depend on patient tolerance. Sedation should not be used for the purposes of promoting tolerance of proning in non-intubated patients.
- 71** ✓✓ ⊕⊕⊕⊕ For adults with sepsis and ARDS, we **recommend** using a low tidal volume ventilation strategy (6 ml/kg) over a high tidal volume strategy (> 10 ml/kg).
- 72** ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis acute hypoxemic respiratory failure without ARDS, we **suggest** using a tidal volume of 6 – 8 ml/kg IBW over a lower (4 to < 6 ml/kg IBW) tidal volume.

**Remark:** Patients should be screened regularly for development of ARDS, as ARDS diagnosis is often missed or delayed in clinical practice.
- 73** ✓✓ ⊕⊕⊕⊕ For adults with sepsis and ARDS, we **recommend** using an upper limited goal for plateau pressure of 30 cm H<sub>2</sub>O over higher plateau pressures.
- 74** ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis and moderate-severe ARDS, we **suggest** using higher PEEP over lower PEEP.
- 75** ✗✗ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis and moderate-severe ARDS, we **recommend against** using an incremental PEEP titration strategy
- 76** ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis and moderate-severe ARDS, we **suggest** using prone ventilation for greater than 12 hours daily.
- 77** ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis and moderate-severe ARDS, we **suggest** using intermittent NMBA boluses over continuous NMBA infusion.
- 78** ✓ ⊕⊕○○ For adults with severe ARDS due to sepsis, we **suggest** using veno-venous ECMO when conventional mechanical ventilation fails in experienced centers with infrastructure to support its use.

表1 (续表)

SYMBOL KEY:

<p><b>Strength of Recommendation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>✓✓ Strong Recommendation For</li> <li>✓ Conditional Recommendation For</li> <li>✗ Conditional Recommendation Against</li> <li>✗✗ Strong Recommendation Against</li> </ul>	<p><b>Certainty of Evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>⊕○○○ Very Low</li> <li>⊕⊕○○ Low</li> <li>⊕⊕⊕○ Moderate</li> <li>⊕⊕⊕⊕ High</li> </ul>	<p><b>Type of Recommendation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Carry Over</li> <li>■ New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements</li> </ul>	<p><b>Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>↗ Upgraded</li> <li>↘ Downgraded</li> </ul>
---	---	--	--

ADDITIONAL AND ADJUNCTIVE THERAPIES

- ↘ 79 ✓ ⊕⊕○○ For adults with septic shock, we **suggest** using intravenous corticosteroids.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕○○ For adults with septic shock and an ongoing requirement for vasopressor therapy, we **suggest** using IV corticosteroids.
- 80 ✗ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock and fever, we **suggest against** the use of antipyretic therapy, either pharmacologic or surface cooling, for the purpose of improving clinical outcomes.  
 Remark: This recommendation does not apply to using these interventions for pain control or patient symptom control, or patients with other indications for temperature control, such as neuro critical care patients or patients after cardiac arrest.
- 81 ✗ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using IV vitamin C.
- 82 ✗ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using intravenous immunoglobulins.
- ↘ 83 ✗ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using blood purification therapies, including hemoperfusion, high-dose hemofiltration, or plasma exchange.  
 2021 STATEMENT  
 ✗ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock we **suggest against** using polymyxin B hemoperfusion.
- 84 ✗ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock we **suggest against** using polymyxin B hemoperfusion.
- 85 ✗ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** the use of Vitamin D therapy for sepsis treatment  
 Remark: This recommendation does not pertain to patients who are on lower doses of vitamin D supplementation for other indications or receiving it as part of standard nutritional practice.
- 86 ✗ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using XueBijing injection outside of jurisdictions where it has regulatory approval.
- 87 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, and who have risk factors for GI bleeding, we **suggest** the use of stress ulcer prophylaxis with the use of proton-pump inhibitors versus not using stress ulcer prophylaxis.  
 2021 STATEMENT  
 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, and who have risk factors for gastrointestinal (GI) bleeding, we **suggest** using stress ulcer prophylaxis.
- 88 ✗ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** using probiotics.
- 89 ✓ ⊕○○○ For adults with septic shock after the acute resuscitation phase, we **suggest** using active fluid removal.  
 Remark: Acute resuscitation refers to escalating doses of vasopressors, ongoing high doses of vasopressors, or needing ongoing volume expansion. Active fluid removal refers to diuretics and, if diuretics are insufficient, ultrafiltration or extracorporeal fluid removal. Factors to be considered when deciding to initiate active fluid removal include cardiorespiratory function; vasopressor dose; clinical course; peripheral edema; weight; and fluid balance.
- 90 ✓✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using a restrictive transfusion strategy over a liberal transfusion strategy.
- 91 ✓ ⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** early (within 72 hours) initiation of enteral nutrition.
- 92 ✓✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** initiating insulin therapy at a glucose level of  $\geq 180$  mg/dL (10 mmol/L)
- 93 ✗ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock and acute kidney injury, with no definitive indication for renal replacement therapy, we **suggest against** using renal replacement therapy.
- 94 ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock and acute kidney injury warranting renal replacement therapy, we **suggest** either continuous or intermittent renal replacement therapy.
- 95 ✗ ⊕⊕○○ For adults with septic shock and hypoperfusion-induced lactic acidemia, we **suggest against** using sodium bicarbonate therapy to improve hemodynamics or to reduce vasopressor requirements.
- 96 ✓ ⊕○○○ For adults with septic shock, severe metabolic acidemia (pH  $\leq 7.2$ ), and acute kidney injury (AKIN score 2 or 3), we **suggest** using sodium bicarbonate therapy.
- 97 ✓✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using pharmacologic venous thromboembolism (VTE) prophylaxis unless a contraindication exists.
- 98 ✓✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **recommend** using low molecular weight heparin over unfractionated heparin for VTE prophylaxis.
- 99 ✓ ⊕⊕⊕○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using pharmacological VTE prophylaxis alone over pharmacological VTE prophylaxis plus mechanical VTE prophylaxis.

表 1 (续)

**SYMBOL KEY:**

**Strength of Recommendation**  
 ✓✓ Strong Recommendation For  
 ✓ Conditional Recommendation For  
 ✗✗ Conditional Recommendation Against  
 ✗✗ Strong Recommendation Against

**Certainty of Evidence**  
 ⊕○○○ Very Low  
 ⊕⊕○○ Low  
 ⊕⊕⊕○ Moderate  
 ⊕⊕⊕⊕ High

**Type of Recommendation**  
 ○ Carry Over  
 ⊕ New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements

**Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence**  
 ↑ Upgraded  
 ↓ Downgraded

**GOALS OF CARE**

- 100 **GOOD PRACTICE STATEMENT** For adults with sepsis or septic shock, clinicians should discuss goals of care and prognosis with patients and/or families.

---

- 101 ✓ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** addressing goals of care early (within 72 hours) over late (72 hours or later).

---

- 102 For adults with sepsis or septic shock, there is **insufficient evidence** to issue a recommendation regarding the use of a specific standardized criterion to identify patients for goals of care discussions.

---

- 103 **GOOD PRACTICE STATEMENT** Health systems should implement strategies to ensure that patients being discharged from hospital after sepsis or septic shock have the opportunity to execute advance directives.

---

- 104 For adults with sepsis or septic shock, there is **insufficient evidence** to issue a recommendation on the systematic establishment of advance care directives prior to hospital discharge.

---

- 105 For adults with sepsis or septic shock, there is **insufficient evidence** to issue a recommendation regarding formal time-limited trials of critical care.  
**Remark:** A time-limited trial (TLT) is a collaborative plan to use life-sustaining therapy for a defined duration, after which response to therapy informs the decision as to whether to continue or escalate curative intent ICU care or to instead focus on care with other goals.

---

- 106 **GOOD PRACTICE STATEMENT** The principles of palliative care (which may include palliative care consultation based on clinician judgment) should be integrated into the treatment plan, when appropriate, to address patient and family symptoms and suffering.

---

- 107 ✗ ⊕⊕○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest against** routine formal palliative care consultation for all patients over palliative care consultation based on clinician judgment.

表 1 (续表)

SYMBOL KEY:

<p><b>Strength of Recommendation</b></p> <p>✓✓ Strong Recommendation For</p> <p>✓⊕ Conditional Recommendation For</p> <p>⊕⊕ Conditional Recommendation Against</p> <p>⊕⊕⊕ Strong Recommendation Against</p>	<p><b>Certainty of Evidence</b></p> <p>⊕○○○ Very Low</p> <p>⊕⊕○○ Low</p> <p>⊕⊕⊕○ Moderate</p> <p>⊕⊕⊕⊕ High</p>	<p><b>Type of Recommendation</b></p> <p>○ Carry Over</p> <p>■ New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements</p>	<p><b>Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence</b></p> <p>↗ Upgraded</p> <p>↘ Downgraded</p>
---	--	---	---

TRANSITIONS OF CARE

- 108 ✓⊕○○○ For adults with sepsis and septic shock admitted to ICU, we **suggest** using a critical care transition program, compared with usual care, upon transfer to the floor.
- 109 ✓⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** using a handoff process of critically important information at transitions of care over no such handoff process.
- 110 **GOOD PRACTICE STATEMENT** Hospitals and health systems should screen patients with sepsis or septic shock for economic and social support needs (including housing, nutritional, financial, and spiritual support) and make referrals where available to meet these needs.
- 111 **GOOD PRACTICE STATEMENT** For adults with sepsis or septic shock, comprehensive medication reconciliation should be performed at transitions in care, including at ICU and hospital discharge.
- 112 ✓⊕○○○ For adults with sepsis or septic shock, we **suggest** comprehensive medication reconciliation using a pharmacist-based approach at transitions in care.
- 113 **GOOD PRACTICE STATEMENT** Clinical teams should provide adults with sepsis or septic shock and their families the opportunity to participate in shared decision making in post-ICU and hospital discharge planning to ensure discharge plans are acceptable and feasible.
- 114 **GOOD PRACTICE STATEMENT** For adult survivors of sepsis or septic shock and their families, clinicians should provide information about the hospital stay, sepsis and related diagnoses, treatments, and common impairments after sepsis in the written and verbal discharge summary.
- 115 **GOOD PRACTICE STATEMENT** For adults with sepsis or septic shock who developed new impairments, hospital discharge plans should include follow-up with clinicians able to support and manage new and long-term sequelae.
- 116 **GOOD PRACTICE STATEMENT** Healthcare systems should implement strategies to ensure that patients, their families, and their primary care providers are provided with adequate information to navigate the transition out of hospital.
- 117 For adults who survive hospitalization with sepsis or septic shock, there is **insufficient evidence** to issue a recommendation regarding a specific structured multi-component discharge planning process.
- 118 **GOOD PRACTICE STATEMENT** For adult survivors of sepsis or septic shock and their families, clinicians should provide information about the hospital stay, sepsis and related diagnoses, treatments, and common impairments after sepsis in the written and verbal discharge summary.
- 119 ✓⊕○○○ For adults with sepsis and septic shock and their families, we **suggest** offering written and verbal sepsis education (diagnosis, treatment, post-ICU/sepsis syndrome) prior to hospital discharge and in the follow-up setting.
- 120 **GOOD PRACTICE STATEMENT** Health systems should implement strategies to ensure clinicians have the knowledge and competency to support sepsis survivors and their families during the post-hospital recovery.
- 121 There is **insufficient evidence** to issue a recommendation regarding providing sepsis-focused educational material to primary care providers as compared to usual care.
- 122 **GOOD PRACTICE STATEMENT** Health systems should implement strategies to support sepsis survivors and their families during the post-hospital recovery.
- 123 There is **insufficient evidence** to make a recommendation on early post-hospital discharge follow-up versus routine post-hospital discharge follow-up.

表1 (续)

SYMBOL KEY:

<p><b>Strength of Recommendation</b></p> <p>✓✓ Strong Recommendation For</p> <p>✓⊕ Conditional Recommendation For</p> <p>⊕⊕ Conditional Recommendation Against</p> <p>⊕⊕⊕ Strong Recommendation Against</p>	<p><b>Certainty of Evidence</b></p> <p>⊕○○○ Very Low</p> <p>⊕⊕○○ Low</p> <p>⊕⊕⊕⊕ Moderate</p> <p>⊕⊕⊕⊕⊕ High</p>	<p><b>Type of Recommendation</b></p> <p>○ Carry Over</p> <p>⊕ New, Revised, or Revisited but Unchanged Statements</p>	<p><b>Change in Strength of Recommendation or Change in Certainty of Evidence</b></p> <p>↗ Upgraded</p> <p>↘ Downgraded</p>
---	---	---	---

**LONG-TERM OUTCOMES AND RECOVERY**

**124** **GOOD PRACTICE STATEMENT** Health systems should facilitate assessment and follow-up for physical, cognitive, and emotional problems after hospital discharge for sepsis or septic shock.

---

**125** ✓⊕○○○ For adult survivors of hospitalization for sepsis or septic shock, we **suggest** offering post critical illness follow-up services.  
**Remark:** Follow-up services may vary in format, intensity, and duration, depending on locally available resources and patient needs.  
**2021 STATEMENT**  
**BEST PRACTICE STATEMENT** For adults with sepsis or septic shock who developed new impairments, we **recommend** hospital discharge plans include follow-up with clinicians able to support and manage new and long-term sequelae.

---

**126** ✓⊕⊕○○○ For adult survivors of hospitalization for sepsis or septic shock who received invasive mechanical ventilation > 48 hours, we **suggest** offering physical rehabilitation services after hospital discharge.  
**Remark:** Physical rehabilitation services may vary in format, intensity, and duration, depending on locally available resources and patient needs.  
**2021 STATEMENT**  
 ✓⊕⊕○○○ For adult survivors of sepsis or septic shock receiving mechanical ventilation for > 48 h or an ICU stay of > 72 h, we **suggest** referral to a post-hospital rehabilitation program.

---

**127** ✓⊕⊕○○○ For adult survivors of hospitalization for sepsis or septic shock, we **suggest** offering services that support mental health after hospital discharge.  
**Remark:** Mental health support services may vary in format, intensity, and duration, depending on locally available resources and patient needs.

---

**128** **GOOD PRACTICE STATEMENT** Adult survivors of hospitalization for sepsis or septic shock who demonstrate clinical symptoms of mental health disorders should be referred to appropriate healthcare professionals for evaluation and management.

---

**129** For adult survivors of hospitalization for sepsis or septic shock, there is **insufficient evidence** to issue a recommendation regarding cognition-targeted therapies versus usual care.  
**Remark:** Where cognitive-targeted therapies are being used, it is reasonable to continue using them as they are likely acceptable and feasible.

证据综合；证据确定性评估；推荐意见制定；共识投票；以及强推荐与条件性推荐的临床意义等内容详见[补充数字内容1](#)。我们在此强调方法论的关键要点。

SSC指南由美国重症医学会（SCCM）和欧洲重症医学会（ESICM）全额资助，并由重症医学指南开发与评估小组提供方法论支持。赞助的专业学会支持其代表的参与。本指南未接受任何行业资助。69人的指南委员会具备广泛的地理多样性，代表23个国家，其中38%的专家组成员目前或既往在中低收入国家（LMIC）执业。委员会还具有广泛的临床专业和学科多样性，详情请见[补充数字内容1](#)。我们还组建了一个患者与家属咨询小组，他们在指南开发全过程中与委员会协作，以确保纳入患者的价值观和偏好。

指南委员会根据临床领域划分为六个子组：筛查与早期管理；感染；血流动力学；呼吸支持；辅助及附加治疗；以及治疗目标

、医疗转介与长期结局，另设一个可用性工作组负责开发材料以支持指南的传播与采纳。每个子组至少有一位目前在中低收入国家执业的专家组成员。

**证据综合**

选择PICO问题并完成证据综合的过程详见[补充数字内容 1](#)。每个问题的优先考虑以患者为中心的结局均为预先选定。本指南更新中所涉及的PICO问题列于[补充数字内容 2](#)。

证据综合遵循了推荐分级、评估、制定与评价（GRADE）方法学。每个PICO问题的证据概要呈现在[补充数字内容3](#)，[补充数字内容4](#)，[补充数字内容5](#)，[补充数字内容6](#)，[补充数字内容7](#)和[补充数字内容8](#)中。证据确定性根据GRADE方法学被分级为高、中、低或极低。我们使用证据到决策（EtD）框架[9]来支持指南中各项声明的一致、透明和结构化制定。EtD

框架考虑了效果平衡、证据确定性，以及患者价值观、资源强度、公平性和成本效益 [9]。每个PICO问题的EtD判断摘要呈现在补充数字内容3, 补充数字内容4, 补充数字内容5, 补充数字内容6, 补充数字内容7和补充数字内容8中。我们使用标准化语言，基于效应大小（即点估计值）和证据确定性来总结证据综合的发现，这遵循了GRADE方法学的建议[10]。

相当。然而，对于以常规护理为对照的PICO问题，我们使用了“由于效果平衡相当，我们不做出推荐意见”的表述，因为建议使用或不使用某种特定治疗方案被认为可能造成混淆且无益。

### 分级推荐意见的类型

我们采用GRADE方法，将每项分级推荐意见归类为“强推荐”或“条件性推荐”（在之前的SSC指南中称为“弱推荐”）。我们遵循GRADE指南，对强推荐使用“我们推荐”的措辞，对条件性推荐使用“我们建议”的措辞。

### 确定声明类型的流程

图1总结了我們用于确定每个PICO问题声明类型的逐步流程。与许多其他指南不同，只要有至少低确定性证据可用于形成推荐意见，我们始终会提供分级推荐意见。对于大多数PICO问题，我们主要依据理想与不良效应的效果平衡来形成推荐意见。然而，当效果平衡相当时，我们依赖于EtD框架中的其他领域来确定推荐意见的类型；当两种不同方法或治疗方案的所有EtD领域效果平衡相当时，则使用“可选择其一”的声明。

### 分级推荐意见的含义

强推荐意味着在相关临床情境下，绝大多数（若非全部）个体都应接受或避免该干预措施。相比之下，有条件推荐承认利弊平衡可能因患者价值观、临床状况或资源可用性而异。有条件推荐可能无法普遍实施，也不太适合作为严格的绩效指标或强制措施。灵活性和本地环境应指导其适应并融入

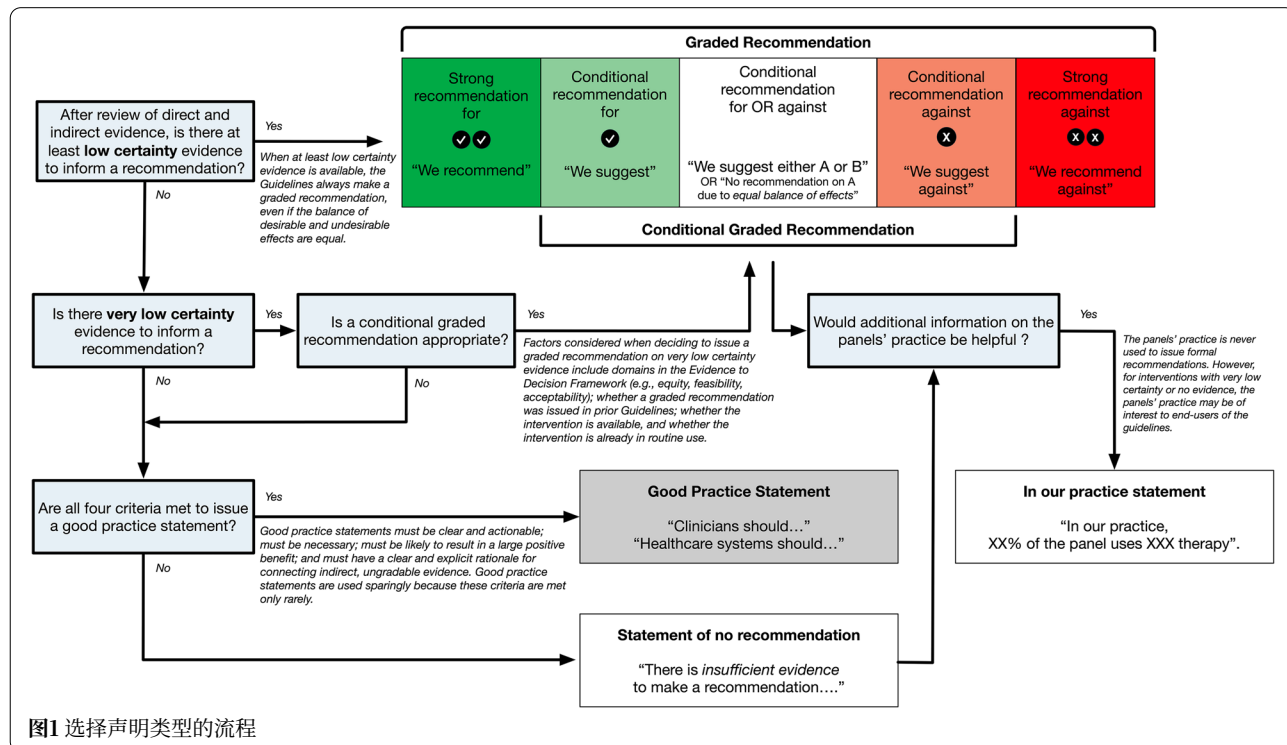


图1 选择声明类型的流程

政策。关于强推荐与有条件推荐含义的更多细节见表2及补充数字内容1。

### 良好实践声明

我们遵循GRADE指南，识别出更适合归类为良好实践声明（在先前SSC指南中曾称为“最佳实践声明”）的陈述 [11, 12]。这些陈述代表的指导原则并不依赖于正式的证据概要。我们在生成高确定性证据不可行的情况下使用此分类。要成为良好实践声明，一项推荐意见必须满足以下所有标准：（1）清晰且可执行，（2）涉及必要的实践，（3）净收益（或危害）明确无误，（4）证据难以或不适合进行定量总结，（5）理由明确，以及（6）GRADE方法不适合用于正式评估证据确定性。

### 备注

正式备注被纳入，以在单独陈述无法完全捕捉影响推荐意见的重要考量时提供额外背景。备注用于澄清或限定推荐意见——通常在证据薄弱、矛盾或不完整的情况下使用。

### 在我们的实践中声明

我们事先决定纳入“在我们的实践中”声明，用以描述专家组在证据不足以支持正式建议、或证据被评估为低确定性或极低确定性、且专家组认为“在我们的实践中”声明对指南终端用户有益的情况下所采取的实践。“在我们的实践中”声明并非指导方针，也不是对特定干预措施的书。相反，它们记录了专家组成员当前如何处理那些因不确定性、数据缺失或特定临床情境变异所特征化的情况。这些声明的目标

是为了即使在缺乏严谨证据的情况下，也能提供一些关于当前实践的信息。

### 延续声明

我们保留了2021年SSC指南中的若干声明，这些声明在临床上仍然具有相关性、准确性，并且是全面脓毒症护理不可或缺的部分。这些声明通常涉及那些没有重大新证据的主题，或是在进一步研究也不太可能改变先前SSC指导的领域。这些延续声明没有进行更新的证据综合，因为专家组根据对文献的了解，认为它们不太可能有足够的新证据来确保需要改变指南。然而，专家组审查并对每项延续声明进行了投票，以确认其持续的相关性和准确性。

### 共识投票

我们需要至少75%的回应率，且符合条件的专家组成员中至少80%达成一致，才能最终确定一项推荐意见（及其相关的正式备注）。对于首次投票未达到共识阈值的新声明或更新声明，我们允许再进行两轮投票以达成共识。在投票轮次之间，声明会根据专家组反馈进行完善，然后再次投票。延续声明仅允许一轮投票。我们在每一轮投票中都取得了超过98%的回应率。

### 脓毒症术语

本指南将脓毒症定义为由感染引起的危及生命的急性器官功能障碍，并将脓毒性休克定义为循环功能障碍患者中的一个亚组，其死亡率风险更高，符合第三版脓毒症和脓毒性休克国际共识定义（Sepsis-3） [1]。在临床实践中，脓毒症和脓毒性休克的诊断应基于整体临床评估，这可能因不同环境而异，取决于当地的资源条件，例如实验室检测的可获得性。SSC指南中的推荐意见旨在务实应用于经诊断为

表2 强推荐与条件性推荐的含义

利益相关者	强推荐	有条件推荐
患者和家庭	所有或大多数患者会需要此干预措施	大多数患者会需要此干预措施，但仍有相当比例的患者不会需要
临床医生	干预措施应提供给所有或大多数患者。为适应具体情境而进行共同决策的必要性很小	干预措施应适用于大多数患者，但临床医生应考虑共同决策、临床情境及资源情况
政策制定者	通常更适合用于政策或绩效	可能不太适合用于政策或绩效
研究人员	研究资源更应投入其他主题	可能需要开展更多研究以调整未来的推荐意见

脓毒症和脓毒性休克的患者，具体依据当地临床实践。此外，我们没有将文献检索或证据综合限定为使用 Sepsis-3定义的研究，因为使用先前脓毒症定义的研究对当前实践仍有参考价值。

由于脓毒症的诊断在临床实践中可能并不确定，我们制定了用于明确、很可能、可能及脓毒症可能性低的标准术语，这些术语在整个SSC指南中均有使用（表3）。

## 筛查与早期管理绩效改进项目

对于医院和医疗系统，我们“建议”采用针对脓毒症的绩效改进计划，包括对急性重症高危患者进行脓毒症筛查；制定治疗的标准操作程序；并实施脓毒症质量改进策略。

（强推荐，筛查的中等确定性证据）

（强推荐，关于标准操作程序的极低确定性证据）

（强推荐，对质量改进策略的中等确定性证据）

备注：绩效改进项目和质量改进策略可能因具体情况而异，并与医院/医疗系统实施能力相一致

**新增**（脓毒症质量改进）；沿用（包含筛查和标准操作程序的绩效改进项目）

关于脓毒症筛查及标准操作程序的建议沿用以往内容，因此未进行正式的更新证据综合。然而，自2021年SSC指南发布以来，已有数项相关的随机对照试验发表，进一步支持这些推荐意见。其中一项针对872名患者的随机对照试验评估了1小时集束化治疗

在急诊科的实施情况，结果显示此标准操作规程与缩短抗生素使用时间相关（提前73分钟；95%置信区间，93–53分钟提前），对死亡率的影响不确定，点估计值提示可能存在大幅下降（调整风险比 [aRR] 0.81；95%置信区间，0.48–1.39） [13]。其次，在大型阶梯式楔形、整群随机对照试验 SCREEN 中，对60,055名患者的评估显示，实施电子警报系统、员工教育和反馈与脓症患者和非脓毒症患者的90天院内死亡率降低相关（aRR 0.85；95%置信区间，0.77–0.93） [14]。

关于使用质量改进（QI）策略的推荐意见是新添加的。QI是一项系统且持续的诊疗流程，例如及时给予抗生素

其目的在于改善临床结局。质量改进策略代表了一种可扩展的干预措施，旨在提升系统性能和患者护理。在一项包含50项观察性研究的荟萃分析中，脓毒症质量改进项目与推荐护理实践的改进实施和死亡率降低（比值比[比值比] 0.66；95%置信区间，0.61–0.72）相关 [15]。此外，多项前后对照和差异比较研究显示，参与多医院脓毒症质量改进项目的医院，其护理流程和临床结局均有所改善 [16–18]。尽管评估质量改进项目影响的研究大多为观察性研究，但我们发现了一项最近的随机对照试验，该试验测试了一项质量改进干预措施，其内容是在电子健康档案中显示由脓毒症早期预警系统触发的标记，并结合电子健康档案驱动急诊科药剂师通知 [19]。被随机分配到该质量改进干预的患者，其开始接受抗菌治疗的时间更短（2.3 vs. 3.0小时， $p$ 值=0.04），且在28天内存活且出院的天数增加（中位数，24.1 vs. 22.5天， $p$ 值=0.01） [19]。

专家组考虑了效果平衡、成本和可行性，并判断质量改进干预措施的有利效果很可能超过不利

**表3 本指南中的脓毒症术语**

确诊脓毒症	根据病史、临床检查和诊断性检测确认脓毒症。其他诊断可能性极低
疑似脓毒症	高度怀疑脓毒症。根据病史、临床检查和诊断性检测，脓毒症是最可能的诊断。其他诊断可能性较低
可能脓毒症	中度怀疑脓毒症。脓毒症是一种可能的诊断；但根据病史、临床检查和诊断性检测，另一种诊断的可能性也较高。
脓毒症可能性低	低度怀疑脓毒症。临床评估与脓毒症不符，或根据病史、临床检查和诊断性检测，另一种诊断的可能性更高。

效果在大多数环境中。我们关于使用包含筛查、标准操作程序和质量改进策略的脓毒症绩效改进项目的推荐意见，与美国疾控中心医院脓毒症项目核心要素指南保持一致 [20, 21]。核心要素总结了医院或医疗系统中有效的脓毒症绩效改进项目的关键特征 [20, 21]。最近的调查表明医院脓毒症项目存在改进机会，以支持循证管理的实施 [22–24]。大多数研究在高资源环境中进行，但质量改进举措——特别是那些聚焦于脓毒症集束化治疗依从性和数据反馈的举措——在资源有限环境中经过适当的情境化调整后可能适用。然而，重要的是从理解系统和限制脓毒症护理质量的特定约束开始。此外，未来的研究应明确哪些质量改进要素驱动了观察到的效果，以及如何最好地持续改进。

总之，质量改进项目很可能改善脓毒症护理流程，并可能对死亡率产生轻微影响。它们被推荐作为改善脓毒症管理的系统方法的一部分。此外，在现有的抗生素管理项目中整合脓毒症的绩效改进项目，包括高危患者的筛查和标准化治疗方案，可以提升整体患者结局并优化抗菌药物使用 [25]。

## 实施策略

2. 对于医院和医疗系统，我们“建议”使用“代码”脓毒症”或“脓毒症快速讨论”方案相较于不使用此类方案。 **New**

col  
(有条件推荐意见，低确定性证据)

备注：“脓毒症应急代码”或“脓毒症快速讨论”规程涉及一次在床旁进行多学科团队快速讨论，以商讨并加快脓毒症诊断和治疗，该讨论在脓毒症筛查结果呈阳性后进行

SCREEN

“脓毒症应急代码”是一种多学科驱动的医疗流程，旨在加快脓毒症的诊断和治疗。尽管脓毒症代码方案各不相同，但共同要素包括：用于追踪脓毒症临床指标的筛查工具；由床旁临床医生或自动化算法触发的、针对疑似脓毒症的警报激活触发机制；以及一支提供即时床旁评估和治疗的应急团队 [26–29]。应急团队的构成差异很大。例如，应急团队可能是一个专门的

多学科脓毒症响应团队、一支具备脓毒症专长的通用快速响应团队，或一个由已参与患者护理的人员（例如护士、内科医生、药剂师、科室主管）组成的临时团队。同样，脓毒症的筛查和脓毒症代码响应激活流程也各不相同，可能涉及人工筛查、自动化筛查或主动巡视。最后，脓毒症评估和治疗的实施方式也有差异，可能包括快速通道方案、算法或核查清单。与快速响应系统类似，脓毒症代码的实施需要机构承诺和指定领导来监督其执行情况和有效性 [26]。

定性综述发现，多项在全球范围内开展的、研究“脓毒症应急代码”的干预性和观察性研究结果不一。一些研究报告称，干预措施改善了护理流程和结局，包括较低的死亡率 [26–28, 30–34]、机械通气几率降低 [26, 28]、抗生素给药时间缩短 [29, 32, 35–42]、液体输注时间缩短 [37, 40, 42–44]、使用血管加压药的患者比例降低 [43]，以及护理升级更早 [33, 37, 45]。此外，在一项评估 60,055 名患者的大型阶梯楔形、集群随机试验中，电子警报系统、员工教育和反馈的实施与脓毒症患者和非脓毒症患者较低的 90 天院内死亡率相关（调整风险比 0.85；95% 置信区间，0.77–0.93） [14]。与此同时，一些研究显示在脓毒症识别时间-抗生素给药时间-液体复苏、护理升级 [19, 27, 42, 48, 49]、血管加压药使用 [26]，以及死亡率 [19, 29, 36–39, 42, 43, 48, 49] 方面没有差异。

总体而言，专家组评估认为，现有证据权衡结果倾向于实施多学科“脓毒症应急代码”响应以改善脓毒症患者的结局。其益处也延伸至最终未确诊为脓毒症的患者，通过早期识别有临床恶化风险及结局较差的患者，从而减轻并发症和死亡率。在多数环境下，利用现有人员和现有快速响应系统，实施“脓毒症代码方案”可能是可行的。一项近期关于 24 个中低收入国家 66 家医院脓毒症管理的研究发现，近三分之一（28%）使用了重症监护病房外展服务 [50]，该服务可能可用于组建脓毒症代码响应团队。因此，专家组发布了有条件推荐意见，建议使用多学科“脓毒症应急代码”响应用于脓毒症护理。实施脓毒症代码方案的益处可能因医院和医疗系统常规护理质量不同而异；在脓毒症识别和治疗基础设施不够完善的医疗环境中，它可能提供更多益处。

而在已具备健全系统以快速识别和治疗脓毒症的环境中，其增量益处相对较小。

### 赴医院途中进行脓毒症筛查

3. 对于经由救护车或航空医疗转运送往医院的急性病成人，**New** 我们“建议”使用标准的脓毒症筛查工具而非不使用筛查工具

(有条件推荐，极低确定性证据)

脓毒症治疗具有时间敏感性，对于半数由救护车转运至医院的脓毒症患者，院前阶段是识别脓毒症并启动医院通知和治疗的有利时机[51–53]。使用院前脓毒症筛查工具识别脓毒症及脓毒症相关死亡高风险患者，可缩短治疗时间并改善临床结局。院前通知改善了其他急性医疗状况下治疗的及时性，而通过救护车筛查和

入院前通知启动的诊断惯性可改善脓毒症治疗急救[54, 55]。

在—项范围综述以及另一项针对院前脓毒症筛查工具的独立系统综述中，所有工具在院前环境中识别脓毒症患者的能力均属中等[56–58]。—项比较研究分析了221,429份院前医疗记录，计算了以下早期预警评分：国家早期预警评分（NEWS）、国家早期预警评分2（NEWS2）、改良早期预警评分（MEWS）、全身炎症反应综合征（SIRS）以及快速脓毒症相关器官衰竭评估（qSOFA）。在所有研究的筛查工具中，NEWS2展现出最佳的绝对测试性能（敏感性73.1%；95%置信区间，71.8–74.4%；受试者工作特征曲线下面积[AUC] 0.77；95%置信区间，0.71–0.83）。然而，由于特异度较低（81.6%，95%置信区间，80.4–82.7%）、假阳性筛查率高（阳性预测值6.5%，95%置信区间，5.8–7.3%）以及认为其在院前环境中使用难度较大，专家组并未推荐具体的筛查工具[59]。qSOFA评分具有最低的院前脓毒症敏感性（23.1%，95%置信区间，21.8–24.3%）[59]。这些发现与这些工具在急诊科的测试特性大体一致，表明标准化筛查可以改善脓毒症的早期识别[60]。

多项单中心研究评估了实施院前脓毒症通知对流程和临床结局的影响。其中三项研究表明，在启用院前脓毒症通知后，脓毒症质量指标的治疗时间或抗生素使用时间均缩短，但仅有一项研究报告了脓毒症死亡率的降低[44, 61–63]。

根据现有证据，专家组判定，效果平衡可能倾向于院前急救为基础的脓毒症筛查，以识别脓毒症患者并提高脓毒症护理的及时性。筛查在结合标准医院预通知路径和急诊科流程以促进快速评估、风险分层和治疗时，很可能最为有效。

使用院前筛查工具很可能在所有地理环境中都可行且可适配，并应成为低资源环境下的研究优先事项。

### 医院内脓毒症筛查

4. 对于医院内的急性病患者，我们“推荐”使用 **重审** NEWS、NEWS2、MEWS或SIRS而非qSOFA作为单一工具进行脓毒症筛查（强推荐，中等确定性证据）

脓毒症定义第三次国际共识会议（Sepsis-3）将qSOFA确定为已知或疑似感染患者死亡或延长重症监护病房住院时间的预测指标，但当时尚未进行分析以支持其用作筛查工具[1, 64]。2021年SSC指南建议不应将qSOFA作为唯一的脓毒症筛查工具[65, 66]。此后，大量研究对其作为筛查工具的使用进行了调查，结果一致[67–69]。四项系统综述和荟萃分析报告称，包括NEWS、NEWS2、MEWS和SIRS在内的早期预警评分对脓毒症的诊断比qSOFA更敏感[70–73]。类似的发现在中低收入国家也有报道[74]。

目前尚无一种既具备高敏感性又具备高特异度的理想脓毒症筛查工具。筛查工具应具有高敏感性，以限制假阴性结果的数量。—项超过221,000名患者的大型队列研究表明，相较于MEWS、SIRS和qSOFA，NEWS2具有最佳的敏感性和特异度。[59]EWS旨在识别因多种原因存在临床恶化风险的患者，因此，它们在协助识别脓毒症方面表现良好。

床旁临床医生需要了解每种工具的局限性。qSOFA阳性结果应提醒临床医生在所有资源环境中都存在脓毒症的可能性，但鉴于qSOFA对脓毒症诊断的敏感性较差，专家组强烈推荐NEWS、NEW2、MEWS或SIRS而非qSOFA作为单一筛查工具。然而，最近发表的一项阶梯楔形试验表明，电子qSOFA筛查结合警报系统的激活，触发后续护士和内科医生的评估及干预措施，改善了90天院内死亡率。[14]这一益处也延伸至非脓症患者。[14]这表明，qSOFA虽然在脓毒症的敏感性上低于其他工具，但对于检测临床恶化仍然有用。

人工智能（AI）作为脓毒症早期筛查和预测的工具正受到越来越多的关注 [75, 76]。未来的研究可能会指导该领域的实践，并应包括比较性研究。

### 脓毒症的生物标志物与快速诊断检测

- 
- 5. 脓毒症是一种临床诊断，不应仅凭单一生物标志物或诊断检测来确诊或排除（良好实践声明） **New**
  - 6. 关于使用新型快速宿主反应诊断尚“证据不足”，无法给出推荐意见 **New**
- 

监管机构已批准多项新型宿主反应诊断检测作为脓毒症的诊断辅助工具。当感染明显且器官功能障碍明确相关时，脓毒症的诊断可能较为直接；然而，若感染未确认且急性器官功能障碍可能存在其他原因时，诊断则会困难。较新的脓毒症诊断检测旨在将疑似脓症患者分类至风险类别：例如低、中、高风险。

脓毒症诊断检测采用多种方法来评估脓毒症的可能性。有些检测利用白细胞特征，例如单核细胞分布宽度（MDW）和 IntelliSep，它们分别评估循环单核细胞的尺寸特征和中性粒细胞变形能力 [77—80]。SeptiCyte Rapid 和 TriVerity 评估与感染和脓毒症相关的信使RNA转录本

旨在区分病毒性感染与细菌性感染 [82]。脓毒症免疫评分利用人工智能结合包含特定生物标志物和细胞因子测量数据的电子健康档案 [83]。额外检测项目评估个体血清生物标志物（如胰石蛋白）以评估脓毒症风险[84]。

这些新型宿主反应诊断方法均不提供“阳性”或“阴性”结果。相反，它们将脓毒症的验后风险划分为不同类别，范围从低风险到极高风险。然而，与这些类别相关的脓毒症验后似然比在不同检测之间并不统一，临床医生在使用前应熟悉个体检测的特性。所有检测均不应被视为确定性方法；均应结合全面的临床评估使用。除MDW外，临床医生必须在检测前怀疑脓毒症。MDW在合适的血液分析仪上激活后，可适用于所有包含白细胞分类的全血细胞计数。因此，升高的MDW值可促使对具有非典型表现特征的患者进行重新评估，特别是重新评估脓毒症的可能性。最后，对于就诊时明确患有脓毒症的患者（例如，经初步评估后脓毒症概率大于90%的患者），这些检测几乎没有增加诊断或确诊价值。

这些新型宿主反应诊断工具的设计初衷，是为了帮助临床医生评估患者罹患或发展脓毒症的可能性，其准确度可能高于标准的临床评估，尤其适用于临床表现不典型的患者。诊断准确性的提升或可带来更好的患者结局；然而，目前尚无研究评估融合这些检测的诊断策略对临床结局的影响。鉴于这些诊断辅助工具的成本高昂，且缺乏证据表明它们能改善以患者为中心的结局或优化资源利用，专家组不建议使用任何特定的脓毒症诊断辅助工具。评估诊断辅助工具对患者结局及资源利用影响的研究，是一项研究优先事项。因此，医疗系统和临床医生在可行的情况下合理运用这些新型宿主反应诊断工具，而非研究其对患者结局及资源利用的影响，是合乎情理的。

大多数这类新型宿主反应生物标志物目前在资源有限环境中尚不可用[85, 86]。

### 血培养

- 
- 7. 对于可能、很可能或确诊脓毒症或脓毒性休克的成人患者，我们“建议”尽快采集血培养，理想情况下应在开始抗菌治疗之前完成（强推荐，低确定性证据）。 **New**
- 

在脓毒症中明确致病病原体有助于优化抗菌治疗、确保对致病病原体进行治疗、支持抗菌药物管理，

并改善患者结局。在脓毒症患者中，约有60–70%的病例可明确病原体，尽管血培养呈阳性的患者仅约占10–20% [87]。评估血培养检测临床获益的直接证据有限。然而，鉴于脓毒症相关的高死亡率和高发病率以及确保适当抗菌治疗覆盖的重要性，专家组发布了采集血培养的强推荐意见。应尽快采集血培养，以避免延误启动抗菌治疗。

影响血培养阳性率（检出率）的因素包括菌血症的检验前概率、采集的套数、采集的血量、厌氧瓶的使用以及既往抗生素使用 [88, 89]。专家组审查了多项指南和一份最近的系统综述，该综述根据就诊疾病对菌血症概率进行了分层，其中脓毒性休克具有 $\geq 50\%$ 的阳性率 [90–94]。血培养通常从两个不同的部位采集 [91]，，每管采集10毫升血量 [95]。多部位采集通常基于以下两点被推荐：(a)使用不同静脉穿刺部位时区分病原体与污染物的能力；(b)使用两组培养可能增加病原体检测的敏感性（例如，一项研究表明，采集两组血培养与一组相比，检测菌血症的敏感性从91.5%提高到了99.3% [89, 96]）。然而，2025年版德国国家指南 [93] 建议从单一部位采集血培养，基于一份2025年对7项研究（18,901名患者，24,955份血培养样本）的系统综述，该综述表明单一部位培养可能导致更高的比例达到推荐的10毫升血量、提高病原体检测率、减少污染，并减少所需的静脉穿刺次数 [89]。

血培养的数量以及厌氧瓶的使用应个体化，尤其在资源有限的环境中。一小部分（约占阳性生长血培养的15%）仅在厌氧瓶中显示生长 [97, 98]。然而，在大多数情况下，这一结果并不要求更改经验性抗生素治疗方案，因为真正的厌氧血流感染通常

发生于临床情境，其中经验性治疗已包含厌氧菌覆盖 [92, 99, 100]。因此，仅使用需氧瓶的做法是合理的，因为厌氧培养可能不会带来显著额外益处，除非高度怀疑存在厌氧病原体。在低资源环境中，采集单套血培养的做法是合理的，这基于2025年的系统综述显示单套与多套血培养集的检出率相似 [89]。

关注血培养采集的技术细节对于限制污染、不必要的诊断和治疗干预措施以及额外成本至关重要。临床医生应意识到，在采集血培养前给予抗菌治疗可能会降低其检出率。在一项针对325名因脓毒症诱导的低血压或低灌注（收缩压 [收缩压]  $< 90$  毫米汞柱或乳酸 $\geq 4$  mmol/L）而就诊于急诊科的患者多中心研究中，血培养阳性率从抗菌治疗前的31.4%降至抗菌治疗后中位时间70分钟（四分位距 [四分位距]，50–110分钟）时的19.4%，血培养敏感性绝对降低了12.0%，相对降低了38.2% [101]。在可能的情况下，血培养应在给予抗菌治疗前采集，但不应延迟抗菌治疗的启动，尤其是在低血压患者中。

建议重复进行培养以确认菌血症或真菌血症的清除，适用于金黄色葡萄球菌、路邓葡萄球菌以及念珠菌属

<sup>1</sup> PICO问题专门关注血培养，但应考虑进行额外的培养以阐明感染来源（例如腹腔液培养），具体取决于可疑的感染部位。

## 血乳酸测量

8. 对于可能存在、可能或确诊脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议”测量血乳酸（条件性推荐意见，低确定性证据） **沿用**

该执行声明沿用，理由请参见2021年SSC指南 [65, 66]。

## 初始液体复苏

9. 脓毒症和脓毒性休克属于医疗急症；治疗与复苏应立即开始（良好实践声明） **沿用**

10. 对于出现脓毒症所致低灌注或脓毒性休克的成人，我们“建议”在最初3小时内输注至少30 mL/kg的静脉晶体液 **重新审视**

（有条件推荐，低确定性证据）备注：在选择初始液体量时应考虑患者个体特征和具体临床情况

备注：开具液体处方临床医生应频繁、持续地进行重新评估，并密切监测患者以避免复苏不足或过量带来的危害 备注：体重计算的液体量应基于实际体重，或在体质指数  $> 30$  kg/m<sup>2</sup> 的患者中根据调整或理想体重计算（表 4）

及时、有效的液体复苏对于脓毒症及脓毒性休克中由脓毒症引起的组织低灌注的稳定至关重要。根据既往SSC指南的建议，复苏应在识别出脓毒症或脓毒性休克后立即开始，临床医生对于可能脓毒症患者也应保持较低的启动复苏阈值 [65, 66, 104, 105]。虽然支持30 mL/kg的证据源自观察性研究，且包括将30 mL/kg作为一系列护理实践组成部分进行评估的研究，但目前尚无新数据表明需要偏离先前SSC指南。

与2016年和2021年SSC指南保持一致，我们建议对脓毒症导致低灌注或脓毒性休克的患者，初始液体复苏至少给予30 mL/kg的静脉晶体液 [65, 66, 104, 105]。脓毒症引起的低灌注可通过低血压（例如，MAP<65 毫米汞柱、SBP<90 毫米汞柱）、相对低血压（例如，SBP明显低于已知基线），或乳酸升高来识别。虽然乳酸 $\geq 4$  mmol/L历来是液体复苏的阈值，但中等程度的乳酸升高 (>2 至<4 mmol/L) 在脓毒症患者中很常见 [106]，并与死亡率增加相关 [106, 107]，这与脓毒性休克 Sepsis-3定义的乳酸阈值 (>2 mmol/L) 相符 [1, 107]，也可能受益于液体复苏以避免进展为明显的低灌注或休克 [108]。因此，临床医生应考虑对出现中等程度乳酸升高的患者进行液体复苏，特别是如果没有液体输注的禁忌证。

30 mL/kg 的固定容量基于观察性证据 [16–18, 108]，大多数研究使用的是实际体重。目前尚无前瞻性干预性研究比较不同初始复苏容量在脓毒症或脓毒性休克中的应用。一项针对急诊科收治的脓毒症或脓毒性休克成人的回顾性分析显示，在脓毒症发病后3小时内未接受30 mL/kg晶体液治疗，与院内死亡率增加、低血压延迟缓解以及ICU住院时间延长相关，包括终末期肾病和心力衰竭患者 [109]。美国一项针对612家医院的观察性研究表明，接受中等容量液体复苏（4.0 L；IQR，2.4–5.1 L）的脓毒症患者，其院内死亡风险低于接受极低容量复苏（1.6 L；IQR，1.0–2.5 L）或极高容量复苏（6.1 L；IQR，4.0–9.0 L）的患者  $p < 0.01$  [110]。在ARISE [111]、ProCESS [112] 和 PROMISE [113] 试验中，随机分组前患者接受的平均液体容量也在30 mL/kg范围内，这表明该液体容量已在常规临床实践中被采纳 [114]。最近一项探讨

早期液体复苏对脓毒症死亡率影响的系统综述和荟萃分析报告称，当30 mL/kg液体在3小时内输注完成时，观察到生存获益（低确定性） [115]。

由于考虑到为肥胖患者输注大量晶体液可能存在潜在风险，专家组决定对于体质指数较高的患者，液体量可按调整体重或理想体重计算 [116–118]。在呼吸支持可能受限的低资源环境中，液体超负荷的风险更为显著，因此进行液体复苏时应考虑临床具体情况 [119, 120]。然而，先前在低资源环境中提示液体复苏可能造成危害的试验，通常使用的液体量远超30 mL/kg。例如，在SSSP-2试验中，随机分组接受复苏方案的患者在前6小时内平均接受了3.5升液体 ( $\geq 70$  mL/kg，基于臂围推算的体重)，而常规护理组为2.0升 (~50 mL/kg) [121]。重要的是，对于恶病质或体重不足的患者，液体复苏应根据实际体重调整，以避免过度复苏 [122]。专家组强调，应在初始液体复苏期间及之后进行临床再评估，以降低复苏不足或过度的风险。

表4显示了针对不同身高与体重的患者，30 mL/kg对应的升数。

SSC指南关于初始复苏输注大于或等于30 mL/kg的条件性推荐意见，与ESCIM临床实践指南“建议输注不超过30 mL/”的建议有所不同。

表4 按体重与身高列出的30 mL/kg对应升数

体重 (公斤) (磅)	身高 (米) (英尺, 英寸)		
	1.5米 (4'11")	1.7米 (5英尺7英寸)	1.9米 (6英尺3英寸)
50千克 (110磅)	1.5	1.5	1.5
60千克 (132磅)	1.8	1.8	1.8
70千克 (154磅)	2.1	2.1	2.1
80千克 (176磅)	1.9	2.4	2.4
90 (200)	2.0	2.4	2.7
**Output:** 100 (220)	2.1	2.5	3.0
一百一十 (242)	2.2	2.6	3.3
120 (264)	2.3	2.7	3.0
130 (287)	2.5	2.8	3.1
140 (309)	2.6	3.0	3.2
150 (331)	2.7	3.1	3.3
160 (353)	2.8	3.2	3.4

白细胞，对于体质指数 $\leq 30$  kg/m<sup>2</sup>的患者，基于实际体重显示30 mL/kg。斜体数值，对于体质指数 $> 30$  kg/m<sup>2</sup>的患者，基于调整体重显示30 mL/kg。调整体重按理想体重 + 0.4 × (实际体重 - 调整体重) 计算，其中理想体重使用Devine公式计算（如Devine BJ, 1974 Gentamicin therapy. Drug Intell Clin Pharm 8:650中所述）用于男性

公斤静脉晶体液在初始阶段” [123]。SSC专家组承认液体需求量因患者而异，并鼓励频繁重新评估以避免复苏不足或过度。然而，大多数脓毒症诱导的低血压及灌注不足的患者受益于大于或等于30 mL/kg的液体复苏，而液体相关危害通常发生在远大于此的体积下（例如 >50 mL/kg）。

## 血管加压药启动相对于液体复苏的时机

11. 对于脓毒症诱导的低血压成人患者，我们“建议”初始采用静脉晶体液推注复苏，如果低血压持续，则随后进行血管加压药支持 **New**

(有条件推荐，极低确定性证据)

备注：对于不稳定的脓毒性休克患者，可能需要根据具体情况，立即同时给予血管加压药与静脉晶体液。不稳定休克的判断应通过体格检查确定。提示不稳定休克的临床特征包括血压严重降低、花斑皮肤、面色苍白、发绀/氧饱和度降低、心动过速和意识改变

脓毒症诱导的低血压是一种危重情况

需要及时、恰当的干预措施以恢复灌注并减轻终末器官损伤的风险。血管加压药启动的时机——是立即启动、与液体复苏同时启动还是在复苏后启动——仍是一个争论的话题。在脓毒性休克中较早启动血管加压药的依据包括更快恢复血压和预防液体超负荷 [124, 125]。在观察性研究中，持续低血压与较差的结局相关 [126]。

关于脓毒症诱导的低血压中血管加压药给药时机的最新研究提供了混杂的证据。已找到四项相关的系统综述和荟萃分析 [124, 127–129]。两项小型、单中心的随机对照试验表明，早期给予固定、低剂量的去甲肾上腺素与减少液体需求和降低短期死亡率相关 [125, 130]。然而，这些试验受到休克缓解时间延长的影响，两个组别均耗时数小时 [125, 130]。尽管如此，这些试验的结果与观察性研究相似，表明早期使用血管加压药可能与较低的死亡率相关 [131, 132]。然而，多中心的CLOVERS随机对照试验发现，在采用早期与延迟血管加压药启动的复苏算法之间，90天死亡率、无器官支持天数或接受有创通气方面没有差异 [133]。最新的观察性研究

表明血管加压药的外周给药既可行又安全 [134, 135]，因此早期血管加压药给药适用于所有环境。

专家组基于对现有证据的审慎评估制定了推荐意见，权衡了早期血管加压药给药对于存在危及生命的终末器官低灌注患者的潜在益处，与支持其在所有患者中使用的明确证据的缺失，以及在低血压可通过液体复苏迅速纠正的患者中不必要的儿茶酚胺暴露的潜在危害之间的矛盾。

需要注意的是，研究通常排除了患有严重合并症或处于危重状态的患者，这可能限制了现有证据的普遍适用性。此外，大多数研究未考虑脓毒症护理实践中的地域差异，这可能影响结局。

需要开展样本量更大的多中心随机对照试验，以确认脓毒症诱导的低血压患者血管加压药给药的最佳时机。目前正在进行五项地理分布广泛的随机对照试验，其结果很可能为该主题提供进一步证据：NCT05179499、NCT04569942、NCT06709573、NCT05836272、NCT05931601。

## 血管加压药给药途径

12. 对于成人脓毒性休克患者，我们“建议”通过外周途径启动血管加压药以恢复平均动脉压，而非延迟给药直至中心静脉通路建立完成。 **回顾**

(有条件推荐，极低确定性证据)

备注：现有数据不足以推荐具体的使用时长、剂量或通路途径（外周静脉导管尺寸或解剖位置）。中线导管未纳入考虑范围。

传统上，出于对外周静脉导管外渗导致组织坏死的担忧，血管加压药仅通过中心静脉导管给药 [136]。近期数据显示，临床医生 [137] 和医院政策 [138] 相比延迟启动血管加压药，对外周血管加压药给药更为认可，尤其是在无中心通路的情况下。

专家组考虑了1项随机对照试验 [139]，该试验对263名重症监护病房普通患者（其中70%需要使用血管加压药）进行随机分组，比较立即放置中心静脉导管与不放置导管的效果，发现对死亡率的影响不确定（风险比 [HR] 1.30；95%置信区间，0.84–2.01，极低确定性证据）。我们

还考虑了观察性研究，这些研究通过荟萃分析进行评估，发现外周血管加压药给药对死亡率的影响也不确定（2项研究 [139, 140] 涉及611名患者，28天死亡率调整风险比：0.85；95%置信区间，0.63–1.14；3项研究 [141–143] 涉及1868名患者，90天死亡率调整风险比：0.89；95%置信区间，0.73–1.08；均为极低确定性）。在7项研究 [139, 141–146]（1657名

Patients), the Pooled complication rate for peripheral vasopressor administration 为5.97% (95%置信区间, 1.17–14.09%, 验证  $\gamma$  low certainty)。

专家组认定，效果平衡和资源使用可能倾向于初始外周血管加压药物给药；然而，证据确定性

证据质量极低。因此，我们建议根据2021年SSC指南，通过外周途径启动血管加压药以恢复动脉血压，而非延迟至中心静脉通路建立后再开始 [65, 66]。现有证明外周血管加压药给药安全性的研究，通常是在执行安全方案的背景下进行的，以确保外周静脉质量良好、频繁监测外渗情况，并在出现外渗时及时处理，但安全方案的具体细节各不相同 [147]。在低资源环境中，若无法频繁监测外周静脉的充分性及是否存在外渗，则应谨慎使用外周血管加压药。

未来需要开展研究，以明确使用外周血管加压药的最佳安全方案，包括外周血管加压药的安全使用时长、具体的血管加压药物及最大剂量、外周静脉通路尺寸以及外周静脉的解剖位置。此外，了解中线导管 [148] 在成人脓毒性休克中用于输注血管加压药的疗效和安全性，是一个研究优先事项。

“在我们的实践中，” 86.6%的专家组成员至少在某些情况下会使用外周血管加压药。在这些成员中，12.1%仅在能够建立中心通路前这样做。近一半（46.6%）使用外周血管加压药长达6小时，13.8%使用长达24小时，27.6%则没有设定固定的使用时长。血管加压药剂量（79.3%的成员）、外周通路部位（70.7%）以及特定血管加压药种类（48.3%）是影响成员决定转为中心通路的常见因素；一些成员在决定过渡至中心给药时，还会考虑临床病程轨迹、血管加压药数量、对中心通路的其他需求指征以及中心通路用品的可得性。

## 平均动脉压 (MAP) 目标

13. 对于成人脓毒性休克患者，我们「推荐」初始平均动脉压目标为65毫米汞柱，而非更高的平均动脉压目标（强推荐，中等确定性证据）

与新备注沿用备注

备注：在实践中，维持平均动脉压精确为65毫米汞柱并不现实，因此应采用合理的范围（例如，在5毫米汞柱以内）。血管加压药的剂量应调整以维持平均动脉压在此范围内

14. 对于65岁或以上的成人脓毒性休克患者，我们「建议」初始平均动脉压范围为60–65毫米汞柱，而非更高的范围（有条件推荐，低确定性

New

证据)

平均动脉压是平均系统充盈压的关键决定因素，而后者又是静脉回流和心输出量的主要驱动因素。因此，提高平均动脉压通常会导致血流增加，并增强组织灌注的供应侧。尽管某些器官，如大脑和肾脏，能够自我调节血流，但当平均动脉压低于一个阈值（通常理解为约60毫米汞柱）时，往往与器官灌注减少相关，这种减少与平均动脉压呈线性关系 [149, 150]。2021年SSC指南建议将初始复苏的平均动脉压目标定为65毫米汞柱或更高 [65, 66]。该推荐意见主要基于一项在脓毒性休克患者中进行的随机对照试验，该试验比较了将血管加压药目标定为平均动脉压65–70毫米汞柱的患者与目标定为80–85毫米汞柱的患者 [151]。该试验发现两组之间的死亡率没有差异，但一项亚组分析显示，在慢性高血压患者中，采用更高的平均动脉压目标可使肾脏替代治疗的需求绝对降低10.5%。然而，使用血管加压药追求更高的平均动脉压目标与更高的心房颤动风险相关。该试验的一个局限是两组患者的平均平均动脉压均超过了目标范围。

一项包含两项随机对照试验的荟萃分析表明，较高的平均动脉压目标可能导致脓毒性休克患者的短期死亡率差异极小或无差异（相对危险度，1.05；95%置信区间，0.90–1.23，低确定性） [152]。随后的65试验在65岁及以上患有分布性休克的患者中比较了“允许性低血压”（平均动脉压60–65毫米汞柱）与“常规护理” [153]。干预组达到的平均动脉压为67毫米汞柱，常规护理组则为73毫米汞柱 [153]。在接受分析的2463名患者中，干预组接触血管加压药的程度较低，衡量指标包括血管加压药输注持续时间及血管加压药总剂量 [153]。允许性低血压组与常规护理组的90天死亡率相近（41.0% vs. 43.8%）。一项包含该试验及另外两项试验的个体患者水平荟萃分析

报告了死亡率的一个点估计值，表明较低的血压目标与较高的目标相比可能有益，但置信区间并未排除危害的可能性（相对危险度 0.93；95%置信区间 0.76–1.07，低确定性）

[154]。在为指南进行的荟萃分析中，仅限于65岁或以上的患者，较低的血压目标与最长随访期死亡率降低相关（相对危险度0.89，95%置信区间，0.81–0.98，高确定性）。一项开放标签试验将518名65岁或以上的患者随机分组，较低血压目标（平均动脉压65–70毫米汞柱）与较高血压目标（平均动脉压80–85毫米汞柱）进行比较，该试验在指南荟萃分析完成后发表[155]。该试验报告较高的平均动脉压目标与死亡率增加相关。

在缺乏数据支持更高的平均动脉压目标的情况下，专家组继续推荐初始平均动脉压目标为65毫米汞柱而非更高的平均动脉压目标（强推荐，中等确定性证据），并针对65岁或以上的成人提出了一个新的有条件推荐：初始平均动脉压目标为60–65毫米汞柱而非更高的目标（有条件推荐，低确定性证据），这是因为新证据表明较低的平均动脉压目标可能带来益处[153, 154]。

来自资源匮乏地区的证据匮乏；然而，在所有地区实施这些推荐意见都可能是可行的[156]。

## 入住重症监护室

15. 对于需要入住重症监护病房的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“建议”在6小时内将患者送入重症监护病房（有条件推荐，低确定性证据）

沿用此性能声明已被沿用，详见2021年SSC指南中的论证[65, 66]

## Inf部分 医院内抗生素启动时机

16. 对于可能、疑似或确诊脓毒性休克的成人患者，我们“推荐”立即开始抗菌治疗，最好在识别后1小时内进行（强推荐，极低确定性证据） **重新审视**

17. 对于无休克的疑似或确诊脓毒症成人患者，我们“推荐”立即开始抗菌治疗，最好在识别后1小时内进行（强推荐，极低确定性证据） **重新审视**

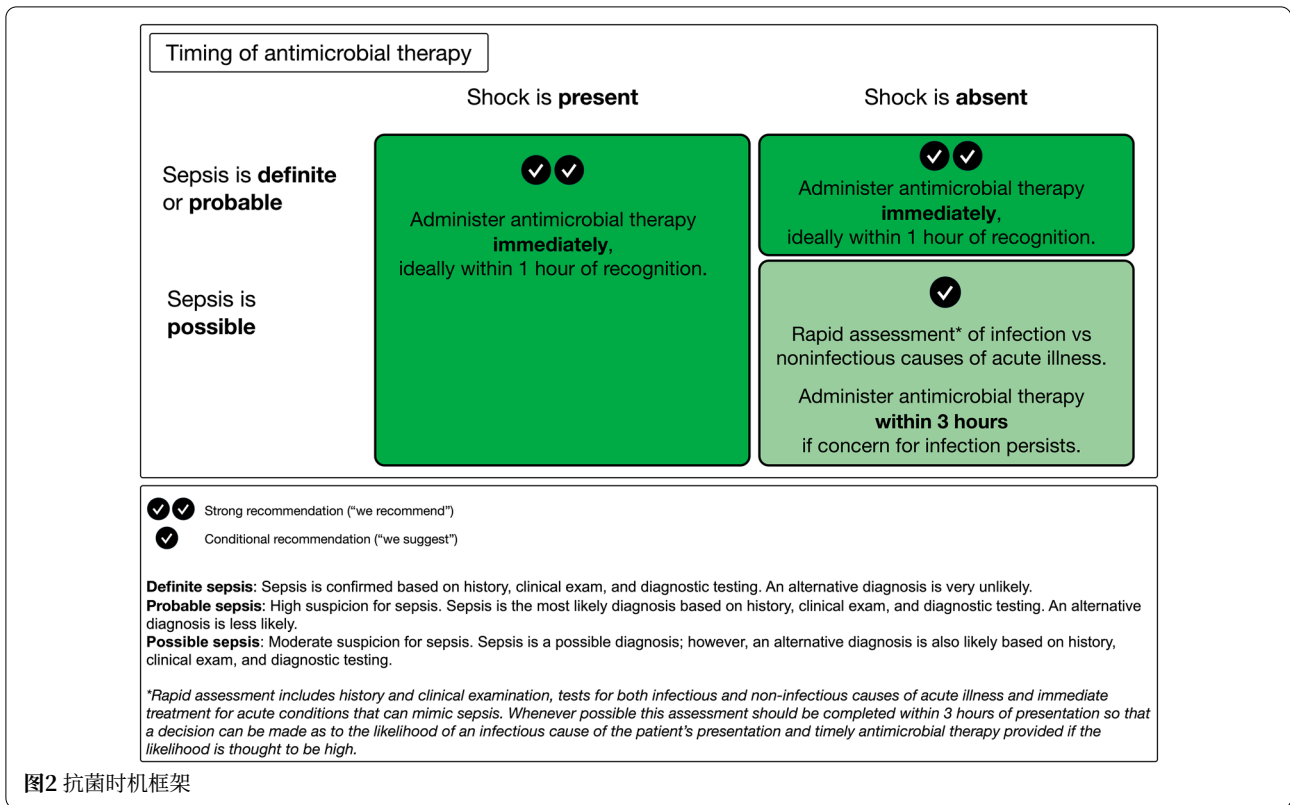
18. 对于无休克的成人可能脓毒症患者，我们“建议”进行限时的快速排查，若感染担忧持续存在，则应在首次怀疑脓毒症后3小时内开始抗菌治疗（有条件推荐，极低确定性证据）。 **重新审视**

19. 临床医生应对患有有可能脓毒症但未发生休克的成人患者，快速评估其急性病症是由感染性还是非感染性原因引起的可能性（最佳实践声明）。 **重新审视**

20. 对于感染可能性低的成人且无休克情况，我们“建议”推迟抗菌治疗，同时继续密切监测患者（有条件推荐，极低确定性证据） **重新审视**

早期给予适当的抗菌治疗，是降低脓毒症或脓毒性休克患者死亡率最有效的初始干预措施，并与液体复苏同等重要[157–159]。因此，向脓毒症或脓毒性休克患者提供抗菌治疗应视为紧急情况。这可能包括对原本因感染接受治疗但病情恶化的患者，新启动抗菌治疗或拓宽抗菌治疗。然而，尽早给予适当抗菌治疗的迫切性，必须与在无感染患者中不必要的抗菌药物使用所可能导致的负面影响相平衡 [160, 161]，包括抗菌药物耐药性、对微生物组的破坏[162]，以及其他抗生素相关不良事件 [163]。考虑不必要的抗菌药物暴露是有必要的，因为最初被诊断为脓毒症接受治疗的成人患者中，约有10–30%最终确诊为非感染性或非细菌性病症 [164–168]。然而，同时改善脓毒症抗菌治疗的时效性与加强抗菌药物管理是可能的[169]。评估每位疑似脓毒症患者的感染可能性（表3）与疾病严重程度，应能为抗菌治疗的必要性和紧迫性提供依据[160, 161]（图2）。

我们识别了一项系统综述和荟萃分析，其中包含了截至5月研究，涉及的患者群体。我们将此项荟萃分析的数据与5月之后发表的另外两项观察性研究随机对照试验进行了合并。总体而言，早期抗菌治疗与成人脓毒症或脓毒性休克患者的短期死亡率降低相关，包括那些在就诊后1小时内（对比更长）、3小时内（对比更长）以及6小时内（对比更长）接受抗生素的患者，尽管置信区间范围较宽且包含了无差异的情况。这种关联在合并分析以及单独分析中都存在



分析中均存在，包括主要分析以及在敏感性分析中将证据限制为使用Sepsis-3定义的研究，以及那些提供调整后估计值的研究。与早期抗菌治疗相关的观察到的死亡率降低，在脓毒性休克患者中似乎最为显著且最一致。推荐的抗菌治疗实施阈值，即1小时内和3小时内，是基于现有的汇总估计值选择的，同时权衡了基础证据的弱点（存在高偏倚风险的观察性研究，其置信区间包含了无差异，以及某些分析中有限的统计效力）与脓毒症的高发病率和死亡率。两项随机对照试验并未显示早期治疗与死亡率降低之间的关联，但它们主要纳入的是无脓毒性休克的患者，且早期与后期抗生素组之间从就诊到接受抗生素的中位时间差异远低于3小时[13, 173]。

尽管自2021年SSC指南以来证据不断增长[65, 66]，整体证据确定性被判定为极低，原因是持续存在的偏倚风险（证据主体包含具有固有残余混杂风险的观察性研究，且大多数研究使用的风险调整不足）、不一致性、

间接性（人群/干预措施/对照组的差异以及零点定义差异）和不精确性。

要提高成人脓毒症或脓毒性休克患者早期抗菌治疗效果的证据确定性，需要开展大规模高质量的国际多中心随机对照试验。但从实际操作、资源投入和伦理角度来看，这些试验可行性不高。

关于抗菌治疗时机的推荐意见与2021年SSC指南保持一致[65, 66]。

鉴于脓毒性休克的死亡风险较高，且抗菌治疗时机与脓毒性休克患者的短期死亡率关联更为一致和更强，专家组发布了一项强推荐意见：对于可能、很可能及确诊脓毒性休克的成人患者，以及很可能或确诊脓毒症的成人患者，应立即（在1小时内）给予抗菌治疗（表3）。对于可能脓毒症但无休克的成人患者，因其细菌感染的诊断较不明确，专家组发布了一项有条件推荐意见：应快速（在3小时内）评估疾病的感染性和非感染性病因。此项评估可包括补充病史、临床检查及诊断测试，以确定是否应

给予抗菌治疗。一旦细菌感染看来是患者疾病的最可能病因，即应给予抗菌治疗；若对细菌感染的高度担忧持续存在，则应在不超过3小时后给予治疗。

来自低资源环境的有限数据表明，及时给予脓毒症和脓毒性休克患者抗菌治疗在这些环境中也是有益且可行的[174–178]。然而，多种抗菌治疗的获取途径和可用性可能存在差异[179–183]。同样，实验室检测、快速诊断检测和影像学的可用性和周转时间也因地区和环境而异[176]。因此，针对感染性与非感染性病因的快速评估组成部分会因环境而异。鉴于诊断检测能力的差异，最近一个全球专家的德尔菲专家组建议：“对于无休克的脓毒症成人患者，在排除急性疾病非感染性来源的检查（例如实验室或影像学）不易获取且感染担忧持续存在的情况下，应毫不延误地给予抗菌治疗”[184]。

## 前往医院途中的抗生素启用时机

21. 对于确诊或疑似脓毒症且伴有低血压（即脓毒性休克）的成人患者，若预期院内医疗评估时间超过60分钟，我们“建议”在救护车或航空医疗转运途中给予抗菌治疗（有条件推荐，极低确定性证据）备注：院前抗生素给药应在建立结构化流程以在救护车或航空医疗转运中筛查脓毒症（如推荐意见3所述）后方可实施。 **New**

院前脓毒症治疗是缩短抗生素使用时间的一种方法，适用于通过救护车抵达医院的一半脓症患者[51–53]。院前干预措施在其他病症中很常见，并且改善了急性病患者的结局[185–188]。

三项系统综述评估了院前静脉抗生素对生存率的影响[58, 189, 190]。多数研究为观察性研究。观察性研究的荟萃分析结果不确定，但提示院前抗生素可能降低死亡率（OR 0.58；95%置信区间，0.41–0.84，

分析随机对照试验同样提示，院前抗生素可能降低28天死亡率（OR 0.85；95%置信区间，0.66–1.09，低确定性），大部分权重估计值来自单一试验。一项高质量试验显示，当院前干预提前96分钟给予抗生素时，28天死亡率并无差异（相对危险度0.95；95%置信区间，0.74–1.24），但对照组

死亡率仅为8%，表明总体疾病严重程度较低[173]。相对死亡率降低最低的两项研究拥有最低的对照组死亡率，而死亡率降低幅度最大的两项研究则拥有最高的对照组死亡率[173, 191–193]。鉴于这种关系，专家组将此项推荐意见专门适用于具有脓毒性休克证据的患者，具体表现为确诊或疑似脓毒症及低血压（例如，收缩压<90；平均动脉压<65；已知高血压患者的收缩压<100）。

专家组还考虑了紧急医疗服务（EMS）系统的特点。在转运时间短且医院抗生素给药迅速的EMS系统中，院前抗生素可能获益有限；而在转运时间较长或院内延迟时间较长的环境中，其影响可能更大。一些抗生素使用时间缩短幅度最大的研究，是在患者抵达医院后才发生延迟的研究[192]。因此，专家组将此项推荐限定于那些预计总医疗接触延迟时间（从EMS抵达至医院内评估的时间）[194]超过60分钟的患者，这与对脓毒性休克患者在1小时内给予抗菌治疗的推荐保持一致。

在院前环境中，由于后勤、财务和监管限制，抗生素给药可能并非在所有情况下（例如LMIC）都可行；因此，早期脓毒症识别和快速医院转运仍然是最高优先级。在其他环境中，分级响应系统意味着抗生素可用性可能仅限于少数EMS机构。

基于现有证据，专家组认为，效果平衡可能倾向于对脓毒症伴低血压且预计院内医疗评估时间超过60分钟的患者进行院前抗生素给药。如果实施院前抗生素输送，应将其整合到区域性脓毒症护理模式中，以确保最可能获益的患者能够获得治疗并保证安全性。在可能的情况下，应在抗生素给药前采集血培养样本。

## 生物标志物引导启动抗菌治疗

22. 对于可能或疑似脓毒症或脓毒性休克的患者，我们“建议”仅使用临床评估而非结合降钙素原进行临床评估来决定是否开始抗菌治疗（有条件推荐，极低确定性证据）。 **沿用**

此执行声明沿用不变，理由请参见2021年SSC指南[65, 66]。

## 感染源控制

23. 成人脓毒症或脓毒性休克患者应迅速评估是否存在需要紧急感染源控制的特定解剖诊断或感染源（良好实践声明）

沿用

24. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者，若存在需要感染源控制的特定解剖诊断或感染源，我们“建议”早期感染源控制优于晚期感染源控制，理想情况下应在诊断出需要感染源控制的脓毒症或脓毒性休克后6小时内进行（条件性推荐，极低确定性证据）

重新审视

感染源控制是脓毒症和脓毒性休克管理的基本原则 [66, 195]。它包括通过手术和操作干预措施来清除感染源、减少病原体负荷，或纠正阻碍感染正常清除的解剖问题。例如引流脓肿、清创感染的坏死组织、移除可能感染的设备，或解除解剖阻塞（如胆道狭窄） [196]。适合进行感染源控制的常见感染灶包括腹腔脓肿、胃肠道穿孔导致的腹膜炎、胆管炎、胆囊炎、盆腔脓肿，以及与梗阻或脓肿相关的肾盂肾炎、坏死性

软组织感染，其他深部间隙感染（例如脓胸或化脓性关节炎），以及包括中心静脉导管在内的植入设备相关感染 [196, 197]。感染源控制应在初始复苏后尽快实现 [198, 199]，但最佳的

时间段尚不明确。

我们发现了11项相关的观察性研究 [198–208]。研究对早期感染源控制进行了多种定义，最常见的是指在6小时内实施感染源控制。脓毒症诊断、脓毒性休克诊断，或识别感染源控制需求。由于证据确定性极低，对这些研究的荟萃分析得出不确定的结果。然而，点估计提示早期感染源控制可能降低短期（至第90天）死亡率（RR 0.70；95%置信区间，0.51–0.95，极低确定性），相较于晚期感染源控制。一项研究评估了超过90天的死亡率，提示早期感染源控制可能导致一年死亡率大幅降低（RR 0.80；95%置信区间，0.71–0.95，极低确定性），相较于晚期感染源控制。ICU住院时间可能略有减少（MD减少2.4天；95%置信区间，减少6.3天至增加1.5天，极低确定性），而住院时间的影响（MD减少1.1天，减少8.5天至增加6.3天）微不足道。

基于早期感染源控制与改善临床结局之间的关联，专家组就成人脓毒症或脓毒性休克患者伴有特定解剖学诊断或需要感染源控制的感染，发布了早期感染源控制的有条件推荐意见

感染源控制（与晚期感染源控制相比）。脓毒症或脓毒性休克患者所需的任何感染源控制干预措施，理想情况下应在诊断明确后尽快从医学、操作可行性和安全性角度实施 [200]。鉴于观察性研究通常将早期感染源控制定义为在6小时内进行

panel prop已错过这个时间段，但来源较早对于重症患者，尤其是脓毒性休克患者，在未进行感染源控制的情况下长时间尝试医疗稳定治疗，

很可能不会成功 [209]。

早期感染源控制的推荐意见与2021年SSC指南一致，该指南包含了一项支持早期感染源控制的最佳实践声明 [65, 66]，以及其他指南 [210–214]。

关于最佳感染源控制干预措施（例如，侵入性与微创感染源控制，经皮引流与手术）以及在感染源控制操作前进行充分复苏的相关衡量标准，这些附加数据是研究重点。

## 经验性多重耐药（MDR）病原体覆盖

25. 对于具有特定多重耐药病原体高感染风险的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“建议”采用经验性抗菌治疗并覆盖该多重耐药病原体（有条件推荐，极低确定性证据）。 **New**

备注：多重耐药病原体的风险因素包括：该关注的多重耐药病原体定植、既往感染过该关注的多重耐药病原体、长期使用广谱抗生素，以及在关注的多重耐药病原体高流行率的科室长期住院。

26. 对于具有特定多重耐药病原体低感染风险的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“建议不”采用经验性抗菌治疗并覆盖该多重耐药病原体（有条件推荐，极低确定性证据）。 **New**

对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，是否在其经验性治疗方案中包含针对特定关注的多重耐药（MDR）病原体的抗菌药物，取决于以下因素：（1）患者感染由特定多重耐药病原体引起的可能性；（2）不针对特定多重耐药病原体进行经验性治疗所带来的不良效应风险；

（3）对未感染该特定多重耐药病原体的患者使用涵盖该病原体的经验性治疗方案所带来的不良效应风险；

（4）患者的疾病严重程度。多重耐药病原体，定义为对三类或更多抗菌药物类别中至少一种药物获得非敏感性的病原体 [215, 216]，包括鲍曼不动杆菌，产超广谱  $\beta$  内酰胺酶（ESBL）的革兰阴性菌，碳青霉烯耐药

肠杆菌目（CRE），耐万古霉素的肠球菌R 假单胞菌，以及耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）[217]。不同多重耐药病原体的发生率因环境和患者特征而异[217, 218]。与患者相关的多重耐药病原体风险因素包括：过去一年内关注的多重耐药病原体定植、过去一年内关注的多重耐药病原体感染、长期使用广谱抗生素，以及在关注的多重耐药病原体高流行率的医院中长期住院[219–222]。

我们发现了1项相关的随机对照试验，研究了鲍曼不动杆菌[223]，4 关于产超广谱β1-内酰胺酶革兰阴性菌的随机对照试验[224–227]，5 关于耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的随机对照试验[228–232]，以及一项关于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的系统综述，包含15项观察性研究[233]。

对这些研究的荟萃分析得出了极低确定性证据，但提示与不使用MDR覆盖相比，采用覆盖MDR的经验性抗菌治疗可能降低短期死亡率（比值比0.71；95%置信区间，0.56–0.92，极低确定性）。这一效应主要由评估耐甲氧西林金黄色葡萄球菌感染的观察性数据驱动。对于鲍曼不动杆菌、产超广谱β-内酰胺酶革兰阴性菌或耐碳青霉烯类肠杆菌科细菌的患者，使用针对这些病原体的活性药物与不使用活性药物相比，在短期死亡率上未观察到差异。

专家组认定，经验性MDR覆盖的获益与不良效应之间的平衡因环境和患者相关特征而异，并且在所有成年脓毒症或脓毒性休克患者中均采用MDR覆盖是不可接受的，会导致危害增加，特别是考虑到全球范围内仅少数脓毒症病例由MDR引起[4, 234–236]。然而，对于存在MDR感染风险因素的患者，包括许多医院获得性感染患者，选择性使用经验性MDR覆盖是必要的。

关于经验性多重耐药病原体覆盖的疗效和安全性，需要更多数据，以及评估鼻拭子检测、快速诊断工具和为选择患者进行特定多重耐药覆盖的临床预测规则的研究。

在特定多重耐药病原体引起的脓毒症或脓毒性休克患者中，未覆盖该特定病原体可能造成危害，但在未感染该特定病原体的患者中不必要的特定多重耐药覆盖也可能造成危害。因此，专家组针对可能感染特定多重耐药病原体的患者，发布了有条件推荐意见，建议使用经验性多重耐药覆盖方案。

具体的抗生素选择指南超出了本指南的范围。我们建议读者参考欧洲临床微生物学与传染病学学会和美国感染病学学会关于多重耐药病原体治疗的相关指南[216, 237]。此外，在有条件的情况下，应考虑咨询感染病专科医生和/或临床微生物学家，以帮助为存在多重耐药病原体风险因素的患者选择抗菌治疗。

## 经验性抗真菌覆盖

27. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不要”使用经验性抗真菌治疗（有条件推荐，低确定性证据）。

**重新审视**

备注：经验性抗真菌治疗应在脓毒症或脓毒性休克且具有真菌感染风险因素（包括免疫抑制、长期使用抗生素、长期住院以及腹腔内感染源）的特定患者中，根据具体情况予以考虑。

由真菌引起的脓毒症和脓毒性休克最常见于重症监护病房的患者，并与不良结局相关[103, 238–241]。虽然对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，有必要及时启动早期适当的经验性抗菌治疗，但添加经验性抗真菌治疗的影响则不那么明确

[239, –。

242 244]

尽管脓毒症或脓毒性休克患者总体上可能不会受益于经验性抗真菌药，但真菌感染绝对风险高的特定患者很可能受益。真菌感染的风险因素包括免疫抑制、长期暴露于抗菌药物、长期住院以及腹腔内感染源[245]。

我们找到了一篇相关的系统综述和荟萃分析，该分析涵盖了七项随机对照试验[246]，其中包括EMPIRICUS试验[247]。未发现额外试验，证据基础与2021年SSC指南相比未发生变化[65, 66]。

荟萃分析表明，与不使用抗真菌治疗相比，经验性抗真菌治疗可能不会对短期死亡率产生重要降低（相对危险度0.93；95%置信区间0.66–1.32，低确定性）。

专家组同意，并非每位患有脓毒症或脓毒性休克的成人都需要进行经验性抗真菌治疗。在所有患有脓毒症或脓毒性休克的成人中普遍使用经验性抗真菌治疗，可能导致全球公平性降低。

该推荐意见与近期其他指南一致[210, 248]。

针对具有特定风险因素的亚组患者，还需进一步收集关于经验性抗真菌治疗疗效和安全性的数据。

未对真菌感染患者使用经验性抗真菌治疗可能有害，但对无真菌感染的患者使用不必要的经验性抗真菌治疗也可能有害。因此，专家组对所有成人脓毒症或脓毒性休克患者有条件推荐不使用经验性抗真菌治疗，而是建议在特定绝对风险较高的真菌感染患者中考虑使用经验性抗真菌治疗。

### 经验性厌氧菌覆盖

28. 对于无厌氧菌感染风险因素的成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们“建议”使用不含厌氧菌覆盖的经验性抗生素方案（有条件推荐，极低确定性证据）。 **New**

备注：当需要覆盖可能的耐多药（MDR）病原体时，若缺乏厌氧菌覆盖的替代药物效果不足，则具有厌氧菌活性的药物（例如哌拉西林-他唑巴坦或碳青霉烯类）是合适的。

29. 对于具有特定厌氧菌感染风险因素的成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们“建议”使用包含厌氧菌覆盖的经验性抗生素方案（有条件推荐，极低确定性证据）。 **New**

备注：厌氧菌感染风险因素包括腹腔内或深部妇科/产科感染源、坏死性软组织感染、头颈部感染，以及中枢神经系统脓肿或脓胸。

与需氧菌和真菌相比，由厌氧菌引起的脓毒症和脓毒性休克的患病率较低 [217]。对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，应迅速启动适当的经验性抗菌治疗；是否纳入厌氧菌覆盖取决于感染部位，这会影 响厌氧菌感染的可能性 [249]。患有脓毒症或脓毒性休克的 患者，尤其是肺或泌尿来源者，不太可能从经验性厌氧菌覆盖中获益；相比之下，具有特定厌氧菌感染风险因素的选定患者则可能获益 [250, 251]。厌氧菌感染风险增加的临床情况包括腹腔内、妇科和产科感染源、坏死性软组织感染、头颈部感染、脓胸以及中枢神经系统脓肿 [252, 253]。

我们找到了一份相关的系统综述和两项随机对照试验的荟萃分析 [254]，这构成了主要的证据基础。此外，我们还发现了几项相关的观察性研究 [255–257]。专家组还讨论了是否纳入ACORN试验（比较经验性使用头孢吡肟与哌拉西林/他唑巴坦），但

并未纳入，因为它未能充分契合PICO问题 [258]。

ACORN试验被认为过于间接，因为它比较的是两种特定的抗生素，而非是否包含厌氧菌覆盖，且在头孢吡肟组中，许多患者同时接受了甲硝唑治疗以获得厌氧菌覆盖 [258]。

在对两项随机对照试验进行的荟萃分析中，针对脓毒症或脓毒性休克的成年患者总体人群，经验性抗厌氧菌覆盖与无厌氧菌覆盖相比，其影响存在不确定性（相对危险度 1.56；95%置信区间，0.39–6.35，极低确定性）。观察性研究表明，接受经验性抗厌氧菌抗生素治疗的患者不良结局风险增加，包括死亡率上升 [255–257]。

专家组同意常规经验性抗厌氧菌覆盖并非必要。

该推荐意见与其他指南一致 [259, 260] 并与厌氧微生物组的研究相符 [261]。它也适用于低资源环境。

鉴于观察性研究中提示可能存在危害，有必要对成人脓毒症或脓毒性休克患者经验性厌氧菌覆盖的疗效与安全性获取更多试验数据。

在厌氧菌感染成人患者中停用经验性厌氧菌覆盖可能带来危害，但在无厌氧菌感染的成人患者中不必要的使用经验性厌氧菌覆盖同样可能造成危害 [255–257]。因此，专家组基于厌氧菌感染风险针对是否纳入或停用经验性厌氧菌覆盖发布了有条件推荐。

### 微生物学监测用于指导经验性抗菌治疗

30. 关于使用科室级（即，整个重症监护病房）上呼吸道微生物监测样本指导经验性抗菌治疗，目前“证据不足”，无法形成推荐意见 **New**

多重耐药菌感染，尤其是医疗相关感染，是一个全球关注的问题 [262]。主动监测培养可用于识别多重耐药菌定植患者，这可能有助于指导包括隔离在内的预防措施以减少传播，并指导经验性抗菌治疗 [217, 263]。上呼吸道的主动监测培养对于指导呼吸道感染（包括呼吸机相关性肺炎）的经验性抗菌治疗可能尤为有用。

我们发现了两项关于筛查策略的系统综述 [264, 265]，在科室或

单位层面实施，旨在检测碳青霉烯耐药革兰阴性菌，但纳入的试验均未评估上呼吸道微生物监测样本。我们还发现了一篇较早的诊断试验准确性综述，但未评估相关的临床结局[266]。因此，现有证据不足以就利用上呼吸道微生物监测样本指导经验性抗菌治疗提出推荐意见。

在我们的实践中，专家组中有36%的成员使用上呼吸道监测样本指导经验性抗菌治疗，而64%的成员不这样做。在使用监测样本的专家组成员中，大多数（79%）每周采集样本。

随着某些多重耐药微生物的流行度增加[267]，且缺乏足够的证据来形成关于使用上呼吸道监测培养的推荐意见，专家组认为，了解上呼吸道监测培养对指导经验性抗菌治疗的临床效果是一项研究优先事项。

## 病原体特异性快速诊断检测

31. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们根据临床特征、当地病原体和耐药模式、季节性、检测方法以及抗生素管理指导的可获得性，在选定的患者中按具体情况“建议”使用病原体特异性快速诊断检测（有条件推荐，低确定性证据） **New**

病原体特异性快速诊断检测用于指导经验性抗菌治疗 [268]。此类检测可能包括分子PCR检测、表型检测、呼吸道及其他综合征检测组合或抗菌药物耐药检测，它们各自能提供快速的病原体识别或耐药性检测，以指导抗菌治疗。这可能使临床医生能够更好地定结局并减少不必要的广谱抗菌治疗处方和抗菌药物耐药性的产生。

我们找到了一项相关的系统综述和包含六项随机对照试验的荟萃分析 [269]，并在此基础上补充了一项其后发表的随机对照试验 [270]。该综述纳入的试验评估了不同类型的病原体特异性快速诊断检测，包括在患有血流感染的成人中使用的分子检测平台和表型检测。

使用病原体特异性快速诊断检测，与不使用相比，短期死亡率可能存在微小或无差异。

（相对危险度为1.03；95%置信区间，0.78–1.13，低确定性）。

专家组一致认为，不应在所有脓毒症或脓毒性休克成人中使用这些检测，因为在所有脓毒症或脓毒性休克成人中普遍使用预计会增加成本，而对所有患者并无明显益处。但在选定的患者中使用这些检测，可缩短获得适当且明确抗菌治疗的时间，进而可能改善结局并减少抗菌药物耐药性。孤立地使用这些检测对患者重要的结局影响有限 [271—273]，但当快速诊断检测与有效的抗菌药物管理项目相结合时，已观察到死亡率获益[274]。

关于病原体特异性快速诊断检测亚型在脓毒症或脓毒性休克高危患者中的疗效与安全性、成本效益以及包括对抗菌药物耐药模式在内的长期影响，被确定为研究重点。

尽管并非所有患有脓毒症或脓毒性休克的成人均需使用病原体特异性快速诊断测试，但在某些情况下，它可能有助于优化抗菌治疗的应用。因此，专家组基于临床特征、当地病原体及耐药模式、季节性因素、测试可及性以及抗生素管理指导，针对特定患有脓毒症或脓毒性休克的成人提出了有条件推荐意见，建议使用病原体特异性快速诊断测试。由于大多数低资源环境无法获取此类测试，此项推荐意见在中低收入国家中的普遍适用性有限。

## 念珠菌真菌生物标志物指导抗真菌治疗的启动

32. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不要”使用念珠菌真菌生物标志物来指导经验性抗真菌治疗的启动 **New**

（有条件推荐，低确定性证据）  
备注：对于念珠菌感染高风险的患者，包括存在免疫抑制、长期暴露于抗生素、长期住院以及腹腔内感染源等情况的患者，可考虑在个案基础上，使用念珠菌生物标志物来指导经验性抗真菌治疗的启动

由真菌引起的脓毒症和脓毒性休克较少见，但与不良结局相关 [103, 238–241]。虽然在成人脓毒症或脓毒性休克中及时开始适当的经验性抗细菌治疗至关重要，但加入经验性抗真菌治疗的益处仍不确定 [239, 242–244]。抗真菌治疗

与临床重要的不良效应相关，包括药物相互作用、肾毒性、肝毒性、低钠血症、光毒性、视觉障碍、脑病、周围神经病变以及耐药真菌的选择 [275–278]。因此，经验性使用抗真菌治疗并不适用于所有脓毒症或脓毒性休克患者，但对于真菌感染绝对风险较高的特定患者可能有益。一般而言，脓毒症或脓毒性休克患者可能无法从经验性抗真菌药获益，但利用真菌生物标志物可能有助于识别可能获益的患者[279]。

我们检索到一项相关的随机对照试验，该试验评估了(1,3)- $\beta$ -d-葡聚糖用于指导对高危侵袭性念珠菌感染[280]脓症患者启动经验性抗真菌治疗的情况。使用(1,3)- $\beta$ -d-葡聚糖指导经验性抗真菌治疗的启动，相比于不使用该生物标志物，可能导致死亡率轻微下降（相对危险度 0.95；95%置信区间 0.71–1.28，低确定性）。

专家组认为，不应使用念珠菌生物标志物来指导对所有成年脓毒症或脓毒性休克患者启动经验性抗真菌治疗，因为这预计会增加成本而获益不确定。然而，在精选的侵袭性念珠菌病高危患者中使用该标志物，可能是相关且有意义的，并能改善临床结局并减少抗菌药物耐药性。

该推荐意见与其他近期指南一致 [210, 248]，且与本指南有条件反对经验性抗真菌治疗的推荐意见保持一致。国际念珠菌病指南中等程度推荐使用血清(1,3)- $\beta$ -d-葡聚糖诊断侵袭性念珠菌感染，但提醒诊断不应仅基于(1,3)- $\beta$ -d-葡聚糖，并且不建议仅凭(1,3)- $\beta$ -d-葡聚糖来启动抗真菌治疗[248]。

评估使用真菌生物标志物指导经验性抗真菌治疗启动的疗效与安全性之更多试验数据是一项研究优先事项。

对真菌感染患者未给予经验性抗真菌治疗可能造成危害，但对无真菌感染患者不必要的使用经验性抗真菌治疗也可能造成危害。因此，专家组有条件地推荐反对使用念珠菌生物标志物来指导成人脓毒症或脓毒性休克患者启动经验性抗真菌治疗，而基于真菌感染风险评估在特定患者中使用它们则可以考虑。

## $\beta$ -内酰胺类药物延长输注

33. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“推 重温  
荐”在初始负荷剂量后使用 $\beta$ -内酰胺类药物延长输注进行维持治疗，而非推注给药（强推荐，中等确定性证据）。

脓毒症及脓毒性休克患者的 $\beta$ -内酰胺类药物关键药代动力学参数可能发生变化，可能导致血药浓度低于治疗水平 [281, 282]。与传统间歇性推注输注（持续时间不超过30分钟）不同，通过延长静脉输注（无论是延长输注（至少覆盖给药间隔的一半以上）或持续输注）给予 $\beta$ -内酰胺类药物，可维持稳定的药物浓度，从而最大化其药效学效应 [283, 284]。药物半衰期越短，延长或持续输注对药物浓度的影响越大。此前，延长输注是否转化为改善的结局尚不清楚，但现已可获得来自大型随机对照试验的更多证据。

我们找到了一篇近期发表的系统综述和荟萃分析，涵盖了18项随机对照试验（9108名参与者） [285]，其中包括大型国际BLING III随机对照试验[286]。对这些试验的荟萃分析显示，延长输注可降低短期死亡率（RR 0.91；95%置信区间，0.85–0.97，高确定性，这意味着每1000名患者减少25例死亡，95%置信区间，减少42例至减少8例）。在一项评估ICU外存活天数及出院天数的随机对照试验中， $\beta$ -内酰胺类药物的延长输注相比间歇输注（弹丸式给药）可能带来更多的ICU外存活天数（MD多1.5天，95%CI，少0.1天至多3.0天，中等确定性）和更多的出院天数（MD多1.8天，95%CI，多0.3天至多3.3天，高确定性） [286]。

在具备合适的静脉通路且资源能够确保 $\beta$ -内酰胺类药物按所需时长输注的情况下，延长输注是一种可行的干预措施。这在输注泵供应不足的低资源环境中可能带来挑战。鉴于其能带来降低死亡率的高可能性，尤其是在使用半衰期较短的 $\beta$ -内酰胺类药物（例如哌拉西林-他唑巴坦、碳青霉烯类）时，应优先考虑增加实施 $\beta$ -内酰胺类药物延长输注所需的物资供应。

在延长输注前给予抗生素的负荷剂量至关重要，以避免延迟达到有效的 $\beta$ -内酰胺浓度 [287]。在整个治疗期间，延长输注和持续输注都将占用静脉导管管腔更长的时间，这使得药物稳定性和药物相容性成为需要重点考虑的因素，以

确保抗生素及其他静脉给药疗法的有效性[288, 289]。

该推荐意见与2021年SSC指南一致 [65, 66], 但在BLING III [286] 数据公布后, 证据确定性被评估为高。这促成了一项支持该干预措施的强推荐。相比之下, 荷兰关于脓毒症经验性抗菌治疗的指南包含一项关于哌拉西林-他唑巴坦和碳青霉烯类药物延长或持续输注的强推荐, 但由于其较长半衰期, 对其他 $\beta$ -内酰胺类抗生素的延长或持续输注仅给出有条件(弱)推荐[290]。

研究重点包括延长输注对抗菌药物耐药性出现的影响。

### 抗菌治疗的治疗药物监测 (TDM)

34. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者, 我们基于临床特征、当地病原体和药模式、药物类别及TDM可用性, 建议在选定的患者中“按个案情况”使用抗菌治疗药物监测 (TDM) (有条件推荐, 极低确定性证据) **重申**

脓毒症和脓毒性休克中, 抗菌治疗的药代动力学 (PK) 和药效动力学 (PD) 特性会发生改变 [291, 292]。这可能导致

浓度过低 (存在临床问题) (可能导致毒性) [293]。增强型肾脏清除 [294], 急性肾损伤

[295], 低白蛋白血症 [296], 肾脏替代治疗 [297, 298], 体外生命支持 [299, 300], 以及其他情况会影响许多抗菌药物在危重病

患者。治疗药物监测 (TDM) 是一项应用药代动力学/药效学原理的剂量干预措施, 可能导致抗菌治疗的剂量更加有效和安全 [301]。

我们确定了一项近期系统综述和荟萃分析, 涵盖8项随机对照试验 (1241名参与者) [302] 其中6项试验评估了抗菌药物的TDM, 2项试验评估了抗真菌药的TDM。该荟萃分析的结果不确定 (极低确定性证据)。然而, 点估计提示, 与不使用TDM相比, 使用TDM可能降低短期死亡率 (相对危险度0.92, 95%置信区间, 0.75-1.11, 极低确定性) [302], 而ICU住院时间 (均值差减少0.01天; 95%置信区间, 减少2.27天至增加2.25天, 极低确定性) 和住院时间 (均值差增加0.20天; 95%置信区间, 减少6.03天至增加6.42天, 极低确定性) 的影响被认为是微不足道的。对短期

死亡率的影响主要由评估抗菌药物TDM的试验所驱动。

使用TDM指导抗菌治疗的剂量可能需要额外资源, 因此可能导致成本增加和公平性降低, 特别是在资源有限地区, 那里TDM的可用性有限。

该推荐意见与2021年SSC指南一致, 后者包含了一项最佳实践声明, 即应用公认的药代动力学/药效动力学原理 [66], 并且与其他指南保持一致 [301]。

研究重点包括关于短期和长期死亡率、抗菌药物耐药性出现以及卫生经济学分析的额外试验数据。

基于TDM对评估的预期结局可能存在影响且无危害迹象, 专家组建议, 在选定的成人脓毒症和脓毒性休克患者中, 如果具备必要的TDM设备, 可使用TDM作为应用药代动力学/药效学原理的优化剂量方法。

### 耐药药物降级与停用

35. 临床医生应持续重新评估患者、寻找替代诊断, 若在疑似脓毒症或脓毒性休克但未确诊感染的成人中, 证实或强烈怀疑存在其他病因, 则应停用经验性抗菌治疗 (良好实践声明) **重新审定**

36. 对于脓毒症或脓毒性休克成人患者, 当有确诊的微生物学诊断和药敏谱可用时, 我们“推荐”进行抗菌治疗降级而非不降级 (强推荐, 极低确定性证据) **重新审定**

备注: 降级包括停用不必要的抗菌治疗, 或在适当情况下缩小抗菌药物的抗菌谱范围

37. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人, 当最终培养结果未检出病原体时, 我们“建议”实施抗菌治疗降阶梯, 而非不降阶梯 (有条件推荐, 极低确定性证据) **修订版**

抗菌药物暴露与抗菌药物耐药性发展、潜在毒性以及艰难梭菌感染风险相关 [163, 167, 303]。减少抗菌药物的数量和抗菌谱有助于避免部分此类不良结局, 是医院抗菌药物管理的一个关键目标 [304, 305]。广谱治疗方案在脓毒症经验性治疗阶段很常见, 此时致病病原体尚未被确认。一旦确定了病原体鉴定和药敏结果, 及时降阶梯抗菌治疗, 包括停止不必要的抗菌治疗

并换用窄谱药物，是一种合乎逻辑的方法[306]。

我们从26项研究中获取了直接证据，其中包括2项随机对照试验[307, 308]。荟萃分析结果不确定（证据为极低确定性）。然而，点估计值提示降阶梯治疗可能降低短期死亡率（26项研究，相对危险度0.77，95%置信区间0.64–0.92，极低确定性）、缩短ICU住院时间（5项研究，减少0.93天；95%置信区间，减少4.42天至增加2.56天，极低确定性）、缩短住院时间（4项研究，减少1.7天，95%置信区间，减少1.8天至减少1.6天，极低确定性）以及降低抗菌药物耐药性风险（6项研究，相对危险度0.71，95%置信区间0.55–0.91，极低确定性），对比对象为未进行降阶梯治疗。这些效应主要由24项观察性研究驱动，但两项随机对照试验中的效应估计值具有可比性。尽管如此，这也表明观察性研究中观察到的降阶梯治疗效应，可能是由已在好转的患者接受降阶梯治疗所致（即适应症混杂）。因此，降阶梯治疗在临床结局方面报告的改善应谨慎解读[306, 309]。

关于经验性抗菌治疗降阶梯治疗的推荐意见与其他指南保持一致[305, 306, 310]，也与既往的SSC指南保持一致[65,66]。

需要更多来自大型随机对照试验的数据来确认降阶梯治疗所带来的显著预期益处，包括其对抗菌药物耐药性的影响。

降阶梯治疗看来是安全的，当不必要的抗菌治疗停止时可能带来成本节约，并且很可能降低抗菌药物耐药性、毒性及药物相互作用的风险 [311]。因此，专家组对在获得确认的微生物学诊断和药敏谱时，对经验性抗菌治疗进行降阶梯治疗发布了强推荐；并对在无病原体在最终培养中被识别、但患者病情正在改善的情况下进行降阶梯治疗发布了有条件推荐。在无确认病原体的情况下决定是否对抗生素进行降阶梯治疗，取决于临床背景和环境。在低资源环境中，实验室服务有限或质量低下且多重耐药病原体发生率较高，阴性培养测试可能无法提供与拥有高质量实验室服务的环境中同样的保障，因此在抗生素降阶梯治疗前，应仔细权衡未被发现的多重耐药病原体的风险。

## 生物标志物指导下的抗真菌治疗停用策略

38. 对于正在接受经验性抗真菌治疗的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“不建议”使用念珠菌检测 **New**

抗真菌治疗（有条件推荐，低确定性证据）

备注：对于临床状况正在改善的特定高风险念珠菌感染患者，包括存在免疫抑制、长期使用抗生素、长期住院以及腹腔感染来源的患者，可以考虑根据具体情况使用念珠菌生物标志物来指导经验性抗真菌治疗的停用。

我们确定了三项相关的随机对照试验 [312–314]。这三项试验均评估了在成人重症监护病房疑似侵袭性真菌感染的患者中，使用 (1,3)- $\beta$ -d-葡聚糖和/或甘露聚糖生物标志物来指导经验性抗真菌治疗的停用。

在使用念珠菌生物标志物指导经验性抗真菌治疗停用（与不使用生物标志物指导的停用相比）的情况下，短期死亡率可能几乎没有差异（3项试验，相对危险度 1.03；95%置信区间 0.72–1.48，低确定性），住院时间可能略有增加（1项试验增加 1.8 天，95%置信区间为减少 4.1 天至增加 7.7 天，低确定性），重症监护病房住院时间可能增加（1项试验增加 5.5 天，95%置信区间为减少 0.9 天至增加 11.9 天，低确定性）。

专家组一致认为，念珠菌生物标志物不应用于指导所有患者停用经验性抗真菌治疗，因为效果平衡倾向于不使用它们，不加批判地使用将导致成本增加而无临床获益。在选定的高危患者（例如，患有免疫抑制、长期使用抗生素、长期住院以及腹腔内感染源的患者）中使用这些标志物，在某些情况下可能具有相关性，因为它可能缩短抗真菌治疗的持续时间，从而降低包括耐药性选择和抗菌药物耐药性在内的不良效应风险。该推荐意见与其他近期指南一致[210, 248]。

关于使用真菌生物标志物指导停用经验性抗真菌治疗的疗效和安全性的更多试验数据，包括在确诊为侵袭性真菌感染的亚组患者中的数据，被确定为一项研究优先事项。

不必要的抗真菌治疗使用与不良效应相关，包括选择抗菌药物耐药性。在成人重症监护病房患者中使用念珠菌生物标志物来协助停用经验性抗真菌治疗，似乎并未改善结局。

因此，专家组发布了一项有条件推荐，反对在所有脓毒症或脓毒性休克成人中使用念珠菌生物标志物来指导停用经验性抗真菌治疗，而对于高危侵袭性念珠菌血症的选定患者可予以考虑。

## 抗菌治疗的持续时间

39. 对于初始诊断为脓毒症或脓毒性休克且感染源控制充分的成人，我们“建议”采用较短而非较长的抗菌治疗持续时间（有条件推荐，极低确定性证据） **沿用**

此声明被沿用，请参阅2021年SSC指南了解理由 [65, 66]。自2021年指南发布以来，针对血流感染比较7天与14天抗生素治疗的BALANCE试验已发表，结果显示7天治疗持续时间具有非劣效性——为较短治疗持续时间提供了进一步的支持。

## 抗生素停用的生物标志物指导

40. 对于初始诊断为脓毒症或脓毒性休克、感染源控制充分但最佳治疗持续时间不明确的成人，我们“建议”使用降钙素原和临床评估来决定何时停止抗菌治疗，而非仅依靠临床评估（有条件推荐，低确定性证据） **沿用**

此声明为沿用，理由请参见2021年SSC指南 [65, 66]。自2021年指南发布以来，ADAPT-Sepsis随机对照试验提供了更多证据，表明降钙素原可用于安全缩短脓毒症患者的抗生素使用时长[315]。

## 消化道选择性去污

41. 对于身处抗菌药物耐药性低流行率病区、患有脓毒症或脓毒性休克的机械通气成人，我们“建议”使用消化道选择性去污（有条件推荐，中等确定性证据）。 **New**

消化道选择性去污（SDD）是一种预防性感染控制策略，包括对口咽部和上消化道使用不可吸收的局部抗菌药物进行口咽部去污，同时对机械通气患者短期使用广谱静脉抗菌药物进行治疗。

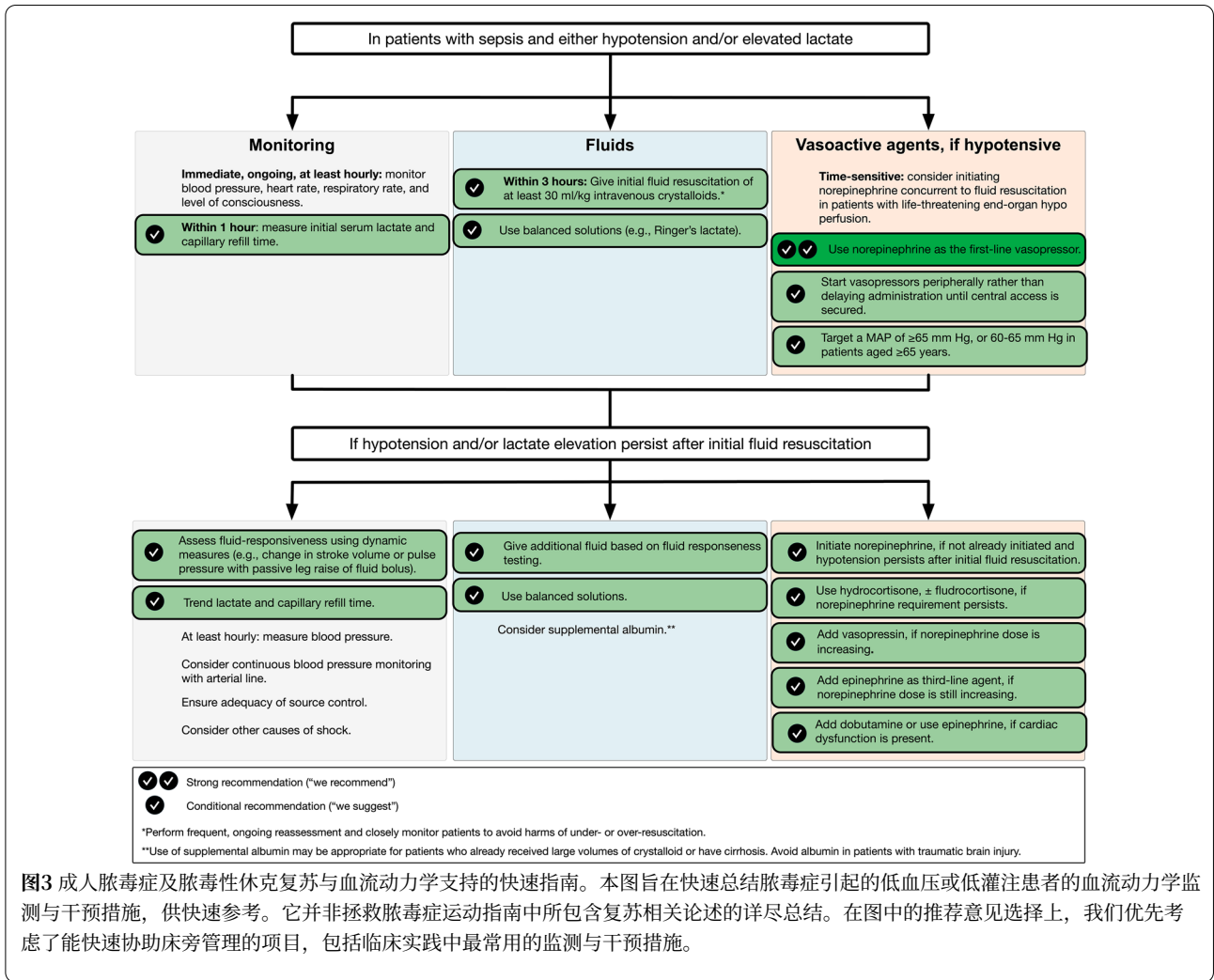
所使用的局部抗菌药物通常包括多粘菌素、妥布霉素和两性霉素B，靶向需氧革兰氏阴性菌和真菌，同时保护厌氧菌。SDD的设计旨在消除致病性需氧菌，同时保留对消化和免疫功能至关重要的肠道厌氧菌。有人认为，SDD通过降低呼吸机相关性肺炎和血流感染的发病率，改善了机械通气成人的临床结局（包括死亡率）。[316]另一方面，也有人担心SDD可能会增加抗菌药物耐药率，尽管在大多数研究中这一点尚未得到证实。[317, 318]近期，更多来自大型随机对照试验的证据已可获得。

我们识别了一份最新的系统综述和荟萃分析，涉及32项随机对照试验（24,389名参与者）[319]，其中包含了大型国际研究ICU患者消化道选择性去污试验[320]。在高MDR流行率环境下进行SDD的大型随机对照试验尚缺乏。

该荟萃分析表明，相比于不使用SDD，在机械通气成人中使用SDD可能降低短期死亡率（30项试验，RR 0.91；95%置信区间，0.82–0.99，中等确定性）、增加ICU存活天数（1项试验，增加1.75天；95%置信区间，增加0.62至4.12天，中等确定性）、增加院外存活天数（1项试验，增加1.34天；95%置信区间，减少0.89至增加3.58天，中等确定性），并可能减少抗菌药物耐药性（RR 0.64；95%置信区间，0.50–0.81，每1000名患者减少39–103起事件，低确定性）[319]。与担忧相反，SDD似乎降低了抗菌药物耐药率。SDD的有利效果似乎主要由采用个体患者随机化的试验以及那些结合使用针对需氧革兰氏阴性菌的广谱静脉抗菌药物的SDD试验所驱动[319]。

专家组认为，在决定是否采用SDD时，考虑当地的抗菌药物耐药性流行率至关重要，因为在高与低抗菌药物耐药性流行率的环境中，理想效果与不良效果之间的权衡可能有所不同。在抗菌药物耐药性流行率高且抗菌药物治疗可用性有限的低资源环境中，应在重症监护病房逐个评估的基础上实施SDD。

SuDDICU试验在SSC指南推荐意见定稿后发表[321]。在该试验中，随机分组接受SDD的患者，其90天死亡率相似（27.9% vs. 29.5%），新发血流感染较少（4.9% vs. 6.9%），培养出的抗生素耐药菌也较少（16.8% vs. 26.8%）[321]。



**图3 成人脓毒症及脓毒性休克复苏与血流动力学支持的快速指南。**本图旨在快速总结脓毒症引起的低血压或低灌注患者的血流动力学监测与干预措施，供快速参考。它并非拯救脓毒症运动指南中所包含复苏相关论述的详尽总结。在图中的推荐意见选择上，我们优先考虑了能快速协助床旁管理的项目，包括临床实践中最常用的监测与干预措施。

基于SDD在机械通气成人中可能改善临床结局的证据，包括可能降低短期死亡率，专家组对于在抗菌药物耐药性流行率较低的环境中，对患有脓毒症或脓毒性休克的机械通气成人使用SDD提出了一项有条件推荐。在抗菌药物耐药性流行率较高的环境中，SDD对个体层面的影响必须与其对抗菌药物耐药性的潜在影响相权衡，尽管SDD并未被证明会增加抗菌药物耐药性。

### 血流动力学管理

成人脓毒症与脓毒性休克复苏和血流动力学支持的快速指南见图3。此图并非SSC指南中血流动力学管理推荐意见的全面总结，而是作为快速参考，总结了临床实践中最常使用的血流动力学监测与复苏干预措施。

---

## 血压监测

---

42. 对于成人脓毒性休克患者，我们“建议”使用有创或无创血压监测（条件性推荐；极低确定性证据）**已复核**  
备注：建议对休克患者进行有创血压监测，这些患者包括：需要中至高剂量血管加压药、递增血管加压药剂量或多联血管加压药者；频繁接受动脉血采样者；或重复评估显示无创血压测量结果不一致者

---

动脉导管可实现连续血压监测和频繁采血，因此在重症患者中常用。然而，重症监护病房之间的使用存在差异 [322, 323]。潜在益处包括连续且更精确的血压监测、易于获取动脉血用于分析（如血气、乳酸）以及患者舒适度；潜在缺点包括风险（如感染、血栓形成）、成本及临床医生时间。2021年SSC指南 [65, 66] 基于有创与非创测量结果的不一致，建议在可行且资源允许的情况下尽早进行有创血压监测。

专家组识别了一项随机对照试验 [324]，该试验以周为单位将入住重症监护病房的成人随机分配至限制使用或标准使用动脉导管组。然而，该研究仅以摘要形式报告，研究对象为混合人群（不限于脓毒症），且两组间监测设备使用差异极小；因此，未纳入推荐意见制定。我们转而依据4项观察性研究 [325–328]（共28,516名患者）评估临床结局，以及12项研究 [329–340]（共57,114名患者）评估血压一致性；所有证据均为极低确定性。尽管证据为极低确定性，但在死亡率（5项有创与无创监测对比研究：调整后比值比为1.06；95%置信区间为0.93–1.12）或肾脏替代治疗（1项研究：调整后比值比为1.07；95%置信区间为0.66–1.73）方面未观察到差异。有创监测与更多的急性肾损伤（1项研究：调整后比值比为1.36；95%置信区间为1.22–1.51）和更长的住院时长（3项研究，重症监护病房住院时间：平均差异为1.61；95%置信区间为1.13–2.10更多天数；3项研究，院

Pital LOS: MD 3.51; 95%置信区间, 2.56–4.46更多天)；但可能存在大量残余混杂因素。在一项研究中观察到动脉导管并发症发生率2.89%（95%置信区间, 2.18–3.70%）

研究中，无创血压测量与有创血压测量的一致性（定义为差异 < 10 毫米汞柱）如下：对于平均压（12项研究）为73%（95%置信区间, 66–81%），对于收缩压（7项研究）为65%（95%置信区间, 44–83%）

而对于舒张压（6项研究）则为85%（95%置信区间, 71–96%）。

尽管无创与有创血压的一致性中等，但多位专家组成员提出担忧，观察到的不一致可能导致血管加压药使用不当，或难以通过无创方法维持目标血压。最终，考虑到证据确定性极低、缺乏明确的临床获益关联，以及对公平性、患者舒适度和测量不一致性的担忧，专家组发布了一项有条件推荐意见，支持使用无创或有创血压监测。然而，多位专家组成员强烈认为测量不一致性应导致建议使用有创监测。同时承认了不同地区护理标准存在差异。

“在我们的实践中，”多数专家组成员（62.7%）对脓毒性休克患者使用有创血压监测。在37.3%的成员中，他们常规治疗成人脓毒性休克时不使用有创监测，几乎所有成员（92.0%）在休克早期或血管加压药剂量递增时，至少每15分钟测量一次无创血压（72.0%每15分钟，20.0%频率更高）；在急性期过后或血管加压药剂量更稳定时，评估频率降低则更为常见（28.0%每15分钟，32.0%每30分钟，36.0%每60分钟）。此外，仅有28.0%的成员设定了特定的血管加压药剂量阈值，在此剂量下他们常规开始有创监测（范围：0.1–0.5 μg/kg/min去甲肾上腺素等效剂量）。

多中心的EVERDAC随机对照试验，测试了一种针对循环衰竭的非侵入式血压监测策略（即除非满足预先设定的安全性标准，否则避免使用动脉导管），该研究是在2026年SSC指南推荐意见定稿后才发表的 [341]。EVERDAC发现，在1010名随机分组的患者中，非侵入策略组患者的28天全因死亡率并不逊色（死亡率34.3% vs. 侵入策略组36.9%， $p=0$ 值为0.006，满足非劣性标准） [341]。

## 液体类型

---

43. 对于脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“推荐”使用晶体液作为复苏的首选液体（强推荐，中等确定性证据）**沿用**

44. 对于需要接受初始复苏的成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们“建议”使用平衡晶体液而非0.9%生理盐水（有条件推荐，中等确定性证据）**重访**

备注：对于脓毒症和创伤性脑损伤患者，我们建议使用0.9%生理盐水

---

45. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议”在液体复苏中单独使用晶体液，而非晶体液联合补充白蛋白（有条件推荐；中等确定性证据） 备注：对于已接受大量晶体液输注或患有肝硬化的患者，使用补充白蛋白可能是适宜的。应避免为创伤性脑损伤患者使用补充白蛋白。	重申
46. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“强烈反对”使用淀粉类进行复苏（强烈推荐，高确定性证据）	沿用
47. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“不建议”使用明胶进行复苏（有条件推荐，中等确定性证据）	沿用

静脉液体输注对于脓毒症和脓毒性休克患者的容量复苏是必要的，尽管最佳的液体类型一直存在争议。沿用2021指南的内容[65, 66]，我们推荐使用晶体液作为液体复苏的首选，并推荐避免使用淀粉类。我们还建议避免使用明胶。关于为何首选晶体液而非淀粉类和明胶的理由，请参阅2021指南[65, 66]。

在本轮指南更新中，我们重新评估了是否应使用平衡溶液，例如乳酸林格氏溶液（与0.9%生理盐水相比）和白蛋白（与晶体液相比）。尽管0.9%生理盐水仍是使用最广泛的晶体液[342]，但其使用与高氯性酸中毒和急性肾损伤相关，这导致人们对平衡晶体液的兴趣增加，因为它们氯含量更低[342]。专家组审议了两篇最近关于在重症监护患者中使用平衡溶液的综述，其中包含脓毒症亚组：一篇系统综述和荟萃分析，包含了11项研究和35,884名患者[343]以及一篇个体患者数据荟萃分析（IPDMA），源自5项高质量随机对照试验和6753名患者[344]。这两篇综述和IPDMA中包含的最大型试验是SMART[345]（共15,802名患者，在1个中心进行整群随机分组）、BaSICS[346]（共10,520名患者，在75个中心进行个体随机分组）和PLUS[347]（共5037名患者，在53个中心进行个体随机分组）。

该综述显示，与使用0.9%生理盐水相比，使用平衡晶体液很可能降低了死亡率（OR 0.94；95%置信区间，0.85–1.04，中等确定性）和新RRT发生率（OR 0.86，95%置信区间，0.74–0.99，高确定性），并且可能对VFD没有影响（MD 0.18更高；95%置信区间，0.45更低至0.81更高，低确定性证据）。多项

二次分析表明，在整个复苏过程中使用平衡溶液时，其益处最大[348–350]。专家组认为效果平衡很可能倾向于平衡晶体液，同时成本和平衡溶液的可用性在不同情境下有所不同，尽管非专利的平衡溶液（例如，乳酸林格液）通常与0.9%生理盐水成本相近。由于新增数据，证据确定性较2021年指南有所增强。

理论上，相比晶体液，白蛋白能维持血管内胶体渗透压。[351]然而，由于其成本和缺乏明确的使用获益证据，2021年指南对已接受大量晶体液的患者使用白蛋白给出了一个条件性（此前为弱）推荐意见。我们识别了五项新的系统综述[352–356]，一项来自国际输血医学协作组的临床实践指南[357]，以及两项新的随机对照试验[358, 359] 总计额外纳入了自2020年以来已发表报告中的396名患者。我们当前的推荐意见基于6项随机对照试验，共涉及4,383名脓毒症或脓毒性休克患者或其在大规模试验中的亚组[351, 358–362]，其中包括来自ALBIOS[351]和SAFE[362]试验的3,013名患者（69%）。我们发现白蛋白可能对28天死亡率无影响（RR 1.01，95%置信区间 0.90–1.14，中等确定性）。对90天死亡率、新发器官功能障碍、无机械通气或无血管加压药天数以及肾脏替代治疗需求也同样未见影响。专家组在制定此推荐意见时考虑了白蛋白缺乏已证实的获益及较高的成本。各试验中白蛋白剂量、浓度和适应证的差异因不一致性降低了证据的确定性。

应考虑不同人群的需求。对于创伤性脑损伤患者，证据表明使用平衡晶体液可能有害[363]或白蛋白[364]，因此专家组建议在这一人群中使用0.9%生理盐水。对于肝硬化患者，除晶体液外使用白蛋白可能更可取[365]。同样，证据显示白蛋白会导致更高的血压[351]，更高的静态充盈压[366]，和较低的净液体平衡[351]，促使专家组建议对已接受大量晶体液的患者使用白蛋白。关于平衡溶液和白蛋白使用的这些推荐意见与2024年ESICM临床实践指南相符[367]。

## 复苏的自由与保守方法

48. 对于已接受30 mL/kg液体复苏但仍持续存在低灌注的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“建议”基于个体患者及医疗系统因素，采用自由性或限制性液体复苏策略（条件性推荐意见，低确定性证据） **重新审视**

备注：各试验中，自由与保守组所使用的方案以及接受的液体量存在很大差异。需要考虑的患者及医疗系统因素包括患者当前的临床状况和慢性疾病（例如，心力衰竭），以及监护床位的可用性（即，如果采用限制性方法需要使用血管加压药）

确定脓毒症或脓毒性休克患者液体复苏的最佳容量是困难的。多项试验评估了限制性和宽松的持续复苏方法 [121, 368–372]，但这些研究在限制性和宽松策略的定义、资格标准、环境、干预时机和持续时间方面差异很大。

为了指导我们 **p** 的最新推荐意见，我们考虑了4项随机对照试验 [133, 371, 373, 374]，这些试验共纳入3320名脓毒症患者，这些患者在初始液体复苏后仍存在持续低灌注或休克。汇总分析表明，对于后续液体管理采取限制性（与开放性相比）策略，在死亡率方面可能没有差异（相对危险度 1.00；95%置信区间 0.91–1.10，中等确定性）。此外，在无呼吸机天数（平均差减少0.14天，95%置信区间 – 2.11至 1.83，低确定性）、肾脏替代治疗（相对危险度 0.99，95%置信区间 0.83–1.19，中等确定性）、无肾脏替代治疗天数（平均差增加0.43天，95%置信区间 – 0.59至1.45，中等确定性）和无血管加压药天数（平均差增加0.49天，95%置信区间 – 0.37至1.35，中等确定性）方面，也可能没有差异。

专家组判断有利效应与不良效应均微不足道。限制性方案的成本（源于特定环境中的血管加压药使用及必要的监测）被认为可能更高，公平性也可能降低。此外，鉴于两种方案在无肾脏替代治疗天数与血管加压药需求方面的差异，专家组认为患者与临床医生之间的接受度会有所不同。综合考量，这些因素促使专家组建议，在持续液体复苏中两种方案均可采用，但需建议考虑患者及医疗系统因素。在低资源环境（例如，难以获得有创机械通气的中低收入国家），液体超负荷相关的潜在危害更大，这为复苏采用限制性或更个性化的方案提供了支持 [119]。

2025年欧洲重症医学会临床实践指南对于液体复苏的宽松与限制性方案未给出推荐意见，其说明：“对于成人危重患者

休克患者需要液体复苏循环衰竭，我们不能推荐或反对系统性限制性或宽松性液体复苏” [123]。

总的来说，拯救脓毒症运动声明和欧洲重症医学会实践指南均承认宽松与严格策略之间的等效性，并为更加

个性化的方法 **approaches to** 复苏，as discussed

在下一条陈述中，我们决定提出一份有条件“选择其一”的推荐意见，而非基于我们的陈述类型选择流程（图1）作出无推荐意见的声明。

## 由动态指标指导的液体复苏

49. 对于脓毒症或脓毒性休克成人，我们“建议”使用动态指标指导液体复苏，而非仅依赖体格检查或静态指标 **修订**

（有条件推荐，低确定性证据）

备注：动态指标包括对被动抬腿试验或使用每搏输出量（SV）、每搏输出量变异度（SVV）、脉压（PP）或脉压变异度（PPV）进行液体推注的反应

脓毒症或脓毒性休克患者通常需要在初始30毫升/千克液体复苏后，接受额外的静脉液体。然而，额外的复苏液体必须与液体累积的风险以及液体超负荷相关的潜在危害相权衡；例如，延长机械通气时间、急性肾损伤进展以及死亡率增加。正如在先前的声明中所讨论的，宽松和限制性液体策略基于证据到决策总结的判断被认为是等效的。

为避免过度复苏或复苏不足，初始复苏阶段后的液体输注应基于对血管内容量状态、器官灌注和液体反应性的仔细评估来指导。心率、中心静脉压和收缩压是判断患者是否会受益于额外静脉液体输入的较差指标。相反，动态指标比静态指标更能预测液体反应性 [375]。在液体冲击或被动抬腿试验后，选定参数（例如，每搏输出量）增加10–15%反映了液体反应性 [375]。

我们确定了3项荟萃分析 [375–377] 探讨了使用动态指标指导液体复苏，这三项分析共包含18项随机对照试验。大多数随机对照试验为单中心研究，纳入的患者少于

100例。在为这些SSC指南进行的另一项包含所有18项随机对照试验的荟萃分析中，基于动态指标的液体管理很可能降低死亡率（18项随机对照试验；相对危险度0.91；95%置信区间，0.79–1.06，中等确定性，相当于每1000例患者减少28例死亡；95%置信区间，减少65例至增加19例），很可能大幅减少肾脏替代治疗的需求（6项试验，相对危险度0.75；95%置信区间，0.58–0.98，中等确定性，相当于接受肾脏替代治疗的患者减少71例；95%置信区间，减少119例至减少6例），并可能导致无机械通气天数略有增加（平均差异增加0.79天；95%置信区间，减少1.28天至增加2.86天，极低确定性）。在唯一一项聚焦于动态指标指导的液体管理，与72小时时较低的净液体平衡（MD – 1.37L；95%置信区间，–2.53L至–0.21L）较低的肾脏替代治疗接收率以及较低的有创机械通气接收率相关

关于脓毒症液体复苏的大部分信息来源于高资源环境，而来自低资源环境用以指导最佳液体复苏方法或合适安全性终点的证据有限。一项在赞比亚针对脓毒症和低血压患者的随机对照试验表明，仅基于静态指标和生命体征（颈静脉压、呼吸频率和动脉血氧饱和度）指导的早期方案化复苏（液体输注），与标准治疗相比，在最初6小时内输注的液体量显著更多（中位数3.5 L vs. 2.0 L），且住院死亡率更高（48.1% vs. 33%）[121]。

床旁超声（POCUS）、无创心功能监测和有创心功能监测可用于测量每搏输出量（SV）。然而，下腔静脉直径或塌陷指数的测量主要反映中心静脉压（CVP），并受到与CVP测量相同的限制。一项系统综述和荟萃分析表明，使用POCUS引导的复苏可能降低28天死亡率（相对危险度 0.88；95%置信区间，0.78–0.99）[379]。虽然动态超声心动图评估SV及其变化可能有用，但这种方法需要专业技术与经验，这在低资源环境中可能不易获得。在临床特征允许进行有效解读的患者中（例如，机械通气、无自主呼吸），脉压变化虽准确性较低，但在低资源环境中可能特别有助于评估液体反应性，以指导复苏[156]。

SSC指南建议使用动态指标指导液体复苏，这与ESCIM临床实践指南的推荐意见一致：“对于需要因循环衰竭而进行液体复苏的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们建议在优化阶段采用个体化方法，而非非个体化方法”[123]。

## 心输出量监测设备

50. 对于患有脓毒性休克的成人，目前“证据不足”，无法就 **New** 在常规护理之外使用微创或无创心输出量监测提出推荐意见

备注：微创心输出量监测指需要动脉导管的设备。无创心输出量监测指使用生物电抗的设备。常规护理指不使用肺动脉导管的护理。重症超声的使用未进行评估

心输出量的测量历来通过肺动脉导管置入术进行[380–382]，但该技术具有侵入性，且在脓毒症中缺乏已证实的益处[383, 384]。近年来，微创（使用外周动脉导管和脉搏功率或脉搏波形分析）和无创（使用表面传感器和脉搏波形分析、生物电抗、生物阻抗或其他技术）监测设备已被开发出来[385]，这些设备允许持续评估心输出量，且可能比肺动脉导管置入术的风险更少[386]。

三项随机对照试验 [387–389] 对225名患者评估了微创心输出量监测仪在脓毒性休克中的应用，其中三项研究均使用了脉搏波形分析。这些研究表明其对28天死亡率的影响不确定（RR 0.92；95%置信区间，0.60–1.43，极低确定性证据），可能减少ICU住院时间（MD减少2.09天；95%置信区间，减少0.85–3.34天，低确定性证据）和有创机械通气持续时间（MD减少1.42天；95%置信区间，减少0.43–2.4天，低确定性证据），但未提供关于外周动脉导管潜在不良事件的信息。三项随机对照试验 [378, 390, 391] 对310名患者评估了无创心输出量监测仪在脓毒性休克中的影响，全部使用了生物电抗。汇总分析显示其对28天死亡率的影响不确定（RR 0.77；95%置信区间，0.42–1.42，极低确定性证据），ICU住院时间（MD减少1.03天；95%置信区间，减少3.51天至增加1.45天，极低确定性证据），住院时间（MD减少0.74天；95%置信区间，减少1.73天至增加0.15天，低确定性证据），以及器官功能障碍（任意：RR

1.11; 95%置信区间, 0.52–2.37; 急性肾损伤: RR 1.82; 95%置信区间, 0.51–1.32, 均为极低确定性证据)。

在评估微创和无创心输出量监测仪的研究中, 患者数量较少, 导致专家组得出结论: 缺乏足够的证据来发布关于其使用的推荐意见。然而, 考虑到这些设备的成本, 存在对其在低资源环境中的可获得性影响公平性的担忧。

我们未在我们的证据综合中考虑重症超声。然而, SCCM近期关于重症超声检查的指南包含了有条件推荐意见, 建议在成人脓毒性休克的管理中使用重症超声, 并为急性病成人的容量管理提供信息[392]。

“在我们的实践中”, 74.6%的专家组成员所在的医院拥有微创(使用动脉导管)心输出量监测仪, 31.3%的专家组成员所在的医院拥有无创(生物电抗)监测仪。在拥有这些设备的成员中, 24.0%的专家组成员在大多数( $\geq 50\%$ )脓毒性休克患者中使用微创监测仪, 23.8%使用无创监测仪。专家组强烈鼓励对这些用于心输出量监测的新技术的疗效、安全性和成本效益进行额外研究。

## 连续乳酸测量

51. 对于有脓毒症伴乳酸升高或脓毒性休克的成人患者, 我们“建议”使用连续乳酸测量来指导复苏 **修订内容**

(有条件推荐, 低确定性证据)

备注: 在初始液体推注后并监测乳酸下降幅度之后, 液体管理应个体化, 而非继续输液直至达到乳酸正常化

血清乳酸是评估组织缺氧和功能障碍的关键生物标志物, 但它并不直接测量组织灌注[393]。脓毒症-3定义明确将乳酸升高作为细胞功能障碍的标志, 与难治性低血压并列, 突显其在识别需要紧急复苏的患者中的作用[1]。

近期证据优化了乳酸导向的复苏策略。荟萃分析比较了乳酸导向治疗与传统方法(如早期目标导向治疗或中心静脉血氧饱和度导向治疗), 一致表明乳酸导向治疗与改善的死亡率以及减少的器官功能障碍相关 [394–398]。例如, 关注连续乳酸测量及其清除率(例如,  $\geq 10$ 每2小时降低%)而非

静态正常化, 已被证实与更好的临床结局相关, 包括更短的ICU住院时间和较低的严重程度评分[395]。这些发现凸显了动态监测相对于单时间点测量的重要性。

专家组强调, 临床医生应结合临床评估(如血流动力学和器官灌注)来考虑乳酸趋势。在初始推注后, 液体输注应个体化, 因为为恢复正常乳酸而过度输液可能造成危害。在一些低资源环境中, 获取乳酸检测可能受限

尽管乳酸导向治疗显示出效用, 但研究设计的差异以及最佳清除阈值的不明确, 导致了这项有条件推荐以及证据的低确定性[394–398]。这项有条件推荐在乳酸作为生物标志物的价值与需要个性化、基于具体情境的护理之间取得了平衡, 避免在复杂的临床场景中过度依赖单一参数。

在无法进行乳酸测量的低资源环境中, 由德尔菲专家小组建议的替代方法包括使用毛细血管再充盈时间(CRT)和尿量作为复苏的指导[184]。

## 毛细血管再充盈时间

52. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者, 我们“建议”再探使用毛细血管再充盈时间作为其他灌注指标的辅助手段来指导复苏(有条件推荐, 低确定性证据)

CRT是外周组织灌注的标志物[402]。它是少数可作为脓毒症或脓毒性休克患者复苏的分诊与监测工具的床旁体格检查测量之一[403, 404]。尽管在解读时须考虑环境照明、温度、皮肤色素沉着及外周血管疾病等因素, CRT可在多种临床场景中进行[403, 405]。

重症患者中, 异常或延长的CRT与死亡率升高相关, 这与乳酸和MAP等其他复苏目标类似[406]。然而, MAP和乳酸与休克患者的CRT并不总是一致, 这表明CRT在复苏过程中提供了独特的血流动力学信息[407, 408]。与乳酸相比, CRT可迅速变化(例如在10分钟内), 从而能更及时地评估对复苏干预措施(如液体负荷试验或血管加压药给药)的反应[409]。

我们确定了2项随机对照试验, 其中总计233名患者被随机分组接受以正常化CRT至小于或等于3秒为目标的、使用CRT的目标性复苏或使用测量的乳酸进行目标性复苏。

每2小时一次，目标是恢复正常值或降低20% [400, 410]。28天死亡风险比为0.82（95%置信区间，0.65-1.04），绝对死亡率

绝对风险降低为每1000例死亡中减少74例（95%置信区间，144例减少至16例增加）。其余结局是根据ANDROMEDA-SHOCK试验评估的 [400] 90天死亡率以及肾脏替代治疗的风险比为0.88（95%置信区间，0.71-1.09）和0.71（95%置信区间，0.47-1.10），对应的绝对风险降低为每1000例死亡中减少56例（95%置信区间，135例减少至42例增加）和每1000例中肾脏替代治疗减少57例（95%置信区间，105例减少至20例增加）。在无呼吸机天数、无肾脏替代治疗天数或无血管加压药天数方面，没有统计学上的显著差异。一项后续的随机对照试验表明，对CRT小于或等于3秒的患者停止液体输注似乎是安全的，且不会损害组织灌注 [410]。

虽然小样本量、有限的事件数量和宽泛的置信区间将证据限制为低确定性，但效果平衡可能倾向于将CRT作为目标复苏策略的一部分。尽管评估资源利用的研究有限，且ANDROMEDA-SHOCK试验 [400] 采用了需要培训的标准化方法，但专家组认为CRT是可行的、可重复的，并且可能容易在低资源环境中与其他已验证的复苏工具结合实施。

多中心ANDROMEDA-SHOCK-2随机对照试验 [411, 412]，对脓毒性休克患者进行CRT导向复苏方案的测试，该试验在证据合成和推荐意见最终定稿后发布。在此试验中，纳入初步分析的1467名患者中，随机分配至以CRT为目标的个体化复苏方案相比常规护理获得了更好的结局。具体而言，对于28天死亡率、生命支持持续时间及住院时长组成的层级复合主要结局，其胜率比为1.16（95%置信区间，1.02-1.33， $p=0.04$ ）。

## 静脉血管加压药

53. 对于成人脓毒性休克，我们“推荐”使用去甲肾上腺素作为一线药物，优于多巴胺、肾上腺素或赛来加素（强推荐）多巴胺。高确定性证据肾上腺素。低确定性证据赛来加素。低确定性证据沿用54. 对于成人脓毒性休克，我们“建议”不使用“沿用特利加素（有条件推荐，低确定性证据）

55. 对于成人脓毒性休克患者，我们“建议”首选使用去甲肾上腺素而非血管加压素或血管紧张素II（有条件推荐）

已复审

血管加压素。低确定性证据。血管紧张素II。极低确定性证据

56. 对于成人脓毒性休克且去甲肾上腺素剂量正在递增的患者，我们“建议”加用血管加压素（有条件推荐，中等确定性证据）

已复审

57. 对于成人脓毒性休克患者，在使用去甲肾上腺素和血管加压素后平均动脉压水平仍不达标的情况，我们“建议”加用肾上腺素

已重新评估

（有条件推荐，极低确定性证据）备注：在无法获得血管加压素的情况下，可将肾上腺素加入单独使用的去甲肾上腺素中。

58. 对于伴有心功能障碍的成人脓毒性休克患者，我们“建议”使用去甲肾上腺素或肾上腺素作为一线血管加压药。

New

（有条件推荐，极低确定性证据）备注：对于存在快速性心律失常或显著窦性心动过速的患者，可能优选去甲肾上腺素。反之，对于存在缓慢性心律失常或显著窦性心动过缓的患者，可能优选肾上腺素。

与2021年SSC指南一致，专家组确定去甲肾上腺素作为脓毒性休克治疗的一线血管加压药。与多巴胺、肾上腺素及赛来加素的比较得以延续；对去甲肾上腺素（一种儿茶酚胺）与血管加压素（它通过V1a受体直接诱导血管收缩，刺激垂体前叶的V1b受体导致促肾上腺皮质激素分泌及后续皮质醇生成 [413]，并通过嘌呤能及催产素受体减弱内皮驱动的血管扩张 [413]）以及血管紧张素II（它通过血管紧张素II 1型受体诱导血管收缩，刺激醛固酮释放，并增强心肌收缩力）的比较进行了重新评估。

专家组确认了2项随机对照试验，共658名患者被随机分配接受血管加压素与去甲肾上腺素作为一线血管加压药的治疗 [414, 415]。荟萃分析发现，死亡率可能无差异（相对危险度1.07；95%置信区间0.90-1.28，低确定性证据），但使用血管加压素可能减少肾脏替代治疗的使用（相对危险度0.70，置信区间0.53-0.92，中等确定性证据）。尽管证据确定性为低或极低，但血管加压素似乎并未导致危及生命的心律失常或缺血（指端、肠系膜或心肌）方面的差异。

专家组未找到将血管紧张素II与去甲肾上腺素作为一线疗法进行比较的随机对照试验；两项共涉及341名已在使用去甲肾上腺素的患者的随机对照试验，比较了添加血管紧张素II与单独使用去甲肾上腺素，被视为间接证据 [416, 417]。荟萃分析发现，添加血管紧张素II可能降低死亡率（相对危险度0.85；95%置信区间，0.69-1.06，低确定性证据），但对室性心律失常的影响不确定。

缺血（外周、肠道或心肌缺血）或深静脉血栓（均为极低确定性证据）的影响不确定。由于效果平衡并未显示血管加压素或血管紧张素II优于去甲肾上腺素（且关于血管紧张素II的数据是间接的），专家组着重权衡认为，血管加压素和血管紧张素II通常比去甲肾上腺素更昂贵、更不易获取，尤其是在低资源环境中 [418]。在无法获得去甲肾上腺素的低资源环境中，肾上腺素已被德尔菲专家组专家推荐为可接受的替代选择[184]。

与2021年SSC指南一致 [65, 66]，专家组建议对需要递增去甲肾上腺素剂量以维持平均动脉血压的患者，依次加用血管加压素，然后肾上腺素。为评估在此背景下加用血管加压素，我们对9项随机对照试验进行了荟萃分析 [419–426]（总计1,439名患者，包括778 [54.1%] 来自唯一的多中心试验VASST [419]）。荟萃分析发现，与单独增加去甲肾上腺素相比，加用血管加压素可能降低死亡率（相对危险度0.89；95%置信区间，0.79–1.01，中等确定性）。尽管VASST中两组间的28天死亡率无差异（血管加压素35.4% vs. 去甲肾上腺素39.3%， $p=0.26$ ），亚组分析提示加用血管加压素可能对休克程度较轻的患者有益（去甲肾上腺素等效剂量 $<15 \mu\text{g}/\text{min}$ ；28天死亡率26.5% vs. 35.7%， $p=0.05$ ）。与去甲肾上腺素单药治疗相比，辅助使用血管加压素可能导致更少的心房颤动（相对危险度0.66；95%置信区间，0.42–1.05，中等确定性证据），但可能导致更多的指端缺血（相对危险度2.87；95%置信区间，0.84–9.82，低确定性）。这些发现与已发表的荟萃分析一致[427]。

“在我们的实践中，” 85.1%的专家组成员会在脓毒性休克患者使用递增剂量去甲肾上腺素时添加血管加压素。使用血管加压素的专家启动时给予的中位剂量为 $0.3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的去甲肾上腺素（四分位距 $0.2\text{--}0.5 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ ）。这一剂量与最近一项观察性研究相似，其中强化机器学习模型建议启动血管加压素的中位剂量为 $0.20 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ （四分位距 $0.08\text{--}0.45 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ ），相比之下临床医生启动血管加压素的中位剂量为 $0.37 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ （四分位距 $0.17\text{--}0.69 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ ） [428]。

专家组依据一项已发表的网状Meta分析所提供的间接估计 [429]（涉及5928名患者、11种对照方案的31项随机对照试验），来评估联用肾上腺素与逐步增加去甲肾上腺素的效果。结果显示，联用肾上腺素和去甲肾上腺素相较于单用去甲肾上腺素对死亡率的影响存在不确定性（比值比0.65；95%置信区间，0.19–2.18，极低确定性证据），但尚无数据可用于评估在去甲肾上腺素和血管加压素基础上联用肾上腺素的效果。其对心律失常的影响同样不确定（比值比1.68；95%置信区间，

0.05–60.10，极低确定性证据）。专家组的建议是基于优先联用血管加压素和肾上腺素可能带来的死亡率获益，而非继续逐步增加去甲肾上腺素。鉴于肾上腺素广泛的可用性及其安全性特征，我们建议在无法获得血管加压素的场景下，可在单用去甲肾上腺素的基础上加用肾上腺素。

“在我们的实践中，” 55.2%的专家组成员会在脓毒性休克患者使用递增剂量去甲肾上腺素时添加肾上腺素。使用肾上腺素的专家启动时给予的中位剂量为 $0.8 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ 的去甲肾上腺素（四分位距 $0.5\text{--}1.0 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{分钟}$ ）。

尽管添加一种作用机制完全不同的血管加压药可能带来理论上的益处，但探讨血管紧张素II作为二线或三线使用的PICO问题未被优先考虑。然而，正如上文所述，我们确实审查了添加血管紧张素II的试验，以此作为血管加压药一线选择PICO问题的间接证据。

总体而言，鉴于脓毒性休克的高死亡率以及指导实践的证据确定性较低，需要进一步的研究来为血管加压药的选择与剂量调整提供依据。具体而言，需要进一步研究以确认添加血管加压素和肾上腺素是否能改善结局，以解决辅助血管加压药启动的时机（在何种去甲肾上腺素剂量下以及在脓毒性休克病程的何时），以探讨多模式血管加压药策略的益处，并识别可能导致治疗效果异质性的潜在亚组。目前有正在进行的临床试验，旨在评估一线血管加压药的选择（NCT02118467）以及血管加压素的启动（NCT06217562；NCT06464510）。

虽然去甲肾上腺素和肾上腺素都属于儿茶酚胺，但它们的药理特性和临床效果有所不同 [430]。去甲肾上腺素主要作用于 $\alpha_1$ 受体，产生强烈的血管收缩作用。它具有轻微的 $\beta_1$ 活性，能在不影响心率或心肌氧耗的情况下提供有限的正性肌力支持 [430]。相比之下，肾上腺素则能强力刺激 $\beta_1$ 、 $\beta_2$ 和 $\alpha_1$ 受体，产生血管收缩与强劲的正性肌力和变时效应相结合的效果。因此，肾上腺素可能对患有脓毒性休克并伴有功能障碍的患者有益。然而，肾上腺素的好处可能被其缺点抵消，这些缺点包括快速心律失常、心肌氧耗增加以及血清乳酸升高——这使得乳酸作为灌注生物标志物的使用变得复杂[430]。

专家组未发现评估脓毒性休克合并功能障碍患者的试验。我们找到一项随机试验（CAT研究 [431]），涉及280名患者，其中158名患有脓毒症，发现相较于去甲肾上腺素，肾上腺素对死亡率的影响不确定

(HR 0.85; 95%置信区间, 0.53–1.32, 极低确定性) [431], 这与一项网状Meta分析得出的间接效应一致 (33项随机对照试验, 3470名患者, 16种不同对比药物; 去甲肾上腺素与肾上腺素的比值为1.35; 95%置信区间, 0.71–2.56) [432]。在CAT研究中, 无血管加压药天数可能无差异 (肾上腺素中位数26.3, 四分位距17.2–27.3 vs. 去甲肾上腺素24.2, 7.7–26.5,  $p=0.13$ , 低确定性), 且间接证据表明肾上腺素可能增加快速性心律失常和乳酸酸中毒 [431, 433]。在此背景下, 对于需要血管加压药且伴有心功能障碍的脓毒性休克成人患者, 专家组不倾向于使用肾上腺素优于去甲肾上腺素——反之亦然。

## 亚甲蓝

59. 对于需要增加血管加压药物需求的成人难治性脓毒性休克患者, 目前“证据不足”, 无法对静脉注射亚甲蓝提出推荐意见 **New**

备注: 虽然亚甲蓝可能改善血压, 但尚无充分证据来确定其作为挽救性治疗能否提高存活率; 部分可能患有可治疗疾病的患者或许值得尝试

备注: “在我们的实践中”, 69%的专家组成员“从不”或“几乎从不”将亚甲蓝用作挽救性治疗, 23%“有时”会使用它, 6%“通常”会使用它, 1.5%“几乎总是”会使用它

亚甲蓝是一种吩噻嗪衍生物, 通常用于治疗高铁血红蛋白血症, 剂量为1.0–2.0 mg/kg, 在5–30分钟内给药, 这可以

若症状持续, 可在1小时后重复给药。亚甲蓝因其能够通过抑制内皮和诱导型一氧化氮合酶 (iNOS) 以及下游的可溶性鸟苷酸环化酶抑制作用来改善血管张力, 也已作为挽救性治疗在脓毒性休克中得到应用和研究[434]。

We up评价了现有的  $g_{sy}$  对六项随机对照试验的系统评价 [434], 另外两项小型随机对照试验 [435, 436], comparing 静脉注射y蓝与常规护理或 p安慰剂脓毒性休克患者中。这些随机对照试验中亚甲蓝的给药方案各不相同 (例如, 单次输注0.5–2.0 mg/kg; 每6小时100 mg; 2.0 mg/kg后以0.25–2.0 mg/kg 每日或每小时)。尽管其对死亡率影响的证据确定性极低 (RR 0.79; 95%置信区间, 0.60–1.03, 极低确定性), 亚甲蓝可能缩短血管加压药的使用时长 (MD – 1 d; 95%置信区间, – 1.8 至 – 0.20, 中等确定性)。其他结局的证据确定性, 例如机械通气时长和住院时间, 为低确定性。尽管其他诱导型一氧化氮合酶抑制剂的研究显示出死亡率增加 [437], 但最大的亚甲蓝研究仅纳入90名患者, 且缺乏长期死亡率数据 [438]。价值观与偏好将在选择是否

使用静脉注射亚甲蓝作为难治性脓毒性休克的挽救性治疗时发挥重要作用, 考虑到缺乏关于长期死亡率与功能结局的证据, 而这些结局在这类重症人群中可能相当差。患者小组支持共同决策的作用。

对于那些病情仍有潜在生存可能、并可恢复至患者可接受的生活质量的患者, 亚甲蓝可能更具可接受性; 而对于濒危患者, 长期生存或可接受的生活质量可能性较低时, 其可接受性则较低。因此, 专家组对在难治性脓毒性休克中是否使用静脉注射亚甲蓝做出了有条件推荐。最后, 专家组指出, 在一些资源匮乏的地区, 其他血管加压药治疗无法获取 (例如, 无法获得血管加压素的国家), 亚甲蓝可能成为难治性脓毒性休克唯一可行的二线治疗选择, 因此可能更早地作为挽救性治疗用于复苏过程中。“在我们的实践中”, 69%的专家组成员“从未”或“几乎从未”使用亚甲蓝作为挽救性治疗, 23%“有时”使用, 6%“通常”使用, 1.5%“几乎总是”使用。

## 正性肌力药物

60. 对于患有脓毒性休克并伴有功能障碍、且在体液状态和动脉血压充足情况下仍持续低灌注的成人, 我们“建议”使用正性肌力药物而非不使用 (有条件推荐, 极低确定性证据) **重新审视**

备注: 对于需要使用血管加压药来维持平均动脉压达到目标的患者, 应额外使用正性肌力药物 (而非替代血管加压药)。

61. 对于脓毒性休克成人患者, 在充分的液体复苏和动脉血压维持下仍存在持续低灌注和心功能障碍时, 我们“建议”在去甲肾上腺素基础上添加多巴酚丁胺或单独使用肾上腺素。 **回顾**  
(有条件推荐, 极低确定性证据) 备注: 数据不足以对多巴酚丁胺与米力农的使用提出推荐意见

62. 对于伴有功能障碍且在容量状态和动脉血压均已达标后仍存在持续性低灌注的脓毒性休克成人, 我们“建议不使用”左西孟旦 (有条件推荐, 低确定性证据) **沿用**

脓毒症诱发的心功能障碍在脓毒性休克患者中很常见, 可能导致临床结局恶化 [439]。应怀疑心脏功能障碍, 可通过床旁超声心动图或心输出量监测设备进行评估 [440]。在充分进行液体复苏并恢复动脉血压后, 对于有心功能障碍和持续低灌注的患者, 使用正性肌力药物可能有益。对于脓毒性休克患者,

---

多巴酚丁胺已被证明可以增加氧输送，改善黏膜内酸中毒，降低乳酸水平，并增强微循环募集 [441]。虽然对于有心功能障碍的患者使用正性肌力药物的生理学原理看似直观，但过度血管扩张和心动过速也可能带来潜在危害 [441]。重要的是，目前尚无随机对照试验直接评估这一人群中使用正性肌力药物带来的潜在益处与危害之间的平衡。

一项网状Meta分析 [432] 包含了包含3470名患者的33项试验，涉及16种不同的比较方案，结果表明，在去甲肾上腺素单独使用与去甲肾上腺素加多巴酚丁胺的间接比较中，多巴酚丁胺对死亡率的影响不确定（OR 0.69；95%置信区间，0.32–1.47，极低确定性证据）。考虑到其直观的生理效应、网状Meta分析中潜在的益处、可行性、可接受性以及微不足道的成本，且可能对公平性没有影响，专家组发布了一项有条件推荐，建议在脓毒性休克并伴有心功能障碍体征的患者中使用正性肌力药物，前提是这些患者被认为已得到充分复苏。然而，鉴于血管扩张和低血压的潜在危害，正性肌力药物如多巴酚丁胺应作为血管加压药的补充使用（而非替代）。

有多种正性肌力药物存在。多巴酚丁胺和肾上腺素是常用的正性肌力药物，但尚无高质量证据支持其中一种优于另一种。一项涉及19F重症监护病房中330名患者的随机双盲试验比较了肾上腺素与去甲肾上腺素加多巴酚丁胺，发现在90天死亡率（RR 0.96；95%置信区间，0.78–1.19，低确定性证据）、ICU住院时间或无血管加压药天数方面并无差异。两组危及生命的心律失常发生率相似。因此，与2021年SSC指南一致，专家组认为这两种药物的有益和不良后果可比，且两者均可接受且可行，因此发布了推荐意见，建议对脓毒性休克伴有心功能障碍且在液体状态和动脉血压充足情况下仍存在持续低灌注的患者使用任一药物。值得注意的是，肾上腺素在低资源环境中广泛可用，增强了可行性。米力农作为一种磷酸二酯酶-3抑制剂，可能改善心脏功能 [442]。然而，专家组判断现有证据不足以发布多巴酚丁胺与米力农之间的推荐意见。反对使用左西孟旦的推荐意见源自2021年SSC指南。

“在我们的实践中，” 94.0%的专家组成员会在成人脓毒性休克伴有持续低灌注和心功能障碍时使用正性肌力药物，即使液体复苏和动脉血压充足。其中，31.8%经常使用，44.4%有时使用，23.8%很少使用。大多数成员（71.4%）使用多巴酚丁胺，而12.7%使用米力农，14.3%使用肾上腺素，无成员使用左西孟旦。影响成员选择正性肌力药物的因素包括心功能障碍的详细信息（31.7%）；心率/心律失常（27.0%）；肾衰竭（7.9%）和肺动脉高压（7.9%）。

鉴于脓毒症中心功能障碍的高流行率，这一领域仍是研究优先事项。亟需开展试验来评估脓毒症中使用正性肌力药物的影响，界定哪些患者受益，并确定最佳时机、剂量和撤药策略。正在进行的试验（例如，NCT04166331）有望为未来的实践提供参考。

## 米多君

---

63. 对于患有脓毒性休克且持续需要血管加压药的成人，目前“证据不足”，无法对口服米多君的使用提出建议

---

需要静脉血管加压药是重症监护病房入院的常见指征，而当临床状况在其他方面好转时，持续需要低剂量血管加压药可能会延迟转出重症监护病房 [443, 444]。静脉血管加压药与不良事件相关，传统上需要中心静脉通路 [445]。米多君是一种具有 $\alpha$ 受体激动剂特性的口服药物，对体位性 [446] 和透析中低血压 [447] 有部分证据表明有益，因此可能作为减少血管加压药使用的药物发挥作用。

最近发表的一项针对血管扩张性休克这一问题的最全面荟萃分析包含了七项小型随机对照试验 [448]。专家组审议了该综述，特别关注脓毒性休克亚组，该亚组数据来源于4项小型随机对照试验，共纳入180名患者。对这些脓毒性休克患者的汇总分析表明，米多君对死亡率、肾脏替代治疗、急性肾损伤和急性肝衰竭的影响尚不确定（均为极低确定性）。米多君可能增加无血管加压药天数（MD多0.98天；95%置信区间，少1.28天至多3.24天，低确定性证据），并缩短住院时间（MD少0.73天；95%置信区间，少5.00天至

多3.54天，低确定性证据）和ICU住院时间（MD少0.8天；95%置信区间，少1.83天至多0.23天，低确定性）。

专家组认为获益效果微不足道，住院时间影响虽然重要但不确定，而由于纳入研究缺乏报告，不良影响未知。尽管该药物在大多数司法管辖区价格低廉，但专家组担忧其在低资源环境的可获得性以及公平性的潜在影响。安全性以及可靠维持目标血压的能力亦是顾虑所在。最后，专家组担忧米多君在复苏后休克中或许可被接受，但在急性期、早期休克管理中可能不尽然。

“在我们的实践中”，32.8%的专家组成员在成人脓毒性休克患者中使用米多君。在这些使用米多君的成员中，86.4%在脓毒性休克急性期后使用它以促进停用静脉血管加压药，而9.1%在轻度脓毒性休克早期急性期使用以避免启动静脉血管加压药。专家组成员考虑将其用于临床已改善但仍有持续低剂量静脉血管加压药需求的患者、慢性肾衰竭患者以及肝硬化患者。

最终，专家组认定现有证据不足，无法提出推荐意见，但考虑到II期随机对照试验的结果虽具潜力但尚未确定，认为此问题必须成为未来的研究优先事项。

## β受体阻滞剂

64. 对于患有脓毒性休克的成人，我们“建议不要”使用β受体阻滞剂作为脓毒性休克的治疗（条件性推荐意见；极低确定性证据） **New**

备注：此推荐意见基于针对短效静脉注射β受体阻滞剂（艾司洛尔和兰地洛尔）用于脓毒性休克治疗的证据

尽管在脓毒性休克中使用β受体阻滞剂可能看似违背直觉，但前期临床数据表明它或许能改善结局[448]。其确切机制尚不明确；然而，这可能与降低心肌负荷及优化心肌能量效率有关[449]。尽管动物研究结果令人期待，但针对此问题的随机对照试验数据产生了不一致的结果[450–452]。

专家组考虑了针对此问题最全面的荟萃分析[453]，该分析近期发表，包含12项随机对照试验和1170名患者。汇总分析显示，β受体阻滞剂对死亡率（相对危险度0.76；95%置信区间，0.62–0.93，极低确定性）、心动过缓（相对危险度3.14；95%置信区间，0.91–10.82，极低确定性）、ICU住院时间（均值差0.75

天减少；95%置信区间，减少3.43天至增加1.93天，极低确定性）和住院时间（均值差增加1.03天；95%置信区间，减少1.92天至增加3.98天，极低确定性）的影响不确定。β受体阻滞剂可能与新发快速性心律失常减少相关（相对危险度0.37；95%置信区间，0.18–1.78，中等确定性），但也可能与血管加压药使用时间延长相关（均值差增加1.04天；95%置信区间，增加0.37–1.72天，中等确定性）。

专家组判断其有益效应和不良效应均微不足道，考虑到静脉注射β受体阻滞剂的中等成本、其可获得性的差异（尤其是短效β受体阻滞剂）以及对健康公平性的潜在影响，决定做出反对此干预措施的有条件推荐最为适宜。影响专家组决策的因素还包括大多数关注结局（包括死亡率及住院时间）证据的极低确定性，以及主要由小型、单中心随机对照试验构成的证据汇总。β受体阻滞剂在脓毒症中的作用——包括给药的最佳时机、药物选择以及最可能获益的亚组识别——是一个关键的研究优先事项。鉴于II期随机对照试验的初步但前景良好的发现，开展一项大型、多中心随机对照试验以评估患者重要结局，对于解答这些关键问题至关重要。

## 呼吸支持低氧血症监测

65. 对于脓毒症成人，我们“建议”通过脉搏血氧仪（ $SpO_2$ ）或动脉血气（ $SaO_2$ ）并结合体格检查和临床敏锐度来测量氧合情况（有条件推荐，极低确定性证据） **New**

备注：动脉血气测量是评估氧合的金标准；包含其他重要信息，如pH值、 $Paco_2$ 、乳酸和碳酸氢盐；并且应在可行时优先采用。脉搏血氧仪的 $SpO_2/FiO_2$ 可作为 $Pao_2/FiO_2$ 比值的替代，但对于休克患者、较深肤色者、以及/或血氧饱和度低于<90%或>97%的患者，其准确性较低。

动脉血气（ABG）测量是评估氧合的金标准，但其具有侵入性、成本高且并非在所有环境中都可使用。脉搏血氧测定法是非侵入性的、更普遍可用的，并且能够提供易于解读的连续监测，但其在低灌注状态下的准确性会降低。测量动脉血氧分压（ $Pao_2$ ）与吸入氧浓度（ $v_2\{FiO_2\}$ ）的比值，是诊断急性呼吸窘迫综合征（ARDS）的低氧血症标准所必需的。然而，越来越多的证据也支持使用基于脉搏血氧测定的测量比值

例如氧饱和度 (SpO<sub>2</sub>)与吸入氧浓度(v<sub>2</sub>)比值, 用于ARDS的临床诊断和管理。

我们的推荐意见部分基于一项对45项观察性研究的系统综述, 其中30项研究针对患有急性呼吸衰竭的成年患者, 这些研究检验了用 SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比值替代 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比值的准确性, 发现斯皮尔曼相关系数在0.5到0.8 [454]之间。此外, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 比值通常可通过Rice及其同事首次描述的简单线性方程推导得出 [455]。然而, 当血氧饱和度低于90%或高于97%时 (与氧合血红蛋白解离曲线的形状有关), 相关性会变得不那么准确。此外, 一项在美国成年患者中进行的大型单中心研究, 通过脉搏血氧测定法和动脉血气比较了48,097组配对氧合值, 结果显示, 黑人患者出现隐匿性低氧血症的频率几乎是白人患者的三倍, 而这种现象未被脉搏血氧测定法检测到 [456]。一项系统综述检验了脉搏血氧测定法对动脉氧合的准确性, 涵盖44项研究, 报告指出脉搏血氧测定法在较深肤色患者中存在动脉氧饱和度 (Sao<sub>2</sub>) 的高估现象 [457]。Sao<sub>2</sub> 越低, 高估偏倚的程度越大。然而, 纳入研究中使用了不同的脉搏血氧测定仪型号, 且参与者的肤色并未被客观测量。

基于此证据, 专家组提出了一个有条件的推荐意见, 建议在体格检查和临床敏锐度的辅助下, 通过脉搏血氧测定法 (SpO<sub>2</sub>) 或动脉血气 (Sao<sub>2</sub>) 来测量氧合。然而, 专家组警告, 在休克患者、肤色较深的患者、以及血氧饱和度低于90%或高于97%的患者中, 由于脉搏血氧测定法的不准确性, 应避免使用该方法进行氧合测量, 并强调动脉血气测量是评估氧合的金标准, 在可用时应优先采用。

急性呼吸窘迫综合征的新全球共识定义允许使用基于脉搏血氧测定的测量方法来诊断急性呼吸窘迫综合征 [458]。当动脉血气不可用时, 建议在低资源环境中使用 SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 小于315 (如果 SpO<sub>2</sub> < 97%) 作为 PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 的替代方案, 用于诊断非插管患者的轻度急性呼吸窘迫综合征, 以及用于分类插管患者的急性呼吸窘迫综合征严重程度。临床医生在针对休克患者、肤色较深患者以及血氧饱和度低于90%或高于97%的患者使用 S/F 比值替代 P/F 比值时, 应谨慎行事。未来, 急性呼吸窘迫综合征的定义可能会超越这些综合征概念, 转向关注可治疗的特征 [459]。

日益增多的诊断不准确认知也应推动该领域的进一步临床研究,

并考虑开发能够克服这些不准确性的脉搏血氧仪。然而在此之前, 提升常规动脉血气检测的公平性至关重要, 以减轻隐匿性低氧血症的影响。

## 氧疗目标

66. 对于患有脓毒症和急性低氧性呼吸衰竭的成人, 我们 **New**  
“建议” 滴定FiO<sub>2</sub> 以达到较高、较为宽松的氧水平或较低、保守的氧水平, 具体取决于患者因素和资源限制

(有条件推荐, 低确定性证据)

备注: 尽管支撑此项推荐意见的各项试验存在差异, 但大多数试验使用较低目标约为SpO<sub>2</sub> 90–93%, 较高目标为SpO<sub>2</sub> ≥ 96

备注: “在我们的实践中”, 专家组成员针对患有脓毒症和急性低氧性呼吸衰竭的患者, 将SpO<sub>2</sub> 目标设定在90% (四分位距 90–92%) 至 96% (四分位距 94–98%) 之间

本推荐意见基于10项随机对照试验 (24,022例患者) 报告的28天或90天死亡率 [460–469]。对这些试验的荟萃分析表明, 较低、保守的氧疗目标可能对短期死亡率产生极小或无影响 (相对危险度 1.02; 95%置信区间, 0.99–1.05, 转化为每1000例患者多7例死亡, 95%置信区间, 少4例至多18例, 低确定性)。机械通气持续时间 (多0.29天, 95%置信区间, 少0.76天至多1.34天, 低确定性) 或无机械通气天数 (较低氧疗目标时少1.7天, 95%置信区间, 少5.88天至多2.48天, 低确定性) 也可能存在极小或无差异, 但这些估计值均基于一项试验 [466, 470]。鉴于较低与较高氧疗目标对关键结局的影响微不足道, 较低氧疗目标可能在个体层面导致死亡率或其他结局的极小或无差异。然而, 考虑到患有脓毒症和急性低氧性呼吸衰竭的患者数量庞大, 微小的效应规模仍可能产生重要的群体影响。不过, 在氧疗或机械通气设备有限的低资源环境中, 滴定至较低氧疗目标总体上可能更为有益。

虽然纳入试验中的较高、宽松氧疗目标范围相似 (通常脉搏血氧饱和度<sub>2</sub> ≥ 96%), 但较低、保守的氧疗目标差异很大。中等氧疗目标 (脉搏血氧饱和度<sub>2</sub> 94–95%) 未在此分析中探讨, 因为很少有试验针对该范围。然而, 一项试验 [469] 发现在中等与较高氧疗目标下, 28天时的无呼吸机天数无差异 (无呼吸机天数中位数 [四分位距0–] 21天 [对比21天25] 四分位距0–)。证据并未就较高氧疗目标范围内的精确目标 (例如96–97% 对比98–100%) 是否最优提供指导。然而, 专家组认为,

将目标设定在宽松氧疗目标范围的下限（脉搏血氧饱和度96–97%）或中等氧疗目标（脉搏血氧饱和度94–95%）是合理的，即使在资源不受限的情况下也是如此。

本推荐意见不同于近期的一份快速实践指南[471]，该指南建议反对常规使用较高的氧气目标。与快速实践指南相比，我们排除了专门针对非脓毒症患者的试验，例如，针对慢性阻塞性肺疾病（COPD）急性加重、心脏骤停、卒中或其他急性神经损伤患者的试验。此外，SSC指南分析包含了更多近期发表的试验[464, 465, 468]。为支持本指南而进行的进一步分析，更新了一项之前的Cochrane荟萃分析[472]，结果显示无论是否聚焦脓毒症，纳入所有试验时对死亡率均无影响（死亡率RR 1.0，95%置信区间0.95–1.04，低确定性）。

专家组承认部分患者可能受益于较低的氧气目标，而另一些患者可能受益于较高的氧气目标。事实上，在个体化治疗效果分析中已识别出可能存在的治疗效果异质性，其中脓毒症与较高氧气目标带来的益处相关[473]。然而，这是一项回顾性分析，仅包含了数量有限的脓毒症患者[473]。旨在招募40,000名患者的MEGA-ROX试验的结果将为任何估计提供更大的信心，并提供另一个机会来评估脓毒症患者中氧气目标治疗效果异质性（NCT04092468）。

“在我们的实践中，”专家组将脓毒症和急性低氧性呼吸衰竭患者的SpO<sub>2</sub>目标设定在90%（IQR 90–92%）至96%（IQR 94–98%）之间。

## 无创呼吸支持

67. For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we “suggest” using high-flow nasal cannula (HFNC) therapy over conventional oxygen therapy (conditional recommendation, very low certainty evidence) **New**

**Remark:** This recommendation pertains to patients with a PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio < 200 or SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratio < 235

68. For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we “suggest” using HFNC as the initial therapy over non-invasive positive pressure ventilation (conditional recommendation, low certainty evidence) **New**

69. For adults with sepsis and acute hypoxemic respiratory failure, we “suggest” using HFNC over high flow alternating with non-invasive positive pressure ventilation (conditional recommendation, very low certainty evidence) **New**

常规、低流量氧疗通常被

用于低氧血症的治疗。然而，即使使用非重复呼吸面罩，它也无法在上呼吸道输送超过0.6–0.7的FiO<sub>2</sub>，

并且受限于小于或等于15 L/min的流速。或者，高流量鼻导管（HFNC）可以达到超过0.8–0.9的FiO<sub>2</sub>，输送高达60 L/min的加湿气体流速，通过减轻解剖死腔的影响来减少呼吸做功，并有可能实现较低水平的气道正压。

脓毒症和急性低氧性呼吸衰竭的患者可能受益于无创正压通气（NIPPV），以避免气管插管、有创机械通气及其相关并发症。然而，高流量鼻导管氧疗（HFNC）应用更为简便，通常能让患者感觉更舒适，允许进食和交谈，并能避免NIPPV的各种并发症，包括胃胀气风险增加、误吸以及面部皮肤损伤。

建议采用HFNC而非常规氧疗的证据基于11项随机对照试验（3546名患者），适用于PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比值低于200或SpO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>比值低于235 [474–484]的患者。建议采用HFNC而非NIPPV的证据基于7项随机对照试验（2,465名患者）[480, 485–490]。建议采用HFNC而非交替使用HFNC与NIPPV的证据基于2项随机对照试验（515名患者）[474, 491]。纳入试验中急性呼吸衰竭的主要原因均为感染，且试验集中于COVID-19以及免疫抑制患者的呼吸衰竭。聚焦于心源性肺水肿或慢性阻塞性肺疾病急性加重患者的试验被排除在外。

在荟萃分析中，HFNC氧疗相比常规氧疗，可能导致死亡率不确定但潜在的降低（RR 0.90；95%置信区间，0.74–1.10，极低确定性）；住院时间微不足道的减少（0.57天；95%置信区间，减少1.52天至增加0.37天，中等确定性）；[475, 477–480, 483, 484]；以及不确定但潜在的无呼吸机天数增加（增加2.93天；95%置信区间，增加0.39天至增加5.47天，极低确定性）。HFNC可能不确定地减少气管插管需求（RR 0.88；95%置信区间，0.77–1.00，极低确定性）。除住院时间（中等确定性证据）外，所有其他结局（死亡率、无呼吸机天数及气管插管需求）均被评为极低确定性证据，且均因不精确性而降级。关于严重不良事件的数据（HFNC的RR为0.47（95%置信区间，0.22–1.02，低确定性证据）也受限于不精确性。两项研究的亚组分析表明，在PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>小于或等于200毫米汞柱或FiO<sub>2</sub>大于0.6 [474, 480]的患者中，气管插管发生率较低。

在荟萃分析中，高流量鼻导管氧疗可能与死亡率降低相关（相对危险度 0.89；95%置信区间，0.74–1.08，

低确定性) [480, 485–490] 以及更短的机械通气持续时间 (平均差减少1.00天, 95%置信区间, 减少1.04天至减少0.95天, 中等确定性), 相比于无创正压通气[480, 490]。对医院

住院时间 (多0.19天; 95%置信区间, 少0.45天至多0.83天, 高确定性) [480, 485, 486, 488–490], 对28天无机械通气天数的影响不确定 (少0.67天 (95%置信区间,

488, 489], 极低确定性) 并且不良事件发生率可能没有重要影响 (肺炎 (定义各异) 每1000名患者增加7例, 95%置信区间, 减少4例至增加25例, 中等确定性) [486, 489] 心脏骤停每1000名患者增加2例 (减少9例至增加23例, 中等确定性) [489]。

在荟萃分析中, 与交替使用HFNC和NIPPV相比, HFNC对死亡率的影响不确定 (RR 0.69, 95%置信区间, 0.30–1.58, 极低确定性) [474, 491], HFNC与较短的医院住院时间相关 (MD 少2天, 95%置信区间, 少5.3天至多1.3天, 低确定性) [491] 与交替治疗相比, 无呼吸机天数更多 (MD 多4天; 95%置信区间, 多1.65天至多6.35天, 低确定性) [474, 491]。

对死亡率及机械通气持续时间的影响促使专家组建议采用高流量鼻导管氧疗而非常规氧疗和无创正压通气。此外, 高流量鼻导管氧疗似乎更安全, 且可能比无创正压通气耐受性更好。事实上, 在FLORALI试验中, 相较于交替使用高流量鼻导管氧疗和无创正压通气, 高流量鼻导管氧疗的呼吸不适 (通过视觉模拟量表测量)。专家组认为, 高流量鼻导管氧疗由于需要更多耗材和氧气, 其成本可能高于常规氧疗, 但缩短机械通气持续时间可能导致显著的成本降低。高流量鼻导管氧疗和无创正压通气均需耗材, 交替使用二者则需求更多。我们未发现任何直接分析成本效益的数据。尽管利益相关者可能在有高流量鼻导管氧疗设备的地方接受其使用, 但将其纳入脓毒症和急性低氧性呼吸衰竭患者的护理路径时, 应权衡现有氧气供应情况。考虑到其相对于低流量氧疗模式更高的氧气消耗量[492], 高流量鼻导管氧疗可能会减少可用氧气供应, 并限制可通过补充氧疗治疗的患者数量。在无高流量鼻导管氧疗设备的低资源环境中, 德尔菲专家小组已建议将无创正压通气作为合理替代方案[184]。

## 清醒俯卧位

70. 对于未插管的脓毒症合并急性低氧性呼吸衰竭成人患者, 我们“建议”尝试清醒俯卧位 (有条件推荐, 极低确定性证据) **New**

备注: 俯卧位的时长与频率取决于患者耐受性。不应为了促进非插管患者耐受俯卧位而使用镇静措施。

清醒自主俯卧位已被提议作为一种改善氧合、减轻呼吸功、优化通气-血流匹配并可能降低急性低氧性呼吸衰竭患者进一步肺损伤风险的方法[493]。

我们确定了17项随机对照试验 (3537名患者) 作为此推荐意见的依据 [100, 494–509]。清醒俯卧位可能导致插管需求略有减少 (相对危险度 0.82, 95%置信区间 0.73–0.93, 低确定性) [494–500, 503–505, 507, 509]。由于间接性 (所有试验均聚焦于COVID-19患者) 与精确度不足, 荟萃分析对大多数其他结局给出了不确定的结果。然而, 点估计提示清醒俯卧位可能降低14天死亡率

置信区间, .-. 极低确定性) –增加无住院天数 (平均差多3.6天, 95%置信区间少0.95天至多8.15天, 极低确定性) [494], 并增加无呼吸机天数 (平均差多0.78天,

信区间, .天少至.天多) 但其置信区间宽泛, 无法排除存在危害的可能性。此外, 点估计提示清醒俯卧位可能增加严重不良事件 (比值比 2.54, 95%置信区间 0.61–10.58, 极低确定性) [494, 496, 498, 499, 503]。

近期发表的关于COVID-19患者清醒俯卧位的两篇系统综述均发现, 该干预措施与降低插管需求和机械通气需求相关[493, 510]。与我们的分析相反, 一项个体患者水平荟萃分析也得出结论, 清醒俯卧位可降低死亡率 (RR 0.70, 95%置信区间, 0.59–0.84) [493]。然而, 我们的证据综合在分析方法以及纳入标准上有所不同 (仅随机对照试验; 清醒俯卧位 vs. 无俯卧位, 未评估俯卧位持续时间)。

清醒俯卧位能以最低成本实现且看似安全, 但仅在COVID-19患者中得到研究。这些结果对未来大流行非常重要, 因为俯卧位具有低成本与广泛可用性。此外, 在低资源环境中存在显著的公平性, 那里可能存在呼吸机短缺。由于俯卧位的时长取决于患者耐受性 (且未插管时不应为达到俯卧位而镇静患者), 我们

无法就清醒俯卧位的时长给出推荐意见。

## 有创机械通气

71. 对于患有脓毒症和急性呼吸窘迫综合征的成人，我们“推荐”使用低潮气量通气策略（6 mL/kg），而非高潮气量策略（>10 mL/kg）（强推荐，证据确定性高） **沿用**

72. 对于患有脓毒症相关低氧性呼吸衰竭但未出现急性呼吸窘迫综合征的成人，我们“建议”使用理想体重（IBW）下6-8 mL/kg的潮气量，而非更低（4至<6 mL/kg IBW）的潮气量（有条件推荐，低确定性证据） **New**  
备注：应定期筛查患者是否发展为急性呼吸窘迫综合征，因为在临床实践中，急性呼吸窘迫综合征的诊断常常被漏诊或延迟

73. 对于患有脓毒症和急性呼吸窘迫综合征的成人，我们“推荐”使用平台压上限目标为30 cm H<sub>2</sub>O，而非更高的平台压（强推荐，证据确定性高） **沿用**

74. 对于患有脓毒症和中重度急性呼吸窘迫综合征的成人，我们“建议”使用较高的呼气末正压（PEEP）而非较低的PEEP（有条件推荐，中等证据确定性） **沿用**

75. 对于患有脓毒症和中重度急性呼吸窘迫综合征的成人，我们“反对”使用递增式PEEP滴定策略（强推荐，中等证据确定性） **沿用**

76. 对于患有脓毒症和中重度急性呼吸窘迫综合征的成人，我们“建议”每日进行超过12小时的俯卧位通气（有条件推荐，中等证据确定性） **沿用**

77. 对于患有脓毒症及中重度急性呼吸窘迫综合征的成人患者，我们建议使用间歇性NMBA推注而非连续性NMBA输注（有条件推荐，证据确定性中等）。 **沿用**

关于有创机械通气的多数声明均为沿用，请参阅2021年指南以了解相关依据[65,66]。

对于非ARDS的机械通气患者，特别是在比较低与中潮气量时，目前缺乏关于最佳潮气量的指导意见。我们识别出两项随机对照试验，在机械通气重症患者的总体人群中，包括急性低氧性呼吸衰竭和脓毒症患者，比较了低潮气量（4-6 mL/kg 理想体重）与中潮气量

（8-10 mL/kg 理想体重），这些研究为我们的推荐意见提供了依据[511, 512]。荟萃分析显示，90天死亡率可能无差异（相对危险度 1.04；95%置信区间，0.89-1.22），但置信区间未能排除危害的可能性。同样，我们发现低潮气量与中潮气量在医院住院时间（平均差缩短0.66天；95%置信区间，缩短3.5天至延长2.17天，低确定性）、机械通气持续时间（平均差缩短0.65天；95%置信区间，缩短1.52天至延长0.23天，中

确定性）、第28天无呼吸机天数（平均差增加0.05天；95%置信区间，减少1.34天至增加1.45天，极低确定性），以及入住重症监护病房7天内ARDS发生率（相对危险度 0.85；95%置信区间，0.49-1.47，低确定性）和肺炎发生率（相对危险度 1.10；95%置信区间，0.66-1.82，低确定性）方面均无明显差异。一项试验提示，较低潮气量组谵妄风险可能增加（相对危险度 1.19；95%置信区间，0.99-1.42，中确定性）[512]。

在实践中，临床医生通常采用中等潮气量为患者进行机械通气，

而在这在上述两点中并未体现试验中（例如 7 mL/kg 理想体重）[513]。我们建议临床医生仔细筛查患者是否患有急性呼吸窘迫综合征，以确保使用适当的潮气量，因为在符合标准的患者中有相当一部分（48.7-52.4%）存在对急性呼吸窘迫综合征认识不足的情况[514, 515]。即使在已知患有急性呼吸窘迫综合征的患者中，维持循证机械通气策略也存在障碍，临床医生应确保他们不会常规让接受机械通气的患者暴露于更高的潮气量（例如，>10 mL/kg 理想体重）[516, 517]。

鉴于效果平衡以及急性呼吸窘迫综合征常未被充分认识的实际情况，专家组认为，对于因脓毒症诱导的低氧性呼吸衰竭而接受机械通气的成人患者，推荐使用6-8 mL/kg 理想体分的较低潮气量，是最安全的方法，可以防止那些可能处于早期演变阶段或未被识别的急性呼吸窘迫综合征的患者发生容量诱导的肺损伤。

## 静脉-静脉体外膜肺氧合

78. 对于因脓毒症导致的重度急性呼吸窘迫综合征成人患者，当常规机械通气失败时，我们“建议”在具备使用支持基础设施的成熟中心采用静脉-静脉体外膜肺氧合（有条件推荐，证据低确定性） **沿用**

该声明为沿用，理由请参见2021年指南[65, 66]。

**脓毒症管理的辅助治疗**本指南部分专门针对脓毒症管理的辅助治疗进行阐述。相关建议涉及脓毒症治疗中各种疗法的应用。需要注意的是，部分疗法可能并非专门针对脓毒症而开具，但当患者出现脓毒症时仍可继续使用（例如，为治疗既有的维生素D缺乏症而持续补充维生素D）。

---

## 静脉皮质类固醇

---

79. 对于成人脓毒性休克患者，我们“建议”使用静脉皮质类固醇。**再探讨**  
costeroids  
(有条件推荐，低确定性证据)

皮质类固醇已在患有多种类型感染（包括脓毒症和脓毒性休克）的成人中得到广泛研究，最近一项荟萃分析涵盖了45项随机对照试验，涉及9543名患者[518]。皮质类固醇可能导致28天死亡率小幅降低（相对危险度 0.92；95%置信区间 0.83-1.01，低确定性）以及60天或更长期的死亡率降低（相对危险度 0.94；95%置信区间 0.88-1.00，低确定性），尽管这些结果由于试验中人群和干预措施的异质性，受到不精确性和不一致性的限制。我们预先根据人群（脓毒症 vs. 脓毒性休克；肺炎；急性呼吸窘迫综合征）和皮质类固醇治疗方案（含或不含盐皮质激素；高剂量 vs. 低剂量；短疗程 vs. 长疗程；间歇 vs. 持续输注）进行了亚组分析。这些亚组分析可能存在效力不足，但显示了相似的倾向于类固醇的效应方向，除了无休克的脓毒症（相对危险度 1.09；95%置信区间 0.91-1.31）。皮质类固醇导致7天时休克逆转发生率更高（相对危险度 1.29；95%置信区间 1.13-1.46，高确定性）；增加高血糖（相对危险度 1.19；95%置信区间 1.10-1.28）和高钠血症（相对危险度 1.64；95%置信区间 1.32-2.03，中等确定性）；以及对神经肌肉无力的影响不确定（相对危险度 1.13；95%置信区间 0.48-2.65，极低确定性）。专家组判断，大多数患者和临床医生会认为这些潜在不良事件被其对死亡率和休克逆转的潜在益处所超越，因此做出了倾向于在脓毒性休克患者中使用静脉皮质类固醇的有条件推荐。鉴于氢化可的松的广泛可得性和低成本，此推荐意见也适用于低资源环境。

专家组决定不针对肺炎或急性呼吸窘迫综合征患者单独制定建议，并承认虽然这些人群中的部分可能患有脓毒症，且能从皮质类固醇中获益，但超出了本指南的范围，这些问题已在其他指南中予以处理[392, 519, 520]。我们对在脓毒性休克中使用皮质类固醇的有条件建议与近期SCCM关于在脓毒症、急性呼吸窘迫综合征和肺炎中使用类固醇的指南是一致的[392]。

最近一项剂量-反应荟萃分析[518]发现，使用类固醇的益处超过260毫克/日的氢化可的松或等效剂量后不再增加，这与最大规模试验ADRENAL[521]（200毫克静脉注射氢化可的松×7每日）中研究的低剂量类固醇方案以及先前SSC指南[65, 66]一致。“在我们的实践中”，88.4%的专家组成员对脓毒性休克患者使用静脉皮质类固醇。

在使用静脉皮质类固醇的专家组成员中，90%处方24小时内200毫克氢化可的松等效剂量，86%采用间歇给药而非连续输注。类固醇启动的时间点更为多样化。“在我们的实践中”，34%在血管加压药剂量低于0.2微克/公斤/分钟去甲肾上腺素时启动类固醇，38%在0.2-0.3微克/公斤/分钟时启动，28%在大于0.3微克/公斤/分钟时启动；32%在血管加压药启动后2小时内启动，34%在2-4小时内启动，33%在血管加压药启动后超过4小时启动。63%的专家组从不联合使用氟氢可的松；26%有时使用，只有10%“通常”或“总是”使用。当仅为脓毒性休克且患者临床情况正在改善而给予类固醇时，61%的专家组成员停止使用类固醇时不采用逐步减量，而39%在停药前会逐步减量。

---

## 退热药

---

80. 对于脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“建议避免”使用退热治疗（包括药物退热或表面降温）以改善临床结局（条件性推荐，证据确定性极低）。注：本推荐不适用于退热治疗用于疼痛控制、患者症状控制，或具有其他体温控制指征的患者（如神经重症监护患者或心脏骤停后患者）。

发热是感染的一个核心体征，长期以来被视为对感染的一种既可能适应性也可能非适应性反应。在脓毒症或脓毒性休克患者中，尚不清楚治疗发热的退热疗法是否会带来临床获益或危害。我们通过一项包含总计3333名感染成人的13项随机对照试验的系统综述[522]，评估了使用药物制剂（乙酰氨基酚或非甾体抗炎药）和/或体表降温的效果。28-90天死亡率因证据不精确而确定性极低（RR 1.02；95%置信区间，0.86-1.21，极低确定性）。三项试验报告了对不同时间点休克逆转的不确定性影响（RR 1.20；95%置信区间，0.84-1.72，极低确定性）。同样，对住院时间也存在不确定性影响（MD -0.12天；95%置信区间，0.72-0.49，极低确定性）。

考虑到发热控制所需付出的额外工作（例如药物管理、降温毯等）且缺乏临床获益，专家组有条件推荐反对使用退热疗法进行体温控制。专家组支持使用这些技术进行症状控制，并指出许多患者可能对发热感到不适，且能从这些治疗中获得症状管理方面的益处。对症治疗的权衡在于，可能会忽略恶化或新出现的发热和感染，从而可能延误诊断。患者小组对此表示同意

评估，并指出对于严重感染的患者，掩盖发热导致的诊断延误比放弃发热的对症治疗更为糟糕，但这一决策需要根据具体情况而定。

#### 静脉注射维生素C

81. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不要”在脓毒症或脓毒性休克患者中使用静脉注射维生素C（有条件推荐，低确定性证据） **回顾**

我们更新了两篇先前的系统综述 [523, 524] 并确定了6项额外试验 [525–530] 总计55项随机对照试验评估静脉注射维生素C作为单一疗法或与硫酸素和皮质类固醇联合使用。许多试验规模小、单中心且存在高偏倚风险。我们发现，在七项低偏倚风险的随机对照试验中报告的90天死亡率可能没有差异（RR 1.06；95%置信区间，0.95–1.18，低确定性证据）。在报告较短终点（28–30天）死亡率的试验中，我们发现了一个显著的亚组效应：低偏倚风险试验未显示出效应（RR 0.97；95%置信区间，0.82–1.13），而高偏倚风险试验提示死亡率降低（RR 0.85；95%置信区间，0.58–0.92），*p*亚组差异值为0.05。血管加压药的使用时长可能略有减少（MD 18.7小时；95%置信区间，– 25.25至– 12.11小时，低确定性），并且所有结局的证据确定性均为低或极低。尽管纳入的研究显示不良事件风险较低，但静脉注射维生素C可能导致人为高血糖，最大规模的试验（LOVIT）主动调整了血糖监测策略以避免此风险[531]。鉴于低偏倚风险试验中未观察到对死亡率的影响，专家组作出了有条件推荐，反对在脓毒症中使用静脉注射维生素C。小型、单中心的随机对照试验，或使用与已评估剂量类似的研究，不太可能产生改变实践的证据。尽管现有证据如此，参与指南专家组患者代表表示对维生素C在不同疗程或剂量上的持续研究抱有热情。

#### 静脉注射免疫球蛋白 (IVIG)

82. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不要”使用静脉注射免疫球蛋白（有条件推荐，低确定性证据）。 **重新审视**

自<style id='1'>2021指南</style>发布以来，我们未发现任何评价脓毒症或脓毒性休克中静脉注射免疫球蛋白 (IVIG) 的大型随机对照试验新研究。

[532]。除了对比IgM富集型与非富集型IgM外，我们还评估了高剂量与低剂量IVIG的亚组。具体理由请参见2021年SSC指南[65, 66]。

#### 血液净化

83. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不要”使用血液净化技术，包括血液灌流、大剂量血液滤过或血浆置换（有条件推荐，极低确定性证据）。 **已重温**

84. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不使用”多粘菌素B血液灌流（有条件推荐，低确定性证据） **沿用**

血液净化已被提出并研究作为脓毒症的辅助疗法。该疗法的原理是通过清除过多的炎症介质（例如炎症性细胞因子或脂多糖）和/或补充缺失的血浆蛋白，来调节宿主免疫反应，从而通过缓解失调免疫反应的表现来改善临床结局[533–535]。

我们更新了现有的关于血液净化技术的系统综述，这些综述包括了血液灌流/血液吸附（41项随机对照试验）、血液滤过（26项随机对照试验）和血浆置换（4项随机对照试验）[534, 535]。尽管有许多随机对照试验，但我们不确定血液净化对死亡率的影响。尽管三种技术（血液灌流相对危险度0.83；95%置信区间，0.71–0.98，低确定性；血液滤过相对危险度0.61；95%置信区间，0.61–0.90，低确定性；血浆置换相对危险度0.64；95%置信区间，0.46–0.89，低确定性）在短期死亡率（28–30天）上显示出减少的信号，但证据确定性为低，原因是每种技术存在不同的影响因素（血液灌流——不一致性、不精确性；血液滤过——偏倚风险、不一致性；血浆置换——非常严重的不精确性）。关于血液灌流（四项随机对照试验）和血液滤过（五项随机对照试验）的长期死亡率结局报告很少，这些试验并未显示出血液灌流（相对危险度1.11；95%置信区间，0.94–1.30，低确定性）或血液滤过（相对危险度0.93；95%置信区间，0.78–1.11，极低确定性）的益处。在非死亡率结局方面存在不一致的结果，提示可能有获益。研究间不一致性存在许多潜在原因，包括研究质量差异以及对协同治疗的影响（例如，抗凝剂量、抗菌药物剂量、血液净化技术对去甲肾上腺素的吸附）。最早的试验，包括一些效果最大的试验，距今已超过20年，其提供的脓毒症护理与当前标准不一致 [536]。专家

537] 组审查了基于机制（内毒素吸附 vs. 炎症介质）的亚组分析，并未找到足够的证据来提供单独的推荐意见。这些治疗在缺乏明确益处的情况下，需要大量资源并对健康公平性产生影响，因此专家组给出了反对任何这些治疗的推荐意见。

并未找到充分的证据以提出独立的推荐意见。鉴于这些治疗在缺乏明确获益的情况下所需的巨大资源投入以及对健康公平性的影响，导致给出了一项条件性推荐意见，不建议采用任何此类疗法。

亟需更多研究来识别可能受益于血液净化治疗的脓毒症表型（例如，脂多糖或炎症标志物的临界水平），并进行严格、具有高质量辅助护理的试验，以确保血液净化技术能够被一致、安全且有效地实施。需要开展严谨的多中心随机对照试验来探索脓毒症研究这一重要领域；小型单中心随机对照试验不太可能产生改变临床实践的的证据。目前已有符合这些标准的试验正在进行，例如Tigris随机对照试验，NCT03901807 [538]。Tigris随机对照试验正在评估多粘菌素B血液灌流在脓毒性休克特定亚组患者中的效果（内毒素活性测定值在0.60–0.89单位且伴有多器官衰竭），该试验的设计基于对EUPHRATES随机对照试验的一项探索性事后分析，该分析提示在该亚组人群中可能存在潜在益处 [533, 538, 539]。

## 维生素D

85. 针对患有脓毒症和脓毒性休克的成人，我们“建议不要”使用维生素D疗法进行脓毒症治疗（有条件推荐，极低确定性证据） **New**

备注：此推荐意见不适用于因其他适应证正在使用低剂量维生素D补充剂的患者，或将其作为标准营养实践一部分的患者

前期研究表明，维生素D具有免疫调节特性，并且对肺功能至关重要[540]。因此，维生素D已被提议并作为改善重症患者结局的一种疗法进行测试[540]。

我们更新了一份关于脓毒症维生素D治疗的现有系统综述，包含了11项随机对照试验 [541]。维生素D治疗对死亡率（相对危险度 0.84；95%置信区间，0.68, 1.04，来自9项试验共2003名患者，极低确定性）、机械通气持续时间（平均差 - 3.74；95%置信区间，- 9.18 至 1.70；来自1项试验共50名患者，极低确定性）以及脓症患者ICU住院时间（平均差 - 4.94；95%置信区间，- 8.28 至 - 1.59；来自7项试验共819名患者，极低确定性）的影响不确定。证据因纳入研究的偏倚风险、结果的不一致性、数据的间接性（包括一般重症监护病房患者的研究）和不精确性而被降级。维生素D治疗可能对不良事件包括高钙血症（相对危险度 1.59；95%置信区间，0.83 至 1.30；来自1项试验共1036名患者，低确定性）和肾结石（相对危险度 0.14；95%置信区间，0.01, 2.76；来自1项试验共

1014名患者，低确定性）产生很小或几乎没有影响 [540]。在VIOLET试验中，脓症患者亚组（350名患者）接受高剂量（540,000国际单位）肠内维生素D补充后90天死亡率风险更高（绝对风险增加 12.4%；95%置信区间，3.2–21.6%） [540]。鉴于证据的极低确定性、不良与有益效应的权衡，以及VIOLET试验中对脓症患者亚组的分析提示可能存在危害，专家组提出了反对脓毒症维生素D治疗的有条件推荐意见。专家组指出，此推荐意见不适用于因其他适应证而接受较低剂量维生素D补充的患者，或因治疗维生素D缺乏而接受标准剂量维生素D补充的患者。

## 静脉注射血必净

86. 针对患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不要”在未获监管批准的地区使用血必净注射液（有条件推荐，极低确定性证据） **New**

血必净是一种草药产品（含有红花、赤芍、川芎、丹参和当归），于2004年在中国获批用于脓毒症的治疗[542]。血必净对抗脓毒症具有多种潜在作用机制，包括对内毒素和炎症介质产生拮抗作用[542]。

我们更新了关于血必净在严重感染中的两项系统综述[543, 544]，共识别出30项随机对照试验，其中仅有22项可被定位。虽然证据表明血必净注射可能在28-30天带来死亡率的大幅降低（相对危险度 0.68；95%置信区间，0.45-1.32，低确定性），以及对重要结局如重症监护病房住院时间（平均差值减少3.16天；95%置信区间，减少4.56天至减少1.77天，低确定性）带来中度至大幅改善，但专家组对所纳入的许多研究的偏倚风险以及该证据对中国以外（所有试验均在境内进行）的普通脓症患者群体的适用性存在重大顾虑。两项最大的高质量随机对照试验 [542, 545] 显示对照组死亡率很高，尽管纳入的患者群体病情相对较轻（53%和62%的患者接受了通气；28天死亡率分别为26%和25%），且类固醇使用率很低（~14%） [542, 545]。这些数据表明，纳入试验的患者群体可能与世界各地其他重症监护病房治疗的患者不同，导致了间接性。最后，还存在重大的可行性问题，因为血必净在大多数国家无法获取，静脉注射中药注射剂的审批路径

在许多司法管辖区域内并不明确。该药物如何与其他医疗系统中常用的其他疗法（例如皮质类固醇）相互作用也不明确。需要更多研究来评估血必净在其他环境下的效果（包括不良事件），以提供充分的外部验证，才能为更广泛的使用提出建议。这是一个未来的研究优先事项。

## 脓毒症患者的附加支持治疗

本指南章节讨论与脓症患者相关但不专门用于脓毒症治疗的附加疗法。

## 应激性溃疡预防

87. 对于存在胃肠道出血风险因素的脓毒症或脓毒性休克成人患者，我们“建议”使用质子泵抑制剂进行应激性溃疡预防，而非不使用（有条件推荐，中等证据确定性）**修订**

我们更新了一项现有的系统综述 [546]，包含12项随机对照试验，其中包括2024年的REVISE试验 [547]，该试验评估了质子泵抑制剂对临床重要胃肠道出血的影响。质子泵抑制剂降低了临床重要胃肠道出血的风险（9项试验；RR 0.48；95%置信区间，0.30–0.78，中等确定性），但对死亡率的影响不确定（12项试验；RR 0.99；95%置信区间，0.93–1.05，极低确定性），艰难梭菌感染（6项试验；RR 0.19；95%置信区间，0.75–1.87，极低确定性），机械通气持续时间（7项试验；MD 多1.46天；95%置信区间，少1.47天至多4.39天，极低确定性），以及肺炎（8项试验；RR 1.00；95%置信区间，0.92–1.09，极低确定性）。证据因间接性被降级，因为这些试验并未专门研究脓毒症或脓毒性休克患者。专家组建议在患有脓毒症和脓毒性休克且有临床重要出血风险的成人中使用质子泵抑制剂进行应激性溃疡预防。一项最近的系统综述表明，临床重要出血的最重要风险因素包括急性肾损伤、男性、凝血功能障碍、休克和慢性肝衰竭 [548]。专家组指出，肠内营养与临床重要出血风险之间可能存在相互作用。有八项试验报告了肠内营养的使用情况；未来的研究应探讨在没有其他应激性溃疡相关出血风险因素、且接受肠内营养的患者中，是否需要应激性溃疡预防。

由于应激性溃疡预防措施广泛应用且所需资源较少，此推荐意见适用于低资源环境。在缺乏质子泵抑制剂的情况下，H2受体拮抗剂是一种合理的替代方案 [549]。

这份2024年SCCM和美国医院药剂师协会发布的《危重成人应激相关胃肠道出血预防指南》建议使用应激性溃疡预防来预防临床重要出血 [550]。然而，与本指南不同的是，它建议将质子泵抑制剂或H2受体拮抗剂作为首选药物。我们将PICO问题聚焦于质子泵抑制剂，因为先前的网状Meta分析 [550] 表明，在预防临床重要出血方面，质子泵抑制剂优于H2受体拮抗剂（相对危险度0.53；95%置信区间0.34–0.83），且近期检验应激性溃疡预防的试验（如SUPICU、PEPTIC、REVISE） [547, 551, 552] 大多使用了质子泵抑制剂。

## 益生菌

88. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议不**New**使用”益生菌（有条件推荐，证据确定性极低）。

微生物组（存在于人体表面和内部数以百万计的微生物）执行着维持健康、免疫功能以及消化等基本功能 [553, 554]。微生物失调在危重症中很常见，包括脓毒症 [553, 554]。因此，微生物组的健康状况和临床结局或许可以通过益生菌疗法（活的微生物）或共生疗法（活微生物与益生元的组合，后者是促进健康细菌生长的底物）得以改善 [553, 554]。

已有超过65项随机对照试验在重症监护病房评估益生菌或合生元，涉及超过20种不同的细菌种类单独或组合使用 [555]。我们确定了41项评估死亡率的随机对照试验，发现益生菌可能对死亡率影响甚微或无影响（相对危险度0.95；95%置信区间0.87–1.04，低确定性）。益生菌对呼吸机相关性肺炎（18项随机对照试验；相对危险度0.67；95%置信区间0.54–0.83，极低确定性）和有创机械通气时长（12项随机对照试验；平均差减少3.28天；95%置信区间减少5.67–0.90天；极低确定性）的影响尚不确定，但点估计值提示潜在获益。然而，当仅限于偏倚风险低的试验，包括大型PROSPECT试验 [556] 时，这些改善不再被观察到。加剧这种不确定性的是所研究人群的间接性（仅有少数研究涉及

脓毒症患者，多数为重症监护病房的一般人群），以及可供选择的潜在益生菌/合生元方案种类繁多。总体而言，专家组对益生菌在脓毒症中的作用不确定；鉴于在低偏倚风险试验中未见获益，专家组提出了有条件推荐意见反对使用益生菌。未来在脓毒症特异性人群及脓毒症恢复阶段针对不同菌种开展的试验，可能有助于为未来的推荐意见提供信息。

## 主动液体清除

89. 对于处于急性复苏期之后的成人脓毒性休克患者，我们“建议”使用主动液体清除（有条件推荐；极低确定性证据） **New**

备注：急性复苏期指血管加压药剂量递增、持续使用高剂量血管加压药或需要持续进行容量扩张的阶段。主动液体清除指使用利尿剂，若利尿剂效果不足，则采用超滤或体外液体清除。决定启动主动液体清除时需考虑的因素包括心肺功能；血管加压药剂量；临床病程；外周水肿；体重；以及液体平衡

脓毒症与脓毒性休克患者的液体超负荷可能导致组织水肿、氧输送受损和器官功能障碍，并且在观察性研究中，与增加的死亡率相关 [557]。因此，特别是在复苏的“引流”或“降阶梯治疗”阶段，液体平衡的管理似乎很重要 [558, 559]。最近的随机对照试验探索了主动液体清除和降阶梯复苏策略的疗效。

我们参考了一项近期的荟萃分析 [560]，其中包含了13项随机对照试验 [368, 372, 561-571]（2517例患者），其中有10项随机对照试验 [372, 563-571]（2239

例患者），评估了仅使用利尿剂的反向复苏策略，3项随机对照试验 [368, 561, 562] 评估了利尿剂联合超滤的反向复苏策略；3项随机对照试验 [368, 372, 562]（184例患者）专门针对脓毒症患者。）

在所有重症患者中，汇总分析表明主动液体清除对死亡率的影响不确定（相对危险度 0.92，95%置信区间 0.81-1.04，极低确定性）。仅使用利尿剂（相对危险度 0.89，95%置信区间 0.78-1.01）可能比使用利尿剂联合或不联合肾脏替代治疗（相对危险度 1.13；95%置信区间 0.83-1.53）具有更有利的效果。汇总效应显示，对接受肾脏替代治疗（相对危险度 0.83，95%置信区间 0.64-1.08，极低确定性）、ICU住院时间（平均差 延长0.3天；95%置信区间，缩短1.07天至延长1.66天，极低确定性）、无血管加压药天数（平均差 缩短0.30天；95%置信区间，缩短4.25天至延长3.64天，极低确定性）和

健康相关生活质量（平均差 升高0.1个单位；95%置信区间，降低0.13个单位至升高0.33个单位，极低确定性）的影响同样不确定，对缺血性并发症的影响无法估计。脓毒症患者亚组的死亡率也不确定（相对危险度 1.33，95%置信区间 0.75-2.34，极低确定性）。我们对主动液体清除的建议受到了患者代表向SSC指南提供的意见影响，他们高度重视避免水肿的发生。

我们建议在脓毒性休克急性复苏期后采用主动液体清除，这与ESICM临床实践指南 [560] 关于成人重症患者液体治疗的建议一致，该指南建议通过利尿剂进行规范化的液体清除，但反对在常规情况下，对无其他肾脏替代治疗指征的一般重症患者群体使用超滤或体外液体清除。

未来需要开展专门针对脓毒症患者的研究来解决这一问题。

## 输血

90. 对于脓毒症或脓毒性休克的成人患者，我们“建议”采用限制性输血策略而非开放性输血策略（强推荐，中等证据确定性） **沿用**

本陈述沿用，理由请参见2021年SSC指南[65, 66]。

## 肠内营养

91. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们“建议”尽早（在72小时内）开始肠内营养（有条件推荐，证据确定性极低） **沿用**

此声明被沿用，详见2021年SSC指南中的依据 [65, 66]。

## 胰岛素治疗

92. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们“推荐”在血糖水平达到 $\geq 180$  mg/dL (10 mmol/L) 时开始胰岛素治疗（强推荐，证据确定性中等） **沿用**

此声明沿用不变，详见2021年SSC指南中的依据[65, 66]。

---

## 肾脏替代治疗

---

93. 对于患有脓毒症或脓毒性休克及急性肾损伤，且无肾脏替代治疗明确指征的成人，我们“建议不使用”肾脏替代治疗（有条件推荐，中等确定性证据） 沿用

94. 对于患有脓毒症或脓毒性休克及急性肾损伤，且需要肾脏替代治疗的成人，我们“建议”使用连续或间歇性肾脏替代治疗（有条件推荐，低确定性证据） 沿用

---

这些声明沿用不变，详见2021年SSC指南中的依据[65, 66]。

## 碳酸氢钠

---

95. 对于伴有脓毒性休克及低灌注所致乳酸酸血症的成人，我们“建议不使用”碳酸氢钠疗法来改善血流动力学状态或降低血管加压药需求（有条件推荐，低确定性证据）。 沿用

96. 对于患有脓毒性休克、严重代谢性酸血症（pH值 $\leq$ 7.2）和急性肾损伤（AKIN评分2或3）的成人，我们“建议”使用碳酸氢钠治疗（有条件推荐，极低确定性证据）。 沿用

---

这些陈述是延续性的，理由请参见2021年SSC指南[65, 66]。

## 静脉血栓栓塞预防

---

97. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“推荐”使用药物性静脉血栓栓塞（VTE）预防，除非存在禁忌证（强推荐，中度证据确定性）。 沿用

98. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“推荐”使用低分子量肝素而非普通肝素进行静脉血栓栓塞预防（强推荐，中等证据确定性）。 沿用

99. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议”仅采用药物性静脉血栓栓塞预防，而非药物性静脉血栓栓塞预防加机械性静脉血栓栓塞预防（有条件推荐，中等证据确定性） 沿用

---

这些声明沿用不变，理由详见2021年SSC指南[65, 66]。

## 治疗目标治疗目标讨论

---

100. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，临床医生应与患者及/或其家属讨论治疗目标和预后（良好实践声明） 沿用

---

---

101. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们“建议”尽早（72小时内）而非延迟（72小时后）处理治疗目标（有条件推荐，低确定性证据） 沿用

---

这些声明沿用不变，理由详见2021年SSC指南[65, 66]。

## 触发治疗目标讨论的标准化标准

---

102. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成年患者，目前“证据不足”，无法就使用特定标准化标准来识别应进行治疗目标讨论的患者提出推荐意见 重访

治疗目标讨论对于以患者为中心的照护至关重要，尤其是在诸如脓毒症这样的严重或危及生命的状况下。尽管有些患者选择接受所有可用的医疗干预措施，但其他患者可能会基于预后、干预措施的侵入性和预期的生活质量寻求限制。治疗目标讨论有助于确保治疗决策与

和偏好保持一致。由于许多患者此前并未记录其治疗目标偏好，积极主动的讨论此类讨论至关重要。

在近期一项针对超过18,000名脓毒症住院患者的队列研究中，照护目标讨论并未在住院期间持续进行，且各医院间的实践存在显著差异[572]。观察性研究报告了利用电子病历、机器学习和自然语言处理来评估照护目标文件记录与时机[573, 574]。然而，触发照护目标讨论的标准化方法仍不清楚。

我们发现了一项非随机的前后对照试点研究 [575]，涉及84名患者，其干预措施包括在住院第二天告知主治医师患者的预测30天死亡率，以促进早期照护目标讨论。干预对照照护目标讨论的影响不确定（干预组中有16.7%的患者进行了照护目标讨论，而常规护理组为4.8%，相对危险度3.50；95%置信区间0.77–15.88，证据确定性极低） [575]。

由于证据有限且无法确定资源需求或照护公平性，专家组未就识别需进行照护目标讨论的患者的具体标准化标准提出推荐意见。虽然无法推荐具体的标准化标准，但SSC指南的患者代表主张，照护目标应以透明、明确且真诚的方式进行讨论和处理。

---

## 预先指示

---

103. 医疗系统应实施策略，确保脓毒症或脓毒性休克出院患者有机会签署预先指示（良好实践声明） **New**

104. 对于脓毒症或脓毒性休克成人患者，目前“证据不足”，**New** 无法就出院前系统性建立预先医疗指示提出推荐意见

预先医疗指示记录了患者关于生命维持治疗的意愿，当患者无法沟通或做出决策时，为医疗服务提供者和家庭成员提供了清晰、正式的指导。这些指示通常涉及一系列医疗干预措施，有助于确保医疗决策符合患者的价值观，即使在无行为能力的情况下也是如此。尽管预先医疗指示可以提供宝贵的明确性并防止不希望或不一致的治疗，但尚无足够证据来确定系统性建立此类指示（尤其是在出院前）是否能带来更好的患者或家庭结局。

对严重疾病患者（包括但不限于脓毒症患者）进行的三项随机对照试验、一项整群随机对照试验和三项观察性研究，已探讨了单独或作为多成分姑息治疗或伦理干预措施一部分的系统性治疗目标讨论实施 [576–581]。评估的干预措施很可能导致代码状态的变更增加（一项试验；RR, 2.15; 95%置信区间, 1.44–3.21, 中等确定性） [580]，并可能促进了治疗目标讨论的增加（一项试验；RR 1.24; 95%置信区间, 1.01–1.54, 低确定性）。专家组认为这些发现支持价值一致照护，尽管治疗目标对话、其感知价值以及实施因不同社会文化规范和医疗实践而在各地区和医疗系统中存在差异。尽管如此，专家组评估证据具有极低确定性，因此我们无法就系统性讨论和建立出院前的预先医疗指示提出推荐意见。专家组判定这是一个重要议题，且医疗系统应实施策略以确保患者能够在意愿的情况下执行预先医疗指示。

---

## 限时试验

---

105. 对于脓毒症或脓毒性休克成人患者，目前尚无充分证据支持开展关于重症监护推荐措施的正式时限性试验（TLTs）建议。注：TLT 是指在特定周期内采用生命维持治疗的协作方案，治疗效果将决定是否继续或升级ICU治疗目标，或转而将护理重点转向其他治疗目标。

限时试验是一种沟通和决策方法，它与其他预后沟通和共同决策方法相辅相成 [582]。限时试验被定义为“临床医生、患者及其代理决策者之间的协作计划，即在规定时间内使用生命维持治疗，之后根据患者对治疗的反应来决定是否继续或升级治愈性重症监护治疗，或转而专注于以其他目标为导向的照护” [583]。重症监护治疗有时与患者的治疗偏好不一致 [584]，这是由于避免预后判断所致，其根源在于对治疗反应的不确定性或临床惯性 [585]。限时试验可能有助于使照护与治疗偏好保持一致，并限制治疗的强度。

我们发现了一项前后对照研究，评估了TLT对相关结局的影响。在这项于同一城市进行的三中心研究中，临床医生接受了培训，每日进行评估以识别因晚期疾病而可能接受无益治疗的患者。TLT是用于这些患者家庭会议的默认沟通与护理规划方法。在干预期间，TLT的使用增加了，高质量的家庭会议也随之增加。这种实践改变可能与“不复苏”医嘱的增加（RR 1.27; 95%置信区间, 1.10–1.45, 低确定性）、ICU住院时间的可能减少（MD缩短2.9天，范围从缩短4.89天到缩短0.91天，低确定性）以及住院死亡率影响不明（RR 1.00; 95%置信区间, 0.79–1.26, 极低确定性）相关 [586]。

尽管这项研究提示TLTs可能带来一些有益结果，但其非随机设计、样本量较小，以及对于干预措施是否真正反映正式的TLTs（而非仅仅是更早的照护目标讨论）的顾虑，导致专家组得出结论认为证据不足，无法发布推荐意见。“在我们的实践中，”64%的专家组使用TLTs（具体而言：使用生命维持治疗一段预定的时间，之后根据患者对治疗的反应来决策

是否继续以恢复为目标的治疗、转向完全聚焦舒适度的照护，或延长试验期限），其中64%"有时"、27%"总是"会明确与患者或代理人讨论TLTs的使用

专家组指出，整合正式TLTs的效果很可能取决于所融入的沟通质量和共同决策质量——现有的护理可能包含功能上等同于TLTs的做法。专家组进一步指出，有证据表明ICU临床医生在与少数群体互动时存在不公平性[587, 588]，并且如果执行不当，或在没有有效共同决策的情况下强制实施，TLTs可能会加剧护理和公平性问题。需要进一步研究来确定TLTs的

个性化实施，培训临床医生与患者及代理人讨论TLTs，以及确保一致的ICU临床医生之间的TLT交接。

## 姑息治疗

106. 姑息治疗的原则（可能包括基于临床医生判断的姑息治疗会诊）应在适当情况下整合进治疗计划，以处理患者及家属的症状和痛苦（良好实践声明） **沿用**

107. 对于成人脓毒症或脓毒性休克患者，我们"建议"不要对所有患者进行常规的正式姑息治疗会诊，而是优先采用基于临床医生判断的姑息治疗会诊（有条件推荐，证据确定性低） **沿用**

这些声明沿用自先前版本，请参阅2021年SSC指南以了解理论基础[65, 66]。

## 医疗转介医院内转介

108. 对于入住重症监护病房的脓毒症及脓毒性休克成人患者，我们"建议"在转至普通病房时使用重症监护过渡项目，而非常规护理（条件性推荐意见，极低确定性证据）。 **沿用**

109. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们"建议"在医疗转介时使用关键信息的交接流程，而非不使用此类交接流程（有条件推荐意见，极低确定性证据）。 **沿用**

这些声明沿用先前版本，理由详见2021年SSC指南[65, 66]。

## 经济和社会支持筛查

110. 对于脓毒症或脓毒性休克患者，医院和医疗系统应筛查其经济和社会支持需求（包括住房、营养、经济和精神支持），并酌情提供转诊以满足这些需求（良好实践声明） **沿用**

此声明沿用先前版本，理由详见2021年SSC指南[65, 66]。

## 药物重整

111. 对于脓毒症或脓毒性休克成人患者，应在医疗交接过渡期（包括重症监护病房出院和医院出院时）进行全面的药物重整（良好实践声明） **重新审查**

112. 对于患有脓毒症或脓毒性休克的成人，我们"建议"在医疗转接时采用药剂师主导方法进行全面的药物重整（有条件推荐，极低确定性证据） **重新审视**

脓症患者常规的医疗转接会增加多重用药和不当用药的风险。专家组就患者在从一个环境转至另一个环境时进行全面药物重整的重要性发表了良好实践声明。

关于在医疗转接时采用药剂师主导方法进行药物重整，专家组考虑了2 [589, 590] 一项前后对照研究，该研究纳入了658名患者，比较了药剂师主导的干预措施与常规护理。这些研究使用药房电子交接工具或计算机辅助药房工作清单，以减少在重症监护病房中开始的非典型抗精神病药和质子泵抑制剂（泮托拉唑）的持续处方。与常规护理相比，该干预措施可能减少重症监护病房转出时的抗精神病药处方（相对危险度0.84；95%置信区间，0.75–0.94，低确定性）以及出院时的质子泵抑制剂处方（相对危险度0.16；95%置信区间，0.09–0.30，低确定性）。

专家组判定存在显著的积极效果，效果平衡倾向于该干预措施，并且该干预措施是可接受的且很可能可行的。此类药学审查可能已在一些医疗系统中作为医疗质量指标。成本可能适中，但尚无成本效益研究。在资源匮乏的环境中，药学支持的可获得性可能有限。

## 医院出院规划

113. 临床团队应为成人脓毒症或脓毒性休克患者及其家人提供机会，参与重症监护病房后和医院出院规划的共同决策，以确保出院计划可接受且可行（良好实践声明）	沿用
114. 对于成人脓毒症或脓毒性休克幸存者及其家人，临床医生应在书面和口头出院小结中提供关于住院情况、脓毒症及相关诊断、治疗以及脓毒症后常见功能障碍的信息（良好实践声明）	沿用
115. 对于出现新发功能障碍的成人脓毒症或脓毒性休克患者，医院出院计划应包括能够支持和管理新发及长期后遗症的临床医生的随访（良好实践声明）	沿用
116. 医疗系统应实施策略，以确保患者、患者家属及其初级保健提供者在医院转出过渡期间获得充足的信息（良好实践声明）	New
117. 对于因脓毒症或脓毒性休克入院治疗后幸存的成人， <b>证据不足</b> ，无法就特定的结构化多组件出院规划流程提出推荐意见	重新审阅

其中多项陈述被沿用，理由请参阅2021年SSC指南 [65, 66]。

脓症患者及其家属在出院回家前通常会经历多次医疗交接。出院规划（包括全面的总结和药物重整）是保障从急性医疗安全过渡的潜在策略，并能向患者及家属提供脓症相关问题的概述。

专家组完成了对3项随机对照试验的荟萃分析[591—593] 共包含592名患者，比较了多组件出院规划方案与常规护理。仅一项研究 [593] 专门研究了脓症幸存者。综合出院规划可能会改善令人痛苦的患者症状，如疼痛（SMD- 0.16; 95%置信区间，- 0.36至0.03，低确定性）、创伤后应激（SMD- 0.16; 95%置信区间，- 0.37至0.04，低确定性）以及再入院（RR 0.14; 95%置信区间，0.02-1.14，低确定性），但对焦虑的影响不确定，点估计值倾向于常规护理（SMD 0.19; 95%置信区间，- 0.09至0.47，极低确定性）。

专家组认为，尽管效果平衡、可接受性以及公平性影响可能支持该干预措施，但证据确定性较低，该干预措施会产生适度的成本，且实施可能并非总是可行。各随机对照试验中干预措施的具体组成部分差异很大。因此，我们无法就具体的结构化多组成部分出院规划流程提出推荐意见。然而，

专家组评估认为，医疗系统应确保患者、家属及其初级保健临床医生获得足够的信息，以顺利实现从医院到社区护理的过渡。

## 对患者及其家属进行脓毒症教育

118. 对于成人脓毒症或脓毒性休克幸存者及其家属，临床医生应在书面和口头出院小结中提供有关住院情况、脓毒症及相关诊断、治疗以及脓毒症后常见功能障碍的信息（良好实践声明）。	沿用
119. 对于成人脓毒症和脓毒性休克患者及其家属，我们“建议”在出院前以及后续随访中提供书面与口头脓毒症教育（涵盖诊断、治疗、ICU/脓毒症后综合征）（有条件推荐，极低确定性证据）。	沿用

这些陈述被保留，理由参见2021年指南[65, 66]。

## 关于脓毒症的PCPs教育

120. 医疗系统应实施策略以确保临床医生具备支持和知识来支持脓症幸存者及其家庭在出院后恢复期间的能力（良好实践声明）	New
121. 相较于常规护理，目前“证据不足”无法发布关于向初级保健提供者提供脓症专项教育材料的推荐意见	New

脓症幸存者出院后会转由初级保健医生管理脓症后的各类合并症及后遗症。初级保健医生对脓症短期及长期影响的了解，可能对帮助管理持续症状及残疾至关重要。一项非盲随机对照试验（SMOOTH）纳入了来自9所重症监护病房的291名脓症幸存者，研究了为期12个月的初级保健管理干预措施对短期（6个月）及长期（24个月）结局的影响[593]。这项多组分干预措施包括主动症状监测、为初级保健医生提供临床决策支持，以及对患者、护士和初级保健医生进行基于证据的脓症后护理培训。该试验未显示在6个月或12个月时心理健康相关生活质量有所改善[593]。专家组判定，由于证据不足，无法就向初级保健医生提供教育材料发布推荐意见。专家组还指出，实施初级保健医生教育需要资源和成本，限制了其在低资源环境中的应用。患者小组强调了向患者及家属普及脓症知识的重要性，并指出患者

和家属可以期待教育那些出院后较少接触脓毒症或脓毒性休克幸存者的执业者所带来的益处。

总体而言，目前尚无足够证据支持针对初级保健提供者采取任何特定的教育方法。尽管如此，医疗系统仍需努力提高临床医生对脓毒症后遗症的认识，因为他们负责照顾脓毒症后的患者。需要进一步的研究来确定教育项目的类型、评估其可接受性、考察从业者的知识留存情况，并确定干预措施的忠实执行程度。

## 出院后护理协调

122. 医疗系统应在出院后恢复期间实施策略以支持脓毒症幸存者及其家庭（良好实践声明） **New**

123. 对于早期出院后随访与常规出院后随访，目前存在“证据不足”的情况，无法做出推荐建议。 **重新审视**

自2021年SSC指南发布以来，我们未发现任何评估随访时机对临床结局影响的新研究。相关依据请参见2021年SSC指南[65, 66]。

## 长期结局与恢复出院后评估与管理

124. 医疗系统应为脓毒症或脓毒性休克出院后的身体、认知和情绪问题提供评估和随访便利（良好实践声明） **沿用**

125. 对于成人脓毒症或脓毒性休克住院幸存者，我们“建议”提供危重症后随访服务（有条件推荐，低确定性证据） **修订**  
备注：随访服务的形式、强度和时长可根据当地可用资源及患者需求而变化

因脓毒症或脓毒性休克住院后幸存的患者，常常遭受新的或加剧的身体、认知和情绪问题，而他们往往缺乏足够的力量去应对[7, 594]。

我们分析了八项随机对照试验[593, 595–601]评估危重症后随访服务的影响，这些服务包含了随访护理时机、提供的护理类型以及获得的结果测量指标的不同方法。纳入的随机对照试验提供了跨越医疗转介、随访诊所和初级保健管理项目的多组分干预的同伴支持项目。我们发现了可能较小的

生活质量物理健康成分方面的改善（标准化均数差– 0.25；95%置信区间，– 0.40至– 0.11），焦虑症状（均数差– 1.41；95%置信区间，– 2.50至– 0.32）和创伤后应激（标准化均数差– 0.20；95%置信区间，– 0.37至– 0.02）方面的改善，以及医院再入院可能的减少（相对危险度0.88；95%置信区间，0.73–1.07）。

一项研究提供了成本效益数据 [596]；然而，干预措施的异质性使得我们无法评估随访服务的成本效益，这应在未来的试验中进行探索。专家组认为低资源环境可能缺乏提供多组分护理的资源。此外，农村人群可能无法参与面对面干预措施的实施，这可能导致不平等。未来的研究应纳入远程干预措施。尽管如此，专家组也认识到，提供出院后护理有可能减少某些弱势社区的健康不平等[602]。虽然现有数据对该干预措施的疗效提供了低确定性，但患者对这些项目的体验似乎是积极的[603]，并且它们可能为患者、家属和临床医生带来益处。我们建议应为成年脓毒症或脓毒性休克住院幸存者提供接受脓毒症及危重症随访服务的机会。我们承认此类服务的形式、强度和时长可能因患者需求和当地可用资源而异。

尽管公众专家组成员及其他国际患者与家属团体明确强调脓毒症幸存者随访护理的重要性[604]，仍缺乏高质量证据。有必要优先开展该领域研究。未来工作应考量脓毒症后护理交付中的新兴技术，并理解患者筛选与护理交付强度。

## 物理康复

126. 对于因脓毒症或脓毒性休克住院并接受有创机械通气超过48小时的成人幸存者，我们“建议”在其出院后提供物理康复服务（有条件推荐；低确定性证据）。 **重新审视**

备注：物理康复服务的具体形式、强度和时长可能有所不同，取决于当地可用的资源和患者需求

脓毒症或脓毒性休克导致的危重症后，常见新的生理与功能障碍，并与幸存者的生活质量下降相关[7, 605–607]。

我们确定了12项随机对照试验，旨在评估出院后物理康复与标准治疗相比的效果，这些试验

纳入了782名曾接受机械通气48小时或更长时间的患者[596, 608–618]。这些研究采用了旨在改善危重症或脓毒症引起的身体健康后遗症的多种物理康复干预措施。在荟萃分析中，干预措施与多种结局的可能改善相关，包括使用六分钟步行测试评估的身体功能（标准化均数差 0.21，95%置信区间，-0.06至0.48，低确定性）、生活质量身体健康维度（标准化均数差 0.20更高；95%置信区间，-0.10至0.51，低确定性）、生活质量心理健康维度（标准化均数差 0.29更高；95%置信区间，-0.02至0.59，低确定性）、认知功能（标准化均数差 0.55更高；95%置信区间，0.14–0.97，低确定性）以及抑郁症状（均数差 -11.10更低；95%置信区间，-21.30至0.10）。不良事件并不常见。

专家组认为，纳入的患者人群、所实施干预措施的剂量、类型和持续时间，以及结局指标的领域、方法和时间点都存在重要的可变性。这种可变性和低确定性证据阻碍了形成一项强推荐意见。

尽管对于物理康复作为脓毒症幸存者的干预措施的可接受性并无疑虑，但对实施该干预措施所需的中等资源和成本存在顾虑，并且能否公平地提供物理康复服务仍不清楚。尚无充分数据来建议任何具体的物理康复方法，最优方案将因患者和环境而异。

考虑到脓毒症幸存者经历新的或恶化的身体问题的普遍性，以及身体恢复对脓毒症幸存者及其家庭的重要性，专家组建议为脓毒症或脓毒性休克幸存者提供危重症后物理康复，尽管我们承认此类服务的形式、强度和持续时间可能根据患者需求和当地可用资源而有所不同。

## 心理健康服务

127. 对于因脓毒症或脓毒性休克住院的成年幸存者，我们“建议”在出院后提供支持心理健康的相关服务（有条件推荐，低确定性证据） **已复审**

备注：心理健康支持服务的格式、强度及持续时间可能因当地可用资源和患者需求而异

128. 表现出心理健康障碍临床症状的脓毒症或脓毒性休克住院成年幸存者，应转介至适当的医疗保健专业人员处进行评估和管理（良好实践声明） **已复审**

脓毒症幸存者在出院后的数月乃至数年里，常常遭受一系列心理健康症状的困扰

出院[7, 619]。尽管其中部分状况可能在因脓毒症住院前就已存在，但有证据表明，许多症状是新出现的，推测是由于脓毒症本身或脓毒症在医院和重症监护病房治疗的结果所致。脓毒症后的心理健康诊断范围广泛，包括焦虑、抑郁和创伤后应激障碍

619] 要的是，在更广泛的重症监护病房幸存者队列中以及类似情况（如重症COVID-19、急性呼吸衰竭和急性呼吸窘迫综合征）后也报告了相似的发现[607]。

我们发现了9项随机对照试验，测试了旨在改善危重疾病或脓毒症精神健康后遗症的不同干预措施[593, 600, 620–626]。在荟萃分析中，干预措施提高了护理满意度（标准化均数差 0.48；95%置信区间，0.19–0.78，中等确定性），并可能降低了抑郁症状（相对危险度 0.60；95%置信区间，0.32–1.09，低确定性）。对焦虑和创伤后应激障碍症状的影响尚不确定，但点估计值表明焦虑症状可能减少（相对危险度 0.69；95%置信区间，0.39–1.23，极低确定性），而创伤后应激障碍症状可能增加（相对危险度 1.22；95%置信区间，0.94–1.59，极低确定性）。

纳入研究在人群、干预措施的实施方式和类型，以及结局的领域、方法和时间点上存在相当大的变异性。这种变异性阻碍了我们发布强推荐意见的能力。尽管如此，围绕一些核心原则达成了广泛共识，专家组建议应为因脓毒症或脓毒性休克住院的成人幸存者提供出院后支持心理健康的相关服务。此类服务的形式、强度和持续时间可根据患者需求和本地可用资源而变化。虽然这项条件性推荐意见适用于任何脓毒症或脓毒性休克幸存者，但专家组承认并非所有幸存者都会经历心理健康状况。在缺乏专业人员且心理健康服务可用性差的低资源环境中，这项推荐意见尤其具有挑战性。专家组一致认为，所有表现出心理健康症状体征的患者都应转诊至合适的医疗保健专业人士进行正式的诊断评估和管理。

最后，心理健康障碍可能与生理及认知障碍并存，且这些障碍领域之间可能发生相互作用。因此，针对某一领域的干预措施可能会影响另一领域，最有效的干预措施可能需要包含多个组成部分，并根据特定患者的状况进行定制化调整。

## 认知导向疗法

129. 对于因脓毒症或脓毒性休克住院治疗的成人幸存者，现有“证据不足”，无法就针对认知的疗法与常规护理提出推荐意见备注：在正在使用针对认知的疗法的情况下，继续使用受且可行新认识

认知障碍在幸存的脓毒症患者中很常见，并且是脓毒症后护理需求和费用的主要决定因素[605]。据估计，危重症和脓毒症后的不可逆认知损伤可能关联到照护者每周额外提供40小时的非正式照护，相当于一份全职工作[605]。因此，改善脓毒症后认知功能的策略非常重要。

我们确定了4项随机对照试验（共513名患者），评估旨在改善危重症或脓毒症后认知功能的疗法[613, 627–629]。这些聚焦认知的干预措施可能在随访时降低了认知障碍的患病率（相对危险度 0.54；95%置信区间 0.29–1.03，低确定性），可能使用多种测量工具改善了整体认知功能（标准化均数差 1.04；95%置信区间 0.73–1.35，低确定性），并且可能改善了身体功能和心理健康相关生活质量。对其他所有结局的影响尚不确定，但点估计值倾向于支持干预措施。

尽管所有结局的点估计值都倾向于支持干预措施，但研究规模较小，且干预措施和结局指标在各研究中存在差异。虽然效果平衡很可能倾向于干预措施，但其所需的资源适中，且证据确定性极低。专家组判断，实施此干预措施潜在的人员、培训和资源需求，要求在获得更高质量的证据后才能推荐该干预措施。因此，我们无法就使用认知定向干预措施来改善脓毒症或脓毒性休克幸存者的认知功能发表推荐意见。

认知障碍在脓毒症幸存者中很常见，具有致残性，并对患者的独立性和生活质量产生持久影响。鉴于目前缺乏高质量的证据来支持针对这一脓毒症并发症的干预措施，有必要开展研究，以识别有效且可行的针对认知的疗法，以促进成年脓毒症住院幸存者的认知恢复。研究人员应优先评估脓毒症及脓毒性休克后针对认知疗法的疗效和成本效益。

## 补充信息

在线版本包含补充资料，可访问<https://doi.org/10.1007/s00134-026-08361-1>。

## Author details

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine, University of Michigan, Ann Arbor, MI, USA. <sup>2</sup> VA Center for Clinical Management Research, VA Ann Arbor Healthcare System, Ann Arbor, MI, USA. <sup>3</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care Medicine, Fondazione Policlinico Universitario A.Gemelli IRCCS, Rome, Italy. <sup>4</sup> Medical School, Catholic University of Sacred Heart, Rome, Italy. <sup>5</sup> Health Research Center, Ministry of Defense Health Services, Riyadh, Saudi Arabia. <sup>6</sup> Department of Critical Care and Internal Medicine, College of Medicine, Imam Abdulrahman Bin Faisal University, Dammam, Saudi Arabia. <sup>7</sup> Department of Critical Care, College of Medicine, King Saud University, Riyadh, Saudi Arabia. <sup>8</sup> Department of Intensive Care, Copenhagen University Hospital-Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark. <sup>9</sup> Department of Clinical Medicine, Faculty of Health Sciences, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark. <sup>10</sup> Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Abu Dhabi, United Arab Emirates. <sup>11</sup> Academic Research Organization, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, Brazil. <sup>12</sup> Divisions of Cardiology and Critical Care, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>13</sup> Population Health Research Institute, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>14</sup> World Health Research Trust, Hamilton, ON, Canada. <sup>15</sup> Department of Intensive Care Medicine, Ghent University Hospital, Ghent, Belgium. <sup>16</sup> Department of Internal Medicine and Pediatrics, Faculty of Medicine and Health Sciences, Ghent University, Ghent, Belgium. <sup>17</sup> UMC Utrecht, Intensive Care Center, Utrecht, Utrecht, The Netherlands. <sup>18</sup> Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Utrecht, Utrecht, The Netherlands. <sup>19</sup> Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>20</sup> Department of Health Research Methods, Evidence and Impact, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>21</sup> Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Washington, Seattle, WA, USA. <sup>22</sup> Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, Department of Medicine, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA. <sup>23</sup> Division of Critical Care Medicine, Department of Medicine, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA. <sup>24</sup> Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, School of Public Health and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia. <sup>25</sup> Intensive Care Unit, Alfred Health, Melbourne, VIC, Australia. <sup>26</sup> Division of Critical Care, Department of Medicine, Mackenzie Health, Vaughan, ON, Canada. <sup>27</sup> Division of Critical Care, Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada. <sup>28</sup> Department of Intensive Care Medicine, University Medical Center Utrecht, Utrecht University, Utrecht, The Netherlands. <sup>29</sup> Department of Medicine, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada. <sup>30</sup> Division of Critical Care, University of Ottawa, Ottawa, ON, Canada. <sup>31</sup> Divisions of Critical Care and Pulmonology, Department of Medicine, Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa. <sup>32</sup> Department of Anesthesiology, Perioperative Care and Pain Medicine, New York University, New York, NY, USA. <sup>33</sup> Department of Emergency Medicine, University College Hospital, Ibadan, Nigeria. <sup>34</sup> Division of Acute Care Surgical Services, VCU Trauma, Richmond, VA, USA. <sup>35</sup> Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET), Instituto de Investigación en Medicina y Ciencias de la Salud (IIMCS), Facultad de Medicina, Universidad del Salvador (USAL), Buenos Aires, Argentina. <sup>36</sup> Escuela de Enfermería, Facultad de Medicina, Universidad del Salvador, Buenos Aires, Argentina. <sup>37</sup> University of Pittsburgh, Schools of the Health Sciences, Pittsburgh, PA, USA. <sup>38</sup> Intensive Care Department, King Abdulaziz Medical City, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Saudi Arabia. <sup>39</sup> Department of Intensive Care Medicine, Université Paris Cité, Paris, France. <sup>40</sup> Biomedical Sciences Department, Humanitas University, Milan, Italy. <sup>41</sup> IRCCS Humanitas Research Hospital, Milan, Italy. <sup>42</sup> Department of Emergency Medicine, Manila Doctors Hospital, Manila, Philippines. <sup>43</sup> Department of Emergency Medicine, Corazon Locsin Montelibano Memorial Regional Hospital, Bacolod, Philippines. <sup>44</sup> Department of Emergency Medicine, Southern Philippines Medical Center, Davao City, Philippines. <sup>45</sup> Department of Emergency and Critical Care Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan. <sup>46</sup> Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China. <sup>47</sup> Department of Anesthesia and Intensive Care, Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan. <sup>48</sup> Department of Emergency

Medicine, University of Alabama at Birmingham, Birmingham, AL, USA.<sup>49</sup> Department of Emergency Medicine, University of Florida, Gainesville, FL, USA.<sup>50</sup> Intensive Care Department, SODIR Research Group, Hospital Vall d'Hebron, Barcelona, Spain.<sup>51</sup> Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Cerdanyola del Vallès, Spain.<sup>52</sup> Department of Critical Care Medicine, McMaster University, Hamilton, ON, Canada.<sup>53</sup> Department of Critical Care, Hamilton Health Sciences, Hamilton, ON, Canada.<sup>54</sup> Department of Critical Care, University of Melbourne, Melbourne, Australia.<sup>55</sup> Sorbonne University, Paris, France.<sup>56</sup> Department of Emergency, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Paris, France.<sup>57</sup> Division of Critical Care Medicine, Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Montefiore Medical Center, Albert Einstein College of Medicine, Bronx, NY, USA.<sup>58</sup> Section of Hospital Medicine, Division of General Medicine, Department of Medicine, Beth Israel Deaconess Medical Center, Boston, MA, USA.<sup>59</sup> Critical Care Program, The George Institute for Global Health, UNSW Sydney, Sydney, NSW, Australia.<sup>60</sup> Malcolm Fisher Department of Intensive Care, Royal North Shore Hospital, Northern Sydney Local Health District, St Leonards, NSW, Australia.<sup>61</sup> Department of Critical Care Medicine, Ziauddin University, Karachi, Sindh, Pakistan.<sup>62</sup> Department of Intensive Care Medicine, Radboud University Medical Center Nijmegen, Nijmegen, The Netherlands.<sup>63</sup> Department of Medicine, Johns Hopkins, Baltimore, USA.<sup>64</sup> Department of Health Policy and Management, Johns Hopkins, Baltimore, USA.<sup>65</sup> Liverpool School of Tropical Medicine, Department of Clinical Sciences, Liverpool, UK.<sup>66</sup> Walimu, Kampala, Uganda.<sup>67</sup> Department of Population Medicine, Harvard Medical School and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, MA, USA.<sup>68</sup> Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA.<sup>69</sup> Department of Anaesthesia, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda.<sup>70</sup> Section of Critical Care Medicine, Department of Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.<sup>71</sup> Department of Emergency Medicine, University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.<sup>72</sup> Hoag Hospital Memorial Presbyterian, Newport Beach, CA, USA.<sup>73</sup> Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, Warren Alpert Medical School, Providence, RI, USA.<sup>74</sup> Intensive Care Department, Hospital São Paulo, Escola Paulista de Medicina Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.<sup>75</sup> Department of Intensive Care Medicine, Hospital Anchieta ICU Complex, Brasília, Federal District, Brazil.<sup>76</sup> University of Brasília (UnB), Brasília, Federal District, Brazil.<sup>77</sup> Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, Federal District, Brazil.<sup>78</sup> Bethesda, Washington, USA.<sup>79</sup> Section of Infectious Diseases, Department of Internal Medicine, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA.<sup>80</sup> Section of Critical Care Medicine, Department of Anesthesiology, Wake Forest University School of Medicine, Winston-Salem, NC, USA.<sup>81</sup> School of Public Health, Monash University Victoria, Melbourne, VIC, Australia.<sup>82</sup> Healthcare Improvement Studies Institute, University of Cambridge, Cambridge, UK.<sup>83</sup> Department of Emergency Medicine, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA, USA.<sup>84</sup> Department of Anesthesia Critical Care, University of Iowa Carver College of Medicine, Iowa City, IA, USA.<sup>85</sup> Department of Epidemiology, University of Iowa College of Public Health, Iowa City, IA, USA.<sup>86</sup> Department of Anaesthesiology, Critical Care and Pain, Tata Memorial Hospital, Homi Bhabha National Institute, Mumbai, Maharashtra, India.<sup>87</sup> Department of Intensive Care, Guy's & St Thomas' Hospital, London, UK.<sup>88</sup> King's College London, London, UK.<sup>89</sup> Department of Intensive Care Medicine, The Queen Elizabeth Hospital, Adelaide, SA, Australia.<sup>90</sup> Faculty of Health and Medical Sciences, University of Adelaide, Adelaide, SA, Australia.<sup>91</sup> School of Epidemiology and Preventive Medicine, Monash University, Melbourne, VIC, Australia.<sup>92</sup> Institute of Infectious Diseases and Infection Control, Jena University Hospital/Friedrich Schiller University, Jena, Germany.<sup>93</sup> Center for Sepsis Care and Control, Jena University Hospital/Friedrich Schiller University, Jena, Germany.<sup>94</sup> Faculty of Health Medicine and Behavioural Sciences, University of Queensland Centre for Clinical Research, University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia.<sup>95</sup> Herston Infectious Diseases Institute (HeIDI), Metro North Health, Brisbane, QLD, Australia.<sup>96</sup> Division of Anesthesia Critical Care and Emergency and Pain Medicine, University of Montpellier, Nîmes University Hospital, Nîmes, France.<sup>97</sup> Department of Internal Medicine, Hospital Moinhos de Vento, Porto Alegre, Brazil.<sup>98</sup> Postgraduate Program in Pneumological Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.<sup>99</sup> Faculty of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil.<sup>100</sup> Department of Surgery Kalamazoo, Western Michigan University Homer Stryker MD, School of Medicine, Kalamazoo, MI, USA.<sup>101</sup> Cooper Research Institute (Critical Care), Camden, NJ, USA.<sup>102</sup> Cooper Medical School, Rowan University,

Camden, NJ, USA.<sup>103</sup> Division of Pulmonary, Critical Care, and Sleep Medicine, University of Kansas, Kansas City, Kansas City, KS, USA.<sup>104</sup> Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China.<sup>105</sup> Division of Infectious Diseases, Department of Medicine, Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.<sup>106</sup> Center for Infection and Molecular Medicine (CIMM), Amsterdam UMC, Amsterdam, The Netherlands.<sup>107</sup> ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis, and Sepsis (ESGBIES), European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID), Basel, Switzerland.<sup>108</sup> Adult Critical Care, St George's University Hospitals NHS Foundation Trust, London, UK.<sup>109</sup> Department of Surgery and Emory Critical Care Center, Emory University, Atlanta, GA, USA.

## Acknowledgements

We acknowledge the important contributions to the guideline from members of the patient and family subgroup, many of whom have lived experience with sepsis and have dedicated themselves to improving the care for those with sepsis worldwide. Members include Dana Mirman, Jennifer Brod, Jackie Duda (Sepsis Alliance advisory board member), Mick O'Dowd (Sepsis Australia Consumer Partner and Advocacy Program), Orlaith Staunton (founder of END SEPSIS, and in memory of Rory Staunton), Idelette Numa (coordinator of patient platform Sepsis en daarna/co-founder of Sepsis Nederland), and others. We would also like to acknowledge the support of the following: Society of Critical Care Medicine (SCCM) staff members in supporting the guidelines development process, including Vishakha Kumar, Hariyali Patel, and Dan Woznica. The authors would like to acknowledge Dr. Prescott and Dr. Antonelli, the Co-chairs; Dr. Derde and Dr. Rochweg, the Co-vice-chairs; Dr. Alhazzani and Dr. Hylander Møller, the Methods Co-Leads; Dr. De Waele, Dr. Gershengorn, Dr. Hodgson, Dr. McIntyre, Dr. Mer, and Dr. Oczkowski, the Subgroup Heads; and Dr. Alshamsi, Dr. Belley-Cote, Dr. Dionne, Dr. Honarmand, Dr. Hylander Møller, and Dr. Nunnally, the Subgroup Methods Leads, for their invaluable contributions to the development of the Surviving Sepsis Campaign Adult Guidelines. Special thanks also go to Dr. Evans and Dr. Kesecioglu, the Conflict of Interest Co-Chairs, for overseeing and managing potential conflicts of interest to ensure transparency throughout the process. These guidelines have been endorsed by the following sponsoring societies: African Federation for Emergency Medicine, African Sepsis Alliance, American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians (CHEST), American Thoracic Society, Asia Pacific Sepsis Alliance, Asian Society of Emergency Medicine, Association De Medicina Intensiva Brasileira, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Canadian Critical Care Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, European Respiratory Society, European Society for Emergency Medicine, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, with recognition that successful implementation requires coordinated approaches that align sepsis protocols with antimicrobial stewardship objectives at the institutional level, German Sepsis Society, Indian Society of Critical Care Medicine, Infectious Diseases Society of America, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Latin American Sepsis Institute, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, and World Federation of Intensive and Critical Care Medicine.

## Author contribution

Drs. Prescott and Antonelli served as guidelines co-chairs. Drs. Alhazzani and Møller served as methods co-leads. Drs. Alshamsi, Azevedo, Belley-Cote, De Waele, Derde, Dionne, Evans, Gershengorn, Hodgson, Honarmand, Kesecioglu, McIntyre, Mer, Nunnally, Oczkowski, Rochweg served in guidelines leadership roles. Akinola, Akuamoah-Boateng, Alberto, Angus, Arabi, Azoulay, Cecconi, Convocar, De Pascale, Doi, Du, Egi, Elie-Turenne, Ferrer, Fox-Robichaud, French, Freund, Gong, Hale, Hammond, Hashmi, Heunks, Iwashyna, Jacob, Klompas, Kwizera, Leeies, Lejniaks, Levy, Machado, Maia, Masur, Maves, McGloughlin, McPeake, Mohr, Myatra, Ostermann, Peake, Pletz, Roberts, Rosa, Sawyer, Schorr, Simpson, Weng, and Wiersinga, served as guidelines panelists. Drs. Rhodes and Coopersmith served as Surviving Sepsis Campaign Leaders.

## Declarations

## Conflicts of interest

Dr. Fox-Robichaud reported serving as the scientific director of Sepsis Canada and as principal investigator (PI) on a study funded by the Canadian Institutes of Health Research. Dr. Rhodes reported serving as an advisor for Maquet. Dr. Kwizera reported receiving research support from Fisher and Paykel and

Vygon 以及作为一项由惠康基金会资助的试验的主要作者。杜医生报告担任中国危重病医师协会和中国危重病医学院院主席。Rochweg 医生报告了在美国胸科学会 (ATS) 无创呼吸支持指南委员会和脓毒症中的皮质类固醇指南委员会的成员身份。Hodgson 医生报告在莫纳什合作伙伴担任执行职务, 获得国家健康与医学研究委员会 (NHMRC) 的研究支持, 并且是欧洲呼吸学会/ATS ICU 康复指南委员会成员。Angus 医生报告担任《美国医学杂志》的高级编辑。Azoulay 医生报告收取百特、吉利德、亚力克和辉瑞的讲座费用。Machado 医生报告担任由 Biolab 资助的 NOVA 试验的首席研究员, 收取生物梅里埃的演讲费, 并担任百特的顾问。Prescott 医生报告担任 Aurobac Therapeutics 的顾问。De Waele 医生报告担任罗氏诊断的顾问。Roberts 医生报告担任生物梅里埃的顾问, 并作为一项由 NHMRC 资助的研究的主要作者。McPeake 医生报告担任阿斯利康的顾问, 款项支付至其机构。Wiersinga 医生报告获得莫德纳的研究支持, 并担任一项由阿姆斯特丹大学医学中心资助的研究的首席研究员。Kesecioglu 医生报告收取德尔格医疗设备的讲座酬金。Doi 医生报告获得尼普洛的研究支持, 并且是日本重症监护学会理事会成员。Honar mand 医生报告获得劳森健康研究所的研究支持, 并在 ATS 早期活动指南委员会任职。Evans 医生报告担任美国胸科医师学会快速响应副主席和美国内科医学委员会理事会主席。Alberto 医生报告是世界危重症护理联盟成员, 并担任一项由萨尔瓦多大学资助的系统综述的评审员。Heunks 医生报告担任 Liberate Medical 的顾问, 并获得 ATS 的研究支持。Derde 医生报告参与了 IMPRINT 和 ECRAD-Base 试验; 为 REMAP-CAP 试验从罗氏、赛诺菲、SOBI、Faron 和 Dimerix 获得资金和药物捐助 (所有款项均支付至其机构)。Azevedo 医生报告收取百特、默沙东和雀巢的演讲费。Hashmi 医生报告是亚太脓毒症联盟和国际严重急性呼吸道和新兴感染联盟成员。Nunnally 医生报告担任拯救脓毒症运动研究委员会联合主席, 并参与美国麻醉医师协会、美国心脏协会和美国重症麻醉医师学会的活动。Ostermann 医生报告获得百特和生物梅里埃的研究支持 (支付至其机构), 并合著了关于血液吸附的文章。Antonelli 医生报告担任阿斯利康、基立福、美纳里尼和盐野义制药的顾问, 并担任百特的顾问。Klompas 医生报告收取

roy 附属机构 UpToDate 与研究支持来自 AHRQ 与疾病控制与预防中心。龚博士报告担任 Wolters Kluwer 的章节编辑。艾格博士报告担任副 - 主席在日本重症监护学会重症监护医学 - cine。Moller 博士报告赞助了 EMPRESS 随机对照试验。Leeies 博士报告了其作为加拿大重症监护学会和加拿大移植学会的成员。Hammond 博士报告接受了百特医疗的研究支持和静脉液体。Mohr 博士报告担任了一项研究的

Ferreira 博士报告接受辉瑞的演讲费并持有基立福的股份。Rosa 博士报告接受巴西卫生部向其公司支付的资助。Sawyer 博士报告接受墨尼克、盐野义制药和艾伯维的咨询费以及国立卫生研究院的研究支持。Maves 博士报告接受 AiCuris、Biotest、Geovax 和默克 (支付给其机构) 的研究支持, 并担任盐野义制药的顾问。Peake 博士报告担任 ARISE FLUIDS 试验的共同首席研究员。Jacob 博士报告担任 STAIRS 研究的首席研究员和首席科学官。Oczkowski

报告称担任 AHA 报告的顾问。世界卫生组织的顾问以及澳大利亚活证据协作组织的临床总监。Simpson 博士报告称担任 CHEST SEEK 的编辑委员会成员。I wash 博士

Yonah 报道合著 g Haines 文章。博士。Arabi 报告称担任 SCREEN 试验的首席研究员以及沙特重症关怀协会试验小组。Dr. Freund 报告称其担任 IBED 试验的首席研究员。

## 出版商声明

施普林格·自然对于已出版地图及机构隶属关系中的管辖权主张保持中立立场。

Published online: 23 March 2026

## 参考

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:801–810
2. Reinhart K, Daniels R, Kissoon N et al (2017) Recognizing sepsis as a global health priority—a WHO resolution. *N Engl J Med* 377:414–417
3. Meyer NJ, Prescott HC (2024) Sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 391:2133–2146
4. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM et al (2020) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the global burden of disease study. *Lancet* 395:200–211
5. Global Sepsis Alliance. 2030 global agenda for sepsis; making the next success story in global health. [https://static1.squarespace.com/static/58a7025b8419c215b30b2df3/t/67d1879b8dbfb06f8c3be697/1741784989573/2030\\_Global\\_Agenda\\_for\\_Sepsis\\_Online.pdf](https://static1.squarespace.com/static/58a7025b8419c215b30b2df3/t/67d1879b8dbfb06f8c3be697/1741784989573/2030_Global_Agenda_for_Sepsis_Online.pdf). Accessed 27 Sept 2025
6. Collaborators GBDGS (2025) Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2021: a systematic analysis. *Lancet Glob Health* 13:e2013–e2026
7. Prescott HC, Angus DC (2018) Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 319:62–75
8. Fleischmann-Struzek C, Born S, Kesselmeier M et al (2024) Functional dependence following intensive care unit-treated sepsis: three-year follow-up results from the prospective Mid-German Sepsis Cohort (MSC). *Lancet Reg Health Eur* 46:101066
9. Alonso-Coello P, Schünemann HJ, Moberg J, GRADE Working Group et al (2016) GRADE evidence to decision (EtD) frameworks: a systematic and transparent approach to making well informed healthcare choices. 1: Introduction. *BMJ* 353:i2016
10. Santesso N, Glenton C, Dahm P et al (2020) GRADE Working Group: GRADE guidelines 26: informative statements to communicate the findings of systematic reviews of interventions. *J Clin Epidemiol* 119:126–135
11. Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68:597–600
12. Guyatt GH, Alonso-Coello P, Schünemann HJ et al (2016) Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. *J Clin Epidemiol* 80:3–7
13. Freund Y, Cancellata de Abreu M, Lebal S et al (2024) Effect of the 1-h bundle on mortality in patients with suspected sepsis in the emergency department: a stepped wedge cluster randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 50:1086–1095
14. Arabi YM, Alsaawi A, Alzahrani M et al (2025) SCREEN Trial Group and the Saudi Critical Care Trials Group: electronic sepsis screening among patients admitted to hospital wards: a stepped-wedge cluster randomized trial. *JAMA* 333:763–773
15. Damiani E, Donati A, Serafini G et al (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE* 10:e0125827
16. Levy MM, Gesten FC, Phillips GS et al (2018) Mortality changes associated with mandated public reporting for sepsis. The results of the New York state initiative. *Am J Respir Crit Care Med* 198:1406–1412
17. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG et al (2019) Association between state-mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA* 322:240–250
18. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36:222–231
19. Tarabichi Y, Cheng A, Bar-Shain D et al (2022) Improving timeliness of antibiotic administration using a provider and pharmacist facing sepsis early warning system in the emergency department setting: a randomized controlled quality improvement initiative. *Crit Care Med* 50:418–427
20. CDC (2023) Hospital sepsis program core elements. <https://www.cdc.gov/sepsis/media/pdfs/sepsis-core-elements-H.pdf>. Accessed 14 Aug 2025

21. Prescott HC, Posa PJ, Dantes R (2023) The centers for disease control and prevention's hospital sepsis program core elements. *JAMA* 330:1617–1618
22. Scheer CS, Giamarellos-Bourboulis EJ, Ferrer R et al (2025) European Sepsis Care Study Group: status of sepsis care in european hospitals: results from an international cross-sectional survey. *Am J Respir Crit Care Med* 211:587–599
23. Dantes RB, Kaur H, Bouwkamp BA et al (2023) Sepsis program activities in acute care hospitals - national healthcare safety network, United States, 2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 72:907–911
24. Schwarzkopf D, Rüdell H, Brinkmann A et al (2022) The German quality network sepsis: evaluation of a quality collaborative on decreasing sepsis-related mortality in a controlled interrupted time series analysis. *Front Med (Lausanne)* 9:882340
25. Schoffelen T, Papan C, Carrara E et al (2024) ESCMID Study Group for Antimicrobial Stewardship (ESGAP): European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines for antimicrobial stewardship in emergency departments (endorsed by European association of hospital pharmacists). *Clin Microbiol Infect* 30:1384–1407
26. Guirgis FW, Jones L, Esma R et al (2017) Managing sepsis: Electronic recognition, rapid response teams, and standardized care save lives. *J Crit Care* 40:296–302
27. Garcia-Lopez L, Grau-Cerrato S, de Frutos-Soto A et al (2017) Grupo de Trabajo Multidisciplinar en Código Sepsis del Hospital Clínico Universitario de Valladolid: Impact of the implementation of a Sepsis Code hospital protocol in antibiotic prescription and clinical outcomes in an intensive care unit. *Med Intensiva* 41:12–20
28. Arabi YM, Al-Dorzi HM, Alamry A et al (2017) The impact of a multifaceted intervention including sepsis electronic alert system and sepsis response team on the outcomes of patients with sepsis and septic shock. *Ann Intensive Care* 7:57
29. Peltan ID, Bledsoe JR, Jacobs JR et al (2024) Effectiveness and safety of an emergency department code sepsis protocol: a pragmatic clinical trial. *Ann Am Thorac Soc* 21:1560–1571
30. Jones SL, Ashton CM, Kiehne L et al (2015) Reductions in sepsis mortality and costs after design and implementation of a nurse-based early recognition and response program. *Jt Commun J Qual Patient Saf* 41:483–491
31. Song J et al (2019) The effect of the intelligent sepsis management system on outcomes among patients with sepsis and septic shock diagnosed according to the sepsis-3 definition in the emergency department. *J Clin Med* 8:1800
32. Shah T, Sterk E, Rech MA (2018) Emergency department sepsis screening tool decreases time to antibiotics in patients with sepsis. *Am J Emerg Med* 36:1745–1748
33. Champunot R, Kamsawang N, Thimsri D et al (2012) Effects on outcome of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU after implementation cooperative sepsis management protocol. *Crit Care* 16(Suppl 3):P104
34. Elias R, MacPherson-Dias R, Kurtz A et al (2019) ICU sepsis response team and septic shock mortality: a pre–post intervention study. *Am J Respir Crit Care Med* 199:A7175–A7175
35. Schinkel M, Holleman F, Vlegghels R et al (2023) The impact of a sepsis performance improvement program in the emergency department: a before–after intervention study. *Infection* 51:945–954
36. Rosenqvist M, Fagerstrand E, Lanbeck P et al (2017) Sepsis alert—a triage model that reduces time to antibiotics and length of hospital stay. *Infect Dis (Lond)* 49:507–513
37. McDonald CM, West S, Dushenski D et al (2018) Sepsis now a priority: a quality improvement initiative for early sepsis recognition and care. *Int J Qual Health Care* 30:802–809
38. Threatt DL (2020) Improving sepsis bundle implementation times: a nursing process improvement approach. *J Nurs Care Qual* 35:135–139
39. Rosenqvist M, Bengtsson-Toni M, Tham J et al (2020) Improved outcomes after regional implementation of sepsis alert: a novel triage model. *Crit Care Med* 48:484–490
40. Roman CP, Dooley M, Nevill A et al (2023) Introduction of an emergency medicine pharmacist-led sepsis alert response system in the emergency department: a cohort study. *Emerg Med Australas* 35:564–571
41. Patocka C, Turner J, Xue X et al (2014) Evaluation of an emergency department triage screening tool for suspected severe sepsis and septic shock. *J Healthc Qual* 36:52–61 (**quiz 59**)
42. Hayden GE, Tuuri RE, Scott R et al (2016) Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med* 34:1–9
43. Borrelli G, Koch E, Sterk E et al (2019) Early recognition of sepsis through emergency medical services pre-hospital screening. *Am J Emerg Med* 37:1428–1432
44. Troncoso R Jr, Garfinkel EM, Hinson JS et al (2023) Do prehospital sepsis alerts decrease time to complete CMS sepsis measures? *Am J Emerg Med* 71:81–85
45. Idrees M, Macdonald S, Kodali K (2016) Sepsis early alert tool: early recognition and timely management in the emergency department. *Emerg Med Australas* 28:399–403
46. Moore WR, Vermuelen A, Taylor R et al (2019) Improving 3-hour sepsis bundled care outcomes: implementation of a nurse-driven sepsis protocol in the emergency department. *J Emerg Nurs* 45:690–698
47. Currie KE, Barry H, Scanlan JM et al (2023) Impact of a multidisciplinary sepsis huddle in the emergency department. *Am J Emerg Med* 64:150–154
48. Petit J, Passerieux J, Maître O et al (2020) qSOFAST study group: impact of a qSOFA-based triage procedure on antibiotic timing in ED patients with sepsis: a prospective interventional study. *Am J Emerg Med* 38:477–484
49. Austrian JS, Jamin CT, Doty GR et al (2018) Impact of an emergency department electronic sepsis surveillance system on patient mortality and length of stay. *J Am Med Inform Assoc* 25:523–529
50. Williams G, Alberto L, Taha M et al (2025) The challenges of compliance with sepsis management protocols in low and low-middle income countries—a cross-sectional study. *Intensive Crit Care Nurs* 90:104032
51. Pedersen PB, Henriksen DP, Mikkelsen S et al (2017) Dispatch and prehospital transport for acute septic patients: an observational study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 25:51
52. Groenewoudt M, Roest AA, Leijten FMM et al (2014) Septic patients arriving with emergency medical services: a seriously ill population. *Eur J Emerg Med* 21:330–335
53. Loza-Gomez A, Hofmann E, NokLam C et al (2021) Severe sepsis and septic shock in patients transported by prehospital services versus walk in patients to the emergency department. *Am J Emerg Med* 45:173–178
54. Lin CB, Peterson ED, Smith EE et al (2012) Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 5:514–522
55. Bradley EH, Herrin J, Wang Y et al (2006) Strategies for reducing the door-to-balloon time in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 355:2308–2320
56. Smyth MA, Brace-McDonnell SJ, Perkins GD (2016) Identification of adults with sepsis in the prehospital environment: a systematic review. *BMJ Open* 6:e011218
57. Oanesa RD, Su TW, Weissman A (2024) Evidence for use of validated sepsis screening tools in the prehospital population: a scoping review. *Prehosp Emerg Care* 28:485–493
58. Lane D, Ichelson RI, Drennan IR et al (2016) Prehospital management and identification of sepsis by emergency medical services: a systematic review. *Emerg Med J* 33:408–413
59. Piedmont S, Goldhahn L, Swart E et al (2024) Sepsis incidence, suspicion, prediction and mortality in emergency medical services: a cohort study related to the current international sepsis guideline. *Infection* 52:1325–1335
60. Kumar A, Abbenbroek B, Delaney A et al (2023) Sepsis triggers and tools to support early identification in healthcare settings: an integrative review. *Aust Crit Care* 36:1117–1128
61. Hunter CL, Silvestri S, Stone A et al (2019) Prehospital sepsis alert notification decreases time to initiation of CMS sepsis core measures. *Am J Emerg Med* 37:114–117
62. Guerra WF, Mayfield TR, Meyers MS et al (2013) Early detection and treatment of patients with severe sepsis by prehospital personnel. *J Emerg Med* 44:1116–1125

63. Mixon M, Dietrich S, Floren M et al (2021) Time to antibiotic administration: sepsis alerts called in emergency department versus in the field via emergency medical services. *Am J Emerg Med* 44:291–295
64. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315:762–774
65. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med* 47:1181–1247
66. Evans L, Rhodes A, Alhazzani W et al (2021) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Crit Care Med* 49:e1063–e1143
67. Fernando SM, Tran A, Taljaard M et al (2018) Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 168:266–275
68. Herwanto V, Shetty A, Nalos M et al (2019) Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor* 1:e0043
69. Serafim R, Gomes JA, Salluh J et al (2018) A comparison of the quick-SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 153:646–655
70. Adegbite BR, Edoa JR, Ndzebe Ndoumba WF et al (2021) A comparison of different scores for diagnosis and mortality prediction of adults with sepsis in low-and-middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine* 42:101184
71. Chua WL, Rusli KDB, Aitken LM (2024) Early warning scores for sepsis identification and prediction of in-hospital mortality in adults with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Nurs* 33:2005–2018
72. Elperin J, Van Perre K, Bryant NH (2023) 1193: Sepsis: Is it time to leave sirs behind? A systematic review and meta-analysis of sepsis definitions. *Crit Care Med* 51:59
73. Qiu X, Lei Y, Zhou RX (2023) SIRS, SOFA, qSOFA, and NEWS in the diagnosis of sepsis and prediction of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Anti Infect Ther* 21:891–900
74. Machado FR, Cavalcanti AB, Monteiro MB et al (2020) Instituto Latino-Americano de Sepsis network investigators: predictive accuracy of the quick sepsis-related organ failure assessment score in Brazil. A prospective multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med* 201:789–798
75. Islam MM, Nasrin T, Walther BA et al (2019) Prediction of sepsis patients using machine learning approach: a meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 170:1–9
76. Hass R, McGill SR (2022) Artificial Intelligence for the prediction of sepsis in adults. *Can J Health Tech* 2022:2
77. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour CW et al (2019) Monocyte distribution width: a novel indicator of sepsis-2 and sepsis-3 in high-risk emergency department patients. *Crit Care Med* 47:1018–1025
78. Crouser ED, Parrillo JE, Seymour C et al (2017) Improved early detection of sepsis in the ED with a novel monocyte distribution width biomarker. *Chest* 152:518–526
79. O'Neal HR Jr, Sheybani R, Kraus CK et al (2024) Cellular host response sepsis test for risk stratification of patients in the emergency department: a pooled analysis. *Acad Emerg Med* 31:883–893
80. O'Neal HR Jr, Sheybani R, Caffery TS et al (2022) Assessment of a cellular host response test to risk-stratify suspected COVID-19 patients in the emergency department setting. *PLoS ONE* 17:e0264220
81. Balk R, Esper AM, Martin GS et al (2024) Validation of SeptiCyte RAPID to discriminate sepsis from non-infectious systemic inflammation. *J Clin Med* 13:1194
82. Liesenfeld O, Arora S, Aufderheide TP et al (2025) Clinical validation of an AI-based blood testing device for diagnosis and prognosis of acute infection and sepsis. *Nat Med* 31:4044–4054
83. Bhargava A, López-Espina C, Schmalz L et al (2024) FDA-authorized AI/ML tool for sepsis prediction: development and validation. *NEJM AI* 1:Aloa2400867
84. Mai B, Zhou L, Wang Q et al (2024) Diagnostic accuracy of pancreatic stone protein in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *BMC Infect Dis* 24:472
85. Martin-Loeches I, Singer M, Leone M (2024) Sepsis: key insights, future directions, and immediate goals. A review and expert opinion. *Intensive Care Med* 50:2043–2049
86. Stephen AH, Montoya RL, Aluisio AR (2020) Sepsis and septic shock in low- and middle-income countries. *Surg Infect (Larchmt)* 21:571–578
87. Prescott HC (2018) The epidemiology of sepsis. In: Wersinga WJ, Seymour CW (eds) *Handbook of sepsis*. Springer International Publishing, Cham, pp 15–28
88. Lamy B, Dargère S, Arendrup MC et al (2016) How to optimize the use of blood cultures for the diagnosis of bloodstream infections? A state-of-the-art. *Front Microbiol* 7:697
89. Vashti A, Mullan PJ, Nitzberg M (2025) Single-site sampling strategy versus multi-site sampling strategy in blood culture collection within the hospital setting: a systematic review. *Am J Infect Control* 53:1113–1120
90. Ntusi N, Aubin L, Oliver S et al (2010) Guideline for the optimal use of blood cultures. *S Afr Med J* 100:839–843
91. Fabre V, Sharara SL, Salinas AB et al (2020) Does this patient need blood cultures? A scoping review of indications for blood cultures in adult nonneutropenic inpatients. *Clin Infect Dis* 71:1339–1347
92. Papavarnavas NS et al (2022) Practice update to optimise the performance and interpretation of blood cultures: 2022. *S Afr Med J* 112:397–402
93. S3-Leitlinie: Sepsis—Prävention, Diagnose, Therapie und Nachsorge—Update 2025. [https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-001\\_L\\_S3\\_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge\\_2025-07.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/079-001_L_S3_Sepsis-Prävention-Diagnose-Therapie-Nachsorge_2025-07.pdf). Accessed 12 Aug 2025
94. Miller JM, Binnicker MJ, Campbell S et al (2018) A guide to utilization of the microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2018 update by the infectious diseases society of America and the American society for microbiology. *Clin Infect Dis* 67:813–816
95. Towns ML, Jarvis WR, Hsueh PR (2010) Guidelines on blood cultures. *J Microbiol Immunol Infect* 43:347–349
96. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR et al (1983) The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 5:35–53
97. Grohs P, Mainardi J-L, Podglajen I et al (2007) Relevance of routine use of the anaerobic blood culture bottle. *J Clin Microbiol* 45:2711–2715
98. Lafaurie M, d'Anglejan E, Donay JL et al (2020) Utility of anaerobic bottles for the diagnosis of bloodstream infections. *BMC Infect Dis* 20:142
99. Chandler MT, Morton ES, Byrd RP et al (2000) Reevaluation of anaerobic blood cultures in a Veteran population. *South Med J* 93:986–988
100. Yarahmadi S, Ebrahimzadeh F, Mohamadipour F et al (2023) Effect of prone position on clinical outcomes of nonintubated patients with COVID-19: a randomised clinical trial. *Collegian* 30:449–456
101. Cheng MP, Stenstrom R, Paquette K et al (2019) FABLED Investigators: blood culture results before and after antimicrobial administration in patients with severe manifestations of sepsis: a diagnostic study. *Ann Intern Med* 171:547–554
102. Liu C, Bayer A, Cosgrove SE et al (2011) Clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America for the treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in adults and children: executive summary. *Clin Infect Dis* 52:285–292
103. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the infectious diseases society of America. *Clin Infect Dis* 62:e1–50
104. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43:304–377
105. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 45:486–552
106. Liu V, Morehouse JW, Soule J et al (2013) Fluid volume, lactate values, and mortality in sepsis patients with intermediate lactate values. *Ann Am Thorac Soc* 10:466–473
107. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) Sepsis Definitions Task Force: 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). *JAMA* 315:775–787

108. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP et al (2016) Multicenter implementation of a treatment bundle for patients with sepsis and intermediate lactate values. *Am J Respir Crit Care Med* 193:1264–1270
109. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD et al (2019) Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 47:1582–1590
110. Corl KA, Levy MM, Holder AL et al (2024) Moderate IV fluid resuscitation is associated with decreased sepsis mortality. *Crit Care Med* 52:e557–e567
111. Peake SL, Delaney A, Bellomo R (2015) ARISE Investigators: Goal-directed resuscitation in septic shock. *N Engl J Med* 372:190–191
112. Pro CI et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370:1683–1693
113. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) ProMiSe Trial Investigators: trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372:1301–1311
114. Investigators P et al (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 376:2223–2234
115. Ward MA, Kuttub HI, Badgett RG (2025) The effect of early fluid resuscitation on mortality in sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 53:e1790–e1802
116. Taylor SP, Karvetski CH, Templin MA et al (2018) Initial fluid resuscitation following adjusted body weight dosing is associated with improved mortality in obese patients with suspected septic shock. *J Crit Care* 43:7–12
117. Lemmens HJ, Bernstein D, Brodsky JB (2006) Estimating blood volume in obese and morbidly obese patients. *Obes Surg* 16:773–776
118. Anderson MR, Shashaty MGS (2021) Impact of obesity in critical illness. *Chest* 160:2135–2145
119. Gendreau S, Frapard T, Carreau G et al (2024) Geo-economic influence on the effect of fluid volume for sepsis resuscitation: a meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 209:517–528
120. Morton B, Stolbrink M, Kagima W et al (2018) The early recognition and management of sepsis in sub-saharan African adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 15:2017
121. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L et al (2017) Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 318:1233–1240
122. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P et al (2014) Simplified severe sepsis protocol: a randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med* 42:2315–2324
123. Mekontso Dessap A, AlShamsi F, Belletti A et al (2025) European Society of Intensive Care Medicine: European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2025 clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: Part 2—the volume of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 51:461–477
124. Ahn C, Yu G, Shin TG et al (2024) Comparison of early and late norepinephrine administration in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 166:1417–1430
125. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T et al (2019) Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER). A randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 199:1097–1105
126. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K et al (2005) Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 31:1066–1071
127. Shi R, Braïk R, Monnet X et al (2025) Early norepinephrine for patients with septic shock: an updated systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis. *Crit Care* 29:182
128. Li Y, Li H, Zhang D (2020) Timing of norepinephrine initiation in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 24:488
129. Zhou HX, Yang C-F, Wang H-Y et al (2023) Should we initiate vasopressors earlier in patients with septic shock: a mini systematic review. *World J Crit Care Med* 12:204–216
130. Elbouhy MA, Soliman M, Gaber A et al (2019) Early use of norepinephrine improves survival in septic shock: earlier than early. *Arch Med Res* 50:325–332
131. Bai X, Yu W, Ji W et al (2014) Early versus delayed administration of norepinephrine in patients with septic shock. *Crit Care* 18:532
132. Colon Hidalgo D, Patel J, Masic D et al (2020) Delayed vasopressor initiation is associated with increased mortality in patients with septic shock. *J Crit Care* 55:145–148
133. National Heart L et al (2023) Early restrictive or liberal fluid management for sepsis-induced hypotension. *N Engl J Med* 388:499–510
134. Owen VS, Rosgen BK, Cherak SJ et al (2021) Adverse events associated with administration of vasopressor medications through a peripheral intravenous catheter: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 25:146
135. Tian DH, Smyth C, Keijzers G et al (2020) Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas* 32:220–227
136. Greenwald HP, Gootnick A, Luger NM et al (1952) Tissue necrosis following subcutaneous infiltration with nor-epinephrine; report of two cases. *N Engl J Med* 246:252–253
137. Munroe ES, Weinstein J, Gershengorn HB et al (2024) Understanding how clinicians personalize fluid and vasopressor decisions in early sepsis management. *JAMA Netw Open* 7:e247480
138. Munroe E, Claar D, Tamae-Kakazu M et al (2022) Hospital policies on intravenous vasopressor administration and monitoring: a survey of michigan hospitals. *Ann Am Thorac Soc* 19:1769–1772
139. Ricard JD, Salomon L, Boyer A et al (2013) Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 41:2108–2115
140. Stolz A, Efendy R, Apte Y et al (2022) Safety and efficacy of peripheral versus centrally administered vasopressor infusion: a single-centre retrospective observational study. *Aust Crit Care* 35:506–511
141. Delaney A, Finnis M, Bellomo R et al (2020) Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: a retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 32:210–219
142. Munroe ES, Heath ME, Eteer M et al (2024) Use and outcomes of peripheral vasopressors in early sepsis-induced hypotension across Michigan hospitals: a retrospective cohort study. *Chest* 165:847–857
143. Munroe ES, Co IN, Douglas I et al (2025) NHLBI PETAL Network: peripheral vasopressor use in early sepsis-induced hypotension. *JAMA Netw Open* 8:e2529148
144. Asher E, Karamah H, Nassar H et al (2023) Jerusalem Platelets Thrombolysis and Intervention in Cardiology (JUPITER-16) Study Group: Safety and outcomes of peripherally administered vasopressor infusion in patients admitted with shock to an intensive cardiac care unit—a single-center prospective study. *J Clin Med* 12:5734
145. Groetzinger LM, Williams J, Svec S et al (2022) Peripherally infused norepinephrine to avoid central venous catheter placement in a medical intensive care unit: a pilot study. *Ann Pharmacother* 56:773–781
146. Medlej K, Kazzi AA, El Hajj CA et al (2018) Complications from administration of vasopressors through peripheral venous catheters: an observational study. *J Emerg Med* 54:47–53
147. Munroe ES (2024) A case for the evidence-based use of peripheral vasopressors. *Chest* 165:236–238
148. Chopra V, Flanders SA, Saint S et al (2015) Michigan Appropriateness Guide for Intravenous Catheters (MAGIC) Panel: The Michigan appropriateness guide for intravenous catheters (MAGIC): results from a multispecialty panel using the RAND/UCLA appropriateness method. *Ann Intern Med* 163(6 Suppl):S1–40
149. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM et al (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28:2729–2732
150. Meng L, Wang Y, Zhang L et al (2019) Heterogeneity and variability in pressure autoregulation of organ blood flow: lessons learned over 100+ years. *Crit Care Med* 47:436–448
151. Asfar P, Meziani F, Hamel J-F et al (2014) SEPSISPAM Investigators: high versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370:1583–1593
152. Hylands M, Moller MH, Asfar P et al (2017) A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 64:703–715
153. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K et al (2020) 65 Trial Investigators: effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 323:938–949
154. Angriman F, Momenzade N, Adhikari NKJ et al (2025) Blood pressure targets for adults with vasodilatory shock—an individual patient data meta-analysis. *NEJM Evid* 4:EVIDo2400359

155. Endo A, Yamakawa K, Tagami T et al (2025) OPTPRESS trial investigators: Efficacy of targeting high mean arterial pressure for older patients with septic shock (OPTPRESS): a multicentre, pragmatic, open-label, randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 51:883–892
156. Misango D, Pattnaik R, Baker T et al (2017) Global Intensive Care Working Group: haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 111:483–489
157. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180:861–866
158. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ et al (2017) Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 45:607–614
159. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376:2235–2244
160. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis-finding the equilibrium. *JAMA* 320:1433–1434
161. Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16:426–429
162. Slimings C, Riley TV (2021) Antibiotics and healthcare facility-associated *Clostridioides difficile* infection: systematic review and meta-analysis 2020 update. *J Antimicrob Chemother* 76:1676–1688
163. Tamma PD, Avdic E, Li DX et al (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177:1308–1315
164. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319
165. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al (2010) Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 50:814–820
166. Contou D, Roux D, Jochmans S et al (2016) Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 20:360
167. Shappell CN, Yu T, Klompas M et al (2025) Frequency of antibiotic overtreatment and associated harms in patients presenting with suspected sepsis to the emergency department: a retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 80:1197–1207
168. Hooper GA, Klippel CJ, McLean SR et al (2023) Concordance between initial presumptive and final adjudicated diagnoses of infection among patients meeting sepsis-3 criteria in the emergency department. *Clin Infect Dis* 76:2047–2055
169. Prescott HC, Seelye S, Wang XQ et al (2022) Temporal trends in antimicrobial prescribing during hospitalization for potential infection and sepsis. *JAMA Intern Med* 182:805–813
170. Leung LY, Huang H-L, Hung KK et al (2024) Door-to-antibiotic time and mortality in patients with sepsis: Systematic review and meta-analysis. *Eur J Intern Med* 129:48–61
171. Pak TR, Young J, McKenna CS et al (2023) Risk of misleading conclusions in observational studies of time-to-antibiotics and mortality in suspected sepsis. *Clin Infect Dis* 77:1534–1543
172. Hechtman RK, Kipnis P, Cano J et al (2024) Heterogeneity of benefit from earlier time-to-antibiotics for sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 209:852–860
173. Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) PHANTASi Trial Investigators and the ORCA (Onderzoeks Consortium Acute Geneeskunde) Research Consortium the Netherlands: Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6:40–50
174. Chalya PL, Mabula JB, Koy M et al (2012) Typhoid intestinal perforations at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a surgical experience of 104 cases in a resource-limited setting. *World J Emerg Surg* 7:4
175. Phua J, Koh Y, Du B et al (2011) MOSAICS Study Group: Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 342:d3245
176. Thwaites CL et al (2019) Infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. In: Dondorp AM, Dunser MW, Schultz MJ (eds) *Sepsis management in resource-limited settings*. Cham, pp 163–184
177. Urayeneza O, Mujiyarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Sepsis in Resource-Limited Nations Workgroup of the Surviving Sepsis Campaign: increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Crit Care Med* 46:1357–1366
178. Yokota PK, Marra AR, Martino MDV et al (2014) Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PLoS ONE* 9:e104475
179. Abdu M, Wilson A, Mhango C et al (2018) Resource availability for the management of maternal sepsis in Malawi, other low-income countries, and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 140:175–183
180. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2011) Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care* 15:R10
181. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G et al (2010) Helfen Berührt Study Team: nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ* 88:839–846
182. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA et al (2017) SPREAD Investigators: the epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 17:1180–1189
183. Taniguchi LU, de Azevedo LCP, Bozza FA et al (2019) Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva* 31:193–201
184. Thwaites L, Nasa P, Abbenbroek B et al (2025) Management of adult sepsis in resource-limited settings: global expert consensus statements using a Delphi method. *Intensive Care Med* 51:21–38
185. Girotra S, Dukes KC, Sperling J et al (2024) Emergency medical service agency practices and cardiac arrest survival. *JAMA Cardiol* 9:683–691
186. Muchnok D, Vargo A, Deeb A-P et al (2022) Association of prehospital needle decompression with mortality among injured patients requiring emergency chest decompression. *JAMA Surg* 157:934–940
187. Nakayama N, Yamamoto T, Kikuchi M et al (2022) Japan Resuscitation Council (JRC) Acute Coronary Syndrome (ACS) Task Force and the Guideline Editorial Committee on behalf of the Japanese Circulation Society (JCS) Emergency and Critical Care Committee: prehospital administration of aspirin and nitroglycerin for patients with suspected acute coronary syndrome—a systematic review. *Circ Rep* 4:449–457
188. Philipsen SPJ, Vergunst AA, Tan E (2022) Traction splinting for midshaft femoral fractures in the pre-hospital and emergency department environment—a systematic review. *Injury* 53:4129–4138
189. Varney J, Motawea KR, Kandil OA et al (2022) Prehospital administration of broad-spectrum antibiotics for sepsis patients: A systematic review and meta-analysis. *Health Sci Rep* 5:e582
190. Poynter MJ, Farrugia A, Kelly E et al (2023) Prehospital administration of antibiotics in addition to usual care versus usual care alone for patients with suspected sepsis—a systematic review. *Paramedicine* 21:52–65
191. Jones J, Allen S, Davies J et al (2021) Randomised feasibility study of prehospital recognition and antibiotics for emergency patients with sepsis (PhRAsE). *Sci Rep* 11:18586
192. Chamberlain D (2009) Prehospital administered intravenous antimicrobial protocol for septic shock: A prospective randomized clinical trial. *Crit Care* 13(Suppl 1):P317
193. Kotnarin R, Sirinawee P, Supasaovapak J (2023) Impact of prehospital antibiotics on in-hospital mortality in emergency medical service patients with sepsis. *Open Access Emerg Med* 15:199–206
194. Seymour CW, Kahn JM, Martin-Gill C et al (2017) Delays from first medical contact to antibiotic administration for sepsis. *Crit Care Med* 45:759–765
195. Lagunes L, Encina B, Ramirez-Estrada S (2016) Current understanding in source control management in septic shock patients: a review. *Ann Transl Med* 4:330
196. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S49–S62
197. De Waele JJ, Girardis M, Martin-Loeches I (2022) Source control in the management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 48:1799–1802

- 
198. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) 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. *Crit Care* 18:R87
  199. Bloos F, Thomas-Rüddel D, Rüddel H et al (2014) MEDUSA Study Group: Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18:R42
  200. Bloos F, Rüddel H, Thomas-Rüddel D et al (2017) MEDUSA study group: effect of a multifaceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43:1602–1612
  201. De Pascale G, Antonelli M, Deschepper M et al (2022) Abdominal Sepsis Study (AbSeS) group and the Trials Group of the European Society of Intensive Care Medicine: poor timing and failure of source control are risk factors for mortality in critically ill patients with secondary peritonitis. *Intensive Care Med* 48:1593–1606
  202. Karvellas CJ, Dong V, Abraldes JG et al (2019) The impact of delayed source control and antimicrobial therapy in 196 patients with cholecystitis-associated septic shock: a cohort analysis. *Can J Surg* 62:189–198
  203. Kim H, Chung SP, Choi S-H et al (2019) Korean Shock Society (KoSS) Investigators: impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multi-center observational study. *J Crit Care* 53:176–182
  204. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E et al (2017) Edusepsis Study Group: impact of source control in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 45:11–19
  205. Naqvi F, Jain P, Umer A et al (2022) Outcomes of patients with sepsis and septic shock requiring source control: a prospective observational single-center study. *Crit Care Explor* 4:e0807
  206. Onal U, Akyol Seyhan D, Ketenoglu OB et al (2024) Importance of source control in the subgroup of intra-abdominal infections for septic shock patients: analysis of 390 cases. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 16:e2024051
  207. Reitz KM, Kennedy J, Li SR et al (2022) Association between time to source control in sepsis and 90-day mortality. *JAMA Surg* 157:817–826
  208. Ruddel H, Thomas-Rüddel DO, Reinhart K et al (2022) MEDUSA study group: adverse effects of delayed antimicrobial treatment and surgical source control in adults with sepsis: Results of a planned secondary analysis of a cluster-randomized controlled trial. *Crit Care* 26:51
  209. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50:133–164
  210. Huston JM, Barie PS, Dellinger EP et al (2024) Therapeutics and Guidelines Committee: the surgical infection society guidelines on the management of intra-abdominal infection: 2024 update. *Surg Infect (Larchmt)* 25:419–435
  211. Coccolini F, Sartelli M, Sawyer R et al (2023) Source control in emergency general surgery: WSES, GAIS, SIS-E, SIS-A guidelines. *World J Emerg Surg* 18:41
  212. Duane TM, Huston JM, Collom M et al (2021) Surgical infection society 2020 updated guidelines on the management of complicated skin and soft tissue infections. *Surg Infect (Larchmt)* 22:383–399
  213. Kranz J, Bartoletti R, Bruyère F et al (2024) European association of urology guidelines on urological infections: Summary of the 2024 guidelines. *Eur Urol* 86:27–41
  214. Bodilsen J, D'Alessandris QG, Humphreys H et al (2024) ESCMID Study Group for Infections of the Brain (ESGIB): European society of clinical microbiology and infectious diseases guidelines on diagnosis and treatment of brain abscess in children and adults. *Clin Microbiol Infect* 30:66–89
  215. Magiorakos AP, Srinivasan A, Carey RB et al (2012) Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance. *Clin Microbiol Infect* 18:268–281
  216. Paul M, Carrara E, Retamar P et al (2022) European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect* 28:521–547
  217. Vincent JL, Sakr Y, Singer M et al (2020) EPIC III Investigators: prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 323:1478–1487
  218. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) CDC Prevention Epicenters Program: prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3:e202899
  219. Liu X, Liu X, Jin C et al (2024) Prediction models for diagnosis and prognosis of the colonization or infection of multidrug-resistant organisms in adults: a systematic review, critical appraisal, and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect* 30:1364–1373
  220. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P et al (2016) GLIMP investigators: global initiative for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 16:1364–1376
  221. Labricciosa FM, Sartelli M, Abbo LM et al (2018) Epidemiology and risk factors for isolation of multi-drug-resistant organisms in patients with complicated intra-abdominal infections. *Surg Infect (Larchmt)* 19:264–272
  222. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P et al (2016) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med* 24:201–209
  223. Aydemir H, Akduman D, Piskin N et al (2013) Colistin vs. the combination of colistin and rifampicin for the treatment of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* ventilator-associated pneumonia. *Epidemiol Infect* 141:1214–1222
  224. Wagenlehner FM, Umeh O, Steenbergen J et al (2015) Ceftolozane-tazobactam compared with levofloxacin in the treatment of complicated urinary-tract infections, including pyelonephritis: a randomised, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-cUTI). *Lancet* 385:1949–1956
  225. Solomkin J, Hershberger E, Miller B et al (2015) Ceftolozane/tazobactam plus metronidazole for complicated intra-abdominal infections in an era of multidrug resistance: results from a randomized, double-blind, phase 3 trial (ASPECT-clAI). *Clin Infect Dis* 60:1462–1471
  226. Seo YB, Lee J, Kim YK et al (2017) Randomized controlled trial of piperacillin-tazobactam, cefepime and ertapenem for the treatment of urinary tract infection caused by extended-spectrum beta-lactamase-producing *Escherichia coli*. *BMC Infect Dis* 17:404
  227. Carmeli Y, Armstrong J, Laud PJ et al (2016) Ceftazidime-avibactam or best available therapy in patients with ceftazidime-resistant Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa* complicated urinary tract infections or complicated intra-abdominal infections (REPRISE): a randomised, pathogen-directed, phase 3 study. *Lancet Infect Dis* 16:661–673
  228. Wunderink RG, Matsunaga Y, Ariyasu M et al (2021) Cefiderocol versus high-dose, extended-infusion meropenem for the treatment of Gram-negative nosocomial pneumonia (APEKS-NP): a randomised, double-blind, phase 3, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 21:213–225
  229. Wunderink RG, Giamarellos-Bourboulis EJ, Rahav G et al (2018) Effect and safety of meropenem-vaborbactam versus best-available therapy in patients with carbapenem-resistant enterobacteriaceae infections: the TANGO II randomized clinical trial. *Infect Dis Ther* 7:439–455
  230. Wagenlehner FM, Sobel JD, Newell P et al (2016) Ceftazidime-avibactam versus doripenem for the treatment of complicated urinary tract infections, including acute pyelonephritis: RECAPTURE, a phase 3 randomized trial program. *Clin Infect Dis* 63:754–762
  231. Portsmouth S, van Veenhuizen D, Echols R et al (2018) Cefiderocol versus imipenem-cilastatin for the treatment of complicated urinary tract infections caused by Gram-negative uropathogens: a phase 2, randomised, double-blind, non-inferiority trial. *Lancet Infect Dis* 18:1319–1328
  232. Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y et al (2021) Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. *Lancet Infect Dis* 21:226–240
  233. Carey GB, Holleck JL, Ein Alshaeba S et al (2023) Estimated mortality with early empirical antibiotic coverage of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in hospitalized patients with bacterial infections:

- a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother* 78:1150–1159
234. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H et al (2020) Multidrug-resistant bacterial infections in US hospitalized patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 382:1309–1319
235. Collaborators, G.B.D.A.R. (2024) Global burden of bacterial antimicrobial resistance 1990–2021: a systematic analysis with forecasts to 2050. *Lancet* 404:1199–1226
236. Rhee C, Chen T, Kadri SS et al (2024) CDC Prevention Epicenters Program: trends in empiric broad-spectrum antibiotic use for suspected community-onset sepsis in US hospitals. *JAMA Netw Open* 7:e2418923
237. Tamma PD, Heil EL, Justo JA, Mathers AJ, Satlin MJ, Bonomo RA (2024) Infectious diseases society of America 2024 guidance on the treatment of antimicrobial-resistant gram-negative infections. *Clin Infect Dis* 7:ciae403
238. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 40:839–845
239. Kollef M, Micek S, Hampton N et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54:1739–1746
240. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al (2014) Emerging Infections Program Healthcare-Associated Infections and Antimicrobial Use Prevalence Survey Team: multistate point-prevalence survey of health care-associated infections. *N Engl J Med* 370:1198–1208
241. Mean M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to-bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12:204
242. Garey KW, Rege M, Pai MP et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institutional study. *Clin Infect Dis* 43:25–31
243. Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al (2009) Australian Candidaemia Study: determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 13:R115
244. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of *Candida* bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49:3640–3645
245. Thomas-Ruddel DO, Schlattmann P, Pletz M et al (2022) Risk factors for invasive *Candida* infection in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 161:345–355
246. Cortegiani A, Russotto V, Maggiore A et al (2016) Antifungal agents for preventing fungal infections in non-neutropenic critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2016:CD004920
247. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C et al (2016) EMPIRICUS Trial Group: empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, *Candida* colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS randomized clinical trial. *JAMA* 316:1555–1564
248. Cornely OA, Sprute R, Bassetti M et al (2025) Global guideline for the diagnosis and management of candidiasis: an initiative of the ECMM in cooperation with ISHAM and ASM. *Lancet Infect Dis* 25:e280–e293
249. Cobo F, Pérez-Carrasco V, Rodríguez-Granger J et al (2023) Differences between bloodstream infections involving gram-positive and gram-negative anaerobes. *Anaerobe* 81:102734
250. Murai Y, Nagaoka K, Iwanaga N et al (2025) Effects of extended anaerobic antibiotic coverage on anaerobic bloodstream infection: a multisite retrospective study. *Int J Infect Dis* 153:107840
251. Buckman SA, Turnbull IR, Mazuski JE (2018) Empiric antibiotics for sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 19:147–154
252. Ngo JT, Parkins MD, Gregson DB et al (2013) Population-based assessment of the incidence, risk factors, and outcomes of anaerobic bloodstream infections. *Infection* 41:41–48
253. Mortensen KK, Nielsen HL, Sogaard KK (2024) Clinical and microbiological characteristics of anaerobic bacteremia during 1994–2019: a Danish population-based cohort study. *Anaerobe* 89:102898
254. Petersen MW, Perner A, Jonsson AB et al (2019) Empirical metronidazole for patients with severe bacterial infection: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 63:802–813
255. Kullberg RFJ, Schinkel M, Wiersinga WJ (2023) Empiric anti-anaerobic antibiotics are associated with adverse clinical outcomes in emergency department patients. *Eur Respir J* 61:2300413
256. Chanderraj R, Admon AJ, He Y et al (2024) Mortality of patients with sepsis administered piperacillin-tazobactam vs cefepime. *JAMA Intern Med* 184:769–777
257. Chanderraj R, Baker JM, Kay SG et al (2023) In critically ill patients, anti-anaerobic antibiotics increase risk of adverse clinical outcomes. *Eur Respir J* 61:2200910
258. Qian ET, Casey JD, Wright A et al (2023) Vanderbilt Center for Learning Healthcare and the Pragmatic Critical Care Research Group: cefepime vs piperacillin-tazobactam in adults hospitalized with acute infection: the ACORN randomized clinical trial. *JAMA* 330:1557–1567
259. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al (2019) Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 200:e45–e67
260. Mazuski JE, Tessier JM, May AK et al (2017) The surgical infection society revised guidelines on the management of intra-abdominal infection. *Surg Infect (Larchmt)* 18:1–76
261. Kullberg RFJ, Haak BW, Chanderraj R et al (2025) Empirical antibiotic therapy for sepsis: save the anaerobic microbiota. *Lancet Respir Med* 13:92–100
262. Ferrara F, Castagna T, Pantolini B et al (2024) The challenge of antimicrobial resistance (AMR): current status and future prospects. *Naunyn Schmiedeberg Arch Pharmacol* 397:9603–9615
263. Spoto S, Daniel Markley J, Valeriani E et al (2022) Active surveillance cultures and procalcitonin in combination with clinical data to guide empirical antimicrobial therapy in hospitalized medical patients with sepsis. *Front Microbiol* 13:797932
264. Verdugo-Paiva F, Otaiza F, Roson-Rodríguez P et al (2022) Effects of screening strategies to detect carbapenem-resistant gram-negative bacteria: a systematic review. *Am J Infect Control* 50:1381–1388
265. Tomczyk S, Zanichelli V, Grayson ML et al (2019) Control of carbapenem-resistant enterobacteriaceae, *Acinetobacter baumannii*, and *Pseudomonas aeruginosa* in healthcare facilities: a systematic review and reanalysis of quasi-experimental studies. *Clin Infect Dis* 68:873–884
266. Brusselselaers N, Labeau S, Vogelaers D et al (2013) Value of lower respiratory tract surveillance cultures to predict bacterial pathogens in ventilator-associated pneumonia: systematic review and diagnostic test accuracy meta-analysis. *Intensive Care Med* 39:365–375
267. Antimicrobial Resistance C (2022) Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet* 399:629–655
268. Bouzid D, Zanella M-C, Kerneis S et al (2021) Rapid diagnostic tests for infectious diseases in the emergency department. *Clin Microbiol Infect* 27:182–191
269. Anton-Vazquez V, Hine P, Krishna S et al (2021) Rapid versus standard antimicrobial susceptibility testing to guide treatment of bloodstream infection. *Cochrane Database Syst Rev* 5:CD013235
270. Caspar Y, Deves A, Richarme C et al (2024) Clinical impact and cost-consequence analysis of ePlex(R) blood culture identification panels for the rapid diagnosis of bloodstream infections: a single-center randomized controlled trial. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 43:1193–1203
271. Peri AM, Chatfield MD, Ling W et al (2024) Rapid diagnostic tests and antimicrobial stewardship programs for the management of bloodstream infection: what is their relative contribution to improving clinical outcomes? A systematic review and network meta-analysis. *Clin Infect Dis* 79:502–515
272. Balan AM, Bodolea C, Nemes A et al (2023) Rapid point-of-care PCR testing of drug-resistant strains on endotracheal aspirate samples: a repurposed effective tool in the stepwise approach of healthcare-acquired pneumonia—a pilot study. *Int J Mol Sci* 24:13393
273. Enne VI, Stirling S, Barber JA et al (2025) INHALE WP3 Study Group and Committees: INHALE WP3, a multicentre, open-label, pragmatic randomised controlled trial assessing the impact of rapid, ICU-based, syndromic PCR, versus standard-of-care on antibiotic stewardship and clinical outcomes in hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia. *Intensive Care Med* 51:272–286
274. Timbrook TT, Morton JB, McConeghy KW et al (2017) The effect of molecular rapid diagnostic testing on clinical outcomes in bloodstream

- infections: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 64:15–23
275. Hamill RJ (2013) Amphotericin B formulations: a comparative review of efficacy and toxicity. *Drugs* 73:919–934
276. Levine MT, Chandrasekar PH (2016) Adverse effects of voriconazole: over a decade of use. *Clin Transplant* 30:1377–1386
277. Pristov KE, Ghannoum MA (2019) Resistance of *Candida* to azoles and echinocandins worldwide. *Clin Microbiol Infect* 25:792–798
278. Perlin DS, Rautemaa-Richardson R, Alastruey-Izquierdo A (2017) The global problem of antifungal resistance: prevalence, mechanisms, and management. *Lancet Infect Dis* 17:e383–e392
279. Bouza E, Almirante B, García Rodríguez J et al (2020) Biomarkers of fungal infection: expert opinion on the current situation. *Rev Esp Quimioter* 33:1–10
280. Bloos F, Held J, Kluge S et al (2022) SepNet Study Group: (1 → 3)-beta-D-Glucan-guided antifungal therapy in adults with sepsis: the CandiSep randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 48:865–875
281. MohdHafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CMJ et al (2012) Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anestesiol* 78:94–104
282. Goncalves-Pereira J, Povoia P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15:R206
283. Abdul-Aziz MH, Lipman J, Akova M et al (2016) DALI Study Group: is prolonged infusion of piperacillin/tazobactam and meropenem in critically ill patients associated with improved pharmacokinetic/pharmacodynamic and patient outcomes? An observation from the defining antibiotic levels in intensive care unit patients (DALI) cohort. *J Antimicrob Chemother* 71:196–207
284. Dulhunty JM, Roberts JA, Davis JS et al (2013) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe sepsis: a multicenter double-blind, randomized controlled trial. *Clin Infect Dis* 56:236–244
285. Abdul-Aziz MH, Hammond NE, Brett SJ et al (2024) Prolonged vs intermittent infusions of beta-lactam antibiotics in adults with sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 332:638–648
286. Dulhunty JM, Brett SJ, De Waele JJ et al (2024) BLING III Study Investigators: continuous vs intermittent beta-lactam antibiotic infusions in critically ill patients with sepsis: the BLING III randomized clinical trial. *JAMA* 332:629–637
287. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M et al (2015) Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 45:461–463
288. Roberts JA, Paratz J, Paratz E et al (2007) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 30:11–18
289. Barton G, Rickard CM, Roberts JA (2024) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in critically ill patients with sepsis: Implementation considerations. *Intensive Care Med* 50:2150–2153
290. Sieswerda E, Bax HI, Hoogerwerf JJ et al (2022) The 2021 dutch working party on antibiotic policy (SWAB) guidelines for empirical antibacterial therapy of sepsis in adults. *BMC Infect Dis* 22:687
291. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) International Society of Anti-Infective Pharmacology and the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics Study Group of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases: individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: Challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14:498–509
292. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI Study: DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58:1072–1083
293. Veiga R, Paiva JA (2018) Pharmacokinetics–pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 22:233
294. Nelson NR, Morbitzer KA, Jordan JD et al (2019) The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 30:126–131
295. Gregoire N, Marchand S, Ferrandièrre M et al (2019) Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 74:117–125
296. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J et al (2011) The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 50:99–110
297. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37:2268–2282
298. Roberts JA, Joynt GM, Lee A et al (2021) SMARTR Study Collaborators and the ANZICS Clinical Trials Group: the effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study. *Clin Infect Dis* 72:1369–1378
299. Bougle A, Dujardin O, Lepère V et al (2019) PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on extracorporeal life support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38:493–497
300. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA et al (2019) Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 15:103–112
301. Abdul-Aziz MH, Alffenaar JC, Bassetti M et al (2020) Infection Section of European Society of Intensive Care Medicine (ESICM): antimicrobial therapeutic drug monitoring in critically ill adult patients: a position Paper(). *Intensive Care Med* 46:1127–1153
302. Sanz-Codina M, Bozkir HO, Jorda A et al (2023) Individualized antimicrobial dose optimization: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Microbiol Infect* 29:845–857
303. Arulkumar N, Routledge M, Schlebusch S et al (2020) Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 46:225–235
304. Schuts EC, Hulscher MEJL, Mouton JW et al (2016) Current evidence on hospital antimicrobial stewardship objectives: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 16:847–856
305. Barlam TF, Cosgrove SE, Abbo LM et al (2016) Implementing an antibiotic stewardship program: guidelines by the infectious diseases society of America and the society for healthcare epidemiology of America. *Clin Infect Dis* 62:e51–e77
306. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH et al (2020) Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European society of intensive care medicine (ESICM) and European society of clinical microbiology and infectious diseases (ESCMID) critically ill patients study group (ESGCIIP). *Intensive Care Med* 46:245–265
307. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) AZUREA Network Investigators: de-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40:1399–1408
308. Lopez-Cortes LE, Delgado-Valverde M, Moreno-Mellado E et al (2024) SIMPLIFY study group: efficacy and safety of a structured de-escalation from antipseudomonal beta-lactams in bloodstream infections due to *Enterobacteriales* (SIMPLIFY): an open-label, multicentre, randomised trial. *Lancet Infect Dis* 24:375–385
309. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J et al (2016) A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 62:1009–1017
310. NICE Organization (2018) Surveillance report 2018—antimicrobial stewardship: systems and processes for effective antimicrobial medicine use (2015) NICE guideline NG15. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng15/resources/surveillance-report-2018-antimicrobial-stewardship-systems-and-processes-for-effective-antimicrobial-medicine-use-2015-nice-guideline-ng15-pdf-6119358364357>. Accessed 18 July 2025
311. De Bus L, Depuydt P, Steen J et al (2020) DIANA study group: antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 46:1404–1417
312. Erb T, Mihai S, Strauß R et al (2023) beta-(1→3)-D-glucan- and mannan-guided early termination of antifungal therapy in ICU patients: a randomized controlled study. *Antimicrob Agents Chemother* 67:e0072523
313. De Pascale G, Posteraro B, D'Arrigo S et al (2020) (1,3)-Beta-D-glucan-based empirical antifungal interruption in suspected invasive candidiasis: a randomized trial. *Crit Care* 24:550
314. Rouze A, Loridant S, Poissy J et al (2017) S-TAFE study group: biomarker-based strategy for early discontinuation of empirical antifungal

- treatment in critically ill patients: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 43:1668–1677
315. Dark P, Hossain A, McAuley DF et al (2025) ADAPT-Sepsis Collaborators: biomarker-guided antibiotic duration for hospitalized patients with suspected sepsis: the ADAPT-sepsis randomized clinical trial. *JAMA* 333:682–693
  316. Stoutenbeek CP, van Saene HK, Miranda DR et al (1984) The effect of selective decontamination of the digestive tract on colonisation and infection rate in multiple trauma patients. *Intensive Care Med* 10:185–192
  317. Oostdijk EA, de Smet AMGA, Blok HEM et al (2010) Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 181:452–457
  318. Buitinck S, Jansen R, Rijkenberg S et al (2019) The ecological effects of selective decontamination of the digestive tract (SDD) on antimicrobial resistance: a 21-year longitudinal single-centre study. *Crit Care* 23:208
  319. Hammond NE, Myburgh J, Seppelt I et al (2022) Association between selective decontamination of the digestive tract and in-hospital mortality in intensive care unit patients receiving mechanical ventilation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 328:1922–1934
  320. SuDdicu Investigators for the Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials, G et al (2022) Effect of selective decontamination of the digestive tract on hospital mortality in critically ill patients receiving mechanical ventilation: a randomized clinical trial. *JAMA* 328:1911–1921
  321. Cuthbertson BH, Billot L, Campbell MK et al (2025) Selective decontamination of the digestive tract during ventilation in the ICU. *N Engl J Med* (online ahead of print)
  322. Gershengorn HB, Garland A, Kramer A et al (2014) Variation of arterial and central venous catheter use in United States intensive care units. *Anesthesiology* 120:650–664
  323. Mahendra M, McQuillen P, Dudley RA et al (2021) Variation in arterial and central venous catheter use in pediatric intensive care units. *J Intensive Care Med* 36:1250–1257
  324. Wong T et al (2024) Pragmatic randomized trial for arterial catheters in the critical care environment (GRACE) [abstract]. *Am J Respir Crit Care Med* 209:A4783
  325. Gershengorn HB, Wunsch H, Scales DC et al (2014) Association between arterial catheter use and hospital mortality in intensive care units. *JAMA Intern Med* 174:1746–1754
  326. Barros A, Nguyen H, Lee H et al (2020) Effect of arterial catheter on vasopressor use in patients with shock: a propensity score matching analysis on a multi-center prospective cohort. *Chest* 158:A642
  327. Rasla S, Mohamed A, Qureshi R et al (2017) Association between the use of arterial catheters and hospital outcomes in critically ill patients. *Chest* 152:A336
  328. Ou Q, Cai G, Zhou Y et al (2022) Arterial catheterization and in-hospital mortality in sepsis: a propensity score-matched study. *BMC Anesthesiol* 22:178
  329. Ribezzo S, Spina E, Di Bartolomeo S et al (2014) Noninvasive techniques for blood pressure measurement are not a reliable alternative to direct measurement: a randomized crossover trial in ICU. *Sci World J* 2014:353628
  330. Bur A, Hirschl MM, Herkner H et al (2000) Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 28:371–376
  331. Lakhali K, Macq C, Ehrmann S et al (2012) Noninvasive monitoring of blood pressure in the critically ill: Reliability according to the cuff site (arm, thigh, or ankle). *Crit Care Med* 40:1207–1213
  332. Riley LE, Chen GJ, Latham HE (2017) Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit* 22:202–207
  333. Haber EN, Sonti R, Simkovich SM et al (2024) Accuracy of noninvasive blood pressure monitoring in critically ill adults. *J Intensive Care Med* 39:665–671
  334. Lakhali K, Dauvergne JE, Kamel T et al (2023) Noninvasive monitoring of arterial pressure: finger or lower leg as alternatives to the upper arm: a prospective study in three ICUs. *Crit Care Med* 51:1350–1362
  335. Kaufmann T, Cox EGM, Wiersema R et al (2020) SICS Study Group: non-invasive oscillometric versus invasive arterial blood pressure measurements in critically ill patients: a post hoc analysis of a prospective observational study. *J Crit Care* 57:118–123
  336. Meidert AS, Dolch ME, Mühlbauer K et al (2021) Oscillometric versus invasive blood pressure measurement in patients with shock: a prospective observational study in the emergency department. *J Clin Monit Comput* 35:387–393
  337. Engelbrecht-Wiggans E, Palmer J, Hollis G et al (2023) Most patients with non-hypertensive diseases at a critical care resuscitation unit require arterial pressure monitoring: a prospective observational study. *World J Emerg Med* 14:173–178
  338. Macedo SK, Bissoli T, Dias LC et al (2010) Comparative study to evaluate blood pressure levels measured by an invasive method versus a non-invasive method in patients in an intensive care unit. *Crit Care* 14:P139
  339. Tijmsa L et al (2019) Non-invasive blood pressure measurements versus invasive blood pressure measurements in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med Exp* 7:92
  340. Tran QK, Gelmann D, Alam Z et al (2022) Discrepancy between invasive and noninvasive blood pressure measurements in patients with sepsis by vasopressor status. *West J Emerg Med* 23:358–367
  341. Muller G, Contou D, Ehrmann S et al (2025) Deferring arterial catheterization in critically ill patients with shock. *N Engl J Med* 393:1875–1888
  342. Hammond NE, Taylor C, Finfer S et al (2017) Fluid-TRIPS and Fluidos Investigators: patterns of intravenous fluid resuscitation use in adult intensive care patients between 2007 and 2014: an international cross-sectional study. *PLoS ONE* 12:e0176292
  343. Hammond NE, Zampieri FG, Di Tanna GL et al (2022) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults—a systematic review with meta-analysis. *NEJM Evid* 1:2100010
  344. Zampieri FG, Cavalcanti AB, Di Tanna GL et al (2024) Balanced crystalloids versus saline for critically ill patients (BEST-Living): a systematic review and individual patient data meta-analysis. *Lancet Respir Med* 12:237–246
  345. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al (2018) SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group: balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378:829–839
  346. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS et al (2021) BaSICS Investigators and the BRICNet Members: effect of intravenous fluid treatment with a balanced Solution vs 0.9% saline solution on mortality in critically ill patients: the BaSICS randomized clinical trial. *JAMA* 326:1–12
  347. Finfer S, Micallef S, Hammond N, PLUS Study Investigators and the Australian New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2022) Balanced multielectrolyte solution versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 386:815–826
  348. Jackson KE, Wang L, Casey JD, SMART Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group et al (2021) Effect of early balanced crystalloids before ICU admission on sepsis outcomes. *Chest* 159:585–595
  349. Gelbenegger G, Shapiro NI, Zeitlinger M et al (2025) Lactated ringer's or normal saline for initial fluid resuscitation in sepsis-induced hypotension. *Crit Care Med* 53:e1140–e1144
  350. Zampieri FG, Machado FR, Biondi RS et al (2022) Association between type of fluid received prior to enrollment, type of admission, and effect of balanced crystalloid in critically ill adults: a secondary exploratory analysis of the BaSICS clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 205:1419–1428
  351. Caironi P, Tognoni G, Masson S, ALBIOS Study Investigators et al (2014) Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 370:1412–1421
  352. Bai Z, Lai Y, Han K et al (2024) Human albumin for adults with sepsis: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore)* 103:e40983
  353. Geng L, Tian X, Gao Z et al (2023) Different concentrations of albumin versus crystalloid in patients with sepsis and septic shock: A meta-analysis of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med* 38:679–689
  354. Bannard-Smith J, Elrakhawy M, Norman G et al (2024) The efficacy, safety and effectiveness of hyperoncotic albumin solutions in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Soc* 25:308–318
  355. Wang Y, Chen K, Li X et al (2024) Clinical efficacy of various resuscitation fluids in the management of sepsis in postoperative surgical and trauma patients: a systematic review and meta-analysis. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne* 19:275–288

- 
356. Wiedermann CJ (2023) Human albumin infusion in critically ill and perioperative patients: narrative rapid review of meta-analyses from the last five years. *J Clin Med* 12:5919
357. Callum J, Skubas NJ, Bathla A et al (2024) International Collaboration for Transfusion Medicine Guidelines Intravenous Albumin Guideline Group: Use of intravenous albumin: a guideline from the international collaboration for transfusion medicine guidelines. *Chest* 166:321–338
358. Maiwall R, Kumar A, Pasupuleti SSR et al (2022) A randomized-controlled trial comparing 20% albumin to plasmalyte in patients with cirrhosis and sepsis-induced hypotension [ALPS trial]. *J Hepatol* 77:670–682
359. Gray AJ, Oatey K, Grahamslaw J, Albumin, Balanced, and Crystalloid-Sepsis (ABC-Sepsis) Investigators et al (2024) Albumin versus balanced crystalloid for the early resuscitation of sepsis: an open parallel-group randomized feasibility trial—the ABC-sepsis trial. *Crit Care Med* 52:1520–1532
360. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ et al (2019) Lactated ringer's versus 4% albumin on lactated ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: a pilot single-center randomized trial. *Crit Care Med* 47:e798–e805
361. Annane D, Siami S, Jaber S, CRISTAL Investigators et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310:1809–1817
362. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, SAFE Study Investigators et al (2004) A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 350:2247–2256
363. Diz JC, Luna-Rojas P, Díaz-Vidal P et al (2025) Effect of treatment with balanced crystalloids versus normal saline on the mortality of critically ill patients with and without traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 141:152–161
364. Investigators SS et al (2007) Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med* 357:874–884
365. Philips CA, Maiwall R, Sharma MK et al (2021) Comparison of 5% human albumin and normal saline for fluid resuscitation in sepsis induced hypotension among patients with cirrhosis (FRISC study): a randomized controlled trial. *Hepatol Int* 15:983–994
366. Martin GS, Bassett P (2019) Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the intensive care unit: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 50:144–154
367. Arabi YM, Bellef-Cote E, Carsetti A et al (2024) European Society of Intensive Care Medicine: European Society of Intensive Care Medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients. Part 1: the choice of resuscitation fluids. *Intensive Care Med* 50:813–831
368. Chen C, Kollef MH (2015) Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: a pilot study. *Chest* 148:1462–1469
369. Corl KA, Prodromou M, Merchant RC et al (2019) The restrictive IV fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 47:951–959
370. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, CLASSIC Trial Group et al (2016) Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 42:1695–1705
371. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM et al (2018) REFRESH trial investigators: restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 44:2070–2078
372. Semler MW, Janz DR, Casey JD et al (2020) Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial. *J Intensive Care Med* 35:1374–1382
373. Jessen MK, Andersen LW, Thomsen MH et al (2022) Restrictive fluids versus standard care in adults with sepsis in the emergency department (REFACED): a multicenter, randomized feasibility trial. *Acad Emerg Med* 29:1172–1184
374. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, CLASSIC Trial Group et al (2022) Restriction of intravenous fluid in ICU patients with septic shock. *N Engl J Med* 386:2459–2470
375. Bednarczyk JM, Fridfinnson JA, Kumar A et al (2017) Incorporating dynamic assessment of fluid responsiveness into goal-directed therapy: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 45:1538–1545
376. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK et al (2019) Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Explor* 1:e0015
377. Azadian M, Win S, Abdipour A et al (2022) Mortality benefit from the passive leg raise maneuver in guiding resuscitation of septic shock patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J Intensive Care Med* 37:611–617
378. Douglas IS, Alapat PM, Corl KA et al (2020) Fluid response evaluation in sepsis hypotension and shock: a randomized clinical trial. *Chest* 158:1431–1445
379. Basmaji J, Arntfield R, Desai K et al (2024) The impact of point-of-care ultrasound-guided resuscitation on clinical outcomes in patients with shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 52:1661–1673
380. Stewart GN (1897) Researches on the circulation time and on the influences which affect it. *J Physiol* 22:159–183
381. Fegler G (1954) Measurement of cardiac output in anaesthetized animals by a thermodilution method. *Q J Exp Physiol Cogn Med Sci* 39:153–164
382. Fick A (1870) Über die messung des Blutquantums in den Hertzventrikeln. *Sitzber Physik Med Ges Wurzburg* 36:290–291
383. Velissaris D, Karamouzou V, Kotroni I et al (2016) The use of pulmonary artery catheter in sepsis patients: a literature review. *J Clin Med Res* 8:769–776
384. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW et al (2005) Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 294:1664–1670
385. Arya VK, Al-Moustadi W, Dutta V (2022) Cardiac output monitoring—noninvasive and noninvasive. *Curr Opin Crit Care* 28:340–347
386. Hadian M, Pinsky MR (2006) Evidence-based review of the use of the pulmonary artery catheter: impact data and complications. *Crit Care* 10(Suppl 3):S8
387. Scully TG, Grealy R, McLean AS et al (2019) Calibrated cardiac output monitoring versus standard care for fluid management in the shocked ICU patient: a pilot randomised controlled trial. *J Intensive Care* 7:1
388. Ma S, Zhang R, Wang S et al (2017) Effect of global end diastolic volume index guidance fluid resuscitation in elderly patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 29:486–490
389. Lu NF, Zheng R-Q, Lin H et al (2015) Improved sepsis bundles in the treatment of septic shock: a prospective clinical study. *Am J Emerg Med* 33:1045–1049
390. Hou PC, Filbin MR, Napoli A et al (2016) Cardiac output monitoring managing intravenous therapy (COMMIT) to treat emergency department patients with sepsis. *Shock* 46:132–138
391. Kuan WS, Ibrahim I, Leong BSH et al (2016) Emergency department management of sepsis patients: a randomized, goal-oriented, noninvasive sepsis trial. *Ann Emerg Med* 67:367–378.e3
392. Diaz-Gomez JL, Sharif S, Ablordeppey E et al (2025) Society of critical care medicine guidelines on adult critical care ultrasonography: focused update 2024. *Crit Care Med* 53:e447–e458
393. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12:315–321
394. Ding XF, Yang Z-Y, Xu Z-T et al (2018) Early goal-directed and lactate-guided therapy in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Transl Med* 16:331
395. Pan J, Peng M, Liao C et al (2019) Relative efficacy and safety of early lactate clearance-guided therapy resuscitation in patients with sepsis: a meta-analysis. *Medicine (Baltim)* 98:e14453
396. Yumoto T, Kuribara T, Yamada K et al (2023) Clinical parameter-guided initial resuscitation in adult patients with septic shock: a systematic review and network meta-analysis. *Acute Med Surg* 10:e914
397. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41:1862–1863
398. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y et al (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
399. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2012) Identifying resource needs for sepsis care and guideline implementation in the Democratic Republic of the Congo: a cluster survey of 66 hospitals in four eastern provinces. *Middle East J Anaesthesiol* 21:559–575

400. Hernandez G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, ANDROMEDA SHOCK Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN) et al (2019) The effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK randomized clinical trial. *JAMA* 321:654–664
401. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G et al (2017) International Surviving Sepsis Campaign Guidelines 2016: the perspective from low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis* 17:893–895
402. Morin A, Missri L, Urbina T et al (2025) Relationship between skin microvascular blood flow and capillary refill time in critically ill patients. *Crit Care* 29:57
403. Hernandez G, Carmona P, Ait-Oufella H (2024) Monitoring capillary refill time in septic shock. *Intensive Care Med* 50:580–582
404. Hansen M, Gillespie J, Riddick T et al (2023) Evaluation of electronic measurement of capillary refill for sepsis screening at ED triage. *Am J Emerg Med* 70:61–65
405. Jouffroy R, Saade A, Tourtier JP et al (2019) Skin mottling score and capillary refill time to assess mortality of septic shock since pre-hospital setting. *Am J Emerg Med* 37:664–671
406. Wang M, Tong M, Tian Z (2024) Prolonged capillary refill time and short-term mortality of critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Emerg Med* 79:127–135
407. Putowski Z, Goldyn M, Pluta MP et al (2023) Correlation between mean arterial pressure and capillary refill time in patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med* 38:838–846
408. Wesolek F, Putowski Z, Staniszewska W et al (2024) Capillary refill time as a part of routine physical examination in critically ill patients undergoing vasoactive therapy: a prospective study. *J Clin Med* 13:5782
409. Raia L, Gabarre P, Bonny V et al (2022) Kinetics of capillary refill time after fluid challenge. *Ann Intensive Care* 12:74
410. Castro R, Kattan E, Ferri G et al (2020) Effects of capillary refill time-vs. lactate-targeted fluid resuscitation on regional, microcirculatory and hypoxia-related perfusion parameters in septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care* 10:150
411. Kattan E, Bakker J, Estensoro E et al (2022) Hemodynamic phenotype-based, capillary refill time-targeted resuscitation in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial study protocol. *Rev Bras Ter Intensiva* 34:96–106
412. Andromeda-Shock-2 Investigators for the Andromeda Research Network, S.S.o.A.R. et al (2025) Personalized hemodynamic resuscitation targeting capillary refill time in early septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK-2 randomized clinical trial. *JAMA* 334:1988–1999
413. Russell JA (2011) Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care* 15:226
414. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, VANISH Investigators et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316:509–518
415. Hajjar LA, Zambolim C, Belletti A et al (2019) Vasopressin versus norepinephrine for the management of septic shock in cancer patients: the VANCS II randomized clinical trial. *Crit Care Med* 47:1743–1750
416. Khanna A, English SW, Wang XS, ATHOS-3 Investigators et al (2017) Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 377:419–430
417. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E et al (2014) Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 18:534
418. Drugs.com. Comparing levophed vs vasopressin. <https://www.drugs.com/compare/levophed-vs-vasopressin> Accessed 22 July 2025
419. Russell JA, Walley KR, Singer J, VASST Investigators et al (2008) Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358:877–887
420. Barzegar E, Ahmadi A, Mousavi S et al (2016) The therapeutic role of vasopressin on improving lactate clearance during and after vasogenic shock: microcirculation, is it the black box? *Acta Med Iran* 54:15–23
421. Dunser MW, Mayr AJ, Ulmer H et al (2003) Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: a prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 107:2313–2319
422. Hammond DA, Ficek OA, Painter JT et al (2018) Prospective open-label trial of early concomitant vasopressin and norepinephrine therapy versus initial norepinephrine monotherapy in septic shock. *Pharmacotherapy* 38:531–538
423. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P et al (2006) Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 32:1782–1789
424. Malay MB, Ashton RC, Landry DW et al (1999) Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 47:699–703 (**discussion 703**)
425. Oliveira S, Dessa F, Rocha C et al (2014) Early vasopressin application in shock study. *Crit Care* 18(Suppl 1):P158
426. Fonseca-Ruiz NJ, Cano AL, Carmona DPO et al (2013) Uso de vasopresina en pacientes con choque séptico refractario a catecolaminas. Estudio piloto *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo* 13:114–123
427. Nagendran M, Russell JA, Walley KR et al (2019) Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 45:844–855
428. Kalimoutou A, Kennedy JN, Feng J et al (2025) Optimal vasopressin initiation in septic shock: the OVISS reinforcement learning study. *JAMA* 333:1688–1698
429. Chen C, Pang L, Wang Y et al (2019) Combination era, using combined vasopressors showed benefits in treating septic shock patients: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Transl Med* 7:535
430. Shi R, Hamzaoui O, De Vita N et al (2020) Vasopressors in septic shock: Which, when, and how much? *Ann Transl Med* 8:794
431. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, CAT Study Investigators et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34:2226–2234
432. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G et al (2017) The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 37:91–98
433. Jia L, Wang P, Li C et al (2023) The efficacy and safety of vasopressors for septic shock patients: a systemic review and network meta-analysis. *Shock* 60:746–752
434. Fernando SM, Tran A, Soliman K et al (2024) Methylene blue in septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor* 6:e1110
435. Luis-Silva F, Meneguetti MG, Peres LM et al (2024) Methylene blue therapy in addition to standard treatment for acute-phase septic shock: a pilot randomized controlled trial. *Front Med (Lausanne)* 11:1431321
436. Yune H, Kim K, Jo YH et al (2016) 1453: Infusion of methylene blue in severe sepsis and septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 44:439–439
437. Lopez A, Lorente JA, Steingrub J et al (2004) Multiple-center, randomized, placebo-controlled, double-blind study of the nitric oxide synthase inhibitor 546C88: effect on survival in patients with septic shock. *Crit Care Med* 32:21–30
438. Ibarra-Estrada M, Kattan E, Aguilera-González P et al (2023) Early adjunctive methylene blue in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Crit Care* 27:110
439. Hasegawa D, Ishisaka Y, Maeda T et al (2023) Prevalence and prognosis of sepsis-induced cardiomyopathy: a systematic review and meta-analysis. *J Intensive Care Med* 38:797–808
440. Shvilkina T, Shapiro N (2023) Sepsis-Induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance. *Front Cardiovasc Med* 10:1200441
441. Dubin A, Mugno M (2024) The effects of dobutamine in septic shock: an updated narrative review of clinical and experimental studies. *Medicina (Kaunas)* 60:751
442. Tongyoo S, Chobngam S, Yolsiriwat N et al (2025) Effects of adjunctive milrinone versus placebo on hemodynamics in patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Ann Med* 57:2484464
443. Scheeren TWL, Bakker J, Kaufmann T et al (2021) Current use of inotropes in circulatory shock. *Ann Intensive Care* 11:21
444. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Harrison AM et al (2016) Temporal trends in the utilization of vasopressors in intensive care units: an epidemiologic study. *BMC Pharmacol Toxicol* 17:19
445. Russell JA (2019) Vasopressor therapy in critically ill patients with shock. *Intensive Care Med* 45:1503–1517

446. Izcovich A, González Malla C, Manzotti M et al (2014) Midodrine for orthostatic hypotension and recurrent reflex syncope: a systematic review. *Neurology* 83:1170–1177
447. House AA, McIntyre CW (2023) Midodrine is an effective therapy for resistant intradialytic hypotension: PRO. *Kidney* 360 4:299–301
448. Kilcommons SJ, Hammal F, Kamaleldin M et al (2025) Adjunctive midodrine therapy for vasopressor-dependent shock in the ICU: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 53:e384–e399
449. Suzuki T, Morisaki H, Serita R et al (2005) Infusion of the beta-adrenergic blocker esmolol attenuates myocardial dysfunction in septic rats. *Crit Care Med* 33:2294–2301
450. Rehberg S, Frank S, Černý V, LANDI-SEP Study Group et al (2024) Landiolol for heart rate control in patients with septic shock and persistent tachycardia. A multicenter randomized clinical trial (Landi-SEP). *Intensive Care Med* 50:1622–1634
451. Whitehouse T, Hossain A, Perkins GD, STRESS-L Collaborators et al (2023) Landiolol and organ failure in patients with septic shock: the STRESS-L randomized clinical trial. *JAMA* 330:1641–1652
452. Morelli A, Ertmer C, Westphal M et al (2013) Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: a randomized clinical trial. *JAMA* 310:1683–1691
453. McChesney C, Orozco N, Fiorini K et al (2025) Impact of short-acting beta-blockers on the outcomes of patients with septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 53:e1125–e1139
454. Chaudhuri D, Lazarte J, Shah K et al (2026) Approaches to Converting Spo<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio to PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio for assessment of respiratory failure in critically ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* (online ahead of print)
455. Rice TW, Wheeler AP, Bernard GR, National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Network et al (2007) Comparison of the SpO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio and the PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub> ratio in patients with acute lung injury or ARDS. *Chest* 132:410–417
456. Sjoding MW, Dickson RP, Iwashyna TJ et al (2020) Racial bias in pulse oximetry measurement. *N Engl J Med* 383:2477–2478
457. Martin D, Johns C, Sorrell L et al (2024) Effect of skin tone on the accuracy of the estimation of arterial oxygen saturation by pulse oximetry: a systematic review. *Br J Anaesth* 132:945–956
458. Matthay MA, Arabi Y, Arroliga AC et al (2024) A new global definition of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 209:37–47
459. Alipanah-Lechner N, Cavalcanti AB, Diaz J et al (2024) From berlin to global: the need for syndromic definitions of acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 209:21–23
460. Barrot L, Asfar P, Mauny F, LOCO2 Investigators and REVA Research Network et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382:999–1008
461. Gelissen H, de Groot H-J, Smulders Y et al (2021) Effect of low-normal vs high-normal oxygenation targets on organ dysfunction in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:940–948
462. Investigators I-R et al (2020) Conservative oxygen therapy during mechanical ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382:989–998
463. Martin DS, McNeil M, Brew-Graves C et al (2021) A feasibility randomised controlled trial of targeted oxygen therapy in mechanically ventilated critically ill patients. *J Intensive Care Soc* 22:280–287
464. Martin DS et al (2025) Conservative oxygen therapy in mechanically ventilated critically ill adult patients: the UK-ROX randomized clinical trial. *JAMA* 334:398–408
465. Nielsen FM, Klitgaard TL, Siegemund M, HOT-COVID Trial Group et al (2024) Lower vs higher oxygenation target and days alive without life support in COVID-19: the HOT-COVID randomized clinical trial. *JAMA* 331:1185–1194
466. Panwar R, Hardie M, Bellomo R, CLOSE Study Investigators et al (2016) Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 193:43–51
467. Schjørring OL, Klitgaard TL, Perner A, HOT-ICU Investigators et al (2021) Lower or higher oxygenation targets for acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 384:1301–1311
468. van der Wal LI, Grim CCA, Del Prado MR, ICONIC investigators et al (2023) Conservative versus liberal oxygenation targets in intensive care unit patients (ICONIC): a randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 208:770–779
469. Semler MW, Casey JD, Lloyd BD, PILOT Investigators and the Pragmatic Critical Care Research Group et al (2022) Oxygen-saturation targets for critically ill adults receiving mechanical ventilation. *N Engl J Med* 387:1759–1769
470. Nafae RM, Shouman W, Abdelmoneam SH et al (2023) Conservative versus conventional oxygen therapy in type I acute respiratory failure patients in respiratory intensive care unit, Zagazig University. *Monaldi Arch Chest Dis* 94
471. Moller MH, Granholm A, Al Duhailib Z et al (2024) Higher versus lower oxygenation targets in adult ICU patients: a rapid practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 68:302–310
472. Klitgaard TL, Schjørring OL, Nielsen FM et al (2023) Higher versus lower fractions of inspired oxygen or targets of arterial oxygenation for adults admitted to the intensive care unit. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD012631
473. Buell KG, Spicer AB, Casey JD et al (2024) Individualized treatment effects of oxygen targets in mechanically ventilated critically ill adults. *JAMA* 331:1195–1204
474. Frat JP, Thille AW, Mercat A, FLORALI Study Group et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372:2185–2196
475. Azoulay E, Lemiale V, Mokart D et al (2018) Effect of high-flow nasal oxygen vs standard oxygen on 28-day mortality in immunocompromised patients with acute respiratory failure: the HIGH randomized clinical trial. *JAMA* 320:2099–2107
476. Andino R, Vega G, Pacheco SK et al (2020) High-flow nasal oxygen reduces endotracheal intubation: a randomized clinical trial. *Thorax* 75:1753466620956459
477. Ospina-Tascon GA, Calderón-Tapia LE, García AF, HiFlo-Covid Investigators et al (2021) Effect of high-flow oxygen therapy vs conventional oxygen therapy on invasive mechanical ventilation and clinical recovery in patients with severe COVID-19: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:2161–2171
478. Alptekinoglu Mendil N, Temel S, Yüksel RC et al (2021) The use of high-flow nasal oxygen vs. standard oxygen therapy in hematological malignancy patients with acute respiratory failure in hematology wards. *Turk J Med Sci* 51:1756–1763
479. Frat JP, Quenot J-P, Badie J, SOHO-COVID Study Group and the REVA Network et al (2022) Effect of high-flow nasal cannula oxygen vs standard oxygen therapy on mortality in patients with respiratory failure due to COVID-19: the SOHO-COVID randomized clinical trial. *JAMA* 328:1212–1222
480. Perkins GD, Ji C, Connolly BA, RECOVERY-RS Collaborators et al (2022) Effect of noninvasive respiratory strategies on intubation or mortality among patients with acute hypoxemic respiratory failure and COVID-19: the RECOVERY-RS randomized clinical trial. *JAMA* 327:546–558
481. Thota B, Samantaray A, Vengamma B et al (2022) A randomised controlled trial of high-flow nasal oxygen versus non-rebreathing oxygen face mask therapy in acute hypoxaemic respiratory failure. *Indian J Anaesth* 66:644–650
482. Nazir N, Saxena A (2022) The effectiveness of high-flow nasal cannula and standard non-rebreathing mask for oxygen therapy in moderate category COVID-19 pneumonia: randomised controlled trial. *Afr J Thorac Crit Care Med* 28
483. Bouadma L, Mekontso-Dessap A, Burdet C, COVIDICUS Study Group et al (2022) High-dose dexamethasone and oxygen support strategies in intensive care unit patients with severe COVID-19 acute hypoxemic respiratory failure: the COVIDICUS randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 182:906–916
484. Crimi C, Noto A, Madotto F, COVID-HIGH Investigators et al (2023) High-flow nasal oxygen versus conventional oxygen therapy in patients with COVID-19 pneumonia and mild hypoxaemia: a randomised controlled trial. *Thorax* 78:354–361
485. Nair PR, Haritha D, Behera S et al (2021) Comparison of high-flow nasal cannula and noninvasive ventilation in acute hypoxemic respiratory failure due to severe COVID-19 pneumonia. *Respir Care* 66:1824–1830
486. Grieco DL, Menga LS, Cesarano M, COVID-ICU Gemelli Study Group et al (2021) Effect of helmet noninvasive ventilation vs high-flow nasal oxygen on days free of respiratory support in patients with COVID-19

- and moderate to severe hypoxemic respiratory failure: the HENIVOT randomized clinical trial. *JAMA* 325:1731–1743
487. Al Hashim AH, Al Reesi A, Al Lawati NM et al (2023) Comparison of noninvasive mechanical ventilation with high-flow nasal cannula, face-mask, and helmet in hypoxemic respiratory failure in patients with COVID-19: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 51:1515–1526
  488. Nagata K, Yokoyama T, Tsugitomi R, JaNP-Hi Study Investigators et al (2024) Continuous positive airway pressure versus high-flow nasal cannula oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: a randomized controlled trial. *Respirology* 29:36–45
  489. Investigators R et al (2025) High-flow nasal oxygen vs noninvasive ventilation in patients with acute respiratory failure: the RENOVATE randomized clinical trial. *JAMA* 333:875–890
  490. Elagamy AE, Taha SS, Elfawy DM (2021) High flow nasal cannula versus non-invasive ventilation in prevention of intubation in immunocompromised patient with acute hypoxemic respiratory failure. *Egypt J Anaesth* 37:432–439
  491. Coudroy R, Frat J-P, Ehrmann S, FLORALI-HM study group and the REVA Research Network et al (2022) High-flow nasal oxygen alone or alternating with non-invasive ventilation in critically ill immunocompromised patients with acute respiratory failure: a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 10:641–649
  492. Botta M, Carigt O, van Meenen DMP et al (2023) Oxygen consumption with high-flow nasal oxygen versus mechanical ventilation—an international multicenter observational study in COVID-19 patients (PROXY-COVID). *Am J Trop Med Hyg* 108:1035–1041
  493. Luo J, Pavlov I, Tavernier E, Awake Prone Positioning Meta-Analysis Group et al (2025) Awake prone positioning in adults with COVID-19: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Intern Med* 185:572–581
  494. Alhazzani W, Parhar KKS, Weatherald J, COVI-PRONE Trial Investigators and the Saudi Critical Care Trials Group et al (2022) Effect of awake prone positioning on endotracheal intubation in patients with COVID-19 and acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA* 327:2104–2113
  495. Ehrmann S, Li J, Ibarra-Estrada M, Awake Prone Positioning Meta-Trial Group et al (2021) Awake prone positioning for COVID-19 acute hypoxaemic respiratory failure: a randomised, controlled, multinational, open-label meta-trial. *Lancet Respir Med* 9:1387–1395
  496. Fezzi M, Antolini L, Soria A et al (2023) Early prone positioning does not improve the outcome of patients with mild pneumonia due to SARS-CoV-2: results from an open-label randomised controlled trial—the EPCoT study. *ERJ Open Res* 9:00181–02023
  497. Harris TRE, Bhutta ZA, Qureshi I et al (2024) A randomised clinical trial of awake prone positioning in COVID-19 suspects with acute hypoxemic respiratory failure. *Contemp Clin Trials Commun* 39:101295
  498. Fralick M, Colacci M, Munshi L, COVID Prone Study Investigators et al (2022) Prone positioning of patients with moderate hypoxaemia due to covid-19: multicentre pragmatic randomised trial (COVID-PRONE). *BMJ* 376:e068585
  499. Jayakumar D, Ramachandran Dnb P, Rabindrarajan Dnb E et al (2021) Standard care versus awake prone position in adult nonintubated patients with acute hypoxemic respiratory failure secondary to COVID-19 infection—a multicenter feasibility randomized controlled trial. *J Intensive Care Med* 36:918–924
  500. Johnson SA, Horton DJ, Fuller MJ et al (2021) Patient-directed prone positioning in awake patients with COVID-19 requiring hospitalization (PAPR). *Ann Am Thorac Soc* 18:1424–1426
  501. Kharat A, Dupuis-Lozeron E, Cantero C et al (2021) Self-proning in COVID-19 patients on low-flow oxygen therapy: a cluster randomised controlled trial. *ERJ Open Res* 7:00692–02020
  502. Nay MA, Hindre R, Perrin C et al (2023) Prone position versus usual care in hypoxemic COVID-19 patients in medical wards: a randomised controlled trial. *Crit Care* 27:240
  503. Rampon G, Jia S, Agrawal R et al (2022) Smartphone-guided self-prone positioning vs usual care in nonintubated hospital ward patients with COVID-19: a pragmatic randomized clinical trial. *Chest* 162:782–791
  504. Taylor SP, Bundy H, Smith WM et al (2021) Awake prone positioning strategy for nonintubated hypoxic patients with COVID-19: a pilot trial with embedded implementation evaluation. *Ann Am Thorac Soc* 18:1360–1368
  505. Gopalakrishnan M, Khichar S, Saurabh S et al (2022) Effectiveness of early awake self-proning strategy in non-intubated patients with COVID-19 hypoxemia: an open-labelled randomized clinical trial from Jodhpur, India. *Monaldi Arch Chest Dis* 93
  506. Javed H, Qayyum F, Aslam Khan MN et al (2023) Effect of eight hours per day of intermittent self prone positioning for seven days on the severity of Covid-19 pneumonia/acute respiratory distress syndrome. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 35:68–75
  507. Phong NT, Duc DH, Hai HB, Oucru Covid Reseach Group et al (2024) Awake prone positioning effectiveness in moderate to severe COVID-19 a randomized controlled trial. *Wellcome Open Res* 9:543
  508. Rosen J, von Oelreich E, Fors D, PROFLO Study Group et al (2021) Awake prone positioning in patients with hypoxemic respiratory failure due to COVID-19: the PROFLO multicenter randomized clinical trial. *Crit Care* 25:209
  509. Nasrallah BZN, Mahmoud MS, ElGendy HMA et al (2023) Patients self-proning with high-flow nasal cannula improves oxygenation in mild ARDS patients: a randomized clinical trial. *Anesth Pain Intensive Care* 27:351–355
  510. Weatherald J, Parhar KKS, Al Duhaib Z et al (2022) Efficacy of awake prone positioning in patients with covid-19 related hypoxemic respiratory failure: Systematic review and meta-analysis of randomized trials. *BMJ* 379:e071966
  511. de Haro C, Neto AS, Gomà G et al (2023) Effect of a low versus intermediate tidal volume strategy on pulmonary complications in patients at risk of acute respiratory distress syndrome—a randomized clinical trial. *Front Med (Lausanne)* 10:1172434
  512. Writing Group for the PI et al (2018) Effect of a low vs intermediate tidal volume strategy on ventilator-free days in intensive care unit patients without ARDS: a randomized clinical trial. *JAMA* 320:1872–1880
  513. Lanspa MJ, Gong MN, Schoenfeld DA, The National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury (PETAL) Clinical Trials Network et al (2019) Prospective assessment of the feasibility of a trial of low-tidal volume ventilation for patients with acute respiratory failure. *Ann Am Thorac Soc* 16:356–362
  514. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A et al (2005) Acute respiratory distress syndrome: underrecognition by clinicians and diagnostic accuracy of three clinical definitions. *Crit Care Med* 33:2228–2234
  515. Bellani G, Laffey JG, Pham T, LUNG SAFE Investigators et al (2016) Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA* 315:788–800
  516. Umoh NJ, Fan E, Mendez-Tellez PA et al (2008) Patient and intensive care unit organizational factors associated with low tidal volume ventilation in acute lung injury. *Crit Care Med* 36:1463–1468
  517. Needham DM, Colantuoni E, Mendez-Tellez PA et al (2012) Lung protective mechanical ventilation and two year survival in patients with acute lung injury: prospective cohort study. *BMJ* 344:e2124
  518. Pitre T, Drover K, Chaudhuri D et al (2024) Corticosteroids in sepsis and septic shock: a systematic review, pairwise, and dose-response meta-analysis. *Crit Care Explor* 6:e1000
  519. Qadir N, Sahetya S, Munshi L et al (2024) An update on management of adult patients with acute respiratory distress syndrome: an official american thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 209:24–36
  520. Jones BE, Ramirez JA, Oren E et al (2025) Diagnosis and management of community-acquired pneumonia. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 212:24–44
  521. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378:797–808
  522. Sakkat A, Alquraini M, Aljazeera J et al (2021) Temperature control in critically ill patients with fever: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Crit Care* 61:89–95
  523. Reintam Blaser A, Alhazzani W, Belley-Cote E et al (2023) Intravenous vitamin C therapy in adult patients with sepsis: a rapid practice guideline. *Acta Anaesthesiol Scand* 67:1423–1431
  524. Agarwal A, Basmaji J, Fernando SM et al (2022) Parenteral Vitamin C in patients with severe infection: a systematic review. *NEJM Evid* 1:EVIDoaa2200105

- 
525. Anstey MH, Aljeaidi MS, Palmer R et al (2023) Intravenous vitamin C for vasoplegia: a double-blinded randomised clinical trial (VALENCIA trial). *J Crit Care* 78:154369
526. Belousoviene E, Pranskuniene Z, Vaitkaitiene E et al (2023) Effect of high-dose intravenous ascorbic acid on microcirculation and endothelial glycocalyx during sepsis and septic shock: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *BMC Anesthesiol* 23:309
527. Feng F, Yang H, Yang W et al (2023) Metabolic resuscitation therapy in critically ill patients with sepsis and septic shock: a pilot prospective randomized controlled trial. *Open Med (Wars)* 18:20230637
528. Li W, Zhao R, Liu S et al (2024) High-dose vitamin C improves norepinephrine level in patients with septic shock: a single-center, prospective, randomized controlled trial. *Medicine (Baltim)* 103:e37838
529. Mohamed A, Abdelaty M, Saad MO et al (2023) Evaluation of hydrocortisone, Vitamin C, and thiamine for the treatment of septic shock: a randomized controlled trial (the Hyvits Trial). *Shock* 59:697–701
530. Vijayaraghavan BKT, Venkataraman R, Ramanathan Y et al (2023) A pilot feasibility randomized controlled trial of intravenous vitamin c in adults with sepsis in the intensive care unit: the lessening organ dysfunction with vitamin C-India (LOVIT-India) trial. *Indian J Crit Care Med* 27:910–916
531. Lamontagne F, Masse M-H, Menard J, LOVIT Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group et al (2022) Intravenous Vitamin C in adults with sepsis in the intensive care unit. *N Engl J Med* 386:2387–2398
532. Pan B, Sun P, Pei R et al (2023) Efficacy of IVIG therapy for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *J Transl Med* 21:765
533. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M, EUPHRATES Trial Investigators et al (2018) Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES randomized clinical trial. *JAMA* 320:1455–1463
534. Chen JJ, Lai P-C, Lee T-H et al (2023) Blood purification for adult patients with severe infection or sepsis/septic shock: a network meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 51:1777–1789
535. Rimmer E, Houston BL, Kumar A et al (2014) The efficacy and safety of plasma exchange in patients with sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 18:699
536. Nakamura T, Ebihara I, Shoji H et al (1999) Treatment with polymyxin B-immobilized fiber reduces platelet activation in septic shock patients: decrease in plasma levels of soluble P-selectin, platelet factor 4 and beta-thromboglobulin. *Inflamm Res* 48:171–175
537. Nakamura T, Ushiyama C, Suzuki S et al (2000) Polymyxin b-immobilized fiber reduces increased plasma endothelin-1 concentrations in hemodialysis patients with sepsis. *Ren Fail* 22:225–234
538. Tomlinson G, Al-Khafaji A, Conrad SA et al (2023) Bayesian methods: a potential path forward for sepsis trials. *Crit Care* 27:432
539. Klein DJ, Foster D, Walker PM et al (2018) Polymyxin B hemoperfusion in endotoxemic septic shock patients without extreme endotoxemia: a post hoc analysis of the EUPHRATES trial. *Intensive Care Med* 44:2205–2212
540. National Heart L et al (2019) Early high-dose vitamin D(3) for critically ill, vitamin D-deficient patients. *N Engl J Med* 381:2529–2540
541. Kaur M, Soni KD, Trikha A (2022) Does vitamin D improve all-cause mortality in critically ill adults? An updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Indian J Crit Care Med* 26:853–862
542. Liu S, Yao C, Xie J, EXIT-SEP Investigators et al (2023) Effect of an herbal-based injection on 28-day mortality in patients with sepsis: the EXIT-SEP randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 183:647–655
543. Li C, Wang P, Zhang L et al (2018) Efficacy and safety of Xuebijing injection (a Chinese patent) for sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Ethnopharmacol* 224:512–521
544. Wang J, Zhu J, Guo J et al (2020) Could xuebijing injection reduce the mortality of severe pneumonia patients? A systematic review and meta-analysis. *Evid Based Complement Altern Med* 2020:9605793
545. Song Y, Yao C, Yao Y et al (2019) XueBijing injection versus placebo for critically ill patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 47:e735–e743
546. Wang Y, Parpia S, Ge L et al (2024) Proton-pump inhibitors to prevent gastrointestinal bleeding—an updated meta-analysis. *NEJM Evid* 3:EVIDo2400134
547. Cook D, Deane A, Lauzier F, REVISE Investigators et al (2024) Stress ulcer prophylaxis during Invasive mechanical ventilation. *N Engl J Med* 391:9–20
548. Granholm A, Zeng L, Dionne JC, GUIDE Group et al (2019) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45:1347–1359
549. Mer M, Schultz MJ, Adhikari NK, European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) Global Intensive Care Working Group and the Mahidol-Oxford Research Unit (MORU), Bangkok, Thailand (2017) Core elements of general supportive care for patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 43:1690–1694
550. MacLaren R, Dionne JC, Granholm A et al (2024) Society of Critical Care Medicine and American Society of Health-System Pharmacists guideline for the prevention of stress-related gastrointestinal bleeding in critically ill adults. *Crit Care Med* 52:e421–e430
551. Krag M, Marker S, Perner A, SUP-ICU Trial Group et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379:2199–2208
552. Australian Pfift et al (2020) Effect of stress ulcer prophylaxis with proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor blockers on in-hospital mortality among ICU patients receiving invasive mechanical ventilation: the PEPTIC randomized clinical trial. *JAMA* 323:616–626
553. Dickson RP (2016) The microbiome and critical illness. *Lancet Respir Med* 4:59–72
554. Haak BW, Prescott HC, Wiersinga WJ (2018) Therapeutic potential of the gut microbiota in the prevention and treatment of sepsis. *Front Immunol* 9:2042
555. Sharif S, Greer A, Skorupski C et al (2022) Probiotics in critical illness: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 50:1175–1186
556. Johnstone J, Meade M, Lauzier F, Prevention of Severe Pneumonia and Endotracheal Colonization Trial (PROSPECT) Investigators and the Canadian Critical Care Trials Group et al (2021) Effect of probiotics on incident ventilator-associated pneumonia in critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 326:1024–1033
557. Acheampong A, Vincent JL (2015) A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care* 19:251
558. Malbrain M et al (2018) Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care* 8:66
559. Finfer S, Myburgh J, Bellomo R (2018) Intravenous fluid therapy in critically ill adults. *Nat Rev Nephrol* 14:541–557
560. Ostermann M, Alshamsi F, Artigas Raventos A et al (2025) European society of intensive care medicine clinical practice guideline on fluid therapy in adult critically ill patients: part 3-fluid removal at de-escalation phase. *Intensive Care Med* 51:1749–1763
561. Berthelsen RE, Perner A, Jensen AK et al (2018) Forced fluid removal in intensive care patients with acute kidney injury: the randomised FFAKI feasibility trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 62:936–944
562. Silversides JA, McMullan R, Emerson LM et al (2022) Feasibility of conservative fluid administration and deresuscitation compared with usual care in critical illness: the role of active deresuscitation after resuscitation-2 (RADAR-2) randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 48:190–200
563. Bagshaw SM, Gibney RTN, Kruger P et al (2017) The effect of low-dose furosemide in critically ill patients with early acute kidney injury: a pilot randomized blinded controlled trial (the SPARK study). *J Crit Care* 42:138–146
564. Cinotti R, Lascarrou J-B, Azais M-A et al (2021) Diuretics decrease fluid balance in patients on invasive mechanical ventilation: the randomized-controlled single blind. IRIHS study *Crit Care* 25:98
565. Vaara ST, Ostermann M, Bitker L, REVERSE-AKI Study Team et al (2021) Restrictive fluid management versus usual care in acute kidney injury (REVERSE-AKI): a pilot randomized controlled feasibility trial. *Intensive Care Med* 47:665–673
566. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, High-Dose Furosemide in Acute Renal Failure Study Group et al (2004) High-dose furosemide for

- established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 44:402–409
567. National Heart L et al (2006) Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 354:2564–2575
568. Hamishehkar H, Sanaie S, Fattahi V et al (2017) The effect of furosemide on the level of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in critically hospitalized patients with acute kidney injury. *Indian J Crit Care Med* 21:442–447
569. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS et al (1992) Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 145:990–998
570. Mekontso Dessap A, Roche-Campo F, Kouatchet A et al (2012) Natriuretic peptide-driven fluid management during ventilator weaning: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1256–1263
571. Wichmann S, Schönemann-Lund M, Perner A et al (2023) Goal-directed fluid removal with furosemide versus placebo in intensive care patients with fluid overload: a randomised, blinded trial (GODIF trial-First version). *Acta Anaesthesiol Scand* 67:470–478
572. Cagino LM, Walzi E, McSparron JI et al (2025) Goals of care assessment during hospitalization for sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 22:1035–1041
573. Uyeda AM, Lee RY, Pollack LR et al (2023) Predictors of documented goals-of-care discussion for hospitalized patients with chronic illness. *J Pain Symptom Manag* 65:233–241
574. Lee RY, Brumback LC, Lober WB et al (2021) Identifying goals of care conversations in the electronic health record using natural language processing and machine learning. *J Pain Symptom Manag* 61:136–142. e2
575. Mahendraker N, Gutierrez-Asis E, Park S et al (2024) Using electronic health record mortality data to promote goals-of-care discussions in seriously ill transferred patients: a pilot study. *ACI Open* 08:e69–e78
576. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG et al (2007) Proactive palliative care in the medical intensive care unit: effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 35:1530–1535
577. O'Mahony S, McHenry J, Blank AE et al (2010) Preliminary report of the integration of a palliative care team into an intensive care unit. *Palliat Med* 24:154–165
578. Deptola AZ, Riggs J (2019) Inpatient goals-of-care conversations reduce intensive care unit transfers in high-risk patients. *Am J Hosp Palliat Care* 36:583–586
579. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD et al (2003) Effect of ethics consultations on nonbeneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 290:1166–1172
580. Ma J, Chi S, Buettner B et al (2019) Early palliative care consultation in the medical ICU: a cluster randomized crossover trial. *Crit Care Med* 47:1707–1715
581. Curtis JR, Lee RY, Brumback LC et al (2023) Intervention to promote communication about goals of care for hospitalized patients with serious illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 329:2028–2037
582. Kruser JM, Nadig NR, Viglianti EM et al (2024) Time-limited trials for patients with critical illness: a review of the literature. *Chest* 165:881–891
583. Kruser JM, Ashana DC, Courtright KR et al (2024) Defining the time-limited trial for patients with critical illness: an official American thoracic society workshop report. *Ann Am Thorac Soc* 21:187–199
584. Turnbull AE, Hartog CS (2017) Goal-concordant care in the ICU: a conceptual framework for future research. *Intensive Care Med* 43:1847–1849
585. Kruser JM, Cox CE, Schwarze ML (2017) Clinical momentum in the intensive care unit. A latent contributor to unwanted care. *Ann Am Thorac Soc* 14:426–431
586. Chang DW, Neville TH, Parrish J et al (2021) Evaluation of time-limited trials among critically ill patients with advanced medical illnesses and reduction of nonbeneficial ICU treatments. *JAMA Intern Med* 181:786–794
587. Hauschildt KE (2024) Whose good death? Valuation and standardization as mechanisms of inequality in hospitals. *J Health Soc Behav* 65:221–236
588. Ashana DC, Welsh W, Preiss D et al (2024) Racial differences in shared decision-making about critical illness. *JAMA Intern Med* 184:424–432
589. Kram BL, Schultheis JM, Kram SJ et al (2019) A pharmacy-based electronic handoff tool to reduce discharge prescribing of atypical antipsychotics initiated in the intensive care unit: a quality improvement initiative. *J Pharm Pract* 32:434–441
590. Nulph D et al (2023) Impact of a computer-assisted pharmacy transitions of care process on medication de-prescribing when transferring from the intensive care unit. *Clin Pharm Res Rep* 6:1203–1209
591. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL, RECOVER Investigators et al (2015) Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: the RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 175:901–910
592. Gilmartin M, Moran F, Segurado R et al (2018) Intensive care discharge facilitation using the REhabilitation after Critical illness Assisted discharge Pack (RECAP) model: a pilot randomized controlled trial. *Physiother Pract Res* 39:63–74
593. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M, SMOOTH Study Group et al (2016) Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA* 315:2703–2711
594. Mikkelsen ME, Still M, Anderson BJ et al (2020) Society of critical care medicine's international consensus conference on prediction and identification of long-term impairments after critical illness. *Crit Care Med* 48:1670–1679
595. Bloom SL, Stollings JL, Kirkpatrick O et al (2019) Randomized clinical trial of an ICU recovery pilot program for survivors of critical illness. *Crit Care Med* 47:1337–1345
596. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK, PRaCTICaL Study Group et al (2009) The PRaCTICaL study of nurse led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 339:b3723
597. Daly BJ, Douglas SL, Kelley CG et al (2005) Trial of a disease management program to reduce hospital readmissions of the chronically critically ill. *Chest* 128:507–517
598. Drewitz KP, Hasenpusch C, Bernardi C et al (2023) Piloting an ICU follow-up clinic to improve health-related quality of life in ICU survivors after a prolonged intensive care stay (PINA): feasibility of a pragmatic randomised controlled trial. *BMC Anesthesiol* 23:344
599. Haines KJ, Hibbert E, Skinner EH et al (2024) In-person peer support for critical care survivors: the ICU REcovery solutions cO-Led through surVivor Engagement (ICURESOLVE) pilot randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 37:859–865
600. Ojeda A, Calvo A, Cuñat T et al (2024) Effectiveness of a specific follow up program for the management of the mental components of post-intensive care syndrome and chronic pain after COVID-19: results from the PAIN-COVID randomized clinical trial. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed)* 71:349–359
601. Taylor SP, Murphy S, Rios A et al (2022) Effect of a multicomponent sepsis transition and recovery program on mortality and readmissions after sepsis: the improving morbidity during post-acute care transitions for sepsis randomized clinical trial. *Crit Care Med* 50:469–479
602. McPeake J, Iwashyna TJ, MacTavish P et al (2024) Could an integrated model of health and social care after critical illness reduce socioeconomic disparities in outcomes? A Bayesian analysis. *BJA Open* 9:100259
603. Prinjha S, Field K, Rowan K (2009) What patients think about ICU follow-up services: a qualitative study. *Crit Care* 13:R46
604. McPeake J, Oakes M, Graham C, James Lind Alliance Sepsis PSP Steering Group et al (2024) Top ten research priorities for sepsis research: UK james lind alliance priority setting partnershi. *Lancet Respir Med* 12:e68–e69
605. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304:1787–1794
606. De Silva S, Urwin A, Grimwood C et al (2025) Health-related quality of life of adult sepsis survivors following critical illness: a systematic review. *Crit Care Explor* 7:e1238
607. Hodgson CL, Higgins AM, Bailey M, PREDICT Study Investigators et al (2022) Comparison of 6-month outcomes of sepsis versus non-sepsis critically ill patients receiving mechanical ventilation. *Crit Care* 26:174
608. Asimakos A, Spetsioti S, Mavronasou A et al (2023) Additive benefit of rehabilitation on physical status, symptoms and mental health after

- 
- hospitalisation for severe COVID-19 pneumonia. *BMJ Open Respir Res* 10:e001377
609. Battle C, James K, Temblett P et al (2019) Supervised exercise rehabilitation in survivors of critical illness: a randomised controlled trial. *J Intensive Care Soc* 20:18–26
610. Capin JJ, Jolley SE, Morrow M et al (2022) Safety, feasibility and initial efficacy of an app-facilitated telerehabilitation (AFTER) programme for COVID-19 survivors: a pilot randomised study. *BMJ Open* 12:e061285
611. Connolly B, Thompson A, Douiri A et al (2015) Exercise-based rehabilitation after hospital discharge for survivors of critical illness with intensive care unit-acquired weakness: a pilot feasibility trial. *J Crit Care* 30:589–598
612. Denehy L, Skinner EH, Edbrooke L et al (2013) Exercise rehabilitation for patients with critical illness: a randomized controlled trial with 12 months of follow-up. *Crit Care* 17:R156
613. Jackson JC, Ely EW, Morey MC et al (2012) Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 40:1088–1097
614. Longobardi I, Goessler K, de Oliveira Júnior GN et al (2023) Effects of a 16-week home-based exercise training programme on health-related quality of life, functional capacity, and persistent symptoms in survivors of severe/critical COVID-19: a randomised controlled trial. *Br J Sports Med* 57:1295–1303
615. McDowell K, O'Neill B, Blackwood B et al (2017) Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: a randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax* 72:594–595
616. McWilliams DJ, Benington S, Atkinson D (2016) Outpatient-based physical rehabilitation for survivors of prolonged critical illness: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 32:179–190
617. Shelly AG, Prabhu NS, Jirange P et al (2017) Quality of life improves with individualized home-based exercises in critical care survivors. *Indian J Crit Care Med* 21:89–93
618. Vitacca M, Barbano L, Vanoglio F et al (2016) Does 6-month home caregiver-supervised physiotherapy improve post-critical care outcomes? A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 95:571–579
619. Sell S, Fleischmann-Struzek C, Spoden M et al (2025) Mental health in the first year after ICU-treated sepsis: analysis of administrative diagnoses in German health claims data. *Gen Hosp Psychiatry* 93:109–115
620. Cox CE, Gallis JA, Olsen MK et al (2024) Mobile app-based mindfulness intervention for addressing psychological distress among survivors of hospitalization for COVID-19 infection. *CHEST Crit Care* 2:100063
621. Cox CE, Kelleher SA, Parish A et al (2023) Feasibility of mobile app-based coping skills training for cardiorespiratory failure survivors: the blueprint pilot randomized controlled trial. *Ann Am Thorac Soc* 20:861–871
622. Wade DM, Mouncey PR, Richards-Belle A, POPPI Trial Investigators et al (2019) Effect of a nurse-led preventive psychological intervention on symptoms of posttraumatic stress disorder among critically ill patients: a randomized clinical trial. *JAMA* 321:665–675
623. Vranceanu AM, Bannon S, Mace R et al (2020) Feasibility and efficacy of a resiliency intervention for the prevention of chronic emotional distress among survivor-caregiver dyads admitted to the neuroscience intensive care unit: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 3:e2020807
624. Vlasek JH, van Bommel J, Wils E-J et al (2022) Intensive care unit-specific virtual reality for critically ill patients with COVID-19: multicenter randomized controlled trial. *J Med Internet Res* 24:e32368
625. Bates A, Golding H, Rushbrook S et al (2023) A randomised pilot feasibility study of eye movement desensitisation and reprocessing recent traumatic episode protocol, to improve psychological recovery following intensive care admission for COVID-19. *J Intensive Care Soc* 24:309–319
626. Khan BA, Perkins AJ, Khan SH et al (2024) Mobile critical care recovery program for survivors of acute respiratory failure: a randomized clinical trial. *JAMA Netw Open* 7:e2353158
627. Brummel NE, Girard TD, Ely EW et al (2014) Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the activity and cognitive therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 40:370–379
628. Dong Q, Yang Y, Tang Q et al (2023) Effects of early cognitive rehabilitation training on cognitive function and quality of life in critically ill patients with cognitive impairment: a randomised controlled trial. *Aust Crit Care* 36:708–715
629. Zhao J, Yao L, Wang C et al (2017) The effects of cognitive intervention on cognitive impairments after intensive care unit admission. *Neuropsychol Rehabil* 27:301–317