

· 科学建议 ·

新型冠状病毒肺炎诱发的老年多器官功能障碍综合征诊疗专家建议
(试行第1版)

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

【关键词】 老年人;新型冠状病毒肺炎;多器官功能障碍综合征;专家建议;试行

【中图分类号】 R592;R544

【文献标志码】 A

【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.03.038

2019年12月以来,新型冠状病毒肺炎(novel coronavirus pneumonia, NCP)疫情在我国及境外迅速蔓延。通过采取一系列防控救治措施,我国疫情态势得到一定程度的遏制,但国外发病人数仍呈上升趋势。国家卫生健康委员会将NCP纳入法定传染病乙类管理,但采取甲类传染病的预防、控制措施,同时将该病纳入国境卫生检疫法规定的检疫传染病管理,并将其英文名称修订为“COVID-19”^[1]。研究显示,该病人普遍易感,多数患者预后良好,但老年人和有慢性基础疾病者预后差。基于中国境内7万余COVID-19病例的研究发现,>80%的死亡病例是≥60岁的患者,≥80岁高龄老年患者病死率高达14.8%^[2,3]。老年COVID-19患者更易进展为重症,重症患者多在发病1周后出现呼吸困难和(或)低氧血症,严重者可快速进展为急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、脓毒症休克和多器官功能障碍乃至衰竭^[3]。

老年多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome in the elderly, MODSE)是指老年人(≥65岁)在器官老化和患有多种慢性疾病的基础上,因感染、创伤、大手术等因素的激发,24 h后序贯或同时发生2个或2个以上器官功能障碍或衰竭的综合征^[4,5],病死率>75%^[6],严重威胁患者的生命。COVID-19诱发的MODSE(COVID-19 induced MODSE, COVID-19-MODSE)是导致COVID-19危重患者预后不良甚至死亡的重要原因,是临床救治的重点和难点。

为此,国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院)牵头,联合中国老年医学学会及解放军老年医学专业委员会,在2019年11月发布的《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南2019》^[7]基础上,参考国家卫生健康委员会(以

下简称卫健委)和世界卫生组织(World Health Organization, WHO)的有关诊疗方案及临床指南,国内外已经发布的其他病毒感染相关指南、共识、建议,以及相关循证医学证据,联合传染病学、重症医学、感染科、呼吸内科、心血管内科、肾脏病科、老年病科、消化内科、神经内科、血液病科、内分泌科、营养科、临床流行病学、感染防控等十余个领域的专家,制定了《新型冠状病毒肺炎诱发的老年多器官功能障碍综合征诊疗专家建议(试行第1版)》,供各级医院参考。本建议将根据国内疫情防控形势及新的相关诊疗方案及时更新。

1 COVID-19-MODSE 的定义

COVID-19-MODSE是指老年人(≥65岁)罹患COVID-19后,序贯或同时出现2个或2个以上器官功能障碍或衰竭的临床综合征。

2 COVID-19-MODSE 的诊断、评估与治疗

2.1 COVID-19 及 COVID-19-MODSE 的诊断

参照国家卫健委《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[8],根据流行病学史、临床表现和病原学证据,确定COVID-19的诊断。

COVID-19需与其他病毒或病原菌引起的上呼吸道感染或肺炎相鉴别,如流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、肺炎支原体等,此外还要排除其他非感染性疾病,如血管炎、皮炎、机化性肺炎等。

根据病情严重程度及疾病进展,COVID-19可分为轻型、普通型、重型及危重型4种临床类型。其中,危重型患者因合并呼吸衰竭、休克或其他器官功能衰竭,需尽早收入重症监护病房(intensive care unit, ICU),密切监护,综合多学科联合救治。本建议中MODSE诊断标准参照《感染诱发的老年多器

收稿日期:2020-02-28

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530058);军队保健专项科研课题重点项目(18BJZ32);军队保健专项科研课题(19BJZ25)

通信作者:范利, E-mail: fl6698@163.com

官功能障碍综合征诊治中国专家共识》^[9]和《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[7]中相关内容。

2.2 老年人患 COVID-19 的临床特点及高危因素

老年人患 COVID-19 的临床特点包括以下几点^[2,10]。(1)老年人为 COVID-19 的易感人群:老年 COVID-19 患者占总确诊人数 31.2%^[3];(2)合并基础疾病的老年人易患 COVID-19:全国确诊 COVID-19 中约 25.2% 合并 ≥ 1 种基础疾病,如冠心病、高血压、糖尿病、脑血管疾病、慢性阻塞性肺疾病(chronic obstructive pulmonary disease, COPD)等,而老年人是上述基础疾病的高发人群,七成以上患有 ≥ 1 种慢性基础疾病;(3)老年人 COVID-19 危重型更多:老年人罹患 COVID-19 更容易转为重型和危重型,也更容易出现呼吸困难,ICU 的重症患者中老年人居多^[11];(4)老年 COVID-19 患者预后更差^[3]:全国 COVID-19 死亡病例中 $>80\%$ 是老年人, ≥ 80 岁粗病死率最高达 14.8%,有合并症患者病死率更高,其中合并心血管病病死率 10.5%、糖尿病 7.3%、慢性呼吸道疾病 6.3%、高血压 6.0%。

老年人 COVID-19 重型及危重型的高危因素包括以下几点^[12,13]。(1)一般因素:高龄、营养不良、长期卧床(>3 个月)、老年衰弱、免疫功能下降等;(2)基础疾病:免疫功能缺陷、COPD、冠心病、高血压、糖尿病、恶性肿瘤或白血病、肝(肾)衰竭、器官移植等;(3)解剖结构异常或介入干预:中心静脉导管、血液透析、腹膜透析、气管内插管或气管切开、胆道结构异常、近期介入治疗等;(4)药物因素:长期使用抗菌药物、近期使用类固醇激素、免疫抑制剂、非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、化疗药物等。

2.3 COVID-19-MODSE 医学监护重点

COVID-19 重型及危重型患者病情进展迅速,病死率高,因此该类型所有患者均应尽快收到或转至有呼吸循环监护和支持治疗条件医院的 ICU,予以 24 h 特别护理,密切观察病情变化。(1)严密监测心电图、指脉氧饱和度、血压、脉搏和体温;(2)准确记录 24 h 出入量,观察皮肤温度(表皮灌注程度)、尿量(肾脏)及意识状态(脑),评估器官组织灌注情况;(3)监测尿液便常规、粪便球-杆比、炎症、细胞因子及免疫指标[白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)、C 反应蛋白等]、生化指标(肝肾功能、心肌标志物、电解质等)、凝血功能、血乳酸及动脉血气分析等实验室指标;(4)定期监测肺部 CT 或床旁胸部 X 片等影像学变化,定期监测 COVID-19 核酸变化;(5)床旁超声心动图评估心脏各腔大小、室壁运动状态及左心室射血分数变化;(6)有条件可行无创或有创血流动力学监测,包括动脉压、中心静脉压(central

venous pressure, CVP)、肺毛细血管楔压、脉搏指示器持续心输出量(pulse indicator continuous cardiac output, PICCO)等。

根据监测内容,参照《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[7]中脏器功能评估标准,及时准确评价重要器官功能,并制定相应的综合救治措施。

2.4 COVID-19-MODSE 的诊疗措施

在针对 COVID-19 一般治疗(包括病情监测与评估、对症治疗、氧疗、抗病毒治疗等)的基础上,积极防治并发症,治疗基础疾病,预防继发感染,一旦出现呼吸衰竭、休克或其他重要器官功能衰竭迹象,及时进行器官功能支持,启动“以生命支持为核心的多学科综合救治方案”,采用各种可能手段,包括气管插管呼吸支持、主动脉内球囊反搏(intra-aortic balloon pump, IABP)/体外膜肺氧合装置(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)循环支持、肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)、人工肝支持系统(artificial liver support system, ALSS)等,尽力挽救患者生命。

2.4.1 一般对症治疗 所有 COVID-19 重型及危重型患者均应给予以下积极的对症支持治疗。

(1)卧床休息,杜绝探视,避免情绪激动及刺激,避免大便干燥。

(2)保证充分热量。当能进食时,给予清淡、易消化而富含营养的饮食,少食多餐;如血流动力学不稳定,吞咽困难或高误吸风险时,需评估胃肠道功能,选择肠内或肠外营养,详见后述营养支持治疗。

(3)维持内环境稳定。除合并循环功能衰竭需快速大量输液进行液体复苏外,COVID-19 重型及危重型患者液体补充应量出为入,动态微调,匀速给予,切忌输液速度过快,并注意监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)和 CVP^[14],避免医源性水负荷过重;同时,注意维持水、电解质及酸碱平衡。

(4)使用质子泵抑制剂(proton pump inhibitor, PPI)防止应激性溃疡和消化道出血,特别是使用糖皮质激素治疗的患者。

(5)体温管理。发热时首选物理降温,包括冰袋、酒精擦拭、水循环降温冰毯等。对于老年患者降温速度宜放缓,一般在 5~8 h 达到目标体温为适宜。如高热体温 $>38.5^{\circ}\text{C}$,可考虑用 NSAIDs,如乙酰氨基酚、布洛芬、阿司匹林等。在发热的重症患者中应用 NSAIDs 需谨慎,尤其在伴有低血压、肝肾功能受损、水钠潴留、胃肠道出血和血小板功能障碍时,需进行安全评估。伴有炎症因子风暴或 ARDS 时,可考虑使用糖皮质激素治疗,参见 2.4.14。

2.4.2 抗病毒治疗 国家卫健委在《新型冠状病毒

毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》^[8]中推荐现阶段可试用以下几种抗病毒药物来治疗 COVID-19。

(1)α-干扰素。干扰素不能直接杀灭病毒,但在体内通过启动合成一系列抗病毒蛋白,阻断病毒 mRNA 与宿主细胞核糖体的相互作用,从而抑制病毒多肽链的合成,影响病毒的组装和释放,具有广谱抑制病毒繁殖作用。α-干扰素治疗 COVID-19,用法为成人每次 500 万 U 或相当剂量,加入灭菌注射用水 2 ml,雾化吸入,2 次/d。

(2)洛匹那韦/利托那韦复方制剂。洛匹那韦通过结合病毒蛋白酶,阻止病毒成熟,抑制病毒进入细胞后形成新病毒,从而减少其传染性;利托那韦主要通过抑制肝脏对洛匹那韦的代谢,提高其血药浓度,从而发挥协同作用。用法为 200 mg/50 mg/粒,2 粒/次,2 次/d,疗程≤10 d。治疗中注意观察相关腹泻、恶心、呕吐、肝功能损害等不良反应和其他药物的相互作用。

(3)利巴韦林。利巴韦林是一种广谱的核苷类抗病毒药物,通过干扰病毒复制所需的 RNA 代谢,对多种 DNA 和 RNA 病毒发挥抑制作用。体外抗病毒活性实验证明,利巴韦林对 1 b 型丙肝病毒(hepatitis C virus, HCV),严重急性呼吸综合征冠状病毒(severe acute respiratory syndrome coronavirus, SARS-CoV)和 COVID-19 的抑制活性在同一个水平上,因此预测利巴韦林联合干扰素对 COVID-19 有效,但仍缺乏临床有效的有力证据。利巴韦林治疗 COVID-19,用法为成人 500 mg/次,2~3 次/d,静脉输注,疗程≤10 d。建议与干扰素或洛匹那韦/利托那韦联合应用。

(4)阿比多尔。阿比多尔是一种抗流感病毒药物,主要是与流感病毒的血凝素结合,从而阻断流感病毒进入宿主细胞。体外研究表明,它对 SARS-CoV 和埃博拉病毒(Ebola virus, EBOV)具有一定的抑制活性。推荐该药用法为成人 200 mg,3 次/d,疗程≤10 d。

要注意上述药物的不良反应、禁忌证以及与其他药物的相互作用等。在临床应用中,需进一步评价目前所有试用药物的疗效。不建议同时应用≥3 种抗病毒药物。出现不可耐受的毒副作用时应停止使用相关药物。

2.4.3 呼吸支持 COVID-19 部分病例可发生 ARDS,甚至引起死亡。呼吸功能不全和 ARDS 的诊断标准及严重程度分级参见《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[7]。COVID-19 患者应该根据其缺氧程度个体化选择呼吸支持技术。对于轻中度缺氧的患者,可以首选鼻导管、面罩、经鼻高流量氧疗或无创通气(non-invasive ventilation, NIV)进行呼吸支持,中重度缺氧可选择 NIV、有创机械通气或 ECMO。加强呼吸支持技术的规范化应用以及预防相关的院内交叉感染是

COVID-19 患者呼吸管理的关键。

(1)氧疗。COVID-19 呼吸功能不全患者尽早给予鼻导管或面罩吸氧,纠正低氧血症,维持血氧饱和度(oxygen saturation, SpO₂)≥95%;伴 COPD 患者 SpO₂ 需维持>90%。普通氧疗时不需要进行吸入气体的湿化,以免增加气溶胶的产生。鼻导管吸氧时应嘱患者佩戴外科口罩或简单开放面罩。当患者接受标准氧疗后呼吸窘迫无法缓解,静息状态下 SpO₂<93%、氧分压(partial pressure of oxygen, PaO₂)/吸氧浓度(fraction of inspiration oxygen, FiO₂)<300 mmHg、呼吸频率>25 次/min 或影像学进展明显时,尽早更换其他呼吸支持方式。

(2)经鼻高流量氧疗或 NIV。轻中度低氧血症(100 mmHg ≤ PaO₂/FiO₂<300 mmHg, pH ≥ 7.3);无紧急气管插管征;生命体征相对稳定患者可以谨慎应用经鼻高流量氧疗(high flow nasal cannula, HFNC),但要做好随时更换为无创或有创正压通气的准备。NIV 治疗 ARDS 效果的荟萃分析发现,NIV 的应用时机非常关键,应在低氧血症程度较轻时开始使用。在启动 NIV 后 1~2 h 内监测患者病情无改善甚至恶化,应当及时进行气管插管和有创机械通气。NIV 和 HFNC 均为高流速,存在呼吸飞沫播散的风险,治疗时注意医院感染风险。HFNC 治疗应使用一次性的高流量鼻塞和管路,COVID-19 患者佩戴外科口罩。NIV 需要严格控制医疗环境,确保 NIV 连接方式佩戴良好,不建议使用湿热交换器进行气道湿化,并时刻警惕和监测医务人员的感染风险。

(3)有创机械通气。COVID-19 患者出现进行性加重的低氧血症、呼吸困难或窘迫症状,或者出现二氧化碳潴留[CO₂ 分压(partial pressure of carbon dioxide, PaCO₂)>45 mmHg],或者血流动力学不稳定时,应立即考虑早期气管插管有创正压通气。有创通气建立后为密闭管路,通过在呼吸机回路中加用细菌/病毒过滤器、特别是在呼气端可降低飞沫播散风险。

COVID-19 患者人工气道建立的原则是最大程度降低患者呛咳及飞沫传播的机会,首选经口气管插管,尽量避免气管切开。进行插管操作时,操作者按三级防护标准,尽量选择经口气管插管,同时应用镇静、镇痛药物,必要时使用肌松剂。如无负压病房,气管插管操作后房间应及时进行通风。应用密闭式吸痰管进行痰液引流,按需吸痰,避免频繁吸痰导致患者呛咳。使用一次性呼吸机管路,无需常规更换,呼气端放置细菌/病毒过滤器。有创机械通气的具体管理策略可以参见《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[7]。

①机械通气模式。ARDS 患者进行机械通气时,临床医务人员应当根据个人经验选择压力控制

通气 (pressure control ventilation, PCV) 或容量控制通气 (volume control ventilation, VCV) 模式。使用过程中注意评估患者病情, 并进行个体化的参数设置, 如潮气量 (tidal volume, VT)、呼气末正压 (positive end expiratory pressure, PEEP)、平台压、吸气流量、吸气时间和 FiO_2 等参数。

②肺保护性通气策略。对 ARDS 患者进行机械通气时建议采用肺保护性通气策略, 即小潮气量 (4~8 ml/kg) 和低平台压力 (<30 cmH₂O), 允许性高碳酸血症策略进行机械通气, 保证 pH>7.25 即可。根据 2019 年英国重症医学会 ARDS 指南, 小潮气量联合高 PEEP 通气显著降低了 ARDS 患者 28 d 病死率、ICU 病死率和住院病死率^[15]。2017 年日本 ARDS 指南也指出, 尽管肺保护性通气策略可能导致高碳酸血症, 但增加了 ARDS 患者无机械通气辅助时间, 最终获益大于风险^[16]。存在人机不同步时, 应当及时使用镇静镇痛药物及肌松剂。

③PEEP。对 ARDS 患者提高 PEEP 可以防止肺泡塌陷, 有利于血气交换。避免呼吸末肺泡塌陷有助于在使用相对较高平台压时最大程度地降低呼吸机相关性肺损伤 (ventilator associated lung injury, VALI)。对于 ARDS 患者, 大多加用 8~15 cmH₂O 的 PEEP 即可; 对于老年患者加用过高 PEEP 需谨慎, 注意观察其对血压和心输出量的影响, 目前关于 ARDS 机械通气最佳 PEEP 水平选择尚不清楚。建议根据肺的可复张性调节 PEEP 水平, 若患者出现下列情况之一, 即可认为肺可复张性高: 1) $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 在 PEEP 5 cmH₂O 时 <150 mmHg; 2) PEEP 由 5 cmH₂O 增加至 15 cmH₂O 20 min 后, 患者出现 PaO_2 增加、呼吸系统顺应性增加或死腔量降低之中的 2 条以上。对于肺泡可复张性较差的患者, 建议给予低水平 PEEP 设置; 相反, 应给予高水平 PEEP 设置^[17]。

④俯卧位通气。推荐对中重度 ARDS 患者使用俯卧位通气, 尤其适用于 $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg 患者。俯卧位通气可降低胸膜腔压力梯度, 提高胸壁顺应性, 促进分泌物的清除, 从而改善 ARDS 患者的通气。在人力资源充足的情况下, 每天应当至少进行 12 h。

⑤肺复张。不推荐常规进行肺复张 (recruitment maneuvers, RM); 但中重度 ARDS 患者机械通气时可以考虑使用 RM, 以减少肺不张, 增加呼气末肺容积, 打开塌陷的肺组织, 增加参与通气的肺泡单位数量, 减少肺内分流和增加肺顺应性^[18]。对伴血容量不足或休克的 ARDS 患者使用 RM 需谨慎。

⑥机械通气患者镇静镇痛及肌肉松弛药物的使用及谵妄的管理。ARDS 机械通气患者是否保留自主呼吸颇有争议, 需结合呼吸衰竭的严重程度、人机

协调性等因素选择合理的镇静镇痛策略。器官功能相对稳定或恢复期的患者, 可给予浅镇静、保留自主呼吸。但对处于应激急性期或器官功能不稳定的患者, 宜给予较深镇静以保护器官功能。早期神经肌肉阻滞剂有助于限制患者过强的自主呼吸驱动, 但须在充分镇痛镇静治疗基础上应用, 其在 ARDS 的应用亦无定论, 不推荐作为常规用药^[19]。

谵妄在 ICU 患者中常见, 发生率约 30%~50%, 接受机械通气的患者该比例可高达 50%~75%^[20]。关于谵妄的药物预防及治疗, 推荐使用右美托咪定治疗成人机械通气患者的谵妄^[21]。2018 年 AJRCCM 发表的研究结果表明, 夜间给予小剂量镇静药物右美托咪定可以预防 ICU 患者的谵妄^[22]。

(4) 气道分泌物的管理。气道分泌物的大量产生可导致 NIV 失败或有创机械通气患者的通气状况恶化。增加分泌物清除效率可以通过 2 种不同的机制实现^[23]。①分泌物溶解或松动法。COVID-19 人工气道患者一般不建议给予雾化吸入促进分泌物溶解, 以免刺激引发咳嗽导致呼吸道飞沫及气溶胶污染医务人员及环境。如确需进行雾化吸入治疗时, 首选振动筛孔雾化器, 安置于湿化罐的进气端并无需取下。或者使用带同步吸气功能的呼吸机, 在呼吸机呼气端口放置细菌/病毒过滤器, 可以减少呼出气溶胶对医务人员的感染风险以及对呼吸机精密部件的影响。此外, 可以通过分泌物松动、及体位引流来扩大胸腔内容积, 增加最大呼气流量。机械通气后自主呼吸时的振荡疗法也对分泌物溶解和松动有效^[24], 但不推荐中重度 ARDS 及合并中重度心力衰竭的患者常规使用^[25-29]。②提高气道对分泌物的清除。促进分泌物从气道排出的措施包括扩大胸腔内容积、加强最大呼气流量、增加呼气量、气管内吸痰 4 种^[24]。对一部分患者通过导管进行盲吸和支气管镜下吸取分泌物, 能够直接地将气管内分泌物排出体外, 但操作前需进行评估, 确定其可操作性和患者耐受性。

对气道开放 COVID-19 患者进行的任何气道管理操作, 需注意防控交叉感染和医务人员感染, 具体措施详见《成人重症新型冠状病毒肺炎患者气道管理推荐意见 (试行)》。雾化治疗的注意事项建议参阅《针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议》^[30]。

2.4.4 循环支持 COVID-19 重型或危重型患者并发循环衰竭的早期临床表现有烦躁不安、面色苍白或紫绀、冷汗、心率快、脉搏细速等, 严重者可出现意识淡漠、点头样呼吸、皮肤花斑、尿量减少 [$<0.5 \text{ L}/(\text{kg} \cdot \text{h})$] 等, 如同时出现系统性低血压 [定义为收缩压 <90 mmHg, 或较基线下降 ≥ 40 mmHg, 或 MAP <65 mmHg], 血乳酸升高或碱缺失, 可诊断循环衰竭。

所有 COVID-19 危重型患者建议采用无创(有创)血流动力学监测,早期发现循环衰竭,并指导早期有效液体复苏,尤其是合并心功能不全的患者,应根据血流动力学监测(如脉压、每搏输出量变异率等动态监测指标,或动脉压、心率等静态监测指标等)来指导液体复苏^[31-33]。循环衰竭患者的治疗措施包括以下几种。

(1)尽早充分液体复苏。对存在循环衰竭的 COVID-19-MODSE 患者尽早采取液体复苏。首选晶体液、尤其是平衡盐溶液进行初始复苏和扩容^[34,35]。推荐初始复苏的目标是维持 MAP>65 mmHg,高血压患者 MAP>80 mmHg,以确保器官充分灌注。CVP 维持在 8~12 cmH₂O^[36-39],以维持跨肾灌注压,保护肾功能。需要注意的是,如同时应用 PEEP 通气,测定 CVP 时应注意对 PEEP 的影响。心肾损害高风险的老年人群,液体复苏过多过快会导致液体积聚,加重心肾功能负担^[40,41]。可考虑使用补液试验或被动抬腿试验评估患者的容量反应性。容量复苏后血流动力学仍不稳定者,应当在 CVP、有创动脉压监测下进行精细的液体治疗。老年 ARDS 患者应当考虑限制性液体策略^[42]。无休克的 ARDS 患者推荐每日总液体平衡减少 500~1 000 ml^[43]。

(2)血管活性药物。推荐去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)作为首选缩血管药物,NE 的常用剂量 0.1~0.2 μg/(kg·min),建议通过中心静脉使用,防止渗漏至皮肤和皮下组织,导致缺血坏死;当需要使用更多缩血管药物来维持血压时,应当考虑联合应用小剂量血管加压素(0.01~0.03 U/min),但应避免单独使用血管加压素^[44]。

(3)正性肌力药。当出现心力衰竭或持续组织灌注不足时,在充分液体复苏以及 MAP 达标的情况下,应当考虑短期应用多巴酚丁胺,以增加心输出量,维持重要器官的功能^[45]。

(4)机械循环辅助装置。对于常规治疗无效的危重型患者,尤其是合并急性心力衰竭(acute heart failure, AHF)或心源性休克患者,有条件者可短期(数天至数周)应用机械循环辅助治疗,包括 IABP、经皮心室辅助装置、体外生命支持装置和 ECMO。有研究显示,联合应用 ECMO 和 IABP,有助于改善重症 AHF 患者的预后^[46]。但在高龄老年心力衰竭患者中,应用 ECMO 需谨慎^[47]。①IABP。对于血流动力学不稳定,应用液体复苏或大剂量血管活性药物仍不能维持有效循环者,或并发暴发性心肌炎、AHF 患者,建议尽早使用 IABP,以增加每搏输出量,增加前向血流,增加体循环灌注,同时降低心脏收缩时的后负荷,减少心脏做功,帮助患者度过急性期。②ECMO。根据国家卫健委制定的《新型冠状病毒感染的肺炎诊疗方案》(试行第七版)^[8]建议,

对于常规治疗无效的危重型患者可采用 ECMO 作为挽救性治疗。COVID-19 危重型患者病程进展较快,如果患者经过规范的 ARDS 标准治疗仍然难以改善低氧状态,在缺氧造成多器官损伤或呼吸机设置过高之前及时启动 ECMO^[48]。根据辅助器官的不同,ECMO 主要有静脉-静脉(VV)和静脉-动脉(VA)两种模式。VV-ECMO 适用于单纯呼吸衰竭的患者,VA-ECMO 可以同时提供循环支持和呼吸支持。COVID-19 患者中,部分患者同时并发心肌炎,严重者同时合并循环功能障碍。这类患者多合并明显的心肌损伤,伴随以肌钙蛋白为主的心肌酶谱明显增高。当这类患者合并出现心源性休克或者出现心脏骤停时需选择 VA-ECMO 模式辅助,并根据患者具体病情选择合适的插管部位^[48]。

需要注意的是,存在严重免疫抑制、无法恢复的神经系统损伤或呼吸系统恶性肿瘤、年龄>70 岁者应慎重使用 ECMO。存在严重出血或有全身抗凝剂使用禁忌证的患者禁用 ECMO。就现有小样本资料显示,COVID-19 患者使用 ECMO 抢救存活率不高,且老年患者获益有限,因此 COVID-19-MODSE 患者应用 ECMO 需仔细评估全身状况,平衡获益与风险,谨慎选用。

2.4.5 RRT RRT 的主要作用包括:(1)通过对流、弥散或吸附作用,清除各种小分子毒素,清除各种水溶性炎性介质,下调炎症反应,减轻器官损伤程度;(2)清除组织水肿,改善组织氧供和器官功能;(3)纠正严重的水、电解质及酸碱平衡紊乱,维持内环境稳定。

虽然传统的 RRT 治疗适应证为少尿、无尿、高钾血症、严重代谢性酸中毒、氮质血症等^[49,50],但对于炎症因子风暴、暴发性心肌炎,特别是伴有急性左心功能不全、容量负荷过重的患者,应尽早考虑使用,循环衰竭和休克不是此项治疗的绝对禁忌证。COVID-19-MODSE 患者 RRT 模式以及抗凝模式的选择参照《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》中相关内容^[7]。脓毒症患者临床上还可以采用血液灌流、血浆炎性因子吸附等不同模式的 RRT 治疗方式。对于血流动力学不稳定、合并肝衰竭、急性脑损伤或广泛脑水肿的 COVID-19-MODSE 患者,应当考虑持续性 RRT (continuous RRT, CRRT)。CRRT 的推荐治疗剂量为 25~30 ml/(kg·h)。

2.4.6 ALSS ALSS 简称人工肝,是治疗肝衰竭的有效方法之一。COVID-19 因病毒感染、药物、免疫应激、毒素、休克、充血性心力衰竭等原因,可并发肝功能衰竭。

人工肝的适应证包括各种原因引起的肝衰竭早中期,未达到肝衰竭诊断标准、但有肝衰竭倾向者,

也可考虑早期干预。但伴有严重活动性出血或弥漫性血管内凝血(diffuse intravascular coagulation, DIC)者,对血浆、白蛋白过敏者,严重呼吸循环功能衰竭、血流动力学不稳定者禁忌使用。

2.4.7 COVID-19 相关心肌损害 COVID-19 患者有一定比例心脏受累的临床表现。据初步统计,约20%的重症患者出现心脏损伤,甚至是重症心肌炎。COVID-19 相关心肌损害除了病毒感染对心肌的直接损伤外,还与氧供需失衡相关的心肌损伤,心力衰竭、房颤、肺栓塞等心脏疾病,脓毒症、肾功能损伤和脑卒中等全身性疾病有关。

COVID-19 相关心肌损伤是指新型肺炎确诊或疑似患者中,出现心肌损伤标志物[肌钙蛋白(cardiac troponin, cTN)]升高和(或)降低>第99百分位上限(upper reference limit, URL),且无心肌缺血的临床证据,可伴B型利钠肽(B-type natriuretic peptide, BNP)或N末端B型利钠肽原(N-terminal pro-BNP, NT-proBNP)水平升高^[51]。

COVID-19 相关心肌损伤临床表现具有非特异性,可出现气短、呼吸困难、胸闷或胸痛等(肺炎累及胸膜也可以出现),窦性心动过速特别是夜间心动过速、心率增快与体温升高不相称(>10次/℃),可作为诊断的重要线索。部分患者迅速发生急性左心衰竭或心源性休克,出现肺循环瘀血或休克表现。少数发生晕厥或猝死^[6]。实验室检查出现cTN升高和(或)降低>URL,并排除急性冠状动脉综合征后,即可明确诊断。

治疗除了针对病毒感染相关的处理、呼吸及循环支持外,还可考虑以下措施^[51]。(1)糖皮质激素。目前没有充分的循证医学证据支持应用糖皮质激素,仍需谨慎应用。但如存在暴发性心肌炎等炎症因子风暴现象,可考虑早期足量给予糖皮质激素治疗。(2)改善心肌能量代谢。磷酸肌酸钠1g/次,1~2次/d,在30~45 min内静脉滴注;辅酶Q10片10mg/次,口服,3次/d^[10];曲美他嗪20mg/次,口服,3次/d。(3)大剂量维生素C。维生素C可以抑制肺部炎症后氧化应激反应,减轻炎症过度反应。部分学者建议对重型和危重型患者分别采用6g/d及12g/d的剂量静脉滴注,1次/d,疗程15~30d。(4)积极处理并发症。如AHF、心律失常、心源性休克等。可按具体疾病诊疗规范进行处理。

2.4.8 COVID-19 诱发 AHF 的治疗 COVID-19 诱发 AHF 的诊断可参考《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[7]中相关标准。对于确诊 AHF 患者,根据淤血和外周组织低灌注情况进行“冷暖湿干”分型,分型方法参考“中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)”^[52]。可行以下治疗。

(1)利尿。有液体潴留证据的 AHF 患者尽早使用利尿剂,首选袢利尿剂;存在利尿剂抵抗的老年 AHF 患者,可以考虑袢利尿剂与噻嗪类利尿剂合用;常规利尿剂治疗效果不佳、有低钠血症或有肾功能损害倾向患者可考虑早期加用加压素 V₂ 受体拮抗剂托伐普坦;有条件者也可考虑行血液超滤治疗。

(2)扩血管治疗。临床常用的扩血管药物有硝酸酯类、重组人利钠肽等。硝酸酯类(硝酸甘油、单硝酸异山梨酯注射液等)兼具扩张动静脉的作用,从而能够快速减低心脏前、后负荷,并能增加心搏量。血管扩张剂尤其适用于伴有血压升高的 AHF 患者,禁用于收缩压<90 mmHg 者,伴有二尖瓣或主动脉瓣狭窄的患者慎用^[53]。硝酸酯类药物适用于 AHF 合并高血压、冠心病心肌缺血、二尖瓣反流的患者^[54]。紧急时亦可选择舌下含服硝酸甘油。

重组人利钠肽的结构与人体产生的 BNP 完全相同,可通过扩张静脉和动脉(包括冠状动脉),降低心脏的前、后负荷;同时具有一定的促进钠排泄、利尿及抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)和交感神经系统的作用,从而在兼具利尿、扩血管作用的同时,阻止 AHF 演变中的恶性循环。研究显示,该药可明显改善老年 AHF 患者血流动力学和呼吸困难的相关症状^[55]。老年急性失代偿性心力衰竭患者应当考虑重组人利钠肽治疗。

(3)强心药物。左西孟旦是一种钙增敏剂,与 cTnC 结合产生正性肌力作用,不影响心室舒张,也不增加氧耗,还具有扩张血管的作用。COVID-19 诱发 AHF 患者可考虑静脉应用左西孟旦,但仅建议在 MAP 已达标的患者中使用。

洋地黄类药物可轻度增加心输出量,降低左心室充盈压和改善症状。主要适应证是心房颤动伴快速心室率(>110次/min)的 AHF。使用剂量为西地兰 0.2~0.4 mg 缓慢静脉注射,2~4 h 后可再用 0.2 mg,但急性心肌梗死后 24 h 内应尽量避免使用。

(4)改善心力衰竭预后的药物。慢性心力衰竭患者出现失代偿和心力衰竭恶化,如无血流动力学不稳定或禁忌证,可继续应用原有的改善心力衰竭预后的药物治疗,包括 β 受体阻滞剂、醛固酮受体拮抗剂等,已长期使用血管紧张素转化酶抑制剂(angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)/血管紧张素受体拮抗剂(angiotensin receptor blocker, ARB)治疗的心力衰竭患者不建议停用,以免加重病情,但如果出现血管神经性水肿的患者建议停用。血流动力学不稳定(收缩压<85 mmHg,心率<50次/min)、血钾>5.5 mmol/L 或伴有严重肾功能不全的 AHF 患者,则应考虑暂时停用上述药物。β 受体阻滞剂在 AHF 患者中可继续使用,但并发心源性休克时应

停用。对于新发心力衰竭患者,在血流动力学稳定后,应给予改善心力衰竭预后的药物。

2.4.9 COVID-19诱发急性肾损伤的评估与治疗 COVID-19危重症患者应密切监测肾功能,并精确记录尿量的变化,建议应用KDIGO标准诊断急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。当48 h内出现血清肌酐(serum creatine, SCr)水平升高 $>0.3 \text{ mg/dl}$ ($26.5 \mu\text{mol/L}$)、和(或)SCr在7 d内上升至 ≥ 1.5 倍基线值的水平,和(或)尿量 $\leq 0.5 \text{ ml/(kg} \cdot \text{h)}$ 并持续 $\geq 6 \text{ h}$ 等情况时,提示存在AKI。对于伴有衰弱/肌少症的老年患者,建议采用血清胱抑素评估肾功能。同时应加强老年人肾小管间质损伤和肾小管功能的监测,如电解质及酸碱平衡、尿N-乙酰 β -D氨基葡萄糖苷酶(N-acetyl beta-D amino glucosidase, NAG)、尿液渗透压、尿糖、尿酸化功能等^[9]。

COVID-19患者合并脱水状态或容量不足、休克、使用高PEEP参数的机械通气、应用肾毒性药物、伴有AKI病史等情况时,发生AKI风险增高,需早期防治AKI的发生,其中维持有效循环容量及肾脏灌注、避免应用肾毒性药物、避免过度利尿、及时纠正代谢性酸中毒及电解质紊乱等尤为重要,此外,不推荐应用小剂量多巴胺预防或治疗AKI。

当出现严重AKI、肾脏功能不能满足全身治疗需求时,应当考虑启动RRT治疗,如出现危及生命的水、电解质及酸碱平衡紊乱,需紧急启动RRT。

2.4.10 COVID-19诱发胃肠功能障碍的评估与治疗 参照“多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(95庐山标准)”^[56]及“重症患者急性胃肠损伤分级(acute gastrointestinal injury, AGI)标准”^[57]对胃肠功能障碍进行评估。胃肠功能障碍的治疗主要包括以下方面。(1)推荐加强保护胃肠黏膜屏障功能的完整性。(2)防治消化道出血:首选PPI作为预防和治疗上消化道出血的药物;发生上消化道大出血、药物治疗无效时,若条件允许,推荐行床旁胃镜检查,明确出血原因,必要时给予内镜下相应治疗,开展内镜诊疗建议遵循“中华医学会消化内镜学分会在新型冠状病毒感染防控期间对消化内镜诊疗工作的指导意见”^[58]。(3)腹泻患者注意进行粪便难辨梭菌毒素和大便球杆比检测,对难辨梭菌感染(clostridium difficile infection, CDI)的患者,推荐口服甲硝唑和万古霉素等窄谱抗生素^[59];益生菌辅助治疗可以显著改善初发CDI患者的腹泻症状^[60]。

2.4.11 COVID-19诱发肝功能障碍的评估与治疗 推荐用总胆红素对肝功能障碍及其严重程度进行评估,从正常到功能衰竭依次分为0~4级^[61]。肝功能障碍的治疗包括以下几点。(1)积极控制感染及原发病,防治肝衰竭。(2)避免应用易致肝损

伤的药物,如必须应用,应适当减量。(3)根据实际情况对症选用改善肝功能、促进肝细胞再生修复、增强肝解毒能力等药物。(4)根据老年患者肝功能状态个体化调整用药方案。(5)中重度肝衰竭患者可考虑人工肝治疗;肝性脑病患者需积极进行降氨、补充支链氨基酸治疗^[62]。

2.4.12 COVID-19诱发血液系统功能障碍的评估与治疗 (1)DIC。根据中华医学会《弥散性血管内凝血诊断中国专家共识》(2017年版)^[63]的诊断积分系统,进行DIC诊断。一旦确诊DIC,对于血小板 $< 10 \times 10^9/\text{L}$ 、伴有自发性出血的患者,大出血或需要急诊手术而血小板 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 的患者,推荐输注血小板。实验室检查凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长($>$ 正常值的1.5倍)或纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)下降($< 1.5 \text{ g/L}$)且伴有活动性出血的DIC患者,推荐输注新鲜冰冻血浆或冷沉淀^[63]。(2)贫血。在血红蛋白 $\leq 70 \text{ g/L}$ 时,推荐输注红细胞,但要尽快明确贫血病因,尤其需要排除急性出血等原因。如果存在心肌缺血、严重低氧血症,应当考虑维持血红蛋白 $\geq 100 \text{ g/L}$ 。对于脓毒症相关贫血,应当考虑尽早使用促红细胞生成素,当血红蛋白达到 120 g/L 时,减量或停止使用,以免增加发生血栓的风险^[64]。(3)血小板减少。当血小板计数 $\leq 10 \times 10^9/\text{L}$ 、并存在出血高风险时,推荐预防性输注血小板。存在活动性出血时,血小板需要达到 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 。当血小板 $< 75 \times 10^9/\text{L}$ 时,应当考虑注射重组人血小板生成素(recombinant human thrombopoietin, rhTPO),直至血小板数量连续2 d增加量超过 $50 \times 10^9/\text{L}$,停止注射。(4)淋巴细胞缺乏。目前尚缺乏淋巴细胞缺乏的治疗手段。可试用粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$ 皮下注射,临床效果有待验证。

2.4.13 COVID-19诱发中枢神经系统功能障碍的评估与治疗 COVID-19患者意识障碍的评估方法包括:应用Glasgow昏迷评分量表(Glasgow coma scale, GCS)对昏迷程度进行量化评估;应用意识模糊评估法(confusion assessment method, CAM)进行谵妄的快速筛查^[65]。

谵妄的预防及治疗包括以下方面。(1)推荐采用非药物方法预防谵妄的发生。包括加强对医护人员进行相关知识的教育,进行谵妄病因的评估,避免使用可能引起谵妄的药物,使用非阿片类药物减轻疼痛等^[66,67]。(2)不推荐对活动抑制型谵妄患者进行药物治疗。对于严重激越行为和危害到自身或他人安全的活动亢进型谵妄患者,非药物治疗措施无效时,应当考虑给予抗精神病药物治疗,如氟哌啶

醇、奥氮平、富马酸喹硫平等,使用方法参见《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019》^[7]中相关内容。

癫痫和急性症状性癫痫发作的治疗包括以下方面。(1)推荐老年癫痫患者使用新型抗癫痫药物(antiepileptic drugs, AEDs),如拉莫三嗪、左乙拉西坦^[68]。(2)全面性惊厥性癫痫持续状态(generalized convulsive status epilepticus, GCSE)的治疗分为3个阶段。在无静脉通道的情况下,推荐使用咪达唑仑肌肉注射;如有静脉通道,推荐静脉推注地西泮;如果不能控制发作,第二阶段和第三阶段应当考虑静脉用丙戊酸钠,或静脉用咪达唑仑、丙泊酚等药物。(3)不推荐因代谢紊乱、药物或药物戒断所致的急性症状性癫痫发作患者给予长期口服AEDs治疗。对于应用美罗培南等碳青霉烯类抗菌素治疗的癫痫患者,应避免应用丙戊酸钠治疗,因其显著降低丙戊酸钠的血药浓度^[69]。

2.4.14 免疫调节治疗 COVID-19 是 2019-nCoV 病毒感染引发机体免疫应答过激的一种免疫疾病,即细胞因子风暴,是一种炎症的过激表现,发生在肺部的细胞因子风暴阻断了肺组织气血交换功能,造成呼吸衰竭。细胞因子风暴是 COVID-19 患者致死的主要原因,一旦发生可迅速引起单个或多个器官功能衰竭,最终威胁生命。研究表明,IL-6 是引发 COVID-19 患者炎症风暴中的一个关键炎症因子,可作为病情恶化的临床警示指标。炎症因子风暴过后,机体可能出现免疫调控紊乱,导致广泛的免疫抑制。针对 COVID-19-MODSE 患者免疫紊乱的不同表现,免疫调节的治疗重点有所不同。

(1)炎症风暴的治疗。①糖皮质激素。糖皮质激素具有抗炎、抗免疫、抗休克及调节三大物质代谢等多重药理作用,其可减少内源性致热源释放,发挥降温作用;通过抑制巨噬细胞和免疫因子与其受体结合后启动抗炎因子,发挥对病毒感染和慢性炎症的治疗效果。对于以下患者建议使用糖皮质激素:1)符合 COVID-19 重型或危重型患者可早期使用;2)高热(体温 39℃)持续不退;3)影像学提示>30%肺叶受累;或 48 h 复查肺部 CT 提示进展超过 50%。以上患者临床表现提示机体处于炎症反应过度激活状态,有使用糖皮质激素适应证。建议剂量不超过相当于甲泼尼龙 1~2 mg/(kg·d),疗程 3~5 d。超大剂量、长时间使用糖皮质激素会影响机体的免疫系统,延缓机体对 2019-nCoV 的清除,另外还可引起代谢紊乱、二重感染、骨质坏死等严重副作用,增加后续治疗难度。

②血液净化治疗/免疫吸附。炎症因子风暴患者应尽早给予血液净化治疗。血液净化治疗的主要目的是过滤去除毒素和细胞因子。合并肾功能损伤

或心力衰竭心脏负荷重时,最好能早期积极应用血液净化治疗。

免疫吸附(immunoadsorption, IA)疗法是一种血液净化技术,是将高度特异性的抗原、抗体或有特定物理化学亲和力的物质(配体)与吸附材料(载体)结合制成吸附剂(柱),选择性地清除血液中的致病因子从而达到净化血液、缓解病情的目的。存在炎症因子风暴的患者有条件时可试用 IA 疗法。目前虽无临床试验的证据,但从既往小样本暴发性心肌炎的临床研究表明,IA 疗法可改善患者心脏功能、临床表现、血液动力学参数,提高运动耐力,改善心功能。对有高炎症反应的危重患者,有条件的可考虑使用血浆置换、吸附、灌流、血液(血浆)滤过等体外血液净化技术。

③托珠单抗治疗。对于双肺广泛病变者及重型患者,且实验室检测 IL-6 水平显著升高者,可试用托珠单抗治疗。首次剂量 4~8 mg/kg,推荐剂量为 400 mg,0.9%生理盐水稀释至 100 ml,输注时间>1 h;首次用药疗效不佳者,可在 12 h 后追加应用 1 次(剂量同前),累计给药次数最多为 2 次,单次最大剂量不超过 800 mg。注意过敏反应,有结核等活性感染者禁用^[8]。老年患者应用托珠单抗治疗需评估临床效果及心血管副作用。

(2)免疫支持治疗 建议 COVID-19-MODSE 老年患者进行细胞和体液免疫功能评估(自然杀伤细胞、T 细胞亚群、血浆免疫球蛋白测定),如免疫功能低下,可以考虑启动免疫支持治疗。目前尚缺乏免疫支持疗法对 COVID-19 治疗有效性的充分证据,有待更多的临床研究验证。COVID-19 免疫支持治疗可试用静脉注射用丙种球蛋白、人血白蛋白、胸腺肽等。另外,康复者血浆中含有的特异性抗体也可作为一种被动免疫,用于病情进展较快、重型和危重型患者。用法用量参考《新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版)》^[70]。

2.4.15 中医中药 COVID-19 属“疫”病范畴,各地可根据病情、当地气候特点、以及患者的不同体质等情况,辨证施治。确诊 COVID-19 重型或危重型患者,推荐根据不同的中医辨证结果,选用国家卫健委和国家中医药管理局联合下发的《关于推荐在中西医结合救治新型冠状病毒感染的肺炎中使用“清肺排毒汤”的通知》(国中医药办医政函[2020]22号)中相应的清肺排毒汤剂,在危重型患者的救治中结合患者实际情况合理使用。涉及到超药典剂量,应当在医师指导下使用。

也可根据个体情况,联合使用中药注射剂,《新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)》中推荐使用的中药注射剂有:喜炎平注射液、热毒宁注射液、痰热清注射液、血必净注射液、醒脑静注射液、参麦

注射液、生脉注射液等^[8]。使用需遵照药品说明书,从小剂量开始,逐步辨证调整,注意观察药物不良反应。

2.4.16 抗菌药物 COVID-19 患者不建议常规预防性使用抗菌药物。如出现下述情况需经验性使用抗菌药物:咳嗽增多,尤其是出现黄脓痰;体温升高,且不能用原发疾病加重解释;白细胞、中性粒细胞显著升高;降钙素原(procalcitonin, PCT) ≥ 0.5 ng/ml;病毒感染无法解释的氧合恶化或循环障碍及其他提示细菌感染的病情改变。避免盲目或不恰当使用抗菌药物,尤其是联合使用广谱抗菌药物。

2.4.17 营养支持治疗 COVID-19 重型患者,应根据 NRS2002 评分进行营养风险筛查。营养支持治疗主要推荐以下几个内容。

(1)推荐 COVID-19-MODSE 患者血流动力学稳定后尽早启动肠内营养。除非患者血流动力学不稳定、复苏不充分或者胃肠道没有消化功能,肠内营养支持应该在收入 ICU 后尽早进行,推荐 24~48 h 内进行肠内营养^[71-75]。

(2)推荐给予 COVID-19-MODSE 患者恰当的肠内营养途径及肠内营养处方。肠内营养途径包括经口和管饲,当出现吞咽困难以及高误吸风险时,应该进行肠内营养途径的管理,比如经鼻胃管或经幽门后喂养^[71,76]。肠内营养推荐以渐进式、分阶段、交叉推进为原则给予,剂型选择由预消化制剂过渡到整蛋白制剂,浓度由低到高,输注速度由慢到快^[72]。

(3)推荐给予 COVID-19-MODSE 患者肠内营养结合肠外营养支持;对实施肠内营养有禁忌的患者,推荐渐进性肠外营养支持。为减少肠道负担,可通过肠外营养补充能量,肠内外营养支持相结合。危重病的早期不应过多补充目标热量和蛋白质。对经口进食及肠内营养有禁忌的患者,3~7 d 内需要肠外营养支持^[71]。

(4)推荐对 COVID-19-MODSE 患者应用个体化营养支持处方;营养支持处方中注意微量营养素/维生素的补充,尤其是全肠外营养时注意再喂养综合征。

(5)推荐 COVID-19-MODSE 患者能量供给 17~23 kCal/(kg·d),蛋白质供给 1.2~1.5 g/(kg·d)^[77]。

2.4.18 血糖的管理 COVID-19-MODSE 患者无论是否有糖尿病史,均推荐检测全血糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin A1c, HbA1c),并监测血糖。如血糖水平持续 >7.8 mmol/L,则需严密监测;如 HbA1c $\geq 6.5\%$,提示既往已存在高糖状态。

伴有高血糖、连续 2 次血糖 >10.0 mmol/L 的患者,推荐采用规范化的血糖管理方案。控制空腹血糖于 7.8~10 mmol/L,餐后 2 h 或随机血糖在 7.8~13.9 mmol/L 之间,避免血糖 ≤ 3.9 mmol/L。无论有

无糖尿病史,一旦空腹血糖 >10 mmol/L,原则上需启用胰岛素治疗或增加胰岛素剂量,以有效控制血糖,保护胰岛 β 细胞功能。

2.4.19 血栓栓塞的预防与治疗 COVID-19-MODSE 患者需综合评估血栓及出血风险,对于深静脉血栓和肺栓塞发生风险较高、且无抗凝治疗禁忌的患者,推荐应用低分子肝素或直接口服抗凝剂进行抗凝治疗。

利益冲突:无

牵头专家:范利,曹丰,刘宏斌,刘荣玉

专家组成员(按姓氏汉语拼音排序):白永峰(解放军总医院),边素艳(解放军总医院),曹丰(解放军总医院),陈彪(首都医科大学宣武医院),陈良安(解放军总医院),陈铮(北京老年医院),程庆砾(解放军总医院),范利(解放军总医院),方向群(解放军总医院),付小兵(解放军总医院),关雪峰(辽宁中医药大学),何耀(解放军总医院),胡雯(四川大学华西医院),胡亦新(解放军总医院),华琦(首都医科大学宣武医院),黄炜(唐山市工人医院),解立新(解放军总医院),黎檀实(解放军总医院),李天志(解放军总医院),刘宏斌(解放军总医院),刘霖(解放军总医院),刘荣玉(安徽医科大学第一附属医院),刘英华(解放军总医院),刘又宁(解放军总医院),刘运喜(解放军总医院),卢学春(解放军总医院),宋青(解放军总医院),全战旗(解放军总医院),万军(解放军总医院),王雪萍(解放军总医院),徐国纲(解放军总医院),闫中强(解放军总医院),杨云梅(浙江大学第一附属医院),叶平(解放军总医院),俞森洋(解放军总医院),张智健(解放军总医院),周飞虎(解放军总医院),周长喜(解放军总医院)

【参考文献】

- [1] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 国家卫生健康委关于修订新型冠状病毒肺炎英文命名事宜的通知[EB/OL]. [2020-02-21]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/33393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml>. National Health Commission of People's Republic of China. Notice on revising English equivalent of novel coronavirus pneumonia [EB/OL]. [2020-02-21]. [http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/33393aa53d984ccdb1053a52b6bef810.shtml].
- [2] 中华预防医学会新型冠状病毒肺炎防控专家组. 新型冠状病毒肺炎流行病学特征的最新认识[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002. The Novel Coronavirus Pneumonia Prevention and Control Expert Group. Latest understanding of the epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 139-144. DOI:10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.002.
- [3] 中国疾病预防控制中心新型冠状病毒肺炎应急响应机制流行病学组,中国疾病预防控制中心. 新型冠状病毒肺炎流行病学

- 特征分析[J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team, Chinese Center for Disease Control and Prevention. The epidemiological characteristics of an outbreak of 2019 novel coronavirus diseases (COVID-19) in China[J]. Chin J Epidemiol, 2020, 41(2): 145-151. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-6450.2020.02.003.
- [4] 范利, 王士雯. 肺部感染与老年人多器官衰竭[J]. 中华老年医学杂志, 1989, 3(1): 25-27.
- Fan L, Wang SW. Lung infection and multiple organ failure in the elderly[J]. Chin J Geriatr, 1989, 3(1): 25-27.
- [5] 范利, 王士雯, 张遵一, 等. 老年人多器官功能衰竭时免疫功能的变化[J]. 中华老年医学杂志, 1994, 13(1): 18-21.
- Fan L, Wang SW, Zhang ZY, *et al.* Changes of immune function in elderly patients with multiple organ failure[J]. Chin J Geriatr, 1994, 13(1): 18-21.
- [6] 臧蕙, 王可富. 老年多器官功能不全综合征研究进展[J]. 中国老年学杂志, 2006, 7(26): 1004-1006.
- Zang H, Wang KF. Research progress of multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Gerontol, 2006, 7(26): 1004-1006.
- [7] 中国老年医学学会, 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院), 解放军老年专业委员会. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊断与治疗中国指南 2019[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2019.11.174.
- Chinese Geriatric Society, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital), Chinese PLA Geriatric Committee. 2019 China guideline for diagnosis and treatment of infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2019, 18(11): 801-838. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2019.11.174.
- [8] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第七版)[EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- National Health Commission of People's Republic of China. Prevention and control protocol of 2019 novel coronavirus pneumonia (pilot 7th edition) [EB/OL]. [2020-03-03]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202003/46c9294a7dfe4cef80dc7f5912eb1989.shtml>.
- [9] 国家老年疾病临床医学研究中心(解放军总医院).《感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识》撰写组. 感染诱发的老年多器官功能障碍综合征诊治中国专家共识[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2018.01.002.
- National Clinical Research Center for Geriatric Diseases (Chinese PLA General Hospital). Chinese expert consensus on the diagnosis and management of infection-induced multiple organ dysfunction syndrome in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17(1): 3-15. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2018.01.002.
- [10] 曹丰, 刘传斌, 李天志, 等. 老年人新型冠状病毒肺炎防控的权威指南荟萃[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2020.02.022.
- Cao F, Liu CB, Li TZ, *et al.* Interpretation of definitive guidelines for prevention and control of novel coronavirus pneumonia in the elderly[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2020, 19(2): 81-84. DOI: 10.11915/j.issn.1761-5403.2020.02.022.
- [11] Wang D, Hu B, Hu C, *et al.* Clinical Characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020. DOI: 10.1001/jama.2020.1585. [Epub ahead of print].
- [12] 中国医师协会急诊医师分会. 中国急诊感染性休克临床实践指南[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(3): 274-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.
- Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association. Chinese emergency septic shock clinical practice guidelines [J]. Chin J Emerg Med, 2016, 25(3): 274-283. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2016.03.005.
- [13] Wang J, Liu J, Guo W, *et al.* Multiple biomarkers in the context of conventional risk factors in patients with coronary artery disease[J]. J A Coll Cardiol, 2017, 69(22): 2769-2770. DOI: 10.1016/j.jacc.2017.03.580.
- [14] Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, *et al.* Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality [J]. Crit Care Med, 2011, 39(2): 259-265. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181feeb15.
- [15] Griffiths MJD, McAuley DF, Perkins GD, *et al.* Guidelines on the management of acute respiratory distress syndrome[J]. BMJ Open Respir Res, 2019, 6(1): e000420. DOI: 10.1136/bmjresp-2019-000420.
- [16] Hashimoto S, Sanui M, Egi M, *et al.* The clinical practice guideline for the management of ARDS in Japan[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 50. DOI: 10.1186/s40560-017-0222-3.
- [17] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学工作委员会, 中华医学会呼吸病学分会呼吸危重症医学学组, 中华医学会呼吸病学分会呼吸治疗学学组. 严重急性呼吸道感染常规呼吸支持治疗的临床指征与院感防控[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181343.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0015. [Epub ahead of print].
- Critical Care Committee of Chinese Association of Chest Physician, Respiratory and Critical Care Group of Chinese Thoracic Society, Respiratory Care Group of Chinese Thoracic Society. Conventional respiratory support therapy for Severe Acute Respiratory Infections (SARI): Clinical indications and nosocomial infection prevention and control[J/OL]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1181343.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2020.0015. [Epub ahead of print].
- [18] Borges JB, Okamoto VN, Matos GF, *et al.* Reversibility of lung collapse and hypoxemia in early acute respiratory distress syndrome [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2006, 174(3): 268-278. DOI: 10.1164/rccm.200506-9760C.

- [19] 邱海波, 李绪言, 杜斌, 等. 危重型新型冠状病毒肺炎的治疗思考(一)[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182629.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00151.
- Qiu HB, Li XY, Du B, *et al.* The keypoints in treatment of the critical novel coronavirus pneumonia patient (I) [J/OL]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43 (2020-02-23). <http://rs.yiigle.com/yufabiao/1182629.htm>. DOI: 10.3760/cma.j.cn112147-20200222-00151.
- [20] Devlin JW, Skrobik Y, Gelinas C, *et al.* Clinical practice guidelines for the prevention and management of pain, agitation/sedation, delirium, immobility, and sleep disruption in adult patients in the ICU[J]. Crit Care Med, 2018, 46(9): e825-e873. DOI: 10.1097/CCM.0000000000003299.
- [21] Pandharipande PP, Girard TD, Jackson JC, *et al.* Long-term cognitive impairment after critical illness[J]. N Engl J Med, 2013, 369(14): 1306-1316. DOI: 10.1056/NEJMoa1301372.
- [22] Skrobik Y, Duprey MS, Hill NS, *et al.* Low-dose nocturnal dexmedetomidine prevents ICU delirium: a randomized, placebo-controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2018, 197(9): 1147-1156. DOI: 10.1164/rccm.201710-1995OC.
- [23] Elkins MR, Robinson M, Rose BR, *et al.* A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis[J]. N Engl J Med, 2006, 354(3): 229-240. DOI: 10.1056/NEJMoa043900.
- [24] Schonhofer B, Geiseler J, Dellweg D, *et al.* Prolonged weaning: S2k-guideline published by the German Respiratory Society[J]. Pneumologie, 2014, 68(1): 19-75. DOI: 10.1055/s-0033-1359038.
- [25] Derdak S, Mehta S, Stewart TE, *et al.* Multicenter Oscillatory Ventilation For Acute Respiratory Distress Syndrome Trial Study I. High-frequency oscillatory ventilation for acute respiratory distress syndrome in adults: a randomized, controlled trial[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2002, 166(6): 801-808. DOI: 10.1164/rccm.2108052.
- [26] Bollen CW, van Well GT, Sherry T, *et al.* High frequency oscillatory ventilation compared with conventional mechanical ventilation in adult respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial [ISRCTN24242669]. [J]. Crit Care, 2005, 9(4): R430-439. DOI: 10.1186/cc3737.
- [27] Mentzelopoulos SD, Malachias S, Zintzaras E, *et al.* Intermittent recruitment with high-frequency oscillation/tracheal gas insufflation in acute respiratory distress syndrome [J]. Eur Respir J, 2012, 39(3): 635-647. DOI: 10.1183/09031936.00158810.
- [28] Young D, Lamb SE, Shah S, *et al.* High-frequency oscillation for acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 806-813. DOI: 10.1056/NEJMoa1215716.
- [29] Ferguson ND, Cook DJ, Guyatt GH, *et al.* High-frequency oscillation in early acute respiratory distress syndrome[J]. N Engl J Med, 2013, 368(9): 795-805. DOI: 10.1056/NEJMoa1215554.
- [30] 倪忠, 罗凤鸣, 王吉梅, 等. 针对新型冠状病毒感染患者的雾化吸入治疗的建议[J/OL]. 中国呼吸与危重监护杂志. 2020; 19(2): 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1631.r.20200206.1211.002.html>. DOI: 10.7507/1671-6205.202002006.
- Ni Z, Luo FM, Wang JM, *et al.* Recommendations for nebulized inhalation therapy in patients with novel coronavirus pneumonia [J/OL]. Chin J Respir Crit Care Med, 2020; 19(2): 1-6. <http://kns.cnki.net/kcms/detail/51.1631.r.20200206.1211.002.html>. DOI: 10.7507/1671-6205.202002006.
- [31] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2012 [J]. Crit Care Med, 2013, 41(2): 580-637. DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- [32] Rivers E, Nguyen B, Havstad S, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock [J]. N Engl J Med, 2001, 345(19): 1368-1377. DOI: 10.1056/NEJMoa010307.
- [33] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock; 2016 [J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 304-377. DOI: 10.1007/s00134-017-4683-6.
- [34] Semler MW, Self WH, Wanderer JP, *et al.* Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults [J]. N Engl J Med, 2018, 378(9): 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
- [35] Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2012, 6: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub5.
- [36] Leisman DE, Doerfler ME, Schneider SM, *et al.* Predictors, prevalence, and outcomes of early crystalloid responsiveness among initially hypotensive patients with sepsis and septic shock [J]. Crit Care Med, 2018, 46(2): 189-198. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002834.
- [37] Poukkanen M, Wilkman E, Vaara ST, *et al.* Hemodynamic variables and progression of acute kidney injury in critically ill patients with severe sepsis: data from the prospective observational FINNA-KI study [J]. Crit Care, 2013, 17(6): R295. DOI: 10.1186/cc13161.
- [38] Moman RN, Ostby SA, Akhouni A, *et al.* Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 124. DOI: 10.1186/s13613-018-0468-5.
- [39] Khanna AK. Defending a mean arterial pressure in the intensive care unit: Are we there yet? [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 116. DOI: 10.1186/s13613-018-0463-x.
- [40] Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, *et al.* Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients [J]. Crit Care, 2010, 14(3): R82. DOI: 10.1186/cc9004.
- [41] Bellomo R, Prowle JR, Echeverri JE, *et al.* Fluid management in septic acute kidney injury and cardiorenal syndromes [J]. Contrib Nephrol, 2010, 165: 206-218. DOI: 10.1159/000313760.
- [42] National Heart Library, Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials, Wiedemann HP, *et al.* Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury [J]. N Engl J

- Med, 2006, 354 (24): 2564 – 2575. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa062200.
- [43] Matthay MA, Zemans RL, Zimmerman GA, *et al.* Acute respiratory distress syndrome[J]. Nat Rev Dis Prim, 2019, 5(1): 18. DOI: 10. 1038/s41572-019-0069-0.
- [44] Russell JA, Walley KR, Singer J, *et al.* Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock[J]. N Engl J Med, 2008, 358 (9): 877 – 887. DOI: 10. 1056/NEJ-Moa067373.
- [45] Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, *et al.* Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: a prospective, randomized study[J]. Intensive Care Med, 1997, 23(3): 282–287. DOI:10. 1007/s001340050329.
- [46] Ma P, Zhang Z, Song T, *et al.* Combining ECMO with IABP for the treatment of critically ill adult heart failure patients[J]. Heart Lung Circ, 2014, 23(4): 363–368. DOI:10. 1016/j. hlc. 2013. 10. 081.
- [47] Chung M, Zhao Y, Strom JB, *et al.* Extracorporeal membrane oxygenation use in cardiogenic shock: impact of age on in-hospital mortality, length of stay, and costs[J]. Crit Care Med, 2019, 47(3): e214–e221. DOI: 10. 1097/CCM. 0000000000003631.
- [48] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 危重型新型冠状病毒肺炎患者体外生命支持应用时机及模式选择的专家建议[J/OL]. 中华结核和呼吸杂志, 2020, 43. [(2020-02-09)] <http://rs. yiigle. com/yufabiao/1180132. htm>. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2020. 0009.
- Chinese Society of Extracorporeal Life Support. Recommendations on extracorporeal life support for critically ill patients with novel coronavirus pneumonia [J/OL]. Chin J Tuberc Respir Dis, 2020, 43. [(2020-02-09)]. <http://rs. yiigle. com/yufabiao/1180132. htm>. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1001-0939. 2020. 0009.
- [49] Doi K, Nishida O, Shigematsu T, *et al.* The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016 [J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(5): 985–1045. DOI: 10. 1007/s10157-018-1600-4.
- [50] Anonymous. Summary of recommendation statements[J]. Kidney Int Suppl (2011), 2012, 2(1): 8–12. DOI: 10. 1038/kisup. 2012. 7
- [51] 国家老年医学中心, 国家老年疾病临床医学研究中心, 中国老年医学学会心血管病分会, 北京医学会心血管病学影像学组. 新型冠状病毒感染相关心肌损伤的临床管理专家建议[EB/OL]. 中国循环杂志, 2020. [2020-03-05]. <http://chinacirculation. org/CommonBlock/SiteContentDetail? contentID = 145557>. [Epub ahead of print].
- National Center for Geriatrics, National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Cardiovascular Disease Branch of Chinese Geriatrics Society, *et al.* Recommendations for clinical management of myocardial injury associated with 2019 novel coronavirus infection [J/OL]. Chin Circ J, 2020. [2020-03-05]. <http://chinacirculation. org/CommonBlock/SiteContentDetail? contentID = 145557>. [Epub ahead of print].
- [52] 中国医师协会急诊医师分会, 中国心胸血管麻醉学会急救与复苏分会. 中国急性心力衰竭急诊临床实践指南(2017)[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(12): 1347–1357. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2017. 12. 003.
- Emergency Physicians Branch of Chinese Medical Doctor Association, First Aid and Recovery Group, Chinese Society of Cardiothoracic and Vascular Anesthesiology. Emergency clinical practice guidelines for acute heart failure in China in 2017 [J]. Chin J Emerg Med, 2017, 26(12): 1347 – 1357. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 1671-0282. 2017. 12. 003.
- [53] Levy PD, Laribi S, Mebazaa A. Vasodilators in acute heart failure: review of the latest studies[J]. Cur Emerg Hosp Med Rep, 2014, 2(2): 126–132. DOI: 10. 1007/s40138-014-0040-z.
- [54] Piper S, McDonagh T. The role of intravenous vasodilators in acute heart failure management[J]. Eur J Heart Fail, 2014, 16(8): 827–834. DOI: 10. 1002/ejhf. 123.
- [55] 吴志俊, 刘艳, 金玮, 等. 重组人脑钠肽对不同病因导致急性心力衰竭的疗效比较[J]. 内科理论与实践, 2012, 7(5): 352–355. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1673-6087. 2012. 05. 008.
- Wu ZJ, Liu Y, Jin W, *et al.* Comparison of efficacy of recombinant human brain natriuretic peptide in treating acute heart failure induced by various causes [J]. J Intern Med Concepts Pract, 2012, 7 (5): 352 – 355. DOI: 10. 3969/ j. issn. 1673-6087. 2012. 05. 008.
- [56] 中国中西医结合学会急救医学专业委员会. 重修“95 庐山会议”多器官功能障碍综合征病情分期诊断及严重程度评分标准(2015)[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28(2): 99–101. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2016. 02. 002.
- Emergency Medicine Committee of Chinese Association of Integrative Medicine. Revised “95 Lushan conference” grading standard for stage diagnosis and severity of multiple organ dysfunction syndrome (2015)[J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28(2): 99–101. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2016. 02. 002.
- [57] Pironi L, Arends J, Baxter J, *et al.* ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults[J]. Clin Nutr, 2015, 34(2): 171 – 180. DOI: 10. 1016/j. clnu. 2014. 08. 017.
- [58] 中华医学会消化内镜学分会. 中华医学会消化内镜学分会在新型冠状病毒感染防控期间对消化内镜诊疗工作的指导意见[EB/OL]. [2020-02-04]. http://www. csde. org. cn/news/detail. aspx? article_id = 2883.
- Chinese Medical Association Digestive Endoscopy Society. Guidance of digestive endoscopy society of Chinese medical association on the diagnosis and treatment of digestive endoscopy during the prevention and control of novel coronavirus infection [EB/OL]. [2020-02-04]. http://www. csde. org. cn/news/detail. aspx? article_id = 2883.
- [59] Johnson S, Louie TJ, Gerding DN, *et al.* Vancomycin, metronidazole, or tolevamer for Clostridium difficile infection: results from two multinational, randomized, controlled trials[J]. Clin Infect Dis, 2014, 59(3): 345–354. DOI: 10. 1093/cid/ciu313.
- [60] Barker AK, Duster M, Valentine S, *et al.* A randomized controlled trial of probiotics for Clostridium difficile infection in adults

- (PICO)[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(11): 3177-3180. DOI: 10.1093/jac/dkx254.
- [61] European Association for the Study of the Liver, Clinical practice guidelines panel. EASL clinical practical guidelines on the management of acute (fulminant) liver failure[J]. J Hepatol, 2017, 66(5): 1047-1081. DOI: 10.1016/j.jhep.2016.12.003.
- [62] Glud LL, Dam G, Les I, *et al.* Branched-chain amino acids for people with hepatic encephalopathy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5: CD001939. DOI: 10.1002/14651858.CD001939. pub4.
- [63] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- Thrombus and Hemostasis Group, Hematology Branch, Chinese Medical Association. Consensus of Chinese experts on diagnosis of disseminated intravascular coagulation (version 2017)[J]. Chin J Hematol, 2017, 38(5): 361-363. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.001.
- [64] Corwin HL, Gettinger A, Fabian TC, *et al.* Efficacy and safety of epoetin alfa in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 2007, 357(10): 965-976. DOI: 10.1056/NEJMoa071533.
- [65] Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, *et al.* Clarifying confusion: the confusion assessment method. A new method for detection of delirium[J]. Ann Intern Med, 1990, 113(12): 941-948. DOI: 10.7326/0003-4819-113-12-941.
- [66] Martinez F, Tobar C, Hill N. Preventing delirium: should non-pharmacological, multicomponent interventions be used? A systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Age Ageing, 2015, 44(2): 196-204.
- [67] Holt R, Young J, Heseltine D. Effectiveness of a multi-component intervention to reduce delirium incidence in elderly care wards[J]. Age Ageing, 2013, 42(6): 721-727. DOI: 10.1093/ageing/afu173.
- [68] Werhahn KJ, Trinka E, Dobesberger J, *et al.* A randomized, double-blind comparison of antiepileptic drug treatment in the elderly with new-onset focal epilepsy[J]. Epilepsia, 2015, 56(3): 450-459. DOI: 10.1111/epi.12926.
- [69] Wu CC, Pai TY, Hsiao FY, *et al.* The effect of different carbapenem antibiotics (ertapenem, imipenem/cilastatin, and meropenem) on serum valproic acid concentrations[J]. Therap Drug Monit, 2016, 38(5): 587-592. DOI: 10.1097/FTD.0000000000000316.
- [70] 国家卫生健康委员会. 关于印发新冠肺炎康复者恢复期血浆临床治疗方案(试行第二版)的通知[EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>.
- National Health Commission of People's Republic of China. Notice on the issuance of convalescent plasma clinical treatment programme for convalescent patients with 2019 novel coronavirus pneumonia (pilot 2nd edition) [EB/OL]. [2020-03-04]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7658/202003/61d608a7e8bf49fca418a6074c2bf5a2.shtml>.
- [71] Singer P, Blaser AR, Berger MM, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit[J]. Clin Nutr, 2019, 38(1): 48-79. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.08.037.
- [72] 中华预防医学会微生物生态学分会. 中国消化道微生态调节剂临床应用共识(2016版)[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(6): 621-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.12.001.
- Chinese Society of Preventive Medicine Microecology. Consensus on clinical application of Chinese digestive tract microecological regulator (2016 edition)[J]. Chin J Microecol, 2016, 28(6): 621-631. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432.2016.12.001.
- [73] McClave SA, Taylor BE, Martindale RG, *et al.* Guidelines for the provision and assessment of nutrition support therapy in the adult critically ill patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.)[J]. J Parent Enter Nutr, 2016, 40(2): 159-211. DOI: 10.1177/0148607115621863.
- [74] McClave SA, DiBaise JK, Mullin GE, *et al.* ACG clinical guideline: nutrition therapy in adult hospitalized patient[J]. Am J Gastroenterol, 2016, 111(3): 315-334; quiz 335. DOI: 10.1038/ajg.2016.28.
- [75] Reintam BA, Starkopf J, Alhazzani W, *et al.* Early enteral nutrition in critically ill patients: ESICM clinical practice guidelines[J]. Intensive Care Med, 2017, 43(3): 380-398. DOI: 10.1007/s00134-016-4665-0.
- [76] Plauth M, Bernal W, Dasarthy S, *et al.* ESPEN guideline on clinical nutrition in liver disease[J]. Clin Nutr, 2019, 38(2): 485-521. DOI: 10.1016/j.clnu.2018.12.022.
- [77] 中华医学会神经外科学分会, 中国神经外科重症管理协作组. 中国神经外科重症患者消化与营养管理专家共识(2016)[J]. 中华医学杂志, 2016, 96(21): 1643-1647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.
- Chinese Society of Neurosurgery, Chinese Neurosurgery Critical Care Management Group. Consensus of experts on digestion and nutrition management of severe patients in Chinese neurosurgery department (2016) [J]. Natl Med J Chin, 2016, 96(21): 1643-1647. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2016.021.005.

(编辑:王雪萍)