

脓毒症的治疗

Treatment of sepsis

艾宇航 (AI Yu-hang)

(中南大学湘雅医院, 湖南 长沙 410008)

(Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410008, China)

[关键词] 脓毒症; 脓毒性休克; 治疗

[中图分类号] R631 [文献标识码] A [文章编号] 1671-9638(2008)05-0293-05

全身性损伤因素包括感染和非感染性因素(如感染、休克、创伤、重症胰腺炎等)可导致全身性炎症反应综合征(SIRS),在此基础上发生感染可诱发脓毒症(sepsis),进而发展成严重脓毒症(severe sepsis)和脓毒性休克(septic shock)。脓毒症也是多器官功能障碍综合征(MODS)的主要原因之一^[1-2]。从1992年美国胸科学会(ACCP)和重症医学会(SCCM)联袂初步确立的SIRS的初步诊断标准^[3]至2001年华盛顿会议重新制定脓毒症的概念^[4]、2002年拯救脓毒症运动和巴塞罗那宣言、2004年由SCCM/欧洲危重病医学会(ESICM)/ACCP/美国胸科学会(ATS)/外科感染学会(SIS)发布的治疗指南^[5],虽然大量研究对脓毒症的发病机制和临床治疗进行了深入探讨,但至今为止,还有许多问题没有得到根本解决。如脓毒症的定义和治疗标准尚未得到统一;病死率居高不下,甚至呈逐年上升趋势^[6],包括活化蛋白C和控制血糖在内的30多项大型临床治疗方案均宣告失败^[7];特别是脓毒症合并MODS所致的高病死率,使许多学者有意或无意地避开相关方面研究,导致脓毒症合并MODS的研究进展有所停滞。尽管如此,这些曲折的经历给脓毒症下一步的研究和临床治疗仍提供了宝贵经验。

2008年初,在2004年治疗指南的基础上,来源于新的研究为再次发布脓毒症的治疗指南^[8]提供了循证依据。人类在与脓毒症的抗争中常处于被动局面,新指南的颁布无疑给临床脓毒症的治疗带来了曙光。指南制定的循证医学依据主要来源于脓毒症

发病机制的研究和大样本、多中心的临床随机对照研究(RCT)。纵观新的指南,主要以综合支持治疗为主,如早期液体复苏、控制感染、机械通气、维持器官功能稳定、激素治疗等。

1 液体复苏

1.1 早期液体复苏 脓毒症血流动力学改变的基础是外周血管的收缩与舒张功能异常,从而导致血流分布异常。在感染发生的早期,由于血管的扩张和通透性改变,往往出现循环系统的低容量状态,表现为脓毒性休克(经过初期的补液试验后仍持续低血压或血乳酸浓度 ≥ 4 mmol/L)。研究证明^[9],早期液体复苏有助于脓毒性休克患者的预后,根据前6 h目标化复苏能降低第28天病死率,指南推荐6 h早期复苏目标应达到:(1)中心静脉压(CVP)为8~12 mmHg(机械通气患者为12~15 mmHg);(2)平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg;(3)尿量 ≥ 0.5 mL/(kg·h);(4)中心静脉血氧饱和度(ScvO₂) $\geq 70\%$ 或混合血氧饱和度(SvO₂) $\geq 65\%$ 。在严重脓毒症或脓毒性休克患者前6 h内CVP达标,而ScvO₂或SvO₂未达到目标的要求时,应输入浓缩红细胞(RBC)使红细胞压积(HCT) $\geq 30\%$ 和/或给予多巴酚丁胺[不超过20 μ g/(kg·min)]以达到该治疗目标。

1.2 液体管理 在液体的选择上,胶体和晶体液的效果和安全性是相同的^[10];而某些人工胶体可能增

[收稿日期] 2008-07-12

[作者简介] 艾宇航(1961-),女(汉族),湖南省邵阳市人,博士,教授,硕士生导师。现任中南大学湘雅医院ICU主任,湖南省医学会重症医学专业委员会主任委员,中国病理生理学会危重病专业委员会常务委员,中华医学会重症医学分会全国委员,湖南省ICU质量控制中心主任。承担课题多项,发表论文20余篇。对脓毒症、重症胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征研究有较深造诣。

[通讯作者] 艾宇航 E-mail: ayhicu1978@sina.com

加急性肾衰的风险^[11]；晶体液的分布容积比胶体液大，为了达到同样的复苏效果而需要更多的晶体液，从而导致水肿，因此液体的选择更多的在于临床医生的经验。早期复苏完成后通常还需要进一步的液体治疗（主要是 24 h 内），同时应进行补液试验。只要患者血流动力学（如动脉压、心率、尿量）持续改善，就应该继续补液；对于怀疑有低血容量的患者进行补液试验时，应在 30 min 内给予至少 1 000 mL 晶体液或者 300~500 mL 胶体液；对于脓毒性休克患者，可能需要更快的补液速度及更大的补液量；当患者心脏充盈压（CVP 或肺动脉楔压）增高而血流动力学无改善时，应该减慢补液速度。24 h 入量通常大于出量，所以入量/出量的比值对指导液体复苏并无价值。

2 感染控制

2.1 细菌培养 使用抗菌药物之前应尽快针对性留取标本送细菌培养。为了更好地识别病原菌，至少要获得 2 份血培养标本，其中至少一份来自外周静脉，另一份经每个留置导管的血管内抽取（导管留置时间 > 48 h）；对于可能是感染源的其他部位，也应该获取标本进行培养，如尿液、脑脊液、伤口分泌物、呼吸道分泌物或其他体液（最好在适当的部位获取标本量 > 10 mL）。由于传统的病原菌培养时间较长，极大地影响了临床抗菌药物选用的准确性与及时使用。最近开展的能准确鉴定病原菌和药敏的快速诊断方法（PCR 技术和微阵列技术）对指导临床抗菌药物的使用具有很高价值^[12]。

2.2 抗菌药物的使用 脓毒性休克和严重脓毒症的最初 1 h 内，应该尽早输注抗菌药物；在使用抗菌药物前应进行病原学培养，但不能因此而延误抗菌药物的使用；初始的经验性抗菌药物治疗应该包括一种或多种药物，且对所有可能的病原体（细菌和/或真菌）有效，并能够在可能的感染部位达到足够的血药浓度。对抗菌药物治疗方案应该每日进行再评估，以确保获得最佳的疗效，同时应防止耐药的发生，减少毒性并降低治疗费用。对已经或可能由假单胞菌感染引起的严重脓症患者应该联合使用抗菌药物；对伴有中性粒细胞减少的严重脓症患者应经验性联合使用抗菌药物。严重脓症患者经验性使用抗菌药物的时间不宜超过 3~5 d，一旦获得药敏结果，应尽快降级治疗，改用最有效的单药治疗。抗菌药物治疗的疗程一般为 3~7 d。对于临床

反应较慢、感染灶无法引流或免疫缺陷（包括中性粒细胞减少症）的患者可能需要延长疗程。如果证实目前的临床症状是由非感染因素引起，应立即停止使用抗菌药物，以尽可能减少耐药病原体的产生或发生药物相关副作用的可能性。

2.3 清除感染源 由于某些特定解剖部位的感染（如坏死性筋膜炎、弥漫性腹膜炎、胆管炎、肠梗死）需要采取紧急的治疗措施，所以应该尽快寻找病灶，作出诊断或排除诊断，并在发病后的最初 6 h 内完成；在此基础上，对所有严重脓毒症的患者都应该采取干预措施治疗感染源，特别是脓肿和局部感染灶的引流、感染坏死组织的清创、潜在感染器材的去除或即将发生感染的微生物污染源的去除等。当需要采取干预措施处理感染源时，应该选择对生理功能影响最小的有效手段（如经皮穿刺引流脓肿要优于外科手术）。如果认为血管内器材是严重脓毒症或脓毒性休克可能的感染源，那么在建立其他的静脉通道后迅速去除该器材。

3 监测

对脓毒症的监测是治疗脓毒症不可缺少的组成部分。严重脓毒症和脓毒性休克具有一系列反映组织低灌注的临床表现，如 MAP 和尿量减少、皮肤温度降低等，这些征象可以作为脓毒性休克的诊断依据和观察指标。但这些指标的缺点是不够敏感，也不能较好地反映组织氧合。因此，反映机体血流动力学和微循环的指标显得尤为重要。

3.1 CVP 和肺动脉楔压（PAWP） CVP 和 PAWP 分别反映右心室舒张末压和左心室舒张末压，都是反映前负荷的压力指标。一般将 CVP 8~12 mmHg、PAWP 12~15 mmHg 作为脓毒性休克的治疗目标。因此，中心静脉导管应在严重感染诊断确立时尽早放置^[13]，而肺动脉漂浮导管的应用则需谨慎考虑。

3.2 ScvO₂ 和 SvO₂ ScvO₂ 是早期液体复苏重要的监测指标之一；SvO₂ 反映组织器官摄取氧的状态。在严重脓毒症和脓毒性休克早期，全身组织灌注就已经发生改变。即使血压、心率、尿量和 CVP 处于正常范围，此时可能已经出现了 SvO₂ 的降低，提示 SvO₂ 能较早地反映病情变化。一般情况下，SvO₂ 的范围在 60%~80%，在严重脓毒症和脓毒性休克患者，SvO₂ < 70% 提示病死率显著增加。临床上，SvO₂ 降低常见的原因包括心输出量减少、血

红蛋白氧结合力降低、贫血和组织氧耗的增加^[14]。

3.3 血乳酸 脓毒症时,组织缺氧使乳酸生成增加。在常规的血流动力学监测指标改变之前,组织低灌注和缺氧就已经存在,乳酸水平已经升高。研究表明^[15],血乳酸持续升高和 APACHE II 评分密切相关,当脓毒性休克血乳酸 >4 mmol/L 时,病死率高达 80%。因此,血乳酸可作为评价疾病严重程度和预后的指标之一。但是仅以血乳酸浓度尚不能充分反映组织的氧合情况,如在肝功能不全的患者,血乳酸明显升高。因此,有学者提出了高乳酸时间(lactime)的概念,即乳酸 >2 mmol/L 所持续时间;更多学者认为动态监测乳酸浓度变化或计算乳酸清除率对于疾病预后的评价更有价值^[16]。

3.4 组织氧代谢 胃肠道血流低灌注导致黏膜细胞缺血缺氧, H^+ 释放增加与 CO_2 聚集。消化道黏膜 pH 值(pHi)是目前反映胃肠组织细胞氧合状态的主要指标。研究表明^[17],严重创伤患者 24 h 连续监测 pHi, pHi >7.30 的患者存活率明显高于 pHi <7.30 的患者;当 pHi <7.30 持续 24 h,病死率高达 85%,因此有学者提出将 pHi 作为纠正目标,但未得到肯定。近年对休克患者局部氧代谢的研究表明^[18],舌下 PCO_2 与 pHi 存在很好的相关性,并且可以在床旁直接观察和动态监测,成为了解局部组织灌注水平的新指标。

4 血管活性药物和正性肌力药物的使用

脓毒症与脓毒性休克以高心输出量和低外周血管阻力并导致组织灌注不足为特征,其血流动力学的复杂性使支持目标的实现更为困难。因此,初始治疗应为积极的目标指导性液体复苏,即便在容量复苏的同时,亦可考虑合并应用血管活性药物和/或正性肌力药物以提高和保持组织器官的灌注压。常用的药物包括多巴胺、多巴酚丁胺和去甲肾上腺素等。指南指出:(1)在低血容量没有得到纠正时,就应使用血管加压类药物以保证低血压时的血流灌注。(2)在制定 MAP 治疗目标时应考虑到患者以前存在的并发症。(3)去甲肾上腺素或多巴胺可作为纠正脓毒性休克低血压时首选的血管加压药物(在建立中心静脉通路后应尽快给药),不建议将肾上腺素、去氧肾上腺素或抗利尿激素作为脓毒性休克的首选血管加压药物。(4)如去甲肾上腺素或多巴胺效果不明显,建议将肾上腺素作为首选药物。(5)目前尚无证据支持低剂量多巴胺可保护肾功能

的观点,一项大的随机临床试验和荟萃分析表明^[19],在比较低剂量多巴胺和安慰剂的作用中未发现明显差异。(6)在条件允许情况下,尽快为需要血管升压药物的患者建立动脉通路。(7)在休克时,动脉导管测血压更准确,数据可重复分析,连续的监测数据有助于医生根据血压情况制定下一步治疗方案。(8)在出现心脏充盈压升高、心输出量降低,提示心肌功能障碍时,应静脉滴注多巴酚丁胺,不主张使用增加心指数达超常水平的疗法。(9)当患者左心室充盈压及 MAP 足够高(或临床评估液体复苏疗法已充分),而同时测量到或怀疑低心输出量时,多巴酚丁胺是首选的心肌收缩药物;如果没有监测心输出量,推荐联合使用一种心肌收缩药和血管加压药如去甲肾上腺素或多巴胺;能够监测心输出量及血压时,可单独使用一种血管加压药如去甲肾上腺素,以达到目标 MAP 和心输出量。(10)2 项有关脓毒症的 ICU 重症患者的大型前瞻性临床研究表明^[20-21],使用多巴酚丁胺不能将患者氧输送提高到超常水平。

5 皮质激素的使用

脓毒症和脓毒性休克患者往往存在肾上腺皮质功能不全,血清游离皮质醇正常或升高,机体对促肾上腺皮质激素(ACTH)释放反应改变,并失去对血管活性药物的敏感性。近年研究表明^[22],即使没有 ACTH 试验,只要机体对血管活性药物反应不佳,就可考虑应用小剂量的糖皮质激素。肾上腺皮质功能相对不全患者使用糖皮质激素的休克逆转率显著升高,病死率显著降低^[11]。一般糖皮质激素可选用氢化可的松,而不建议选用地塞米松。针对治疗脓毒症的目的,推荐严重脓毒症或脓毒性休克患者每日糖皮质激素量不大于氢化可的松 300 mg,对于严重脓毒症或脓毒性休克患者,不推荐使用大剂量皮质醇疗法。

6 免疫治疗的前景

脓毒症的免疫调理治疗曾经使人们对改善脓毒症的预后寄予极大希望。但鉴于对脓毒症发病机制中“过度炎症反应”及其促炎细胞因子的认识,在实施长达 10 年之久,耗资近 10 亿美元,多达 200 余项抗炎的临床和实验研究后,并没有在临床获得预期效果。造成自 20 世纪 90 年代中期以后,免疫调理

治疗的研究陷入了低谷。在对这一失败反省的过程中, Bone^[23]提出了著名的代偿性抗炎反应综合征(CARS)假说,指出脓毒症的发生和发展是机体促炎与抗炎机制失衡所致,在两者交替失衡后,抗炎机制往往占优势,并导致免疫抑制。按照该假说,免疫调理治疗的任务是恢复促炎与抗炎机制的平衡,逻辑上通过上调促炎机制,或下调抗炎机制则有望逆转脓毒症的免疫抑制状态。Bone的假说为研究脓毒症与免疫功能紊乱奠定了基础,但临床免疫治疗脓毒症的可行性还处于初级研究阶段,2004年和2008年的治疗指南均未提及脓毒症的免疫调理。

7 集束化治疗(sepsis bundle)

规范严重脓毒症和脓毒性休克的治疗,落实建立在循证医学基础上的治疗指南,对最后降低其病死率具有重要意义。早期目标性血流动力学支持治疗是严重脓毒症及脓毒性休克治疗的关键内容,但除了积极有效的血流动力学支持外,还需要同时联合其他有效的治疗,即集束化治疗。将指南的重要治疗措施组合,形成一个套餐,有助于指南的实施。一般认为,早期集束化治疗包括早期血清乳酸水平测定;使用抗菌药物前留取病原学标本;急诊在3h,ICU在1h内开始广谱抗菌药物治疗;如果有低血压或血乳酸 >4 mmol/L,立即进行液体复苏(20 mL/kg),如低血压不能纠正,加用血管活性药物,维持MAP ≥ 65 mmHg;持续低血压或血乳酸 >4 mmol/L,采取液体复苏使CVP ≥ 8 mmHg, ScvO₂ $\geq 70\%$ 。血流动力学监测和治疗是早期集束化治疗的重要组成部分,应该在1~2h内放置中心静脉导管,检测CVP和ScvO₂,开始积极液体复苏,6h达上述标准,并通过监测和调整治疗维持血流动力学稳定。除此之外,早期集束化治疗还包括:积极控制血糖、应用糖皮质激素、机械通气患者平台压 <30 mmHg及小潮气量通气等肺保护性通气策略,有条件者可使用活化蛋白C^[13]。

8 其他

机体是一个完整的整体,各器官相互联系和补充,共同完成人体的各项生理功能。各个器官之间通过神经、体液、细胞因子等各种介质构成的网络互相交流,并进一步形成各种反馈环路,影响彼此的功

能。从整体的观点出发,针对脓毒症或MODS的治疗策略不仅仅是给予受损器官充分的支持和修复,更重要的是必须帮助机体重建已经紊乱的联系网络,恢复其正常的生理和谐。当然,最重要的是对原发病或损害的治疗。此外,我们应积极对机体的神经、内分泌、免疫、炎症、凝血、代谢等各方面进行适当调节,促进器官之间的联系网络恢复正常。因此,强化胰岛素治疗、机械通气、重组活化蛋白C、镇静、血液净化、抗凝及中医中药等其他临床常用的干预脓毒症的手段,也是不可缺少的综合支持治疗部分。

[参考文献]

- [1] Angus D C, Linde-Zwirble W T, Lidicker J, *et al.* Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care[J]. *Crit Care Med*, 2001,29(7):1303-1310.
- [2] Watson R S, Carcillo J A, Linde-Zwirble W T, *et al.* The epidemiology of severe sepsis in children in the United States[J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003,167(5):695-701.
- [3] Bone R C, Balk R A, Cerra F B, *et al.* Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine[J]. *Chest*, 1992,101(6):1644-1655.
- [4] Levy M M, Fink M P, Marshall J C, *et al.* 2001 SCCM/ES-ICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference[J]. *Crit Care Med*, 2003,31(4):1250-1256.
- [5] Dellinger R P, Carlet J M, Masur H, *et al.* Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock[J]. *Crit Care Med*, 2004,32(3):858-873.
- [6] Dombrowskiy V Y, Martin A A, Sunderram J, *et al.* Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States; a trend analysis from 1993 to 2003[J]. *Crit Care Med*, 2007,35(5):1244-1250.
- [7] Jaeschke R Z, Brozek J L, Dellinger R P. 2008 update of international guidelines for the management of severe sepsis and septic shock: should we change our current clinical practice? [J]. *Pol Arch Med Wewn*, 2008,118(3):92-95.
- [8] Dellinger R P, Levy M M, Carlet J M, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock; 2008[J]. *Crit Care Med*, 2008,36(1):296-327.
- [9] 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.
- [10] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit[J]. *N Engl J Med*, 2004,350(22):2247-2256.

低, < 13.04%; 白假丝酵母菌对该 5 种药物的 MIC₉₀ 值分别为 ≤ 16 mg/L、≤ 0.5 mg/L、≤ 1 mg/L、≤ 0.25 mg/L 和 ≤ 0.06 mg/L。临床酵母菌对这些抗真菌药物低水平耐药的现状与近年来国内多数报道^[3-4]一致。但也必须注意到, 由于药物性能、使用频率、剂量以及用药习惯等的不同, 真菌的耐药性逐渐上升。周建党^[8]等报道, 4 年间 4 种主要唑类药物的耐药率上升了 9.6%~16.8%。我院白假丝酵母菌对 5FC 的耐药率已由 2 年前 8.41% (9/107) 上升到了 2007 年的 10.78% (29/269)。相同菌种对不同药物的耐药性变化有所不同, 以临床分离最多的白假丝酵母菌为例, 其对 5FC 的耐药率就显著高于 AMB、FLC、ITC 和 VRC ($\chi^2 = 45.73, P < 0.01$), 可能与 5FC 在本地区被广泛应用于临床有关。至于不同菌种对同一药物的耐药差异问题, 本组统计结果表现在其他假丝酵母菌组对 ITC 和 AMB 两种药物的耐药率有所增高 ($P < 0.05$)。但由于菌株相对较少, 又是多菌种的混合株, 因此其临床意义还有待进一步观察。本药敏方法未明确提供 AMB 耐药的参考值, 建议 MIC ≥ 2 mg/L 判断为耐药。我们认为, 参照王文莉^[9]等采用 NCCLS M27-A 方案微量法测定 40 株白假丝酵母菌 MIC 的几何均值为 0.54 mg/L、14 株耐药株 MIC

在 1~2 mg/L 间的结果判读, 符合临床实际。本组白假丝酵母菌对 AMB 的 MIC₉₀ ≤ 0.5 mg/L 进一步证实了这一点。

[参考文献]

- [1] 叶应妩, 王毓三, 申子瑜. 全国临床检验操作规程[M]. 3 版. 南京: 东南大学出版社, 2006: 873-885.
 - [2] Denning D W, Munoz P. Advances in invasive fungal infection and antifungal therapy: Introduction[J]. Clin Microbial Infect, 2001, 7 (12): 6.
 - [3] 喻华, 黄湘宁, 刘华, 等. 临床酵母样真菌的感染特点及耐药性研究[J]. 中国微生态学杂志, 2006, 18(2): 120-123.
 - [4] 黄志刚, 黄琛, 马丹颖, 等. 医院内假丝酵母菌感染菌种的分布及耐药分析[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(1): 80-83.
 - [5] 张秀珍. 当代细菌检验与临床[M]. 北京: 人民卫生出版社, 1999: 262.
 - [6] 李若瑜, 王瑞礼. 密切结合临床提高真菌学检验水平[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(9): 521-523.
 - [7] 黄志刚, 陆文熊, 李明发. 真菌性败血症的病因及耐药性分析[J]. 中华检验医学杂志, 2003, 26(9): 565.
 - [8] 周建党, 黄辉, 陈颖, 等. 四年间酵母样真菌感染的病原学分布与耐药特征分析[J]. 中国微生态学杂志, 2007, 19(2): 202-203.
 - [9] 王文莉, 郑玮清, 李若瑜, 等. 采用 NCCLS M27-A 方案微量法检测念珠菌对抗真菌药物的敏感性[J]. 中华检验医学杂志, 2001, 24(2): 107-108.
-
- (上接第 296 页)
- [11] Sakr Y, Payen D, Reinhart K, *et al.* Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients [J]. Br J Anaesth, 2007, 98(2): 216-224.
 - [12] Tenover F C. Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: infection control and beyond[J]. Clin Infect Dis, 2007, 44(3): 418-423.
 - [13] Gao F, Melody T, Daniels D F, *et al.* The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study[J]. Crit Care, 2005, 9(6): 764-770.
 - [14] Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, *et al.* Hemodynamic variables related to outcome in septic shock[J]. Intensive Care Med, 2005, 31(8): 1066-1071.
 - [15] Bakker J, Gris P, Coffernils M, *et al.* Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock[J]. Am J Surg, 1996, 171(2): 221-226.
 - [16] Bakker J, Coffernils M, Leon M, *et al.* Blood lactates are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock[J]. Chest, 1991, 99 (4): 956-962.
 - [17] Gomersall C D, Joynt G M, Freebairn R C, *et al.* Resuscitation of critically ill patients based on the results of gastric tonometry: a prospective, randomized, controlled trial[J]. Crit Care Med, 2000, 28(3): 607-614.
 - [18] Creteur J, De Backer D, Sakr Y, *et al.* Sublingual capnometry tracks microcirculatory changes in septic patients[J]. Intensive Care Med, 2006, 32(4): 516-523.
 - [19] Hickling K, Myburgh J. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group[J]. Lancet, 2000, 356 (9248): 2139-2143.
 - [20] Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, *et al.* A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients[J]. N Engl J Med, 1995, 333 (16): 1025-1032.
 - [21] Hayes M A, Timmins A C, Yau E H, *et al.* Evaluation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients[J]. N Engl J Med, 1994, 330(24): 1717-1722.
 - [22] Bollaert P E, Fioux F, Charpentier C, *et al.* Baseline cortisol levels, cortisol response to corticotropin, and prognosis in late septic shock[J]. Shock, 2003, 19(1): 13-15.
 - [23] Bone R C. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS) [J]. Ann Intern Med, 1996, 125(8): 680-700.