

脓毒症继发急性胃肠损伤的危险因素分析

成慧昕, 史星宇, 于湘友*

新疆医科大学第一附属医院重症医学中心, 新疆重症医学研究所, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年3月24日; 录用日期: 2023年4月18日; 发布日期: 2023年4月26日

摘要

目的: 本研究拟通过二元logistic回归探讨脓症患者发生AGI的危险因素。方法: 回顾性分析2020年12月至2022年12月新疆医科大学第一附属医院重症医学中心收治的182例脓症患者, 按是否发生急性胃肠损伤分为AGI组与非AGI组, 对患者的一般资料及实验室检查指标进行单因素分析, 将获得的有统计学意义的指标采用LASSO回归(套索回归)进行模型变量的初筛, 随后将LASSO回归中得到的变量纳入多因素Logistic回归, 得出脓症患者发生AGI的独立危险因素。结果: 研究发现在ICU住院期间采用有创机械通(O R = 7.072, 95%CI: 1.229~40.699, P = 0.028)、LAC增高(O R = 1.806, 95%CI: 1.187~2.746, P = 0.006)、抗生素使用时长(O R = 1.203, 95%CI: 1.015~1.427, P = 0.033)、血管活性药物使用种类(O R = 3.697, 95%CI: 1.667~8.199, P = 0.001)、镇痛及镇静药物使用种类(O R = 2.205, 95%CI: 1.022~4.014, P = 0.043)是脓症患者发生急性胃肠损伤的独立危险因素。结论: 血乳酸、是否采用有创机械通气治疗、血管活性药物使用种类、抗生素使用时长、镇痛及镇静药物使用种类是脓症患者继发AGI的独立危险因素。

关键词

脓毒症, 急性胃肠损伤, 危险因素

Analysis of Risk Factors for Acute Gastrointestinal Injury Secondary to Sepsis

Huixin Cheng, Xingyu Shi, Xiangyou Yu*

Xinjiang Institute of Critical Care Medicine, Center of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Mar. 24th, 2023; accepted: Apr. 18th, 2023; published: Apr. 26th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 成慧昕, 史星宇, 于湘友. 脓毒症继发急性胃肠损伤的危险因素分析[J]. 临床医学进展, 2023, 13(4): 6522-6529. DOI: 10.12677/acm.2023.134915

Abstract

Objective: This study aims to explore the risk factors of AGI in patients with sepsis by binary logistic regression. **Methods:** A total of 182 patients with sepsis admitted to the Intensive Care Unit of the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University from December 2020 to December 2022 were retrospectively analyzed. According to the presence or absence of acute gastrointestinal injury, the patients were divided into AGI group and non-AGI group. The statistically significant indicators obtained were screened by LASSO regression for model variables, and then the variables obtained from LASSO regression were included in multivariate Logistic regression to obtain the independent risk factors for AGI in sepsis patients. **Results:** The study found that the use of invasive mechanical ventilation during ICU stay (OR = 7.072, 95%CI: 1.229~40.699, P = 0.028), increased LAC (OR = 1.806, 95%CI: 1.187~2.746, P = 0.006), duration of antibiotic use (OR = 1.203, 95%CI: 1.015~1.427, P = 0.033), type of vasoactive agents used (OR = 3.697, 95%CI: 1.667~8.199, P = 0.001), the types of analgesic and sedative drugs used (OR = 2.205, 95%CI: 1.022~4.014, P = 0.043) were independent risk factors for acute gastrointestinal injury in patients with sepsis. **Conclusions:** Blood lactic acid, invasive mechanical ventilation, vasoactive drugs, duration of antibiotics, analgesic and sedative drugs are independent risk factors for AGI secondary to sepsis.

Keywords

Sepsis, Acute Gastrointestinal Injury, Risk Factors

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症是一种机体对感染免疫反应失调而导致危及生命的器官功能障碍的临床综合征(sepsis 3.0) [1]。尽管近年来抗感染治疗、液体复苏、器官支持治疗等医疗技术取得了长足的进步，但脓毒症的发病率仍持续上升，严重威胁人类的健康，给全球医疗卫生系统带来了沉重的负担。近年来大量研究表明，肠道可能为重征疾病的“发动机”，同时也是脓毒症的受累靶器官，脓毒症患者发生序贯器官功能障碍过程中，胃肠功能障碍占较大比重[2] [3]。2012年，欧洲危重病医学会提出急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI)的定义即ICU患者因其急性疾病而导致的胃肠道功能障碍，并按严重程度将其分级[4]。目前临床工作中对于脓毒症患者器官衰竭评估的方法尚未包含胃肠功能，如序贯器官衰竭(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分与急性生理学与慢性健康状况评分系统II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, APACHE II)评分，研究发现ICU中AGI发生率约为40%，而及早识别AGI患者、准确且客观地评估急性胃肠损伤的严重程度并对其进行干预可改善危重患者的预后[5]，因此应积极寻找脓毒症患者发生AGI的危险因素，提高其早期识别率。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

纳入2020年12月至2022年12月新疆医科大学第一附属医院重症医学中心收治的脓毒症患者。脓毒症诊断标准符合sepsis3.0，根据纳入及排除标准本次共有182名脓毒症患者纳入本次研究。本研究已

获得病人的知情同意且所有研究对象均以编码替代且不存在任何个人隐私透露风险。

2.2. 纳入标准

① 年龄 ≥ 18 岁, 性别、体重、民族不限; ② 符合欧美危重病医学会指定的脓毒症 sepsis 3.0 诊断标准(感染+SOFA ≥ 2 分); ③ 已取得患者及其家属知情同意。

2.3. 排除标准

① 年龄 < 18 岁; ② 既往存在胃肠道炎性疾病或恶性肿瘤; ③ 胃肠道感染引发脓毒症或确诊脓毒症前已经出现急性胃肠损伤的患者; ④ 妊娠或哺乳期患者; ⑤ 入院 24 h 内死亡或自动出院患者; ⑥ 重要临床数据缺失或无法获得者。

2.4. 观察指标

2.4.1. 患者的基本信息

收集患者性别、年龄、BMI、合并基础疾病(高血压、糖尿病、心功能不全、冠心病、心律失常、肺结核、慢性阻塞性肺疾病、慢性肾脏病、病毒性肝炎、血脂异常)、患者类型(择期术后患者、急诊术后患者、内科非手术或不能手术患者)、原发感染部位。

2.4.2. 患者的一般资料

患者入 ICU 24 h 内 SOFA 评分及 APACHE II 评分、通气情况、连续性肾脏替代治疗(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)、血管活性药物应用情况、镇痛镇静药物应用情况、ICU 住院时间、住院时长及 28 天生存情况。

2.4.3. 实验室检查资料

红细胞、血小板、白细胞、中性粒细胞百分比、血红蛋白、血细胞比容、血清电解质水平、血肌酐、血尿素氮、白蛋白、总胆红素、直接胆红素、谷草转氨酶、谷丙转氨酶、血氨、血乳酸、葡萄糖、阴离子间隙、paO₂/pAO₂、肌红蛋白、肌钙蛋白、凝血酶时间、活化部分凝血活没时间、国际标准化比值、纤维蛋白原、D-二聚体、白介素-6、C-反应蛋白、降钙素原、N 端脑钠肽前体。

3. 统计方法

采用 R 软件及 SPSS22.0 等统计学软件进行数据分析。按照患者在治疗期间是否发生 AGI 将纳入的脓毒症患者分为 AGI 组(n = 61)及非 AGI 组(n = 121)。采用 Shapiro-Wilk 检验对数据进行正态性检验。满足正态性的计量资料以均数 \pm 标准差表示, 组间比较采用独立样本 t 检验。偏态分布的计量资料使用中位数及四分位数间距进行统计学描述, 组间比较运用 Mann-Whitney U 检验。采用例数及比例描述分类变量, 采用卡方检验或 Fisher 确切检验对分类变量进行组间比较。 $P < 0.05$ 在本研究中被认为差异具有统计学意义。将患者的一般资料及实验室检查指标进行单因素分析, 将获得的有统计学意义的指标采用 LASSO 回归(套索回归)进行模型变量的初筛, 通过交叉验证法选取误差最小的 λ 值, 消除各变量间的多重共线性并确定脓毒症相关 AGI 发生风险的最佳预测因素。随后将 LASSO 回归中得到的变量纳入二元 Logistic 回归, 得出脓毒症患者发生 AGI 的独立危险因素, 以比值比(OR)及 95% 置信区间(CI)表示, 并通过 Hosmer-Lemeshow 进行拟合优度检验。

4. 结果

本研究共纳入 182 例脓毒症患者, 平均年龄为 61.45 ± 17.46 岁, 其中男性 113 例, 占比为 62.1%。

根据患者是否发生 AGI 进行分组, 其中 AGI 组患者 61 例, 平均年龄为 61.97 ± 17.26 , 非 AGI 组患者 121 例, 平均年龄为 61.19 ± 17.63 , 两组患者基线特征见表 1。

Table 1. Baseline clinical data of patients with sepsis

表 1. 脓毒症患者基线临床资料

变量	总体(n = 182)	非 AGI (n = 121)	AGI (n = 61)	P 值
一般资料				
年龄	61.45 ± 17.46	61.19 ± 17.63	61.97 ± 17.26	P = 0.98
性别	113 (62.1%)	73 (60.3%)	40 (65.6%)	P = 0.53
Apache2 评分	14.00 (9.00, 19.00)	12.00 (9.00, 18.00)	17.00 (13.00, 24.00)	P < 0.05
SOFA 评分	5.00 (3.00, 8.00)	4.00 (3.00, 7.50)	7.00 (4.00, 9.00)	P < 0.05
基础疾病				
慢性肝炎	3 (1.6%)	2 (1.7%)	1 (1.6%)	P = 0.99
糖尿病	42 (23.1%)	26 (21.5%)	16 (26.2%)	P = 0.49
高血压	79 (43.4%)	56 (46.3%)	23 (37.7%)	P = 0.25
冠心病	43 (23.6%)	26 (21.5%)	17 (27.9%)	P = 0.35
COPD	33 (18.1%)	21 (17.4%)	12 (19.7%)	P = 0.72
CKD	28 (15.4%)	16 (13.2%)	12 (19.7%)	P = 0.27
感染部位				
肺部感染	102 (56.1%)	67 (55.4%)	35 (57.4%)	/
颅内感染	9 (4.9%)	3 (2.5%)	6 (9.8%)	/
泌尿系感染	21 (11.5%)	18 (14.9%)	3 (4.9%)	/
皮肤软组织感染	49 (26.9%)	32 (26.4%)	17 (27.9%)	/
其他	1 (0.6%)	1 (0.8%)	0 (0%)	/
有创机械通气	120 (66.3%)	67 (55.4%)	53 (86.9%)	P < 0.05
CRRT	35 (19.3%)	15 (12.4%)	20 (36.8%)	P < 0.05
入 ICU 实验室指标				
WBC	12.76 (8.59, 17.68)	12.06 (8.61, 15.67)	14.37 (7.96, 22.20)	P = 0.12
NE%	88.70 (82.28, 92.78)	88.20 (81.50, 92.25)	89.50 (83.60, 93.70)	P = 0.19
淋巴细胞百分比	6.65 (4.00, 12.10)	6.80 (4.50, 12.20)	6.40 (2.55, 11.40)	P = 0.18
中性粒细胞计数	10.96 (7.08, 16.29)	10.95 (7.06, 16.25)	11.27 (7.12, 16.30)	P = 0.69
淋巴细胞计数	0.83 (0.47, 1.24)	0.91 (0.56, 1.29)	0.70 (0.42, 1.20)	P = 0.06
白蛋白	28.88 (24.00, 33.00)	28.84 (24.03, 33.12)	29.00 (23.89, 32.49)	P = 0.58

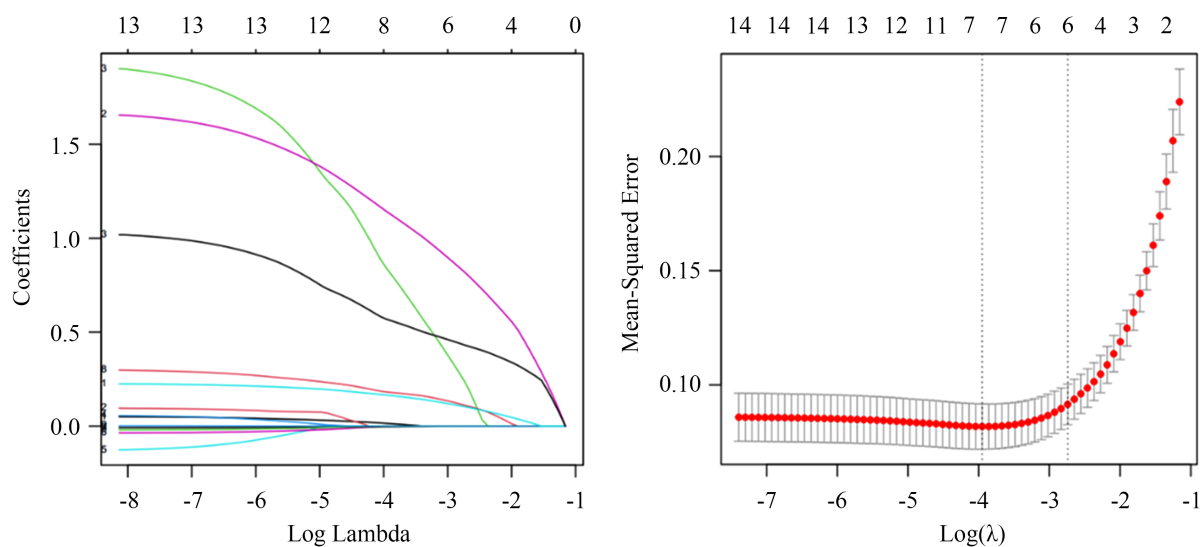
Continued

Hb	111.82 ± 29.05	111.77 ± 24.72	111.93 ± 36.36	P < 0.05
HCT	32.93 ± 8.04	33.41 ± 6.60	31.98 ± 10.32	P < 0.05
PLT	195.58 ± 114.04	219.19 ± 119.70	148.75 ± 84.971	P = 0.57
PDW	12.90 (10.55, 15.33)	12.90 (10.50, 15.70)	12.90 (10.30, 14.80)	P = 0.94
BUN	7.26 (4.91, 13.66)	7.23 (4.91, 12.75)	8.05 (5.87, 13.98)	P = 0.23
血肌酐	77.23 (56.13, 127.31)	72.63 (53.5, 108.53)	92.25 (61.54, 193.00)	P = 0.02
TBIL	15.75 (10.53, 24.94)	14.60 (9.70, 24.41)	16.80 (12.35, 26.47)	P = 0.13
ALT	26.00 (18.75, 53.25)	25.23 (19.19, 53.50)	31.00 (17.18, 54.75)	P = 0.53
AST	40.00 (26.00, 75.25)	38.06 (24.00, 78.95)	44.00 (28.88, 64.77)	P = 0.28
LAC	2.10 (1.50, 3.91)	1.70 (1.30, 2.50)	4.50 (2.50, 6.02)	P < 0.05
PT	14.40 (13.00, 16.23)	14.60 (13.20, 16.30)	14.30 (12.80, 16.25)	P = 0.41
APTT	35.50 (30.50, 41.38)	34.60 (30.50, 40.85)	37.00 (31.95, 43.95)	P = 0.14
PCT	2.86 (0.60, 13.92)	1.37 (0.30, 9.28)	7.29 (2.78, 27.56)	P < 0.05
CRP	90.00 (38.30, 135.06)	87.10 (36.91, 104.98)	90.00 (38.90, 210.22)	P = 0.10
用药情况				
抗生素	5.00 (3.00, 8.00)	4.00 (3.00, 6.00)	11.00 (6.00, 15.00)	P < 0.05
血管活性药物	1.59 ± 0.99	1.12 ± 0.69	2.50 ± 0.82	P < 0.05
镇痛镇静药物	1.00 (1.00, 3.00)	1.00 (0.00, 1.00)	3.00 (2.00, 4.00)	P < 0.05
临床结局				
ICU 住院天数	6.00 (4.00, 10.00)	6.00 (4.00, 10.00)	9.00 (4.00, 17.50)	P < 0.05
总住院天数	17.00 (10.00, 24.00)	16.00 (10.00, 22.00)	19.00 (11.50, 30.00)	P = 0.15
ICU 死亡率	53 (29.1%)	34 (28.1%)	19 (31.1%)	P = 0.69

注：其他感染部位：毒虫蛰咬伤；APACHE2 评分：急性生理与慢性健康状况评分；SOFA 评分：序贯器官功能衰竭评分；COPD：慢性阻塞性肺疾病；CKD：慢性肾脏病；CRRT：持续肾脏替代治疗；ICU：重症监护病房；WBC：白细胞；NE%：中性粒细胞百分比；Hb：血红蛋白；HCT：血细胞压积；PLT：血小板；PDW：平均血小板分布宽度；BUN：尿素氮；TBIL：总胆红素；ALT：谷丙转氨酶；AST：谷草转氨酶；LAC：血乳酸；PT：凝血酶原时间；APTT：活化部分凝血活酶时间；PCT：降钙素原；CRP：C-反应蛋白。

对脓毒症患者继发 AGI 的相关因素进行单因素分析结果显示：APACHE2 评分、SOFA 评分、机械通气、CRRT、HCT、PLT、LAC、PCT、CRP、抗生素使用时长、血管活性药物使用种类、镇痛镇静药物使用种类、ICU 住院天数与脓症患者 ICU 住院期间继发急性胃肠损伤相关(P < 0.05)。

为消除各变量间的多重共线性，确定脓症患者继发急性胃肠损伤的最佳预测因素，利用 LASSO 回归对单因素分析所得出的结果进行分析，采用 10 倍交叉验证的最低预测误差筛选最稳定的模型，结果显示最适 Lambda 值为 0.05353872，共筛选出 7 个预测因素，分别为：ICU 住院时长、CRRT、LAC、有创机械通气、抗生素使用时长、血管活性药物使用种类、镇痛镇静药物使用种类，如图 1 所示。



注：左：为基于 10 倍交叉验证法确定交叉验证误差最优 lambda 值为 0.05353872。右：为 14 个筛选变量的回归系数。

Figure 1. Screening of relevant risk factors based on Lambda model

图 1. 基于 Lambda 模型的相关危险因素筛选

将 LASSO 回归筛选所得到的 7 个变量纳入二元 Logistic 回归, 结果发现在 ICU 住院期间采用有创机械通气治疗的脓毒症患者发生急性胃肠损伤的风险为未使用有创机械通气的脓毒症患者的 7.07 倍(OR = 7.072, 95%CI: 1.229~40.699, P = 0.028)。LAC 增高(OR = 1.806, 95%CI: 1.187~2.746, P = 0.006)、抗生素使用时长(OR = 1.203, 95%CI: 1.015~1.427, P = 0.033)、血管活性药物使用种类(OR = 3.697, 95%CI: 1.667~8.199, P = 0.001)、镇痛及镇静药物使用种类(OR = 2.025, 95%CI: 1.022~4.014, P = 0.043)是脓毒症患者发生急性胃肠损伤的独立危险因素, 筛选结果见表 2。使用 Hosmer-Lemeshow test 对 Logistic 回归结果进行评估, P = 0.511 提示拟合度较好。

Table 2. Results of multivariate analysis of acute gastrointestinal injury secondary to sepsis

表 2. 脓毒症继发急性胃肠损伤的多因素分析结果

变量	Logistic 回归		
	β	OR (95%CI)	P 值
ICU 住院时长	0.034	1.034 (0.941, 1.137)	0.485
CRRT	0.160	1.173 (0.259, 5.311)	0.836
LAC	0.591	1.806 (1.187, 2.746)	0.006
机械通气	1.956	7.072 (1.229, 40.699)	0.028
抗生素	0.185	1.203 (1.015, 1.427)	0.033
血管活性药物	1.308	3.697 (1.667, 8.199)	0.001
镇静及镇痛药物	0.706	2.025 (1.022, 4.014)	0.043

5. 讨论

研究发现在重症患者中, 胃肠损伤极为常见, 据报道, 在 ICU 中约有 50% 的患者入科时出现肠道细

胞损伤, 约 62% 的患者在入住 ICU 期间出现胃肠道症状甚至造成不良预后[6] [7]。一项荟萃分析发现, 在重症患者中 AGI 的发生率约为 40%, 相较于未继发急性胃肠损伤的患者而言, 重症患者继发 AGI 尤其是 AGI III-IV 级患者死亡风险较高且差异具有统计学意义, 死亡率约为 33% [8]。因此早期识别及时处理可能存在的胃肠道损伤或可改善脓毒症患者的预后, 本研究通过对患者发生 AGI 的相关因素进行分析, 探索 AGI 发生的独立危险因素。

本研究发现血乳酸水平, 治疗期间是否采用有创机械通气治疗、抗生素使用时长、血管活性药物使用种类、镇痛镇静药物使用种类是脓症患者发生 AGI 的独立预测因素。治疗期间血乳酸水平升高、使用有创机械通气治疗, 使用较长时间的抗生素、使用多种血管活性药物及镇痛镇静药物的患者更易发生急性胃肠损伤。

在临床工作中, 血乳酸目前已成为重症患者普遍的实验室检测指标。当患者出现休克时交感神经兴奋, 为保证重要器官的血液供应, 胃肠道及肠系膜血管收缩, 而造成胃肠道缺血缺氧, 当患者经液体复苏恢复循环保持稳定后, 胃肠道粘膜仍存在不同程度的缺血且修复缓慢, 因此造成患者出现急性胃肠损伤[9] [10] [11] [12]。国外一项研究发现, 血乳酸 $> 3 \text{ mmol/L}$ 可能提示患者存在急性肠系膜缺血, 造成肠道进一步损伤且预后较差[13], 国内一项研究提示血乳酸 $> 5.03 \text{ mmol/L}$ 是重症患者发生 AGI 的早期预测指标。研究发现需要接受有创机械通气的脓症患者常常处于严重的缺氧状态, 为保证重要器官血液供应机体代偿机制常常使胃肠道血供减少, 此外炎症因子的损伤及缺血再灌注损伤等因素均可造成胃肠道粘膜屏障受损, 患者因而出现急性胃肠损伤, 同时肠道内细菌及内毒素进入机体血液循环进一步加重脓毒症[14] [15] [16] [17]。

研究发现, 应用血管加压素、去甲肾上腺素及肾上腺素等药物可有效改善全身血管阻力, 从而维持脑和心脏等重要脏器的灌注压, 然而同时其可使内脏血管收缩, 通过促发 NOMI.1 而加剧肠道缺血, 导致患者出现非闭塞性肠系膜缺血等严重并发症, 从而导致患者发生严重的代谢紊乱, 最终导致多器官功能衰竭[18] [19] [20] [21]。尽管抗生素治疗是脓毒症治疗的基石, 但抗生素的使用可造成肠道细胞因子生成减少从而对肠道微生物组产生不利影响[22]。研究发现抗生素类型、使用时长、使用剂量是影响重症患者肠道微生态的主要原因, 此外抗生素治疗可导致肠道微生物组群代谢产物发生变化, 从而使肠道对不同病原菌的易感性发生改变[23] [24]。阿片类药物诱发的胃肠道功能障碍是指外源性阿片类药物激动剂作用于胃肠道和中枢神经系统导致的一系列疾病。阿片类药物的使用日益增加, 然而目前临床工作中对于阿片类药物诱发的肠道功能障碍认识不足且管理欠佳[25]。研究表明, 阿片类药物对胃肠道有很强的抑制作用, 其可使胃排空延迟并减慢食物在肠道的推进作用使食物转运时长增加, 同时胃肠功能障碍造成患者产生水电解质代谢紊乱, 肠道致病微生物过度增殖、肠道细菌易位进而破坏胃肠道粘膜屏障, 使患者病情进展急性胃肠损伤症状加重[26]。

本研究的局限性, 首先本研究为单中心回顾性研究, 共纳入 182 例脓症患者, 其中继发 AGI 患者 62 例, 样本量较小, 不能全面反应脓毒症继发 AGI 患者的临床特征, 需要扩大样本量进一步探究其发生的危险因素。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Puleo, F., Arvanitakis, M., Van Gossum, A. and Preiser, J.-C. (2011) Gut Failure in the ICU. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, **32**, 626-638. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1287871>
- [3] Rombeau, J.L. and Takala, J. (1997) Summary of Round Table Conference: Gut Dysfunction in Critical Illness. *Intensive Care Medicine*, **23**, 476-479. <https://doi.org/10.1007/s001340050361>

- [4] Blaser, A.R., Malbrain, M.L.N.G., Starkopf, J., *et al.* (2012) Gastrointestinal Function in Intensive Care Patients: Terminology, Definitions and Management. Recommendations of the ESICM Working Group on Abdominal Problems. *Intensive Care Medicine*, **38**, 384-394. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2459-y>
- [5] 陈莹, 陈蕾, 李克清, 等. ICU 机械通气患者急性胃肠损伤的调查研究[J]. 实用医院临床杂志, 2017, 14(3): 117-119.
- [6] Piton, G., Belon, F., Cypriani, B., *et al.* (2013) Enterocyte Damage in Critically Ill Patients Is Associated with Shock Condition and 28-Day Mortality. *Critical Care Medicine*, **41**, 2169-2176. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31828c26b5>
- [7] Reintam, A., Parm, P., Kitus, R., Kern, H. and Starkopf, J. (2009) Gastrointestinal Symptoms in Intensive Care Patients. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, **53**, 318-324. <https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2008.01860.x>
- [8] Zhang, D., Li, Y., Ding, L., *et al.* (2018) Prevalence and Outcome of Acute Gastrointestinal Injury in Critically Ill Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, **97**, e12970. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000012970>
- [9] Leelahavanichkul, A., Worasilchai, N., Wannalerdsakun, S., *et al.* (2016) Gastrointestinal Leakage Detected by Serum (1→3)-β-D-Glucan in Mouse Models and a Pilot Study in Patients with Sepsis. *Shock*, **46**, 506-518. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000645>
- [10] 刘丹, 刘伟, 王晓红, 杨晓军. 脓毒症患者肠屏障功能损伤的临床研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2018, 27(7): 785-789.
- [11] Gutierrez, H.B., Concepcion, Y.A., Perez, J.S., *et al.* (2020) Prognostic Value of Serum Lactate Levels in Critically Ill Patients in an Intensive Care Unit. *The Journal of Critical Care Medicine*, **6**, 59-64. <https://doi.org/10.2478/jccm-2020-0005>
- [12] Blaser, A.R., Starkopf, J. and Malbrain, M.L.N.G. (2015) Abdominal Signs and Symptoms in Intensive Care Patients. *Anaesthesiology Intensive Therapy*, **47**, 379-387. <https://doi.org/10.5603/AIT.a2015.0022>
- [13] Grotelüschen, R., Bergmann, W., Welte, M.N., Izbicke, J.R. and Bachmann, K. (2019) What Predicts the Outcome in Patients with Intestinal Ischemia? A Single Center Experience. *Journal of Visceral Surgery*, **156**, 405-411. <https://doi.org/10.1016/j.jviscsurg.2019.01.007>
- [14] Chelakkot, C., Ghim, J. and Ryu, S.H. (2018) Mechanisms Regulating Intestinal Barrier Integrity and Its Pathological Implications. *Experimental & Molecular Medicine*, **50**, 1-9. <https://doi.org/10.1038/s12276-018-0126-x>
- [15] Mehta, Y., Hegde, A., Pande, R., *et al.* (2020) Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* in Intensive Care Unit Setting of India: A Review of Clinical Burden, Patterns of Prevalence, Preventive Measures, and Future Strategies. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **24**, 55-62. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23337>
- [16] 刘宝栋, 林华, 陈齐红. 脓毒症患者胃肠功能损伤机制及血清学检测方法研究进展[J]. 实用临床医药杂志, 2022, 26(12): 119-124.
- [17] Adelman, M.W., Woodworth, M.H., Langelier, C., *et al.* (2020) The Gut Microbiome's Role in the Development, Maintenance, and Outcomes of Sepsis. *Critical Care*, **24**, Article No. 278. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02989-1>
- [18] 杨建坤, 赵丽. 血管活性药物治疗脓毒症休克的研究进展[J]. 实用医学杂志, 2018, 34(11): 1808-1811.
- [19] Tilsed, J.V.T., Casamassima, A., Kurihara, H., *et al.* (2016) ESTES Guidelines: Acute Mesenteric Ischaemia. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, **42**, 253-270. <https://doi.org/10.1007/s00068-016-0634-0>
- [20] Bomberg, H., Groesdonk, H.V., Raffel, M., *et al.* (2016) Vasopressin as Therapy during Nonocclusive Mesenteric Ischemia. *The Annals of Thoracic Surgery*, **102**, 813-819. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.03.025>
- [21] Brennan, C.A., Osei-Bonsu, P., McClenaghan, R.E., *et al.* (2021) Vasoactive Agents in Acute Mesenteric Ischaemia in Critical Care. A Systematic Review. *F1000Research*, **10**, Article No. 453. <https://doi.org/10.12688/f1000research.52782.1>
- [22] Hill, D.A., Hoffmann, C., Abt, M.C., *et al.* (2010) Metagenomic Analyses Reveal Antibiotic-Induced Temporal and Spatial Changes in Intestinal Microbiota with Associated Alterations in Immune Cell Homeostasis. *Mucosal Immunology*, **3**, 148-158. <https://doi.org/10.1038/mi.2009.132>
- [23] 方鼎丽, 方芳, 郭沁园, 等. 抗生素对肠道定植抗力的影响研究进展[J]. 中国抗生素杂志, 2021, 46(2): 113-120.
- [24] 栗冲, 王硕, 张志华. 抗生素与肠道微生态的关系[J]. 临床荟萃, 2021, 36(4): 374-378.
- [25] Farmer, A.D., Holt, C.B., Downes, T.J., *et al.* (2018) Pathophysiology, Diagnosis, and Management of Opioid-Induced Constipation. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **3**, 203-212. [https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(18\)30008-6](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(18)30008-6)
- [26] Yan, Y., Chen, Y. and Zhang, X. (2021) The Effect of Opioids on Gastrointestinal Function in the ICU. *Critical Care*, **25**, Article No. 370. <https://doi.org/10.1186/s13054-021-03793-1>