

脓毒症营养支持分析

陈若男, 党红星

重庆医科大学附属儿童医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2024年4月27日; 录用日期: 2024年5月21日; 发布日期: 2024年5月28日

摘要

儿童重症监护室患儿死亡的主要原因之一是脓毒症。合理有效的营养支持对于治疗过程以及临床预后起到重要作用。由感染引起的宿主反应失调诱导进行性生理改变, 可能通过损害线粒体功能来限制代谢能力。脓毒症患者易发生胃肠道急性损伤和功能紊乱, 导致营养摄入不足, 进而使营养状态受到影响, 威胁生命健康。在临床工作中需要兼顾不加重脓毒症患者器官负担, 同时尽量满足其营养的需求。本文围绕脓毒症营养支持的途径、剂量、时机进行相关探讨。

关键词

儿科, 重症监护室, 脓毒症, 营养治疗

Analysis of Nutritional Support in Sepsis

Ruonan Chen, Hongxing Dang

Department of PICU, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Apr. 27th, 2024; accepted: May 21st, 2024; published: May 28th, 2024

Abstract

One of the main causes of death in PICU is sepsis. Rational and effective nutritional support plays an important role in the course of treatment as well as in clinical prognosis. Dysregulation of the host response caused by infection induces progressive physiologic changes that may limit metabolic capacity by impairing mitochondrial function. Patients with sepsis are at risk of acute gastrointestinal tract injury and dysfunction, leading to nutrient deficiencies, which may in turn impair nutritional status and threaten life and health. In clinical work it is necessary to take into balance not to aggravate the organ burden of patients with sepsis, while trying to achieve their nutritional requirements. This article focuses on the pathway, dosage and timing of nutritional support in sepsis.

Keywords

Pediatrics, Intensive Care Unit, Sepsis, Nutritional Therapy

Copyright © 2024 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

现阶段, 脓毒症仍是一种定义不明确的疾病, 其病理生理过程具有复杂性和时间依赖性。在脓毒症中, 过度释放的应激激素和炎性细胞因子会引起严重的应激反应, 导致能量需求和蛋白质代谢改变, 且脓毒症常伴有多器官功能衰竭, 导致营养供给不足, 负能量及负氮平衡状态难以被纠正。当机体发生蛋白-热量营养不良时, 会加剧机体代谢紊乱, 影响疾病的进展和结局, 增加病死率[1]。尽管现阶段脓毒症在诊断、监测和治疗方面有了显著进展, 但病死率仍然很高[2] [3], 为脓毒症、脓毒症休克患者提供合理有效的营养是一项挑战, 尤其是儿童重症监护室(Pediatric Intensive Care Unit, PICU)中各患儿在年龄、病理、疾病严重程度、合并症和营养状况方面存在异质性。营养治疗是脓毒症及脓毒症休克重症监护的重要组成部分, 旨在预防多系统炎症综合征和系统器官损伤, 增强免疫保护, 降低死亡率。本文围绕脓毒症营养治疗的不同方面, 从病理生理学、能量与蛋白质摄入剂量、营养途径及时机等不同方面进行探讨, 为脓毒症患者的营养支持提供参考。

2. 脓毒症的病理生理及代谢特点

《2024年国际共识标准: 儿童脓毒症和脓毒症休克》将儿童脓毒症定义为由机体对感染反应失调导致的危及生命的器官功能障碍。脓毒症更容易发生在脆弱人群中, 如新生儿、住院儿童、感染 HIV (Human Immunodeficiency Virus, HIV)或自身免疫性疾病的儿童[4] [5]。每年影响 420 万儿童, 其中包括 300 万新生儿[6]。脓毒症诱发的多器官功能障碍是一种临床过程, 其特征是个体器官进行性的生理改变, 可能从轻微到严重或不可逆不等, 心血管和呼吸系统最常受到影响。

脓毒症休克是脓毒症的一种亚型, 是一种严重的循环系统紊乱, 与更高的病死率相关。儿童脓毒症休克的定义是确诊脓毒症, 发生与年龄相关的低平均动脉压、使用 1 种及以上的血管活性药或乳酸 ≥ 5 mmol/L (三者满足其中一项)。脓毒症休克在脓毒症基础上, 伴随着血压急剧下降、组织灌注不足和器官功能障碍, 导致继发性多器官功能障碍综合征。脓毒症休克的发生机制包括感染引起细菌毒素释放、炎症反应过度激活和循环血容量不足等。

感染物质和细菌毒素的释放会引发机体的炎症反应。免疫细胞激活及炎性介质释放导致局部和全身性炎症反应, 造成微血管的扩张和渗漏, 引起血管内外液体平衡失调和局部组织水肿, 影响局部组织灌注和氧供。炎性介质的释放同时也会使内皮细胞激活、线粒体功能受损、细胞凋亡增强、凝血及微循环功能障碍、肠道通透性增加以及葡萄糖和蛋白质代谢改变, 进而造成细胞损伤和脏器损害[7]。炎症和免疫抑制的程度因人而异, 由宿主(遗传异质性、年龄和合并症)、病原体(负荷、类型和毒力)和治疗(时机、充分性)相关因素决定[8]。由于淋巴细胞中单磷酸环腺苷增加, 导致应激性免疫功能障碍[9], 脓症患者往往会出现免疫功能下降和免疫抑制状态, 易发生二次感染或院内感染[2], 细胞代谢会发生根本性变化, 难以恢复到正常的体内平衡[3]。脓毒症中代谢紊乱的主要特征是机体对不同底物的需

求增加以及组织耐受性降低, 导致高代谢 - 高分解代谢综合征。高代谢综合征在脓毒症引起的器官功能障碍中起着关键作用, 因为它代表了机体对全身炎症反应的整体代谢反应和大量生物活性物质的释放。高代谢 - 高分解代谢综合征的特征是代谢率比基线代谢率增加两倍以上, 导致需氧量增加、二氧化碳产生增加、以及负氮平衡[10]。高代谢综合征的进展导致蛋白质、能量不足, 蛋白质分解代谢显著增加, 儿童体重急剧下降。

机体长时间处于持续性炎症状态和免疫抑制, 并伴随着代谢紊乱, 易导致持续性炎症 - 免疫抑制和分解代谢综合征[11], 严重影响机体营养状况及临床预后。脓毒症时, 机体常处于强烈应激状态, 表现为蛋白质分解增加、糖耐量下降, 可能导致肌肉耗损、蛋白质丢失、负能量及负氮平衡、低蛋白血症及高血糖。脓毒症患者由于免疫异常和高代谢状态, 以及摄入减少、消化吸收障碍等因素, 易出现营养不良情况, 导致体重减轻和营养不良。在治疗过程中, 应当对患者能量和蛋白质需求进行仔细评估, 个体化定制营养支持方案。

3. 营养支持的途径

3.1. 肠内营养支持

肠内营养(Enteral Nutrition, EN), 也称口服或管饲营养, 是指用于具备胃肠道消化吸收功能的患者的一种营养支持疗法。

有研究表明, 禁食或肠外营养(Parenteral Nutrition, PN)会使肠道黏膜及相关淋巴组织发生萎缩, 进而使消化及免疫功能受损[12] [13] [14]。因此, 尽早给予 EN, 尤其早期 EN 能够改善和维持肠道黏膜细胞结构和功能的完整性, 从而保持肠道菌群的正常生长, 保障免疫系统功能, 减少感染发生; 其次, EN 可刺激消化液及胃肠道激素的分泌, 促进胆囊收缩和胃肠道蠕动, 减少肝胆并发症的发生, 保护肝功能, 促进肝内蛋白质合成; 再者, EN 操作及检测简单, 并发症少, 费用低, 且在相同热量和氮水平治疗条件下, EN 在患者体重增长及氮潴留方面表现更好, 可以改善患者病情及预后[15] [16] [17]。

发生脓毒症时, 强烈应激、炎症介质的释放以及组织缺氧等因素均会导致肠道功能受损、营养吸收能力下降、喂养不耐受、肠道菌群移位、甚至继发肠道感染[18] [19] [20] [21]。而胃肠道具有较高的代谢和免疫活性, 其功能首先受到蛋白质能量缺乏的影响。其次, 肠道是人体最大的免疫器官, 近期研究表明, 危重症多器官功能障碍综合征发病的主要因素就是肠功能不全综合征[22]。胃肠运动的抑制和消化功能紊乱、肠壁形态循环改变, 会导致细菌移位进入体循环[15] [16], 而肠道作为一个高度活跃的器官, 需要充足的营养供应来维持其功能[23] [24]。Flidel-Rimon 等发现, 对于儿童而言, 越早达到全 EN, 脓毒症的发生率越低, 尽早完成全 EN 可降低导管相关性脓毒症的发生率[25]。全肠内营养相较于全肠外营养及补充性肠外营养在改善临床营养状况、免疫学指标及肠道微生态变化方面更优, 推荐全肠内营养作为脓毒症早期营养支持的首选方式[26]。一项纳入了 3225 名危重患者的 16 项随机对照试验的 meta 分析显示, 在入 ICU (Intensive Care Unit, ICU) 24 小时内开始 EN 并没有降低死亡率, 但亚组分析提示, 与延迟 EN 相比, 早期 EN 增加了生存率, 接受早期 EN 的患者发生肺炎的可能性也较低[27]。提示患儿肠道功能存在、血流动力学稳定时, 应尽早开始肠内营养。

3.2. 肠外营养支持

肠外营养(parenteral nutrition, PN)支持是指通过静脉输注葡萄糖、氨基酸、脂类、电解质、维生素及微量元素等营养物质的一种营养治疗方式。

脓毒症急性期, 高代谢会严重影响患者的营养状况, 单独 EN 往往不能完全满足患者的营养需求, 尤其对于脓毒症休克患者, 其血流动力学不稳定, 肠道缺血风险高, 此时 EN 喂养不耐受发生率高, 易

导致胃肠道功能受损, PN 可能相对更安全[28]。Van Dyck 等[29] 2018 年曾在 *The Lancet* 报道, 对于血流动力学不稳定的患者, 早期 EN 会提高消化系统并发症的发生风险, 需谨慎 EN。另一项回顾性研究报告[31], 脓毒症休克患者早期 EN 会增加呕吐、腹泻、急性结肠假性梗阻等胃肠道并发症的发生风险, 此时相较于早期 EN, 早期 PN 效果更优, 可改善营养、增强免疫、减少胃肠道并发症发生率。另有研究表明, 在脓毒症中 EN 与 PN 对预后影响无明显统计学差异[31]; 没有足够证据证明 EN 相较于 PN 或 EN 联合 PN 能降低或增加 ICU 患者死亡率[32]。

3.3. 营养支持途径小结

EN 比 PN 成本更低, 更接近生理学喂养方式。在脓毒症中, EN 的直接益处在于维持肠道菌群, 营养胃肠道, 保护肠道屏障及免疫功能。且由于 EN 不需要静脉通路, 避免了 PN 的不良影响(高脂血症、高血糖、脂肪肝等) [28]。然而, EN 并非没有缺点, 如喂养不足、误吸风险增加、受胃肠功能限制、在肠道功能受损时禁用等[33]。尤其对于脓毒症休克患者, EN 可能会增加低灌注肠道的负荷, 从而使肠道缺血的风险增加[34]。

目前尚无针对儿童脓毒症及脓毒症休克营养治疗的详细指南及推荐意见, 且临床中对于脓毒症、脓毒症休克的营养管理也并未达成一致。根据脓毒症生存运动(Surviving Sepsis Campaign, SSC) (2021) [35]的建议, 在脓症患者无法获得足够的自然营养的情况下, 适当的营养支持是必须的, 可以通过口服、EN 或 PN 途径提供。SSC (2021)对脓毒症/脓毒症休克营养治疗的主要建议包括: 在诊断后 48 小时内, 在可行的情况下优先考虑口服或 EN, 从低剂量喂养开始, 如果耐受, 逐渐增加剂量。《儿童脓毒症休克管理指南》(2020)建议 EN 作为首选的喂养方法, 在 PICU 入院前 7 天, 可以不用 PN。然而, 对于任何有营养不良风险的病人, 如果 EN 在 3 至 7 天后未能达到能量目标, 则应考虑补充 PN [36]。

Sharon 等人的研究[32]及两个大型 RCTs [37] [38]并没有显示在危重病人早期营养支持中 EN 优于 PN。未控制的休克、低氧血症和酸中毒仍是欧洲重症监护医学协会 ESICM 实践指南中早期 EN 的禁忌[39]。因此, EN、PN 的使用仍然需要进一步讨论研究, 二者均有助于患者病情恢复, 同时也具有一定的局限性, 不能简单地作好坏之分, 临床工作中需要结合患者的具体情况, 个体化地选择营养支持途径。

4. 蛋白质、能量摄入

4.1. 蛋白质摄入

危重患者的蛋白质摄入主要是为了保证及增强肌肉蛋白质合成, 以避免或减轻肌肉萎缩, 促进神经肌肉恢复。2018 年《危重症儿童营养评估及支持治疗指南》[40]建议儿童重症监护室中最低蛋白质摄入量为 1.5 g/kg/天。但脓毒症及脓毒症休克期间的最佳蛋白质摄入仍存在较大争议。不同阶段的脓毒症, 蛋白质摄入的剂量、时间和风险-效益比尚未被充分研究讨论[41]。一项包含成人脓毒症患者的前瞻性研究[42]表明, 早期高蛋白摄入仅对非脓症患者总体死亡率有益, 而对脓症患者死亡率无显著影响。此外, 另有两项包含脓毒症患者的研究报告了早期[43]或高蛋白摄入[44]与死亡率降低之间的正相关关系。Koekkoek 等人[45]回顾性研究了低(<0.8 g/kg/天)、中($0.8\sim 1.2$ g/kg/天)或高(>1.2 g/kg/天)蛋白质摄入对机械通气患者结局的影响, 发现蛋白质摄入与 ICU 患者预后之间具有时间依赖性, 低蛋白组的 6 个月死亡率、ICU 及总住院时间最高, 前 3~5 天的高蛋白摄入增加了长期死亡率, 蛋白摄入由第 1 天的低水平逐渐增加到第 5 天的高水平时, 6 个月死亡率最低。

4.2. 能量摄入

危重患者通常以预测方程推测能量目标, 不可避免地会导致对能量需求的低估或高估。有研究表明全球大部分 ICU 对营养指南的依从性较差, 能量支持建立得太慢, 没有以体重或疾病为指导, 导致大多数患者出现营养不良[46]。能量目标应该是个体化的, 并且需要以间接量热法(Indirect Calorimetry, IC)作为金标准来准确估计静息能量消耗[47]。但由于缺乏设备标准化等种种原因, IC 法使用仍然受到限制。指南[40]推荐使用 Schofield 公式测定危重症患儿目标能量, 建议危重症儿童急性期以 1~8 岁儿童 50 kca/kg/d 或 5~12 岁儿童 880 kca/d 为预估能量消耗参考目标。

能量目标还必须考虑不可控的因素。如在危重疾病的前 3~4 天, 内源性葡萄糖产生可满足高达 75% 的能量需求[48]。这解释了为什么能量供应应该缓慢增加[49]。高血糖和低血糖与死亡率相关[50], 故密切监测血糖是必不可少的。Zusman 等人[51]回顾性研究报道了能量摄入高于静息能量消耗 70%, 死亡率增加, 通气时间和 ICU 住院时间延长, 且营养不足和营养过剩都是有害的。但另有文献表明较高的能量摄入并不影响死亡率、感染并发症的发生率[52]。

4.3. 能量蛋白质摄入小结

蛋白质和能量摄入可能会对临床结局产生不同的影响, 特别是摄入时间不同情况下。一般成人危重症回顾性数据表明, 早期(<4 天)高蛋白摄入可能是有害的, 而能量摄入可能不太重要[45]-[53]。但我们应该谨慎地将这些研究结果外推到脓毒症及脓毒症休克患儿。PROCASEPT 研究[54]未提示早期(第 1~3 天)蛋白质和能量摄入与 6 个月死亡率有关; 与低能量摄入相比, 第 4~7 天的过度喂养与较低的 6 个月死亡率相关; 蛋白质摄入由前 3 天的低剂量(<0.8 g/kg), 后逐渐增加至>0.8 g/kg, 优于长期高蛋白或低蛋白摄入; 且在脓毒症患者中, 晚期中等蛋白质和晚期高能量摄入与生存获益相关。

综上, 脓毒症及脓毒症休克患者能量、蛋白质摄入的剂量、时间的选择尚无准确结论, 应保持探索精神, 进行更多相关研究。

5. 总结

脓毒症的营养评估和治疗是复杂的, 其相关的炎症、代谢变化、免疫反应和器官功能障碍都会影响患者营养。临床医生在关注脓毒症患者疾病本身的治疗外, 还应重视给与合理的营养支持。脓毒症患者能量及蛋白质的营养支持策略制定具有挑战性, 代谢状态不同、处在不同阶段均会导致其营养需求发生变化。能量及蛋白质摄入时间及剂量的不同在不同条件下可能导致不同的临床结局, 且脓毒症儿童有其特殊性, 一刀切的营养策略不太可能适用于所有危重患儿, 应在脓毒症的不同阶段进行营养筛查评估, 结合患者实际, 制定个体化的营养支持策略。

参考文献

- [1] Adejumo, A.C., Akanbi, O. and Pani, L. (2019) Protein Energy Malnutrition Is Associated with Worse Outcomes in Sepsis—A Nationwide Analysis. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, **119**, 2069-2084.
- [2] Hotchkiss, R.S., Monneret, G. and Payen, D. (2013) Sepsis-Induced Immunosuppression: From Cellular Dysfunctions to Immunotherapy. *Nature Reviews Immunology*, **13**, 862-874. <https://doi.org/10.1038/nri3552>
- [3] Van Der Poll, T., Van De Veerdonk, F.L., Scicluna, B.P., et al. (2017) The Immunopathology of Sepsis and Potential Therapeutic Targets. *Nature Reviews Immunology*, **17**, 407-420. <https://doi.org/10.1038/nri.2017.36>
- [4] World Health Organization (2011) Report on the Burden of Endemic Health Care-Associated Infection Worldwide. Geneva.
- [5] 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>

- [6] De Souza, D.C. and Machado, F.R. (2018) Epidemiology of Pediatric Septic Shock. *Journal of Pediatric Intensive Care*, **8**, 3-10. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1676634>
- [7] Honore, P.M., Hoste, E., Molnár, Z., et al. (2019) Cytokine Removal in Human Septic Shock: Where Are We and Where Are We Going? *Annals of Intensive Care*, **9**, Article No. 56. <https://doi.org/10.1186/s13613-019-0530-y>
- [8] Cecconi, M., Evans, L., Levy, M.M., et al. (2018) Sepsis and Septic Shock. *The Lancet*, **392**, 75-87. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30696-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30696-2)
- [9] Nespoli, L., Coppola, S. and Gianotti, L. (2012) The Role of the Enteral Route and the Composition of Feeds in the Nutritional Support of Malnourished Surgical Patients. *Nutrients*, **4**, 1230-1236. <https://doi.org/10.3390/nu4091230>
- [10] Bengmark, S. (2013) Nutrition of the Critically Ill—A 21st-Century Perspective. *Nutrients*, **5**, 162-207. <https://doi.org/10.3390/nu5010162>
- [11] Gentile, L.F., Cuenca, A.G., Efron, P.A., et al. (2012) Persistent Inflammation and Immunosuppression. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, **72**, 1491-1501. <https://doi.org/10.1097/TA.0b013e318256e000>
- [12] 徐建桥, 解立新. 脓毒症患者免疫失衡相关分子标记物的临床意义综述[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(6): 593-595.
- [13] 彭清华, 郭瑶莹. 营养支持治疗脓毒症一例报道并文献复习[J]. 临床合理用药杂志, 2019, 12(21): 130-131.
- [14] Szeffel, J., Kruszewski, W.J. and Buczek, T. (2015) Enteral Feeding and Its Impact on the Gut Immune System and Intestinal Mucosal Barrier. *Przegląd Gastroenterologiczny*, **10**, 71-77. <https://doi.org/10.5114/pg.2015.48997>
- [15] 何承龙, 咎建宝, 宋康颖, 等. 上消化道穿孔术后早期序贯性肠内营养支持的效果观察[J]. 解放军医学院学报, 2020, 41(9): 901-904.
- [16] Rice-Townsend, S.E. and Aldrink, J.H. (2019) Controversies of Enteral Nutrition in Select Critically-Ill Surgical Patients: Traumatic Brain Injury, Extracorporeal Life Support, and Sepsis. *Seminars in Pediatric Surgery*, **28**, 47-52. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2019.01.008>
- [17] Gu, W.J., Deng, T., Gong, Y.Z., et al. (2013) The Effects of Probiotics in Early Enteral Nutrition on the Outcomes of Trauma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **37**, 310-317. <https://doi.org/10.1177/0148607112463245>
- [18] 高天野, 刘杰, 黄丽英. 中西医治疗脓毒症急性胃肠损伤研究进展[J]. 中国中医药现代远程教育, 2020, 18(20): 146-148.
- [19] 颜骏, 蔡燕, 张清艳, 等. 脓毒症早期肠道菌群失调相关危险因素及其对预后的影响[J]. 中华危重症医学杂志(电子版), 2020, 13(5): 328-333.
- [20] 刘秀珍. 内镜下黏膜切除术和内镜黏膜下剥离术治疗直肠类癌的疗效研究[J]. 中国继续医学教育, 2017, 9(8): 133-134.
- [21] 汤庆娅, 吴青青. 脓毒症营养支持挑战与策略[J]. 中国实用儿科杂志, 2017, 32(6): 448-451.
- [22] Dellinger, R.P., Rhodes, A., Evans, L., et al. (2023) Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, **51**, 431-444. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005804>
- [23] Hur, H., Geun Kim, S., Shim, J.H., et al. (2011) Effect of Early Oral Feeding After Gastric Cancer Surgery: A Result of Randomized Clinical Trial. *Surgery*, **149**, 561-568. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2010.10.003>
- [24] Sartelli, M., Catena, F., Ansaloni, L., et al. (2012) Complicated Intra-Abdominal Infections in Europe: A Comprehensive Review of the CIAO Study. *World Journal of Emergency Surgery*, **7**, Article No. 36. <https://doi.org/10.1186/1749-7922-7-36>
- [25] Flidel-Rimon, O., Friedman, S., Gradstein, S., et al. (2007) Reduction in Multiresistant Nosocomial Infections in Neonates Following Substitution of Ceftazidime with Piperacillin/Tazobactam in Empiric Antibiotic Therapy. *Acta Paediatrica*, **92**, 1205-1207. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2003.tb02485.x>
- [26] Yang, X.J., Wang, X.H., Yang, M.Y., et al. (2023) Exploring Choices of Early Nutritional Support for Patients with Sepsis Based on Changes in Intestinal Microecology. *World Journal of Gastroenterology*, **29**, 2034-2049. <https://doi.org/10.3748/wjg.v29.i13.2034>
- [27] Tian, F., Heighes, P.T., Allingstrup, M., et al. (2018) Early Enteral Nutrition Provided within 24 Hours of ICU Admission. *Critical Care Medicine*, **46**, 1049-1056. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000003152>
- [28] De Waele, E., Malbrain, M.L.N.G. and Spapen, H.D. (2020) Nutrition in Sepsis: A Bench-to-Bedside Review. *Nutrients*, **12**, Article 395. <https://doi.org/10.3390/nu12020395>
- [29] Van Dyck, L. and Casaer, M.P. (2018) Nutrition in the ICU: Sometimes Route Does Matter. *The Lancet*, **391**, 98-100. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32815-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32815-5)
- [30] 戴晓勇, 陈永珍, 叶宥文, 等. 不同营养支持方式对血流动力学不稳定脓毒性休克患者T淋巴细胞亚群及疾病预

- 后的影响[J]. 陕西医学杂志, 2020, 49(2): 183-186.
- [31] Alverdy, J.C. (2018) Hypermetabolism and Nutritional Support in Sepsis. *Surgical Infections*, **19**, 163-167. <https://doi.org/10.1089/sur.2017.313>
- [32] Lewis, S.R., Schofield-Robinson, O.J., Alderson, P., et al. (2018) Enteral versus Parenteral Nutrition and Enteral Versus a Combination of Enteral and Parenteral Nutrition for Adults in the Intensive Care Unit. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **6**, CD012276. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012276.pub2>
- [33] Seres, D.S., Aguado Valcárcel, M.L. and Guillaume, A. (2012) Advantages of Enteral Nutrition over Parenteral Nutrition. *Therapeutic Advances in Gastroenterology*, **6**, 157-167. <https://doi.org/10.1177/1756283X12467564>
- [34] Mancl, E.E. and Muzevich, K.M. (2013) Tolerability and Safety of Enteral Nutrition in Critically Ill Patients Receiving Intravenous Vasopressor Therapy. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **37**, 641-651. <https://doi.org/10.1177/1756283X12467564>
- [35] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., et al. (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [36] Singer, P., Blaser, A.R., Berger, M.M., et al. (2019) ESPEN Guideline on Clinical Nutrition in the Intensive Care Unit. *Clinical Nutrition*, **38**, 48-79. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.037>
- [37] Harvey, S., Parrott, F., Harrison, D.A., et al. (2014) Trial of the Route of Early Nutritional Support in Critically Ill Adults. *The New England Journal of Medicine*, **371**, 1673-1684. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1409860>
- [38] Reignier, J., Boisramé-Helms, J., Brisard, L., et al. (2018) Enteral versus Parenteral Early Nutrition in Ventilated Adults with Shock: A Randomised, Controlled, Multicentre, Open-Label, Parallel-Group Study (NUTRIREA-2). *The Lancet*, **391**, 133-143. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32146-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32146-3)
- [39] Blaser, A.R., Starkopf, J., Alhazzani, W., et al. (2017) Early Enteral Nutrition in Critically Ill Patients: ESICM Clinical Practice Guidelines. *Intensive Care Medicine*, **43**, 380-398. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4665-0>
- [40] 朱雪梅, 陆国平, 钱素云, 等. 危重症儿童营养评估及支持治疗指南(2018, 中国)解读(2) [J]. 中国循证儿科杂志, 2018, 13(2): 138-140.
- [41] Preiser, J.C. (2018) High Protein Intake during the Early Phase of Critical Illness: Yes Or No? *Critical Care*, **22**, Article No. 261. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2196-5>
- [42] Weijs, P.J.M., Looijaard, W.G., Beishuizen, A., et al. (2014) Early High Protein Intake Is Associated with Low Mortality and Energy Overfeeding with High Mortality in Non-Septic Mechanically Ventilated Critically Ill Patients. *Critical Care*, **18**, Article No. 701. <https://doi.org/10.1186/s13054-014-0701-z>
- [43] Bendavid, I., Zusman, O., Kagan, I., et al. (2019) Early Administration of Protein in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Nutrients*, **11**, Article 106. <https://doi.org/10.3390/nu11010106>
- [44] Weijs, P.J.M., Mogensen, K.M., Rawn, J.D. and Christopher, K.B. (2019) Protein Intake, Nutritional Status and Outcomes in ICU Survivors: A Single Center Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **8**, Article 43. <https://doi.org/10.3390/jcm8010043>
- [45] Koekkoek, W.A.C., Coralien Van Setten, C.H., Olthof, L.E., et al. (2019) Timing of PROTEINIntake and Clinical Outcomes of Adult Critically Ill Patients on Prolonged Mechanical VENTilation: The PROTINVENT Retrospective Study. *Clinical Nutrition*, **38**, 883-890. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.02.012>
- [46] Bendavid, I., Singer, P., Theilla, M., et al. (2017) NutritionDay ICU: A 7 Year Worldwide Prevalence Study of Nutrition Practice in Intensive Care. *Clinical Nutrition*, **36**, 1122-1129. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.07.012>
- [47] Oshima, T., Berger, M.M., De Waele, E., et al. (2017) Indirect Calorimetry in Nutritional Therapy. A Position Paper by the ICALIC Study Group. *Clinical Nutrition*, **36**, 651-662. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.06.010>
- [48] Berger, M.M. and Pichard, C. (2019) Feeding Should Be Individualized in the Critically Ill Patients. *Current Opinion in Critical Care*, **25**, 307-313. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000625>
- [49] Wischmeyer, P.E. (2018) Nutrition Therapy in Sepsis. *Critical Care Clinics*, **34**, 107-125. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2017.08.008>
- [50] Coudenys, E., De Waele, E., Meers, G., et al. (2018) Inadequate Glycemic Control in Patients Receiving Parenteral Nutrition Lowers Survival: A Retrospective Observational Trial. *Clinical Nutrition Experimental*, **17**, 1-7. <https://doi.org/10.1016/j.vclnex.2017.12.001>
- [51] Zusman, O., Theilla, M., Cohen, J., et al. (2016) Resting Energy Expenditure, Calorie and Protein Consumption in Critically Ill Patients: A Retrospective Cohort Study. *Critical Care*, **20**, Article No. 367. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1538-4>
- [52] Chapman, M., Peake, S.L., Bellomo, R., et al. (2018) Energy-Dense Versus Routine Enteral Nutrition in the Critically

-
- Ill. *The New England Journal of Medicine*, **379**, 1823-1834. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1811687>
- [53] Casaer, M.P., Wilmer, A., Hermans, G., *et al.* (2013) Role of Disease and Macronutrient Dose in the Randomized Controlled EPaNIC Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 247-255. <https://doi.org/10.1164/rccm.201206-0999OC>
- [54] De Koning, M.W.A., Koekkoek, W.A.C., Kars, J.C.N., *et al.* (2019) Association of Protein and Caloric Intake and Clinical Outcomes in Adult SEPTic and Non-Septic ICU Patients on Prolonged Mechanical Ventilation: The PROCASEPT Retrospective Study. *Journal of Parenteral and Enteral Nutrition*, **44**, 434-443. <https://doi.org/10.1002/jpen.1663>