

创伤后多器官功能障碍综合征 临床诊疗专家共识

中国研究型医院学会休克与脓毒症专业委员会 中国人民解放军战创伤学专业委员会

通信作者:姚咏明, Email: c_ff@sina.com; 解立新, Email: xielx301@126.com; 周飞虎,
Email: feihuzhou301@126.com

【摘要】 多器官功能障碍综合征(MODS)是造成创伤患者后期高病死率的主要原因。过度的炎症反应、免疫功能障碍、凝血纤溶异常以及多器官系统相互作用的网络效应参与了严重创伤后 MODS 的病理生理过程。早期预警、准确诊断、及时恰当的器官支持和辅助治疗有助于改善创伤后 MODS 患者的不良预后。组织全国专家学者通过文献检索、分析和评价,综合相关循证医学及临床试验证据,并结合专家经验,着重从创伤后 MODS 的病理生理机制、预警、诊断、治疗、康复措施等方面编写本专家共识,旨在帮助临床医生加深对创伤致 MODS 的认知和规范临床救治工作。

【关键词】 创伤; 多器官功能障碍综合征; 诊断; 器官支持治疗; 康复

基金项目:国家自然科学基金重点及面上项目(82130062, 81730057, 81871557);军事医学创新工程重点项目(18CXZ026, BLJ18J006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220118-00076

Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of traumatic multiple organ dysfunction syndrome

Shock and Sepsis Society of the Chinese Research Hospital Association, War Wound and Trauma Society of the Chinese People's Liberation Army (PLA)

Corresponding author: Yao Yongming, Email: c_ff@sina.com; Xie Lixin, Email: xielx301@126.com; Zhou Feifu, Email: feihuzhou301@126.com

【Abstract】 Multiple organ dysfunction syndrome (MODS) is the main cause of high mortality in late stage of patients following major trauma. On the basis of literature retrieval and analysis, combined with evidence-based medicine and clinical trial reports together with expert experiences in clinical practice, we compiled this expert consensus, which focused on the pathophysiological mechanism, early prediction, diagnosis, treatment, and rehabilitation of traumatic MODS, in order to help clinicians understand the basic pathogenesis and standardize the clinical management. The pathogenic mechanisms of MODS after severe trauma mainly include excessive inflammatory response, immune dissonance, abnormal coagulation, and the dysregulated networks among multiple organs as well as systems. Early and accurate diagnosis, timely and appropriate organ support, and adjuvant therapy might effectively improve the poor outcomes of patients with traumatic MODS.

【Key words】 Trauma; Multiple organ dysfunction syndrome; Diagnosis; Organ supporting therapy; Rehabilitation

Fund program: Key or General Project of National Natural Science Foundation of China (82130062, 81730057, 81871557); Key Project of Military Medical Innovation Program of the Chinese PLA (18CXZ026, BLJ18J006)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220118-00076

创伤是世界上包括中国在内的多个国家和地区青壮年死亡的最主要原因之一^[1]。在创伤最初数小时内发生的死亡一般是由于创伤性脑损伤或大出血所致,常因情况紧急而难以及时施救;而造成伤后数天或几周内的死亡原因主要为多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS)及其后续多器官功能衰竭(multiple organ failure, MOF)。瑞典创伤中心重症监护病房(intensive care unit, ICU)研究报道,722例伤员脓毒症和MODS发生率为22%,患者住院时间增加了4倍,与排除早

期创伤相关死亡后30d病死率呈正相关^[2]。对儿童创伤性脑损伤患者数据分析表明,非神经器官功能损伤是预后不良的独立危险因素^[3]。严重创伤激发机体过度炎症反应、免疫功能障碍、凝血纤溶紊乱等病理生理状态,进一步发展则加剧原有损伤^[4],是创伤后MODS及死亡的主要发病机制。近30年来,虽然对创伤后MODS病理生理过程的认识取得一定进展,但仍存在很多亟待解决的重要问题。早期快速准确地预测、诊断和及时有效地支持治疗是降低创伤后MODS发病率和病死率的关键所在。

以循证医学为基础,借鉴国外成熟经验,并结合国内实际情况,我们组织相关专家制定本共识,旨在加深对创伤后 MODS 诱发因素和病理机制的理解,并规范创伤后 MODS 的预警、诊断和治疗原则。

1 严重创伤导致 MODS 的主要病理生理机制

1.1 创伤后过度炎症反应

【推荐意见】严重创伤后体内存在明显的炎症反应,促炎反应和抗炎反应相继/同时激活,促炎/抗炎细胞因子的网络效应及平衡失调导致失控性全身炎症反应,是引发进行性组织损伤及 MODS 的重要机制。

【说明】创伤后炎症反应与许多信号级联效应密切相关:组织受损释放损伤相关模式分子(damage associated molecular pattern, DAMP),包括线粒体 DNA、甲酰胺、细胞外核苷酸、中性粒细胞胞外捕获网(neutrophil extracellular traps, NETs)等;并发感染后病原相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)入血;炎性小体活化;缺氧引起缺氧诱导因子-1 α 、核转录因子- κ B(nuclear factor- κ B, NF- κ B)等信号通路活化等,这些因素都可介导急性炎症反应的发生及失控^[5]。前瞻性队列研究显示,严重创伤患者血清白细胞介素(interleukins, IL-6、IL-8、IL-10)、单核细胞趋化因子-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)、降钙素原(procalcitonin, PCT)等同时或相继升高^[6-9],与损伤严重程度和患者预后相关。进一步的网络分析显示,这些细胞因子之间存在相互影响的网络效应^[7],在创伤早期全身炎症反应综合征(systemic inflammatory response syndrome, SIRS)及后期器官功能损害的病情进展中发挥重要作用。许多研究中,创伤激发促炎与抗炎反应的级联放大和失代偿被认为是 MODS 等严重并发症发生发展的关键环节^[10]。

有资料提示,创伤早期细胞因子水平监测即可用于创伤 MODS 发展和预后评估。前瞻性队列研究证实,创伤后 2 h 超急性期内,IL-10、IL-6、IL-17A 和 IL-8 等细胞因子转录水平表达上调^[11]。另据报道,在严重多发性创伤后 90 min 的早期阶段,IL-6、IL-8 和 IL-10 水平可预测 MODS 的发生^[12]。

1.2 创伤后免疫功能障碍

【推荐意见】创伤乃至伤后较长时间,机体存在持续而广泛的免疫功能紊乱,与患者并发 MODS 和不良预后密切相关。严重创伤可导致中性粒细

胞功能障碍、单核细胞表面人类白细胞抗原 DR (human leukocyte antigen-DR, HLA-DR) 表达降低及内毒素耐受、树突状细胞数量及功能受损、T 细胞增殖及反应性降低、辅助性 T 细胞(helper T cells, Th1/Th2/Th17) 比例失衡以及补体系统的异常激活等。

【说明】创伤往往导致机体免疫功能的显著变化,严重损伤激发剧烈的全身炎症反应,伴随的代偿性抗炎过程在创伤早期有利于控制过度炎症,具有潜在保护作用;但持续存在的免疫功能障碍降低对继发感染的防御能力,与并发 MODS 相关^[13-14]。创伤患者包括儿童均可见循环单核细胞数量减少、HLA-DR 表达显著降低,是危重伤员免疫抑制的可靠指标^[15]。研究报道,创伤失血性休克患者外周循环中单核细胞亚群数量及功能状态均有明显改变,T 细胞增殖及反应性降低,细胞免疫应答失衡,Th1/Th2、Th17/调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg) 分化失调等,均与并发脓毒症和 MODS 密切相关^[16-17]。

创伤打击后,作为天然免疫防御体系的主要成分补体系统迅速被强烈激活,并引发后续级联反应,与重要器官功能损害存在明确相关性^[18-20]。多发伤后数分钟内,循环中补体激活产物如 C3a、C5a 和 sC5b-9 水平即显著增加,补体溶血活性下降^[21]。创伤早期血浆中 C3a 水平和 C3a/C3 比值的升高是并发 MODS 及预后不良的重要指标。与脓毒症状态下补体系统激活相比,多发性创伤更多造成补体系统成分的丢失和消耗^[22]。过度激活和消耗的补体级联反应可进一步诱发免疫功能紊乱、组织损伤、凝血异常,以及病原体清除能力降低。所有这些改变最终导致多种细胞和器官功能障碍的发生发展^[21, 23]。

1.3 创伤后凝血功能异常

【推荐意见】严重创伤常诱发机体凝血功能异常,凝血和纤溶之间的平衡失调,即创伤性凝血病(trauma-induced coagulopathy, TIC)。TIC 引起难以控制的出血、血栓、组织损害,与 MODS 的发生呈正相关。

【说明】创伤可通过多种机制引发 TIC,如内皮损伤、凝血酶生成障碍、低纤维蛋白原血症、纤溶功能障碍(纤溶亢进和纤溶停滞)和血小板功能异常等。创伤后凝血系统紊乱机制涉及肾上腺交感神经

系统激活、炎症反应失控及凝血障碍所致内皮细胞激活和损伤等^[24-25]。TIC在25%~35%的严重创伤住院患者中存在,并且与出血、输血需求和MOF的发生率较高有关。TIC表现为血栓性和出血性等不同状态,均与病死率增加相关。在损伤严重度评分(injury severity score, ISS)相似的情况下,并发TIC的创伤患者病死率是没有合并TIC患者的4倍^[26-27]。

创伤后TIC与脓毒症患者的凝血和纤溶状态存在一定差异,可能对治疗策略和治疗效果产生影响。日本学者报道使用旋转式血栓弹力测定法(rotational thromboelastometry, ROTEM)评估感染性和创伤性弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)患者凝血及纤溶系统的差异,发现脓毒症和创伤性DIC患者全血纤维蛋白原水平与基于纤维蛋白原的血块硬度之间差异具有统计学意义,严重创伤相关凝血紊乱主要表现为血小板功能障碍和纤溶功能亢进,脓毒症相关凝血功能异常主要表现为内皮细胞功能受损^[28]。

1.4 创伤后内皮细胞损伤及糖萼降解

【推荐意见】严重创伤患者存在明显的血管内皮细胞损伤和糖萼(glycocalyx, GCX)降解显著增加,与TIC、炎症反应、免疫障碍、DIC以及多器官功能异常密切相关,是导致创伤患者预后不良的重要病理基础。

【说明】血管内皮作为血液和器官之间的血管保护屏障与血液直接接触。内皮细胞管腔表面的GCX在调节凝血、炎症、跨毛细血管流量和微血管通透性方面发挥关键作用。GCX是一层复杂的凝胶状唾液酸层,主要由氨基葡聚糖、蛋白聚糖和膜糖蛋白组成,是保护内皮功能及微血管稳定的物理屏障^[29]。临床研究资料表明,与健康对照组相比,多发伤患者内皮细胞表面GCX降解显著增加^[30]。而外周血中高水平GCX降解成分可诱发无菌性炎症反应及TIC的发生^[31],内皮细胞GCX的异常降解与危重患者临床不良预后高度相关^[32]。

1.5 创伤后神经-内分泌、炎症-免疫以及多器官损伤之间的网络效应

【推荐意见】严重创伤可激发炎症反应失控、免疫功能障碍、凝血异常、神经-内分泌功能紊乱等多种病理过程。多系统、多器官的功能失调持续动态变化并相互影响,进一步诱发、促进众多级联反应的非线性网络效应,使得创伤后MODS病情复杂

多变。

【说明】创伤导致机体多个系统发生显著改变,促进脓毒症和器官功能障碍的发展。创伤后反应是多方面的,包括疼痛、神经缺陷、心理压力、血流动力学变化和感染易感性增加。受损细胞向细胞外释放各种DAMP,激活Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)、嘌呤能受体、蛋白酶激活受体、晚期糖基化终产物受体和补体受体等,进而迅速诱导复杂的神经、凝血和免疫反应。诸多资料证实,严重创伤后过度炎症反应可激活凝血、补体级联反应以及免疫紊乱状态^[33],神经-内分泌与炎症-免疫系统之间的相互影响可能是并发脓毒症和MODS病理生理机制的根本所在^[34-36]。凝血、神经、内分泌等系统失衡及功能异常均可通过直接或者间接途径影响机体内环境稳态,并促进炎症失控、免疫紊乱的进展,不可避免地影响未直接受到原发性创伤损害的器官功能^[37-38]。因此,从单一因素入手进行创伤脓毒症、MODS发病机制探索及干预策略研究往往难以得到良好结果,监测和干预脓毒症、MODS不能局限于“某一时”“某一点”。只有采用多组学、多尺度技术在系统构建MODS网络机制的基础上,深刻理解其变化规律和调控环节,整合多种因素和关键措施,才可能及时预警和早期识别MODS,并开发出有效的防治新策略。

2 创伤后MODS的主要影响因素及预警、诊断指标

2.1 创伤患者发生MODS的危险因素

【推荐意见】除创伤严重程度、合并感染、基础疾病以及救治方法外,影响创伤并发MODS的主要危险因素包括性别(男性)、年龄(>55岁)、肥胖、严重营养不良、长期酗酒、低体温(体温低于35℃)、心率 ≥ 90 次/min,以及长期使用抗菌药物或近期使用大剂量类固醇激素、非甾体类抗炎药(nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs)、化疗药物等。

【说明】严重创伤患者极易并发MODS。多发性骨折、大面积烧伤、ISS评分>25分伤员,因组织受损、坏死、失血、脱水、合并感染等均可引起MODS,肺、心、肾、肝、消化道和造血系统等器官容易受累^[39-40]。创伤患者低血容量性休克导致多个内脏器官血流不足而呈低灌注状态,使组织缺血、缺氧,引起多器官功能损害,尤其是创伤性大出血引起的休克易发生MODS^[41]。而给予创伤或休克患者复

苏疗法可诱发缺血/再灌注损伤,引发“二次打击”。创伤后大量输血,血液中陈旧的储存成分可促进肺内皮的炎症细胞因子激活。过量输液引起急性左心功能障碍、肺间质水肿,继而并发 MODS^[42]。此外,高浓度吸氧造成肺泡表面活性物质破坏和肺血管内皮细胞损伤,加剧心肺功能障碍,导致 MODS 的发生^[43]。

除伤情不同外,患者性别、年龄、肥胖等也是创伤后 MODS 发病和病情进展的重要影响因素。55 岁年龄组伤员比年轻患者发生严重并发症的风险更高,而且这种风险与损伤的严重程度无关^[44]。肥胖与促炎症状态有关,可影响创伤后炎症反应,增加器官功能障碍的风险^[45]。男性早期和持续升高的 IL-6 水平与 MODS 的高发病率和独立风险相关^[46]。体温低于 35℃ 时机体凝血系统会出现严重紊乱,MODS 发生率显著增加^[47]。基线心率为 90 次/min 或更高会使 28 d 内全因死亡的相对风险增加 2 倍以上^[48]。大剂量使用激素可引起免疫抑制、消化道溃疡出血以及继发感染等不良反应,MODS 发生率显著增加^[49]。大剂量使用去甲肾上腺素等血管收缩药物可加重微循环障碍;抗菌药物使用不当引起肝肾肾功能损害、肠道菌群紊乱,导致 MODS 的发生^[50]。

2.2 合并哪些基础疾病的创伤患者更易继发 MODS

【推荐意见】免疫功能缺陷、恶性肿瘤或白血病、中性粒细胞缺乏、糖尿病、急性胰腺炎、胆道及肠道系统疾病、肝功能或肾功能衰竭、器官移植、存在易出血的感染灶、代谢综合征等疾病是创伤继发 MODS 危险因素中常见的基础疾病。

【说明】自身免疫性疾病、免疫缺陷性疾病、持续应激、肿瘤患者接受化疗或放疗以及化疗后中性粒细胞缺乏等均可导致全身免疫功能低下,易继发严重感染,诱导机体发生全身性炎症反应和免疫调控紊乱,进一步发展造成广泛免疫抑制,序贯或同时出现 MODS^[51]。肠道完整性受损是导致 SIRS 和 MOF 的重要原因之一。细胞因子和内毒素从肠道释放后导致远端器官损伤,肠道是脓毒症和 MODS 的起源^[52]。高血糖和胰岛素抵抗是糖尿病的特征,高血糖促进细胞因子 IL-6、IL-8 和肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α) 的释放,并影响巨噬细胞吞噬和中性粒细胞趋化功能,导致感染继发器官功能障碍的风险增加^[45]。急性胰腺炎是对胰腺损伤的一种突发性炎症反应,可进展至全身炎症、

MOF 甚至死亡;SIRS 是对胰腺损伤的全身反应,其特征是“细胞因子风暴”,是局部胰腺炎症与 MODS 之间的重要桥梁^[53]。代谢综合征对创伤的生理反应会使胰岛细胞和其他维持葡萄糖稳态的组织承受过大压力,出现胰岛素不足和胰岛素释放的病理变化,增加创伤患者急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI)、急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)、严重脓毒症的发生风险,对创伤后 MODS 发生率有显著影响^[54]。

2.3 如何看待炎症细胞因子对创伤后 MODS 的预测价值

【推荐意见】创伤初始阶段血浆 IL-6、IL-8 和 IL-10 水平可预警 MODS 的发生,其中 IL-6 水平预测价值较高,并能预测迟发 MODS 的发生和患者预后。

【说明】一项荟萃分析结果显示,出现并发症和死亡的患者创伤后 24 h 血浆 IL-6 水平明显升高,其水平可预测 MODS 的发展和死亡,而对脓毒症的预测效果较差^[6]。一项前瞻性观察性队列研究结果显示,多发伤患者入院后血浆 IL-6 和 IL-8 水平升高,12 h 达峰值;而血浆 IL-10 水平在入院时已达峰值,之后持续下降。创伤后继发 MODS 患者 ILs 水平比未发生组升高更为显著,在创伤 90 min 内即可将是否会继发 MODS 患者区分出来,IL-6、IL-8 和 IL-10 水平也有助于预测不良结局^[12]。

一项多中心前瞻性临床试验显示,早发 MODS (伤后 0~3 d) 患者 IL-6 和 IL-8 水平在创伤后第 1 天出现峰值;而迟发 MODS (伤后 4~10 d) 患者在第 7 天会出现 IL-6 的第 2 个高峰;早发合并晚发 MODS 患者,IL-6 在第 5~6 天、IL-8 在第 7~10 天出现与第 1 个峰值水平相当的第 2 个高峰。死亡组 IL-6 及可溶性肿瘤坏死因子受体 (soluble tumor necrosis factor receptor, sTNFR) p55 和 p75 含量显著升高,但 IL-8 和 IL-10 水平与患者病死率无关^[55]。

2.4 如何理解 PCT、C-反应蛋白(C-reactive protein, CRP) 等对创伤继发 MODS 的预警意义

【推荐意见】创伤后初始峰值 PCT 水平可早期预警创伤后脓毒症、MODS 的发生和预后;血浆 CRP 对创伤继发 MODS 的预测价值较低。

【说明】创伤后继发 MODS 患者血浆 CRP 和磷脂酶 A₂ (phospholipase A₂, PLA₂) 水平在入院时和住院期间均显著高于未继发 MODS 患者^[56]。死亡组

创伤后第2天和第4天血浆CRP、PLA2水平均明显高于存活组^[57]。但大多数资料表明,这两种炎症标志物都是非特异性的,临床预测价值较低^[56, 58-62]。

PCT被认为是一种更好、特异性更高的炎症标志物。一篇系统性文献回顾发现,在9项相关研究中,有7项研究结果显示PCT水平是创伤后继发MODS的有效预测因素;4项研究证实,死亡组PCT水平显著高于生存组,PCT $\geq 5 \mu\text{g/L}$ 与病死率升高相关。因此,创伤后初始峰值PCT水平可早期预警创伤后脓毒症、MODS的发生和不良预后^[63]。

2.5 创伤后继发MODS主要预警指标有哪些

【推荐意见】DIC是创伤后MODS预后的重要决定因素。血小板计数也可用作预测MODS的简单实验室指标。创伤后PCT水平对预测器官功能障碍有重要价值。

【说明】在创伤患者中,DIC是ARDS、MODS和预后不良的重要因素^[64]。一项回顾性分析提示,SIRS持续时间是创伤后继发MODS和预后的主要决定因素^[65]。DIC及SIRS ≥ 3 d用于预测创伤后MODS的可能性比分别为11.6和6.25。第1天血小板计数($80 \times 10^9/\text{L}$)的敏感度为83.3%,预测MODS的特异度为100%。另一项前瞻性、观察性队列研究显示,DIC患者中正常组织因子途径抑制物(tissue factor pathway inhibitor, TFPI)水平不能充分阻止高度活化的组织因子依赖性凝血途径。与血栓形成和炎症反应相关的DIC导致MODS,并加剧创伤患者的预后不良^[66]。此外,DIC患者序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)和乳酸水平更高。

血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)及其可溶性受体(soluble VEGF receptor, sVEGFR),特别是sVEGFR1和血管生成素2(angiopoietin 2, Ang2)在严重创伤性DIC相关器官功能障碍发展中发挥关键作用。DIC诱导的组织缺氧和血小板消耗与sVEGFR1及Ang2诱生、器官功能障碍严重程度密切相关^[67]。创伤后血清PCT水平对预测重症患者损伤严重程度、脓毒症、MODS和病死率方面也有重要意义。例如,初始PCT水平与ISS评分之间存在很强的相关性,PCT $\geq 5 \mu\text{g/L}$ 与病死率显著增加有关^[63]。最初PCT峰值水平可以用作脓毒症、MODS和创伤人群病死率的早期预测指标。

2.6 创伤MODS的早期预警时,主要评分系统的优劣如何

【推荐意见】改良早期预警评分(modified early warning score, MEWS)主要用于对患者院前病情严重程度快速评估和潜在病情变化的评估;ISS评分、SOFA评分、急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)系统联合使用对疾病严重程度及MODS患者预后的预测效果更佳(表1~3)。SOFA评分将器官功能失常或衰竭评价系统所包含的器官数量限定为6个,每个器官的分值均为0分(正常)~4分(最差),每日记录1次最差值,分值越高,病情越重;APACHE II评分是由急性生理学评分(APS)、年龄评分、慢性健康状况评分3个部分组成,最后得分为三者之和,分值越高,病情越重。

表1 损伤严重程度评分(ISS)评估创伤严重程度

ISS评分	危重程度
<16分	轻伤
16~24分	重伤
≥ 25 分	危重伤(病死率极高)

表2 改良早期预警评分(MEWS)用于危险分层

MEWS评分	危险分层
<5分	低危
5~9分	高危(病情变化危险增大,有“潜在危重病”风险,住专科病房甚至ICU的可能性增大)
>9分	极高危(死亡风险明显增加,需入住ICU接受治疗)

注:ICU为重症监护病房

表3 英国早期预警评分(NEWS)用于危险程度评估

NEWS评分	危险程度
0~4分	低危
5~6分或者任一单一指标达3分	中危
≥ 7 分	高危
≥ 12 分	极高危

【说明】APACHE II评分和SOFA评分均应动态评估,APACHE II评分对MODS患者预后的评价准确性高于入院时SOFA评分^[68-69]。但2017年的一项研究显示,对于创伤患者,SOFA评分要略优于APACHE II评分^[70]。固定日的SOFA评分与病死率没有显著相关性, δ SOFA评分与病死率有关。建议在未来的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中采用 δ SOFA而不是固定日SOFA作为终点^[71]。使用ISS评分进行快速评估,可以预测患者

创伤后出现脓毒症的概率^[72]。

2018年的一项观察提出,MODS预警评分可由受伤部位数、入院时休克、APACHE II评分、SOFA评分和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)5个因素组成,可作为预测严重创伤患者MODS的预警评分系统。MODS预警评分可以更全面、及时地评估重度创伤患者发生MODS的可能性和预后,预测结果优于各评分单独使用^[73]。对于创伤MODS的早期预警,可以联合使用ISS评分、SOFA评分、APACHE II评分系统,评估多发伤的严重程度及MODS发生的概率和预后^[70,74]。

3 创伤后MODS的治疗

3.1 创伤感染的早期识别和抗菌药物防治

【推荐意见】对于急性创伤患者都要开展感染筛查,进行早期识别;对于有感染风险的患者,建议1h内使用抗菌药物。创伤感染患者的感染源控制尤为重要。

【说明】对于严重创伤患者而言,早期诊断、应用抗菌药物和控制感染源仍是主要的治疗方法^[75-76]。一项回顾性研究分析了112例腹部外伤患者,比较了快速源头控制外科手术和损伤控制手术的效果,虽然该分析显示快速感染源控制外科手术在脓毒性休克的治疗中没有明显优势,但它可能是救治某些患者的重要手段^[77]。

3.2 如何实施创伤后MODS血流动力学监测与评估

【推荐意见】血流动力学监测应包括有创监测、无创监测。有创监测包括有创动脉压、脉搏指示连续心排血量监测、肺动脉漂浮导管等;无创监测包括血压、心率、脉搏、呼吸、血氧饱和度等。床旁超声检查是有效的无创血流动力学监测手段,可用于动态评估心排血量、心排血量指数、左心室舒张末期容量、左心室收缩末期容量、射血分数、下腔静脉变异度等。推荐对创伤患者采用创伤重点超声评估(focused assessment with sonography for trauma, FAST)。

【说明】有创动脉压监测可以连续测量血压、方便动脉采血。有条件情况下应尽快建立中心静脉通道,但不应因无中心静脉通道而延迟复苏^[75]。床旁超声检查成为评估创伤患者的一线诊断工具,尤其是对于血流动力学不稳定的患者^[78]。经食道超声心动图或许是创伤患者更好的血流动力学监

测方式。经食道超声心动图检查提示,伤员复苏需求往往被低估,并且可以实现更量身定制的容量输送方法,这对老年和更多合并症患者尤其有益。经食道超声的未来应用包括连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)需要大量输血的创伤患者容量管理、器官供体血流动力学优化和复苏后监测等^[79]。

3.3 创伤后MODS治疗原则有哪些

【推荐意见】创伤后MODS的有效救治,依赖于早期休克复苏和后续重症加强治疗。伤后治疗的重点是早期止血、补液输血、改善休克、预防低血压和再灌注损伤、减轻酸中毒、温度控制、纠正凝血功能障碍、限制炎症细胞的激活,以及尽量减少二次打击。严重创伤患者,有条件应立即进入ICU。

【说明】机体遭受严重创伤打击后,导致出血、休克、组织灌注不足、酸中毒和低体温等变化。过度炎症反应可诱发免疫应答失调、凝血功能异常、补体系统紊乱、内皮细胞损伤及糖萼功能障碍,进而引起多器官网络损伤,导致MODS。治疗创伤性MODS需首先减轻原发损伤机制的危害,并进一步逆转病理生理演变过程,减少二次打击。一旦出现严重创伤,有条件者应立即进入ICU。一项纳入401例急诊重症患者的前瞻性队列研究提示,延迟转入ICU会导致死亡风险增加。然而,该研究仅纳入多发创伤患者6例,头部创伤患者11例^[80]。

3.4 创伤后MODS器官功能支持

3.4.1 循环支持

3.4.1.1 严重创伤患者液体复苏策略有哪些

【推荐意见】严重创伤患者应尽快建立外周静脉通路,首选中心静脉通路,可同时考虑骨髓腔内血管通路。积极进行输血与液体治疗,对活动性出血伤员的复苏目标是维持正常循环以实现足够的器官灌注。

【说明】隐匿性终末器官低灌注表现为血清乳酸含量升高,可导致SIRS和ARDS。ISS评分>20分和隐匿性低灌注的伤员感染率和病死率较高^[81]。

3.4.1.2 如何处理活动性出血

【推荐意见】对于伴有活动性出血的创伤患者,应快速止血。在止血之前,宜采用限制性液体复苏策略,目标是维持中心循环,允许性低血压,收缩压维持在80~90 mmHg(1 mmHg≈0.133 kPa)。若创伤患者合并严重颅脑损伤〔格拉斯哥昏迷评分

(Glasgow coma score, GCS) ≤ 8 分], 为维持脑血流灌注, 则复苏目标为平均动脉压 ≥ 80 mmHg

【说明】GCS量表为3~15分, 8分以下为昏迷, 分值越低越严重。创伤常伴有活动性出血, 可采用加压包扎、局部止血、手术止血、血管介入止血等多种措施。限制性液体复苏的血压目标, 得到了多个出血指南的推荐^[82-84]。

3.4.2 如何进行气道管理与呼吸功能支持

【推荐意见】严重创伤患者应立即给予氧疗, 如无法保证气道通畅或有效通气, 应考虑行气管插管机械通气。建议对存在呼吸衰竭或ARDS的患者给予肺保护性通气策略, 即小潮气量策略, 6~8 mL/kg (理想体质量)。

【说明】肺过度牵张会增加炎症反应, 肺保护性通气策略可能会降低病死率, 并得到了ARDS肺保护性通气策略试验^[85]和系统评价的支持^[86]。

3.4.3 肝功能支持

3.4.3.1 急性肝衰竭的患者高血氨是否使用CRRT

【推荐意见】高氨血症患者采用CRRT治疗可降低血氨水平, 有助于改善生存率。

【说明】血氨是肝性脑病时的主要神经毒素。动脉血氨值超过100 $\mu\text{mol/L}$ 和200 $\mu\text{mol/L}$, 是肝性脑病和颅内压增高的独立危险因素^[87]。纳入1186例患者的回顾性队列研究显示, 早期开始CRRT有助于降低血氨水平, 并提高生存率^[88]。氨清除效率可能与CRRT的超滤率有关^[89]。

3.4.3.2 急性肝衰竭患者的血浆置换治疗

【推荐意见】推荐对创伤相关严重急性肝衰竭患者进行血浆置换治疗。

【说明】纳入44项研究的系统评价表明, 高容量血浆置换治疗可以改善急性肝衰竭患者生存期^[90]。一项纳入40例急性肝衰竭患者的RCT结果显示, 标准容量血浆置换可以减少伴有脑水肿的急性肝衰竭患者的“细胞因子风暴”和血氨, 改善生存率^[91]。

3.4.4 创伤相关AKI的肾功能支持

3.4.4.1 创伤相关AKI的肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)指征与时机

【推荐意见】RRT可用于治疗创伤相关AKI及严重危及生命的并发症。当横纹肌溶解合并AKI时可以考虑行CRRT, 但目前仍缺乏确切证据。对于RRT的启动时机目前仍有争议, 建议根据创伤后MODS患者全身情况做个性化决策。

【说明】创伤患者中应用RRT的证据有限。RRT可用于治疗AKI和严重危及生命的并发症, 包括严重电解质紊乱(高血钾、低血钠、高血磷)、代谢性酸中毒、容量超负荷、尿毒症(相关的脑病、心包炎等)、RRT可治疗的中毒等^[92]。严重创伤后大量组织损伤, 同时需要大量输血输液, 极易导致内环境和容量的管理困难, 需要密切监测, 随时准备启动RRT。RRT启动的时间存在争议^[93-94]。RRT在创伤相关AKI患者中的使用, 需要根据每位患者的具体情况而调整。

横纹肌溶解指存在肌肉损伤的症状, 且血肌酸激酶水平超过正常值上限的5倍以上。预防与横纹肌溶解相关AKI包括识别和治疗发病原因(缓解骨筋膜室综合征)与维持尿量。在镇静的多发伤患者中识别骨筋膜室综合征可能很困难, 需要强调反复查体。目前的研究证据支持对横纹肌溶解患者, 尤其是当肌酸激酶超过5000 U/L时, 进行积极补液治疗, 可以降低AKI发生率、减少需要RRT的比例。现有证据不支持对横纹肌溶解患者使用碳酸氢盐、甘露醇和利尿剂^[95-96]。既往的指南也反对使用RRT预防横纹肌溶解相关AKI^[96]。横纹肌溶解患者RRT的指征是个性化的, 一般适用于无尿且肌酐增加, 或者存在危及生命的离子紊乱或氮质血症^[97]。一项纳入3项RCT 101例患者的系统评价表明, 尽管CRRT可改善横纹肌溶解患者血清肌酐、血尿素氮和血钾水平, 并缩短少尿期的持续时间和住院时间, 但与常规治疗相比, 病死率没有显著差异^[98]。然而目前证据普遍较少且质量偏低。

3.4.4.2 创伤相关AKI的RRT抗凝选择

【推荐意见】建议创伤相关AKI进行RRT时抗凝首选枸橼酸局部抗凝。若存在枸橼酸局部抗凝禁忌, 且RRT时间较短时, 可以选择不抗凝。创伤相关AKI后期, 出血风险较小时, 可选择普通肝素抗凝。

【说明】创伤患者早期常伴有出血风险, 系统评价和RCT均提示, 相对于普通肝素抗凝, 枸橼酸局部抗凝出血风险较小、滤器使用寿命较长^[99-100]。枸橼酸局部抗凝期间应监测血清总钙(Ca^{2+})和离子钙(iCa^{2+})水平。当血清总钙和离子钙比值($\text{Ca}^{2+}/\text{iCa}^{2+}$) > 2.5 时, 可能提示枸橼酸累积^[101]。创伤后期出血风险降低, 血栓风险增加, 此时可选用普通肝素全身抗凝, 但应监测APTT和预防肝素相关血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。创伤后

期也可选用阿加曲斑抗凝。

3.4.5 急性胃肠损伤(acute gastrointestinal injury, AGI) 的处理

【推荐意见】对于出现 AGI 的患者,建议采用肠道休息策略延迟 72 h 后再给予肠内营养。

【说明】AGI 影响能量的摄入,是 28 d 病死率的危险因素之一。AGI III ~ IV 级患者的营养摄入几乎只有肠外营养。营养支持与预后之间的正相关在 APACHE II 评分较高的 AGI 患者中更为明显。一项纳入 379 例 AGI 患者的前瞻队列研究表明,APACHE II 评分、机械通气、AGI 等级和肠内营养+肠外营养摄入热量是 28 d 病死率的独立危险因素。在 APACHE II 评分 ≥ 15 分的重症患者中,增加营养摄入与降低病死率相关^[102]。

在危重疾病的急性期,过度使用肠道可能对预后产生不利影响。在 72 h 后进行营养喂养是一种在疾病急性期为危重患者提供器官保护的策略,尤其是对 AGI 患者^[103]。然而,目前对于 AGI 的肠道休息策略缺乏相关对照试验。

3.4.6 如何实施中枢神经功能障碍的管理

【推荐意见】推荐应用 GCS 评估意识情况。对于昏迷伤员,可结合脑干反射、脑电图、诱发电位、经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)等综合评估脑功能。对有颅内高压(intracranial hypertension, ICH)风险的患者,推荐 TCD、临床神经评估、计算机断层扫描(computed tomography, CT)等相结合评估颅内压,必要时考虑有创颅内压监测。

【说明】ICH 患者病死率高,需要密切监测和紧急处理。对于严重创伤合并脑损伤 24 h 内的患者,如能进行颅内压监测,应维持脑灌注压 ≥ 60 mmHg,并进行个体化调节^[104]。无创颅内压监测方法并不能完全代替有创颅内压监测,但是可以评估是否进行有创颅内压监测。通常将 TCD、临床神经学评估和(或)CT 成像等方法联合使用,以监测脑水肿的潜在演变及少数可能需要有创颅内压监测的患者^[105]。

3.4.7 凝血功能障碍的防治

3.4.7.1 如何开展创伤后凝血功能障碍监测

【推荐意见】创伤后应尽早进行血常规、常规凝血功能检验及血栓弹力图(thromboelastography, TEG)来监测创伤后凝血功能障碍。对于大出血患者,应监测 iCa^{2+} 水平。

【说明】凝血功能检验包括国际标准化比值

(international standardized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、APTT、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体等^[106]。TEG 的主要指标包括 R 值(提示凝血因子活性)、K 时间、 α 角(提示 FIB 功能)、MA 值(提示血小板功能的最大血块强度)、Ly30(提示纤溶功能的 30 min 血凝块溶解率)和 CI 值(提示凝血综合指数)^[107]。回顾性研究结果显示,TEG 提示为高凝状态的创伤患者发生深静脉血栓风险更高^[108]。一项关于 TEG 与评估高凝状态的系统评价表明,MA 值 > 66.7 mm 可以作为创伤后高凝状态的诊断标准^[109]。

3.4.7.2 创伤性凝血病的输血和补液

【推荐意见】根据监测结果,评估补充输注红细胞、血浆、FIB、血小板、冷沉淀等。大出血患者,注意早期输注血浆。

【说明】目前的国内外指南推荐尽早根据血常规、凝血检测指标和(或)TEG 结果进行目标导向治疗策略。输血制品包括 1:1 比例的血浆和浓缩红细胞。血红蛋白维持在 70 ~ 90 g/L。注意血小板的补充,对创伤患者给予血小板治疗,使血小板计数达 $50 \times 10^9/L$ 以上,而对于持续出血和(或)创伤性脑损伤患者的血小板计数需达 $100 \times 10^9/L$ 以上。维持 iCa^{2+} 水平在正常范围内。若 TEG 提示功能性 FIB 缺乏或血浆 FIB 水平 < 1.5 g/L,可输注 FIB 浓缩物或冷沉淀^[82, 106]。

3.5 创伤患者低体温如何处理

【推荐意见】严重创伤患者应尽量减少低温暴露时间,并使用被子、温毯机等复温取暖,严重低体温时可输入加温液体或体外循环加热。

【说明】创伤患者在核心温度为 34 °C 以下时存在死亡风险,而核心温度低于 32 °C 时病死率则增加到几乎 100%。低温会影响温度依赖性凝血反应,使血小板功能紊乱,降低心排量,引起心律失常并增加全身血管阻力,通过氧-血红蛋白解离曲线左移造成组织缺氧^[81]。核心温度低于 32 °C 的患者可输入加温液体或者体外循环加热^[82]。

4 创伤性 MODS 患者的预后和康复

4.1 影响创伤性 MODS 预后的因素有哪些

【推荐意见】患者性别、肥胖、高血糖等因素均可对创伤性 MODS 的预后及康复产生显著影响。

【说明】① 性别:荟萃分析数据及一项日本回顾性资料表明,在损伤程度一致的情况下,创伤患者

中女性的病死率、住院时间和并发症发生率明显低于男性^[110-111]。② 肥胖：荟萃分析调查 16 项研究共 404 414 例患者,发现肥胖与创伤并发症发生率、住院时间延长和病死率增加相关^[112]。③ 高血糖：基于一项回顾性资料分析结果,证实糖化血红蛋白是创伤患者并发脓毒症、MODS 和死亡的独立危险因素^[113]。

4.2 如何对严重创伤患者进行营养治疗

【推荐意见】严重创伤患者,如无禁忌,优先经口进食;如无法经口进食,则早期(48 h 内)给予肠内营养优于肠外营养;如无法经口和肠内营养,应尽早(3~7 d 内)启动肠外营养。脑外伤、脊髓损伤、重症胰腺炎、胃肠道术后、腹主动脉术后、无胃肠道损伤的腹部损伤、腹腔开放等患者,如无特殊禁忌,都应评估争取早期肠内营养。

【说明】口服进食与肠内营养的比较研究较少。欧洲肠内肠外营养学会指南认为,经口进食仍是首选途径^[114]。对于使用血管活性药物的重症患者,最近一项基于电子重症监护病房(electronic intensive care unit, eICU)数据库的回顾性研究显示,早期肠内营养和晚期肠内营养 28 d 病死率比较差异无统计学意义^[115]。另一项回顾性队列研究表明,早期肠内营养可以改善老年烧伤患者生存率,缩短住院时间和 ICU 时间^[116]。RCT 研究显示,早期肠内营养或肠外营养都能够为脑外伤患者提供丰富能量。相比肠内营养,肠外营养组的高血糖发生率更高^[117]。

肠道营养对机体免疫也可发挥调节作用。预防性服用益生菌/合生元可通过平衡肠道微生态维持宿主免疫,有助于预防感染并发症和调节免疫力^[118]。前瞻性临床 RCT 结果显示,肠道营养给予 β -葡聚糖可改善患者免疫抑制,升高多发伤危重症患者血清 IL-12 水平,缩短机械通气时间,并减少器官衰竭的发生^[119]。

4.3 创伤后 MODS 患者镇痛、镇静的必要性

【推荐意见】对于严重创伤患者,建议使用多模式镇痛(multimodal analgesia, MMA),并尽快镇痛。适当使用心理社会干预、减少焦虑。可结合物理镇痛治疗策略,包括冰敷、抬高和经皮电刺激。镇静应在镇痛的基础上继续进行。镇痛镇静效果要进行密切评估。

【说明】MMA 使用多种镇痛药物(阿片类药物

和非阿片类药物)并联合非药物干预措施。MMA 减轻了每种药物的潜在风险,同时允许不同类别药物协同疼痛控制。吗啡(0.10 mg/kg)可作为严重创伤患者的一线镇痛药静脉应用,并根据疼痛管理目标调整剂量,使用期间监测患者生命体征以防止发生呼吸抑制^[82, 120]。成功的术后 MMA 可能包括心理治疗、物理治疗、NSAIDs、对乙酰氨基酚、区域麻醉(单次注射或外周神经导管)、局部注射和阿片类药物等^[121]。一项纳入 180 例心脏外科开胸手术的开放标签 RCT 表明,在接受心脏手术患者中, MMA 比传统的阿片方案有更好的镇痛效果,恶心和呕吐显著减少, MMA 未观察到安全问题^[122]。回顾性研究数据表明, MMA 方案也可减低烧伤患者阿片类药物的使用剂量,并不改变镇痛效果^[123]。一项纳入上肢骨折手术患者的 RCT,比较了 MMA 和患者自控镇痛泵的疗效,结果证实 MMA 组的镇痛效果更满意^[124]。另一项纳入 102 例股骨骨折的 RCT 结果提示,手术部位术中注射多模式镇痛药物对股骨骨折疼痛也有所改善^[125]。

以镇痛为基础结合镇静,可减少疼痛发生率、镇痛评分、机械通气的使用率^[126]、气管插管时间^[127]和住院时间^[128]。要定期评估镇痛、镇静效果,并动态调整治疗方案。应使用简短、经验证的工具定期评估住院患者的疼痛和镇静情况^[128]。

4.4 如何认识创伤后 MODS 患者的免疫调理策略

【推荐意见】免疫调理对改善创伤后 MODS 患者病情进展有积极意义。粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)/粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)、 γ -干扰素(γ -interferon, IFN- γ)、免疫球蛋白在改善患者 28 d 及长期生存率方面均未显示显著疗效。联合应用抗炎治疗和调理免疫有助于改善脓毒症、MODS 患者预后。

【说明】免疫功能紊乱作为严重创伤致脓毒症、MODS 的重要机制日益受到重视,尤其在老年、合并基础疾病等患者,因体内普遍存在的免疫抑制而极易出现二次机会性感染。各国学者尝试了针对不同靶点的免疫调理治疗策略^[129],少数进入临床试验研究,在改善免疫状态及病情进展方面取得初步疗效。

研究显示,对 HLA-DR 低下的免疫麻痹患者,给予重组 IFN- γ 、GM-CSF 以及胸腺肽 $\alpha 1$ 干预,

可明显恢复患者外周血单核细胞 HLA-DR 表达水平,并发感染减少,机械通气持续时间和住院时间缩短^[130-132],但荟萃分析结果显示这些治疗措施未能有效提高患者 28 d 生存率^[133-134]。究其原因,可能与样本量不足、治疗方案(剂量、时程、给药途径等)不统一等因素有关。新近临床报道指出,胸腺素 α 1 治疗可显著降低危重型新型冠状病毒肺炎(coronavirus disease 2019, COVID-19)患者 28 d 病死率,并减轻肺损伤^[135];多篇研究报道指出,联合使用胸腺素 α 1 和乌司他丁兼顾抗炎和调理免疫反应治疗严重脓毒症,可显著提高患者 28 d 和 90 d 的存活率^[136-137]。也有多篇报道使用混合静脉注射免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIg)作为免疫调节剂,有研究考察了 IVIg 疗法在创伤患者中的预防性应用,可降低医院内肺炎和非导管感染的发生率,但对患者免疫抑制状态及生存率改善方面均缺乏明确结论^[138-139]。针对不同表型患者,免疫调节剂的单独或联合应用以及治疗剂量、时机、疗程等问题尚需大规模高质量 RCT 进一步验证。

顾问 盛志勇(中国人民解放军总医院第四医学中心),王正国(陆军军医大学陆军特色医学中心),付小兵(中国人民解放军总医院医学创新研究部、第四医学中心),夏照帆(海军军医大学附属长海医院)

共同执笔人 祝筱梅(中国人民解放军总医院医学创新研究部、第四医学中心),肖坤(中国人民解放军总医院第八医学中心),毛智(中国人民解放军总医院第一医学中心)

编写组秘书 胡晔(中国人民解放军总医院第八医学中心),顾少岩(中国人民解放军总医院第八医学中心),王晓莉(中国人民解放军总医院第一医学中心),段亚丽(中国人民解放军总医院第一医学中心)

专家组成员(以姓氏汉语拼音排序) 柴艳芬(天津医科大学总医院),陈旭林(安徽医科大学第一附属医院),陈德昌(上海交通大学附属瑞金医院),曹学成(中国人民解放军第九六〇医院),蔡贤华(中国人民解放军中部战区总医院),邓颖(哈尔滨医科大学附属第二医院),董宁(中国人民解放军总医院医学创新研究部、第四医学中心),方向明(浙江大学附属第一医院),冯永文(深圳大学第一附属医院),高天君(中国人民解放军总医院第六医学中心),高成金(上海交通大学附属新华医院),龚建平(重庆医科大学附属第二医院),胡大海(空军军医大学附属西京医院),郇京宁(上海交通大学附属瑞金医院),侯立军(海军军医大学附属长征医院),费舟(空军军医大学附属西京医院),黄曼(浙江大学附属第二医院),姜笃银(山东大学第二医院),蒋龙元(中山大学孙逸仙纪念医院),李春盛(首都医科大学附属北京朝阳医院),李金宝(上海交通大学附属第一人民医院),李银平(《中华危重病急救医学》杂志编辑部),李文雄(首都医科大学附属北京朝阳医院),梁华平(陆军军医大学陆军特色医学中心),林洪远(中国人民解放军总医院第四医学中心),林兆奋(海军军医大学附属长征医院),刘克玄(南方医科大学南方

医院),刘良明(陆军军医大学陆军特色医学中心),刘靖华(南方医科大学基础医学院),刘志锋(中国人民解放军南部战区总医院),吕奔(中南大学湘雅三医院),马涛(天津医科大学总医院),马晓春(中国医科大学附属第一医院),马四清(青海省人民医院),王华东(暨南大学医学院),王国兴(首都医科大学附属北京友谊医院),王雪(西安交通大学第一附属医院),王瑞兰(上海交通大学附属第一人民医院),卢中秋(温州医科大学附属第一医院),毛恩强(上海交通大学附属瑞金医院),宁波(空军军医大学空军特色医学中心),彭志勇(武汉大学中南医院),钱克俭(南昌大学第一附属医院),舒强(浙江大学附属儿童医院),苏磊(中国人民解放军南部战区总医院),孙炳伟(南京医科大学附属苏州市立医院),孙运波(青岛大学附属医院),童亚林(中国人民解放军第九二四医院),汪健(苏州大学附属儿童医院),肖献忠(中南大学湘雅医学院),许硕贵(海军军医大学附属长海医院),徐桂萍(新疆维吾尔自治区人民医院),姚咏明(中国人民解放军总医院医学创新研究部、第四医学中心),于湘友(新疆医科大学第一附属医院),吴健锋(中山大学附属第一医院),解立新(中国人民解放军总医院第八医学中心),张庆红(中国人民解放军总医院医学创新研究部、第四医学中心),张庆富(河北医科大学附属第一医院),张西京(空军军医大学附属西京医院),张华莉(中南大学湘雅医学院),张剑锋(广西医科大学第二附属医院),曾红科(广东省人民医院),郑江(陆军军医大学附属西南医院),周飞虎(中国人民解放军总医院第一医学中心),周敏(中国科学技术大学附属第一医院),朱曦(北京大学第三医院)。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] World Health Organization. Global health estimates: life expectancy and leading causes of death and disability: cause-specific mortality, 2000–2019 [EB/OL]. [2021-01-15]. <https://www.who.int/data/gho/data/themes/mortality-and-global-health-estimates/ghe-leading-causes-of-death>.

[2] Eriksson J, Lindström AC, Hellgren E, et al. Postinjury sepsis-associations with risk factors, impact on clinical course, and mortality: a retrospective observational study [J]. Crit Care Explor, 2021, 3 (8): e0495. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000495.

[3] Hanna K, Hamidi M, Vartanyan P, et al. Non-neurologic organ dysfunction plays a major role in predicting outcomes in pediatric traumatic brain injury [J]. J Pediatr Surg, 2020, 55 (8): 1590–1595. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.01.051.

[4] Marsden NJ, Tuma F. Polytraumatized Patient [M]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2021.

[5] Jarczак D, Kluge S, Nierhaus A. Sepsis-pathophysiology and therapeutic concepts [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8: 628302. DOI: 10.3389/fmed.2021.628302.

[6] Qiao Z, Wang WK, Yin LX, et al. Using IL-6 concentrations in the first 24 h following trauma to predict immunological complications and mortality in trauma patients: a meta-analysis [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2018, 44 (5): 679–687. DOI: 10.1007/s00068-017-0880-9.

[7] Matsuura H, Matsumoto H, Osuka A, et al. Clinical importance of a cytokine network in major burns [J]. Shock, 2019, 51 (2): 185–193. DOI: 10.1097/SHK.0000000000001152.

[8] Lee S, Hwang H, Yamal JM, et al. IMPACT probability of poor outcome and plasma cytokine concentrations are associated with multiple organ dysfunction syndrome following traumatic brain injury [J]. J Neurosurg, 2019, 131 (6): 1931–1937. DOI: 10.3171/2018.8.JNS18676.

[9] Xu L, Jin J, Wu GS, et al. Elevated serum procalcitonin early after

- extensive burn: influencing factors and clinical significance [J]. *Burns*, 2021, 47 (6): 1399–1407. DOI: 10.1016/j.burns.2020.12.010.
- [10] Sauaia A, Moore FA, Moore EE. Postinjury inflammation and organ dysfunction [J]. *Crit Care Clin*, 2017, 33 (1): 167–191. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.08.006.
- [11] Cabrera CP, Manson J, Shepherd JM, et al. Signatures of inflammation and impending multiple organ dysfunction in the hyperacute phase of trauma: a prospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14 (7): e1002352. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002352.
- [12] Bogner V, Keil L, Kanz KG, et al. Very early posttraumatic serum alterations are significantly associated to initial massive RBC substitution, injury severity, multiple organ failure and adverse clinical outcome in multiple injured patients [J]. *Eur J Med Res*, 2009, 14 (7): 284–291. DOI: 10.1186/2047-783x-14-7-284.
- [13] Rouget C, Girardot T, Textoris J, et al. Biological markers of injury-induced immunosuppression [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2017, 83 (3): 302–314. DOI: 10.23736/S0375-9393.16.11268-4.
- [14] Lord JM, Midwinter MJ, Chen YF, et al. The systemic immune response to trauma: an overview of pathophysiology and treatment [J]. *Lancet*, 2014, 384 (9952): 1455–1465. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60687-5.
- [15] Cour-Andlauer F, Morrow BM, McCulloch M, et al. Decreased human leukocyte antigen dr on circulating monocytes expression after severe pediatric trauma: an exploratory report [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021, 22 (5): e314–e323. DOI: 10.1097/PCC.0000000000002604.
- [16] Gupta DL, Bhoi S, Mohan T, et al. Coexistence of Th1/Th2 and Th17/Treg imbalances in patients with post traumatic sepsis [J]. *Cytokine*, 2016, 88: 214–221. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.09.010.
- [17] Gupta DL, Sharma A, Soni KD, et al. Changes in the behaviour of monocyte subsets in acute post-traumatic sepsis patients [J]. *Mol Immunol*, 2021, 136: 65–72. DOI: 10.1016/j.molimm.2021.04.005.
- [18] Lackner I, Weber B, Baur M, et al. Complement activation and organ damage after trauma—differential immune response based on surgical treatment strategy [J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 64. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00064.
- [19] Mannes M, Schmidt CQ, Nilsson B, et al. Complement as driver of systemic inflammation and organ failure in trauma, burn, and sepsis [J]. *Semin Immunopathol*, 2021, 43 (6): 773–788. DOI: 10.1007/s00281-021-00872-x.
- [20] Li YS, Zhao QW, Liu B, et al. Early complementopathy predicts the outcomes of patients with trauma [J]. *Trauma Surg Acute Care Open*, 2019, 4 (1): e000217. DOI: 10.1136/tsaco-2018-000217.
- [21] Karasu E, Nilsson B, Köhl J, et al. Targeting complement pathways in polytrauma- and sepsis-induced multiple-organ dysfunction [J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 543. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00543.
- [22] Helling H, Stephan B, Pindur G. Coagulation and complement system in critically ill patients [J]. *Clin Hemorheol Microcirc*, 2015, 61 (2): 185–193. DOI: 10.3233/CH-151993.
- [23] Huber-Lang M, Lambris JD, Ward PA. Innate immune responses to trauma [J]. *Nat Immunol*, 2018, 19 (4): 327–341. DOI: 10.1038/s41590-018-0064-8.
- [24] Moore EE, Moore HB, Kornblith LZ, et al. Trauma-induced coagulopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 30. DOI: 10.1038/s41572-021-00264-3.
- [25] Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: the past, present, and future [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (6): 852–862. DOI: 10.1111/jth.14450.
- [26] Kwaan HC. The central role of fibrinolytic response in trauma-induced coagulopathy: a hematologist's perspective [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46 (2): 116–124. DOI: 10.1055/s-0039-3402428.
- [27] Duque P, Mora L, Levy JH, et al. Pathophysiological response to trauma-induced coagulopathy: a comprehensive review [J]. *Anesth Analg*, 2020, 130 (3): 654–664. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004478.
- [28] Koami H, Sakamoto Y, Sakurai R, et al. The thromboelastometric discrepancy between septic and trauma induced disseminated intravascular coagulation diagnosed by the scoring system from the Japanese association for acute medicine [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95 (31): e4514. DOI: 10.1097/MD.0000000000004514.
- [29] Villalba N, Baby S, Yuan SY. The endothelial glycocalyx as a double-edged sword in microvascular homeostasis and pathogenesis [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 711003. DOI: 10.3389/fcell.2021.711003.
- [30] Qi F, Zhou H, Gu P, et al. Endothelial glycocalyx degradation is associated with early organ impairment in polytrauma patients [J]. *BMC Emerg Med*, 2021, 21 (1): 52. DOI: 10.1186/s12873-021-00446-y.
- [31] Johansson PI, Stensballe J, Rasmussen LS, et al. A high admission syndecan-1 level, a marker of endothelial glycocalyx degradation, is associated with inflammation, protein C depletion, fibrinolysis, and increased mortality in trauma patients [J]. *Ann Surg*, 2011, 254 (2): 194–200. DOI: 10.1097/SLA.0b013e318226113d.
- [32] Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: a novel diagnostic and therapeutic target in sepsis [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 16. DOI: 10.1186/s13054-018-2292-6.
- [33] Schlömmner C, Meier J. Inflammatory response in trauma patients: are there ways to decrease the inflammatory reaction? [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2020, 33 (2): 253–258. DOI: 10.1097/ACO.0000000000000842.
- [34] Rubio I, Osuchowski MF, Shankar-Hari M, et al. Current gaps in sepsis immunology: new opportunities for translational research [J]. *Lancet Infect Dis*, 2019, 19 (12): e422–e436. DOI: 10.1016/S1473-3099(19)30567-5.
- [35] 张卉, 冯永文, 姚咏明. 深刻理解烧伤脓毒症发病机制的网络效应 [J]. *中华医学杂志*, 2020, 100 (12): 881–885. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191129-02603.
- [36] Messerer DAC, Halbgebauer R, Nilsson B, et al. Immunopathophysiology of trauma-related acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2021, 17 (2): 91–111. DOI: 10.1038/s41581-020-00344-9.
- [37] Dzik S. Complement and coagulation: cross talk through time [J]. *Transfus Med Rev*, 2019, 33 (4): 199–206. DOI: 10.1016/j.tmr.2019.08.004.
- [38] Kobbe P, Bläsius FM, Lichte P, et al. Neuroendocrine modulation of the immune response after trauma and sepsis: does it influence outcome? [J]. *J Clin Med*, 2020, 9 (7): 2287. DOI: 10.3390/jcm9072287.
- [39] 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.1671-5403.2018.01.002.
- [40] Committee on Emergency Medicine, Intensive Care and Trauma Management of the German Trauma Society Sektion NIS. Epidemiology and risk factors of multiple-organ failure after multiple trauma: an analysis of 31 154 patients from the TraumaRegister DGU [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (4): 921–927. DOI: 10.1097/TA.0000000000001199.
- [41] Qin W, Zhang XY, Yang SN, et al. Risk factors for multiple organ dysfunction syndrome in severe stroke patients [J]. *PLoS One*, 2016, 11 (11): e0167189. DOI: 10.1371/journal.pone.0167189.
- [42] Balvers K, Wirtz MR, van Dieren S, et al. Risk factors for trauma-induced coagulopathy- and transfusion-associated multiple organ failure in severely injured trauma patients [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2015, 2: 24. DOI: 10.3389/fmed.2015.00024.
- [43] 刘洁, 李德渊, 刘忠强, 等. 儿童经鼻高流量氧疗呼吸支持早

- 期失败的高危因素分析[J]. 中国当代儿科杂志, 2019, 21 (7): 650-655. DOI: 10.7499/j.issn.1008-8830.2019.07.007.
- [44] Working Group on Multiple Trauma of the German Society of Trauma. Mortality in severely injured elderly trauma patients: when does age become a risk factor? [J]. *World J Surg*, 2005, 29 (11): 1476-1482. DOI: 10.1007/s00268-005-7796-y.
- [45] Slynkova K, Mannino DM, Martin GS, et al. The role of body mass index and diabetes in the development of acute organ failure and subsequent mortality in an observational cohort [J]. *Crit Care*, 2006, 10 (5): R137. DOI: 10.1186/cc5051.
- [46] Trentzsch H, Nienaber U, Behnke M, et al. Female sex protects from organ failure and sepsis after major trauma haemorrhage [J]. *Injury*, 2014, 45 Suppl 3: S20-S28. DOI: 10.1016/j.injury.2014.08.013.
- [47] Beilman GJ, Blondet JJ, Nelson TR, et al. Early hypothermia in severely injured trauma patients is a significant risk factor for multiple organ dysfunction syndrome but not mortality [J]. *Ann Surg*, 2009, 249 (5): 845-850. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181a41f6f.
- [48] Hoke RS, Müller-Werdan U, Lautenschläger C, et al. Heart rate as an independent risk factor in patients with multiple organ dysfunction: a prospective, observational study [J]. *Clin Res Cardiol*, 2012, 101 (2): 139-147. DOI: 10.1007/s00392-011-0375-3.
- [49] Nine-i Investigators. Diagnosis of severe respiratory infections in immunocompromised patients [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46 (2): 298-314. DOI: 10.1007/s00134-019-05906-5.
- [50] Neuman H, Forsythe P, Uzan A, et al. Antibiotics in early life: dysbiosis and the damage done [J]. *FEMS Microbiol Rev*, 2018, 42 (4): 489-499. DOI: 10.1093/femsre/fuy018.
- [51] Hazeldine J, Naumann DN, Toman E, et al. Prehospital immune responses and development of multiple organ dysfunction syndrome following traumatic injury: a prospective cohort study [J]. *PLoS Med*, 2017, 14 (7): e1002338. DOI: 10.1371/journal.pmed.1002338.
- [52] Armacki M, Trugenberger AK, Ellwanger AK, et al. Thirty-eight-negative kinase 1 mediates trauma-induced intestinal injury and multi-organ failure [J]. *J Clin Invest*, 2018, 128 (11): 5056-5072. DOI: 10.1172/JCI97912.
- [53] Komara NL, Paragomi P, Greer PJ, et al. Severe acute pancreatitis: capillary permeability model linking systemic inflammation to multiorgan failure [J]. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2020, 319 (5): G573-G583. DOI: 10.1152/ajpgi.00285.2020.
- [54] Tracy BM, Wilson JM, Staley C, et al. Metabolic syndrome: major risk factor for morbidity and mortality in severely injured trauma patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2020, 230 (1): 145-150. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2019.09.009.
- [55] Maier B, Lefering R, Lehnert M, et al. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma [J]. *Shock*, 2007, 28 (6): 668-674. DOI: 10.1097/shk.0b013e318123e64e.
- [56] Lausevic Z, Lausevic M, Trbojevic-Stankovic J, et al. Predicting multiple organ failure in patients with severe trauma [J]. *Can J Surg*, 2008, 51 (2): 97-102.
- [57] Nyman KM, Uhl W, Forsström J, et al. Serum phospholipase A2 in patients with multiple organ failure [J]. *J Surg Res*, 1996, 60 (1): 7-14. DOI: 10.1006/jsre.1996.0003.
- [58] Roumen RM, Redl H, Schlag G, et al. Inflammatory mediators in relation to the development of multiple organ failure in patients after severe blunt trauma [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23 (3): 474-480. DOI: 10.1097/00003246-199503000-00010.
- [59] Giannoudis PV. Current concepts of the inflammatory response after major trauma: an update [J]. *Injury*, 2003, 34 (6): 397-404. DOI: 10.1016/s0020-1383(02)00416-3.
- [60] Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma [J]. *Injury*, 2005, 36 (6): 691-709. DOI: 10.1016/j.injury.2004.12.037.
- [61] Gosling P, Dickson GR. Serum C-reactive protein in patients with serious trauma [J]. *Injury*, 1992, 23 (7): 483-486. DOI: 10.1016/0020-1383(92)90070-9.
- [62] Mimos O, Benoist JF, Edouard AR, et al. Procalcitonin and C-reactive protein during the early posttraumatic systemic inflammatory response syndrome [J]. *Intensive Care Med*, 1998, 24 (2): 185-188. DOI: 10.1007/s001340050543.
- [63] AlRawahi AN, AlHinai FA, Doig CJ, et al. The prognostic value of serum procalcitonin measurements in critically injured patients: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 390. DOI: 10.1186/s13054-019-2669-1.
- [64] Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: relationship to multiple organ dysfunction syndrome [J]. *Crit Care Med*, 1995, 23 (11): 1835-1842. DOI: 10.1097/00003246-199511000-00009.
- [65] Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: application of clinical decision analysis [J]. *Ann Surg*, 1999, 229 (1): 121-127. DOI: 10.1097/00000658-199901000-00016.
- [66] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (2): 262-266. DOI: 10.1097/00003246-200102000-00006.
- [67] Wada T, Jesmin S, Gando S, et al. Using angiogenic factors and their soluble receptors to predict organ dysfunction in patients with disseminated intravascular coagulation associated with severe trauma [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (2): R63. DOI: 10.1186/cc11309.
- [68] Ho KM, Lee KY, Williams T, et al. Comparison of Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II score with organ failure scores to predict hospital mortality [J]. *Anaesthesia*, 2007, 62 (5): 466-473. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2007.04999.x.
- [69] Wu SC, Chou SE, Liu HT, et al. Performance of prognostic scoring systems in trauma patients in the intensive care unit of a trauma center [J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17 (19): 7226. DOI: 10.3390/ijerph17197226.
- [70] Lee MA, Choi KK, Yu B, et al. Acute physiology and chronic health evaluation II score and sequential organ failure assessment score as predictors for severe trauma patients in the intensive care unit [J]. *Korean J Crit Care Med*, 2017, 32 (4): 340-346. DOI: 10.4266/kjccm.2017.00255.
- [71] de Grooth HJ, Geenen IL, Girbes AR, et al. SOFA and mortality endpoints in randomized controlled trials: a systematic review and meta-regression analysis [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 38. DOI: 10.1186/s13054-017-1609-1.
- [72] Mica L, Furrer E, Keel M, et al. Predictive ability of the ISS, NISS, and APACHE II score for SIRS and sepsis in polytrauma patients [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2012, 38 (6): 665-671. DOI: 10.1007/s00068-012-0227-5.
- [73] 黄文娟, 覃松, 孙宇, 等. 严重创伤患者 MODS 预警评分的建立及临床意义: 一项多中心研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (1): 41-46. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.01.008.
- [74] Pape HC, Halvachizadeh S, Leenen L, et al. Timing of major fracture care in polytrauma patients - an update on principles, parameters and strategies for 2020 [J]. *Injury*, 2019, 50 (10): 1656-1670. DOI: 10.1016/j.injury.2019.09.021.
- [75] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47 (11): 1181-1247. DOI: 10.1007/s00134-021-06506-y.

- [76] Dvorak JE, Ladhani HA, Claridge JA. Review of sepsis in burn patients in 2020 [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2021, 22 (1): 37–43. DOI: 10.1089/sur.2020.367.
- [77] Vogler J 4th, Hart L, Holmes S, et al. Rapid source-control laparotomy: is there a mortality benefit in septic shock? [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2018, 19 (2): 225–229. DOI: 10.1089/sur.2017.191.
- [78] Kohli-Seth R, Neuman T, Sinha R, et al. Use of echocardiography and modalities of patient monitoring of trauma patients [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2010, 23 (2): 239–245. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328335f007.
- [79] Nowack T, Christie DB 3rd. Ultrasound in trauma resuscitation and critical care with hemodynamic transesophageal echocardiography guidance [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87 (1): 234–239. DOI: 10.1097/TA.0000000000002310.
- [80] Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T, et al. Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R28. DOI: 10.1186/cc9975.
- [81] Berwin JT, Pearce O, Harries L, et al. Managing polytrauma patients [J]. *Injury*, 2020, 51 (10): 2091–2096. DOI: 10.1016/j.injury.2020.07.051.
- [82] 中国医师协会急诊分会, 中国人民解放军急救医学专业委员会, 中国人民解放军重症医学专业委员会, 等. 创伤失血性休克诊治中国急诊专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26 (12): 1358–1365. DOI: 10.3760/ema.j.issn.1671-0282.2017.12.004.
- [83] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition [J]. *Crit Care*, 2016, 20: 100. DOI: 10.1186/s13054-016-1265-x.
- [84] Butler FK, Holcomb JB, Schreiber MA, et al. Fluid resuscitation for hemorrhagic shock in tactical combat casualty care: TCCC guidelines change 14-01--2 June 2014 [J]. *J Spec Oper Med*, 2014, 14 (3): 13–38.
- [85] Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome [J]. *N Engl J Med*, 2000, 342 (18): 1301–1308. DOI: 10.1056/NEJM200005043421801.
- [86] Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013 (2): CD003844. DOI: 10.1002/14651858.CD003844.pub4.
- [87] Bernal W, Hall C, Karvellas CJ, et al. Arterial ammonia and clinical risk factors for encephalopathy and intracranial hypertension in acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2007, 46 (6): 1844–1852. DOI: 10.1002/hep.21838.
- [88] US Acute Liver Failure Study Group. Continuous renal replacement therapy is associated with reduced serum ammonia levels and mortality in acute liver failure [J]. *Hepatology*, 2018, 67 (2): 711–720. DOI: 10.1002/hep.29488.
- [89] Naorungroj T, Yanase F, Eastwood GM, et al. Extracorporeal Ammonia clearance for hyperammonemia in critically ill patients: a scoping review [J]. *Blood Purif*, 2021, 50 (4–5): 453–461. DOI: 10.1159/000512100.
- [90] Tan EX, Wang MX, Pang JX, et al. Plasma exchange in patients with acute and acute-on-chronic liver failure: a systematic review [J]. *World J Gastroenterol*, 2020, 26 (2): 219–245. DOI: 10.3748/wjg.v26.i2.219.
- [91] Maiwall R, Bajpai M, Singh A, et al. Standard-volume plasma exchange improves outcomes in patients with acute liver failure: a randomized controlled trial [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2021: S1542–3565(21)00086–0. DOI: 10.1016/j.cgh.2021.01.036.
- [92] Ricci Z, Tolwani A, Lumlertgul N. Precision renal replacement therapy [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2020, 26 (6): 574–580. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000776.
- [93] Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2016, 315 (20): 2190–2199. DOI: 10.1001/jama.2016.5828.
- [94] AKIKI Study Group. Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (2): 122–133. DOI: 10.1056/NEJMoa1603017.
- [95] Sawhney JS, Kasotakis G, Goldenberg A, et al. Management of rhabdomyolysis: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma [J]. *Am J Surg*, 2021: S0002-9610(21)00681-4. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2021.11.022.
- [96] Michelsen J, Cordtz J, Liboriussen L, et al. Prevention of rhabdomyolysis-induced acute kidney injury: a DASAIM/DSIT clinical practice guideline [J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2019, 63 (5): 576–586. DOI: 10.1111/aas.13308.
- [97] Long B, Koyfman A, Gottlieb M. An evidence-based narrative review of the emergency department evaluation and management of rhabdomyolysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2019, 37 (3): 518–523. DOI: 10.1016/j.ajem.2018.12.061.
- [98] Zeng XX, Zhang L, Wu TX, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) for rhabdomyolysis [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014 (6): CD008566. DOI: 10.1002/14651858.CD008566.pub2.
- [99] RICH Investigators and the Sepnet Trial Group. Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 324 (16): 1629–1639. DOI: 10.1001/jama.2020.18618.
- [100] Liu C, Mao Z, Kang HJ, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1299-0.
- [101] Schneider AG, Journois D, Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 281. DOI: 10.1186/s13054-017-1880-1.
- [102] Li HX, Lu JY, Li HY, et al. Association between nutrition support and acute gastrointestinal injury in critically ill patients during the first 72 hours [J]. *Clin Nutr*, 2021, 40 (1): 217–221. DOI: 10.1016/j.clnu.2020.05.011.
- [103] Zhang D, Li HX, Li YT, et al. Gut rest strategy and trophic feeding in the acute phase of critical illness with acute gastrointestinal injury [J]. *Nutr Res Rev*, 2019, 32 (2): 176–182. DOI: 10.1017/S0954422419000027.
- [104] Picetti E, Rossi S, Abu-Zidan FM, et al. WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 53. DOI: 10.1186/s13017-019-0270-1.
- [105] Schizodimos T, Soulountsi V, Iasonidou C, et al. An overview of management of intracranial hypertension in the intensive care unit [J]. *J Anesth*, 2020, 34 (5): 741–757. DOI: 10.1007/s00540-020-02795-7.
- [106] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition [J]. *Crit Care*, 2019, 23 (1): 98. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
- [107] Chinese People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine and Chinese Society of Thrombosis, Hemostasis and Critical Care, Chinese Medicine Education Association. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of trauma-induced hypercoagulopathy [J]. *Mil Med Res*, 2021,

- 8 (1): 25. DOI: 10.1186/s40779-021-00317-4.
- [108] Brill JB, Badiee J, Zander AL, et al. The rate of deep vein thrombosis doubles in trauma patients with hypercoagulable thromboelastography [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83 (3): 413-419. DOI: 10.1097/TA.0000000000001618.
- [109] Brown W, Lunati M, Maceroli M, et al. Ability of thromboelastography to detect hypercoagulability: a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Orthop Trauma*, 2020, 34 (6): 278-286. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001714.
- [110] Kondo Y, Miyazato A, Okamoto K, et al. Impact of sex differences on mortality in patients with sepsis after trauma: a nationwide cohort study [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 678156. DOI: 10.3389/fimmu.2021.678156.
- [111] Liu T, Xie J, Yang F, et al. The influence of sex on outcomes in trauma patients: a meta-analysis [J]. *Am J Surg*, 2015, 210 (5): 911-921. DOI: 10.1016/j.amjsurg.2015.03.021.
- [112] Liu T, Chen JJ, Bai XJ, et al. The effect of obesity on outcomes in trauma patients: a meta-analysis [J]. *Injury*, 2013, 44 (9): 1145-1152. DOI: 10.1016/j.injury.2012.10.038.
- [113] Guo F, Shen HT. Glycosylated hemoglobin as a predictor of sepsis and all-cause mortality in trauma patients [J]. *Infect Drug Resist*, 2021, 14: 2517-2526. DOI: 10.2147/IDR.S307868.
- [114] 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.
- [115] Dorken Gallastegi A, Gebran A, Gaitanidis A, et al. Early versus late enteral nutrition in critically ill patients receiving vasopressor support [J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2021, 46 (1): 130-140. DOI: 10.1002/jpen.2266.
- [116] Castanon L, Asmar S, Bible L, et al. Early enteral nutrition in geriatric burn patients: is there a benefit? [J]. *J Burn Care Res*, 2020, 41 (5): 986-991. DOI: 10.1093/jbcr/iraa109.
- [117] Justo Meirelles CM, de Aguiar-Nascimento JE. Enteral or parenteral nutrition in traumatic brain injury: a prospective randomised trial [J]. *Nutr Hosp*, 2011, 26 (5): 1120-1124. DOI: 10.1590/S0212-16112011000500030.
- [118] Shimizu K, Ojima M, Ogura H. Gut microbiota and probiotics/synbiotics for modulation of immunity in critically ill patients [J]. *Nutrients*, 2021, 13 (7): 2439. DOI: 10.3390/nu13072439.
- [119] Fazilaty Z, Chenari H, Shariatpanahi ZV. Effect of β -glucan on serum levels of IL-12, hs-CRP, and clinical outcomes in multiple-trauma patients: a prospective randomized study [J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2018, 24 (4): 287-293. DOI: 10.5505/tjtes.2017.34514.
- [120] Orthopaedic Trauma Association Musculoskeletal Pain Task Force. Clinical practice guidelines for pain management in acute musculoskeletal injury [J]. *J Orthop Trauma*, 2019, 33 (5): e158-e182. DOI: 10.1097/BOT.0000000000001430.
- [121] Wick EC, Grant MC, Wu CL. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review [J]. *JAMA Surg*, 2017, 152 (7): 691-697. DOI: 10.1001/jamasurg.2017.0898.
- [122] Rafiq S, Steinbrüchel DA, Wanschler MJ, et al. Multimodal analgesia versus traditional opiate based analgesia after cardiac surgery, a randomized controlled trial [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2014, 9: 52. DOI: 10.1186/1749-8090-9-52.
- [123] Drahos AL, Scott AM, Johns TJ, et al. Multimodal analgesia and decreased opioid use in adult trauma patients [J]. *Am Surg*, 2020, 86 (8): 950-954. DOI: 10.1177/0003134820942177.
- [124] Lee SK, Lee JW, Choy WS. Is multimodal analgesia as effective as postoperative patient-controlled analgesia following upper extremity surgery? [J]. *Orthop Traumatol Surg Res*, 2013, 99 (8): 895-901. DOI: 10.1016/j.otsr.2013.09.005.
- [125] Koehler D, Marsh JL, Karam M, et al. Efficacy of surgical-site, multimodal drug injection following operative management of femoral fractures: a randomized controlled trial [J]. *J Bone Joint Surg Am*, 2017, 99 (6): 512-519. DOI: 10.2106/JBJS.16.00733.
- [126] Richman PS, Baram D, Varela M, et al. Sedation during mechanical ventilation: a trial of benzodiazepine and opiate in combination [J]. *Crit Care Med*, 2006, 34 (5): 1395-1401. DOI: 10.1097/01.CCM.0000215454.50964.F8.
- [127] UltiSAFE investigators. Remifentanyl-propofol analgo-sedation shortens duration of ventilation and length of ICU stay compared to a conventional regimen: a centre randomised, cross-over, open-label study in the Netherlands [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35 (2): 291-298. DOI: 10.1007/s00134-008-1328-9.
- [128] 中华医学会重症医学分会. 中国成人ICU镇痛和镇静治疗指南 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30 (6): 497-514. DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2018.06.001.
- [129] Thompson KB, Krispinsky LT, Stark RJ. Late immune consequences of combat trauma: a review of trauma-related immune dysfunction and potential therapies [J]. *Mil Med Res*, 2019, 6 (1): 11. DOI: 10.1186/s40779-019-0202-0.
- [130] Meisel C, Scheffold JC, Pechowski R, et al. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor to reverse sepsis-associated immunosuppression: a double-blind, randomized, placebo-controlled multicenter trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009, 180 (7): 640-648. DOI: 10.1164/rccm.200903-0363OC.
- [131] Dries DJ, Jurkovich GJ, Maier RV, et al. Effect of interferon gamma on infection-related death in patients with severe injuries. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Arch Surg*, 1994, 129 (10): 1031-1041. DOI: 10.1001/archsurg.1994.01420340045008.
- [132] Wasserman D, Ioannovich JD, Hinzmann RD, et al. Interferon-gamma in the prevention of severe burn-related infections: a European phase III multicenter trial. The Severe Burns Study Group [J]. *Crit Care Med*, 1998, 26 (3): 434-439. DOI: 10.1097/00003246-199803000-00010.
- [133] Bo LL, Wang F, Zhu JL, et al. Granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) and granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) for sepsis: a meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R58. DOI: 10.1186/cc10031.
- [134] Liu F, Wang HM, Wang TS, et al. The efficacy of thymosin α 1 as immunomodulatory treatment for sepsis: a systematic review of randomized controlled trials [J]. *BMC Infect Dis*, 2016, 16: 488. DOI: 10.1186/s12879-016-1823-5.
- [135] Wu M, Ji JJ, Zhong L, et al. Thymosin α 1 therapy in critically ill patients with COVID-19: a multicenter retrospective cohort study [J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 88: 106873. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106873.
- [136] Feng ZS, Shi QX, Fan YN, et al. Ulinastatin and/or thymosin α 1 for severe sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80 (2): 335-340. DOI: 10.1097/TA.0000000000000909.
- [137] Han D, Shang WL, Wang GZ, et al. Ulinastatin- and thymosin α 1-based immunomodulatory strategy for sepsis: a meta-analysis [J]. *Int Immunopharmacol*, 2015, 29 (2): 377-382. DOI: 10.1016/j.intimp.2015.10.026.
- [138] Douzinan EE, Pitaridis MT, Louris G, et al. Prevention of infection in multiple trauma patients by high-dose intravenous immunoglobulins [J]. *Crit Care Med*, 2000, 28 (1): 8-15. DOI: 10.1097/00003246-200001000-00002.
- [139] Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2013, 2013 (9): CD001090. DOI: 10.1002/14651858.CD001090.pub2.