

脓毒症急性肾损伤诊疗进展*

李晨辉 王念慈 刘颖 刘汉*, 江苏南京 210006

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)重症医学科

关键词 脓毒症; 急性肾损伤; 生物标志物; 治疗

中图分类号 R631;R692 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20210517

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症患者最常见并发症之一。与其他原因引起的AKI相比,脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, S-AKI)死亡风险更高,住院时间更长,预后更差,如何有效防治S-AKI仍存在众多难题。目前S-AKI的早期诊断仍依赖临床评估、尿量和血清肌酐值,但多种生物标志物已在不同程度上对诊断提供帮助,S-AKI治疗主要基于感染源控制以及早期液体复苏,但需关注不同的血管活性药物对肾功能的影响不同,肾脏替代治疗是S-AKI患者主要的治疗方法,然而关于其时机、治疗模式以及剂量仍然存在争议,本文旨在介绍S-AKI的早期诊断、预防及治疗的研究新进展。

脓毒症急性肾损伤早期诊断

脓毒症和脓毒症休克共识(Sepsis 3.0)^[1]提出了S-AKI的定义,即存在脓毒症而无其他危险因素解释的AKI或同时满足Sepsis 3.0标准和改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO)标准者被界定为S-AKI。KDIGO将AKI定义为:48 h内血清肌酐(Scr)增高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$,或Scr增高 \geq 基础值的1.5倍,且明确或经推断其发生在7 d之内,或尿量 $< 0.5 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续6 h。因此,与其他原因所引起的AKI一样,S-AKI的诊断目前仍基于Scr值和每小时尿量。由于Scr值并非肾脏损伤的敏感指标,临床上具有滞后性缺点,导致无法早期识别AKI,而脓毒症AKI的早期识别对于及时治疗 and 避免进一步的肾损伤至关重要。因此,寻找早期诊断标志物尤为重要。

生物标志物

1. 肾损伤分子1:肾损伤分子1(kidney injury molecule, KIM-1)是1型膜糖蛋白磷脂酰丝氨酸受体,当肾脏遭受缺血性和肾毒性损伤时,在近端肾小管上皮细胞中上调。荟萃分析表明,尿肾损伤分子

1(uKIM-1)是AKI的早期良好预测指标(AUC 0.86,敏感性为74%,特异性为86%)^[2],但目前用于S-AKI的数据很少。最近,一项前瞻性研究^[3]显示,脓毒症非AKI患者的uKIM-1水平在各个时间点均保持在基线水平,与健康对照组相似;而S-AKI患者在入ICU 6 h后uKIM-1水平开始升高,显著早于Scr浓度的变化(24 h后),且在24 h达到峰值[约增加45倍, $(40.57 \pm 16.30) \text{ ng/L}$ vs $(0.90 \pm 0.34) \text{ ng/L}$],并一直保持增高状态,直到入ICU后48 h。在24 h内检测uKIM-1能够准确预测AKI的发生(AUC 0.91,敏感度98%,特异度78%)。高洁^[4]等同样发现,在脓毒症患者中,uKIM-1截断值取21 ng/L时,在24 h内预测AKI有较好的价值,其敏感性为0.878,特异性为0.6447,当与肝型脂肪酸结合蛋白(liver-type fatty acid binding protein, L-FABP)联合使用时,价值更高。

2. 中性粒细胞明胶载脂蛋白:中性粒细胞明胶载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)由活化的嗜中性粒细胞和包括肾小管上皮细胞在内的各种上皮细胞释放,目前已在不同原因所致的AKI表型中进行了广泛研究,结果发现,与其他原因引起的AKI患者相比,S-AKI患者通常具有更高的血浆和尿中性粒细胞明胶载脂蛋白(sNGAL, uNGAL)水平^[5]。最近,有研究发现^[6],与uKIM-1相比,uNGAL早期预测S-AKI价值更高(AUC 0.768 vs 0.607),是S-AKI的独立危险因素,并且与脓毒症的预后密切相关,当uNGAL的截断值为493.45 ng/mL时,预测重度AKI(KDIGO ≥ 2 级)的特异性可达91.67%,当截断值为195.59 ng/mL时,重度AKI预测的敏感性和特异性可超过60%。另外,当uNGAL联合uKIM-1以及sKIM-1时,其预测S-AKI价值更高(AUC 0.806),表明在脓症患者中,几种生物标志物联合检测可能更能精确预测AKI的发生。

*基金项目:南京市医学科技发展项目(No:YKK16123)

*通信作者:刘汉, E-mail:lhjef818@163.com, 南京市长乐路68号

3. 金属蛋白酶2抑制剂和胰岛素样生长因子结合蛋白7:金属蛋白酶2抑制剂(urinary tissue inhibitor of metalloproteinase-2, TIMP-2)和胰岛素样生长因子结合蛋白7(insulin-like growth factor-binding protein 7, IGFBP7)是参与G1细胞周期阻滞的调节蛋白,是细胞应激期间的一种保护机制,研究发现,这两种生物标记物在预测中度至重度AKI方面优于其他已知的生物标志物(如NGAL, KIM-1)^[7]。Honore^[8]等发现,在脓毒症患者中,AKI组尿TIMP-2、IGFBP7水平显著高于非AKI组(2.1 ng/mL vs 0.4 ng/mL, $P < 0.001$),并可准确预测S-AKI的发生,效果优于肌酐(AUC 0.84 vs 0.73),另外,在临床模型中添加TIMP-2、IGFBP7可显著改善其预测AKI的能力(OR 0.94 vs 0.86, $P = 0.015$)。

4. 可溶性血栓调节蛋白:脓毒症早期内皮细胞活化和损伤,常伴有凝血功能障碍,可溶性血栓调节蛋白(soluble thrombomodulin, sTM)是一种凝血酶受体,在内皮细胞表面表达,内皮细胞激活后释放到血流中。Katayama等发现^[9],在脓毒症患者中,AKI组sTM显著高于非AKI组(23.6 U/mL vs 15.6 U/mL, $P < 0.0001$),sTM是AKI的独立预测因素,AUC为0.758($P < 0.0001$),然而,需要进一步的研究来阐明sTM与脓毒症中AKI的发生之间的关系。

尿氧分压 在具有高动力循环的脓毒症模型(类似于人类脓毒症的表型)中,越来越多的证据表明,尽管肾血流量增加或维持,S-AKI仍可进展,面对肾脏高灌注,导致脓毒症AKI的机制可能是肾内血流的重新分布,从而导致局部组织缺血和缺氧,肾内血流再分配引起的髓质缺氧可能是引起S-AKI的因素之一^[10]; Lankadeva^[11]等在羊脓毒症模型中发现,在S-AKI的发展过程中,肾髓质组织氧分压(mPO_2)和尿液氧分压(uPO_2)平行减少^[12], uPO_2 的减少密切反映了 mPO_2 的变化,为脓毒症患者实时监测肾髓质氧供提供了理论依据和手段,因此 uPO_2 可估测 mPO_2 ,从而在早期预测S-AKI的风险。

预防

抗感染 早期有效的抗生素治疗和感染源控制仍然是S-AKI治疗的基石,可防止进一步肾损伤,Freitas^[13]等报道,在脓毒症休克患者中,抗生素治疗时间每延迟1 h,发生AKI的风险明显增加(OR 1.14, $P < 0.001$),但需谨慎使用具有肾毒性的抗生素,例如万古霉素、氨基糖苷类等,以防止加重肾脏损伤;如果必须使用,应考虑进行严格的药物浓度监

测。

液体复苏

1. 复苏液体的选择:液体复苏是脓毒症治疗的一个重要措施,以往研究认为,早期液体复苏可以选择晶体或者胶体,现已发现,羟乙基淀粉和明胶会增加脓毒症患者AKI风险及肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)的需求,甚至导致患者死亡^[14~16];在脓毒症液体复苏中,静脉注射0.9%的氯化钠(生理盐水)可能与高氯血症性代谢性酸中毒、AKI和死亡有关,使用更接近于生理浓度的晶体溶液,如林格氏溶液,可以明显降低AKI的发生率、减少肾脏替代治疗以及死亡率^[17~19]。Mendoza^[20]等进行了SMART研究(等渗溶液和主要不良肾脏事件试验研究),该项研究纳入15 082名ICU患者,分为使用平衡晶液体及生理盐水复苏两组,结果发现,相较于生理盐水,使用平衡晶液体对肾脏替代治疗、持续性肾功能不全的综合结局具有明显的改善作用($P = 0.04$)。随后,又对两组进行二次分析,比较平衡晶液体和生理盐水对重症脓毒症患者住院30 d主要不良肾脏事件的发生率以及死亡率的影响,发现与生理盐水比较,使用平衡晶液体30 d内主要不良肾脏事件发生率以及30 d的院内死亡率明显降低($P = 0.01$)^[21]。因此,证据显示,脓毒症患者使用平衡晶液体进行液体复苏可以降低S-AKI的发生率,改善预后。

众所周知,白蛋白是维持血浆胶体渗透压的主要蛋白,充当多种内源性和外源性化合物的载体,同时具有抗氧化和抗炎特性,能清除活性氧和氮,也是酸碱平衡的缓冲分子。研究表明,白蛋白溶液在脓毒症休克患者复苏中是安全的^[22,23]。但高渗白蛋白可能会导致AKI风险增加。最近Udeh^[24]等进行一项回顾性研究,纳入11 152名围术期休克患者,比较高渗白蛋白(25%)与对照组对AKI发生率的影响,结果发现,与对照组相比,输注高渗白蛋白组发生AKI的风险明显增加($P = 0.002$),尤其是在心脏手术后患者中。由于是回顾性研究,缺乏说服力,需要进行前瞻性随机研究以提高结果的可靠性。目前在严重脓毒症患者中,白蛋白对AKI发生率的影响目前尚不清楚,临床益处需要进一步证实。

2. 液体复苏的容量管理:液体复苏在脓毒症休克治疗中非常重要,可通过增加心输出量来改善血液循环和组织器官灌注,但也可能导致外周器官水肿。目前认为,导致S-AKI的可能机制是肾内血流的重新分布,从而导致局部组织缺血和缺氧,这可能

是引起 S-AKI 的原因之一。因此,较高的液体量会造成液体过负荷,导致肾脏充血并加重损害,对预后造成不良影响。在脓毒症休克患者中,3 项具有里程碑意义的临床试验(早期脓毒症休克的程序化治疗[ProCESS]、脓毒症评估中的澳大利亚复苏[ARISE]、脓毒症中的程序化管理[ProMISe])一致显示,基于目标导向复苏(EGDT)在降低 RRT 需要以及死亡率方面没有优势^[25~27]。Wang^[28]等一项前瞻性多中心观察研究,共纳入 2 526 名重症患者,评估液体平衡对 ICU 患者 AKI 发生率以及死亡率的影响,发现容量过负荷是 AKI 发生的独立危险因素($OR\ 4.508, P < 0.001$),并且增加了 AKI 的严重程度。Hjortrup^[29]等纳入 151 名脓毒症休克患者,在纳入研究前最后 6h 均接受了至少 30 mL/kg 理想体重(ideal body weight, IBW)的液体复苏。将其分为限制性液体复苏方案组和标准方案两组,在限制性液体复苏组中,只有在出现严重的低灌注迹象时才允许使用弹丸式液体复苏(200~250 mL 生理盐水或林格氏液);而标准组中,给予持续液体治疗,结果发现,与标准组相比,限制性液体复苏方案组 90 d 内急性肾损伤恶化的患者人数低于标准组($P < 0.05$),90 d 生存率、未进行机械通气和肾脏替代治疗的存活天数以及血浆肌酐的最大变化均显示出获益趋势。因此,容量过负荷可能会加重 S-AKI 的发生发展。

血管活性药

1. 多巴胺:目前,在拯救脓毒症指南中,仍推荐使用去甲肾上腺素作为脓毒症休克治疗的首选药物,同时不建议使用多巴胺进行肾脏保护,与去甲肾上腺素相比,多巴胺具有更多的不良事件。Backer^[30]等一项多中心随机试验纳入 1 679 名患者,评估去甲肾上腺素代替多巴胺作为一线血管升压药是否可以降低休克患者的死亡率,结果发现,与使用去甲肾上腺素治疗的患者相比,接受多巴胺治疗的患者的心律失常事件更多($P < 0.001$)。亚组分析显示,与去甲肾上腺素相比,多巴胺与心源性休克患者的 28 d 死亡率增加相关,但与脓毒症性休克和低容量性休克患者无关。随后的荟萃分析结果发现,在脓毒症休克的患者中,多巴胺比去甲肾上腺素具有更高的死亡率和更多的心律失常事件,故不建议应用多巴胺来进行肾脏保护^[31]。

2. 血管加压素:血管加压素是一种内源性释放的激素,在脓毒症休克难治性低血压中,已作为去甲肾上腺素的潜在辅助药物出现。既往研究表明,与

去甲肾上腺素相比,血管加压素没有降低脓毒症休克患者死亡率,也未增加 S-AKI 风险,可能与较低的 RRT 率有关。Gordon^[32]等进行一项多中心双盲随机对照试验,发现在脓毒症休克的成年人中,与去甲肾上腺素相比,早期使用血管加压素并不能改善患者生存时间。最近,Nagendran 等^[33]的一项荟萃分析发现,在脓毒症休克的成人中使用加压素治疗并没有显著降低 28d 死亡率,但会导致对 RRT 的需求减少。尽管现有的证据不支持使用加压素代替去甲肾上腺素进行初始治疗,但血管加压素对肾脏的潜在临床益处可能需要更大规模的随机对照实验进一步评估。

3. 特利加压素:特利加压素是一种合成的长效血管加压素类似物,目前临床研究表明,特利加压素可有效降低脓毒症休克患者的去甲肾上腺素需求。近期,Liu 等^[34]一项多中心双盲随机对照实验共纳入 617 名脓毒症休克患者,分别接受特利加压素(20~160 $\mu\text{g}/\text{h}$)以及去甲肾上腺素(4~30 $\mu\text{g}/\text{min}$)治疗,结果发现,与去甲肾上腺素相比,特利加压素并没有降低 28 d 死亡率,而且其严重不良事件(尤其是缺血)的发生率高于去甲肾上腺素组,因此,脓毒症休克患者使用特利加压素的剂量方案 and 安全性以及对肾脏的影响还需要进一步研究。

目标血压 对脓毒症休克患者而言,拯救脓毒症指南建议平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)高于 65 mmHg^[2],然而,并没有描述精确的 MAP 目标值。Asfar 等^[35]进行一项多中心随机对照试验,将 776 名脓毒症休克患者根据 MAP 目标分为 80~85 mmHg(高目标组)和 65~70 mmHg(低目标组),复苏后发现,2 组患者的 28 d 和 90 d 死亡率无明显差异,高目标组并没有生存获益,但在既往有慢性高血压患者中,高目标组明显减少了入院 1~7 d 内 RRT 的使用((42.2% vs 31.7% $P = 0.046$)。Rajat^[36]等进行回顾性队列研究,评估脓毒症休克复苏的个体化 MAP 对 S-AKI 发生率的影响,将作为 S-AKI 危险因素的 ΔMAP 定义为入院前 MAP 与复苏后 MAP 的差值(复苏后 MAP 大多高于入院前 MAP),结果发现, ΔMAP 最低患者 S-AKI 发生率显著较低,表明对严重脓毒症休克的患者,参照 ΔMAP 进行个体化复苏可能对 S-AKI 的预防有益。

治 疗

血液净化治疗

1. 血液净化治疗时机:S-AKI 重症患者肾脏替

代治疗时机目前仍存在争议,众多的随机对照试验结果并不一致。Zarbock^[37]等进行一项单中心随机对照实验,共纳入231名重症AKI患者,比较早期(诊断为KDIGO 2期的8 h内)或延迟(诊断为KDIGO 3期的12 h内或未启动)的RRT策略对90 d死亡率的影响,结果发现,与延迟启动的RRT相比,早期RRT可以降低90 d的死亡率(39.3% vs 54.7%, $HR=0.66, P=0.03$),但该研究中仅有21%的患者伴有脓毒症。相反,Barbar^[38]等进行一项多中心随机对照试验,将488名S-AKI(衰竭期)患者随机分配为早期(诊断为急性肾损伤衰竭阶段后的12 h内)以及延迟(若没有紧急RRT治疗指征,则延迟48 h,若肾功能自主恢复,则不行RRT)策略,结果发现两组之间死亡率没有显著差异。上述结果不一致可能与地域、研究对象、研究设计不同有关,关于S-AKI血液净化治疗时机仍需大规模随机对照试验研究界定。

2. 血液净化治疗剂量:在脓毒症休克患者中,各种促炎和抗炎细胞因子,如肿瘤坏死因子 α (TNF- α),白介素6(IL-6),IL-8和IL-10大量释放,通过募集炎性因子诱导肾小管细胞凋亡,从而导致S-AKI发生,通过对流或吸附可以有效去除促炎细胞因子,进而调节机体炎症反应。理论上,较高的连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)剂量能起到更有效的细胞因子清除作用,增加CRRT治疗剂量可能有益于S-AKI患者的临床结局。高容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)是指超滤剂量 $>35\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的连续治疗,目前为止,已进行了数项临床试验,以研究较高的CRRT剂量从 $40\sim 100\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 是否具有更好的生存率。一项多中心随机对照实验^[39],将140例S-AKI患者随机分配为接受高治疗量血液滤过 $70\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 或标准量血液滤过 $35\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 组,结果发现,在28、60、90 d死亡率以及肾功能恢复方面,2组之间无显著差异。Park等^[40]开展一项随机对照实验,比较较高剂量 $40\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 和极高剂量 $80\text{ mL}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 的持续静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)对S-AKI患者预后的影响,结果高治疗剂量对炎症细胞因子的去除有显著影响,但28 d死亡率无明显差异,且未能改善患者最终结局,表明高治疗剂量CRRT的炎症因子去除作用可能不足以影响临床终点。可见,持续静脉血液滤过剂量对炎性细胞因子清除及患者预后的影响目前仍不清楚,需要进

一步研究。

3. 血液净化治疗模式:既往研究表明,与持续静脉-静脉血液透析(continuous venovenous hemodialysis, CVVHD)相比,持续静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)能够增加较高分子量的分子和炎性细胞因子清除率,特别是在脓毒症患者中^[41],因此,目前CVVH已在S-AKI患者中得到广泛使用。CVVHDF兼具透析和滤过功能,Premuzic等^[42]报道,在S-AKI患者中,接受CVVH和CVVHDF治疗的生存率没有显著差异,但亚组分析显示,在少尿或者无尿组, CVVHDF组的生存率显著高于CVVH组,表明对于少尿或者无尿的患者,可能从CVVHDF中获益,但目前关于CVVH和CVVHDF对S-AKI患者的预后研究很少,未来还需要更多的临床试验来评估和验证,并指导治疗。

4. 血液净化新型滤器:OXiris血液滤器是一种新型的血液滤器, oXiris膜经过修饰后有带正电荷的聚亚胺乙烯层,能够吸附带负电荷的内毒素分子,内毒素的吸附已在体外实验中得到证实。Broman等^[43]纳入20名需要CRRT的S-AKI(KDIGO 3)患者,将其随机分为OXiris和标准滤器组,2组均使用CVVHDF模式行CRRT,结果发现,OXiris滤器组可以有效去除S-AKI患者的内毒素、肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、白细胞介素-8以及干扰素 γ 。但目前关于其研究甚少,且大部分为个案报道,对其预后鲜有报道,其对于S-AKI患者的预后仍需进一步研究验证。

药物治疗

1. 人重组碱性磷酸酶:人重组碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, AP)是一种内源性酶,可通过多种化合物,包括细菌内毒素和促炎性介质的去磷酸化作用,在脓毒症中赋予肾脏保护作用^[44]。一项前瞻性随机双盲对照试验^[45]纳入36名S-AKI患者,随机分为2组,其中一组患者10 min内静脉注射AP 67.5 U/kg,然后连续输注 $132.5\text{ U}/(\text{kg}\cdot 24\text{ h})$ 持续48 h;另一组患者静脉内注射安慰剂,结果发现,注射AP组患者的内源性肌酐清除率、对RRT的需求以及持续时间有明显改善,肾损伤的尿液生物标志物(KIM-1)和炎症生物标志物明显降低,表明AP可能改善脓毒症AKI患者肾功能。但最近Pickker^[46]等进行一项国际多中心随机双盲对照试验(STOP-AKI)评估AP对S-AKI患者短期预后的影响,最后得到阴性结果,即AP并不能短期显著改善肾功能,有必要进一步研究以评估AP对S-AKI预后的影

响。

2. 血管紧张素 II (Angiotensin II, AT II): 血管紧张素 II (AT II) 是一种通过 1 型血管紧张素 II 受体起作用的血管收缩剂, 对出球小动脉的收缩作用大于入球小动脉, 从而导致肾小球灌注压和滤过压增加, AT II 还可以保留髓质灌注和氧合。既往研究显示, 脓毒症导致 AT II 相对缺乏。Lakhmir^[47] 等进行 ATHOS-3 实验, 纳入 321 名血管舒张性休克患者 (80% 为脓毒症休克), 均接受 $\geq 0.2 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{min})$ 去甲肾上腺素或同等剂量的其他血管活性药物提升血压, 将患者随机分为 2 组, 分别接受 AT II 或安慰剂治疗, 结果发现, AT II 有效地增加了对高剂量常规升压药无反应患者的血压, 并降低其他常规血管活性药物剂量。随后, Tumlin 等^[48] 对其进行再次研究, 分析 AT II 对需要肾脏替代治疗的 AKI 患者预后的影响, 结果发现, 在需要进行肾脏替代治疗的 AKI 患者中, 与安慰剂组相比, AT II 组的 28 d 生存率明显高于安慰剂组 ($HR 0.52, P = 0.012$), 并且更有可能在 7 d 内终止 RRT ($HR 2.90, P = 0.007$), 表明伴有血管舒张性休克需要肾脏替代治疗的 AKI 患者可受益于 AT II。

3. 其他药物: 左卡尼汀被发现具有增强脂肪酸进入线粒体、抗氧化、抗炎以及抗凋亡作用, Alan^[49] 等评估其作为辅助用药对于 S-AKI 患者预后的影响, 结果发现, 早期接受左卡尼汀治疗, 并没有改善肾功能, 也并未减少 48 h 内累积器官衰竭的发生。此外, CD28 拮抗剂瑞替莫德 (Reltecimod) 能够防止细菌超抗原与 CD28 T 细胞受体结合, 可能有利于肾脏恢复, 目前有人正研究其对 S-AKI 预后的影响。

综上, S-AKI 的早期诊断寄希望于寻找更有效的生物标志物, 早期有效的抗生素治疗和感染源控制是 S-AKI 治疗的基石, 液体复苏策略、血管加压药物选择以及目标血压管理取决于脓毒症患者的状况, 肾脏替代治疗启动的时机有待于更多的随机对照试验研究。目前仍缺乏有效的预防和治疗 S-AKI 措施, 未来还需高质量的大型研究以改善 S-AKI 患者的预后。

参考文献

- 1 Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3) [J]. JAMA, 2016, 315(8):801-810.
- 2 Geng J, Qiu Y, Qin Z, et al. The value of kidney injury molecule 1 in predicting acute kidney injury in adult patients: a systematic review and Bayesian meta-analysis [J]. J Transl Med, 2021, 19(1):105.
- 3 Tu Y, Wang H, Sun R, et al. Urinary netrin-1 and KIM-1 as early bio-

- 4 markers for septic acute kidney injury [J]. Ren Fail, 2014, 36(10):1559-1563.
- 4 高洁, 冯阳, 吴君俊, 等. 尿肾损伤分子 1 和肝型脂肪酸结合蛋白水平对脓毒症急性肾损伤的预测价值 [J]. 内科急危重症杂志, 2020, 26(3):212-215.
- 5 Koeze J, Horst I, Keus F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin at intensive care unit admission as a predictor of acute kidney injury progression [J]. Clin Kidney J, 2020, 3(6):994-1002.
- 6 Zhang CF, Wang HJ, Tong ZH, et al. The diagnostic and prognostic values of serum and urinary kidney injury molecule-1 and neutrophil gelatinase-associated lipocalin in sepsis induced acute renal injury patients [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2020, 24(10):5604-5617.
- 7 Fan W, Ankawi G, Zhang J, et al. Current understanding and future directions in the application of TIMP-2 and IGFBP7 in AKI clinical practice [J]. Clin Chem Lab Med, 2019, 57(5):567-576.
- 8 Honore PM, Nguyen HB, Gong M, et al. Urinary Tissue Inhibitor of Metalloproteinase-2 and Insulin-Like Growth Factor-Binding Protein 7 for Risk Stratification of Acute Kidney Injury in Patients With Sepsis [J]. Crit Care Med, 2016, 44(10):1851-1860.
- 9 Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, et al. Markers of acute kidney injury in patients with sepsis; the role of soluble thrombomodulin [J]. Crit Care, 2017, 21(1):229.
- 10 Calzavacca P, Evans RG, Bailey M, et al. Cortical and medullary tissue perfusion and oxygenation in experimental septic acute kidney injury [J]. Crit Care Med, 2015, 43(10):e431-e439.
- 11 Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, et al. Intrarenal and urinary oxygenation during norepinephrine resuscitation in ovine septic acute kidney injury [J]. Kidney Int, 2016, 90(1):100-108.
- 12 Lankadeva YR, Kosaka J, Evans RG, et al. Urinary oxygenation as a surrogate measure of medullary oxygenation during angiotensin II therapy in septic acute kidney injury [J]. Crit Care Med, 2018, 46(1):e41-e48.
- 13 Freitas FM, Zamoner W, Garms DSS, et al. The use of antimicrobials in septic patients with acute kidney injury [J]. J Bras Nefrol, 2017, 39(3):323-328.
- 14 Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2012, 367(2):124-134.
- 15 Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care [J]. N Engl J Med, 2012, 367(20):1901-1911.
- 16 Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis [J]. JAMA, 2013, 309(7):678-688.
- 17 Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association between a chloride liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults [J]. JAMA, 2012, 308(15):1566-1572.
- 18 Yunos NM, Bellomo R, Glassford N, et al. Chloride-liberal vs. chloride restrictive intravenous fluid administration and acute kidney injury: an extended analysis [J]. Intensive Care Med, 2015, 41(2):257-264.
- 19 Raghunathan K, Bonavia A, Nathanson BH, et al. Association between initial fluid choice and subsequent in-hospital mortality during the resuscitation of adults with septic shock [J]. Anesthesiology, 2015, 123(6):1385-1393.
- 20 Mendoza JB, Fernández MC, González JC, et al. Balanced crystalloids

- versus saline in critically ill adults [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378 (20): 1950-1951.
- 21 Brown RM, Wang L, Coston TD, et al. Balanced crystalloids versus saline in sepsis a secondary analysis of the SMART clinical trial [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2019, 200 (12): 1487-1495.
- 22 Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (15): 1412-1421.
- 23 Zhou S, Zeng Z, Wei H, et al. Early combination of albumin with crystalloids administration might be beneficial for the survival of septic patients: a retrospective analysis from MIMIC-IV database [J]. *Ann Intensive Care*, 2021, 11 (1): 42.
- 24 Udeh CI, You J, Wanek MR, et al. Acute kidney injury in postoperative shock: is hyperoncotic albumin administration an unrecognized resuscitation risk factor? [J]. *Perioper Med (Lond)*, 2018, 7: 29.
- 25 Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1683-1693.
- 26 Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal directed resuscitation for patients with early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 371 (16): 1496-1506.
- 27 Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372 (14): 1301-1311.
- 28 Wang N, Jiang L, Zhu B, et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 371.
- 29 Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H, et al. Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42 (11): 1695-1705.
- 30 Backer DD, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock [J]. *N Engl J Med*, 2010, 362 (9): 779-789.
- 31 Backer DD, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis [J]. *Crit Care Med*, 2012, 40 (3): 725-730.
- 32 Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N, et al. Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock [J]. *JAMA*, 2016, 316 (5): 509-518.
- 33 Nagendran M, Russell JA, Walley KR, et al. Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Intensive Care Med*, 2019, 45 (6): 844-855.
- 34 Liu ZM, Chen J, Kou QY, et al. Terlipressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial [J]. *Intensive Care Med*, 2018, 44 (11): 1816-1825.
- 35 Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (17): 1583-1593.
- 36 Moman RN, Ostby SA, Akhondi A, et al. Impact of individualized target mean arterial pressure for septic shock resuscitation on the incidence of acute kidney injury: a retrospective cohort study [J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8 (1): 124.
- 37 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.
- 38 Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A, et al. Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379: 1431-1442.
- 39 Boyau Oj, Honoré, PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial [J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39 (9): 1535-1546.
- 40 Park JT, Lee H, Kee YK, et al. High-Dose versus conventional-dose continuous venovenous hemodiafiltration and patient and kidney survival and cytokine removal in sepsis-associated acute kidney injury: a randomized controlled trial [J]. *Am J Kidney Dis*, 2016, 68 (4): 599-608.
- 41 Wald R, Friedrich JO, Bagshaw SM, et al. Optimal mode of clearance in critically ill patients with acute kidney injury (OMAKI)--a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis: a canadian critical care trials group project [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (5): R205.
- 42 Premuzic V, Basic-Jukic N, Jelakovic B, et al. Differences in CVVH vs CVVHDF in the management of sepsis-induced acute kidney injury in critically ill patients [J]. *J Artif Organ*, 2017, 20 (4): 326-334.
- 43 Broman M, Hansson F, Vincent J, et al. Endotoxin and cytokine reducing properties of the oXiris membrane in patients with septic shock: a randomized crossover double-blind study [J]. *PLoS One*, 2019, 14 (8): e0220444.
- 44 Chen H, Busse LW. Novel therapies for acute kidney injury [J]. *Kidney Int Rep*, 2017, 2 (5): 785-799.
- 45 Pickkers P, Heemskerk S, Schouten J, et al. Alkaline phosphatase for treatment of sepsis-induced acute kidney injury: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (1): R14.
- 46 Pickkers P, Ravindra L, Mehta P, et al. Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-Day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2018, 2019 (19): 1998-2009.
- 47 Lakhmir SC, Busse L, Mitchell EB, et al. Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (5): 534.
- 48 Tumlin JA, Murugan R, Deane AM, et al. Outcomes in patients with vasodilatory shock and renal replacement therapy treated with intravenous angiotensin II [J]. *Crit Care Med*, 2018, 46 (6): 949-957.
- 49 Alan EJ, Michael A, Shapiro NI, et al. Effect of levocarnitine vs placebo as an adjunctive treatment for septic shock the rapid administration of carnitine in sepsis (RACE) randomized clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 1 (8): e186076.