

· 临床研究 ·

连续性肾脏替代治疗时机对脓毒症相关急性肾损伤患者 28 天预后的影响

李青霖¹, 胡新¹, 毛智¹, 齐霜¹, 康红军¹, 周飞虎^{1,2*}

(解放军总医院:¹ 第一医学中心重症医学科,² 国家老年疾病临床医学研究中心,北京 100853)

【摘要】目的 探讨重症监护病房(ICU)中脓毒症相关急性肾损伤(SI-AKI)患者临床特点及连续性肾脏替代治疗(CRRT)时机对28 d 预后的影响。**方法** 回顾性分析2017年6月至2018年12月解放军总医院第一医学中心重症医学科SI-AKI患者44例,根据AKI发生48 h内是否行CRRT分为早期CRRT组29例和晚期CRRT组15例,比较2组患者各项生理功能指标及28 d 预后情况。应用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。Kaplan-Meier生存分析患者28 d 预后。**结果** 根据KDIGO分期标准,AKI 1期13.6%(6/44),2期18.2%(8/44),3期68.2%(30/44)。短暂性AKI占18.2%(8/44),持续性AKI占81.8%(36/44)。AKI发生28 d时15例死亡。早期CRRT组相比晚期CRRT组患者糖尿病比例(31.0%和6.7%, $P=0.048$)高,CRRT时收缩压[(114±15)和(130±20) mmHg(1 mmHg=0.133 kPa), $P=0.005$]、平均动脉压[(82±11)和(91±18) mmHg, $P=0.040$]、血肌酐(197.0和418.9 μmol/L, $P=0.002$)、尿素氮(12.9和35.0 mmol/L, $P<0.001$)、血钙(1.9和2.0 mmol/L; $P=0.007$)、血镁(0.7和0.8 mmol/L, $P=0.013$)水平低,血红蛋白[(96±26)和(84±13) g/L, $P=0.046$]及血乳酸(3.8和1.7 mmol/L, $P=0.009$)水平高,AKI 3期患者比例(58.6%和86.7%, $P=0.041$)低。早期CRRT组患者28 d 病死率31%(9/29),晚期CRRT组患者28 d 病死率40%(6/15),2组比较差异无统计学意义($P=0.575$)。**结论** 早期CRRT没有明显改善SI-AKI患者28 d 病死率。

【关键词】 脓毒症;急性肾损伤;连续性肾脏替代治疗;预后

【中图分类号】 R631 **【文献标志码】** A **【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2019.09.141

Impact of timing of continuous renal replacement therapy on 28-day outcomes in patients with sepsis-associated acute kidney injury

LI Qing-Lin¹, HU Xin¹, MAO Zhi¹, QI Shuang¹, KANG Hong-Jun¹, ZHOU Fei-Hu^{1,2*}

(¹Department of Critical Care Medicine, the First Medical Center, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ²National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the clinical characteristics of sepsis-associated acute kidney injury (SI-AKI) patients in intensive care unit (ICU) and the impact of timing of continuous renal replacement therapy (CRRT) on 28-day prognosis in them. **Methods** A retrospective analysis was made on 44 SI-AKI patients hospitalized in Department of Critical Care Medicine, the First Medical Center of Chinese PLA General Hospital from June 2017 to December 2018. According to whether CRRT was performed within 48 h after the occurrence of AKI, 29 patients were assigned into the early CRRT group, and the other 15 patients into the late CRRT group. Their physiological indicators and 28-day outcomes were compared between the 2 groups. SPSS statistics 17.0 was used to perform the statistical analysis. Kaplan-Meier survival analysis was employed to analyze the 28-day prognosis of the patients. **Results** According to the Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guideline, there were 6 (13.6%) patients at AKI stage 1, 8 (18.2%) at stage 2, and 30 (68.2%) at stage 3. The patients having transient AKI accounted for 18.2% (8/44), and persistent AKI for 81.8% (36/44). Within 28 d after AKI occurrence, 15 cases died. The early CRRT group had a higher proportion of diabetes mellitus (31.0% *vs* 6.7%, $P=0.048$), and obviously lower levels of systolic blood pressure [(114±15) *vs* (130±15) mmHg, $P=0.005$] during the process of CRRT, mean arterial pressure [(82±11) *vs* (91±18) mmHg, $P=0.040$], serum creatinine (197.0 *vs* 418.9 μmol/L, $P=0.002$), urea nitrogen (12.9 *vs* 35.0 mmol/L, $P<0.001$), serum calcium (1.9 *vs* 2.0 mmol/L, $P=0.007$), serum magnesium (0.7 *vs* 0.8 mmol/L, $P=0.013$), elevated serum levels of hemoglobin [(96±26) *vs* (84±13) g/L, $P=0.041$] and lactic acid (3.8 *vs* 1.7 mmol/L, $P=0.009$), and lower proportion of those at AKI stage 3 (58.6% *vs*

收稿日期: 2019-05-11; 接受日期: 2019-06-05

基金项目: 北京市科技计划课题(Z16110000116054); 国家老年疾病临床医学研究中心课题(NCRCG-PLAGH-2017008)

通信作者: 周飞虎, E-mail: zhoufh301@126.com

86.7%, $P=0.041$), when compared with the late CRRT group. The 28-day mortality was 31% (9/29) in the early CRRT group, and 40% (6/15) in late CRRT group, and there was no significant difference between the 2 groups ($P=0.575$). **Conclusion** Early CRRT does not improve 28-day mortality in SI-AKI patients.

【Key words】 sepsis; acute kidney injury; continuous renal replacement therapy; prognosis

This work was supported by the Project of Science and Technology Plan of Beijing (Z161100000116054) and the Project of National Clinical Research Center for Geriatric Diseases of China (NCRCG-PLAGH-2017008).

Corresponding author: ZHOU Fei-Hu, E-mail: zhoufh301@126.com

脓毒症是机体因感染失控而对组织器官造成的致命性损伤,美国每年因脓毒症死亡人数达200 000例,医疗费用约10亿美元^[1],脓毒症休克导致的院内死亡率达40%^[2,3]。尽管新型抗菌药物、营养治疗及重要器官支持性治疗的研究已取得显著进展,但重症脓毒症患者病死率仍居高不下,其中一个原因是脓毒症相关的急性肾损伤(sepsis induced acute kidney injury, SI-AKI)。脓毒症和脓毒症休克患者40%~78%可出现AKI,伴发AKI的脓症患者死亡率达70%^[4,5]。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是救治重症AKI患者的重要技术,但患者何时采用CRRT仍无定论。近年既有研究支持早期行CRRT,也有研究表明早期CRRT并不提高生存率^[6,7]。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南中指出CRRT治疗AKI患者的时机不能仅根据血肌酐(serum creatinine, SCr)和(或)血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)水平决定,而需根据临床表现、是否适合CRRT以及实验室指标的变化趋势综合确定。为此,本研究对早期和晚期CRRT对SI-AKI患者28 d预后的影响进行了探讨,以期为临床医师的选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年6月至2018年12月解放军总医院第一医学中心重症医学科SI-AKI患者44例,根据AKI发生48 h内是否行CRRT分为早期CRRT组29例和晚期CRRT组15例。脓毒症诊断参照2018年国际脓毒症指南^[8]; AKI诊断参照KDIGO指南标准:(1)48 h内SCr $>26.5 \mu\text{mol/L}$;(2)7 d内SCr水平升高超过基线值 ≥ 1.5 倍^[9]。纳入标准:(1)年龄 >18 岁;(2)AKI确诊后行CRRT;(3)住院时间 >48 h;(4)病历资料齐全。排除标准:(1)脑死亡;(2)入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)前已行肾替代疗法(renal replacement therapy, RRT);(3)慢性肾脏病。

1.2 方法

治疗机器为BRAUN(布朗,德国)或Aquarius血滤机(百特,美国),滤器为聚砜膜FH1200(旭化成,日本)。CRRT模式采用持续静-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVH),每次12~48 h,平均36 h,血流量150~250 ml/min,血液进入滤器前补充置换液,置换液流速2000~4000 ml/h。置换液中钠离子135 mmol/L,氯离子118 mmol/L,镁离子0.8 mmol/L,葡萄糖10.6 mmol/L,钙1.6 mmol/L,磷离子0.8 mmol/L,置换液离子浓度及碳酸氢根浓度主要根据检测值动态调整,并监测血液锌离子、铜离子和硒离子浓度。所有患者采用枸橼酸盐或普通肝素抗凝,根据患者凝血状态动态调整。

1.3 监测指标

1.3.1 一般情况 记录患者年龄、性别、体质指数(body mass index, BMI)、基础疾病、临床用药、AKI病因、收缩压、舒张压和平均动脉压。

1.3.2 生理功能指标 急性生理学与慢性健康状况评估II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(sequential organ failure assessment, SOFA)评分、血红蛋白、血白蛋白(albumin, ALB)、血乳酸(lactic acid, Lac)、血钙、血磷、血钾、血钠、二氧化碳、血镁、氮末端脑钠肽前体(N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, NT-proBNP)、吸入氧浓度(fraction of inspired oxygen, FiO_2)、动脉血氧饱和度(arterial oxygen saturation, SaO_2)、动脉血二氧化碳分压(arterial partial pressure of carbon dioxide, PaCO_2)、氧合指数(oxygenation index, OI)、SCr、BUN和尿酸(uric acid, UA)等。

1.3.3 28 d预后指标 记录生存时间 <28 d患者的具体天数,研究AKI发生后患者28 d生存率

1.4 统计学处理

应用SPSS 17.0统计软件对数据进行分析。计量资料符合正态分布者用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。不符合正态分布者以中位数(M)和四分位间距(Q_1, Q_3)表示,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料用例数(百分率)

表示,组间比较用 Fisher 精确检验。Kaplan-Meier 生存曲线分析患者 28 d 预后。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 患者基本情况

44 例患者中男性占 63.6%(28/44)。根据 KDIGO 分期标准,AKI 1 期 13.6%(6/44),2 期 18.2%(8/44),3 期 68.2%(30/44)。短暂性 AKI 占

18.2%(8/44),持续性 AKI 占 81.8%(36/44)。合并高血压患者占 29.5%(13/44),合并糖尿病患者占 22.7%(10/44),合并冠心病患者占 13.6%(6/44)。AKI 发生 28 d 时 15 例死亡。

2.2 2 组患者基线资料比较

早期 CRRT 组相比晚期 CRRT 组患者糖尿病比例、收缩压、平均动脉压、SCr、BUN、血红蛋白、Lac、血钙、血镁、AKI 分期等差异有统计学意义($P<0.05$;表 1)。

表 1 2 组患者基线资料比较
Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Early CRRT group (n=29)	Late CRRT group (n=15)	P value
Age[years, $M(Q_1, Q_3)$]	58(49,66)	45(36,67)	0.413
Male[n(%)]	17(58.6)	11(73.3)	0.336
BMI (kg/m ² , $\bar{x}\pm s$)	24.4±2.8	25.3±5.2	0.538
Comorbidity[n(%)]			
Hypertension	9(31.0)	4(26.7)	0.762
Diabetes mellitus	9(31.0)	1(6.7)	0.048
Coronary heart disease	4(13.8)	2(13.3)	0.966
SBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	114±15	130±20	0.005
DBP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	66±10	72±19	0.287
MAP(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	82±11	91±18	0.040
CVP[cmH ₂ O, $M(Q_1, Q_3)$]	10(8.5,14.5)	12(10,15)	0.727
APACHE II [score, $\bar{x}\pm s$]	22±8	19±8	0.384
SOFA[score, $M(Q_1, Q_3)$]	14(10,15)	11(8,14)	0.128
SCr[μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	197.0(118.8,298.4)	418.9(313.0,614.6)	0.002
BUN[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	12.9(9.0,18.4)	35.0(19.2,46.3)	<0.001
UA[μmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	363.5(275.9,509.1)	554.3(307.0,701.3)	0.141
ALB[g/L, $\bar{x}\pm s$]	28.0±7.2	28.4±4.1	0.791
Hemoglobin[g/L, $\bar{x}\pm s$]	96±26	84±13	0.046
Lac[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	3.8(2.4,6.1)	1.7(1.0,3.2)	0.009
PaO ₂ [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	120.0(87.0,135.5)	93.0(66.0,138.0)	0.185
PaCO ₂ [mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	35.1(30.6,38.5)	32.0(27.0,44.1)	0.511
OI[mmHg, $M(Q_1, Q_3)$]	251(144,314)	233(210,337)	0.970
Calcium[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.9(1.7,2.0)	2.0(2.0,2.1)	0.007
Phosphate[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	1.2(0.7,1.8)	1.6(1.0,2.2)	0.265
Magnesium[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	0.7(0.6,0.8)	0.8(0.8,0.9)	0.013
Kalemia[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	4.4(3.9,4.8)	4.6(4.0,4.9)	0.298
Natremia[mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	144(136,147)	142(140,150)	0.260
CO ₂ [mmol/L, $M(Q_1, Q_3)$]	17.1(13.8,20.5)	19.8(15.6,26.1)	0.116
NT-proBNP[pg/ml, $M(Q_1, Q_3)$]	3299(1388,14838)	8356(2231,11547)	0.450
AKI[n(%)]			0.128
Transient AKI	7(24.1)	1(6.7)	
Persistent AKI	22(75.9)	14(93.3)	
AKI stage[n(%)]			0.041
Stage 1	6(20.7)	0(0.0)	
Stage 2	6(20.7)	2(13.3)	
Stage 3	17(58.6)	13(86.7)	

CRRT: continuous renal replacement therapy; BMI: body mass index; SBP: systolic blood pressure; DBP: diastolic blood pressure; MAP: mean aortic pressure; CVP: central venous pressure; APACHE II: acute physiology and chronic health evaluation II; SOFA: sequential organ failure assessment; SCr: serum creatinine; BUN: blood urea nitrogen; UA: uric acid; ALB: albumin; Lac: lactic acid; PaO₂: arterial partial pressure of oxygen; PaCO₂: arterial partial pressure of carbon dioxide; OI: oxygen index; NT-proBNP: N-terminal pro-B-type natriuretic peptide; AKI: acute kidney injury. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.3 2组患者28 d 预后的 Kaplan-Meier 生存分析

早期 CRRT 组患者 28 d 病死率 31% (9/29), 晚期 CRRT 组患者 28 d 病死率 40% (6/15), Logrank 检验表明 2 组患者 28 d 病死率差异无统计学意义 ($P=0.575$; 图 1)。

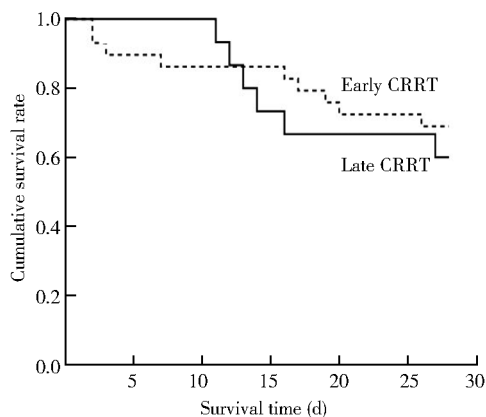


图 1 2 组患者 28 d 预后的 Kaplan-Meier 生存分析

Figure 1 Kaplan-Meier survival analysis of 28 d prognosis between two groups

CRRT: continuous renal replacement therapy

3 讨论

既往研究报道了一些 AKI 患者早期还是延迟行 CRRT 使患者获益的 Meta 分析,结果显示既有支持早期行 CRRT 的研究,也有研究认为早期 CRRT 并不提高生存率^[6,7],因此关于 CRRT 最佳时机与 AKI 患者预后的研究仍在不断探索。本研究发现 44 例 SI-AKI 患者 66% (29/44) 进行了早期 CRRT,相比晚期 CRRT 组患者,早期 CRRT 组患者 SCr 和 BUN 水平以及 AKI 3 期患者比例明显较低,Kaplan-Meier 生存分析表明早期 CRRT 与晚期 CRRT 组患者 28 d 病死率差异无统计学意义 (31% 和 40%, $P=0.575$)。

既往研究中,研究者们对早与晚的定义多根据 SCr、BUN 和严重分期等界值来划分。Carl 等^[10]分析 130 例 SI-AKI 患者,以 BUN 中位值 35.7 mmol/L 为截点,结果提示 BUN 处于低水平时及早开始 CRRT 可明显改善患者生存率。Chon 等^[11]回顾性分析了 55 例平均年龄 62 岁的 SI-AKI 患者,早期定义为诊断脓毒症后 24 h 内开始行 CRRT,结果发现早期 CRRT 可明显降低患者 28 d 病死率 (19.4% 和 47.4%, $P=0.028$)。Oh 等^[12]回顾性分析了 210 例平均年龄 62 岁的 SI-AKI 患者,早期定义为使用血管活性药物后 2 d 内行 CRRT,结果同样发现早期 CRRT 明显降低患者 28 d 病死率 ($P=0.032$)。

Barbar 等^[13]纳入 488 例平均年龄 69 岁的脓毒症休克早期伴 AKI 患者,根据 RIFLE 诊断标准将 F 期患者 12 h 内行 RRT 定义为早期组,结果发现,早期 RRT 不能降低 28 d 病死率 (45% 和 42%, $P=0.48$) 及 90 d 病死率 (58% 和 54%, $P=0.38$)。Zarbock 等^[14]的单中心随机对照研究纳入 231 例平均年龄 67 岁的 AKI 患者,将早期 RRT 定义为 KDIGO 分期 2 期且 8 h 内启动 RRT,将晚期 RRT 定义为确诊 KDIGO 3 期并于 12 h 内启动 RRT,结果发现,早期 RRT 患者 90 d 死亡率显著降低 (39.3% 和 54.7%, $P=0.03$)。Gaudry 等^[15]多中心随机对照研究分析了 619 例 AKI 3 期患者,早期组定义为诊断 3 期后 6 h 内开始 RRT,晚期组定义为出现严重高钾血症、代谢性酸中毒、肺水肿、BUN>40 mmol/L 或出现少尿持续>72 h 开始 RRT,结果显示早期与晚期 RRT 患者 60 d 生存率差异无统计学意义 (48.5% 和 49.7%, $P=0.79$)。Christiansen 等^[16]与 De 等^[17]的研究均将 KDIGO 分期 1~2 期 (包括未达到 AKI 诊断标准的患者) 定义为早期组,3 期定义为晚期组,结果发现早期 RRT 没有明显降低患者病死率。由此可见,造成这种异质性的原因主要与临床研究初始设计相关,包括研究人群、原发病、纳入排除标准、年龄、AKI 分期标准、临床表现以及 RRT 方式各异^[18]。

早期 CRRT 并没有明显改善 SI-AKI 患者的短期预后可能与以下原因有关。(1) SI-AKI 本身机制复杂,病死率高;脓毒症患者多伴重度感染、凝血功能障碍、低血压及难治性原发病等,AKI 与其他器官功能衰竭互相影响,进而出现恶性循环,这种情况增加临床治疗的复杂性和决定治疗的时间,而何时 CRRT 并没有统一的定义^[19];(2) AKI 早期诊断的局限性:AKI 的诊断和分期是基于 SCr 和尿量的变化,但 SCr、BUN 和尿量等均不能早期反映肾小球滤过率变化,因此导致 AKI 诊断准确率低。当患者达到 AKI 诊断标准时,肾功能可能已进入衰竭阶段,其结果将导致充分治疗起始延迟,即临床意义上的早期 CRRT 已滞后于肾细胞损伤阶段^[20];(3) 不能识别 AKI 病因及位点特异性:除了尽早对 AKI 做出诊断外,区分 AKI 病因可使治疗更有效^[21]。流行病学研究显示近一半重症 AKI 与脓毒症相关,其病死率远超过非脓毒性 AKI。但目前诊断指标不能够识别 AKI 病因,如低氧血症、毒素、脓毒症等。

本研究尚存在一些不足:(1) 作为单中心的回顾性队列研究,样本量少;(2) 重症医学科收治患者以外科患者为主,内科 SI-AKI 患者较少,可能对结

论产生一定程度的偏倚;(3)AKI 诊断根据 SCr 水平,在一定程度上可能会造成 AKI 漏诊;(4)CRRT 治疗 AKI 患者的最佳时机以及可能影响患者预后的其他因素,仍需多中心、前瞻性研究。

【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. DOI: 10. 1001/jama. 2016. 0287.
- [2] Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, *et al.* Sepsis and septic shock[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16045. DOI: 10. 1038/nrdp. 2016. 45.
- [3] Perner A, Rhodes A, Venkatesh B, *et al.* Sepsis: frontiers in supportive care, organisation and research [J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (4): 496 – 508. DOI: 10. 1007/s00134-017-4677-4.
- [4] Alobaidi R, Basu RK, Goldstein SL, *et al.* Sepsis-associated acute kidney injury[J]. Semin Nephrol, 2015, 35 (1): 2–11. DOI: 10. 1016/j. semnephrol. 2015. 01. 002.
- [5] Hutchins NA, Unsinger J, Hotchkiss RS, *et al.* The new normal: immunomodulatory agents against sepsis immune suppression[J]. Trends Mol Med, 2014, 20 (4): 224–233. DOI: 10. 1016/j. molmed. 2014. 01. 002.
- [6] Zou H, Hong Q, Xu G. Early *versus* late initiation of renal replacement therapy impacts mortality in patients with acute kidney injury post cardiac surgery: a meta-analysis[J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 150. DOI: 10. 1186/s13054-017-1707-0.
- [7] Bagshaw SM, Darmon M, Ostermann M, *et al.* Current state of the art for renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Intensive Care Med, 2017, 43 (6): 841–854. DOI: 10. 1007/s00134-017-4762-8.
- [8] Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update[J]. Intensive Care Med, 2018, 44 (6): 925–928. DOI: 10. 1007/s00134-018-5085-0.
- [9] Kidney disease: improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kid Int Suppl, 2012, 2: 1–138.
- [10] Carl DE, Grossman C, Behnke M, *et al.* Effect of timing of dialysis on mortality in critically ill, septic patients with acute renal failure[J]. Hemodial Int, 2010, 14 (1): 11–17. DOI: 10. 1111/j. 1542-4758. 2009. 00407. x.
- [11] Chon GR, Chang JW, Huh JW, *et al.* A comparison of the time from sepsis to inception of continuous renal replacement therapy *versus* RIFLE criteria in patients with septic acute kidney injury[J]. Shock, 2012, 38 (1): 30–36. DOI: 10. 1097/SHK. 0b013e31825adceda.
- [12] Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, *et al.* Early initiation of continuous renal replacement therapy improves patient survival in severe progressive septic acute kidney injury [J]. J Crit Care, 2012,

- 27 (6): 743. DOI: 10. 1016/j. jcrc. 2012. 08. 001.
- [13] 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 (15): 1431–1442. DOI: 10. 1056/NEJMoa1803213.
- [14] 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.
- [15] Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, *et al.* 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.
- [16] Christiansen S, Christensen S, Pedersen L, *et al.* Timing of renal replacement therapy and long-term risk of chronic kidney disease and death in intensive care patients with acute kidney injury[J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 326. DOI: 10. 1186/s13054-017-1903-y.
- [17] De Corte W, Dhondt A, Vanholder R, *et al.* Long-term outcome in ICU patients with acute kidney injury treated with renal replacement therapy: a prospective cohort study[J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 256. DOI: 10. 1186/s13054-016-1409-z.
- [18] 龚晓莹, 王睿, 李国福. 肾脏替代治疗开始时机对脓毒症急性肾损伤患者预后影响的 Meta 分析[J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (9): 712–717. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2015. 09. 003.
- Gong XY, Wang R, Li GF. Effect of timing of initiation of renal replacement therapy on prognosis in septic patients with acute kidney injury: a Meta analysis[J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (9): 712–717. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2015. 09. 003.
- [19] Zhang J, Ankawi G, Sun J, *et al.* Gut-kidney crosstalk in septic acute kidney injury [J]. Crit Care, 2018, 22 (1): 117. DOI: 10. 1186/s13054-018-2040-y.
- [20] 李青霖, 李玉茹, 王小丹, 等. 改善全球肾脏疾病预后组织急性肾损伤不同诊断标准对高龄老年住院患者 90 天预后的影响[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2018, 17 (3): 161–166. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 03. 036.
- Li QL, Li YR, Wang XD, *et al.* Effect of Kidney Disease Improving Global Outcomes diagnosis criteria for acute kidney injury on 90-day prognosis in very old patients[J]. Chin J Mult Organ Dis Elderly, 2018, 17 (3): 161–166. DOI: 10. 11915/j. issn. 1671-5403. 2018. 03. 036.
- [21] 李立斌, 严静. 急性肾损伤的早期诊治:路在何方? [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (4): 209–211. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2014. 04. 001.
- Li LB, Yan J. Early diagnosis and treatment of acute kidney injury: where is the way? [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (4): 209–211. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-4352. 2014. 04. 001.