

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

龚晓莹 王睿 李国福

【摘要】目的 系统评价肾脏替代治疗(RRT)开始时机对脓毒症急性肾损伤(AKI)患者预后的影响。**方法** 通过检索美国国立医学图书馆 PubMed、Web of Science、荷兰医学文摘 EMBASE 以及中国知网 CNKI、万方数据、维普等数据库 2000 年 1 月至 2014 年 7 月发表的关于不同时机开始 RRT 治疗对脓毒症 AKI 患者预后影响的国内外文献,按 Cochrane 系统评价方法筛选研究并提取资料。采用 RevMan 5.2 软件对符合纳入标准的研究进行 Meta 分析,评价早期和晚期开始 RRT 对脓毒症 AKI 患者总体病死率、28 d 病死率、总住院时间和重症加强治疗病房(ICU)住院时间的影响,并绘制漏斗图检测发表偏倚。**结果** 共纳入 5 个回顾性研究、885 例患者。Meta 分析结果显示,通过随机效应模型分析得出,早期 RRT 组和晚期 RRT 组总体病死率差异无统计学意义[65.7% (226/344) 比 68.7% (239/348),优势比(OR)=0.71, 95% 可信区间(95% CI)=0.38~1.31, $P=0.27$],漏斗图显示各研究间存在发表偏倚。固定效应模型分析得出,早期 RRT 组和晚期 RRT 组 28 d 病死率差异有统计学意义[43.4% (66/152) 比 55.3% (94/170), $OR=0.59$, 95% $CI=0.36\sim0.94$, $P=0.03$],漏斗图显示各研究间存在发表偏倚。各研究总住院时间和 ICU 住院时间数据分布不一致,未进行 Meta 分析,但各研究均显示早期 RRT 组和晚期 RRT 组总住院时间、ICU 住院时间差异无统计学意义。**结论** 脓毒症 AKI 患者早期开始 RRT 治疗并不能显著改善总体病死率,但可以降低 28 d 病死率。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 肾脏替代治疗; 治疗时机; 预后; Meta 分析

Effect of timing of initiation of renal replacement therapy on prognosis in septic patients with acute kidney injury: a Meta analysis Gong Xiaoying, Wang Rui, Li Guofu. Department of Critical Care Medicine, China Medical University Affiliated Shengjing Hospital, Shenyang 110004, Liaoning, China

Corresponding author: Li Guofu, Email: ligf@sj-hospital.org

【Abstract】Objective To systemically review the effects of timing of initiation of renal replacement therapy (RRT) on prognosis in septic patients with acute kidney injury (AKI). **Methods** A systematic search for randomized controlled trials (RCTs) and other clinical studies focused on comparing varied timing of initiation of RRT in septic AKI patients was performed in English or Chinese from PubMed, Web of Science, EMBASE, CNKI, Wanfang data, VIP from January 2000 to July 2014. Data screened were extracted with Cochrane systemically review method, and enrolled literature was collected for Meta analysis with RevMan 5.2 software. Total mortality, 28-day mortality, the total length of hospital stay and intensive care unit (ICU) stay in septic AKI patients with early or late initiation of RRT was analyzed. Funnel plots were drawn to detect publication bias. **Results** Five retrospective comparative studies with a total of 885 patients were enrolled. Random effect model in Meta analysis showed that there was no significant difference in total mortality between early RRT group and late RRT group [65.7% (226/344) vs. 68.7% (239/348), odds ratio (OR) = 0.71, 95% confidence interval (95% CI) = 0.38–1.31, $P = 0.27$]. The funnel plot demonstrated publication bias. Fixed effect model showed that there was significant difference in 28-day mortality between early RRT group and late RRT group [43.4% (66/152) vs. 55.3% (94/170), $OR = 0.59$, 95% $CI = 0.36\sim0.94$, $P = 0.03$]. The funnel plot demonstrated publication bias too. The data of total length of hospital stay and ICU stay could not be Meta-analyzed because of different data distribution, but no differences in total length of hospital stay and ICU stay between early and late RRT groups for septic AKI patients were found. **Conclusion** Early RRT could reduce the 28-day mortality in patients with septic AKI compared with late RRT, but it did not lower the total mortality.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Renal replacement therapy; Timing of treatment; Prognosis; Meta analysis

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.09.003

基金项目:国家自然科学基金(81471847);辽宁省自然科学基金(2014021003);辽宁省沈阳市科学计划项目(F14-158-9-40)

作者单位:110004 辽宁沈阳,中国医科大学附属盛京医院重症医学科

通讯作者:李国福, Email: ligf@sj-hospital.org

急性肾损伤 (AKI) 是住院患者常见的并发症, 在重症加强治疗病房 (ICU) 中的发生率和病死率较高^[1-2], 且发生 AKI 是患者死亡的独立危险因素, 可使病死率增加 50% 以上^[3]。严重感染和感染性休克是 AKI 的主要病因之一, 其发生率占 ICU 中 AKI 病因的 50% 左右^[4-5], 其机制可能与肾脏低血流灌注、炎性因子释放、细胞凋亡等因素有关^[6]。肾脏替代治疗 (RRT) 一直以来被认为是 AKI 的有效治疗手段之一, 能促进患者肾功能恢复^[7]。虽然近年来 RRT 的技术和手段在不断进步, 但 AKI 患者 RRT 的时机和方式仍有很多争议。一项关于重症 AKI 患者开始 RRT 时机的系统综述报道显示, 早期 RRT 可能改善患者的预后, 缩短住院时间^[8]。但是目前对 AKI 尚缺乏准确的病理生理定义标准, 临床上多采用生化指标及尿量来定义 AKI^[9], 且不同研究采用的 AKI 诊断标准也不尽相同, 对何时开始替代治疗为“早期”定义也不统一。多数系统分析是将创伤、低容量等多种原因导致的 AKI 一并进行研究, 而脓毒症导致的 AKI 可能通过内毒素致多种炎性因子活动、肾小球血管微循环障碍、肾细胞凋亡等特殊的病理生理机制造成, 使重症 AKI 的治疗经验不一定完全适用于脓毒症 AKI^[10]。在目前已发表的系统分析中, 尚缺乏对脓毒症导致 AKI 这一特定人群的研究, 故本研究对脓毒症 AKI 的替代治疗文献进行检索和汇总, 试图分析早期和晚期开始 RRT 对脓毒症 AKI 患者预后的影响。

1 资料和方法

1.1 检索策略: 由 2 名研究人员独自检索美国国立医学图书馆 PubMed、Web of Science、荷兰医学文摘 EMBASE、中国知网 CNKI、万方数据、维普等数据库 2000 年 1 月至 2014 年 7 月发表的关于脓毒症致 AKI 开始 RRT 时机的文献; 英文检索词为: RRT、initiation、AKI 和 sepsis, 中文检索词为: 肾替代治疗、时机、脓毒症、急性肾损伤。

1.2 入选和排除标准

1.2.1 入选标准: ① 研究假设和研究方法相似。② 有研究开展或发表的年限。③ 对样本量大小有明确规定。④ 提供原始数据及其优势比 (OR) 和 95% 可信区间 (95%CI), 或均数 ($\bar{x}$) 和标准差 (s)。⑤ 暴露的定义基本相似。⑥ 病例诊断标准明确, 且要求临床数据完整, 样本量、敏感度、特异度或可以推算等。⑦ 研究对象为脓毒症导致的 AKI。⑧ 提供病例及对照来源。⑨ 文献完整。

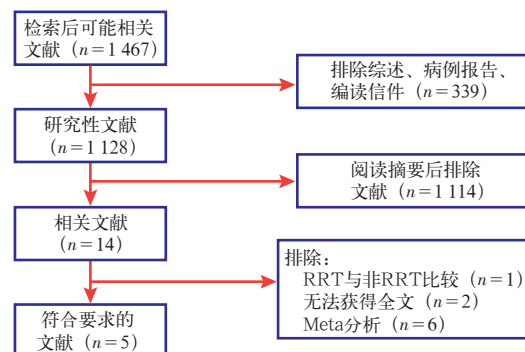
1.2.2 排除标准: 无法获得全文的文献, 或综述、系统分析、病例报告、信件、二次文献或疑似二次文献。

1.3 数据提取与质量评价: 按 Cochrane 系统评价方法筛选研究并提取资料。2 名研究人员分别根据制定好的检索策略进行文献检索, 商议一致后纳入分析。分析的主要参数包括: 文献发表时间, 各组病例数、性别比例、年龄、基础肌酐 (SCr) 和尿素氮 (BUN), 反映病情危重程度的急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA), RRT 的方法和时机; 主要预后指标为总病死率, 次要指标为 28 d 病死率、总住院时间、ICU 住院时间。纳入研究的质量评价包括: 开始 RRT 的时机描述, 早期 RRT 组和晚期 RRT 组方法的可比性以及退出 / 失访情况^[11]。

1.4 统计学分析: 由 2 名评价者独立阅读文献, 按 Meta 分析要求筛选出所有符合纳入标准的相关研究, 整理数据, 建立数据库, 并核对数据。正态分布数据以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 偏态分布数据以中位数 (四分位数) [$M(Q_L, Q_U)$] 表示, 采用 RevMan 5.2 软件对总病死率、28 d 病死率进行分析, 以 OR 为效应指标, 计算合并 OR 及 95%CI。对研究文献所得的 OR 值、均数值进行异质性检验, 当结果存在异质性时, 用随机效应模型进行合并, 反之用固定效应模型分析。绘制漏斗图, 漏斗图对称说明发表性偏倚得到有效控制。

2 结果

2.1 文献纳入情况: 共检索到 1 467 篇文章, 通过筛选流程 (图 1), 最终共纳入 5 篇文献^[12-16]、累计病例 885 例, 均为回顾性对照研究。文献内容涉及地区包括中国香港、中国台湾、韩国、美国, 全部为英文文献, 分别发表在 5 种杂志上。



注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤

图 1 RRT 开始时对脓毒症 AKI 患者预后影响 Meta 分析的文献纳入流程

2.2 纳入研究的特征 (表 1):各研究间早期或晚期接受 RRT 患者年龄分布基本无差异;1 个研究^[14]的男性比例较大,入 ICU 时病情危重程度评分无差异。总体来说,早期 RRT 和晚期 RRT 两组基础肾功能指标有差异,晚期 RRT 组患者基础肾功能稍好。

5 个研究采用了不同的 AKI 诊断标准,其中 4 个研究^[12-15]用 RIFLE 标准 (危险、损伤、衰竭、丧失、终末期肾病)^[17],2 个研究^[13-14]用 RIFLE 标准中的肾小球滤过率 (GFR);1 个研究^[16]用急性肾损伤协作网 (AKIN) 标准^[18]。对何时开始 RRT 为“早期”,各研究定义不同;只有 2 个研究^[15-16]报道了入 ICU 至 RRT 的间隔时间。

2.3 质量评价和发表偏倚 (表 2):由于将脓毒症 AKI 作为研究对象的文献较少,所有入选研究均为回顾性研究;除 Chou 等^[14]的研究外样本数均偏少,且各研究间存在一定异质性。对于回顾性研究目前尚无意见一致的评价体系或评分系统,故本研究参照 Kellum 等^[11]发表的评价方式进行分析。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 总病死率:4 个研究^[12-14,16]提供了总病死率的数据,共 692 例患者。早期 RRT 组有 65.7%

表 2 RRT 开始时机对脓毒症 AKI 患者预后影响的 Meta 分析纳入研究质量评价

研究	A	B	C	D	E	F	G
Chon 等 ^[12]	是	是	是	是	是	否	否
Shum 等 ^[13]	是	是	是	是	是	否	否
Chou 等 ^[14]	是	是	是	是	是	否	否
Oh 等 ^[15]	是	是	是	是	是	是	否
Carl 等 ^[16]	是	是	是	否	是	否	否

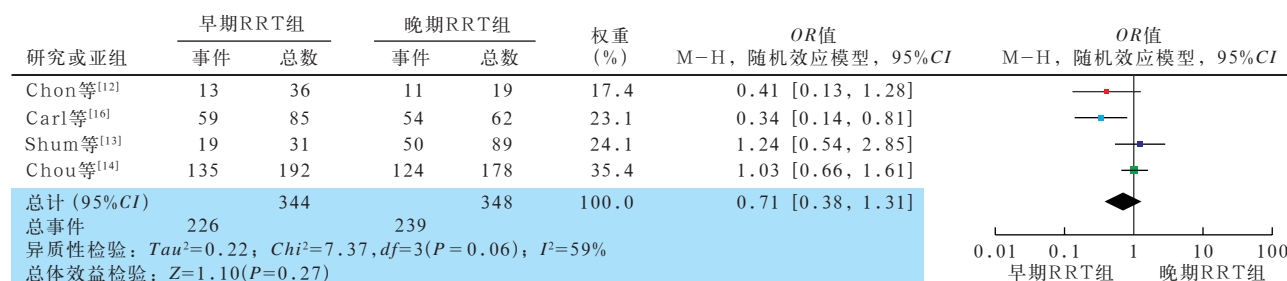
注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤; A 为开始 RRT 的指征是否说明, B 为开始 RRT 的标准是否可信, C 为早期和晚期 RRT 组是否都完成了相应疾病类型和人口学特征的统计, D 为早期 RRT 组是否预期匹配, E 为早期和晚期 RRT 组在疾病严重程度上是否匹配, F 为早期和晚期 RRT 组透析的剂量、溶液、滤过或透析、透析膜的类型是否匹配, G 为退出或失访的原因是否描述

(226/344) 的患者最终死亡,晚期 RRT 组有 68.7% (239/348)。由于纳入的研究异质性较大 ($I^2=59\%$, $P=0.06$),故采用随机效应模型,Meta 分析结果显示,早期与晚期 RRT 治疗死亡风险差异无统计学意义 ($OR=0.71$, $95\%CI=0.38 \sim 1.31$, $P=0.27$;图 2)。将其中权重最大的研究^[14]去除,分析剩余 3 个研究显示,早期和晚期 RRT 治疗死亡风险差异仍无统计学意义 ($OR=0.59$, $95\%CI=0.24 \sim 1.35$, $P=0.20$)。由于纳入文章较少,样本量相对较小,漏斗图 (图 3)

表 1 RRT 开始时机对脓毒症 AKI 患者预后影响的 Meta 分析纳入研究对象一般情况

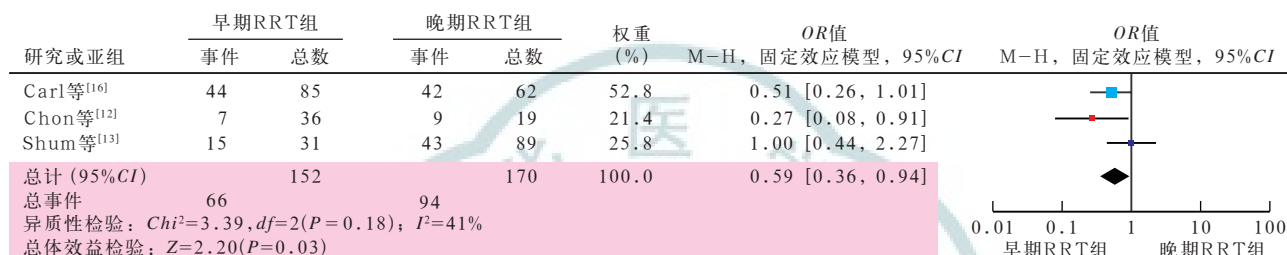
研究	组别	例数 (例)	年龄 [岁, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]	男性 比例 (%)	SOFA [分, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$]	APACHE II (分, $\bar{x} \pm s$)	基础 BUN (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	基础 SCr ($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x} \pm s$ 或 $M(Q_1, Q_3)$)	AKI 诊断 标准	早期、晚期定义	诊断到开始 RRT 时间 (d, $\bar{x} \pm s$)
Chon 等 ^[12]	早期	36	63.0 $\pm$ 9.9	66.7	13.5 $\pm$ 2.5	28.7 $\pm$ 7.0	2.01 $\pm$ 1.17	212.2 $\pm$ 114.9	RIFLE 标准	≤ 24 h	
	晚期	19	61.7 $\pm$ 12.0	73.7	13.0 $\pm$ 2.6	28.3 $\pm$ 5.7	2.56 $\pm$ 1.72	221.0 $\pm$ 150.3		> 24 h	
Shum 等 ^[13]	早期	31	74 (65,81)	68	12 (9,15)			168.0 (123.8,229.8)	RIFLE 分级 中 GFR	RIFLE 分级中 R 级, GFR 较基础值 下降 $> 25\%$	
	晚期	89	73 (59,79)	63	13 (12,15) ^a			274.0 (212.2,362.4) ^a		RIFLE 分级中 I 级或 F 级, GFR 较基础 值下降 $> 50\%$	
Chou 等 ^[14]	早期	192	64.1 $\pm$ 16.5	62.0	8.7 $\pm$ 3.7	11.8 $\pm$ 6.6	3.32 $\pm$ 1.89	229.8 $\pm$ 159.1	RIFLE 分级 中 GFR	RIFLE 分级中 R 级 或尚未达到 R 级	
	晚期	178	66.7 $\pm$ 15.2	72.5 ^a	7.4 $\pm$ 3.8	10.7 $\pm$ 6.0	2.28 $\pm$ 1.69 ^a	203.3 $\pm$ 141.4 ^a		RIFLE 分级中 I 级或 F 级	
Oh 等 ^[15]	早期	105	62.3 $\pm$ 12.9	66.0	14.4 $\pm$ 3.1	27.4 $\pm$ 7.5	3.05 $\pm$ 1.49	265.2 $\pm$ 132.6	RIFLE 标准	使用升压药物到开始 CRRT 中位时间 (1.1 $\pm$ 0.4) d	4.7 $\pm$ 2.1
	晚期	105	62.5 $\pm$ 15.4	54.3	14.4 $\pm$ 2.5	27.0 $\pm$ 8.0	3.24 $\pm$ 1.38	221.0 $\pm$ 97.2 ^a		使用升压药物到开始 CRRT 中位时间 (3.9 $\pm$ 1.9) d	4.8 $\pm$ 1.6
Carl 等 ^[16]	早期	85	52.2 $\pm$ 15.3	66		24.8 $\pm$ 6.2	3.67 $\pm$ 1.12	442.0 $\pm$ 185.6	AKIN 标准, SCr 较基础值 上升 200%	BUN < 35.7 mmol/L	6.3 $\pm$ 10.3
	晚期	62	55.8 $\pm$ 12.0	69		24.7 $\pm$ 6.0	7.61 $\pm$ 1.58 ^a	512.7 $\pm$ 300.6 ^a		BUN > 35.7 mmol/L	12.3 $\pm$ 23.7

注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分系统 II, BUN 为尿素氮, SCr 为血肌酐, RIFLE 分级标准为危险 (R)、损伤 (I)、衰竭 (F)、丧失 (L)、终末期肾病 (E), GFR 为肾小球滤过率, AKIN 为急性肾损伤协作网; 4 个研究^[12,14-16]采用 RRT, 1 个研究^[13]采用连续性肾脏替代治疗 (CRRT); 空白代表无此项



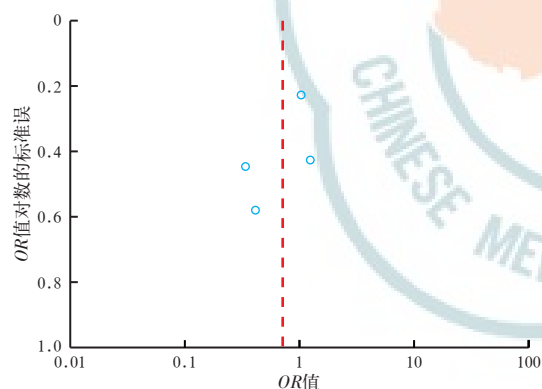
注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, OR 值为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 2 RRT 开始时机对脓毒症 AKI 患者总死亡风险影响的 Meta 分析



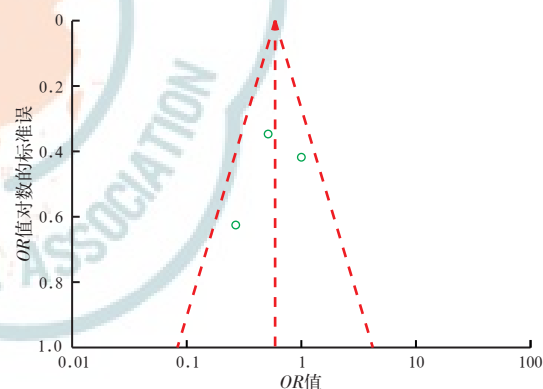
注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, OR 值为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

图 4 RRT 开始时机对脓毒症 AKI 患者 28 d 死亡风险影响的 Meta 分析



注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, OR 值为优势比

图 3 RRT 开始时机对脓毒症 AKI 患者总死亡风险影响的 Meta 分析文献发表偏倚漏斗图



注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, OR 值为优势比

图 5 RRT 开始时机对脓毒症 AKI 患者 28 d 死亡风险影响的 Meta 分析文献发表偏倚漏斗图

显示左右两侧不完全对称,存在一定的发表偏倚。

2.4.2 28 d 病死率: 3 个研究^[12-13,16]提供了 28 d 病死率的数据,共 322 例患者。各研究间无异质性 ($I^2=41\%$, $P=0.18$),采用固定效应模型,结果显示,早期 RRT 组 28 d 病死率 (43.4%, 66/152) 与晚期 RRT 组 (55.3%, 94/170) 差异有统计学意义 ($OR=0.59$, $95\%CI=0.36 \sim 0.94$, $P=0.03$; 图 4),提示早期 RRT 可能改善患者的短期预后。仅 3 个研究符合纳入标准,漏斗图 (图 5) 显示左右两侧不完全对称,存在一定的发表偏倚。

2.4.3 总住院时间和 ICU 住院时间 (表 3): 3 个研究^[12-13,16]描述了患者住院时间,但由于数据分布形态不一,无法进行 Meta 分析。通过均数比较,各研

究得出的两组间总住院时间、ICU 住院时间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。

表 3 各研究中早期和晚期进行 RRT 的脓毒症 AKI 患者总住院时间和 ICU 住院时间比较

研究	总住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$]		P 值
	早期	晚期	
Chon 等 ^[12]	41.0 (21.0, 68.8)	38.0 (18.0, 114.0)	0.880
Shum 等 ^[13]	5.8 (3.0, 10.2)	5.8 (3.0, 10.2)	0.489

研究	ICU 住院时间 [d, $M(Q_L, Q_U)$ 或 $\bar{x} \pm s$]		P 值
	早期	晚期	
Chon 等 ^[12]	1.5 (9.0, 23.8)	17.0 (9.0, 27.0)	0.462
Shum 等 ^[13]	16.0 (6.0, 38.0)	16.0 (6.0, 38.0)	0.919
Carl 等 ^[16]	27.2 $\pm$ 39.1	29.0 $\pm$ 45.3	0.800

注: RRT 为肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, ICU 为重症加强治疗病房

3 讨论

在 AKI 患者中 RRT 的使用越来越广泛^[19-21],但其开始时机一直存在争议,也缺乏确切的推荐意见^[22-24],各医疗机构开始 RRT 的时机多取决于地区和医生的习惯以及资源配置。有系统分析提示,AKI 患者早期连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)或间断血液透析(IHD)能降低病死率,但纳入研究包括腹部手术、心脏手术、脓毒症等危重患者,文献异质性较大^[8,25]。与其他原因导致的 AKI 相比,脓毒症 AKI 往往可能伴随更加剧烈和复杂的炎症反应,且脓毒症病死率可高达 30%~50%^[26-27]。RRT 对脓毒症时的炎症因子具有清除和调节作用,可通过超滤加强液体管理,纠正水、电解质紊乱,稳定内环境^[28-31]。有研究显示,RRT 能够下调脓毒症 AKI 标志物如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL)及尿肾损伤分子-1(uKim-1)水平^[32-33],促进肾功能恢复,说明 RRT 可能改善脓毒症或感染性休克患者 AKI 的治疗效果及预后^[34-37]。

本 Meta 分析共纳入 5 个研究、885 例患者。其中有 3 个研究^[12-13,15]描述了感染部位,主要为腹腔感染、肺炎、泌尿系感染和其他部位感染,在早期和晚期 RRT 两组间感染分布均无明显差异。2 个研究^[12,15]描述了病原菌,且均以革兰阴性杆菌为主,其次为革兰阳性球菌;1 个研究^[12]中超过 50% 的病原菌未描述具体菌种,组间亦无统计学差异。预后分析显示,早期 RRT 能够改善短期预后,降低 28 d 病死率,但并不能改善脓毒症 AKI 患者总体病死率和 ICU 住院时间。在纳入的研究中,除 1 个研究^[16]未说明 RRT 指征外,其余研究均对 RRT 的指征进行了说明,3 个研究^[12,14-15]以患者出现氮质血症、高钾、代谢性酸中毒、利尿剂无反应的少尿、肺水肿、液体负荷过重为开始 RRT 的指征,其中因肾脏原因和非肾脏原因行 RRT 在早期和晚期 RRT 组的分布无明显差异;1 个研究^[13]以患者肾功能分级出现 RIFLE 标准中的 R 级和 I 级为开始 RRT 的指征,因此早期和晚期开始 RRT 两组肾功能水平有差异。总体而言,早期开始 RRT 组患者更早出现代谢紊乱、肾功能损害。虽然总体水平上两组患者的基础病情严重程度没有统计学差异,但是早期 RRT 组更早出现的内环境紊乱和肾损伤可能是其未能改善总体病死率的原因之一。早期 RRT 在稳定内环境的同时有利于炎性介质的及时清除,并减少对肾脏的打击,过度的炎症反应及早被控制,可减少由于失控

的炎症反应导致的组织损伤,且通过 RRT 的液体调节功能使液体管理更容易目标化。以上可能是早期行 RRT 可改善短期预后的原因。

脓毒症本身的治疗过程是复杂的,涉及抗感染、早期液体复苏、氧代谢、器官功能支持和保护等多方面,各个环节均可能影响患者预后,抗菌药物的合理应用及液体复苏一度被认为可能改善结局^[26]。本次 Meta 分析中有 2 个研究^[12,15]记录了在治疗过程中液体复苏的情况,早期 RRT 组和晚期 RRT 组在开始 RRT 之前液体净平衡(液体总入量-液体总出量)无明显差别。但遗憾的是,在抗感染治疗方面,只有 1 个研究^[13]在讨论部分提到了患者是否接受了恰当的抗感染治疗,且两组患者在这方面基本相似,但没有更细致的数据说明。其他研究没有对抗感染治疗情况进行说明,也促使我们难以判断该因素在两组间是否均衡。

本研究也存在一些缺陷和不足。首先,由于限定了研究对象的特定人群,导致符合条件纳入分析的研究数较少,且全部为回顾性研究,没有随机对照研究,样本量相对较小,可能增加偏倚。但在总病死率的分析中,去除权重最大的研究后,将剩余的 3 个研究进行 Meta 分析,早期和晚期 RRT 治疗的死亡风险仍无明显统计学差异。对次要结果总住院时间和 ICU 住院时间的分析,由于纳入的研究和病例数偏少,只有 3 个研究报道了住院时间,且其中 2 个研究的数据呈偏态分布而无法进行汇总分析,但根据各研究中组间对比情况来看,每个研究均显示早期和晚期行 RRT 患者住院时间无显著差异。在纳入分析的研究中,只有 1 个研究对患者是否接受了合理的抗感染治疗进行了描述,抗感染治疗信息的不足使我们难以判断是否该因素在两组间均衡,以及抗感染治疗是否对该研究的病死率产生影响。

其次,纳入研究的异质性较大。事实上,由于患者群体和临床研究的特点,近年来发表的针对重症患者早期和晚期 RRT 对预后影响的 Meta 分析则显示出,纳入的研究具有很大的异质性^[38-39]。造成异质性的原因主要与研究设计有关,包括入选条件、对 AKI 定义的不统一、早期 RRT 开始时机、RRT 方式的差异等。本次 Meta 分析纳入的研究中开始 RRT 时机并不完全一致,有 2 个研究以肾损害程度区分早期和晚期 RRT,有 1 个研究以休克发生的时间区分,还有 2 个研究分别以 BUN 和时间节点来区分。有 3 个研究描述了开始 RRT 的时间,有诊断 24 h

内即开始 RRT 的^[12],也有 4.7 d^[15]和 6.3 d^[16]进行 RRT 的;早期和晚期的时间间隔差异也较大,有间隔 1 d 左右的^[15],也有在 6 d 左右的^[16]。时间定义的不一致性可能对结果产生影响。

综上所述,由于本研究针对范围较小的脓毒症 AKI 人群进行分析,限制了纳入文献的数目和质量。根据本 Meta 分析结果显示,早期 RRT 治疗并不能显著改善患者总体病死率,但可以降低 28 d 病死率,说明早期行 RRT 可能改善脓毒症 AKI 人群的短期预后。

参考文献

- [1] Chertow GM, Levy EM, Hammermeister KE, et al. Independent association between acute renal failure and mortality following cardiac surgery [J]. *Am J Med*, 1998, 104 (4): 343-348.
- [2] Escobresca Ortega AM, Ruiz de Azúa López Z, Hinojosa Pérez R, et al. Kidney failure after heart transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2010, 42 (8): 3193-3195.
- [3] 李家瑞.重症监护病房的急性肾损伤[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (3): 238-240.
- [4] Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29 (10): 1910-1915.
- [5] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic acute kidney injury in critically ill patients: clinical characteristics and outcomes [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2007, 2 (3): 431-439.
- [6] 赵宇亮,张凌,付平.脓毒症急性肾损伤发病机制和诊断治疗的新认识[J]. *中华内科杂志*, 2014, 53 (1): 70-73.
- [7] 伍民生,古立新,韦思尊.连续性肾脏替代治疗重症急性肾损伤患者肾功能恢复的影响因素分析[J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (1): 33-35.
- [8] Wang X, Jie Yuan W. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2012, 34 (3): 396-402.
- [9] 黄海樱,陈波,周强,等.肾功能早期损伤诊断指标联合应用的价值[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (4): 298-302.
- [10] 范银强.连续性肾脏替代治疗脓毒症急性肾损伤的研究现状[J]. *医学综述*, 2013, 19 (12): 2172-2174.
- [11] Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28 (1): 29-37.
- [12] 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.
- [13] Shum HP, Chan KC. Timing for initiation of continuous renal replacement therapy in patients with septic shock and acute kidney injury [J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17 (6): 643.
- [14] Chou YH, Huang TM, Wu VC, et al. Impact of timing of renal replacement therapy initiation on outcome of septic acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (3): R134.
- [15] 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.e9-18.
- [16] 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.
- [17] Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (2): R31.
- [18] Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group [J]. *Crit Care*, 2004, 8 (4): R204-212.
- [19] Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294 (7): 813-818.
- [20] Wald R, Quinn RR, Luo J, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis [J]. *JAMA*, 2009, 302 (11): 1179-1185.
- [21] Bagshaw SM, George C, Bellomo R, et al. Changes in the incidence and outcome for early acute kidney injury in a cohort of Australian intensive care units [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (3): R68.
- [22] Gibney RT, Bagshaw SM, Kutsogiannis DJ, et al. When should renal replacement therapy for acute kidney injury be initiated and discontinued? [J]. *Blood Purif*, 2008, 26 (5): 473-484.
- [23] Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience [J]. *Kidney Int*, 2004, 66 (4): 1613-1621.
- [24] Ricci Z, Ronco C, D'Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2006, 21 (3): 690-696.
- [25] Karvellas CJ, Farhat MR, Sajjad I, et al. A comparison of early versus late initiation of renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): R72.
- [26] 王鸣,彭伟,蔡敏,等.外科重症监护室 645 例脓症患者临床流行病学调查[J]. *中华危重病急救医学*, 2006, 18 (2): 74-77.
- [27] Dellinger RP. Cardiovascular management of septic shock [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (3): 946-955.
- [28] 茅尧生,李智鑫,吕铁.高容量血液滤过对严重脓毒症患者微小 RNA-146a 及炎症介质的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (4): 277-280.
- [29] 徐艳梅,许传文.血液灌流联合血液透析对维持性血液透析患者体内微炎症和营养不良状态的影响[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 42-45.
- [30] 孙治平,孙伏喜,牛常明,等.连续性肾脏替代治疗及其液体平衡可改善脓毒症急性肾损伤患者的肾功能和预后[J]. *中华危重病急救医学*, 2015, 27 (5): 321-326.
- [31] 武云珍,王春亭,任国亮,等.以数学公式证明连续性肾脏替代治疗时间延长患者体内电解质浓度趋向于置换液电解质浓度[J]. *中华危重病急救医学*, 2014, 26 (8): 567-570.
- [32] 范银强,邵义明,李佳,等.连续性肾脏替代治疗对脓毒症急性肾损伤患者 NGAL 的表达影响及其机制探讨[J]. *中国急救医学*, 2013, 33 (6): 494-498.
- [33] 邵义明,范银强,尹路,等.连续性肾脏替代治疗对脓毒症 AKI 患者尿肾损伤分子-1 表达的影响及其机制初步探讨[J]. *中国急救医学*, 2014, 34 (6): 485-489.
- [34] De Vriese AS, Vanholder RC, Pascual M, et al. Can inflammatory cytokines be removed efficiently by continuous renal replacement therapies? [J]. *Intensive Care Med*, 1999, 25 (9): 903-910.
- [35] 闫婷,李双玲,王东信,等.间歇性高容量血液滤过对严重感染和感染性休克患者治疗效果的影响[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25 (1): 19-23.
- [36] 赵平,郑瑞强.连续性肾脏替代治疗严重感染所致急性肾损伤的研究进展[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2013, 20 (2): 118-120.
- [37] 林钦汉,张明,陈军,等.早期连续性肾脏替代治疗对严重脓毒症患者的治疗意义[J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2014, 21 (1): 46-49.
- [38] Seabra VF, Balk EM, Liangos O, et al. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 52 (2): 272-284.
- [39] Tian H, Sun T, Hao D, et al. The optimal timing of continuous renal replacement therapy for patients with sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Int Urol Nephrol*, 2014, 46 (10): 2009-2014.

(收稿日期: 2014-12-15)

(本文编辑:李银平)