

脓毒症相关性急性肾损伤的识别和管理

徐丽 孙鹏

华中科技大学同济医学院附属协和医院急诊医学科,湖北武汉 430022

通信作者:孙鹏, Email: sp_1111@126.com

【摘要】 目前针对脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)的诊断主要依靠监测尿量或血清肌酐(SCr)水平,但因为肾血供减少及使用利尿剂,使诊断存在干扰且具有非特异性。早期识别SA-AKI的临床过程并进行有效管理,能尽快恢复肾功能,改善结局。本文从SA-AKI的流行病学、诊断局限性、病理生理学机制、治疗及预后等方面展开讨论,发现大约30%的脓毒症患者会发展为急性肾损伤(AKI),且重症监护病房(ICU)中大约50%的AKI患者存在脓毒症。一旦诊断为SA-AKI,应进行密切监测和及时的器官支持治疗,以防止进一步肾损伤。SA-AKI可在患者入院后第1周逆转,且预后良好。双侧肾小球血流灌注减少、炎症反应、代谢适应和微循环功能受损是脓毒症器官损伤的主要机制。病因控制和早期适当应用抗菌药物仍是脓毒症治疗的关键;液体复苏、血管升压药、早期使用肾脏替代治疗(RRT)及血液净化,是决定SA-AKI预后的重要因素。

【关键词】 脓毒症; 急性肾损伤; 机制; 治疗

基金项目: 国家自然科学基金(82002025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220808-00725

Identification and management of sepsis associated-acute kidney injury

Xu Li, Sun Peng

Department of Emergency, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, Hubei, China

Corresponding author: Sun Peng, Email: sp_1111@126.com

【Abstract】 At present, the diagnosis of sepsis associated-acute kidney injury (SA-AKI) mainly relies on monitoring urine volume or serum creatinine (SCr) levels. Due to decreased renal blood supply and the use of diuretics, the diagnosis is intrusive and non-specific. Early identification of the clinical process of SA-AKI and effective management can restore renal function as soon as possible and improve outcomes. This paper discusses the epidemiology, diagnostic limitations, pathophysiological mechanism, treatment and prognosis of SA-AKI. Approximately 30% of patients with sepsis were found to develop acute kidney injury (AKI), and 50% of patients with AKI in the intensive care unit (ICU) were found to have sepsis. Once a diagnosis of SA-AKI is made, close monitoring and timely organ support therapy should be combined to prevent further kidney injury. SA-AKI can be reversed early in the first week after admission, and the prognosis is good. The main mechanisms of organ injury in sepsis are reduced perfusion of bilateral glomeruli, impaired inflammatory response, metabolic adaptation and microcirculation. Etiological control and antibiotic application early play important roles in sepsis management. In addition, fluid resuscitation, vasopressors, early use of renal replacement therapy (RRT), and blood purification are important prognostic factors of SA-AKI.

【Key words】 Sepsis; Acute kidney injury; Mechanism; Treatment

Fund program: National Natural Science Foundation of China (82002025)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220808-00725

国际共识定义脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis associated-acute kidney injury, SA-AKI)是指在发生脓毒症情况下的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),且无其他诱因,无脓毒性休克和肾脏疾病。目前血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平和尿量作为主要诊断指标,在AKI的管理中具有非特异性,故识别其临床过程并进行有效干预非常重要。

1 SA-AKI的流行病学

目前,研究者对SA-AKI的流行病学知之甚少。临床上大约有30%的脓症患者会发展为AKI,SA-AKI的全球发病率约为600万/年,或接近0.1%。在重症监护病房(intensive care unit, ICU),近半数的AKI患者会发生脓毒症。一项纳入了欧洲多中心ICU 1177例脓毒症患者的前瞻性队列研究结果显示,AKI的发病率为51%,病死率为41%^[1]。一项来自

我国的多中心回顾性研究显示,脓症患者中AKI发生率为47.1%;该研究纳入了1243例脓毒性休克患者,其中因AKI急诊入院者占50.4%,另有18.7%在7d内出现AKI^[2]。临床上有70%的AKI患者被归类为2期或3期^[3]。即使在没有严重脓毒症或脓毒性休克的患者中,AKI也很常见。约34%的非重度社区获得性肺炎患者会发展为AKI^[4]。以上流行病学数据显示,SA-AKI发病率呈现逐渐增高的趋势,研究者必须引起足够重视。

2 SA-AKI诊断的局限性

脓毒症和AKI发生的确切时间通常很难确定。脓毒症及其治疗会使肾脏受到伤害,脓毒症与AKI相互作用,脓毒症会引起AKI,而危重患者在AKI后会出现脓毒症,提示AKI可能会增加脓毒症的发生风险。因此,SA-AKI的因果关系

尚未确定。另外,诊断 AKI 仅靠 SCr 和尿量存在局限性^[5]:脓毒症会减少外周血流灌注,引起肌肉血供下降,而造成肌酸产生减少,延缓 SCr 水平增加,不利于 AKI 的早期监测;尿量不足也可能被积极的液体复苏所稀释,造成无法及时诊断 AKI;使用利尿剂也可能会干扰 AKI 的诊断。尿液显微镜检查是用于检测肾脏疾病的常规方法之一。与其他原因导致的 AKI 患者相比,SA-AKI 患者的尿液显微镜评分更高;当尿液显微镜评分 ≥ 3 分时,其特异度可高达 95%,但检测恶化 AKI 的敏感度较低(67%),提示尿沉渣可能有助于确定 AKI 的病因并提供预后信息,但诊断 AKI 和 AKI 恶化的敏感性较差^[5]。

3 SA-AKI 的临床病程及结局

SA-AKI 的确切发病时间尚不清楚。对于脓毒症患者应怀疑是否存在 AKI;反之,对于 AKI 患者也应怀疑是否存在脓毒症。AKI 可能在入院时与脓毒症同时出现,或在住院期间出现;在脓毒症患者入院时不存在 AKI 的情况下,仍然可以通过最佳复苏和适当的脓毒症治疗来预防 AKI。一旦诊断为 SA-AKI,应进行密切监测和及时的器官支持治疗,以防止发生进一步的肾损伤。SA-AKI 可能在入院后第 1 周逆转,而且预后良好,但有些患者可能会再经历 1 次或多次 AKI。这强调了即使 AKI 在早期逆转或恢复,后期也仍应密切监测和避免肾毒性损伤。即使 SA-AKI 完全康复,也仍有慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)和其他结局的发生风险,包括复发性脓毒症^[6]。在 AKI 后 7 d 内尚未完全康复的患者将被归类为急性肾脏病(acute kidney disease, AKD),稍后可能恢复,或进展为 CKD,并且与不良的长期预后相关^[7]。出院的 SA-AKI 幸存者应由肾脏科医生长期随访,并进行最佳管理,以监测 CKD 和其他不良结局的发生^[6]。

4 SA-AKI 的病理生理学机制

SA-AKI 的病理生理学机制尚不清楚。一般认为,SA-AKI 是由于双侧肾小球血流灌注减少,引发急性肾小管缺血,甚至肾小管上皮细胞(renal tubular epithelial cell, RTEC)凋亡。此外,炎症反应、代谢适应和微循环功能受损在脓毒症器官损伤期间扮演着重要角色。

4.1 缺血/再灌注(ischemia/reperfusion injury, I/R)损伤:低灌注和休克是 AKI 的主要原因,I/R 损伤可导致急性肾小管坏死及广泛的细胞死亡。然而,SA-AKI 时,除 I/R 损伤外,还有多种机制在发挥作用^[8],如在肾血流动力学稳定的情况下也可能发生 SA-AKI。

4.2 炎症反应:炎症反应是病原体入侵宿主后形成的防御机制。在脓毒症期间,病原体相关分子模式(pathogen associated molecular pattern, PAMP)以及损伤相关分子模式(damage associated molecular pattern, DAMP)等炎症递质在血管内释放。这些分子与模式识别受体结合,如 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR),存在于免疫细胞表面,引发下游信号级联,导致促炎分子的合成和释放^[9]。RTEC 细胞也表达 TLR,特别是 TLR2 和 TLR4^[9]。当 PAMP 激活时,近端 RTEC 细胞表现出氧化应激增加,产生活性氧,且造成线粒体损伤。有证据

表明,RTEC 通过旁分泌启动信号转导^[10]。此外,病理学观察表明,脓毒症动物模型肾小球和腹膜区域的单核细胞浸润增加,证实了炎症在 AKI 中的作用^[11]。

4.3 微循环障碍:有研究表明,脓毒症患者即使肾脏供血稳定,也会发生肾脏微循环改变^[12]。SA-AKI 的特征是微循环血流量的非均一性改变,表现为毛细血管血液流动比例降低及停止流动比例增加。多种机制可能导致微循环障碍,如交感及副交感神经系统反应、内皮损伤、糖萼脱落和凝血级联激活^[13]。血管内皮损伤可增强白细胞侵入和血小板黏附,同时血流速度降低,导致毛细血管闭塞和微血栓形成,以及 RTEC 细胞长期暴露于活化的炎症递质中。血管通透性增加及舒张功能障碍与内皮损伤相关,由此产生的管周间质性水肿通过增加由毛细血管到 RTEC 细胞的氧气扩散距离、提高静脉输出压来改变对 RTEC 细胞的灌注。微循环血流动力学改变也可能在 SA-AKI 期间发挥关键作用。肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)由肾小球内静水压决定,与肾血流变化无关,因此提出肾传入小动脉收缩和传出小动脉扩张的机制,以此来解释肾小球压下降导致 GFR 降低^[13]。

此外,AKI 期间肾内血流出现再分布,使血流远离髓质,绕过肾小球,并将传入物直接连接到传出小动脉的毛细血管,部分解释了 SA-AKI 期间的血液分流。然而,目前尚不清楚这些分流通路如何或何时打开。总之,分流增加和血流重新分配解释了 SA-AKI 期间可能存在缺血以外的机制。

4.4 代谢适应:SA-AKI 期间可发生代谢适应,即采用维持细胞和器官最低功能的方法保证细胞存活。目前已有多种理论来阐述脓毒症期间 RTEC 细胞出现代谢适应,大多为线粒体介导,其特征是能量消耗优化。炎症与能量消耗优化有关,意味着蛋白质合成或离子运输中的能量利用率降低,只能维持重要细胞功能的能量利用,同时避免细胞死亡^[14]。炎症期间,肾小管转运蛋白表达下调,肾小管离子转运减少,表明通过代谢适应可重新确定能量消耗的优先,这是一种适应性机制^[14]。目前尚不清楚代谢适应是如何发生的。

5 SA-AKI 的治疗与管理

病因控制和早期适当的抗菌药物应用仍是脓毒症治疗的关键,也可以防止进一步肾损伤。抗菌药物给药延迟与早期 AKI 发展有关。然而,某些涉及治疗的肾毒性药物应慎用,如氨基糖苷类、万古霉素等。改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南提出,应慎用两性霉素 B 及静脉注射放射造影剂等诊断药物,以防止肾损伤,必要时应考虑严格的药物监测^[15]。

5.1 液体复苏:液体复苏后使用血管升压药是治疗休克的基石。在脓毒性休克患者中进行的 3 项具有里程碑意义的临床试验一致表明,复苏方案对于降低病死率或肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)需求没有优势^[16-18];且早期目标导向治疗、替代性复苏方案或常规治疗对于新的 AKI 发展、AKI 严重程度、液体超负荷、RRT 需求或肾脏恢复影响甚微^[16]。

5.2 复苏液的类型:所有静脉输液都可能引起液体超负荷

和肾负荷过重。一项纳入 2526 例 ICU 患者的前瞻性观察性研究表明, AKI 患者前 3 d 的累积液体较多, 液体超负荷是 AKI 严重程度的独立危险因素^[19]。研究表明, 羟乙基淀粉会增加 AKI、RRT 需求和死亡的风险, 当给予脓毒症患者大量羟乙基淀粉时, 影响最为明显^[20]。与晶体液相比, 明胶可能与脓毒症患者较高的 AKI 发生率和 RRT 需求相关^[21]。白蛋白溶液在脓毒症复苏中通常是安全的, 然而, 最近一项纳入 11 152 例休克患者的观察性研究显示, 术后休克时早期输入大量白蛋白与 AKI 的发生显著相关^[22]。

一项有关 ICU 患者(包括脓毒性休克)的观察性研究表明, 当使用林格液时, AKI 发生率和病死率均降低; 即使在脓毒症亚组中, 使用生理盐水与平衡晶体液患者的 AKI 发生率或 RRT 比例差异也均无统计学意义^[23-24]。有两项共招募了近 30 000 例患者的试验表明, 在接受平衡晶体液治疗的患者中, 主要不良肾脏事件的发生风险降低^[25-26]。因此, 应使用平衡液代替生理盐水, 特别是在脓毒症患者中^[27]。

5.3 血管升压药和靶目标: 去甲肾上腺素是治疗脓毒性休克的首选药物。与去甲肾上腺素相比, 多巴胺与更多不良事件相关, 不推荐用于肾脏保护^[28]。血管升压素与较低的 RRT 比例有关, 似乎不会增加 AKI 风险^[29]。一项针对脓毒性休克的大型随机对照试验显示, 与平均动脉压 65 ~ 70 mmHg (1 mmHg ≈ 0.133 kPa) 的目标相比, 80 ~ 85 mmHg 的血压水平降低了患者对 RRT 的需求, 但没有观察到生存获益^[30]。

5.4 RRT 启动时间: 早期应用 RRT 能够使危重症 AKI 患者在开始 RRT 90 d 内明显获益^[31-33]; 同时, 早期治疗可显著降低 1 年重大肾脏不良事件发生率和病死率, 促进肾脏功能恢复^[34]。然而, 另一项针对脓毒性休克和重度 AKI 患者在 ICU 进行早期透析与延迟透析效果对比的试验结果表明, 这两种方式 RRT 患者 90 d 病死率差异并无统计学意义^[35]; 但令人担忧的是, 有 9% 的患者在早期与延迟开始之间死亡^[16]。目前针对 RRT 启动的适宜时间依然存在争议。

5.5 血液净化: 关于血液净化的临床证据依然有限, 绝大多数研究尚未测量靶溶质, 因此尚不清楚是否能够清除炎症介质, 或者尽管能清除, 但对生存预后无益。即使在脓毒性休克患者中, 细胞因子也高度可变, 高内源性清除率意味着它们的水平是动态的^[36]。

高容量血液滤过 (high volume hemofiltration, HVHF) 被定义为对流剂量 $> 35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的连续治疗。一项小型研究调查了 HVHF ($40 \sim 100 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 在 SA-AKI 患者中的作用, 结果显示病死率各不相同^[37]。一项多中心随机对照试验将 140 例 SA-AKI 患者随机分组, 分别接受 HVHF ($70 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 或者标准血液滤过 ($35 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$) 治疗 96 h, 结果显示, 两种治疗方式患者 28、60、90 d 病死率差异均无统计学意义^[38]。另一项随机对照试验比较了 SA-AKI 患者使用不同剂量 HVHF 的治疗效果, 结果显示, $85 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 与 $50 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ HVHF 患者的病死率和肾脏结局差异均无统计学意义^[37]。一项纳入 4 项有关 SA-AKI 患者 HVHF 试验的 Meta 分析显示, HVHF 对 28 d 生存率并无益处, 而且低

磷血症和低钾血症的发生率增加^[39]。

多黏菌素 B 血液灌流 (polymyxin B hemoperfusion, PMX-HP) 作为脓毒症的辅助治疗手段, 可去除血液循环中的内毒素。多项随机对照试验已确定了 PMX-HP 在脓毒症中的疗效, 但也有部分研究得出相反的结果。欧洲一项多中心试点试验招募了 36 例腹腔内脓毒症手术患者, 证明 PMX-HP 治疗 2 h 仅可改善患者左心室功能和降低 RRT 需求^[40]。一项纳入了 64 例重度腹腔内脓毒症患者的研究表明, PMX-HP 治疗在血流动力学、器官功能和 28 d 生存率方面可带来有利结果^[41]。然而, 随后 2 项较大的随机对照试验结果则呈阴性^[42-43]。此外, PMX-HP 的免疫调节作用也已在另一项随机对照试验中报道, 证实其可以改善脓毒症患者的单核细胞和中性粒细胞募集, 但对于降低病死率或改善肾脏结局并无益处^[42]。

6 SA-AKI 的预后

SA-AKI 与不良的临床结局密切相关。在 AKI 危重症患者中, SA-AKI 患者的住院死亡风险更高, 住院时间更长^[44]。在休克后 24 h 内逆转的 SA-AKI 患者院内病死率降低^[45]。SA-AKI 患者的长期预后取决于原发病、AKI 的严重程度和出院时的基本状况。AKI 恢复的患者生存率显著提高, 仍可能发生 CKD、终末期肾病和死亡^[46]。在对 105 例幸存者 1 年多的随访中发现, AKI 逆转、恢复和未恢复患者 CKD 发生率分别为 21%、30%、79%^[47]。AKI 的严重程度、及时治疗和住院期间的恢复状态是决定预后的重要因素。

7 小结与展望

综上所述, 1/3 的脓毒症患者会发展为 AKI, 其重症比例占 1/2。一旦诊断为 SA-AKI, 应密切监测和及时治疗, 以防止进一步肾损伤。SA-AKI 及时诊治, 能够早期逆转, 且预后良好。SA-AKI 的主要机制是双侧肾小球血流灌注减少、炎症反应、代谢适应和微循环功能受损。脓毒症治疗的关键是病因控制和早期适当应用抗菌药物; 液体复苏、血管升压药、早期 RRT 及血液净化是决定预后的重要因素。

目前 SA-AKI 的相关研究层出不穷, 其早期诊断应致力于寻找有效的生物标志物。目前已发现许多新的生物标志物, 包括中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白、肾损伤分子-1、高迁移率族蛋白、肝脏脂肪酸结合蛋白、视黄醇结合蛋白、白细胞介素-18 等^[4], 相信在未来诊断中能提供更多依据。治疗上也需要更多的研究支持, 以减少不良预后, 如 RRT 启动时机尚有待于更多的随机对照试验证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Chen WY, Cai LH, Zhang ZH, et al. The timing of continuous renal replacement therapy initiation in sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: the CRTSAKI study (continuous RRT timing in sepsis-associated AKI in ICU): study protocol for a multicentre, randomised controlled trial [J]. *BMJ Open*, 2021, 11 (2): e040718. DOI: 10.1136/bmjopen-2020-040718.
- [2] Xu X, Nie S, Liu ZS, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (9): 1510-1518. DOI: 10.2215/CJN.02140215.
- [3] ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370 (18): 1683-1693. DOI: 10.1056/NEJMoa1401602.

- [4] Kellum JA, Romagnani P, Ashuntantang G, et al. Acute kidney injury [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 52. DOI: 10.1038/s41572-021-00284-z.
- [5] Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute kidney injury: diagnosis and management [J]. *Am Fam Physician*, 2019, 100 (11): 687-694.
- [6] Ferembach DA, Bonventre JV. Acute kidney injury and chronic kidney disease: from the laboratory to the clinic [J]. *Nephrol Ther*, 2016, 12 Suppl 1 (Suppl 1): S41-S48. DOI: 10.1016/j.nephro.2016.02.005.
- [7] Petejova N, Martinek A, Zadrzil J, et al. Acute kidney injury in septic patients treated by selected nephrotoxic antibiotic agents—pathophysiology and biomarkers: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (19): 7115. DOI: 10.3390/ijms21197115.
- [8] Ma HJ, Guo XZ, Cui SC, et al. Dephosphorylation of AMP-activated protein kinase exacerbates ischemia/reperfusion-induced acute kidney injury via mitochondrial dysfunction [J]. *Kidney Int*, 2022, 101 (2): 315-330. DOI: 10.1016/j.kint.2021.10.028.
- [9] Vázquez-Carballo C, Guerrero-Hue M, García-Caballero C, et al. Toll-like receptors in acute kidney injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (2): 816. DOI: 10.3390/ijms22020816.
- [10] 彭文静, 李国福. 微小RNA在脓毒症急性肾损伤中的研究进展 [J]. *中华危重病急救医学*, 2022, 34 (5): 556-560. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20211117-01740.
- [11] Montomoli J, Donati A, Ince C. Acute kidney injury and fluid resuscitation in septic patients: are we protecting the kidney? [J]. *Nephron*, 2019, 143 (3): 170-173. DOI: 10.1159/000501748.
- [12] Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2016, 22 (6): 546-553. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000356.
- [13] Ergin B, Kapucu A, Demirci-Tansel C, et al. The renal microcirculation in sepsis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2015, 30 (2): 169-177. DOI: 10.1093/ndt/gfu105.
- [14] Hu ZX, Zhang H, Yang SK, et al. Emerging role of ferroptosis in acute kidney injury [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2019, 2019: 8010614. DOI: 10.1015/2019/8010614.
- [15] Ostermann M, Bellomo R, Burdman EA, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) conference [J]. *Kidney Int*, 2020, 98 (2): 294-309. DOI: 10.1016/j.kint.2020.04.020.
- [16] Ortiz Lasa M, Gonzalez-Castro A, Peñasco Martín Y, et al. Update on fluid therapy in the critical patient resuscitation process [J]. *Enferm Clin (Engl Ed)*, 2019, 29 (3): 195-198. DOI: 10.1016/j.enfcli.2018.10.010.
- [17] Keijzers G, Macdonald SP, Udy AA, et al. The Australasian resuscitation in sepsis evaluation: FLUID or vasopressors in emergency department sepsis, a multicentre observational study (ARISE FLUIDS observational study): rationale, methods and analysis plan [J]. *Emerg Med Australas*, 2019, 31 (1): 90-96. DOI: 10.1111/1742-6723.13223.
- [18] Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Protocolised management in sepsis (ProMISe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock [J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19 (97): i-xxv, 1-150. DOI: 10.3310/hta19970.
- [19] Tan CY, Gu J, Li T, et al. Inhibition of aerobic glycolysis alleviates sepsis-induced acute kidney injury by promoting lactate/Sirtuin 3/AMPK-regulated autophagy [J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (3): 19. DOI: 10.3892/ijmm.2021.4852.
- [20] 王伟, 冯庆国, 杨万杰, 等. 不同液体复苏策略对脓毒性休克AKI患者肾功能的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (9): 1080-1084. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200717-00529.
- [21] Nakano D. Septic acute kidney injury: a review of basic research [J]. *Clin Exp Nephrol*, 2020, 24 (12): 1091-1102. DOI: 10.1007/s10157-020-01951-3.
- [22] Zhang JX, 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.
- [23] Bellomo R, Wan L, Langenberg C, et al. Septic acute kidney injury: the glomerular arterioles [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 174: 98-107. DOI: 10.1159/000329246.
- [24] Kosaka J, Lankadeva YR, May CN, et al. Histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review of experimental data [J]. *Crit Care Med*, 2016, 44 (9): e897-903. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001735.
- [25] Kellum JA, Wen XY, de Caestecker MP, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: a problem deserving of new solutions [J]. *Nephron*, 2019, 143 (3): 174-178. DOI: 10.1159/000500167.
- [26] Koyner JL. Sepsis and kidney injury [J]. *Contrib Nephrol*, 2021, 199: 56-70. DOI: 10.1159/000517701.
- [27] Ladzinski AT, Thind GS, Siuba MT. Rational fluid resuscitation in sepsis for the hospitalist: a narrative review [J]. *Mayo Clin Proc*, 2021, 96 (9): 2464-2473. DOI: 10.1016/j.mayocp.2021.05.020.
- [28] Fan H, Su BJ, Le JW, et al. Salidroside protects acute kidney injury in septic rats by inhibiting inflammation and apoptosis [J]. *Drug Des Devel Ther*, 2022, 16: 899-907. DOI: 10.2147/DDDT.S361972.
- [29] Ludes PO, de Roquetaillade C, Chousterman BG, et al. Role of damage-associated molecular patterns in septic acute kidney injury, from injury to recovery [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 606622. DOI: 10.3389/fimmu.2021.606622.
- [30] Wei SW, Gao YG, Dai XG, et al. SIRT1-mediated HMGB1 deacetylation suppresses sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2019, 316 (1): F20-F31. DOI: 10.1152/ajprenal.00119.2018.
- [31] Ma S, Evans RG, Iguchi N, et al. Sepsis-induced acute kidney injury: a disease of the microcirculation [J]. *Microcirculation*, 2019, 26 (2): e12483. DOI: 10.1111/micc.12483.
- [32] Zhang JX, Tian JK, Sun HZ, et al. How does continuous renal replacement therapy affect septic acute kidney injury? [J]. *Blood Purif*, 2018, 46 (4): 326-331. DOI: 10.1159/000492026.
- [33] 吴相伟, 叶继辉, 孙敏, 等. CRRT启动时机与脓毒症相关性AKI患者预后的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (11): 1352-1355. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200304-00206.
- [34] Jury D, Shaw AD. Utility of bedside ultrasound derived hepatic and renal parenchymal flow patterns to guide management of acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2021, 27 (6): 587-592. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000899.
- [35] Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43 (6): 816-828. DOI: 10.1007/s00134-017-4755-7.
- [36] 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.
- [37] Meng SQ, Yang WB, Liu JG, et al. Evaluation of the application of high volume hemofiltration in sepsis combined with acute kidney injury [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22 (3): 715-720. DOI: 10.26355/eurrev_201802_14298.
- [38] Honoré PM, Jacobs R, Boer W, et al. New insights regarding rationale, therapeutic target and dose of hemofiltration and hybrid therapies in septic acute kidney injury [J]. *Blood Purif*, 2012, 33 (1-3): 44-51. DOI: 10.1159/000333837.
- [39] Clark E, Molnar AO, Joannes-Boyau O, et al. High-volume hemofiltration for septic acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (1): R7. DOI: 10.1186/cc13184.
- [40] Lankadeva YR, Okazaki N, Evans RG, et al. Renal medullary hypoxia: a new therapeutic target for septic acute kidney injury? [J]. *Semin Nephrol*, 2019, 39 (6): 543-553. DOI: 10.1016/j.semnephrol.2019.10.004.
- [41] Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: what do we really know? [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36 (4 Suppl): S198-S203. DOI: 10.1097/CCM.0b013e318168ced5.
- [42] Jacobs R, Honoré PM, Joannes-Boyau O, et al. Septic acute kidney injury: the culprit is inflammatory apoptosis rather than ischemic necrosis [J]. *Blood Purif*, 2011, 32 (4): 262-265. DOI: 10.1159/000330244.
- [43] Morrell ED, Kellum JA, Pastor-Soler NM, et al. Septic acute kidney injury: molecular mechanisms and the importance of stratification and targeting therapy [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (5): 501. DOI: 10.1186/s13054-014-0501-5.
- [44] Ge CL, Peng QY, Chen W, et al. Association between albumin infusion and outcomes in patients with acute kidney injury and septic shock [J]. *Sci Rep*, 2021, 11 (1): 24083. DOI: 10.1038/s41598-021-03122-0.
- [45] Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review [J]. *Crit Care*, 2008, 12 (2): R38. DOI: 10.1186/cc6823.
- [46] Morrell ED, Kellum JA, Hallows KR, et al. Epithelial transport during septic acute kidney injury [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2014, 29 (7): 1312-1319. DOI: 10.1093/ndt/gft503.
- [47] Romanovsky A, Morgan C, Bagshaw SM. Pathophysiology and management of septic acute kidney injury [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29 (1): 1-12. DOI: 10.1007/s00467-013-2427-6.