

严重脓毒症并发急性肾损伤的诊治进展

亢宏山¹ 白艳² 刘淑红¹ 王晶¹ 王会青¹

刘亚晶¹ 赵媛媛¹ 马珍¹ 崔朝勃¹ 赵鹤龄³

(1. 衡水市哈励逊国际和平医院重症医学科, 河北 衡水 053000;

2. 衡水市妇儿医院产一科, 河北 衡水 053000; 3. 河北省第一人民医院重症医学科, 河北 石家庄 050051)

脓毒症常合并急性肾损伤(AKI)在重症医学科尤为常见,病死率高达44%,而未合并AKI患者的病死率为21%,严重威胁患者生命安全^[1]。脓毒症并发AKI的发病机制与非脓毒症所致AKI发病机制明显不同。现对脓毒症并发AKI的发病机制及治疗进展进行综述如下。

1 脓毒症的定义

脓毒症是感染病原体与宿主免疫系统、炎症反应、凝血功能之间相互作用,造成机体器官功能损害的复杂临床综合征。据统计,全球每年有1800多万脓毒症患者,占世界总人口的0.3%,并且以每年1.5%的速度增长^[2]。近期国外流行病学调查显示:脓毒症的致死人数与急性心肌梗死(AMI)相当,超过了获得性免疫缺陷综合征(艾滋病)、乳腺癌和卒中的死亡人数^[3]。严重脓毒症是指感染伴器官血流灌注不足(血乳酸增加、少尿、外周循环障碍、意识状态急性改变)或功能障碍,目前,严重脓毒症已成为重症加强治疗病房(ICU)患者死亡的主要原因^[4]。

严重脓毒症常导致AKI,脓毒症相关AKI在ICU中的发病率为33%^[5],且AKI的发病率呈上升趋势^[6]。近年来研究表明,脓毒症合并AKI的病死率较不合并AKI患者增加了1倍,明显高于其他因素导致的AKI^[7]。

2 脓毒症并发AKI的发病机制

2.1 脓毒症并发AKI的病理学改变: 既往认为脓毒症发展过程中血流动力学变化分为脓毒症早期和脓毒症晚期两个阶段,脓毒症早期的病理生理变化表现为高动力循环状态,心脏收缩力增加,心排血量(CO)增多,组织灌注增加,血管扩张,血管阻力减小;而脓毒症晚期的主要病理生理变化表现为微循环血流量明显减少,组织血流灌注下降,尿量明显减少,此时脓毒症患者可出现微循环衰竭继发AKI,患者肾小管上皮细胞及线粒体受到损伤^[7]。肾脏对缺氧极其敏感,肾髓升支粗段的肾小管上皮细胞具有最高的氧提取率,约氧输送的80%被其利用,由于肾血流量(RBF)下降导致其氧供应明显下降,最终引起肾功能障碍^[8]。然而,随着研究的不断深入,越来越多的证据表明,脓毒症相关AKI的发生可以不存在RBF的下降^[9]。Prowle等^[10]通过对脓毒症相关AKI患者进行研究同样得出了不存在RBF下降的结论。另外Murugan等^[11]采用前瞻性的多中心对照研究,收集超过1800例社区获得性肺炎(CAP)患者的临床资料发现,即

使感染不严重,AKI仍然有较高的发病率,同时发现脓毒症相关AKI肾脏功能的恶化与患者体内炎性介质水平如白细胞介素-6(IL-6)升高密切相关,CAP合并AKI患者并未发现存在血流动力学异常。另一项研究从脓毒症患者血浆中提取上皮细胞进行培养,发现脓毒症患者炎性介质的释放能诱导肾小管上皮细胞损伤和肾脏血管功能障碍及免疫功能受损^[12]。最近一项研究对脓毒症合并AKI死亡患者进行尸检,为脓毒症相关AKI寻找病理学证据,然而这些肾脏组织学特征与肾小管功能受损的病理学表现并不能解释脓毒症患者生前出现的严重肾功能障碍^[13]。虽然脓毒症相关AKI存在正常RBF,然而研究证明,血压的高低可以直接影响肾脏的灌注和肾小球滤过率,国外对脓毒症合并高血压的患者进行研究发现,患者血压增高可阻止或降低AKI的发生率^[14]。这些研究显示:脓毒症AKI病理改变完全不同于非脓毒症AKI,其发病机制除组织灌注不足参与外,还存在其他机制。

2.2 脓毒症相关AKI肾脏微循环的变化: 脓毒症引起患者循环系统剧烈变化是以外周血管阻力降低,组织血流分布不均,微循环灌注紊乱为主要表现的^[15]。脓毒症初始阶段表现为高动力性的循环状态,CO通常是增加的。一项研究向羊腹腔中注射大肠杆菌诱发羊腹腔内感染,通过监测脓毒症羊主动脉血流量及肾脏血流动力学的变化发现,48h后羊开始出现高动力循环状态,CO和RBF增加,并且出现低血压和少尿,发生AKI^[16]。该研究为脓毒症患者早期RBF和肾脏灌注增加提供了理论依据,虽然脓毒症患者早期RBF是增加的,但并没有阻止AKI的逐渐加重^[17]。脓毒症晚期在肾脏灌注下降的情况下,虽然整个肾脏RBF仍然是正常或增加的,肾脏微循环的血流可能在肾脏皮质和肾脏髓质之间发生改变^[18]。

Tiwari等^[20]通过给猪静脉注射(静注)铜绿假单胞菌和腹腔内注射粪肠球菌诱发脓毒症,发现在全身血管阻力降低的同时,肾血管阻力是增高的,肾血管阻力增加可能是脓毒症相关AKI发生的一个重要血流动力学因素。腹腔内压力增加,脓毒症引起的肾微血管功能障碍,均能导致肾血管阻力增加,肾脏RBF减少引起肾脏损伤。Derudder等^[20]使用多普勒超声在床边对脓毒症合并AKI患者肾血管阻力进行测量,根据脓毒性休克患者肾动脉阻力来调整去甲肾上腺素用量,确定肾脏灌注的最佳平均动脉压(MAP)。然而,改善肾脏局部血流量是否能够防止肾小管损伤,以提高脓毒性休克相关AKI生存率还有待证实。血小板和白细胞聚

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.04.033

基金项目: 河北省衡水市科研与发展计划项目(13012Z)

通讯作者: 赵鹤龄, Email: zhhelingsina.com

集、红细胞脆性增加以及内皮细胞肿胀是导致毛细血管闭塞的主要原因,而毛细血管闭塞将导致患者肾循环阻力增加,RBF 下降,加重肾脏缺血、缺氧^[21]。毛细血管通透性增加是脓毒症患者的共同特征,并导致组织间隙水肿和液体潴留,除了与脓毒症的严重程度有关外,液体超负荷和组织间隙水肿,增加了氧气进入靶细胞的扩散距离,类似的结果可以在肾微循环观察到,这必然进一步加重肾脏功能障碍,从而导致 AKI 的发生^[22-23]。因为肾脏是一个腹膜后器官,液体超负荷和组织水肿加重,导致腹腔内压力和肾脏微循环阻力增加,肾脏灌注压下降,使本已受损的肾功能进一步恶化^[24]。

血管内皮细胞功能是血管张力重要的决定因素,白细胞聚集能改变血管平滑肌的反应性^[25]。受损伤的血管内皮细胞产生血管扩张因子明显减少,血管收缩反应明显增加,血管收缩因子与血管扩张因子比例失衡,将导致肾脏血流再分配,引起肾脏局部氧供发生改变。此外,内皮细胞的氧化应激水平明显提高,使血管收缩功能明显增强,是脓毒症患者发生 AKI 的重要因素。同时,由于肾脏微循环的小血管阻塞以及凝血系统激活,将导致微循环障碍加重和肾脏局部缺血、缺氧^[26]。所以,非均匀分布的 RBF 是导致脓毒症患者不均衡的肾小管上皮细胞损伤的一个原因。

一氧化氮(NO)在脓毒症和脓毒症引起 AKI 的复杂病理生理过程中起着举足轻重的作用^[27]。脓毒症患者 NO 生成明显增加,由于表达模式的不同,导致不同部位的 NO 浓度不同,而 NO 浓度不同将导致局部血流灌注不均匀,必然会影响肾血流动力学,同时导致肾脏局部过氧化亚硝酸盐升高及与之相关的肾小管损伤^[28]。研究证实,诱导型一氧化氮合酶(iNOS)活性增加与全身炎症反应所致近端肾小管损伤密切相关,选择性抑制 iNOS 水平有助于脓毒症患者肾脏功能的改善^[19]。因此,通过选择性抑制肾 iNOS 水平对治疗脓毒症引起的 AKI 可能有一定作用。

2.3 脓毒症炎症介质的过度释放与 AKI: 炎性介质(IL-6、IL-10 和巨噬细胞迁移抑制因子)水平升高与脓毒症相关 AKI 之间关系密切,一方面其升高有利于清除感染病灶和修复已经损伤的组织器官功能,另一方面,升高的炎性介质对组织器官也会造成损伤^[29]。脓毒症炎症介质的过度释放在初始阶段可激活白细胞、内皮细胞和上皮细胞,导致微血管功能障碍、缺氧和组织损伤。促炎介质可激活内皮细胞,增加血管通透性,导致毛细血管渗漏的发生,并能诱导炎性介质释放,在脓毒症相关 AKI 晚期,白细胞在肾脏中聚集发挥了极其重要的作用^[30]。虽然没有观察到脓毒症引起 AKI 的所有机制,但已有研究证实,消除中性粒细胞或阻止中性粒细胞黏附分子聚集到肾脏可以完全消除脓毒症相关 AKI^[33]。研究者认为这是因为脓毒症诱发 AKI 是通过白细胞黏附和渗出的中性粒细胞释放活性氧(ROS),再加上蛋白酶、弹性蛋白酶、髓过氧化物酶和其他酶对组织的破坏作用来实现,这些物质与白细胞三烯 B4 和血小板活化因子一起能增加血管通透性和黏附分子表达,从而加速 AKI 的发生^[32]。

白细胞可激活肾小管上皮细胞直接释放炎性介质及相关损害分子^[33]。炎性因子在肾小球过滤,进入近端肾小

管并可直接激活肾小管上皮细胞,导致这些细胞的代谢和功能状态发生变化。最近研究表明,炎性因子可以通过黏附并激活肾小管上皮细胞 Toll 样受体(TLR2 和 TLR4),对肾小管造成损伤,虽然动物实验早已经证明炎性介质能够引起肾脏损伤,但这种观点最近才被人们接受。人肾小管上皮细胞体外刺激实验证实,高迁移率族蛋白 B1(HMGB1)可以通过自分泌和旁分泌的方式刺激 TLR4 的促炎反应,释放促炎介质,导致进一步的肾小管上皮细胞损伤^[34]。所以针对 TLR4 治疗和抑制炎症反应的发生,可能在预防或治疗 AKI 方面存在一定的价值。此外,赵娜等^[35]通过建立脓毒症相关 AKI 诱发因素的多元回归方程发现,血肌酐(SCr)评分、MAP 评分、血乳酸评分及 24 h 液体入量评分为脓毒症并发 AKI 的独立危险因素。

3 脓毒症相关 AKI 的诊断

到目前为止,还没有一项有效措施可以预防或治疗脓毒症引起的 AKI,其原因主要是对 AKI 诊断的延迟,导致了治疗的延误。目前,SCr 和尿量仍是诊断 AKI 的指标,也是 AKI 分期的依据,但 SCr 开始升高时肾损伤已达 50% 以上,诊断时间明显滞后^[36]。因此,寻找新的生物标志物,从肾损伤的病理生理学角度寻找依据,有可能在肾损伤早期得到明确诊断,从而早期启动干预措施^[37]。国外研究结果显示:肾损伤分子-1(KIM-1)在脓毒症后 6 h 明显升高,脓毒症 AKI 患者尿 KIM-1 水平升高时间较对照组明显提前,认为 KIM-1 较 SCr 能更早诊断脓毒症 AKI^[38]。

Devarajan 等^[39]研究发现,在 AKI 后约 2 h 就能在尿中检测到中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(NGAL),而在 3~4 d 后才能检测到 SCr 明显改变,因为 NGAL 不仅存在于尿液中,同样也存在于血浆中,血浆中 NGAL 浓度测定对 AKI 的早期诊断将更加有利。

胱抑素 C 是半胱氨酸蛋白酶抑制剂。与 SCr 相比,胱抑素 C 不受年龄、性别、人群、肌肉指数及肾小管分泌等因素的影响。Haase-Fielitz 等^[40]报道,胱抑素 C 预测 AKI 的敏感度和特异度分别为 78% 和 86%,所以胱抑素 C 和 NGAL 可以作为心脏手术后 AKI 的独立性预测指标。

4 脓毒症相关 AKI 的治疗

炎症、微血管功能障碍以及肾小管上皮细胞的适应性反应与脓毒症相关 AKI 发病机制有关理论的发现,给脓毒症相关性 AKI 的诊断和治疗提供了新的途径。对炎症机制的新认识引发了治疗策略的调整,通过抑制炎症介质的过度释放来防止或治疗 AKI 的方法已经出现,促炎介质(如 IL-6)水平增高与 AKI 之间相互关联,消除这些炎性介质或内毒素可以防止脓毒症引起的 AKI。所以,临床上通过血浆吸附消除细胞因子和内毒素是可行的^[41]。通过结扎阑尾造成穿孔诱发脓毒症的实验数据已经证明,血浆吸附能够清除炎性介质,防止 AKI 的发生^[42]。最近一项研究得出结论:早期对脓毒症 AKI 患者进行连续性肾脏替代治疗(CRRT)可以缩短患者住院时间和肾脏恢复时间,降低 28 d 病死率^[43]。Khwaja 等^[44]认为早期为肾脏病改善全球预后(KDIGO)分期的第二阶段。林钦汉等^[45]通过对 160 例脓毒症合并 AKI

患者的治疗发现,早期进行 CRRT 治疗能够促进患者尿量恢复,缩短患者住 ICU 时间,但是对预后没有影响。另一个研究通过选择外源性碱性磷酸酶干扰细胞因子和内毒素治疗急性 AKI,碱性磷酸酶可以引起内毒素脱磷酸作用,降低全身炎性因子水平,从而阻止脓毒症相关 AKI 的发生^[46]。Pickkers 等^[47]研究结果显示,应用外源性碱性磷酸酶治疗脓毒症相关 AKI 能够提高内生肌酐清除率,降低肾脏替代治疗的需求和治疗持续时间。而调节肿瘤坏死因子- α (TNF- α) 的水平可能是另一种治疗选择,因为在 TNF- α 基因启动因子的多态性与肾脏疾病的严重程度及其他器官功能障碍程度相关^[48]。国内动物实验证实,小剂量氢化可的松能有效抑制炎性介质的产生,从而抑制炎症反应,有效保护脓毒症大鼠的肾脏功能^[49]。以上研究均证明,炎性介质的过度释放与脓毒症相关 AKI 的微循环障碍关系密切。为了提高患者微循环灌注,目前血管扩张剂(硝酸甘油)正在临床应用,但是应用效果还有待证实。因为引起脓毒症相关 AKI 的机制是多方面的,这些机制之间又是相互关联和互相促进的,任何单一的治疗模式都是不可能成功的。

综上所述,脓毒症相关 AKI 是由肾缺血引起肾脏微循环障碍导致的传统观点一直备受争议,因为 AKI 可以发在正常或 RBF 增加的情况下。此外,肾缺血/再灌注(I/R)损伤致 AKI 的病理特征是肾小管上皮细胞凋亡或坏死,脓毒症诱导的 AKI 病理特征是肾小管上皮细胞功能正常或可逆的损伤,两者存在本质区别。新的证据表明:脓毒症时炎性介质的过度释放是患者肾脏功能下降的重要原因,同时发生肾脏炎症和微血管功能障碍加剧了肾小管上皮细胞的损伤。

参考文献

- [1] Mehta RL, Bouchard J, Soroko SB, et al. Sepsis as a cause and consequence of acute kidney injury: Program to Improve Care in Acute Renal Disease [J]. *Intensive Care Med*, 2011, 37(2): 241-248.
- [2] 商娜. 脓毒症流行病学研究[J]. *中国急救医学*, 2013, 33(1): 8-12.
- [3] Martin GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes [J]. *Expert Rev Anti Infect Ther*, 2012, 10(6): 701-706.
- [4] 蔡靛, 刘占国, 常平. 脓毒症致急性肾损伤的机制及治疗研究进展[J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(7): 444-446.
- [5] Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, et al. Endotoxin uptake by S1 proximal tubular segment causes oxidative stress in the downstream S2 segment [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2011, 22(8): 1505-1516.
- [6] Medve L, Antek C, Paloczi B, et al. Epidemiology of acute kidney injury in Hungarian intensive care units: a multicenter, prospective, observational study [J]. *BMC Nephrol*, 2011, 12: 43.
- [7] Mayeux PR, MacMillan-Crow LA. Pharmacological targets in the renal peritubular microenvironment: implications for therapy for sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Pharmacol Ther*, 2012, 134(2): 139-155.
- [8] Di GD, Bellomo R, May CN. The haemodynamic and metabolic effects of epinephrine in experimental hyperdynamic septic shock [J]. *Intensive Care Med*, 2005, 31(3): 454-462.
- [9] Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury [J]. *Shock*, 2014, 41(1): 3-11.
- [10] Prowle JR, Ishikawa K, May CN, et al. Renal blood flow during acute renal failure in man [J]. *Blood Purif*, 2009, 28(3): 216-225.
- [11] Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival [J]. *Kidney Int*, 2010, 77(6): 527-535.
- [12] Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of cardiac and renal dysfunction in patients dying of sepsis [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187(5): 509-517.
- [13] Lerolle N, Nochy D, Guerot E, et al. Histopathology of septic shock induced acute kidney injury: apoptosis and leukocytic infiltration [J]. *Intensive Care Med*, 2010, 36(3): 471-478.
- [14] 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.
- [15] Donati A, Damiani E, Botticelli L, et al. The aPC treatment improves microcirculation in severe sepsis/septic shock syndrome [J]. *BMC Anesthesiol*, 2013, 13(1): 25.
- [16] Di GD, May CN, Bellomo R. Vital organ blood flow during hyperdynamic sepsis [J]. *Chest*, 2003, 124(3): 1053-1059.
- [17] Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs [J]. *Crit Care*, 2008, 12(6): R164.
- [18] Bezemer R, Legrand M, Klijn E, et al. Real-time assessment of renal cortical microvascular perfusion heterogeneities using near-infrared laser speckle imaging [J]. *Opt Express*, 2010, 18(14): 15054-15061.
- [19] Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, et al. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2005, 289(6): F1324-F1332.
- [20] Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, et al. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(9): 1557-1562.
- [21] De Backer D, Donadello K, Taccone FS, et al. Microcirculatory alterations: potential mechanisms and implications for therapy [J]. *Ann Intensive Care*, 2011, 1(1): 27.
- [22] Bagshaw SM, Brophy PD, Cruz D, et al. Fluid balance as a biomarker: impact of fluid overload on outcome in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *Crit Care*, 2008, 12(4): 169.
- [23] Holthoff JH, Wang Z, Seely KA, et al. Resveratrol improves renal microcirculation, protects the tubular epithelium, and prolongs survival in a mouse model of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(4): 370-378.
- [24] Prowle JR, Kirwan CJ, Bellomo R. Fluid management for the prevention and attenuation of acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2014, 10(1): 37-47.
- [25] Sprague AH, Khalil RA. Inflammatory cytokines in vascular dysfunction and vascular disease [J]. *Biochem Pharmacol*, 2009, 78(6): 539-552.
- [26] Seely KA, Holthoff JH, Burns ST, et al. Hemodynamic changes in the kidney in a pediatric rat model of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2011, 301(1): F209-F217.
- [27] Aksu U, Demirci C, Ince C. The pathogenesis of acute kidney injury and the toxic triangle of oxygen, reactive oxygen species and nitric oxide [J]. *Contrib Nephrol*, 2011, 174: 119-128.
- [28] Heemskerk S, Masereeuw R, Russel FG, et al. Selective iNOS inhibition for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2009, 5(11): 629-640.

- [29] Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(9): 840-851.
- [30] Herter JM, Rossaint J, Spieker T, et al. Adhesion molecules involved in neutrophil recruitment during sepsis-induced acute kidney injury [J]. *J Innate Immun*, 2014, 6(5): 597-606.
- [31] Singbartl K, Bishop JV, Wen X, et al. Differential effects of kidney-lung cross-talk during acute kidney injury and bacterial pneumonia [J]. *Kidney Int*, 2011, 80(6): 633-644.
- [32] Zarbock A, Ley K. Mechanisms and consequences of neutrophil interaction with the endothelium [J]. *Am J Pathol*, 2008, 172(1): 1-7.
- [33] El-Achkar TM, Hosein M, Dagher PC. Pathways of renal injury in systemic gram-negative sepsis [J]. *Eur J Clin Invest*, 2008, 38 Suppl 2: 39-44.
- [34] Mudaliar H, Pollock C, Komala MG, et al. The role of Toll-like receptor proteins (TLR) 2 and 4 in mediating inflammation in proximal tubules [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2013, 305(2): F143-F154.
- [35] 赵娜, 田焕焕, 李志, 等. 脓毒症并发急性肾损伤的危险因素分析与早期诊断 [J]. *中华危重病急救医学*, 2013, 25(9): 542-545.
- [36] Belcher JM, Edelstein CL, Parikh CR. Clinical applications of biomarkers for acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 57(6): 930-940.
- [37] Bihorac A, Chawla LS, Shaw AD, et al. Validation of cell-cycle arrest biomarkers for acute kidney injury using clinical adjudication [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189(8): 932-939.
- [38] Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2007, 18(3): 904-912.
- [39] Devarajan P. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL): a new marker of kidney disease [J]. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, 2008, 241: 89-94.
- [40] Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—a prospective cohort study [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 553-560.
- [41] Cantaluppi V, Assenzio B, Pasero D, et al. Polymyxin-B hemoperfusion inactivates circulating proapoptotic factors [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(9): 1638-1645.
- [42] Peng ZY, Wang HZ, Carter MJ, et al. Acute removal of common sepsis mediators does not explain the effects of extracorporeal blood purification in experimental sepsis [J]. *Kidney Int*, 2012, 81(4): 363-369.
- [43] 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.
- [44] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184.
- [45] 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.
- [46] Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited: pathophysiology, prevention and future therapies [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20(6): 588-595.
- [47] 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.
- [48] Susantitaphong P, Perianayagam MC, Tighiouart H, et al. Tumor necrosis factor alpha promoter polymorphism and severity of acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2013, 123(1-2): 67-73.
- [49] 吴玉霞, 吴大玮, 彭苗苗, 等. 小剂量氢化可的松对脓毒症大鼠肾脏糖皮质激素受体- α 表达影响及其肾保护作用的研究 [J]. *中华危重病急救医学*, 2011, 23(7): 426-429.

(收稿日期: 2015-04-01)
(本文编辑: 李银平)

• 学术活动预告 •

“诺扬 ICU” 有奖征文通知

诺扬(酒石酸布托啡诺注射液)是由江苏恒瑞医药股份有限公司研发、生产,由江苏新晨医药有限公司负责销售的新型阿片类镇痛药物,是全新的阿片受体激动-拮抗剂,不仅可激动 κ 受体产生镇痛作用,还对 μ 受体有弱拮抗作用,可有效治疗和缓解各类中、重度疼痛。

疼痛作为第五大生命体征,是 ICU 患者主诉之一,选择合适的镇痛药无疑能够改善 ICU 患者的临床预后。为了推动诺扬(酒石酸布托啡诺注射液,混合型阿片受体激动拮抗剂)在 ICU 的合理应用,《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》编委会与江苏新晨医药有限公司将于 2015 年 2 月至 2016 年 2 月联合举办第二届全国“诺扬 ICU”有奖征文活动,现将有关事项通知如下。

- 征文内容:** ① ICU 诺扬的实验研究; ② ICU 诺扬临床应用的病例分享; ③ ICU 诺扬应用的临床总结。
- 征文要求:** 论文请按照《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》稿约的要求撰写,从《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》网站 (<http://www.cccm-em120.com>) 上查看投稿须知,一律寄打印稿并附单位介绍信及稿件电子版(Word 文档)。来稿恕不退还,请自留底稿。来稿请寄:江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号恒瑞行政中心 7 楼 706 室(邮编:222047),江苏新晨医药有限公司收(注明“诺扬 ICU”有奖征文)。征文截稿日期:2016 年 2 月 29 日(以邮戳为准)。
- 评奖及奖励办法:** 由组委会组织有关专家,按照“公平、公正、公开”的原则,评出以下奖项: ① 一等奖 1 名,奖励科研经费 20000 元; ② 二等奖 3 名,奖励科研经费 10000 元; ③ 三等奖 20 名,奖励科研经费 5000 元; ④ 优秀论文奖 200 名,奖励全年《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》。
- 论文刊出办法:** 所有投稿论文将汇编成册,部分获奖论文将推荐给《中华危重病急救医学》杂志、《中国中西医结合急救杂志》编辑部,审核合格后刊出。
- 诺扬咨询电话及联系地址:** 电话:0518-81221706,联系人:桂平。地址:江苏省连云港市经济技术开发区昆仑山路 7 号恒瑞行政中心 7 楼 706 室 江苏新晨医药有限公司; Email: luckygui@163.com。