·综述·

急性肾损伤患者肾脏替代治疗时机的研究进展

郭东晨 李昂 段美丽

100050 首都医科大学附属北京友谊医院重症医学科(郭东晨、段美丽);100015 首都医科大学附属北京地坛医院(李昂)

通讯作者:段美丽,Email:13001058598@163.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.019

【摘要】 急性肾损伤(AKI)是重症患者严重的常见合并症之一,是导致患者死亡的独立危险因素。近年来,肾脏替代治疗(RRT)已成为AKI患者常规治疗方法之一,但何时为开始进行RRT的最佳时机国内外尚无一致结论。通过回顾危重症医学及肾脏病学领域学者进行的多项临床研究,总结分析除以往公认的高钾血症、严重代谢性酸中毒、容量过负荷等经典RRT始动因素外的最佳开始治疗时机相关指标,探讨血清肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、尿量、入重症加强治疗病房(ICU)时间点,以及AKI分期等标准的可行性指标作为RRT最佳始动时机,以期找到特定指标对患者预后意义最大的截点值,为AKI患者进行RRT的最佳时机判断提供指导。

【关键词】 肾损伤,急性; 肾脏替代治疗; 治疗时机

基金项目:北京市科委首都特色临床应用研究项目(Z121107001012124)

Research advance of the timing of renal replacement therapy among people with acute kidney injury

Guo Dongchen, Li Ang, Duan Meili

Department of Critical Care Medicine, Beijing Friendship Hospital, Capital Medical University, Beijing 100050, China (Guo DC, Duan ML); Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China (Li A)

Corresponding author: Duan Meili, Email: 13001058598@163.com

【Abstract】 Acute kidney injury (AKI) is one of the most common serious complications in critically ill patients, and it is an independent risk factor for death. In recent years, renal replacement therapy (RRT) has become one of the routine treatments for AKI patients, however there is no accepted consensus on the optimal timing of RRT over the world. This paper reviewed the clinical studies carried out by researchers in the field of critical care and nephrology, thereby summarized and analyzed the related parameters of the optimal time to carry out, with the exception of previously acknowledged classic RRT indications such as hyperkalemia, severe metabolic acidosis, volume overload and so on. The feasible parameters such as serum creatinine (SCr), blood urea nitrogen (BUN), urine volume, the time admitted in the intensive care unit (ICU) and several standards distinguished AKI stages are discussed in order to find out the cutoff points of those parameters which were best for the patients' outcome, and to provide guidance of decision making for the optimal timing of RRT for AKI patients.

【Key words】 Acute kidney injury; Renal replacement therapy; Therapy timing

Fund program: Beijing Municipal Capital Specialized Clinical Application Research Program of Science and Technology Commission Foundation (Z121107001012124)

急性肾损伤(AKI)时患者肾功能急剧恶化,可引起体内水钠潴留、内环境紊乱、代谢性酸中毒及电解质酸碱失衡等[1],是患者死亡的独立危险因素[2-3],其中需肾脏替代治疗(RRT)的患者约占4%~30%[4-5]。有研究证实,RRT是重症患者死亡及肾功能恢复的独立危险因素[6]。近年来,除常规的内科保守治疗以及逐渐发展壮大的中医中药治疗[7]外,RRT已逐渐成为合并AKI重症患者的主要治疗手段[8]。但何时为开始进行RRT的最佳时机目前尚无定论。

虽然目前临床上以血肌酐(SCr)、血尿素氮(BUN)、尿量等指标作为RRT最佳始动时机的标准,以期找到特定指标对患者预后意义最大的截点值,但尚未得到统一结论。从1999年至2015年共有25项相关临床研究发表于核心期刊[9-33],其中19项回顾性研究、4项前瞻性研究、2项随机对照研究,现将相关临床研究结果进行综述。

1 以BUN水平作为RRT治疗截点

BUN是人体内蛋白质代谢产物,主要经肾小球滤过后排出体外。肾功能轻度受损时BUN水平可无明显变化;当肾功能受损严重、肾小球滤过率(GFR)降至50%以下时,随着BUN排出量的减少,其血中水平明显升高,因此BUN在一定程度上可反映肾脏功能。有4项回顾性研究[9,11-12,14]及2项前瞻性研究[10,13]以BUN作为标准定义早期与晚期,以患者是否存活为首要结局。Gettings等[9]回顾分析了100例外伤患者,以BUN<21.4 mmol/L行连续性肾脏替代治疗(CRRT)定义为早期组,BUN≥21.4 mmol/L行CRRT定义为

晚期组。早期组、晚期组患者基线水平无差异，住院病死率分别为 61% 和 80%（P=0.041）。有 3 项研究[10-12]结果均提示 BUN 处于低水平时及早开始进行 RRT 对患者预后有利，各项研究分别选取 BUN 中位数 27.1、28.6 及 35.7 mmol/L 为进行 RRT 的时机。而 Bagshaw 等[13]的前瞻性研究共纳入 1 238 例患者，以 BUN 24.2 mmol/L 为截点将患者分为早期组和晚期组，得到了与 Gettings 等[9]相反的结论，两组患者住院病死率并无统计学差异。同样，Oh 等[14]的回顾性研究选取 BUN 45.7 mmol/L 为截点也得出了开始行 RRT 时 BUN 水平与患者预后无关的结论。由此可见，在不同研究人群以 BUN 分早期、晚期行 RRT 对患者预后影响结论不一，原因可能为 BUN 受多方面因素影响较大，不足以仅根据 BUN 水平考虑是否开始进行 RRT。

2　以 SCr 水平作为 RRT 治疗截点

SCr 是人体肌肉代谢产物，可作为代表 GFR 的指标[15]，能准确反映肾实质受损情况，但敏感度不高。目前 AKI 的最新诊断标准改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）指南中以 SCr 作为分期指标。SCr 与肌酐清除率（CCr）并不完全一致，CCr 较 SCr 更为敏感。仅有 2 项临床研究[13, 16]单独根据 SCr 作为标准定义早期与晚期。其中 Bagshaw 等[13]的前瞻性研究中以 SCr 309 μmol/L 作为标准将综合重症加强治疗病房（ICU）患者分为早期和晚期组，结果显示两组病死率分别为 53.4% 及 71.0%（P<0.000 01）。Ostermann 和 Chang[16]回顾性分析了 1 847 例 ICU 患者，同样以 SCr 309 μmol/L 作为区分早期与晚期的截点，也提示 SCr<309 μmol/L 时及早行 RRT 能降低患者病死率。两项研究 SCr 水平截点一致，结论一致，但均提出受人体肌肉代谢因素、营养状态以及住院时间等影响，容量过负荷时 SCr 水平可能存在稀释等问题，不能完全依赖 SCr 水平决定是否开始进行 RRT。

3　以尿量作为 RRT 治疗截点

影响尿量的因素包括有效循环血容量不足、心排血功能降低等肾前性因素，肾小球、肾小管病变等肾性因素以及机械性尿路梗阻、肿瘤外压等肾后性因素，尽管诱因不同，但 AKI 患者多有少尿表现。有 9 项临床研究[14, 17-24]以尿量为标准来定义早期与晚期，其中 2 项随机对照研究[17-18]，1 项前瞻性研究[20]，6 项回顾性研究[14, 19, 21-24]。仅 Oh 等[14]的回顾性研究以综合 ICU 患者为研究对象，其余以心脏术后患者作为研究对象。Bouman 等[17]的研究共纳入 106 例经液体复苏及大剂量利尿剂治疗后仍处于少尿状态的患者，采用连续性静脉 – 静脉血液滤过（CVVH）模式，随机将研究对象分为早期高治疗剂量组（72 ~ 96 L/24 h，n=35）、早期低治疗剂量组（24 ~ 36 L/24 h，n=35）及晚期低治疗剂量组（24 ~ 36 L/24 h，n=36）。早期定义为连续 6 h 尿量< 30 mL/h 和 SCr 清除速度<20 mL/min，晚期定义为 BUN> 40 mmol/L 或 K^+>6.5 mmol/L 或出现严重肺水肿。其中晚期组有 4 例患者肾功能自行恢复，2 例患者在 RRT 开始实施前死亡。结果显示，早期组与晚期组患者 28 d 病死率并无差异（P=0.8），除 1 例早期低治疗剂量组患者外，存活患者的肾功能都得到了恢复。因此研究者认为，对于表现为少尿的 AKI 患者，同样应用 CVVH 模式，治疗剂量及是否早期行 RRT 均对患者预后无影响。同样得到类似阴性结论的还有 Iyem 等[19]和 Crescenzi 等[20]的研究。按照健康者体质量 60 kg 计算，以上 3 项研究选取尿量截点值均为≤30 mL/h。Sugahara 等[18]的随机对照研究将连续 3 h 尿量<30 mL/h 者纳入早期组（n=14），连续 2 h 尿量<20 mL/h 者纳入晚期组（n=14），结果显示早期组患者 14 d 病死率明显低于晚期组（P<0.01）。而 Ji 等[21]和 Oh 等[14]的回顾性研究也得到了与 Sugahara 相同的结论，其中 Oh 的研究将纳入人群扩大为综合 ICU 患者。余 3 项研究[22-24]将尿量减少至一定程度定义为早期组，SCr、BUN、K^+ 水平升高后行 RRT 定义为晚期组，结果亦提示尿量减少作为开始进行 RRT 的始动因素对心脏术后患者更有价值。大部分研究以心脏术后患者为研究对象，考虑到心脏围手术期的患者普遍循环波动相对较大，尿量作为与循环密切相关的指标应得到更多关注。

4　以时间点作为 RRT 治疗截点

有 7 项临床研究[25-31]以时间点作为标准分组探索 RRT 最佳始动时机。Piccinni 等[25]的回顾性研究共纳入 80 例 AKI、急性肺损伤（ALI）、脓毒性休克的患者，将入 ICU 12 h 内开始行 CRRT 的患者归为早期组，待出现传统 RRT 指征后再开始行 CRRT 的患者归为晚期组。结果显示，无论是患者的 ICU 病死率还是 28 d 病死率，两组差异均有统计学意义。García-Fernández 等[26]以心脏术后 3 d，Chon 等[27]按临床诊断脓毒症到开始行 CRRT 是否大于 24 h，Oh 等[28]以使用血管活性药物到行 CRRT 是否超过 2 d，Leite 等[29]以急性肾损伤协作网（AKIN）诊断为 3 期到开始行 RRT 为时间点对纳入研究对象进行分组，各研究均得到早期组患者病死率较晚期组低这一结论，且差异均具有统计学意义。Vaara 等[30]的研究则根据患者是否存在传统 AKI 指征分为尚未出现指征即行 RRT 组、有且 12 h 内行 RRT 组、有但 12 h 后行 RRT 组 3 组，结果发现未出现传统指征即早期行 RRT 治疗组患者病死率最低。另外，Shiao 等[31]的回顾性研究共纳入 648 例术后 AKI 患者，根据患者入 ICU 到开始行 RRT 的时间分为≤1 d、2 ~ 3 d、≥4 d 组，组间两两比较发现，2 ~ 3 d 开始行 RRT 组患者住院病死率最低。可见早期行 RRT 无疑可以降低患者病死率，但过早行 RRT 的患者亦可能较早出现不同程度的并发症，如血滤期间低体温导致体内酶活性下降、血栓形成、低磷血症、导管相关性感染等，从而增加死亡风险；而延缓至晚期行 RRT 的患者则易因病情加重，全身整体情况差导致肾功能恢复困难，病死率升高。因此，诸多学者亦提出对于时间点选取问题仍需进行权衡及综合考虑。

5　以 AKI 分期作为 RRT 治疗截点

在 AKI 诊断方面，随着人们对疾病认识的发展，近年来不断出现新的指南，从 2002 年的 RIFLE 分级标准（风险、损伤、衰竭、肾功能丧失和终末期肾病）到 2004 年的 AKIN 分期标准，到最新的 2012 年 KDIGO 标准，分级分期方法都有

所变化。RIFLE 标准中的 GFR 值很难获得，应用公式计算后可能存在较大偏倚，其中 L 级及 E 级与患者预后相关，但不能很好地反映疾病严重程度，这些问题在 AKIN 标准中得到了一定改进，强调“排除尿路梗阻及各种原因引起的可逆性尿量减少”且“运用了相应的逆转措施”后应用评级，但诊断时参照 48 h SCr 水平这一时间窗可能会导致漏诊 SCr 上升缓慢的患者。因此，目前学者们普遍认为 KDIGO 标准对诊断 AKI 更为成熟且能更有效地识别 AKI 患者。有 3 项回顾性研究[32-34]应用分期拟将患者归为大组以期明确 RRT 最佳始动时机，研究对象涉及综合 ICU 及外科术后患者等不同人群，血滤模式根据患者病情需要进行选择，并未特殊限制，然而得到的结论存在很大异质性。Shiao 等[32]与 Chou 等[33]的研究均将 RIFLE 0 级及 R 级开始进行 RRT 的患者定义为早期组，I 级和 F 级开始进行 RRT 的患者定义为晚期组，两项研究得到的结论却恰恰相反。Shiao 等[32]的研究显示早期组患者住院病死率明显低于晚期组，而 Chou 等[33]的研究结果则提示两组患者病死率无显著差异。Tian 等[34]的研究将 160 例综合 ICU 患者根据 AKIN 分期标准分为 3 组，每组再根据是否行连续性静脉 - 静脉血液透析滤过（CVVHDF）治疗分为两个亚组，对比组间患者 28 d 病死率，结果显示分期越高的患者相应肾功能越差，而病死率则随之升高，试验结果与临床经验相符，该结果进一步提示，在 AKIN 2 期开始行 RRT 治疗对降低患者病死率最为有效。由于分级、分期标准在不断变化，对于 AKI 诊断的敏感性亦有区别，目前已有大型随机对照研究以 KDIGO 标准为基础正在进行中，至今尚未得出肯定结论，但由于基础 SCr 水平在实际临床工作中较难获得，研究可能仍会有一定局限性。

6 结语与展望

AKI 患者何时开始行 RRT 至今尚无明确结论，已有不少临床研究提示早期行 RRT 治疗对患者预后有利，但也有临床研究得出相反结论。目前 BUN、SCr、尿量是研究的焦点所在，但要通过找到截点值来指导临床工作，仍需前瞻性多中心大规模随机对照试验进一步探讨。目前 AKI 的各种特异性指标如中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白（NGAL）、胱抑素 C（Cys C）、尿白细胞介素 -18（uIL-18）、肾损伤分子 -1（KIM-1）等已得到了多科学者的关注，可能会在 AKI 早期诊断及肾功能恢复预测方面具有积极意义[35-41]，有望成为提供早期行 RRT 最佳时机的指标。除此之外，很多研究提出患者的年龄、功能受损的器官数量、病情程度等因素也会对死亡风险造成影响，所以临床工作中仍然需要具体问题具体分析，进行个体化评估，制定最佳治疗方案。

参考文献

[1] Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury [J]. N Engl J Med, 2012, 367 (26): 2505-2514. DOI: 10.1056/NEJMct1206045.

[2] 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.

[3] 岳金凤，吴大玮，李琛，等. 以急性肾损伤网络标准评估重症监护病房患者急性肾损伤的发病率、预后及死亡相关危险因素 [J]. 中华医学杂志，2011, 91 (4): 260-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.04.011.
Yue JF, Wu DW, Li C, et al. Use of the AKIN criteria to assess the incidence of acute renal injury, outcome and prognostic factors of ICU mortality in critically ill patients [J]. Natl Med J China, 2011, 91 (4): 260-264. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2011.04.011.

[4] Lameire N, Van Biesen W, Vanholder R. Acute renal failure [J]. Lancet, 365 (9457): 417-430. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17831-3.

[5] Uchino S. The epidemiology of acute renal failure in the world [J]. Curr Opin Crit Care, 2006, 12 (6): 538-543. DOI: 10.1097/01.ccx.0000247448.94252.5a.

[6] Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (9): 2552-2558. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a5906f.

[7] 瞿中洁，徐英英，高祥福. 急性肾损伤的中西医诊治探讨 [J]. 中国中西医结合急救杂志，2015, 22 (5): 543-544. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.025.
Qu ZJ, Xu YY, Gao XF. The traditional Chinese medicine and western medicine about diagnosis and treatment of acute kidney injury [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2015, 22 (5): 543-544. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2015.05.025.

[8] 朱建刚，张茂. 严重创伤后发生急性肾损伤并接受肾脏替代治疗患者的临床特点分析 [J]. 中华危重病急救医学，2015, 27 (5): 349-353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.006.
Zhu JG, Zhang M. Analysis of the characteristics of patients suffering from acute kidney injury following severe trauma receiving renal replacement therapy [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (5): 349-353. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.006.

[9] Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late [J]. Intensive Care Med, 1999, 25 (8): 805-813. DOI: 10.1007/s001340050956.

[10] Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1 (5): 915-919. DOI: 10.2215/CJN.01430406.

[11] Wu VC, Ko WJ, Chang HW, et al. Early renal replacement therapy in patients with postoperative acute liver failure associated with acute renal failure: effect on postoperative outcomes [J]. J Am Coll Surg, 2007, 205 (2): 266-276. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.04.006.

[12] 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.

[13] Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Timing of renal replacement therapy and clinical outcomes in critically ill patients with severe acute kidney injury [J]. J Crit Care, 2009, 24 (1): 129-140. DOI: 10.1016/j.jcrc.2007.12.017.

[14] Oh HJ, Shin DH, Lee MJ, et al. Urine output is associated with prognosis in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy [J]. J Crit Care, 2013, 28 (4): 379-388. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.11.019.

[15] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2014.03.023.
Li JR. The acute kidney injury in intensive care unit [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2014, 21 (3): 238-240. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.

2014.03.023.

[16] Ostermann M, Chang RW. Correlation between parameters at initiation of renal replacement therapy and outcome in patients with acute kidney injury [J]. Crit Care, 2009, 13 (6): R175. DOI: 10.1186/cc8154.

[17] Bouman CS, Oudemans-Van SHM, Tijssen JG, et al. Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective, randomized trial [J]. Crit Care Med, 2002, 30 (10): 2205-2211. DOI: 10.1097/01.CCM.0000030444.21921.EF.

[18] Sugahara S, Suzuki H. Early start on continuous hemodialysis therapy improves survival rate in patients with acute renal failure following coronary bypass surgery [J]. Hemodial Int, 2004, 8 (4): 320-325. DOI: 10.1111/j.1492-7535.2004.80404.x.

[19] Iyem H, Tavli M, Akcicek F, et al. Importance of early dialysis for acute renal failure after an open-heart surgery [J]. Hemodial Int, 2009, 13 (1): 55-61. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00347.x.

[20] Crescenzi G, Torracca L, Pierri MD, et al. 'Early' and 'late' timing for renal replacement therapy in acute kidney injury after cardiac surgery: a prospective, interventional, controlled, single-centre trial [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2015, 20 (5): 616-621. DOI: 10.1093/icvts/ivv025.

[21] Ji Q, Mei Y, Wang X, et al. Timing of continuous veno-venous hemodialysis in the treatment of acute renal failure following cardiac surgery [J]. Heart Vessels, 2011, 26 (2): 183-189. DOI: 10.1007/s00380-010-0045-9.

[22] Demirkiliç U, Kuralay E, Yenicesu M, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery [J]. J Card Surg, 2004, 19 (1): 17-20. DOI: 10.1111/j.0886-0440.2004.04004.x.

[23] Elahi M, Asopa S, Pflueger A, et al. Acute kidney injury following cardiac surgery: impact of early versus late haemofiltration on morbidity and mortality [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2009, 35 (5): 854-863. DOI: 10.1016/j.ejcts.2008.12.019.

[24] Manché A, Casha A, Rychter J, et al. Early dialysis in acute kidney injury after cardiac surgery [J]. Interact Cardiovasc Thorac Surg, 2008, 7 (5): 829-832. DOI: 10.1510/icvts.2008.181909.

[25] Piccinni P, Dan M, Barbacini S, et al. Early isovolaemic haemofiltration in oliguric patients with septic shock [J]. Intensive Care Med, 2006, 32 (1): 80-86. DOI: 10.1007/s00134-005-2815-x.

[26] García-Fernández N, Pérez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, et al. Timing of renal replacement therapy after cardiac surgery: a retrospective multicenter Spanish cohort study [J]. Blood Purif, 2011, 32 (2): 104-111. DOI: 10.1159/000324195.

[27] 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.0b013e31825adcda.

[28] 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. DOI: 10.1016/j.jcrc.2012.08.001.

[29] Leite TT, Macedo E, Pereira SM, et al. Timing of renal replacement therapy initiation by AKIN classification system [J]. Crit Care, 2013, 17 (2): R62. DOI: 10.1186/cc12593.

[30] Vaara ST, Reinikainen M, Wald R, et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications [J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9 (9): 1577-1585. DOI: 10.2215/CJN.12691213.

[31] Shiao CC, Ko WJ, Wu VC, et al. U-curve association between timing of renal replacement therapy initiation and in-hospital mortality in postoperative acute kidney injury [J]. PLoS One, 2012, 7 (8): e42952. DOI: 10.1371/journal.pone.0042952.

[32] Shiao CC, Wu VC, Li WY, et al. Late initiation of renal replacement therapy is associated with worse outcomes in acute kidney injury after major abdominal surgery [J]. Crit Care, 2009, 13 (5): R171. DOI: 10.1186/cc8147.

[33] 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. DOI: 10.1186/cc10252.

[34] 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. DOI: 10.1007/s11255-014-0747-5.

[35] 王来亮 , 罗群 , 周芳芳 . 蛋白质组学在急性肾损伤尿液标志物研究中的进展 [J]. 中华危重病急救医学 , 2015, 27 (5): 395-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.018.
Wang LL, Luo Q, Zhou FF. Advances in research into proteomics of urinary biomarkers in acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (5): 395-397. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2015.05.018.

[36] 李家瑞 , 张红燕 , 尚跃丰 , 等 . 中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白对社区获得性肺炎伴发急性肾损伤早期诊断及预后的判断 [J]. 中华危重病急救医学 , 2014, 26 (4): 269-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.014.
Li JR, Zhang HY, Shang YF, et al. The study of early diagnosis and prognostic effect using detection of NGAL in community acquired pneumonia with acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (4): 269-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.014.

[37] 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 renal injury: where is the way of solution? [J]. Chin Crit Care Med, 2014, 26 (4): 209-211. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.04.001.

[38] 郑卫萍 . 肝硬化急性肾损伤患者的肾脏生物学标志物与鉴别诊断 [J]. 实用器官移植电子杂志 , 2014, 2 (3): 156.
Zheng WP. Kidney biomarkers and differential diagnosis of patients with cirrhosis and acute kidney injury [J]. Pract J Organ Transplant (Electron Version), 2014, 2 (3): 156.

[39] 陈姚 , 陈世明 , 李新宇 . 血清胱抑素 -C 联合尿白细胞介素 -18 对急性肾损伤早期诊断作用 [J]. 中国急救医学 , 2012, 32 (9): 800-803. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.09.009.
Chen Y, Chen SM, Li XY. Role of serum cystatin C combined with urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury [J]. Chin J Crit Care Med, 2012, 32 (9): 800-803. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1949.2012.09.009.

[40] 臧芝栋 , 黄英姿 , 杨毅 , 等 . 尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白和白细胞介素 -18 对重症患者急性肾损伤的早期诊断价值 [J]. 中华内科杂志 , 2010, 49 (5): 396-399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.05.009.
Zang ZD, Huang YZ, Yang Y, et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and urinary interleukin-18 in early diagnosis of acute kidney injury in critically ill patients [J]. Chin J Intern Med, 2010, 49 (5): 396-399. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578-1426.2010.05.009.

[41] 石海鹏 , 徐道妙 , 王国恩 . ICU 内急性肾损伤患者的预后指标分析 [J]. 中华急诊医学杂志 , 2010, 19 (4): 409-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.04.021.
Shi HP, Xu DM, Wang GE. Analysis on prognostic indicators of acute kidney injury in intensive care uint [J]. Chin J Emerg Med, 2010, 19 (4): 409-412. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2010.04.021.

（收稿日期 : 2016-01-13）
（本文编辑 : 保健媛 , 李银平）