

脓毒症相关急性肾损伤启动肾脏替代治疗时机探讨

沙丽恒·阿布德克¹ 吕欣炜² 郭仁楠² 王璐² 肖东^{2Δ}

[摘要] 脓毒症相关急性肾损伤(SAKI)是重症监护室患者的常见并发症,是导致脓毒症病死率居高不下的独立危险因素,延长住院时间,带来高额医疗费用负担。SAKI与其他病因导致的AKI不一样,其发病机制更复杂,全身炎症反应发挥了重要作用,发展迅速,预后差。目前连续性肾脏替代疗法(CRRT)是ICU治疗SAKI的主要手段。但是启动CRRT的时机仍然存在争议,早期和晚期启动策略研究的结果相互矛盾。本文对SAKI患者启动CRRT时机的现有证据进行了全面综述。

[关键词] 连续性肾脏替代疗法;脓毒症相关急性肾损伤;启动时机

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2023.01.008

[中图分类号] R631.2 **[文献标志码]** A

Timing of initiation of renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury

SHALIHENG · Abudeke¹ LYU Xinwei² GUO Rennan² WANG Lu² XIAO Dong²

(¹Xinjiang Medical University, Urumqi, 830001, China; ²Department of Critical Care Medicine, People's Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region)

Corresponding author: XIAO Dong, E-mail: xiao1972dong@163.com

Abstract Sepsis-associated acute kidney injury(SAKI) is a common complication in intensive care unit patients which is an independent risk factor leading to high mortality of sepsis, prolonged hospital stay, and high medical expenses. SAKI is different from acute kidney injury caused by other etiologies, which pathogenesis is more complex, and systemic inflammatory response plays an important role. SAKI deteriorates rapidly and has a poor prognosis. At present, continuous renal replacement therapy(CRRT) is the main treatment method for SAKI in ICU. The timing to start RRT, however, remains controversial, with early and late strategies providing conflicting results. This article provides a comprehensive review on the available evidence on the timing to start CRRT in patients with SAKI.

Key words continuous renal replacement therapy; sepsis-associated acute kidney injury; starting time

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是一种以肾功能迅速下降为主要特征的临床综合征,不是单一病因和临床病程的疾病,而是众多因素导致的不良结局。其中,脓毒症相关急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SAKI)是目前重症监护病房(ICU)内AKI的首要病因,占比达40%~79%,而接近50%的危重脓毒症患者都可能会发生SAKI^[1]。连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)是ICU中肾脏替代疗法的主要形式,因为其有精确地控制容量、维持酸碱平衡、纠正电解质紊乱以及稳定血流动力学等优点,目前在SAKI临床治疗当中广泛应

用^[2]。启动CRRT的时机为近几年的研究热点,但研究结果众说不一。大多数研究在早期和晚期策略定义方面即存在差异。早期启动CRRT能否改善SAKI预后仍有争议^[3]。本研究重点介绍不同研究SAKI早期和晚期启动策略的结局。

1 SAKI

SAKI常见于严重脓症患者,在ICU患者中发病率和病死率较高。SAKI目前还没有确切的临床和实验室诊断标准,发病机制仍不明确。SAKI最初认为是由低血压导致肾灌注减少引起缺血和急性肾小管坏死。近期的研究发现其发病机制还包括:肾脏血流动力学紊乱、再灌注损伤、微血栓形成、缺血缺氧性损伤、体内毒素对细胞产生凋亡作用、免疫复合物对肾脏造成损伤、血管通透性改变和间质水肿、肾脏微循环障碍引起肾静脉充血等,不同机制可能表现为不同的临床特征和结

¹新疆医科大学(乌鲁木齐,830001)

²新疆维吾尔自治区人民医院重症医学科

^Δ审校者

通信作者:肖东, E-mail: xiao1972dong@163.com

局^[4-5]。随着医疗水平的提高,目前脓毒症病死率较前明显下降,但是 SAKI 的病死率仍然高达 40%,主要考虑与其复杂的发病机制有关^[6]。

2 SAKI 患者 CRRT 治疗时机

目前公认 CRRT 启动的绝对适应证:重症 AKI;伴血流动力学不稳定和需要持续清除过多水或毒性物质,如 AKI 合并出现危及生命的容量负荷过多(如急性肺水肿、心力衰竭、脑水肿)、电解质紊乱或酸碱失衡时、严重感染等,应立即进行 CRRT;对于重症 AKI 患者,根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)指南的分期,AKI 进入 2 期时可考虑进行 CRRT 干预^[7]。SAKI 患者中若未出现上述危及生命的情况时,何时启动 CRRT 一直存在争议。当前,AKI 分级诊断标准是使用最多的启动时机界定指标,但不同研究分别使用了 KDIGO 标准^[8]、肾损伤分期(risk-injury-failure-loss-end stage renal disease, RIFLE)标准^[9]、急性肾损伤网络(acute kidney injury network, AKIN)分期标准等,不同分期标准势必会给研究结果带来差异;还有部分研究的启动时机是基于生物标志物阈值(中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白)^[10]、速尿应激试验^[11]、AKI 发生时长以及其他临床表现等^[12]。各医疗机构启动 CRRT 的时机大部分取决于地域差异和医生的工作习惯、业务水平以及资源配置,还受患者及家属等多种因素影响^[13]。此外,“早期”“晚期”的界定标准亦存在差异,仍需根据临床医生的标准进行定义。这些标准还可能包括血流动力学参数、临床特征及生化指标,一项研究定义为“早期”的定义可能在其他研究中被定义为“晚期”。

多项研究试图给 CRRT 启动的最佳时机提供答案。然而,这些研究中早期或晚期的定义即分组标准不一致,降低了研究结论的权威性。国内最近的一项研究显示,早期组在进入 ICU 24 h 内、晚期组在进入 ICU 24~48 h 启动 CRRT 治疗,得出早期组 28 d 生存率显著高于晚期组^[14]。但是已经有人对 48 h 内启动 RRT 提出疑问,因为肾脏功能恢复可能要迟于 48 h,肾功能自行恢复避免了对 RRT 的需求^[15]。2016 年发表的两项高质量 RCT:重症监护病房的肾脏替代治疗起始策略(AKIKI 研究)与早期和晚期开始肾脏替代治疗对重症 AKI 患者病死率的影响(ELAIN 研究)得出了相互矛盾的结果。ELAIN 研究^[16]表明早期开始 RRT 可显著降低 90 d 病死率。而 AKIKI 研究^[17]则发现早期和晚期启动 RRT 策略之间的 60 d 病死率差异无统计学意义。ELAIN 研究早期 RRT 是使用 KDIGO 分期 2 期启动的,而晚期 RRT 是在 KDIGO 分期 3 期或存在 RRT 绝对指

征时启动的。AKIKI 研究中,纳入的所有患者都是 KDIGO 3 期 AKI。“早期”是指在出现 AKI 后 6 h 内开始启动 RRT;“晚期”是指如果存在 RRT 的绝对指征,或者分组后持续少尿或无尿超过 72 h,开始启动 RRT。随后也有研究^[18]提出这两项研究结果不一致的原因很大程度上归因于 ELAIN 与 AKIKI 试验之间入组患者的异质性,包括人口统计学和入选患者肾损伤严重程度(即分期)的差异。

最近有一项涉及 15 个国家/地区的 168 家医院的多中心大样本随机对照研究(STARRT 研究)^[19]。STARRT 研究中,“早期策略(组)”为入组后 12 h 内启动,即与 ELAIN 研究早期启动时机一致,“标准策略(组)”为出现绝对适应证或持续 72 h AKI 尚未恢复,即与 AKIKI 研究晚期启动时机一致,结果表明“加速策略”与“标准策略”启动 RRT 相比,90 d 时的死亡风险差异无统计学意义。类似也有很多研究试图回答这个难题,近几年的高质量研究中“早期”与“晚期”分组标准与主要结论见表 1。

由于每项研究都有自身局限性,不同的研究对象、分组标准,以及 CRRT 治疗强度、AKI 损伤程度等,得到的结果都不一致,甚至存在矛盾。因此尚不能对 CRRT 治疗的启动时机得出一致的结果,需要进一步实验来证实。

3 CRRT 治疗启动时机“早期”与“晚期”优缺点

为什么选择“早期”启动 CRRT? 部分研究认为,早期启动 CRRT 可以维持酸碱平衡,清除毒素、炎症介质、细胞因子^[21],尽快减轻水肿、维持液体平衡,促进微循环系统的恢复^[22],可以降低中心静脉压从而加快肾脏功能恢复^[23],可以使脓毒症等高代谢分解疾病维持代谢平衡,降低了代谢性酸中毒的风险^[24],提供一个相对稳定的内环境,这使得与肾损伤相关的其他脏器也获益^[25],更有利于及时控制病情。Yu 等^[12]研究得出脓毒症合并心衰血流动力学不稳定的患者,未发生 AKI 之前启动 CRRT 的患者 ICU 病死率、呼吸机治疗和血管活性药物治疗天数更少。早期启动 CRRT 能尽早清除尿毒症毒素并预防并发症(如:神经病变、难治性高血压、食欲下降),CRRT 持续时间更短^[8]。CRRT 在理论上可以调节炎症和免疫系统功能^[26],这也是 CRRT 治疗当前研究的热点。

为什么选择“晚期”启动 CRRT? 多项研究及荟萃分析提示早期 CRRT 并不能降低病死率^[27-28],相反会导致患者较早暴露于血管通路的潜在危害如:出血、血栓形成、血流感染,以及 RRT 的并发症如:透析中的血流动力学不稳定、心律失常、血小板减少、对体外循环的超敏反应、微量元素和抗生素的清除^[6,29]。AKIKI 实验表明晚期 RRT

启动血流感染显著低于早期策略组^[17]。早期组低磷血症的发生率较高^[30],严重的低磷血症与呼吸衰竭和呼吸机撤机失败有关^[31]。有荟萃分析^[32]发现 AKI 危重症患者绝大多数幸存者实际上并不需要肾脏替代治疗,“警惕性等待”策略避免了体外支持技术的潜在风险和临床实践中 CRRT 的过度治疗风险,更不用说在医疗成本、时间、人力和 ICU 医疗资源方面的节省。多项研究表明晚期组相当

数量患者因肾功能自行恢复等原因避免了对肾脏替代治疗的需求^[15,33]。BICAR-ICU 研究^[34]结果表明,对于严重代谢性酸中毒的 AKI 病例,优化药物治疗可以避免 RRT,从而降低病死率。大量研究表明,SAKI 较高的病死率与疾病潜在严重性、重症感染和相关的并发症相关,与何时启动 CRRT 无关。

表 1 “早期”与“晚期”分组标准与研究结论比较

年份	作者	类型	样本量 (早/晚)	RRT 模式	SAKI/%	早期组	晚期组	主要结论
2022 ^[12]	Yu 等	回顾性	132 (58/74)	CRRT		感染性休克合并心衰患者未发生 AKI	感染性休克合并心衰患者已发生 AKI	早期组的 ICU 病死率显著低于晚期组
2021 ^[20]	Chen 等	回顾性	123 (72/51)	CRRT	100.0	诊断 AKI<16 h	诊断 AKI>16 h	早期组在 30、60 和 90 d 时的病死率均显著低于晚期组
2021 ^[9]	甘伟忠等	多中心 RCT	120 (61/59)	CRRT	100.0	RIFLE 受损期启动	RIFLE 衰竭期启动	早期启动可改善 SAKI 的肾损伤程度
2020 ^[19]	Bagshaw (STARRT)	多中心 RCT	2927 (1465/1462)	混合	57.7	KDIGO 2 期或 3 期发病后 12 h 内	出现绝对适应证或少尿>72 h 以上	90 d 病死率之间差异无统计学意义
2020 ^[8]	吴相伟等	回顾性	244 (71/173)	CRRT	100.0	KDIGO 1,2 期	KDIGO 3 期	早期启动 CRRT 持续时间相对较短
2018 ^[11]	Lumlertgul 等 (FST 试验)	RCT	118 (58/60)	CRRT	混合	速尿应激试验无反应后 6 h 内启动	出现适应证才开始使用	28 d 生存率差异无统计学意义。FST 实验有预测肾功能能力
2018 ^[15]	Barbar 等	多中心, RCT	477 (239/238)	混合	100.0	RIFLE 分期的 F 期 12 h 内	出现严重并发症、48 h 肾功能无恢复	90 d 病死率差异无统计学意义
2018 ^[10]	Srisawat 等	RCT	40 (20/20)	CRRT	72.5	PNGAL \geq 400 ng/mL, 12 h	PNGAL \geq 400 ng/mL, 出现 RRT 的适应证	28 d 病死率差异无统计学意义, PNGAL 可以预测严重 AKI
2016 ^[16]	Zarbock 等 (ELAIN 实验)	RCT	231 (112/119)	CRRT	32.5	KDIGO 诊断为 AKI 2 期并且血浆 NGAL>150 ng/mL 8 h 内	KOIGO 诊断为 AKI 3 期后 12 h 内启动	早期开始显著降低 90 d 病死率
2016 ^[17]	Gaudry 等 (AKIKI 实验)	多中心 RCT	620 (211/308)	混合	66.7	KDIGO 诊断为 AKI 3 期后 6 h 内开始	出现绝对适应证或少尿>72 h 以上	60 d 病死率差异无统计学意义;早期策略组的导管相关血流感染率高于延迟策略组

4 讨论

目前已有很多高质量证据表明,过早启动 CRRT 不一定对 SAKI 患者有益,反而增加不良反应,脓毒症指南也支持了这一点^[35]。为什么早期启动不能降低病死率,可能与以下几点有关:① SAKI 与非感染性 AKI 相比,SAKI 的发病机制复杂,通常重症感染合并多器官功能障碍综合征,难治性原发病,血流动力学不稳定^[2],对机械通气和血管活性药物治疗的需求更高,并且在 ICU 留置时间与住院时间更长,AKI 与其他器官功能衰竭互相影响,进而出现恶性循环,病死率极高。需要更多手段协同 CRRT 来进行多器官功能维护。②患者处于复杂的病理生理状态下,CRRT 启动时机选择非常棘手。SAKI 患者 AKIKI 研究和 IDEAL-

ICU 研究中的早期策略可能仍然为时已晚。纵观以往关于 SAKI 启动 CRRT 时机的研究,对“早期”或“晚期”的定义也不同,结论不一。同时在涉及到全身多脏器功能时不可控因素太多。③AKI 早期识别的局限性:脓毒症和 AKI 都是靠临床诊断,通常无法确定这两个症状开始的确切时间,开始 CRRT 的时机应根据患者的临床状况和实验室进展情况进行个性化设置。但是直到最近我们的大部分诊断工具只能测量肾功能,而不能测量肾脏细胞损伤本身,如血清肌酐和尿液输出是功能性度量,并不是直接地测量肾损伤,肾脏有很强的代偿功能,所以肾脏已出现损伤时肾功能仍处于正常状态,临床上可能会被忽略,所以及时发现肾损伤极

为重要,而且脓毒症患者由于液体复苏稀释、肌肉灌注减少等原因血清肌酐等数据实验室参数偏差更大,可能会影响肾功能评估^[36]。④SAKI 的病因和位点无法明确:目前诊断指标不能够明确 SAKI 病因,如抗生素使用、低氧血症、液体复苏、毒素等。区分 AKI 病因可能使治疗更有效^[37]。⑤目前的实验研究基本都是早期与晚期 2 组的对照研究,缺少相对空白对照。大部分实验晚期组定义为出现 CRRT 治疗的绝对指征时启动,此时患者病死率相对早期组来说本身就增加了,因为高钾血症、电解质紊乱、体液平衡失调等都对病死率有明显影响,所以 2 组启动 CRRT 之前,虽然急性生理学和慢性健康评估 II (APACHE II)评分和 SOFA 评分治疗前差异无统计学意义,但是病死率就有可能具有差距。目前大部分实验统计结果显示最终 2 组病死率差异无统计学意义,那么 CRRT 治疗到底是降低了晚期启动组的病死率还是升高了早期启动组的病死率,由于没有明确的空白对照可能还不能确定。

5 总结

SAKI 患者 CRRT 启动时机,目前仍然是重症监护领域最棘手的问题之一。过早启动 CRRT 不一定对 SAKI 患者有益,不能改善生存率,反而增加不良反应。但是 CRRT 治疗作为一个多脏器功能支持治疗,过晚启动可能会错过抢救最佳时机,失去抢救治疗意义。因此应该避免两个“极端”,加强专业知识学习,及时评估病情,提倡以个体化为基础的精准治疗。脓毒症会出现多器官功能障碍综合征,启动 CRRT 时机不能单纯考虑肾功能,应充分考虑多脏器功能、并发症、药物使用、液体平衡状态、营养需要、经济状况以及炎症风暴等精细化分层更有助于明确理想的启动时机。CRRT 是一个脏器功能支持治疗,应该进一步研究,建立基于全身多器官功能的评分系统,如同 SOFA 评分、APACHE II 评分一样,进行多器官功能评估,从而找到启动 RRT 的最佳时机才是未来的方向。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

参考文献

- [1] Chang YM, Chou YT, Kan WC, et al. Sepsis and acute kidney injury: a review focusing on the bidirectional interplay[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(16): 9159.
- [2] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 32.
- [3] Agapito Fonseca J, Gameiro J, Marques F, et al. Timing of initiation of renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(5): 1413.
- [4] Yoshimoto K, Komaru Y, Iwagami M, et al. Acute kidney injury in sepsis: evidence from Asia[J]. *Semin Nephrol*, 2020, 40(5): 489-497.
- [5] Kuwabara S, Goggins E, Okusa MD. The pathophysiology of sepsis-associated AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(7): 1050-1069.
- [6] Chua HR, Wong WK, Ong VH, et al. Extended mortality and chronic kidney disease after septic acute kidney injury[J]. *J Intensive Care Med*, 2020, 35(6): 527-535.
- [7] 陈香美. 血液净化标准操作规程(2021 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021: 154-156.
- [8] 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.
- [9] 甘伟忠, 卢彩宝, 李芙蓉, 等. 介入时机对 CRRT 治疗脓毒症致 AKI 的疗效影响[J]. *重庆医学*, 2021, 50(8): 1385-1388.
- [10] Srisawat N, Laoveeravat P, Limphunudom P, et al. The effect of early renal replacement therapy guided by plasma neutrophil gelatinase associated lipocalin on outcome of acute kidney injury: A feasibility study[J]. *J Crit Care*, 2018, 43: 36-41.
- [11] Lumlertgul N, Peerapornratana S, Trakarnvanich T, et al. Early versus standard initiation of renal replacement therapy in furosemide stress test non-responsive acute kidney injury patients (the FST trial)[J]. *Crit Care*, 2018, 22(1): 101.
- [12] Yu GW, Cheng K, Liu Q, et al. Clinical outcomes of severe sepsis and septic shock patients with left ventricular dysfunction undergoing continuous renal replacement therapy[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1): 9360.
- [13] 倪梅, 蔡艳. 连续性肾脏替代治疗急性肾损伤开始时的研究进展[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(10): 719-721.
- [14] 李京, 赵菊馨. 不同时机连续性肾脏替代疗法治疗脓毒症的效果观察[J]. *中国现代医药杂志*, 2022, 24(8): 61-63.
- [15] 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.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] 韩建伟, 刘京涛, 马朋林. 肾脏替代治疗时机对急性肾损伤患者病死率的影响: 两项随机对照研究的再分析[J]. *中华内科杂志*, 2018, 57(5): 355-357.
- [19] STARRT-AKI Investigators, Canadian Critical Care Trials Group, Australian and New Zealand Intensive

- Care Society Clinical Trials Group, et al. Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury[J]. *N Engl J Med*, 2020, 383(3):240-251.
- [20] Chen L, Xiao M, Liu BQ, et al. Evaluation of the timing of initiating continuous renal replacement therapy in community-acquired septic patients with acute kidney injury[J]. *Chin J Physiol*, 2021, 64(3):135.
- [21] An N, Chen RM, Bai YF, et al. Efficacy and prognosis of continuous renal replacement therapy at different times in the treatment of patients with sepsis-induced acute kidney injury[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(6):7124-7131.
- [22] 谢谦, 生娣, 廖光冲, 等. 脓毒症急性肾损伤患者血液净化时机选择对治疗期间微循环系统的影响研究[J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(11):2129-2132.
- [23] Xing ZQ, Liu DW, Wang XT, et al. Early initiation renal replacement therapy for fluid management to reduce central venous pressure is more conducive to renal function recovery in patients with acute kidney injury[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2019, 132(11):1328-1335.
- [24] Xiao L, Jia L, Li RS, et al. Early versus late initiation of renal replacement therapy for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *PLoS One*, 2019, 14(10):e0223493.
- [25] Davenport A, Honore PM. Continuous renal replacement therapy under special conditions like sepsis, burn, cardiac failure, neurotrauma, and liver failure[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6):457-471.
- [26] Chen G, Zhou YZ, Ma J, et al. Is there a role for blood purification therapies targeting cytokine storm syndrome in critically severe COVID-19 patients? [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):483-488.
- [27] Chen JJ, Lee CC, Kuo G, et al. Comparison between watchful waiting strategy and early initiation of renal replacement therapy in the critically ill acute kidney injury population: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1):30.
- [28] Gaudry S, Hajage D, Benichou N, et al. Delayed versus early initiation of renal replacement therapy for severe acute kidney injury: a systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised clinical trials [J]. *Lancet*, 2020, 395(10235):1506-1515.
- [29] Li XM, Liu C, Mao Z, et al. Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury in critically ill patients: a systematic review of randomized clinical trials with meta-analysis and trial sequential analysis[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):15.
- [30] Bhatt GC, Das RR, Satapathy A. Early versus late initiation of renal replacement therapy: have we reached the consensus? An updated meta-analysis[J]. *Nephron*, 2021, 145(4):371-385.
- [31] Thompson Bastin ML, Stromberg AJ, Nerusu SN, et al. Association of phosphate-containing versus phosphate-free solutions on ventilator days in patients requiring continuous kidney replacement therapy[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(5):634-642.
- [32] Pan HC, Chen YY, Tsai IJ, et al. Accelerated versus standard initiation of renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis of RCT studies[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):5.
- [33] Zhang L, Chen D, Tang X, et al. Timing of initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury: an updated meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1):77-88.
- [34] Jaber S, Paugam C, Futier E, et al. Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2018, 392(10141):31-40.
- [35] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021 [J]. *Intensive Care Med*, 2021, 47(11):1181-1247.
- [36] Matuszkiewicz-Rowińska J, Małyżko J. Acute kidney injury, its definition, and treatment in adults: guidelines and reality[J]. *Pol Arch Intern Med*, 2020, 130(12):1074-1080.
- [37] Manrique-Caballero CL, Del Rio-Pertuz G, Gomez H. Sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2):279-301.

(收稿日期:2022-08-21)