

综 述

脓毒症急性肾损伤的肾脏替代治疗*

金仁华 沈骁 孙加奎 李静 穆心苇*

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)重症医学科,江苏南京 210000

关键词 脓毒症急性肾损伤;肾脏替代治疗;启动时机;剂量;抗凝策略

中图分类号 R631 文献标识码 A DOI 10.11768/nkjwzzzz20220513

脓毒症和急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是两个紧密相关的临床综合征。脓毒症急性肾损伤(sepsis associated acute kidney injury, SA-AKI),即同时符合 sepsis-3.0 的脓毒症诊断标准及改善全球肾脏病预后组织(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)的 AKI 诊断标准的患者死亡率约 50%~70%,预后极差,存活者发展为慢性肾脏病的风险高,肾衰竭需肾脏替代治疗的患者比例高。导致其预后不良主要原因为 SA-AKI 的发病机制未明,以及诊断和治疗的延迟^[1,2]。SA-AKI 的发病机制包括血流动力学障碍、免疫炎症反应、自噬、氧化应激及代谢重编程,其中炎症反应和微循环障碍是 SA-AKI 重要的发病机制^[2~5]。迄今为止没有有效的治疗(不包括抗菌药物)能够改变 SA-AKI 的结果,其治疗几乎完全是支持性治疗,通常依靠控制感染、肾脏替代治疗、优化血流动力学参数以及避免肾毒性来提高疗效^[3]。

对于重症 SA-AKI 患者行肾脏替代治疗,有助于清除循环中的炎症介质,实现血流动力学稳定,维持血容量、酸碱度和电解质平衡,促进肾功能恢复。肾脏替代疗法(renal replacement therapy, RRT)与肾脏恢复率的提高明显相关。RRT 理论上^[6]可以通过对流、扩散或吸附等方式清除引起肾小管损伤的中等量分子,包括致病菌和损伤或病原体相关分子模式、受损或坏死细胞释放的内源性分子、炎性细胞因子和趋化因子以及补体碎片等的肾小球滤过,减少肾小管上皮细胞损伤,消除循环炎症介质,促进肾功能恢复^[7]。RRT 的上机时机、剂量、方式及抗凝策略对 SA-AKI 的恢复具有重要意义,影响 SA-AKI 患者的预后。同时新技术的出现使 RRT 治疗方案以患者为中心,本文主要阐述 SA-AKI 患者 RRT 的上机时机、剂量、治疗方式、抗凝及抗生素策略。

脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗的时机

目前,关于 RRT 启动的最佳时机还没有达成共识。急性期(顽固性酸中毒、严重高钾血症、尿毒症、少尿/无尿、容量超负荷且利尿治疗无效、药物中毒等)患者开始接受 RRT,是肾病学家和 ICU 医师普遍认可和接受的传统适应证^[8]。但有些研究报道,更高的血尿素和肌酐水平、更少的尿量、根据 RIFLE 或 KDIGO 分类的更高级别的 AKI 时才开始启动 RRT,临床上启动 RRT 时机由医生确定^[9]。早期 RRT 启动的潜在好处包括:维持酸碱度和电解质平衡,避免液体负荷过重,消除尿毒症毒素,减少肾脏和全身炎症^[7]。

多项回顾性、前瞻性及时机对照研究证明了早期 RRT 可促进肾功能尽早恢复,减少住院时间和提高生存率。然而这些研究中早期启动 RRT 的时机无特定标准。An 等^[10]的研究将诊断 AKI 后立即行 RRT 作为早期组,病情进展到急性期或 AKI 3 期进行 RRT 作为对照组,结果表明早期组可有效改善 SA-AKI 患者的肾功能(早期 RRT 组血尿素及肌酐水平较对照组明显下降)和炎症状态[早期组血 C 反应蛋白(C-reaction protein, CRP)、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白介素-6(interleukin-6, IL-6)下降],降低死亡率,早期 RRT 是 SA-AKI 的保护因素。一项纳入 60 例患者的回顾性研究按早期目标指导治疗开始至 RRT 的时间间隔分为早期(≤ 26.4 h) RRT 组和晚期(> 26.4 h) RRT 组,晚期组 28 d 的全因死亡率显著高于早期组(30.0% vs 56.7%)^[11]。Baek 等^[12]的回顾性研究纳入了 177 例感染性休克的患者,其启动 RRT 的早晚由开始使用血管活性药物至 RRT 时间决定,以 24 h 为界区分早期和晚期 RRT 组,证实早期 RRT 对

* 基金项目:南京市卫生科技发展专项资金项目(No:YKK21134)

* 通信作者:穆心苇, E-mail: njdrmxw2012@163.com, 江苏省南京市秦淮区长乐路 68 号

合并 AKI 的感染性休克患者是有益的,可减少死亡率。然而,一项多中心随机对照试验将发生 AKI 后 12 h 内启动 RRT 归为早期组,肾功能未恢复,且无紧急 RRT 适应证,则 48 h 后启动 RRT 归为晚期组,两组之间死亡率、机械通气时间、ICU 住院时间均无统计学差异,只有 RRT 持续时间有差异[早期:12 d (1~25 d);晚期:16 d(2~28 d)]^[13],这项试验存在两个限制:第一个限制是依赖 RIFLE 分类决定 RRT 时间,与其他方法相比,相对不敏感。第二个限制是晚期 RRT 时间只有 48 h,这可能不足以让肾功能恢复,早期检测与晚期 RRT 之间存在差异。这些研究对 SA-AKI 患者早期启动 RRT 治疗的划分不同,研究结果也不尽相同,因此早期 RRT 治疗在 SA-AKI 的临床效益仍有待商榷。一篇关于全因 AKI 的荟萃分析表明,早期和晚期 RRT 组之间 28 d 死亡率无差异,而早期启动 RRT 可能导致部分患者出现不必要的 RRT 暴露,增加 RRT 相关不良事件的发生率,造成卫生资源的浪费^[14]。目前也没有特定的生化指标及生物标志物来指导早期 RRT 的开始时间,传统的生化指标如肌酐等不足以作为需要 RRT 的早期指标。而新的生物标志物,如肾损伤分子-1、中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白、降钙素原(procalcitonin,PCT)等是 AKI 严重程度的早期预测因子,可能在指导早期 RRT 方面是有用的,有待进一步研究。

目前,“早期”和“晚期”启动 RRT 时机的定义还没有标准化,临床医生根据临床、血流动力学参数、生化特征决定。一项研究定义为“早期”RRT 的患者可能在其他研究中定义为“晚期”RRT,而且在各项研究中,随访时间也不一致,生存益处结果也不尽相同,结果矛盾可能与早期及晚期划分不明确,分组不敏感相关,需对同一标准分组的数据进行集中分析,可进行大型多中心前瞻性观察研究,以确定 RRT 时机对 SA-AKI 的影响。总之,目前开始 RRT 的时机应根据 SA-AKI 患者的临床状况和生化进展进行个体化调整。

脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗的剂量

RRT 的最佳剂量是 SA-AKI 治疗中的一个关键问题。RRT 剂量可以用单位时间内血液净化量表示,单位 $\text{mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 。近年来的研究均已证实 RRT(滤过率 $\geq 35 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$)可提高脓毒症患者的生存率,高剂量 RRT 对生存效益、血流动力学和器官功能的恢复更有利。一项关于烧伤合并脓毒性

休克和 AKI 的多中心随机对照研究表明,高容量血液滤过(high volume hemofiltration, HVHF)能有效逆转休克和改善脏器功能^[15]。Meng 等^[16]的研究评估 HVHF 对 SA-AKI 患者的安全性和有效性, HVHF ($50 \sim 100 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$)组患者所有时间点血 IL-6、TNF- α 和肌酐水平明显低于标准容量血液滤过(standard volume hemofiltration, SVHF)组($35 \sim 50 \text{ mL}/(\text{kg} \cdot \text{h})$),降低死亡率和并发症的发生率, RRT 的疗程也明显缩短,具有较好的安全性和有效性。但也有关于脓毒症及 AKI 的荟萃分析及早年一项前瞻性研究提示与 SVHF 相比,没有足够的证据表明常规使用 HVHF 治疗 SA-AKI 有疗效^[17,18]。因此,对于 SA-AKI 患者 RRT 时,选择高剂量是否有益仍有待进一步研究。

目前,SA-AKI 早期治疗目标为使用抗生素控制感染,而接受 RRT 的危重患者抗生素剂量不足是普遍现象。在许多大剂量的研究中,没有对抗生素浓度进行校正, HVHF 组患者实际血浆抗生素药物浓度较低,抗感染效果较差。此外,根据 DoReMIFA 研究^[19]的结果, RRT 的实际剂量约为处方的 70%~90%。因此 HVHF 组患者生存率较 SVHF 组未改善的可能原因为高剂量血液滤过时的实际血药浓度不足。因此,在任何情况下,必须注意核实处方剂量与传递剂量之间的差异。往后的 SA-AKI 相关的 HVHF 研究需注意调整抗生素的监测,注意维持血药浓度,控制混杂因素。

脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗的方式及特殊膜

持续肾脏替代治疗(continuous RRT, CRRT)、间歇性肾脏替代治疗(intermittent RRT, IRRT)和间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)是治疗 SA-AKI 患者的主要手段。到目前为止,SA-AKI 患者中 RRT 方式还没有达成共识,但是在血流动力学不稳定的情况下,建议采用 CRRT^[8],并且已证实 CRRT 可显著减少血流动力学不稳定患者透析依赖性,减少血管活性药物的使用时间^[20]。相对而言,SA-AKI 患者应用 IHD 可相对快速地清除液体和溶质,易引起循环不稳^[21],并且已经证明标准 IHD 清除炎性细胞因子的能力较低。Zhang 等^[22]将 SA-AKI 分为 IRRT 和 CRRT 各 30 例进行随机对照实验,与 IRRT 组相比,CRRT 组的炎症指标(中性粒细胞百分比、CRP、PCT 等)下降更快,并且使用血管活性药物剂量明显降低,可明显改善生化指标,具有较高的肾脏恢复率,是治疗 SA-AKI 的较好方法。而

且初始 CRRT 可降低存活者长期透析依赖率,考虑长期透析成本,初始 CRRT 比初始 IRRT 更具成本效益^[23]。

关于 RRT 时使用的特殊膜,目前高截留 (high cut-off, HCO) 膜已应用于脓毒症患者,以提高炎症介质的清除率。然而在一项随机对照试验中,与血液滤过标准膜组相比,血液滤过 HCO 膜并没有减少重症 AKI 患者血管活性药物时间、剂量及死亡率, HCO 膜可能只在脓毒症引起 AKI 中起作用^[24]。在脓毒症背景下出现耦合等离子体过滤吸附 (coupled-plasma filtration adsorption, CPFA) 技术。然而在脓毒症休克的研究中,使用 CPFA 的患者未获得明显的生存效益,并且可能存在有害影响^[25]。目前暂无对 SA-AKI 患者使用 CPFA 的生存率及炎症反应的比较,且关于 CPFA 研究的样本量均较少,有待进一步大样本前瞻性研究进行验证。现构想出新的透析膜 (如 AN69 膜及 AN69 表面处理膜、细胞因子/内毒素吸附等),试图提高 SA-AKI 的疗效。

脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗的抗凝血策略

在 SA-AKI 需要 RRT 患者中,血液与体外回路的接触激活了内源性和外源性凝血途径,导致纤维蛋白沉积、滤器凝血,引起可用于扩散、对流或吸附的膜表面积减少,降低了溶质清除效率。因此抗凝可减少滤器凝血,提高 RRT 的疗效,延长过滤器的寿命^[26]。IDH 由于时间短、血流速度快,通常不需要抗凝治疗。然而,在 ICU 中,重症 SA-AKI 患者通常使用 CRRT 进行治疗,最近的一篇综述总结了 CRRT 中的抗凝药物 (肝素、区域性肝素鱼精蛋白、依诺肝素、达肝素钠、阿加曲班、比伐卢定及局部枸橼酸抗凝) 剂量及监测^[26]。

肾脏替代治疗的最常用的全身抗凝策略仍是普通肝素 (unfractionated heparin, UFH) 和低分子肝素 (low molecular weight heparins, LMWH), 肝素通过使抗凝血酶 (antithrombin, AT) 增强 1 000 倍来抑制 IIa 和 Xa 因子,起抗凝作用^[26]。肝素的典型方案为 5 ~ 15 IU/kg 的初始剂量,然后以 5 ~ 10 IU/(kg · h) 持续输注,监测方案为部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 正常值的 1.2 ~ 1.5 倍或 45 ~ 60 s,对肝素反应差,即存在肝素耐药性,可将 APTT 延长至 1.5 ~ 2.0 倍^[27]。在脓毒症状态下肝素通过增强 AT 作用保持微血管的完整性而发挥抗炎作用,而肝素本身也有促炎和抗炎作用,肝素是否具有保护性或有害性的研究较少,仍然存在争

议^[28]。LMWH 如依诺肝素抗凝方案为 0.15 mg/kg 的初始剂量,然后以 0.05 mg/(kg · h) 持续输注,监测抗 Xa 水平,目标水平在 0.25 ~ 0.35 IU/mL 之间^[26,28]。通常,每 6 ~ 12 h 监测抗 Xa 水平,但是抗 Xa 测试费用昂贵,通常不能在短时间内提供,监测手段受限。UFH 和 LMWHs 的主要缺点是除了进行环路抗凝外,还引起全身抗凝,增加了患者出血的风险,出血事件发生率在 5% ~ 40%^[28],并且与活化的部分凝血活酶时间的延长程度有关。

其他全身抗凝方案包括凝血酶拮抗剂,如阿加曲班,是中毒患者 CRRT 最常用的抗凝策略,是肝素诱导的血小板减少症患者首选的 RRT 抗凝方案。阿加曲班抗凝方案为 0.05 mg/(kg · h) 的初始剂量,然后以 0.05 ~ 0.2 mg/(kg · min) 持续输注,比伐卢定可替代阿加曲班,比伐卢定以 2 mg/h 的初始速率给药并维持,并 2 ~ 4 h 监测以 APTT 为正常值的 1.5 ~ 2.5 倍^[26]。这些凝血酶抑制剂的抗凝作用及 RRT 效率与常用的肝素及低分子肝素在 SA-AKI 患者中尚无相关研究。

临床上对 SA-AKI 患者行 RRT 时采用肝素抗凝可能出现出血、肝素诱导的血小板减少症及低水平 AT 等并发症,此时需考虑局部抗凝。常用的局部抗凝方案为局部枸橼酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA), RCA 的基本原理:枸橼酸通过可逆的螯合作用降低体外循环中游离的钙离子,是凝血级联反应的重要辅助因子。抗凝方案为以达到血枸橼酸盐浓度 3 ~ 4 mmol/L,相当于 0.25 ~ 0.4 mmol/L 游离钙,每 6 ~ 8 h 监测滤后的游离钙离子 < 0.35 mmol/L^[26]。有多项研究及荟萃分析均表明与 UFH 全身抗凝相比, RCA 可明显延长滤器寿命,改善凝血功能,减少出血及输血概率,具有更高的安全性和适用范围^[29~31]。符合 KDIGO 临床指南建议即使没有增加出血风险,使用 RCA 进行 CRRT^[8]。RCA 存在枸橼酸盐的代谢相关的不良反应,可出现低钙血症、代谢性碱中毒 (罕见) 及代谢性酸中毒,可通过控制环路血流,调节枸橼酸负荷,改变超滤或透析液流量,或通过改变透析液中的介质浓度纠正电解质及酸碱平衡紊乱^[8]。

SA-AKI 患者行 RRT 通常需要抗凝以保持过滤器通畅,确保足够的滤过剂量。RCA 为大多数需要 CRRT 的患者所推荐的一线治疗。然而, RCA 的使用也受到其可用性、基本医疗条件、专业知识和监测的影响,但需注意 RCA 的并发症。如果 RCA 无效,其他全身抗凝策略包括 UFH、LMWH、凝血酶拮抗剂

等。这些替代方案可出现明显的不良反应,特别是出血,需监测凝血功能。

脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗的抗生素剂量

在严重脓毒症和感染性休克早期,经验性广谱抗生素是治疗的支柱,而 RRT 对抗生素血药浓度存在影响。RRT 主要影响经肾脏代谢的抗菌药物,对 β -内酰胺类、氨基糖苷类、糖肽类等水溶性抗生素体外清除更有意义,对于非肾清除的脂溶性抗生素如喹诺酮类的清除作用较小。其机械因素是影响抗菌药物清除的主要因素之一,包括滤膜性质、模式、透析液/超滤液流速及置换液,还涉及药代动力学、残余肾功能等影响^[33~35]。对于 SA-AKI 需 RRT 的患者,抗生素的使用剂量是普遍不足的,许多推荐的抗生素剂量不能达到最小的抑菌及杀菌浓度,需监测抗生素的血药浓度,优化抗生素剂量,但指导使用抗生素剂量的数据及研究有限。Roberts 等^[36]研究了 RRT 患者美罗培南等抗生素谷浓度及目标浓度之间的关系,受抗生素给药方案、RRT 处方和估计肾清除率的影响,许多患者抗生素浓度变化较大,无法达到治疗目标。一些作者鼓励临床医生对 SA-AKI 需 RRT 患者使用负荷剂量和高维持剂量的抗生素,以达治疗目标^[37]。最近的一篇综述总结了常用抗生素(青霉素类、头孢菌素类、头霉素类、 β -内酰胺/酶抑制剂类、氨基糖苷类、碳青霉烯类、四环素类、喹诺酮类、大环内酯类、糖肽类、抗真菌类、抗病毒类)在 CRRT 不同模式的推荐抗生素策略,可为临床实践提供参考价值^[38]。对于多重药耐药革兰阳性菌和革兰阴性菌感染的新型抗生素,尚无用药建议时,提出"以患者为中心"的方法在 RRT 期间调整新型抗生素的剂量^[39]。

总结及展望

脓毒症可引起多器官功能障碍,其中 AKI 的发病率较高,预后差。目前对于重度 SA-AKI 患者的体外治疗以 RRT 为主,以清除循环中的炎症介质,实现血流动力学稳定,维持血容量、酸碱度和电解质平衡,促进肾脏恢复。关于 RRT 尚无明确的划分“早期”“晚期”RRT 的标准,启动时机仍存在争议,未来可结合临床及生化指标制定明确区分标准,统一临床数据进行研究验证。RRT 时的剂量模式及滤膜对 SA-AKI 有影响,高剂量、膜优化似乎是未来发展和研究的一个有前途的领域。总之,对于 RRT 的启动时机、剂量、抗凝方式及对抗生素使用需以患

者为中心进行调整。

参考文献

- Bellomo R, Kellum JA, Ronco C, et al. Acute kidney injury in sepsis [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(6): 816-828.
- Manrique-Caballero CL, Del RG, Gomez H. Sepsis-Associated Acute Kidney Injury [J]. *Crit Care Clin*, 2021, 37(2): 279-301.
- Kalantari K, Rosner MH. Recent advances in the pharmacological management of sepsis-associated acute kidney injury [J]. *Expert Rev Clin Pharmacol*, 2021, 14(11): 1401-1411.
- 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.
- 李晨辉, 王念慈, 刘颖, 等. 脓毒症急性肾损伤诊疗进展 [J]. *内科急危重症杂志*, 2021, 27(5): 422-427.
- Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2018, 24(6): 483-492.
- Agapito FJ, 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.
- Jorres A, John S, Lewington A, et al. A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Clinical Practice Guidelines on Acute Kidney Injury: part 2: renal replacement therapy [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2013, 28(12): 2940-2945.
- Wierstra BT, Kadri S, Alomar S, et al. The impact of “early” versus “late” initiation of renal replacement therapy in critical care patients with acute kidney injury: a systematic review and evidence synthesis [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 122.
- An N, Chen R, Bai Y, 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.
- Oh HJ, Kim MH, Ahn JY, et al. Can early initiation of continuous renal replacement therapy improve patient survival with septic acute kidney injury when enrolled in early goal-directed therapy? [J]. *J Crit Care*, 2016, 35: 51-56.
- Baek SD, Yu H, Shin S, et al. Early continuous renal replacement therapy in septic acute kidney injury could be defined by its initiation within 24 hours of vasopressor infusion [J]. *J Crit Care*, 2017, 39: 108-114.
- 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.
- Li X, 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.
- Chung KK, Coates EC, Smith DJ, et al. High-volume hemofiltration in adult burn patients with septic shock and acute kidney injury: a multicenter randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 289.

- 16 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.
- 17 Yin F, Zhang F, Liu S, et al. The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a systematic review and meta-analysis[J]. Ann Transl Med, 2020, 8(7): 488.
- 18 Joannes-Boyau O, Honore PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2013, 39(9): 1535-1546.
- 19 Garzotto F, Ostermann M, Martin-Langerwerf D, et al. The Dose Response Multicentre Investigation on Fluid Assessment (DoReMIFA) in critically ill patients[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 196.
- 20 Wald R, Friedrich JO, Bagshaw SM, et al. Optimal Mode of clearance in critically ill patients with Acute Kidney Injury (OMAKI)--a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis: a Canadian Critical Care Trials Group project[J]. Crit Care, 2012, 16(5): R205.
- 21 Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 32.
- 22 Zhang Y, Shao DR, He ZP, et al. Efficacy of continuous renal replacement on acute renal injury developed in severe sepsis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2019, 33(2): 525-530.
- 23 Singh A, Hussain S, Kher V, et al. A systematic review of cost-effectiveness analyses of continuous versus intermittent renal replacement therapy in acute kidney injury[J]. Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res, 2021: 1-9.
- 24 Atan R, Peck L, Prowle J, et al. A double-blind randomized controlled trial of high cutoff versus standard hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury[J]. Crit Care Med, 2018, 46(10): e988-e994.
- 25 Garbero E, Livigni S, Ferrari F, et al. High dose coupled plasma filtration and adsorption in septic shock patients. Results of the COM-PACT-2: a multicentre, adaptive, randomised clinical trial[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(11): 1303-1311.
- 26 Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 416-422.
- 27 Ostermann M, Dickie H, Tovey L, et al. Heparin algorithm for anticoagulation during continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2010, 14(3): 419.
- 28 Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, et al. Renal replacement therapy and anticoagulation[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2017, 31(3): 387-401.
- 29 Liu C, Mao Z, Kang H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 144.
- 30 Meersch M, Kullmar M, Wempe C, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute kidney injury (RICH) trial: study protocol for a multicentre, randomised controlled trial[J]. BMJ Open, 2019, 9(1): e24411.
- 31 刘芳芳, 张新峰, 陈珊珊, 等. 枸橼酸可改善脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗患者凝血功能和氧化应激指标[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 234-237.
- 32 Kindgen-Milles D, Brandenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6): 450-454.
- 33 宗景景, 刘春生, 付晓菲, 等. CRRT 对脓毒症治疗中抗菌药物清除作用的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2017, 29(7): 662-665.
- 34 Li L, Li X, Xia Y, et al. Recommendation of Antimicrobial Dosing Optimization During Continuous Renal Replacement Therapy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 786.
- 35 Jang SM, Awdishu L. Drug dosing considerations in continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 480-488.
- 36 Roberts JA, Joynt GM, Lee A, et al. The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational sampling antibiotics in renal replacement therapy study[J]. Clin Infect Dis, 2021, 72(8): 1369-1378.
- 37 Shaw AR, Chaijamorn W, Mueller BA. We Underdose Antibiotics in Patients on CRRT[J]. Semin Dial, 2016, 29(4): 278-280.
- 38 Li L, Li X, Xia Y, et al. Recommendation of antimicrobial dosing optimization during continuous renal replacement therapy[J]. Front Pharmacol, 2020, 11: 786.
- 39 Gatti M, Pea F. Antimicrobial dose reduction in continuous renal replacement therapy: myth or real need? A practical approach for guiding dose optimization of novel antibiotics[J]. Clin Pharmacokinet, 2021, 60(10): 1271-1289.

(2022-02-28 收稿 2022-08-05 修回)

《内科急危重症杂志》2023 年各期重点号

第 1 期 消化系统疾病

第 2 期 血液病及风湿性疾病

第 3 期 神经及感染性疾病

第 4 期 肾脏及内分泌疾病

第 5 期 呼吸系统疾病

第 6 期 心血管疾病