



KDIGO 急性肾损伤临床实践指南

公告	4
工作组成员	5
KDIGO 理事会成员	7
参考索引	9
缩写词和缩略语	11
摘要	13
前言	14
建议总结	15
第一部分 介绍与方法学	22
第 1.1 章 介绍	22
第 1.2 章 方法学	30
第二部分 AKI 定义	33
第 2.1 章: AKI 的定义和分类	33
第 2.2 章: 风险评估	39
第 2.3 章: AKI 患者以及 AKI 高风险患者的评估和一般性治疗	42
第 2.4 章: 临床应用	48
第 2.5 章: 肾脏功能和结构改变的诊断方法	55
第三部分: AKI 的预防和治疗	60
第 3.1 章: 血流动力学监测和支持在 AKI 防治中的应用	60
第 3.2 章: AKI 患者的一般支持治疗, 包括对于并发症的管理	67
第 3.3 章: 血糖控制和营养支持	68
第 3.4 章: AKI 中利尿剂的使用	74
第 3.5 章: 血管扩张剂治疗: 多巴胺、非诺多泮和利钠肽	77
第 3.6 章: 生长因子治疗	85
第 3.7 章: 腺苷受体拮抗剂	87
第 3.8 章: 氨基糖甙类-两性霉素相关 AKI 的预防	89
第 3.9 章: 预防重症患者 AKI 的其他手段	96
第 4 部分: 对比剂所致急性肾损伤	100
第 4.1 章: 对比剂所致急性肾损伤: 定义, 流行病学或预后	100
第 4.2 章 CI-AKI 高危患者的评估	104
第 4.3 章 对比剂所致急性肾损伤的非药物性预防措施	109
第 4.4 章: CI-AKI 的药物预防措施	114
第 4.5 章: 血液透析和血液滤过的作用	124
第 5 部分: AKI 的透析治疗	131
第 5.1 章: AKI 肾脏替代治疗的时机	131
第 5.2 章: 急性肾损伤停止肾脏替代治疗的标准	136
第 5.3 章: 抗凝	139
第 5.4 章节: AKI 肾脏替代治疗的血管通路	147
第 5.5 章: AKI 病人肾脏替代治疗的透析膜	152
第 5.6 章: AKI 病人进行肾脏替代治疗的模式	154
第 5.7 章: AKI 病人肾脏替代治疗的缓冲液	160
第 5.8 章: 急性肾损伤时肾脏替代治疗的剂量	163
专家简历及利益冲突声明资料(省略)	167
致谢 (省略)	167
参考文献	168

公告

第一部分：临床实践指南的应用

本指南是依据2011年2月之前发表的最佳证据而制定的。本指南旨在为临床工作者提供证据以帮助他们制定临床决策。它并不是为了制定治疗标准而出版的，不应被理解为治疗疾病的标准，也不应被认为疾病治疗的唯一标准。临床医生考虑到患者的个体差异、所具有的医疗资源、医疗机构和临床实践类型的局限性，而做出适当的临床实践变化是可以理解的。每一位医疗工作者在使用这些指南时，需要负责评估指南在临床具体实践中应用得是否正确。本指南中对研究的推荐是原则性建议，并不意味着某一特定常规。

第二部分：声明

改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO)力求避免任何实际的或者适度明确的利益冲突。这种利益冲突将涉及工作组成员与外部关系、个人、专业以及商业活动。工作组的所有成员都需要填写这种利益声明和证明表，并在签名后提交。此声明文件每年更新一次，并对相关信息做适当的调整。全部相关声明信息都发表在本指南的工作组成员的传记和声明信息部分，并在KDIGO的上级单位美国肾脏病基金会 (NKF) 保存。

工作组成员

工作组共同主席

John A Kellum, MD, FCCM, FACP

匹兹堡大学医学院

Norbert Lameire, MD, PhD

比利时根特大学医院

工作组

Peter Aspelin, MD, PhD

瑞典卡罗林斯卡医学院

Rashad S Barsoum, MD, FRCP, FRCPE

埃及开罗大学

Emmanuel A Burdmann, MD, PhD

巴西圣保罗大学医学院

Stuart L Goldstein, MD

美国俄亥俄州辛辛那提儿童医院及医学中心

Alison M MacLeod, MBChB, MD, FRCP

英国阿伯丁大学

Ravindra L Mehta, MD, FACP, FASN, FRCP

加州大学医学中心

Patrick T Murray, MD, FASN, FRCPI, FJFICMI

爱尔兰都柏林大学医学院和医学科学院

Saraladevi Naicker, MBChB, MRCP, FRCP,

FCP(SA), PhD

南非威特沃特斯兰德大学

Charles A Herzog, MD

亨内平县医疗中心

Michael Joannidis, MD

奥地利因斯布鲁克医科大学

Andreas Kribben, MD

德国杜伊斯堡-艾森综合大学

Andrew S Levey, MD

波士顿塔夫茨医学中心

Steven M Opal, MD

美国布朗大学医学院

Franz Schaefer, MD

德国海德堡大学医院

Miet Schetz, MD, PhD

比利时鲁汶大学

Shigehiko Uchino, MD, PhD

日本东京慈惠会医科大学

文献复习小组

美国波士顿塔夫茨医学中心肾脏疾病指南制定与实施中心：

项目总监及指南制定主任 **Katrin Uhlig, MD, MS**

肾脏专科研究员

Jose Calvo-Broce, MD, MS

肾脏专科研究员

Aneet Deo, MD, MS,

项目协调员 **Amy Earley, BS**

此外，循证医学中心项目主任**Ethan M Balk, MD, MPH**提供技术支持和指导。

KDIGO 理事会成员

Garabed Eknayan, MD
Norbert Lameire, MD, PhD
作为 KDIGO 共同主席

KDIGO 共同主席
Kai-Uwe Eckardt, MD

KDIGO 共同主席
Bertram L Kasiske, MD

成员

Omar I Abboud, MD, FRCP
Sharon Adler, MD, FASN
Rajiv Agarwal, MD
Sharon P Andreoli, MD
Gavin J Becker, MD, FRACP
Fred Brown, MBA, FACHE
Daniel C Cattran, MD, FRCPC
Allan J Collins, MD, FACP
Rosanna Coppo, MD
Josef Coresh, MD, PhD
Ricardo Correa-Rotter, MD

Michel Jadoul, MD
Simon Jenkins, MBE, FRCGP
Suhnggwon Kim, MD, PhD
Martin K Kuhlmann, MD
Nathan W Levin, MD, FACP
Philip K-T Li, MD, FRCP, FACP
Zhi-Hong Liu, MD
Pablo Massari, MD
Peter A McCullough, MD, MPH, FACC, FACP
Rafique Moosa, MD
Miguel C Riella, MD

Adrian Covic, MD, PhD

Adibul Hasan Rizvi, MBBS, FRCP

Jonathan C Craig, MBChB, MM (Clin Epi), DCH, FRACP, PhD

Bernardo Rodriquez-Iturbe, MD

Angel de Francisco, MD

Robert Schrier, MD

Paul de Jong, MD, PhD

Justin Silver, MD, PhD

Ana Figueiredo, RN, MSc, PhD

Marcello Tonelli, MD, SM, FRCPC

Mohammed Benghanem Gharbi, MD

Yusuke Tsukamoto, MD

Gordon Guyatt, MD, MSc, BSc, FRCPC

Theodor Vogels, MSW

David Harris, MD

Angela Yee-Moon Wang, MD, PhD, FRCP

Lai Seong Hooi, MD

Christoph Wanner, MD

Enyu Imai, MD, PhD

David C Wheeler, MD, FRCP

Lesley A Inker, MD, MS, FRCP

Elena Zakharova, MD, PhD

NKF-KDIGO 指南制定人员

学术高级副总裁 Kerry Willis, PhD

指南制定主任 Michael Cheung, MA

指南制定经理 Sean Slifer, BA

参考索引

指南推荐建议的术语及其相关描述

每一条推荐建议按照强度分为1级、2级和未分级；相关支持的证据分为A、B、C和D级

分级*	含义		
	病人	临床医生	政策
1级 “我们推荐”	大多数病人在这种情况下需要该推荐的治疗，而只有在少数病人不需要	多数病人应当接受这样一种干预	这种建议可以加以评估而作为制定相关政策或者行为准则的候选
2级 “我们建议”	多数病人在这种情况下可能需要这种推荐建议，但是也有很多病人不需要	针对不同的病人需要有不同的选择。应当帮助病人做出符合他的价值观和愿望的治疗决定	在转化成相关政策之前，这种推荐建议可能需要大量的讨论以及利益相关者的介入

* 之所以增加“未分类”这一选项，是根据共识或者在某些种情况下不允许充分的证据。这方面最常见的例子就是对于病情监测的时间间隔、咨询和转诊其他临床专家。这些非分级的推荐建议通常写作简单的说明性语句，但是并不能解释为是比1级或者2级更强的推荐建议

分级	证据的质量	意义
A	高	确信真实的效果接近于估算的效果
B	中	真实的效果可能接近于估算的效果，但是也有存在很大差异的可能性
C	低	真实的效果可能与估算的效果存在很大差异
D	很低	估算的效果很不确定，常常偏离真相。

旧单位转换为国际单位的转换系数

指标	旧单位	转换系数	国际单位
丁胺卡那霉素浓度（血清、血浆）	μg/ml	1.708	μmol/L
血尿素氮	mg/dl	0.357	mmol/L
血清离子钙	mg/dl	0.25	mmol/L

血清肌酐	mg/dl	88.4	μmol/L
肌酐清除率	ml/min	0.01667	ml/s
血清庆大霉素浓度	μg/ml	2.09	μmol/L
葡萄糖	mg/dl	0.0555	mmol/L
血浆乳酸	mg/dl	0.111	mmol/L
妥布霉素浓度（血清、血浆）	μg/ml	2.139	μmol/L

注：旧单位×转换系数=国际单位

缩写词和缩略语

AAMI	美国医疗仪器促进协会	HF	血液滤过
ACCP	美国胸科医师学会	HIT	肝素相关性血小板减少症
ACD-A	血液保存液	HR	风险比
ACE-I	血管紧张素转换酶抑制剂	i.a.	动脉内
ADQI	急性透析的质量倡议	ICU	重症监护室
AHCPR	卫生保健政策和研究机构	IGF-1	胰岛素样生长因子-1
AKD	急性肾脏疾病	IHD	间歇式血液透析
AKI	急性肾损伤	IIT	强化胰岛素治疗
AKIN	急性肾损伤协作组	i.v.	静脉内
ANP	心房肽	KDIGO	改善全球肾脏病预后组织
aPTT	活化部分凝血活酶时间	KDOQI	肾脏预后质量指南
ARB	血管紧张素受体拮抗剂	LOS	住院时间
ARF	急性肾衰竭	MDRD	肾脏疾病饮食调整
ARFTN	急性肾衰竭试验网	MI	心肌梗死
ATN	急性肾小管坏死	MIC	最小抑菌浓度
AUC	曲线下面积	MRI	磁共振成像
BMI	体重指数	MW	分子量
BUN	血浆尿素氮	NAC	N-乙酰半胱氨酸
CDC	疾病控制中心	NICE-SUGAR	使用葡萄糖调节算法监测正常血糖水平在重症监护评价和生存
CHF	充血性心衰竭		
CI	置信区间		
CI-AKI	对比剂导致的急性肾脏损伤		
CIT	传统的胰岛素治疗	NKD	没有已知肾脏病
CKD	慢性肾脏病	NKF	美国肾脏病基金会
CrCl	肌酐清除率	NSF	肾源性系统性纤维化
CRF	慢性肾衰竭	OR	比值比
CRRT	连续性肾脏替代治疗	PD	腹膜透析
CT	计算机断层摄影	PICARD	提高急性肾脏病护理项目
CVC	中央静脉导管	RCT	随机对照试验
CVVH	持续性静脉静脉血液滤过	RIFLE	危险、损伤、衰竭、丧失和终末期肾脏病
CVVHDF	持续性静脉静脉血液透析滤过		
eCrCl	估算的肌酐清除率	RR	相对风险
EGDT	早期目标导向治疗	RRT	肾脏替代治疗
eGFR	估算的肾小球滤过率	SAFE	盐水和白蛋白补液试验
ERT	证据复习小组	SCr	血清肌酐
ESRD	终末期肾脏病	ScvO ₂	中央静脉氧饱和度
FDA	食品和药品管理局	SLED	持续的低效率透析
GFR	肾小球滤过率	TCC	半永久中央静脉导管

HDF

血液透析滤过

WISEP

补液和胰岛素疗法对重症浓度血症的疗效

HES

羟乙基淀粉

摘要

改善全球肾脏病预后组织（KDIGO）出版2011年急性肾损伤（AKI）临床实践指南的目的是帮助临床医生处理存在AKI风险或者已经存在AKI的患者，其中包括对比剂导致的急性肾损伤（CI-AKI）。本指南的制定遵循了明确的证据复习和评价过程。本指南共分定义、风险评价、评估、预防和治疗等章节。AKI的定义和分期是基于RIFLE标准（风险、损伤、衰竭、丧失和终末期肾脏病）、急性肾损伤协作组（AKIN）标准和关于AKI危险因素的相关研究。治疗章节涵盖了药物预防和治疗AKI的各种方法以及肾脏替代治疗在肾衰竭患者中的应用。指南中的推荐是源于对相关试验的全面文献复习。对证据质量和推荐强度的评价是采用GRADE方法。本指南中对证据的局限性进行了讨论，并对将来的研究方向提出了具体的建议。

关键词：临床实践指南，KDIGO，急性肾损伤，对比剂肾病，肾脏替代治疗，循证医学推荐。

引文

引用本指南应该采用以下格式：Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney inter., Suppl.* 2012; 2: 1–138.

前言

我们期望本指南能够为临床医生提供大量帮助。我们的主要目标是改善病人的治疗质量。通过帮助临床医生熟悉和更好地理解本指南证据现状，我们期望在短期内能够实现这一目标。通过对循证医学推荐的深刻理解，本指南也帮助分析了缺乏证据的领域以及研究方向。帮助确定研究方向是制定临床指南的一项非常重要的功能，但是，人们常常忽视这方面功能。本书使用GRADE方法对证据等级和推荐的强度进行了分类。本指南中，只有11个（18%）推荐的证据等级是“A”，20个（32.8%）推荐的证据等级是“B”，23个（37.7%）推荐的证据等级是“C”，7个（11.5%）推荐的证据等级是“D”。虽然做出推荐强度分类（1或2级）不仅仅是根据证据的等级，但是，证据等级与推荐强度之间是有关联的。因此，22个（36.1%）推荐的分类为1级，39个（63.9%）推荐的分类为2级。9个（14.8%）推荐的分类为1A，10个（16.4%）推荐的分类为1B，3个（4.9%）推荐的分类为1C，没有1D级推荐。2个（3.3%）推荐的分类为2C，7个（11.5%）推荐的分类为2D。26个（29.9%）建议未分级。有些人认为，在证据不足时不应该给出推荐。然而，临床医生在每日的临床工作中仍然需要做出临床决策，他们经常会问这样的问题“专家如何处理这种情况？”。此时，我们选择了指导，而不是保持沉默。这些推荐通常被认为是低强度的推荐，而且是证据级别低或者是未分级的。本指南使用者认识到这一点非常重要（见公告）。这些推荐对于临床医生面对日常工作中患者相关问题时，不是意味着选择停滞不前，而是意味着开始寻找具体的处理方案。我们要感谢工作组共同主席John Kellum 和 Norbert Lameire教授以及工作组全体成员自愿奉献无数小时的宝贵时间来制定指南。我们也要感谢证据复习组成员和美国肾脏病基金会，是他们使这项工作得以完成。最后，我们还要特别感激多数KDIGO董事会成员自愿付出时间审阅本指南并提出了非常有意义的建议。

KDIGO 共同主席 Kai-Uwe Eckardt博士 KDIGO 共同主席Bertram L. Kasiske 博士

建议总结

Kidney International Supplements (2012) 2, 8–12; doi:10.1038/kisup.2012.7

第 2 章：AKI 定义

2.1.1 AKI 按以下进行定义（未分级）：

- 48 小时内血肌酐增高 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($>26.5\mu\text{mol/l}$),或
- 血肌酐增高至 \geq 基础值的 1.5 倍，且是已知或经推断发生在 7 天之内；或
- 持续 6 小时尿量 $<0.5\text{ml/kg/h}$ 。

2.1.2：AKI 按以下标准对严重程度进行分级（表 2）（未分级）

表 2

分级	血清肌酐	尿量
1	基础值的 1.5-1.9 倍，或 增高 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($>26.5\mu\text{mol/l}$)	$<0.5\text{ml/kg/h}$ ，持续 6-12 小时
2	基础值的 2.0-2.9 倍	$<0.5\text{ml/kg/h}$ ，持续 ≥ 12 小时
3	基础值的 3.0 倍，或 血肌酐增加至 $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ($353.6\mu\text{mol/l}$)，或 开始肾脏替代治疗，或 <18 岁的病人，eGFR 下降至 $<35\text{ml/min/1.73m}^2$	$<0.3\text{ml/kg/h}$ ，持续 ≥ 24 小时 或 无尿 ≥ 12 小时

2.1.3：尽可能判断 AKI 的原因（未分级）

2.2.1：我们推荐根据病人的易感性与危险暴露进行 AKI 的风险分级（1B）

2.2.2：根据病人的易感性与危险暴露进行干预，以减少 AKI 的风险（见相关的指南章节）。
(未分级)

2.2.3：对 AKI 风险增加的病人进行血清肌酐与尿量的监测以及时发现 AKI。（未分级）根据病人的风险与临床经过，进行个体化的监测频率与时间间隔。（未分级）

2.3.1：对发生 AKI 的病人迅速进行评价以判断病因，要特别关注可逆性的病因。（未分级）

2.3.2：根据建议 2.1.2，监测 AKI 病人的血清肌酐与尿量以判断严重程度。（未分级）

2.3.3：根据病人的 AKI 分级（见图 4）与病因进行相应的治疗。（未分级）

2.3.4：AKI 后 3 月对病人进行评价以判断是否治愈，是否因此新发 CKD、或使原有的 CKD 加重。（未分级）

- 如果患者罹患 CKD，按照 KDOQI 中 CKD 指南细则处理此类患者（指南 7-15）。（未分

级)

- 如果患者不存在 CKD，考虑到患者具有发展成为 CKD 的高风险，需要按照针对 CKD 高风险者的 KDOQI CKD 指南 3 处理此类患者。(未分级)

AKI 分期			
高风险	1	2	3
尽可能停止所用的肾毒性药物			
保证容量与灌注压			
考虑功能性的血流动力学监测			
监测血清肌酐与尿量			
避免高血糖			
考虑其他方法替代使用对比剂的操作			
		非侵入性的诊断性检查	
		考虑侵入性的诊断性检查	
		核对药物剂量的调整	
		考虑肾脏替代治疗	
		考虑转入 ICU	
		尽可能避免在锁骨下静脉放置导管	

图 4.AKI 的分期处理措施

阴影框为优先措施—实性阴影提示为适用于所有分期的措施，分级阴影提示当病变程度增加时为优先考虑措施。AKI：急性肾损伤；ICU：重症监护病房

第 3 章：AKI 的预防与治疗

3.1.1: 存在 AKI 风险或已经存在 AKI 的病人，在没有失血性休克的证据时，我们建议使用等张晶体液而不是胶体（白蛋白或淀粉类液体）作为扩张血管内容量的起始治疗。（2B）

3.1.2: 我们建议对存在 AKI 风险或已经存在 AKI 伴血管性休克的病人，在补液同时联合使用升血压药物。（2B）

3.1.3: 我们建议对围手术期的病人（2C）或败血症休克（2C）的病人，依据治疗流程管理血流动力学与氧和参数，来预防 AKI 的发生或恶化。

3.3.1: 对于危重病人，我们建议胰岛素治疗目标为：血浆葡萄糖 110-149 mg/dl (6.11-8.27 mmol/l). (2C)

3.3.2: 我们建议 AKI 任何分期的病人总能量摄入达到 20-30 kcal/kg/d. (2C)

3.3.3: 我们建议不要为了避免或延迟开始 RRT 而限制蛋白质的摄入。(2D)

3.3.4: 我们建议非高分解、不需要透析的 AKI 病人摄入蛋白质 0.8-1.0 g/kg/d (2D)，存在 AKI 并行 RRT 治疗的病人为 1.0-1.5 g/kg/d (2D)，行持续肾脏替代治疗（CRRT）及高分解状态的病人最高到 1.7 g/kg/d. (2D).

3.3.5: 我们建议优先使用胃肠方式对 AKI 病人提供营养。(2C)

3.6.1: 我们推荐不使用重组人胰岛素生长因子（rhIGF-1）来预防或治疗AKI。（1B）

3.7.1: 我们建议可以给予因围产期重度缺氧而处于AKI高风险的新生儿单剂量茶碱。（2B）

3.8.1: 我们建议不要使用氨基糖苷类药物治疗感染，除非没有其他可替代的合适的、相对肾毒性更小的药物。（2A）

3.8.2: 我们建议稳定状态、正常肾功能病人，氨基糖苷类药物治疗采用每日单次剂量，而不是每日多次剂量的治疗方式。（2B）

3.8.3: 我们推荐，对每日多次剂量给予氨基糖苷类药物超过24小时的病人，进行血药浓度监测。（1A）

3.8.4: 我们建议，对每日单次剂量给予氨基糖苷类药物超过48小时的病人，进行血药浓度监测。（2C）

3.8.5: 我们建议当方便与适宜时，局部使用氨基糖苷类药物（如呼吸道气溶胶、缓释抗生素珠）来代替静脉用药。（2B）

3.8.6: 我们建议使用液体制剂的二性霉素B，而不是传统制剂的二性霉素B。（2A）

3.8.7: 我们推荐在治疗系统性真菌或原虫感染时，如果推测二者疗效相当，应当使用唑类抗真菌药物和/或棘白菌素（echinocandins），而不是传统制剂的二性霉素B。（1A）

3.9.1: 主要是为了降低围手术期AKI或RRT治疗的发生率，我们建议不要选用非体外循环下冠脉搭桥手术。（2C）

3.9.2: 我们建议不要对伴有低血压的重症病人使用N-乙酰半胱氨酸（NAC）来预防AKI。（2D）

3.9.3: 我们推荐不使用口服或静脉NAC预防术后AKI。（1A）

第4章：造影剂诱导的AKI

4.1: 使用静脉造影剂后，按照建议2.1.2. (未分级)诊断AKI并分级。

4.1.1: 当病人在使用造影剂后发生肾功能变化，同时评价CI-AKI以及其他可能导致AKI的原因。（未分级）

4.2.1: 在考虑进行需要使用静脉或动脉注射碘造影剂的操作前，首先评估CI-AKI的风险，尤其是原有肾脏功能受损的病人。（未分级）

4.2.2: 存在发生CI-AKI高风险的病人，考虑使用其他的影像学方法。（未分级）

4.3.1: 对CI-AKI高风险病人，尽可能使用最低剂量的造影剂。（未分级）

4.3.2: 对CI-AKI高风险病人,我们推荐使用等渗或低渗碘造影剂,不使用高渗碘造影剂。(1B)

4.4.1: 对于CI-AKI高风险病人,我们推荐用等张氯化钠或碳酸氢钠溶液静脉注射扩张容量,而不是用非静脉途径扩张容量。(1A)

4.4.2: 对于CI-AKI高风险病人,我们推荐不要仅通过口服液体来预防AKI。(1C)

4.4.3: 对于CI-AKI高风险病人,我们建议联合口服NAC与静脉输注等张晶体溶液来预防AKI。(2D)

4.4.4: 我们建议不使用茶碱预防CI-AKI。(2C)

4.4.5: 我们推荐不使用非诺多泮预防CI-AKI。(1B)

4.5.1: 对于CI-AKI高风险病人,我们建议不预防性使用IHD或HF来清除造影剂。(2C)

第5章:AKI治疗的透析干预

5.1.1: 如果存在危及生命的水、电解质、酸碱紊乱,紧急开始RRT.(未分级)

5.1.2: 当决定开始RRT时,不要仅用BUN和肌酐的阈值进行判断,而需要考虑更广泛的临床背景,是否存在RRT可以改善的病情,以及实验室检查的变化趋势。(未分级)

5.2.1: 当肾功能恢复到能满足病人的需要,或RRT不再符合治疗需要时,停止RRT。(未分级)

5.2.2: 我们建议不要使用利尿剂来帮助肾功能恢复,或用以减少RRT的疗程或频率。(2B)

5.3.1: 对AKI需要RRT治疗病人,根据对病人使用抗凝剂的潜在风险与获益的评价来决定抗凝剂的使用。(见图 17).(未分级)

5.3.1.1: 对于没有出血高风险、没有凝血障碍及未接受系统抗凝治疗的AKI病人,我们推荐使用抗凝剂进行RRT。(1B)

5.3.2: 对于没有出血高风险、没有凝血障碍及未接受系统抗凝治疗的AKI病人,我们有以下建议:

5.3.2.1: ,我们推荐使用未裂解的肝素或低分子肝素抗凝进行间断RRT,而不是其他抗凝剂。(1C)

5.3.2.2: 对于没有枸橼酸使用禁忌的病人,我们建议使用局部枸橼酸抗凝法进行CRRT,而不是肝素。(2B)

5.3.2.3: 对于有枸橼酸使用禁忌的病人,我们建议使用未裂解的肝素或低分子肝素抗凝,而不是其他抗凝剂。(2C)

5.3.3: 对于出血风险增加的病人，我们对于RRT的抗凝剂使用有以下建议：

5.3.3.1: 对于没有枸橼酸使用禁忌的病人，我们建议使用局部枸橼酸抗凝法进行CRRT，而不是无抗凝剂。(2C)

5.3.3.2: 对于出血风险增加的病人，我们建议避免使用局部肝素化方法进行CRRT。(2C)

5.3.4: 存在肝素引起的血小板减少症(HIT)的病人，必须停用所有肝素。我们推荐在RRT中使用直接凝血酶抑制剂治疗(如阿加曲班)，或因子Xa抑制剂(如达那肝素或磺达肝素)，而不是其他抗凝剂或无抗凝剂。(1A)

5.3.4.1: 存在HIT的病人，如果没有严重肝衰竭，我们建议RRT中使用阿加曲班抗凝，而不是其他凝血酶或因子Xa抑制剂。(2C)

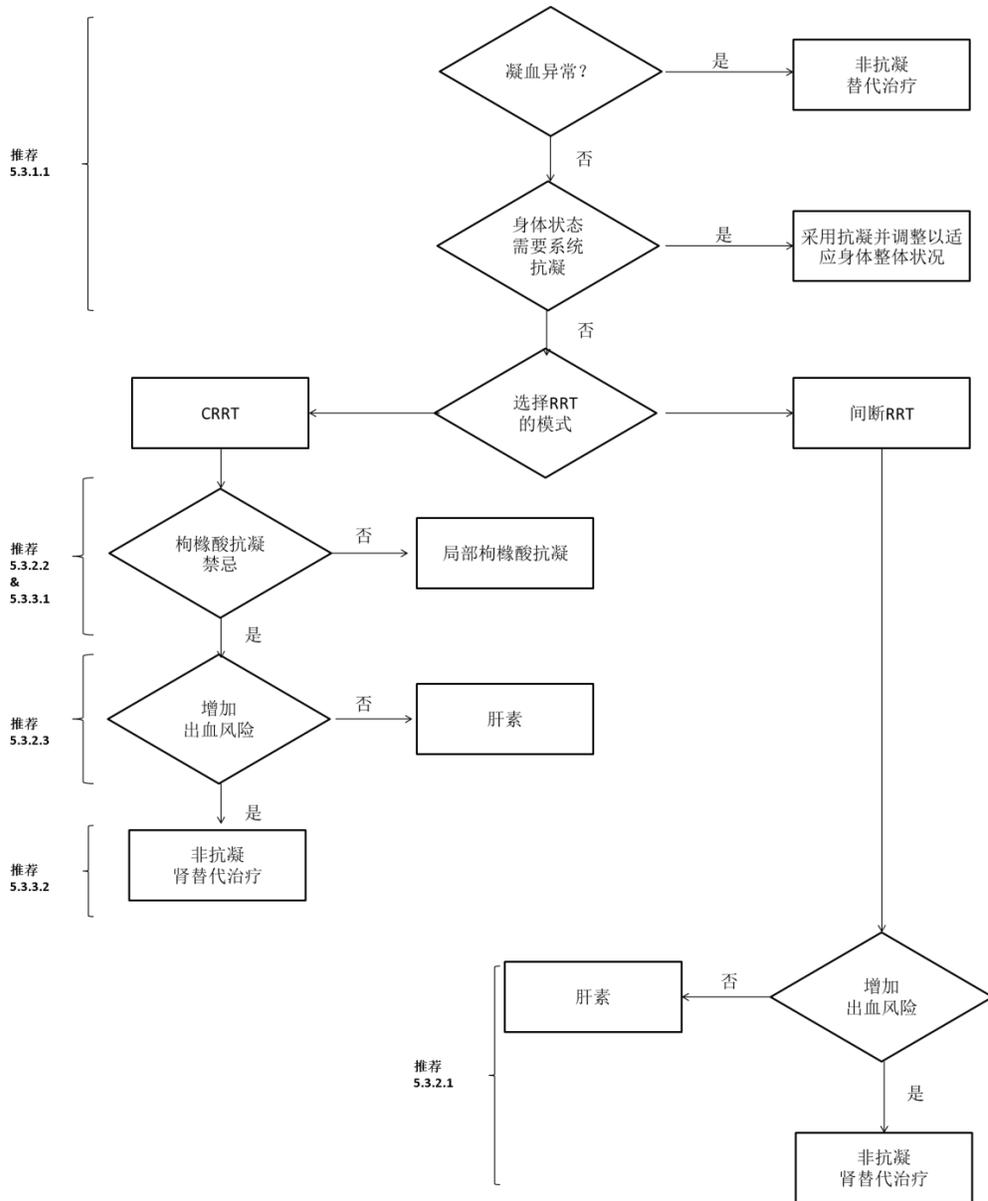


图17| 推荐建议流程图总结. 肝素包括低分子肝素和普通肝素。CRRT, 持续肾脏替代治疗; RRT, 肾脏替代治疗

5.4.1: 我们建议AKI病人通过无袖套、无隧道透析导管开始RRT，而不是用有隧道的导管。（2D）

5.4.2: 对AKI病人选择一条静脉插透析导管时，考虑一下建议（未分级）

- 首选：右颈静脉；
- 其次：股静脉；
- 第三：左颈内静脉；
- 最后选择：锁骨下静脉，最好是优势手侧。

5.4.3: 我们推荐使用超声引导进行透析导管插管术。（1A）

5.4.4: 我们推荐在颈内静脉或锁骨下静脉放置透析导管后、第一次使用前, 拍胸部X光片。(1B)

5.4.5: 对于在ICU内需要RRT的AKI病人, 我们建议不要在没有隧道的透析导管皮肤穿刺处局部使用抗生素。(2C)

5.4.6: 对于需要RRT的AKI病人, 我们建议不要使用抗菌封管剂来预防导管相关感染。(2C)

5.5.1: 我们建议使用生物相容膜透析器对AKI病人进行IHD与CRRT治疗。(2C)

5.6.1: 把持续或间断的RRT作为治疗AKI患者的补充手段。(未分级)

5.6.2: 对于血流动力学不稳定的病人, 我们建议使用CRRT, 而不是标准的间断RRT。(2B)

5.6.3: 对于伴有急性脑损伤或其他病因引起颅内压增高或广泛脑水肿的AKI病人, 我们建议使用CRRT, 而不是间断的RRT。(2B)

5.7.1: AKI病人进行RRT, 我们建议使用碳酸盐、而不是醋酸盐缓冲液作为透析液或置换液。(2C)

5.7.2: 伴有循环休克的AKI病人进行RRT的, 我们推荐使用碳酸盐、而不是醋酸盐缓冲液作为透析液或置换液。(1B)

5.7.3: 伴有肝衰竭和/或乳酸酸中毒的AKI病人, 我们建议使用碳酸盐、而不是醋酸盐缓冲液作为透析液或置换液。(2B)

5.7.4: 我们推荐AKI病人的透析液和置换液的质量, 至少需符合美国医疗器械协会(AAMI)关于细菌与内毒素的标准。(1B)

5.8.1: 每次RRT治疗前应该制定剂量处方。(未分级) 我们推荐经常评价实际的治疗剂量以调整处方。(1B)

5.8.2: 给予RRT来达到满足病人需要的电解质、酸碱、溶液和水平衡。(未分级)

5.8.3: 我们推荐AKI病人间断或延长的RRT每周Kt/V达到3.9。(1A)

5.8.4: 我们推荐AKI病人CRRT超滤剂量达到20-25ml/kg/h。(1A) 这通常需要在处方时给予更高的剂量。(未分级)

第一部分 介绍与方法学

第 1.1 章 介绍

急性肾衰竭（ARF）的概念近年来经历了显著的再验证。越来越多的证据提示急性的、相对轻度的肾脏损伤或肾功能受损，表现为尿量与血液生化指标的变化，常提示将发生严重的临床结果¹⁻⁵。传统上，大多数回顾与教科书仅重视通常伴有少尿、无尿的严重氮质血症这种最严重的肾功能减退情况。仅在数年前，中等程度的肾功能减退才在重症病人²与对比剂诱导肾病的研究中被认识到其重要性⁴。

肾小球滤过率与血清肌酐

肾小球滤过率（GFR）作为健康和疾病时最好的肾功能总体指标已得到公认。但是，GFR的检测比较困难，因此通常用内生性的滤过标志物，如肌酐的血清水平来估计。近来，Chertow等人¹发现血清肌酐（SCr）增加 >0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l)与死亡独立相关。Lassnigg等人³在一群经历心脏手术的病人中也有类似发现：无论是SCr 增高 ≥ 0.5 mg/dl (44.2 μ mol/l)还是下降 >0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l)都与较差的生存率相关。这种SCr的较小变化增加住院死亡的原因目前仍未能完全明确。可能的原因包括肾功能减退导致的容量高负荷、尿毒症物质的蓄积、酸中毒、电解质紊乱、感染风险增加与贫血⁶。尽管SCr的这些变化可以简单的与未能检测到的、导致死亡增加的因素线性对应，对已知临床因素的多方面尝试已经证实肾功能下降与预后独立相关。此外，与轻度肾功能下降相比，更严重的肾功能下降提示更差的预后。

少尿与无尿

尽管尿量不仅是肾脏可靠、敏感的功能指标，还是肾小管损伤的生物标志，但是尿量与GFR、肾小管损伤的关系很复杂。例如，在肾小管功能未受损时少尿更普遍。容量下降与低血压是血管加压素的强刺激因素，作为结果，远端肾小管与集合管对水的通透增加。流经Henle袢的尿液流量减少增强内髓质的浓缩机制，尿量降至最低，尿液浓度达到最高(>500mOsmol/kg)。反之，肾小管损伤时最大浓缩功能受损，尿量甚至可以正常（如非少尿型肾衰竭）。分析尿液来判断肾小管功能在临床医学上有悠久的历史。实际上，少尿与氮质血症伴随高尿渗透压与低尿钠提示正常肾小管功能。但是，这不应该被解读为“良性”或甚至肾前性氮质血症。正常的肾小管功能可以在多种肾脏疾病时见到（如肾小球肾炎），尤其是疾病早期。在ICU⁷常见的发生ARF的脓毒症可以在尿液指标没有发生任何改变时影响肾功能^{8,9}。将这些异常自动归于“肾前性”无疑会导致错误的治疗决定，将其归类为“良性氮质血症”或“急性肾衰竭”与现有的证据不符合（主编按：急性肾小管损伤时，近端肾小管重吸收能力受损，机体为防止体液丢失的保护性球管反馈反应：使肾小球滤过率下降、少尿）。最后，尽管严重少尿甚至无尿可能由肾小管损伤所致，但是，也可能是因尿路梗阻和动脉或静脉闭塞所致。这些情况将导致快速与不可逆转的肾脏破坏，需要进行快速诊断与紧急处理。

急性肾小管坏死（ATN）

当哺乳类的肾脏经历长时间的热缺血随之再灌注，在髓质外层的近端肾小管以及近曲肾小管会发生严重的坏死性病变¹⁰。在动物实验中远端肾单位的病变轻微，除非髓质氧合受到特别的影响¹¹。尽管这些动物发生严重ARF，但是Rosen与Heyman观察到其与人类的临床综合征并不完全类似¹²。实际上，术语ATN用于描述临床上的一种状况，即当有充足的肾灌注以保证肾小管大体完整时，却不足以维持肾小球正常滤过。从1950年代ATN病人的肾活检资料证实尽管存在严重的器官功能障碍，肾实质的损伤却相对轻微¹²。因此用于ATN研究的传统动物模型对人类ATN综合征的帮助甚少。新近研究者们关注内皮细胞功能异常、凝血异常、系统性炎症及氧化应激在肾损伤中的作用，尤其是在脓毒症状况下^{14,15}。真正的ATN的确发生，比如灾难性动脉病变（动脉瘤破裂，急性动脉撕裂）的病人会像动物模型一样经历长时间的热缺血。但是这些病例只占AKI病人很小部分，并且通常被排除在更常见

的ATN临床综合征的研究对象之外。

急性肾衰竭(ARF)

在最近的综述中，Eknoyan提到ARF最早由William Heberden 在1802年进行描述，当时命名为*ischuria renalis*。20世纪初，作为毒性物质、妊娠、烧伤、创伤或肾脏手术的后果，ARF在 William Osler's 的*Textbook for Medicine* (1909) 中被命名为*Acute Bright's disease*。在第一次世界大战期间这种综合征被命名为“战争肾炎”¹⁷，并在多种刊物进行了报告。随后这个综合征被人们遗忘，直至第二次世界大战时Bywaters 与 Beall发表了他们关于挤压综合征的经典论文¹⁸。然而，是Homer W. Smith在他的教科书“健康与疾病时的肾脏结构与功能” (1951) 中的“创伤相关的急性肾衰竭”章节中首先引入了术语“acute renal failure”。不幸的是一直没有提出ARF的准确生化定义。直到最近也没有关于ARF的统一临床诊断标准，导致同时存在多种关于ARF的定义。新近的回顾显示在学术文献中至少有35种定义¹⁹。这种混乱的状况导致报告ARF的发生率与临床意义存在很大偏倚。根据不同的ARF定义，其在ICU病人的发生率为1%-25%，导致的死亡率为15-60%^{7,20,21}。

RIFLE 标准

急性透析质量方案开发协作组 (ADQI) 制定了针对大范围内急性肾功能受损的诊断与分类系统，并通过了大多数专家的认可²²。这个系统的特点总结见图1。RIFLE的首字母缩写代表肾功能损害逐步增加的严重程度分级：风险Risk, 损伤Injury, 和衰竭Failure, 以及两种结局的分类：丧失Loss 和终末肾脏病End-Stage Renal Disease (ESRD)。三种严重程度分级依据的是SCr或尿量的变化，按照其中较严重一项的分级。两种结局分级是根据肾功能丧失的持续时间来进行定义。

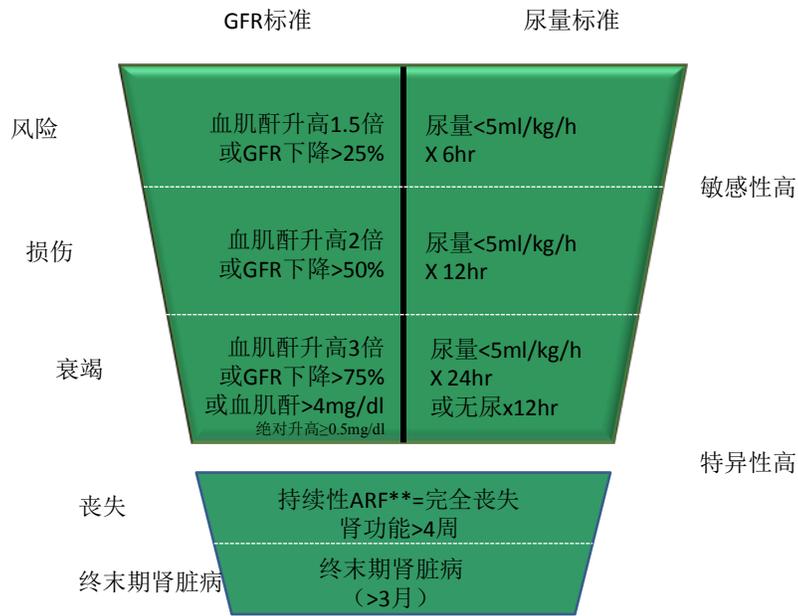


图1. AKI的RIFLE标准

图1. AKI的RIFLE 标准

ARF, 急性肾衰竭; GFR,肾小球滤过率; Screat, 血清肌酐浓度; UO, 尿量。授权使用²²

AKI: 急性肾损伤/伤害

重要的是，通过对急性肾功能变化综合征进行更为广泛的定义，RIFLE标准超越了ARF的范围。术语“急性肾损伤”包含了从肾功能标志物的轻微改变，到肾功能严重损伤需要肾脏替代治疗（RRT）的整个范畴²³。因此，AKI的概念在RIFLE中有了新的定义。AKI不等同于ATN或肾衰竭，而是涵括了二者以及其它肾功能损伤程度更轻的情况。的确，作为一个综合征，它纳入了由于生理性肾脏功能性损伤但没有器质性损伤的病人。在AKI中纳入这些病人是有意义的，因为他们恰恰是能从早期干预中获益的病人。然而，这意味着AKI同时包含损伤（injury）与伤害（impairment）。AKI与住院死亡率的高度相关性要求我们改变对这种综合征的认识方式，而不仅仅只关注那些肾功能衰竭的病人、接受透析的病人或那些通过病理学（通常缺乏病理学证据）定义的临床综合征（ATN）。Hoste等人²的一项研究显示，达到RIFLE标准“F”级的病人中仅14%接受了RRT，但是这些病人的死亡率却是ICU相同病人中没有发生AKI者的5倍以上。是肾脏支持治疗使用不够或过迟吗？是否应该提

供其他的支持性治疗措施呢？持续的AKI导致体液、电解质、酸碱与激素调节的严重紊乱，AKI还引起中枢神经、免疫与凝血系统异常。许多病人在发生AKI时已存在多脏器衰竭。AKI为什么会对其他器官功能发生影响，是如何影响预后的呢？Levy等人新近两项针对脓毒症的试验研究了超过1000个病例的预后²⁴，发现早期（24小时内）改善心血管（ $p=0.0010$ ）、肾脏（ $p<0.0001$ ）或呼吸功能（ $p=0.0469$ ）与生存密切相关。这项研究提示早期处理ICU重症脓毒症病人的AKI与预后密切相关。AKI的早期恢复可能仅仅是预后良好的一个标志，亦可能是为这些病人开启了能够接受其他改善预后治疗的机会之窗。

RIFLE的验证研究

在2010年之初，超过五十万的病人被纳入评价用RIFLE标准作为AKI病人分类的研究中²⁵⁻²⁸。数个来自USA²⁸、欧洲^{29, 30}和澳大利亚²⁵的样本量达数千例病人的研究得到了一致的结果。用RIFLE定义的AKI与生存率降低显著关联，而且用RIFLE分期定义的AKI程度越严重，死亡率越高。

Uchino等人进行的一项为期3年关于RIFLE分类法的预测性的早期研究，纳入了20126个收入教学医院、住院时间大于24小时的病人群⁵。研究者利用实验室电子数据库将病人分为RIFLE-R, I和F，并随访病人至出院或住院死亡。约10%病人达到RIFLE-R诊断，5%为I，3.5%为F。随着RIFLE分级的增高，住院死亡率几乎是线性增加，R级的病人死亡率是没有AKI病人的3倍以上。I级病人的死亡率接近R级病人的2倍，F级病人的死亡率是没有发生AKI的住院病人的10倍。研究者用多因素回归分析检测RIFLE分类是否是住院死亡的独立危险预测因素。他们发现R级导致住院死亡的危险系数是2.5，I级是5.4，F是10.1。

Ali等人研究了北苏格兰地区的AKI发病率，在其地理人口基数是523390的人群中，AKI的发病率为2147/百万人口³¹。47%病人发生AKI的诱因是脓毒症。RIFLE分类法对预测肾功能恢复（ $p<0.001$ ）、是否需要RRT（ $p<0.001$ ）、存活者的住院天数（ $p<0.001$ ）以及住院死亡率（ $p=0.035$ ）很有用。尽管没有达到统计学差异，但AKI病人在3月、6月时的死亡率也是增加的。

新近，一个国际性的AKI研究组织——急性肾损伤工作组（AKIN）组织了一个全球肾脏病学与重症医学学会的高峰会议。这个工作组对RIFLE标准进行了小的修改，纳入了发生于48小时内SCr的微小变化（ ≥ 0.3 mg/dl or 26.5 μ mol/l）²³。最近对USA²⁸与欧洲²⁹大数据库

的两项调查研究验证了修改后的标准。Thakar等人发现AKI严重程度增加是不依赖于伴随疾病的死亡的独立危险因素²⁸。经计算，1期病人（SCr 增加 ≥ 0.3 mg/dl 或 ≥ 26.5 $\mu\text{mol/l}$ ，但是不到2倍）的住院死亡风险比为2.2，2期（与RIFLE-I等同）为6.1，3期（RIFLE-F）为8.6。为了对小儿慢性加急性肾功能损伤有更好的分类，提出了针对儿科病人的RIFLE修正标准³²。

目前使用的AKI标准的局限性

不幸的是，虽然目前使用的AKI标准十分有用并已得到广泛验证，它仍然具有局限性。首先，尽管对AKI定义与分类的标准化作了很大努力，在应用中仍有很多分歧^{26, 27}。少数研究只使用尿量标准而忽视其他能识别AKI的标准^{6, 29}。很多研究将基线SCr已经升高的病人排除在研究人群外。Pittsburgh大学从20000病人的数据库中得到的初步结果显示，大约三分之一的AKI是社区获得性的³³，许多病例因为受限于没有可查的SCr变化记录而被丢失。的确，在发展中国家大多数的AKI似乎是社区获得性的，因此很少有研究能提供AKI发病率的准确数据。另一个问题是用SCr与尿量检测AKI的限制性。将来肾细胞损伤的生物标志物不仅可能帮助发现更多的AKI病人，并且可能使大多数病人在疾病的更早期就能被发现。

AKI指南的基本原理

AKI是一个全球性问题，可以发生在社区或医院，常见于内科、外科、儿科、肿瘤病房及ICU。不论病因如何，AKI都是短期和长期不良预后的预测因素。伴有慢性肾脏病（CKD）的病人发生AKI更普遍，并且是一个显著的危险因素。CKD的个体特别容易发生AKI，而AKI又会促进CKD的进展。AKI给发展中国家带来的负担尤其明显^{34,35}，当病人进展至肾衰竭需要进行RRT时常缺乏所需的医疗资源。了解发展中国家的特殊环境与需求，尤其是在AKI早期的可逆转阶段能够及时发现从而预防其进展为肾衰竭和需要透析治疗，是至关重要的。

过去十年的研究发现了许多可预防的AKI危险因素，以及可能改善治疗方式与预后的方法。不幸的是，这些并没有在全球范围内被广泛了解，实践方式也不一致，导致丧失了改进AKI治疗与预后的多种机会。重要的是没有诊断与治疗的统一路径。二战后，越来越多不

统一的疾病处理与治疗方法所带来的困难与不利进一步加重，导致美国在1989年设立了卫生保健政策与研究部（现在叫卫生保健研究与质量部）。设立这个部门的目的是为卫生保健工作提供客观的、科学的信息。这个部门的最大成就是建立了一个系统性的程序，用来制定以循证医学为基础的指南。现在大家已经有共识，即应用严格制定、以循证医学为基础的指南已经改善了疾病治疗的质量、费用、变异与预后^{36,37}。

认识到全球范围内急、慢性肾脏病患病的逐步增加，以及肾脏病的并发症与带来的各种问题的普遍性，在2003年成立了一个非营利性组织——肾脏病全球预后改善组织（KDIGO）。其使命是“通过促进协调、合作及创意整合，来制定临床实践指南并予以实施，从而改进全球肾脏病病人的治疗与预后”³⁸。

除了制定数个肾脏病学其他重要领域的指南外，KDIGO的专家组很快意识到AKI领域在促进临床实践指南的开发、宣传与应用的国际合作方面存有很大的提升空间。在2006年的会议上，KDIGO专家组确定AKI的主题符合开发临床实践指南的标准。

这些标准归纳如下：

- AKI 很常见。
- AKI 成为沉重的疾病负担（发病率与死亡率）。
- 每例AKI的治疗费用高昂。
- AKI可以早期发现与预防。
- 临床实践中存在AKI的预防、诊断、治疗及预后的不统一性。
- 在这个领域的临床实践指南具有减少不规范治疗、促进预后和减少治疗费用的潜力。
- 之前没有这个领域的正式指南。

总结

住院病人肾功能的轻微变化很重要，会明显影响病人的短期与长期预后。将ATN与ARF的术语转变为AKI已被研究机构与临床组织接受。RIFLE/AKIN标准提供了AKI的统一定义，并且成为诊断的正式标准。AKI的严重程度分级代表了病人疾病严重性的增加，并证实有更多的病人需要RRT治疗、更高的死亡率。因此，按照RIFLE标准诊断的AKI被认为是一种与急性冠脉综合征、急性肺损伤、严重脓毒症和败血症休克同样严重的综合征。AKI的

RIFLE/AKIN分类法与肾脏病预后质量改进倡议（KDOQI）的CKD分级类似，后者已被公认将疾病严重程度与心血管并发症及其他合并症建立了很好的关联³⁹。CKD的分期与特殊的治疗建议相联系，并被证实在管理CKD时相当有用³⁹，我们也使用了这种分级的方法开发了评估与处理AKI的建议。

（北京大学第一医院肾内科程叙扬译，杨莉校）

第 1.2 章 方法学

介绍

这章节提供了开发这个指南中使用方法的简要概括。具体的方法见附录A。这项工作的主要目标是使用循证途径建立针对AKI建议的实践指南。主题与相关临床问题确定后，我们系统地搜索与总结了相关的科学文献。

专家组成员的选择与会议程序

KDIGO主席团任命工作组的主席团，后者组成工作组负责指南的开发。工作组由各领域专家组成，来自于肾脏病学、重症监护医学、内科学、儿科学、心血管、放射医学、感染疾病与流行病学领域有造诣的医生。为了更好地对证据回顾、方法学技术与指南的开发进行支持，NKF与证据回顾小组（ERT）签订协议，主要由位于美国麻省波士顿市Tufts医学中心的Tufts肾脏病指南开发与实施中心负责进行技术支持。ERT由在肾脏病、内科学有专长的内科医师方法学家、研究副手与助手组成。ERT在文献回顾、重要文献的评价、指南开发的各个阶段方面给予工作组成员全面的指导与建议。在整个过程中工作组与ERT紧密合作。工作组、KDIGO主席团、ERT、联络员和NKF的协助人员聚集在一起，一共开了4次、每次2天的培训会议，来制定指南开发方案、进行主题讨论与统一意见的达成。

证据的收集、评价与陈述

我们首先确定指南的主题与目标的，并找出关键性的临床问题来进行回顾。ERT负责文献的查询、组织摘要与文章的筛选，整合报告中的方法学与分析过程，确定与标准化研究方法，进行数据的提取，并进行证据总结。工作组成员回顾所有纳入的文献、数据提取表格、总结性图表、证据型材来保证准确性与完整性。对AKI关注的4个主要主题包括：1）定义与分类；2）预防；3）药物治疗；4）RRT。关注对象是那些AKI高危人群（包括那些静脉造影剂、氨基糖苷类、二性霉素使用者）和那些已经有AKI或AKI高风险的脓毒症或创伤、接受重症监护、或经历心外科手术的病人。我们将横纹肌溶解、特殊感染、重度或药物过量导致的AKI的研究排除在外。我们总共筛选了18385文献。

终点的选择判断、质量与选择

我们将终点限制于那些对决策很重要的项目，包括发生AKI、需要或依赖RRT和全因死亡。当对不同的终点事件的证据进行权重时，我们选择至关重要的终点作为分析证据质量的最高权重。工作组关心的质量与优先性包括：1）设计诊断标准符合AKI的标准；2）越来越关注风险与成本，如严重程度增加，工作组很重视疾病分级的可能效果，但是对预防也很重

视；3) 希望能指导实践，但是不会限制今后的研究。

证据质量的分级与推荐的强度

这个指南中使用的分级法来自GRADE系统^{40,41}。每个推荐的强度等级分级，水平1：强；水平2：弱或需要斟酌；水平1的推荐使用“我们推荐.....应该”，意味着对大多数病人应该采取此措施。水平2的推荐使用“我们建议.....可能”，意味着对不同的病人可以有不同的措施选择，而对大多数病人来说，使用建议的方法是一个合理的选择。此外，每个建议根据其支持性证据的质量分级，A（高），B（中等），C（低），D（很低）。表1显示的是指南分级的含义，并向使用者描述了如何来理解推荐的强度。

此外，对于那些不能进行系统证据回顾的主题，工作组给了没有分级的表述。通常，这些是基于共识制定在指南中，如众所周知的事实，和/或此建议不是特别重要到需要使用证据。GRADE系统特别适用于通过比较有效性来评价证据。我们一些最重要的指南主题包括了AKI的诊断与分级，在侧工作组选择提供没有分级的表述。这些表述得到风险相关证据的间接支持和工作组的一致赞同。因此，工作组认为这些陈述应该具有与分级的推荐一样的强度。

表1.推荐强度的含义

分级	含义		
	病人	临床医生	政策
水平1 我们推荐	与你处于相同状况的大多数病人会希望接受此推荐的处理方法，只有少部分病人不接受。	大多数病人应该按照此推荐进行处理	这条推荐可以考虑作为制定政策的候选参考，或做为工作考核指标
水平2 我们建议	与你处于相同状况的大多数病人会希望接受此建议的处理方法，但会有许多病人不接受。	针对不同病人可以有不同的选择。每个病人需要得到帮助来做出符合本人观念与愿望的治疗决定。	这条建议在政策制定前可能需要大量的论证，并且需要利益相关者的参与。

赞助

KDIGO 对下列赞助商对本指南制定给予帮助表示感谢：雅培公司、安进公司、Belo 基金会、可口可乐公司、都乐食品公司、健赞公司、豪夫迈-罗氏公司、彭尼公司、耐克器官移植专家组织、NKF理事会、诺华公司、罗伯特和简西吉克基金会、Shire公司、美国Transwestern商务服务公司和惠氏公司。KDIGO得到了上述公司的赞助，但是本指南制定没有接受经济赞助。

免责声明

出版社、编委会和ISN已经努力确保本杂志中的数据、观点和建议准确无误，他们明确规定作者、版权持有人和相关的广告商对文章和广告中的数据 and 观点负责。因此，出版社、ISN、编委会以及他们各自的上级单位、办公室和代理人对不准确的内容、观点和建议所带来的后果不负任何责任。我们已经努力确保药物剂量和其

他数据的准确，但是，我们还是建议读者一定要参考厂家发表的药品说明书，使用本指南中新方法和技术的相关药物。

补充材料

附件 F：指南制定的详细方法。参见http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第二部分 AKI 定义

Kidney International Supplements (2012) 2, 19–36; doi:10.1038/kisup.2011.32

第 2.1 章：AKI 的定义和分类

概述

AKI 是影响肾脏结构和功能的疾病状态之一，特征为肾功能的急性减退，涵盖 ARF。AKI 是临床综合征，由多种不同病因引起，包括 ATN、急性间质性肾炎、急性肾小球和血管性肾脏病、肾前性氮质血症和急性肾后性梗阻性肾病。同一患者的 AKI 可以由一种以上的病因导致。流行病学的证据表明即使是轻度的可逆性的 AKI 也与严重的临床结局，包括死亡风险增加相关，在此意义上，AKI 更像是急性肺损伤或急性冠脉综合征。此外，无论是肾脏本身疾病还是肾外的疾病状态引起 AKI，其临床表现和结局非常相似，甚至难以区分。因此，AKI 综合征涵盖了直接导致肾结构损伤以及急性肾功能损伤的疾病。由于 AKI 的治疗很大程度上取决于病因学，本部分将着重讨论 AKI 的诊断与鉴别诊断。此外，无论何种原因导致 AKI，总的治疗和监测原则是一致的，因此以下先从一般性措施开始。

AKI 的定义和分期

AKI 是常见、危险但可治疗的疾病。即使肾功能轻度下降也会对预后产生不良影响。早期发现和治疗 AKI 可以改善预后。RIFLE 和 AKIN 是两个类似的 AKI 诊断标准，均以 SCr 和尿量为指标，并且经过了临床评估并推荐使用。统一诊断标准是临床实践、科研和公共卫生学的需要。

2.1.1: AKI 定义为以下任一情况（未分级）:

- SCr48 小时内升高达 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($>26.5\mu\text{mol/l}$); 或
- SCr 在 7 天内升高达基础值的 ≥ 1.5 倍; 或
- 尿量 $< 0.5\text{ml/kg/h}$, 持续 6 小时。

2.1.2: 根据以下标准，对 AKI 的严重程度进行分级（表 2）。（未分级）

表 2. AKI 的分期

分期	血肌酐	尿量
1	升高达基础值的 1.5-1.9 倍；或 升高达 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($>26.5\mu\text{mol/l}$)	$<0.5\text{ml/kg/h}$ ，持续 6~12 小时
2	升高达基础值的 2.0-2.9 倍	$<0.5\text{ml/kg/h}$ ，持续 ≥ 12 小时
3	升高达基础值的 3.0 倍；或 升高达 $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ($>353.6\mu\text{mol/l}$)；或 开始肾脏替代治疗；或 年龄 < 18 岁的患者，eGFR 下降达 $< 35\text{ml/min/1.73m}^2$	$<0.3\text{ml/kg/h}$ ，持续 ≥ 24 小时；或无尿 ≥ 12 小时

2.1.3: 尽可能明确 AKI 的病因。(未分级)

原理

影响肾脏结构和功能的各种状态，因持续时间的长短不同被评判为急性或者慢性。AKI 是各种急性肾脏疾病和功能紊乱 (AKD) 的状态之一，并且可以伴或不伴其它急性或慢性肾脏疾病和功能紊乱 (图 2)。CKD 已经建立了一个完善的疾病概念模型和诊断标准，并且很好的为临床医学、科研和公共卫生学服务⁴²⁻⁴⁴。AKI 的定义仍在发展过程中，而 AKD 更是相对新生的概念。在章节 2.5 和附件 B 中，对于 AKD 的定义和对于肾脏结构和功能改变的诊断方法将进行阐述。

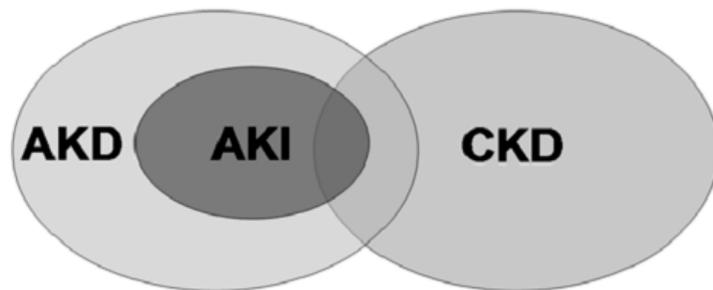


图 2. AKI, CKD, 和 AKD

重叠的椭圆图形显示了 AKI, AKD 和 CKD 的关系。AKI 是 AKD 的一个亚型。AKI 以及 AKD 非 AKI 的其它状态均可以在 CKD 的基础上发生。不具有 AKI, AKD 或 CKD 的个体被视为没有已知的肾脏疾病 (NKD)，图中没有列出。AKD，急性肾脏疾病和功能紊乱；AKI，急性肾损伤；CKD，慢性肾脏病。

AKI 的概念模型 (图 3) 与 CKD 类似，并且同样适用于 AKD^{42, 45}。水平轴的圆圈显示了 AKI 进展 (自左向右) 和恢复 (自右向左) 过程中的各个阶段。AKI (红色) 定义为肾功能下降，包括 eGFR 降低以及肾脏衰竭。AKI 诊断和严重程度分期的标准均建立在 SCr 和尿量的变化，如圆圈上方的三角形标识所示。肾脏衰竭作为 AKI 的一个阶段，因其临床重要性而受到高度关注。肾脏衰竭定义为 $\text{eGFR} < 15\text{ml/min/1.73m}^2$ 体表面积，或者需要肾脏替代治疗 (尽管有时肾脏替代治疗可能在 AKI 进展的较早期即需要进行)。在章节 2.5 和附件 A 中会对此进行进一步阐述。

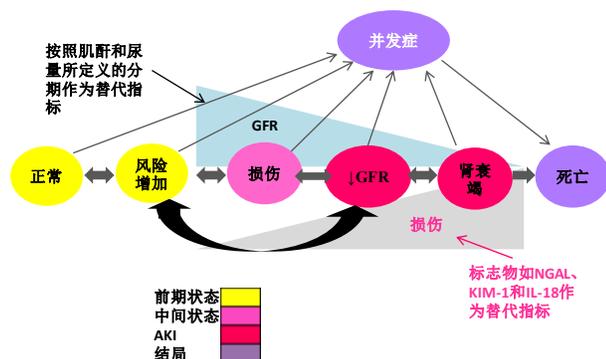


图 3. AKI 的概念模型

红色圆圈代表 AKI 的分期。黄色圆圈代表可能发生 AKI 的前期状态，粉色圆圈代表中间状态（尚未定义）。圆圈之间的粗箭头代表可以引发或加重 AKI 疾病进展的危险因素，可被发现并被干预。紫色圆圈代表 AKI 的结局。“并发症”是指 AKI 的全部并发症、包括预防和治疗措施相关并发症以及其它器官系统的并发症。AKI，急性肾损伤；GFR，肾小球滤过率。

GFR 是评价健康以及疾病状态下整体肾脏功能的最适宜指标，而血肌酐和尿量是监测 GFR 变化的替代指标。临床实践中，GFR 的快速下降通过 SCr 升高或少尿反映。目前 AKI 的诊断标准基于 SCr 和/或尿量的改变，然而，应用肾功能减退的指标很难做到早期发现和准确评价肾脏损伤（见下），我们需要更敏感、更特异的生物学标志物。第一个国际性跨学科达到共识的 AKI 诊断标准为 ADQI 提出的 RIFLE 标准³²。在此基础上修订的 pRIFLE 标准目的为更好地针对儿科人群³²；AKIN 标准为了能够更好地识别 SCr 的小幅增长²³。指南 2.1.1 和 2.1.2 列出了整合的 RIFLE 和 AKIN 标准（表 3）。

表 3. RIFLE 和 AKIN 标准的比较

AKI 分期			RIFLE
血肌酐	尿量	分级	血肌酐或 GFR
1 期 增加 $\geq 0.3\text{mg/dl}$ ($\geq 26.5\mu\text{mol/l}$), 或较基础值增加 $\geq 150\sim 200\%$ (1.5~2 倍)。	少于 0.5ml/kg/h, 持续 > 6 小时	Risk (危险)	血肌酐升高 1.5 倍, 或 GFR 下降 $> 25\%$

2 期 比基础值增加>200%~300% (>2~3 倍)	少于 0.5ml/kg/h, 持续>12 小时	Injury (损伤)	血肌酐增高 2 倍, 或 GFR 下降>50%
3 期 比基础值增加>300% (>3 倍), 或 $\geq 4.0\text{mg/dl}$ ($\geq 354\mu\text{mol/l}$) 并伴有急性升高 (至少 0.5mg/dl , $44\mu\text{mol/l}$), 或需要 RRT	少于 0.3ml/kg/h, 持续>24 小时, 或无尿持续 12 小时	Failure (衰竭)	血肌酐增高 3 倍, 或血肌酐> $354\mu\text{mol/l}$ (4mg/dl) 伴有急性升高 > $44\mu\text{mol/l}$ (0.5mg/dl), 或 GFR 下降>75%
		Loss (丧失)	持续性急性肾衰竭=完全性肾功能丧失>4 周
		ESKD (终末期肾脏病)	ESRD>3 月

注: 血肌酐 SI 单位转换为 mg/dl, 需除以 88.4。对于 AKIN 和 RIFLE 标准, 只需两个指标之一 (血肌酐升高或尿量减少) 即可诊断 AKI。分级以二者 (GFR 或尿量) 较重之一为准。对于 AKIN 标准, 血肌酐的升高必需发生在 48 小时以内。而 RIFLE 标准对 AKI 诊断的要求为快速 (1-7 天内) 且持续 (超过 24 小时)。当基础血肌酐已经升高时, 血肌酐快速升高至少 $44.2\mu\text{mol/l}$ (0.5mg/dl) 至 $>354\mu\text{mol/l}$ (4mg/dl) 符合 RIFLE 衰竭的诊断标准 (Meththa 等修订²³, ADQI 协作组发布²²)。

AKI, 急性肾损伤; AKIN, 急性肾损伤工作组; ESRD, 终末期肾脏病; GFR, 肾小球滤过率; RIFLE, 危险, 损伤, 衰竭, 丧失和终末期; RRT, 肾脏替代治疗。获得引用批准⁴⁶。

大量研究证实, RIFLE 和 AKIN 标准均可以有效识别住院患者的死亡和/或需要 RRT 治疗的风险^{2, 5, 25, 28-30}。流行病学研究 (很多为多中心研究, 共纳入了超过 50 万例患者) 验证了 RIFLE 和/或 AKIN 标准对 AKI 诊断和分级的有效性。晚近, Joannidis²⁹ 等人直接比较了 RIFLE 和 AKIN 标准, 发现二者虽然与住院死亡率增加同等相关, 但是识别的病人群有所差异。应用 RIFLE 标准未能识别 9% 的 AKIN-AKI 病例; 而 AKIN 标准漏诊了 26.9% 的 RIFLE-AKI 病例。进一步分析被二者之一漏诊的 AKI 病例发现 (表 4), 被 RIFLE 标准漏诊的 AKIN-AKI 病例几乎全部 (90.7%) 为 1 期, 而被 AKIN 标准漏诊的 RIFLE-AKI 病例 30% 为 RIFLE-I, 18% 为 RIFLE-F, 这些被 AKIN 漏诊的病例与同时符合两种诊断标准的病例相比, 住院死亡率相近 (I 为 37%, F 为 41%)。另一方面, RIFLE 漏诊的 AKIN-1 期 AKI 病例, 与那些两种标准均不符合的非 AKI 病例相比, 住院死亡率增加了近 1 倍 (25% vs 13%)。这些数据强烈提示, 应该同时应用 RIFLE 和 AKIN 标准识别病人的 AKI。

表 4. 应用 RIFLE 和 AKIN 标准交叉诊断 AKI

AKIN		RIFLE				总 (AKIN)
		非-AKI	风险	损伤	衰竭	
非-AKI	n*	8759 (12.9%)	781 (27.7%)	452 (37.4%)	271 (41.3%)	10 263 (15.9%)
1 期	n*	457 (25.2%)	282 (33.0%)	243 (44.0%)	95 (60.0%)	1077 (34.5%)

2 期	n*	36 (30.6%)	21 (47.6%)	885 (25.9%)	91 (54.9%)	1033 (29.0%)
3 期	n*	11 (18.2%)	8 (12.5%)	16 (62.5%)	1948 (41.3%)	1983 (41.2%)
总 (RIFLE)		9263 (13.6%)	1092 (29.2%)	1596 (32.3%)	2405 (42.6%)	14 356 (21.7%)

*应用 AKIN 和 RIFLE 标准进行交叉诊断的 AKI 病例数。括号内显示各组的住院死亡率。阴影显示应用两种诊断标准获得相同程度 AKI 诊断的病例。

AKI, 急性肾损伤; AKIN, 急性肾损伤工作组; RIFLE, 风险、损伤、衰竭、丧失和终末期。获准引用²⁹。

随着 AKI 分期的增加, 死亡和 RRT 治疗的风险增加, 因此对 AKI 进行分期 (推荐 2.1.2) 是合理的^{2,5,25,28-31}。此外越来越多的证据显示, 即使 AKI 病人获得了明显的缓解, 其长期罹患心血管疾病、CKD 以及死亡的风险仍会增加。

对病人的 AKI 进行分期时, 应该采用两种标准中最高的分期。当血肌酐和尿量显示不同的 AKI 分期时, 应该采纳最高 (最重) 的分期。在 RIFLE 标准中 GFR 的变化并不完全等同于 SCr 的变化。由于 SCr 可测量而 GFR 只能估计, 因此应该应用 SCr 和尿量进行 AKI 的诊断和分期。为了使诊断标准更加明确和简单化, 我们还做了另外一项修改。对于 3 期的病人, 在 SCr>4.0mg/dl (354 μ mol/l) 时, 原有标准要求 SCr 快速增加 ≥ 0.5 mg/dl (44 μ mol/l), 但是未限定具体的时间范围。我们修改的标准要求病人首先符合以 Scr 变化为基础的诊断标准 (或者在 48 小时内增加 ≥ 0.3 mg/dl [26.5 μ mol/l], 或者较基础值增加 ≥ 1.5 倍)。以上修改可以使原有的诊断与分期标准更加有效和简单化。

推荐 2.1.2 建立在 RIFLE 和 AKIN 标准之上并且针对的是平均体型的成年人。在以血肌酐变化为基础的的定义中, 对于 SCr>4.0mg/dl (354 μ mol/l) 的病人, 如果首先已经符合 2.1.1AKI 的诊断标准, 则可判定为 3 期 AKI。此标准对于小体重的儿科患者是不合适的。婴儿和儿童肌肉容积少, 其 SCr 水平可能达不到 4.0mg/dl (354 μ mol/l)。由此, 根据 Schwartz 公式估算的肌酐清除率 (eCrCl) 的变化制定了儿科修订的-RFILE AKI 标准³²。根据 pRIFLE 标准, 如果病人 eCrcl<35ml/min/1.73m² 则判定为 3 期 AKI。对于上述 pRIFLE 的 eCrcl 阈值, 推荐 2.1.1 中以 SCr 变化为基础的 AKI 定义同样适用于儿科患者, 包括 SCr 升高达 0.3mg/dl (26.5 μ mol/l)³²。

本指南的建议存在局限性: 对于“风险”没有准确的定义 (见章节 2.2), 而关于 AKI 的流行病学资料还不完善, 特别是 ICU 以外的 AKI。在临床实践中, 对于符合 AKI 诊断标准的病人还需要进一步判定其是否确实罹患 AKI; 而对于那些临床资料不完善难以应用 AKI 诊断标准的病例, 则需要判断其是否可能发生 AKI。章节 2.4 将进一步讨论 AKI 诊断和分期标准在临床上的应用, 并且列举具体实例。

应用尿量标准进行 AKI 的诊断和分期缺乏验证。在个体病人, 需要考虑药物 (例如 ACE-I)、体液平衡以及其它因素对尿量的影响。对于明显肥胖的病人, AKI 的尿量诊断标准中可能包括一些尿量正常的患者。然而, 这些建议只是一个开端, 需要在高风险病人中进行更进一步的评价, 并且可能需要不同的亚专业参与。

最后, 针对患者病因的治疗是治疗成功的关键, 因此, 尽可能地明确 AKI 的病因是非

常重要的。除了本指南对于 AKI 诊断和治疗的一般性推荐以外，由于肾灌注减少、急性肾小球肾炎、血管炎、间质性肾炎、血栓性微血管病和尿路梗阻引起的 AKI，尤其需要迅速诊断并且立即采取相应的干预治疗措施（表 5）。

表 5. AKI 的病因学和诊断性实验

需要立即诊断和特殊治疗的 AKI	推荐的诊断性实验
肾血流灌注减少	容量状态和尿液诊断指标
急性肾小球肾炎、血管炎、间质性肾炎、血栓性微血管病	尿沉渣检查、血清学和血液学检查
尿路梗阻	肾脏超声
AKI，急性肾损伤	

在很多情况下，难以判断 AKI 的病因，并且即使有明确的病因也不一定需要特殊治疗。然而，AKI 综合征包括的一些特殊疾病（例如肾小球肾炎）是具有特殊治疗措施的。因此，无论何时都应该尽力寻找 AKI 的可能病因（见章节 2.3）。

研究建议

- 应该开发 SCr 以外的生物学标志物在 AKI 早期诊断、鉴别诊断和预后中的意义评价。应该着重于以下几个领域：
 - 早期诊断：应用临床后续发展作为 AKI 诊断的金标准，比较就诊时的生物学标志物与现有标志物（SCr 和尿量）对于早期诊断 AKI 的价值。
 - 风险判断：生物学标志物预测 AKI 的风险或 AKI 疾病进展的风险。
 - 预后判断：生物学标志物预测 AKI 的转归（死亡或持续性肾脏替代治疗）。
- 进一步评价尿量标准在 AKI 分期诊断中的意义。应该考虑体液平衡、容量负荷状态、使用利尿剂以及不同体重标准（实际体重、理想体重、净体重）的影响。此外，目前尿量指标的具体应用方式还无定论（例如，是采用平均尿量还是采用特定时间段的持续尿量）。
- AKI 分期中的 SCr 或 eGFR 标准需要进一步完善。应该在不同人群中，不同时间点以及各种不确定的基础状态下，对于应用相对或绝对的 SCr 增高或 eGFR 下降诊断标准进行进一步的开发和评价。

补充材料

附件 A: 背景。

附件 B: 肾功能和结构异常的诊断方法。参见http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 2.2 章： 风险评估

肾脏是一个相当强健的器官，可以承受多种打击而不发生显著的结构或功能的改变。因此，肾功能的任何急性变化常常提示严重的系统紊乱并且预示不良的临床预后。当各种可以直接导致 AKI 的病因或者增加肾脏 AKI 易感性的因素出现时，病人发生 AKI 的风险增加。增加肾脏损伤易感性的因素包括：脱水状态、某些人口学特性、遗传易感性、急性和慢性合并疾病以及某些治疗。对损伤的易感性与损伤类型和持续时间之间的相互作用决定了 AKI 发生的风险程度。

了解“危险因素”都有哪些有助于预防 AKI 的发生。这在医院的医疗过程中非常有效。对于拟行手术或应用肾毒性药物的患者，如果事前对其 AKI 易感性进行评估，则可通过纠正其中的部分易感因素、避免或改进治疗操作过程，降低发生 AKI 的风险。

社区获得性 AKI 的风险评估不同于医院获得性 AKI，原因如下：1) 现有危险因素的证据主要来源于医院病人的资料，是否可直接用于社区人群需要进行评估；2) 难以预先采取干预措施。多数社区病人经历了各种损伤后来到医院（创伤、感染、植物或动物中毒），对于这些损伤后的病人仍然具有的评估空间，需要严密检测和常规的支持性措施以评估病人发生 AKI 的风险。如果能够识别高风险的病人，还有可能避免进一步的损伤。附件 C 和 D 详细讨论了确定和处理 AKI 危险因素的各种方法。

2.2.1: 我们推荐根据病人的易感性和暴露损伤进行 AKI 的风险分层 (1B)。

2.2.2: 根据病人的易感性和暴露损伤进行干预以降低 AKI 的风险 (见相关的指南部分) (未分级)。

2.2.3: 对于 AKI 高风险的患者进行 SCr 和尿量的检测以发现 AKI (未分级)。根据病人的风险评分和临床经过制订个体化的监测频度以及持续时间 (未分级)。

原理

很多种损伤可以导致 AKI (表 6)，在附件 C 中会详细讨论。然而，由于不同个体之间的易感因素不同，因此当暴露于同样的损伤时，不同个体发生 AKI 的几率并不相同。我们对于易感因素的理解来自于各种观察性研究 (表 6)，这些研究观察的病人群暴露的损伤因素种类、严重程度、持续时间和各种组合均不尽相同。这些观察研究的异质性虽然为寻找不同人群中的共同易感因素提供了线索，然而，从特定人群中获得的结果并不能直接用于其他人群。

表 6. AKI 的病因：损伤因素和易感性

损伤因素	易感性
------	-----

脓毒血症	脱水状态或容量不足
危重疾病状态	高龄
循环休克	女性
烧伤	黑人
创伤	CKD
心脏手术（特别是应用 CPB）	慢性、肺、肝疾病
非心脏的大手术	糖尿病
肾毒性药物	癌症
放射对比剂	贫血
植物和动物毒素	

CKD，慢性肾脏病；CPB，心肺旁路。

还有其它因素影响 AKI 的过程和结局，但是由于这些因素只在疾病过程中出现并且发生作用，因此应归类为“预后”而非“危险”因素，将在附件 D 中单独进行讨论。此外，约 30% 的 AKI 恢复病例具有发生 CKD，心血管疾病以及死亡的高风险，因此需要判定相应的危险因素从而可以识别这些病例，以期及时采取干预措施⁵⁰⁻⁵²。

最后，对于那些已经发生损伤（例如毒血症、创伤）的患者，应该进行 AKI 的筛查并且对于高风险的病例持续监测直至高风险状态缓解。检测 SCr 的准确频度和哪个病人需要监测尿量需要临床医生自己进行判断。通常情况下，对于高 AKI 风险的病人应该至少每天检测 SCr，并且在暴露于损伤因素后应该更加频繁；对于重症病例应该监测尿量，但是在很多病例需要留置尿管，因此在监测尿量计划中应该考虑到增加感染的风险。

近期在英国的一项临床工作评估中，统计显示只有 50% 的 AKI 病例接受了“好”的标准诊治过程。如果除去院外诊断 AKI 的病例，对于医院内发生的 AKI 病例的诊治达到上述标准的比例会降低到仅有 30% 多⁵³。作者认为，在院内发生的 AKI 中，43% 的病例严重延误诊断，其中 1/5 的病例其 AKI 是可以预测和避免发生的。他们的建议非常简单：对于急诊病例常规进行 AKI 的风险评估，包括接诊时的血清学检查和收治后的频度复查。

研究建议

- 更好地确认医院获得性和社区获得性 AKI 的危险因素
- 更好地确认年龄作为 AKI 危险因素的作用
- 除心脏手术以及对比剂肾病以外，开发和评价其它 AKI 损伤的风险评分系统
- 开展基因组范围的相关性研究，评判不同医院患者群发生 AKI 的风险以及长期预后。
- 需要进一步研究社区-获得性 AKI（包括毒血症、创伤、热点传染病、蛇咬伤和植物中毒等），评估发生 AKI、疾病转归和长期预后的危险因素。

补充材料

附件C：风险分析

附件D：AKI患者的评估与一般治疗指南。

参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 2.3 章：AKI 患者以及 AKI 高风险患者的评估和一般性治疗

AKI 相关的患病率和死亡率均很高，并且没有特殊的治疗可以逆转 AKI 的临床经过，因此早期识别 AKI 并采取防治措施非常重要。事实上，如果能识别 AKI 的高风险病人，或者在病人可能发生了 AKI 但是尚未出现临床表现时进行诊断，其治疗效果明显好于已经确立 AKI 诊断的患者。章节 2.2 介绍了风险评估的方法，附件 D 会进行更深入的讨论。我们强调在 AKI 发生的早期—对于疑似 AKI 的患者甚至是具有 AKI 风险的患者采取措施（详见章节 2.2 和附件 C）。

本章节和附件 D 将介绍针对所有 AKI 病人的共同处理原则，在指南的其它章节会分别介绍对于不同原因 AKI 的相应处理措施。AKI 的治疗目标为：减轻肾脏损伤以及治疗由于肾功能减退引起的各种合并症。

2.3.1：对于 AKI 病例应该迅速判断病因，特别要注意是否存在可逆性的因素。（未分级）

2.3.2：监测病人的 SCr 和尿量，根据推荐 2.1.2 对 AKI 的严重程度进行分期诊断。（未分级）

2.3.3：根据 AKI 的分期和不同病因进行相应的处理。（未分级）

2.3.4：AKI 发生 3 个月后，评价肾脏恢复情况，是否有新的 AKI 发生，或者原有 CKD 是否加重。（未分级）

- 对于患有 CKD 的患者，根据 KDOQI 的 CKD 指南（7-15）进行评估和治疗。（未分级）
- 如果患者没有 CKD，也应将其视为发生 CKD 的危险人群，一军 KDOQI 的 CKD 指南 3 进行管理。（未分级）

AKI 分期

高风险	1	2	3
尽可能停用所有肾毒性药物			
确保维持合适的容量状态和灌注压			
考虑功能性的血流动力学监测			
监测血肌酐和尿量			
避免高糖血症			
尽量采用其它方法替代造影检查			
	非创伤性的诊断方法		
	考虑创生性的诊断体系		
		检查药物剂量的变化	
		考虑肾脏替代治疗	
		考虑转入 ICU	
			尽可能避免锁骨下静脉置管

图 4. 依据于分期的 AKI 处理原则

阴影显示需要首先采取的措施—实心阴影部分为 AKI 各期均应遵循的措施，梯度阴影部分为随分期增加重要性亦增加的措施。AKI，急性肾损伤；ICU，重症监护病房。

原理

如第 2.2 章所示，AKI 并不是一种疾病，而是具有多种病因的临床综合征。尽管很多针对 AKI 流行病学和预后的研究将其视为均一的临床综合征，事实上 AKI 具有异质性，并且常常由于多种病因共同导致。表 5 对 AKI 的评估进行了描述。附件 D 将进一步讨论 AKI 的临床评估措施。

AKI 的临床评估包括详细的病史询问和体格检查。用药史的询问应该包括非处方药物、中草药和毒品。社会史应该包括特殊的水源和土壤系统的接触史、啮齿类动物接触史（疟疾、钩端螺旋体、汉塔病毒）。体格检查应该包括对体液的评估，并评估是否具有急性和慢性心脏衰竭、感染和毒血症。

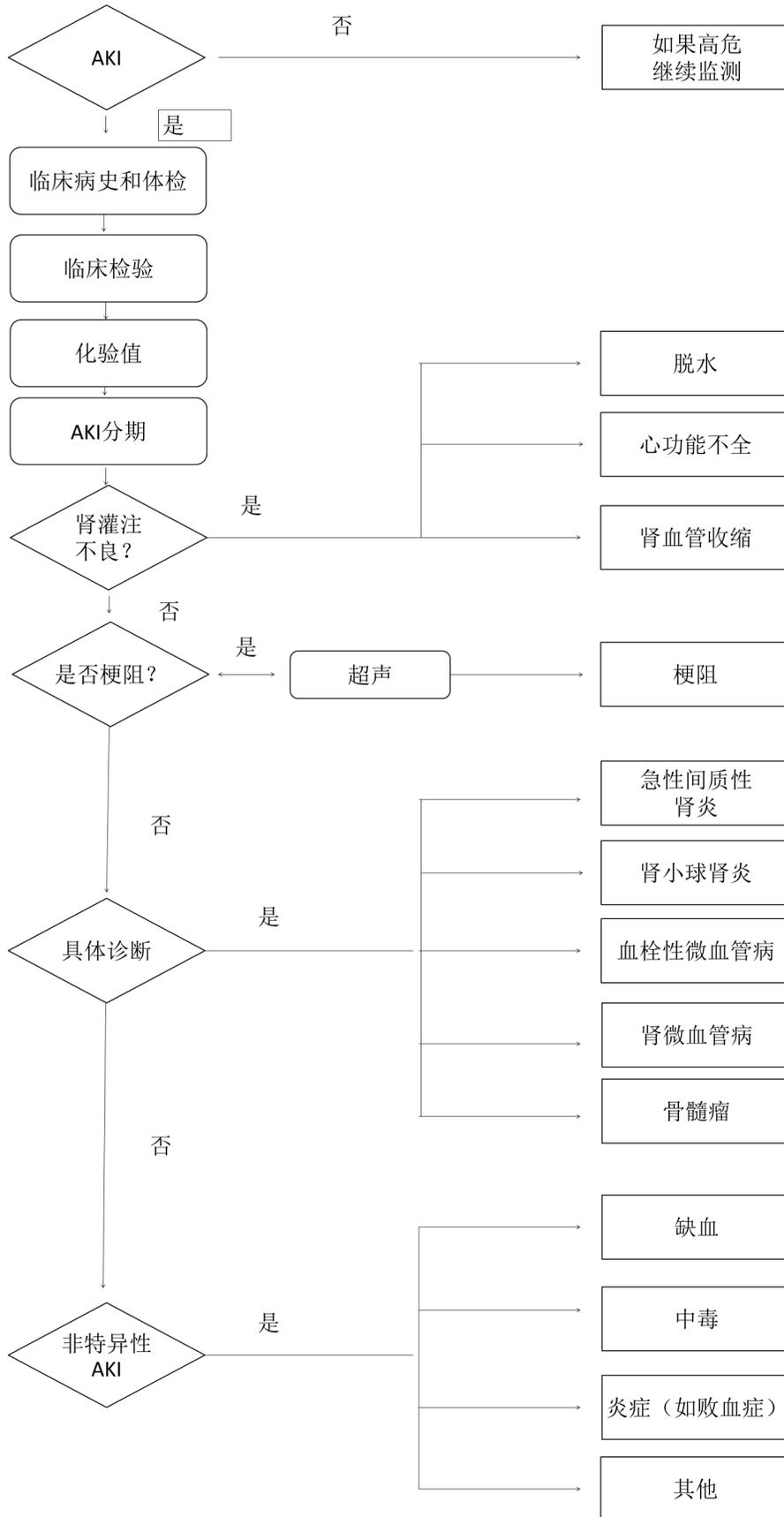


图 5. 依据分期和病因的 AKI 处理原则

在适当的临床情况下应该考虑测量心搏出量、液体负荷、液体负荷的反应以及腹腔内压力。应该进行相关的实验室检查：包括血肌酐，血尿素氮和电解质，全血细胞计数和分类。尿液分析、显微镜检查以及化学分析可以帮助判断 AKI 的病因。影像学检查，特别是超声检查对以 AKI 病人的评价非常重要。此外，对于肾脏功能变化和细胞损伤相关的生物学标志物在 AKI 的早期诊断、风险评估和预后判断方面的意义需要进一步的评估（参见附件 D）。

根据病人的风险、损伤因素和临床经过制订个体化的监测频度和持续时间。分期是预示死亡率和肾功能减退的危险因素（见章节 2.4）。应依据不同的分期，开展不同强度的预防和治疗性措施。

由于 AKI 的分期与短期^{2,5,27,29}甚至是长期³¹预后直接相关，应根据 AKI 分期调整治疗方案。图 4 列举了在 AKI 病人应该考虑的处理措施。需要注意的是，对于风险增高的病人（见章节 2.2 和 2.4），应该在诊断 AKI 之前即开始采用这些措施。

图 4 中包括了处理以及诊断的步骤，这是由于病人对于治疗的反应常常是诊断的重要依据。很少有特定的方法可以确定 AKI 的病因，然而，如果某种治疗产生了效果（例如停用一种可能的肾毒性药物）则可为诊断提供重要的信息。

肾毒性药物引起的 AKI 占 20-30%。各种抗微生物药物（例如氨基糖甙类、二性霉素）以及造影剂常常用于已经存在 AKI 高风险的病人（例如毒血症的重症患者）。在这种情况下，很难判断这些药物在 AKI 发生发展过程中所起的作用。无论怎样，都应该尽量限制这些药物的应用，并且谨慎地评估应用此类药物可能导致或加重 AKI 的风险与不用此类药物疾病本身发展的风险。例如，如果还有其它的治疗措施或者检查手段，就不应该选择此类药物。

为了保证有效的循环血容量，有时需要检测血流动力学的指标。静态参数例如中心静脉压不如动态参数有效，后者包括：动脉压变化、超声检测下腔静脉充盈以及超声心动图检测心脏的指标（见附件 D）。

图 4 提供了基于不同 AKI 分期的评估和治疗措施，但是这些措施对于个体而言既不是全部措施，也不是必须实施的方案。例如，测量尿量并不意味着膀胱留置尿管适用于所有病人。临床医生应该评估任何措施的风险受益比，并且必需根据病人的整体临床情况制订个体化的诊治方案。在其中，我们建议需要考虑 AKI 的不同分期。

对于 AKI 病人的评估和治疗方案的制订需要考虑到 AKI 的病因、分期，与 AKI 进展相关的各种因素，以及由于肾功能减退造成的并发症。由于 AKI 是 CKD 的危险因素，因此很重要是要判断 AKI 是否发生在原有 CKD 基础上。如果病人原有 CKD，应根据 KDOQI -CKD 的指南（指南 7-15）的建议采取相应的治疗措施。如果病人没有 CKD 基础，由于 AKI 病人本身是 CKD 的高发人群，因此应该根据 KDOQI -CKD 指南 3 对于 CKD 高危人群的治疗建议进行监控。

研究建议

- 迫切需要关于早期治疗措施的临床研究。这些研究应该评估包括常用的液体治疗手段（如静脉输液和利尿剂）的风险受益比。
- 需要开发更好的评估重症病人和其它住院患者液体负荷状态的方法。
- 对于 AKI 以及发生在 CKD 基础上的 AKI 病人，应该开展出院后的长期随访研究，更好地了解其临床结局。

补充材料

附件C: 风险分析

附件D: AKI患者的评估与一般治疗指南。

参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 2.4 章： 临床应用

本章将详细介绍应用 AKI 的定义和分期进行临床诊断和治疗。在第 2.1 章中讨论的定义和分类系统可以很容易地在许多患者中应用并不需要临床解释。然而，在实际中，临床医生并不能经常获得完整的资料，患者个体也并不总表现单一的病史。正如在前一章中讨论的那样，在许多病例中很难将 AKI 与 CKD 区分开。另外，多达三分之二的 AKI 病例在住院前已发病（社区获得性 AKI）。因此，临床医生可能面对的是肾功能已经下降的患者，在住院期间其肾功能发生了改善而并非恶化。最后，许多患者没有既往的肾功能检查以用于比较。本章提供了将这些定义应用于临床的详细例证。

应用 AKI 定义的举例

表 7 列举了一些对可能发生 AKI 的患者进行诊断的例子。病例 A-F 具有基线 SCr 值。为简化判断，这些病例的估算肾小球滤过率（eGFR）均超过 $60 \text{ ml/min} * 1.73 \text{ m}^2$ ，因此没有 CKD 的基础。病例 A-F 均符合建议 2.1.1 中前两条标准而被诊断为 AKI（有记录的 48 小时内升高至少 0.3 mg/dl 或者比基线值升高至少 50%）。值得注意的是，满足标准 1 或 2（或 3，尿量）即可诊断 AKI，因此病例 B、C、D 和 F 均符合 AKI 的定义。同样值得注意的是，患者可以通过标准 1 或 2 得到更早的诊断。由于早期诊断可以改善预后，因此应该尽可能快地诊断 AKI。例如：病例 A 应用标准 1 在第 2 天即可诊断为 AKI，但如应用标准 2 则到第 3 天才能诊断（从 1.3 上升至 1.9）。然而事实上，在引起医疗关注之前 AKI 就已经发生，故第 1 天的 SCr 水平已经升高。如果具有第 1 天以前 48 小时的肌酐值且该值在基线水平（ 1.0 mg/dl [$88.4 \mu\text{mol/l}$])，则可能应用标准 2 在第 1 天即诊断 AKI。

病例 F-H 没有 SCr 基线值。入院第一天升高的 SCr（降低的 eGFR）可以是 CKD 或非 AKI 的 AKD。在病例 F，根据随后的临床进程可以推测出其基线 SCr 值低于第一天的数值，因此该患者可诊断为 AKI。病例 G 可应用标准 2 进行 AKI 的诊断，但其可能具有 CKD 的基础。病例 H 不符合 AKI 两条标准中的任何一条，其罹患 CKD 或者除 AKI 以外的 AKD。

表 7. AKI 诊断

病例	血清肌酐 (mg/dl)					诊断为 AKI?	
	基线值	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 7 天	标准 1 较基线值 升高 50%	标准 2 48 小时内升高 $\geq 0.3 \text{ mg/dl}$ ($\geq 26.5 \mu\text{mol/l}$)
A	1.0(88)	1.3(115)	1.5(133)	2.0(177)	1.0(88)	是	是
B	1.0(88)	1.1(97)	1.2(106)	1.4(124)	1.0(88)	否	是

C	0.4(35)	0.5(44)	0.6(53)	0.7(62)	0.4(35)	是	否
D	1.0(88)	1.1(97)	1.2(106)	1.3(115)	1.5(133)	是	否
E	1.0(88)	1.3(115)	1.5(133)	1.8(159)	2.2(195)	是	是
F	?	3.0(265)	2.6(230)	2.2(195)	1.0(88)	是	否
G	?	1.8(159)	2.0(177)	2.2(195)	1.6(141)	?	是
H	?	3.0(265)	3.1(274)	3.0(265)	2.9(256)	?	否

AKI: 急性肾损伤

病例 A 展现了 AKI 诊断中的几个重要观点。首先, 在高 AKI 风险的患者增加监测 SCr 的频度可以显著地缩短诊断时间和提高诊断的准确性。病例 A 如果直到第 7 天才得到临床关注 (或者没有检测 SCr), 则很可能漏诊 AKI。因此我们推荐在高风险的患者或疑诊 AKI 的患者增加检测 SCr 的频度一见第 2.3 章。病例 A 强调的第二个观点是检测基线 SCr 的重要性。如果没有基线值, AKI 仍然可能在第 3 天得以诊断 (应用标准 2 或者以 1.3 为基线值应用标准 1), 但这样不仅会导致延误诊断也会导致分期延迟 (见表 8)。在第 7 天时可以推测出患者的 SCr 基线值不高于 1.0mg/dl(88 μ mol/l), 因此可以回顾性地判定病例 A 第 3 天的正确分期为第 2 期 (比参考 SCr 值升高 2 倍, 见下文及表 8)。然而, 如果有基线 SCr 值作为参考, 那么在第 3 天就可以获得正确的分期。

病例 B 阐明了为什么标准 2 可以发现标准 1 漏诊的 AKI, 也显示了这些病例的不寻常之处。如果 SCr 的最高值不是 1.4mg/dl(123.8 μ mol/l)而是上升到 1.5mg/dl(132.6 μ mol/l), 那么通过标准 1 也可以诊断 AKI。另一方面, 病例 C、D 和 F 显示了标准 2 也可能会漏诊一些经标准 1 诊断的 AKI 病例。值得注意的是, 病例 F 只能通过推测得以诊断。在第 7 天, 由于推测出基线值不会高于 1.0mg/dl(88 μ mol/l), 因此认定该患者罹患 AKI。然而, 如果可以估计基线 SCr 值, 那么早在第一天就能作出该推断。

表 8. 应用 RIFLE 分类标准进行的前期研究中判定基线 SCr 值的方法概览

研究	病例数	多/单中心	应用标准	确定基线 SCr 值的方法	记录%	估计%
Bagshaw ²⁵	120123	多中心	cr+uo	用 MDRD 公式估计	0	100
Ostermann ³⁰	41972	多中心	cr	用 MDRD 公式估计	0	100
Uchino ⁵	20126	单中心	cr	从医院数据库获得或用 MDRD 公式估计	N/A	N/A
Bell ⁵⁴	8152	单中心	cr+uo	从医院数据库获得或用 MDRD 公式估计	N/A	N/A
Hoste ²	5383	单中心	cr+uo	用 MDRD 公式估计, 或入院时血肌酐值, 取相对较低值	N/A	N/A
Ali ³¹	5321	多中心	cr	从医院数据库获得或入院时血肌酐值	100	0
Cruz ⁵⁵	2164	多中心	cr+uo	从医院数据库获得或用 MDRD 公式估计	78	22
Perez-Valdivieso ⁵⁶	1008	单中心	cr	用 MDRD 公式估计	0	100

Kuitunen ⁵⁷	813	单中心	cr+uo	术前值	100	0
Coca ⁵⁸	304	单中心	cr	入院前 5 天最低血肌酐值	100	0
Arnaoutakis ⁵⁹	267	单中心	N/A	N/A	N/A	N/A
Abosait ⁶⁰	247	单中心	cr+uo	从医院数据库获得或入院时血肌酐值	100	0
Maccariello ⁶¹	214	多中心	cr+uo	从医院数据库获得或用 MDRD 公式估计	N/A	N/A
Jeng ⁶²	134	单中心	cr+uo	入院时血肌酐值或用 MDRD 公式估计	90	10

cr, 肌酐标准; MDRD, 肾脏病饮食校正; N/A, 未得到; SCr, 血清肌酐; uo, 尿量标准
转载许可。⁶⁴

估算基线 SCr

许多 AKI 的患者没有可靠的基线 SCr 值记录。可以在假定基线 eGFR 为 75ml/min*1.73m² 的情况下应用 MDRD 研究方程对基线 SCr 进行估计 (表 9)²²。这种方法应用在许多 (但非全部) 采用 RIFLE 标准的 AKI 流行病学研究中^{2, 5, 25, 30-32, 54-63} (见表 8) 并且最近被验证过⁶⁴。因此, 目前大多数采用 RIFLE 标准的大规模人群的 AKI 研究是基于估计的基线 SCr。

表 9 显示了通过年龄、性别和种族反向估测 SCr 值的范围。当基线 SCr 值未知时, 估算的 SCr 值可用作为没有 CKD 的证据 (见附件 B)。幸运的是当有 CKD 病史时, 我们常可以得到基线 SCr 值。不幸的是, 许多 CKD 病人没有被诊断, 因此应用估算的基线 SCr 值诊断的 AKI 中, 可能包括了哪些未经诊断的 CKD 患者。如附件 B 中进一步讨论的那样, 对于推测为 AKI 的患者评估其是否存在 CKD 是非常重要的。此外, CKD 和 AKI 可以同时存在。应用所有可用的临床数据 (实验室、影像学、病史和体格检查) 应该可以获得准确的诊断以及对基线 SCr 值的精确估计。重要的是排除一些继发于大量液体复苏 (下面讨论) 导致血液稀释的病例, 住院期间最低 SCr 值通常等于或大于基线值。该 SCr 值应该用于 AKI 诊断 (及分期)。例如, 如果病例 A 中没有可用的基线 SCr 值, 诊断 AKI 可以通过应用 MDRD 估计的 SCr 值 (表 9)。如果病例 A 是一名没有 CKD 证据或病史的 70 岁的白人女性, 基线 SCr 值将为 0.8mg/dl (71umol/l), 且在第 1 天即可诊断 AKI (标准 1, 从基线值上升 ≥50%)。但如果患者是一名 20 岁的黑人男性, 他的估计基线 SCr 值将为 1.5mg/dl (133umol/l)。因其入院 SCr 值更低, 入院 SCr 值被假定为基线 SCr 值, 直至第 7 天恢复到真实的基线值, 这时候的值可以被认为是基线值。这些动态变化在临床医学中很常见, 而在流行病学研究中是见不到的, 后者分析的当前数据, 而非动态数据。需要注意的是, 在病例 H 中诊断 AKI 的唯一方法 (通过 SCr 标准) 是应用估算的 SCr 值。

表 9. 估算的基线 SCr

年龄 (岁)	黑人男性	其他男性	黑人女性	其他女性
	mg/dl (μmol/l)	mg/dl (μmol/l)	mg/dl (μmol/l)	mg/dl (μmol/l)

20-24	1.5 (133)	1.3 (115)	1.2 (106)	1.0 (88)
25-29	1.5 (133)	1.2 (106)	1.1 (97)	1.0 (88)
30-39	1.4 (124)	1.2 (106)	1.1 (97)	0.9 (80)
40-54	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.9 (80)
55-65	1.3 (115)	1.1 (97)	1.0 (88)	0.8 (71)
>65	1.2 (106)	1.0 (88)	0.9 (80)	0.8 (71)

估算的肾小球滤过率 = $75 \text{ (ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2) = 186 \times (\text{血肌酐[Scr]})^{-1.154} \times (\text{年龄})^{-0.203} \times (\text{若为女性 } 0.742) \times (\text{若为黑人 } 1.210) = \exp(5.228 - 1.154 \times \ln[\text{Scr}] - 0.203 \times \ln(\text{年龄}) - (\text{若为女性 } 0.299) + (\text{若为男性 } 0.192))$
 转载许可。⁶⁴

应用 AKI 分期的举例

一旦作出 AKI 的诊断，下一步即是分期（建议 2.1.2）。和诊断类似，当采用 SCr 分期标准时需要参考基线 SCr 值。这个基线值成为分期的参考 SCr。表 10 显示了在表 7 中描述的每个病例的最大分期。病例 A 的分期已经提到过了。由于参考 SCr 值为 1.0mg/dl(88 μ mol/l)、最大 SCr 值为 2.0mg/dl (177 μ mol/l)，故最大分期是 2 期。如果参考 SCr 值为 0.6 mg/dl (53 μ mol/l)，最大分期应该为 3 期。病例 F 应用最低 SCr 值 1.0mg/dl(88 μ mol/l)作为参考值进行分期。当然，其实际的基线值可能更低但这并不影响分期，因为已为第 3 期。值得注意的是，如果这名患者是一名 35 岁的白人男性，他的 MDRD 估算的基线 SCr 值将为 1.2 mg/dl (106 μ mol/l)（表 9）并且他入院当天（第 1 天）的初始分期应该被假定为第 2 期。然而，一旦他的 SCr 值在第 7 天恢复到 1.0 mg/dl (88 μ mol/l)，可能将其重新分期为第 3 期。一旦患者恢复，第 2 期和第 3 期的分期诊断对其医疗计划没有影响。另一方面，对于 AKI 严重程度的准确分期对于随访的强度和未来患病风险的评估都是很重要的。

病例 G 和 H 只有在参考 SCr 值能被推测出来的时候才能进行分期。在病例 G，如果基线值等于第 7 天的最低点则可以轻至 1 期。另一方面，如果这个病例是一名 70 岁没有已知 CKD 证据及病史的白人女性，则根据估算的基线值（表 9）参考 SCr 值将为 0.8 mg/dl (71 μ mol/l)，在第 1 天时其 AKI 的严重程度已经是第 2 期。

表 10. AKI 分期

病例	血清肌酐(mg/dl)					参考肌酐值	最大 AKI 分期
	基线值	第 1 天	第 2 天	第 3 天	第 7 天		
A	1.0(88)	1.3(115)	1.5(133)	2.0(177)	1.0(88)	1.0(88)	2
B	1.0(88)	1.1(97)	1.2(106)	1.4(124)	1.0(88)	1.0(88)	1
C	0.4(35)	0.5(44)	0.6(53)	0.7(62)	0.4(35)	0.4(35)	1
D	1.0(88)	1.1(97)	1.2(106)	1.3(115)	1.5(133)	1.0(88)	1
E	1.0(88)	1.3(115)	1.5(133)	1.8(159)	2.2(195)	1.0(88)	2
F	?	3.0(265)	2.6(230)	2.2(195)	1.0(88)	1.0(88)	3
G	?	1.8(159)	2.0(177)	2.2(195)	1.6(141)	?	≥ 1
H	?	3.0(265)	3.1(274)	3.0(265)	2.9(256)	?	?

AKI, 急性肾损伤

尿量和 SCr 比较

尿量和 SCr 值都用于测量 GFR 的急性改变。理论上尿量相对于 SCr 的优势在于反应的速度。例如，如果 GFR 突然下降到零，不可能在几小时内就检测到 SCr 升高，而尿量会立刻受到影响。和 SCr 值相比，尿量很少被用来诊断和分期，因为数据库通常不记录尿量（甚至通常都不测量，尤其在 ICU 外）。然而，联合应用 SCr 和尿量诊断 AKI 的研究显示增高的发病率，提示单独应用 SCr 可能会漏诊许多病例。应用尿量标准（标准 3）同样会减少应用标准 1 和标准 2 进行诊断的不符合（表 7 中病例 B、C、D 和 F）例数，因为这病例中许多可以通过尿量标准得以诊断。

诊断和分期的时间表

确定诊断 AKI 的时间表是为了阐明“急性”的含义。如果一个疾病过程导致 SCr 值在多周内发生改变则不是 AKI（尽管其仍然是重要的临床疾病：见附件 B）。本指南中，AKI 被定义为 1 周内 SCr 值上升 50%或在 48 小时内上升 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/l}$)（建议 2.1.1）。重要的是，没有规定这 1 周或者 48 小时该什么时候发生。无疑，这个时间不必须是入院或在 ICU 的第 1 周或 48 小时，也不完全参照损伤事件的持续时间。例如，一名有 2 周败血症病史的患者可能在第 2 周发生 AKI。重要的是，1 周或 48 小时是针对 AKI 诊断而不是分期的。患者可以在 AKI 发生的整段期间内进行分期，例如患者的 SCr 在 5 天内上升 50%而最终在过 3 周内呈现 3 倍的上升，则其应该被诊断为 AKI 并最终分期为第 3 期。

和任何临床标准一样，AKI 的时间表有一些武断。例如，一个导致 SCr 2 周内上升 50%的疾病过程尽管最终导致肾功能完全丧失，但仍不满足 AKI 的诊断标准。类似的，另一慢性的疾病过程导致 SCr 在 2 周内稳定上升，而后突然在 48 小时内上升 0.3 mg/dl(26.5 $\mu\text{mol/l}$)，则可被诊断为 AKI。这是任何疾病分类均不可避免的问题。不管怎样，有一种情况值得特殊注意，那就是患者就诊时呈现升高的 SCr。如前所述，诊断 AKI 需要第 2 个 SCr 值进行比较。这个 SCr 值可以是在 48 小时内第 2 次测量的 SCr，如果比第一次的 SCr 上升 ≥ 0.3 mg/dl (26.5 $\mu\text{mol/l}$)，则可以诊断 AKI。另一种选择是，第 2 个 SCr 值可以是以前的基线值或者从 MDRD 公式估算的基线值（见表 9）。然而，这就呈现了两个困境，首先，多久之前的基线值仍然是“有效的”；其次，当我们第一次见到患者时如何推测为急性？

这两个问题都需要综合的考虑及临床判断。总体上来讲，在没有 CKD 的患者中可以合理地假设 SCr 在几个月甚至几年内都是稳定的，因此 6 个月甚至 1 年前的 SCr 值都可以合理地反映患者发病前的基础状态。然而对于 CKD 患者和 SCr 值在数月内缓慢上升的患者，有必要通过前期的数据来推测基线 SCr 值。对于“急性”的诊断，最合理的方法为判定可能导致 AKI 的疾病过程。例如，对于一名有 5 天发热咳嗽病史且胸部 X 线显示浸润影的患者，其临床疾病很可能是急性的。如果发现 SCr 值上升高于基线值 $\geq 50\%$ ，符合 AKI 的定义，相反地，如果患者 SCr 升高，但没有任何急性疾病或应用肾毒性药物，则需要急性过程的证据才能诊断 AKI。SCr 值动态改变的证据对于判定急性是有帮助的。

临床判断

尽管在第 2.1 章讨论的定义和分类系统为临床诊断 AKI 提供了框架，但不应该被理解成替代或排除临床判断。虽然绝大多数病例同时符合 AKI 的诊断标准和临床判断，但是 AKI 仍然是临床诊断—不是所有的 AKI 均符合提出的定义，也不是所有符合定义的病例就应该诊断为 AKI。但例外的情况是非常少见的。

伪 AKI

与其他通过实验室结果确定临床诊断的情况一样（例如：低钠血症），临床医生在用实验室数据解释临床现象时必须慎重。最明显的例子为实验室检查错误或报告失误。错误的检测值显然不能被用来诊断疾病，而所有可疑的检测结果均应重复检验。另一个例子是两个不同的实验室得到两个 SCr 测量值。虽然不同测量方法间 SCr 波动的变异系数非常小 (<5%)，不同实验室之间的检测差值（偏倚）却可能相当高（即使不大可能接近 50%）。考虑到 AKI 的 SCr 定义总是采用至少两个值，每个测量之间的波动和偏倚会进一步放大—比较两个实验室测量的变异系数等于每个系数平方加和的平方根。尽管 SCr 测量的国际化标准将在未来极大地减少不同实验室之间的偏倚，但是在解释不同实验室的检测数值时仍然需要小心。此外，由于饮食和活动量不同造成的每日 SCr 变化可高达 10%。最后，内生色素原（例如：胆红素、抗坏血酸、尿酸）及外生色素原和药物（例如：头孢菌素、甲氧苄啶、甲氧咪胍）可能会干扰肌酐化验。这些影响因素对于 SCr 精确度、偏倚和生物学变异的累计作用最终可能影响 AKI 的诊断。用尿量作为标准存在类似的问题。特别是在 ICU 以外的医疗单位并不经常报告尿量，并且尿的收集可能也不准确，特别是在未行导尿的患者。最后，正如在第 2.1 章中讨论的，一个基于体重的尿量标准意味着一些没有任何肾脏异常的非常肥胖的患者符合了 AKI 的定义。因此需要常规应用临床判断来解释这些数据。

不典型 AKI

除伪 AKI 外，另一个问题是当病例不能满足 AKI 的定义。这些病例应该与数据丢失的情况（以上讨论过）以及现有数据不可靠的情况加以区分。例如，一名患者可能接受了大量输液导致 SCr 的假性降低⁶⁵。同样的，大量输血将导致 SCr 值更密切地反应供血者而不是患者的肾功能。这些病例通常都会导致少尿，因此即使 SCr 值不升高大部分患者也被诊断为 AKI。然而，临床医生应该认识到 SCr 值可能由于大量液体复苏或输血被错误地低估的可能性。因此一个正常的血肌酐值并不能排除 AKI。众所周知一些疾病情况可以导致肌酐的生成发生改变，例如肌肉分解可使产生增加，而肌肉消耗（包括晚期肝脏疾病）可使产生减少。在败血症⁶⁶时由于肌肉灌注下降而导致肌酐产生减少。

补充材料

附件 B: 肾脏结构与功能变化的诊断方法。参见http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 2.5 章：肾脏功能和结构改变的诊断方法

AKI、CKD 和 AKD 的定义

AKI 和 CKD 是由独立的工作组通过不同的标准定义的，并且均基于肾脏功能和结构的改变。很多引起 AKI 和 CKD 的病因可能导致肾脏功能和结构改变但不符合 AKI 或 CKD 的定义诊断标准，然而这些患者可能需要医疗关注以帮助其肾功能恢复和结构损伤逆转，从而避免不良的预后。采用统一的、系统的命名可以加强对这些疾病状态的理解和交流，并提高相关的医疗、科研及公共卫生水平。由此，工作组提出了 AKD 的可操作性定义以期为肾脏功能和结构异常的患者提供完整的临床路径。

表 11 比较了 AKI、CKD 和 AKD 的定义。我们还包括了另一个可操作性定义“未知肾脏疾病”（NKD），是指对于那些不符合上述三种疾病诊断标准的患者，需要临床判断来决定对于肾脏功能和结构的扩展性评估是否必要。在后面部分，我们将针对每一定义进行详细阐述。

表 11. AKI、CKD 和 AKD 的定义

	功能性标准	结构性标准
AKI	7 天内 SCr 升高 50%，或 2 天内 SCr 升高 0.3 mg/dl (26.5 μ mol/l)，或少尿	无标准
CKD	GFR <60 ml/min, >3 个月	肾脏损害, >3 个月
AKD	AKI, 或 GFR <60 ml/min, <3 个月; 或 GFR 下降 \geq 35% 或 SCr 升高 >50%, <3 个月	肾脏损害, <3 个月
NKD	GFR \geq 60ml/min, SCR 稳定	没有损害

GFR 为测量或估算的 GFR。在 AKI 中估算的 GFR 不能像在 CKD 中那样准确地反映测量的 GFR。肾脏结构损伤的评价包括病理、尿或血液标志物、影像学检查，以及需要肾移植（对于 CKD）。NKD 是指不符合 AKI、AKD 以及 CKD 定义的功能性或结构性标准。对个体患者需要进行临床判断，以决定对其肾脏功能和结构进行扩展性评估的必要性。

AKD：急性肾脏疾病及功能异常；AKI：急性肾损伤；CKD：慢性肾脏疾病；GFR：肾小球滤过率；NKD：没有已知的肾脏疾病；SCR：血清肌酐。

GFR 和 SCr

CKD、AKD 和 AKI 是由代表肾功能水平的参数来定义的。表 12 列举了基于 GFR 和不同幅度 SCr 升高进行诊断的各种情况。

为阐明 SCr 改变与 eGFR 改变的关系，我们根据 KDIGO 对于 AKI 的定义，在慢性肾脏病流行病学合作队列中模拟了基于 SCr 改变的 eGFR 改变^{67, 68}。图 6 显示 eGFR 的改变与 AKI 定义和分期的关系。并非所有的 AKI 患者都满足 AKD 定义的 eGFR 标准。

表 12. 基于 GFR 和 SCr 升高的 AKI、CKD 和 AKD 举例

基线 GFR (ml/min*1.73m ²)	连续 7 天 SCr 升高	以后 3 个月 GFR	诊断
≥60	>1.5 倍	NA	AKI
≥60	<1.5 倍	<60	非 AKI 的 AKD
≥60	<1.5 倍	≥60	NKD
基线 GFR (ml/min*1.73m ²)	以后 7 天 SCr 改变	以后 3 个月 GFR	诊断
<60	>1.5 倍	NA	AKI + CKD
<60	<1.5 倍	下降>35%	非 AKI 的 AKD + CKD
<60	<1.5 倍	下降<35%	CKD

GFR 为测量或估算的 GFR。在 AKI 中估算的 GFR 不能像在 CKD 中那样精确地反映测量的 GFR。

AKD: 急性肾脏疾病及功能异常; AKI: 急性肾损伤; CKD: 慢性肾脏疾病; GFR: 肾小球滤过率; NKD: 未知肾脏疾病; SCr: 血清肌酐。

GFR/SCr 算法

图 7 显示了基于以下三个系列问题的诊断性运算法则: i) GFR 是否下降或 SCr 是否升高 (据表 12 中的标准)? ii) SCr 是否动态上升或 GFR 是否动态下降 (据表 12 中的标准)? iii) GFR 的下降或 SCr 的上升在 3 个月内是否恢复? 根据对这三个系列问题的“是”或“否”的回答, 可以识别 AKI、AKD 和 CKD 的各种组合。本节概述此运算方法并且通过两个报道的队列研究来阐明其对于急慢性肾脏病患者分类的应用。

对于问题 1 的回答也需要明确知道患者前 3 个月的 GFR/SCr 指数。GFR/SCr 指数可以是观察期间的任何一次 GFR/SCr 测量。根据回答可以将患者分为三类: NKD、AKD 和 CKD。问题 2 需要在获得指数测量后再次明确肾功能水平。“否”表明在指数测量后 SCr 升高或 GFR 下降不符合 AKI 或 AKD 标准; “是-D”表明 SCr 升高或 GFR 下降符合 AKD 标准而非 AKI 标准; “是-I”表明 SCr 升高或 GFR 下降符合 AKI 标准。问题 3 需要在指数测量后 3 个月再次确定 GFR/SCr。“是”表明 GFR>60, 为 NKD。“否”表明 GFR<60, 根据原有的 GFR 水平, 可能表明稳定、新发或加重的 CKD。

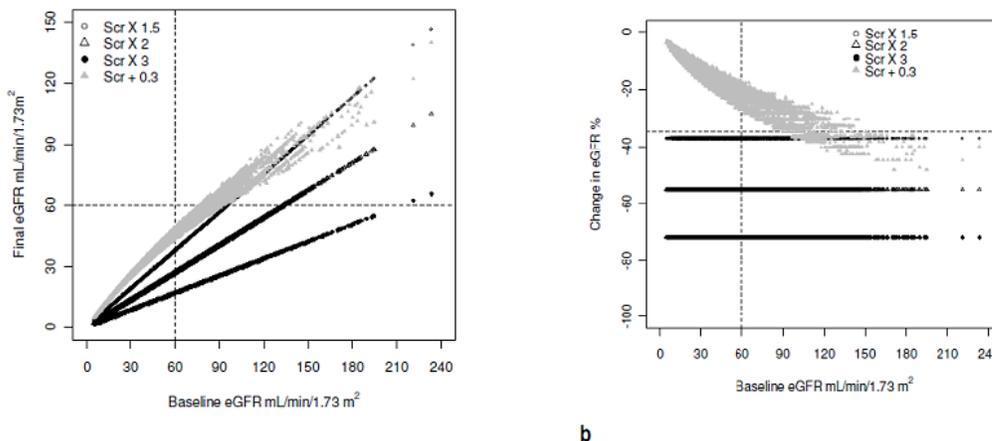


图 6. 慢性肾脏疾病流行病学合作队列中 eGFR 和最终 eGFR 的改变--与 KDIGO AKI 定义和分期相一致
a 和 b 分别显示了 eGFR 的最终值和 eGFR 改变的百分比, 与 KDIGO 对于 AKI 的定义和分期相一致。a 和 b 中的水平线

为 AKD 阈值(分别为 $<60 \text{ ml/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 和初始 GFR 下降 $>35\%$)。位于水平线上方的数据点符合 AKI 定义的 SCr 标准而不符合 AKD 定义的 eGFR 标准。AKD: 急性肾脏疾病及功能异常; AKI: 急性肾损伤; eGFR: 估算的肾小球滤过率; KDIGO: 肾脏疾病, 改善全球预后; SCr: 血清肌酐(L Stevens, 个人交流)。

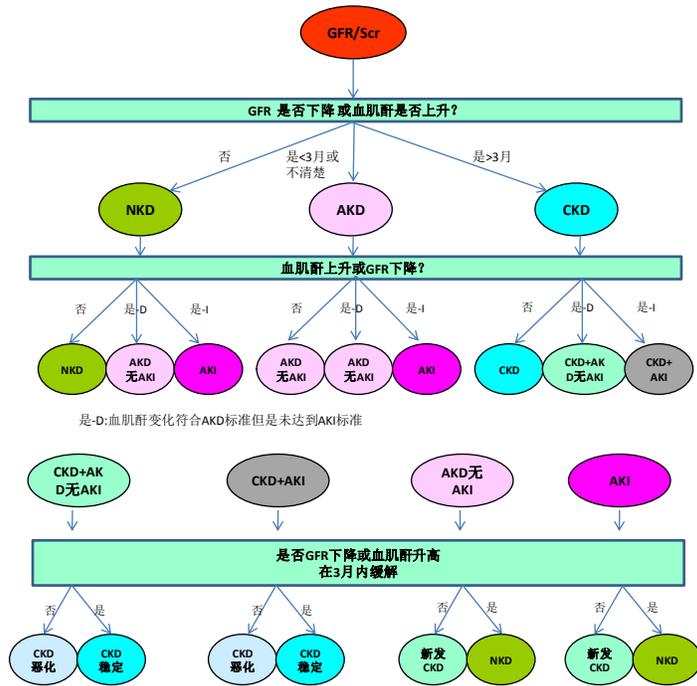


图 7. GFR/SCr 运算法则

见正文描述。AKD: 急性肾脏疾病及紊乱; AKI: 急性肾损伤; CKD: 慢性肾脏疾病; GFR: 肾小球滤过率; NKD: 未知肾脏疾病; SCr: 血清肌酐。

少尿作为评估肾功能的指标

尿流率并非测量肾功能的好指标，但是一般情况下如果出现少尿则反映 GFR 下降。如果 GFR 正常（约 125 ml/min，相对于一个 70kg 的成年人来说约为 107 ml/kg/h），尿量减少至 <0.5 ml/kg/h 反映多于 99.5% 的肾小球滤液被重吸收。引起如此强大的肾小管重吸收的刺激通常伴随与 GFR 下降相关的循环障碍。少尿在正常 GFR 时通常不出现，一般与溶质平衡不稳定状态和达到 AKI 标准的 SCr 升高有关。如果 GFR 和 SCr 正常并在 24 小时内维持稳定，则必然不需要测量尿流率以评估肾功能。

但是，少尿（根据 AKI 标准）也可以在没有 GFR 下降时发生。例如，低液体和溶质摄入可能导致尿量持续 6 小时少于 0.5 ml/kg/h 或持续 24 小时少于 0.3 ml/kg/h。另一方面，CKD 时严重的 GFR 降低一般不会导致少尿，这种情况通常持续到开始透析后。

如第 2.1 章中所述，AKI 定义中的尿量阈值是经验性数值，并且没有像 SCr 升高阈值那样经过充分的验证。尿诊断指标，例如尿钠浓度、肌酐浓度以及钠和尿素的重吸收分数，仍然有助于 AKI 的病因鉴别，但在定义中并没有使用（见附录 D）。

肾脏损伤

表 13 描述了 AKD 和 CKD 时肾损伤的测量。肾损伤一般通过尿标志物和影像学检查确定。大多数标志物和异常的影像可以根据异常持续的时间提示为 AKD 抑或 CKD。一个值得注意的例外是无论单侧还是双侧的肾脏缩小均提示 CKD，该情况将稍后单独讨论。肾脏损伤并非 AKI 的诊断标准，但可能会出现。肾小管上皮细胞和粗颗粒管型（常着色而被描述为“泥棕色”），有助于鉴别 AKI 的原因，但不是定义的一部分。

肾脏缩小作为肾脏损伤的标志

肾皮质丧失被认为是 CKD 的特征，常作为 CKD 的特异性诊断标志。肾脏大小通常采用超声评估。在一项 665 例正常志愿者参与的研究中⁶⁹，中位肾脏长度为左侧 11.2cm，右侧 10.9cm。肾脏体积随年龄而缩小，并且几乎完全源自实质的减少。在 30 岁时，左/右肾长度的最低第 10 百分位数分别为 10.5 和 10.0cm，在 70 岁时分别为 9.5 和 9.0cm。

表 13. AKD 和 CKD 肾脏损伤的标志物

标志物	AKD	CKD
病理	√	√
尿标志物		
RBC/管型	√	√
WBC/管型	√	√
RTE/管型	√	√
细和粗颗粒管型	√	√
蛋白尿	√	√
血标志物（肾小管综合征）		
影像		
大肾	√	√
小肾	-	√
大小不一致	-	√
肾盂积水	√	√
囊肿	√	√
结石	√	√
肾移植病史	-	√

诊断 AKI 并不需要肾脏损伤。AKI 时，发现肾脏损伤不意味着需要诊断另一独立的 AKD。

AKD：急性肾脏疾病和功能异常；CKD：慢性肾脏疾病；RBC：红细胞；RTE：肾小管上皮细胞；WBC：白细胞。

诊断 AKI、AKD 和 CKD 的综合方法

对于肾脏功能或结构改变的患者必须进行临床评估。工作组期望诊断方法通常以评估 GFR 和 SCr 开始。然而，如果不进行肾损伤的标志物检查—包括尿分析、尿沉渣检查以及影像研究，肾功能和结构的评估是不完整的。表 14 总结了应用测量肾功能和结构的诊断方法。基于对每个测量的单独解释，可以做出临床诊断（以“√”表示）。

表 14. 诊断 AKI、AKD 和 CKD 的肾功能和结构测量值的综合方法

诊断	测量值			
	GFR/SCr	少尿	肾损伤	小肾
AKI	√	√		
AKD	√		√	
CKD	√	√		√

√表明该指标有助于诊断

AKD：急性肾脏疾病和功能异常；AKI：急性肾损伤；CKD：慢性肾脏疾病

补充材料：

附件 D：AKI 患者的评估与一般治疗指南。参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第三部分：AKI 的预防和治疗

Kidney International Supplements (2012) 2, 37–68; doi:10.1038/kisup.2011.33

第 3.1 章：血流动力学监测和支持在 AKI 防治中的应用

如同在第 2.3 章和附录 D 中所讨论的，需要格外关注合并 AKI 者或 AKI 高危患者的血流动力学状态。首先，低血压会导致肾脏灌注减少，当这种状态很严重或持续存在时则导致肾脏损伤。其次，损伤的肾脏丧失了血流量的自我调节能力，而后者能够在压力于某一阈值之上（可粗略认为是 65mmHg）波动时维持血流量恒定。

血压和心输出量的管理需要谨慎应用补液和血管活性药物。当循环血容量不足时，血管收缩剂会减少组织血流量。相反，AKI 患者也面临容量超负荷的风险（见第 3.2 章），不考虑血管内容量增加而一味补液也会导致损伤。补液和血管活性药物的应用需要慎重，同时应严密监测血流动力学指标。血流动力学评价和监测在附件 D 中讨论。

本章将讨论纠正血流动力学不稳定性的治疗措施。现有治疗低血压的措施包括补液、血管活性药物和以改善血流动力学为目标的综合治疗方案。在这一领域，有大量的文献，以及针对不同方向的重症医学和肾脏病学方面的综述和教科书⁷⁰⁻⁸¹。

补液

3.1.1: 在没有失血性休克的情况下，我们建议应用等张晶体液作为治疗 AKI 患者或 AKI 高危患者的首选扩张血管内容量治疗，而不推荐首选胶体液（白蛋白或淀粉类）。(2B)

原理

尽管血容量不足是 AKI 的公认重要危险因素，除了造影剂导致的 AKI (CI-AKI，见第 4.4 章) 外，并无直接评估补液与安慰剂对于预防 AKI 效果的随机对照临床试验 (RCT)。目前公认的观点是优化血流动力学状态和纠正容量不足对肾功能有益，它将有助于将肾脏损伤的范围最小化、有利于 AKI 恢复、

减少残余肾功能的损伤。AKI 的特点是从对补液有反应发展到无反应^{78, 82} (图 8), 大型多中心研究显示液体正平衡是改善 60 天预后的一个重要因素^{78, 83, 84}。

关于危重患者补液量和种类的选择尚存争议。本指南将集中讨论补液种类的选择 (胶体液和晶体液对于预防和早期治疗 AKI 的作用的比较)。研究中包括三个主要终点: 死亡率、需要 RRT 和 AKI 的发病率 (如果可能)。尽管已有若干研究比较补液种类在救治复苏患者中的选择, 本指南尚未包括不含 AKI 预后的研究。附录中的表 1 总结了淀粉类胶体液在预防 AKI 中的作用的 RCT 研究。

白蛋白与盐水

近期的一篇文章讨论了危重患者中白蛋白的生理学变化, 以及低白蛋白血症患者输注白蛋白的利弊⁸⁵。盐水和白蛋白体液评价研究 (SAFE 研究) 是一个比较 4% 人白蛋白加入 0.9% 盐水与等张盐水在 ICU 患者中液体重建效果的 RCT, 结果显示尽管白蛋白并不优于等张盐水 (多数中心应用等张氯化钠), 但也不增加风险。SAFE 研究进一步显示如果以需要 RRT 和 RRT 持续时间作为肾脏终点, 两种治疗并无差异⁸⁶。SAFE 研究是双盲实验, 与盐水治疗组相比, 白蛋白治疗组患者总液体入量少 27% (2247ml 与 3096ml)、总液体正平衡量大约少 1l。而且, 研究中接受大量补液 (>5l) 的患者极少, 因此此研究结果可能不能推广到所有患者。工作组提出尽管等张晶体液适合用于血管内血容量不足的初始治疗, 但胶体液对于需要额外液体补充的患者仍有一定作用。

羟乙基淀粉和盐水

羟乙基淀粉 (HES) 被广泛用于低血容量的治疗, 相对白蛋白较为价廉。目前有不同浓度、不同平均分子量 (MW)、不同摩尔取代度、不同乙基组羟乙基取代度的 HES 制剂。HES 制剂的平均 MW 范围在 70 000 到 670 000 道尔顿之间。溶液中胶体的浓度是胶体渗透压的重要决定因素; 例如 6% 的 HES 是等张的, 而 10% 的 HES 是高张的。每个葡萄糖分子的羟乙基数目用摩尔取代度表示, 范围在 0.4~0.7 之间的 HES。相应的, 摩尔取代度在 0.5 或 0.6 的 HES 溶液被称为 “pentastarch” 或 “hexastarch”。新近还出现了不同的取代度为 0.4 的 HES (HES 130/0.4 和 HES130/0.42)⁸⁷。高分子取代度的淀粉制剂可能通过降低 VIII:VIIIc 因子和 von Willebrand 因子浓度损害凝血功能; 此外, 还可能通过阻断血小板纤维蛋白原受体糖蛋白 IIb/IIIa 而影响血小板活性。小分子和低分子取代度的淀粉制剂对于凝血功能的影响微乎其微⁸⁸。

除了对于凝血功能的影响, 对于肾功能的不利作用也是应用高张 HES 的顾虑之一。高张 HES 可能会导致 “渗透性肾病” 的病理改变, 从而损伤肾功能⁸⁹。甚至有人推荐对 ICU 和围手术期患者, 应该禁用 HES (关于此部分参见 de Saint-Aurin 等和 Vincent 的文章^{90, 91})。

第一个比较败血症患者应用 HES 200/0.60-0.66 与明胶的大规模的随机试验显示 HES 组 AKI 发生率更高, 但两组死亡率并无差异⁹²。对于该研究的质疑包括 HES 组基线 SCr 水平较高、样本量偏小、以及

随访时间仅有 34 天。在严重败血症补液和胰岛素治疗有效性研究（VISEP 研究）中⁹³，合并严重败血症的患者被随机分配接受低分子量 HES（HES 200/0.5）的高张溶液（10%）治疗，或改良等张乳酸林格氏溶液治疗。HES 组患者中位累积剂量为每公斤体重 70.4ml。两组死亡率无统计学差异，但 HES 组在随访 90 天死亡率有更高的趋势。高张 HES 组 AKI 发生率显著升高（34.9%比 22.8%），且需要 RRT 时间更长（附录表 1）。这个研究亦因以下几点遭到批判：1）使用以往试验研究业已证实的具有肾脏毒性的高张胶体液⁹⁴；2）在超过 38%的患者中使用超过药理推荐剂量 10%的 10%HES 200/0.5；3）10%研究对象存在基础肾功能不全，肾功能不全是使用 10%HES 200/0.5 的禁忌证⁹⁵。对于 VISEP 研究的后续分析显示 HES 的累积剂量是死亡率和 90 天 RRT 率的重要的独立预测因素。VISEP 研究中 HES 的中位累积剂量为 70ml/kg，而 Schortgen 等的研究中仅为 31 ml/kg⁹²。

一个对败血症患者中 HES 应用的 RCT 系统综述共纳入了 1062 例患者（包括 VISEP 研究的 537 例患者），其结果显示与应用晶体液相比，应用 HES 组发生 AKI 的风险升高近两倍⁹⁶。考虑到种种局限，我们应该谨慎解读这些研究的结果。此外，一个大型前瞻性观察研究未发现输注任何类型的 HES（平均量 555ml/天；四分位间距 500-1000）与肾脏损伤风险独立相关⁹⁷；但是，新近一个重症患者的大型队列研究（约 8000 例患者）显示，与 HES 130/0.4 相比，10% HES 200/0.5 是 RRT 的独立危险因素⁸⁷。最后，最近的一个 Cochrane 综述⁹⁸结论为无 RCT 证据显示与晶体液相比，胶体液能够降低创伤、烧伤或手术后患者的死亡风险。

胶体液导致肾脏损伤的机理尚不甚清楚，可能与直接分子作用和胶体渗透压升高有关⁹⁹。对于这些副作用的担忧，使更多临床医师选择低 MW 淀粉作为等张溶液进行补液治疗。理论上，这些液体肾脏毒性较小；但是，目前缺乏高级别前瞻随机研究探讨其与晶体液相比，临床有效性和安全性有何区别。Magder 等的一个新近研究纳入了 262 例接受心脏手术的患者，比较 10%250/0.45 HES 与等张盐水的应用¹⁰⁰。他们探讨与盐水组相比，HES 组患者在心脏手术第二天上午应用儿茶酚胺类药物（患者转出 ICU 的主要决定因素）的比例是否更低。其结果支持了他们的推测（10.9%比 28/8%； $P=0.001$ ）。重要的是，这项研究没有观察到肾脏毒性的证据：肌酐水平、住院期间出现 RIFLE 标准定义的 AKI 患者比例（均为 16%）、或需要 RRT（均为 1%）在两组比较均无差异。同时，盐水组患者补液量比 HES 组高 60%（887 比 1397ml； $P<0.0001$ ）。尽管该研究中总体补液量并不大，此研究间接提示胶体液对于需要大剂量补液的患者更为适合。

胶体液的毒性随制剂而不同。一个最近的荟萃分析¹⁰¹总结了 11 个随机试验的 1220 名患者数据，涉及 7 种高张白蛋白和 4 种高张淀粉类制剂。高张白蛋白约使 AKI 的可能性降低 76%，而高张淀粉制剂使 AKI 的可能性升高 92%（比值比[OR]1.92；CI 1.31-2.81； $P=0.0008$ ）。两组对于死亡率的影响无差别。该荟萃分析的结论是高张胶体液对于肾脏的作用因胶体液种类而异，白蛋白具有肾脏保护作用，而

高张淀粉类显示出肾脏毒性。另一个旨在比较 6% HES 130/0.4 加入盐水与单独应用盐水效果的研究已经于 2010 年在澳大利亚和新西兰启动，研究纳入 7000 例患者。该研究将为指导临床治疗提供高质量数据¹⁰²。

由于缺乏明确证据显示胶体液在补充血管内容量、防治 AKI 方面更优，加之一些证据显示胶体会导致 AKI、价格昂贵，目前仍将等张盐水作为标准治疗措施。同时，对于某些需要达到特定补液目标的患者，或对于需要大量补液且需避免过多液体输入的患者，或其他特殊患者（例如自发性腹膜炎的肝硬化患者、烧伤患者），仍可考虑应用胶体液。同样，尽管低张胶体液和高张晶体液均应用于临床，不同液体张力晶体的选择取决于血管内容量以外的治疗目标（例如高钠血症或低钠血症）。应用等张盐水的顾虑是该溶液含有 154mmol/l 的氯离子，大量使用会导致高氯血症（见 Kaplan 等的综述¹⁰³）。尽管没有直接证据显示盐水有导致高氯血症的危害性，缓冲盐溶液的氯离子浓度更接近生理状态，使用后酸碱平衡紊乱的可能性小。但是，目前尚不明确缓冲溶液是否能够改善患者预后。

缩血管药物

3.1.2：我们推荐对于合并或业已出现 AKI 的血管运动性休克患者联用补液治疗和缩血管药物。

(1C)

原理

败血症和败血症性休克是 AKI 的主要原因⁷，在这一人群中缩血管药物的应用与 AKI 高度相关。尽管在重症患者、尤其严重败血症患者中 AKI 患病率很高，对于这一并发症的治疗仅限于改善预后¹⁰⁴。败血症性休克呈现典型高排低阻型休克的表现，严重胰腺炎、过敏反应、烧伤和肝衰竭的病理生理改变与其类似。休克患者在经过积极补液、维持血管内容量治疗后常表现为持续低血压，因此发生 AKI 的风险高。在血管运动麻痹者，只有在维持血管内容量基础上应用全身缩血管药物才能维持或改善肾脏灌注¹⁰⁵。

目前并不清楚缩血管药物是否是防治 AKI 和败血症性休克患者的最有效措施。多数研究集中在去甲肾上腺素、多巴胺和血管加压素上。小型非盲法试验显示在输注应用去甲肾上腺素¹⁰⁶或特利加压素（Terlipressin）¹⁰⁷6-8 小时后肌酐清除率（CrCl）有所改善，而血管加压素可降低对于去甲肾上腺素的需求、增加患者尿量和 CrCl¹⁰⁸。一个大型 RCT¹⁰⁹比较了多巴胺和去甲肾上腺素作为休克患者初始缩血管治疗的效果，显示两组肾功能和死亡率并无显著差异。但是，与去甲肾上腺素组相比，多巴胺组心律失常发生率高；亚组分析显示心源性休克患者应用多巴胺 28 天后死亡率增加，但在败血症性休克或低血容量休克患者未观察到此差异。因此，尽管作为一线缩血管药物两组间主要预后并无差别，但多巴胺组不良事件更多¹⁰⁹。

在去甲肾上腺素抵抗的休克治疗中，血管加压素的地位日益凸显¹¹⁰。与去甲肾上腺素相比，它增加血压和尿量，但无证据显示其能够改善预后或降低对于 RRT 的需求¹¹¹。一个近期的研究对于上述 RCT 结果采用 RIFLE 标准进行了后期分析，比较血管加压素与去甲肾上腺素对于 AKI 的影响¹¹²。对于 RIFLE-R 患者，与去甲肾上腺素组相比，血管加压素组进展到 F 或 L 的发生率低、RRT 使用率低。RIFLE-R 患者使用血管加压素和去甲肾上腺素组的死亡率分别为 30.8%和 54.7% ($P=0.01$)，但是在多因素 Logistic 回归中未达到统计学意义。该研究显示对于存在肾脏损伤风险的败血症休克患者，血管加压素能够减少肾衰竭发生、降低死亡率。工作组因此认为现有临床数据尚不足以说明哪种血管活性物质对于预防 AKI 更优，但是强调出于对肾脏灌注的担忧，对于血管运动性休克的患者应该慎用血管活性药物。实际上，对于补足血容量的血管运动性休克患者，适当应用血管活性药物可能改善肾脏灌注。

血流动力学的方案化管理

3.1.3: 我们建议对于围手术期 (2C) 或败血症性休克 (2C) 的 AKI 高危患者进行方案化的血流动力学和氧合指标管理，以预防 AKI 的发生或业已出现的 AKI 的恶化。

原理

一个名为目标引导治疗 (EGDT) 的复苏策略以败血症休克、低血压患者入院 6 小时的特定生理终点为基础。这种方法被“败血症生存运动”¹¹³ 所赞同；尽管只有一个单中心 RCT 评价了有效性，其目前被广泛接纳。这种管理方案中包括了体液、血管活性药物、以及输血的目标生理参数，为败血症休克患者器官损伤预防领域的众多专家所推荐。

同样，也有大量研究探讨这种方案化管理在围手术期 AKI 高危患者中的应用，其目的为在围手术期优化组织供氧。对于这类患者，目标引导治疗定义为在一定时间内达到预设的血流动力学指标的靶目标值。如果将这项管理方案与其他若干血流动力学、组织支持指标相结合，可能降低接受大手术治疗高危患者（例如年龄大于 60 岁、急诊手术、美国麻醉协会评分增高、和术前并发症）的 AKI 风险。

败血症休克血流动力学的方案化管理策略

过去几十年间，对于败血症性休克的低血压患者的早期补液治疗是标准的治疗方法^{93, 113, 114}。但是，尚不明确究竟应该给予多大量的补液、给多久、或哪种补液最有利于败血症性休克的生理支持^{93, 113, 114}。在 2001 年，Rivers 等¹¹⁵发表了一个小型 (263 例患者) 开放单中心研究，旨在比较败血症休克的急诊治疗的 EGDT。研究显示，如果能够针对预先设定的生理学终点早期进行方案化救治，就能够实现 EGDT、防止器官衰竭、改善败血症休克患者预后。

严重感染的低血压患者应马上接受平均动脉压测量和血浆乳酸水平测定，以评价有无组织低灌注和微循环障碍的证据¹¹⁵。血乳酸水平既不敏感也不特异，但它是可行的组织低灌注标志物，并与败血症不良预后相关^{116, 117}。对于败血症患者，应该于诊断 6 小时内早期识别败血症性休克，并开始以重建组织灌

注为目标进行救治。生理学指标包括：1) 平均动脉压升至 $\geq 65\text{mmHg}$ ；2) 中心静脉压在 8-12mmHg 之间；3) 改善血乳酸水平；4) 中心静脉氧饱和度 (ScvO_2) $>70\%$ ；5) 尿量 $\geq 0.5\text{ml/kg/h}$ 。

在 Rivers 等的研究中，与标准急诊治疗相比，以方案为导向治疗的患者能更快接受液体治疗、输血量更多，在一小部分患者 6 小时内更早应用多巴酚丁胺。对照组和 EGDT 组院内死亡率分别为 46.5%和 30.5% ($P<0.01$)¹¹⁵。随访研究（主要是观察性研究）也发现类似的结果，但差异不那么显著¹¹⁸⁻¹²²，尽管和预期不相符²³。

Rivers 的研究并未探讨 AKI 预后，但是多器官功能评分系统（如 APACHE II 和 SAPS 2）都显示 EGDT 组有显著改善。在之后的一个随机研究中，与标准治疗组相比，EGDT 组 AKI 发生率显著降低（未测量 ScvO_2 ）¹¹⁹。对于 Rivers 研究的批判包括：1) 干预方案复杂、步骤多，在个体患者的有效性未经证实；2) 在治疗组应用了一个治疗团队，因此有霍桑效应（Hawthorn effect）的危险；3) 标准治疗组死亡率高；4) 小型单中心研究。目前在美国、英国和澳大利亚有 3 个大型多中心临床试验正在进行，其势必为评价 EGDT 提供结论性证据。

高危外科患者围手术期血流动力学支持的目标引导治疗

过去数年，研究者们就通过优化高危手术患者的血流动力学支持、改善组织氧供来预防 AKI 和其他不良预后开展了大量研究¹²⁴⁻¹²⁶。Brienza 等一个近期的荟萃分析¹²⁷认为，具备特定生理学目标的方案化管理（不论方案为何）能够显著降低术后 AKI 发生。解读这些研究的主要问题在于缺乏标准化的血流动力学和组织氧合目标，以及在标准围手术期治疗中确定这些指标有效性的管理策略不同。研究人群、手术类型、监测方法和治疗措施的异质性对这篇荟萃分析造成了不利影响¹²⁷。防止围手术期 AKI 目标导向治疗的基本措施是防止低血压、优化氧供，包括缜密的体液管理、必要时给予血管收缩剂，以及必要时应用正性肌力药物和血制品¹²⁷。

EGDT 的每个组分对于救治败血症休克患者的相对优势和危险：受益比尚需进一步研究。考虑到现有研究的局限性和个体方案有效性比较研究的匮乏，我们只能认为对于败血症休克和高危手术患者的救治，有方案胜于无方案。

研究建议

- 推荐在不同临床情况（重症、高危手术、败血症）和患者亚组中开展比较等张晶体和胶体液对于扩张血管内容量、防治 AKI 效果的随机临床试验。值得注意的是，胶体液可能有效补充体液，但是其中一些（淀粉类）可能对肾脏造成损伤。如果胶体治疗组超容量负荷发生率少，则可能改善预后。
- 比较不同溶液（不同电解质组成或胶体类型）对于防治 AKI 的有效性，尤其是生理电解质溶液与盐水的比较。

- 推荐开展比较不同血管收缩剂对于血流动力学不稳定患者防止 AKI 效果的研究。有些证据显示某些血管收缩剂对保护肾功能更佳（如血管加压素类似物与儿茶酚胺），因而需要研究对它们进行比较。
- 将平均动脉灌注压控制于 65-90mmHg 是否是恰当的救治目标（考虑到年龄、基础血压或其他合并症）。
- 需要研究明确目标引导治疗中究竟什么组分发挥了对于 AKI 高危患者的保护作用。是否为方案化血流动力学管理时机：例如在手术高危患者中预防性应用治疗，或在严重败血症中早期应用治疗？与预防性治疗或 EGDT 的有效性不同，方案化应用正性肌力药物以改善混合静脉氧饱和度或在“晚期”重症患者中使氧供超出正常范围均不会减少 AKI¹²⁸ 或改善预后^{128, 129}。另一方面。是否为对于血流动力学指标的监测，也即为达到特定目标而将支持治疗方案标准化，或是否为某种（或某几种）干预措施改善了预后？因此，如果目标导向治疗的确有效，需要进一步研究明确究竟那个组分提供了额外益处。

补充材料

附表1：淀粉对AKI预防作用的RCT研究汇总表。

附件 D：AKI患者的评估与一般治疗指南。参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 3.2 章：AKI 患者的一般支持治疗，包括对于并发症的管理

预防 AKI 的支持治疗已经在之前章节中进行了讨论，已经发生 AKI 的患者仍可能需支持治疗。并且，AKI 早期治疗的重要目标之一是防止肾功能进一步损伤、协助肾功能恢复。支持治疗通常是实现这些目标的最佳途径。但是，随着肾功能恶化，陆续出现的并发症需要不同的管理措施。其中一些问题已经在第 2.3 章中讨论，也有一些针对 AKI 并发症治疗的书籍¹³⁰⁻¹³³；读者可以参考这些资源。其中，尤其应该关注循环血容量的评价和体液管理、高钾血症与代谢性酸中毒的防治、药物药代动力学的改变及停用肾毒性药物，以及根据肾功能调整肾脏排泄药物的剂量。最后，本指南若干其他章节也讨论了支持措施（如体液管理中利尿剂的应用）。

第 3.3 章：血糖控制和营养支持

重症患者的血糖控制：对于肾脏和预后的影响

3.3.1：对于重症患者，我们建议应用胰岛素将血糖控制在 110-149mg/dl（6.11-8.27mmol/l）。
（2C）

原理

近期一个综述¹³⁴强调应激性高血糖是重症患者的重要临床标志。应激介质、中心和周围胰岛素抵抗会引起应激性高血糖的发生。炎症介质与反调节激素会阻碍胰岛素信号通路中的关键组分。在这种情况下，应用外源性胰岛素能够使血糖降至正常，其可纠正急性重症患者的肝脏胰岛素抵抗。大量观察性研究显示即使在非糖尿病患者，住院 MI 患者的血糖水平与不良临床预后呈现显著相关性（近乎线性）¹³⁵。¹³⁶但是，目前尚不清楚血糖是否介导不良预后发生，还是仅仅是标志物、代表了对于疾病的反调节应激反应¹³⁷。有趣的是，Kosiborod 等近期的研究¹³⁵显示在 MI 人群中，尽管低血糖与死亡率增加相关，这种风险仅限于自发性低血糖者；相反，胰岛素治疗后的医源性低血糖不增加死亡风险。

对于 AKI 高危患者和业已出现 AKI 的患者，血糖控制通常很严格。有学者认为严格的血糖控制能够降低 AKI 的发生率和严重程度。自从 Van den Bergher 等里程碑式的研究¹³⁸之后，若干研究证实了其益处（并发症和死亡率降低），并提供了严格血糖控制对于重症患者益处的其他机制¹³⁹。对于该临床研究的二级分析纳入了 1548 例机械通气的外科 ICU 患者，发现与血糖目标为 180-200mg/dl（9.99-11.1mmol/l）的常规胰岛素治疗（CIT）相比，血糖目标为 80-110mg/dl（4.44-6.11mmol/l）的强化胰岛素治疗（IIT）能够节约大量医疗花费¹⁴⁰。但是，当 Van den Bergher 等在另一重症人群（内科而非 ICU 患者）重复最初临床试验时，CIT 和 IIT 组间主要终点（院内死亡率）并无区别：CIT 组和 IIT 组分别为 40%和 37.3%（ $P=0.33$ ）¹⁴¹。在最初的外科 ICU 研究中，一系列次要终点均有所改善，包括 AKI 发生率和需要 RRT 患者比例降低。此外，严重 AKI（SCr 最高值 $>2.5\text{mg/dl}$ [$>221\mu\text{mol/l}$])在 IIT 组为 7.2%，而在 CIT 组为 11.2%（ $P=0.04$ ）；IIT 组需要 RRT 患者比例也低于 CIT 组（4.8%比 8.2%； $P=0.007$ ）¹³⁸。在内科 ICU 研究中，IIT 组 AKI 发生率（SCr 倍增，5.4%）也显著低于 CIT 组（8.9%， $P=0.04$ ），但 RRT 治疗率在两组无差异¹⁴¹。在新近的一个研究中，Schetz 等¹⁴²应用这两个试验中的肾脏终点作为联合终点，并使用 AKI 的校正 RIFLE 分类，显示在 2707 名患者中严格的血糖控制使严重 AKI（最高 SCr 较基线水平增加 2-3 倍）发生率从 7.6%降至 4.5%（ $P=0.0006$ ）。需要 RRT 患者比例在总人群或内科 ICU 人群中没有降低，但是在外科 ICU 患者中 IIT 治疗组比例降低（4.0%比 7.4%， $P=0.008$ ）。

若干新近研究为重症患者严格血糖控制的有效性和安全性提供了进一步证据^{93, 95, 143-146}。Thomas 等¹⁴⁵对于包括 2864 例重症患者严格血糖控制的随机试验进行了系统综述,发现 IIT 组 AKI 风险降低 38%,而需要急性透析患者比例无显著差异。但是,IIT 治疗组低血糖的风险增加 4 倍之多。大量文献显示控制不佳的高血糖与心脏术后患者 AKI 风险增加有关,因此有学者设计了一个纳入 400 例患者的单中心 RCT,以比较严格与传统术中血糖控制的效果^{143, 144}。研究者发现,严格术中血糖控制并未降低围手术期并发症发生率或死亡率(包括手术 30 天内 AKI 发生的复合预后终点):复合预后终点在 IIT 组和 CIT 组分别为 44%和 46%。尽管低血糖发生在两组类似,IIT 组中风发生显著高于 CIT 组(4.3%比 0.54%);同时 IIT 组死亡率和术后心脏传导阻滞发生率有升高趋势,从而引发了对这一治疗安全性的质疑。

WISEP 研究也前瞻性地比较了 IIT 与 CIT 在重症败血症患者中的应用,该研究同时应用 2 × 2 析因设计对于晶体液和胶体液进行了比较⁹³。18 个 ICU 中合并严重败血症或败血症性休克的患者被随机分到 IIT 组(目标血糖 80-110mg/dl [4.44-6.11mmol/l],247 例患者)或 CIT 组(目标血糖 180-200mg/dl [9.99-11.1mmol/l],290 例患者)(附录表 2 和表 3)。两组 28 天或 90 天死亡率、系列器官衰竭评分或 AKI 发生率无显著差异。但是,IIT 组低血糖(血糖水平 <40mg/dl [<2.22mmol/l])更常见(12%与 2%; $P < 0.001$),从而导致 IIT 组早期终止治疗。在这篇研究发表后,Thomas 又纳入这部分数据、更新了荟萃分析(如前所论),发现加入 WISEP 数据后,对于 3397 例患者的分析显示 IIT 组 AKI 风险降低 36%,但是合并估计不再具有统计学意义(风险比 [RR]0.74,95%CI 0.47-1.17)⁹⁵。在 WISEP 研究的详细综述中,Thomas 等也注意到其他关于 ICU 患者强化胰岛素治疗的多中心研究(GLUCOCONTROL 研究:比较重症监护患者胰岛素控制血糖方案;参见<http://www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00107601>)也因为 IIT 组低血糖高发生率而在纳入 1101 名患者后被终止⁹⁵。这些数据引发了对于 AKI 和其他器官损伤高危患者中应用 IIT 严格控制血糖对于降低并发症发生和死亡率有效性以及安全性的担忧。

近期 Wiener 等¹⁴⁶对于 IIT 和 CIT 比较的荟萃分析也显示 IIT 组低血糖发生率增加,现有证据显示应用 IIT 也不能改善患者预后。这个荟萃分析纳入 29 个 RCT 中 8432 名患者的数据。27 个研究未观察到院内死亡率有差异(IIT 组为 21.6%,CIT 组为 23.3%),合并的 RR 为 0.93 (95%CI 0.85-1.03, $P > 0.05$)。9 个研究报告新出现需要 RRT 治疗患者比例无差异。严格血糖控制对于降低败血症发生有显著益处,但随之而来的是 IIT 组低血糖(血糖 <40mg/dl [2.22mmol/l])风险大大增加,合并的 RR 为 5.13 (95%CI 4.09-6.43, $P < 0.05$)。

因此,对于早期多中心研究的荟萃分析结果并未观察到以往研究提示的 IIT 肾脏保护作用;IIT 带来的低血糖风险不容忽视,甚至 IIT 对于生存的益处也受到质疑。国际血糖控制用于重症患者评估和预后研究(NICE-SUGAR)是一个更新近的研究,目标样本量为 6100 名患者,旨在明确严格血糖控制对于重症患者的风险-受益比(附录表 3)^{147, 148}。在此研究中,成年患者在进入 ICU 24 小时后被随机到强化

血糖治疗组（目标血糖 81-108mg/dl [4.50-5.99 mmol/l]或传统血糖控制组或常规血糖控制组（血糖目标 \leq 180mg/dl [<9.99 mmol/l]）¹⁴⁸。主要终点是随机入组后 90 天内全因死亡。两组基线临床特征类似。强化治疗组和传统治疗组分别有 829（27.5%）例和 751（24.9%）例患者死亡（强化治疗组的 OR 为 1.14,95% CI 1.02-1.28, $P=0.02$ ）。外科患者和内科患者的疗效无显著差异。两组新出现需要 RRT 治疗患者比例亦无显著差异（15.4%比 14.5%）。强化治疗组和传统治疗组严重低血糖（血糖 \leq 40mg/dl [≤ 2.22 mmol/l]）的发生率分别为 6.8%和 0.5%（ $P<0.001$ ）。因此，现有最大规模的随机试验发现对于成年 ICU 患者，强化血糖控制会增加死亡风险：与血糖目标 81-108mg/dl（4.50-5.99 mmol/l）相比，血糖目标 \leq 180mg/dl（ <9.99 mmol/l）死亡率更低。并且，这个研究证实 IIT 治疗低血糖发生率高，对于降低死亡率、器官功能障碍或菌血症均无益处。

Leuven 研究和 NICE-SUGAR 研究有些方法学差异，可能与研究结果不同有关¹⁴⁹。其中包括对照组和干预组血糖控制目标不同、胰岛素给药途径和泵种类不同、采样部位不同、血糖仪准确性不同、以及营养治疗手段和水平不同。最后，Griesdale 等¹⁵⁰对于强化和传统血糖控制的临床试验进行了荟萃分析，除了包括 Wiener 荟萃分析的大部分数据外，还包括了一些新研究如 NICE-SUGAR 的数据。对于报道了死亡率的 26 个试验的荟萃分析显示，与 CIT 组相比，IIT 组的合并 RR 为 0.93（95%CI 0.83-1.04）。在报道了低血糖的 14 个研究中，IIT 组的合并 RR 为 6.0（95%CI 4.5-8.0）。但是，在亚组分析中，外科 ICU 患者似乎能从 IIT 中获益，而其他 ICU 患者（内科或混合）则否。尽管早期研究中外科患者¹³⁸比内科 ICU 患者¹⁴¹结果更好，而且这篇最近的荟萃分析也支持这一现象，在 NICE-SUGAR 研究中并未观察到类似结果。因此，现有数据并不支持应用 IIT 将重症患者的血糖控制在 110mg/dl（6.11mmol/l）以下，尽管亚组分析显示进一步研究可能得出在围手术期患者有所获益的结论，这种获益可能与不甚严格的血糖控制目标相关。

考虑到潜在获益和风险（见附录表 2），工作组建议在重症患者应用胰岛素防止严重高血糖的发生；考虑到严重低血糖的风险，我们建议平均血糖不应该超过 150mg/dl（8.32mmol/l），但不应该低于 110mg/dl（6.11mmol/l）。工作组提出这些建议的阈值从未在 RCT 中得到直接验证，但是目前只能通过对于研究的比较检验得出这样的结论。

重症患者合并 AKI 的营养问题

蛋白质-热量营养不良是 AKI 患者院内死亡的重要独立危险因素。在一个对 300 名 AKI 患者的前瞻性研究中，42%在入院时存在严重的营养不良¹⁵¹。

制定 AKI 患者的营养治疗方案时，必须考虑与肾衰竭相关的代谢紊乱和前炎症状态、原发病的发展和合并症、以及 RRT 造成的营养平衡紊乱。这些指南中，用于评估营养对临床终点（即死亡率，需要 RRT 和 AKI 的发病率）影响系统研究甚少。很多建议都是来源于专家共识。许多专家组业已有 AKI 患者（RRT 治疗或非 RRT 治疗）营养治疗的临床实践指南¹⁵²⁻¹⁵⁶。近期的一个综述也就此提供了更新的信

息¹⁵⁷。

3.3.2:我们建议各阶段 AKI 患者的总能量摄入均为 20-30 kcal/kg/d。 (2C)

原理

AKI 患者碳水化合物的代谢特点是高血糖，这与周围胰岛素抵抗^{158, 159}、肝脏糖异生加速有关，后者由不能被外源性葡萄糖输注抑制的蛋白质分解代谢所释放的氨基酸转化而来¹⁶⁰。此外，脂肪分解受抑导致的高甘油三酯血症也很常见。外源性脂类的清除也可能减少¹⁶¹。能量代谢的变化通常不是 AKI 本身造成的，而是与急性合并症和并发症有关¹⁶²。AKI 患者的能量消耗并没有增加。即使在多脏器功能衰竭时，重症患者的能量消耗也不超过基础能量消耗的 130%。目前尚不清楚 AKI 患者的最佳能量-氮摄入比值。一个对于接受持续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 患者的回顾性研究显示，达到低负氮平衡或轻度正氮平衡对应的热量约为 25kcal/kg/d¹⁶³。在一个 AKI 患者的随机试验中对 30kcal/kg/d 和 40kcal/kg/d 的热量摄入进行了比较，显示较高的能量摄入并不能带来更显著的正氮平衡，反而会导致高血糖、高甘油三酯血症发病率的增加和液体负担的加重¹⁶⁴。这些研究为制定 AKI 患者的能量摄入提供了依据：至少保持在 20kcal/kg/d，但不超过 25-30kcal/kg/d，相当于 100-130%的基础能量消耗。能量供给应由 3-5g/kg 体重（最高 7 g/kg）的碳水化合物和 0.8-1.0g/kg 体重的脂肪组成。

3.3.3: 我们建议不应该为了避免或推迟 RRT 而限制蛋白质摄入量。 (2D)

3.3.4: 我们建议非高分解代谢、不需透析治疗 AKI 患者的蛋白质摄入为 0.8-1.0 g/kg/d (2D)，RRT 治疗 AKI 患者的蛋白质摄入量为 1.0-1.5g/kg/d (2D)，连续性肾脏替代 (CRRT) 患者和高分解代谢患者的蛋白质摄入量可高达 1.7g/kg/d。 (2D)

原理

炎症、应激和酸中毒导致的蛋白质高分解在重症患者中普遍存在^{157, 165, 166}。目前尚不知道 AKI 患者的最佳蛋白质补充量。AKI 患者是营养不良的高危人群。由于营养不良增加重症患者的死亡率，营养管理的目标应该是提供充足的蛋白质以维持代谢平衡。因此，不能将限制蛋白质补充作为缓解 GFR 下降所导致的高 BUN 的手段。另一方面，无证据显示补充超过生理剂量的蛋白质能够控制高分解状态。尽管一个 AKI 患者的交叉试验显示氮平衡与蛋白质的摄入有关，当摄入大于 2g/kg/d 时更可能呈正氮平衡¹⁶⁷；另一个给予 2.5g/kg/d 蛋白质摄入的研究中，仅有 35%的患者达到了正氮平衡¹⁶⁸。如此之高的蛋白质摄入可能导致酸中毒和氮质血症，并增加透析剂量需求，关于其临床有效性和安全性尚缺乏预后研究结果。

由于 CRRT 技术的连续性和高滤过率，它可以更好地控制由于营养支持而导致的氮质血症和容量超负荷，但也可能导致低分子量、水溶性物质（包括营养成分）的丢失增加¹⁶⁹。相关研究指出 CRRT 治疗的 AKI 患者标化蛋白质分解率为 1.4-1.8g/kg/d¹⁷⁰⁻¹⁷²。近期的一个研究探讨了持续低流量透析 (SLED)

在合并 AKI 的危重癌症患者中的应用，显示应用更大剂量全肠外营养患者的尿素氮和血清白蛋白水平更高、死亡率更低¹⁷³。

在 CRRT 治疗中，每升滤出液中大约丢失 0.2g 氨基酸，每日损失氨基酸总量达 10-15 克。此外，根据治疗方式和透析膜的不同，每天约丢失 5-10 克蛋白质。腹膜透析（PD）丢失的蛋白质和氨基酸量与此类似。因此营养支持应考虑到 CRRT（包括 PD）带来的丢失，最大氨基酸摄入量可达 1.7g/kg/d。

3.3.5: 对于 AKI 患者，我们建议优先选用肠内营养。（2C）

原理

在 AKI 患者中，由于胃肠动力下降及肠道水肿继发的营养吸收功能降低，导致肠内营养具有一定难度¹⁷⁴。此外，重症患者中还存在多种对胃肠道功能带来不利影响的因素，如药物（镇静剂，阿片类，儿茶酚胺等）、葡萄糖和电解质紊乱、糖尿病或机械通气。但是，通过肠道给予营养物质有助于维持肠道的完整性、减少肠粘膜萎缩、并降低细菌和内毒素的易位。此外，AKI 是消化道出血的主要危险因素¹⁷⁵。肠内营养对于降低应激性溃疡或出血风险具有积极作用。临床研究表明，肠内营养能够改善 ICU 患者的预后和生存率¹⁷⁶⁻¹⁷⁷。因此，推荐以肠内营养作为 AKI 患者的营养支持途径。如果不能经口进食，那么应在 24 小时内开始肠内营养（管饲），这一措施的安全有效性已经得到证实¹⁷⁸。

关于儿科患者

对于合并 AKI 的儿童，主要营养物质的生理需求因年龄而异，反映了生长和代谢的动态变化。目前关于合并 AKI 重症儿童营养需求的研究都是观察性的。目前公认与成年人类似，危重儿童热量供给也约为基础能量消耗的 100-130%；具体可根据 Caldwell-Kennedy 公式（基础能量消耗 [kcal/kg/d] = 22 + 31.05×体重 [千克] + 1.16×年龄 [岁]）进行估算，研究显示该公式估算的精度和准确性尚可接受。

近期的一个研究对于 195 名接受 CRRT 治疗 AKI 患儿的营养治疗进行了调查，显示 1 岁以下、1 岁-13 岁和 13 岁以上的儿童在治疗过程中接受的最大热量供给平均为 53、31 和 21kcal/kg/d，蛋白质的摄入量分别为 2.4、1.9 和 1.3g/kg/d¹⁸⁰。虽然没有预后性研究的证实，这些数字为接受 CRRT 治疗 AKI 患儿主要营养物质的耐受量提供了参考。

研究建议

- 推荐对不同阶段 AKI 进行低、中、高蛋白饮食风险-受益比的 RCT。
- 考虑到 AKI 患者的胃肠道功能障碍，推荐开展前瞻性 RCT 评价比较肠内与肠外营养的可能获益。

补充材料

附表2: 胰岛素与常规葡萄糖疗法对AKI预防的RCT研究证据。

附表3: 关于胰岛素对AKI预防RCT研究汇总表。参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 3.4 章：AKI 中利尿剂的使用

AKI 高危患者或 AKI 患者常接受利尿剂治疗。由于容量超负荷是 AKI 的主要症状之一，在 AKI 患者中经常使用利尿剂协助液体管理。最近的观察性研究表明 59-70% 的 AKI 患者在肾科会诊时或开始肾脏替代治疗之前业已应用了利尿剂^{181, 182}。此外，少尿型 AKI 较非少尿型 AKI 预后更差，所以医生往往应用利尿剂将少尿型 AKI 转换成非少尿型 AKI¹⁸³。利尿剂也可用来控制液体平衡、便于使用营养物质和药物。此外，一些利尿剂可能具有肾脏保护作用，可能预防 AKI、加速肾脏恢复。然而利尿剂也可能是有害的，可能通过降低循环血量造成肾前性因素、加重 AKI。因此，需要从改善 AKI 患者预后的角度评价利尿剂的有效性，而不是仅仅考虑液体管理。

3.4.1：我们不推荐使用利尿剂预防 AKI。（1B）

3.4.2：除治疗容量超负荷外，我们不建议使用利尿剂治疗 AKI。（2C）

原理

襻利尿剂可能通过若干效应起到防治 AKI 的作用。它可能通过抑制钠离子转运降低 Henle 襻的氧耗，从而减轻缺血性损伤。襻利尿剂作用于 Henle 襻的髓祥升支粗段，抑制管腔膜面的 Na - K - 2Cl 共同转运体，导致渗透压梯度降低、水份重吸收能力下降^{184, 185}。对于钠主动转运的抑制还可降低肾小管耗氧、减轻最脆弱的外髓肾小管的缺血性损伤¹⁸³；因此，呋塞米可能在肾脏的缺血性损伤中起到保护作用¹⁸⁶。呋塞米还能对阻塞肾小管的坏死组织进行冲刷，并通过抑制前列腺素脱氢酶来降低肾内血管阻力、增加肾脏血流量，从而加速 AKI 恢复^{186, 187}。基于以上机制，襻利尿剂可能预防或改善 AKI。然而，仅有极少数据支持这一理论，也有一些证据显示应用襻利尿剂防治 AKI 反而有害¹⁸⁸⁻¹⁹¹。呋塞米是在急诊治疗中最常用的利尿剂¹⁸³⁻¹⁸⁵，已有大量 RCT 讨论呋塞米防治 AKI 的获益。例如，研究显示在心脏术后的患者使用呋塞米预防 AKI 是无效或有害的^{189, 190}；当用于预防 CI-AKI 时反而增加 AKI 风险¹⁹¹。流行病学资料表明使用襻利尿剂可能会增加重症患者和 AKI 患者的死亡率¹⁸¹，关于其在 AKI 中是否无害尚无定论¹⁸²。最后，呋塞米治疗 AKI 也是无效的，并可能导致不良后果^{188, 192}。

没有证据表明使用利尿剂能够降低 AKI 的发病率或严重程度。Ho 等^{192, 193}就襻利尿剂（呋塞米）在防治 AKI 中的应用进行了两个系统综述。呋塞米对于对院内死亡率、对需要 RRT、透析次数及持续性少尿患者比例均无显著的改善效果。图 9 和图 10 显示了新近一个综述的结果¹⁹³。一级预防研究包括接受心脏手术¹⁸⁹、冠状动脉造影¹⁹¹和大型手术或血管手术¹⁹⁴的患者。在其中的两个研究中，所有患者均存在基础的轻度肾脏损伤。3 个研究将患者随机为呋塞米（103 名）和安慰剂（99 例）治疗的研究中，其中 2 个研究报道了死亡率，其合并 RR 为 2.67（95% CI 0.75-7.25； $P = 0.15$ ）。此 3 项研究均报道了安

慰剂组（127 名）和呋塞米组（128 名）RRT 治疗率，合并 RR 为 4.08（95% CI 0.46-35.96, $P = 0.21$ ）。因此，由于受这个研究的样本量的限制，对一级预防和二级预防研究的亚组分析也未改变呋塞米不能有效地预防 AKI 发生的结论。

由 Ho 和 Power 进行的系统回顾和荟萃分析¹⁹³也包括 6 个关于呋塞米治疗 AKI 的研究，用药剂量 600-3400mg/d（图 9 和图 10）¹⁹²。结果显示，院内死亡率和 RRT 需要率并无显著降低。Cantarovich 等¹⁸⁸进行了迄今最大样本量、关于呋塞米治疗 AKI 的研究，共纳入 338 名需要透析治疗的 AKI 患者。患者被随机分到呋塞米组（25 mg/kg/d 静脉注射或 35 mg/kg/d 口服）和安慰剂组。虽然与安慰剂组相比，呋塞米组达到尿量 2 L/d 时间更短（分别为 7.8 天与 5.7 天， $P=0.004$ ），但两组在生存率和透析次数比较无统计学差异。目前没有证据表明呋塞米可以降低 AKI 的患者的死亡率。

但是，基于对于血流动力学稳定的急性肺损伤患者的保护性通气策略，呋塞米可能对于协助机械通气患者的体液平衡有益。另一方面，文献显示大剂量呋塞米（ $>1\text{g/d}$ ）可能具有耳毒性。在 Ho 和 Sheridan 的第一个荟萃分析中¹⁹²，与对照组相比，大剂量的呋塞米（1.0-3.4g/d）更易引起耳聋或耳鸣（RR 3.97；95% CI 1.00-15.78； $P = 0.05$ ）。如果以 0.5mg/kg/h 的速度持续静点呋塞米，则不会产生耳毒性¹⁹⁵。此外，有几个小型研究显示预防性使用利尿剂反而增加 AKI 发病率；这些数据都引发了对于襻利尿剂防治 AKI 的担忧。同样，我们的结论是没有证据证明襻利尿剂能够减轻 AKI 的严重性或改善 AKI 预后。虽然在 AKI 早期或明确诊断的 AKI，应用襻利尿剂有助于维持体液平衡、纠正高钾血症和高钙血症，但是除这些临床情况外，没有证据显示其能够预防或减轻 AKI。

最近，两个研究探讨了 CVVH 患者应用呋塞米是否与早期脱离透析相关。van der Voort 等观察到尿量和钠排泄的增加，但呋塞米治疗不能缩短肾衰竭的时间和促进肾功能的恢复¹⁹⁵。Uchino 等进行的第 2 个研究¹⁹⁶对 B.E.S.T. kidney 研究的数据进行了分析。在 529 名接受 CRRT 治疗的存活重症患者中，313 名成功脱离透析，216 名患者在暂时脱离透析后再次接受 RRT。尿量（停止 CRRT 治疗前 24 小时内的尿量）被认为是成功脱离透析的一个重要指标，但是这个指标与利尿剂的应用呈现负相关。因此，没有证据支持襻利尿剂有利于 AKI 患者脱离 RRT。

甘露醇

以往，甘露醇常被应用于 AKI 的预防；然而，大多数的研究都是缺乏统计学效能的回顾性研究、没有达到工作组形成指南的纳入标准。预防性应用甘露醇在外科患者中颇有市场。尽管甘露醇通常能增加尿量，但对于 AKI 患者，它很有可能除了保证循环血量外不能带来额外的益处。

一项关于造影剂肾病的研究显示襻利尿剂和甘露醇加重了 ARF¹⁹¹。Weisberg 等¹⁹⁷将接受造影检查的患者随机分为盐水治疗组或肾血管扩张剂/利尿剂治疗组（多巴胺[2 $\mu\text{g/kg/min}$]，甘露醇 [15 g/dl 溶于半等渗盐水中，以 100 ml/h 的速度输注]或心房利钠肽，三者应用其一）。结果显示，与盐水组相比，接

受多巴胺、甘露醇或心房利钠肽的糖尿病患者肾功能不全的发病率显著增加。

在体外循环的预冲液中，通常加入甘露醇以降低肾功能不全的发病率，但相关研究说服力有限¹⁹⁸。两个小型的随机试验（分别在基础肾功能正常的患者¹⁹⁹和有基础肾功能不全²⁰⁰的患者中进行）没有发现任何肾功能指标的差异。更有说服力的数据来自肾移植患者在去除血管钳前预防性给予甘露醇的研究²⁰¹⁻²⁰²。极少数对照数据显示，在移除血管钳前立即给予 20%甘露醇 250ml 有助于降低移植后 AKI 的发病率（移植后透析需求减少）。然而，甘露醇治疗组患者移植后 3 个月的肾功能与对照组并无差异²⁰³。

有人建议，在横纹肌溶解时甘露醇通过刺激渗透性利尿和降低挤压累及的肢体的间隔内压有所裨益²⁰⁴⁻²⁰⁶；但是，这些研究不是非随机的就是统计学效能低。目前 ISN 肾脏灾难治疗任务组（Rena Disaster Relief Task Force）正在撰写灾难（主要是地震）中挤压损伤的指南。

总之，尽管动物实验和无对照的人群研究数据提示甘露醇可能有益，但是没有足够的前瞻性 RCT 来比较甘露醇与其他措施的效果。基于以上情况，工作组认为甘露醇用于预防 AKI 的证据不足。

研究建议

- 由于甘露醇可能缓解液体超负荷，但也可能造成肾脏损伤、使肾功能恶化，推荐开展研究探讨袪利尿剂在 AKI 患者治疗中的有效性。

第 3.5 章：血管扩张剂治疗：多巴胺、非诺多泮和利钠肽

多巴胺在防治 AKI 的应用

以往多巴胺被广泛用于危重患者的肾脏保护治疗。但是，很多研究（包括一项大样本的随机、双盲、安慰剂对照研究）并没有显示多巴胺的这种保护作用²⁰⁷。因此，大多数医生放弃了使用多巴胺具有肾脏保护作用的观点。对于健康人而言，低剂量的多巴胺（1-3 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）具有扩张肾脏血管、利钠和增加 GFR 的作用。基于这些作用，多巴胺被用于预防和治療造影剂、主动脉瘤修复、肝脏移植、单侧肾切除、肾移植、干扰素化疗造成的 AKI²⁰⁸。关于低剂量多巴胺的干预试验大多数是小样本、非随机、统计学效能有限的研究，并且研究终点的临床意义模糊。最新的研究显示，多巴胺在正常人群中的肾脏血管扩张作用在 AKI 患者当中并不存在。Lauschke 等²⁰⁹应用多普勒超声研究发现多巴胺显著增加 AKI 患者的血管阻力。Kellum 和 Decker²¹⁰的荟萃分析（具备足够的统计学效能）及 Marik²¹¹的系统综述也没有发现应用多巴胺能够防治 AKI。

关于多巴胺防治 AKI 是否会带来副作用，也缺乏证据。虽然 Friedrich 等²¹²的荟萃分析并没有发现低剂量的多巴胺增加不良事件的发生，但是也有不少文献显示即使应用低剂量的多巴胺也可能带来副作用。它可以导致快速性心律失常、心肌缺血、肠道血流量减少、甲状腺功能减退及 T 细胞功能抑制²⁰⁸。由于目前缺乏证据支持多巴胺防治 AKI 的有效性，加上前面提及的多巴胺潜在的风险，支持将多巴胺从防治 AKI 方案中剔除。

3.5.1：我们不推荐使用低剂量多巴胺预防或治疗 AKI。（1A）

原理

在 Friedrich 等²¹²的荟萃分析中，没有将多巴胺预防 AKI 发生的研究与多巴胺治疗已发生 AKI 的研究区分开，因为所涉及的大多数研究也未区分二者²¹⁰。该作者分析了 61 个有关低剂量多巴胺预防或治疗 AKI 的随机或接近随机对照的研究，没有发现患者生存的改善（图 11）、需要透析患者比例的下降（图 12）和肾功能的改善，仅发现在使用多巴胺治疗的第 1 天尿量有所增加²¹²。进一步研究显示，虽然在应用多巴胺治疗的第 1 天（而非第 2 天和第 3 天），有尿量增加、Scr 下降、肾小球滤过率增加的趋势，但是无证据显示能够持续改善肾功能。Kellum 等²¹⁰对于以 AKI 为终点事件的研究进行了分析，结果显示多巴胺治疗组 AKI 的发生率为 15.3%，而对照组为 19.5%（RR 0.79 [0.54-1.13]）。与 Kellum 等学者的研究相似，工作组对于预防性试验的分析并未发现与安慰剂组相比，多巴胺治疗有任何获益。同

样，对于治疗 AKI 充分性试验的分析也未发现多巴胺治疗的有效性。特别指出的是，在一项涉及 328 例重症患者的随机、安慰剂对照研究显示，低剂量多巴胺对于肾功能、需要透析、ICU 或住院天数（LOS）或死亡率均无显著效果（附录表 4）²⁰⁷。该研究样本量相对大、应该有足够的统计学效能。总之，没有证据支持应用多巴胺能够有效预防或治疗 AKI。

非诺多泮在防治 AKI 中的应用

甲磺酸非诺多泮是多巴胺 D1 受体激动剂，对肾脏血流动力学的影响类似于低剂量多巴胺的作用，但没有全身 α 或 β 肾上腺素能刺激作用²¹³。

3.5.2: 我们不建议使用非诺多泮预防或治疗 AKI。(2C)

原理

在冠状动脉旁路移植术和阻断主动脉手术的动物试验和小样本人群研究中通过监测围手术期 GFR 变化，发现非诺多泮可以预防 AKI 的发生或改善其病程¹³⁹。Cogliati 等²¹⁴进行了一项关于非诺多泮肾保护作用的双盲、随机对照研究，该研究共纳入了 193 例高危心脏手术患者，研究对象被随机分为持续 24 小时输注非诺多泮组（0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ，95 例）和安慰剂组（98 例）。AKI 定义为术后 Scr $\geq 2\text{mg}/\text{dL}$ （177 $\mu\text{mol}/\text{L}$ ）和术后 Scr 比基线值上升超过 0.7 mg/dL （ $>61.9\mu\text{mol}/\text{L}$ ）。该研究显示非诺多泮组有 12 人（12.6%）发生了 AKI，而安慰剂组有 27 人（27.6%）发生了 AKI（ $P=0.02$ ）；非诺多泮组没有出现需要肾脏替代治疗的病例，而安慰剂组有 8 人（8.2%）需要肾脏替代治疗（ $P=0.004$ ）。这些研究结果提示在接受心脏手术的高危人群当中，以 0.1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 的速度持续 24 小时输注非诺多泮可以预防 AKI 的发生。一项涉及 13 个研究（包括上述这项研究）、共纳入 1059 例心血管手术患者的荟萃分析表明，非诺多泮可以减少心脏手术患者对于 RRT 的需求和住院期间的死亡²¹⁵。但是，荟萃分析纳入的这些研究不但包括预防和早期治疗的研究，还包括一些倾向分数（propensity score）校正的病例-对照研究（而不是随机试验）。目前正在进行一项涉及 1000 例心脏术后患者的 RCT（ClinicalTrials.gov identifier:NCT00621790），旨在评估非诺多泮能否减少术后对于 RRT 的需求；目前，尚无证据将这列入非诺多泮的适应证。

最后，Morelli 等²¹⁶对 300 例不合并肾功能障碍的败血症患者进行了前瞻性双盲随机研究，对于在整个 ICU 期间输注非诺多泮组（0.09 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）与安慰剂的作用进行了比较。与安慰剂组相比，非诺多泮组 AKI 的发生率显著低（29 例比 51 例， $P=0.006$ ；OR 值 0.47， $P=0.005$ ），ICU 留住时间短，也没有增加并发症发生率。两组之间重症 AKI、透析治疗和死亡的发生率无明显差异。这项研究的结果需要有足够统计学效能的大型确证性试验来评价无透析生存率的改善。

越来越多的试验性 AKI 模型研究显示非诺多泮具有多重 AKI 保护作用，包括独立于血管舒张以外的抗炎作用^{217, 218}。但还需要进一步的研究来证实非诺多泮是否是有效的肾脏保护药物^{213, 219}。如同在本指南第 4 部分中所讨论的，尽管初步研究结果令人欣喜，最终研究发现非诺多泮对于预防 CI-AKI 无效²²⁰，并且由于非诺多泮是一种降压药物（目前唯一被批准的适应症），应用其存在导致低血压的重大风险。

目前也有将甲磺酸非诺多泮用于治疗早期 AKI 的研究。Tumlin 等²²¹进行了一项应用低剂量甲磺酸非诺多泮治疗 ICU 中发生早期 AKI 患者的随机、安慰剂对照研究，虽然研究结果显示非诺多泮治疗组患者第 21 天的病死率及透析需求有下降的趋势（11%无透析生存率差异），但是并没有发现甲磺酸非诺多泮能有效治疗 AKI。在亚组分析中，非诺多泮有减少非糖尿病患者和心胸外科手术术后导致早期 ATN 患者主要终点事件的趋势。

Brienza 等²²²进行了一项非诺多泮治疗重症患者早期 AKI 的前瞻性、多中心 RCT 研究。该研究纳入 100 例血流动力学稳定的肾功能不全成年患者。研究对象被随机分为非诺多泮治疗组（0.1 μ g/kg/min）和多巴胺治疗组（2 μ g/kg/min）；研究未设安慰剂对照组。研究主要终点是 4 天用药期两组 Scr 最大变化值的比较。研究结果显示两组之间 Scr 的峰值和 Scr 的增加值无差异；但是在治疗结束时，非诺多泮组的 Scr 下降了 0.29 \pm 0.77mg/dl（25.6 \pm 68.1 μ mol/l），多巴胺组 Scr 下降了 0.09 \pm 0.94mg/dL（7.96 \pm 83.1 μ mol/L），两组相比有统计学差异（ $P=0.05$ ）。同时发现，非诺多泮组 Scr 下降的最大值（与基线 Scr 相比）显著大于多巴胺组。两组之间的心率、血压、低血压发生率和尿量变化（除多巴胺组在治疗第 1 天尿量明显增加外）无差异。因此作者得出结论，对于合并肾功能损害的重症患者，与肾脏剂量的多巴胺相比，以 0.1 μ g/kg/min 的速度持续输注非诺多泮可以改善肾功能，并且无明显的副作用。但是该研究也存在若干不足，例如缺少真正意义上的对照组、研究者知晓治疗方案、没有按照公认的 AKI 定义来界定研究人群。虽然该研究存在上述的不足，但是综合分析以往文献报道的阳性趋势，这些结果提示非诺多泮可能被应用于治疗重症患者的早期 AKI。Landoni 等²²³在最新的荟萃分析中发现，与对照组相比，非诺多泮降低对于 RRT 的需要，从而降低全因死亡率和院内死亡率（15.1%比 18.9%，OR0.64，95% CI 0.40-0.91），同时有趋势显示低血压或升压药物应用增多，但无统计学差异。

我们分析了 3 个样本量足够、设计恰当的预防性试验（附录表 5 和表 6），研究对象随机分为非诺多泮组（ $n=1790$ ）和安慰剂组（ $n=1839$ ），比较 AKI 的发病率。结果显示合并 RR 为 0.96（95% CI 为 0.76-1.20， $P=NS$ ）。关于败血症病死率（8 天）的研究只有 1 项，研究对象被随机分为非诺多泮组（35%， $n=150$ ）和安慰剂组（44%， $n=150$ ），结果显示 RR 为 0.79（95% CI 为 0.59-1.05， $P=0.1$ ）。

我们分析了两项涉及非诺多泮治疗 AKI 的研究，仅有 1 项研究²²¹将合并早期 AKI 的重症患者随机到非诺多泮治疗组（11/80；13.8%）和安慰剂治疗组（ $n=19/75$ ，25.3%； $P=0.068$ ），观察第 21 天病死率的情况（附录表 7 和表 8）。另一项研究²²²主要观察 AKI 患者随机分到非诺多泮治疗组（ $n=50$ ）和多巴

胺治疗组 (n=50) 后的肾功能变化, 后者定义为治疗始末 SCr 变化和入组后 SCr 最大下降值, 结果提示非诺多泮组 Scr 变化幅度更大、合并的相对危险度为 0.96 (95%CI 为 0.76-1.20; $P=NS$)。这两项研究均报道了 AKI 患者被随机分到非诺多泮治疗组 (n=130) 和安慰剂治疗组 (n=125) 之后对于 RRT 的新发需求。Tumlin 等的研究结果提示非诺多泮治疗组需要 RRT 的比例为 (80 人中有 13 人透析) 16.25%, 安慰剂组为 (75 人中有 19 人透析) 25.3%, 两组之间相比无统计学差异 ($P=0.163$)。Brienza 等的研究中只有 5 例需要肾脏替代治疗, 多巴胺组和非诺多泮组分别有 3 例与 2 例 ($P=NS$)。总之目前缺少有足够统计学效能的多中心、以重要临床事件为终点和具备充分安全性的研究支持将非诺多泮用于预防或治疗 AKI。本指南反对推荐使用非诺多泮用于预防和治疗 AKI, 主要顾虑在于术后高危患者及 ICU 患者应用这种血管扩张剂带来的低血压及相应副作用, 同时目前单中心、相对低质量的研究也未提示应用非诺多泮有显著获益。

推荐研究

- 可以考虑开展非诺多泮用于不同人群 (危重患者、手术尤其是心脏手术患者, 败血症患者) 的随机试验, 但是扩张肾脏血管的药理途径还有待探索, 亦有可能需要其他药物。

利钠肽在防治 AKI 中的应用

目前已经有数种利钠肽在临床上被用于治疗充血性心力衰竭 (CHF) 和肾功能不全, 均有防治 AKI 的可能性。

心房利钠肽 (ANP) 是一种含有 28 个氨基酸的多肽, 具有利尿、利钠和舒张血管的作用²²⁴。ANP 主要由心房肌细胞产生, 其分泌速率受心房牵拉的影响²²⁵。早期动物实验研究显示, ANP 可通过降低入球小动脉阻力和增加出球小动脉阻力来增加 GFR²²⁶。ANP 还可以抑制肾小管对钠的重吸收。同时, 临床试验也证实 ANP 具有增加 GFR 和利尿的作用²²⁷。因此 ANP 可能被用于治疗 AKI 的, 目前已有多项 RCT 研究来验证这一假设。

3.5.3: 我们不建议使用 ANP 预防 (2C) 和治疗 (2B) AKI

原理

关于预防性应用 ANP, 已经有数个阴性结果的研究; 例如在预防原发性肾移植患者的肾功能不全的两个研究^{228, 229}和预防 CI-AKI²³⁰的一个研究均未发现 ANP 有预防 AKI 的作用。基于一些小型试验提示 ANP 能够治疗 AKI, 有学者组织了一个纳入 504 例合并 AKI 的重症患者的随机、安慰剂对照试验²³¹。研究对象分为 24 小时 ANP 输注组 (0.2 μ g/kg/min) 和安慰剂组, 主要终点为之后第 21 天不依赖透析的生存情况。虽然该研究样本足够大, 但是研究结果提示 ANP 的干预治疗对第 21 天不依赖透析生存、病死率及 Scr 浓度变化无影响。值得指出的是, 这些研究对象在入组时的 Scr 平均值在 ANP 组为 4.4mg/dl (389 μ mol/l), 安慰剂组为 5mg/dl (442 μ mol/l), 提示就 AKI 病程而言干预时机偏晚。在进行亚组分析

时发现，少尿患者（ $<400\text{ml/d}$ ）中 ANP 治疗组不依赖透析生存的比例高于安慰剂组（27% 比 7%， $P=0.008$ ）。但随后一项涉及 222 例少尿型肾衰患者的研究并未观察到 ANP 治疗的益处²³²，该研究中 ANP 用药剂量、持续时间及主要终点同前一研究。在这两个研究中 ANP 的用量可能偏大（ $0.2\mu\text{g/kg/min}$ ），ANP 治疗组发生低血压（收缩压 $<90\text{mmHg}$ ）的比例偏高（第 1 个研究中，46% 比 18%， $P<0.001$ ；第 2 个研究中低，97% 比 58%， $P<0.001$ ），这可能抵消血管扩张对于这些患者的获益。这些大样本的研究没有得到预期的结果，除了与用药剂量过大外，还可能与严重 AKI 患者干预时机偏晚及用药时间短（仅给药 24 小时）有关。

一项令人欣喜的研究显示，与安慰剂对比，心脏手术后立即给予 ANP 干预治疗可以减少术后肾脏替代治疗的比例；但该研究统计学效能不足²³³。在这项研究中，Sward 等将 61 例心脏术后发生 AKI（定义为 Scr 从 $<1.8\text{mg/dL}$ [$<159\mu\text{mol/L}$] 的基线值上升 $\geq 50\%$ ）的患者随机分为 ANP 治疗组和安慰剂组，若 Scr 降至基线水平、患者死亡或达到 4 条透析指征之一则终止治疗。值得指出的是，接受呋塞米输注治疗（ $20\text{-}40\text{mg/h}$ ）且无尿（定义为尿量 $\leq 0.5\text{ml/kg/h}$ 至少持续 3 个小时）是该研究的排除标准，患者直接进入透析治疗。主要终点为入组第 21 天的透析比例。研究显示在治疗第 3 天，ANP 组 CrCl 显著升高（ $P=0.04$ ），在第 21 天，ANP 组有 21% 的患者达到预先设定的透析标准，安慰剂组有 47% 的患者达到透析标准（风险比[HR] 为 0.28，95% CI 0.10-0.73， $P=0.009$ ）。ANP 组发生次要复合终点事件（死亡或透析）的比例（28%）明显低于安慰剂组（57%）（HR 0.35，95%CI 0.14-0.82， $P=0.017$ ）。第 1 个 24 小时低血压的发生率分别为 59%（ANP 组）和 52%（安慰剂组），差异无统计学意义（ $P=\text{NS}$ ）。

与之前大样本的 ANP 防治 AKI 研究相比，我们分析了该研究出现阳性结果的可能原因。除了假阳性、统计学效能不足外，可能的解释包括在 AKI 早期应用 ANP 干预（之前研究中的 Scr 值较高），ANP 剂量较小（ 50 ng/kg/min 比 200 ng/kg/min ）、避免了既往研究中低血压发生率较高的情况。使用预先设定的透析标准是该研究的另一亮点。最近，Sward 等人在 19 例心脏手术后肾功能正常但需要机械通气治疗的患者中观察了 ANP 和呋塞米对肾脏血流动力学的影响，测量指标包括肾血流量、GFR 和肾脏氧摄取率。研究显示以 $25\text{-}50\text{ng/kg/min}$ 的速度输注 ANP 可以增加 GFR、滤过分数、钠排泄分数和尿量，同时肾小管对钠的重吸收增加了 9%，肾脏氧耗增加了 26%。以 0.5mg/kg/h 速度输注呋塞米使尿量增加 10 倍、钠排泄分数增加 15 倍，同时肾小管对钠的重吸收下降 28%、肾脏氧耗下降 23%。呋塞米使 GFR 和滤过分数分别下降 12% 和 7%。因此，尽管这两种药物对肾脏血流动力学和肾小管功能的综合评价提示呋塞米对于改善肾脏氧供需平衡更有益，ANP 对于改善 GFR 的作用更显著。有人推测在 ANP 治疗成功的试验中，治疗组和对照组应用呋塞米可能通过减轻肾脏缺血而发挥肾保护作用，其中涉及的机制为肾小管钠的重吸收和氧耗减少（尽管 ANP 组 GFR 增加）。ANP 是否可以改善 AKI 患者不依赖透析生存，还需要大样本的前瞻性研究来证实（合并或不合并静脉输注呋塞米）。

一项纳入 11 项队列研究、818 例患者关于 ANP 预防 AKI 的荟萃分析表明，ANP 治疗组需要 RRT

的比例明显降低 (OR 0.45, 95% CI 0.21-0.99, $P=0.05$)。单独分析低剂量 ANP 治疗组, 同样可观察到以上结果。在预防性研究中, ANP 治疗组和对照组之间的病死率无显著性差异 (OR 0.67, 95% CI 0.19-2.35, $P=0.53$); 单独分析低剂量 ANP 治疗组结论类似。但是这些研究当中仅有一项高质量的研究, 其他大多数研究都是低质量的研究, 很多研究没有报道基线 SCr 或明确定义 AKI 或 RRT 指征 (附录表 10 和 11)。

最近 Nigwekar 等进行了一项关于 ANP 治疗 AKI 的系统综述和荟萃分析²³⁵。他们分析了 19 项相关的研究, 其中有 11 项是预防研究, 8 项是治疗研究。将这 8 项涉及 1043 例 AKI 患者治疗的研究汇总分析, 显示 ANP 治疗组和对照组两组对于 RRT 的需求无显著差异 (OR 0.59, 95%CI 0.32-1.08, $P=0.12$), 两组之间患者的病死率也没有明显的差异 (OR 1.01, 95% CI 0.72-1.43, $P=0.89$)。但是, 低剂量 ANP 治疗组需要 RRT 的比例明显降低 (OR 0.34, 95%CI 0.12-0.96, $P=0.04$)。低剂量 ANP 治疗组低血压的发生率与对照组相比无明显差异 (OR 1.55, 95%CI 0.84-2.87), 但是在高剂量 ANP 治疗组低血压的发生率明显增加 (OR 4.13, 95% CI 1.38-12.41)。最后, 汇总分析显示 ANP 治疗少尿型 AKI 时, 未观察到在 RRT 需要 (OR 0.46, 95%CI 0.19-1.12, $P=0.09$) 和死亡 (OR 0.94, 95%CI 0.62-1.43, $P=0.79$) 上的获益。在 Nigwekar 等的分析中, 只有两项关于 AKI 治疗的研究^{231, 232} 在样本量和研究质量方面达到了我们系统综述的要求 (附录表 12 和表 13)。这两项研究共纳入了 720 例 AKI 患者 (351 例应用 ANP 治疗; 附录表 12), 其研究异质性无统计学差异。虽然通过亚组分析表明, 低剂量 ANP 治疗组比高剂量治疗组存在潜在的益处, 但是多数文章未观察到 ANP 治疗 AKI 的效果。因此, 工作组不建议将 ANP 用于预防和治疗 AKI。这种建议主要是基于对使用这类血管扩张剂使围手术期和 ICU 的高危患者发生低血压及相应副作用的顾虑, 而 ANP 治疗可能获益的研究多为低级别证据 (阴性多中心试验的回顾性亚组分析)。

肾源性利钠肽 (Urodilatin) 是另一种由肾小管细胞产生的利钠肽, 对肾脏血流动力学的影响和 ANP 类似, 但是不会导致全身低血压的发生²³⁶。少数研究数据显示肾源性利钠肽可以改善术后 AKI 患者的病程²³⁷。51 例原位心脏移植术后患者接受肾源性利钠肽治疗 (6-20 ng/kg/min) 至术后 96 小时, AKI 的发生率为 6%, 而未接受肾源性利钠肽治疗的历史对照患者 AKI 的发生率为 20%²³⁷。但是, 在另一项 24 例接受原位心脏移植的患者中的研究发现, 虽然与安慰剂组相比, 肾源性利钠肽组血液滤过 (HF) 持续时间短、间断血液透析 (IHD) 的频率低, 但是 AKI 的发病率在两组之间无显著性差异²³⁸。总之, 这些证据显示利钠肽在治疗心脏术后早期 AKI 中可能具有一定的效果, 但是还需要前瞻性的研究进一步证实。

奈西立肽 (Nesiritide、脑钠肽) 是新近被食品和药物管理局 (FDA) 批准仅可用于临床治疗急性失代偿期充血性心力衰竭 (CHF) 的利钠肽。这些预后数据和其他奈西立肽治疗 CHF 研究数据的荟萃分析结论存在争议²³⁹⁻²⁴¹。Sackner-Bernstein 等²³⁹ 分析了 12 项随机试验中死亡率的数据, 其中 3 项研究提供

了第 30 天死亡率的数据，他们发现奈西立肽治疗组有增加死亡风险的趋势。在另一项涉及 5 项随机试验、1269 例患者的荟萃分析²⁴⁰中，同一组研究者发现奈西立肽的使用与肾功能恶化相关，肾功能恶化定义为 Scr 上升 $>0.5\text{mg/dL}$ ($>44.2\mu\text{mol/L}$)。与非强心剂对照组或所有对照组（包括强心剂对照）相比，奈西立肽剂量 $\leq 0.03\mu\text{g/kg/min}$ 组明显增加肾功能不全的风险。即使奈西立肽剂量 $\leq 0.015\mu\text{g/kg/min}$ 也与肾功能不全正相关。两组间透析比例无显著性差异。另一项涉及 682 例老年心力衰竭患者的回顾性研究对于 60 天死亡率进行了多因素回归分析，探讨奈西立肽是否与预后独立相关²⁴²。根据奈西立肽应用情况将患者分层，AKI 仅在接受奈西立肽治疗的患者中成为死亡的独立危险因素。值得注意的是，在合并 AKI 的心衰患者中，奈西立肽治疗是患者死亡的唯一独立预测因素。

奈西立肽的生产商召集了一个专家组进行商讨，其结论是为需要进一步的试验数据来评估脑钠肽在失代偿性充血性心力衰竭患者中应用对肾功能及生存预后的影响。专家组也重新强调，脑钠肽的治疗指征是急性失代偿性充血性心力衰竭，不能用于慢性间歇疗法和其他用途。同时还特别强调，不能在充血性心力衰竭患者中使用奈西立肽以达到改善肾功能和利尿的作用，因为目前还没有证据支持该药在这些方面的应用。目前正在进行一项涉及 7000 例急性失代偿性心力衰竭患者的多中心 RCT 研究（奈西立肽治疗失代偿性心力衰竭患者的短期临床有效性研究；Clinicaltrials.gov 注册号 NCT00475852），旨在评估 Nesiritide 治疗此类患者的临床效果。同时，Nesiritide 已经被批准用于症状性急性失代偿性心力衰竭的治疗。

在心脏术后发生 CHF 患者中应用奈西立肽进行心血管支持治疗的非对照研究显示，奈西立肽具有改善肾功能的作用。Mentzer 等²⁴³进行了一项多中心、随机、双盲试验，纳入了 303 例合并慢性左心室功能不全（射血分数 $\leq 40\%$ ）、行心肺旁路心脏手术的患者，研究对象被随机分为 24 小时到 96 小时内以 $0.01\mu\text{g/kg/min}$ 输注奈西立肽组和安慰剂组。奈西立肽在心脏手术围麻醉期应用研究是一个以安全性为导向的探索性研究，包括了 5 个主要终点（3 个肾脏终点，2 个血流动力学终点）。研究结果提示两组患者基线临床资料匹配；Scr 的平均值为 1.1mg/dl ($97.2\mu\text{mol/l}$)，GFR 平均为 80ml/min/1.73m^2 ，两组平均用药时间为 40 小时。评估围手术期间肾功能情况的 3 个肾脏终点情况在奈西立肽组较好：Scr 上升的峰值的均值在奈西立肽组与安慰剂组分别为 0.15mg/dl ($13.3\mu\text{mol/l}$) 和 0.34mg/dl ($30.1\mu\text{mol/l}$ ； $P<0.001$)；eGFR 下降的均值分别为 $-10.2\text{ml/min/1.73m}^2$ 和 $-17.8\text{ml/min/1.73m}^2$ ($P=0.001$)；第一个 24 小时的尿量分别为 $2.9\pm 1.2\text{L}$ 和 $2.3\pm 1.0\text{L}$ ($P<0.001$)。与安慰剂相比，奈西立肽组发生 AKI 的 RR 为 0.58 (0.27-1.21)，第 180 天死亡率在奈西立肽组也明显下降 (RR 0.48[0.22-1.05]； $P=0.046$) (附录表 9)。这种趋势在 62 例术前 $\text{SCr}>1.2\text{mg/dL}$ ($>106\mu\text{mol/L}$) 的亚组分析中更显著。虽然两组患者术后 SCr 均上升，但是奈西立肽组 SCr 在 12 个小时内回落到基线值水平，安慰剂组 SCr 在整个住院期间仍高于基线值水平。两组之间在血管活性药物的使用、血流动力学指标、副作用、第 30 天和 180 天的死亡率方面均无显著差异。因此，上述研究提示，对于术前合并左心室功能不全行心肺旁路移植的患者，在手术过程中及术后给予奈西立肽输注治疗对于短期肾功能的改善有一定帮助，短期副作用与安慰剂组类似；但是，如前所述，这一用药指征并没有被

FDA批准。基于这些研究，我们可以推测在心肺旁路手术中和术后，这种血管活性药物的任何肾脏保护作用都不是通过对于全身灌注的改善来实现（两组之间相似），而可能是由于局部灌注情况的改善或多效现象介导。遗憾的是，目前尚无前瞻性临床试验确证该初步研究的结果。

一项前瞻性、随机临床试验（奈西立肽研究）研究未观察到奈西立肽治疗可以改善高风险心血管手术患者的第 21 天透析和（或）死亡风险²⁴⁴。但是，该研究却发现预防性应用奈西立肽可以降低手术后短期的 AKI（根据 AKIN 工作组的标准定义）发病率（奈西立肽组 6.6% 比安慰剂组 28.5%， $P=0.004$ ）。近期，Lingegowda 等²⁴⁵进一步分析了奈西立肽的肾脏保护作用是否对于患者累积生存和肾脏预后具有长期影响。奈西立肽研究中的 94 例患者被纳入分析，平均随访时间为 20.8 ± 10.4 个月，两组患者的累积生存情况无明显差异，但是住院期间发生 AKI 组死亡率高于不合并 AKI 者（41.4% 比 10.7%； $P=0.002$ ）。因此，应用奈西立肽对高危心血管手术患者术后短期内具有一定的肾脏保护作用，但是与患者的长期生存并不相关。

综上所述，虽然有小样本的研究显示利钠肽在不同人群中可以有效预防和治疗 AKI，但是目前没有结论性试验证实 ANP、BNP 或奈西立肽的这些作用，因此，工作组不建议使用这些利钠肽预防和治疗 AKI。

推荐研究

- 我们推荐开展探讨 $0.1\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ 以下剂量 ANP 对预防和治疗 AKI 效果的研究。如果预防性或对早期 AKI 患者应用低剂量（ $0.01\text{-}0.05\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ）的 ANP 或以预防或延长治疗期（与以往大型试验相比），ANP 治疗可能是有效的。

补充材料

附表4：研究多巴胺和安慰剂比较对AKI治疗作用的RCT研究汇总表。

附表5：非诺多泮治疗AKI的RCT研究证据。

附表6：非诺多泮预防AKI的RCT研究汇总表。

附表7：非诺多泮和安慰剂比较治疗 AKI 的 RCT 研究证据。

附表8：非诺多泮治疗AKI的RCT研究汇总表。

附表9：奈西立肽对AKI预防的RCT研究汇总表。

附表10：奈西立肽对AKI预防的RCT研究证据

附表11：奈西立肽和对照比较对AKI预防的RCT研究汇总表。

附表12：奈西立肽和安慰剂比较对AKI预防的RCT证据。

附表13：心房利钠肽和安慰剂比较对AKI治疗的RCT研究汇总表。

参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 3.6 章：生长因子治疗

AKI 患者的恢复涉及到不同生长因子表达的增加，通过自分泌、旁分泌和内分泌方式发挥作用。重组生长因子的问世引发了探讨它们在 AKI 治疗中应用的研究。一些探讨生长因子的实验室提出了很有研究前景的结果²⁴⁶，如胰岛素样生长因子-1 (IGF-1)、肝生长因子和新近的促红素。近期有研究探讨了促红素在预防 AKI 中的生理机制²⁴⁷。

3.6.1: 我们不推荐使用重组人 IGF-1 预防或治疗 AKI。(1B)

原理

IGF-1 是一种能够扩张肾脏血管、促进有丝分裂及合成代谢的多肽。在一些 AKI 的动物模型中，rhIGF-1 能够加速肾功能恢复²⁴⁸⁻²⁵¹。3 个双盲、安慰剂对照的 RCT 评价了 IGF-1 在 AKI 高危和现患人群中的应用²⁵²⁻²⁵⁴。Franklin 等²⁵²的研究中，54 例接受腹主动脉手术患者，术后连续 3 天应用 rhIGF-1（每 12 小时给药 1 次），无 1 例患者出现 ARF；与安慰剂组相比，IGF-1 治疗组中出现 GFR 下降的比例较低（22%比 33%）。Hladunewich 等²⁵⁴在 43 例接受尸体肾移植、移植功能延迟恢复的高危患者应用 rhIGF-1 或安慰剂。治疗在移植 5 小时内开始，持续 6 天时间。在第 7 天，两组间菊粉清除率、尿流量及钠排泄分数无差异，6 周最低 SCr 浓度或需要移植后透析的患者比例亦无差异。Hirschberg 等²⁵³应用 rhIGF-1 或安慰剂治疗 72 例有败血症或血流动力学休克的患者，平均治疗 10.6 天。两组间 GFR 变化、尿量、对于 RRT 需要及死亡率无统计学差异。因此，尽管 rhIGF-1 在不同动物模型中有效，在人类研究中并未观察到预防 AKI 或加速 AKI 恢复的作用。此外，高昂的费用也是应用该药物的顾虑之一。

由于现有关于 rhIGF-1 的 3 个 RCT 均为阴性或等效结果，考虑到无益、潜在风险和昂贵的花费，工作组不推荐在 AKI 患者中应用 rhIGF-1。

促红细胞生成素

一个小型的初步试验评价了选择性冠脉搭桥术术后患者应用促红素对于预防 AKI 的有效性²⁵⁵。患者在术前接受 300 U/kg 的促红素或盐水治疗。AKI 定义为术后 5 天内 SCr 水平较基线升高 50%。在 71 例患者中，13 例出现术后 AKI：其中 36 例促红素治疗组中 3 例（8%），35 例安慰剂组中 10 例（29%； $P=0.035$ ）。促红素组术后 Scr 水平升高和 eGFR 水平降低显著低于安慰剂组。

Endre 等²⁵⁶近期开展了一个关于 ICU 中 AKI 高危患者中促红素作为 AKI 预防措施的前瞻性随机试验（附录表 14）。为了选择入组患者，研究者测量了尿液中的 2 个生物学标记物：近端肾小管刷状缘的 c-谷氨酰转氨酶和碱性磷酸酶。如果生物学标志物浓度乘积超过 46.3，患者就被随机分到促红素（2 次

用药)或安慰剂组。主要预后是 4-7 天 Scr 较基线水平的平均升高幅度。通过设定生物学标志物浓度乘积升高上限,能够选择出重症患者及 AKI、透析或死亡的高危患者;但是尿标志物的升高是一过性的。生物学标志物的应用使得能够对于 1 份阳性样本在平均 3.5 小时完成随机分组。促红素相关副作用的发生在两组间并无差异;但是安慰剂组和治疗组主要预后也无差异。

研究建议

- 近期动物研究显示促红素可能对于防治 AKI 有效。在不同 AKI 的啮齿类动物模型中,促红素均能够改善肾功能。促红素的肾脏保护作用涉及多种机制,包括抗凋亡和抗氧化、刺激细胞增生和干细胞动员²⁴⁷。尽管近期关于促红素预防人 AKI 的一个 RCT 为阴性结果,应该继续开展 RCT 进行验证。

补充材料

附表 14: 和安慰剂对比研究促红素对 AKI 预防的 RCT 汇总表。参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 3.7 章：腺苷受体拮抗剂

在缺血性 AKI 早期，远端肾小管内氯离子浓度升高、激活管球反馈。作为管球反馈的一部分，腺苷释放、和肾小球腺苷 A1 受体结合，导致入球小动脉收缩、肾血流量和 GFR 减少以及水钠潴留。腺苷的这种作用引发了许多试图通过腺苷受体拮抗剂防治 AKI 的研究，此类研究主要集中在 3 种增加 AKI 风险的综合征：围产期窒息，造影剂肾病和心肾综合征。茶碱是一种非选择性腺苷受体拮抗剂。

3.7.1：严重围生期窒息的新生儿发生 AKI 的风险增加，我们建议给予一次剂量的茶碱。(2B)

原理

围生期窒息的新生儿中约 60% 发生 AKI²⁵⁷。试验研究显示腺苷对于暴露在二氧化碳正常的缺氧新生儿肾脏，腺苷介导的血管收缩发挥重要作用²⁵⁸。3 个随机、安慰剂对照的临床试验探讨了茶碱在围生期窒息中的肾脏保护作用²⁵⁹⁻²⁶¹，研究共纳入 171 名足月新生儿。在出生第 1 小时内，静脉注射 1 次剂量的茶碱（5mg/kg^{259, 261} 或 8mg/kg²⁶⁰）。在出生 3-5 天内，3 个研究均观察到与安慰剂组相比，茶碱治疗组 GFR 更高、尿量更多、液体负平衡更明显、尿 β₂ 微球蛋白浓度更低。在每个研究中，茶碱治疗均与严重肾功能不全风险降低显著相关（17-25% 比 55-60%，RR 0.3-0.41）。这种获益具有肾脏选择性，中枢神经系统、心肺、消化道并发症则无显著变化，患儿的生存预后与治疗无关。在这些成熟新生儿的研究之后，对于 50 例合并呼吸窘迫综合征早产儿的研究中，同样观察到了与安慰剂相比，应用 1mg/kg 茶碱能够改善出生 2 天内新生儿的 GFR 和尿量²⁶²。Bhat 等²⁶⁰ 进行了肾功能 1 年变化的随访，发现在 6 周后两组肾小球和肾小管功能均为正常。因此，尽管茶碱能够改善窒息后新生儿第一周的肾功能，但是由于安慰剂治疗的对照组肾功能远期预后好，并且缺乏对于患者生存预后的影响，茶碱在新生儿重症治疗中的总体获益不甚突出。

近年来，选择性腺苷 A1 受体拮抗剂的面世引发了若干有趣的临床试验，其主要集中在心肾综合征的防治上。在一个纳入 63 名 CHF 患者的双盲、安慰剂对照试验中，单剂量腺苷 A1 拮抗剂 BG9719 治疗组尿量显著增加、GFR 升高²⁶³。若与速尿联用，BG9719 显示出协调利尿作用，并且能够防止襻利尿剂带来的 GFR 下降。

Rolofylline 是另一种腺苷 A1 受体拮抗剂，目前有 2 个双盲、安慰剂对照的 RCT 探讨其在失代偿心力衰竭患者中的应用。在第一个研究中，Rolofylline 或安慰剂与速尿联用 3 天（146 例患者），或者单独用于 35 例利尿剂抵抗的患者²⁶⁴。在两个亚组中，与安慰剂相比，Rolofylline 均可以增加尿量、提升 CrCl。第二个试验纳入了 301 例因急性心力衰竭入院、合并肾功能损伤的患者，接受安慰剂或

Rolofylline（3 中浓度之一）治疗 3 天²⁶⁵。在治疗 14 天内，Rolofylline 治疗组表现出剂量相关的 SCr 上升减缓，而且 60 天死亡率或因心肾原因再次入院率更低。

3 个重要的 III 期试验已于近期结束，共纳入 2500 名患者，旨在证实 Rolofylline 对于心肾综合征患者的肾脏保护作用、建立药物安全性。PROTECT 研究的最终结果已在近日发表²⁶⁶。与安慰剂相比，Rolofylline 治疗组在 3 个主要预后事件并无优势：生存，心衰状态以及肾功能变化。Rolofylline 治疗组中 15.0% 出现持续性肾脏损伤，而安慰剂组为 13.7%（ $P=0.44$ ）。到第 60 天，Rolofylline 治疗组和安慰剂组死亡或因心肾原因再次入院的患者比例类似（30.7% 比 31.9%； $P=0.86$ ）。总体副作用发生率类似；但是 Rolofylline 治疗组 1 例患者出现抽搐，后者是 A1 受体拮抗剂的已知副作用。因此，Rolofylline 似乎对于心肾 AKI 效果不佳。

研究建议

- 现有研究显示应用腺苷受体拮抗剂能够降低管球反馈介导的血管收缩、增加 AKI 患者的肾脏血流量和 GFR，这种作用似乎仅限于特定人群（如新生儿窒息）。应该衡量这种获益与潜在的药物副作用，包括肾脏的（在 ATN 时肾脏血流量增加、远端肾小管钠离子增加可能增加肾小管氧耗）和非肾脏的（抽搐阈值降低）。因此，需要更多研究阐明茶碱在新生儿中的作用。

第 3.8 章：氨基糖甙类-两性霉素相关 AKI 的预防

氨基糖甙类抗生素的肾毒性

当与 β 内酰胺类及其他细胞壁活性抗生素联合应用时，氨基糖甙类抗生素对多种革兰阴性细菌以及某些革兰阳性细菌病原体具有强力杀菌作用²⁶⁷⁻²⁶⁹。由于抗生素耐药性的不断增加及缺少新的有效替代品，近期氨基糖甙类抗生素的使用不断增加。氨基糖甙类抗生素有许多优点，包括具有超强的稳定性、可预测的药代动力学、免疫介导副作用发生率低以及无血液系统和肝脏毒性。肾毒性和与之相比程度较轻的耳毒性及神经肌肉麻痹，是氨基糖甙类药物主要的剂量限制性毒性。临床应用这一具有肾毒性的药物时，慎重用量、按照药代动力学及药效学原则监测血药浓度能够降低 AKI 的风险²⁷⁰。一些荟萃分析和近来出版的治疗指南表明氨基糖甙类药物引起 AKI 的风险很常见，不应在治疗严重的革兰阳性或革兰阴性细菌感染的经验治疗和针对性治疗中再与其他标准抗生素药物联用²⁷¹⁻²⁷⁶。由于应用氨基糖甙类存在导致 AKI 的内在风险，一些专家呼吁将氨基糖甙类从当前临床治疗感染性疾病的方案中淘汰掉²⁷⁷。鉴于近来对于 β -内酰胺类、喹诺酮类以及其它类别抗生素的耐药性日趋严重，上述呼吁并未付诸实施。

3.8.1：除非无其他低肾脏毒性抗生素的适合选择，我们不建议使用氨基糖甙类治疗感染。(2A)

原理

氨基糖甙类虽然具有良好的药代动力学和药效学优势，但其剂量限制性毒性仍会增加药物相关 AKI 的风险²⁷⁰。氨基糖甙类引起 AKI 的风险是非常高的（在一些类别中高达 25%，取决于 AKI 的定义以及研究人群）^{271-276, 278}，所以不应再用于标准的经验性和针对性治疗，除非无其它合适的替代治疗。由于应用氨基糖甙类抗生素存在引起 AKI 的内在风险，一些专家建议将其从临床治疗方案中淘汰²⁷⁷。其应用应该仅限于氨基糖甙类抗生素是最佳或唯一治疗选择的严重感染。

应该尽量缩短氨基糖甙类抗生素的治疗疗程。数天或数周内重复应用氨基糖甙类抗生素可以导致药物在肾间质及肾小管上皮细胞内积聚²⁷⁹。反复接触氨基糖甙类会增加肾毒性的发生率。老年患者（>65 岁）、基础肾功能不全、伴有血容量不足和血流动力学骤变的败血症患者是发生氨基糖甙类药物肾毒性的高危人群。其他引起氨基糖甙类相关 AKI 的危险因素包括糖尿病、联用其它肾毒性药物、疗程过长、血药浓度过高或者该药物的给药间期过短²⁶⁷⁻²⁷⁹。

3.8.2：我们建议，在肾功能正常且稳定的患者中，氨基糖甙类药物的应用应遵循日剂量单次给药而非日剂量多次给药的治疗方案。(2B)

原理

氨基糖甙类的杀菌作用呈浓度依赖性，并伴有延长的“抗生素后效应”，因此拉长给药间隔能够在保证疗效最佳的情况下使毒性最小化。该给药策略及其他一些限制氨基糖甙类被肾小管细胞摄取、防止细胞凋亡、降低氧化应激损伤和保护线粒体功能的措施已经被推荐为降低 AKI 风险及维护这类药物治疗价值的重要措施²⁸⁰⁻²⁹⁶。氨基糖甙类抗生素日剂量单次给药或延长给药间隔的用法在保持抗生素的活性的同时也为限制可能的肾毒性提供了一些理论和实践的优势。在使用这类有潜在毒性但却非常有效的抗生素时，这种方便经济的抗生素应用方法已经被许多中心广泛采纳。

如有可行，对于肾功能正常且稳定的患者，应使用氨基糖甙类药物日剂量单次给药（通常被称为延长给药间隔）的方法以限制氨基糖甙类药物的肾脏毒性。氨基糖甙类抗生素的药代动力学和药效学属性适合应用延长给药间期的大剂量用药策略。评价疗效的关键治疗参数是血药浓度峰值除以该生物的最低抑菌浓度（Minimum Inhibitory Concentration，MIC），即 C_{max}/MIC ；其理想 C_{max}/MIC 值为 >10 倍。氨基糖甙类抗生素可以引起较长的抗生素后效应（在血药浓度降到生物最低抑菌浓度以下时，仍然能抑制细菌的生长）。抗生素后效应的持续时间与血药浓度的峰值直接相关。这些药代动力学/药效学参数使日剂量单次应用策略在氨基糖甙类药物的使用中凸显出优势。

氨基糖甙类抗生素的肾毒性已被广为研究^{280-282, 284-293, 295, 296}，其与 megalin（一种沿近曲小管上皮细胞表达的受体）对于氨基糖甙类药物的摄取有关²⁹³。氨基糖甙类药物在近曲小管浓聚、与呈负电性、富含磷脂的膜紧密结合。氨基糖甙类药物诱导髓样小体形成，阻碍蛋白质合成，使线粒体的功能降低并最终导致肾小管上皮细胞凋亡、坏死。肾小球损伤通常是由氨基糖甙类药物导致的肾小管损伤的继发性损伤，但也可能有直接作用存在²⁸⁸。当高剂量间断性给药时，由于氨基糖甙类抗生素受体达到饱和，与日剂量多次给药相比，实际上降低了累积量及日摄入量，至少理论上这能够降低肾毒性的风险。

多年来，许多对照和非对照临床研究探讨了氨基糖甙类药物日剂量单次给药（或其他延长给药间隔治疗的方案）与日剂量多次给药策略的有效性²⁹⁷⁻³⁰⁸，这些研究也成为以往荟萃分析的焦点³⁰⁹⁻³¹⁴。这些调查研究包括儿科人群、老年人群、经验性治疗、靶向治疗、针对革兰阴性细菌及革兰阳性细菌的治疗。

虽然许多研究显示日剂量单次给药的获益幅度小且结果不一，但诸多循证医学证据及荟萃分析表明与日剂量多次给药相比，日剂量单次给药发生 AKI 的风险更小。出于上述原因，推荐日剂量单次给药（而非日剂量多次给药）的级别定为 2 级。应当指出的是，日剂量多次给药方案仍然是治疗肠球菌性心内膜炎的标准方案，目前为止尚无比较日剂量单次给药与日剂量多次给药在肠球菌性心内膜炎中应用的随机试验^{272, 315-317}。

多数患者能够较好耐受氨基糖甙类抗生素的日剂量单次给药法，但应避免使用弹丸式注射法。氨基

糖甙类高剂量的日剂量单次给药方案中，药物输注速度应当超过 60 分钟，以避免发生诸如神经肌肉麻痹等不利事件。对于接受其他的神经肌肉阻断药物或有影响神经肌肉传递功能失调基础疾病（例如重症肌无力）者，该建议尤为重要。

**3.8.3: 我们推荐对于日剂量多次给药超过 24 小时者，应当监测氨基糖甙类抗生素的血药浓度。
(1A)**

原理

多年来，治疗药物监测是使用氨基糖甙类抗生素的标准方法。氨基糖甙类抗生素血药浓度因人而异，血容量、肾血流以及滤过率的轻微改变都会对肾脏处理氨基糖甙类药物产生影响、从而改变肾毒性的风险。推荐使用治疗药物监测，或联用治疗药物监测与日剂量单次给药方案³¹⁸⁻³²¹。对日剂量单次给药或延长给药间隔的治疗方案进行血药浓度监测时， C_{max} （峰浓度）应当至少比感染微生物的MIC高10倍。而 C_{min} （谷浓度）应当在18-24小时内不能被检测到，以此来限制氨基糖甙类药物在肾小管上皮细胞的蓄积、降低AKI风险。日剂量单次给药的常用剂量为庆大霉素及妥布霉素5 mg/kg/d（肾功能正常），奈替米星6 mg/kg/d，阿米卡星15mg/kg/d。日剂量多次给药的给药方案为庆大霉素及妥布霉素每8小时1.7 mg/kg，血峰浓度和谷浓度分别为 $8\pm 2\mu\text{g/ml}$ （ $17\pm 4\mu\text{mol/l}$ ）和 $1-2\mu\text{g/ml}$ （ $2-4\mu\text{mol/l}$ ）。阿米卡星日剂量多次给药方案的血峰浓度和谷浓度分别为 $20\pm 5\mu\text{g/ml}$ （ $30\pm 9\mu\text{mol/l}$ ）和 $5-8\mu\text{g/ml}$ （ $9-14\mu\text{mol/l}$ ）。在较长疗程的治疗中，我们推荐在日剂量多次给药的患者中进行治疗药物监测，同时建议在日剂量单次给药的患者中进行治疗药物监测。

3.8.4: 我们建议在日剂量单次给药超过 48 小时的患者中进行氨基糖甙类血药浓度监测。(2C)

原理

在氨基糖甙类日剂量单次给药方案中，监测峰剂量的时机尚存争议。一些研究者根本不在用药方案中监测治疗药物浓度。也有一些人建议至少测量一次峰浓度，以此来确保其至少是感染微生物 MIC 的 10 倍。也有研究者推荐应至少每周在用药 12、18 或 24 小时内监测 C_{min} 水平²⁶⁷⁻²⁷⁰。在用药间隔期内， C_{min} 血药水平应当低于监测低限（ $<1\mu\text{g/ml}$ ）。

在氨基糖甙类日剂量多次给药时血药水平监测的标准为： C_{max} 的检测在 30 分钟输注后 30 分钟取样， C_{min} 则在下次给药前采样。氨基糖甙类药物应当在血容量充足的病人中应用；在实验性研究和临床研究中血容量不足都会增加肾毒性的风险。此外，在实验性研究和临床研究中，维持正常的血钾对于降低氨基糖甙类药物的 AKI 风险亦有意义。

对于有基础肾脏病、eGFR 和血流动力学不稳定的患者（如 ICU 的重症患者），难以实施日剂量单次给药方案。在危重病人中，任何抗生素、包括氨基糖甙类抗生素的药代动力学及药效学有所改变，应当避免日剂量单次给药，并增加治疗药物浓度监测的次数³²²。

3.8.5: 我们认为如果可行且适宜, 应尽量局部应用氨基糖甙类药物 (例如, 雾化吸入, 注入抗生素珠), 不建议静脉用药。(2B)

原理

在一些特定的临床情况下, 局部滴注氨基糖甙类药物的应用日益广泛, 这样可以使抗生素能够集中在特定的组织中。使用载有氨基糖甙类的抗生素珠来预防和治疗骨关节感染已经成为避免肾毒性的常规治疗方法, 这样能够保证氨基糖甙类药物在组织的抗菌活性³²³。应用该方法能保证氨基糖甙类的局部药物浓度保持更长时间。氨基糖甙类雾化给药系统的使用在提高肺内药物浓度的同时最大可能降低了全身及肾脏的药物浓度。该方案已经成功的应用于囊性纤维化患者难治性革兰阴性杆菌肺炎的治疗³²⁴³²⁵。但是, 至少有两个病例报告描述应用吸入妥布霉素治疗时出现了明显的肾毒性^{326, 327}。

研究推荐

- 关于氨基糖甙类药物的日剂量单次给药的血药浓度监测, 尚无标准方法。推荐进行基于对药代动力学/药效学的谨慎研究、做出对日剂量单次给药的血药浓度监测的最佳时机和治疗药物监测指导³¹⁹。
- 患者应用氨基糖甙类抗生素时, 对于伴有轻到中度基础肾脏病的患者用药间隔时间应当更长。推荐进行基于对药代动力学/药效学的观察性研究, 以制定对伴基础 CKD 患者延长用药间隔最佳治疗监测的标准和统一建议。
- 在 IHD 及高通量 CRRT 治疗时, 延长给药时间对于氨基糖甙类药物的疗效和毒性还需要进一步研究。随着高滤过系数透析器应用日益广泛, 需要谨慎考虑其对于氨基糖甙类药物的清除。可以通过定期监测血药浓度的 RCT 比较标准给药间隔与个性化给药方案, 可使用有效性指标和肾脏损伤指标作为研究。
- 需要谨慎量化氨基糖甙类抗生素与其他抗生素、其他肾毒性治疗间的相互作用。推荐进行观察性研究仔细探讨氨基糖甙类单独应用导致的肾毒性的程度与氨基糖甙类联合应用以下药物产生肾毒性的程度: 万古霉素、两性霉素 B、头孢菌素类、广谱青霉素、多粘菌素、襻利尿剂、克林霉素、顺铂及非甾体抗炎药。

两性霉素 B 的肾毒性

过去 50 年间, 两性霉素 B 一直是治疗危及生命的全身真菌感染的标准治疗方法。这种多烯类抗真菌药物不溶于水, 需要溶解于脱氧胆酸盐, 并需要在无电解质溶液的情况下静脉输注 (保证其可溶性)。尽管其对许多侵袭性全身真菌感染具有广谱杀菌活性, 但其导致的肾毒性很常见, 成为两性霉素 B 主要的剂量限制性毒性³²⁸⁻³³⁰。两性霉素 B 还有许多其他显著的毒副作用, 包括血栓性静脉炎、电解质紊

乱、再生不良性贫血，以及系统性不良反应如发热、寒战、低血压以及细胞因子释放^{331, 332}。两性霉素 B 相关的 AKI 具有临床意义，它能够增加死亡率、增加 LOS，同时增加了患者治疗全身性真菌感染的医疗花费^{328, 330}。

在过去 20 年中，抗真菌治疗的 3 个主要进展业已应用于临床：i) 两性霉素 B 脂质体；ii) 棘白霉素类抗真菌药的推出；iii) 不断涌现对多种真菌具有广泛活性的唑类药物。两性霉素 B 的替代药物在治疗系统性和局部真菌感染、原虫感染、寄生虫感染上是一个很好的补充；它们副作用小、肾毒性低，但也同时需要考虑治疗成本的增加并权衡抗真菌活性谱。当临床医生依据经验或有针对性地进行抗真菌治疗时，有多种治疗方案可供选择；避免肾毒性是选择抗真菌治疗的主要决定因素之一，但不是唯一的因素。

3.8.6: 我们建议使用两性霉素 B 脂质体制剂而非传统的两性霉素 B 制剂。(2A)

原理

两性霉素 B 脱氧胆酸盐是一种多烯类广谱抗真菌药物，几十年来一直是治疗系统性真菌病的主要药物。尽管临床已经充分认识到该药物的副作用，由于两性霉素 B 强有力的抗菌活性以及对于某些原虫（疟原虫属、利士曼原虫属、纳氏虫属）的活性，它将仍是临床治疗中的标准药物。

两性霉素 B 引起的肾毒性与多种机制相关，包括缺血性损伤和直接的肾小管及肾小球细胞膜毒性。两性霉素可引起入球小动脉血管收缩，还能通过全身炎症反应进一步减少肾血流量。两性霉素 B 也可直接插入人体细胞膜、损伤细胞膜的通透性及正常的生理功能^{331, 332}。肾脏内髓质区在生理状态下跨膜渗透压也相当高，因此此处肾小管上皮细胞容易受到损伤，最终导致尿酶升高、肾小管浓缩能力丧失、肾小管酸中毒、肾脏失钾失镁、肾小球功能受损引起的氮质血症及促红细胞生成素合成减少。两性霉素 B 导致的肾毒性经常伴随其他肾毒性药物的应用，如环孢素 A、氨基糖甙类、化疗药物及其他一些潜在肾毒性的药物^{328, 329, 333}。经过限制肾脏毒性的不懈努力后，两性霉素 B 脱氧胆酸盐得以继续用于系统性真菌病的治疗。摄入足够的钠盐及钾离子等简单的策略就能在动物模型中预防两性霉素 B 的肾脏毒性。这些措施在临床应用中结论不一，其在治疗严重真菌感染时预防 AKI 的有效性尚不清楚。尽管缺乏令人信服的临床证据，补足血容量和补充钾离子简便易行，推荐在临床中常规应用。

有些给药方案亦可能限制两性霉素 B 引起的肾毒性。方案之一是通过持续输注两性霉素 B 来限制肾毒性（而不是 2-4 小时滴注）^{329, 334}。虽然连续滴注可能限制两性霉素 B 的肾毒性，但其积极意义由于其潜在抗菌活性的降低而大打折扣。两性霉素 B 是浓度依赖性抗真菌药物，持续滴注低剂量两性霉素 B 可能会使该药对一些侵袭性真菌感染效果降低³³⁴。另一种常见给药方案是隔日应用两性霉素 B（而不是每日应用）^{335, 336}。该方案的耐受性好，在病情稳定的患者中可在不牺牲疗效的情况下减少肾毒性。但到目前为止，还没有大型的临床对照研究来证明该方案对减少肾毒性的有效性。

在过去 15 年间，两性霉素 B 治疗的一个重大革新是两性霉素脂质体的问世；与传统的两性霉素 B 脱氧胆酸盐相比，它的肾毒性明显降低。现有三种不同的脂质体：两性霉素胶样分散体、两性霉素 B 脂质体复合物及两性霉素 B 脂质体剂型。两性霉素 B 胶样分散体是由两性霉素 B 与胆固醇硫酸酯混合而成。两性霉素 B 脂质体复合物是由两性霉素 B 与二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱及二肉豆蔻酰磷脂酰甘油构成。两性霉素 B 脂质体剂型由两性霉素 B 与氢化大豆卵磷脂、二肉豆蔻酰磷脂酰胆碱及胆固醇组成³³⁷⁻⁴⁴⁰。其他一些可能会进一步减少两性霉素 B 引起 AKI 风险的剂型还有聚天冬氨酸胶团包裹的纳米颗粒³⁴⁰。

大量的动物试验及临床试验对于两性霉素 B 脂质体与传统两性霉素 B 脱氧胆酸盐的安全性和有效性（就肾毒性的发病率而言）进行了比较^{337-339, 341-350}。一个对于上述试验的详细分析及一些荟萃分析表明与两性霉素 B 脱氧胆酸盐相比，脂质体剂型的肾毒性更小^{344, 346}。我们推荐，在切实可行的情况下，应当用脂质体剂型来代替传统的两性霉素 B 脱氧胆酸盐以减少肾毒性的风险。

应用脂质体剂型导致医疗费用的增加与治疗系统性真菌病的有效性一直是争论的焦点。现有证据显示脂质体剂型的总体风险效益比及成本效益与两性霉素 B 脱氧胆酸盐基本持平^{337, 339}。通过加大两性霉素脂质体剂量来提高其疗效的研究结果不一，目前不推荐使用^{342, 343}。

两性霉素脂质体肾毒性更小，但用药剂量是两性霉素 B 脱氧胆酸盐剂型的 3-5 倍。有些制剂仍可能引起类似于脱氧胆酸盐的全身副作用（如两性霉素 B 胶样分散体剂型）。

3.8.7: 在治疗系统性真菌病或寄生虫感染上，如果认为治疗有效性相当，我们推荐使用唑类抗真菌药和/或棘白菌素类药物，而非传统的两性霉素 B。（1A）

原理

另一种预防两性霉素 B 肾毒性的方法是避免使用多烯类抗真菌药，而考虑改用其它抗真菌剂，如唑类及棘白菌素类^{351, 355}。唑类抗真菌药物通过抑制 14 α -去甲基酶（麦角固醇合成必需）的活性，使真菌细胞膜固醇合成受阻。肾毒性在唑类化合物的应用当中非常少见。棘白菌素类为 β -葡聚糖抑制剂，它通过与两性霉素 B 完全不同的机制干扰真菌细胞壁的合成。唑类化合物（伏立康唑，氟康唑，伊曲康唑和泊沙康唑）和棘白菌素类（卡泊芬净，阿尼芬净和米卡芬净）在治疗一些系统性真菌病上的疗效均可媲美两性霉素 B。并且，这两类抗真菌剂无两性霉素 B 脱氧胆酸盐的肾毒性。观察性研究、历史对照研究及小样本的比较试验均显示与传统两性霉素 B 脱氧胆酸盐相比，唑类化合物及棘白菌素类抗真菌剂肾毒性更小³⁵⁵。

使用这些抗真菌剂的一个重要考虑因素是对于目标病原菌的有效性。克柔念珠菌对唑类抗真菌剂天然耐药，近平滑念珠菌对棘白菌素类也常有耐药。一些已知对于两性霉素 B 耐药的菌株（如一些曲霉菌和波氏假阿利什菌）也需要其他药物的替代治疗。

当前，尚无足够的证据说明棘白菌素类、唑类或两性霉素 B 脂质体在肾毒性风险上有所差异。到目

前为止，还没有充分的大型随机对照研究对两性霉素 B 脂质体剂型与唑类或棘白菌素类抗真菌药物的肾毒性风险进行比较。这类研究的困难在于招募足够数量的患者，这些患者具有相似的药物导致 AKI 风险、且其他肾毒性药物暴露水平相同。目前，尚缺乏基于循证医学证据的建议能给出这些抗真菌药物导致 AKI 的风险。

研究推荐

- 一些研究表明，与两性霉素 B 脂质体复合物或两性霉素 B 胶样分散体相比，两性霉素 B 脂质体剂型的肾毒性更小。推荐在系统性真菌病患者中进行 RCT，并将 AKI 的发生率作为主要或次要终点事件。
- 应该采取新技术来降低抗真菌药的肾毒性，如两性霉素 B 超微小泡、纳米粒子或微粒。推荐开展比较现有制剂与新型制剂的临床研究，可能会形成一些成本效益比好、无肾毒性的两性霉素 B 衍生体。
- 谨慎制定抗真菌药物联用方案来增加疗效，通过缩短疗程可能降低肾毒性的发生、减少抗真菌治疗的花费。推荐开展实验室及临床研究以改善严重真菌感染患者的治疗；推荐对于标准抗真菌治疗方案与短期联合用药方案的治疗成本、AKI 并发症发生和其他副作用进行比较。
- 推荐开展临床研究进一步探讨两性霉素 B 制剂早期肾毒性的标记物和发生机制，以避免肾毒性的发生。抗真菌药物疗程较长，为研究药物性肾损害的新的生物学标记物提供了充足时间。为了探讨一个或多个早期生物学标记物对于预防药物性 AKI 的临床实践是否有所裨益，可对于一组传统 AKI 监测患者和另一组应用新标记物监测的患者进行比较。

第 3.9 章:预防重症患者 AKI 的其他手段

体外循环与非体外循环下冠状动脉搭桥术

心脏手术类型对于手术相关的肾脏风险至关重要。心脏瓣膜手术或主动脉手术风险性更大。体外循环与非体外循环下冠状动脉搭桥术的风险是倍受争议的风险因素之一。非体外循环冠状动脉搭桥术能够去除旁路,但也可能由于术中对于冠状动脉的操作导致心室收缩,从而使血流动力学不稳定的风险增加³⁵⁶。在应用标准操作技术时,有可能在不使用体外循环的情况下进行冠状动脉搭桥术(非瓣膜手术)。这种技术被称为“非体外循环下”冠状动脉搭桥术。

据推测不使用体外循环能够保持肾脏血流灌注,从而能够降低冠状动脉搭桥术带来的 AKI 风险。非体外循环冠状动脉搭桥术的益处包括(与体外循环手术比较):降低死亡率、降低 AKI 风险(特别是急性透析风险;胸外科医师协会数据库的资料显示紧急透析与 42%的围手术期死亡率相关)、降低脑功能异常的风险(由中风及神经认知功能障碍所致,后者被称为“pump head”)、减少在 ICU 及医院的住院天数、以及降低房颤的风险。如同本指南中涉及的其他领域,相关终点指标只有死亡率、RRT 风险及 AKI 风险。但是,我们必须谨记,这些非体外循环下冠状动脉搭桥手术益处的研究都是来自于其他领域。

3.9.1:我们建议不应仅基于降低围手术期 AKI 风险或 RRT 的需要来考虑选择非体外循环冠状动脉搭桥术。(2C)

原理

附录中的表 15、16 对 RCT 进行了汇总,这些指南指出非体外循环手术和更佳的 3 个终点相关:AKI 发病率、RRT 需要率或死亡率。但这些数据显示其潜在获益和危害的权衡不确定、证据质量不高。近期发表了一个纳入 2203 名患者的高质量 RCT³⁵⁷(仅有 8%的患者 SCr >1.5 mg/dl [133 μmol/l]) (附录表 16)。非体外循环与体外循环冠状动脉搭桥术组在 30 天复合终点事件发生率上无显著差异。非体外循环手术组 1 年复合终点事件的发生率高于体外循环冠脉搭桥术组。多数患者在随访中接受了血管造影,结果显示非体外循环手术组总体搭桥通畅率低于体外循环手术组 (82.6% vs. 87.8%, $P < 0.01$)。

近期发表了一个荟萃分析,对于 2010 年 2 月前所有 RCT 和会议摘要进行了分析³⁵⁸。AKI 的定义包括多个指标,如生化指标、尿量及透析需要。在报道肾脏预后的研究中,同时进行了死亡率的评估。该研究对非体外循环手术与传统的体外循环手术进行了比较。非体外循环冠状动脉搭桥术组术后 AKI 发生率减少了 40% (具统计学差异)、需要透析的比例降低了 33% (无统计学差异)。在具备死亡率终点的研究中,非体外循环冠状动脉搭桥术并不能够降低死亡率。该荟萃分析包括的临床试验具有明显的异质性,特别是对于肾脏事件的定义不一;且大部分是低或中等质量(基于 Jadad 评分)。由于事件发生率极

低（经常 0-1 个患者），统计学估计非常不准确。发表偏倚的问题也同样存在。有几个目前进行中的大型试验可能提供更具结论性的数据。美国肾脏数据系统（USRDS）对于慢性透析患者的观察性数据显示应用非体外循环技术显示出微弱的对于生存的益处（死亡率略低）。然而，先进技术在一些中心的开展、对技术的接受程度、操作者的经验及中心的人口学特征都可能会对结果造成影响。总之，基于 RCT 及近期荟萃分析的结果，工作组认为还没有足够的证据推荐应用非体外循环手术冠状动脉搭桥术来减少 AKI 的发生或 RRT 的使用。

研究推荐

- 推荐开展研究明确非体外循环冠状动脉搭桥术在 AKI 高危患者中的应用价值。

N-乙酰半胱氨酸（NAC）

3.9.2: 我们不建议应用 NAC 预防伴有低血压重症患者发生 AKI。（2D）

原理

NAC 常应用于预防 CI-AKI，第 4.4 章将对此进行详述。

NAC 是由 L-半胱氨酸衍化而成的一种氨基酸，后者是还原性谷胱甘肽的前体、为谷胱甘肽的储备。它是一种强有力的抗氧化剂，能够清除体内的氧自由基。它也可以通过增强一氧化氮的产生来扩张血管³⁵⁹。许多动物试验证实 NAC 能够降低缺血及毒物性 ARF 的发生³⁶⁰⁻³⁶³，近期一个研究还对于 NAC 对于预防 AKI 的药理特性进行了总结³⁶⁴。NAC 在胃粘膜及肝脏经过显著的首过代谢，因此该药口服生物利用度极低、患者间差异大（3-20%）、口服制剂差异大。静脉注射乙酰半胱氨酸的血浆半衰期大约为 6-40 分钟，其通过巯基簇与血浆及组织蛋白广泛结合。在口服或静脉注射后血液循环中几乎检测不到乙酰半胱氨酸，说明其治疗作用是由于继发的效应如谷胱甘肽的合成，而非直接效应导致。由于无法直接测量继发效应，所以最佳治疗剂量的确定是经验性的³⁶⁵。关于 NAC 的一个重要问题是它是否在不改变 GFR 的情况下改变 SCr 水平。曾有研究显示在正常肾功能的人群中 NAC 能够降低 SCr 的水平。SCr 的下降并不伴随着胱抑素 C 水平的改变，表明 NAC 对 SCr 的影响独立于 GFR 的改变，如增加肌酐在肾小管的排泄或降低肌酐的产生³⁶⁶。相反，体外分析显示不论使用何种常见的分析方法，NAC 对 SCr 测量没有任何干扰³⁶⁷。Haase 等³⁶⁸对 30 例肾功能正常的心脏术后患者进行了研究，给予患者静脉输注 NAC 24 小时。输液 24 小时或输液停止 48 小时后，SCr 与胱抑素 C 的比值与基线相比没有变化。此外，输液期间尿肌酐排泄也无变化。尽管如此，在临床实践中 NAC 一般被推荐用于 eGFR <60 ml/min/1.73 m² 的 CKD 患者。Mainra 等³⁶⁹对 30 例 CKD 3 期的患者给予单次剂量（600mg）的 NAC，发现用药 4、24 或 48 小时后 SCr 或胱抑素 C 都没有变化。最后，Rehman 等³⁷⁰在探讨了 CKD 人群（3-5 期）中预防 AKI 剂量 NAC 的混杂作用，也未发现 NAC 对 SCr 或胱抑素 C 水平有影响。

因此，在当前推荐预防 AKI 的剂量下，可以认定 NAC 本身对 SCr 或胱抑素 C 水平没有影响。此外，NAC 是价廉且安全的，尽管它可能对心肌和凝血功能产生一些不利影响³⁷¹⁻³⁷³。NAC 的“安全性”应该进一步探讨修订，尤其在高剂量静脉输注时（如在一些 CI-AKI 的 RCT 中）。在对乙酰氨基酚中毒的前瞻性的研究中，静注 NAC 导致 48% 的参与者产生了过敏发应³⁷⁴。大多数人的反应是轻微的，但有 1 例哮喘患者死亡³⁷⁵。应当指出的是，特别是在 AKI 试验中，对乙酰氨基酚的剂量比“高剂量”高得多。除了预防 CI-AKI，NAC 也被用在心胸外科手术、肝移植和伴有低血压的重症病人。

3.9.3: 我们不推荐使用口服或静脉注射 NAC 预防术后 AKI。(1A)

原理

上述建议是基于对 NAC 在心血管、腹部血管手术和肝移植手术中预防研究的文献评估。此外，也有一个研究对重症患者中应用 NAC 预防 AKI 进行了探讨（附录表 17 和 18）。

这些表总结了口服或静脉应用 NAC 的安慰剂对照试验，仅纳入了每个研究组包含 50 例以上（含 50 例）患者的研究。此外，最近的一个荟萃分析³⁷⁶纳入了 10 个研究、1193 名接受大型手术的成年患者。其中的 7 个研究（1003 名患者）评估了 NAC 对心脏手术患者的影响，3 个（508 名患者）排除了既往有肾功能不全的患者。2 个研究（111 例患者）对腹主动脉修复手术患者中 NAC 的作用进行了评估，1 个研究（79 例患者）为接受腹部恶性肿瘤手术的患者。大多数研究的终点为死亡率、需要进行 RRT 或者术后 SCr 增加幅度（与术前相比）。

附录表 17 和表 18 对 5 个探讨心脏手术术后、未使用造影剂患者中 NAC 作用的安慰剂对照试验进行了总结³⁷⁷⁻³⁸¹。5 个研究均针对已有中度基础肾功能损害的患者。手术方式包括择期或急诊冠状动脉搭桥术或心脏瓣膜手术。大多数研究采用静脉输注 NAC 的方法；在不同的随访期内（住院期间或 30 天或 90 天）对死亡率进行评估。其中仅有 1 个研究发现 30 天死亡率显著降低³⁷⁷。没有任何研究发现术后 RRT 需要率或以 SCr 改变定义的 AKI 发生率有所不同。所有研究的质量均为 A 级。两个相对小型研究对腹主动脉瘤修复术患者中 NAC 的影响进行了评估^{382, 383}，没有发现其对肾功能有任何保护作用。

此外，一个荟萃分析³⁷⁶发现在不使用造影剂的前提下，无证据显示围手术期应用 NAC 能改变心血管或腹部恶性肿瘤大型手术患者的生存预后或肾脏预后。没有研究报告 NAC 能够造成治疗相关的严重不良反应。这些报告表明，在心脏手术后应用 NAC 并不增加死亡、再探查手术及输血的风险。

NAC 在危重病人中的使用

仅有一个研究对 NAC 在重症患者中的应用进行了安慰剂对照试验（附录表 18）³⁸⁴。研究纳入 142 名新发（12 小时内）持续性（ ≥ 30 分钟）低血压和/或需要使用升压药物的重症患者，随机分为口服 NAC 7 天或安慰剂组，两组均接受标准支持治疗。AKI 定义为 SCr 增加 ≥ 0.5 mg/dl（44 μ mol/l）。NAC 治疗组 AKI 发生率为 15.5%，而安慰剂组为 16.9%（ $P=NS$ ）。两组间次要终点事件也无显著差

异，包括 SCr 上升 50% 的发生率、肌酐的最大上升值、肾功能恢复情况、留住 ICU 天数及住院天数、及 RRT 的需要率。两组的死亡率均为 10%。该研究缺乏统计学效能，且结果未能显示 NAC 对于 AKI 发生率、RRT 需要及患者死亡率的益处。基于此研究，我们不推荐在合并低血压的重症患者中预防性使用 NAC。

补充材料

附表 15: 比较体外循环与非体外循环下心外科手术的 RCT 研究证据资料。

附表 16: 比较体外循环与非体外循环下冠状动脉搭桥手术对预防 AKI 作用的 RCT 研究汇总表。

附表 17: 和安慰剂比较 N-乙酰半胱氨酸对预防 AKI 作用的 RCT 研究证据资料。

附表 18: 和安慰剂比较 N-乙酰半胱氨酸对预防 AKI 作用的 RCT 研究汇总表。

参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 4 部分： 对比剂所致急性肾损伤

第 4.1 章： 对比剂所致急性肾损伤： 定义， 流行病学或预后

背景

和对比剂相关的急性肾脏损害在临床上很常见，无论在门诊或住院患者均可发生。越来越多的证据表明对比剂所致急性肾损伤发生的危险因素，预防措施，以及近期、远期预后和其他原因所致急性肾损伤（acute renal failure, AKI）相似，因此 AKI 研究小组的专家们认为有必要对各种形式的 AKI 进行统一定义，因此建议将继发于血管内使用造影介质所致 AKI 定义为对比剂所致 AKI（CI-AKI）。

CI-AKI 主要源于含碘对比剂的使用。如附录 E 所述，非碘对比剂—尤其是含钆（Gd）对比剂—也可以引起 AKI。

4.1 根据推荐 2.1.2 对血管内使用对比剂所致 AKI 进行定义和分期（未分级）

4.1.1 对于血管内使用对比剂后发生肾功能改变的患者，应评估是否发生 CI-AKI 及有无导致 AKI 的其他可能原因（未分级）

原理

未来的新型生物标志物可能更简单、更直接地将 CI-AKI 与其他原因所致 AKI 区别开来，并能够集中反映 CI-AKI 的特点，在等待对这些生物标志物进行验证的过程中，我们推荐也采用血肌酐（SCr）浓度及尿量变化的 AKI 判断标准对 CI-AKI 进行诊断。AKI 研究工作组认为目前尚没有病生理或流行病学的证据支持 CI-AKI 定义和分期应该有别于 RIFLE/AKIN 标准。然而在制订本指南时，需要强调的是，在文献中对对比剂所致肾病一词已被广泛应用，并且通常定义为应用对比剂之后 48 小时，血肌酐上升 $\geq 0.5\text{mg/dl}$ （ $44\mu\text{mol/l}$ ）或较基线值增加 25%。这一定义在经皮冠脉成型术后成功地预测了主要心血管不良事件的发生³⁸⁵。泌尿生殖影像学会也采用相同的定义，但血肌酐的变化定义为对比剂使用后 3 天之内，且能够除外其他原因所致者。需要认识到，在少数患者，血肌酐可能在应用对比剂 5 天后才达峰值。然而，最近的一项前瞻性研究显示，在对比剂使用后 12 小时的血肌酐水平较基线值的变化率（%）是预测 CI-AKI 发生的最佳指标（ $P < 0.001$ ）。血肌酐较基线值增加 5%，提示发生 CI-AKI 的敏感性为 75%，特异性为 72%，曲线下面积（AUC）为 0.8，OR

值为 7.37 (95%可信区间为 3.34-16.23)。并且, 12 小时的血肌酐水平和 30 天时肾功能不全的发生率呈强相关 ($P=0.002$; 敏感性 87%, 特异性 70%; AUC 0.85; OR 值 13.29; 95%可信区间 2.91-60.64)。

即使是未注射对比剂的住院患者血肌酐的检测值即存在日间变异。根据 CI-AKI 的诊断标准, 在未使用对比剂的住院患者中, 血肌酐的此种变化会导致 6-35%的病例达到 CI-AKI 的标准, 而这些患者如果应用了对比剂, 则将被诊断为 CI-AKI。造成此类“医院获得性肾脏病”的确切病因尚不明确, 但其他研究表明各种原因的 AKI 是住院患者在住院期间发生的常见疾病。

在应用含碘对比剂的患者中, “肾功能基础水平的波动”对疾病发生率的放大作用, 还缺乏前瞻性的研究证实, 但新近的一项回顾性研究比较了采用低渗(碘海醇)或等渗(碘克沙醇)对比剂进行增强 CT 扫描的患者与 CT 平扫的患者 AKI 发生率的差异。结果显示, 三组患者 AKI 的发生率(定义为注射对比剂后 3 天内, 血肌酐升高 >0.5 mg/dl[$44\mu\text{mol/l}$]或 eGFR 下降 $>25\%$)相近, 且基线水平的血肌酐在 1.8mg/dl ($159\mu\text{mol/l}$) 左右。此研究显示了在未使用对比剂进行 CT 检查的对照组患者即具有高“AKI”发生率。由此可见, 含碘对比剂注射后发生的 AKI 不能全部自动归因于对比剂的使用, 还可能源于其它原因如原有疾病的恶化或药物毒性等。因此, AKI 研究工作小组强烈推荐在血管内注射对比剂的患者发生血肌酐变化达到 AKI 诊断标准时, 需要评价对比剂之外其它可能导致 AKI 的原因。

在一项采用胱抑素 C 作为检测 AKI 的早期标志物的研究中, 造影后 24 小时胱抑素 C 浓度升高 $\geq 10\%$ 为早期识别 CI-AKI 的最佳界值, 有 87 例患者 (21.2%) 达到此界值, 其对 CI-AKI 的阴性预测值为 100%, 阳性预测值为 39%。在其他情况下发生的 AKI, 如 CKD 患者, 胱抑素 C 亦可视为早期诊断 CI-AKI 的有用指标。

CI-AKI 的流行病学

了解了上述 CI-AKI 定义存在的问题, 就不难理解在既往的研究中, CI-AKI 的发生率为什么相差悬殊了。各研究报道的发生率与其参照的定义, 选取的患者人群, 及存在的基础危险因素有关。

Oxilan 登记系统近期发表的结果阐明了不同 CI-AKI 定义对其发生率的影响。在此登记系统里, CI-AKI 定义为血肌酐上升 >0.5 mg/dl ($44\mu\text{mol/l}$) 或上升 $>25\%$, 或 eGFR 下降 $>25\%$, 或满足上述三者之一。血肌酐的基线值为 1.12 ± 0.3 mg/dl ($99\pm 26.5\mu\text{mol/l}$), 其中 24% 的患者 eGFR <60 ml/min。CI-AKI 的发生率分别为 3.3% (Scr 上升 >0.5 mg/dl[$44\mu\text{mol/l}$]), 10.2% (Scr 上升 $>25\%$), 7.6% (eGFR 下降 $>25\%$) 和 10.5% (满足三条标准之一)。

目前的共识认为, 肾功能正常的患者, 即使是糖尿病患者, 发生 CI-AKI 的危险是非常低的 (1-2%)。然而在已有肾功能损害或同时存在某些危险因素时 (例如: 同时合并慢性肾脏病 (CKD) 和糖尿病, 慢性心力衰竭, 高龄, 同时应用肾毒性药物等), CI-AKI 的发生率高达 25%。有研究显示 CI-AKI 是住院患者新发 AKI 的第三位原因, 仅次于肾脏低灌注和肾毒性药物, 占 11%。

危重患者新发 CI-AKI 的流行病学情况并不清楚。在一组 75 例基础 Scr 正常的 ICU 患者采用静脉注射低渗性对比剂进行 CT 扫描的观察中发现，18% 的患者 Scr 上升 >25%。而未使用对比剂进行 CT 扫描的患者 Scr 水平无变化。这项小型研究说明，对于病情危重的患者，即使是肾功能“正常”，静脉应用含碘对比剂与显著增加的 CI-AKI 有关

人们曾认为急诊影像学检查可增加 CI-AKI 的发生率，但近期的总结显示，几乎没有证据支持此观点。

AKI 的预后

许多研究结果显示，发生 CI-AKI 的患者不仅死亡风险增加、住院时间延长，还会增加其它不良后果的发生，包括早发或晚发的心血管事件，后者常见于经皮冠状动脉介入术后（见 McCullough 发表的综述³⁹⁸）。匹斯堡医疗中心的一项研究回顾性分析了在 12 年内行冠脉造影的 27608 例患者，采用了离散比例优势模型（discrete proportional odds models）分析 Scr 升高与 30 天内院内死亡率及住院天数的关系。结果发现 Scr 绝对值（>0.25-0.5mg/dl [22-44 μ mol/l]）和相对值（>25-50%）的轻度上升，所造成院内死亡发生的相对危险比（OR 值）分别为 1.83 和 1.39；而更大幅度的 Scr 升高与临床不良预后事件的更大发生风险相关³⁹⁹。此外，当 CI-AKI 的患者需要透析治疗时，其死亡率高于不需要透析治疗的患者。例如，在 McCullough 等的研究⁴⁰⁰中，CI-AKI 的院内死亡率为 7.1%，其中需要透析治疗者死亡率为 35.7%，至 2 年时更高达 81.2%。

最近完成的针对肾功能不全患者进行冠脉造影的研究⁴⁰¹——是一项观察中、重度 CKD 患者进行冠脉造影检查的大型、多中心、前瞻性、双盲的 RCT 研究——亦显示，CI-AKI 患者校正后的不良事件风险比与无 CI-AKI 的病人相比较升高 2 倍。然而，这些数据仅表明 CI-AKI 与患者的短期及长期预后存在时间上的相关性，但不能确定为因果关系。这是因为在这些观察性研究中，多数病人具有潜在的危险因素，不仅会增加 CI-AKI 的发生，而且增加并发症的总体发生风险。最后，很多回顾性研究都会提到患者选择的偏倚性，因为这些病例常常是由于临床存在某些特定原因才进行 Scr 的随访监测。

罕有数据显示 CI-AKI 与 ESRD 发生风险之间的关系。在同期的研究报告中，存在基础肾脏损害的患者发生需要透析治疗的 CI-AKI 的比例为 4%，急性冠脉综合征行经皮冠状动脉介入治疗的患者发生率为 3%。然而，其中仅有很小比例的患者最终需要长期透析治疗^{402,403}。尽管需要透析的 CI-AKI 比例极低，但对患者预后的影响是相当大的，院内死亡率和 1 年死亡率极高（见 McCullough 发表的综述³⁹⁸）。仅有一项研究⁴⁰⁴报道了经皮冠状动脉介入术后新发 4-5 期 CKD（eGFR<30 ml/min）的情况，结果显示术前 eGFR>30 ml/min 的患者术后 6 月内 4-5 期 CKD 的发生率为 0.3%，术前 eGFR>60 ml/min 者的发生率为 0.9%。这些比例显著高于英国普通人群队列研究（随访 5.5 年）中的 CKD 年发生率（0.17%）⁴⁰⁵。因此，应当对接触过对比剂的人群进行 Scr 变化的长期追踪观察。

研究建议

- 需要针对 CI-AKI 的流行病学进行大规模的前瞻性 RCT 研究，特别应关注长期预后，并注意控制混杂因素。

补充材料

附件E： 含钆对比剂的不良反应.

参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 4.2 章 CI-AKI 高危患者的评估

现今，全世界各地应用数以百万计的血管内对比剂^{406,407}。这些影像学检查大多在不卧床的患者中进行，往往不需要采取特殊的预防措施。然而，在老年人群中对比剂的使用越来越多，而这些老人多患有 CKD 和糖尿病—CI-AKI 主要的危险因素。因此，筛选 CI-AKI 的高危患者群是至关重要的。

4.2.1 对 CI-AKI 的危险因素进行评估，对所有需要血管内使用含碘对比剂的患者筛查可能已经存在的基础肾功能不全（未分级）

原理

筛查造影前即存在的基础肾功能损害

基础肾功能损害是发生 CI-AKI 最重要的危险因素⁴⁰⁸，因此强烈推荐对急性或慢性肾脏损害进行筛查。目前尚无法确定 GFR 低于何值时 CI-AKI 的发生风险增加。NKF KDOQI 和 KDIGO 指南均推荐对于肾功能稳定的患者，应该采用 eGFR 评价肾功能⁴⁰⁹。

CI-AKI 共识工作组⁴¹⁰认为，当基线 Scr 浓度在男性 $\geq 1.3\text{mg/dl}$ ($115\mu\text{mol/l}$) 或在女性 $\geq 1.0\text{mg/dl}$ ($88.4\mu\text{mol/l}$) 时（相当于 $\text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ ），CI-AKI 的发生风险具有临床重要性。然而，在 Bruce 等³⁹⁰的研究中发现，只有当基线 Scr $\geq 1.8\text{mg/dl}$ ($159\mu\text{mol/l}$) 时，使用对比剂的患者发生“真正 AKI”的比例才显著高于对照组。因此，CI-AKI 共识工作组推荐在 $\text{eGFR} < 60\text{ml/min/1.73m}^2$ 的患者应用对比剂时应当采取措施以降低 CI-AKI 的发生风险。鉴于更多新近研究的结果，这一阈值可能降低至 45ml/min/1.73m^2 。

许多机构具有现场血肌酐检测技术并可迅速获得检测值。如果不具备这一条件，则需送检恰当的血样。然而，对于急诊影像/干预治疗，极早期的影像学检查其临床获益显著高于等待评估的风险，因此不应该延迟检查。

由于 SCr 的检测相对简单，因此许多医院把 SCr 作为评估患者是否适宜采用静脉对比剂的唯一指标，但是，不同影像科所采纳的 SCr 阈值以及 SCr 检测与应用对比剂的间隔时间是不一致的。

危险因素调查表

在门诊影像研究中，在无法了解患者基础肾功能的情况下，可以采用简单的调查或问卷确认 AKI 的高危患者群，进而采取适当的预防措施。

Choyke 等⁴¹¹（图 13）采用问卷的调查方式进行筛查，能够筛选出很高比例的 SCr 正常者，同时减少 67% 的需要在造影前测定 SCr 的患者比例。

欧洲泌尿生殖影像学会³⁸⁶推荐在 Choyke 问卷基础上进行危险因素分析，识别肾功

能异常的高危患者。CI-AKI 共识工作小组也认为采用调查或问卷形式可能有效识别 CI-AKI 的高危患者群。

在过去的3个月内, 是否曾被告知存在肾功能异常?	是/否
在过去的3个月内, 是否采用某些药物治疗?	请逐一列出:
在近10天内是否曾采用非处方止痛药物?	是/否, 请详细列出:
在过去的3个月内, 是否曾进行手术治疗?	是/否
请描述:	
您是否感觉干燥或口渴?	是/否
下表内容请选择:	
*是否曾被告知您所患肾脏病的类型? 请描述:	是 否
*是否曾进行肾脏手术?	是 否
*是否患有糖尿病? 是否使用胰岛素? 是否使用二甲双胍或格华止?	是 否 否 是 是 否
*是否患有高血压, 心脏病, 或血管性疾病?	是 否
*是否患有痛风?	是 否
*是否患有多发性骨髓瘤?	是 否
*是否曾采用X线对比剂进行CT、血管造影或静脉肾盂造影 (IVP) 近3天内是否曾使用? 使用X线对比剂是否曾出现过过敏反应? 请描述:	是 否 否 是 是 否 是 否
*在进行本研究之前, 是否给予事先的药物治疗?	是 否
*是否具有过敏史或者哮喘病史? 请描述:	是 否

图 13 简易问卷调查表

星号标注的问题与肾功能异常关系最为密切⁴¹¹。获得允许进行转载。

尿蛋白的筛选

CI-AKI 共识工作小组还支持采用试纸条法进行尿蛋白的快速检测, 从而在没有检测 SCr 的情况下识别哪些患者可以接受需要对比剂的研究⁴¹⁰。在一项研究中, 310 例患者尿蛋白阴性并且不伴有和肾脏损害可能相关的疾病, 无一例在使用对比剂之后 SCr>2.0mg/dl (177μmol/l), 仅 1% 的患者 SCr>1.7mg/dl (150μmol/l)。

因此, CI-AKI 共识工作小组推荐, 在缺乏近期 SCr 检测结果的情况下, 采用简易问卷调查或试纸法尿蛋白检测可有效识别是否存在基础肾脏疾。危险分层的关键因素为年龄, 基础肾功能, 其他合并症及其他危险因素。

CI-AKI 的其他危险因素

除基础肾脏病伴有肾功能损害之外, 发生 CI-AKI 的其他危险因素包括糖尿病, 高血压, 慢性心功能衰竭, 高龄, 容量不足, 血流动力学不稳定, 同时使用肾毒性药物, 以及应用过大剂量或高渗对比剂^{408,412}。尽管糖尿病本身就是 CI-AKI 发生的危险因素, 当 CKD 患者合并糖尿病时, 它起到了危险“倍增器”的作用³⁹⁸。代谢综合征, 糖耐量异常和高尿酸血症是新认识的 CI-AKI 发生的危险因素。服用 ACEI 和 ARB, 肾移植, 肾功能正常的糖尿病, 低渗对比剂, 多发性骨髓瘤, 女性以及肝硬化被列为有争议的影响因素⁴¹³。有关服用 ACEI 或 ARB 是否增加 CI-AKI 风险的数据是相互矛盾的, 但总体而言目前还没有充分的证据表明在应用对比剂之前应该停用此类药物。

如果可能的话，应该在患者的循环衰竭或者慢性心功能衰竭所导致的血流动力学不稳定的状态得到纠正之后，再使用对比剂。无 CI-AKI 危险因素者，宜在 48 小时后再重复使用对比剂，而对于合并糖尿病或先前存在慢性肾功能不全者，宜推迟到 72 小时后再重复使用。如果使用对比剂之后肾功能有所下降，建议在 SCr 恢复至基线水平后再考虑重复使用对比剂⁴¹⁴。

最好停用同时使用的肾毒性药物，尤其是 NSAIDs、氨基糖甙类、两性霉素 B、大剂量的袢利尿剂和抗病毒药（如：无环鸟苷、膦甲酸钠）。近期的一项研究发现，含有甘露醇和呋塞米的“强制等容利尿方案”(forced euvolemic diuresis protocol) 显著增加 CI-AKI 的风险⁴¹⁵。因此建议避免采用此类治疗方式，并且在造影前最好停用呋塞米治疗。

CI-AKI 的风险模型

大多数 CI-AKI 的危险因素能够通过询问病史和体格检查而被识别，当同时存在多个危险因素时，危险系数将成指数增加⁴¹⁶。在进行经皮冠脉介入手术的患者，采用患者危险因素和操作危险因素作为参数建立的风险预测模型，经验证可以有效评估 CI-AKI 的发生风险^{417,418}。例如，表 15 中列出的 Mehran 风险模型⁴¹⁸。采用评分系统得到的 CI-AKI 总发生率为 13.1%（低评分≤5 或高评分≥16 时，发生率分别为 7.5%和 57.3%）；当危险评分增加时，CI-AKI 的发生比例也呈指数增长。在验证组，CI-AKI 的风险评分和实际发生率同样成高度相关（风险评分低或高时，CI-AKI 发生率分别为 8.4%或 55.9%）。这些风险模型的建立能够帮助我们在术前评估 CI-AKI 发生的风险，是否需要采取预防性干预措施，以及在 CI-AKI 的研究中描述患者的临床特征。

表 15. 进行经皮冠脉介入术时 CI-AKI 发生的危险评分模型⁴¹⁸

危险因素	整数得分（计算的）
低血压	5
主动脉内球囊反搏	5
慢性心功能衰竭	5
年龄>75 岁	4
贫血	3
糖尿病	3
对比剂使用剂量	1/100 毫升
血肌酐>1.5mg/dl	4
或 eGFR<60ml/min/1.73m ²	
40-60	2
20-39	4
<20	6

注释：低危：累计积分<5；高危：累计积分>16
eGFR，估测的肾小球滤过率； 获得允许进行转载。⁴¹⁸

4.2.2 对于 CI-AKI 的高危患者，应考虑其他影像学的检查方法以避免对比剂的使用（未分级）

原理

关于非碘对比剂的选择和优缺点，不是本指南所涉及的内容。关于这些影像技术的

详细讨论可参见放射学教科书和著作。CI-AKI 共识工作小组建议，对于 CI-AKI 的高危人群，应与放射科医生共同讨论应用含碘对比剂的风险收益比。

磁共振检查中使用的含钆螯合物的副作用与肾脏科、放射科以及心脏科医生都关系密切。在此将就其肾毒性做简短的概述。

含钆螯合剂的肾毒性

含钆螯合剂是普遍应用的 MRI 对比剂，据报道具有良好的安全性。在早期的 III 期临床试验和在低危患者中开展的小规模研究中发现，其肾脏的安全性良好。然而，新近的研究显示含钆螯合剂可能具有肾脏毒性，尽管尚不明确其导致肾损害的发生率是否与含碘对比剂相似。伴有进展性肾脏病尤其是糖尿病肾病的患者具有发生钆相关 AKI 的风险^{419,429}。Perazella 等对钆导致 AKI 和 CI-AKI 的比较性研究进行了总结⁴²¹⁻⁴²⁵。关于患有基础肾脏病患者的研究表明，肾脏清除率影响钆螯合剂在体内的药代动力学过程⁴²⁶。钆螯合剂更详细的药代动力学内容及经透析液清除的情况参见附录 E。

肾源性系统性纤维化（NSF）

在附录 E 当中详细总结了应用钆螯合剂发生 NSF 的风险，特别是在严重 AKI 和 CKD 的病例。需要指出的是，欧洲医药学会发布了在 $GFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 的患者禁用含钆对比剂的规定，并且在 GFR 介于 $30-60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ 之间时，也应当谨慎使用（欧洲医药学会的评估公报，http://www.esur.org/fileadmin/NSF/Public_Assessment_Report_NSF_Gadolinium_26_June_2007.pdf;更新于 2011 年 4 月 19 日）。美国食品药品监督管理局（US FDA）要求制造商在所有含钆对比剂（钆喷酸葡胺，钆双胺，钆弗塞胺，加多利道，钆贝葡胺）的包装上做明确标识，提示在使用后可能会出现肾源性纤维化的危险⁴²⁷。新的商品标示描述了如果患者 $eGFR < 30 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ，或在肝肾综合征或肝移植围手术期时出现任何程度的 AKI，在使用含钆对比剂时可能具有发生 NSF 的风险。Perazella⁴²⁰ 给出了更多的建议并得到 CI-AKI 工作小组的认可：

- a) 大环性结构的螯合剂（如美国使用的加多利道）优于线性结构的螯合剂。不同的含钆制剂其导致 NSF 的风险不同。钆双胺，是一种线性结构的非离子型含钆螯合剂，在流行病学研究及动物实验当中具有最高风险。。钆喷酸葡胺，为线性结构的离子型螯合剂，具有中等风险，低于非离子型螯合剂，但高于大环形结构的螯合剂。加多利道是唯一被 FDA 认可的大环形结构的螯合剂，其风险最小。显然地，无论使用何种含钆螯合剂，单次大剂量使用和累积使用大剂量都会显著增加发生 NSF 的风险。
- b) 在接触含钆对比剂数月之后以及发生广泛的组织纤维化之后，NSF 患者的皮肤当中能够检出大量的不溶性钆，这说明钆在体内可能发生了金属转移反应。2009 年之前所有关于 NSF 的病例报告均与线性 MRI 对比剂有关（详见 Kay 的综述⁴²⁸）。这些线性对比剂的热力学稳定性和动力或条件稳定性差，因此易于发生金属转移反应。然而，近期已有 1 例透析患者应用大环类含钆对比剂时发生 NSF 的病例报告⁴²⁹，而且至少还有另外 2 例相关的报告⁴³⁰。

- c) 尽可能使用最低剂量的对比剂进行造影检查。
- d) 避免重复使用含钆对比剂。
- e) 对于已经开始间歇性血液透析治疗的患者，在应用含钆对比剂后以及随后的 2 天内可以考虑行血液透析治疗，但需要知道目前尚无证据支持此项治疗能够预防 NSF 的发生。此项建议是基于钆在体内的药代动力学特性以及理论上能够经透析清除的特点（血浆清除率>95%）。含钆对比剂很难经腹膜透析清除。

补充材料

附件 E: 含钆对比剂的不良反应.参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 4.3 章 对比剂所致急性肾损伤的非药物性预防措施

有许多关于如何预防 CI-AKI 的措施。Sterling 等⁴³¹ 近来对这些预防措施进行了总结，并将其分为肯定有效、可能有效或为可疑的效果。在这些众多的预防措施当中，仅有胃肠外的扩容治疗，最小化使用对比剂，使用低渗和等渗对比剂，以及使用非碘对比剂最具肯定效果。Kelly 等⁴³² 近期进行的另一项综合性荟萃分析囊括了至 2006 年 11 月为止的研究，其中包括采用 N-乙酰半胱氨酸 (NAC)、茶碱、非诺多泮、多巴胺、伊诺前列素、他汀类、呋塞米、或者甘露醇的 RCT 研究，是一篇非常优秀的综述。

对比剂使用的剂量/体积

4.3.1 对 CI-AKI 的高危患者，应尽可能使用最低剂量的对比剂（未分级）

原理

人们早已认识到 CI-AKI 的发生和对比剂使用的剂量有关⁴³³。关于进行冠脉介入操作后发生 CI-AKI 的大量文章中，对比剂的剂量都是以体积表示的。CI-AKI 工作小组认为采用对比剂体积的表达方式可能会造成误解，因为市售的对比剂浓度范围在 140-400 毫克碘/毫升之间，几乎相差 3 倍。因此，CI-AKI 工作小组推荐，对比剂的剂量应尽可能采用包含体积和浓度信息的方式来表示，比如：克碘，当然对比剂的使用剂量也还和诊断效力，使用对比剂的初始目的直接相关。这种“双重”表达方式也有利于对不同的 CI-AKI 流行病学和预后研究进行比较。

众所周知，当我们测定某一 GFR 标志物（如：对比剂碘海醇）的血浆清除率时，曲线下面积（AUC 值）和碘海醇的剂量正相关，和 GFR 负相关。当数学估算 AUC 并获知碘海醇的注射剂量后，GFR 可以通过剂量/AUC 来计算。反之， $AUC = \text{剂量} / GFR$ ，而 AUC 与药物（包括对比剂）的全身作用有关，因此与药物的效力和毒性密切相关⁴³⁴。一项有趣的实验研究了计算的碘海醇剂量与肌酐清除率的比值和实验测定的碘海醇 AUC 之间的关系。结果发现，实验测定的碘海醇 AUC 数值与碘海醇剂量/肌酐清除率的比值呈高度相关⁴³⁵。由此可见，计算含碘对比剂剂量与肌酐清除率的比值可以快速、准确地估算 AUC，无需多次采血。

Nyman 等⁴³⁶ 对接受冠脉成形术治疗的不同 eGFR 患者发生 CI-AKI（SCr 上升 $>0.5\text{mg/dl}$ [$44.2\mu\text{mol/l}$] 或发生少尿/无尿）的可能性进行了分析。这些患者的对比剂剂量（g-I）/eGFR 比值分别为 1:2, 1:1, 2:1, 3:1。结果显示，当 g-I/eGFR 比值 <1 时，CI-AKI 发生

率为 3%，当比值 ≥ 1 时，CI-AKI 发生率为 25%。其他一些初步研究的结果也显示，g-I/eGFR 比值 < 1 在不伴有多种危险因素的患者是相对安全的。

最后，有研究观察了在急性心梗患者对比剂实际剂量以及经体重和 SCr 校正后的对比剂体积与 CI-AKI 发生率（SCr 上升 $\geq 25\%$ ）和临床预后之间的关系⁴³⁹。研究评估了每一个病人的对比剂最大使用剂量(5 \times 体重[kg])/SCr，以及对比剂比值——为对比剂实际使用剂量/计算的最大剂量的比值。对比剂的剂量和比值均与 CI-AKI 的发生相关。其他减少 CI-AKI 发生的影像学措施见表 16。

表 16 其他能够降低 CI-AKI 发生的影像学措施

CI-AKI 高危患者的 CT 措施

- 尽可能避免应用对比剂进行 CT 检查；在决定应用对比剂之前仔细审查并且与会诊医生、内科-外科的专科医生进行讨论，以评估使用对比剂检查的必要性。
- 对于体型偏瘦的患者，应当按照 kg 体重适当减少对比剂的剂量
- 进行 CT 血管造影时，应根据扫描时间调整对比剂注射的时间，以避免扫描停止时仍在注射造影剂。
- 应用盐水驱赶停留在手臂静脉死腔内的对比剂，可以减少 10-20ml 对比剂的用量
- 采用 80 千伏扫描。和 120 千伏扫描相比，由于碘衰减的加速，80 千伏扫描时所需要的对比剂剂量常有所减少（换算系数为 1.5-1.7），此时常需要增加管电流（mAs）以保持信噪比不变
- 已知心输出量减少（在肾功能不全者并不少见）的病人进行 CT 血管造影时，需要进一步减少对比剂的用量。

CI-AKI 高危患者的血管造影措施

- 适宜的时候选用双翼飞机穿刺针穿刺
- 避免试验性给药；同样的剂量可能足以进行诊断性数字减影血管造影
在进行下一患者的操作前，仔细核查每一个扫描序列，避免不必要的扫描投射
- 体型瘦的患者应该适当减小千伏电压，采用较低浓度的离子碘。
- 测量病灶间的压力梯度和血流储备分数以评估血管狭窄是否具有生理意义，这是评价冠脉循环的公认技术。对于不同动脉床有疑问的狭窄病变，采用手工注射的方法取代多次注射。
- 避免进行心室造影：超声心动图（以及“超声对比剂”）一直是合理的替代方法。
- 在肾动脉注射对比剂时，采用血浆等渗对比剂。
- 当怀疑肾动脉狭窄时，先采用无创的评价方法（如：不用对比剂的 CT 扫描）确定肾动脉主干开口的位置，然后再做适宜的肾动脉造影，这可避免不必要的造影操作或者直接进行压力测量。
- 在静脉和膈以下动脉检查时，可选择二氧化碳作为对比剂，或应用具有同样对比效应的碘化对比剂（约 40mg 碘/ml）作为替代。
- 由于 0.5M 钆对比剂的对比效应在许多研究中（冠脉，肾动脉，主动脉股动脉的血管造影，等）被证实具有诊断效力，含碘对比剂也可能稀释至相同的浓度，比如：75mg 碘/ml。
- 适宜的情况下应用选择性或高选择性的导管进行造影，例如单个下肢的血管造影。
- 在进行主动脉造影时，采用止血带结扎临时阻断股动脉血流，能够降低主动脉的血流及对比剂的用量

Gd, 钆。kVp, 千伏峰值。

对比剂的给药方式

动脉应用对比剂发生 CI-AKI 的风险高于静脉给药。实际上，在仅有的极少数具有合

理对照组的（未用对比剂）研究中，CI-AKI 发生率在静脉应用碘对比剂组和对照组之间没有显著差异⁴⁴⁰⁻⁴⁴²。因此，静脉应用对比剂发生 CI-AKI 的风险可能很低。在 CKD 患者静脉应用对比剂进行 CT 扫描的 CI-AKI 发生率仅为 4%⁴⁴³。Katzberg 和 Lamba⁴⁴⁴ 总结了关于中度 CKD 患者静脉应用对比剂后 CI-AKI 发生情况的 6 项研究。这些研究应用的均为现有的低渗对比剂，其 CI-AKI 发生的总体风险为大约 5%。

考虑到在门诊检查的实际操作性，静脉使用对比剂以及预先采取特定的预防措施仅限于那些动脉应用对比剂会导致风险增加的患者⁴⁴⁵。然而，对于重症患者需要进行急诊 CT 扫描时，这一结论就显得过于理想化了³⁹⁵。

关于 CI-AKI 发生和干预措施的大多数研究主要涉及含碘对比剂经动脉给药^{445,446}。动脉注射对比剂之后 CI-AKI 的高风险很可能和对比剂与肾脏的直接接触有关⁴⁴⁷，或者因为高危患者常选择以动脉形式注射对比剂。

研究建议

- 需要开展随机临床试验以了解是否需要在 CI-AKI 高危患者停用 ACEI 和/或 ARB。
- 需要开展更多的研究以明确对比剂剂量和 CI-AKI 发生风险之间的关系。

对比剂的选择

4.3.2: 我们推荐在 高危患者选择等渗或低渗含碘对比剂，而不应用高渗含碘对比剂 (1B)

原理

不同 RCT 研究的总结表和证据级别列表均支持本项推荐。（附录表 19-21）

高渗对比剂与等渗或低渗对比剂的比较

由于近期发表的 RCT 研究不涉及高渗与低渗/等渗对比剂的比较，因此关于避免使用高渗对比剂的推荐来源于以往研究的结论。。此外，在现代的放射医学中心高渗对比剂几乎被淘汰。Goldfarb 等⁴⁴⁸ 发表的综述以及 Barrett 和 Carlisle⁴⁴⁹ 整合了 24 项随机临床试验的荟萃分析均显示，肾功能正常的稳定患者使用高渗对比剂和低渗对比剂时 CI-AKI 的发生率呈相似的低水平，但在具有基础肾功能损害的患者，低渗对比剂的肾毒性低于高渗对比剂。

低渗和等渗对比剂的比较

关于高危患者使用等渗对比剂是否较低渗对比剂更为安全是当前激烈争论的问题，并且是许多随机临床试验设计以及系统综述和荟萃分析的主题。（附录表 19-21）。

我们将符合入选条件（见章节 1.2）的研究分为经动脉或经静脉注射对比剂组。我们采用了这些研究中关于 CI-AKI 的常用定义（对比剂使用后 72 小时内，SCr 上升超过基础值的 25%或绝对值上升超过 0.5mg/dl[44.2umol/l]），并排除其他导致肾功能下降的原因。

共有 14 项 RCT 研究满足入选条件。其中 10 项研究采用经动脉给药，4 项研究为经静脉给药（附录表 19-21）。研究的证据属于中等质量，且总的来说，与低渗离子型或非离子型对比剂相比较，非离子型等渗对比剂（碘克沙醇）无益处——或者不是一致性有益。

在经动脉注射对比剂的 8 项研究^{401,450-456}中，部分研究显示等渗对比剂（碘克沙醇）优于碘海醇⁴⁵⁰和碘普罗胺⁴⁵⁵。但是当碘克沙醇与碘帕醇^{401,452}、碘普胺^{451,453}和 ioversal⁴⁵⁶比较时并无显著差异。

最新的一项前瞻性、多中心、随机双盲研究比较了 526 例 CKD 和糖尿病患者进行诊断性或治疗性冠脉造影术时，碘克沙醇与非离子型低渗对比剂碘帕醇对肾脏影响的差异⁴⁵⁴。结果 CI-AKI 的总体发生率为 10.5%（碘克沙醇组 11.2%，碘帕醇组 9.8%，无显著性差异）。对比剂的使用剂量，盐水输注的剂量，进行冠脉干预措施的频度以及基础肾脏病和糖尿病的严重程度在不同组间无明显差异。

最后，近期的一项荟萃分析⁴⁵⁷（图 14）总结了碘克沙醇和低渗对比剂相比较的研究。综合的 RR 为 0.68（95%可信区间为 0.46-1.01，P=0.06）。在纳入正常肾功能患者经动脉注射对比剂的研究中，RR 为 0.82（95%CI 为 0.45-1.51，P=0.53）。而在纳入肾功能减退患者经动脉注射对比剂的研究中，RR 为 0.59（95%CI 为 0.33-1.07，P=0.08）。然而，在所有三项选择碘海醇作为低渗对比剂的研究中，碘克沙醇组 CI-AKI 的发生明显较低（RR 为 0.38，95%CI 为 0.21-0.68，P<0.01）。相反，在碘克沙醇与其他低渗对比剂进行比较的研究中，CI-AKI 的发生风险无显著差异（RR 为 0.95，95%CI 为 0.50-1.78，P=0.86）。因此，综合各研究的结果，碘克沙醇与低渗对比剂相比较，并不显著降低发生 CI-AKI 的风险。然而，在已有肾功能减退的患者，碘克沙醇相比于碘海醇可降低 CI-AKI 的风险。

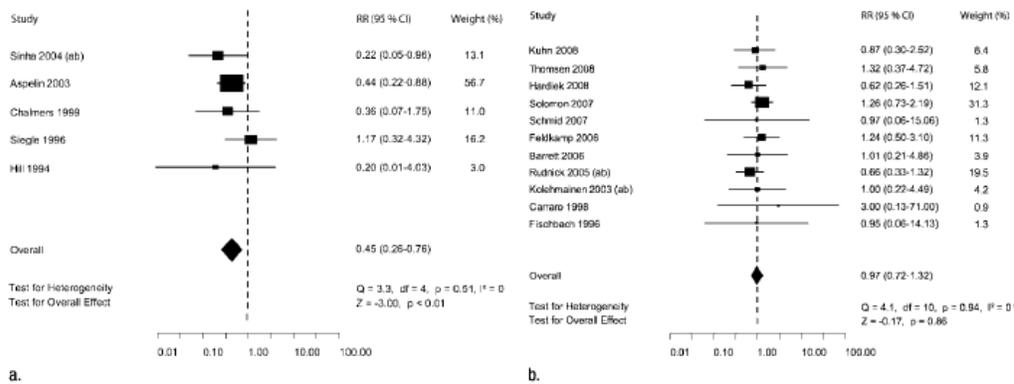


图 14. 对比剂相关肾脏病的发生风险

a) 碘克沙醇和碘海醇相比较：发生对比剂肾病风险；b) 碘克沙醇和除了碘海醇之外的非离子型低渗对比剂相比较：发生对比剂肾病风险。获得允许进行转载⁴⁵⁷。

就基础肾功能状态和是否存在糖尿病而言，所有这些研究中存在的临床异质性阻碍了对不同研究结论进行比较。然而，由于对比剂肾毒性的发病机制是一致的，因此，这些研究获得的一致性结论可以拓宽在不同的危险人群中使用。我们需要注意到，这些研究中 CI-AKI 的定义不尽相同，应用对比剂后 SCr 检测的时间也不完全一致。选择对比剂使用后不同的 SCr 检测时间，可能得出不同的研究结果⁴⁵⁸。对于采用标准方案设计和同步检测肾功能的研究进行，可能具有最佳的说服力。最后，在这些研究中应用了不同类型和剂量的扩容剂以及不同药物的预防措施，因此几乎无法进行研究结论的直接比较。

动脉注射碘克沙醇和碘沙普安

两项研究满足入选条件；其中一项研究⁴⁵⁹显示碘克沙醇优于碘沙普安，但在 Mehran 等研究中未得到验证⁴⁶⁰，后者在两种对比剂之间未观察到显著差异。尽管总体而言，研究纳入患者数量足够多，但研究之间比较的因素具有明显的异质性。此外，碘克沙醇的费用可能高于绝大多数低渗对比剂。尚无研究比较不同低渗对比剂之间是否存在不同较。基于研究证据收录表（附录表 19-20）和最新的荟萃分析⁴⁵⁷（图 14）对动脉应用等渗对比剂和低渗对比剂的比较，CI-AKI 工作小组认为尚缺乏充足证据对两类对比剂进行类型的推荐。

静脉给药

有 4 项研究采用静脉注射对比剂并符合入选条件：Barrett 等⁴⁴³，Kuhn 等⁴⁶¹，Thomsen 等⁴⁶²，Nguyen 等⁴⁶³。根据附录表 20 总结的研究证据，总的结论为：与静脉注射低渗对比剂相比较，静脉注射非离子型等渗对比剂（碘克沙醇）无额外获益；总体的研究质量属中等。上述提及的新近发表的荟萃分析⁴⁵⁷支持此结论，该分析纳入 7 项比较静脉注射碘克沙醇与低渗对比剂的研究，结果显示 CI-AKI 发生风险的差异无统计学显著性意义（RR 1.08,95%CI 0.62-1.89，P=0.79）。针对肾功能正常患者（RR 1.12,95%CI 0.35-3.65，P=0.85）亦或肾功能减退者（RR 1.07,95%CI 0.56-2.02，P=0.84）的亚组分析未显示任何对比剂具有优势。

不同低渗对比剂之间的比较分析中，碘克沙醇优于碘普罗胺，但和碘帕醇、碘美普尔作用相似。然而，很难确定这样的结论是否源于小规模试验的虚假结果抑或由于低渗对比剂之间的真实差异。在更好的比较研究出现之前，CI-AKI 工作小组还不能就等渗或低渗对比剂的选择给出明确的结论。

研究建议

- 需要开展头对头的研究比较不同对比剂的作用，从而可以给出等渗或低渗对比剂选择的推荐。研究中应该采用本指南推荐的 CI-AKI 统一定义作为研究终点。

补充材料

附表 19：对比研究动脉内注射等渗对比剂和低渗对比剂预防CI-AKI的RCT证据材料。

附表20：对比研究静脉内注射等渗对比剂和低渗对比剂预防CI-AKI的RCT证据材料。

附表21：对比研究等渗对比剂和低渗对比剂预防CI-AKI的RCT研究汇总表。参见：

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 4.4 章： CI-AKI 的药物预防措施

输液治疗

在应用对比剂治疗时给予细胞外液的扩容治疗，能够对抗其造成的肾脏内部血流动力学改变及直接的肾小管毒性作用，二者均在 CI-AKI 的病生理过程中发挥作用。体液扩张所引起的神经体液改变能够改善对比剂诱导的肾髓质缺氧，包括降低血管加压素以及抑制肾素-血管紧张素系统；此外，具扩张血管的肾脏前列腺素合成增加也可能发挥一定的作用⁴⁶⁴。

扩张血容量还可能通过稀释对比剂的浓度而直接减少对细胞的损伤，尤其在髓质肾小管部分。同样，血管内的扩容治疗可能降低对比剂增加的肾小管液粘稠度⁴⁶⁵。但需要认识到，这些扩容治疗后能带来的潜在益处是理论上推测的，其预防 CI-AKI 的确定机制仍不可知。

4.4.1 我们推荐在 CI-AKI 的高危患者给予静脉扩容治疗，可以应用等渗氯化钠或碳酸氢钠溶液（1A）

原理

尽管人们早已认识到血容量不足是 CI-AKI 发生的重要危险因素，但还没有关于补液治疗与安慰剂相比较的 RCT 研究来直接评价其预防 AKI 发生的作用。然而，已有的 RCT 研究比较了不同的补液治疗以及在补液基础上联合其他干预措施的有效性¹⁹¹。如果比较这些研究的预后¹⁹¹与以往没有给予干预治疗的研究⁴⁶⁶预后，可以看到补液治疗能够带来很大的益处。特别是扩容和纠正脱水治疗，是已经明确能够预防 CI-AKI 的措施。但最近一项倾向性分析（propensity analysis）研究注意到这些预防 CI-AKI 的措施在具体实施时并不统一⁴⁶⁷。在 660 例研究患者中仅 264 例（40.0%）在应用对比剂之前和之后接受了补液治疗，其中进行冠脉造影时比进行 CT 检查时更常应用（91.2%比 16.6%）。其他的预防方法，例如服用 N-乙酰半胱氨酸（NAC）或停用 NSAIDs，也同样缺少实际的应用。仅有 39.2% 的患者接受 NAC 治疗，6.8% 的患者被告知应停用 NSAIDs。在一项倾向性分析当中观察到静脉输液治疗与降低 CI-AKI 发生率相关。CI-AKI 的发生率在 CT 检查者中最低（0.0-10.9%），在非冠脉血管造影者中最高（1.9-34.0%）。

已被验证的用于 CI-AKI 预防的液体为低张盐水（0.45%）、等张盐水（0.9%）和等张的碳酸氢钠溶液。然而，并非每个研究都排除或考虑了其他 CI-AKI 的危险因素（易感因素）（如，患者的年龄、是否存在基础的 CKD 和/或糖尿病、对比剂的种类和剂量、合并 NAC 治疗、及其他危险因素[见章节 2.2]），因此这些研究结论的推广仍然存在阻碍。

迄今还没有明确的证据指导预防 CI-AKI 的最佳补液速度和持续时间，但大多数研究建议在对比剂治疗前至少 1 小时开始补液，并持续到治疗后 3-6 小时结束。其中的一项研究

结论为在对比剂使用后的 6 小时内保持“最佳的”尿量 (>150ml/h) 与 AKI 发生风险降低有关⁴⁶⁸。由于输注的等张晶体溶液并不能全部存留在血管内，因此要达到尿流量≥150ml/h 就需要≥1.0-1.5ml/kg/h 的输液速度，并且必需在注射对比剂前 3-12 小时开始并延续到注射后 6-12 小时。

Mueller 等⁴⁶⁹发现在 1620 例冠脉造影患者，静脉滴注 0.9% 的盐水与 0.45% 的糖盐溶液相比较能够显著减少 CI-AKI 的发生。由此，造影前后持续滴注等张盐水似乎优于等量低张盐水的治疗⁴⁶⁴。尽管碳酸氢钠溶液在扩容作用之外可能进一步减少 CI-AKI 发生的机制尚不明确，有观点认为可能是由于其提高了肾小管液的 pH 值从而减少 Haber-Weiss 反应产生的自由基。Haber-Weiss 反应在较低 pH 值时反应最为活跃⁴⁷⁰。输注碳酸氢钠溶液还可能清除通过一氧化氮 (NO) 途径介导产生的过氧化亚硝酸盐⁴⁷¹。活性氧片段激活细胞因子诱导的炎症介质，从而导致近端肾小管细胞的损伤⁴⁷²。此外，组织缺氧和髓质细胞内酸中毒也可能参与炎症介质的活化⁴⁷³。

值得关注的是，一项在患有慢性肾衰竭 (CRF) 且肾功能稳定的儿童中开展的小规模研究结果显示⁴⁷⁴，与碳酸氢钠静脉滴注治疗相似，采用口服乙酰唑胺碱化尿液联合盐水输注比单纯盐水输注更有效地降低 CI-AKI 的发生。此外，还可能由于应用碳酸氢钠溶液时肾小管对钠的重吸收少于应用生理盐水时，因此能更有效地降低对比剂导致的肾小管内液的高粘稠状态。

已有研究比较在合用或不合用 NAC 时，碳酸氢钠溶液与等张盐水对 CI-AKI 的预防作用。有很多综述是关于碳酸氢钠和等张盐水预防 CI-AKI 作用的比较⁴⁷⁵⁻⁴⁸¹。

最近且可能是最全面的系统综述⁴⁸¹分析了 MEDLINE, PubMed, EMBASE 以及考科兰 (Cochrane) 循证医学中心从 1950 至 2008 年登记的临床对照试验研究、会议论文集以及 ClinicalTrials.gov (图 15)，不限制语言种类。该研究系统回顾了以 SCr 较基础值升高 25% 以上或绝对值上升超过 0.5mg/dl (44.2umol/l) 为 CI-AKI 诊断标准并且采用碳酸氢钠静脉滴注作为预防措施的 RCT 研究。其中 23 项结果已发表或未发表的研究共囊括 3563 例患者的资料，396 例发生 CI-AKI。综合的相对危险度 (RR) 为 0.62 (95%可信区间为 0.45-0.86)，且不同研究具有明显的异质性。部分异质性由于已发表和未发表的研究估测值存在差异所造成的：RR 分别为 0.43 (95%可信区间 0.25-0.75) 和 0.78 (95%可信区间 0.52-1.17)。荟萃回归分析显示，小规模、低质量的研究通常关注对比剂使用后的短期预后，其结论更倾向于碳酸氢钠治疗可获益 (所有研究 P 值均<0.05)。其对于透析、心衰和总死亡风险是否有影响尚不明确。

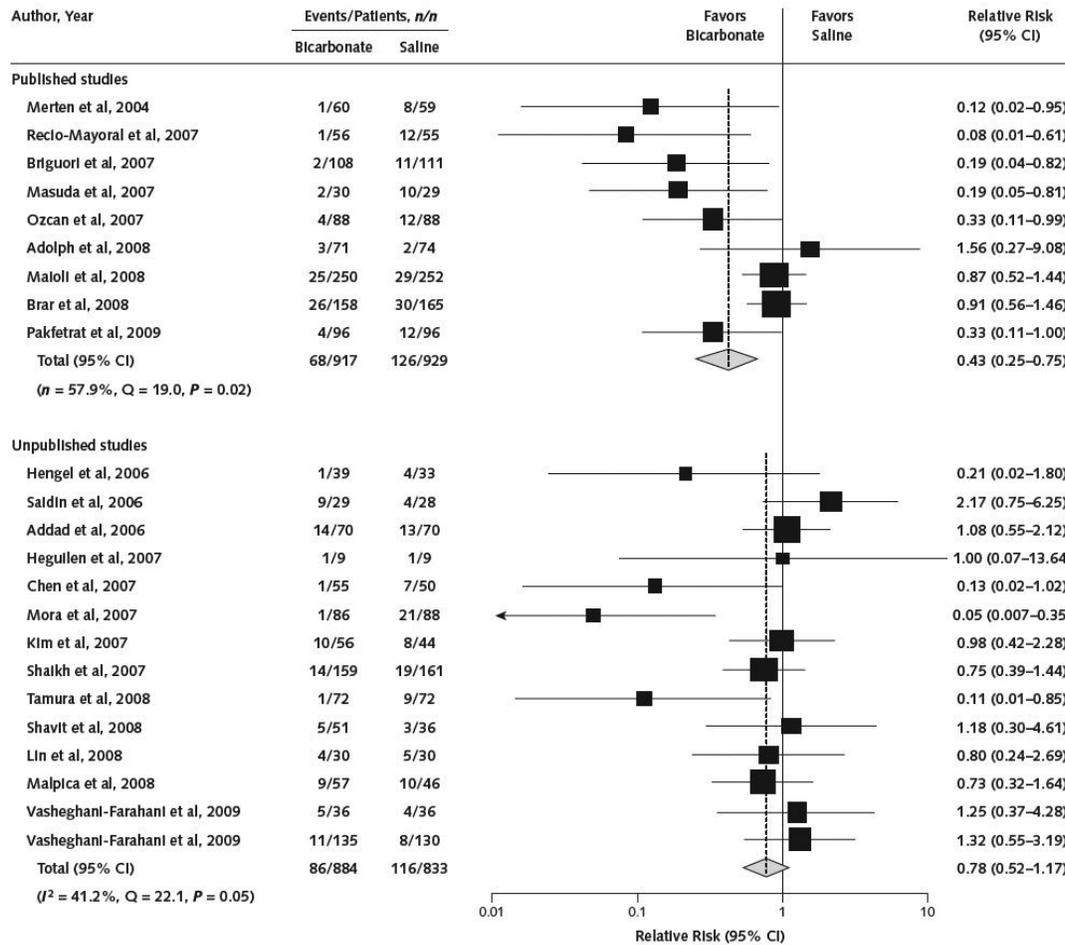


图 15 碳酸氢钠对比盐水治疗和 CI-AKI 的发生风险。已获得转载许可⁴⁸¹

附录表 22、23 总结了等张碳酸氢钠和单用等张盐水相比（不合用其他预防性措施）对 CI-AKI 预防作用的 RCT 研究。表中列出的所有研究各亚组的病例数均不少于 50 例，并且以全文发表。仅有三项研究直接对等张碳酸氢钠溶液和盐水^{470,482,483}进行了比较。Brar 等⁴⁸⁴进行的第四项研究中，碳酸氢钠和盐水组分别有 47% 和 46% 的患者服用了 NAC。第一项研究是一个小规模的单中心 RCT，纳入 119 例 $SCr \geq 1.1 \text{ mg/dl} (97.2 \mu\text{mol/L})$ 且肾功能稳定的患者，随机分为等张盐水或等张碳酸氢钠治疗组，在对比剂使用之前和之后进行输注。结果 CI-AKI（定义为对比剂使用后 48 小时内 SCr 较基础值升高 25% 以上）发生率在碳酸氢钠治疗组为 1.7%，盐水组为 13.6%。

Ozean 等⁴⁸³观察了三种不同的预防措施：输注碳酸氢钠、氯化钠以及输注氯化钠联合口服 NAC（600mg bid）。结果 CI-AKI（定义为对比剂使用后 48 小时 SCr 较基础值升高 25% 以上或绝对值超过 0.5mg/dl）在碳酸氢钠组的发生率（4.5%）显著低于单纯氯化钠治疗组（13.6%， $P=0.036$ ）。以 Mehran 肾脏病风险评分校正后，CI-AKI 的发生危险在碳酸氢钠治疗组仍然显著低于氯化钠治疗组（校正的 RR 为 0.29， $P=0.043$ ）。

与之相反，Adolph 等⁴⁸²的研究在冠脉造影后 1 天未观察到两种液体治疗效果的差别，即使在造影后第 2 天，绝大多数指标在两组中也是相似的。上述研究中的患者均不需要进行 RRT。

最后，近期发表的一项回顾性研究分析了心血管造影后给予碳酸氢钠或生理盐水治疗对 CI-AKI（定义为对比剂使用后 48 小时内 SCr 较基础值升高 25%以上）预防效果的差异。一组患者（n=89）接受预防性碳酸氢钠治疗；另一组进行生理盐水输注（n=98）。碳酸氢钠治疗组患者与生理盐水组相比基础肾功能较差，SCr 基础水平较高[SCr 1.58 ± 0.5 mg/dl(140 ± 44.2 μ mol/l) vs 1.28 ± 0.3 mg/dl(113 ± 26.5 μ mol/l)，P=0.001]、eGFR 较低。在给予对比剂之后，生理盐水治疗组 eGFR 显著下降者占 6.4%、SCr 显著上升者占 11.3%，而碳酸氢钠治疗组肾功能无明显变化。碳酸氢钠组中 3 例（3.4%），生理盐水治疗组中 14 例患者（14.3%）发生 CI-AKI（P=0.011）。生理盐水治疗组中 2 例，而碳酸氢钠组中无一例需要透析治疗。此研究说明碳酸氢钠相比于生理盐水治疗能更有效地减少 CI-AKI 的发生。

三项研究对碳酸氢钠联合 NAC 与生理盐水联合 NAC 的治疗进行了比较⁴⁸⁶⁻⁴⁸⁸。Recio-Mayoral 等⁴⁸⁸开展的前瞻性单中心 RCT 研究连续观察了 111 例行急诊冠脉成形术治疗的急性冠脉综合征患者。其中一组患者在应用对比剂前给予碳酸氢钠输注联合 NAC 治疗并且持续到血管成形术后 12 小时。另一组患者（对照组）接收了术后 12 小时的标准等张盐水输注方案。两组患者均在次日口服 NAC 2 次。急诊血管成形术后 SCr 上升 >0.5 mg/dl (>44.2 μ mol/l) 的发生率在碳酸氢钠治疗组为 1.8%，盐水治疗组为 21.8%。两组间死亡率和需要进行 RRT 的比例无显著差异。Briguori 等⁴⁸⁶将进行冠脉和/或外周血管成形术的 326 例 CKD 患者（SCr ≥ 2 mg/dl [177 μ mol/l]和/或 eGFR <40 ml/min/ 1.73 m²) 随机分为三组：预防性 0.9%盐水输注+NAC 治疗（n=111）、碳酸氢钠+NAC 治疗（n=108）以及 0.9%盐水+乙酰唑胺+NAC 治疗组（n=107）。CI-AKI 定义为在术后 48 小时内 SCr 较基础值升高 25%以上。结果 CI-AKI 的发生率在盐水+NAC 组为 9.9%，碳酸氢钠+NAC 组为 1.9%（P=0.019，相比于盐水+NAC 治疗），盐水+乙酰唑胺+NAC 治疗组为 10.3%（P=1.00，和盐水+NAC 组比较）。死亡率以及需要行 RRT 的比例组间无显著差异。尽管这两项研究提示无论是否联合 NAC，等张的碳酸氢钠溶液，与等张盐水相比均能更好地预防 CI-AKI 的发生，但此两项研究均不能被认为具有结论性。

Maioli 等⁴⁸⁷开展的一项前瞻性研究在 502 例 eGFR <60 ml/min 并且接受冠脉造影或介入治疗的患者中，比较了 NAC 治疗基础上联合碳酸氢钠或等张盐水对 CI-AKI 的预防作用。CI-AKI 定义为术后 5 天内 SCr 绝对值上升 ≥ 0.5 mg/dl (44.2 μ mol/l)，总发生率为 10.8%；其中碳酸氢钠组为 10%，盐水治疗组为 11.5%。两组中，发生 CI-AKI 的患者 SCr 上升水平无显著差别。基于此项最新的前瞻性研究结果，与生理盐水相比碳酸氢钠似乎不能更有效地预防 CI-AKI 的发生。此外，另一项在 Mayo 医学中心进行的回顾性队列研究评估了 CI-AKI 发生风险与应用碳酸氢钠、NAC 或二者联合治疗的关系。令人意外的是，静脉输注碳酸氢钠和升高的 CI-AKI 发生率有关⁴⁸⁹。

人们往往会持这样的观点，即当存在质疑时，往往会选择效果可能较好的某种措施，但 CI-AKI 工作小组的专家们还会考虑这种措施可能存在的危害。等张的碳酸氢钠溶液通常由 154ml 的 8.4%碳酸氢钠和 846ml 的 5%碳酸氢钠组成，最终钠和碳酸氢根浓度均为 154mmol/l。由于溶液的配制常在患者的床边或在药房完成，可能发生差错而造成高张碳

酸氢钠的输注。可能的危害来自于配置剂量的错误，以及配置溶液造成的额外工作负担，这些实际的临床问题在我们决定采用碳酸氢钠而不是标准等张盐水进行预防性治疗时都应该加以考虑。由这些具有中等质量的研究证据总结来看，CI-AKI 工作小组认为碳酸氢钠溶液治疗可能减少 CI-AKI 的发生风险，但结论并不统一（附录表 22）。由以上讨论可见，在制备碳酸氢钠溶液的过程中存在潜在的风险和增加额外工作负担，因此工作小组不建议亦不反对选择某种液体进行补液治疗（等张盐水或碳酸氢钠）。因此，两种液体都可以用于 CI-AKI 的预防。

4.4.2: 对于 CI-AKI 的高危患者，我们建议不能仅给予口服补液治疗（1C）

原理

口服补液扩容治疗可能有一些益处，但缺乏充分证据说明其与静脉扩容治疗效果相当⁴⁹⁰。一项小型 RCT 研究在 53 例非急诊心导管术患者中发现，静脉扩容治疗比自由饮水的口服补液治疗更有效降低 CI-AKI 风险⁴⁹¹。新近的一项试验观察了 180 例肾功能完好的患者进行冠脉 CT 造影时采用口服液体扩容治疗对肾功能的保护情况。患者分为两组：106 例在冠脉 CT 造影后 SCr 升高；74 例 SCr 无变化。口服液体的剂量和 SCr 的变化百分比，以及 eGFR 变化的绝对值之间存在显著相关性。在多因素回归分析中，口服液体的剂量是预测 SCr 升高的唯一因素。然而，近期的另一研究也比较了口服（合用或未合用碳酸氢钠）和静脉补液治疗（等张盐水或碳酸氢钠）的疗效差别，结果在肾功能轻度损害的 CKD 患者中未观察到 CI-AKI 发生率的显著差异。如果上述结论能在更大规模的研究中得以验证，口服补液治疗将能与静脉补液扩容治疗同样有效地预防对比剂使用后出现的肾功能减退，且方法更加实用，而不会增加额外的住院时间或者院内的死亡率⁴⁹³。

N-乙酰半胱氨酸在预防 CI-AKI 中的作用

4.4.3: 我们建议对 CI-AKI 的高危患者采用口服 N-乙酰半胱氨酸联合等张晶体溶液治疗的方法进行预防（2D）

原理

很多研究，但并不是所有研究观察到如果在发生 CI-AKI 之前应用 N-乙酰半胱氨酸（NAC），具有保护作用；详见 McCullough 的综述⁴⁹⁴。此外，虽然 NAC 有可能对心肌以及凝血功能造成损伤，但是总体来说其价格低廉且较为安全³⁷¹⁻³⁷³。如一些 CI-AKI 的 RCT 研究中示，NAC 的安全性还应进一步改进，尤其当静脉使用大剂量治疗时。在对乙酰氨基酚中毒的前瞻性研究中，静脉给予 NAC 治疗在 48% 的受试者中发生过敏反应³⁷⁴。尽管大多数患者反应轻微，但至少有一例报告出现致命的哮喘发作³⁷⁵。需要指出的是，在对乙酰氨基酚中毒研究时所应用的 NAC 剂量明显高于预防 CI-AKI 时的“大剂量”。一项近期发表的综述⁴⁹⁵提示 NAC 300mg/kg 静脉滴注超过 21 小时，980mg/kg 静脉滴注大于 48 小时以及 1330mg/kg 口服治疗 72 小时以上均可同等有效地预防非复杂性、早期发生的急性对乙酰氨基酚过量所导致的肝毒性。尽管在预防 CI-AKI 的有关研究中，NAC 的给药剂量各不相

同，例如其中一项研究⁴⁹⁶采用静脉滴注“大剂量”NAC 2x1200mg 每日（共 2-3 天）的治疗剂量，远远低于对乙酰氨基酚中毒时所采用的 NAC 高治疗剂量。针对大剂量 NAC 研究的荟萃分析，将“大剂量”定义为超过 1200mg 的每日剂量或在围手术期单次治疗剂量大于 600mg（围手术期指对比剂使用即刻或使用后 4 小时之内）。需要记住 FDA 并没有标注 NAC 作为 AKI 的预防药物。

附录表 24、25 总结了相当多的 RCT 研究，观察了与安慰剂相比较，NAC 对于降低病死率、降低需要 RRT 的发生或预防 CI-AKI 发生的作用。大多数的研究设计均采用以静脉补液为基础的治疗（等张盐水或等张碳酸氢钠）。此外，几乎没有研究观察 NAC 对改善重要的“硬终点”（如全因死亡率、需要 RRT 或 SCr 加倍的发生率）的治疗效果。目前还没有证据表明对于 CI-AKI 的高危患者，口服或静脉 NAC 治疗能够降低应用对比剂后的死亡率或需要 RRT 的发生率。仅有一项研究（Marenzi 等⁴⁹⁸）显示 NAC 可显著降低血管成形术后患者的院内死亡率。CI-AKI 患者（定义为 SCr 上升超过基础值的 25%）总体的院内死亡率高于未发生 CI-AKI 者（26%比 1%， $P<0.001$ ）。对照组中 13 例患者（11%）死亡，标准剂量 NAC 治疗组中 5 例（4%）、大剂量 NAC 组中 3 例（3%）患者死亡（ $P=0.02$ ）。除此之外的其他研究均未显示 NAC 治疗在改善死亡率方面的有益作用（附录表 25）。总体而言，此研究的证据被视为具有中等质量，其对死亡率的可能改善作用存在质疑。

在不同研究中，NAC 治疗对 CI-AKI 发生率的影响其结果并不一致。如附录表 24 中的研究证据表显示 NAC 可减少 CI-AKI 发生的证据，这些证据来源于许多具有不同结论的研究，其中大多数为高质量或中等质量的。其中一项研究观察到 NAC 具有剂量依赖的保护作用⁴⁹⁸。该项研究中，标准剂量 NAC 治疗组 CI-AKI 的发生风险降低了 54.5%，大剂量治疗组降低了 75.8%。这些发现和许多研究认为 NAC 无效的结论相矛盾，尤其是 Webb 等报告的大型研究⁴⁹⁹，该研究在纳入 487 名患者之后分析发现 NAC 治疗无效而被数据安全监控委员会提前终止。在前文已提及，与 NAC 联合盐水治疗相比，NAC 联合碳酸氢钠治疗⁴⁸⁶具有中等程度的获益。

正如 Fishbane 等³⁶⁴所评论的，大多数发表的关于 NAC 预防 CI-AKI 的研究规模非常小，因此进行荟萃分析可能更全面地认识此项治疗方法的应用。迄今为止，发表的 11 项荟萃分析中，有 7 项认为 NAC 治疗可以预防 CI-AKI³⁶⁴。然而，在前文中已指出，这些相关的研究结论具有明显的不一致性和著作发表偏倚，这些都会导致结论出现偏差，“因此在导入数据进行整合分析以评估治疗的有效性时，应当排除在统计学或临床上差异悬殊的研究”^{500,501}。最近的一项前瞻性 RCT 研究⁵⁰²对肾功能减退患者（ $\text{CrCl}<60\text{ml/min}$ 和或 $\text{SCr}\geq 1.1\text{mg/dl}[97.2\ \mu\text{mol/l}]$ ）进行冠脉造影术时采用口服大剂量 NAC 和大剂量维生素 C 治疗进行比较。初级终点定义为 SCr 上升幅度的最高值，次级终点是发生 CI-AKI（定义为对比剂使用后 48 小时内 SCr 较基础值上升 $\geq 25\%$ ，和或绝对值 $\geq 0.5\text{mg/dl}[44.2\ \mu\text{mol/l}]$ ）。结果 NAC 组 SCr 上升幅度的最大值显著低于维生素 C 治疗组（分别为 $-0.03\pm 0.18\text{mg/dl}[-2.65\pm 15.9\ \mu\text{mol/l}]$ 和 $0.04\pm 0.20\text{mg/dl}[3.54\pm 17.7\ \mu\text{mol/l}]$ ， $P=0.026$ ）。从 CI-AKI 发生率来看更倾向于 NAC 治疗优于维生素 C 治疗的结论（1.2%比 4.4%），尽管差异无显著性（ $P=0.370$ ）。该

研究显示口服大剂量 NAC 治疗较维生素 C 似乎能更有效地预防 CI-AKI，尤其是对于糖尿病合并基础 CKD 的患者。

最近发表的一项随机、单盲、对照试验观察了应用 NAC 预防 CI-AKI 和再灌注损伤的效果⁴⁹⁶。研究对象为应用中等剂量对比剂（120-230ml 等渗对比剂）进行冠脉成型术的 ST 段抬高心肌梗塞（MI）患者，随机分为大剂量 NAC（2×1200mg/d，治疗 48 小时）组；安慰剂+补液治疗组。结果显示，NAC 组 CI-AKI 发生率为 14%，安慰剂组为 20%（P=0.28）。两组间心肌挽救指数（myocardial salvage index）相同。氧化应激标志物水平，包括活性氧蛋白产物以及氧化低密度脂蛋白，在 NAC 治疗组减低 20%，而安慰剂组无变化。

尽管大剂量静脉 NAC 治疗可以减少氧化应激，但是在非选择性的冠脉成型术患者中，NAC 治疗与安慰剂相比对于 CI-AKI 和心肌再灌注损伤的发生并没有显现额外的临床益处。最近 Trivedi 等⁴⁹⁷发表了一项荟萃分析，纳入了所有观察口服或静脉应用大剂量 NAC 治疗的随机对照前瞻性研究（“大剂量”定义为日剂量>1200mg 或围手术期的单次给药剂量>600mg；围手术期是指对比剂使用即刻或使用后 4 小时之内）。总体来说，大剂量 NAC 治疗时 CI-AKI 发生的 OR 值为 0.46（95%可信区间 0.33-0.63），与较保守的研究结果预测的效果相似（OR 值为 0.52；95%可信区间 0.34-0.78）。

另一项近期发表的对 RCT 研究的荟萃分析囊括了已发表的临床研究及会议摘要（图 16）⁵⁰³，关注的初级和次级研究终点分别为 CI-AKI 和需要透析治疗的肾衰竭。共有 10 项 RCT 研究符合入选条件，其中 9 项比较了碳酸氢钠和 NAC 联合治疗与 NAC、生理盐水治疗的效果。一项研究仅对联合治疗与 NAC 单药治疗进行了比较；另一项研究则对联合治疗与 NAC+生理盐水、NAC、维生素 C 治疗的效果均进行了比较。综合这些研究的结果发现，NAC+静脉碳酸氢钠的联合治疗与上述其它联合治疗方案相比，可以减少 35%的 CI-AKI 发生风险（RR 0.65；95%可信区间 0.4-1.05），但未能显著减少需要透析治疗的肾衰竭的发生（RR 0.47，95%可信区间 0.16-1.41）。由此可见，联合 NAC+碳酸氢钠的预防性治疗在相当大的程度上可以降低 CI-AKI 的发生，但不能避免需要依赖透析的肾衰竭的发生。文章建议对于所有高危的患者（急性病例或存在基础性 CKD 的患者）均应给予联合治疗预防 CI-AKI。多数研究采用口服 NAC，部分选择静脉滴注或口服与静脉相结合的方式，此外，NAC 的治疗剂量和给药时机上也可能存在差异。

近期新发表的一项研究未被包括在前述的荟萃分析之中。Koc 等对合并轻、中度肾功能不全（SCr \geq 1.1mg/dl[\geq 97.2 μ mol/l]或 CrCl \leq 60ml/min）并进行冠脉造影的患者，观察静脉 NAC 治疗以及补液治疗预防 CI-AKI 的效果。其中一组患者接受静脉 NAC 治疗（造影前一日和当日静脉注射 600mg，2 次/日）以及大剂量生理盐水输注，第二组患者仅给予大剂量生理盐水输注，第三组（对照组）患者输注标准剂量的生理盐水。NAC+大剂量生理盐水治疗组患者在冠脉介入治疗前日和当日接受 NAC 600mg 静脉注射，每日 2 次（总量 2.4g），同时给予 0.9%盐水 1ml/kg/h 静脉输注（冠造前日、当日及次日）。大剂量生理盐水组应用同等剂量的生理盐水，而对照组仅在冠脉造影前 12 小时以及之后 12 小时输注 0.9%

盐水 1ml/kg/h。结果显示，NAC+大剂量生理盐水组 CI-AKI 的发生率低于未使用 NAC 的大剂量盐水治疗组。但大剂量生理盐水组和对照组相比较，初级和次级终点的发生率均无显著差异。

总之，基于研究证据表以及近期的研究结果，NAC 预防 CI-AKI 的证据并不一致并且没有足够的说服力。另一方面，口服 NAC 不良事件的发生风险较低且治疗花费低廉。

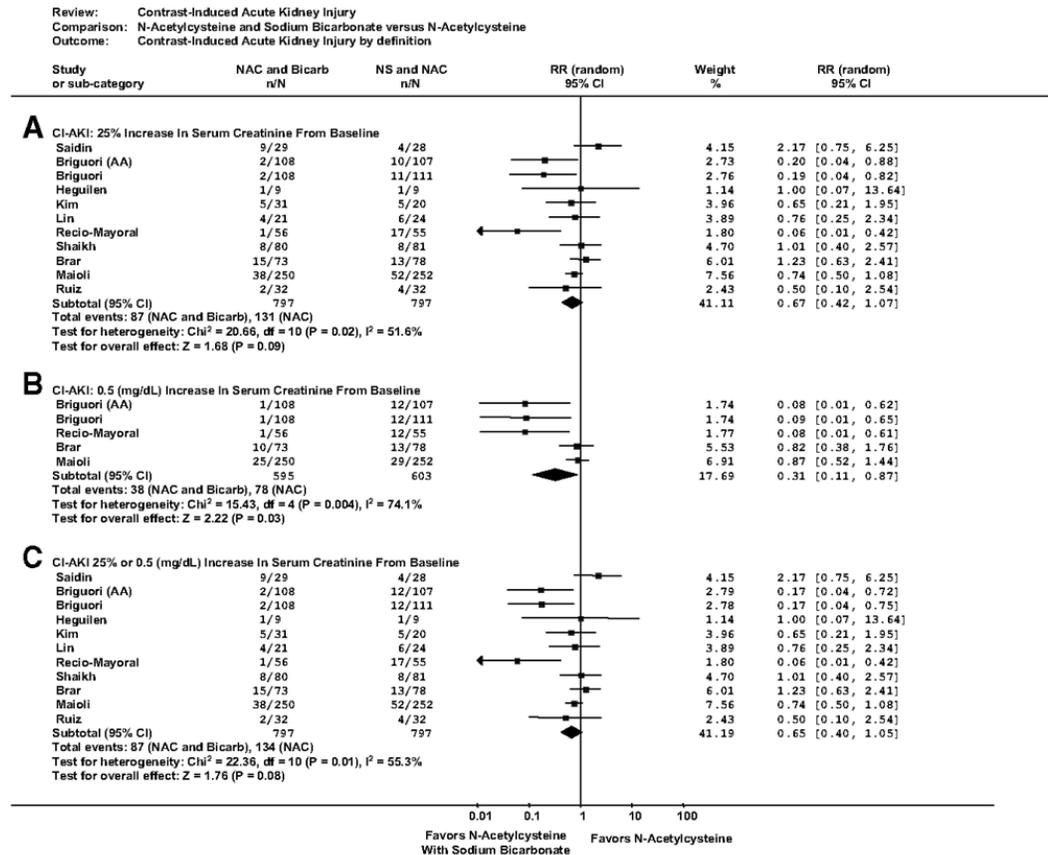


图 16. NAC+碳酸氢钠和 NAC 治疗相对 CI-AKI 发生风险的影响。已获得转载许可⁵⁰³。

茶碱和非诺多泮在 CI-AKI 预防中的作用

茶碱

4.4.4 我们建议不使用茶碱预防 CI-AKI (2C)

原理

由于静脉应用对比剂后血浆腺苷浓度和尿液排泄腺苷增加，因此有研究推荐在应用对比剂的患者预防性使用腺苷拮抗剂⁵⁰⁵。2005 年发表的一项系统综述的荟萃分析（包含 9 项 RCT，585 例患者）⁵⁰⁶，以及 2008 年发表的另一项荟萃分析（包含 6 项 RCT，629 例患者）⁴³² 阐述了腺苷在预防 CI-AKI 中的作用。两项研究均显示预防性腺苷治疗可能不具备显著的肾脏保护。与对照组相比较，腺苷治疗组 CI-AKI 的发生率有所下降（Bagshaw: OR 0.4, CI 0.14-1.16, P=0.09; Kelly: OR 0.49, CI 0.23-1.06, P=0.14），造影后 48 小时的 SCr 水平显著降低（-0.17 mg/dl; 95%CI -0.2~ -0.06mg/dl[-15.0μmol/l, CI -17.7~-5.30 μmol/l];

P=0.002)。然而总体益处较小且不同研究的结论并不一致。在接受等渗、非离子型对比剂及预先给予盐水输注治疗的患者中，腺苷治疗的收益不显著。

无一项荟萃分析纳入了 2006 年发表的一项对 91 例患者进行 150 例次对比剂治疗的观察研究，此项研究直接比较了腺苷、NAC 和二者联合的肾脏保护作用⁵⁰⁷。全部患者具有至少一项 CI-AKI 的危险因素并且低渗对比剂的使用剂量均超过 100ml。结果显示，腺苷治疗组 CI-AKI 的发生率显著低于 NAC 预防性治疗组（2%比 12%，P=0.045），但是与二者联合治疗组相比无差异。在合并基础肾功能损害（SCr>1.5mg/dl[133μmol/l]）的患者中，腺苷（对比剂使用前 30 分钟单次静脉给药 200mg）的肾脏保护作用更具优势（P=0.008）。此外，近期还有研究观察了 217 例 eGFR 30-60ml/min 的冠脉造影患者，随机分为三个预防治疗组：等张盐水（1ml/kg/h，造影前及之后各 12 小时）（组 1，n=72）；等张盐水（给药方法同组 1）+NAC（600mg 口服，2 次/日，造影前日和当日）（组 2，n=73）；以及等张盐水+NAC（给药方法同组 2）+茶碱（200mg 口服，2 次/日，造影前日及当日）（组 3，n=72）。结果显示，CI-AKI 的发生率（定义为血管内给予对比剂治疗后 48 小时内 SCr 上升>0.5mg/dl 或 44.2μmol/l）分别为 6.9%（组 1），9.6%（组 2）和 0%（组 3）（P<0.03），这一结果提示在常规方案中加入茶碱，能够更好地预防 CI-AKI。值得注意的是，至少在此项研究中，与等张盐水单药治疗相比，增加 NAC 治疗并未增加额外的保护作用。

最新的一项研究⁵⁰⁹将患者随机分为给预防性给予生理盐水+碳酸氢钠+茶碱（口服或静脉给药）组和生理盐水+碳酸氢钠治疗组。相比于碳酸氢钠单药治疗，腺苷+碳酸氢钠的联合预防方案显著降低 CI-AKI 的发生（1.6%比 7.9%，P=0.015）。研究采用口服茶碱 200mgbid，对比剂使用前日开始至用后 24 小时；或者对比剂使用前静脉给药 200mg，之后口服 200mgbid 持续至对比剂应用后 48 小时。茶碱预防性治疗显著降低中、高危患者 CI-AKI 的发生率（0%比 8.8%，P=0.022；9.1%比 42.1%，P=0.014）。此项研究未报告茶碱的不良反应。

尽管这些研究提示腺苷治疗可能有助于高危患者 CI-AKI 的预防，但其在心血管方面的副作用以及与其他众多药物之间的相互作用^{510,511}都应该被充分认识（附录表 26、27）。从以往的研究证据来看，腺苷治疗有效的证据很少且治疗的风险/收益比不确定，因此 CI-AKI 工作小组不支持腺苷用于 CI-AKI 的预防。

非诺多泮

4.4.5: 我们推荐不要应用非诺多泮预防 CI-AKI (1B)

原理

非诺多泮是一种选择性多巴胺 A1 受体的兴奋剂，理论上可以增加血流量，特别是肾髓质的血流量。一些缺乏对照的研究（历史性对照，回顾性综述）提示非诺多泮可以减少对比剂相关肾病的发生风险，并且一项小规模初步试验显示其可能具有应用前景（参见 Stacul 等⁵¹²的综述）。然而，两项前瞻性随机试验却显示了阴性结果^{220,513}。第一项研究中⁵¹³，患者被随机分为盐水单药治疗组或合用非诺多泮组（0.1μg/kg/min，对比剂使用前 4 小时持续至之后 4 小时），第三组为 NAC 治疗组。结果显示，CI-AKI 的发生率在非诺多泮组

(15.7%)和对照组(15.3%)相似,和盐水电解质治疗相比也无额外益处。第二项较大规模的研究²²⁰,同样证实非诺多泮治疗并没有更多获益。在这项有315例患者参加的双盲研究中,所有患者均接受0.45%盐水的输注,在此基础上随机分为非诺多泮(0.05 μ g/kg/min,对比剂治疗前1小时开始,逐渐加量至0.1 μ g/kg/min;持续到对比剂治疗后12小时)和安慰剂组。结果应用对比剂后96小时CI-AKI的发生率(非诺多泮,33.6%;安慰剂,30.1%)或治疗后30天时需要透析、再入院或死亡的发生率在两组间无差别。

他汀类药物在 CI-AKI 预防中的作用

近期两项研究分析了CKD患者应用他汀类药物预防CI-AKI的治疗效果。在第一项研究中⁵¹⁴,31例患者被前瞻性地分为阿托伐他汀80mg/d或安慰剂组(对比剂治疗前开始服药,至治疗后48小时)。所有患者均同时进行盐水输注和口服NAC治疗。结果安慰剂组中生16例发生CI-AKI(11%),阿托伐他汀组15例发生CI-AKI(10%)。持续的肾脏损伤(定义为对比剂治疗后1个月时SCr较基础值升高>25%)在安慰剂组的发生率为30%,阿托伐他汀组为31%。第二项研究⁵¹⁵随访观察了431例患者,其中的194例服用普伐他汀进行降胆固醇的治疗。在对比剂治疗前(基础值)和之后的48小时内(治疗后的高峰值)进行SCr的检测。Logistic回顾分析显示普伐他汀治疗、对比剂治疗前的SCr基础值和对比剂的使用剂量与CI-AKI风险降低独立相关。然而,这样的研究结论是易受所谓“健康用户效应”干扰的,即某个治疗组本身具有降低的风险,其原因为相对健康的生活方式而不是由于应用某种药物,该药物治疗仅仅是该种生活方式的标志。例如,服用他汀类药物治疗的患者可能属于治疗依从性较好的人群,其同时服用的其他药物可能减少不良反应事件的发生。

补充材料

附表22: 静脉注射碳酸氢钠预防CI-AKI的RCT证据资料。

附表23: 静脉注射碳酸氢钠预防CI-AKI的RCT汇总表。

附表24: N-乙酰半胱氨酸预防CI-AKI的RCT证据资料。

附表25: N-乙酰半胱氨酸预防CI-AKI的RCT汇总表。

附表26: 茶碱预防CI-AKI的RCT证据资料。

附表27: 茶碱预防CI-AKI的RCT汇总表。参见:

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 4.5 章：血液透析和血液滤过的作用

4.5.1: 我们不推荐对 CI-AKI 高危的患者采用预防性血液透析或血液滤过的方式移除对比剂 (2C)

原理

对比剂主要通过肾小球滤过清除，其总体和肾脏清除率均与 GFR 相关；因此在肾功能衰竭的患者，肾脏对于对比剂的排泄是延迟的（参见 Deray 等的综述⁵¹⁶）。对比剂能够有效地经过血液透析清除，一次性的透析治疗能够有效清除 60-90% 的对比剂^{516,517}。基于这些观察的结果，一些研究尝试对于 CI-AKI 的高危患者采用预防性血液透析的治疗方法。但大多数并未观察到 CI-AKI 发生率的降低^{516,518}。例如，Vogt 等⁵¹⁸ 记录了 113 例 SCr>2.3mg/dl (>203 μ mol/l) 的患者应用对比剂之前及之后 6 天当中肾功能及其他指标的变化，是否需要血液透析治疗以及相关的临床事件发生情况。结果在进行预防性血液透析治疗的 55 例患者中有 8 例、未进行预防性血液透析治疗的患者中有 3 例 (P=0.12) 在使用对比剂之后需要进行透析治疗。Reinecke 等⁵¹⁹ 进行了一项前瞻性单中心试验，连续观察了 424 例 SCr 在 1.3-3.5mg/dl (115-309 μ mol/l) 并接受选择性冠脉造影检查的患者。所有患者造影前、后均进行补液治疗，在此基础上随机分为三种不同的预防治疗方案组：不进行额外治疗的对照组、单次血液透析组和口服 NAC 组。结果显示：在造影后 48-72 小时，CI-AKI（定义为 SCr 上升 \geq 0.5mg/dl 或 44.2 μ mol/l）的发生率在对照组（仅补液治疗）为 6.1%，血液透析组为 15.9%，NAC 组为 5.3%（意向性分析，P=0.008）。30-60 天后 SCr 升高 \geq 0.5mg/dl (44.2 μ mol/l) 的发生情况在各组间无差异（分别为 4.8%，5.1%，和 3.1%，P=0.700）。采用 Cox 回归生存模型对长期随访数据（63-1316 天）的分析结果与此相似 (P=0.500)。由这项大型的研究可以得出结论，即并无依据显示在补液的同时进行预防性血液透析治疗能够改善预后，反而可能带来额外的害处。

一项非常重要的回顾性队列研究对 391 例进行心脏导管检查的患者（平均年龄 69 \pm 8 岁，伴有慢性肾功能不全，SCr \geq 1.3mg/dl; \geq 115 μ mol/l）进行了分析，也未发现进行预防性血液透析治疗能够获益⁵²⁰。相反，Lee 等⁵²¹ 进行的一项前瞻性 RCT 研究结果显示，预防性血液透析治疗对伴有严重肾功能不全（基础的肌酐清除率为 13ml/min/1.73m²）进行择期冠脉造影或冠脉介入手术的患者可能有效。患者在造影术前 6 小时和术后 12 小时均接受生理盐水 1ml/kg/h 静脉滴注，在此基础上随机分为术后即进行 4 小时血液透析治疗组或对照组。结果造影后 4 天时，血液透析组的 SCr 水平低于对照组。而血透治疗组 42 例患者中的 1 例 (2%)，对照组 40 例当中的 14 例 (35%) 需要临时性血液透析治疗。并且血液透析组中无一例患者，而对照组中有 5 例 (13%) 在出院之后仍需要依赖透析治疗 (P<0.05)。

近期的一项有关围手术期体外血液净化技术研究的荟萃分析⁵¹⁷ 显示，此类治疗方式

并不能减少 CI-AKI 的发生。从理论上预测，采用高通量透析器进行的血液滤过（HF）或血液透析滤过（HDF）的模式较应用低通量透析器进行的常规透析能够更有效地清除对比剂。然而，近期在有关刊物上发布的研究仍然认为采用 HF 或 HDF 预防 CI-AKI 存在争议（附录表 28,29）。Marenzi 等⁵²²连续观察了 114 例进行冠脉介入手术的慢性肾衰竭患者（SCr>2mg/dl 或 177 μ mol/l）。其中 58 例在应用对比剂之前即开始 HF 治疗并持续到之后的 24 小时，而另 56 例在同期仅给予 1ml/kg.h 的等张盐水治疗（根据心功能状况调整剂量）。结果 HF 组的住院死亡率为 2%，对照组为 14%（P=0.02），1 年的累计死亡率分别为 10%和 30%（P=0.01）。对照组中有 25%的患者需要临时性肾脏替代治疗，而 HF 组中仅有 3%。冠脉介入术后 SCr 水平较基线值上升>25%的情况在 HF 组发生率低于对照组（5% vs. 50%，P<0.001）。由于在 HF 或 IHD 治疗期间有效地清除了血液中的肌酐，因此很难确定观察到的 CI-AKI 发生率降低是否和在治疗期间肌酐被清除有关。

在随后的研究中，同一组研究者将 92 例 CKD 患者（CrCl \leq 30ml/min）随机分为三种不同的预防性治疗组，分别为：静脉输注等张盐水组（对照组）；接受对比剂治疗之前 12 小时输注盐水，而之后的 18-24 小时进行 HF 治疗组；以及在接受对比剂之前 6 小时和之后 18-24 小时进行 HF 治疗组。结果三组患者的院内死亡率分别为 20%，10%和 0%。需要进行临时性血液透析的患者在三组中依次为 9 例（30%），3 例（10%）和 0（0%）（P=0.002）。按照这些研究的结果，预防性 HF 组获得了最佳的临床预防效果，提示尽管 CI-AKI 的发生机制存在多种不同的假说，在接受对比剂之前给予维持等容状态的大量补液治疗在预防 CI-AKI 发病中具有重要作用。此研究进一步提示 HF 中的碳酸氢盐可能是其能够降低 CI-AKI 发生率的根本原因（附录表 29）。总之，对于严重 CKD 的患者，采用 HF/IHD 的方法预防 CI-AKI 的风险/受益比尚不确定，并且 IHD 与 HF 相比较的证据级别低。考虑到治疗的花费以及操作的逻辑可行性，只有在未来研究可以肯定地确认预防性 HF 治疗可以获益时，才会提倡进行此项预防措施。

补充材料

附表28：血液透析或者血液滤过预防CI-AKI的RCT证据资料。

附表29：血液透析或者血液滤过预防CI-AKI的RCT汇总表。

参见：

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

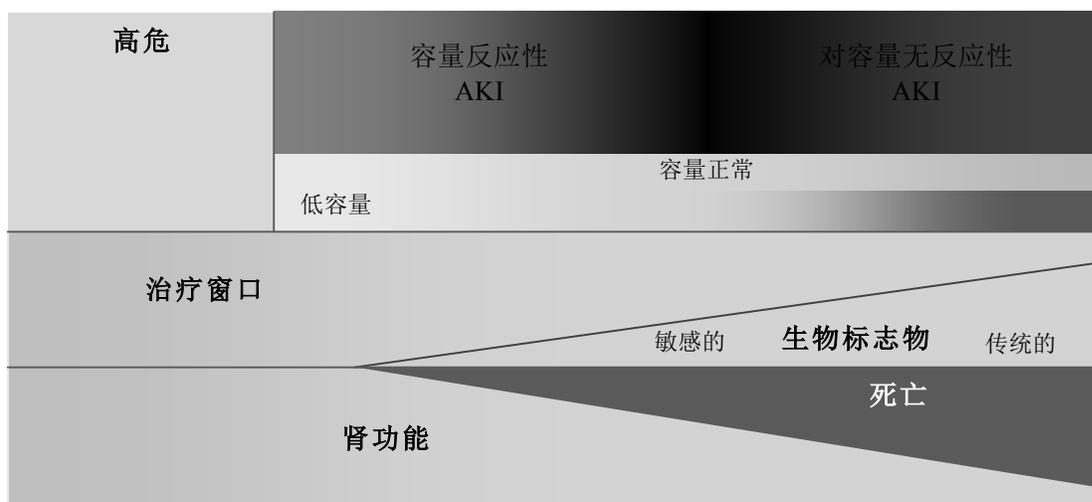


图 8. AKI 发展和临床演变的模式图

AKI 的概念包括对容量有反应和对容量无反应两个状态，两者并非泾渭分明，患者可以从一种演变为另一种。图中 x 轴代表时间，整个图描述了损伤进展、肾功能恶化过程中有限的“治疗窗”。随情况恶化，肾脏损伤和肾功能的标志物开始出现异常，但是传统的肾功能标志物（如尿素氮和肌酐）显著滞后于更敏感的肾脏损伤指标。死亡率随肾功能恶化而升高。AKI，急性肾损伤。经美国肾脏病学会许可后转载自 Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. Clin J Am Soc Nephrol 2008;3:962-967⁸²。网络连接地址：<http://cjasn.asnjournals.org/content/3/4/962.long>。

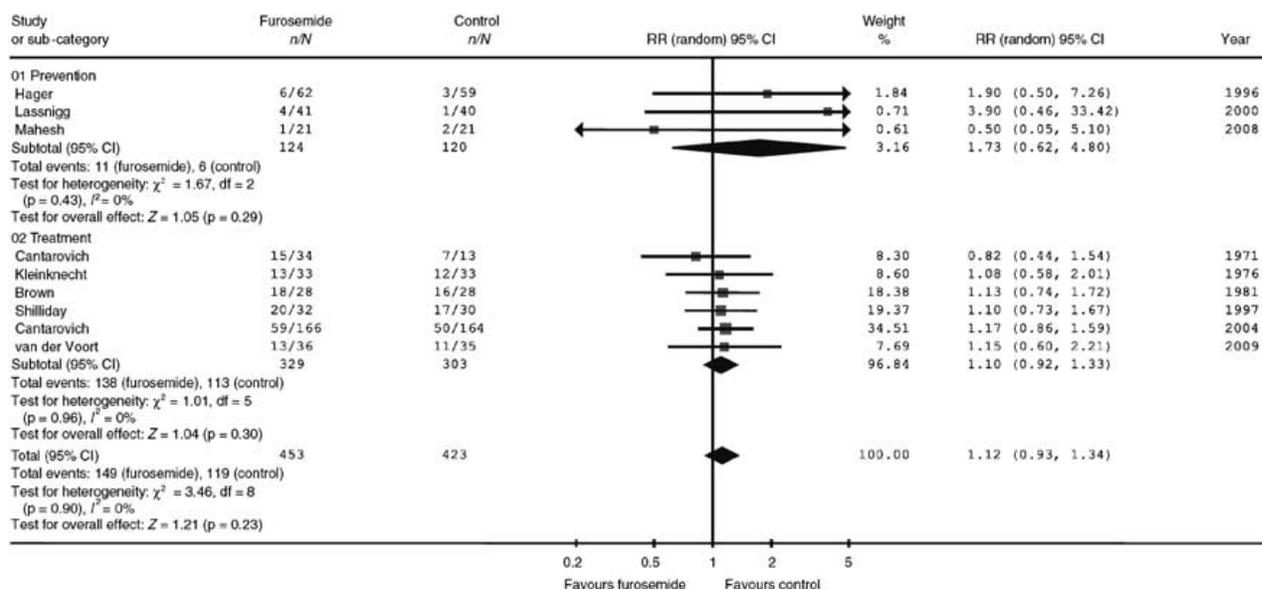


图 9. 呋塞米组和对照组治疗对于全因死亡的影响

经 John Wiley 和 Sons 允许，摘自 Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. Anaesthesia 2010; 65: 283–293。经许可后转载¹⁹³。

网络全文连接: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/ful>

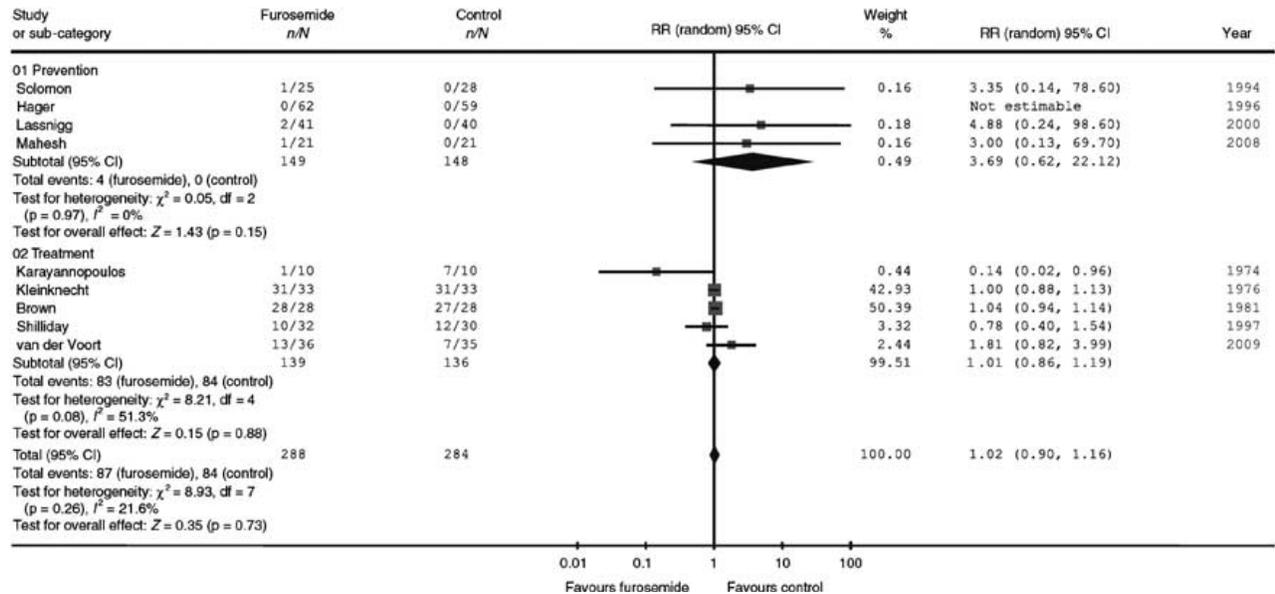


图 10. 呋塞米组和对照组治疗对于 RRT 需要的影响

经John Wiley 和 Sons允许, 摘自Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010; 65: 283–293。经许可后转载¹⁹³。

网络全文连接: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x/ful>

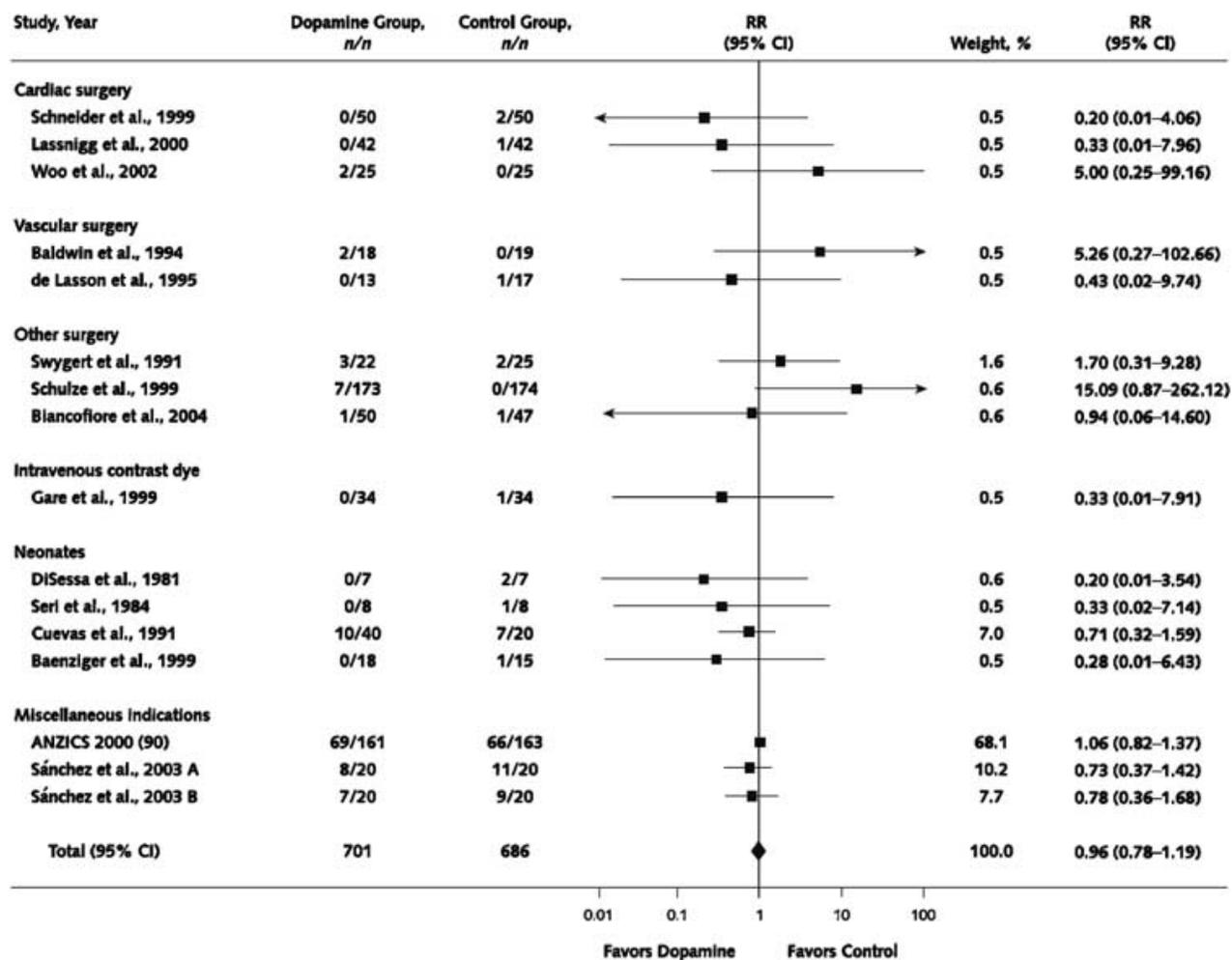


图 11. 低剂量多巴胺对于死亡率的影响

经美国内科医生学会允许摘自 Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510–524²¹²。

网络全文连接 <http://www.annals.org/content/142/7/510.full>

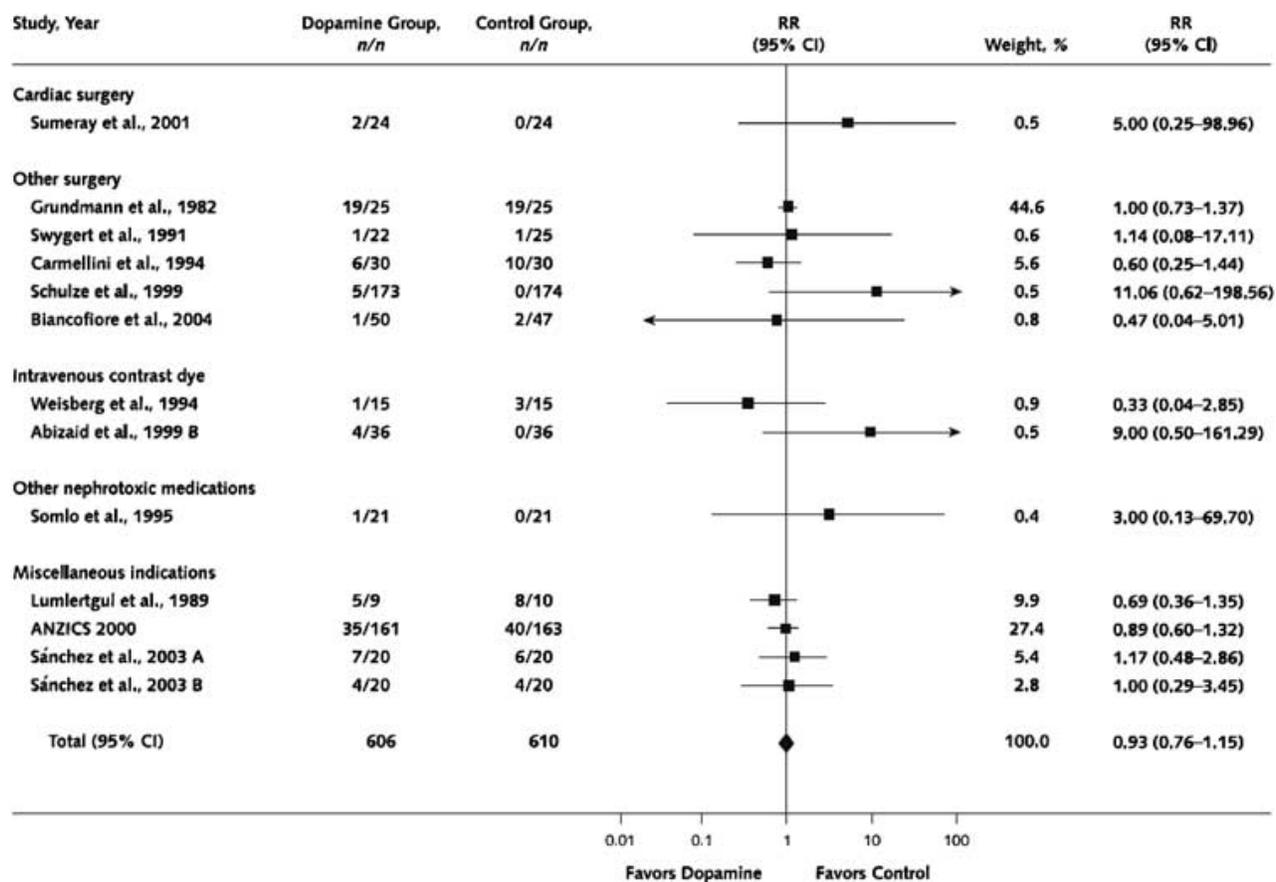


图 12. 低剂量多巴胺对于 RRT 需要的影响

经美国内科医生学会允许摘自 Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510–524²¹²。

网络全文连接 <http://www.annals.org/content/142/7/510.full>

第 5 部分: AKI 的透析治疗

Kidney International Supplements (2012) 2, 89–115; doi:10.1038/kisup.2011.35

第 5.1 章: AKI 肾脏替代治疗的时机

发生严重的AKI时, 肾科医生和ICU医生面临的两个最基本的问题是是否要进行肾脏替代治疗 (Renal replacement therapy, RRT), 以及何时开始RRT。近期发表的文章中, 开始RRT的时机被列为AKI首要研究方向之一⁵²⁴。然而在目前所有大规模的RCT研究中, 并未涉及这一重要问题。AKI透析治疗的适宜时机尚未确定。目前的临床实践中, 决定何时开始透析治疗通常基于临床表现容量负荷过重, 或实验室检查出现溶质紊乱 (如氮质血症, 高血钾, 严重的酸中毒)。然而, 如果没有上述表现时, 通常倾向于尽量推迟开始透析的时间, 这种倾向反应一种类似在CKD5期时的思维模式。

由于考虑到众所周知的和RRT相关的临床风险, 如低血压, 心律失常, 透析膜生物相容性, 血管通路的并发症和抗凝治疗; 一旦临床医生评估患者有自行恢复的可能, 他们更倾向于推迟进行RRT。同时也有一些顾虑, RRT有可能影响肾功能恢复, 增加进展为CKD的风险⁵²⁵。但是这些风险是否大于早期开始RRT治疗带来的益处仍然不清楚。

5.1.1: 当出现威胁生命的容量、电解质、酸碱平衡紊乱时, 紧急开始 RRT 治疗。(未分级)

5.1.2: 综合考虑临床指标, 包括可通过 RRT 改善的临床症状和实验室检查—而不是只考虑 BUN 和血肌酐的值—决定何时开始 RRT 治疗。(未分级)

理由

目前没有任何的RCT研究涉及威胁生命的情况, 大家都承认患者如果存在严重的高钾血症, 严重的酸中毒, 肺水肿和尿毒症并发症时, 应立即开始透析治疗。肾功能丧失, 促进钾细胞内转移的治疗 (如碳酸氢钠纠正酸中毒, 葡萄糖加胰岛素静脉注射, beta-2激动剂) 无效时, 钾只能通过RRT清除。另一方面如果在上述治疗无效后, 仅使用间断透析治疗, 钾的体外清除效率将下降, 透析后血清钾的反弹将更明显⁵²⁶。

代谢性酸中毒是严重AKI常见临床问题。尽管何时干预危重患者的代谢性酸中毒超过本指南的讨论范围, 和AKI相关联的代谢性酸中毒可以使用碳酸氢钠纠正, 很少需要紧急透析, 除非伴有容量负荷过重或尿毒症状态⁵²⁷。没有证据支持可使用血pH值和血碳酸氢根数值指导代谢性酸中毒是否开始透析治疗, 也不存在酸中毒透析时机的统一标准。一些毒性

的化学物和药物过量（如，水杨酸，乙二醇，甲醇，二甲双胍）可导致酸碱平衡紊乱，同时也可引起AKI。在上述情况下，RRT可促进药物和毒物的清除⁵²⁸⁻⁵³⁰。

仅有一项RCT研究评价了开始RRT的时间对预后的影响。Bouman等⁵³¹，将106例重症AKI患者随机分入提早和推迟开始RRT两组。提早治疗组在少尿（<30ml/小时持续6小时，即使血流动力学状态调整至稳定或使用利尿剂均无反应）12小时内，或肌酐清除率<20ml/分开始RRT。推迟开始RRT组参照经典的透析指标。该研究在ICU或住院死亡率，两组之间没有区别，存活患者的肾脏恢复情况没有区别，但是该研究样本太少，得不出确定的结论（附表30）

其余的数据均来自观察性研究。1960年至1970年代，一系列的病例研究，使用历史对照，提示早期开始透析治疗可提高生存率⁵³²⁻⁵³⁵。在这些研究中，使用血尿素或BUN用来区别透析的早晚。然而，这些研究中，早期开始透析治疗的病例通常采用更强化的透析方式，而晚开始的透析治疗的病例采用的透析方式强度较弱。近期更多的研究继续应用BUN作为开始RRT的生物学标记物。一些局限于创伤后⁵³⁶和心脏搭桥术后^{537, 538}AKI的单中心观察性研究显示BUN浓度较低时开始RRT可获益。一个多中心的前瞻观察性研究队列PICARD研究（Program to Improve Care in Acute Renal Disease）分析了来自不同地区不同种族的临床中心的243例患者，仍然使用BUN浓度作为透析指标，经过年龄，肝衰竭，败血症，血小板减少，血清肌酐校正，根据中心和透析起始模式进行分层，在高浓度BUN时（>76mg/dl [27.1mmol/L]）开始RRT和死亡率升高相关（RR 1.85; 95% CI 1.16-2.96）⁵³⁹。另一项前瞻性多中心观察性研究，包括了23个国家的54个ICU，RRT开始时间根据血尿素中位数（24.2mmol/L）进行分组，也按照进入ICU后发生AKI的时间分成早期（2天以内）延迟（2-5天）和晚期（超过5天）组。根据血清尿素值进行分组，透析开始时间对最终死亡率没有影响。然而根据进入ICU后发生AKI时间早晚进行分组，晚期组的粗死亡率（晚期组72.8% vs 延迟组62.3% vs 早期组59%，p=0.001）和影响因素校正的死亡率（OR 1.95, 95% CI 1.30-2.92, p=0.001）增加。总的来说，晚开始RRT组使用RRT时间更长，住院时间延长，更多的患者依赖透析生存⁵⁴⁰。然而，进入ICU后较晚发生的AKI是否和较早发生的AKI在病理生理和预后上有什么不同，仍不十分清楚。最新的关于这个问题的研究分析了外科ICU发生AKI的患者，发现晚期开始RRT（RIFLE-I或-F）是死亡率的独立预测因子（HR 1.846; CI 1.07-3.18）⁵⁴¹。

传统的RRT指征，来自于终末期的CKD患者，并不完全适用于AKI的所有情况。例如，即使BUN或血肌酐没有明显上升，大量的液体支持导致容量严重超负荷，可以作为开始RRT的指标。基于此，对ICU的患者来说，把透析治疗作为一种肾脏支持的方式，而不是肾脏替代治疗，显得更为合理。实际上，一些传统的透析指标（如尿毒症性心包炎，肺炎，脑病，凝血障碍）更应该考虑为AKI的并发症，而不是RRT的指征。另外，决定开始RRT的时候，还应考虑治疗的目标，除了考虑透析的一般目的，还应特别注意每一个病例的特点。AKI进行RRT治疗的目标如下：1）维持体液，电解质，酸碱的稳态；2）预防肾脏的进一步损伤；3）允许肾脏恢复功能；4）使其他的治疗（如：抗生素，营养支持）不受限制，不出现并发症。理想状态是达到上述治疗目的，因此优化透析开始时间，关键是对这些因素进行系统综合的评估（表-17）。

越来越多的证据显示，液体负荷增加与重症和AKI患者的不良预后相关，特别是在儿童^{83, 84, 542-549}。虽然液体负荷增加与不良预后之间的因果关系未得到证实，但是，对于血液动力学稳定的ARDS患者的随机性研究结果似乎支持这种关系⁵⁴⁹。把容量状态作为RRT指征的研究可以回答这个问题。有一项针对的随机研究的分析显示患者因为需要控制

代谢产物的水平接受 RRT 比为了解决容量负荷问题进行 RRT 的预后好，如果两者均存在，预后最差⁵⁵⁰。一项多中心的观察研究，分析 AKI 的患者每日体液平衡，死亡的患者每日液体正平衡的多⁸⁴。PICARD 工作组研究了 396 个有 AKI 需要进行 RRT 的 ICU 患者支持这个结论。存活者开始透析的液体负荷过重的情况低于死亡者(分别为基础体重的 8.8% 和 14.2% ，经对透析方式和病情严重性的评分校正后， $P = 0.01$)。透析开始时的液体过负荷是死亡的危险因素，校正的 OR 2.07 (95% CI 1.27-3.37)⁸³。这些数据提示，液体过负荷是否应作为开始 RRT 的指征需要考虑和进一步评估(参见儿童部分)。

决定开始 RRT 的其他的因素包括：基础疾病的严重程度 (影响肾功能的恢复)、其他器官衰竭的程度 (影响对容量负荷的耐受程度)、代谢产物的负荷 (如溶瘤综合征)、及营养支持和药物治疗所需的液体入量(表 17)。早期发现和准确预测哪些患者需要 RRT，可在需要的患者早期开始治疗，使不需要治疗的患者避免伤害。近期的证据显示有可能发现一些生物学标志物。血浆 NGAL 对是否开始 RRT 预测的 ROC 曲线下面积为 0.82⁵⁵¹。

表 17. RRT 治疗潜在应用范围

应用	评论
肾脏替代	这是传统的，占优势的方案，基于判断肾功能没有恢复的可能或者可能性较小
威胁生命的指征	没有实验证实这些标准
高血压	透析是清除钾离子的有效方式，然而需要反复监测血钾水平，调整治疗方案，防止反弹
酸血症	使用RRT纠正酸中毒的效果，决定于潜在疾病的治疗情况
肺水肿	RRT通常用来预防使用机械通气，在使用机械通气的患者治疗肺水肿也起重要作用
尿毒症并发症 (心包炎，出血等)	当今的医疗实践中很少等到出现尿毒症并发症才开始RRT
非紧急指征	
控制代谢产物	BUN 反应分解代谢速率和容量状态 SCr 受年龄种族肌肉容量，代谢率和容量状态改变的影响
液体清除	容量状态是决定RRT开始时间的重要指标
酸碱平衡的纠正	没有固定的标准
肾脏支持	这个方案基于使用RRT技术作为一种辅助措施，帮助改善肾功能，调整液体平衡，控制代谢产物水平。
容量控制	容量过负荷正逐渐被大家认为是一个和AKI预后相关的重要的因子 近期的研究显示在慢性心衰的患者清除液体对预后有益 通过调整超滤，在儿科心脏手术术中清除液体可改善预后
营养	少尿型的AKI限制液体的入量，可能限制营养支持，RRT可改善营养支持
药物治疗	RRT为药物的选择提供支持，使用RRT后不用过多考虑药物蓄积和液体蓄积的问题
电解质酸碱 增加和高血钠	患者肺损伤时高碳酸血症可通过RRT纠正，而不引起容量负荷平衡的调节

代谢产物调整 代谢产物的负荷应该考虑（如：溶瘤综合征）

尽管目前的证据不清，有一些研究正在进行来评估RRT治疗对于在败血症中清除细胞因子的作用。

AKI, 急性肾损伤; BUN, 血尿素氮; CHF, 充血性心衰; SCr, 血清肌酐; RRT, 肾脏替代治疗

儿童的问题

儿童急诊开始RRT要特殊考虑。儿童和青少年患者的范围从早产儿到25岁，体重范围1.5-200 kg。除此之外，流行病学调查，显示儿童AKI的原因在80年代是原发性肾小球病，到目前主要的因素是系统性疾病的或治疗引起的肾损伤（如 败血症和肾毒性药物）^{552, 553}。新生儿出生代谢缺陷，对饮食和药物治疗无反应，需要额外透析清除氨来降低死亡的风险，改善神经系统损伤的长期预后⁵⁵⁴。先天性心脏病婴儿接受外科手术时，经常在心肺手术后早期接受腹膜透析预防容量负荷过重或减少前炎症反应。而且儿童进入ICU后，多器官功能异常发展的非常快，72小时内最严重，死亡率在7天内最高^{555, 556}。因此，儿童重症患者开始透析时间十分重要。这部分的指南同样适合于腹透的儿童患者。关于儿童特殊透析情况的详细讨论超出本指南的范围，可参见有关综述^{557, 558}。重要的是，尽管两者之间的生理联系仍不清楚，容量负荷过重需要在需要CRRT的AKI患者，逐渐成为一个重要的和预后相关的危险因素（表 18）^{543-548, 559}。这项最大多中心前瞻性研究评估了这两者之间的关系，显示容量蓄积的程度在存活者中远低于未存活者（ $14.2 \pm 15.9\%$ vs. $25.4 \pm 32.9\%$ ， $P < 0.03$ ），用疾病严重程度校正后仍是同样的结果。这项研究还发现开始CRRT时，容量负荷重的组死亡率高， $>20\%$ 容量负荷组死亡率58%， $<20\%$ 容量负荷组，死亡率仅有40%⁵⁴⁶。一项回顾性研究显示，接受干细胞移植的患者发生AKI后，积极使用利尿剂和早期开始RRT治疗使存活率提高。所有的存活者（ $n = 11$ ）使用利尿剂或RRT，一直维持容量负荷的增加 $<10\%$ ，15例死亡的患者，只有6例（40%）容量负荷的增加 $<10\%$ ⁵⁵⁹。最新的一项研究在297例接受RRT的儿童患者重证实了：容量负荷的增加 $<10\%$ 组死亡率（死亡率29.6%），低于容量负荷的增加10-20%组（死亡率43.1%），和容量负荷的增加 $>20\%$ 组（死亡率65.6%）⁵⁴⁸。越来越多的证据提示早期开始RRT预防液体负荷过重，可改善预后。

表18. 儿童重症AKI患者容量负荷和预后

作者	队列 (样本数)	预后	P
Goldstein 2001 ⁵⁴⁵	单中心 (22)	生存组 16% FO 非生存组34% FO	0.03
Gillespie 2004 ⁵⁴⁴	单中心(77)	% FO >10% 时死亡OR 为3.02	0.002
Foland 2004 ⁵⁴³	单中心(113)	3 器官受累 MODS 患者 生存组 9% FO 非生存组 16% FO FO每升高10%，死亡OR 为1.78	0.01
Goldstein 2005 ⁵⁴⁶	多中心 (116)	2+器官受累 MODS 患者 生存组 14% FO 非生存组 25% FO <20%FO: 58%生存 >20%FO:40%生存	0.002
Hayes 2009 ⁵⁴⁷	单中心(76)	生存组 7% FO 非生存组22% FO >20%FO,死亡OR为6.1	0.001
Sutherland 2010 ⁵⁴⁸	多中心(297)	<10% FO: 70% 生存 10%-20%FO:57%生存 >20%FO: 34%生存 每1%FO的OR为1.03 (1.10-1.05)	0.001

AKI, 急性肾损伤; FO, 容量超负荷; MODS, 多器官功能异常综合征; OR, 比值比。经John Wiley 和 Sons允许摘自Goldstein SL. *Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury*. *Semin Dial* 2011; 24: 187–191⁵⁶⁰。

链接网址: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1525-139X.2011.00834.x/full>

研究建议

- 确定重复性好的标准（如容量负荷，生物标志物水平，严重程度评分），来决定在成人和儿童开始RRT的时机，这样的标准也应有助于决定最终哪个病人应该进行RRT，改善通常在决定RRT时的不确定性。
- 根据以上的标准，决定早开始RRT治疗是否较晚开始改善临床预后（如死亡，或发展至CKD5期）

补充材料

附表30: 治疗AKI的RCT研究综述: 比较开始早晚的CVVH的效果

参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 5.2 章： 急性肾损伤停止肾脏替代治疗的标准

尽管许多AKI患者肾功能可以恢复到摆脱RRT，AKI何时停止RRT在文献中受到的关注较少。决定AKI患者是否要停止RRT，何时停止RRT，需要考虑肾功能恢复情况，肾功能是否达到标准，与肾功能密切相关的水电解质酸碱状态是否得到了改善。很明显这些标准受起始RRT的标准和每个个体的差异的影响。考虑停止RRT时要考虑到治疗模式的转变。

5.2.1: 可考虑停止RRT 的情况

- 自身肾功能恢复到可以满足患者的需求，或者
- RRT和治疗目标不一致。(未分级)

理由

大多数接受RRT 的患者最终都可以摆脱RRT^{21, 394, 561}。最近的两个大样本RCT研究显示接受RRT的平均时间是12–13天^{562, 563}。因此需要每天评估肾功能的恢复程度，及进行RRT是否和治疗目标一致。超过50%的严重的AKI患者，即使接受了合适的治疗，肾功能也不会有改善。过去的十年，重症多器官衰竭的患者因治疗无效停止生命支持治疗的情况逐渐增长⁵⁶⁴。除血管活性药物，机械通气，和人工营养外，RRT也是常见的被终止的治疗。总的来说，决定停止支持治疗的患者占有ICU患者的10%，大约占有所有死亡的40%。一项383个AKI患者的分析提示停止支持治疗占总死亡量的72%⁵⁶⁵。另一项单中心的研究包括179个AKI患者进行RRT，21.2%停止了RRT治疗⁵⁶⁶。一个BEST KIDNEY数据的二次分析显示13%的患者被终止了CRRT，占CRRT期间死亡者的29%，总死亡者的21%¹⁹⁶。

在RRT进行期间，评估肾功能比较困难，且依赖于替代治疗的方式。使用间歇性血液透析治疗时，体内待排出物质的水平来回波动，不易达到稳态，因此不适合使用测定物质清除率的方法。只能在透析间期，通过评估尿量，尿液肌酐排出量和血肌酐/尿素氮的情况来评价患者自身的肾功能。然而，间歇性的替代治疗，通常会有治疗后体内待排废物的反弹，因此尿素氮和肌酐的变化影响因素除了肾脏本身的功能之外，还受容量状态和分解代谢率的影响。使用CRRT时，溶质以 25-35 ml/min 的速率持续清除，48小时后血清学的指标可趋于稳定，可以使用肌酐清除率来评估患者本身的肾功能。

很少有研究者使用肌酐清除率作为停止CRRT的指标。一个小样本回顾性研究(摘要形式发表)显示肌酐清除率(超过24小时测量) >15 ml/min 可以成功的停止CRRT (指停止后至少14天不再需要进行CRRT)⁵⁶⁷。需要更多前瞻性研究来支持该研究发现。一个大样本的前瞻观察性研究显示，529例首次摆脱CRRT的患者中，216例在停止后7天需要再次进行CRRT，313例成功脱离CRRT。多因素回归分析中，尿量是最有统计学意义的预测成功摆脱CRRT的因素(每100 ml/d, OR 1.078)。使用利尿剂会降低尿量的预测能力¹⁹⁶。另一个回顾性观察研究显示304例手术后发生 AKI 的患者接受RRT (IHD), 31% 可以脱离透析超过5天，21% 成功脱离透析至少30 天。30天内再次开始RRT的独立预测因子包括，第一次使用RRT的时间，SORFA(Sequential Organ Failure Assessment)评分较高，少

尿，年龄>65岁⁵⁶⁸。换言之，尿量看起来是一个预测能否停止RRT的非常重要的因子。是否过早停止RRT，重新开始RRT有害，仍未得到证实。上面提到的观察性研究发现需要再次开始RRT的患者死亡率较高 (42.7% vs.28.5%¹⁹⁶，以及79.7% vs.40%⁵⁶⁸)。但是仍然不清楚再次开始透析仅是病情较重的标志，还是停止透析本身加重了病情。

停止RRT包括：完全停止透析、或是透析方式频率或时间的改变。例如CRRT 变成IHD，或从每天进行IHD 变成隔日，代表不同的方法评估患者肾脏本身的功能。没有指南提供CRRT转变成间歇性RRT的标准。大样本的观察性研究提供的证据提示临床实践中变异较大¹⁹⁶。

5.2.2: 建议不要使用利尿剂促进肾功能恢复，或减少RRT的时间或频率。(2B)

理由

本指南3.4章已经讨论过利尿剂对AKI的预防和治疗作用。只有一个RCT研究评价过利尿剂在接受RRT的AKI患者中使用是否对AKI有治疗作用。每一位患者在CVVH结束后，第一个4小时的尿量被收集用来测量肌酐清除率。然后71位患者被随机的分配到呋塞米组(0.5 mg/kg/h)或安慰剂组，均采用持续静脉注射到肌酐清除率达到30ml/min。尿量丢失由静脉输液补充。初级终点是在ICU或住院期间肾脏恢复(肌酐清除率 >30 ml/min 或停止RRT后血肌酐稳定)。重新开始CVVH 按照提前制定的统一标准。与安慰剂组(n = 35)相比，呋塞米组 (n = 36)尿量明显增加，尿钠排出增加，但是重新开始CVVH和住院期间的肾脏恢复，两组之间没有恢复¹⁹⁵。一项观察性研究，也显示利尿剂对成功或不成功停止IHD没有影响⁵⁶⁸。总之，利尿剂可以提高尿量，但是似乎不能减少RRT或促进肾脏恢复。

关于儿童的问题

停止RRT的指南针对儿童总的来说和成人没有区别，除非一些仅见于儿童的病例，如出生代谢缺陷导致的高血氨症⁵⁵⁷ 或 先天性心脏病手术后维持容量平衡和/或减轻体外循环导致的前炎症反应⁵⁵⁸。

儿童AKI的预后好于成人，大多数儿童的可生存几十年。Askenazi 利用一个地区医疗中心的资料证实儿童从AKI中恢复后3—5年的生存率是80%⁵⁶⁹，但是三分之二的死亡发生AKI后2年，提示度过AKI后的头两年的生存期明显延长。此外，没有资料定义RRT的最长时间，前瞻性的儿科CRRT登记显示CRRT>28天仍可有35%存活的病例⁵⁷⁰。最后，由于儿童的AKI常常是其他系统性疾病或治疗的并发症^{552, 553}，因此，就象治疗成人患者一样，在确定治疗儿童病例的整体治疗目标时，必须考虑当地的医疗水平、患者及家长的愿望、导致AKI的疾病恢复的可能性以及RRT治疗的必要性。

研究推荐

- 确定AKI患者成功停止RRT治疗的临床参数（如肾功能的指标，容量指标，高分解代谢的指标等）
- 确定指示肾脏恢复的生物学标志物，及是否这些生物学标志物的水平可以用于指导RRT停止的时机
- 确定更可靠的预测AKI患者长期预后（如死亡率，生存质量）的指标（包括临床严重

程度的评分，生物学标志物，机械的使用技术，或者三者的结合)，然后通过大样本的临床队列的观察，可否作为有效的评估合适停止RRT治疗的指标。

第 5.3 章: 抗凝

AKI患者进行RRT时, 体外循环导致凝血的内源性、外源性激活和血小板活化⁵⁷¹。通常需要通过抗凝来预防透析其或血滤器凝血, 对AKI的患者抗凝治疗可能成为很特殊的挑战。CRRT需要持续的抗凝成为其一个潜在的缺点。

5.3.1: AKI患者需要进行RRT时, 要评估患者的潜在风险及获益, 然后决定抗凝药的使用和用法 (图17). (未分级)

5.3.1.1: AKI患者进行RRT时, 在下述情况下推荐抗凝: 无明显的出血风险, 无明显的凝血功能障碍, 未使用全身抗凝治疗。(1B)

理由

RRT抗凝的目标是预防透析器内血凝块形成、膜通透性下降, 以获得好的透析效果并减少由于透析器内凝血导致血液的丢失。但是需要权衡出血风险。工作负荷和经济成本。

由于肝衰竭或稀释性凝血障碍导致的凝血功能下降(如血小板减少, PT和APTT时间延长), 进行RRT时, 抗凝可能没有益处。近期两个大样本的研究中, 50-60% AKI患者在RRT时没有进行抗凝^{562, 563}。但是没有观察透析器的情况, 在有凝血障碍的患者进行CRRT治疗不使用抗凝剂, 多数透析器的情况较好⁵⁷²⁻⁵⁷⁵。然而, 无论是血小板计数、aPTT, INR, 纤维蛋白原或其他的凝血因子, 都没有一个临界值来决定何时不需要抗凝。另一方面CT延长, 也提示凝血途径激活后的消耗性的凝血障碍。在这些患者, 如果透析器频繁出现血凝块, 需要使用抗凝剂⁵⁷⁶。

如果使用不抗凝的透析治疗, 为了延长透析器的使用时间, 需要使用一些特殊的方案, 包括: 功能良好的血管通路、间断回输盐水降低血液粘度和血球压积、前稀释、高血流速、透析治疗、减少除泡器内空气和血液的接触以及确保警报及保护体系工作顺畅^{577, 578}。

许多AKI患者由于本身的系统疾病需要抗凝治疗(如人工瓣膜, 急性冠脉综合征, 心房纤颤)。很明显, 在大多数情况下, 这些患者在接受RRT时不需要额外的抗凝治疗, 但是具体情况需要具体分析。

5.3.2: 出血风险不高, 或凝血功能基本正常, 或没有因为系统性疾病接受抗凝治疗, 我们有如下的推荐:

5.3.2.1: 间断RRT的抗凝, 我们推荐普通肝素或低分子肝素, 而不是其他的抗凝剂 (1C)

5.3.2.2: CRRT的抗凝, 如果没有使用枸橼酸的禁忌症, 建议使用局部枸橼酸抗凝, 而不是使用肝素。(2B)

5.3.2.3: CRRT的抗凝, 如果有使用枸橼酸的禁忌症, 建议使用普通肝素或低分子肝素, 而不是其他的抗凝剂。(2C)

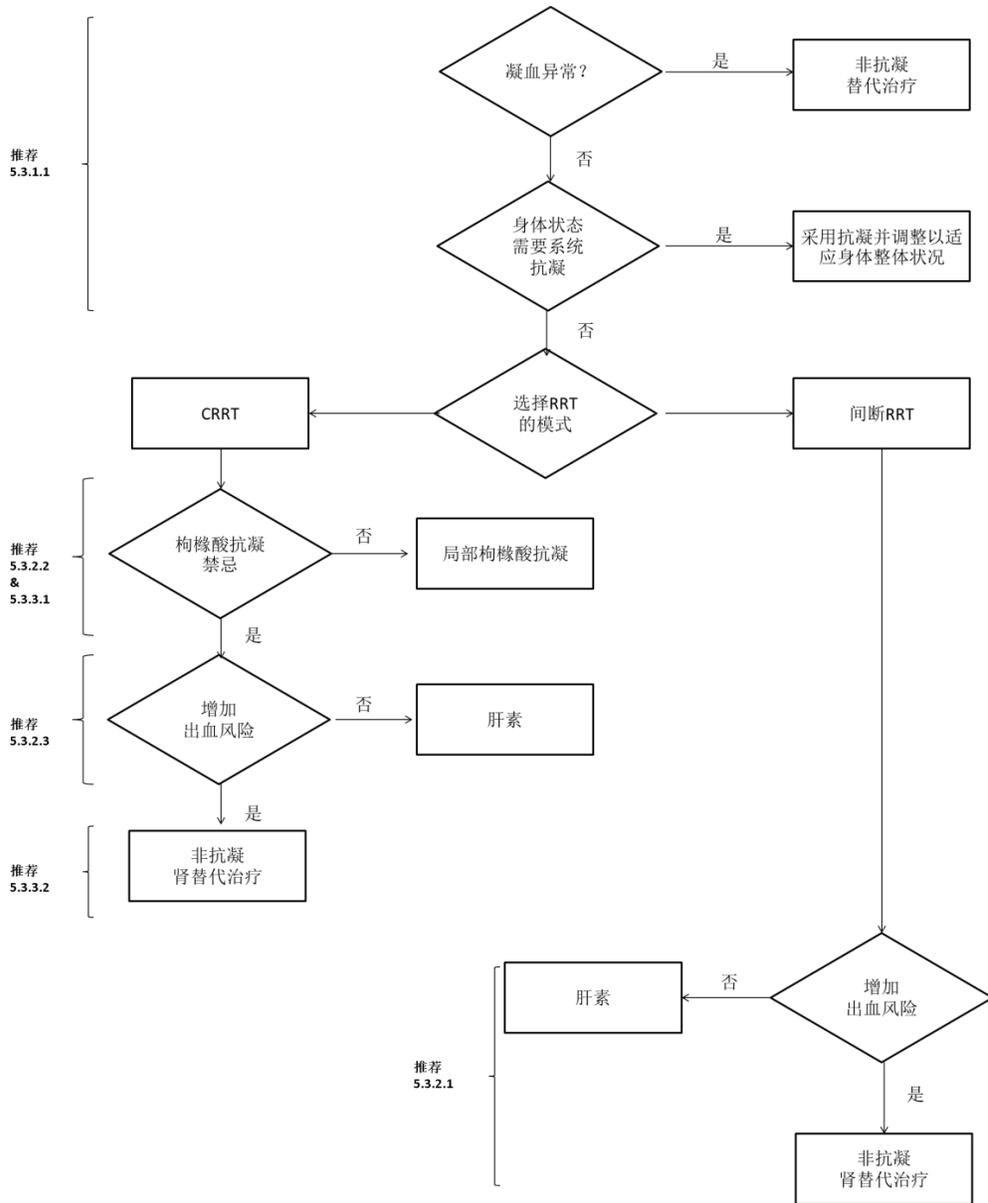


图17 | 推荐建议流程图总结. 肝素包括低分子肝素和普通肝素。CRRT, 持续肾脏替代治疗; RRT, 肾脏替代治疗

理由

世界范围内，普通肝素仍然是IHD时最常用的抗凝剂。许多欧洲的透析中心已经转为使用低分子肝素⁵⁷⁹。表-19总结了每种肝素的优缺点。

表—19. AKI患者使用不同抗凝剂优缺点综述

抗凝剂	优点	缺点	参考文献
肝素(普通)	容易获得 大量应用经验 半衰期短 有拮抗剂 常规方法监测 (aPTT 或 ACT) 便宜	治疗范围窄—出血风险 药物动力学不可预测—需要监测 HIT 肝素抵抗	580, 581
低分子肝素	药物动力学更易预测 —可根据体重给药 更可靠的抗凝效果 — 无需监测 (?) 可IHD前一次给药 HIT风险减少	肾衰竭易引起聚集 监测方法特殊 (抗因子Xa) 不同的药物不能等剂量替换 鱼精蛋白不能完全中和 价格比普通肝素贵 有时有过量的风险, 有潜在致命的风险 肝功能不良和休克患者, 引起枸橼酸聚集,	580, 582-584
枸橼酸	严格局部抗凝 — 降低出血风险	可引起代谢性酸中毒和低血钙 其他的代谢并发症 (酸中毒, 碱中毒, 高血钠, 低血钙, 高血钙) 操作复杂 要有严格的方案	585

aPTT, 激活的部分凝血活酶时间; ACT, 激活的凝血时间; HIT, 肝素导致的血小板减少; IHD, 间断血液透析

最近的一个荟萃分析, 总结了11个RCT研究, 在长期维持性间断血液透析的患者中, 比较普通肝素和低分子肝素的效果和副作用, 发现两者都很安全, 引起出血的风险没有增加(RR 0.96, CI 0.27-3.43), 并且可以有效的预防体外循环的凝血(RR 1.15, CI 0.7-1.91)⁵⁸⁶。由于IHD前仅需单次使用, HIT的风险减少, 长期并发症 (如血脂异常, 骨质疏松, 低醛固酮血症) 的风险降低, 欧洲的透析指南推荐维持性血液透析的患者优先使用低分子肝素⁵⁸⁷。尽管该AKI方面的研究很少, 许多欧洲的透析中心, 已经直接把该方案用于AKI的IHD。AKI患者使用IHD时, 肝素的用量和APTT 目标值应该根据凝血功能是否有异常及出血的风险个体化^{588, 589}。应同时监测血小板的变化, 观察有无血小板减少症⁵⁸¹。由于低分子肝素主要由肾脏清除, 肾损伤的患者容易有低分子肝素蓄积, 出血的风险增加, 出血性并发症的出现风险取决于肾损伤的程度和低分子肝素的类型及剂量⁵⁹⁰。美国胸科医师学院 (ACCP)关于抗凝和溶栓的指南建议, 对严重肾功能不全患者(CrCl <30 ml/min), 需要接受抗凝治疗时, 最好使用普通肝素抗凝, 或者减少低分子肝素用量的50%⁵⁸⁰。IHD需要低分子肝素的剂量比系统性疾病抗凝治疗需要的肝素剂量少。低分子肝素的剂量应该个体化。每日透析的患者需要降低剂量, 避免蓄积。由于许多AKI患者为防止深静脉血栓, 需要预防性的抗凝, 制定预防性抗凝的方案调整使用剂量, 可能兼顾透析和治疗两个目的。长期应用的患者, 应定期监测抗因子Xa的水平。

其他用于IHD的抗凝剂包括蛋白酶抑制剂萘莫司他 (nafamostat) 和血小板抑制剂

前列环素及其类似物。没有随机试验在AKI接受IHD的患者中比较这两类抗凝剂和肝素的作用。萘莫司他主要用于日本，欧洲和美国未用。在一些出血风险增加的患者的小规模的应用观察提示降低出血风险⁵⁹¹⁻⁵⁹³。对萘莫司他应用的顾虑包括：缺少解毒剂，发生一些副作用，如过敏反应，高血钾和骨髓抑制⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶。一些维持性血透患者的交叉比较研究提示前列环素抗凝效果比低分子肝素差⁵⁹⁷。一个小样本的研究显示其出血风险低于低分子肝素，但是结束透析的时间需要略微提前⁵⁹⁸。其他的副作用是低血压和花费较高。因此不推荐AKI患者常规应用其他类型的抗凝剂。

枸橼酸钠抗凝的效果依赖于它和离子钙形成化合物，因而抑制了凝血过程的激活。部分枸橼酸在体外循环过程中丢失，进入体内的枸橼酸迅速被肝脏，肌肉和肾脏代谢，释放化合物中的钙，产生碳酸氢根。枸橼酸钠的缓冲作用，它携带的钠离子成正比：1摩尔枸橼酸三钠和3摩尔的碳酸氢钠有同样的缓冲效果。体外循环丢失钙需要额外的静脉补充钙。另外的并发症见表19。局部枸橼酸抗凝方案要求严格，要根据治疗模式和液体流量进行调整。方案应该包括如何输入枸橼酸和钙、置换液或透析液的组分和加强对体内代谢产物的监测（包括酸碱平衡、钠、总钙和离子钙浓度）。

表中列出了5个随机实验对在CRRT中使用枸橼酸和肝素进行了比较（附表31和32）。由于伦理的原因，这些研究只能在出血风险没有增加的病人中进行。第一个研究在20个接受后稀释CVVH的病人中用交叉设计，比较肝素和枸橼酸抗凝效果。出血风险高，肝硬化，肝素过敏的患者未包括在内。四十九个透析器被评价，枸橼酸滴定直到透析器后的离子钙低至1.2mg/dl(0.3 mmol/l)。肝素的用量是首剂2000-5000 U，然后500-2000 U/小时，目标是aPTT值60-80秒。尽管肝素的用量很大，枸橼酸组的透析器使用时间仍长于肝素组，透析器自发凝血的几率减少，枸橼酸组所需输血人数减少，输血量下降。肝素组有一位患者发生出血，枸橼酸组有一位患者发生代谢性碱中毒⁵⁹⁹。

第二个实验纳入30例AKI患者，他们接受前稀释的CVVHDF，被随机进入使用枸橼酸或普通肝素组。排除标准包括：抗凝剂的禁忌证（主要是出血风险很高/严重的出血障碍和有可能被枸橼酸加重的代谢性问题）、需要系统性抗凝的患者。肝素的剂量要求aPTT达到45-65秒。枸橼酸的用量达到使透析器后离子钙的水平在1.0-1.40mg/dl(0.25-0.35 mmol/l)。每组都有两位患者实验期间更换了透析方式，这些透析器未纳入分析。这个实验在评估了79个透析器后，因为枸橼酸盐组的良好效果而提前终止了。使用枸橼酸抗凝的组透析器使用寿命明显长于肝素组(124.5小时 vs. 38.3小时, $P < 0.001$)。此外，枸橼酸组透析器凝血的发生率低(16.7% vs. 53.5%)。枸橼酸组出血的风险也明显下降 (RR 0.17, CI 0.03-1.04, $P = 0.06$)，但是需要输血的人数没有差别。枸橼酸组有3例患者发生代谢性碱中毒、2例患者发生低钙血症⁶⁰⁰。

第三个实验有48例AKI患者接受CVVH，被随机分入枸橼酸组和普通肝素组，排除病人包括需要系统抗凝，高出血风险，循环衰竭，肝衰竭或低血钙(n = 12)。142套管路最后纳入分析。肝素的用量是首剂3000-5000 U，然后1500 U/小时，目标是aPTT值50-70秒。枸橼酸的用量达到使透析器后离子钙的水平在1.0-1.20mg/dl(0.25-0.30 mmol/l)。两组之间管路进行CVVH的使用时间和停止使用原因之间没有区别。然而肝素组的出血发生率和需要输血的例数明显高于枸橼酸组。肝素组两例发生代谢性碱中毒，枸橼酸组两例发生低钙血症⁶⁰¹。

另一例小的随机交叉研究在10例CVVH患者比较枸橼酸抗凝剂和局部肝素化。两个研究透析器使用时间均偏短(局部肝素化13小时，枸橼酸17小时)，结果无明显区别。两组均无出血⁶⁰²。

最近,最大的随机研究中, 200例接受后稀释CVVH的患者被随机分入低分子肝素那屈肝素(nadroparin)组和枸橼酸组。屏除有出血风险和肝硬化的患者。那屈肝素 首剂 2850 U, 然后380 U/每小时, 没有监测凝血功能。枸橼酸按照3 mmol/L血流速给予, 不监测透析器后钙离子。初级终点是安全性(无需要终止该研究的副反应)和有效性(管路存活时间)。枸橼酸组安全性好, 只有两例需要改变方式;而那屈肝素组20例需要更改抗凝方式($p>0.001$)。枸橼酸抗凝组的不良反应包括枸橼酸中毒(1例)和由于违反常规导致的早期凝血(1例), 那屈肝素组的不良反应包括严重血小板减少(4例)。两组的透析器使用寿命没有差别。枸橼酸抗凝组是使用计算机对缓冲和非缓冲置换液进行混合, 而那屈肝素组没有采用此种技术, 这可以解释为什么那屈肝素组更容易出现代谢性碱中毒。更为惊奇的是, 作者还发现枸橼酸抗凝组的肾功能恢复率及住院存活率明显好。这种良好效果不能用病情严重程度的差别, 也不能用出血或者需要输血的差别来解释, 具体原因有待于深入研究⁶⁰³。

在这些随机研究中, 代谢并发症并不常见。观察性研究显示, 最常见的代谢并发症是代谢性碱中毒, 多达50%⁶⁰⁴⁻⁶⁰⁶。最近发表的横断面研究和大规模临床试验显示, 仅有0-20%患者/治疗使用枸橼酸抗凝^{562, 563, 607}。

枸橼酸抗凝的主要禁忌证包括严重的肝功能不全和伴有肌肉低灌注的休克, 两者均译引起枸橼酸积累。急性肝功能衰竭或者严重肝硬化患者枸橼酸清除率明显降低以及血浆离子钙浓度降低⁶⁰⁸⁻⁶¹⁰。所有随机试验都排除了这些患者。对于高危患者, 建议加强监测。血浆总钙和离子钙的比值是枸橼酸中毒的最好的监测指标^{611, 612}, 超过2.1具有诊断意义⁶¹³。枸橼酸抗凝的另一个缺点是操作的复杂性以及易发生代谢并发症, 由此需要当地肾脏替代治疗单位制定严格的治疗方案, 这一缺点可能影响其在常规临床工作中使用。因此, 我们仅推荐在具有成熟的枸橼酸抗凝方案的治疗中心、对于没有休克和严重肝功能衰竭的患者的CRRT治疗期间使用枸橼酸抗凝。

普通肝素仍然是CRRT最广泛使用的抗凝药物^{562, 563, 607}, 常在滤器之前输注, 使用的剂量差异很大。当选择普通肝素抗凝时, 医生需要明白肝素剂量、aPTT、滤器寿命和出血并发症之间的关系不是个简单的问题^{574, 614-619}, 临床常监测aPTT以保证治疗安全和满足具有出血风险患者的治疗需要。

只有两个小规模前瞻性RCT研究比较普通肝素和低分子肝素在AKI患者CRRT抗凝治疗的效果, 因此, 目前还不能对此做出肯定的推荐。第一个随机试验入选47例AKI或者全身炎症反应综合征接受CVVHDF的患者, 随机分成普通肝素抗凝组和达肝素抗凝组。普通肝素的用法是首剂2000-5000U, 追加10U/kg/h, 维持aPTT在70-80秒之间; 达肝素的用法是首剂20U/kg, 追加10U/kg/h。普通肝素组的平均aPTT是79秒。6例达肝素组患者检测了抗Xa因子浓度, 平均浓度为0.49U/ml。在检测的82只滤器中有37只因凝血而停止使用。两组滤器的使用寿命没有区别(排除有计划性地更换的滤器)。达肝素组的滤器平均寿命为46.8小时, 普通肝素组为51.7小时(两组无显著性差异)。每组都有3例患者出现出血, 两组需要输血的比例没有显著性差异。每日花费, 包括凝血分析, 低分子肝素组高出10%⁶²⁰。第二个试验针对40例凝血功能正常的前稀释CVVH患者进行了交叉设计, 患者使用普通肝素首剂30 U/kg, 维持剂量7 U/kg/h, 使aPTT达到40-45秒。依诺肝素钠(Enoxaparin) 首剂 0.15 mg/kg, 维持0.05 mg/kg/h, 调整抗-Xa因子水平在0.25-0.30 U/ml之间。在37例完成实验的患者, 平均滤器寿命肝素组21.7小时, 依诺肝素钠组30.6小时($P = 0.017$)。出血风险两组没有区别, 都比较低。滤器的寿命和aPTT或抗-Xa因子水平无关。花费两组相近⁶¹⁶。有趣的是, 这些研究没有发现抗-Xa因子水平和滤器寿命的相

关性，质疑了该项监测的应用价值^{616, 621}。但是，如果使用低分子肝素抗凝的天数较长，监测抗Xa因子水平可能有助于防止抗凝过量。

CRRT抗凝还可以使用蛋白酶抑制剂萘莫司他（nafamostat）、血小板抑制剂前列环素及其类似物。这两类药物均具有半衰期短和分子量小的优点，理论上可以通过透析清除，减少全身抗凝的风险。美国和欧洲没有萘莫司他，没有解毒剂，并有一些不良反应（粒细胞缺乏、高钾血症和过敏反应）⁵⁹⁴⁻⁵⁹⁶。一些小样本研究显示CRRT时肝素联合前列环素抗凝比单用肝素能够延长滤器的寿命⁶²²⁻⁶²⁴。然而单独使用前列环素效果较差而且导致低血压^{625, 626}，加上价格昂贵，不宜推广。

5.3.3: 患者出血风险增加，但是没有接受抗凝治疗，建议RRT时抗凝方案如下：

5.3.3.1: 没有使用枸缘酸禁忌症的患者，仍建议使用局部枸缘酸抗凝，不要进行无抗凝的RRT。(2C)

5.3.3.2: 建议出血风险增加的患者，进行CRRT时，不要使用局部肝素抗凝。(2C)

理由

出血风险增高的患者包括：7天之内发生的出血或者活动性出血的患者，近期创伤或接受外科手术（特别是头部创伤和神经外科手术），近期发生的中风，颅内动静脉血管畸形或动脉瘤，视网膜出血，未控制的高血压，有硬膜外导管置入。在这些患者，抗凝的益处不超过出血的风险，应给予非抗凝的CRRT或局部枸缘酸抗凝的CRRT。我们建议出血风险增加的患者进行RRT时不使用抗凝剂。如果没有使用枸缘酸禁忌症的话，可以使用局部枸缘酸抗凝。随机研究已经证实，和肝素比枸缘酸抗凝出血的风险不增高。但是由于枸缘酸抗凝的效果仅限于局部，所以AKI患者使用CRRT时可以考虑使用枸缘酸抗凝。

另一个获得局部抗凝效果的方案是局部肝素化，即透析器前滴入肝素，是管路内的aPTT延长，透析器后用鱼精蛋白中和剩余肝素，目标是维持体内aPTT正常。这种方案在慢性透析和CRRT患者中使用过^{572, 573, 624, 627, 628}，但是没有进行过细致的研究。该方法的难点是在于无法精确中和剩余肝素，由于鱼精蛋白的半衰期较肝素短，容易导致反弹。此外患者除了面临肝素的副作用（主要是肝素导致的小血小板减少），还要面临鱼精蛋白的副作用（主要是过敏，血小板功能不良，低血压，肺血管收缩和右心室功能衰竭）⁶²⁹，因此不推荐使用这种方法。

5.3.4: 一旦患者出现肝素相关性血小板减少，所有的肝素治疗必须停止，我们推荐使用凝血酶抑制剂（如阿加曲班）或者Xa因子抑制剂（如达那肝素 或者璜达肝癸钠），尽量不要使用其他的抗凝剂或使用无抗凝的RRT。(1A)

5.3.4.1: 肝素相关血小板减少患者如果没有严重的肝衰竭，我们推荐使用阿加曲班优先于其他的凝血酶抑制剂或者Xa因子抑制剂，进行RRT。(2C)

理由

免疫介导的肝素相关的血小板减少来发生在1—3%的使用肝素的患者的患者，其原理是产生了针对肝素和血小板因子4的抗体。它主要的临床并发症是血小板减少症，可同时并发血栓⁵⁸¹。AKI患者进行CRRT时，如果反复出现过早的透析器凝血，应考虑肝素相关血小板减少的诊断⁶³⁰。肝素相关的血小板减少的发生可通过4T评分预测，包括：血小板减少症的程

度，血小板计数下降的发生时间，是否存在急性系统症状或血栓形成，血小板减少症的其他原因是否存在⁶³¹。如果考虑有肝素相关的血小板减少，所有的肝素治疗均应停止，包括所有透析中应用的含肝素的液体和插管的封管液。

关于肝素相关的血小板减少的诊断和处理，我们参照了ACCP的最新指南⁵⁸¹和欧洲的长期透析临床指南⁵⁸⁷。这些指南推荐高度怀疑肝素相关的血小板减少的患者使用非肝素类的抗凝剂。可替代的抗凝剂包括：凝血酶的直接抑制剂来匹卢定（lepirudin）、阿加曲班、和 bivaluridin, Xa 因子抑制剂达那肝素和璜达肝癸钠。在IHD和CRRT中使用这些药物的药代动力学和使用剂量指南已经发表^{588, 632, 633}。

阿加曲班是凝血酶的直接抑制剂，由肝脏清除，半衰期短，可用aPTT监测⁶³⁴。最近的关于阿加曲班观察性研究，用于30例AKI合并肝素相关的血小板减少的患者，依据疾病严重程度的评分或者靛青绿血浆清除率，开发了一个关于使用阿加曲班的公式⁶³⁵。也有人在出血发生时，使用枸橼酸抗凝联合小量阿加曲班或其他非肝素抗凝剂。但是没有相关的研究报道。

儿童的情况

对于接受透析的儿童，已有肝素和枸橼酸抗凝的标准方案。ppCRRT 登记系统的结果显示，使用针对儿童的肝素和枸橼酸抗凝的标准方案，进行CRRT时，透析器的使用时间相近，而且使用任何一个方案都优于无抗凝的CRRT⁶³⁶。枸橼酸抗凝的主要优点在于预防由药物导致的全身抗凝状态，这一点在多器官衰竭和败血症的患者尤为重要。钙是内源性和外源性凝血途径的共同作用因子，枸橼酸通过结合游离钙发挥作用，因此抑制内源性和外源性凝血途径。最常用于研究的儿童枸橼酸抗凝方案使用的是⁶³⁶⁻⁶³⁸血液保存液A(ACD-A, 美国拜特公司生产)。根据血流量制定处方方法为： $ACD \text{ 速率 (ml/h)} = \text{血流速率 (ml/min)} \times \text{min/h} \times 1.5$

在CRRT管路经血泵之前的给药孔输入ACD-A。如果我们设定的血流速率是200 ml/min, 那么ACD-A 速率应该是 300 ml/h。方案也包括如何防止枸橼酸导致的低血钙，应该经中心静脉端持续输入氯化钙(8 g/L 生理盐水)。氯化钙的输入速率也是根据血流速率计算的： $\text{氯化钙输注速度 (ml/h)} = \text{血流速率 (ml/min)} \times \text{min/h} \times 0.6$ 。枸橼酸抗凝的目标值是维持管路循环中的离子钙浓度在0.8-1.6mg/dl(0.2 - 0.4 mmol/l)，患者的血离子钙在正常生理范围4.4-5.2mg/dl (1.1-1.3 mmol/l)。调整枸橼酸的滴入速度以控制管路循环中的离子钙水平，调整氯化钙的输入速度控制患者血离子钙水平。

研究方向

- 随机研究比较在AKI患者中进行IHD时，使用普通肝素和低分子肝素。
- 随机研究比较在AKI患者中进行CRRT时，使用普通肝素和低分子肝素。
- 随机研究比较在AKI患者中进行CRRT时，使用枸橼酸、普通肝素和低分子肝素。
- 将来的研究应该比较无抗凝CRRT和任何一种抗凝方式的CRRT。
- 在有关AKI患者进行RRT时不同的抗凝方案的研究中，让人感兴趣的终点是临床终点，如出血，肾脏的恢复，发生肝素相关的血小板减少，一些次要终点，包括管路使用时间，透析效率，代谢并发症，对凝血系统的影响。

补充材料

附表 31: AKI 患者CRRT时与肝素/那屈肝素对照研究枸缘酸抗凝治疗RCT证据资料。

附表32: AKI 患者CRRT时与肝素/那屈肝素对照研究枸缘酸抗凝治疗RCT汇总表。

参见: http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 5.4 章节: AKI 肾脏替代治疗的血管通路

功能良好的血管通路是进行充分肾脏替代治疗的基础，其基本要求是能提供足够的并且均匀的血流，而且要有较低的故障率。绝大多数有关带隧道的透析导管的研究是针对慢性透析病人的，除了一些关于监护室病人非透析中心静脉导管的文章，对于需要急性透析的个体，透析导管的证据很有限。因此，很多对于需要急性透析病人的推荐意见只能源于带隧道的透析导管或者不带隧道的非透析中心静脉导管的一些证据。

5.4.1: 我们建议AKI病人使用没有袖套、不需要隧道的透析导管开始肾脏替代治疗，而不是使用需要隧道的导管。 (2D)

原理

由于很多早期导管相关的感染都是来自于皮肤的，让导管在皮下通过一个隧道并且使用一个固定系统固定于皮下隧道可能会减少感染，而且隧道可以增加导管的机械稳定性。但是，放置带隧道和袖套的导管（TCC）的过程很繁琐并且需要一定的经验（通常需要外科医生或者介入科医生），所花费的时间和精力（通常需要在手术室或者导管室）等则很有可能延误肾脏替代治疗的开始。移除带隧道和涤纶套的导管也有一定的技术难度。

一项随机研究比较了34个AKI病人的带隧道和不带隧道的股静脉导管的使用情况，其中4个病人（12%）由于在留置带隧道导管时失败而从最后的分析中剔除，剩下的30个病人中，使用带隧道的导管这一组插管时间长，腹股沟血肿多。但是功能不良、感染以及血栓的并发症也少。导管存活状态显著好于另一组⁶³⁹。这项研究的样本量较小而且缺少意向治疗分析，这妨碍了其结论的肯定性。（附表33）。另外，用带隧道的导管开始进行急性透析，也不是一个广泛普遍的习惯。

不论是疾病控制中心（CDC）有关预防导管相关感染的指南还是KDOQI关于慢性透析病人的血管通路指南，均推荐透析用带涤纶套导管的使用是预期透析的临时通路的使用时间要延长（比如超过1-3周）^{640, 641}。最近2个比较大的随机研究显示，AKI病人的平均肾脏替代治疗时间是12-13天^{562, 563}。这也证明不一定所有要行肾脏替代治疗的AKI病人都需要带隧道的导管。宁可在一些经过证明的确需要延长肾脏替代治疗时间的病人中，选择性的使用带隧道的导管。

目前没有关于把不带隧道和袖套导管更换为永久通路的最佳时间的推荐。当肾脏功能看起来不大可能恢复的时候，也许就有理由建立永久的血管通路。最佳时间既要顾及到逐渐增加的不带隧道导管相关感染的危险，也要考虑到带隧道导管留置过程的实际内容。

几年来出现的几种导管的管腔和尖端构型中，没有证据证明其中哪一种设计比其它种类更有优势。导管外径一般在11-14Fr，显然。更大的外径能够提供更充分的血流和减少血流不充分以及再循环的危险。导管的尖端应该位于大静脉当中。（见推荐5.4.2）。这意味着右侧颈内静脉导管的最佳长度应该在12-15cm，左侧颈内静脉导管的长度应该在15-20cm，股静脉导管的长度应该在19-24cm⁶⁴²⁻⁶⁴⁴。

在腹膜透析中，坦基霍夫导管（Tenckhoff catheter）是一种柔软的，带聚酯套的硅胶导管，可以减少早期并发症，如：肠穿孔、大出血以及渗液。这种导管已经成为腹膜透析的

标准。进一步的改良技术，如鹅颈管、T-型笛槽管、卷曲腹膜内部分、双袖套、用经腹直肌插管代替经腹中线插管等，已经做到可以减少其余的并发症，如：腹膜炎、出口/隧道感染、袖套脱出、堵管以及透析液渗漏^{645, 646}。外科手术插管、B超/X线透视引导下插管、腹腔镜或腹腔镜监视下插管等技术已经很大程度地代替了盲插⁶⁴⁷⁻⁶⁴⁹。持续流动腹膜透析则需要高效的双腔导管或者两根分离的导管，每根导管头部所放置的部位应该最大程度的分离⁶⁴⁶。除去儿科置管，没有研究特别关注有关AKI时的腹膜透析导管的置管。

5.4.2: 选择AKI病人透析导管的插管静脉时，可以考虑如下顺序：（未分级）

- 第一选择：右侧颈内静脉；
- 第二选择：股静脉；
- 第三选择：左侧颈内静脉；
- 最后选择：优势肢体测的锁骨下静脉。

原理

尽管通常认为锁骨下静脉导管具有最低的感染发生率，但疾病控制中心以及KDOQI的指南仍不推荐使用锁骨下静脉作为肾脏替代治疗的通路^{640, 641}。这是因为其可以导致中心静脉狭窄并危及到后续永久血管通路。这个建议主要是基于在终末期肾脏病人中观察到的数据，显示锁骨下静脉透析导管比颈内静脉透析导管有着较高的中心静脉狭窄的发生率^{650, 651}。当然，也有颈内静脉置管后发生中心静脉狭窄的描述^{652, 653}。导管与静脉壁的接触被认为是导管相关的血栓和狭窄的初始因素。右侧颈内静脉能沿着比较直的路径进入右手臂静脉和上腔静脉，因此可以最少的接触静脉壁。导管插入锁骨下静脉或者左侧颈内静脉则要有一个或者一个以上的角度，这就可以解释锁骨下静脉导管比颈内静脉导管具有更高的接触静脉壁和血栓/狭窄的危险^{650, 651}。左侧颈内静脉比起右侧颈内静脉也有同样的问题⁶⁵⁴⁻⁶⁵⁶。因此，应该考虑将锁骨下静脉作为AKI病人透析导管置管部位的最后选择，特别是当肯定觉得有肾脏功能不能恢复的危险的时候。目前仍不清楚这个推荐意见是否应该推广到左侧颈内静脉。对于锁骨下静脉成为仅剩下的唯一可选部位时，应该使用优势肢体侧的锁骨下静脉以便留出非优势侧肢体的锁骨下静脉用于将来最后的永久通路。

因为应该尽量避免使用锁骨下静脉，剩下的部位就是颈内静脉和股静脉。股静脉导管的应用被认为有着最高的发生感染的危险，避免使用股静脉导管是很多中心静脉导管“集束管理”的一个组成部分，“集束管理”或者叫“集束护理”是旨在减少导管相关血行感染的发生率的一组措施⁶⁵⁷。但这一论点现在被质疑，一项对750个AKI病人的隐匿、随机、多中心、评估者盲、平行对照试验对股静脉和颈内静脉作为肾脏替代的第一个插管部位进行了比较。颈内静脉组在一侧置管不成功需要换到对侧的比例较高，这可能与很少使用超声引导穿刺有关。颈内静脉组血肿形成的比例也较高。两组中，20%的导管是含有抗菌剂的。导管平均留置时间颈内静脉组为6.9天，股静脉组为6.2天。主要拔管原因是死亡或者“不再需要”。在移除的导管中（初始终点），导管细菌定植的发生率两组没有显著差别。按照体重指数（BMI）分层后，颈内静脉组并具有最低体重指数者有着较高的定植发生率。然而，股静脉组并具有最高体重指数者则有着最高的定植发生率。两组间的血行感染没有差别（颈内静脉为2.3/1000导管日，股静脉为1.5/1000导管日），但这项研究没有把这个作为一个观察终点。血栓形成并发症也是一样(附表34)⁶⁵⁸。

当需要在颈内静脉血管通路和股静脉血管通路之间进行选择的时候，导管功能不良也

是一个需要考虑到因素。一些观察研究显示股静脉透析导管比起颈内静脉透析导管具有更多的功能不良和更短的使用寿命⁶⁵⁹⁻⁶⁶¹。左侧颈内静脉比右侧颈内静脉有更多的功能不良⁶⁶²。股静脉透析导管，特别是较短的股静脉导管，比锁骨下和颈内静脉透析导管有着更多的再循环^{642, 643}。在一个法国多中心研究的二级分析中，使用治疗意向分析后显示，股静脉导管和颈内静脉导管的功能不良没有区别。然而，一项对左侧和右侧颈内静脉分别的分析研究显示，虽然股静脉导管有比右侧颈内静脉导管发生功能不良更多的趋势，但左侧颈内静脉导管发生功能不良则显著的多于股静脉导管⁶⁶³。

另外一个需要考虑到的是，对于有行肾移植意向的患者，不要在股静脉插管以避免造成髂静脉的狭窄。因为移植的肾脏静脉需要与之吻合⁶⁴⁰。股静脉导管的存在也减少了病人的活动，特别是当肾脏替代治疗是持续性的时候。

总之，右侧颈内静脉是透析导管留置的最佳位置，股静脉导管由于相对较少的功能不良应该优先于左侧颈内静脉，锁骨下静脉仅在作为补救措施的时候才应该被考虑。显然，每个病人各自的具体情况也需要我们参考这个原则而区别对待。插管操作应该严格按照感染控制原则，包括最大程度的消毒隔离预防措施（口罩，消毒手术衣，无菌手套，大的消毒巾）以及2%氯己定（洗必泰）皮肤消毒^{664, 665}。

5.4.3: 我们推荐使用超声引导进行透析导管的插管操作。 (1A)

原理

几十年来，中心静脉系统的通路建立技术主要是依据解剖标志。使用“盲目的”、“标志”会有显著的发病率和死亡率。中心静脉置管的并发症包括误穿动脉(0.5-6%)、血肿(0.1-4.4%)、血胸(0.4-0.6%)、气胸(0.1-3.1%)、以及10-20%的插管失败率^{666, 667}。透析导管的规格较大，并发症的发生危险可能会更大。两项荟萃分析已经揭示了二维实时超声在中心静脉穿刺中的作用。结论是与体表标志方法相比，超声引导穿刺增加了置管成功的可能性，减少了并发症的危险，减少了反复置管的尝试以及操作时间。这个优势在颈内静脉置管时更显著。然而，还缺乏锁骨下静脉和股静脉的证据^{668, 669}。以后的大样本随机研究也证实了超声引导的优越性^{670, 671}。一些评估终末期肾脏病人的透析导管的观察性设计研究，也得出了同样的结论⁶⁷²⁻⁶⁷⁸。KDOQI血管通路指南也推荐使用超声辅助插管⁶⁴⁰。

5.4.4: 我们推荐在颈内静脉或者锁骨下静脉置管后并在第一次透析使用前尽快行胸部放射影像学检查。 (1B)

原理

由于不带袖套、没有隧道的透析导管是一种半硬的导管，因此导管尖端不要插入心脏以避免发生心房穿孔和心包填塞的危险。但是，也要避免位置较高，如左侧导管、导管尖端在头臂静脉甚至在锁骨下静脉。因为这时导管尖端和静脉壁之间的间隙很窄容易导致导管功能不良或者血栓形成^{655, 679, 680}。这种半硬导管尖端的最佳位置应该在上腔静脉和右心房的连接处并使导管走行平行于上腔静脉的长轴⁶⁷⁹。有隧道的导管一般比较柔软，因此可以放置在右心房以获得更高的血流量⁶⁸⁰。

为了确定导管的位置和评估潜在的并发症，应该在插管操作后常规行胸部放射线影像检查。也许中心静脉导管的插管过程很顺利，但肾脏替代治疗过程中高血流量的应用和抗凝剂的管理也需要在透析开始前确定导管的位置⁶⁴⁰。然而，值得注意的是并没有什么放射

影像学标志（气管隆凸、右支气管角等）可以百分之百可靠地用于除外导管尖端进入心房^{679, 680}。超声心脏影像检查也许是另外一个确定导管位置的手段⁶⁸¹。

5.4.5: 在ICU里面，对于使用没有隧道的透析导管进行肾脏替代治疗的AKI病人，我们建议不要在插管部位的皮肤局部使用抗生素。（2C）

原理

导管相关的血行感染可以通过一系列基于教育的被称作中心导管集束管理的措施的实施而减少，诸如手部卫生、插管时最大程度的隔离防护、氯己定皮肤消毒、插管部位的选择、每日观察导管的必要性⁶⁵⁷。详细的建议，读者可以参阅一些出版的指南^{640, 641, 664, 665}。这些指南还推荐除了紧急事件外，不要将透析导管用于肾脏替代治疗以外的目的⁶⁴¹。

最近对5个随机对照研究的荟萃分析证明，使用局部抗生素（主要是莫匹罗星）可以减少菌血症、需要拔管的出口感染的危险以及终末期肾脏病人的感染住院率⁶⁸²。这些研究的导管大多数都是带隧道的。但是，疾病控制中心、国家卫生部门和美国感染疾病学会的指南均强烈推荐反对局部使用抗生素软膏，因为有导致真菌感染和抗生素耐药的潜在可能^{641, 664, 665}。对于在ICU治疗的AKI病人，看起来也应该遵循这个推荐。对于在ICU以外治疗的AKI病人，尚无推荐意见。

5.4.6: 对于使用没有隧道的透析导管进行肾脏替代治疗的AKI病人，我们建议不要使用抗生素封管来预防导管相关感染。（2C）

原理

4个荟萃分析已经评价了慢性透析病人使用抗生素封管的有效性，结论是它们可以显著的减少导管相关的菌血症感染。荟萃分析中入选的研究都存在研究质量中等、随访时间短的缺点，不能排除细菌耐药的发生⁶⁸²⁻⁶⁸⁵。疾病控制中心、国家卫生部门和美国感染疾病学会的指南均强烈推荐不要常规在中心静脉导管使用抗生素封管溶液，因为有导致真菌感染和抗生素耐药以及系统毒性的潜在可能^{641, 664, 665}。除非是那些尽管最大程度采用无菌手段仍反复发生菌血症的长期带袖套和隧道的导管^{641, 665}；仅有有限的静脉通路并有近期导管相关菌血症感染史的病人；或者有发生严重导管相关菌血症感染后遗症的危险的病人⁶⁶⁴。

儿科的一些思考

大多数的成人的指南适用于儿科。在儿童CRRT治疗中应该采用适合于病人的较大的导管以保证整个CRRT的通路的功能良好。（表20）⁶⁸⁷。近期来自于前瞻性儿童CRRT登记小组的数据显示，颈内静脉导管比起股静脉导管和锁骨下静脉导管可能有着更长的有功能的CRRT通路寿命⁶⁸⁶。另外，该组数据也显示，2个单腔5F导管的CRRT通路寿命极差，应该避免使用这种导管。对那些发展到慢性肾脏病的病人，如果急性血管通路采用的是锁骨下静脉，那么未来的以动静脉移植物或者自身内瘘形式的永久血管通路可能会产生问题。临床医生必须考虑到那些预期要发展到慢性肾脏病阶段的病人对长期血管通路的潜在需求。特别是儿童，他们需要在慢性肾脏病或者终末期肾脏病阶段的高质量长期存活⁶⁸⁸。

表20 导管与病人身材大小

病人身材	导管规格	插管部位
------	------	------

新生儿	7F 双腔导管	股动脉或股静脉
3-6 kg	7F 双腔或三腔导管	颈内、锁骨下或股静脉
6-30 kg	8F 双腔导管	颈内、锁骨下或股静脉
> 15 kg	9 F 双腔导管	颈内、锁骨下或股静脉
> 30 kg	10 F 双腔导管或12F 三腔导管	颈内、锁骨下或股静脉

经过允许采用⁶⁸⁷

1989-1999的儿科数据显示，经外科手术放置坦基霍夫导管（Tenckhoff catheter）进行腹膜透析治疗比起经皮直接穿刺植入较硬的导管有着更少的并发症⁶⁸⁹。而最近的一项回顾性历史研究报告指出，经皮穿刺植入柔软的导管与经外科手术植入坦基霍夫导管的并发症相当⁶⁹⁰。

研究推荐

- 对于AKI病人开始进行肾脏替代治疗，选择带隧道的或者是不带隧道的导管，应该有利于导管的功能和导管相关的并发症，包括感染和其他通路操作的数量。
- 更好的状态是既要预计到长期通路的需求又要根据病人个体差异并权衡利弊后选择通路部位。

补充材料

附表33: AKI时带隧道的和不带隧道的导管的疗效比较RCT汇总表。

附表34: AKI时颈内静脉和股静脉导管的疗效比较RCT汇总表。参见：

http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 5.5 章: AKI 病人肾脏替代治疗的透析膜

不论是间歇性血液透析 (IHD) 还是持续行肾脏替代治疗 (CRRT), 使用半通透性的中空纤维透析器是溶质清除和超滤的标准治疗方案。但市场上能得到的透析器有着各自不同的特点。现在还没有能够明确针对某种透析器的特性的随机对照研究 (RCT) 的推荐, 因此需要考虑到每一种透析器的特点和潜在的副作用。

5.5.1: 对于AKI病人的间歇性血液透析和CRRT, 我们建议使用生物相容性好的透析器。(2C)

原理

在AKI病人的间歇性血液透析或者持续行肾脏替代治疗中, 半通透性的中空纤维透析器是当前的标准治疗方案。所有的透析器都会导致血液中一些成分的不同程度的激活, 我们称之为生物不相容现象⁶⁹¹。早期的透析器膜由铜纺膜或未改性纤维素膜组成, 具有一定的生物不相容性并且可以引起“透析膜反应”——由补体激活介导, 释放一些促炎症物质, 产生氧化应激反应。临床上表现为急性低血压、血管扩张、白细胞减少、缺氧和发热⁶⁹²⁻⁶⁹⁷。近来, 一些改性 (带有羟基) 的纤维素膜和一些由聚丙烯腈、聚砜或聚甲基丙烯酸甲酯膜组成的合成膜逐渐发展起来。这些“生物相容性膜” (或者叫少生物不相容性膜) 可以较少产生补体和细胞因子的激活, 减少氧化应激反应^{697, 698}。近来的研究表明, 血小板的激活应该属于生物不相容性现象的一部分⁶⁹⁸⁻⁷⁰¹。另一个临床上重要的膜的性能是通透性, 据此可以分为低通透性膜和高通透性膜, 后者具有更大的孔径, 能够清除更大的溶质。AKI过程中, 膜的生物不相容性和通透性是否与临床相关一直是很多试验观察的主题。最近, 对10个涉及到1100个病人的随机或半随机对照研究的荟萃分析显示, 生物相容性好和通透性高的膜并没有什么优势⁷⁰²。值得注意的是, 尽管其他研究者认为改性纤维素膜属于生物相容性膜, 但此文作者把这种膜归入了生物不相容性组。对合成膜和铜纺膜的比较则显示合成膜具有减少死亡率的趋势。这项荟萃分析也不能确定一些早期的、短暂的副作用与不同的膜材料组成有什么关联, 比如急性低血压和发热。因此, 我们同意作者的观点, 即使用具有生物相容性或者改性的醋酸纤维素膜是合适的。

最近的一些观察显示当使用某些透析器膜的时候会出现一些潜在的特异的副作用。没有涂层的AN-69膜在CRRT开始治疗的时候可以被观察到缓激肽综合征⁷⁰³, 表现为急性低血压、肺血管充血。这个综合征常常是自限的, 并具有PH值依赖的特点——多见于严重酸中毒的病人。同样, 管路中预充库血 (酸性和含有大量的枸橼酸导致的低钙) 可以诱发缓激肽释放综合征。很多已经发表的措施能够预防或者缓和这种综合征, 包括用零平衡血液滤过来使库血的PH和钙正常化⁷⁰⁴; 或者采用旁路手法, 即把管路预充盐水, 开机后病人的血液流入管路并将管路中的盐水排出丢弃, 同时将最初用来预充的血液通过其它通路而不是管路直接输给病人⁷⁰⁵。最后, 据报道有一种类型的缓激肽释放综合征发生在接受ACE-I类药物

物并用AN-69膜进行间歇性血液透析的病人⁷⁰⁶⁻⁷⁰⁸，因为ACE-I阻断了缓激肽的转化，当酸性的血液接触到AN-69膜的时候进而延长了低血压的反应。当然，也有人对这种影响持争议态度^{704, 705}。不论怎样，临床医生还是要警惕当没有涂层的AN-69膜用来进行肾脏替代治疗的时候有可能发生的缓激肽释放综合征，特别是酸中毒的病人或者接受ACE-I的病人。用聚乙烯亚胺涂层中和AN-69膜上的负电荷可以显著地减少缓激肽生成⁷⁰⁹。

对于常规透析膜是否能够通过清除炎性介质而改善脓毒血症的临床转归仍有很大争议。在进一步的证据得到之前，肾脏替代治疗用来治疗脓毒血症应该被认为是经验性的。

研究推荐

- 在脓毒血症病人的转归方面，进一步的研究应该评价高通透性膜对中分子物质的清除和/或膜的吸附作用对病人的影响。观察组应该包括没有AKI、没有接受体外治疗的脓毒血症病人或者有AKI并接受传统肾脏替代治疗的病人。

- 由于一些试验研究的样本量相对较小，透析器膜成分（材料、通透性等）对于AKI病人的转归的影响仍有很多问题没有解决。实施一些更大规模的研究来比较不同的膜和检验以病人为中心的转归，包括生存率、肾脏恢复率以及消耗的资源等是有用的。

第 5.6 章: AKI 病人进行肾脏替代治疗的模式

对于哪一种是AKI病人最佳的肾脏替代治疗模式，仍然存在争议。当前的临床实践中，起始的肾脏替代治疗模式的选择主要是依据特异疗法的可行性和经验性，也依据病人的血液动力学状态。持续行肾脏替代治疗和间歇性血液透析之间也经常发生转换，主要是根据病人的血液动力学状态和凝血状态。除了儿科领域和一些资源有限的区域，腹膜透析在AKI病人治疗的经验很有限。

5.6.1: 使用持续性或间歇性肾脏替代治疗作为AKI病人的补充治疗。（未分级）

原理

当前AKI病人肾脏替代治疗的模式包括间歇性血液透析、持续性肾脏替代治疗和腹膜透析。关于这些肾脏替代治疗的模式和它们通常的一些设置的概述见表21。

表21 AKI病人肾脏替代治疗不同模式的经典设置 (针对70公斤体重病人)

	SCUF	CVVH	CVVHD	CVVHDF	PD	SLED	IHD
血流量 (ml/min)	100-200	150-250	150-250	150-250		100-300	200-300
主要的溶质转运原理	对流	对流	弥散	弥散+对流	弥散	弥散	弥散
超滤液流量 (ml/h)	100-300	1500-2000	不定	1000-1500	不定	不定	不定
透析液流量 (ml/h)	0	0	1500-2000	1000-1500	每次交换 1-2 l	100-300 ml/min	300-500 ml/min
流出液容量 (l/d)	2-8	36-48	36-48	36-72	24-48	N/A	N/A
零平衡置换液流量 (ml/h)	0	1500-2000	0	1000-1500	0	0	0
尿素清除率 (ml/min)	1-5	25-33	25-33	25-33	不定	80-90	不定

CVVH, 持续静静脉血液滤过; CVVHD,持续静静脉血液透析, CVVHDF, 持续静静脉血液透析滤过; IHD, 间歇性血液透析; PD, 腹膜透析s; SCUF, 缓慢持续超滤; SLED, 缓慢低效率透析

从1980年代早期持续性肾脏替代治疗进入临床之后，它在重症伴有AKI的病人中的应用一直稳定的增加⁷¹⁰⁻⁷¹²。理论上讲，持续性肾脏替代治疗比间歇性血液透析有着一些优点：更缓慢的液体清除，血液动力学更稳定，更佳的液体平衡控制，更缓慢的溶质浓度控制，避免较大的液体转移波动（包括减少脑水肿的危险或者恶化），很强的适应性（能够在任

何时间适应病人治疗的需要），能够通过相对简单和用户友好的机器来提供治疗（允许ICU护士监测治疗）。缺点是需要体位长时间不能移动，持续抗凝，有低体温的危险以及某些装置价格昂贵。间歇性血液透析比持续性肾脏替代治疗的主要优势是：快速清除毒素并且治疗时间有限，可以在不工作的时间让一些诊断和治疗的措施介入。因此，间歇性血液透析可能是对一些需要快速清除小分子溶质，比如严重的高血钾、某些中毒和溶瘤综合征的病人等的首选治疗。杂合式治疗，如缓慢低效率透析，也许可以具有持续性肾脏替代治疗和间歇性血液透析的优点而避免两者的缺点（表22）

表 22. CRRT, IHD, SLED 和 PD理论上的优点和缺点

模式	AKI时的可能背景	优点	缺点
IHD	血流动力学稳定	快速清除毒素和低分子量物质 允许在不工作时进行其它的诊断和治疗 减少抗凝剂的接触 价格低于CRRT	当快速清除液体时发生低血压 透析失衡和脑水肿的危险 技术上要求更多和复杂
CRRT	血流动力学不稳定 存在颅内压增高的危险	持续的毒素清除 血流动力学稳定 容易控制液体平衡 没有治疗导致的颅压增高危险 用户友好的机器设备	毒素的清除较慢 需要延长抗凝时间 病人长时间不能移动 低体温 费用增加
SLED	血流动力学不稳定	缓慢的容量和溶质清除 血流动力学稳定 允许在不工作时进行其它的诊断和治疗 减少抗凝剂的接触	毒素的清除较慢 技术上要求更多和复杂
PD	血流动力学不稳定 凝血异常 血管通路建立困难 存在颅内压增高危的危险 资源缺乏	技术简单 血流动力学稳定 无抗凝剂 不需要血管通路 价格低廉 逐步清除毒素	高分解代谢病人溶质清除不满意 蛋白质丢失 不能控制液体清除比例 有腹膜炎危险 需要完整的腹腔 由于影响膈肌运动而带来呼吸问题

CRRT, 持续肾脏替代治疗; IHD, 间歇性血液透析; PD, 腹膜透析; SLED, 缓慢低效率透析

有些随机对照研究比较了持续性肾脏替代治疗和间歇性血液透析在AKI病人的作用。一个循证医学合作研究进行了最大量的荟萃分析，囊括了15个随机对照研究共1550个AKI病人。这项分析结果显示，持续性肾脏替代治疗和间歇性血液透析在重症AKI病人的转归的很多方面有着相似的效果，比如住院死亡率(RR 1.01, 95% CI 0.92-1.12, n = 1245), ICU死亡率(RR 1.06, 95% CI 0.90-1.26, n = 515), 住院时间 (平均偏差-6.1, 95% CI -26.45 ~ -14.25, n = 25), 存活者的肾脏恢复率（出院时摆脱透析）(RR 0.99, 95% CI 0.92-1.07, n = 161)⁷¹³。其它的荟萃分析也报道了一些与之相当的结果^{714, 715}。一些个别的研究由于使用了不同的AKI的定义而导致说服力不足。大多数研究排除了低血压病人或者极力改善血流动

力学耐受性的间歇性血液透析病人。较高的治疗模式转换比例也使得结果的解释变得复杂。还有一些研究中的病人使用了生物相容性不好的膜，有的治疗剂量也没有标准化。一个后来的没有包括在上述循证医学荟萃中的随机对照研究也报告了相似的结果⁷¹⁶。两个位于同一地区的最近的研究结果显示间歇性血液透析比持续性肾脏替代治疗省钱^{717, 718}。然而，一项多中心、多国家的观察性研究显示，间歇性血液透析和持续性肾脏替代治疗的价格范围存在着相当大的差异，其结果是任何一种方法都可能更贵或者更便宜，这取决于当地的工作习惯，特别是工作人员因素⁷¹⁹。

一些包括所有接受肾脏替代治疗病人的大规模的观察研究，指出持续性肾脏替代治疗是一个预测存活者肾脏恢复的独立因素⁷²⁰⁻⁷²²。但这一证据尚不足以说明可以据此左右对病人疗法的选择。要解决这方面的争论，需要合适设计的前瞻性研究。

结论是，没有哪一种肾脏替代治疗方式对于AKI病人是理想的。临床医生应该很清楚对不同肾脏替代治疗的赞成与反对意见，根据个体化原则和情况变化，为他们的病人量身定做肾脏替代治疗方案。除了病人的个体特点，现有的经验和资源也是最终选择的重要因素。

5.6.2: 对于血流动力学不稳定的病人，我们建议使用持续性肾脏替代治疗（CRRT）而不是标准的间歇性肾脏替代治疗。（2B）

原理

由于比较缓慢的液体清除和避免了快速溶质清除导致的液体转移，持续性肾脏替代治疗有着更好的血流动力学耐受性，这也是很多医生在伴有严重血流动力学不稳定的重症AKI病人身上更愿意选择它的原因。那项循证医学荟萃分析在一定数量的病人伴有（缺乏定义的）血流动力学不稳定(RR 0.48, 95% CI 0.10-2.28, n = 205)和（定义不同的）低血压(RR 0.92, 95% CI 0.72-1.16, n = 514)状态时，结论是（不同疗法）没有区别。另外，在治疗结束时，持续性肾脏替代治疗的平均动脉压显著高于间歇性血液透析的平均动脉压(平均偏差 5.35, 95% CI 1.41-9.29, n = 112)。需要增加升压药物的病人数量，持续性肾脏替代治疗病人也显著少于间歇性血液透析病人。一般来说，在这些分析中，包括的有肾脏替代治疗耐受性问题的病人数量有限，还没有随机对照研究专门关注休克病人的肾脏替代治疗模式的区别。

缓慢低效率透析已经被建议作为肾脏替代治疗的方式选择之一并且出于逻辑上的原因在世界上很多中心被广泛使用。一篇最近的综述⁷²³总结了几个缓慢低效率透析的研究结果并且详细讨论了这种透析方式的技术现状。但是，还没有人做过比较间歇性血液透析和缓慢地效率透析的随机对照研究。同样，在关于缓慢低效率透析与持续性肾脏替代治疗比较方面的临床经验也很有限，随机的研究也很少。最初的一个针对39个AKI病人的研究没有发现任何血流动力学方面的区别，但缓慢地低效率透析的抗凝剂需要比持续性肾脏替代治疗更少⁷²⁴。一项（更小的）澳大利亚研究显示两者在尿素、肌酐和电解质的控制上很相似，但持续性肾脏替代治疗有着更好的酸中毒控制和在治疗的第一个小时更少的低血压发生率^{725, 726}。最近一项回顾性研究检查了三个不同国家的综合ICU的病人死亡率数据，这三个ICU都把他们的治疗性透析方式由持续性肾脏替代治疗转换成了缓慢低效率透析。这一变化没有与死亡率的变化相关⁷²⁷。另外，Fieghen等⁷²⁸检查了重症AKI病人缓慢低效率透析与持续性肾脏替代治疗的相对血流动力学耐受性。这个研究也比较了缓慢低效率透析应用

上与持续性肾脏替代治疗和间歇性血液透析的应用上的可行性。该研究涉及4个危重症病房的相对小规模的重症AKI病人，30个病人使用持续性肾脏替代治疗，13个病人使用缓慢低效率透析治疗，34个病人使用间歇性血液透析治疗。血流动力学不稳定发生在缓慢低效率透析组22例次（56.4%），持续性肾脏替代治疗组43例次（50.0%）（ $P=0.51$ ）。在一个包括同一病人多次治疗的聚簇分析在内的多变量分析中，缓慢低效率透析与持续性肾脏替代治疗相比较的血流动力学不稳定OR值是1.20（95% CI 0.58-2.47）。有意义的治疗中断发生率在间歇性血液透析、持续性肾脏替代治疗和缓慢低效率透析组分别是16（16.3%）、30（34.9%）和11（28.2%）。这项研究的结论是，在重症AKI病人中，实施缓慢低效率透析是可行的并且可以提供与持续性肾脏替代治疗相当的血流动力学控制。

结论，当AKI病人存在着血流动力学不稳定性时，持续性肾脏替代治疗比起标准的间歇性血液透析更具有可取性。在一些其他形式的持续性肾脏替代治疗方式不能得到的时候，缓慢低效率透析可能为血流动力学不稳定的AKI病人提供更好的耐受性。但是，有关有效性和危害性的比较的数据仍十分有限。一旦血流动力学达到稳定，治疗就可以转换到标准的间歇性血液透析。

5.6.3: 对于伴有急性脑损伤或其他原因导致的颅内压增高、泛发脑水肿的AKI病人，我们建议使用持续性肾脏替代治疗（CRRT）而不是标准的间歇性肾脏替代治疗。（2B）

原理

在有急性脑损伤的病人，间歇性血液透析可能由于降低了脑灌注压而使神经系统状态变得更糟。这可能是由于平均动脉压的减低（透析导致的低血压）或者由于增加的脑水肿和颅内压（透析失衡）。也可能危害到神经系统恢复的可能性。透析失衡来自于快速的溶质清除，可以导致体液向细胞内液转移。低血压和失衡均可以通过持续性肾脏替代过程中的水和溶质的缓慢持续清除来避免⁷²⁹。小样本的研究和个例报道在有颅内压监测的病人身上，间歇性血液透析的确可以使颅内压增高^{730, 731}。使用CT扫描测量脑密度，Ronco等⁷³²发现间歇性血液透析后脑含水量增加，但持续性肾脏替代治疗后则没有发现此类改变。

间歇性肾脏替代治疗时降低血流动力学不稳定性的草案

在AKI病人的肾脏替代治疗过程中，透析中的低血压是一个主要问题，它妨碍了肾脏替代治疗的效果并且直接导致死亡。令人惊讶的是，只有少数研究评估了这一强烈的临床相关问题。Paganini等⁷³³进行了一个小样本（10名受试者）的有关AKI病人的随机交叉对照研究。他们评价了两种不同的肾脏替代治疗方案：固定透析液钠浓度（140 mEq）、固定超滤率和可变透析液钠浓度（160 ~ 140 mEq）、可变超滤率（50%在治疗的前三分之一，50%在治疗的后三分之二）。可变钠浓度和可变超滤率方案尽管有着更高的超滤率，但仍取得了更好的血流动力学稳定性，需要更少的干预，产生相对更小的血容量变化。

Schortgen等⁷³⁴评价了一种采取针对改善间歇性血液透析血流动力学耐受性的专门的指南的作用。这个临床实践程序包括用等渗盐水预充透析管路，设置透析液钠浓度在145 mEq/l，停止扩血管治疗，以及设定透析液温度低于37°C。总共进行了76个病人的289次肾脏替代治疗并与历史上45个病人的248次治疗作了比较。使用这个指南的病人在血流动力学耐受性更好。他们在肾脏替代治疗过程中很少发生心脏收缩力的下降，也很少有低血压发

作。而且，对治疗性干预的需要也不那么频繁。这个指南的采用并没有影响ICU的死亡率，但在应用指南的病人中，实际死亡率显著低于根据疾病严重性预测的死亡率，而不低于历史对照。存活者的ICU停留时间，在指南应用组也比历史对照有所减少。

腹膜透析

在发展中国家，持续性肾脏替代治疗技术的发展已经导致腹膜透析治疗AKI的专家意见和实际使用的本质上的衰退。由于腹膜透析具有容易应用、价格低廉和对设备的需求最小的特点，在AKI的治疗上，现在主要被限定在儿科和一些资源有限的地区。其他的优点尚包括没有血管通路的需求，没有抗凝剂，不存在失衡综合征和比起间歇性血液透析相对好的血流动力学耐受性。缺点是总体上效力较低（特别是在病人伴有内脏低灌注或者在使用血管升压药物的时候），有蛋白质丢失危险，无法预料溶质和液体的清除，需要完整的腹腔，发生腹膜炎的危险，膈肌活动受限导致通气下降以及血糖的波动。近来腹膜透析技术的发展（使用柔软的带袖套的导管，自动循环，以及持续流动腹膜透析）已经增加了使之变成AKI肾脏替代治疗的可接受的选择方式的可能性⁷³⁵⁻⁷³⁷。但直接比较效果的研究极少。早期有关腹膜透在AKI的报道主要是非对照的观察，只有相对最近的两个随机研究比较了AKI中腹膜透析和其它肾脏替代治疗模式。Phu将70个伴有脓毒血症的AKI病人随机分成腹膜透析和持续性静静脉血液滤过（CVVH）两组，发现CVVH有更好的存活率。但是，腹膜透析治疗显示没有“更新”，仍然使用了坚硬的导管，开放引流的手工换液和醋酸盐缓冲的腹透液⁷³⁸。第二个研究比较了每日间歇性血液透析和高容量腹膜透析（使用Tenckhoff导管和自动循环装置），结果显示两者在生存和肾脏功能的恢复上没有差别。肾脏替代治疗持续时间在腹膜透析组显著缩短（增补表35）⁷³⁹。然而，这项研究没有被发表在一个同行审阅的杂志上，随机过程也不清楚。当前腹膜透析在AKI病人的适应症可能包括病人处于某种出血素质、血流动力学不稳定和获得血管通路困难。严重高钙血症、严重呼吸衰竭、严重肠梗阻、腹腔内高压、近期腹部手术史和膈肌处胸腹膜粘连则是腹膜透析的反指征。

儿科的一些思考

儿童AKI病人肾脏替代治疗方式的选择和成人使用的很多原则相同。然而，由于比起成人来说，儿童的严重AKI相对较少，在住院的儿童中发生率少于1%⁷⁴⁰并且仅有4.5%的儿童被收入重症监护室⁷⁴¹，因此，在儿童急性肾脏替代治疗方式的决定上，当地经验和资源限制造成的影响可能会更大。如下所述，各种身材的儿童均可以使用成年人的每一种急性肾脏替代治疗方法。几乎没有医学上的指征或者反指征的例外，现在也无法给出哪一种急性肾脏替代治疗优于其它种类的推荐。所有方案的制定应该根据每一种模式的特殊性来评价其最佳效果和最大的可行性。

用间歇性血液透析、腹膜透析或者持续性肾脏替代治疗来进行肾脏替代治疗是目前儿童AKI的主要治疗手段。儿科病人身材的巨大变异导致在模式选择时要进行一些技术上的考虑。新生儿和小婴儿由于身材很小，血容量也相对较低，腹膜透析可能是技术难度最小的选择。然而，现在技术的进步已经使得带有容量控制的间歇性血液透析和持续性肾脏替代治疗能够提供精确的超滤，加上一一次性管路和为全部儿科病人体重谱设计的透析器，间歇性血液透析和持续性肾脏替代治疗对各种年龄和身材的儿童变得更加安全和可行^{570, 742-744}。从使用适当的持续性肾脏替代治疗设备转变成使用带有容量控制能精确超滤的高流量机器的转变同样也导致了美国儿科流行的肾脏替代模式的变化。精确超滤和血流速在儿科肾脏替代治疗过程中极为重要，因为体外循环管路中的容量有可能占到一些小儿病人全血容量

的15%，较小的超滤不准确量就可能意味着是小儿全身水分比较大的比率。对全美儿科肾脏病医生的调查也证实，逐渐增加的持续性肾脏替代治疗的使用已经超过腹膜透析成为儿科急性肾衰竭治疗的首选模式。1995年，有45%的儿科中心使用腹膜透析而只有18%使用持续性肾脏替代治疗作为急性肾衰竭起始治疗的最常用模式，到了1999年，这个比例变成31%的中心使用腹膜透析，而36%的中心使用持续性肾脏替代治疗作为他们治疗急性肾衰竭的起始治疗模式⁷⁴⁵。

20世纪90年代，根据分层的肾脏替代治疗模式的生存率的分析，儿童接受间歇性血液透析的生存率(73-89%)高于接受腹膜透析(49-64%)和持续性肾脏替代治疗(34-42%)⁵⁴⁵。但是，这项分析没有按照疾病的严重程度进行校正。更近一些的研究证明，儿童接受持续性肾脏替代治疗有着更好的生存率^{543, 544, 546, 570}。接受持续性肾脏替代治疗的多脏器功能不良的儿童生存率范围为50-70%。但尚没有随机对照研究评价持续性肾脏替代治疗模式对生存率的影响。一个前瞻性队列研究显示，在儿童干细胞移植病人，对流模式与生存率的增加相关(59% 对27%， $P<0.05$)⁷⁴⁷。

研究推荐

- 应该有比较大的随机对照研究来比较缓慢低效率血液透析和其它类型的AKI病人的肾脏替代治疗。这些研究应该在治疗剂量、缓冲液、膜材料、抗凝剂和治疗时机等方面标准化。
- 不同肾脏替代治疗模式对慢性透析病人的长期需要的作用，象死亡率一样，应该由前瞻性随机研究来评价。

补充材料

附表35：持续性和间歇性RRT治疗AKI的疗效比较RCT汇总表。

参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 5.7 章:AKI 病人肾脏替代治疗的缓冲液

持续性肾脏替代治疗的一个目的就是维持病人正常或者接近正常的酸碱平衡，以防护酸中毒对心血管系统活动和激素反应的有害影响。对代谢性酸中毒的纠正可以选择含醋酸盐、乳酸盐或者碳酸氢盐的置换液或者透析液。有些地方使用枸橼酸抗凝，枸橼酸可以适当的为控制代谢性酸中毒提供阴离子。间歇性血液透析则通过透析机将特殊处理的水和电解质溶液混合在线生产透析液。持续性肾脏替代治疗的透析液或置换液可来自于市售成品或由医院药房自行配制。

5.7.1: 对于需要行肾脏替代治疗的AKI病人，我们建议使用采用碳酸氢盐而不是乳酸盐作为缓冲的透析液或置换液。(2C)

5.7.2: 对于需要行肾脏替代治疗的AKI并伴有循环休克病人，我们建议使用采用碳酸氢盐而不是乳酸盐作为缓冲的透析液或置换液。(1B)

5.7.3: 对于需要行肾脏替代治疗的AKI并伴有肝衰竭和/或乳酸酸中毒的病人，我们建议使用采用碳酸氢盐而不是乳酸盐作为缓冲的透析液或置换液。(2B)

原理

对AKI病人代谢性酸中毒的纠正可以选择含醋酸盐、乳酸盐、碳酸氢盐或者枸橼酸盐。醋酸盐由于被认为与血流动力学不稳定和体重下降相关已经甚少使用，这可能是由于含氮的氧化物的产生和细胞因子的合成的结果⁷⁴⁸。用于体外局部抗凝的枸橼酸呈碱性，很多接受枸橼酸抗凝的病人可以不再需要另含缓冲剂的透析液或置换液。

最初的血液滤过溶液用乳酸盐作缓冲，正常情况下，很多病人乳酸盐可以在被代谢后，对大多数患者产生适当的酸中毒纠正作用。对澳大利亚34个ICU的一个观察性研究显示，有55%的AKI病人使用乳酸盐溶液⁷¹⁰。大多数国家，乳酸盐溶液比碳酸氢盐溶液便宜。另外，碳酸氢盐溶液有较高的细菌污染危险，并且溶液由于有钙和镁的存在而变得不稳定。但是，近年来碳酸氢盐溶液越来越普及，这是因为乳酸盐在多器官衰竭状态下不能很快地被代谢⁷⁴⁹。由于乳酸是一种较强的阴离子，在转化不足，特别是在体外循环管路存在碳酸氢盐缺失的时候，可以加重酸中毒。高乳酸血症还与细胞功能受损有关，也与细胞氧化还原和磷酸化能力降低导致的分解代谢有关⁷⁵⁰。另外，医源性的乳酸水平增加可能会导致对临床状态的误判。在有肝衰竭（乳酸清除受损）和循环休克（增加内源性乳酸产生）的病人，“乳酸不耐受”的危险最高。

为数不多的具有充分设计的实验比较了AKI病人肾脏替代治疗时不同的缓冲液，其中大多数是在持续性肾脏替代治疗当中进行的。Barenbrock等⁷⁵¹随机化了使用乳酸盐和碳酸氢盐缓冲液进行持续性静静脉血液滤过（CVVH）的AKI病人。使用碳酸氢盐的病人有比较好的酸中毒纠正和比较低的乳酸水平。同样，低血压和其他心血管事件的发生率在碳酸氢盐组也比较低。在伴有心衰的亚组，碳酸氢盐的死亡率似乎更低，但在脓毒血症病人亚组，两种缓冲液在病人的转归上没有区别。（增补表36）。一项针对54个因多脏器功能障碍行持续性静静脉血液透析滤过（CVVHDF）的病病人的非随机交叉对照研究证实碳酸氢盐缓冲液

具有更好的酸中毒控制和血流动力学耐受性⁷⁵²。然而，另一项随机对照（RCT）研究则显示，在40名使用持续性静脉血液滤过（CVVH）的病人中，尽管乳酸盐缓冲液组有着较高的乳酸水平，但两组在血流动力学耐受性方面没有差别⁷⁵³。病例混合方式的不同，也许能够解释这种不同的结果。

两个小样本的随机交叉对照研究发现，AKI病人使用乳酸盐和碳酸氢盐缓冲液进行CVVH或CVVHDF治疗时，乳酸盐缓冲液造成的血清乳酸水平的升高在肝功能不全的病人更加显著^{754, 755}。一个针对27名病人的观察研究也看到，在合并肝脏疾病，正在行正性肌力支持，起始的血乳酸水平>90.1mg/dl(>10 mmol/l)和明显的碱缺乏的患者，乳酸耐受性较差⁷⁵⁶。

因此，可以得出结论，AKI病人使用碳酸氢盐缓冲液的透析液或者置换液，能够得到更好的酸中毒纠正、更低乳酸水平和增加血流动力学耐受性。这一作用在有循环问题和肝功能障碍的病人更加明显。

5.7.4: AKI病人的透析液和置换液，应该符合美国医疗器械协会（AAMI）制定的有关细菌和内毒素的最小标准。(1B)

原理

血液滤过或者血液透析滤过的置换液由于直接进入病人血液循环，因此应该是无菌的。推进急性肾脏替代治疗的一个主要步骤也许是降低液体储存的价格和需求，在线生产置换液可以通过让水和/或透析液在输入病人体内前经过二到三个超级滤器而得到^{757, 758}。在线生产置换液现在还没有被FDA和欧洲的一些当局批准。

传统的间歇性血液透析（IHD）使用非无菌的透析液是因为透析液不和血液直接接触。但是，如果使用高通透性膜，透析器滤器末端的血液侧压力较低，这可能会导致反超滤现象，即透析液进入血液⁷⁵⁹，增加了内毒素或其他污染物暴露的可能性。两个研究证实了持续性肾脏替代治疗（CRRT）中液体（自己配置和商品）和管路的微生物污染存在^{760, 761}。持续性肾脏替代治疗（CRRT）的透析液应该是超纯的，至少应该符合当地的透析用水和透析液质量标准，尽管世界上不同的地区的标准不同。（表23）⁷⁶²。

最后，一项国际性的透析液质量标准正在由国际标准协会制定。在国际性标准发布之前，我们推荐AKI病人的透析液和置换液标准应该符合美国医疗器械协会制定的有关细菌和内毒素的最小标准。当地标准超过美国标准时，应该遵照当地标准（表23）。

表23 不同管理机构的微生物学质量标准

	ANSI/AMMI/ISO ⁷⁶³⁻⁷⁶⁵	ERA-EDTA指南 ^{765a}
透析用水		
细菌 (CFU/ml)	<100 (干预值为 50)	<100
内毒素 (EU/ml)	<0.5	<0.25
透析液		
细菌 (CFU/ml)	<100 (干预值为50)	<100
内毒素 (EU/ml)	<0.5	<0.25
超纯透析液		
细菌 (CFU/ml)	<0.1	<0.1
内毒素 (EU/ml)	<0.03	<0.03
能输注的置换液		
细菌 (CFU/ml)	无菌	<10 ⁶
内毒素 (EU/ml)	检测不到	<0.03

AAMI 美国医疗仪器促进协会； ANSI 美国国家标准学会； CFU 菌落形成学会；
ERA-EDTA 欧洲肾脏协会-欧洲透析与移植协会； EU 内毒素单位； ISO 国际标准化组织。

研究推荐

- 需要进一步的研究来揭示在线生产的HDF置换液对需要肾脏替代治疗的AKI病人的临床转归的影响（败血症的发生率、肾脏恢复率和死亡率）。

补充材料

附表36：不同种类作CVVH置换液（碳酸盐缓冲液/醋酸盐缓冲液）对AKI 酸中毒疗效比较 RCT汇总表。

参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

第 5.8 章：急性肾损伤时肾脏替代治疗的剂量

第一篇关于急性肾损伤（Acute Kidney injury, AKI）时采用肾脏替代治疗（renal replacement therapy, RRT）的报告发表于 1965 年⁷⁶⁶。在这方面虽然已经积累了 60 多年的临床实践和研究经验，但在 AKI 时如何制定肾脏替代治疗（RRT）最佳的治疗剂量以及选择理想的评估方法上仍然存在争议。实际上，国际 AKI 研究小组的专家们最关心的 5 个关于肾脏替代治疗（RRT）方案的问题中就有三个是关于治疗剂量的⁷⁶⁷。

AKI 时肾脏替代治疗（RRT）剂量量化的方法存在局限性，并且这些方法在这一特殊人群中的应用尚未得到验证。早期的单中心试验研究对肾脏替代治疗（RRT）剂量评估结果的报告是相互矛盾的^{531,768-772}。考虑到 AKI 患者的复杂性，RRT 剂量本身对极高危或极低危患者死亡率的影响是很小的，可能对于处在疾病的中等严重状态的患者其意义更大⁷⁷³。此外，治疗剂量和时机是相互紧密关联的指标，例如：如果肾脏替代治疗（RRT）的时机较晚，即使给予较高的治疗剂量也不一定有效；或者当治疗剂量不足时，即使早期开始肾脏替代治疗（RRT）也难以改善预后。目前，仅有一项小型随机对照试验研究同时考虑了肾脏替代治疗（RRT）剂量和时机对患者预后的影响⁵³¹。

5.8.1: 每一次肾脏替代治疗前，均应提前制定好治疗剂量。（未分级）。我们推荐应该频繁地评估实际治疗剂量以便于调整治疗处方。（1B）

5.8.2: 提供的肾脏替代治疗应该能满足病人电解质、酸碱、溶质以及水的平衡的需要。（未分级）

原理

准确地判断和充分了解肾脏替代治疗（RRT）治疗的最佳剂量和实际交换量，对提高肾脏替代治疗（RRT）的质量是至关重要的。然而，近来的一些流行病学调查发现，只有很少数量的内科医生知晓或者懂得如何计算 AKI 时的肾脏替代治疗（RRT）剂量⁷⁷⁴。

尿素清除指数 Kt/v 是在 CKD 人群中用来评估肾脏替代治疗（RRT）的常用指标，然而将它用做 AKI 时肾脏替代治疗（RRT）剂量计算的参考指标时存在局限性。AKI 患者往往处于代谢不稳定的状态下，此时尿素的产生是存在变异的。此外，尿素在患者体内的分布容积也大于体内总水体积⁷⁷⁵。用以测定 Kt/V 的不同方法得到的结果也大相径庭⁷⁷⁶。同样的，选择某一血浆尿素浓度作为目标值来确定透析剂量的做法也是相当武断的，因为血浆尿素的水平还受到一些肾外因素的影响，比如：种族，年龄，性别，营养，合并肝脏疾病，败血症，肌肉损伤，药物，等。

一些临床研究发现现在 AKI 时肾脏替代治疗（RRT）的实际交换剂量通常少于设定的处方剂量，甚至低于 CKD 患者推荐的最低治疗剂量^{771, 773, 776-778}。影响肾脏替代治疗

(RRT) 治疗剂量充分性的原因在于血流动力学的不稳定性，患者的体格大小，通路问题，技术性问题，需要转运患者，以及透析中发生的早期滤器堵塞。

有关持续性肾脏替代治疗 (CRRT) 剂量的研究中，把用患者体重和治疗时间标化的流出液量作为衡量治疗剂量的指标。但实际流出液量还会受到持续性肾脏替代治疗 (CRRT) 发生意外中断的影响，流出液量在使用前稀释或治疗中膜的通透性下降的时候会大于实际剂量。总而言之，在 AKI 患者进行肾脏替代治疗 (RRT) 时须特别关注设定的肾脏替代治疗 (RRT) 处方治疗剂量是否确实得到应用。在出现治疗剂量不足时，可以考虑更换较大型号的滤器，增加透析时间，提高血流速、透析液流速，以及流出液流速。

在制定肾脏替代治疗 (RRT) 处方时，不仅需要到考虑小分子溶质的清除，还必须兼顾患者的液体平衡、酸碱、电解质的稳态维持以及营养支持，以满足理想的肾脏替代治疗 (RRT) 剂量的设定要求。实际上，液体的正平衡是影响 AKI 患者死亡率的独立危险因素之一⁸³。

5.8.3: AKI病人的肾脏替代治疗，不论是间歇性还是延长的肾脏替代治疗，我们推荐每周Kt/V值应该能达到3.9。(1A)

5.8.4: AKI病人的持续性肾脏替代治疗 (CRRT) 治疗，我们推荐流出液总量应能达到20-25 ml/kg/h。

(1A)。这往往需要更高的流出液处方。(未分级)

原理

三项随机对照试验研究对 AKI 患者进行间断血液透析治疗 (间歇性血液透析 (IHD)) 的剂量进行了评估 (附录表 37 和 38)。Schiff⁷⁷¹ 等研究者将 146 名 ICU 的 AKI 患者按照每日透析或隔日透析的两种不同方式进行分组及比较。开始肾脏替代治疗 (RRT) 的指征为当血肌酐超过 4.5mg/dl (398 μ mol/l)、尿素氮大于 90mg/dl (32.1mmol/l)。结果进行每日透析者每周 Kt/V 值是隔日透析治疗者的大约 2 倍 (5.8 \pm 0.6 vs. 3 \pm 0.6)。每日透析者死亡率较低 (28% vs. 46%, P=0.01)，肾功能恢复较快 (9 \pm 2 vs. 16 \pm 6 天, P=0.001)。这项研究的主要不足之处在于病例入选时不够随机化，对照组治疗剂量非常低 (实际上都低于 CKD 患者的推荐剂量)。此外，该研究的总死亡率 (34%) 低于其他关于类似人群的研究，也提示该研究的结论尚不能推广。而且，隔日透析组患者的脱水量及透析相关低血压的发生率显著不同，提示除了溶质清除之外的其他因素也能够影响患者的预后。

退伍军人事务部/国立卫生研究所急性肾衰竭的网络式试验研究 (ARFTN 研究)⁵⁶³ 是一项评价强化肾脏替代治疗 (RRT) 与非强化肾脏替代治疗 (RRT) 对 ICU 中 AKI 患者影响的多中心随机对照试验研究，涉及 1124 名 ICU 患者，来自 27 个退伍军人机构和北美的大学附属医疗中心。患者被随机化分组后，按照血流动力学的不同状态，可以在间歇性血液透析 (IHD)、持续性肾脏替代治疗 (CRRT) 或缓慢低效率透析 (SLED) 方式之间相互转换，这也符合美国在通常情况下的临床实际情况。间歇的肾脏替代治疗 (RRT) 治疗方式处方剂量设定为 Kt/V 1.4，实际 Kt/V 平均 1.3，分为每周 3 次 (非强化治疗) 或 6 次 (强化治疗) 治疗。强化治疗组实际每周 Kt/V 约为 6.5，非强化治疗组为 3.9。两组患者在 60 天时的死亡率相似 (53.6%比 51.5%)，肾功能恢复的情况相似 (15.4%比 18.4%)。这项研究的不足之处在于研究人群主要为男性，开始肾脏替代治疗 (RRT) 的时机不统一。

除此之外，低血压及电解质紊乱的发生率在强化治疗组显著增多。和慢性透析的有关研究报道结果相似，在急性间歇性血液透析（IHD）治疗时由于未测算 Kt/V 值，实际治疗剂量常常不足。在 ARFTN 研究中，尽管处方设定 Kt/V 为 1.4，但第一次间歇性血液透析（IHD）治疗的平均治疗量仅为 Kt/V 1.1。

Hannover 透析预后研究⁷⁶⁸ 随机入选了 148 名患有 AKI 的 ICU 患者，分别进行两种不同剂量的缓慢低效率透析（SLED）治疗：标准透析剂量组维持血浆尿素浓度在 120-150 mg/dl（20-25 mmol/l），强化透析治疗组则维持血浆尿素浓度小于 90 mg/dl（15 mmol/l），当患者血肌酐在 3mg/dl（265 μ mol/l）、血浆尿素在 60mg/dl（10 mmol/l）左右时即可纳入研究。强化透析治疗组血浆尿素保持在 68 \pm 24 mg/dl（11.3 \pm 4mmol/l），标准透析治疗组在 114 \pm 36 mg/dl（19 \pm 6 mmol/l）。结果发现两组在 28 天时死亡率的差别（38.7%比 44.4%）和肾功能恢复比例的差别（63%比 60%）均无统计学意义。

Gotch 和 Sargent⁷⁷⁹ 等的多中心透析研究协作研究发现，当 CKD 患者的 Kt/V 上调至 1.0-1.2 时，生存率能够得到改善。对美国老年医疗保险大型数据库的 2311 名患者的分析也显示了间歇性血液透析（IHD）的实际治疗剂量和死亡率之间的强相关性，Kt/V 每增加 0.1，死亡率相应下降 7%。然而，当 Kt/V>1.3 时，死亡率不再进一步下降⁷⁸⁰。另一项大型随机对照试验研究—HEMO 研究亦观察到当 CKD 患者 Kt/V 达到 1.43 时与 Kt/V 1.16 相比，死亡率没有进一步减少⁷⁸¹。假定 AKI 患者接受的肾脏替代治疗（RRT）剂量至少应和 CKD 时的治疗剂量相当，那么推荐进行每周三次每次 Kt/V 为 1.3 或每周 Kt/V 达到 3.9（假定为至少每周 3 次的肾脏替代治疗治疗）的肾脏替代治疗（RRT）剂量似乎是合理的，这一剂量标准也是关于 AKI 的最大规模随机对照 ARFTN 研究中采用的最低治疗剂量。对于 AKI 的一些特殊人群，比如：高分解代谢状态，更高剂量的肾脏替代治疗（RRT）可能使其获益，但需要进一步的研究证实。

总结来说，仅有 2 项设计和执行均较为完善的随机对照试验研究检测了 AKI 患者进行间断或延长的肾脏替代治疗（RRT）不同剂量时的差异。但没有一项研究结果观察到当每周 Kt/V 大于 3.9 或使血浆尿素浓度低于 90mg/dl 的透析剂量增加能够减少死亡率或改善肾功能的恢复。然而，和 CKD 患者间歇性血液透析（IHD）治疗剂量的研究、AKI 患者的 ARFTN 研究中低剂量组的研究结论一致的是，我们推荐在 AKI 患者采用每周 3 次 Kt/V 达 1.3 或每周 Kt/V 达 3.9 的肾脏替代治疗（RRT）方案。

6 项随机对照试验研究关注了 AKI 时持续性肾脏替代治疗（CRRT）的剂量（增补表 37-38）^{531, 562, 563, 769-772}。在重症患者发生 AKI 时进行持续性肾脏替代治疗（CRRT）的剂量方面，尽管早期单中心研究报告的结论不一，2 项新近的大型多中心试验的结果却惊人的一致。

ARFTN⁵⁶³ 研究比较了标准强度前稀释 CVVHDF（处方流出液量为 20ml/kg/h）和强化 CVVHDF（处方流出液量为 35ml/kg/h）治疗的异同。如前文所述（推荐 5.8.3），两种不同治疗剂量的患者预后无差异。更重要的是，在非强化治疗组大于 95%的持续性肾脏替代治疗（CRRT）处方剂量能得以实施。这说明在研究中所采用的肾脏替代治疗（RRT）治疗剂量明显多于临床实践当中的实际治疗剂量。和慢性透析的患者类似，持续性肾脏替代治疗（CRRT）的研究显示实际的治疗剂量低于处方设定剂量⁷⁸²。因此，常需要处方较高剂量的持续性肾脏替代治疗（CRRT）以达到特定的目标值。例如，为达到 20-25ml/kg/h 的实际治疗剂量，常需要设定 25-30ml/kg/h 的处方剂量。正常与强化肾脏替代治疗（RRT）水平的随机评估研究，在澳大利亚和新西兰的 35 个中心开展⁵⁶²。它分析比较了 1464 名 AKI 患者进行后稀释 CVVHDF 在 25 或 40ml/kg/h 不同治疗剂量时 28 天或 90 天死亡率的

差别。实际的肾脏替代治疗（RRT）实施剂量在低剂量、高剂量治疗组分别为处方治疗剂量的 88%和 84%。与 ARFTN 研究所报道的结论相似，两组患者 28 天或 90 天的死亡率无差别。除了在高剂量组的低磷血症发生率较高之外，并发症的发生率是相似的⁵⁶²。

总结来说，目前已有 2 项大型多中心临床试验结果是一致的，即在 AKI 患者增加持续性肾脏替代治疗（CRRT）剂量至大于 20-25ml/kg/h 并无益处。在临床实践当中，为了达到 20-25ml/kg/h 的治疗剂量，通常需要处方 25-30ml/kg/h 的方案，并且需要尽量减少持续性肾脏替代治疗（CRRT）发生中断的次数。

特别提示

对于不能达到肾脏替代治疗（RRT）目标治疗剂量的患者，除了尽可能优化初始治疗方案之外，也可以考虑转换为其他肾脏替代治疗（RRT）方式或与其他治疗方式联合进行。

尽管支持在 AKI 和感染中毒性休克的患者中增加 RRT 剂量方面尚无充足的研究数据，已有的有限数据表明在某些特殊人群中可能获益。一项小规模的单中心随机对照试验研究观察了 20 名感染中毒性休克和 AKI 患者。患者随机分为高剂量（流出液量 65ml/kg/h）或低剂量（流出液量 35ml/kg/h）CVVH 组。初级终点为使动脉压维持在 65mmHg 的血管加压素剂量。在高剂量 CVVH 组，去甲肾上腺素的剂量在治疗 24 小时后的平均下降幅度大于低剂量治疗组。但对 28 天时的生存情况无影响⁷⁸³。

研究推荐

- 在未来 AKI 研究中确定能够应该用来比较不同透析强度的理想剂量参数。一些可能探索的方法有：在线尿素清除指数(online Kt/V)、尿素下降率、针对溶质清除和超滤流出液的肾脏尿素清除当量的概念应用以及根据体重和时间标化的持续性肾脏替代治疗（CRRT）置换液量。有关强度的其它方面的研究也应该开展，如：液体控制，酸碱和电解质平衡。需要进行比较的一些指标的测量应该标准化，例如 Kt/V 或处方的流出液量。建议转归指标为 60 至 90 天的死亡率，ICU 和医院的住院时间，肾功能的恢复情况。
- 制定 AKI 各亚类患者（如：心脏外科手术后，败血症；区分为 ICU 或非 ICU 患者）RRT 理想的治疗剂量和方案。未来的随机对照试验研究设计应当制定开始肾脏替代治疗（RRT）治疗时机的标准，对于肾脏替代治疗（RRT）之外的其他治疗，如：抗生素，营养，血管活性药物的种类和使用适应症，机械通气的模式等，也应该做出相应的规定。未来的研究还应当评估肾脏替代治疗（RRT）的效率（因为剂量不一定等于有效），评估对尿素氮、肌酐浓度、液体平衡以及酸碱和电解质状态的控制。需要比较的指标是治疗有效性的不同靶目标。建议的转归指标为 60 至 90 天死亡率，是否需要使用升压药物，机械通气的时间，ICU 和医院住院天数，和肾功能恢复情况。

（金其庄译，左力校）

补充材料

附表37：持续性和间歇性RRT剂量对AKI疗效影响的RCT证据资料。

附表38：持续性和间歇性RRT剂量对AKI疗效影响的RCT汇总表。

参见：http://www.kdigo.org/clinical_practice_guidelines/AKI.php

专家简历及利益冲突声明资料(省略)

Kidney International Supplements (2012) 2, 116–121; doi:10.1038/kisup.2011.36

致谢（省略）

Kidney International Supplements (2012) 2, 122–123; doi:10.1038/kisup.2011.37

参考文献

Kidney International Supplements (2012) 2, 124–138; doi:10.1038/kisup.2011.38

1. Chertow GM, Burdick E, Honour M, et al. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16:3365–3370.
2. Hoste EA, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006; 10: R73.
3. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 1597–1605.
4. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996; 275: 1489–1494.
5. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, et al. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2006;34: 1913–1917.
6. Hoste EA, Kellum JA. Acute renal failure in the critically ill: impact on morbidity and mortality. *Contrib Nephrol* 2004; 144: 1–11.
7. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA* 2005; 294: 813–818.
8. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary biochemistry and microscopy in septic acute renal failure: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 695–705.
9. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007; 35: 1592–1598.
10. Shanley PF, Rosen MD, Brezis M, et al. Topography of focal proximal tubular necrosis after ischemia with reflow in the rat kidney. *Am J Pathol* 1986; 122: 462–468.
11. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Effect of glycine and hypertrophy on renal outer medullary hypoxic injury in ischemia reflow and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1992; 19: 578–586.
12. Rosen S, Heyman SN. Difficulties in understanding human “acute tubular necrosis”: limited data and flawed animal models. *Kidney Int* 2001; 60: 1220–1224.
13. Brun C, Munck O. Lesions of the kidney in acute renal failure following shock. *Lancet* 1957; 272: 603–607.
14. Klenzak J, Himmelfarb J. Sepsis and the kidney. *Crit Care Clin* 2005; 21: 211–222.
15. Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. *Crit Care Clin* 2005; 21: 197–210.
16. Eknoyan G. Emergence of the concept of acute renal failure. *Am J Nephrol* 2002; 22: 225–230.
17. Davies F, Weldon R. A contribution to the study of “war nephritis”. *Lancet* 1917; ii: 118–120.
18. Bywaters EGL, Beall D. Crush injuries with impairment of renal function. *BMJ* 1947; 1: 427–432.
19. Kellum JA, Levin N, Bouman C, et al. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002; 8: 509–514.
20. Brivet FG, Kleinknecht DJ, Loirat P, et al. Acute renal failure in intensive care units—causes, outcome, and prognostic factors of hospital mortality; a prospective, multicenter study. French Study Group on Acute Renal Failure. *Crit Care Med* 1996; 24: 192–198.
21. Liano F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996; 50: 811–818.
22. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004; 8: R204–212.
23. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: R31.
24. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005; 33: 2194–2201.
25. Bagshaw SM, George C, Dinu I, et al. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney

- injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1203–1210.
26. Kellum JA, Bellomo R, Ronco C. Classification of acute kidney injury using RIFLE: What's the purpose? *Crit Care Med* 2007; 35: 1983–1984.
 27. Ricci Z, Cruz D, Ronco C. The RIFLE criteria and mortality in acute kidney injury: A systematic review. *Kidney Int* 2008; 73: 538–546.
 28. Thakar CV, Christianson A, Freyberg R, et al. Incidence and outcomes of acute kidney injury in intensive care units: a Veterans Administration study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2552–2558.
 29. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1692–1702.
 30. Ostermann M, Chang RW. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE. *Crit Care Med* 2007; 35: 1837–1843.
 31. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 1292–1298.
 32. Akcan-Arikan A, Zappitelli M, Loftis LL, et al. Modified RIFLE criteria in critically ill children with acute kidney injury. *Kidney Int* 2007; 71: 1028–1035.
 33. Hackworth LA, Wen X, Clermont G, et al. Hospital versus community-acquired acute kidney injury in the critically ill: differences in epidemiology (abstr). *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 115A.
 34. Cerda J, Bagga A, Kher V, et al. The contrasting characteristics of acute kidney injury in developed and developing countries. *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 138–153.
 35. Cerda J, Lameire N, Eggers P, et al. Epidemiology of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 881–886.
 36. Institute of Medicine. *Crossing the Quality Chasm: a New Health System for the 21st Century*. National Academy Press: Washington, DC, 2001.
 37. Eknoyan G. Are global nephrology guidelines feasible? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 521.
 38. Eknoyan G, Lameire N, Barsoum R, et al. The burden of kidney disease: improving global outcomes. *Kidney Int* 2004; 66: 1310–1314.
 39. Levin A, Stevens LA. Executing change in the management of chronic kidney disease: perspectives on guidelines and practice. *Med Clin North Am* 2005; 89: 701–709.
 40. Atkins D, Best D, Briss PA, et al. Grading quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2004; 328: 1490.
 41. Uhlig K, Macleod A, Craig J, et al. Grading evidence and recommendations for clinical practice guidelines in nephrology. A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 70: 2058–2065.
 42. National Kidney Foundation. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 39 (2 Suppl 1): S1–266.
 43. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67: 2089–2100.
 44. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. *Kidney Int* 2011; 80: 17–28.
 45. Murray PT, Devarajan P, Levey AS, et al. A framework and key research questions in AKI diagnosis and staging in different environments. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 864–868.
 46. Endre ZH. Acute kidney injury: definitions and new paradigms. *Adv Chronic Kidney Dis* 2008; 15: 213–221.
 47. Amdur RL, Chawla LS, Amodeo S, et al. Outcomes following diagnosis of acute renal failure in U.S. veterans: focus on acute tubular necrosis. *Kidney Int* 2009; 76: 1089–1097.
 48. Coca SG, Yusuf B, Shlipak MG, et al. Long-term risk of mortality and other adverse outcomes after acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 961–973.
 49. Wald R, Quinn RR, Luo J, et al. Chronic dialysis and death among survivors of acute kidney injury requiring dialysis. *JAMA* 2009; 302: 1179–1185.
 50. Harel Z, Chan CT. Predicting and preventing acute kidney injury after cardiac surgery. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 624–628.
 51. Reddy VG. Prevention of postoperative acute renal failure. *J Postgrad Med* 2002; 48: 64–70.
 52. Venkataraman R. Can we prevent acute kidney injury? *Crit Care Med* 2008; 36: S166–171.

53. Stewart J, Findlay G, Smith N, et al. Adding Insult to Injury: A review of the care of patients who died in hospital with a primary diagnosis of acute kidney injury (acute renal failure). National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death: London, UK, 2009.
54. Bell M, Liljestam E, Granath F, et al. Optimal follow-up time after continuous renal replacement therapy in actual renal failure patients stratified with the RIFLE criteria. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 354–360.
55. Cruz DN, Bolgan I, Perazella MA, et al. North East Italian Prospective Hospital Renal Outcome Survey on Acute Kidney Injury (NEiPHROSAKI): targeting the problem with the RIFLE Criteria. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 418–425.
56. Perez-Valdivieso JR, Bes-Rastrollo M, Monedero P, et al. Prognosis and serum creatinine levels in acute renal failure at the time of nephrology consultation: an observational cohort study. *BMC Nephrol* 2007; 8: 14.
57. Kuitunen A, Vento A, Suojaranta-Ylinen R, et al. Acute renal failure after cardiac surgery: evaluation of the RIFLE classification. *Ann Thorac Surg* 2006; 81: 542–546.
58. Coca SG, Bauling P, Schiffner T, et al. Contribution of acute kidney injury toward morbidity and mortality in burns: a contemporary analysis. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 517–523.
59. Arnaoutakis GJ, Bihorac A, Martin TD, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury in aortic arch surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 134: 1554–1560; discussion 1560–1551.
60. Abosaif NY, Tolba YA, Heap M, et al. The outcome of acute renal failure in the intensive care unit according to RIFLE: model application, sensitivity, and predictability. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1038–1048.
61. Maccariello E, Soares M, Valente C, et al. RIFLE classification in patients with acute kidney injury in need of renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2007; 33: 597–605.
62. Jenq CC, Tsai MH, Tian YC, et al. RIFLE classification can predict shortterm prognosis in critically ill cirrhotic patients. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1921–1930.
63. Tallgren M, Niemi T, Poyhia R, et al. Acute renal injury and dysfunction following elective abdominal aortic surgery. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2007; 33: 550–555.
64. Zavada J, Hoste E, Cartin-Ceba R, et al. A comparison of three methods to estimate baseline creatinine for RIFLE classification. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 3911–3918.
65. Macedo E, Bouchard J, Soroko SH, et al. Fluid accumulation, recognition and staging of acute kidney injury in critically-ill patients. *Crit Care* 2010; 14: R82.
66. Doi K, Yuen PS, Eisner C, et al. Reduced production of creatinine limits its use as marker of kidney injury in sepsis. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20: 1217–1221.
67. Levey AS, Coresh J, Greene T, et al. Using standardized serum creatinine values in the modification of diet in renal disease study equation for estimating glomerular filtration rate. *Ann Intern Med* 2006; 145: 247–254.
68. Stevens LA, Coresh J, Feldman HI, et al. Evaluation of the modification of diet in renal disease study equation in a large diverse population. *J Am Soc Nephrol* 2007; 18: 2749–2757.
69. Emamian SA, Nielsen MB, Pedersen JF, et al. Kidney dimensions at sonography: correlation with age, sex, and habitus in 665 adult volunteers. *AJR Am J Roentgenol* 1993; 160: 83–86.
70. Bellomo R, Wan L, May CN. Vasoactive drugs and acute renal failure. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 416–419.
71. Bouchard J, Mehta RL. Fluid balance issues in the critically ill patient. In: Ronco C, Costanzo MR, Bellomo R, Maisel A (eds). *Fluid Overload: Diagnosis and Management*. S Karger AG: Basel, Switzerland, 2010, pp 69–78.
72. Finfer S, Jones DA. Crystalloids and colloids. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 571–575.
73. Holmes CL, Walley KR. Shock. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB (eds). *Intensive Care in Nephrology*. Taylor & Francis: New York, NY, 2006, pp 1–18.
74. Levine JS, Iglesias JI. Diuretic use and fluid management. In: Murray PT, Brady HR, Hall JB (eds). *Intensive Care in Nephrology*. Taylor & Francis: New York, NY, 2006, pp 315–337.
75. McDermott G, Neligan PJ. What vasopressor agent should be used in the septic patient? In: Deutschman CS, Neligan PJ (eds). *Evidence-Based Practice of Critical Care*. Saunders: Philadelphia, PA, 2010, pp 206–211.
76. Neligan PJ, Fanning N. What is the best way to fluid-resuscitate a patient with sepsis? In: Deutschman CS, Neligan PJ (eds). *Evidence-Based Practice of Critical Care*. Saunders: Philadelphia, PA, 2010, pp 198–205.
77. Polanco PM, Pinsky MR. Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 37–45.
78. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev*

Nephrol 2010; 6: 521–529.

79. Schetz M. Assessment of volume status. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 499–504.
80. Venkataraman R, Kellum JA. Principles of fluid therapy. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 568–571.
81. Wajanaponsan N, Pinsky MR. Monitoring and management of systemic hemodynamics. In: Jorres A, Ronco C, Kellum JA (eds). *Management of Acute Kidney Problems*, 1st Edn. Springer: New York, NY, 2010, pp 147–154.
82. Himmelfarb J, Joannidis M, Molitoris B, et al. Evaluation and initial management of acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 962–967.
83. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009; 76: 422–427.
84. Payen D, de Pont AC, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12: R74.
85. Vincent JL. Relevance of albumin in modern critical care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 183–191.
86. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350: 2247–2256.
87. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, et al. Relevance of non-albumin colloids in intensive care medicine. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 193–212.
88. McMahon BA, Murray PT. Urinary liver fatty acid-binding protein: another novel biomarker of acute kidney injury. *Kidney Int* 2010; 77: 657–659.
89. Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 491–503.
90. de Saint-Aurin RG, Kloeckner M, Annane D. Crystalloids versus colloids for fluid resuscitation in critically-ill patients. *Acta Clin Belg Suppl* 2007: 412–416.
91. Vincent JL. Fluid resuscitation: colloids vs crystalloids. *Acta Clin Belg Suppl* 2007: 408–411.
92. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomized study. *Lancet* 2001; 357: 911–916.
93. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125–139.
94. Eisenbach C, Schonfeld AH, Vogt N, et al. Pharmacodynamics and organ storage of hydroxyethyl starch in acute hemodilution in pigs: influence of molecular weight and degree of substitution. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1637–1644.
95. Thomas G, Balk EM, Jaber BL. Effect of intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation on acute kidney injury in severe sepsis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52: 13–17.
96. Wiedermann CJ. Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med* 2008; 8: 1.
97. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth* 2007; 98: 216–224.
98. Perel P, Roberts I, Pearson M. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4: CD000567.
99. Schortgen F, Brochard L. Colloid-induced kidney injury: experimental evidence may help to understand mechanisms. *Crit Care* 2009; 13: 130.
100. Magder S, Potter BJ, Varennes BD, et al. Fluids after cardiac surgery: a pilot study of the use of colloids versus crystalloids. *Crit Care Med* 2010; 38: 2117–2124.
101. Wiedermann CJ, Dunzendorfer S, Gaioni LU, et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 2010; 14: R191.
102. Prowle JR, Bellomo R. Fluid administration and the kidney. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 332–336.
103. Kaplan LJ, Kellum JA. Fluids, pH, ions and electrolytes. *Curr Opin Crit Care* 2010; 16: 323–331.
104. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 435–443.
105. Bellomo R, Wan L, May C. Vasoactive drugs and acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: S179–186.
106. Redl-Wenzl EM, Armbruster C, Edelmann G, et al. The effects of norepinephrine on hemodynamics and

- renal function in severe septic shock states. *Intensive Care Med* 1993; 19: 151–154.
107. Albanese J, Leone M, Delmas A, et al. Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: a prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33: 1897–1902.
108. Lauzier F, Levy B, Lamarre P, et al. Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: a randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32: 1782–1789.
109. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362: 779–789.
110. Delmas A, Leone M, Rousseau S, et al. Clinical review: Vasopressin and terlipressin in septic shock patients. *Crit Care* 2005; 9: 212–222.
111. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358: 877–887.
112. Gordon AC, Russell JA, Walley KR, et al. The effects of vasopressin on acute kidney injury in septic shock. *Intensive Care Med* 2010; 36: 83–91.
113. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; 36: 296–327.
114. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858–873.
115. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345: 1368–1377.
116. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med* 2009; 37: 1670–1677.
117. Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock* 2008; 29: 328–333.
118. Jones AE, Focht A, Horton JM, et al. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 2007; 132: 425–432.
119. Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 2006; 26: 551–557.
120. Nguyen HB, Corbett SW, Menes K, et al. Early goal-directed therapy, corticosteroid, and recombinant human activated protein C for the treatment of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 109–113.
121. Rhodes A, Bennett ED. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32: S448–450.
122. Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol* 2008; 21: 128–140.
123. Ho BC, Bellomo R, McGain F, et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care* 2006; 10: R80.
124. Donati A, Loggi S, Preiser JC, et al. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients. *Chest* 2007; 132: 1817–1824.
125. Lobo SM, Salgado PF, Castillo VG, et al. Effects of maximizing oxygen delivery on morbidity and mortality in high-risk surgical patients. *Crit Care Med* 2000; 28: 3396–3404.
126. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB, et al. Prospective trial of supranormal values of survivors as therapeutic goals in high-risk surgical patients. *Chest* 1988; 94: 1176–1186.
127. Brienza N, Giglio MT, Marucci M, et al. Does perioperative hemodynamic optimization protect renal function in surgical patients? A meta-analytic study. *Crit Care Med* 2009; 37: 2079–2090.
128. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO₂ Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333: 1025–1032.
129. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330: 1717–1722.
130. Section VII. Acute renal failure. In: Schrier RW (ed). *Diseases of the Kidney and Urinary Tract*, 8th Edn, vol. 2. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia, PA, 2007, pp 930–1207.
131. Part VI. Diagnosis and management of specific disorders. In: Jorres A, Ronco C, Kellum JA (eds). *Management of Acute Kidney Problems*, 1st Edn. Springer: New York, NY, 2010, pp 269–467.

132. Murugan R, Kellum JA. Acute kidney injury: what's the prognosis? *Nat Rev Nephrol* 2011; 7: 209–217.
133. Siew ED, Himmelfarb J. Metabolic and nutritional complications of acute kidney injury. In: Himmelfarb J, Sayegh MH (eds). *Chronic Kidney Disease, Dialysis, and Transplantation. A Companion to Brenner and Rector's The Kidney*, 3rd Edn: London, UK, 2011, pp 654–667.
134. Van Cromphaut SJ. Hyperglycaemia as part of the stress response: the underlying mechanisms. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol* 2009; 23: 375–386.
135. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1556–1564.
136. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005; 111: 3078–3086.
137. Inzucchi SE, Siegel MD. Glucose control in the ICU—how tight is too tight? *N Engl J Med* 2009; 360: 1346–1349.
138. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359–1367.
139. Palevsky PM, Murray PT. Acute kidney injury and critical care nephrology. *NephSAP* 2006; 5(2): 72–120.
140. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, et al. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 612–616.
141. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449–461.
142. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, et al. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 571–578.
143. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2007; 146: 233–243.
144. Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, et al. Renal dysfunction after myocardial revascularization: risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; 128: 194–203.
145. Thomas G, Rojas MC, Epstein SK, et al. Insulin therapy and acute kidney injury in critically ill patients a systematic review. *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 2849–2855.
146. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933–944.
147. Bellomo R. Does intensive insulin therapy protect renal function in critically ill patients? *Nat Clin Pract Nephrol* 2008; 4: 412–413.
148. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283–1297.
149. Van den Berghe G, Schetz M, Vlasselaers D, et al. Clinical review: Intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3163–3170.
150. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180: 821–827.
151. Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, et al. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 1999; 10: 581–593.
152. Btaiche IF, Mohammad RA, Alaniz C, et al. Amino Acid requirements in critically ill patients with acute kidney injury treated with continuous renal replacement therapy. *Pharmacotherapy* 2008; 28: 600–613.
153. Cano N, Fiaccadori E, Tesinsky P, et al. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Adult renal failure. *Clin Nutr* 2006; 25: 295–310.
154. Druml W. Nutritional management of acute renal failure. *J Ren Nutr* 2005; 15: 63–70.
155. McClave SA, Hurt RT. Clinical guidelines and nutrition therapy: better understanding and greater application to patient care. *Crit Care Clin* 2010; 26: 451–466, viii.
156. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, et al. Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2009; 33: 277–316.
157. Fiaccadori E, Regolisti G, Cabassi A. Specific nutritional problems in acute kidney injury, treated with non-dialysis and dialytic modalities. *NDT Plus* 2010; 3: 1–7.
158. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure.

- Am J Physiol Renal Physiol 2005; 289: F259–264.
159. May RC, Clark AS, Goheer MA, et al. Specific defects in insulin-mediated muscle metabolism in acute uremia. *Kidney Int* 1985; 28: 490–497.
160. Cianciaruso B, Bellizzi V, Napoli R, et al. Hepatic uptake and release of glucose, lactate, and amino acids in acutely uremic dogs. *Metabolism* 1991; 40: 261–269.
161. Druml W, Mitch WE. Metabolic abnormalities in acute renal failure. *Semin Dial* 1996; 9: 484–490.
162. Schneeweiss B, Graninger W, Stockenhuber F, et al. Energy metabolism in acute and chronic renal failure. *Am J Clin Nutr* 1990; 52: 596–601.
163. Macias WL, Alaka KJ, Murphy MH, et al. Impact of the nutritional regimen on protein catabolism and nitrogen balance in patients with acute renal failure. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1996; 20: 56–62.
164. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Effects of different energy intakes on nitrogen balance in patients with acute renal failure: a pilot study. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1976–1980.
165. Fiaccadori E, Cremaschi E. Nutritional assessment and support in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2009; 15: 474–480.
166. Powell-Tuck J. Nutritional interventions in critical illness. *Proc Nutr Soc* 2007; 66: 16–24.
167. Scheinkestel CD, Adams F, Mahony L, et al. Impact of increasing parenteral protein loads on amino acid levels and balance in critically ill anuric patients on continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 733–740.
168. Bellomo R, Tan HK, Bhonagiri S, et al. High protein intake during continuous hemodiafiltration: impact on amino acids and nitrogen balance. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 261–268.
169. Druml W. Metabolic aspects of continuous renal replacement therapies. *Kidney Int Suppl* 1999; S56–61.
170. Chima CS, Meyer L, Hummell AC, et al. Protein catabolic rate in patients with acute renal failure on continuous arteriovenous hemofiltration and total parenteral nutrition. *J Am Soc Nephrol* 1993; 3: 1516–1521.
171. Leblanc M, Garred LJ, Cardinal J, et al. Catabolism in critical illness: estimation from urea nitrogen appearance and creatinine production during continuous renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 444–453.
172. Marshall MR, Golper TA, Shaver MJ, et al. Urea kinetics during sustained low-efficiency dialysis in critically ill patients requiring renal replacement therapy. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 556–570.
173. Salahudeen AK, Kumar V, Madan N, et al. Sustained low efficiency dialysis in the continuous mode (C-SLED): dialysis efficacy, clinical outcomes, and survival predictors in critically ill cancer patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1338–1346.
174. Barnert J, Dumitrascu D, Neeser G, et al. Gastric emptying of a liquid meal in intensive care unit patients (abstr). *Gastroenterology* 1998; 114: A865.
175. Fiaccadori E, Maggiore U, Clima B, et al. Incidence, risk factors, and prognosis of gastrointestinal hemorrhage complicating acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 59: 1510–1519.
176. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002; 30: 2051–2058.
177. Scheinkestel CD, Kar L, Marshall K, et al. Prospective randomized trial to assess caloric and protein needs of critically ill, anuric, ventilated patients requiring continuous renal replacement therapy. *Nutrition* 2003; 19: 909–916.
178. Fiaccadori E, Maggiore U, Giacosa R, et al. Enteral nutrition in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 999–1008.
179. Caldwell MD, Kennedy-Caldwell C. Normal nutritional requirements. *Surg Clin North Am* 1981; 61: 489–507.
180. Zappitelli M, Goldstein SL, Symons JM, et al. Protein and calorie prescription for children and young adults receiving continuous renal replacement therapy: a report from the Prospective Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy Registry Group. *Crit Care Med* 2008; 36: 3239–3245.
181. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002; 288: 2547–2553.
182. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004; 32: 1669–1677.
183. Karajala V, Mansour W, Kellum JA. Diuretics in acute kidney injury. *Minerva Anestesiol* 2009; 75: 251–257.
184. Ponto LL, Schoenwald RD. Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/ pharmacodynamic review (Part II).

- Clin Pharmacokinet 1990; 18: 460–471.
185. Ponto LL, Schoenwald RD. Furosemide (frusemide). A pharmacokinetic/ pharmacodynamic review (Part I). Clin Pharmacokinet 1990; 18: 381–408.
186. Ludens JH, Hook JB, Brody MJ, et al. Enhancement of renal blood flow by furosemide. J Pharmacol Exp Ther 1968; 163: 456–460.
187. Ludens JH, Williamson HE. Effect of furosemide on renal blood flow in the conscious dog. Proc Soc Exp Biol Med 1970; 133: 513–515.
188. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H, et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. Am J Kidney Dis 2004; 44: 402–409.
189. Lassnigg A, Donner E, Grubhofer G, et al. Lack of renoprotective effects of dopamine and furosemide during cardiac surgery. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 97–104.
190. Lombardi R, Ferreiro A, Servetto C. Renal function after cardiac surgery: adverse effect of furosemide. Ren Fail 2003; 25: 775–786.
191. Solomon R, Werner C, Mann D, et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. N Engl J Med 1994; 331: 1416–1420.
192. Ho KM, Sheridan DJ. Meta-analysis of frusemide to prevent or treat acute renal failure. BMJ 2006; 333: 420.
193. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. Anaesthesia 2010; 65: 283–293.
194. Hager B, Betschart M, Krapf R. Effect of postoperative intravenous loop diuretic on renal function after major surgery. Schweiz Med Wochenschr 1996; 126: 666–673.
195. van der Voort PH, Boerma EC, Koopmans M, et al. Furosemide does not improve renal recovery after hemofiltration for acute renal failure in critically ill patients: a double blind randomized controlled trial. Crit Care Med 2009; 37: 533–538.
196. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Discontinuation of continuous renal replacement therapy: a post hoc analysis of a prospective multicenter observational study. Crit Care Med 2009; 37: 2576–2582.
197. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. Kidney Int 1994; 45: 259–265.
198. Schetz M. Should we use diuretics in acute renal failure? Best Pract Res Clin Anaesthesiol 2004; 18: 75–89.
199. Yallop KG, Sheppard SV, Smith DC. The effect of mannitol on renal function following cardio-pulmonary bypass in patients with normal pre-operative creatinine. Anaesthesia 2008; 63: 576–582.
200. Smith MN, Best D, Sheppard SV, et al. The effect of mannitol on renal function after cardiopulmonary bypass in patients with established renal dysfunction. Anaesthesia 2008; 63: 701–704.
201. Schnuelle P, Johannes van der Woude F. Perioperative fluid management in renal transplantation: a narrative review of the literature. Transpl Int 2006; 19: 947–959.
202. van Valenberg PL, Hoitsma AJ, Tiggeler RG, et al. Mannitol as an indispensable constituent of an intraoperative hydration protocol for the prevention of acute renal failure after renal cadaveric transplantation. Transplantation 1987; 44: 784–788.
203. Weimar W, Geerlings W, Bijnen AB, et al. A controlled study on the effect of mannitol on immediate renal function after cadaver donor kidney transplantation. Transplantation 1983; 35: 99–101.
204. Better OS, Rubinstein I, Winaver JM, et al. Mannitol therapy revisited (1940–1997). Kidney Int 1997; 52: 886–894.
205. Sever MS, Vanholder R, Lameire N. Management of crush-related injuries after disasters. N Engl J Med 2006; 354: 1052–1063.
206. Vanholder R, Sever MS, Ereik E, et al. Rhabdomyolysis. J Am Soc Nephrol 2000; 11: 1553–1561.
207. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. Lancet 2000; 356: 2139–2143.
208. Murray PT. Use of dopaminergic agents for renoprotection in the ICU. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine. Springer-Verlag: Berlin, Germany, 2003: 637–648.
209. Lauschke A, Teichgraber UK, Frei U, et al. ‘Low-dose’ dopamine worsens renal perfusion in patients with acute renal failure. Kidney Int 2006; 69: 1669–1674.
210. Kellum JA, M Decker J. Use of dopamine in acute renal failure: a metaanalysis. Crit Care Med 2001; 29: 1526–1531.

211. Marik PE. Low-dose dopamine: a systematic review. *Intensive Care Med* 2002; 28: 877–883.
212. Friedrich JO, Adhikari N, Herridge MS, et al. Meta-analysis: low-dose dopamine increases urine output but does not prevent renal dysfunction or death. *Ann Intern Med* 2005; 142: 510–524.
213. Murray PT. Fenoldopam: renal-dose dopamine redux? *Crit Care Med* 2006; 34: 910–911.
214. Cogliati AA, Vellutini R, Nardini A, et al. Fenoldopam infusion for renal protection in high-risk cardiac surgery patients: a randomized clinical study. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2007; 21: 847–850.
215. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Marino G, et al. Fenoldopam reduces the need for renal replacement therapy and in-hospital death in cardiovascular surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2008; 22: 27–33.
216. Morelli A, Ricci Z, Bellomo R, et al. Prophylactic fenoldopam for renal protection in sepsis: a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial. *Crit Care Med* 2005; 33: 2451–2456.
217. Aravindan N, Natarajan M, Shaw AD. Fenoldopam inhibits nuclear translocation of nuclear factor kappa B in a rat model of surgical ischemic acute renal failure. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 2006; 20: 179–186.
218. Aravindan N, Samuels J, Riedel B, et al. Fenoldopam improves corticomedullary oxygen delivery and attenuates angiogenesis gene expression in acute ischemic renal injury. *Kidney Blood Press Res* 2006; 29: 165–174.
219. Kellum JA. Prophylactic fenoldopam for renal protection? No, thank you, not for me—not yet at least. *Crit Care Med* 2005; 33: 2681–2683.
220. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284–2291.
221. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, et al. Fenoldopam mesylate in early acute tubular necrosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 26–34.
222. Brienza N, Malcangi V, Dalfino L, et al. A comparison between fenoldopam and low-dose dopamine in early renal dysfunction of critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 707–714.
223. Landoni G, Biondi-Zoccai GG, Tumlin JA, et al. Beneficial impact of fenoldopam in critically ill patients with or at risk for acute renal failure: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 56–68.
224. Ricksten SE, Sward K. Atrial natriuretic peptide in acute renal failure. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 429–433.
225. Vesely DL. Natriuretic peptides and acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol* 2003; 285: F167–177.
226. Marin-Grez M, Fleming JT, Steinhausen M. Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney. *Nature* 1986; 324: 473–476.
227. Valsson F, Ricksten SE, Hedner T, et al. Effects of atrial natriuretic peptide on renal function after cardiac surgery and in cyclosporine-treated heart transplant recipients. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1994; 8: 425–430.
228. Ratcliffe PJ, Richardson AJ, Kirby JE, et al. Effect of intravenous infusion of atriopeptin 3 on immediate renal allograft function. *Kidney Int* 1991; 39: 164–168.
229. Sands JM, Neylan JF, Olson RA, et al. Atrial natriuretic factor does not improve the outcome of cadaveric renal transplantation. *J Am Soc Nephrol* 1991; 1: 1081–1086.
230. Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31: 674–680.
231. Allgren RL, Marbury TC, Rahman SN, et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N Engl J Med* 1997; 336: 828–834.
232. Lewis J, Salem MM, Chertow GM, et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 767–774.
233. Sward K, Valsson F, Odencrants P, et al. Recombinant human atrial natriuretic peptide in ischemic acute renal failure: a randomized placebocontrolled trial. *Crit Care Med* 2004; 32: 1310–1315.
234. Sward K, Valsson F, Sellgren J, et al. Differential effects of human atrial natriuretic peptide and furosemide on glomerular filtration rate and renal oxygen consumption in humans. *Intensive Care Med* 2005; 31: 79–85.
235. Nigwekar SU, Navaneethan SD, Parikh CR, et al. Atrial natriuretic peptide for management of acute kidney injury: a systematic review and metaanalysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 261–272.
236. Forssmann W, Meyer M, Forssmann K. The renal urodilatin system: clinical implications. *Cardiovasc Res* 2001; 51: 450–462.
237. Hummel M, Kuhn M, Bub A, et al. Urodilatin: a new peptide with beneficial effects in the postoperative therapy of cardiac transplant recipients. *Clin Investig* 1992; 70: 674–682.
238. Brenner P, Meyer M, Reichenspurner H, et al. Significance of prophylactic urodilatin (INN: ularitide)

- infusion for the prevention of acute renal failure in patients after heart transplantation. *Eur J Med Res* 1995; 1: 137–143.
239. Sackner-Bernstein JD, Kowalski M, Fox M, et al. Short-term risk of death after treatment with nesiritide for decompensated heart failure: a pooled analysis of randomized controlled trials. *JAMA* 2005; 293: 1900–1905.
240. Sackner-Bernstein JD, Skopicki HA, Aaronson KD. Risk of worsening renal function with nesiritide in patients with acutely decompensated heart failure. *Circulation* 2005; 111: 1487–1491.
241. Topol EJ. Nesiritide - not verified. *N Engl J Med* 2005; 353: 113–116.
242. Iglesias JI, DePalma L, Hom D, et al. Predictors of mortality in adult patients with congestive heart failure receiving nesiritide—retrospective analysis showing a potential adverse interaction between nesiritide and acute renal dysfunction. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 144–153.
243. Mentzer RM, Jr., Oz MC, Sladen RN, et al. Effects of perioperative nesiritide in patients with left ventricular dysfunction undergoing cardiac surgery: the NAPA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 716–726.
244. Ejaz AA, Martin TD, Johnson RJ, et al. Prophylactic nesiritide does not prevent dialysis or all-cause mortality in patients undergoing high-risk cardiac surgery. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 138: 959–964.
245. Lingegowda V, Van QC, Shimada M, et al. Long-term outcome of patients treated with prophylactic nesiritide for the prevention of acute kidney injury following cardiovascular surgery. *Clin Cardiol* 2010; 33: 217–221.
246. Hammerman MR. Potential role of growth factors in the prophylaxis and treatment of acute renal failure. *Kidney Int Suppl* 1998; 64: S19–22.
247. Bernhardt WM, Eckardt KU. Physiological basis for the use of erythropoietin in critically ill patients at risk for acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2008; 14: 621–626.
248. Ding H, Kopple JD, Cohen A, et al. Recombinant human insulin-like growth factor-I accelerates recovery and reduces catabolism in rats with ischemic acute renal failure. *J Clin Invest* 1993; 91: 2281–2287.
249. Friedlaender M, Popovtzer MM, Weiss O, et al. Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) enhances recovery from HgCl₂-induced acute renal failure: the effects on renal IGF-1, IGF-1 receptor, and IGF-binding protein-1 mRNA. *J Am Soc Nephrol* 1995; 5: 1782–1791.
250. Miller SB, Martin DR, Kissane J, et al. Insulin-like growth factor I accelerates recovery from ischemic acute tubular necrosis in the rat. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89: 11876–11880.
251. Petrincec D, Reilly JM, Sicard GA, et al. Insulin-like growth factor-I attenuates delayed graft function in a canine renal autotransplantation model. *Surgery* 1996; 120: 221–225; discussion 225–226.
252. Franklin SC, Moulton M, Sicard GA, et al. Insulin-like growth factor I preserves renal function postoperatively. *Am J Physiol* 1997; 272: F257–259.
253. Hirschberg R, Kopple J, Lipsett P, et al. Multicenter clinical trial of recombinant human insulin-like growth factor I in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 2423–2432.
254. Hladunewich MA, Corrigan G, Derby GC, et al. A randomized, placebocontrolled trial of IGF-1 for delayed graft function: a human model to study posts ischemic ARF. *Kidney Int* 2003; 64: 593–602.
255. Song YR, Lee T, You SJ, et al. Prevention of acute kidney injury by erythropoietin in patients undergoing coronary artery bypass grafting: a pilot study. *Am J Nephrol* 2009; 30: 253–260.
256. Endre ZH, Walker RJ, Pickering JW, et al. Early intervention with erythropoietin does not affect the outcome of acute kidney injury (the EARLYARF trial). *Kidney Int* 2010; 77: 1020–1030.
257. Karlowicz MG, Adelman RD. Nonoliguric and oliguric acute renal failure in asphyxiated term neonates. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: 718–722.
258. Gouyon JB, Guignard JP. Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamic changes in rabbits. *Kidney Int* 1988; 33: 1078–1083.
259. Bakr AF. Prophylactic theophylline to prevent renal dysfunction in newborns exposed to perinatal asphyxia—a study in a developing country. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1249–1252.
260. Bhat MA, Shah ZA, Makhdoomi MS, et al. Theophylline for renal function in term neonates with perinatal asphyxia: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 2006; 149: 180–184.
261. Jenik AG, Ceriani Cernadas JM, Gorenstein A, et al. A randomized, doubleblind, placebo-controlled trial of the effects of prophylactic theophylline on renal function in term neonates with perinatal asphyxia. *Pediatrics* 2000; 105: E45.
262. Cattarelli D, Spandrio M, Gasparoni A, et al. A randomised, double blind, placebo controlled trial of the effect of theophylline in prevention of vasomotor nephropathy in very preterm neonates with respiratory distress syndrome. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2006; 91: F80–84.

263. Gottlieb SS, Brater DC, Thomas I, et al. BG9719 (CVT-124), an A1 adenosine receptor antagonist, protects against the decline in renal function observed with diuretic therapy. *Circulation* 2002; 105: 1348–1353.
264. Givertz MM, Massie BM, Fields TK, et al. The effects of KW-3902, an adenosine A1-receptor antagonist, on diuresis and renal function in patients with acute decompensated heart failure and renal impairment or diuretic resistance. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1551–1560.
265. Cotter G, Dittrich HC, Weatherley BD, et al. The PROTECT pilot study: a randomized, placebo-controlled, dose-finding study of the adenosine A1 receptor antagonist rolofylline in patients with acute heart failure and renal impairment. *J Card Fail* 2008; 14: 631–640.
266. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, et al. Rolofoylline, an adenosine A1-receptor antagonist, in acute heart failure. *N Engl J Med* 2010; 363: 1419–1428.
267. Falagas ME, Kopterides P. Old antibiotics for infections in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care* 2007; 13: 592–597.
268. Rea RS, Capitano B. Optimizing use of aminoglycosides in the critically ill. *Semin Respir Crit Care Med* 2007; 28: 596–603.
269. Roberts JA, Lipman J. Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. *Crit Care Med* 2009; 37: 840–851.
270. Zahar JR, Rioux C, Girou E, et al. Inappropriate prescribing of aminoglycosides: risk factors and impact of an antibiotic control team. *J Antimicrob Chemother* 2006; 58: 651–656.
271. Bliziotis IA, Michalopoulos A, Kasiakou SK, et al. Ciprofloxacin vs an aminoglycoside in combination with a beta-lactam for the treatment of febrile neutropenia: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc* 2005; 80: 1146–1156.
272. Falagas ME, Matthaiou DK, Bliziotis IA. The role of aminoglycosides in combination with a beta-lactam for the treatment of bacterial endocarditis: a meta-analysis of comparative trials. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57: 639–647.
273. Falagas ME, Matthaiou DK, Karveli EA, et al. Meta-analysis: randomized controlled trials of clindamycin/aminoglycoside vs. beta-lactam monotherapy for the treatment of intra-abdominal infections. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25: 537–556.
274. Glasmacher A, von Lilienfeld-Toal M, Schulte S, et al. An evidence-based evaluation of important aspects of empirical antibiotic therapy in febrile neutropenic patients. *Clin Microbiol Infect* 2005; 11 (Suppl 5): 17–23.
275. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K, et al. Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2004; 328: 668.
276. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al. Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD003344.
277. English WP, Williams MD. Should aminoglycoside antibiotics be abandoned? *Am J Surg* 2000; 180: 512–515; discussion 515–516.
278. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, Jr., et al. Initial low-dose gentamicin for *Staphylococcus aureus* bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. *Clin Infect Dis* 2009; 48: 713–721.
279. Olaison L, Schadewitz K. Enterococcal endocarditis in Sweden, 1995–1999: can shorter therapy with aminoglycosides be used? *Clin Infect Dis* 2002; 34: 159–166.
280. Ali BH. Agents ameliorating or augmenting experimental gentamicin nephrotoxicity: some recent research. *Food Chem Toxicol* 2003; 41: 1447–1452.
281. Bledsoe G, Crickman S, Mao J, et al. Kallikrein/kinin protects against gentamicin-induced nephrotoxicity by inhibition of inflammation and apoptosis. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 624–633.
282. Bledsoe G, Shen B, Yao YY, et al. Role of tissue kallikrein in prevention and recovery of gentamicin-induced renal injury. *Toxicol Sci* 2008; 102: 433–443.
283. Ekor M, Farombi EO, Emerole GO. Modulation of gentamicin-induced renal dysfunction and injury by the phenolic extract of soybean (*Glycine max*). *Fundam Clin Pharmacol* 2006; 20: 263–271.
284. Feldman L, Efrati S, Eviatar E, et al. Gentamicin-induced ototoxicity in hemodialysis patients is ameliorated by N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2007; 72: 359–363.
285. Girton RA, Sundin DP, Rosenberg ME. Clusterin protects renal tubular epithelial cells from gentamicin-mediated cytotoxicity. *Am J Physiol Renal Physiol* 2002; 282: F703–709.
286. Horibe T, Matsui H, Tanaka M, et al. Gentamicin binds to the lectin site of calreticulin and inhibits its chaperone activity. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 281–287.

287. Kaynar K, Gul S, Ersoz S, et al. Amikacin-induced nephropathy: is there any protective way? *Ren Fail* 2007; 29: 23–27.
288. Martinez-Salgado C, Lopez-Hernandez FJ, Lopez-Novoa JM. Glomerular nephrotoxicity of aminoglycosides. *Toxicol Appl Pharmacol* 2007; 223: 86–98.
289. Montagut C, Bosch F, Vilella L, et al. Aminoglycoside-associated severe renal failure in patients with multiple myeloma treated with thalidomide. *Leuk Lymphoma* 2004; 45: 1711–1712.
290. Morales AI, Rodriguez-Barbero A, Vicente-Sanchez C, et al. Resveratrol inhibits gentamicin-induced mesangial cell contraction. *Life Sci* 2006; 78: 2373–2377.
291. Parlakpınar H, Koc M, Polat A, et al. Protective effect of aminoguanidine against nephrotoxicity induced by amikacin in rats. *Urol Res* 2004; 32: 278–282.
292. Rougier F, Claude D, Maurin M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity. *Curr Drug Targets Infect Disord* 2004; 4: 153–162.
293. Schmitz C, Hilpert J, Jacobsen C, et al. Megalin deficiency offers protection from renal aminoglycoside accumulation. *J Biol Chem* 2002; 277: 618–622.
294. Walker PD, Barri Y, Shah SV. Oxidant mechanisms in gentamicin nephrotoxicity. *Ren Fail* 1999; 21: 433–442.
295. Watanabe A, Nagai J, Adachi Y, et al. Targeted prevention of renal accumulation and toxicity of gentamicin by aminoglycoside binding receptor antagonists. *J Control Release* 2004; 95: 423–433.
296. Yanagida C, Ito K, Komiya I, et al. Protective effect of fosfomycin on gentamicin-induced lipid peroxidation of rat renal tissue. *Chem Biol Interact* 2004; 148: 139–147.
297. Baciewicz AM, Sokos DR, Cowan RI. Aminoglycoside-associated nephrotoxicity in the elderly. *Ann Pharmacother* 2003; 37: 182–186.
298. Barclay ML, Kirkpatrick CM, Begg EJ. Once daily aminoglycoside therapy. Is it less toxic than multiple daily doses and how should it be monitored? *Clin Pharmacokinet* 1999; 36: 89–98.
299. Graham AC, Mercier RC, Achusim LE, et al. Extended-interval aminoglycoside dosing for treatment of enterococcal and staphylococcal osteomyelitis. *Ann Pharmacother* 2004; 38: 936–941.
300. Kiel PJ, Lo M, Stockwell D, et al. An evaluation of amikacin nephrotoxicity in the hematology/oncology population. *Am J Ther* 2008; 15: 131–136.
301. Kraus DM, Pai MP, Rodvold KA. Efficacy and tolerability of extended interval aminoglycoside administration in pediatric patients. *Paediatr Drugs* 2002; 4: 469–484.
302. Nestaas E, Bangstad HJ, Sandvik L, et al. Aminoglycoside extended interval dosing in neonates is safe and effective: a meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: F294–300.
303. Peloquin CA, Berning SE, Nitta AT, et al. Aminoglycoside toxicity: daily versus thrice-weekly dosing for treatment of mycobacterial diseases. *Clin Infect Dis* 2004; 38: 1538–1544.
304. Peters-Volleberg GW, Dortant PM, Speijers GJ. Comparison of tobramycin nephrotoxicity in young adult and aged female rats. *Pharmacol Toxicol* 1999; 84: 147–153.
305. Rougier F, Claude D, Maurin M, et al. Aminoglycoside nephrotoxicity: modeling, simulation, and control. *Antimicrob Agents Chemother* 2003; 47: 1010–1016.
306. Rougier F, Ducher M, Maurin M, et al. Aminoglycoside dosages and nephrotoxicity: quantitative relationships. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42: 493–500.
307. Rybak MJ, Abate BJ, Kang SL, et al. Prospective evaluation of the effect of an aminoglycoside dosing regimen on rates of observed nephrotoxicity and ototoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 1999; 43: 1549–1555.
308. Smyth AR, Tan KH. Once-daily versus multiple-daily dosing with intravenous aminoglycosides for cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 3: CD002009.
309. Ali MZ, Goetz MB. A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 796–809.
310. Bailey TC, Little JR, Littenberg B, et al. A meta-analysis of extended-interval dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24: 786–795.
311. Barza M, Ioannidis JP, Cappelleri JC, et al. Single or multiple daily doses of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312: 338–345.
312. Ferriols-Lisart R, Alos-Alminana M. Effectiveness and safety of once-daily aminoglycosides: a meta-analysis. *Am J Health Syst Pharm* 1996; 53: 1141–1150.
313. Hatala R, Dinh T, Cook DJ. Once-daily aminoglycoside dosing in immunocompetent adults: a meta-analysis.

Ann Intern Med 1996; 124: 717–725.

314. Munckhof WJ, Grayson ML, Turnidge JD. A meta-analysis of studies on the safety and efficacy of aminoglycosides given either once daily or as divided doses. *J Antimicrob Chemother* 1996; 37: 645–663.

315. Gavalda J, Onrubia PL, Gomez MT, et al. Efficacy of ampicillin combined with ceftriaxone and gentamicin in the treatment of experimental endocarditis due to *Enterococcus faecalis* with no high-level resistance to aminoglycosides. *J Antimicrob Chemother* 2003; 52: 514–517.

316. Le T, Bayer AS. Combination antibiotic therapy for infective endocarditis. *Clin Infect Dis* 2003; 36: 615–621.

317. Tam VH, McKinnon PS, Levine DP, et al. Once-daily aminoglycoside in the treatment of *Enterococcus faecalis* endocarditis: case report and review. *Pharmacotherapy* 2000; 20: 1116–1119.

318. Beauchamp D, Labrecque G. Aminoglycoside nephrotoxicity: do time and frequency of administration matter? *Curr Opin Crit Care* 2001; 7: 401–408.

319. Kim MJ, Bertino JS, Jr., Erb TA, et al. Application of Bayes theorem to aminoglycoside-associated nephrotoxicity: comparison of extended-interval dosing, individualized pharmacokinetic monitoring, and multiple-daily dosing. *J Clin Pharmacol* 2004; 44: 696–707.

320. Murry KR, McKinnon PS, Mitrzyk B, et al. Pharmacodynamic characterization of nephrotoxicity associated with once-daily aminoglycoside. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1252–1260.

321. Streetman DS, Nafziger AN, Destache CJ, et al. Individualized pharmacokinetic monitoring results in less aminoglycoside-associated nephrotoxicity and fewer associated costs. *Pharmacotherapy* 2001; 21: 443–451.

322. Heintz BH, Matzke GR, Dager WE. Antimicrobial dosing concepts and recommendations for critically ill adult patients receiving continuous renal replacement therapy or intermittent hemodialysis. *Pharmacotherapy* 2009; 29: 562–577.

323. Dovas S, Liakopoulos V, Papatheodorou L, et al. Acute renal failure after antibiotic-impregnated bone cement treatment of an infected total knee arthroplasty. *Clin Nephrol* 2008; 69: 207–212.

324. Boyle MP. Adult cystic fibrosis. *JAMA* 2007; 298: 1787–1793. 325. Ramsey BW, Pepe MS, Quan JM, et al. Intermittent administration of inhaled tobramycin in patients with cystic fibrosis. Cystic Fibrosis Inhaled Tobramycin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 23–30.

326. Cannella CA, Wilkinson ST. Acute renal failure associated with inhaled tobramycin. *Am J Health Syst Pharm* 2006; 63: 1858–1861.

327. Izquierdo MJ, Gomez-Alamillo C, Ortiz F, et al. Acute renal failure associated with use of inhaled tobramycin for treatment of chronic airway colonization with *Pseudomonas aeruginosa*. *Clin Nephrol* 2006; 66: 464–467.

328. Harbarth S, Burke JP, Lloyd JF, et al. Clinical and economic outcomes of conventional amphotericin B-associated nephrotoxicity. *Clin Infect Dis* 2002; 35: e120–127.

329. Ullmann AJ. Nephrotoxicity in the setting of invasive fungal diseases. *Mycoses* 2008; 51 (Suppl 1): 25–30.

330. Wingard JR, Kubilis P, Lee L, et al. Clinical significance of nephrotoxicity in patients treated with amphotericin B for suspected or proven aspergillosis. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 1402–1407.

331. Pai MP, Norenberg JP, Telepak RA, et al. Assessment of effective renal plasma flow, enzymuria, and cytokine release in healthy volunteers receiving a single dose of amphotericin B desoxycholate. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49: 3784–3788.

332. Varlam DE, Siddiq MM, Parton LA, et al. Apoptosis contributes to amphotericin B-induced nephrotoxicity. *Antimicrob Agents Chemother* 2001; 45: 679–685.

333. Furrer K, Schaffner A, Vavricka SR, et al. Nephrotoxicity of cyclosporine A and amphotericin B-deoxycholate as continuous infusion in allogeneic stem cell transplantation. *Swiss Med Wkly* 2002; 132: 316–320.

334. de Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, et al. Continuous infusion of amphotericin B deoxycholate: does decreased nephrotoxicity couple with time-dependent pharmacodynamics? *Leuk Lymphoma* 2006; 47: 1964–1966.

335. Sundar S, Chakravarty J, Rai VK, et al. Amphotericin B treatment for Indian visceral leishmaniasis: response to 15 daily versus alternate-day infusions. *Clin Infect Dis* 2007; 45: 556–561.

336. Techapornroong M, Suankratay C. Alternate-day versus once-daily administration of amphotericin B in the treatment of cryptococcal meningitis: a randomized controlled trial. *Scand J Infect Dis* 2007; 39: 896–901.

337. Kleinberg M. What is the current and future status of conventional amphotericin B? *Int J Antimicrob Agents* 2006; 27 (Suppl 1): 12–16.

338. Saliba F, Dupont B. Renal impairment and amphotericin B formulations in patients with invasive fungal infections. *Med Mycol* 2008; 46: 97–112.
339. Ullmann AJ, Sanz MA, Tramarin A, et al. Prospective study of amphotericin B formulations in immunocompromised patients in 4 European countries. *Clin Infect Dis* 2006; 43: e29–38.
340. Yoo BK, Jalil Miah MA, Lee ES, et al. Reduced renal toxicity of nanoparticulate amphotericin B micelles prepared with partially benzylated poly-L-aspartic acid. *Biol Pharm Bull* 2006; 29: 1700–1705.
341. Alexander BD, Wingard JR. Study of renal safety in amphotericin B lipid complex-treated patients. *Clin Infect Dis* 2005; 40 (Suppl 6): S414–421.
342. Cornely OA, Maertens J, Bresnik M, et al. Liposomal amphotericin B as initial therapy for invasive mold infection: a randomized trial comparing a high-loading dose regimen with standard dosing (AmBiLoad trial). *Clin Infect Dis* 2007; 44: 1289–1297.
343. Garbino J, Adam A. Use of high-dose liposomal amphotericin B: efficacy and tolerance. *Acta Biomed* 2006; 77 (Suppl 4): 19–22.
344. Girois SB, Chapuis F, Decullier E, et al. Adverse effects of antifungal therapies in invasive fungal infections: review and meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2005; 24: 119–130.
345. Hachem RY, Boktour MR, Hanna HA, et al. Amphotericin B lipid complex versus liposomal amphotericin B monotherapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancy. *Cancer* 2008; 112: 1282–1287.
346. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B lipid soluble formulations vs. amphotericin B in cancer patients with neutropenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; 3: CD000969.
347. Johnson PC, Wheat LJ, Cloud GA, et al. Safety and efficacy of liposomal amphotericin B compared with conventional amphotericin B for induction therapy of histoplasmosis in patients with AIDS. *Ann Intern Med* 2002; 137: 105–109.
348. Olson JA, Adler-Moore JP, Schwartz J, et al. Comparative efficacies, toxicities, and tissue concentrations of amphotericin B lipid formulations in a murine pulmonary aspergillosis model. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2122–2131.
349. Veerareddy PR, Vobalaboina V. Lipid-based formulations of amphotericin B. *Drugs Today (Barc)* 2004; 40: 133–145.
350. Walsh TJ, Finberg RW, Arndt C, et al. Liposomal amphotericin B for empirical therapy in patients with persistent fever and neutropenia. National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group. *N Engl J Med* 1999; 340: 764–771.
351. Boogaerts M, Winston DJ, Bow EJ, et al. Intravenous and oral itraconazole versus intravenous amphotericin B deoxycholate as empirical antifungal therapy for persistent fever in neutropenic patients with cancer who are receiving broad-spectrum antibacterial therapy. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001; 135: 412–422.
352. Johansen HK, Gotzsche PC. Amphotericin B versus fluconazole for controlling fungal infections in neutropenic cancer patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 2: CD000239.
353. Park SH, Choi SM, Lee DG, et al. Intravenous itraconazole vs. Amphotericin B deoxycholate for empirical antifungal therapy in patients with persistent neutropenic fever. *Korean J Intern Med* 2006; 21: 165–172.
354. Raad, II, Hanna HA, Boktour M, et al. Novel antifungal agents as salvage therapy for invasive aspergillosis in patients with hematologic malignancies: posaconazole compared with high-dose lipid formulations of amphotericin B alone or in combination with caspofungin. *Leukemia* 2008; 22: 496–503.
355. Wegner B, Baer P, Gauer S, et al. Caspofungin is less nephrotoxic than amphotericin B in vitro and predominantly damages distal renal tubular cells. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2071–2079.
356. Schwann NM, Horrow JC, Strong MD, 3rd, et al. Does off-pump coronary artery bypass reduce the incidence of clinically evident renal dysfunction after multivessel myocardial revascularization? *Anesth Analg* 2004; 99: 959–964, table of contents.
357. Shroyer AL, Grover FL, Hattler B, et al. On-pump versus off-pump coronary-artery bypass surgery. *N Engl J Med* 2009; 361: 1827–1837.
358. Seabra VF, Alobaidi S, Balk EM, et al. Off-pump coronary artery bypass surgery and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5: 1734–1744.
359. Efrati S, Dishy V, Averbukh M, et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int* 2003; 64: 2182–2187.
360. Conesa EL, Valero F, Nadal JC, et al. N-acetyl-L-cysteine improves renal medullary hypoperfusion in

- acute renal failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2001; 281: R730–737.
361. DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, et al. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: F292–298.
362. Jiang B, Haverty M, Brecher P. N-acetyl-L-cysteine enhances interleukin-1 β -induced nitric oxide synthase expression. *Hypertension* 1999; 34: 574–579.
363. Nitescu N, Ricksten SE, Marcussen N, et al. N-acetylcysteine attenuates kidney injury in rats subjected to renal ischaemia-reperfusion. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1240–1247.
364. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 281–287.
365. Van Praet JT, De Vriese AS. Prevention of contrast-induced nephropathy: a critical review. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007; 16: 336–347.
366. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407–410.
367. Izzedine H, Guerin V, Launay-Vacher V, et al. Effect of N-acetylcysteine on serum creatinine level. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16: 1514–1515.
368. Haase M, Haase-Fielitz A, Ratnaik S, et al. N-Acetylcysteine does not artifactually lower plasma creatinine concentration. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1581–1587.
369. Mainra R, Gallo K, Moist L. Effect of N-acetylcysteine on renal function in patients with chronic kidney disease. *Nephrology (Carlton)* 2007; 12: 510–513.
370. Rehman T, Fought J, Solomon R. N-acetylcysteine effect on serum creatinine and cystatin C levels in CKD patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 1610–1614.
371. Molnar Z, Szakmany T, Koszegi T. Prophylactic N-acetylcysteine decreases serum CRP but not PCT levels and microalbuminuria following major abdominal surgery. A prospective, randomised, double-blinded, placebocontrolled clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29: 749–755.
372. Niemi TT, Munsterhjelm E, Poyhia R, et al. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006; 17: 29–34.
373. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996; 24: 1302–1310.
374. Lynch RM, Robertson R. Anaphylactoid reactions to intravenous N-acetylcysteine: a prospective case controlled study. *Accid Emerg Nurs* 2004; 12: 10–15.
375. Appelboam AV, Dargan PI, Knighton J. Fatal anaphylactoid reaction to N-acetylcysteine: caution in patients with asthma. *Emerg Med J* 2002; 19: 594–595.
376. Ho KM, Morgan DJ. Meta-analysis of N-acetylcysteine to prevent acute renal failure after major surgery. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 33–40.
377. Adabag AS, Ishani A, Koneswaran S, et al. Utility of N-acetylcysteine to prevent acute kidney injury after cardiac surgery: a randomized controlled trial. *Am Heart J* 2008; 155: 1143–1149.
378. Burns KE, Chu MW, Novick RJ, et al. Perioperative N-acetylcysteine to prevent renal dysfunction in high-risk patients undergoing CABG surgery: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 294: 342–350.
379. El-Hamamsy I, Stevens LM, Carrier M, et al. Effect of intravenous N-acetylcysteine on outcomes after coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2007; 133: 7–12.
380. Sisillo E, Ceriani R, Bortone F, et al. N-acetylcysteine for prevention of acute renal failure in patients with chronic renal insufficiency undergoing cardiac surgery: a prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 2008; 36: 81–86.
381. Wijeyesundera DN, Beattie WS, Rao V, et al. N-acetylcysteine for preventing acute kidney injury in cardiac surgery patients with pre-existing moderate renal insufficiency. *Can J Anaesth* 2007; 54: 872–881.
382. Hynninen MS, Niemi TT, Poyhia R, et al. N-acetylcysteine for the prevention of kidney injury in abdominal aortic surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Anesth Analg* 2006; 102: 1638–1645.
383. Macedo E, Abdulkader R, Castro I, et al. Lack of protection of N-acetylcysteine (NAC) in acute renal failure related to elective aortic aneurysm repair—a randomized controlled trial. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 1863–1869.
384. Komisarof JA, Gilkey GM, Peters DM, et al. N-acetylcysteine for patients with prolonged hypotension as

- prophylaxis for acute renal failure (NEPHRON). *Crit Care Med* 2007; 35: 435–441.
385. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008; 101: 812–819.
386. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and the kidney: European Society of Urogenital Radiology (ESUR) guidelines. *Br J Radiol* 2003; 76: 513–518.
387. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010; 123: 755–763.
388. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, et al. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 376–382.
389. Baumgarten DA, Ellis JH. Contrast-induced nephropathy: contrast material not required? *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 383–386.
390. Bruce RJ, Djamali A, Shinki K, et al. Background fluctuation of kidney function versus contrast-induced nephrotoxicity. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 711–718.
391. Jabara R, Gadesam RR, Pendyala LK, et al. Impact of the definition utilized on the rate of contrast-induced nephropathy in percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2009; 103: 1657–1662.
392. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36: 730–740.
393. Rudnick MR, Goldfarb S, Tumlin J. Contrast-induced nephropathy: is the picture any clearer? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 261–262.
394. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930–936.
395. Polena S, Yang S, Alam R, et al. Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2005; 48: 134–135.
396. Becker CR, Davidson C, Lameire N, et al. High-risk situations and procedures. *Am J Cardiol* 2006; 98: 37K–41K.
397. Lameire N. Contrast-induced nephropathy in the critically-ill patient: focus on emergency screening and prevention. *Acta Clin Belg Suppl* 2007: 346–352.
398. McCullough PA. Radiocontrast-induced acute kidney injury. *Nephron Physiol* 2008; 109: pp 61–72.
399. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2871–2877.
400. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368–375.
401. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115: 3189–3196.
402. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90: 1068–1073.
403. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300–305.
404. Vuurmans T, Byrne J, Fretz E, et al. Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). *Heart* 2010; 96: 1538–1542.
405. Drey N, Roderick P, Mullee M, et al. A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 677–684.
406. Katzberg RW, Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape. *Kidney Int Suppl* 2006: S3–7.
407. Persson PB. Editorial: contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20 (Suppl 1): i1.
408. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006: S11–15.
409. Stevens LA, Coresh J, Greene T, et al. Assessing kidney function—measured and estimated glomerular filtration rate. *N Engl J Med* 2006; 354: 2473–2483.
410. Lameire N, Adam A, Becker CR, et al. Baseline renal function screening. *Am J Cardiol* 2006; 98: 21K–26K.
411. Choyke PL, Cady J, DePollar SL, et al. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media:

- is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4: 65–69.
412. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 27K–36K.
413. Toprak O. Conflicting and new risk factors for contrast induced nephropathy. *J Urol* 2007; 178: 2277–2283.
414. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172: 1461–1471.
415. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 602–609.
416. Barrett BJ, Parfrey PS. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354: 379–386.
417. Brown JR, DeVries JT, Piper WD, et al. Serious renal dysfunction after percutaneous coronary interventions can be predicted. *Am Heart J* 2008; 155: 260–266.
418. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–1399.
419. Perazella MA. Gadolinium-contrast toxicity in patients with kidney disease: nephrotoxicity and nephrogenic systemic fibrosis. *Curr Drug Saf* 2008; 3: 67–75.
420. Perazella MA. Current status of gadolinium toxicity in patients with kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 461–469.
421. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; 67: 175–180.
422. Ergun I, Keven K, Uruc I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 697–700.
423. Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 2526–2531.
424. Kane GC, Stanson AW, Kalnicka D, et al. Comparison between gadolinium and iodine contrast for percutaneous intervention in atherosclerotic renal artery stenosis: clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1233–1240.
425. Sam AD, 2nd, Morasch MD, Collins J, et al. Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003; 38: 313–318.
426. Swan SK, Lambrecht LJ, Townsend R, et al. Safety and pharmacokinetic profile of gadobenate dimeglumine in subjects with renal impairment. *Invest Radiol* 1999; 34: 443–448.
427. Kanal E, Broome DR, Martin DR, et al. Response to the FDA's May 23, 2007, nephrogenic systemic fibrosis update. *Radiology* 2008; 246: 11–14.
428. Kay J. Nephrogenic systemic fibrosis: a gadolinium-associated fibrosing disorder in patients with renal dysfunction. *Ann Rheum Dis* 2008; 67 (Suppl 3): iii66–69.
429. Wollanka H, Weidenmaier W, Giersig C. NSF after Gadovist exposure: a case report and hypothesis of NSF development. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3882–3884.
430. Elmholt TR, Jørgensen B, Ramsing M, et al. Two cases of nephrogenic systemic fibrosis after exposure to the macrocyclic compound gadobutrol. *NDT Plus* 2010; 3: 285–287.
431. Sterling KA, Tehrani T, Rudnick MR. Clinical significance and preventive strategies for contrast-induced nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2008; 17: 616–623.
432. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, et al. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284–294.
433. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, et al. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989; 86: 649–652.
434. Chen ML, Lesko L, Williams RL. Measures of exposure versus measures of rate and extent of absorption. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 565–572.
435. Sherwin PF, Cambron R, Johnson JA, et al. Contrast dose-to-creatinine clearance ratio as a potential indicator of risk for radiocontrast-induced nephropathy: correlation of D/CrCL with area under the contrast concentration-time curve using iodixanol. *Invest Radiol* 2005; 40: 598–603.
436. Nyman U, Bjork J, Aspelin P, et al. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2008; 49: 658–667.

437. Laskey WK, Jenkins C, Selzer F, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 584–590.
438. Nyman U, Almen T, Aspelin P, et al. Contrast-medium-induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta Radiol* 2005; 46: 830–842.
439. Marenzi G, Assanelli E, Campodonico J, et al. Contrast volume during primary percutaneous coronary intervention and subsequent contrast-induced nephropathy and mortality. *Ann Intern Med* 2009; 150: 170–177.
440. Cramer BC, Parfrey PS, Hutchinson TA, et al. Renal function following infusion of radiologic contrast material. A prospective controlled study. *Arch Intern Med* 1985; 145: 87–89.
441. Heller CA, Knapp J, Halliday J, et al. Failure to demonstrate contrast nephrotoxicity. *Med J Aust* 1991; 155: 329–332.
442. Rao QA, Newhouse JH. Risk of nephropathy after intravenous administration of contrast material: a critical literature analysis. *Radiology* 2006; 239: 392–397.
443. Barrett BJ, Katzberg RW, Thomsen HS, et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol. *Invest Radiol* 2006; 41: 815–821.
444. Katzberg RW, Lamba R. Contrast-induced nephropathy after intravenous administration: fact or fiction? *Radiol Clin North Am* 2009; 47: 789–800.
445. Katzberg RW, Barrett BJ. Risk of iodinated contrast material–induced nephropathy with intravenous administration. *Radiology* 2007; 243: 622–628.
446. Thomsen HS, Morcos SK. Risk of contrast-medium-induced nephropathy in high-risk patients undergoing MDCT—a pooled analysis of two randomized trials. *Eur Radiol* 2009; 19: 891–897.
447. Ellis JH, Cohan RH. Reducing the risk of contrast-induced nephropathy: a perspective on the controversies. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 192: 1544–1549.
448. Goldfarb S, Spinler S, Berns JS, et al. Low-osmolality contrast media and the risk of contrast-associated nephrotoxicity. *Invest Radiol* 1993; 28 (Suppl 5): S7–10; discussion S11–12.
449. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171–178.
450. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491–499.
451. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 2006; 66: 322–330.
452. Hardiek KJ, Katholi RE, Robbs RS, et al. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography. *J Diabetes Complications* 2008; 22: 171–177.
453. Juergens CP, Winter JP, Nguyen-Do P, et al. Nephrotoxic effects of iodixanol and iopromide in patients with abnormal renal function receiving N-acetylcysteine and hydration before coronary angiography and intervention: a randomized trial. *Intern Med J* 2009; 39: 25–31.
454. Laskey W, Aspelin P, Davidson C, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009; 158: 822–828 e823.
455. Nie B, Cheng WJ, Li YF, et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 958–965.
456. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J* 2008; 156: 776–782.
457. Heinrich MC, Haberle L, Muller V, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: metaanalysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009; 250: 68–86.
458. Reddan D, Laville M, Garovic VD. Contrast-induced nephropathy and its prevention: What do we really know from evidence-based findings? *J Nephrol* 2009; 22: 333–351.
459. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924–930.

460. Mehran R, Nikolsky E, Kirtane AJ, et al. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus nonionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 415–421.
461. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008; 191: 151–157.
462. Thomsen HS, Morcos SK, Erley CM, et al. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography. *Invest Radiol* 2008; 43: 170–178.
463. Nguyen SA, Suranyi P, Ravenel JG, et al. Iso-osmolality versus lowosmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function. *Radiology* 2008; 248: 97–105.
464. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 273–280.
465. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; 68: 14–22.
466. Better OS, Rubinstein I. Management of shock and acute renal failure in casualties suffering from the crush syndrome. *Ren Fail* 1997; 19: 647–653.
467. Weisbord SD, Mor MK, Resnick AL, et al. Prevention, incidence, and outcomes of contrast-induced acute kidney injury. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1325–1332.
468. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
469. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329–336.
470. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334.
471. Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, et al. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem* 1996; 271: 25859–25863.
472. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, et al. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990; 258: F115–120.
473. Halliwell B, Gutteridge JM. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods Enzymol* 1990; 186: 1–85.
474. Assadi F. Acetazolamide for prevention of contrast-induced nephropathy: a new use for an old drug. *Pediatr Cardiol* 2006; 27: 238–242.
475. Brar SS, Hiremath S, Dangas G, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1584–1592.
476. Hogan SE, L'Allier P, Chetcuti S, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis. *Am Heart J* 2008; 156: 414–421.
477. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 747–758.
478. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2008; 120: 742–748.
479. Kanbay M, Covic A, Coca SG, et al. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials. *Int Urol Nephrol* 2009; 41: 617–627.
480. Navaneethan SD, Singh S, Appasamy S, et al. Sodium bicarbonate therapy for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2009; 53: 617–627.
481. Zoungas S, Ninomiya T, Huxley R, et al. Systematic review: sodium bicarbonate treatment regimens for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2009; 151: 631–638.
482. Adolph E, Holdt-Lehmann B, Chatterjee T, et al. Renal Insufficiency Following Radiocontrast Exposure Trial (REINFORCE): a randomized comparison of sodium bicarbonate versus sodium chloride hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Coron Artery Dis* 2008; 19: 413–419.
483. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of

- radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007; 154: 539–544.
484. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038–1046.
485. Budhiraja P, Chen Z, Popovtzer M. Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy. *Ren Fail* 2009; 31: 118–123.
486. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211–1217.
487. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Sodium bicarbonate versus saline for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 599–604.
488. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: the RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1283–1288.
489. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, et al. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at mayo clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 10–18.
490. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570–1574.
491. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29–34.
492. Yoshikawa D, Isobe S, Sato K, et al. Importance of oral fluid intake after coronary computed tomography angiography: An observational study. *Eur J Radiol* 2011; 77: 118–122.
493. Cho R, Javed N, Traub D, et al. Oral hydration and alkalization is noninferior to intravenous therapy for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *J Interv Cardiol* 2010; 23: 460–466.
494. McCullough PA. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 1419–1428.
495. Klein-Schwartz W, Doyon S. Intravenous acetylcysteine for the treatment of acetaminophen overdose. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 119–130.
496. Thiele H, Hildebrand L, Schirdewahn C, et al. Impact of high-dose N-acetylcysteine versus placebo on contrast-induced nephropathy and myocardial reperfusion injury in unselected patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. The LIPSIA-N-ACC (Prospective, Single-Blind, Placebo-Controlled, Randomized Leipzig Immediate Percutaneous Coronary Intervention Acute Myocardial Infarction N-ACC) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 2201–2209.
497. Trivedi H, Daram S, Szabo A, et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009; 122: 874.e9–874.15.
498. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773–2782.
499. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004; 148: 422–429.
500. Bagshaw SM, McAlister FA, Manns BJ, et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: a case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch Intern Med* 2006; 166: 161–166.
501. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007; 153: 275–280.
502. Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J* 2009; 157: 576–583.
503. Brown JR, Block CA, Malenka DJ, et al. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis. *JACC Cardiovasc Interv* 2009; 2: 1116–1124.
504. Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-

- dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS-A multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol* 2010; doi:10.1016/j.ijcard. 2010.1010.1041.
505. Arend LJ, Bakris GL, Burnett JC, Jr., et al. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J Lab Clin Med* 1987; 110: 406–411.
506. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; 165: 1087–1093.
507. Huber W, Eckel F, Hennig M, et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 2006; 239: 793–804.
508. Baskurt M, Okcun B, Abaci O, et al. N-acetylcysteine versus N-acetylcysteine + theophylline for the prevention of contrast nephropathy. *Eur J Clin Invest* 2009; 39: 793–799.
509. Malhis M, Al-Bitar S, Al-Deen Zaiat K. The role of theophylline in prevention of radiocontrast media-induced nephropathy. *Saudi J Kidney Dis Transpl* 2010; 21: 276–283.
510. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part II). *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 135–150.
511. Upton RA. Pharmacokinetic interactions between theophylline and other medication (Part I). *Clin Pharmacokinet* 1991; 20: 66–80.
512. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 59K–77K.
513. Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 279–283.
514. Toso A, Maioli M, Leoncini M, et al. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol* 2010; 105: 288–292.
515. Yoshida S, Kamihata H, Nakamura S, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy by chronic pravastatin treatment in patients with cardiovascular disease and renal insufficiency. *J Cardiol* 2009; 54: 192–198.
516. Deray G. Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl* 2006; S25–29.
517. Cruz DN, Perazella MA, Ronco C. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 515–524.
518. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698.
519. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: the Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007; 96: 130–139.
520. Kawashima S, Takano H, Iino Y, et al. Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency. *Circ J* 2006; 70: 553–558.
521. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50: 1015–1020.
522. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349: 1333–1340.
523. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155–162.
524. Kellum JA, Mehta RL, Levin A, et al. Development of a clinical research agenda for acute kidney injury using an international, interdisciplinary, three-step modified Delphi process. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 887–894.
525. Palevsky PM, Baldwin I, Davenport A, et al. Renal replacement therapy and the kidney: minimizing the impact of renal replacement therapy on recovery of acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 548–554.
526. Allon M, Shanklin N. Effect of albuterol treatment on subsequent dialytic potassium removal. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 607–613.
527. Gauthier PM, Szerlip HM. Metabolic acidosis in the intensive care unit. *Crit Care Clin* 2002; 18: 289–308.
528. Kraut JA, Kurtz I. Toxic alcohol ingestions: clinical features, diagnosis, and management. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 208–225.
529. Pearlman BL, Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgrad Med* 2009; 121: 162–168.
530. Tyagi PK, Winchester JF, Feinfeld DA. Extracorporeal removal of toxins. *Kidney Int* 2008; 74: 1231–1233.

531. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, 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. *Crit Care Med* 2002; 30: 2205–2211.
532. Conger JD. A controlled evaluation of prophylactic dialysis in posttraumatic acute renal failure. *J Trauma* 1975; 15: 1056–1063.
533. Fischer RP, Griffen WO, Jr., Reiser M, et al. Early dialysis in the treatment of acute renal failure. *Surg Gynecol Obstet* 1966; 123: 1019–1023.
534. Kleinknecht D, Jungers P, Chanard J, et al. Uremic and non-uremic complications in acute renal failure: Evaluation of early and frequent dialysis on prognosis. *Kidney Int* 1972; 1: 190–196.
535. Parsons FM, Hobson SM, Blagg CR, et al. Optimum time for dialysis in acute reversible renal failure. Description and value of an improved dialyser with large surface area. *Lancet* 1961; 1: 129–134.
536. Gettings LG, Reynolds HN, Scalea T. Outcome in post-traumatic acute renal failure when continuous renal replacement therapy is applied early vs. late. *Intensive Care Med* 1999; 25: 805–813.
537. Demirkilic U, Kuralay E, Yenicesu M, et al. Timing of replacement therapy for acute renal failure after cardiac surgery. *J Card Surg* 2004; 19: 17–20.
538. Elahi MM, Lim MY, Joseph RN, et al. Early hemofiltration improves survival in post-cardiotomy patients with acute renal failure. *Eur J Cardiothorac Surg* 2004; 26: 1027–1031.
539. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1: 915–919.
540. 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 Crit Care* 2009; 24: 129–140.
541. 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. *Crit Care* 2009; 13: R171.
542. Brandstrup B, Tonnesen H, Beier-Holgersen R, et al. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. *Ann Surg* 2003; 238: 641–648.
543. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al. Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: a retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32: 1771–1776.
544. Gillespie RS, Seidel K, Symons JM. Effect of fluid overload and dose of replacement fluid on survival in hemofiltration. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 1394–1399.
545. Goldstein SL, Currier H, Graf C, et al. Outcome in children receiving continuous venovenous hemofiltration. *Pediatrics* 2001; 107: 1309–1312.
546. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, et al. Pediatric patients with multiorgan dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int* 2005; 67: 653–658.
547. Hayes LW, Oster RA, Tofil NM, et al. Outcomes of critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *J Crit Care* 2009; 24: 394–400.
548. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis* 2010; 55: 316–325.
549. Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al. Comparison of two fluidmanagement strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354: 2564–2575.
550. Mehta RL, McDonald B, Pahl M, et al. Continuous vs. intermittent dialysis for acute renal failure in the ICU: Results from a randomized multicenter trial (abstract). *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 1456.
551. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010; 36: 444–451.
552. Hui-Stickle S, Brewer ED, Goldstein SL. Pediatric ARF epidemiology at a tertiary care center from 1999 to 2001. *Am J Kidney Dis* 2005; 45: 96–101.
553. Williams DM, Sreedhar SS, Mickell JJ, et al. Acute kidney failure: a pediatric experience over 20 years. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 893–900.
554. Picca S, Dionisi-Vici C, Abeni D, et al. Extracorporeal dialysis in neonatal hyperammonemia: modalities and prognostic indicators. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 862–867.
555. Proulx F, Fayon M, Farrell CA, et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996; 109: 1033–1037.
556. Proulx F, Gauthier M, Nadeau D, et al. Timing and predictors of death in pediatric patients with multiple

- organ system failure. *Crit Care Med* 1994; 22: 1025–1031.
557. Picca S, Bartuli A, Dionisi-Vici C. Medical management and dialysis therapy for the infant with an inborn error of metabolism. *Semin Nephrol* 2008; 28: 477–480.
558. Picca S, Ricci Z, Picardo S. Acute kidney injury in an infant after cardiopulmonary bypass. *Semin Nephrol* 2008; 28: 470–476.
559. Michael M, Kuehnle I, Goldstein SL. Fluid overload and acute renal failure in pediatric stem cell transplant patients. *Pediatr Nephrol* 2004; 19: 91–95.
560. Goldstein SL. Advances in pediatric renal replacement therapy for acute kidney injury. *Semin Dial* 2011; 24: 187–191.
561. Bagshaw SM, Mortis G, Godinez-Luna T, et al. Renal recovery after severe acute renal failure. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 1023–1030.
562. Bellomo R, Cass A, Cole L, et al. Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361: 1627–1638.
563. Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359: 7–20.
564. Prendergast TJ, Luce JM. Increasing incidence of withholding and withdrawal of life support from the critically ill. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 15–20.
565. Swartz R, Perry E, Daley J. The frequency of withdrawal from acute care is impacted by severe acute renal failure. *J Palliat Med* 2004; 7: 676–682.
566. Ho KM, Liang J, Hughes T, et al. Withholding and withdrawal of therapy in patients with acute renal injury: a retrospective cohort study. *Anaesth Intensive Care* 2003; 31: 509–513.
567. Shealy CB, Campbell RC, Hey JC, et al. 24-hr creatinine clearance as a guide for CRRT withdrawal: a retrospective study (abstr). *Blood Purif* 2003; 21: 192.
568. Wu VC, Ko WJ, Chang HW, et al. Risk factors of early redialysis after weaning from postoperative acute renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2008; 34: 101–108.
569. Askenazi DJ, Feig DI, Graham NM, et al. 3–5 year longitudinal follow-up of pediatric patients after acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69: 184–189.
570. Symons JM, Chua AN, Somers MJ, et al. Demographic characteristics of pediatric continuous renal replacement therapy: a report of the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 732–738.
571. Schetz M. Anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Contrib Nephrol* 2001; 132: 283–303.
572. Bellomo R, Parkin G, Love J, et al. Use of continuous haemodiafiltration: an approach to the management of acute renal failure in the critically ill. *Am J Nephrol* 1992; 12: 240–245.
573. Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, et al. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding. *J Nephrol* 2003; 16: 566–571.
574. Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1652–1657.
575. Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. *ASAIO J* 2004; 50: 76–80.
576. Agarwal B, Shaw S, Hari MS, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with liver disease: is circuit life different? *J Hepatol* 2009; 51: 504–509.
577. Davies H, Leslie G. Maintaining the CRRT circuit: non-anticoagulant alternatives. *Aust Crit Care* 2006; 19: 133–138.
578. Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: Patency of the circuit in continuous renal replacement therapy. *Crit Care* 2007; 11: 218.
579. Davenport A. Review article: Low-molecular-weight heparin as an alternative anticoagulant to unfractionated heparin for routine outpatient haemodialysis treatments. *Nephrology (Carlton)* 2009; 14: 455–461.
580. Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 141S–159S.
581. Warkentin TE, Greinacher A, Koster A, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 340S–380S.
582. Baglin T, Barrowcliffe TW, Cohen A, et al. Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Br J*

Haematol 2006; 133: 19–34.

583. Gray E, Mulloy B, Barrowcliffe TW. Heparin and low-molecular-weight heparin. *Thromb Haemost* 2008; 99: 807–818.

584. Martel N, Lee J, Wells PS. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a meta-analysis. *Blood* 2005; 106: 2710–2715.

585. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus* 2009; 2: 439–447.

586. Lim W, Cook DJ, Crowther MA. Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis in patients with end-stage renal failure: a meta-analysis of randomized trials. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 3192–3206.

587. European Best Practice Guidelines for Haemodialysis (Part 1). V. Chronic intermittent haemodialysis and prevention of clotting in the extracorporeal system. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl 7): 63–71.

588. Fischer KG. Essentials of anticoagulation in hemodialysis. *Hemodial Int* 2007; 11: 178–189.

589. Ouseph R, Ward RA. Anticoagulation for intermittent hemodialysis. *Semin Dial* 2000; 13: 181–187.

590. Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, et al. Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency. *Ann Intern Med* 2006; 144: 673–684.

591. Akizawa T, Koshikawa S, Ota K, et al. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high risk for bleeding. *Nephron* 1993; 64: 376–381.

592. Matsuo T, Kario K, Nakao K, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in hemodialysis patients with a bleeding risk. *Haemostasis* 1993; 23: 135–141.

593. Yang JW, Han BG, Kim BR, et al. Superior outcome of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage. *Ren Fail* 2009; 31: 668–675.

594. Maruyama H, Miyakawa Y, Gejyo F, et al. Anaphylactoid reaction induced by nafamostat mesilate in a hemodialysis patient. *Nephron* 1996; 74: 468–469.

595. Muto S, Imai M, Asano Y. Mechanisms of hyperkalemia caused by nafamostat mesilate. *Gen Pharmacol* 1995; 26: 1627–1632.

596. Okada H, Suzuki H, Deguchi N, et al. Agranulocytosis in a haemodialysed patient induced by a proteinase inhibitor, nafamostat mesilate. *Nephrol Dial Transplant* 1992; 7: 980.

597. Novacek G, Kapiotis S, Jilma B, et al. Enhanced blood coagulation and enhanced fibrinolysis during hemodialysis with prostacyclin. *Thromb Res* 1997; 88: 283–290.

598. Swartz RD, Flamenbaum W, Dubrow A, et al. Epoprostenol (PGI₂, prostacyclin) during high-risk hemodialysis: preventing further bleeding complications. *J Clin Pharmacol* 1988; 28: 818–825.

599. Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study. *Intensive Care Med* 2004; 30: 260–265.

600. Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients. *Kidney Int* 2005; 67: 2361–2367.

601. Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding. *J Nephrol* 2007; 20: 602–608.

601a. Hetzel GR, Schmitz, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 232–239.

601b. Park JS, Kim GH, Kang CM, et al. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration. *Korean J Intern Med* 2011; 26: 68–75.

602. Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, et al. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 301–307.

603. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37: 545–552.

604. Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients. *Kidney Int* 1990; 38: 976–981.

605. Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience. *Nephron Clin Pract* 2004; 97: c131–136.

606. Thoenen M, Schmid ER, Binswanger U, et al. Regional citrate anticoagulation using a citrate-based substitution solution for continuous venovenous hemofiltration in cardiac surgery patients. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 108–114.
607. Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1563–1570.
608. Apsner R, Schwarzenhofer M, Derfler K, et al. Impairment of citrate metabolism in acute hepatic failure. *Wien Klin Wochenschr* 1997; 109: 123–127.
609. Durao MS, Monte JC, Batista MC, et al. The use of regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemodiafiltration in acute kidney injury. *Crit Care Med* 2008; 36: 3024–3029.
610. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 2450–2455.
611. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: 806–811.
612. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. *Crit Care Med* 2001; 29: 748–752.
613. Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium. *Clin Chem Lab Med* 2006; 44: 962–966.
614. Davies HT, Leslie G, Pereira SM, et al. A randomized comparative crossover study to assess the affect on circuit life of varying pre-dilution volume associated with CVVH and CVVHDF. *Int J Artif Organs* 2008; 31: 221–227.
615. Holt AW, Bierer P, Bersten AD, et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function. *Anaesth Intensive Care* 1996; 24: 423–429.
616. Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study. *Intensive Care Med* 2007; 33: 1571–1579.
617. Stefanidis I, Hagel J, Frank D, et al. Hemostatic alterations during continuous venovenous hemofiltration in acute renal failure. *Clin Nephrol* 1996; 46: 199–205.
618. van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, et al. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage. *J Am Soc Nephrol* 1996; 7: 145–150.
619. Yang RL, Liu DW. [Clinical evaluation of hemofiltration without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding]. *Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao* 2007; 29: 651–655.
620. Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration. *Crit Care Med* 1999; 27: 2224–2228.
621. de Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, et al. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study. *Crit Care Med* 2000; 28: 421–425.
622. Birnbaum J, Spies CD, Klotz E, et al. Iloprost for additional anticoagulation in continuous renal replacement therapy—a pilot study. *Ren Fail* 2007; 29: 271–277.
623. Kozek-Langenecker SA, Spiss CK, Gamsjager T, et al. Anticoagulation with prostaglandins and unfractionated heparin during continuous venovenous haemofiltration: a randomized controlled trial. *Wien Klin Wochenschr* 2002; 114: 96–101.
624. Fabbri LP, Nucera M, Al Malyan M, et al. Regional anticoagulation and antiaggregation for CVVH in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled pilot study. *Acta Anaesthesiol Scand* 2010; 54: 92–97.
625. Fiaccadori E, Maggiore U, Rotelli C, et al. Continuous haemofiltration in acute renal failure with prostacyclin as the sole anti-haemostatic agent. *Intensive Care Med* 2002; 28: 586–593.
626. Langenecker SA, Felfernig M, Werba A, et al. Anticoagulation with prostacyclin and heparin during continuous venovenous hemofiltration. *Crit Care Med* 1994; 22: 1774–1781.
627. Biancofiore G, Esposito M, Bindi L, et al. Regional filter heparinization for continuous veno-venous hemofiltration in liver transplant recipients. *Minerva Anesthesiol* 2003; 69: 527–534; 534–528.

628. Kaplan AA, Petrillo R. Regional heparinization for continuous arteriovenous hemofiltration (CAVH). *ASAIO Trans* 1987; 33: 312–315.
629. Carr JA, Silverman N. The heparin-protamine interaction. A review. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1999; 40: 659–666.
630. Lasocki S, Piednoir P, Ajzenberg N, et al. Anti-PF4/heparin antibodies associated with repeated hemofiltration-filter clotting: a retrospective study. *Crit Care* 2008; 12: R84.
631. Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, et al. Evaluation of pretest clinical score (4 T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings. *J Thromb Haemost* 2006; 4: 759–765.
632. O'Shea SI, Ortel TL, Kovalik EC. Alternative methods of anticoagulation for dialysis-dependent patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Dial* 2003; 16: 61–67.
633. Davenport A. Anticoagulation options for patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal support in the intensive care unit. *Contrib Nephrol* 2007; 156: 259–266.
634. Hursting MJ, Murray PT. Argatroban anticoagulation in renal dysfunction: a literature analysis. *Nephron Clin Pract* 2008; 109: c80–94.
635. Link A, Girndt M, Selejan S, et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 2009; 37: 105–110.
636. Brophy PD, Somers MJ, Baum MA, et al. Multi-centre evaluation of anticoagulation in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT). *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1416–1421.
637. Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J, et al. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 150–154.
638. Bunchman TE, Maxvold NJ, Brophy PD. Pediatric convective hemofiltration: Normocarb replacement fluid and citrate anticoagulation. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1248–1252.
639. Klouche K, Amigues L, Deleuze S, et al. Complications, effects on dialysis dose, and survival of tunneled femoral dialysis catheters in acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 99–108.
640. National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines and clinical practice recommendations for 2006 updates: vascular access. *Am J Kidney Dis* 2006; 48: S176–S307.
641. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2002; 23: 759–769.
642. Leblanc M, Fedak S, Mokris G, et al. Blood recirculation in temporary central catheters for acute hemodialysis. *Clin Nephrol* 1996; 45: 315–319.
643. Little MA, Conlon PJ, Walshe JJ. Access recirculation in temporary hemodialysis catheters as measured by the saline dilution technique. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 1135–1139.
644. Oliver MJ. Acute dialysis catheters. *Semin Dial* 2001; 14: 432–435.
645. Twardowski ZJ. History of peritoneal access development. *Int J Artif Organs* 2006; 29: 2–40.
646. Ronco C, Dell'Aquila R. Peritoneal access for acute peritoneal dialysis. In: Ronco C, Bellomo R, Kellum J (eds). *Critical Care Nephrology*, 2nd Edn. Saunders Elsevier: Philadelphia, PA, 2009, pp 1467–1471.
647. Asif A, Byers P, Vieira CF, et al. Peritoneoscopic placement of peritoneal dialysis catheter and bowel perforation: experience of an interventional nephrology program. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 1270–1274.
648. Maya ID. Ultrasound/fluoroscopy-assisted placement of peritoneal dialysis catheters. *Semin Dial* 2007; 20: 611–615.
649. Schmidt SC, Pohle C, Langrehr JM, et al. Laparoscopic-assisted placement of peritoneal dialysis catheters: implantation technique and results. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17: 596–599.
650. Cimochoowski GE, Worley E, Rutherford WE, et al. Superiority of the internal jugular over the subclavian access for temporary dialysis. *Nephron* 1990; 54: 154–161.
651. Schillinger F, Schillinger D, Montagnac R, et al. Post catheterisation vein stenosis in haemodialysis: comparative angiographic study of 50 subclavian and 50 internal jugular accesses. *Nephrol Dial Transplant* 1991; 6: 722–724.
652. Oguzkurt L, Tercan F, Torun D, et al. Impact of short-term hemodialysis catheters on the central veins: a catheter venographic study. *Eur J Radiol* 2004; 52: 293–299.
653. Taal MW, Chesterton LJ, McIntyre CW. Venography at insertion of tunnelled internal jugular vein dialysis catheters reveals significant occult stenosis. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 1542–1545.
654. Agarwal AK, Patel BM, Haddad NJ. Central vein stenosis: a nephrologist's perspective. *Semin Dial* 2007; 20: 53–62.
655. Puel V, Caudry M, Le Metayer P, et al. Superior vena cava thrombosis related to catheter malposition in

cancer chemotherapy given through implanted ports. *Cancer* 1993; 72: 2248–2252.

656. Yevzlin AS. Hemodialysis catheter-associated central venous stenosis. *Semin Dial* 2008; 21: 522–527.

657. Pronovost P. Interventions to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU: the Keystone Intensive Care Unit Project. *Am J Infect Control* 2008; 36: S171 e171–175.

658. Parienti JJ, Thirion M, Megarbane B, et al. Femoral vs jugular venous catheterization and risk of nosocomial events in adults requiring acute renal replacement therapy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299: 2413–2422.

659. Hryszko T, Brzosko S, Mazerska M, et al. Risk factors of nontunneled noncuffed hemodialysis catheter malfunction. A prospective study. *Nephron Clin Pract* 2004; 96: c43–47.

660. Liangos O, Rao M, Ruthazer R, et al. Factors associated with urea reduction ratio in acute renal failure. *Artif Organs* 2004; 28: 1076–1081.

661. Naumovic RT, Jovanovic DB, Djukanovic LJ. Temporary vascular catheters for hemodialysis: a 3-year prospective study. *Int J Artif Organs* 2004; 27: 848–854.

662. Oliver MJ, Edwards LJ, Treleaven DJ, et al. Randomized study of temporary hemodialysis catheters. *Int J Artif Organs* 2002; 25: 40–44.

663. Parienti JJ, Megarbane B, Fischer MO, et al. Catheter dysfunction and dialysis performance according to vascular access among 736 critically ill adults requiring renal replacement therapy: a randomized controlled study. *Crit Care Med* 2010; 38: 1118–1125.

664. Marshall J, Mermel LA, Classen D, et al. Strategies to prevent central line-associated bloodstream infections in acute care hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 2008; 29 (Suppl 1): S22–30.

665. Pratt RJ, Pellowe CM, Wilson JA, et al. epic2: National evidence-based guidelines for preventing healthcare-associated infections in NHS hospitals in England. *J Hosp Infect* 2007; 65 (Suppl 1): S1–64.

666. Kusminsky RE. Complications of central venous catheterization. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 681–696.

667. McGee DC, Gould MK. Preventing complications of central venous catheterization. *N Engl J Med* 2003; 348: 1123–1133.

668. Hind D, Calvert N, McWilliams R, et al. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis. *BMJ* 2003; 327: 361.

669. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Ultrasound guidance for placement of central venous catheters: a meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1996; 24: 2053–2058.

670. Karakitsos D, Labropoulos N, De Groot E, et al. Real-time ultrasound-guided catheterisation of the internal jugular vein: a prospective comparison with the landmark technique in critical care patients. *Crit Care* 2006; 10: R162.

671. Leung J, Duffy M, Finckh A. Real-time ultrasonographically-guided internal jugular vein catheterization in the emergency department increases success rates and reduces complications: a randomized, prospective study. *Ann Emerg Med* 2006; 48: 540–547.

672. Bansal R, Agarwal SK, Tiwari SC, et al. A prospective randomized study to compare ultrasound-guided with nonultrasound-guided double lumen internal jugular catheter insertion as a temporary hemodialysis access. *Ren Fail* 2005; 27: 561–564.

673. Farrell J, Gellens M. Ultrasound-guided cannulation versus the landmark-guided technique for acute haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1234–1237.

674. Gallieni M. Central vein catheterization of dialysis patients with real time ultrasound guidance. *J Vasc Access* 2000; 1: 10–14.

675. Kwon TH, Kim YL, Cho DK. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute haemodialysis access. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1009–1012.

676. Lin BS, Huang TP, Tang GJ, et al. Ultrasound-guided cannulation of the internal jugular vein for dialysis vascular access in uremic patients. *Nephron* 1998; 78: 423–428.

677. Nadig C, Leidig M, Schmiedeke T, et al. The use of ultrasound for the placement of dialysis catheters. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 978–981.

678. Zollo A, Cavatorta F, Galli S. Ultrasound-guided cannulation of the femoral vein for acute hemodialysis access with silicone catheters. *J Vasc Access* 2001; 2: 56–59.

679. Schummer W, Sakr Y, Schummer C. Towards optimal central venous catheter tip position. In: Vincent J-L (ed). *Intensive Care Medicine*. Springer Verlag: Berlin, Germany, 2008, pp 581–590.

680. Vesely TM. Central venous catheter tip position: a continuing controversy. *J Vasc Interv Radiol* 2003; 14: 527–534.

681. Hsu JH, Wang CK, Chu KS, et al. Comparison of radiographic landmarks and the echocardiographic SVC/RA junction in the positioning of longterm central venous catheters. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006; 50: 731–735.
682. James MT, Conley J, Tonelli M, et al. Meta-analysis: antibiotics for prophylaxis against hemodialysis catheter-related infections. *Ann Intern Med* 2008; 148: 596–605.
683. Jaffer Y, Selby NM, Taal MW, et al. A meta-analysis of hemodialysis catheter locking solutions in the prevention of catheter-related infection. *Am J Kidney Dis* 2008; 51: 233–241.
684. Labriola L, Crott R, Jadoul M. Preventing haemodialysis catheter-related bacteraemia with an antimicrobial lock solution: a meta-analysis of prospective randomized trials. *Nephrol Dial Transplant* 2008; 23: 1666–1672.
685. Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 83–93.
686. Hackbarth R, Bunchman TE, Chua AN, et al. The effect of vascular access location and size on circuit survival in pediatric continuous renal replacement therapy: a report from the PPCRRT registry. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 1116–1121.
687. Bunchman TE, Brophy PD, Goldstein SL. Technical considerations for renal replacement therapy in children. *Semin Nephrol* 2008; 28: 488–492.
688. McDonald SP, Craig JC. Long-term survival of children with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 2004; 350: 2654–2662.
689. Chadha V, Warady BA, Blowey DL, et al. Tenckhoff catheters prove superior to cook catheters in pediatric acute peritoneal dialysis. *Am J Kidney Dis* 2000; 35: 1111–1116.
690. Auran A, Warady BA, Simon S, et al. Use of the multipurpose drainage catheter for the provision of acute peritoneal dialysis in infants and children. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: 650–655.
691. Modi GK, Pereira BJ, Jaber BL. Hemodialysis in acute renal failure: does the membrane matter? *Semin Dial* 2001; 14: 318–321.
692. Canivet E, Lavaud S, Wong T, et al. Cuprophane but not synthetic membrane induces increases in serum tumor necrosis factor-alpha levels during hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 1994; 23: 41–46.
693. Marchant A, Tielemans C, Husson C, et al. Cuprophane haemodialysis induces upregulation of LPS receptor (CD14) on monocytes: role of complement activation. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 657–662.
694. Patarca R, Perez G, Gonzalez A, et al. Comprehensive evaluation of acute immunological changes induced by cuprophane and polysulfone membranes in a patient on chronic hemodialysis. *Am J Nephrol* 1992; 12: 274–278.
695. Puentes F, Pons H, Rodriguez-Iturbe B. Hemodialysis with cuprophane membranes is associated with a reduction in peripheral blood mononuclear cells expressing VLA-4 cell adhesion molecule. *Clin Nephrol* 1994; 42: 278–279.
696. Schaefer RM, Huber L, Gilge U, et al. Clinical evaluation of a new high-flux cellulose acetate membrane. *Int J Artif Organs* 1989; 12: 85–90.
697. Walker RJ, Sutherland WH, De Jong SA. Effect of changing from a cellulose acetate to a polysulphone dialysis membrane on protein oxidation and inflammation markers. *Clin Nephrol* 2004; 61: 198–206.
698. Itoh S, Susuki C, Tsuji T. Platelet activation through interaction with hemodialysis membranes induces neutrophils to produce reactive oxygen species. *J Biomed Mater Res A* 2006; 77: 294–303.
699. Hakim RM, Schafer AI. Hemodialysis-associated platelet activation and thrombocytopenia. *Am J Med* 1985; 78: 575–580.
700. Sirolli V, Strizzi L, Di Stante S, et al. Platelet activation and plateleterythrocyte aggregates in end-stage renal disease patients on hemodialysis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 834–839.
701. Takeshita K, Susuki C, Itoh S, et al. Preventive effect of alpha-tocopherol and glycyrrhizin against platelet-neutrophil complex formation induced by hemodialysis membranes. *Int J Artif Organs* 2009; 32: 282–290.
702. Alonso A, Lau J, Jaber BL. Biocompatible hemodialysis membranes for acute renal failure. *Cochrane Database Syst Rev* 2008: CD005283.
703. Brophy PD, Mottes TA, Kudelka TL, et al. AN-69 membrane reactions are pH-dependent and preventable. *Am J Kidney Dis* 2001; 38: 173–178.
704. Hackbarth RM, Eding D, Gianoli Smith C, et al. Zero balance ultrafiltration (Z-BUF) in blood-primed CRRT circuits achieves electrolyte and acid-base homeostasis prior to patient connection. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1328–1333.

705. Pasko DA, Mottes TA, Mueller BA. Pre dialysis of blood prime in continuous hemodialysis normalizes pH and electrolytes. *Pediatr Nephrol* 2003; 18: 1177–1183.
706. Perez-Garcia R, Galan A, Garcia Vinuesa M, et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes: role of ACE inhibitors and back-filtration. *Nephron* 1992; 61: 123.
707. Petrie JJ, Campbell Y, Hawley CM, et al. Anaphylactoid reactions in patients on hemodiafiltration with AN69 membranes whilst receiving ACE inhibitors. *Clin Nephrol* 1991; 36: 264–265.
708. Tielemans C, Madhoun P, Lenaers M, et al. Anaphylactoid reactions during hemodialysis on AN69 membranes in patients receiving ACE inhibitors. *Kidney Int* 1990; 38: 982–984.
709. Desormeaux A, Moreau ME, Lepage Y, et al. The effect of electronegativity and angiotensin-converting enzyme inhibition on the kinin-forming capacity of polyacrylonitrile dialysis membranes. *Biomaterials* 2008; 29: 1139–1146.
710. RENAL Study Investigators. Renal replacement therapy for acute kidney injury in Australian and New Zealand intensive care units: a practice survey. *Crit Care Resusc* 2008; 10: 225–230.
711. Gatward JJ, Gibbon GJ, Wrathall G, et al. Renal replacement therapy for acute renal failure: a survey of practice in adult intensive care units in the United Kingdom. *Anaesthesia* 2008; 63: 959–966.
712. Langford S, Slivar S, Tucker SM, et al. Exploring CRRT practices in ICU: a survey of Canadian hospitals. *Dynamics* 2008; 19: 18–23.
713. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007: CD003773.
714. Bagshaw SM, Berthiaume LR, Delaney A, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med* 2008; 36: 610–617.
715. Pannu N, Klarenbach S, Wiebe N, et al. Renal replacement therapy in patients with acute renal failure: a systematic review. *JAMA* 2008; 299: 793–805.
716. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 512–518.
717. Farese S, Jakob SM, Kalicki R, et al. Treatment of acute renal failure in the intensive care unit: lower costs by intermittent dialysis than continuous venovenous hemodiafiltration. *Artif Organs* 2009; 33: 634–640.
718. Klarenbach S, Manns B, Pannu N, et al. Economic evaluation of continuous renal replacement therapy in acute renal failure. *Int J Technol Assess Health Care* 2009; 25: 331–338.
719. Srisawat N, Lawsin L, Uchino S, et al. Cost of acute renal replacement therapy in the intensive care unit: results from The Beginning and Ending Supportive Therapy for the Kidney (BEST Kidney) study. *Crit Care* 2010; 14: R46.
720. Bell M, Granath F, Schon S, et al. Continuous renal replacement therapy is associated with less chronic renal failure than intermittent haemodialysis after acute renal failure. *Intensive Care Med* 2007; 33: 773–780.
721. Jacka MJ, Ivancinova X, Gibney RT. Continuous renal replacement therapy improves renal recovery from acute renal failure. *Can J Anaesth* 2005; 52: 327–332.
722. Uchino S, Bellomo R, Kellum JA, et al. Patient and kidney survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 281–292.
723. Kielstein JT, Schiffer M, Hafer C. Back to the future: extended dialysis for treatment of acute kidney injury in the intensive care unit. *J Nephrol* 2010; 23: 494–501.
724. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 342–349.
725. Baldwin I, Bellomo R, Naka T, et al. A pilot randomized controlled comparison of extended daily dialysis with filtration and continuous venovenous hemofiltration: fluid removal and hemodynamics. *Int J Artif Organs* 2007; 30: 1083–1089.
726. Baldwin I, Naka T, Koch B, et al. A pilot randomised controlled comparison of continuous veno-venous haemofiltration and extended daily dialysis with filtration: effect on small solutes and acid-base balance. *Intensive Care Med* 2007; 33: 830–835.
727. Marshall MR, Creamer JM, Foster M, et al. Mortality rate comparison after switching from continuous to prolonged intermittent renal replacement for acute kidney injury in three intensive care units from different countries. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:2169–2175.
728. Fieghen HE, Friedrich JO, Burns KE, et al. The hemodynamic tolerability and feasibility of sustained low efficiency dialysis in the management of critically ill patients with acute kidney injury. *BMC Nephrol* 2010; 11:

32.

729. Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial* 2009; 22: 165–168.
730. Bagshaw SM, Peets AD, Hameed M, et al. Dialysis Disequilibrium Syndrome: brain death following hemodialysis for metabolic acidosis and acute renal failure—a case report. *BMC Nephrol* 2004; 5: 9.
731. Lin CM, Lin JW, Tsai JT, et al. Intracranial pressure fluctuation during hemodialysis in renal failure patients with intracranial hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl* 2008; 101: 141–144.
732. Ronco C, Bellomo R, Brendolan A, et al. Brain density changes during renal replacement in critically ill patients with acute renal failure. Continuous hemofiltration versus intermittent hemodialysis. *J Nephrol* 1999; 12: 173–178.
733. Paganini EP, Sandy D, Moreno L, et al. The effect of sodium and ultrafiltration modelling on plasma volume changes and haemodynamic stability in intensive care patients receiving haemodialysis for acute renal failure: a prospective, stratified, randomized, cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 (Suppl 8): 32–37.
734. Schortgen F, Soubrier N, Delclaux C, et al. Hemodynamic tolerance of intermittent hemodialysis in critically ill patients: usefulness of practice guidelines. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 197–202.
735. Bargman JM. New technologies in peritoneal dialysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007; 2: 576–580.
736. Chionh CY, Soni S, Cruz DN, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury: techniques and dose. *Contrib Nephrol* 2009; 163: 278–284.
737. Ronco C, Amerling R. Continuous flow peritoneal dialysis: current state-of-the-art and obstacles to further development. *Contrib Nephrol* 2006; 150: 310–320.
738. Phu NH, Hien TT, Mai NT, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002; 347: 895–902.
739. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, et al. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008; S87–93.
740. Vachvanichsanong P, Dissaneewate P, Lim A, et al. Childhood acute renal failure: 22-year experience in a university hospital in southern Thailand. *Pediatrics* 2006; 118: e786–791.
741. Bailey D, Phan V, Litalien C, et al. Risk factors of acute renal failure in critically ill children: A prospective descriptive epidemiological study. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 29–35.
742. Bunchman TE, Maxvold NJ, Kershaw DB, et al. Continuous venovenous hemodiafiltration in infants and children. *Am J Kidney Dis* 1995; 25: 17–21.
743. Sadowski RH, Harmon WE, Jabs K. Acute hemodialysis of infants weighing less than five kilograms. *Kidney Int* 1994; 45: 903–906.
744. Symons JM, Brophy PD, Gregory MJ, et al. Continuous renal replacement therapy in children up to 10 kg. *Am J Kidney Dis* 2003; 41: 984–989.
745. Warady BA, Bunchman T. Dialysis therapy for children with acute renal failure: survey results. *Pediatr Nephrol* 2000; 15: 11–13.
746. Bunchman TE, McBryde KD, Mottes TE, et al. Pediatric acute renal failure: outcome by modality and disease. *Pediatr Nephrol* 2001; 16: 1067–1071.
747. Flores FX, Brophy PD, Symons JM, et al. Continuous renal replacement therapy (CRRT) after stem cell transplantation. A report from the prospective pediatric CRRT Registry Group. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 625–630.
748. Noris M, Todeschini M, Casiraghi F, et al. Effect of acetate, bicarbonate dialysis, and acetate-free biofiltration on nitric oxide synthesis: implications for dialysis hypotension. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 115–124.
749. Levraut J, Ichai C, Petit I, et al. Low exogenous lactate clearance as an early predictor of mortality in normolactatemic critically ill septic patients. *Crit Care Med* 2003; 31: 705–710.
750. Veech RL. The untoward effects of the anions of dialysis fluids. *Kidney Int* 1988; 34: 587–597.
751. Barenbrock M, Hausberg M, Matzkies F, et al. Effects of bicarbonate- and lactate-buffered replacement fluids on cardiovascular outcome in CVVH patients. *Kidney Int* 2000; 58: 1751–1757.
752. McLean AG, Davenport A, Cox D, et al. Effects of lactate-buffered and lactate-free dialysate in CAVHD patients with and without liver dysfunction. *Kidney Int* 2000; 58: 1765–1772.
753. Thomas AN, Guy JM, Kishen R, et al. Comparison of lactate and bicarbonate buffered haemofiltration fluids: use in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 1212–1217.

754. Tan HK, Uchino S, Bellomo R. The acid-base effects of continuous hemofiltration with lactate or bicarbonate buffered replacement fluids. *Int J Artif Organs* 2003; 26: 477–483.
755. Zimmerman D, Cotman P, Ting R, et al. Continuous veno-venous haemodialysis with a novel bicarbonate dialysis solution: prospective cross-over comparison with a lactate buffered solution. *Nephrol Dial Transplant* 1999; 14: 2387–2391.
756. Holloway P, Benham S, St John A. The value of blood lactate measurements in ICU: an evaluation of the role in the management of patients on haemofiltration. *Clin Chim Acta* 2001; 307: 9–13.
757. Ledebro I. On-line preparation of solutions for dialysis: practical aspects versus safety and regulations. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl 1): S78–83.
758. Marshall MR, Ma T, Galler D, et al. Sustained low-efficiency daily diafiltration (SLEDD-f) for critically ill patients requiring renal replacement therapy: towards an adequate therapy. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19: 877–884.
759. Ronco C. Backfiltration in clinical dialysis: nature of the phenomenon, mechanisms and possible solutions. *Int J Artif Organs* 1990; 13: 11–21.
760. Kanagasundaram NS, Larive AB, Paganini EP. A preliminary survey of bacterial contamination of the dialysate circuit in continuous veno-venous hemodialysis. *Clin Nephrol* 2003; 59: 47–55.
761. Moore I, Bhat R, Hoenich NA, et al. A microbiological survey of bicarbonate-based replacement circuits in continuous veno-venous hemofiltration. *Crit Care Med* 2009; 37: 496–500.
762. Ward RA. Worldwide guidelines for the preparation and quality management of dialysis fluid and their implementation. *Blood Purif* 2009; 27 (Suppl 1): 2–4.
763. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Water for Hemodialysis and Related Therapies*. ANSI/AAMI/ISO 13959:2009. AAMI: Arlington, VA, 2010.
764. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Concentrates for Hemodialysis and Related Therapies*. ANSI/AAMI/ISO 13958:2009. AAMI: Arlington, VA, 2011.
765. Association for the Advancement of Medical Instrumentation. *Quality of Dialysis Fluid for Hemodialysis and Related Therapies*. ANSI/AAMI/ISO 11663:2009. AAMI: Arlington, VA, 2010.
- 765a. European best practice guidelines for haemodialysis (Part 1). Section IV: Dialysis fluid purity. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17 (Suppl): 45–62.
766. Kolff WJ. First clinical experience with the artificial kidney. *Ann Intern Med* 1965; 62: 608–619.
767. Davenport A, Bouman C, Kirpalani A, et al. Delivery of renal replacement therapy in acute kidney injury: what are the key issues? *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3: 869–875.
768. Faulhaber-Walter R, Hafer C, Jahr N, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 2179–2186.
769. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al. Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: a prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356: 26–30.
770. Saudan P, Niederberger M, De Seigneux S, et al. Adding a dialysis dose to continuous hemofiltration increases survival in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 70: 1312–1317.
771. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002; 346: 305–310.
772. Tolwani AJ, Campbell RC, Stofan BS, et al. Standard versus high-dose CVVHDF for ICU-related acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 1233–1238.
773. Paganini EP, Tapolyai M, Goormastic M, et al. Establishing a dialysis therapy/patient outcome link in intensive care unit acute dialysis for patients with acute renal failure. *Am J Kidney Dis* 1996; 28 (Suppl 3): S81–S89.
774. Ricci Z, Ronco C, D’Amico G, et al. Practice patterns in the management of acute renal failure in the critically ill patient: an international survey. *Nephrol Dial Transplant* 2006; 21: 690–696.
775. Ikizler TA, Sezer MT, Flakoll PJ, et al. Urea space and total body water measurements by stable isotopes in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004; 65: 725–732.
776. Evanson JA, Ikizler TA, Wingard R, et al. Measurement of the delivery of dialysis in acute renal failure. *Kidney Int* 1999; 55: 1501–1508.
777. Evanson JA, Himmelfarb J, Wingard R, et al. Prescribed versus delivered dialysis in acute renal failure patients. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 731–738.
778. Schiff H. Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. *Nephron Clin Pract*

2007; 107: c163–169.

779. Gotch FA, Sargent JA. A mechanistic analysis of the National Cooperative Dialysis Study (NCDS). *Kidney Int* 1985; 28: 526–534.

780. Held PJ, Port FK, Wolfe RA, et al. The dose of hemodialysis and patient mortality. *Kidney Int* 1996; 50: 550–556.

781. Eknoyan G, Beck GJ, Cheung AK, et al. Effect of dialysis dose and membrane flux in maintenance hemodialysis. *N Engl J Med* 2002; 347: 2010–2019.

782. Venkataraman R, Kellum JA, Palevsky P. Dosing patterns for continuous renal replacement therapy at a large academic medical center in the United States. *J Crit Care* 2002; 17: 246–250.

783. Boussekey N, Chiche A, Faure K, et al. A pilot randomized study comparing high and low volume hemofiltration on vasopressor use in septic shock. *Intensive Care Med* 2008; 34: 1646–1653.