

论著·临床研究

连续性肾脏替代治疗对脓毒症急性肾损伤患者尿 ALR、NHE3 及血 IL-18 的影响*

岳英丽¹, 陈珊珊^{1△}, 韩斌²

(廊坊市人民医院:1. 肾内科;2. 重症医学科, 河北廊坊 065000)

摘要:目的 分析连续性肾脏替代治疗(CRRT)对脓毒症急性肾损伤患者肝再生增强因子(ALR)、尿 Na/H 交换体亚型 3(NHE3)及白细胞介素-18(IL-18)的影响。方法 选取 72 例脓毒症急性肾损伤患者作为研究对象,随机分为对照组和 CRRT 组,每组 36 例。对照组接受标准规范化抗脓毒症治疗,CRRT 组在对照组的基础上予 CRRT 治疗。比较两组患者治疗前后的尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 表达水平,尿量恢复时间、重症监护病房(ICU)住院时间及心血管事件发生率。结果 经治疗后,两组患者的尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 水平均显著低于治疗前($P<0.05$),且 CRRT 组上述指标的水平明显低于对照组,差异均存显著统计学意义($P<0.001$)。治疗后,对照组的白细胞计数、中性粒细胞比例及降钙素原较治疗前显著上升($P<0.05$),而 CRRT 组的上述指标较治疗前明显下降($P<0.05$),且对照组治疗后各项指标均显著高于 CRRT 组($P<0.05$)。CRRT 组的心血管事件发生率为 19.4%,病死率为 20.3%,明显低于对照组 41.7%的心血管事件发生率和 58.9%的病死率($P<0.05$),且 CRRT 组的尿量恢复时间及 ICU 住院时间更短($P<0.05$)。通过 logistic 回归分析,IL-18 为患者术后心血管事件发生的独立危险因素($OR=3.545, 95\%CI=2.134\sim6.342, P=0.011$);ALR($OR=1.028, 95\%CI=1.046\sim1.131, P=0.035$)、NHE3($OR=1.045, 95\%CI=1.032\sim1.142, P=0.023$)及 IL-18($OR=1.253, 95\%CI=1.341\sim2.127, P=0.036$)为患者预后的独立预测指标。结论 CRRT 能明显降低 ALR、NHE3 及 IL-18 在脓毒症急性肾损伤患者体内的表达水平,延缓脓毒症急性肾损伤进程,降低心血管不良事件的发生,疗效确切,值得临床推广。

关键词:连续性肾脏替代治疗; 脓毒症急性肾损伤; 肝再生增强因子; Na^+/H^+ 交换体 3; 白细胞介素-18

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2019.15.012

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2019)15-1840-05

文献标识码:A

Effect of continuous renal replacement therapy on urine ALR, NHE3 and serum IL-18 in sepsis patients complicated with acute kidney injury*

YUE Yingli¹, CHEN Shanshan^{1△}, HAN Bin²

(1. Nephrology Department; 2. Intensive Care Unit, Langfang People's Hospital, Langfang, Hebei 065000, China)

Abstract: **Objective** To analyze the effect of continuous renal replacement therapy (CRRT) on urine ALR, NHE3 and serum IL-18 in sepsis patients complicated with acute kidney injury. **Methods** A total of 72 sepsis patients complicated with acute kidney injury were randomly divided into control group and CRRT group. The control group received standardized antisepsis treatment, and the CRRT group received continuous renal replacement therapy on the basis of standardized antisepsis treatment. The concentrations of urinary ALR, NHE3 and serum IL-18 before and after treatment, the recovery time of urine volume, the duration of ICU hospitalization and the incidence of cardiovascular events were compared between the two groups. **Results** After treatment, urinary NHE3 ALR, urine and blood IL-18 concentrations in the two groups were all significantly lower than before treatment ($P<0.05$), and the concentrations of the above indicators in CRRT group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$). After treatment, the white blood cell count, neutrophil ratio and procalcitonin in the control group were significantly higher than those before

* 基金项目:廊坊市科技技术研究与发展计划自筹经费项目(2018013138)。

作者简介:岳英丽,女,副主任医师,主要从事急性肾衰竭的相关研究。△ 通信作者, E-mail: yueyingliww@163.com。

本文引用格式:岳英丽,陈珊珊,韩斌.连续性肾脏替代治疗对脓毒症急性肾损伤患者尿 ALR、NHE3 及血 IL-18 的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(15): 1840-1843.

treatment ($P < 0.05$), while those in the CRRT group were significantly lower than those before treatment ($P < 0.05$), and those indicators in the control group were significantly higher than those in the CRRT group after treatment ($P < 0.05$). The incidence and mortality of cardiovascular events in CRRT group were 19.4% and 20.3%, which were significantly lower than those in control group (41.7% and 58.9% respectively, $P < 0.05$), and the recovery time of urine volume and ICU hospitalization time in CRRT group were shorter ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that IL-18 was an independent risk factor for cardiovascular events ($OR = 3.545, 95\%CI = 2.134 - 6.342, P = .011$). ALR ($OR = 1.028, 95\%CI = 1.046 - 1.131, P = 0.035$), NHE3 ($OR = 1.045, 95\%CI = 1.032 - 1.142, P = .023$) and IL-18 ($OR = 1.253, 95\%CI = 1.341 - 2.127$). $P = 0.036$) was an independent predictor of prognosis. **Conclusion** Continuous renal replacement therapy can significantly reduce the concentrations of urine ALR, NHE3 and serum IL-18 for sepsis patients complicated with acute renal injury, delay the progression of acute kidney injury in sepsis, reduce the incidence of cardiovascular adverse events. It is effective and worthy of clinical promotion.

Key words: continuous renal replacement therapy; sepsis patients with acute kidney injury; augments of liver regeneration; Na^+/H^+ exchanger 3; interleukin 18

脓毒症急性肾损伤是指一种由脓毒症引发的急性功能障碍和器官损害综合征,是导致脓毒症患者死亡的主要原因之一,其病死率高达 68%。炎症反应严重影响该病的发展,因此清除体内的炎症介质是治疗脓毒症急性肾损伤的重要手段^[1-2]。连续性肾脏替代治疗(CRRT)是通过体外循环血液净化方式连续、缓慢清除水及溶质的一种血液净化治疗技术,以替代肾脏功能^[3],能有效清除体内的炎症因子,以达到减轻机体炎症反应的目的。肝再生增强因子(ALR)能减轻肾功能损伤和肾组织病理改变,促进肾小管上皮细胞细胞再生修复;尿 Na^+/H^+ 交换体亚型 3(NHE3)是调节肾脏水盐重吸收和酸碱平衡的主要亚型;白细胞介素-18(IL-18)是具有多种免疫调节功能的细胞因子,在肾脏生理及病理过程中发挥重要作用。ALR、NHE3 及 IL-18 是新型的诊断脓毒症急性肾损伤的标志物,能在一定程度上反映脓毒症急性肾损伤患者的肾损伤情况^[4-6]。为分析 CRRT 对脓毒症急性肾损伤患者尿 ALR、NHE3 及血 IL-18 水平的影响,本课题组选取了 72 例脓毒症急性肾损伤患者作为研究对象,旨在探讨 CRRT 的治疗效果,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取本院重症监护病房(ICU)2014 年 12 月至 2018 年 2 月收治的 72 例脓毒症急性肾损伤患者作为研究对象。按随机数表法分为对照组和 CRRT 组,每组 36 例。对照组男 22 例、女 14 例;年龄 42~62 岁,平均(51.3±10.7)岁;急性生理与慢性健康评分(APACHE-II 评分)为(25.6±4.2)分;原发病类型:肺部感染 28 例,血源性感染 5 例,腹腔感染 3 例;致病菌类型:革兰阴性杆菌 18 例,革兰阳性球菌 7 例,真菌 5 例,混合感染 6 例。CRRT 组男 20 例、女 16 例,年龄 43~62 岁,平均(51.7±9.8)岁,APACHE-II 评分为(25.2±3.9)分,原发病类型:肺部感染 27 例,血源性感染 7 例,腹腔感染 2 例;致病菌

类型:革兰阴性杆菌 20 例,伴革兰阳性球菌 6 例,真菌 6 例,混合感染 4 例。两组患者的性别、年龄、APACHE-II 评分等临床资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准 (1)所有患者均经临床确诊为脓毒症伴急性肾损伤,其中脓毒症的诊断符合《2012 年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南》的诊断标准,急性肾损伤的诊断符合《最新临床实践指南的争议与共识》的诊断标准;(2)所有入选患者均无严重活动性出血及严重肝肾功能障碍;(3)均无肾移植病史;(4)排除癌症患者;(5)所有患者及其家属均签署知情同意书,同意参加本次研究。

1.3 方法

1.3.1 治疗方法 对照组采用标准规范化抗脓毒症治疗,包括(1)积极治疗原发疾病,及时进行液体复苏;(2)常规应用血必净及乌司他丁等免疫调节药物;(3)根据患者的药敏结果,早期使用敏感抗菌药物;(4)注意糖皮质激素的应用和强化胰岛素治疗;(5)保护其他脏器及给予足够的营养支持;(6)慎用糖肽类等肾毒性药物。CRRT 组在对照组的基础上加用 CRRT,具体包括:(1)采用 Baxter 公司生产的 M25 型血滤机通过颈内静脉或股静脉置入双腔透析管对患者行 CRRT,治疗模式为连续性静脉-静脉血液滤过模式;(2)治疗时间:12 h/d,3 d 为一个周期,血流量:150~200 mL/min,置换液流速:40 mL/(kg·h);(3)根据患者的个体情况合理应用抗凝剂。

1.3.2 测定方法 选用酶联免疫吸附试验对患者的尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 表达水平进行测定,所有试验操作严格按照上海纪宁有限公司的 ELASA 试剂盒操作说明进行。

1.4 评价指标 留取所有患者入院及治疗 3 d 后的血液和尿液各 2 mL,将血液、尿液进行离心,并分别收集离心后的血清和尿液,将二者置-80℃冰箱保存待检。(1)患者治疗前后的尿 ALR、尿 NHE3 及血

IL-18 表达水平;(2)预后指标:ICU 住院时间、患者治疗后的尿量恢复时间及心血管事件发生率(根据心血管病临床诊断标准评定心血管事件);(3)脓毒症指标:白细胞计数、降钙素原及尿素氮;(4)病死率:治疗后 3 个月随访患者死亡情况,病死率=(死亡例数/总例数)×100%。

1.5 统计学处理 选用 SPSS20.0 统计学处理软件对研究涉及的数据进行分析。计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,计量资料的组间比较采用 t 检验,单、多因素分析采用 logistic 回归分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 表达水平变化

表 1 两组患者治疗前后的尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 表达水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	ALR(pg/mL)		NHE3(pg/mL)		IL-18(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	335.7±34.6	216.9±21.8*	368.9±56.8	197.8±14.7*	72.7±8.9	59.6±7.8*
CRRT 组	36	336.8±35.1	162.4±26.9*	371.4±55.4	125.3±16.2*	73.2±9.6	42.9±6.3*
t		0.134	15.683	0.189	19.855	0.229	9.994
P		0.894	0.000	0.851	0.000	0.819	0.000

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

表 2 两组患者治疗前后的脓毒症指标结果比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	白细胞计数($\times 10^9/L$)		中性粒细胞比例(%)		降钙素原(ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	36	14.2±3.4	16.3±2.1*	85.4±5.8	87.7±2.9*	6.1±2.2	8.3±2.1*
CRRT 组	36	14.9±3.6	13.1±2.4*	85.1±6.2	78.6±3.2*	6.2±2.1	4.2±1.7*
t		0.848	6.021	0.212	12.643	0.197	9.105
P		0.399	0.000	0.833	0.000	0.844	0.000

注:*与同组治疗前比较, $P<0.05$

2.3 预后 治疗后,对照组的心血管事件发生率(41.7%)明显高于 CRRT 组(19.4%),差异有统计学意义($\chi^2=4.189,P=.041$),且对照组的尿量恢复时间及 ICU 住院时间均明显少于 CRRT 组,差异有统计学意义($P<0.001$),见表 3。

表 3 两组患者治疗后尿量恢复时间、心血管事件发生率及 ICU 住院时间的比较

组别	n	尿量恢复时间 (d, $\bar{x}\pm s$)	心血管事件发生率 [% (n/n)]	ICU 住院时间 (d, $\bar{x}\pm s$)
对照组	36	11.6±4.2	41.7(15/36)	12.8±6.3
CRRT 组	36	8.1±2.8	19.4(7/36)	9.4±3.5
t/ χ^2		4.160	4.189	2.747
P		0.000	0.041	0.008

2.4 病死率 治疗后,对照组的病死率为 58.9%(21/36),显著高于 CRRT 组 20.3%(7/36),差异有

治疗前,两组患者尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$);患者接受治疗 3 d 后,对照组和 CRRT 组患者的尿 ALR、尿 NHE3 及血 IL-18 水平显著低于治疗前,差异有统计学意义($P<0.005$);治疗后,CRRT 组患者上述 3 项指标的水平均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.001$)。见表 1。

2.2 脓毒症指标变化 治疗前,两组患者的白细胞计数、中性粒比例及降钙素原比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗 3 d 后,对照组的白细胞计数、中性粒细胞比例及降钙素原较治疗前显著上升($P<0.005$),而 CRRT 组的上述指标较治疗前明显下降($P<0.05$);治疗后,对照组上述各项指标均高于 CRRT 组($P<0.05$),见表 2。

统计学意义($\chi^2=11.455,P=0.001$)。

2.5 ALR、NHE3 及 IL-18 与预后相关性分析 通过 logistic 单变量回归分析发现:CRRT 治疗后,尿 ALR、NHE3 及血 IL-18 水平对预后均具有较高的预测价值($P<0.005$),IL-18 为患者术后心血管事件发生的独立危险因素($OR=3.545,95\%CI=2.134\sim 6.342,P=0.011$);多因素 logistic 回归分析显示:ALR($OR=1.028,95\%CI=1.046\sim 1.131,P=0.035$)、NHE3($OR=1.045,95\%CI=1.032\sim 1.142,P=0.023$)及 IL-18($OR=1.253,95\%CI=1.341\sim 2.127,P=0.036$)为患者预后的独立预测指标。

3 讨 论

脓毒症是感染合并有全身炎症反应的综合征,以原发感染病灶、全身炎症反应以及器官灌注不足为主要临床体征,病情凶险,病死率极高。脓毒症初期会引起全身刺激中性粒细胞释放溶酶体酶、白细胞介素-1、白细胞介素-6、白细胞介素-8 等炎性介质的爆发性

分泌^[7],而随着病情的进展会引起患者体内淋巴细胞大量凋亡和免疫功能紊乱,增加机体易感性^[8],最后会造成多器官功能损害,而肾脏是该病最常见的受累器官。郭东晨等^[9]研究表明,超过一半的急性肾损伤患者的诱因因为脓毒症,而脓毒症急性肾损伤患者的病死率明显高于一般的脓毒症患者。目前脓毒症急性肾损伤的发病机制尚未明确,主要考虑可能与白细胞介素、肿瘤坏死因子等瀑布式炎症反应、肾脏缺血-再灌注损伤、活性氧诱导学说、肾小管毛细血管微循环障碍及一氧化氮学说等机制有关^[10]。因此,在常规的抗脓毒症治疗基础上加用免疫调节治疗是促进患者脏器功能和免疫功能恢复,改善病情,维持机体内环境稳定的重要措施。目前,随着医疗技术的发展,CRRT 由于能有效清除体内的炎症因子,改善体内酸碱及电解质失衡,同时还具有血流动力学稳定的优点,被广泛应用于脓毒症急性肾损伤的临床治疗。其主要作用机制可能与该方法通过吸附并清除体内的毒素及炎症因子来达到减轻免疫抑制及免疫麻痹,阻断炎症级联反应的目的有关。但 CRRT 具体的作用机制尚未完全明确,其疗效仍存在一定争议^[11]。

ALR 作为一种在肾组织中有较高表达的细胞因子,既能促进肾小管上皮细胞的增殖又能抑制其凋亡、炎症介质的表达和炎症细胞的浸润,当患者出现急性肾损伤时,其水平在损伤和再生的肾小管上皮细胞中大量增加,被认为可作为诊断急性肾损伤的新型标志物^[12]。NHE3 是一种对细胞内 pH 调节起重要作用的跨膜糖蛋白,参与肾小管上皮细胞的增殖与修复,FANI 等^[13]研究表明,肾损伤患者的 NHE3 表达水平随着其血肌酐水平的升高而增加,其表达较血肌酐表达更早,对于急性肾损伤患者的病情有预测价值。IL-18 作为一种作用强大的炎症因子,在脓毒症急性肾损伤患者中有着较高的表达,是目前临床常用的脓毒症急性肾损伤诊断标志物^[14-15]。本研究表明,标准抗脓毒症基础上的 CRRT 治疗能显著降低脓毒症急性肾损伤患者的尿 ALR、NHE3 及血 IL-18 水平($P<0.001$)。对照组的尿量恢复时间、ICU 住院时间、心血管事件发生率及病死率均明显低于标准抗脓毒症治疗,并且相关性分析结果表明,IL-18 为患者术后心血管事件发生的独立危险因素,ALR、NHE3 及 IL-18 为患者预后的独立预测指标。提示 CRRT 治疗可有效减少不良心血管事件的发生风险,更有利于患者的康复,并且可通过尿 ALR、NHE3 及血 IL-18 水平预测患者术后康复情况。这可能是由于 CRRT 不是通过直接过滤清除血浆中的 ALR、NHE3 及 IL-18,而是通过早期改善肾小管功能,促进其快速恢复以抑制急性肾损伤的进程,从而促进患者自身肾功能的恢复,使得上述指标的表达出现下降,而上述指标的下降能反过来促进损伤肾小管上皮细胞的修复^[16-18]。包新月^[19]通过对 84 例脓毒症急性肾损伤患者进行

CRRT 治疗,发现其能有效降低患者的炎症因子表达,增强免疫功能,改善病情,而 FISHER 等^[20]的研究也表明,对脓毒症急性肾损伤患者进行 CRRT 治疗,能有效降低肾损伤分子-1 及中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白等肾损伤标志物的表达,改善肾脏功能。此外,本研究还表明,经治疗后 CRRT 组的白细胞计数、中性粒细胞比例及降钙素原较治疗前明显下降($P<0.005$),而对照组较治疗前变化不明显,反有升高($P<0.005$),且 CRRT 的病死率更低($P<0.005$),这与其他报道文献基本一致,说明 CRRT 能有效延缓脓毒症急性肾损伤的进程,更好地控制感染,减少死亡风险。

4 结 论

CRRT 能明显降低脓毒症急性肾损伤患者 ALR、NHE3 及 IL-18 水平,延缓脓毒症急性肾损伤进程,降低心血管不良事件的发生,疗效确切,值得临床推广。

参考文献

- [1] 黄敏,曹锋生.脓毒症急性肾损伤发生机制研究进展[J].内科急危重症杂志,2018,24(1):78-81.
- [2] 董云,李辉,韩晓瑞,等.早期连续性血液净化治疗老年重症脓毒症急性肾损伤的临床效果[J].中国老年学杂志,2018,38(10):2423-2425.
- [3] 于淑婧,刘培,林瑾,等.脓毒症相关急性肾损伤患者肾功能转归的临床研究[J].首都医科大学学报,2018,39(1):21-27.
- [4] GAUDRY S,CHAIBI K,BENICHO N,et,al. Eupuration extrarenale et insuffisance renale aigue en soins intensifs [J]. Nephrologie et Thérapeutique,2017,13(2):23-24.
- [5] PERTICA N,CICCIARELLA L,ZAZA G. Safety and efficacy of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy for acute kidney injury following liver transplantation:a single centre experience[J]. Transplant Proc,2017,49(4):674-676.
- [6] 张琼华,田耕.甘草酸二铵注射液对脓毒症 AKI 患者血清 TLR4 水平的影响及临床意义[J].医学临床研究,2017,34(4):789-792.
- [7] 叶声,方丽,王迪芬,等.CRRT 对脓毒症急性肾损伤患者肾素活性、血管紧张素 I 及醛固酮水平的影响[J].贵州医科大学学报,2016,41(8):963-966.
- [8] VOSSSEN M G,KNAFL D,HAIDINGER M,et,al. Micafungin plasma levels are not affected by continuous renal replacement therapy: experience in critically ill patients [J]. Antimicrob Agents Chemother,2017,61(8):e02425.
- [9] 郭东晨,段美丽.脓毒症相关急性肾损伤连续肾脏替代治疗危险因素的回溯性分析[J].临床和实验医学杂志,2017,4(20):1996-2000.
- [10] POHL J,PAPATHANASIOU M,HEISLER M,et,al. Renal replacement therapy neutralizes elevated MIF levels in septic shock[J]. J Intensive Care,2016,4(1):15-18.

- [J]. 现代医药卫生, 2009, 25(16): 2454-2455.
 - [10] 房振, 宋书凯, 李敬田. 2 型糖尿病合并冠心病患者血浆 hs-CRP、IL-6 与颈动脉内中膜厚度的相关性[J]. 山东医药, 2016, 56(14): 50-51, 52.
 - [11] 盛志新, 谢丹红. 炎症与 2 型糖尿病的关系[J]. 新医学, 2008, 39(5): 345-347.
 - [12] 刘艳妮, 沈新南, 黄玥, 等. 葡萄籽原花青素对糖尿病鼠抗氧化能力影响[J]. 中国公共卫生, 2006, 22(8): 992-993.
 - [13] YIN W, LI B, LI X, et al. Anti-inflammatory effects of grape seed procyanidin B2 on a diabetic pancreas[J]. Food Funct, 2015, 6(9): 3065-3071.
 - [14] HURRLE S, HSU W H. The etiology of oxidative stress in insulin resistance[J]. Biomed J, 2017, 40(5): 257-262.
 - [15] 王俊, 任美萍, 胡博, 等. 松树皮原花青素提取物对糖尿病小鼠的血糖的影响[J]. 食品研究与开发, 2017, 38(7): 164-167.
 - [16] DING Y, DAI X, JIANG Y, et al. Grape seed proanthocyanidin extracts alleviate oxidative stress and ER stress in skeletal muscle of low-dose streptozotocin- and high-carbohydrate/high-fat diet-induced diabetic rats[J]. Mol Nutr Food Res, 2013, 57(2): 365-369.
 - [17] SHAMS M E, AL-GAYYAR M M, BARAKAT E A. Type 2 diabetes Mellitus-Induced hyperglycemia in patients with NAFLD and normal LFTs: relationship to lipid profile, oxidative stress and Pro-Inflammatory cytokines[J]. Sci Pharm, 2011, 79(3): 623-634.
 - [18] GROSS B, STAELS B. PPAR agonists: multimodal drugs for the treatment of type-2 diabetes[J]. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab, 2007, 21(4): 687-710.
 - [19] 马亚兵, 高海青, 由倍安, 等. 葡萄籽原花青素抗兔动脉粥样硬化形成的实验研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2003, 41(6): 646-650.
 - [20] YOKOZAWA T, KIM H J, CHO E J. Gravinol ameliorates high-fructose-induced metabolic syndrome through regulation of lipid metabolism and proinflammatory state in rats[J]. J Agric Food Chem, 2008, 56(13): 5026-5032.
 - [21] BAIGES I, PALMFELDT J, BLADE C, et al. Lipogenesis is decreased by grape seed proanthocyanidins according to liver proteomics of rats fed a high fat diet[J]. Mol Cell Proteomics, 2010, 9(7): 1499-1513.
 - [22] QUESADA H, DEL B J, PAJUELO D, et al. Grape seed proanthocyanidins correct dyslipemia associated with a high-fat diet in rats and repress genes controlling lipogenesis and VLDL assembling in liver[J]. Int J Obes, 2009, 33(9): 1007-1012.
 - [23] CASTELL-AUVI A, CEDO L, PALLARES V, et al. Grape seed procyanidins improve beta-cell functionality under lipotoxic conditions due to their lipid-lowering effect[J]. J Nutr Biochem, 2013, 24(6): 948-953.
 - [24] 尚红, 陈文祥, 潘柏申, 等. 中国成人常用肝功能和电解质及血细胞分析项目参考区间[J]. 中华检验医学杂志, 2013, 36(5): 393-394.
 - (收稿日期: 2019-01-20 修回日期: 2019-05-11)
-
- (上接第 1843 页)
- [11] 季大玺, 龚德华. 急性肾损伤应用连续性肾脏替代治疗的研究焦点[J]. 中国血液净化, 2011, 22(6): 291-293.
 - [12] ZHANG Y, WANG X, LIU Y, et, al. Management of a rare case with severe hydrofluoric acid burns: important roles of neutralizers and continuous renal replacement therapy[J]. Int J Low Extrem Wounds, 2017, 16(4): 233.
 - [13] FANI F, REGOLISTI G, DELSANTE M, et, al. Recent advances in the pathogenetic mechanisms of sepsis-associated acute kidney injury[J]. J Nephrol, 2017, 23(6): 356-359.
 - [14] PARK J Y, AN J N, JHEE J H, et al. Early initiation of continuous renal replacement therapy improves survival of elderly patients with acute kidney injury: a multicenter prospective cohort study[J]. Crit Care, 2016, 20(1): 155.
 - [15] 孙杰, 张小坤, 付素珍, 等. 持续性肾脏替代治疗联合血必净对脓毒症患者炎症反应水平、免疫状态及疾病严重程度的影响[J]. 广东医学, 2015, 31(3): 387-391.
 - [16] EDREES F, LI T, VIJAYAN A. Prolonged intermittent renal replacement therapy[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016, 23(3): 195-202.
 - [17] 贺泽芳, 侯晓敏, 杨蓉, 等. 酸中毒致大鼠离体冠状动脉收缩的机制[J]. 中国病理生理杂志, 2017, 33(5): 838-842.
 - [18] FAUBEL S, SHAH P B. Immediate consequences of acute kidney injury: the impact of traditional and nontraditional complications on mortality in acute kidney injury[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2016, 23(3): 179-185.
 - [19] 包新月. 不同剂量连续性肾脏替代治疗对脓毒症合并急性肾损伤患者免疫功能的影响研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2015, 16(12): 1093-1095.
 - [20] FISHER R, LEI K, MITCHELL M J, et, al. The effect of regional citrate anti-coagulation on the coagulation system in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy for acute kidney injury-an observational cohort study[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1): 304.
 - (收稿日期: 2019-02-20 修回日期: 2019-05-28)