

· 综述 ·

# 体外膜肺氧合相关急性肾损伤的研究进展

李雅坤<sup>1</sup>, 黑飞龙<sup>1,2</sup>

1. 中国医学科学院 北京协和医学院 国家心血管病中心 阜外医院 心血管疾病国家重点实验室 体外循环中心, 北京 100037;
2. 首都医科大学附属北京安贞医院心脏外科危重症中心, 北京 100029

**摘要:** 作为体外生命支持的一种先进手段,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)在使用时可能导致不同程度急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生,病因复杂,病死率高,然而现阶段关于ECMO相关AKI的预测方式、发生机制、相关的危险因素以及治疗时机等均未确定。本文针对关于ECMO相关AKI的连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)、病理生理机制以及相关危险因素等展开具体的研究和阐述,以期为临床实践提供相关参考。

**关键词:** 体外膜肺氧合; 急性肾损伤; 危险因素; 连续肾脏替代治疗

**中图分类号:** R459.9 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2022)01-0105-06

## Research progress of extracorporeal membrane oxygenation associated acute renal injury

LI Ya-kun\*, HEI Fei-long

\* Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College (Cardiovascular Institute & Fuwai Hospital, State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Cardiopulmonary Bypass Center), Beijing 100037, China

Corresponding author: HEI Fei-long, E-mail: heifeilong@126.com

**Abstract:** As an advanced means of extracorporeal life support, extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) may lead to different degrees of acute kidney injury (AKI), with complex etiology and high mortality. However, the prediction, occurrence mechanism, relevant risk factors and treatment timing of ECMO-associated AKI have not been determined. This paper focuses on the continuous renal replacement therapy (CRRT), pathophysiological mechanism and related risk factors of ECMO-associated AKI to provide relevant references for clinical practice.

**Keywords:** Extracorporeal membrane oxygenation; Acute renal injury; Risk factors; Continuous renal replacement therapy

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (2017-GZ13); 2020 Clinical and Translational Medicine Research Fund of Medical and Health Science and Technology Innovation Project of Chinese Academy of Medical Sciences (2020-I2M-C&T-B-066)

自20世纪70年代以来,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)开始越发频繁地应用于辅助救治常规治疗无效的心肺功能衰竭的患者,在抗击新冠病毒肺炎(新冠肺炎)期间也起到功不可没的作用<sup>[1]</sup>。ECMO辅助治疗有一个较为常见的并发症就是急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),其发生率较高,且与不良预后关系密切<sup>[2]</sup>,由于ECMO回路的存在,有研究者提出ECMO相关肾损伤(ECMO associated kidney injury)的概念,但是ECMO相关AKI发生的机制、危险因素、预测手段等却尚未明确。本文就ECMO相关AKI的病理生理机制、危险因素和连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)等研究进展作一综述。

### 1 ECMO 技术介绍

ECMO的本质是一种先进的体外循环支持技术,它将血液从体内引到体外,经过膜肺完成氧合后再用血泵回输到患者体内,可用于进行长时间心肺功能支持。主要是针对一些常规治疗无效的呼吸功能衰竭、急性呼吸窘迫综合征、严重的心功能障碍(如心肌炎或术后心源性休克)等患者,也可以作为心脏、肺移植之前的临时治疗手段,经过长时间的辅助呼吸和循环功能,ECMO可以保持相对稳定的血流动力学和机体内环境,为患者恢复心肺功能赢得更多时间<sup>[3-5]</sup>。根据不同的血液回输途径,可将ECMO分为静脉-动脉ECMO(veno-arterial ECMO, V-A ECMO)、静脉-静脉ECMO(veno-venous

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2022.01.022

**基金项目:** 国家自然科学基金(2017-GZ13); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程2020年临床与转化医学研究基金(2020-I2M-C&T-B-066)

**通信作者:** 黑飞龙, E-mail: heifeilong@126.com

ECMO, V-V ECMO) 两大模式。而 V-V ECMO 经由股静脉或颈内静脉插管,引出的血氧合之后,然后再回输到静脉系统,只能对呼吸功能起到一定的支持作用<sup>[6-8]</sup>。V-A ECMO 经由股静脉或颈内静脉插管,从上下腔静脉至右心房,引出血并交换气体,然后再回输到动脉系统,而且在此过程中,对呼吸功能也有支持作用。

## 2 ECMO 相关 AKI

在 ECMO 辅助治疗的过程中,AKI 是常见的并发症之一<sup>[9]</sup>,是肾功能迅速降低而产生的临床综合征,具体表现为:酸碱平衡与水电解质紊乱,肾小球滤过率降低,肌酐以及尿素氮滞留等。AKI 严重时甚至会直接引起多器官功能障碍综合征。有文献报道,ECMO 辅助治疗的患者 AKI 的发生率大于 50%,且与不良预后相关<sup>[2, 10-11]</sup>。经过不断变更和发展,现阶段诊断 AKI 的三大标准分别是最新的 KDIGO 标准、RIFLE 标准以及 AKIN 标准。相关研究显示,对 ECMO 患者而言,评估临床结果时,这三种标准的预测能力均较好,但相较于 AKIN 以及 RIFLE 标准,KDIGO 标准的预测价值更好<sup>[12]</sup>。KDIGO 指南融合了先前 RIFLE 标准和 AKIN 标准的优势,其主要指标依然是尿量与血清肌酐(serum creatinine, Scr),只要下列情况满足一项即可诊断为 AKI:(1)尿量减少 $<0.5 \text{ ml}/(\text{kg} \cdot \text{h})$ 持续 6 h 以上;(2)Scr 在 48 h 内升高 $\geq 26.5 \mu\text{mol/L}$ ( $0.3 \text{ mg/dl}$ );(3)已经确定或推断 7 d 内 Scr 升高会超过基础值的 1.5 倍及以上;AKI 患者如果症状较轻,在第一天进行 ECMO 辅助的时候,可能 Scr 不会发生大的变化,而且 KDIGO 标准能更好的减少漏诊,因为它能将 RIFLE 标准没能筛查出来的患者识别出来。所以,KDIGO 标准现阶段应用更为广泛<sup>[13]</sup>。

## 3 ECMO 相关 AKI 的危险因素

长期的 ECMO 辅助使 ECMO 管路和血液的接触时间得以延长,从而进一步增大血栓、溶血、出血等并发症产生的风险,是 AKI 的独立危险因素<sup>[14]</sup>。Liao 等<sup>[15]</sup> 研究显示,患者在 ECMO 辅助之前乳酸水平较高,并且在 ECMO 期间使用高剂量的血管活性药物是 AKI 的独立危险因素。升高的乳酸水平反映出肾脏等组织器官可能存在灌注不足,如此就造成肾脏出现缺氧缺血性的变化,从而导致肾脏受损,在 ECMO 期间使用高剂量的血管活性药物可能导致肾血管损伤,从而影响肾灌注。赵腊梅<sup>[16]</sup> 的研究结果显示,相较于非 AKI 组,AKI 组患者存在高血压的概率更高,多因素 Logistic 回归分析发现 ECMO 相关 AKI 产生的独立危险因素之一是高血压病史,由此反映出多数合并高血压患者的肾脏储备功能相对较差,较非高血压患者面临更高的 AKI 风险。同时,该研究还发现伴发感染是 ECMO 相关 AKI 的独立危险因素,肾脏病理改变的基础之一是由感染而引发的全身免疫炎症反应,其堆积的免疫复合物、微生物感染所引起的机体炎症反应以及炎细胞浸润等导致的肾脏受损<sup>[17]</sup>。

此外,相关文献指出,AKI 的发生与 ECMO 的辅助模式相关,相较于 V-V ECMO 患者,V-A ECMO 患者发生 AKI 的概率

更高<sup>[2]</sup>。其原因可能为 V-V ECMO 通常用于单纯性呼吸衰竭患者,而 V-A ECMO 针对的患者更为危重,是严重心力衰竭合并呼吸衰竭的患者,且 V-A ECMO 辅助时,患者的动脉血流一部分来自心脏搏动,还有一部分来自 ECMO 泵的非搏动性血流,因而会对肾脏灌注造成一定的影响,而 V-V ECMO 能够有效保持心脏泵血功能,产生的搏动性血流不会对肾脏灌注产生较大的负面影响<sup>[18]</sup>。相关研究证实,相较于非搏动性血流,搏动性血流能够有效保护患者全身的微循环,而且还有益于维持肾脏灌注<sup>[19-21]</sup>。

有研究单因素分析结果显示,ECMO 之前进行心肺复苏也是 AKI 的一项危险因素,因为心肺复苏期间全身低灌注,肾缺血缺氧导致肾小球坏死,虽然 ECMO 支持后肾血流得以恢复,但是缺血-再灌注损伤及非搏动性血流仍会影响肾功能<sup>[15]</sup>。此外,ECMO 治疗期间大剂量的血制品输入也是一项危险因素,因为这会引起炎症反应,这是 AKI 的主要病理机制之一<sup>[22]</sup>。

## 4 ECMO 相关 AKI 的病理生理机制

ECMO 相关 AKI 的病理生理学机制含有诸多复杂因素,同时与治疗时间相关,而且各因素之间很可能有协同作用。目前描述该机制的研究较少,不过 ECMO 相关 AKI 的病理生理机制与体外循环类似,目前认为主要与炎症反应、肾脏灌注不足、缺血再灌注损伤(ischemia-reperfusion injury, IRI)、溶血、凝血及氧化应激等因素有关。

4.1 炎症反应 需要 ECMO 辅助的患者病情危重且复杂,因为患者本身有一些基础疾病,如感染、缺氧以及休克,还由于血液与无内皮细胞覆盖的 ECMO 管路界面相接触,一般都会引起全身炎症反应综合征。而全身炎症反应的关键在于中性粒细胞的激活<sup>[23]</sup>。在血管内皮表面黏附的被激活后的中性粒细胞,会释放很多种炎症介质,如肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素(IL-1 $\beta$ 、IL-6、IL-8)和细胞因子等诱发炎症级联反应<sup>[23-25]</sup>,而这一反应可能造成广泛的微血管损伤<sup>[26]</sup>,从而导致非脓毒症性肾脏炎症并且引发相关损伤。此外,高水平的内毒素、外毒素、炎症因子会破坏肾毛细血管基底膜,致使白蛋白在内的大分子渗漏,从而导致全身水肿,进一步加重 AKI。而且机械通气、液体超负荷都会促进炎症因子表达、增加肾组织破坏、加重炎症损伤,从而最终形成 AKI<sup>[27-28]</sup>。

4.2 肾脏灌注不足 通过 ECMO 辅助治疗之前,多数患者一般都有经过相关的治疗,如使用肾毒性药物、大量静脉补液以及利尿等,目的是维持血流动力学平稳,保证重要脏器的灌注,然而,这些措施一定程度上都会对肾功能造成负面影响<sup>[29]</sup>。低血压与 ECMO 患者肾功能恶化有关,心功能衰竭会造成心输出量下降和低灌注的情况,如果不及时纠正,可使肾前性 AKI 发展为肾性 AKI,引起肾皮质坏死,从而导致患者丧失肾功能<sup>[30]</sup>。此外,少尿和输注过多的静脉液体很容易造成液体超负荷,既会引起组织氧合障碍,氧输送不足,又会引发肾间质水肿,增加肾间质压力,从而减少肾脏灌注<sup>[31]</sup>。机械通气致使胸腔内压力升高,既使右心室的后负荷增加,又减小

了心输出量,从而引发低血压和静脉充血,进一步加重肾脏灌注不足<sup>[32]</sup>。与此同时,心力衰竭致使中心静脉压升高,每一个器官血流淤滞,肾静脉压力也随之加大,使肾小球滤过率及其滤过压下降<sup>[33]</sup>。此外,如前所述,搏动性灌注对保持足够的肾皮质血流量具有重要作用,而 ECMO 产生的非搏动性血流可能不利于维持肾脏灌注。

4.3 IRI 临床上造成 AKI 的一大关键原因就是缺血再灌注。其机制主要:由肾小管上皮细胞、肾血管内皮细胞以及白细胞介导的炎症反应与肾脏微血管改变。IRI 的主要特征在于刚开始对器官的血液供应有一定限制,然后再恢复其灌注并伴随再氧化,从而使组织损伤加重<sup>[34]</sup>。

肾脏缺血阶段是损害肾脏的一个初始环节,肾脏微血管发生变化,随之而来的缺血使线粒体的代谢产生障碍,从而导致细胞坏死。进行 ECMO 辅助治疗之后,可改善患者的血流动力学与氧合情况,缺氧较长时间的器官、组织以及细胞等循环血流得以恢复,此即再灌注阶段,肾脏再灌注会激活炎症反应,导致活性氧类的产生、细胞内钙超载等变化,从而进一步加重肾损伤<sup>[35]</sup>。

4.4 其他 患者出现 AKI 与 ECMO 辅助过程中产生的并发症息息相关,如血栓形成、溶血等都会对 AKI 的发生发展产生影响<sup>[24,36-37]</sup>。ECMO 患者之所以发生溶血,很大程度上是因为 ECMO 管路的剪切力和输注过多的血制品造成<sup>[38]</sup>,而游离血红蛋白则是在患者溶血之后产生的,它会引发进一步的氧化应激反应,产生大量的活性氧,从而使肾小管上皮细胞受到损害,溶血后血浆游离血红蛋白、血红素的堆积也可导致肾小管堵塞,进一步导致肾功能恶化。此外,虽然近年来 ECMO 技术不断改进,管路中血栓的形成大大减少,但在长时间的 ECMO 辅助时也不可避免地会逐渐形成小血栓,血栓脱落后很大可能会造成肾血管栓塞,从而导致肾实质缺血坏死<sup>[24,37]</sup>。

## 5 CRRT

CRRT 是治疗 ECMO 相关 AKI 的有效手段,指所有连续 24 h 及以上、缓慢清除水分和溶质的治疗方式的总称<sup>[9]</sup>,CRRT 能够降低机体容量负荷、清除患者体内的炎症介质以及毒素,并使水电解质紊乱的情况得以及时纠正,从而使患者的肾功能得以有效改善,患者在 ECMO 辅助的过程中发生 AKI 需要联合 CRRT 的比率约为 40%<sup>[2,11]</sup>,CRRT 与以往的血液净化模式相比,可以更稳定、持续地清除患者的免疫炎症介质和体内的代谢废物,有效改善病情。CRRT 常用的两大模式分别为:连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)和连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)。

5.1 ECMO 联合 CRRT 的适应证 ECMO 患者联合 CRRT 的适应证与其他危重患者相似,包括酸中毒、电解质异常、中毒、液体超负荷和尿毒症<sup>[38-39]</sup>。2012 年,有研究调查了 65 个体外生命支持中心,结果显示,ECMO 联合 CRRT 治疗的适应证主要是,液体超负荷(43%)、AKI(35%)、预防液体超负荷(16%)、电解质紊乱(4%)以及其他(2%)<sup>[40]</sup>。2020 年该研究

小组对儿童与新生儿中心做了类似的调查,结果显示治疗或预防液体超负荷是 ECMO 患儿启动 CRRT 的主要原因,液体超负荷会增加死亡率,延长 ECMO 辅助时间。这些结果表明在 ECMO 辅助治疗的过程中,液体超负荷是启动 CRRT 的重要指征<sup>[41]</sup>。

5.2 ECMO 联合 CRRT 的应用时机 影响患者预后关键因素之一就是 ECMO 辅助患者 CRRT 的启动时机,目前评估患者 CRRT 介入时机的系统试验尚未出现,一项针对儿童与新生儿人群的单中心研究表明,ECMO 患儿早期开始 CRRT 是可行的,并且可以改善临床结局(液体平衡、营养状况、胸片改善以及 ECMO 辅助时长缩短)<sup>[42-46]</sup>。一项针对 21 642 名 ECMO 支持治疗的成年人进行的荟萃分析发现,CRRT 在早期启动,能够使患者的生存率得以有效改善。余志辉等<sup>[47]</sup>在一项前瞻性临床研究中证实,早期进行 CRRT 可以大幅度提高救治的成功率,并能减少死亡风险,进一步促进患者肾功能的恢复,改善患者预后。相关的体外试验研究也表明,早期进行 CRRT 能够将 ECMO 启动时产生的许多炎症介质及时清除掉,从而有效降低发生 AKI 的可能性,缩短 ECMO 辅助时间<sup>[25]</sup>。CRRT 在 ECMO 患者的最佳启动时机仍需要大量的研究及临床试验加以验证。此前有学者建议,在 ECMO 开始时及每日查房时评估患者对 CRRT 的需求,根据患者的临床病程和液体状态,当可能出现液体超负荷或已经出现液体超负荷,且药物治疗(如利尿剂)无效时应当尽早建立 CRRT。

5.3 CRRT 和 ECMO 管路的连接方式 CRRT 和 ECMO 联合治疗的过程中,一大研究热点还有两套管路间的连接方式。当前相关的文献指出其连接方式主要有三种,分别是在 ECMO 环路中直接连入 CRRT 机、互相独立的管路以及加一个超滤器到 ECMO 环路中<sup>[48]</sup>。在 ECMO 环路中直接连入 CRRT 机这一方式不用再进行抗凝治疗,而且也能将相关的压力显示出来,同时还有对超滤量精确的进行控制,所以这一方式的运用率最高。而相互独立的管路是指在不同的部位分别进行 ECMO 和 CRRT 的穿刺置管,这样虽然对血流动力学的影响较小,但是会增加出血、感染的风险,加大管理抗凝的难度<sup>[49]</sup>。在 ECMO 环路中直接加一个超滤器,尽管价格低,预充量少,但此方法会产生分流,而且不能显示环路的压力且超滤量监测误差大,虽然简单经济,但低流量时容易产生血栓,临床已较少使用。

根据所使用的 ECMO 设备不同,CRRT 的入口端可以安置在血泵之前或之后,当血泵与氧合器分离时也可以安置在血泵与氧合器之间,从 CRRT 设备流出的血液在流入氧合器之前返回 ECMO 通路,可以减少栓塞的风险<sup>[41]</sup>。另外,单独将膜式氧合器插入 CRRT 通路可以实现去除二氧化碳的目的,这一技术已经被用于救治高碳酸血症的患者<sup>[50]</sup>。但是将 CRRT 设备直接连接到 ECMO 回路中容易造成管路中的压力发生变化,其中的 ECMO 流速会影响到 CRRT 的管路压力,造成压力过大而出现频繁报警现象,CRRT 设备停止运行,临床中则要对 ECMO 流速或是压力警报进行调节,从而避免报警,

但这些也不能切实解决压力报警的问题,不仅存在安全隐患,还会影响治疗效果。对于不同连接方式的安全性问题,还需要研究人员的进一步广泛探讨。

## 6 新型生物标志物

目前临床上仍以 Scr 和尿量的变化值来定义 AKI 的发生和分级。但这两种指标都不具有肾脏特异性,会受到很多因素的影响<sup>[51]</sup>。近年来,许多研究者致力于找到敏感性更高、特异性更强的新型生物标记物来早期预测 AKI 的发生,迄今为止已取得一些成果,其中在 AKI 检测上研究最为深入的主要有胱抑素 C (CysC) 和中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白 (NGAL)。其他一些未来发展前景较好的生物标志物主要有:肾损伤分子-1 (KIM-1)、金属蛋白酶组织抑制剂-2 (TIMP-2),以及内皮抑制素、肝脏脂肪酸结合蛋白 (L-FABP) 和胰岛素样生长因子结合蛋白 7 (IGFBP7) 等。尽管这些生物标记物具有良好的预测价值,但是较少用于临床<sup>[52]</sup>,在 ECMO 期间 AKI 的预测价值更是少有人研究,但是未来随着研究的进一步深入,经过筛选的最佳标记物必将成为早期监测 ECMO 相关 AKI 的重要工具。

## 7 结 语

AKI 在 ECMO 辅助的危重患者中较为常见,死亡率极高,严重影响患者的预后,高血压病史、高乳酸、合并感染、大量血管活性药的使用等是 ECMO 相关 AKI 的危险因素,但其病理生理机制十分复杂多样,有待进一步研究。目前 CRRT 是治疗 ECMO 相关 AKI 的主要手段,但是 CRRT 的适应证和最佳介入时机应当针对不同的患者实现精准的个体化治疗,两套回路不同连接方式的安全性、有效性同样需要大量的临床试验加以验证。此外,筛选出特异性强、灵敏度高的用于早期诊断 ECMO 相关 AKI 的新型标记物可能是接下来的重要突破点,对于改善患者临床预后具有重大意义。

## 参考文献

- [1] Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the extracorporeal life support organization [J]. *ASAIO J*, 2021, 67 (5): 485-495.
- [2] Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Lertjitbanjong P, et al. Incidence and impact of acute kidney injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(7): 981.
- [3] Tsuneyoshi H, Rao V. The role of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) therapy in acute heart failure [J]. *Int Anesthesiol Clin*, 2012, 50(3): 114-122.
- [4] Anand S, Jayakumar D, Aronow WS, et al. Role of extracorporeal membrane oxygenation in adult respiratory failure: an overview [J]. *Hosp Pract (1995)*, 2016, 44(2): 76-85.
- [5] Quintel M, Bartlett RH, Grocott MPW, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(5): 1257-1276.
- [6] Martinez G, Vuylsteke A. Extracorporeal membrane oxygenation in adults [J]. *Continuing Educ Anaesth Crit Care Pain*, 2012, 12(2): 57-61.
- [7] Sidebotham D, Allen SJ, McGeorge A, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation in adults: practical aspects of circuits, cannulae, and procedures [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(5): 893-909.
- [8] Wertaschnigg D, Lucovnik M, Moertl MG. Differences between venovenous and venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in pregnancies [J]. *Ann Thorac Surg*, 2017, 103(1): 361.
- [9] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(1): 24-36. Expert consensus group on emergency clinical application of blood purification. Expert consensus on emergency clinical application of blood purification [J]. *Chin J Emerg Med*, 2017, 26(1): 24-36.
- [10] Aubin H, Petrov G, Dalyanoglu H, et al. Four-year experience of providing mobile extracorporeal life support to out-of-center patients within a suprainstitutional network—outcome of 160 consecutively treated patients [J]. *Resuscitation*, 2017, 121: 151-157.
- [11] Hansrivijit P, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, et al. Acute kidney injury in pediatric patients on extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and meta-analysis [J]. *Medicine (Basel)*, 2019, 6(4): 109.
- [12] Tsai TY, Hao CE, Tsai FC, et al. Comparison of RIFLE, AKIN, and KDIGO classifications for assessing prognosis of patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Formos Med Assoc*, 2017, 116(11): 844-851.
- [13] 王洪亮, 刘瑞金, 于凯江. 急性肾损伤诊断标准的变迁如何影响其临床治疗? [J]. *中华重症医学电子杂志*, 2017, 3(1): 5-8. Wang HL, Liu RJ, Yu KJ. How the change of acute kidney injury diagnostic criteria influence its clinical therapy? [J]. *Chin J Crit Care Intensive Care Med Electron Ed*, 2017, 3(1): 5-8.
- [14] Lyu L, Long C, Hei FL, et al. Plasma free hemoglobin is a predictor of acute renal failure during adult venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016, 30(4): 891-895.
- [15] Liao XZ, Cheng Z, Wang LQ, et al. Analysis of the risk factors of acute kidney injury in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Clin Nephrol*, 2018, 90(4): 270-275.
- [16] 赵腊梅. 体外膜肺氧合相关急性肾损伤的危险因素分析 [D]. 开封: 河南大学, 2020. Zhao LM. Risk factors for acute kidney injury associated with extracorporeal membrane oxygenation [D]. Kaifeng: Henan University, 2020.
- [17] 闵玉娣, 权明桃, 陈妮, 等. 脓毒性休克患者发生急性肾损伤危险因素 Meta 分析 [J]. *河北医学*, 2020, 26(3): 463-468. Min YD, Quan MT, Chen N, et al. Meta-analysis of risk factors for acute renal injury in patients with septic shock [J]. *Hebei Med*, 2020, 26(3): 463-468.
- [18] Chen YC, Tsai FC, Fang JT, et al. Acute kidney injury in adults re-

- ceiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. *J Formos Med Assoc*, 2014, 113(11): 778-785.
- [19] Adadmir T, Ak K, Aljodi M, et al. The effects of pulsatile cardiopulmonary bypass on acute kidney injury[J]. *Int J Artif Organs*, 2012, 35(7): 511-519.
- [20] Abu-Omar Y, Ratnatunga C. Cardiopulmonary bypass and renal injury[J]. *Perfusion*, 2006, 21(4): 209-213.
- [21] Santana-Santos E, Marcusso ME, Rodrigues AO, et al. Estratégias de prevenção da lesão renal aguda em cirurgia cardíaca: revisão integrativa [strategies for prevention of acute kidney injury in cardiac surgery: an integrative review] [J]. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014, 26(2): 183-192.
- [22] Akcay A, Nguyen Q, Edelstein CL. Mediators of inflammation in acute kidney injury[J]. *Mediators Inflamm*, 2009, 2009: 137072.
- [23] McIlwain RB, Timpa JG, Kurundkar AR, et al. Plasma concentrations of inflammatory cytokines rise rapidly during ECMO-related SIRS due to the release of preformed stores in the intestine[J]. *Lab Invest*, 2010, 90(1): 128-139.
- [24] Kilburn DJ, Shekar K, Fraser JF. The complex relationship of extracorporeal membrane oxygenation and acute kidney injury: causation or association? [J]. *Biomed Res Int*, 2016, 2016: 1094296.
- [25] Mu TS, Palmer EG, Batts SG, et al. Continuous renal replacement therapy to reduce inflammation in a piglet hemorrhage-reperfusion extracorporeal membrane oxygenation model[J]. *Pediatr Res*, 2012, 72(3): 249-255.
- [26] Graulich J, Walzog B, Marcinkowski M, et al. Leukocyte and endothelial activation in a laboratory model of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. *Pediatr Res*, 2000, 48(5): 679-684.
- [27] Hepokoski M, Englert JA, Baron RM, et al. Ventilator-induced lung injury increases expression of endothelial inflammatory mediators in the kidney [J]. *Am J Physiol Renal Physiol*, 2017, 312(4): F654-F660.
- [28] Ikeda M, Prachasilchai W, Burne-Taney MJ, et al. Ischemic acute tubular necrosis models and drug discovery: a focus on cellular inflammation[J]. *Drug Discov Today*, 2006, 11(7/8): 364-370.
- [29] Shekar K, Fraser JF. Can timely ECMO initiation mitigate pre-ECMO risk factors for acute kidney injury? [J]. *Ann Thorac Surg*, 2014, 98(4): 1523.
- [30] Belziti CA, Bagnati R, Ledesma P, et al. Worsening renal function in patients admitted with acute decompensated heart failure: incidence, risk factors and prognostic implications[J]. *Rev Esp Cardiol*, 2010, 63(3): 294-302.
- [31] 余志辉, 赵慧, 温伟标, 等. 早期应用连续性肾替代治疗对体外膜肺氧合支持重症患者预后影响临床研究[J]. *国际医药卫生导报*, 2019, 25(11): 1746-1749.
- Yu ZH, Zhao H, Wen WB, et al. Effect of early application of continuous renal replacement therapy on prognosis of patients with extracorporeal membrane oxygenation support severe disease [J]. *Int Med Heal Guid News*, 2019, 25(11): 1746-1749.
- [32] Joannidis M, Forni LG, Klein SJ, et al. Lung-kidney interactions in critically ill patients: consensus report of the Acute Disease Quality Initiative (ADQI) 21 workgroup [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(4): 654-672.
- [33] Raina R, Nair N, Chakraborty R, et al. An update on the pathophysiology and treatment of cardiorenal syndrome[J]. *Cardiol Res*, 2020, 11(2): 76-88.
- [34] 李爽, 包宇实. 缺血再灌注急性肾损伤机制研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(19): 3848-3853.
- Li S, Bao YS. Research progress in mechanisms of acute renal injury induced by ischemia-reperfusion injury [J]. *Med Recapitul*, 2020, 26(19): 3848-3853.
- [35] Han SJ, Lee HT. Mechanisms and therapeutic targets of ischemic acute kidney injury [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2019, 38(4): 427-440.
- [36] Borasino S, Kalra Y, Elam AR, et al. Impact of hemolysis on acute kidney injury and mortality in children supported with cardiac extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(4): 217-224.
- [37] Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44(1): 20-29.
- [38] Williams DC, Turi JL, Hornik CP, et al. Circuit oxygenator contributes to extracorporeal membrane oxygenation-induced hemolysis [J]. *ASAIO J*, 2015, 61(2): 190-195.
- [39] Askenazi DJ, Selewski DT, Paden ML, et al. Renal replacement therapy in critically ill patients receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2012, 7(8): 1328-1336.
- [40] Fleming GM, Askenazi DJ, Bridges BC, et al. A multicenter international survey of renal supportive therapy during ECMO: the Kidney Intervention During Extracorporeal Membrane Oxygenation (KIDMO) group [J]. *ASAIO J*, 2012, 58(4): 407-414.
- [41] Selewski DT, Wille KM. Continuous renal replacement therapy in patients treated with extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Semin Dial*, 2021 Mar 25. Epub ahead of print.
- [42] Hoover NG, Heard M, Reid C, et al. Enhanced fluid management with continuous venovenous hemofiltration in pediatric respiratory failure patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support [J]. *Intensive Care Med*, 2008, 34(12): 2241-2247.
- [43] Blijdorp K, Cransberg K, Wildschut ED, et al. Haemofiltration in newborns treated with extracorporeal membrane oxygenation: a case-comparison study [J]. *Crit Care*, 2009, 13(2): R48.
- [44] Murphy HJ, Cahill JB, Twombly KE, et al. Implementing a practice change: early initiation of continuous renal replacement therapy during neonatal extracorporeal life support standardizes care and improves short-term outcomes [J]. *J Artif Organs*, 2018, 21(1): 76-85.
- [45] Murphy HJ, Cahill JB, Twombly KE, et al. Early continuous renal replacement therapy improves nutrition delivery in neonates during extracorporeal life support [J]. *J Ren Nutr*, 2018, 28(1): 64-70.
- [46] Murphy HJ, Eklund MJ, Hill J, et al. Early continuous renal replacement therapy during infant extracorporeal life support is associated with decreased lung opacification [J]. *J Artif Organs*, 2019, 22(4): 286-293.

- [25] Wang PW, Chen IY, Juo SH, et al. Genotype and phenotype predictors of relapse of Graves' disease after antithyroid drug withdrawal [J]. *Eur Thyroid J*, 2013, 1(4): 251-258.
- [26] Zheng L, Zhuang CB, Wang XB, et al. Serum miR-146a, miR-155, and miR-210 as potential markers of Graves' disease [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): e22266.
- [27] Hiratsuka I, Yamada H, Munetsuna E, et al. Circulating microRNAs in Graves' disease in relation to clinical activity [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1431-1440.
- [28] 张军霞, 向光大. 难治性甲亢的临床处理策略 [J]. *临床内科杂志*, 2019, 36(8): 508-510.  
Zhang JX, Xiang GD. Clinical management strategies of refractory hyperthyroidism [J]. *J Clin Int Med*, 2019, 36(8): 508-510.
- [29] Kim D. The role of vitamin D in thyroid diseases [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(9): 1949-1968.
- [30] Inoue N, Watanabe M, Ishido N, et al. The functional polymorphisms of VDR, GC and CYP2R1 are involved in the pathogenesis of autoimmune thyroid diseases [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2): 262-269.
- [31] Okamoto M, Watanabe M, Inoue N, et al. Gene polymorphisms of VEGF and VEGFR2 are associated with the severity of Hashimoto's disease and the intractability of Graves' disease, respectively [J]. *Endocr J*, 2020, 67(5): 545-559.
- [32] Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS, et al. Immunogenetics of autoimmune thyroid diseases: a comprehensive review [J]. *J Autoimmun*, 2015, 64: 82-90.
- [33] Vita R, Lapa D, Trimarchi F, et al. Stress triggers the onset and the recurrences of hyperthyroidism in patients with Graves' disease [J]. *Endocrine*, 2015, 48(1): 254-263.
- [34] Vitlic A, Lord JM, Phillips AC. Stress, ageing and their influence on functional, cellular and molecular aspects of the immune system [J]. *Age (Dordr)*, 2014, 36(3): 9631.
- [35] Piras C, Arisci N, Poddighe S, et al. Metabolomic profile in hyperthyroid patients before and after antithyroid drug treatment: correlation with thyroid hormone and TSH concentration [J]. *Int J Biochem Cell Biol*, 2017, 93: 119-128.
- [36] Pietzner M, Engelmann B, Kacprowski T, et al. Plasma proteome and metabolome characterization of an experimental human thyrotoxicosis model [J]. *BMC Med*, 2017, 15(1): 6-23.
- [37] Riis ALD, Jørgensen JOL, Ivarsen P, et al. Increased protein turnover and proteolysis is an early and primary feature of short-term experimental hyperthyroidism in healthy women [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2008, 93(10): 3999-4005.
- [38] Chng CL, Lim AYY, Tan HC, et al. Physiological and metabolic changes during the transition from hyperthyroidism to euthyroidism in Graves' disease [J]. *Thyroid*, 2016, 26(10): 1422-1430.
- [39] Song J, Shan Z, Mao J, et al. Serum polyamine metabolic profile in autoimmune thyroid disease patients [J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2019, 90(5): 727-736.  
收稿日期: 2021-05-25 修回日期: 2021-07-20 编辑: 王娜娜

(上接第 109 页)

- [47] 余志辉, 赵慧, 温伟标, 等. 体外膜肺氧合支持患者连续性肾替代治疗介入时机对预后影响 [J]. *现代诊断与治疗*, 2018, 29(24): 4014-4015.  
Yu ZH, Zhao H, Wen WB, et al. Effect of intervention timing of continuous renal replacement therapy on prognosis in patients supported by extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Mod Diagn Treat*, 2018, 29(24): 4014-4015.
- [48] 高玲, 徐文红. 体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗的研究进展 [J]. *中国体外循环杂志*, 2019, 17(1): 57-60.  
Gao L, Xu WH. Research progress in extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy [J]. *Chin J Extracorp Circ*, 2019, 17(1): 57-60.
- [49] 缪惠洁, 张育才. 体外膜肺氧合下连续性肾替代治疗的难点和对策 [J]. *中国小儿急救医学*, 2018, 25(5): 321-325.  
Miao HJ, Zhang YC. The method and challenge of combining extracorporeal membrane oxygenation and continuous renal replacement therapy [J]. *Chin Pediatr Emerg Med*, 2018, 25(5): 321-325.
- [50] Nentwich J, Wichmann D, Kluge S, et al. Low-flow CO<sub>2</sub> removal in combination with renal replacement therapy effectively reduces ventilation requirements in hypercapnic patients: a pilot study [J]. *Ann Intensive Care*, 2019, 9(1): 3.
- [51] 贾会苗, 黄立锋, 李文雄. 急性肾损伤相关新型生物标记物的研究进展 [J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2017, 3(3): 187-189.  
Jia HM, Huang LF, Li WX. Research progress of new biomarkers related to acute renal injury [J]. *Chin J Hyg Rescue Electron Ed*, 2017, 3(3): 187-189.
- [52] 庄苏园, 聂时南. 脓毒症相关急性肾损伤早期生物标记物的研究进展 [J]. *医学研究生学报*, 2021, 34(2): 211-216.  
Zhuang SY, Nie SN. Research progress on early biomarkers of sepsis associated acute kidney injury [J]. *J Med Postgrad*, 2021, 34(2): 211-216.  
收稿日期: 2021-06-05 修回日期: 2021-07-18 编辑: 石嘉莹