

脓毒症合并急性肾损伤的发病机制与最新治疗进展的研究

王含玉, 罗朋立*

青海大学高原医学研究中心, 高原医学教育部重点实验室, 青海省高原医学应用基础重点实验室, 青海-犹他高原医学联合重点实验室, 青海 西宁

收稿日期: 2023年7月13日; 录用日期: 2023年8月3日; 发布日期: 2023年8月10日

摘要

脓毒症合并急性肾损伤(S-AKI)是住院和危重患者常见的危及生命的并发症。S-AKI使住院死亡率增加6到8倍, 患慢性肾脏病(CKD)的风险增加三倍。S-AKI的早期出现限制了预防性干预的影响, 但为专注于逆转细胞损伤和促进适应性修复的治疗策略的发展打开了大门。为了适应这种变化, 需要更好地理解脓毒症时肾小管上皮细胞(TEC)损伤的机制以及炎症反应, 代谢重编程等。本文简要描述了目前对S-AKI的理解, 以及其病理生理学的发展。

关键词

脓毒症, 脓毒症合并急性肾损伤, 脓毒症休克, 炎症

Research on the Pathogenesis and Recent Treatment Progress of Sepsis Combined with Acute Kidney Injury

Hanyu Wang, Pengli Luo*

Qinghai-Utah Key Laboratory of High-Altitude Medicine, Qinghai Provincial Key Laboratory for Application of High-Altitude Medicine, High-Altitude Medicine Key Laboratory of the Ministry of Education, Research Center for High Altitude Medicine, Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Jul. 13th, 2023; accepted: Aug. 3rd, 2023; published: Aug. 10th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 王含玉, 罗朋立. 脓毒症合并急性肾损伤的发病机制与最新治疗进展的研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(8): 12362-12368. DOI: 10.12677/acm.2023.1381733

Abstract

Sepsis associated with acute kidney injury (S-AKI) is a common life-threatening complication in hospitalized and critically ill patients. S-AKI increased in-hospital mortality 6- to 8-fold and 3-fold the risk of chronic kidney disease (CKD). The early emergence of S-AKI limits the impact of preventive interventions, but opens the door to the development of therapeutic strategies focused on reversing cell damage and promoting adaptive repair. In order to adapt to this change, it is necessary to better understand the mechanism of renal tubular epithelial cell (TEC) injury in sepsis as well as the inflammatory response, metabolic reprogramming, etc. This paper briefly describes the current understanding of S-AKI, and the development of its pathophysiology.

Keywords

Sepsis, Sepsis Associated with Acute Kidney Injury, Septic Shock, Inflammation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

脓毒症(sepsis)是一种临床上极为复杂的疾病,其特征在于感染引起的机体反应失调而导致的器官功能障碍,从而危及生命,是严重创伤、烧伤、休克或大手术患者死亡的主要风险因素之一[1],常会累及多个脏器。此外,据统计,脓毒症的死亡率为25%~30%,而脓毒症休克的死亡率为45%~63% [2] [3]。肾脏是特别容易受脓毒症影响的器官,且脓毒症合并急性肾损伤(S-AKI)与脓毒症患者的高死亡率有很大关联[4]。值得我们注意的是,高水平的循环炎性细胞因子和凝血功能障碍将会损害脓毒症患者的肾脏微血管系统,且通常伴随肾血流量减少、继发性肾小管上皮细胞死亡或急性肾小管坏死[5]。因此,了解并认知 S-AKI 患者的发病机制及最新治疗进展,对于开发靶向治疗以及及时预防或治疗 S-AKI 至关重要。本文就探讨 S-AKI 发病机制以及最新治疗进展进行综述。

2. 流行病学

近些年来,关于 S-AKI 的流行病学研究并不多,甚至其在全世界的发病率都是未知的。Adhikari 等人[6]根据美国的发病率推测全世界每年有 1900 万病例,但实际发病率可能要高得多。因为将近三分之一的脓毒症患者会发展为 S-AKI。而在 ICU 患者中,约 40%至 50%的 AKI 患者将会出现脓毒症,且病死率高达 50%~60%,因此,临床需充分了解 S-AKI,以尽早干预 S-AKI 的出现,对 S-AKI 的防治具有重要意义。

3. 病理生理学

AKI 通常是脓毒血症患者进展过程中最常见的原因,因此,研究 S-AKI 的病理发病机制非常重要。然而,推进对 S-AKI 病理生理学的理解面临多重限制。由于该领域的一些技术、工艺和伦理限制,现如今国内外对于 S-AKI 的发病机制研究甚少[6]。且目前对 S-AKI 的大多数理解都是从建造脓毒症动物模型、体外细胞研究和脓毒症患者的尸检观察中推断出来的[7]。

3.1. 微循环功能障碍

脓毒症可引起局部微循环流动的改变, 其特征不在于血流的不均匀性增加, 携带停止或间歇性(非滋养)血流的毛细血管比例降低, 以及携带缓慢和连续(滋养)流动的毛细血管比例降低[8] [9] [10]。这种微循环功能障碍的模式存在于脓毒症患者和动物模型中的每一个重要器官中, 并且与器官功能障碍的发展和更差的结果相关, 而与宏观血液动力学参数的变化无关[9]。基于此, 微循环功能障碍已被认为是器官损伤因果途径中的关键机制[8]。

国内外已提出可能导致微循环功能障碍的多种机制, 内皮损伤、自主神经功能障碍、糖萼脱落和凝血级联的激活导致白细胞和血小板滚动及粘附增加、血流速度降低和微血栓形成, 最终破坏微血管流动[10]。由于肾小管周围毛细血管流量改变, 缓慢移动的白细胞和血小板在肾小管上皮细胞(TEC)附近释放损伤相关分子模式(DAMPs)和病原体相关分子模式(PAMPs), 可能诱导显著的肾小管损伤[11]。此外, 微循环功能障碍可导致局部血流分布改变, 从而潜在地导致局部缺血和自动调节功能丧失, 加重 TEC 损伤和功能障碍[8]。在肾脏中, 肾小管周围毛细血管功能障碍可导致直接的肾小管上皮损伤。肾小管上皮功能障碍可通过增加致密斑的非重吸收氯离子浓度而激活肾小管-肾小球反馈, 从而导致肾小球滤过率(GFR)的降低。通过这种方式, 管周毛细血管功能障碍导致肾小管损伤, GFR 和尿量(UO)降低, 血清肌酐(sCr)升高。

脓毒症 GFR 的丧失也可作为肾小球水平的微循环血液动力学受损的结果而发生。在正常生理状态下, 通过传入和传出小动脉的扩张和收缩, GFR 受到严格调节, 以在较宽的血压范围内维持恒定的滤过率。然而, 在脓毒症期间, GFR 的调节至少受到两种机制的损害。首先, 传入小动脉的同时收缩和传出小动脉的扩张降低肾小球静水压, 从而降低 GFR。其次, 传入小动脉的收缩导致通过肾小球外毛细血管的肾内分流, 从而完全绕过肾小球, 导致 GFR 降低[8]。

3.2. 炎症应答

炎症反应是宿主对抗感染的主要防御机制, 对于启动和介导损伤后恢复功能所必需的修复过程至关重要。然而, 失调的炎症反应可能导致进一步的损伤并导致适应性不良的修复。在脓毒症过程中, 释放的 PAMPs 和 DAMPs [12]通过免疫细胞和肾 TEC 表面上表达的模式识别受体(即 Toll 样受体或 TLR)识别, 从而启动细胞内分子级联, 在表型上表现为对感染的炎症反应[13]。在 TEC 中, DAMPs/PAMPs 与 TLRs (即 TLR2 和 TLR4)的结合触发下游信号级联, 激活活化 B 细胞的核因子 κ -轻链增强子(NF- κ B), 上调炎症性细胞因子的基因表达, 这是免疫细胞募集到损伤部位和细菌清除所必需的[14]。然而, 暴露于这些炎性介质和 TEC 中先天免疫的激活导致氧化应激增加、活性氧产生和线粒体损伤, 所有这些都加剧了 TEC 损伤[13]。肾周毛细血管中释放的血源性 PAMPs 和 DAMPs 可以进入 TEC 的间质间隙和基底外侧膜附近。此外, PAMPs/DAMPs 可以通过肾小球过滤, 并且可以被 TEC 顶膜中的 TLR 4 受体识别, 从而引发炎症反应并诱导炎症和氧化损伤。这两种机制使得近端 TEC 特别容易受伤。

3.3. 代谢重编程

代谢重编程是一种保守的防御机制, 细胞使用该机制来优化和重新确定能量消耗的优先级[15], 并适应环境或细胞内危险信号, 同时防止细胞死亡[15]。这在脓毒症中的 T 细胞和单核细胞中得到了更好的表征。作为对炎症信号的反应, 单核细胞和 T 细胞在综合症的急性期间特征性地将代谢从氧化磷酸化(OXPHOS)转变为有氧糖酵解[15]。重要的是, 这种代谢转变对于 T 细胞和单核细胞分别分化成促炎表型如 Th-17 和 M1 巨噬细胞以及产生适当的炎症反应是必需的[16]。炎症细胞转变回 OXPHOS 以“关闭”炎症, 并返回到抗炎表型。由于脓毒症过程中持续的糖酵解导致死亡率增加, 这种转换回 OXPHOS 的情

况对于动物在脓毒症中存活和恢复器官功能也是必要的。

脓毒症期间的代谢重编程可能导致 TEC 功能的重新优先化和 ATP 合成能力的降低。为了支持这一观点,美国的卡洛斯*曼里克 - 卡瓦列罗[17]等人采用盲肠结扎和穿孔(CLP)的小鼠脓毒症模型以及发现人类脓毒症均可以诱导不同组织和器官(包括肾脏)中 ATP 水平的降低。且来自细胞因子或 PAMPs 的炎性刺激导致 TEC 离子转运蛋白表达的下调和小管离子转运的关闭[18],从而牺牲细胞存活的“非必须”功能。代谢重编程的药理学操作影响实验模型中脓毒症期间的肾功能和存活率。例如,通过代谢主调节因子 AMP 活化蛋白激酶(AMPK)的药理学激活来刺激 OXPHOS,导致预防 AKI 和小鼠 CLP 后存活率的增加[19]。刺激其他 OXPHOS 调节剂如沉默调节蛋白 1 (Sirt 1)或过氧化物酶体增殖物激活受体(PPAR)- γ 共激活因子-1 α (PGC-1 α) [20]也能降低死亡率,支持了 OXPHOS 在脓毒症期间具有保护作用的观点。相反,实验性脓毒症期间对 AMPK 进行药理学抑制会增加死亡率,并且可能通过限制 TEC 募集 OXPHOS 和糖酵解的能力(即代谢适应性)而损害代谢灵活性[19]。这种保护作用是恢复 OXPHOS 的直接结果,还是这些调节因子对线粒体质量控制过程的其他影响,如线粒体自噬(功能失调的线粒体的再循环)或生物发生(新线粒体的合成),或对细胞信号传导途径(如 mTORC 1/HIF-1 α 途径)通路的干扰,目前仍不清楚[21]。无论如何,功能性线粒体的可用性是细胞代谢、OXPHOS 和代谢重编程的重要组成部分[21],因此促进 OXPHOS 的优点可能仅次于 OXPHOS 调节因子对线粒体功能的影响。

3.4. 肾血流量减少/缺血再灌注损伤

缺血再灌注损伤不是 S-AKI 的唯一机制,而是多种机制共同发挥作用。S-AKI 也可能在没有肾灌注不足和血液动力学不稳定及存在正常或增加的整体肾血流的情况下发生。

在革兰氏阴性脓毒性休克的绵羊模型中,Langenberg 以及其他[22]表明 S-AKI 可以在正常或增加的 RBF 中发生,表明对肾脏整体灌注的减少对 S-AKI 的发生不是必要的。在一个类似的模型中,梅登以及其他[23]证实了这一发现,表明 S-AKI 的发生没有改变 RBF,氧气输送或肾脏组织学。Murugan 以及其他[24]表明四分之一从未出现血流动力学不稳定迹象的脓毒症患者仍发展为 AKI。重要的是,高须和霍奇基斯[25]在脓毒症死亡患者的尸体活检中证实,S-AKI 在没有明显 TEC 坏死或凋亡的情况下发展(少于 5%的肾小管被检查)。基于此,很明显,S-AKI 可以在没有明显的整体肾灌注不足或宏观血液动力学不稳定迹象的情况下发生。李颖等人发现在 CLP 中 RBF 显著降低,而肾血浆流量和滤过分数与假手术组没有显著差异。总的来说,这些数据共同表明,RBF 的减少对于 s-AKI 的发病机理并不是必要的。这些观察结果也反映了临床经验,即积极的液体复苏降低了 AKI 的风险,但并不能预防 AKI,以及脓毒症 AKI 中血管扩张剂的失效。

3.5. 线粒体损伤

在脓毒症期间,肾小管细胞中可观察到线粒体的超微结构变化。这些变化包括线粒体损伤、肿胀、细胞死,最后线粒体内容物释放到细胞外空间,导致肾损伤的恶性循环。另一方面,尿线粒体 DNA (mtDNA) 容易受到 ROS 靶向的损伤,因为它没有有效的修复机制,并且增加的线粒体 ROS 产生可以降低线粒体膜电位,导致膜完整性受损。这些变化可能允许 mtDNA 泄漏到胞质溶胶中。因此,肾小管上皮细胞中线粒体完整性的破坏可导致线粒体 DAMPs 释放到尿液中,这些都会导致肾损伤的进一步恶化。

4. 治疗

S-AKI 的大多数疗法仍然是反应性和非特异性的,侧重于预防继发性损伤,如肾前损伤、静脉充血和肾毒素的使用,并依赖于临床医生处理每个病例的能力。此外,由于难以确定损伤的精确时间,因此

开发针对患有新发脓毒症的患者的预防性疗法一直具有挑战性。然而, 预防策略可能仍然被证明是有用的住院患者中, 及时诊断可以建立。

4.1. 抗生素、源头控制和肾毒素

无论是怀疑感染, 还是诊断出脓毒症, 早期和适当地开始抗生素治疗和确定脓毒症的来源对于预防 AKI 和降低死亡率至关重要。在脓毒症休克中, 低血压发作时应开始适当的抗菌治疗, 若抗菌治疗不及时会增加早期 AKI 的发生发展。然而, 在处方和监测抗生素治疗时应谨慎使用, 因为许多用于治疗感染引起脓毒症的抗生素也具有肾毒性。然而, 在开具处方和监测抗生素治疗时应谨慎使用, 因为许多用于治疗导致败血症的感染的抗生素也具有肾毒性。例如万古霉素等药物, 特别是与其他抗菌药物(如哌拉西林他唑巴坦、氨基糖苷类或两性霉素 B)或其他肾毒素(如静脉内放射造影剂)联合使用时应谨慎[26]。

4.2. 静脉注射液的类型

现在有证据表明, 在危重病人中, 尤其是在脓毒症病人中, 使用羟乙基淀粉和明胶基溶液会增加 AKI 和死亡率的风险[27], 首选的液体通常是平衡盐溶液。此外, 应该放弃使用生理盐水, 因为大型随机对照试验已经证实了观察性研究的结果[28]研究表明, 使用高氯化物浓度的液体会增加 AKI 的风险。

最近进行的 SALT-ED 116 和 SMART [29]试验分别比较了平衡晶体液与 0.9%生理盐水在非危重和危重患者中的不同临床结局。两项研究均支持使用平衡晶体, 证明了 30 天时主要肾脏不良事件(MAKE)的保护作用。此外, SMART 试验证明, 平衡晶体液在脓毒症患者中的保护作用大于一般人群(OR: 0.80 (95%CI) vs 0.90 (95%CI)) [30]。尽管在最近的多中心随机对照试验[31]中, 白蛋白溶液已被证明是安全的, 消除了对肾毒性的担忧, 但尚未发现白蛋白优于平衡盐溶液[31], 因此, 目前的建议仍然支持使用平衡晶体对脓毒症患者进行复苏。

4.3. 血液动力学支持

液体复苏后使用升压药是脓毒性休克的基础治疗。2001 年, 里弗斯以及其他[32]发表了一项里程碑式的研究, 证明早期目标导向治疗(EGDT)降低了脓毒症休克患者的死亡率。尽管这是一项单中心试验, 其局限性在过去二十年中受到了热切的批评, 但这项研究改变了脓毒症患者的复苏方法, 建立了新的护理标准, 并可能挽救了许多生命。这可能是为什么最近分析 EGDT 效应的试验显示在 S-AKI、RRT 的使用或死亡率方面没有益处的原因之一。

RCT sepsis PAM 多中心的研究表明, 脓毒症患者的平均动脉压(MAP)目标必须为 65~70 mmHg, 因为除了潜在的高血压患者, 较高的 MAP (80~85 mmHg)并不能提高生存率[33]。目前, 去甲肾上腺素是推荐治疗脓毒症休克的一线药物。然而, 基于其成本以及多中心随机对照试验和患者水平荟萃分析的证实, 尽管安全, 但与去甲肾上腺素相比, 血管加压素并不能提高生存率, 因此不鼓励使用。

4.4. 体外疗法 - 血液滤过

体外疗法(ECTs)在脓毒症中的作用尚不清楚, 这是重症医学中一个激烈争论的话题。不幸的是, 这种争论的出现很大程度上是因为我们对疾病的阶段、严重性以及决定结果的关键病理生理事件缺乏清晰的理解。在缺乏这种知识的情况下, ECTs 仍然是一大组具有很高前景但疗效未经证实的疗法。

脓毒症发生早期的干预集中于独立的病理生理靶点, 如抗内毒素抗体、抗细胞因子治疗、抗凝治疗等, 但其临床结果却不尽人意[34]。这导致焦点转向通过 ECTs 如血液滤过, 血液滤过通过吸附和对流的结合去除多种细胞因子, 目的是整体降低它们的峰值浓度[34], 并在动物模型中显示出不错的结果。然而,

它在没有急性肾损伤的人类脓毒症中的应用中作用是有限的, 比如在改善软临床终点如氧合、血管升压药的使用等方面[35]。在没有急性肾损伤的脓症患者中, 使用常规血液滤过进行早期干预的最大规模人类随机对照试验不仅没有证明有任何好处, 而且与恶化的结果和更高的器官损伤评分严重性和数量有关[36]。传统血液滤过的这些令人失望的结果使一些人认为, 也许更高容量的血液滤过治疗可能会更好的导致细胞因子清除, 从而会改善结果。然而, 目前这仍然是推测性的。

5. 结论

综上, S-AKI 是宿主对感染反应失调的结果。S-AKI 患者具有各种临床轨迹, 并且与改善的结局相关。临床医生需要了解其病理生理机制方面的进展, 为潜在的新疗法提供见解; 然而, 现在仍然缺乏用于预防和治疗 S-AKI 的有效、特异性干预。未来的研究必须专注于更好地理解导致 S-AKI 的机制, 以及桥接和简化来自实验室、基于大数据的人群研究和临床试验的知识过渡, 为今后的诊断及治疗提供更多有利的证据。

基金项目

青海省慢性肾脏病临床医学研究中心(2019-SF-L6)。

参考文献

- [1] Singer, M., Deutschman, C.S., Seymour, C.W., *et al.* (2016) The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (sepsis-3). *JAMA*, **315**, 801-810. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.0287>
- [2] Minasyan, H. (2019) Sepsis: Mechanisms of Bacterial Injury to the Patient. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, **27**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s13049-019-0596-4>
- [3] Yue, S., Li, S., Huang, X., *et al.* (2022) Construction and Validation of a Risk Prediction Model for Acute Kidney Injury in Patients Suffering from Septic Shock. *Disease Markers*, **2022**, Article ID: 9367873. <https://doi.org/10.1155/2022/9367873>
- [4] He, S., Gao, Q., Wu, X., *et al.* (2022) NAD⁺ Ameliorates Endotoxin-Induced Acute Kidney Injury in a Sirtuin1—Dependent Manner via GSK-3 β /Nrf2 Signalling Pathway. *Journal of Cellular and Molecular Medicine*, **26**, 1979-1993. <https://doi.org/10.1111/jcmm.17222>
- [5] Peerapornratana, S., Manrique-Caballero, C.L., Gómez, H. and Kellum, J.A. (2019) Acute Kidney Injury from Sepsis: Current Concepts, Epidemiology, Pathophysiology, Prevention and Treatment. *Kidney International*, **96**, 1083-1099. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.05.026>
- [6] Adhikari, N.K., Fowler, R.A., Bhagwanjee, S., *et al.* (2010) Critical Care and the Global Burden of Critical Illness in Adults. *The Lancet*, **376**, 1339-1346. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60446-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60446-1)
- [7] Rosen, S. and Heyman, S.N. (2001) Difficulties in Understanding Human “Acute Tubular Necrosis”: Limited Data and Flawed Animal Models. *Kidney International*, **60**, 1220-1224. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.2001.00930.x>
- [8] Post, E.H., Kellum, J.A., Bellomo, R. and Vincent, J.L. (2017) Renal Perfusion in Sepsis: From Macro- to Microcirculation. *Kidney International*, **91**, 45-60. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2016.07.032>
- [9] Seely, K.A., *et al.* (2011) Hemodynamic Changes in the Kidney in a Pediatric Rat Model of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *American Journal of Physiology-Renal Physiology*, **301**, F209-F217. <https://doi.org/10.1152/ajprenal.00687.2010>
- [10] De Backer, D., *et al.* (2011) Microcirculatory Alterations: Potential Mechanisms and Implications for Therapy. *Annals of Intensive Care*, **1**, 27-27. <https://doi.org/10.1186/2110-5820-1-27>
- [11] Gomez, H., *et al.* (2014) A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury: Inflammation, Microcirculatory Dysfunction, Bioenergetics, and the Tubular Cell Adaptation to Injury. *Shock (Augusta, Ga.)*, **41**, 3-11. <https://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000052>
- [12] Jang, H.R. and Rabb, H. (2015) Immune Cells in Experimental Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Nephrology*, **11**, 88-101. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2014.180>
- [13] Fry, D.E. (2012) Sepsis, Systemic Inflammatory Response, and Multiple Organ Dysfunction: The Mystery Continues. *The American Surgeon*, **78**, 1-8. <https://doi.org/10.1177/000313481207800102>

- [14] Novak, M.L. and Koh, T.J. (2013) Macrophage Phenotypes during Tissue Repair. *Journal of Leukocyte Biology*, **93**, 875-881. <https://doi.org/10.1189/jlb.1012512>
- [15] Gómez, H., Kellum, J.A. and Ronco, C. (2017) Metabolic Reprogramming and Tolerance during Sepsis-Induced AKI. *Nature Reviews Nephrology*, **13**, 143-151. <https://doi.org/10.1038/nrneph.2016.186>
- [16] Frauwirth, K.A., et al. (2002) The CD28 Signaling Pathway Regulates Glucose Metabolism. *Immunity*, **16**, 769-777. [https://doi.org/10.1016/S1074-7613\(02\)00323-0](https://doi.org/10.1016/S1074-7613(02)00323-0)
- [17] Manrique-Caballero, C.L., Del Rio-Pertuz, G. and Gomez, H. (2021) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury. *Critical Care Clinics*, **37**, 279-301. <https://doi.org/10.1016/j.ccc.2020.11.010>
- [18] Hsiao, H.W., et al. (2012) The Decline of Autophagy Contributes to Proximal Tubular Dysfunction during Sepsis. *Shock (Augusta, Ga.)*, **37**, 289-296. <https://doi.org/10.1097/SHK.0b013e318240b52a>
- [19] Jin, K., et al. (2020) Activation of AMP-Activated Protein Kinase during Sepsis/Inflammation Improves Survival by Preserving Cellular Metabolic Fitness. *The FASEB Journal*, **34**, 7036-7057. <https://doi.org/10.1096/fj.201901900R>
- [20] Haden, D.W., et al. (2007) Mitochondrial Biogenesis Restores Oxidative Metabolism during *Staphylococcus aureus* Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **176**, 768-777. <https://doi.org/10.1164/rccm.200701-161OC>
- [21] Sun, J., et al. (2019) Mitochondria in Sepsis-Induced AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, **30**, 1151-1161. <https://doi.org/10.1681/ASN.2018111126>
- [22] Langenberg, C., Wan, L., Egi, M., May, C.N. and Bellomo, R. (2006) Renal Blood Flow in Experimental Septic Acute Renal Failure. *Kidney International*, **69**, 1996-2002. <https://doi.org/10.1038/sj.ki.5000440>
- [23] Maiden, M.J., et al. (2016) Structure and Function of the Kidney in Septic Shock. A Prospective Controlled Experimental Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **194**, 692-700. <https://doi.org/10.1164/rccm.201511-2285OC>
- [24] Murugan, R., et al. (2010) Acute Kidney Injury in Non-Severe Pneumonia Is Associated with an Increased Immune Response and Lower Survival. *Kidney International*, **77**, 527-535. <https://doi.org/10.1038/ki.2009.502>
- [25] Takasu, O., et al. (2013) Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **187**, 509-517. <https://doi.org/10.1164/rccm.201211-1983OC>
- [26] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron. Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [27] Perner, A., et al. (2012) Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *The New England Journal of Medicine*, **367**, 124-134. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1204242>
- [28] Yunos, N.M., Bellomo, R., Glassford, N., Sutcliffe, H., Lam, Q. and Bailey, M. (2015) Chloride-Liberal vs. Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration and Acute Kidney Injury: An Extended Analysis. *Intensive Care Medicine*, **41**, 257-264. <https://doi.org/10.1007/s00134-014-3593-0>
- [29] Semler, M.W., et al. (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *The New England Journal of Medicine*, **378**, 829-839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
- [30] Semler, M.W., et al. (2017) Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **195**, 1362-1372. <https://doi.org/10.1164/rccm.201607-1345OC>
- [31] Caironi, P., et al. (2014) Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1412-1421. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1305727>
- [32] Rivers, E., et al. (2001) Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **345**, 1368-1377. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa010307>
- [33] Asfar, P., et al. (2014) High versus Low Blood-Pressure Target in Patients with Septic Shock. *The New England Journal of Medicine*, **370**, 1583-1593. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1312173>
- [34] McMaster, P. and Shann, F. (2003) The Use of Extracorporeal Techniques to Remove Humoral Factors in Sepsis. *Pediatric Critical Care Medicine*, **4**, 2-7. <https://doi.org/10.1097/00130478-200301000-00002>
- [35] Vernon, D.D. and Sherbotie, J.R. (2010) Continuous Renal Replacement Therapy for Systemic Inflammatory Response Syndrome: Not Today. *Pediatric Critical Care Medicine*, **11**, 763-764. <https://doi.org/10.1097/PCC.0b013e3181e89091>
- [36] Payen, D., Mateo, J., Cavillon, J.M., et al. (2009) Impact of Continuous Venovenous Hemofiltration on Organ Failure during the Early Phase of Severe Sepsis: A Randomized Controlled Trial. *Critical Care Medicine*, **37**, 803-810. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181962316>