

体外循环下心脏术后急性肾损伤研究进展

王 劲¹, 李香伟^{2*}

¹右江民族医学院临床医学院, 广西 百色

²广西壮族自治区人民医院心胸血管外科, 广西 南宁

收稿日期: 2025年2月25日; 录用日期: 2025年3月18日; 发布日期: 2025年3月26日

摘要

体外循环(CPB)是心脏外科手术的基本工具,是直视心脏手术的必要条件。而CPB相关的急性肾损伤(AKI)是其最常见且严重的并发症之一,往往显著增加术后的并发症发生率、死亡率及医疗费用,并对患者的长期生活质量造成深远影响。AKI的诊断常存在滞后性,而且其对多个系统的影响较为复杂,因此如何有效管理这一疾病,仍然是临床面临的重要挑战。本文对体外循环术后AKI诊疗进展进行综述,旨在为临床优化管理策略及未来研究方向提供理论依据。

关键词

体外循环, 急性肾损伤, 心脏手术

Advances in Research on Acute Kidney Injury Following Cardiac Surgery with Cardiopulmonary Bypass

Jing Wang¹, Xiangwei Li^{2*}

¹School of Clinical Medicine, Youjiang Medical University for Nationalities, Baise Guangxi

²Department of Cardiothoracic and Vascular Surgery, The People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning Guangxi

Received: Feb. 25th, 2025; accepted: Mar. 18th, 2025; published: Mar. 26th, 2025

Abstract

Cardiopulmonary bypass (CPB) is a fundamental tool in cardiac surgery and an essential condition for open-heart operations. However, acute kidney injury (AKI) associated with CPB is one of the most common and severe complications, often significantly increasing postoperative complication

*通讯作者。

rates, mortality, medical costs, and having a profound impact on patients' long-term quality of life. The diagnosis of AKI is often delayed, and its effects on multiple systems are relatively complex. Therefore, how to effectively manage this condition remains a significant clinical challenge. This article reviews the recent advances in the diagnosis and treatment of AKI following CPB, aiming to provide a theoretical basis for optimizing clinical management strategies and future research directions.

Keywords

Cardiopulmonary Bypass, Acute Kidney Injury, Cardiac Surgery

Copyright © 2025 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

心血管疾病是全球范围内主要的死亡和致残原因之一, 随着其发病率持续上升, 对公共卫生构成了重大挑战[1]。对于许多心血管疾病患者而言, 外科手术仍是不可替代的治疗方式。体外循环(Cardiopulmonary Bypass, CPB)在心脏直视手术及复杂手术中发挥了重要作用, 但 CPB 的应用也带来术后并发症的风险, 其中急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)尤为突出。据研究, CPB 术后 AKI 的发生率介于 30%至 50%之间, 严重者需进行肾脏替代治疗(Renal Replacement Therapy, RRT), 其住院死亡率可高达 60% [2]。AKI 不仅增加术后的并发症发生率、死亡率及医疗费用, 还可能导致慢性肾病(Chronic Kidney Disease, CKD)和长期死亡风险增加[3]。CPB 相关 AKI 的发生机制涉及血流动力学不稳定、缺血再灌注损伤、全身炎症反应综合征以及氧化应激等, 这些机制相互作用, 导致肾脏的功能受损。尽管近年来关于 CPB 术后 AKI 的研究日益增多, 但其发病机制及多因素交互作用仍未完全阐明。目前, AKI 的治疗主要依赖支持性措施, 如血流动力学优化和 RRT, 但其难以逆转已发生的病理损害。因此, 早期识别高危患者, 采取有效的预防措施, 优化围术期管理, 对于减少 AKI 的发生率及改善患者预后意义重大[4]。本文将对 CPB 术后 AKI 的定义、诊断、危险因素、发病机制和治疗进展以及预防措施进行综述, 并探讨未来的研究方向。

2. 急性肾损伤的定义、分期及早期诊断策略

AKI 是指肾功能在短时间内(数小时至数天)急剧下降的综合征, 其主要表现为血清肌酐水平升高和尿量减少。AKI 可导致代谢废物蓄积、水电解质紊乱及酸碱平衡失调, 严重者可进展为 ARF, 甚至需要长期进行 RRT [5]。此外, AKI 常与多器官功能障碍(如心功能不全、呼吸衰竭等)相互影响, 进一步加剧患者预后不良风险[6]。

急性肾损伤(AKI)的定义随着时间的推移和研究的深入不断发展。最初的诊断标准, 包括 2002 年的 RIFLE 标准和 2007 年的 AKIN 标准, 主要根据血清肌酐(SCr)和尿量的变化来诊断 AKI, 但这些标准的敏感性不足, 往往难以及时发现早期轻微的肾损伤, 可能导致错过早期治疗的关键时机[7]。2012 年, 改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)整合 RIFLE 与 AKIN 标准, 提出更敏感的诊断标准, 强调通过动态监测血清肌酐和尿量的变化, 以便于 AKI 早期识别和分级。

根据 KDIGO 标准[8], AKI 的定义包括以下任一条件: 血清肌酐在 48 小时内增加 ≥ 0.3 mg/dL (26.5 μ mol/L), 或血清肌酐在 7 天内较基线升高 ≥ 1.5 倍, 或尿量减少至 < 0.5 mL/kg/h, 持续至少 6 小时。基于

血清肌酐升高或尿量减少, KDIGO 将 AKI 进一步分为三期: I 期: 血清肌酐增加 ≥ 0.3 mg/dL, 或较基线升高 1.5~1.9 倍, 或尿量 < 0.5 mL/kg/h 持续 6~12 小时。II 期: 血清肌酐较基线升高 2.0~2.9 倍, 或尿量 < 0.5 mL/kg/h 持续 ≥ 12 小时。III 期: 血清肌酐较基线升高 ≥ 3.0 倍, 或达到 ≥ 4.0 mg/dL (353.6 μ mol/L), 或需要肾脏替代治疗(Renal Replacement Therapy, RRT), 或尿量 < 0.3 mL/kg/h 持续 ≥ 24 小时, 或无尿持续 ≥ 12 小时。

KDIGO 标准虽极大地提升了急性肾损伤(AKI)的早期诊断率, 但仍然存在局限性。例如, 血清肌酐受肌肉量、年龄和营养状态等因素的影响, 且血清肌酐通常在肾损伤发生后 24~48 小时才会显著升高, 这一滞后性使得早期干预变得复杂; 此外, 尿量作为 AKI 评估的重要指标, 受患者容量状态、使用利尿剂等因素影响, 可能掩盖真实的肾功能状态。

新一代生物标志物如 NGAL (中性粒细胞明胶酶相关脂质钙蛋白)、KIM-1 (肾损伤分子 1)、及其他几种如肝型脂肪酸结合蛋白、IL-18 (白细胞介素 18)、IGFBP7 (胰岛素样生长因子结合蛋白 7)、TIMP-2 (金属蛋白酶组织抑制剂 2)、钙蛋白、尿 AGT (血管紧张素原)及尿微 RNA 等已被研究用于更早期的 AKI 检测, 显示出在提前识别和干预 AKI 方面的潜力[9][10]。然而, 这些研究结果的可复制性和在不同患者群体中的适用性尚未充分验证, 需要在更广泛的临床试验中进行比较和验证。此外, 肾血流动力学的评估技术, 如彩色多普勒超声和磁共振灌注成像, 提供了监测肾血流变化的动态手段, 但因为设备的可用性、操作的复杂性和高昂的成本, 仍然限制了这些技术的普遍应用。

近年来, 人工智能(AI)在医学领域的应用迅速发展。AI 技术能结合临床数据、生物标志物水平及手术中的实时参数, 构建出更为精确的风险评估模型, 从而提升疾病预测、诊断和治疗决策的精确性, 在 CPB 术后 AKI 的早期识别和干预中展现出巨大的潜力。

3. 流行病学

随着人口老龄化加剧和心血管疾病的发病率上升, 尤其是结构性心脏病和瓣膜性心脏病患者的数量快速增加, 心脏手术的需求也在持续增长。根据《中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书》统计, 2023 年我国共完成约 341,804 例, 其中 CPB 下手术总量共计 197,937 例, 占总手术量的 57.9% [11]。近年来, 心脏手术总量呈持续增长趋势, 体外循环手术占比略有下降, 主要由于微创介入治疗的推广, 如经导管主动脉瓣置换术(TAVR)和大血管腔内支架手术的发展, 但体外循环下心脏手术仍是重要的治疗手段[11]。

CPB 术后急性肾损伤(AKI)的发生率在全球范围内差异较大, 报道范围为 18%至 67%, 具体发生率受患者基础疾病、手术复杂性及诊断标准等多种因素的影响[6]。术后 AKI 是预测患者死亡率的重要指标, 严重的 AKI 会使死亡率增加 3~8 倍[12]。此外, AKI 患者的术后住院时间明显延长, 且可能发展为 CKD 或终末期肾病, 对患者的远期预后造成严重影响[3]。

4. 危险因素

4.1. 患者相关因素

患者的基础健康状态对 CPB 心脏手术后急性肾损伤(AKI)的风险有着决定性影响。高龄患者由于肾功能储备自然衰退和术后炎症反应增强, 更容易出现 AKI。CKD 患者术中和术后的应激反应可能进一步加重肾损伤[13]。糖尿病患者由于血管病变、肾脏微循环障碍及代谢应激反应异常, 术后更易发展为 AKI [14]。肥胖(BMI > 30)也被确认为是 AKI 的独立危险因素, 肥胖患者的肾小管对血流需求增加, 且脂肪组织分泌的炎症因子可能加剧术后肾损伤[15]。此外, 围术期某些药物(如非甾体抗炎药、糖皮质激素等)的使用对肾脏构成额外负担, 尤其在基础肾功能受损的患者中, 应特别谨慎[16]。

值得注意的是, 上述危险因素并非孤立作用, 但对于这些危险因素之间的相互作用, 特别是它们对不同患者群体(例如不同地区的患者、伴随基础疾病类型、以及既往药物使用情况)的具体影响, 仍缺乏系统化的深入研究[17]。

4.2. 手术相关因素

手术的复杂性、体外循环时间及手术出血量直接影响术后 AKI 的发生率。体外循环时间延长导致肾脏长期暴露于缺血再灌注损伤中, 尤其在复杂心脏手术中更为明显[18]。双瓣膜置换术或合并冠状动脉旁路移植术等复杂操作会进一步加长手术时间和创伤程度, 导致更高的术后 AKI 风险。术中接触肾毒性药物和/或接受急诊手术的患者易发生 AKI [19]。术中输血也被认为是 AKI 的独立风险因素, 输血可引发免疫反应, 诱发全身炎症反应综合征(SIRS), 增加肾小管损伤的风险[20]。

4.3. 围术期相关危险因素

围术期的血流动力学管理在急性肾损伤(AKI)的预防中同样重要。术中和术后低血压直接影响肾脏的灌注, 尤其是平均动脉压降至 65 mmHg 以下时, 肾脏缺血的持续时间越长, AKI 发生的风险越高。液体管理不当也是 AKI 的重要诱因, 过度补液可能导致液体滞留和肺水肿, 而不足则可能引起低血容状态和肾脏灌注不良。围术期炎症反应和氧化应激也是 AKI 的重要促发因素, 手术创伤和 CPB 可以激活全身性炎症反应, 促使炎症因子的释放, 从而加剧肾小管损伤和微循环障碍。

5. 发病机制

CPB 术后 AKI 发病机制复杂且尚未完全阐明。AKI 不仅仅是局限于肾脏的局部损伤, 而是涉及多器官功能障碍的全身性疾病。AKI 能够引发远端器官功能损伤, 包括肺、心脏、神经系统、免疫系统、肝脏和胃肠道[19]。目前认为 CPB 术后 AKI 的主要途径为血流动力学不稳定、缺血再灌注损伤(IRI)、全身炎症反应综合征(SIRS)和氧化应激等多个病理过程, 这些机制相互作用, 导致肾脏的功能受损, 并严重影响患者的预后[20]。

血流动力学不稳定是体外循环期间诱发 AKI 的主要因素之一[16]。肾脏对于血流量的减少和波动极为敏感, 尤其是在长时间的体外循环过程中, 血流量的减少可能迅速导致肾小管上皮细胞遭受损伤甚至坏死。体外循环撤除时及术后的低血压和血流动力学波动会进一步加剧了肾脏的缺血损伤。

缺血再灌注损伤是 CPB 术后 AKI 的另一个重要的病理机制[21]。体外循环撤除后, 血流的恢复会触发强烈的氧化应激反应, 导致大量活性氧和自由基在肾脏中积累, 直接损伤肾小管上皮细胞, 诱发细胞凋亡。活性氧还可触发包括 TNF- α 和 IL-6 在内的促炎因子释放, 从而引起全身性炎症反应, 进一步加剧肾脏的损伤。目前, 抗氧化剂和抗炎药物在防止再灌注损伤方面的作用已引起广泛关注, 尽管这些干预措施的临床效益仍在研究之中, 其潜在价值不容忽视[22]。

全身炎症反应综合征(SIRS)在体外循环过程中常见, 其主要由血液与人工循环回路的接触所引发, 补体系统的激活及细胞破裂产生的微粒进一步刺激炎症反应, 导致大量促炎介质(如 TNF- α 、IL-1、IL-6)的释放。促炎因子引起的毛细血管通透性增加, 导致肾小管周围组织的水肿、局部缺氧, 最终导致 AKI 的发生[23]。

溶血和微血栓形成是体外循环手术中的常见并发症。手术中红细胞的破裂会释放游离血红素, 该物质作为一种强氧化剂, 可直接对肾小管上皮细胞造成损伤。同时, 溶血产生的细胞碎片和游离铁可在肾脏微循环中形成微血栓, 降低肾脏血液灌注, 从而加剧肾损伤。当前, 针对溶血和微血栓形成的药物干预, 如抗氧化剂使用和血液稀释技术, 其在减少 AKI 发生率方面的效果仍在研究中[22]。

虽然非体外循环心脏手术避免了体外循环带来的直接缺血再灌注损伤, 但手术过程中的血流量减少

依然可能导致肾脏低灌注, 增加 AKI 的风险。在复杂的心脏手术中, 确保充足的肾脏灌注是降低 AKI 发生的重要挑战。

6. 治疗

6.1. 容量管理

在体外循环手术后, 保持充足的肾脏灌注是预防 AKI 的关键。术后血流动力学的不稳定, 特别是低血压, 是导致 CPB 后 AKI 的主要因素之一。研究表明, 维持平均动脉压(MAP) ≥ 65 mmHg 有助于保护肾脏功能[24]。而使用升压药物, 如去甲肾上腺素, 能有效稳定血压并改善肾脏灌注, 同时不会加剧肾损伤[25]。同时, 合理的液体管理也至关重要, 术后可采用动态心血管监测技术, 实时评估容量状态。在液体超负荷的情况下, 适量使用利尿剂如呋塞米可以缓解症状, 从而减少肺水肿和肾脏损伤的风险[5]。在补液液体选择时, 优选使用乳酸林格氏液等平衡晶体液进行补液, 相较于传统的生理盐水, 可以有效避免高氯性酸中毒, 减轻对肾脏的负担[26]。

6.2. 药物干预

在血流动力学复苏和去除肾毒素后, 没有特定的基于药物的干预被一致地和可重复地证明具有保护作用。右美托咪定是一种选择性 α_2 -肾上腺素能受体激动剂, 是围手术期肾保护的另一种候选药物, 通过增加肾血流量并减少对肾脏的氧化损伤, 但在不同的研究中显示出不同的结果[16]。这些差异可能与研究设计、患者基线特征以及术中管理的差异有关, 这要求未来的研究在更统一的条件下进行, 以减少变异性和提高结果的可靠性。左西孟旦可通过钙敏感化作用改善心功能, 具有抗氧化、抗炎和抗细胞凋亡的特性, 需要进一步的研究来确定其预防 AKI 的功效[27] [28]。其他药物(如利钠肽、多巴胺激动剂、白蛋白、促红细胞生成素和 N-乙酰半胱氨酸、碳酸氢钠和非诺多泮等)在保护肾脏方面显示了良好效果, 但药物干预降低急性肾损伤发生率的证据在很大程度上没有高质量数据的支持, 还需要更多高质量的多中心试验来证实这些发现, 为其常规临床应用以预防围手术期急性肾损伤奠定基础[16] [19]。

6.3. RRT

对于严重 AKI 患者, 尤其是在保守治疗无效的情况下, RRT 往往是必需的。KDIGO 指南建议, 在患者出现生命威胁的液体堆积或严重的生理平衡失调时, 应立即考虑采用 RRT。对于血流动力学状态不稳定的患者, 持续性 RRT 更有优势, 因为它可以缓慢且持续地清除代谢废物和多余液体, 有助于稳定血压并降低肾损伤的风险[29]。尽管早期启动 RRT 的策略被认为可以通过减轻毒素负荷和调整液体及电解质平衡来保护器官, 但关于其最佳启动时机的决策仍有待讨论。早期启动 RRT 的理论基础在于减少毒素蓄积、维持液体和电解质平衡, 从而预防或减轻器官损伤。当患者存在重度代谢酸中毒、高钾血症或严重液体过载时, 早期启动 RRT 可能提高治疗成效[30]。来自 STARRT-AKI 试验的数据表明, 与延迟 RRT 策略的患者相比, 接受早期干预的 AKI-RRT 幸存者长期 RRT 依赖的可能性更高[31]。在没有严重代谢问题的患者中, 延迟 RRT 启动不会对短期或长期存活率造成不利影响[32]。因此, 目前的共识是根据患者的具体临床状况作出个体化的决策。

7. 问题与展望

AKI 是 CPB 手术后常见且严重的并发症, 对患者术后恢复及长期健康状况造成深远影响。尽管近年来在 AKI 的早期识别、发病机制及治疗方面取得了一定进展, 但其复杂的多因素机制和个体化治疗仍需深入研究。未来的研究应着重于早期生物标志物的开发、多因素交互作用的探讨, 以及人工智能在个性化风险评估中的应用, 以期为 AKI 的预防和治疗提供更为精准和有效的策略, 改善患者的术后恢复和生

存质量。

参考文献

- [1] Mensah, G.A., Roth, G.A. and Fuster, V. (2019) The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors: 2020 and beyond. *Journal of the American College of Cardiology*, **74**, 2529-2532. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.009>
- [2] Hoste, E.A.J., Kellum, J.A., Selby, N.M., Zarbock, A., Palevsky, P.M., Bagshaw, S.M., *et al.* (2018) Global Epidemiology and Outcomes of Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Nephrology*, **14**, 607-625. <https://doi.org/10.1038/s41581-018-0052-0>
- [3] Chawla, L.S., Eggers, P.W., Star, R.A. and Kimmel, P.L. (2014) Acute Kidney Injury and Chronic Kidney Disease as Interconnected Syndromes. *New England Journal of Medicine*, **371**, 58-66. <https://doi.org/10.1056/nejmra1214243>
- [4] Mehta, R.L., Cerdá, J., Burdmann, E.A., Tonelli, M., García-García, G., Jha, V., *et al.* (2015) International Society of Nephrology's Oby25 Initiative for Acute Kidney Injury (zero Preventable Deaths by 2025): A Human Rights Case for Nephrology. *The Lancet*, **385**, 2616-2643. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(15\)60126-x](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(15)60126-x)
- [5] Kellum, J.A., Romagnani, P., Ashuntantang, G., Ronco, C., Zarbock, A. and Anders, H. (2021) Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Disease Primers*, **7**, Article No. 52. <https://doi.org/10.1038/s41572-021-00284-z>
- [6] Ronco, C., Bellomo, R. and Kellum, J.A. (2019) Acute Kidney Injury. *The Lancet*, **394**, 1949-1964. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(19\)32563-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(19)32563-2)
- [7] Mehta, R.L., Kellum, J.A., Shah, S.V., Molitoris, B.A., Ronco, C., Warnock, D.G., *et al.* (2007) Acute Kidney Injury Network: Report of an Initiative to Improve Outcomes in Acute Kidney Injury. *Critical Care*, **11**, Article No. R31. <https://doi.org/10.1186/cc5713>
- [8] Palevsky, P.M., Liu, K.D., Brophy, P.D., Chawla, L.S., Parikh, C.R., Thakar, C.V., *et al.* (2013) KDOQI US Commentary on the 2012 KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *American Journal of Kidney Diseases*, **61**, 649-672. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2013.02.349>
- [9] Meersch, M., Schmidt, C., Hoffmeier, A., Van Aken, H., Wempe, C., Gerss, J., *et al.* (2017) Prevention of Cardiac Surgery-Associated AKI by Implementing the KDIGO Guidelines in High Risk Patients Identified by Biomarkers: The Prevaki Randomized Controlled Trial. *Intensive Care Medicine*, **43**, 1551-1561. <https://doi.org/10.1007/s00134-016-4670-3>
- [10] Yoon, S., Kim, J., Jeong, K. and Kim, S. (2022) Acute Kidney Injury: Biomarker-Guided Diagnosis and Management. *Medicina*, **58**, Article 340. <https://doi.org/10.3390/medicina58030340>
- [11] 郝星. 2023 年中国心血管外科手术和体外循环数据白皮书[J]. 中国体外循环杂志, 2024, 22(4): 259-262.
- [12] Ortega-Loubon, C., Fernández-Molina, M., Carrascal-Hinojal, Y. and Fulquet-Carreras, E. (2016) Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, **19**, 687-698. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.191578>
- [13] Drosos, G., Ampatzidou, F., Sarafidis, P., Karaiskos, T., Madesis, A. and Boutou, A.K. (2018) Serum Creatinine and Chronic Kidney Disease-Epidemiology Estimated Glomerular Filtration Rate: Independent Predictors of Renal Replacement Therapy Following Cardiac Surgery. *American Journal of Nephrology*, **48**, 108-117. <https://doi.org/10.1159/000492182>
- [14] Meersch, M., Schmidt, C. and Zarbock, A. (2017) Perioperative Acute Kidney Injury: An Under-Recognized Problem. *Anesthesia & Analgesia*, **125**, 1223-1232. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000002369>
- [15] Billings, F.T., Pretorius, M., Schildcrout, J.S., Mercaldo, N.D., Byrne, J.G., Ikizler, T.A., *et al.* (2012) Obesity and Oxidative Stress Predict AKI after Cardiac Surgery. *Journal of the American Society of Nephrology*, **23**, 1221-1228. <https://doi.org/10.1681/asn.2011090940>
- [16] Gumbert, S.D., Kork, F., Jackson, M.L., Vanga, N., Ghebremichael, S.J., Wang, C.Y., *et al.* (2020) Perioperative Acute Kidney Injury. *Anesthesiology*, **132**, 180-204. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000002968>
- [17] KDIGO (2012) KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International Supplements*.
- [18] Alghamdi, A.A., Aqeeli, M.O., Alshammari, F.K., Altalhi, S.M., Bajebair, A.M. and Al-Ebrahim, K.E. (2022) Cardiac Surgery-Associated Acute Kidney Injury (CSA-AKI) in Adults and Pediatrics; Prevention Is the Optimal Management. *The Heart Surgery Forum*, **25**, E504-E509. <https://doi.org/10.1532/hfsf.4881>
- [19] Peng, K., McIlroy, D.R., Bollen, B.A., Billings, F.T., Zarbock, A., Popescu, W.M., *et al.* (2022) Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Update for Management of Acute Kidney Injury Associated with Cardiac Surgery. *Anesthesia & Analgesia*, **135**, 744-756. <https://doi.org/10.1213/ane.0000000000006068>
- [20] Karkouti, K., Wijeyesundera, D.N., Yau, T.M., Callum, J.L., Cheng, D.C., Crowther, M., *et al.* (2009) Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery: Focus on Modifiable Risk Factors. *Circulation*, **119**, 495-502. <https://doi.org/10.1161/circulationaha.108.786913>

-
- [21] Pefanis, A., Ierino, F.L., Murphy, J.M. and Cowan, P.J. (2019) Regulated Necrosis in Kidney Ischemia-Reperfusion Injury. *Kidney International*, **96**, 291-301. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2019.02.009>
- [22] Zarbock, A., Schmidt, C., Van Aken, H., Wempe, C., Martens, S., Zahn, P.K., *et al.* (2015) Effect of Remote Ischemic Preconditioning on Kidney Injury among High-Risk Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **313**, 2133-2141. <https://doi.org/10.1001/jama.2015.4189>
- [23] Turgut, F., Awad, A. and Abdel-Rahman, E. (2023) Acute Kidney Injury: Medical Causes and Pathogenesis. *Journal of Clinical Medicine*, **12**, Article 375. <https://doi.org/10.3390/jcm12010375>
- [24] Joannidis, M., Druml, W., Forni, L.G., Groeneveld, A.B.J., Honore, P.M., Hoste, E., *et al.* (2017) Prevention of Acute Kidney Injury and Protection of Renal Function in the Intensive Care Unit: Update 2017: Expert Opinion of the Working Group on Prevention, AKI section, European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Medicine*, **43**, 730-749. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4832-y>
- [25] Hajjar, L.A., Vincent, J.L., Barbosa Gomes Galas, F.R., Rhodes, A., Landoni, G., Osawa, E.A., *et al.* (2017) Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery: The VANCS Randomized Controlled Trial. *Anesthesiology*, **126**, 85-93. <https://doi.org/10.1097/aln.0000000000001434>
- [26] Semler, M.W. and Kellum, J.A. (2019) Balanced Crystalloid Solutions. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **199**, 952-960. <https://doi.org/10.1164/rccm.201809-1677ci>
- [27] Mehta, R.H., Leimberger, J.D., van Diepen, S., Meza, J., Wang, A., Jankowich, R., *et al.* (2017) Levosimendan in Patients with Left Ventricular Dysfunction Undergoing Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine*, **376**, 2032-2042. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1616218>
- [28] Pathak, S., Olivieri, G., Mohamed, W., Abbasciano, R., Roman, M., Tomassini, S., *et al.* (2021) Pharmacological Interventions for the Prevention of Renal Injury in Surgical Patients: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *British Journal of Anaesthesia*, **126**, 131-138. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2020.06.064>
- [29] Tandukar, S. and Palevsky, P.M. (2019) Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *Chest*, **155**, 626-638. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.004>
- [30] Gaudry, S., Hajage, D., Benichou, N., Chaïbi, K., Barbar, S., Zarbock, A., *et al.* (2020) Delayed versus Early Initiation of Renal Replacement Therapy for Severe Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Individual Patient Data Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials. *The Lancet*, **395**, 1506-1515. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(20\)30531-6](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(20)30531-6)
- [31] The STARRT-AKI Investigators, *et al.* (2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *New England Journal of Medicine*, **383**, 240-251. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2000741>
- [32] Bouchard, J. and Mehta, R.L. (2022) Timing of Kidney Support Therapy in Acute Kidney Injury: What Are We Waiting For? *American Journal of Kidney Diseases*, **79**, 417-426. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2021.07.014>