

# 基于脓毒症相关急性肾损伤病理生理机制的液体管理策略研究进展

谢冰卿<sup>1</sup>, 陈雪梅<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>重庆医科大学第一临床医学院, 重庆

<sup>2</sup>重庆医科大学附属第一医院重症医学科, 重庆

收稿日期: 2026年4月26日; 录用日期: 2026年5月21日; 发布日期: 2026年5月27日

## 摘要

脓毒症相关急性肾损伤(Sepsis-associated Acute Kidney Injury, SA-AKI)是脓毒症最常见的严重并发症之一, 与高死亡率与不良预后密切相关。液体管理是SA-AKI治疗的核心环节, 早期液体复苏有助于改善组织灌注、避免缺血性损伤; 但过量输液可能导致液体外渗和间质性水肿, 加重微循环障碍, 加剧肾脏甚至多器官损伤。本文系统综述了SA-AKI液体管理策略的演进, 分析了当前临床争议, 并展望未来研究方向, 旨在为临床制定个体化、循证的液体管理方案提供参考。

## 关键词

脓毒症, 急性肾损伤, 病理生理机制, 液体管理

# Advances in Fluid Management Strategies for Sepsis-Associated Acute Kidney Injury Based on Pathophysiological Mechanisms

Bingqing Xie<sup>1</sup>, Xuemei Chen<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>The First Clinical Medical College, Chongqing Medical University, Chongqing

<sup>2</sup>Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: April 26, 2026; accepted: May 21, 2026; published: May 27, 2026

## Abstract

Sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI) is one of the most common severe complications of

\*通讯作者。

文章引用: 谢冰卿, 陈雪梅. 基于脓毒症相关急性肾损伤病理生理机制的液体管理策略研究进展[J]. 临床个性化医学, 2026, 5(3): 1-12. DOI: 10.12677/jcpm.2026.53177

sepsis and is closely associated with high mortality and poor prognosis. Fluid management constitutes a core component in the treatment of SA-AKI. Early fluid resuscitation contributes to improved tissue perfusion and prevention of ischemic injury; however, excessive fluid infusion may lead to extravascular fluid extravasation and interstitial edema, exacerbate microcirculatory dysfunction, and aggravate renal and even multiple organ damage. This article systematically reviews the evolution of fluid management strategies for SA-AKI, analyzes current clinical controversies, and prospects future research directions, with the aim of providing references for the formulation of individualized and evidence-based fluid management regimens in clinical practice.

## Keywords

Sepsis, Acute Kidney Injury, Pathophysiological Mechanisms, Liquid Management

Copyright © 2026 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. 前言

脓毒症是机体对感染的反应失调而导致的危及生命的器官功能障碍,肾脏是最易受损伤的脏器之一,脓毒症相关急性肾损伤(Sepsis-associated Acute Kidney Injury, SA-AKI)发生率高达 40%~60% [1],其死亡率可达 40%~50%,而需要肾脏替代治疗(Renal Replacement Therapy, RRT)的重症患者死亡率更是高达 70%~80% [2];约 6%~20%的 SA-AKI 患者会进行性发展为慢性肾脏病(Chronic Kidney Diseases, CKD)或终末期肾脏病(End-stage Renal Disease, ESRD) [3]。急性肾损伤(Acute Kidney Injury, AKI)属于可逆性疾病,早期合理治疗可有效避免该病进展为实质性肾衰竭、CKD 或 ESRD [4]。

液体治疗是 SA-AKI 治疗的重要组成部分,早期液体复苏有助于恢复血流动力学稳定、改善组织灌注、避免缺血性损伤;但过量输液可能导致液体外渗和间质性水肿,加重微循环障碍,加剧肾脏甚至多器官损伤[5]。近年来,脓毒症液体管理策略经历了从经验性大量液体复苏到精准个体化治疗的转变,但在液体种类选择、复苏时机把控、容量负荷评估等方面仍存在诸多争议[6] [7]。

本文系统综述了 SA-AKI 的病理生理机制,梳理液体管理策略从早期积极复苏到个体化精准治疗的发展历程,分析当前临床实践中液体选择、复苏指征与监测评估等关键争议问题,并展望人工智能辅助决策、动态监测技术等未来研究方向,旨在为临床制定个体化、循证的液体管理方案提供参考。

## 2. SA-AKI 病理生理机制与液体管理

SA-AKI 的发病机制复杂,涉及低灌注、炎症反应、氧化应激与微循环障碍等多重因素,这些机制之间相互作用,共同导致肾脏进行性损害[8]。而多项研究显示,患者的液体管理将直接或间接导致肾脏病理生理状态的变化,在 SA-AKI 的发生发展中起着关键作用。

### 2.1. 血流动力学改变与微循环障碍

脓毒症早期,感染驱动全身炎症反应致使血管调控失衡,外周血管扩张与心输出量减少,肾血流量显著下降,加之血流重新分配,引发肾脏有效循环血容量绝对或相对不足,导致肾脏缺血缺氧[9]。早期充分的液体补充可稳定血容量及保持稳定心输出量,改善患者肾脏缺血缺氧状态,减轻病理损伤[10]。但是,研究发现,脓毒症时氧化应激、自由基损伤肾脏细胞,同时红细胞变形能力下降、白细胞-内皮细

胞相互作用增强等因素均可导致肾脏微血管血流减慢甚至停滞,形成功能性微循环分流[11];尽管心输出量可能维持在正常甚至增高水平,但肾脏灌注压却显著下降,肾小管周围毛细血管早期灌注量可下降 50% [12],一旦进入持续低灌注阶段,单纯的大量补液提升血压无法有效改善肾灌注。而过量补液可导致中心静脉压(Central Venous Pressure, CVP)升高,肾静脉回流受阻,进而使肾小球滤过压降低,肾静脉淤血状态不仅损害了肾脏的宏观血流,也影响了肾内微循环,加剧了组织缺氧,形成肾静脉淤血-间质水肿-灌注恶化的级联损伤,进而加重肾损伤[13];过量补液导致组织水肿加重,肾间质水肿使肾内集合淋巴管塌陷及淋巴回流受阻,富含蛋白质的液体无法被及时运走,在间质中堆积,压迫微循环,增加肾脏内部压力,进一步加重肾脏灌注障碍[14]。

## 2.2. 炎症反应与内皮细胞损伤

脓毒症状态下,大量释放的炎症介质激活免疫系统,直接或间接作用于肾小管上皮细胞和内皮细胞,导致细胞凋亡和坏死[8] [15];过度炎症反应进一步导致补体系统激活、凝血功能异常、肾素-血管紧张素-醛固酮系统(Renin-Angiotensin-Aldosterone System, RAAS)失调,加剧肾脏微循环障碍[15]。同时,机体为对抗过度的炎症反应,释放抗炎介质如白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)调节免疫反应,当炎症与抗炎反应失衡时,可能导致免疫麻痹或免疫抑制状态,影响机感染控制和组织修复[16]。充分液体补充有助于改善全身血液循环,减轻炎症因子风暴对机体的损伤,同时调节炎症反应强度,避免机体免疫失调、促进炎症介质的清除,进而减轻肾脏组织的炎症损伤[6] [7]。有研究发现,脓毒症状态下,缺血肾小管细胞分泌的组蛋白激活中性粒细胞,形成中性粒细胞胞外陷阱(Neutrophil Extracellular Traps, NETs),堵塞肾脏微循环加剧局部缺血、损伤肾脏内皮细胞,加剧肾脏损害[17]。早期及时补充液体有助于改善肾脏灌注,减少缺血所致中性粒细胞的激活,进而极大程度避免肾脏内皮细胞的损伤,而液体过负荷会反向加剧这一过程。但是,也有研究发现,脓毒症时炎症因子大量释放,直接攻击并降解具有血管屏障功能的内皮糖萼(Endothelial Glycocalyx, ESL),导致血管通透性增加,引发全身性水肿[18];液体过负荷会进一步加重 ESL 损伤,导致血管内胶体渗透压进一步降低和毛细血管持续渗漏,促进液体外渗导致肾间质严重水肿,压迫肾小管和毛细血管,加重肾脏损伤[19]。

## 2.3. 代谢重编程与细胞耐受异常

脓毒症状态下,炎症介质的过度释放还可抑制线粒体呼吸链功能、破坏膜电位,诱导线粒体功能障碍及代谢重编程,使细胞由氧化磷酸化转向糖酵解,导致 ATP 生成减少、乳酸蓄积及氧化应激加重[20]。肾小管上皮细胞作为高度依赖线粒体供能的代谢活跃细胞,对上述改变尤为敏感,在能量耗竭与氧化应激作用下易发生细胞水肿、凋亡、坏死脱落及钠钾泵失效,脂肪酸氧化受抑及脂质蓄积进一步加重肾小管损伤[21]。在脓毒症相关急性肾损伤中,通过液体管理可调控组织氧供与细胞代谢状态,参与代谢重编程、细胞耐受的形成与演变[10]。早期适度液体复苏有利于恢复有效循环血容量、改善肾脏灌注及氧输送,从而缓解线粒体功能障碍,抑制炎症驱动的氧化磷酸化向糖酵解转变的代谢重编程,减少乳酸积聚及氧化应激反应,进而在一定程度上促进细胞代谢稳态的恢复、增强器官耐受性[10]。适度的糖酵解增强有助于维持细胞在低氧环境下的存活,而不恰当的液体干预可能打破这种代谢平衡,加重器官损伤。液体过载可能加重内皮糖萼损伤及毛细血管渗漏,导致肾间质水肿及微循环灌注不足,加重组织缺氧,从而进一步加剧线粒体功能障碍与代谢紊乱[19]。此外,SA-AKI 中的代谢适应与腺苷酸活化蛋白激酶(AMP-Activated Protein Kinase, AMPK)等代谢通路密切相关[22],液体过负荷所致的持续组织缺氧和微循环障碍,可能进一步干扰此类适应性代谢调控,导致 AMPK 通路彻底抑制加重细胞损伤。

SA-AKI 是血流动力学紊乱、炎症风暴、微循环障碍与细胞代谢失调共同作用的结果;液体管理不应

仅是容量的简单替换, 而应通过调控微循环、内皮功能、炎症与代谢等机制, 改善肾灌注, 避免加重内皮损伤、炎症反应和组织水肿, 改善 SA-AKI 的预后。因此, 深入理解这些机制是避免“一刀切”式复苏、走向精准化液体治疗的基石。

### 3. 容量管理策略

#### 3.1. 早期积极液体复苏 vs. 限制性液体治疗

脓毒症和脓毒性休克患者早期常存在有效循环血容量不足、血管扩张及组织低灌注, 因此液体复苏长期被视为维持器官灌注和纠正休克的基础治疗。2001 年 Rivers 等首次提出“早期目标导向治疗(early goal-directed therapy, EGDT)”, 在早期复苏阶段(6 小时内)以中心静脉压、平均动脉压、尿量及中心静脉血氧饱和度等指标为目标实施程序化补液和血流动力学干预, 显著降低了严重脓毒症患者的院内病死率, 奠定了“早期积极复苏”在脓毒症救治中的核心地位[23]。2012 版 Surviving Sepsis Campaign (SSC)指南进一步将这一理念量化为 3 小时与 6 小时集束化治疗(Bundle): 在识别脓毒症所致低组织灌注患者(持续低血压或乳酸  $\geq 4$  mmol/L)后, 立即启动定量复苏(3 小时内给予 30 mL/kg 晶体液), 6 小时内达到复苏目标(CVP 8~12 mmHg, 平均动脉压  $\geq 65$  mmHg, 尿量  $\geq 0.5$  mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 中心静脉或混合静脉血氧饱和度分别 $\geq 70\%$ 或 $\geq 65\%$ , 乳酸恢复正常) [24]。但 2014 至 2015 年, ProCESS、ARISE 及 ProMiSe 三项大型多中心随机对照研究对 EGDT 策略进行了再验证, 与基于临床评估的常规治疗相比, EGDT 并未降低脓症患者死亡率[25]。同时, 越来越多研究开始关注液体过负荷的危害。多项研究表明, 早期大量补液虽短期改善心输出量和血压, 但过度复苏会导致组织水肿, 增加肺水肿、静脉淤血、腹腔高压及心力衰竭等并发症风险, 增加死亡率, 且可能加重肾间质水肿和微循环障碍, 导致肾损伤[26]。

随着对液体过负荷危害认识的不断加深, 液体管理策略逐渐从早期积极的液体复苏向保守的限制性液体治疗转变。2006 年 NHLBI ARDSNet 开展的 FACTT 研究(Fluid and Catheter Treatment Trial)显示, 在急性肺损伤患者中依据 CVP 及肺动脉楔压(Pulmonary Artery Occlusion Pressure, PAOP)指导补液, 采用保守液体策略(维持 CVP  $< 4$  mmHg, PAOP  $< 8$  mmHg)虽未降低死亡率, 但可显著改善氧合及缩短机械通气时间[27]。Marik 等也提出脓症患者应减少不必要的液体输入并尽早应用血管活性药物, 以避免液体过负荷带来的不良影响[28], 但如何实施限制性液体复苏没有达成共识。CLASSIC 研究在脓毒性休克患者中, 依据心率及平均动脉压(Mean Arterial Pressure, MAP)作为复苏指标, 比较限制性(初步液体复苏后低血压患者优先使用血管活性药物)与标准液体策略(初步液体复苏后低血压患者继续使用液体复苏), 结果显示与标准液体策略相比, 限制性液体策略并未明显改善患者 90 天死亡率[29]。Glenn Hernandez 等开展的 ANDROMEDA-SHOCK 研究, 对脓毒性休克患者进行限制性液体复苏(初步液体复苏后仍存在 MAP  $< 50$  mmHg 或血乳酸  $> 4$  mmol/L 或皮肤粘膜花斑评分 $> 2$  或尿量 $< 0.1$  mL·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>, 给与 250 ml 至 500 ml 晶体液输注)也未能改善患者 90 天死亡率[30]。

#### 3.2. 目标导向性液体管理

多项研究显示依据心指数、每搏输出量(Stroke Volume, SV)、每搏量变异度(Stroke Volume Variation, SVV)等指标动态变化, 进行目标导向性液体管理(Goal-Directed Fluid Therapy, GDFT), 可改善围手术期与重症患者血流动力学, 提高组织氧合, 降低患者死亡风险、AKI 发生率, 缩短机械通气时长[31]。2021 版 SSC 指南对于存在低灌注的脓毒症或脓毒性休克患者, 提出根据动态评估与个体化反应的 GDFT 液体管理策略: 最初 3 小时内快速输注初始液体(约 30 mL/kg), 后续根据脉压变异度(Pulse Pressure Variation, PPV)、SV、SVV 等动态指标评估液体反应性调整补液方案[6]。由于液体反应性动态评估指标如 PPV 或 SVV 依赖于有创动脉压监测和完全机械通气, 要求高难以正确实施, 且缺乏明确的后续补液策略及停止

时机, GDFT 策略在临床应用受限。

### 3.3. 阶段性液体管理

SSC 于 2023 年发布的脓毒症临床研究优先项目中提出, 将容量管理分为复苏、优化、稳定、撤离四阶段: 复苏阶段快速输注晶体液, 联合去甲肾上腺素维持患者平均动脉压  $\geq 65$  mmHg; 优化阶段根据动态指标调整补液, 必要时加用白蛋白; 稳定阶段限制非必要液体输入; 撤离阶段采用利尿治疗或连续性肾脏替代治疗(Continuous Renal Replacement Therapy, CRRT)清除多余液体[32], 但分阶段的具体标准、液体量阈值、切换时机并未形成共识。2024 年连续性肾替代治疗容量评估与管理专家共识提出, 可针对严重脓毒症合并急性肾损伤患者行 CRRT 阶段性液体管理策略: 发病 6 h 内为微循环障碍期, 通过液体复苏, 纠正患者容量失衡状态, 使血流动力学指标稳定, 纠正患者内环境紊乱, 清除炎症介质; 24~72 h 为再灌注损伤及多器官功能障碍期, 采取限制性液体治疗, 维持容量平衡; 72 h 后为毛细血管渗漏、全身性水肿期, 逐步清除液体, 容量管理采用负平衡目标[33]。但上述建议仅针对实行 CRRT 的患者, 具体脓毒症患者的补液方案、补液目标以及衡量标准目前并未达成共识。

### 3.4. 个体化液体管理

目前, 较多临床指南均提倡对脓症患者进行个体化液体管理, 初始及后续液体复苏以及复苏后主动液体清除应如何个体化是目前脓毒症领域最重要的临床研究问题之一[7] [34]。个体化液体管理强调结合患者病理生理状态(如基础肾功能、感染严重程度)和实时监测数据调整方案[35]。SA-AKI 发病机制涉及血流动力学紊乱、炎症风暴、微循环障碍与细胞代谢失调等多重因素, 基于临床特征、生物标志物或基因组学的亚表型划分可能有助于实现精准液体管理[36]。

从 EGDT 的积极复苏, 到对液体过负荷的警惕与限制, 再到目标导向与分阶段管理, SA-AKI 液体策略的演进体现了重症医学从经验性集束化治疗向“个体化与动态精准”思维的深刻转变。我们应该聚焦更加精准的容量评估手段, 制定个体化容量调控方案, 旨在进一步优化 SA-AKI 患者的液体管理, 改善患者预后; 液体耐受性评估与特殊人群管理等问题, 仍是亟待深入探索的方向。

## 4. 容量和液体反应性评估指标

传统的监测指标在 SA-AKI 患者中预测容量状态和液体反应性的能力有限, 往往导致盲目补液或补液不足, 增加不良预后风险[37]。因此, 寻找更精准、动态的监测手段, 是优化 SA-AKI 液体管理的关键环节。但同时, 更加精确的容量监测对临床医师的技能、临床设备的要求也更加严格, 使得临床适用普遍性受到挑战。

### 4.1. 传统指标

传统的容量评估指标如尿量、心率、平均动脉压、中心静脉压等目前仍是临床一线容量评估指标, 可直观快速反应患者的大致容量状态, 但均具有局限性。

尿量是评估肾灌注的传统指标, 在临床上被广泛应用于评估肾脏功能及患者容量状态。一项纳入 186 例 SA-AKI 患者的前瞻性研究显示, 仅依据少尿启动液体复苏的患者中, 38.7%存在无效复苏, 且液体过负荷发生率显著升高[38]。此外, 尿量还受利尿剂使用、内分泌功能、电解质紊乱等多种因素影响, 如脓症患者常伴随抗利尿激素分泌异常, 可能出现“多尿性肾损伤”, 此时正常尿量无法排除肾实质损伤[39]。因此, 尿量在预测 SA-AKI 患者的液体反应性的敏感性和特异性有限。

CVP 作为经典容量负荷指标, 曾广泛用于指导 SA-AKI 患者的液体管理, 但大量临床证据证实, CVP 受心脏功能、胸腔压力、腹腔压力、血管顺应性等多种因素干扰, 其预测液体反应性的敏感性和特异性

有限[39], 在 SA-AKI 患者中难以准确反映真实容量状态。此外, CVP 为静态指标, 仅能反映某一时刻的容量状态, 无法动态反映患者对液体的反应性, 难以动态指导个体化补液调整[15]。

其他传统指标如心率、MAP 等, 同样难以精准评估容量状态。SA-AKI 患者常伴随全身炎症反应和血管扩张, 此时心率正常或偏低、MAP 维持在正常范围, 但仍存在组织灌注不足[12]。此外, 老年 SA-AKI 患者常因基础心血管疾病导致心率变异性降低, 心率对容量变化的敏感性下降, 进一步限制其临床应用。

## 4.2. 动态监测技术

动态血流动力学监测指标通过评估心脏前负荷储备判断液体反应性, 其临床价值已得到广泛认可。SVV、PPV 等基于心肺相互作用的指标, 在机械通气患者中预测液体反应性好[31], 但在自主呼吸、心律失常或低潮气量通气患者中准确性显著下降[39]。被动抬腿试验(Passive Leg Raising, PLR)作为无创动态评估手段, 通过短暂改变体位增加回心血量, 观察心输出量变化判断液体反应性, 在 SA-AKI 患者中的准确率达 86.7% [31], 且不受通气模式和心律失常影响, 更适用于基层医院; 但在下肢深静脉血栓、限制体位、严重右心衰竭等患者中使用受限。床旁超声因无创、实时的优势成为液体管理监测的重要工具, 可通过评估下腔静脉直径变异度(Inferior Vena Cava Diameter Variation, IVC-CV)、左心室舒张末期容积、肾脏血流灌注等参数综合判断容量状态[8], 但超声检查结果受操作者技能影响较大, 且对于肥胖、胸腹腔积液患者的评估准确性有限。

脉搏指示连续心输出量监测(Pulse-Indicated Continuous Cardiac Output, PiCCO)、肺动脉导管(Pulmonary Artery Catheter, PAC)等有创监测可提供心排血量指数(Cardiac Index, CI)、外周血管阻力(Systemic Vascular Resistance, SVR)等全面血流动力学参数, 为复杂 SA-AKI 患者的液体管理提供精准指导, 但有创操作存在感染、出血等并发症风险, 且增加医疗费用, 仅推荐用于严重血流动力学不稳定或合并多器官功能障碍的患者[40]。2024 年 ESICM 指南建议, 对常规监测下病情不稳定的脓毒症患者, 可考虑使用 PiCCO 等高级血流动力学监测[40]。

微循环障碍是脓毒症病理生理的核心环节, 微循环监测有助于正确评估组织灌注及复苏质量, 2021 版及 2026 版 SCC 指南均推荐以微循环为导向复苏[6] [7]。毛细血管再充盈时间(CRT)及血乳酸均为反映微循环状态的常用指标, 但血乳酸存在滞后性, 需抽血检测, 且受肝功能等因素影响, 无法实时动态反映微循环变化, 不能及时反馈复苏效果; 而 CRT 可以直接反映外周微循环的血流动力学状态, 操作简便, 2026 版 SCC 指南推荐作为床旁首选微循环指标指导复苏[7]。一项多中心随机临床研究(ANDROMEDA-SHOCK-2)发现, 以 CRT 为目标结合脉压、舒张压、容量反应性、心功能进行个体化分层干预, 可以显著减少复苏补液量、改善微循环灌注, 虽未降低 28 天死亡率, 但显著缩短了患者高级生命支持时长, 加速器官功能恢复, 为早期感染性休克的个体化复苏提供了临床证据[41], 但该研究存在非双盲、数据测量主观性及临床决策异质性等局限, 需更多研究进一步证实。

传统静态指标的局限性迫使临床向动态、功能性监测迈进。未来的评估体系很可能是一种“分层整合”模式: 即对大多数患者采用无创或者微创血流动力学动态指标(如超声), 结合微循环监测进行筛查和指导, 而对最危重或复杂的病例, 则有选择地应用高级有创监测。

## 5. 液体种类选择

### 5.1. 晶体液

晶体液因成本低、可及性强常作为液体复苏首选, 但具体类型仍存在争议。生理盐水含氯量高, 可能导致高氯性代谢性酸中毒, 加重肾脏损伤[42]; 平衡盐液(如乳酸林格液)因其较低氯离子含量, 被认为

较生理盐水更接近生理状态。2018年 SMART 研究显示,在危重症患者中,平衡盐液与生理盐水在30天住院死亡率及新发肾脏替代治疗方面无显著差异[43]。2023年一项针对儿童脓毒性休克的多中心 RCT 显示,使用复方电解质溶液进行液体复苏,新发及进展性 AKI 风险均显著低于生理盐水组[44]。2024年欧洲重症监护医学协会指南建议,脓毒症患者液体复苏优先使用平衡盐液而非生理盐水[40]。但大规模 RCT 研究尚未证实平衡盐液在 SA-AKI 患者治疗中的优势。

## 5.2. 胶体液与血液制品

晶液体虽然能快速扩容,纠正休克,改善脏器灌注,但易渗漏,维持时间短,大量输注会进一步加重间质水肿。胶体液通过提高血浆胶体渗透压扩充血容量,扩容效率高,由于分子量大,不易透过毛细血管壁,能长时间维持有效循环血量。但在脓毒症患者中,由于内皮屏障和毛细血管通透性受损,大分子物质也可能渗漏至组织间隙,反而加重水肿,早期补充胶体液并未证实可改善患者临床结局[7]。

胶体液包括羟乙基淀粉、明胶、白蛋白等。羟乙基淀粉作为人工合成胶体,已被证实显著增加严重脓毒症及脓毒性休克患者的90天死亡率并具有潜在肾毒性,与急性肾损伤发生率及肾替代治疗需求增加相关,不推荐在脓毒症或 SA-AKI 患者中使用[6]。明胶也是人工合成胶体,由于分子量较小,扩容能力弱,且存在过敏反应,主要用于麻醉期或失血性休克短暂扩容,相关性研究较少,一项针对心脏外科手术后患者液体复苏液体选择的研究发现,相比复合乳酸钠溶液,琥珀酰化明胶明显增加肾小管损伤风险[45]。2026版 SSC 指南及第28届急性疾病质量倡议共识(ADQI)均不推荐在脓毒症及 SA-AKI 患者中使用明胶作为常规复苏液[7] [15]。白蛋白作为天然胶体,比晶液体能更高效提升有效循环血量、维持胶体渗透压、减轻组织水肿,且可以纠正低蛋白血症[7],ALBIOS 研究表明,尽管白蛋白未能显著降低脓毒症患者28天或90天死亡率,但可改善血流动力学状态[46]。但白蛋白作为血液制品,存在过敏反应风险,且快速升高胶体渗透压,可能增加患者心血管负担导致急性肺水肿、心衰等不良反应[6] [7]。当前高质量证据并不支持将胶体液作为脓毒症或 SA-AKI 患者的常规一线复苏液体,仍以晶液体为首选,特殊人群如肝硬化、低白蛋白血症或需要大量液体复苏的患者可以在晶液体复苏的基础上联合使用白蛋白,但需密切监测患者是否出现过敏、肺水肿等不良反应[6] [7] [40]。

血液制品方面,血浆主要用于纠正凝血功能障碍,其作为容量复苏手段缺乏充分证据支持,且可能增加容量负荷及输血相关不良反应风险,因此不推荐常规预防性输注,仅在活动性出血、凝血障碍时输注[6] [7]。红细胞输注可提高血红蛋白浓度,改善氧输送,增加组织供氧,但难以改善微循环障碍和线粒体功能异常导致的组织氧利用障碍,且可能增加容量超负荷、输血相关肺损伤、免疫抑制及急性肾损伤加重等风险[6] [7]。TRISS 研究证实,在脓毒性休克患者中,积极输注红细胞( $Hb < 9 \text{ g/dL}$ )与限制性输血( $Hb < 7 \text{ g/dL}$ )对患者短期及远期预后并无明显影响[47]。2026版 SSC 指南推荐在  $Hb < 7 \text{ g/dL}$  时输注红细胞,而合并心肌缺血或严重缺氧、灌注不足时可在  $Hb 7\sim 9 \text{ g/dL}$  时考虑输注红细胞[7]。

目前临床液体选择仍存在较多争议,平衡晶液体因其具有更佳的代谢安全性仍是一线复苏液体类型;白蛋白在特定人群(如肝硬化)中显示出价值,但其普适性优势与性价比仍存疑。目前对脓毒症相关急性肾损伤患者液体类型选择仍有待于更精细的临床分型研究,以明确“何种亚型的患者,在何时,使用何种液体”能获得最大净获益。

## 6. 未来研究方向与展望

### 6.1. SA-AKI 患者液体管理的特殊考量

SA-AKI 患者因存在肾静脉淤血、腹内高压、肾间质水肿及肾小球滤过功能下降等特异性病理改变,其液体管理的风险-收益平衡显著异于普通脓毒症患者:液体过负荷可升高中心静脉压、阻碍肾静脉回

流、降低肾小球滤过压, 并加重肾间质水肿与淋巴回流障碍, 形成“淤血-水肿-灌注恶化”的恶性循环[13][14]; 腹内高压会进一步压迫肾血管、减少肾血流量并加剧组织水肿[33]; 而肾脏滤过功能受损使液体清除能力显著下降, 更易快速出现容量过负荷、稀释性电解质紊乱与酸中毒[15]。因此, SA-AKI 液体管理应该更聚焦于监测中心静脉压、腹内压、肾间质水肿及液体反应性[39], 严格控制补液总量与速度, 优先采用动态微创监测, 早期识别淤血与高压状态, 在保证灌注的前提下实施限制性复苏与早期液体负平衡, 避免因单纯追求全身血流动力学稳定而加重肾脏特异性损伤。

## 6.2. 亚表型与新型生物标志物导向的液体管理

SA-AKI 患者具有高度临床与病理异质性, 与预后相关, SA-AKI 发病机制涉及低灌注、炎症反应、内皮细胞损伤、氧化应激、微循环障碍与细胞代谢失调等多重因素, 基于临床特征、生物标志物或基因组学的亚表型划分有助于实现精准液体管理。有研究报道, 基于尿量、血肌酐与尿[TIMP-2]\*[IGFBP7]划分的不同 SA-AKI 亚型(缺血代谢型与炎症渗漏型), 其预后明显不同[48]。而目前最具临床转化潜力的是以内皮损伤与炎症因子为核心的分型组合, 近几年多个临床研究表明, SA-AKI 患者依据多种内皮损伤标志物、炎症因子(如血管紧张素-2、血管紧张素-1、可溶性肿瘤因子受体-1 等)分为高炎症内皮损伤亚型、低炎症内皮损伤亚型, 高炎症内皮损伤亚型患者预后更差, 采用限制性液体管理策略可以显著降低 SA-AKI 患者 28 天死亡率; 低炎症内皮损伤亚型患者采用限制性液体管理策略与开放性液体管理策略两组之间无统计学差异[36][49]。未来需开展大样本队列研究, 验证亚表型划分的有效性, 并制定针对性液体管理方案。血管内皮糖萼损伤标志物可反映微血管通透性, 其水平升高提示需谨慎控制液体输注量, 避免加重血管渗漏[12]; 乳酸代谢相关标志物(如 PDHA1 乙酰化水平)可评估组织缺氧与代谢紊乱程度, 指导液体复苏终点[11]。但因上述指标具有明显滞后性且对临床医护人员及监测试剂要求较高, 目前临床使用较少。尽管通过亚表型及新型生物标志物为导向的液体管理策略仍面临检测成本高、分型标准不统一、大样本循证证据不足等瓶颈, 但可从根本上解决“一刀切”复苏的弊端, 显著提升液体管理的靶向性, 降低过负荷与复苏不足风险, 改善远期肾脏预后。

## 6.3. 人工智能与大数据辅助决策系统

人工智能(Artificial Intelligence, AI)能够整合多维度信息, 构建液体管理决策模型, 实现液体反应性、过负荷风险、最佳补液量与负平衡时机的实时预测, 通过 MIMIC-IV、eICU 等大型重症数据库与本地临床数据完成模型训练, 采用机器学习算法提升预测准确性, 并与床旁监护、超声及肾脏替代治疗设备联动形成闭环决策支持[50]。通过机器学习算法分析海量临床数据, 可识别液体过负荷与肾损伤的预警信号, 预测患者液体反应性, 并自动生成个体化补液方案[50]。一项基于 MIMIC-IV 数据库的研究显示, AI 模型预测 SA-AKI 患者液体反应性优于传统临床评估(曲线下面积为 0.91 vs. 0.68) [51]。但是, 目前这类 AI 模型大多仍处于研究阶段, 存在多数据库多源数据质量不均、模型可解释性不足及缺乏前瞻性临床试验验证临床获益等弊端, 但其临床转化价值突出, 可显著降低经验性决策失误, 缩短复苏达标时间, 尤其能提升基层医院的精准救治能力, 推动 SA-AKI 液体管理向智能化、标准化转型。

## 6.4. 新型液体制剂的研发与应用

现有液体制剂均存在一定局限性, 新型制剂的研发是优化 SA-AKI 液体管理的重要方向。具有抗炎、抗氧化作用的功能性晶体液(如添加谷胱甘肽、维生素 C 的平衡盐溶液)可在补充容量的同时, 通过药理作用减轻肾脏损伤[52]; 靶向血管内皮的胶体液(如修饰白蛋白、纳米颗粒载体)可减少血管渗漏, 提高扩容效率[52]; 含有能量底物的液体(如添加酮体、支链氨基酸的制剂)可改善肾小管上皮细胞代谢重编程异

常, 增强细胞耐受性[22]。在急性呼吸窘迫综合征动物模型中研究发现, 新型人类和恒河猴交叉反应单克隆抗体(STSA-1002)可强效抑制全身炎症反应, 其良好的抗炎效果与高安全性可能为 SA-AKI 患者的液体复苏联合免疫调节治疗提供新方向, 弥补传统液体复苏方案无法阻断补体炎症轴的不足[53]。虽然制剂制备工艺复杂、成本高、动物实验向临床转化效率低、长期安全性与肾脏远期影响数据不足, 但其临床转化潜力显著, 可实现单次补液同时完成扩容、抗炎与肾保护, 减少联合用药, 降低 SA-AKI 向慢性肾脏病转化的风险。

SA-AKI 的液体管理已步入以“精准化、个体化、动态化”为核心的新阶段。未来突破将依赖于三大支柱的融合: 一是基于生物标志物和临床数据的亚表型细分, 实现患者群体的精准识别; 二是利用人工智能与高级监测技术, 实现治疗过程的动态导航; 三是研发具有器官保护功能的新型液体, 从单纯复苏转向治疗性复苏。唯有将病理生理的深刻洞察、前沿技术的辅助决策与个体患者的独特情境相结合, 才能真正优化 SA-AKI 的液体管理, 改善这一危重综合征的预后。

## 参考文献

- [1] Zarbock, A., Koyner, J.L., Gomez, H., Pickkers, P., Forni, L., Nadim, M.K., *et al.* (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury—Treatment Standard. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **39**, 26-35. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfad142>
- [2] 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>
- [3] Chang, L., Chao, Y., Chiu, C., Chen, P. and Lin, H.Y. (2024) Mitochondrial Signaling, the Mechanisms of AKI-To-CKD Transition and Potential Treatment Targets. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 1518. <https://doi.org/10.3390/ijms25031518>
- [4] Kim, J., Kim, Y., Ryoo, S., Sohn, C., Seo, D., Ahn, S., *et al.* (2018) One-Year Progression and Risk Factors for the Development of Chronic Kidney Disease in Septic Shock Patients with Acute Kidney Injury: A Single-Centre Retrospective Cohort Study. *Journal of Clinical Medicine*, **7**, Article 554. <https://doi.org/10.3390/jcm7120554>
- [5] Byrne, L., Obonyo, N.G., Diab, S.D., Dunster, K.R., Passmore, M.R., Boon, A., *et al.* (2018) Unintended Consequences: Fluid Resuscitation Worsens Shock in an Ovine Model of Endotoxemia. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **198**, 1043-1054. <https://doi.org/10.1164/rccm.201801-0064oc>
- [6] Evans, L., Rhodes, A., Alhazzani, W., Antonelli, M., Coopersmith, C.M., French, C., *et al.* (2021) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2021. *Intensive Care Medicine*, **47**, 1181-1247. <https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y>
- [7] Prescott, H.C., Antonelli, M., Alhazzani, W., Möller, M.H., Alshamsi, F., Azevedo, L.C.P., *et al.* (2026) Executive Summary: Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock 2026. *Critical Care Medicine*, **54**, 715-724. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000007089>
- [8] Kounatidis, D., Vallianou, N.G., Psallida, S., Panagopoulos, F., Margellou, E., Tsilingiris, D., *et al.* (2024) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Where Are We Now? *Medicina*, **60**, Article 434. <https://doi.org/10.3390/medicina60030434>
- [9] Srdić, T., Đurašević, S., Lakić, I., Ružičić, A., Vujović, P., Jevđović, T., *et al.* (2024) From Molecular Mechanisms to Clinical Therapy: Understanding Sepsis-Induced Multiple Organ Dysfunction. *International Journal of Molecular Sciences*, **25**, Article 7770. <https://doi.org/10.3390/ijms25147770>
- [10] Zampieri, F.G., Bagshaw, S.M. and Semler, M.W. (2023) Fluid Therapy for Critically Ill Adults with Sepsis. *JAMA*, **329**, 1967-1980. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.7560>
- [11] An, S., Yao, Y., Hu, H., Wu, J., Li, J., Li, L., *et al.* (2023) PDHA1 Hyperacetylation-Mediated Lactate Overproduction Promotes Sepsis-Induced Acute Kidney Injury via Fis1 Lactylation. *Cell Death & Disease*, **14**, Article No. 457. <https://doi.org/10.1038/s41419-023-05952-4>
- [12] Molema, G., Zijlstra, J.G., van Meurs, M. and Kamps, J.A.A.M. (2022) Renal Microvascular Endothelial Cell Responses in Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Nature Reviews Nephrology*, **18**, 95-112. <https://doi.org/10.1038/s41581-021-00489-1>
- [13] Chen, X., Wang, X., Honore, P.M., Spapen, H.D. and Liu, D. (2018) Renal Failure in Critically Ill Patients, Beware of Applying (Central Venous) Pressure on the Kidney. *Annals of Intensive Care*, **8**, 91. <https://doi.org/10.1186/s13613-018-0439-x>

- [14] Russell, P.S., Hong, J., Windsor, J.A., Itkin, M. and Phillips, A.R.J. (2019) Renal Lymphatics: Anatomy, Physiology, and Clinical Implications. *Frontiers in Physiology*, **10**, Article 251. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00251>
- [15] Zarbock, A., Nadim, M.K., Pickkers, P., Gomez, H., Bell, S., Joannidis, M., *et al.* (2023) Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Consensus Report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup. *Nature Reviews Nephrology*, **19**, 401-417. <https://doi.org/10.1038/s41581-023-00683-3>
- [16] Torres, J.S.S., Tamayo-Giraldo, F.J., Bejarano-Zuleta, A., Nati-Castillo, H.A., Quintero, D.A., Ospina-Mejía, M.J., *et al.* (2025) Sepsis and Post-Sepsis Syndrome: A Multisystem Challenge Requiring Comprehensive Care and Management—A Review. *Frontiers in Medicine*, **12**, Article 1560737. <https://doi.org/10.3389/fmed.2025.1560737>
- [17] Nakazawa, D., Kumar, S.V., Marschner, J., Desai, J., Holderied, A., Rath, L., *et al.* (2017) Histones and Neutrophil Extracellular Traps Enhance Tubular Necrosis and Remote Organ Injury in Ischemic AKI. *Journal of the American Society of Nephrology*, **28**, 1753-1768. <https://doi.org/10.1681/asn.2016080925>
- [18] Sullivan, R.C., Rockstrom, M.D., Schmidt, E.P. and Hippensteel, J.A. (2021) Endothelial Glycocalyx Degradation during Sepsis: Causes and Consequences. *Matrix Biology Plus*, **12**, Article ID: 100094. <https://doi.org/10.1016/j.mbplus.2021.100094>
- [19] Uchimido, R., Schmidt, E.P. and Shapiro, N.I. (2019) The Glycocalyx: A Novel Diagnostic and Therapeutic Target in Sepsis. *Critical Care*, **23**, Article No. 16. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2292-6>
- [20] Poudel, N., Zheng, S., Schinderle, C.M., Sun, N., Hu, S. and Okusa, M.D. (2020) Peritubular Capillary Oxygen Consumption in Sepsis-Induced AKI: Multi-Parametric Photoacoustic Microscopy. *Nephron*, **144**, 621-625. <https://doi.org/10.1159/000511167>
- [21] Aguilar, M.G., AlHussen, H.A., Gandhi, P.D., Kaur, P., Pothacamuri, M.A., Talikoti, M.A.H., *et al.* (2024) Sepsis-associated Acute Kidney Injury: Pathophysiology and Treatment Modalities. *Cureus*, **16**, e75992. <https://doi.org/10.7759/cureus.75992>
- [22] Toro, J., Manrique-Caballero, C.L. and Gómez, H. (2021) Metabolic Reprogramming and Host Tolerance: A Novel Concept to Understand Sepsis-Associated AKI. *Journal of Clinical Medicine*, **10**, Article 4184. <https://doi.org/10.3390/jcm10184184>
- [23] Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., *et al.* (2001) Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, **345**, 1368-1377. <https://doi.org/10.1056/nejmoa010307>
- [24] Dellinger, R.P., Levy, M.M., Rhodes, A., Annane, D., Gerlach, H., Opal, S.M., *et al.* (2013) Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock, 2012. *Intensive Care Medicine*, **39**, 165-228. <https://doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>
- [25] Hernández, G., Ospina-Tascón, G.A., Damiani, L.P., Estenssoro, E., Dubin, A., Hurtado, J., *et al.* (2019) Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality among Patients with Septic Shock. *JAMA*, **321**, 654-664. <https://doi.org/10.1001/jama.2019.0071>
- [26] Kim, I.Y., Kim, S., Ye, B.M., Kim, M.J., Kim, S.R., Lee, D.W., *et al.* (2023) Effect of Fluid Overload on Survival in Patients with Sepsis-Induced Acute Kidney Injury Receiving Continuous Renal Replacement Therapy. *Scientific Reports*, **13**, Article No. 2796. <https://doi.org/10.1038/s41598-023-29926-w>
- [27] Wiedemann, H.P., Wheeler, A.P., Bernard, G.R., Thompson, B.T., Hayden, D., deBoisblanc, B., *et al.* (2006) Comparison of Two Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *The New England Journal of Medicine*, **354**, 2564-2575.
- [28] Marik, P.E., Byrne, L. and van Haren, F. (2020) Fluid Resuscitation in Sepsis: The Great 30 mL per Kg Hoax. *Journal of Thoracic Disease*, **12**, S37-S47. <https://doi.org/10.21037/jtd.2019.12.84>
- [29] The National Heart, Lung, and Blood Institute Prevention and Early Treatment of Acute Lung Injury Clinical Trials Network (2023) Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *New England Journal of Medicine*, **388**, 499-510. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2212663>
- [30] Meyhoff, T.S., Hjortrup, P.B., Wetterslev, J., Sivapalan, P., Laake, J.H., Cronhjort, M., *et al.* (2022) Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, **386**, 2459-2470. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2202707>
- [31] Yu, J., Che, L., Zhu, A., Xu, L. and Huang, Y. (2022) Goal-Directed Intraoperative Fluid Therapy Benefits Patients Undergoing Major Gynecologic Oncology Surgery: A Controlled Before-And-After Study. *Frontiers in Oncology*, **12**, Article 833273. <https://doi.org/10.3389/fonc.2022.833273>
- [32] Dellinger, R.P., Rhodes, A., Evans, L., Alhazzani, W., Beale, R., Jaeschke, R., *et al.* (2023) Surviving Sepsis Campaign. *Critical Care Medicine*, **51**, 431-444. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005804>
- [33] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 连续性肾替代治疗容量评估与管理专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2024, 40(1): 74-81.

- [34] De Backer, D., Deutschman, C.S., Hellman, J., Myatra, S.N., Ostermann, M., Prescott, H.C., *et al.* (2024) Surviving Sepsis Campaign Research Priorities 2023. *Critical Care Medicine*, **52**, 268-296. <https://doi.org/10.1097/ccm.00000000000006135>
- [35] Monnet, X., Lai, C. and Teboul, J. (2023) How I Personalize Fluid Therapy in Septic Shock? *Critical Care*, **27**, Article No. 123. <https://doi.org/10.1186/s13054-023-04363-3>
- [36] Kiernan, E., Zelnick, L.R., Khader, A., Coston, T.D., Bailey, Z.A., Speckmaier, S., *et al.* (2025) Molecular Phenotyping of Sepsis and Differential Response to Fluid Resuscitation. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **211**, 1681-1688. <https://doi.org/10.1164/rccm.202412-2377oc>
- [37] Douglas, I.S., Alapat, P.M., Corl, K.A., Exline, M.C., Forni, L.G., Holder, A.L., *et al.* (2020) Fluid Response Evaluation in Sepsis Hypotension and Shock: A Randomized Clinical Trial. *Chest*, **158**, 1431-1445. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.04.025>
- [38] White, K.C., Serpa-Neto, A., Hurford, R., Clement, P., Laupland, K.B., See, E., *et al.* (2023) Sepsis-associated Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit: Incidence, Patient Characteristics, Timing, Trajectory, Treatment, and Associated Outcomes. a Multicenter, Observational Study. *Intensive Care Medicine*, **49**, 1079-1089. <https://doi.org/10.1007/s00134-023-07138-0>
- [39] Huo, Y., Wang, X., Li, B., Rello, J., Kim, W.Y., Wang, X., *et al.* (2022) Impact of Central Venous Pressure on the Mortality of Patients with Sepsis-Related Acute Kidney Injury: A Propensity Score-Matched Analysis Based on the MIMIC IV Database. *Annals of Translational Medicine*, **10**, 199-199. <https://doi.org/10.21037/atm-22-588>
- [40] Arabi, Y.M., Belley-Cote, E., Carsetti, A., De Backer, D., Donadello, K., Juffermans, N.P., *et al.* (2024) European Society of Intensive Care Medicine Clinical Practice Guideline on Fluid Therapy in Adult Critically Ill Patients. Part 1: The Choice of Resuscitation Fluids. *Intensive Care Medicine*, **50**, 813-831. <https://doi.org/10.1007/s00134-024-07369-9>
- [41] (2025) Personalized Hemodynamic Resuscitation Targeting Capillary Refill Time in Early Septic Shock: Research Summary. *JAMA*, **334**, e2520962.
- [42] 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>
- [43] Semler, M.W., Self, W.H., Wanderer, J.P., Ehrenfeld, J.M., Wang, L., Byrne, D.W., *et al.* (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*, **378**, 829-839. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1711584>
- [44] Sankar, J., Muralidharan, J., Lalitha, A.V., Rameshkumar, R., Pathak, M., Das, R.R., *et al.* (2023) Multiple Electrolytes Solution versus Saline as Bolus Fluid for Resuscitation in Pediatric Septic Shock: A Multicenter Randomized Clinical Trial\*. *Critical Care Medicine*, **51**, 1449-1460. <https://doi.org/10.1097/ccm.0000000000005952>
- [45] Smart, L., Boyd, C., Litton, E., Pavey, W., Vlaskovsky, P., Ali, U., *et al.* (2021) A Randomised Controlled Trial of Succinylated Gelatin (4%) Fluid on Urinary Acute Kidney Injury Biomarkers in Cardiac Surgical Patients. *Intensive Care Medicine Experimental*, **9**, Article No. 48. <https://doi.org/10.1186/s40635-021-00412-9>
- [46] Caironi, P., Tognoni, G., Masson, S., Fumagalli, R., Pesenti, A., Romero, M., *et al.* (2014) Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, **370**, 1412-1421. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1305727>
- [47] Holst, L.B., Haase, N., Wetterslev, J., Wernerman, J., Guttormsen, A.B., Karlsson, S., *et al.* (2014) Lower versus Higher Hemoglobin Threshold for Transfusion in Septic Shock. *New England Journal of Medicine*, **371**, 1381-1391. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1406617>
- [48] Titeca-Beauport, D., Diouf, M., Daubin, D., Vong, L.V., Belliard, G., Bruel, C., *et al.* (2024) The Combination of Kidney Function Variables with Cell Cycle Arrest Biomarkers Identifies Distinct Subphenotypes of Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: A POST-HOC Analysis (the PHENAKI Study). *Renal Failure*, **46**, Article ID: 2325640. <https://doi.org/10.1080/0886022x.2024.2325640>
- [49] Wiersema, R., Jukarainen, S., Vaara, S.T., Poukkanen, M., Lakkisto, P., Wong, H., *et al.* (2020) Two Subphenotypes of Septic Acute Kidney Injury Are Associated with Different 90-Day Mortality and Renal Recovery. *Critical Care*, **24**, Article No. 150. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-02866-x>
- [50] Jiang, W., Zhang, Y., Weng, J., Song, L., Liu, S., Li, X., *et al.* (2025) Explainable Machine Learning Model for Predicting Persistent Sepsis-Associated Acute Kidney Injury: Development and Validation Study. *Journal of Medical Internet Research*, **27**, e62932. <https://doi.org/10.2196/62932>
- [51] Yue, S., Li, S., Huang, X., Liu, J., Hou, X., Zhao, Y., *et al.* (2022) Machine Learning for the Prediction of Acute Kidney Injury in Patients with Sepsis. *Journal of Translational Medicine*, **20**, Article No. 215. <https://doi.org/10.1186/s12967-022-03364-0>
- [52] Tseng, C., Chen, T., Wu, M., Chan, M., Shih, M. and Tu, Y. (2020) Resuscitation Fluid Types in Sepsis, Surgical, and

Trauma Patients: A Systematic Review and Sequential Network Meta-Analyses. *Critical Care*, **24**, Article No. 693.  
<https://doi.org/10.1186/s13054-020-03419-y>

- [53] Fang, Y., Wang, X., Xu, C., Zhu, Q., Zang, X., Liu, J., *et al.* (2025) Preclinical Evaluation of STSA-1002, a Novel Human and Rhesus Monkeys Cross-Reactive Monoclonal Antibody Targeting C5a, in Acute Respiratory Distress Syndrome Models. *International Immunopharmacology*, **164**, Article ID: 115338.  
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2025.115338>