

신장과 폐의 양방향 소통

순천향대학교 천안병원 신장내과

길 효 욱

Bidirectional Crosstalk between Kidney and Lung

Hyo-Wook Gil

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, Cheonan, Korea

Data reported recently suggest that acute kidney injury (AKI) is a systemic disease that adversely affects the function of other organs—including the heart, lung, liver, brain and immune system—which is related to the high mortality rate of affected patients. Kidney and lung function are closely related in both health and disease. Data support deleterious bidirectional crosstalk between the lung and kidney. AKI is a common complication in patients with acute respiratory distress syndrome, and has been reported to exert adverse effects on the lungs. Mortality rates for AKI combined with acute lung injury (ALI) can be up to 80% in critically ill patients. Although AKI-associated ALI presents clinically as increased pulmonary edema, the mechanism of AKI-associated ALI extends beyond simple volume overload. Data from animal studies suggest that AKI-induced pulmonary edema is related to both cardiogenic edema (due to elevated hydrostatic pressure) and non-cardiogenic edema (due to pulmonary endothelial and epithelial cell injury caused by inflammation, oxidative stress, and apoptosis). ALI with mechanical ventilation causes a decline in renal hemodynamic function and apoptosis. Elucidation of the mechanisms of kidney–lung crosstalk would facilitate development of effective therapies and reduce the mortality rate of AKI combined with respiratory failure. (Korean J Med 2016;90:389-393)

Keywords: Acute kidney injury; Respiratory distress syndrome, Adult; Acute lung injury

서 론

신부전은 신장 자체의 기능 상실뿐만 아니라 타 장기의 기능에 영향을 미친다. 또한 간, 심장, 폐의 기능 저하에 따라 이차적으로 신부전이 오는 경우는 임상적으로 흔하게 관찰되어 왔다[1,2]. 최근 임상적, 실험실적 연구를 통해 신장과 심장, 간, 폐, 뇌, 혈액 등이 서로 밀접하게 crosstalk을 하고

있다고 제시되고 있다. 이 중 신장과 폐는 생리적으로도 밀접한 연관이 있는데 산 염기조절, 혈압과 체액 항상성 유지, renin angiotensin system 등으로 연결되어 있으나 질병 상태에서 서로에게 어떠한 영향을 미치는지는 잘 알려져 있지 않다. 하지만 과거 1950년대부터 급성 신부전 발생시 흉부 X선 사진에서 폐의 투과도 증가가 관찰된다고 보고하였고, 만성 신부전 환자에게서도 심장의 비대 없이도 폐부종이 관찰되

Correspondence to Hyo-Wook Gil, M.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Soonchunhyang University Cheonan Hospital, 31 Soonchunhyang 6gil, Dongnam-gu, Cheonan 31151, Korea

Tel: +82-41-570-3671, Fax: +82-41-574-5762, E-mail: hwgil@schmc.ac.kr

Copyright © 2016 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

어 uremic lung이라고 명명하기도 하였으나 투석의 발전으로 이러한 용어는 더 이상 사용하지는 않았다[3]. 이후 신장과 폐와의 연관성에 대한 연구는 점차 줄었으나 최근 급성 폐부전 또는 급성 신부전에서 서로 밀접한 연관성이 있다고 제기되고 있다. 급성 신부전의 조기 진단을 위해 많은 바이오마커가 개발되어 왔으나 아직까지도 급성 신부전 환자의 사망률은 과거에 비해 큰 차이를 보이지 않고 있으며 특히 급성 신부전과 폐 손상이 동반시 매우 높은 사망률을 보인다. 투석의 발달에 불구하고 사망률이 감소하지 않은 것은 신부전이 타 장기에 영향을 미치기 때문으로 생각되며 이에 대한 치료 및 예방이 필요하다는데 공감을 얻고 있다. 본고에서는 최근에 밝혀지고 있는 폐와 신장의 연결고리에 대해 폐 손상이 신장에 미치는 영향과 신장 손상이 폐에 미치는 영향을 임상 자료와 실험실적 근거를 살펴보고자 한다.

폐 손상이 신장에 미치는 영향

폐 손상은 산소 및 이산화탄소 분압 변화, 염증성 사이토카인 분비, 심폐 상호작용을 통한 심박출량의 변화로 신장에 영향을 미칠 수 있다. 신장은 산소 농도에 매우 민감한 장기이다. 산소 농도 변화에 따른 자기조절작용(autoregulation)의 보상 기전으로 항상성을 유지하지만 급성 폐 손상이 이런 방어기전이 충분치 않아 신장의 혈류량이 줄 수 있다. 부종이 관찰되는 25명의 안정적인 만성 폐쇄성 폐 질환 환자를 대상으로 한 연구에서 심장 기능에 이상은 없으나 증가된 이산화탄소 분압이 신장 혈관 수축을 일으켜 혈류량이 줄어 결국 사구체 여과율 감소와 체액 저류가 온다고 보고하였고 또한 이러한 영향을 주는 데에는 저산소보다 이산화탄소의 분압이 중요하다고 보고하였다[4]. 만성 폐쇄성 폐 질환 환자의 부종의 기전 중 하나로 증가된 이산화탄소가 신장 세뇨관의 Na^+/H^+ 역방향 수송체 자극과 신장내 교감신경 자극으로 인해 소듐 저류가 기전으로 제시된다.

급성 폐 손상(acute lung injury)이나 더 심한 형태인 급성 호흡곤란증후군(acute respiratory distress syndrome)에서 비심인성 폐부종이 관찰되며, 다장기 부전으로 진행하기도 한다[5]. 또한 이런 경우 대부분 기계 환기를 하기 때문에 급성 폐 손상 자체와 기계 환기에 따른 영향으로 신장 기능에 이상이 올 수 있다[6,7]. 폐부전에 따른 신장 기능의 이상의 원인으로 혈액학적 변화, 혈중 산소 및 이산화탄소 분압의 변화, 사이토카인 증가와 관련 있는 biotrauma가 그 기전으로

제시된다. 특히 호기종말양압(positive endexpiratory pressure, PEEP) 기계 환기의 경우 심박출량의 감소와 같은 혈액학적 변화와, 교감신경의 항진, renin angiotensin축의 증가, 항이노호르몬 분비 및 atrial natriuretic peptides 분비 등의 신경호르몬에 관한 변화로 인해 사구체 여과율 감소와 체액의 저류가 올 수 있다[8]. 동물 실험에서 PEEP을 주었을 때 의미 있게 소변양 저하, 소변 소듐 배설 감소, 사구체 여과율 감소가 관찰되었다[9]. 이는 위에 말한 다양한 기전이 같이 작용했기 때문일 것이다. 임상 연구인 Acute Respiratory Distress Syndrome Network (ARDSNet) 연구에서 급성 폐 손상이 low tidal volume으로 기계 환기를 하는 경우 급성 신부전의 기간이 줄어든다고 보고하였다[10]. 하지만 이 연구에서는 급성 신부전을 creatinine 2.0 mg/dL 이상으로 정의하였기에 해석상 주의가 필요하다. 이후 ARDSNet [10-12]에 포함된 876명의 대상으로 급성 신부전을 creatinine이 기저보다 50% 이상 상승을 하였을 때 정의했을 때, 24%에서 급성 신부전이 발생하였고, 신부전이 있는 그룹의 사망률은 58%로 없는 환자 28%에 비해 유의하게 높았다[6]. 급성 폐 손상 시에 혈중 산소 분압 감소와 이산화탄소 분압 증가는 만성 폐쇄성 폐 질환 환자와 비슷하게 신장에 영향을 미칠 것이다. 기계 환기 시에 염증성(proinflammatory) 매개물질들이 증가해서 전신에 영향을 미치는데, 기계 환기 환자의 기관지 폐포세척액과 혈중에서 높은 TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-8이 관찰되는 것은 염증성 사이토카인이 타 장기에 영향을 줄 수 있음을 시사한다[13]. 급성 폐 손상 환자에서 기계 환기를 하는 경우 더 높은 신부전 발생을 보였다[7]. 동물 실험에서도 기계 환기시 신장에 세포자멸이 관찰되는데 이런 결과를 종합해 보면 급성 폐 손상과 기계 환기에 의한 염증성 물질의 증가로 인해 신장 손상이 발생할 수 있음을 시사한다.

여러 동물 실험 등에서 급성 폐 손상에 의한 신부전 기전이 밝혀지고 있으나 아직까지 치료에 대한 연구들은 미흡한 편이다. 현재까지의 임상적 연구들을 살펴보면 기계 환기 시 폐 보호 기계 환기 치료가 염증 반응을 줄여주어 폐를 보호하는 효과 이외에도 급성 신부전을 의미 있게 줄였다[7,13]. 급성 신부전과 급성 폐부전이 있는 환자에서 체액과다시 사망률이 증가한다는 것은 잘 알려져 있지만, 치료적으로 저체액을 유지 시에 폐 기능의 호전과 급성 신부전 등의 빈도의 증가는 없었으나, 결과적으로 사망률은 줄이지 못하였다[14]. 하지만 이 연구에서도 급성 신부전의 정의를 creatinine 2.0 mg/dL 이상으로 하였기 때문에 급성 신부전의 발생에 차이

를 보이지 않았을 수 있고, 또한 저체액 그룹에서 오히려 더 높은 creatinine 수치를 보여 향후 연구에서는 좀 더 타당한 급성 신부전의 정의를 사용하고 중심정맥압을 이용한 체액의 상태를 파악하는 것보다 더 효과적인 방법이 무엇인지 연구가 필요한 실정이다. 요약하자면, 폐 손상시 다른 장기들, 특히 신장과 crosstalk할 수 있다. 또한 기계 환기를 하는 급성 폐 손상 환자에서는 가스 교환 장애, 사이토카인의 증가, 심박출량의 감소, 교감신경의 항진, 항이노호르몬 분비 장애 등이 관여하여 신장 손상이 올 수 있다. 신부전이 동반된 폐 손상 환자에서 사망률이 높기 때문에 향후 연구는 폐 기능의 보전뿐만 아니라 신장 기능 악화를 방지할 수 있는 치료적 방법에 대한 접근이 필요하다.

신장 손상이 폐에 미치는 영향

급성 신부전 환자는 기계 환기가 필요한 호흡부전이 발생할 확률이 두 배 증가하며, 투석을 필요로 할 정도의 심한 급성 신부전 환자 역시 기계 환기가 필요로 할 확률이 더욱 높아진다[15,16]. 또한 기계 환기가 필요한 급성 신부전 환자의 경우 사망률이 81%로 급성 신부전과 폐 손상이 동반되는 경우 매우 높은 사망률을 보인다. 급성 신부전 환자가 폐 이외의 다른 장기부전을 동반한 경우보다 폐부전이 있을 때 사망률이 더 증가한다. 신장과 폐와의 상호관계를 알아내고 이에 대한 적절한 치료를 개발하는 것은 급성 신부전 치료에 있어 중요할 수 있다. 임상적으로 급성 신부전에 의한 호흡기적 합병증은 심장성 또는 비심장성 폐부종, 폐의 체액 제거 능력 감소, 기계 환기가 필요로 한 호흡부전으로 나눌 수 있다[2]. 이에 대한 기전 연구는 주로 실험실적으로 증명되고 있으나 기전에 대한 이해는 향후 치료의 방향을 설정하는데 중요하기 때문에 좀 더 자세히 알아보겠다.

급성 신부전에서 심장성 폐부종(cardiogenic pulmonary edema)

일반적으로 급성 신부전 환자에서 체액과잉은 흔하게 관찰되며 발생시 사망률이 높아진다고 알려져 있다. 한 연구에서는 체액과잉이 있는 환자의 사망률이 2.07배 상승한다고 보고하였다[17]. 급성 신부전에 의한 심장성 폐부종의 경우 심장 기능이 정상인 경우에도 발생할 수 있으며 중심정맥압의 상승이 동반된 상태에서 흉부 방사선상 양측 폐의 침윤이 있는 경우 의심을 할 수 있다. 신 기능 장애로 인해 정수압이

상승하여 폐 간질에 부종이 발생하게 된다. 정수압 상승을 줄이기 위해 이노제 투여 및 투석을 통해 체액을 제거하면 호전될 수 있다.

급성 신부전에서 비심장성 폐부종(non-cardiogenic pulmonary edema)

임상적 근거

폐의 내피세포 손상시 모세혈관 안의 체액이 직접 간질로 빠져나갈 수 있어 비심장성 폐부종이 온다. 폐의 내피세포와 상피세포가 동시에 손상 시에는 폐포성 부종(alveolar pulmonary edema)까지 발생하며 부종액에 단백질이 포함되어 있다. 이런 경우 심 기능, 중심정맥압, 폐동맥설입압(pulmonary capillary wedge pressure)은 정상으로 관찰된다[5]. 흉부 방사선 촬영만으로 심장성과 감별이 되지 않는다. 급성 신부전 환자를 대상으로 한 소규모 임상 연구에서 정상 또는 낮은 폐동맥설입압에서도 폐부종이 관찰되었는데 이는 비심인성 폐부종이 급성 신부전과 연관 있음을 시사하는 소견이다[18,19]. 급성 신부전 환자의 부검에서 폐부종과 관련된 폐의 백혈구 침착이 관찰된다[20]. 또한 급성 신부전이 없는 환자에 비해 급성 신부전이 있는 환자에서 폐부종액에서 단백질이 많이 검출되는데 이는 급성 신부전이 비심장성 폐부종의 발생과 관련이 있는 것을 시사한다. 이에 대한 관련 기전으로 급성 신부전시 발생하는 염증성 물질과 산화 스트레스 등이 관련있을 것으로 추정된다. 급성 신부전 환자의 자료를 보아도 혈중 IL-6, IL-8, TNF가 증가해 있으며 IL-6 농도는 사망률과 밀접한 연관이 있다[21]. 이러한 결과들은 급성 신부전에 의한 폐 손상에 있어 염증성 매개물질들이 직접적인 내피세포 손상을 초래해 폐부종이 발생한다는 걸 시사한다.

실험실적 근거

임상 연구에 비해 동물 실험에서는 더 많은 근거들이 제시되고 있다. 양쪽 신장의 허혈재관류 손상 후 폐에 중성구 침착이 관찰되며, 단백질, 염증성 유전자의 증가가 관찰된다[22]. 폐의 염증은 신장의 허혈성 손상 후에 1-2시간 후에 관찰되며, 4-8시간 후에 최고를 보이고 24-36시간 후에 정상 수준으로 떨어진다[22-24]. 중성구의 침착은 내피세포를 따라 침착이 일어나기 때문에 환자에서 발생하는 폐부종의 원인으로 설명될 수 있다. 폐 손상에 관여하는 TNF, TNFR1, ICAM-1 등 여러 염증성 매개물질이 관여할 것으로 제시되고 있다. IL-6 시그널링이 염증성 반응과 관련 있고, IL-10이 IL-6의 작용을 억제하여 폐 손상을 줄여줄 수 있어 치료로서

가능성이 제시되었다[23,25]. 폐부종 발생의 중요한 기전 중 하나는 폐상피세포의 체액에 대한 제거 능력이다. 폐의 상피세포에서 소듐 채널, Na-K ATPase, aquaporin-5와 -1의 발현이 알려져 있고 이 채널들은 체액 제거에 관여하는데 급성 신부전 동물 모델에서 이러한 채널의 기능이 떨어지는 것이 관찰된다[26,27]. 즉 급성 신부전에 의해 폐의 내피세포, 상피세포 모두가 손상이 올 수 있으며 이로 인해 폐부종이 발생하는 것으로 생각되어진다.

급성 신부전에서 폐의 세포자멸(apoptosis)과 산화 스트레스(oxidative stress)

산화 스트레스는 급성 신부전과 연관된 폐 손상에 중요 역할을 할 수 있다. 횡문근 용해증 쥐모델에서 급성 신부전과 폐에 염증세포 증가 및 투과도 증가가 관찰되며 폐에서 산화 스트레스의 증가 및 항산화 물질의 감소가 관찰된다[28]. 세포자멸은 손상된 세포를 제거하는데 매우 중요한 기전이지만 과도하게 발생시 질병 상태가 될 수 있는데 급성 폐 손상에 세포자멸 반응이 관여하는 것은 잘 알려져 있다. 급성 신부전 동물 모델에서 폐에서 세포자멸을 증가시키는 유전자 발현이 증가함이 관찰되고 caspase 의존성 세포자멸도 관찰된다[22]. 급성 신부전에 의한 폐의 산화 스트레스 증가 및 세포자멸 유도가 폐 손상의 하나의 기전으로 작용할 수 있을 것이다.

급성 신부전 환자에서 폐 기능 보전을 위한 치료

급성 신부전의 조기 진단에 대한 연구는 많은 진전이 있었으나 아직 특별한 치료는 없다. 위에서 언급했듯 급성 신부전과 기계 환기를 동반한 폐 손상이 있는 경우 폐를 보호하기 위한 low tidal volume이 신장 손상을 줄여주나, 그 외 다른 어떠한 치료가 두 장기를 보호하는데 도움이 되는지 모른다. 다만 기전적으로 급성 신부전에 의한 폐 손상에 염증 매개성 물질이 관여하므로 이를 제거하는 지속적 정정맥 혈액투석여과법이 도움이 될 것 같지만 현재까지는 일반적인 혈액투석보다 사망률을 줄여주는 못한다고 보고되어 향후 개별 염증 매개물질 제거에 따른 효과를 알아보아야 할 것이다. 최근 소규모 연구에서 57명의 폐혈증성 급성 신부전 환자에서 pulse indicator continuous cardiac output (PICA)을 이용하여 24시간 지속적 신대체 요법(continuous renal replacement therapy, CRRT)을 하는 경우 폐부종을 나타내는 여러 지표가

호전되고 중환자실 입원 기간이 줄었다고 보고하였다[29]. 이는 PICA라는 특별한 모니터링 장치를 이용하는 방법이지만 향후 급성 신부전시 CRRT의 용량을 정하거나 체액량을 조절하는데 도움을 줄 수 있을 것으로 생각된다. 체외막산소공급(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)은 급성 호흡성 곤란증후군 환자에게서 사용되어지고 있다. 급성 호흡 부전과 급성 신부전이 동반된 환자에서 CRRT와 ECMO를 동시에 시행하는 것의 효과는 아직 논란의 여지는 있으나 안전하고 효과적으로 혈액을 정화시킬 수 있다는 보고들이 있어 희망적이라고 생각된다[30]. 국내에서는 여러 외인적인 요인으로 ECMO 사용이 제한적이긴 하나 향후 CRRT를 동반해서 사용시 폐와 신장의 보호 효과를 나타내는지 세심한 관찰이 필요할 것이다.

결 론

급성 신부전과 급성 폐 손상이 동반시 매우 높은 사망률을 보인다. 또한 폐 기능이 떨어지는 경우 신장의 기능에 장애가 오고 반대로 급성 신부전에 의해 폐 손상이 올 수 있음이 여러 연구를 통해 제시되고 있다. 폐와 신장 간의 crosstalk에 대한 기전을 연구하는 것은 급성 신부전 환자의 치료를 향상시킬 수 있고 사망률을 줄이는데 도움을 줄 수 있다.

중심 단어: 급성 신부전; 급성 호흡곤란증후군; 급성 폐 손상

REFERENCES

1. Shiao CC, Wu PC, Huang TM, et al. Long-term remote organ consequences following acute kidney injury. *Crit Care* 2015;19:438.
2. Faubel S, Edelstein CL. Mechanisms and mediators of lung injury after acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol* 2016;12:48-60.
3. Bass HE, Singer E. Pulmonary changes in uremia. *J Am Med Assoc* 1950;144:819-823.
4. Hemlin M, Ljungman S, Carlson J, et al. The effects of hypoxia and hypercapnia on renal and heart function, haemodynamics and plasma hormone levels in stable COPD patients. *Clin Respir J* 2007;1:80-90.
5. Matthay MA, Ware LB, Zimmerman GA. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest* 2012;122:2731-2740.
6. Liu KD, Matthay MA. Advances in critical care for the nephrologist: acute lung injury/ARDS. *Clin J Am Soc Nephrol*

- 2008;3:578-586.
7. Ranieri VM, Giunta F, Suter PM, Slutsky AS. Mechanical ventilation as a mediator of multisystem organ failure in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2000;284:43-44.
 8. Koyner JL, Murray PT. Mechanical ventilation and the kidney. *Blood Purif* 2010;29:52-68.
 9. Hall SV, Johnson EE, Hedley-Whyte J. Renal hemodynamics and function with continuous positive-pressure ventilation in dogs. *Anesthesiology* 1974;41:452-461.
 10. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med* 2000;342:1301-1308.
 11. Ketoconazole for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. The ARDS Network. *JAMA* 2000;283:1995-2002.
 12. Randomized, placebo-controlled trial of lisofylline for early treatment of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2002;30:1-6.
 13. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 1999;282:54-61.
 14. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Wiedemann HP, Wheeler AP, et al. Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006;354:2564-2575.
 15. Waikar SS, Liu KD, Chertow GM. The incidence and prognostic significance of acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2007;16:227-236.
 16. Metnitz PG, Krenn CG, Steltzer H, et al. Effect of acute renal failure requiring renal replacement therapy on outcome in critically ill patients. *Crit Care Med* 2002;30:2051-2058.
 17. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int* 2009;76:422-427.
 18. Rackow EC, Fein IA, Sprung C, Grodman RS. Uremic pulmonary edema. *Am J Med* 1978;64:1084-1088.
 19. Gibson DG. Haemodynamic factors in the development of acute pulmonary oedema in renal failure. *Lancet* 1966;2:1217-1220.
 20. Hopps HC, Wissler RW. Uremic pneumonitis. *Am J Pathol* 1955;31:261-273.
 21. Simmons EM, Himmelfarb J, Sezer MT, et al. Plasma cytokine levels predict mortality in patients with acute renal failure. *Kidney Int* 2004;65:1357-1365.
 22. Deng J, Hu X, Yuen PS, Star RA. Alpha-melanocyte-stimulating hormone inhibits lung injury after renal ischemia/reperfusion. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:749-756.
 23. Klein CL, Hoke TS, Fang WF, Altmann CJ, Douglas IS, Faubel S. Interleukin-6 mediates lung injury following ischemic acute kidney injury or bilateral nephrectomy. *Kidney Int* 2008;74:901-909.
 24. Gu J, Chen J, Xia P, Tao G, Zhao H, Ma D. Dexmedetomidine attenuates remote lung injury induced by renal ischemia-reperfusion in mice. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011;55:1272-1278.
 25. Andrés-Hernando A, Altmann C, Ahuja N, et al. Splenectomy exacerbates lung injury after ischemic acute kidney injury in mice. *Am J Physiol Renal Physiol* 2011;301:F907-F916.
 26. Ma T, Liu Z. Functions of aquaporin 1 and alpha-epithelial Na⁺ channel in rat acute lung injury induced by acute ischemic kidney injury. *Int Urol Nephrol* 2013;45:1187-1196.
 27. Rabb H, Wang Z, Nemoto T, Hotchkiss J, Yokota N, Soleimani M. Acute renal failure leads to dysregulation of lung salt and water channels. *Kidney Int* 2003;63:600-606.
 28. Rodrigo R, Trujillo S, Bosco C. Biochemical and ultrastructural lung damage induced by rhabdomyolysis in the rat. *Exp Biol Med (Maywood)* 2006;231:1430-1438.
 29. Liu H, Liu Y, Sun JK, et al. Extravascular lung water monitoring of renal replacement therapy in lung water scavenging for septic acute kidney injury. *Int J Clin Exp Med* 2015;8:18907-18916.
 30. Allardet-Servent J, Castanier M, Signouret T, Soundaravelou R, Lepidi A, Seghboyan JM. Safety and efficacy of combined extracorporeal CO₂ removal and renal replacement therapy in patients with acute respiratory distress syndrome and acute kidney injury: the pulmonary and renal support in acute respiratory distress syndrome study. *Crit Care Med* 2015;43:2570-2581.