

肝衰竭患者行局部枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗时发生枸橼酸蓄积的危险因素分析

林金锋 田李均 王亚东 任轲 曹志龙 张素燕

南通市第三人民医院重症医学科, 江苏南通 226000

通信作者: 张素燕, Email: 973208259@qq.com

【摘要】 目的 探讨局部枸橼酸抗凝的连续性肾脏替代治疗(RCA-CRRT)应用于肝衰竭患者时,发生枸橼酸蓄积的危险因素。**方法** 回顾性分析2017年1月至2020年6月入住南通市第三人民医院重症监护病房(ICU)行RCA-CRRT肝衰竭患者的临床资料,根据在CRRT过程中是否存在枸橼酸蓄积(血清总钙/游离钙比值 ≥ 2.4)将入选患者分为蓄积组和对照组,比较两组患者的年龄、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、平均动脉压(MAP)、去甲肾上腺素(NE)用量、血乳酸(Lac)浓度、肝功能状态、枸橼酸量、滤器使用时间及预后;用非条件逻辑回归分析患者发生枸橼酸蓄积的危险因素。**结果** 48例行RCA-CRRT的肝衰竭患者中有20例发生枸橼酸蓄积(蓄积组),共进行96次CRRT;其余28例患者未发生枸橼酸蓄积(对照组),共进行106次CRRT。两组年龄和APACHE II评分比较差异无统计学意义。与对照组相比,蓄积组患者MAP较低[mmHg(1 mmHg=0.133 kPa): 66.9 ± 13.6 比 86.4 ± 8.3 , $P=0.032$],NE用量较高($\mu\text{g}/\text{min}$: 16.3 ± 8.4 比 5.9 ± 2.8 , $P=0.015$),血Lac水平较高(mmol/L: 4.89 ± 1.45 比 2.98 ± 0.87 , $P=0.004$),肝功能受损更严重[总胆红素(TBil, $\mu\text{mol}/\text{L}$): 220.4 ± 45.2 比 163.4 ± 43.8 , $P=0.012$;肝功能Child-Pugh评分(分): 12.0 ± 2.5 比 8.8 ± 1.4 , $P=0.029$;终末期肝病模型(MELD)评分(分): 31.30 ± 8.22 比 21.78 ± 6.40 , $P=0.041$],每小时枸橼酸用量(mmol/h: 27.4 ± 6.9 比 19.3 ± 4.9 , $P=0.032$)及总枸橼酸用量(mmol: $3\,393 \pm 809$ 比 $1\,819 \pm 502$, $P=0.039$)更高。虽然两组患者ICU住院时间、总住院时间及住院费用差异无统计学意义,但蓄积组28 d病死率明显高于对照组(60.0%比28.6%, $P=0.039$)。非条件逻辑回归分析显示,MAP[优势比(OR)=2.901,95%可信区间(95%CI)为0.921~19.493, $P=0.019$],NE用量(OR=2.098,95%CI为1.923~12.342, $P=0.002$)、血Lac水平(OR=5.201,95%CI为3.211~9.433, $P=0.012$)、Child-Pugh评分(OR=1.843,95%CI为0.437~7.420, $P=0.018$)、MELD评分(OR=3.012,95%CI为0.384~12.843, $P=0.031$)、每小时枸橼酸用量(OR=4.254,95%CI为1.734~11.839, $P=0.011$)和总枸橼酸用量(OR=4.109,95%CI为1.283~18.343, $P=0.001$)是发生枸橼酸蓄积的危险因素。**结论** 肝功能严重受损患者合并组织低灌注时,应避免使用枸橼酸抗凝或减少枸橼酸用量,以避免发生枸橼酸蓄积。

【关键词】 连续性肾脏替代治疗; 局部枸橼酸抗凝; 肝衰竭; 枸橼酸蓄积; 危险因素

基金项目:江苏省南通市科技计划项目(MSZ19154);江苏省南通市卫生健康委员会科研课题(QA2019033)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00698

Risk factors for citrate accumulation in patients with liver failure undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation

Lin Jinfeng, Tian Lijun, Wang Yadong, Ren Ke, Cao Zhilong, Zhang Suyan

Department of Critical Care Medicine, Nantong Third People's Hospital, Nantong 226000, Jiangsu, China

Corresponding author: Zhang Suyan, Email: 973208259@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of citrate accumulation in patients with liver failure treated with regional citrate anticoagulated continuous renal replacement therapy (RCA-CRRT). **Methods** The clinical data of liver failure patients with RCA-CRRT admitted to department of intensive care unit (ICU) of Nantong Third People's Hospital from January 2017 to June 2020 were retrospectively analyzed. The selected patients were divided into citrate accumulation group and control group according to whether there was citrate accumulation (serum total calcium/free calcium ratio ≥ 2.4) during CRRT. The age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II), mean arterial pressure (MAP), norepinephrine (NE) dose, blood lactic acid (Lac) concentration, liver function status, citrate dose, filter time and prognosis of the patients were compared between the two groups. Unconditional Logistic regression was used to analyze the risk factors for citrate accumulation. **Results** Among 48 patients with RCA-CRRT and liver failure, 20 patients had citrate accumulation (accumulation group), and a total of 96 CRRTs were performed; the remaining 28 patients did not have citrate accumulation (control group), a total of 106 CRRTs were performed. There were no significant differences in age and APACHE II score between the two groups. Compared with the control group, the MAP in the accumulation group was lower [mmHg (1 mmHg = 0.133 kPa): 66.9 ± 13.6 vs. 86.4 ± 8.3 , $P = 0.032$], and the dosage of NE ($\mu\text{g}/\text{min}$: 16.3 ± 8.4 vs. 5.9 ± 2.8 , $P = 0.015$) and lactic acid level (mmol/L: 4.89 ± 1.45 vs. 2.98 ± 0.87 , $P = 0.004$) were higher, the damage of liver function was more serious [total bilirubin (TBil, $\mu\text{mol}/\text{L}$): 220.4 ± 45.2

vs. 163.4 ± 43.8 , $P = 0.012$; Child-Pugh score: 12.0 ± 2.5 vs. 8.8 ± 1.4 , $P = 0.029$; model for end-stage liver disease (MELD) score: 31.30 ± 8.22 vs. 21.78 ± 6.40 , $P = 0.041$], hourly citric acid dosage (mmol/h: 27.4 ± 6.9 vs. 19.3 ± 4.9 , $P = 0.032$) and total citric acid dosage (mmol: $3\ 393 \pm 809$ vs. $1\ 819 \pm 502$, $P = 0.039$) were higher. Although there were no significant differences in the length of ICU stay, total length of hospitalization stay and cost of hospitalization between the two groups, the 28-day mortality of the accumulation group was higher than that of the control group (60.0% vs. 28.6%, $P = 0.039$). Unconditional Logistic regression analysis showed that MAP [odds ratio (OR) = 2.901, 95% confidence interval (95%CI) was 0.921–19.493, $P = 0.019$], NE dosage (OR = 2.098, 95%CI was 1.923–12.342, $P = 0.002$), Lac level (OR = 5.201, 95%CI was 3.211–9.433, $P = 0.012$), Child-Pugh score (OR = 1.843, 95%CI was 0.437–7.420, $P = 0.018$), MELD score (OR = 3.012, 95%CI was 0.384–12.843, $P = 0.031$), hourly citric acid dosage (OR = 4.254, 95%CI was 1.734–11.839, $P = 0.011$) and total citric acid dosage (OR = 4.109, 95%CI was 1.283–18.343, $P = 0.001$) were risk factors for citrate accumulation. **Conclusion** In patients with tissue hypoperfusion and severe liver function damage, citrate anticoagulation should be avoided or the dosage of citric acid should be reduced, in order to avoid citrate accumulation.

【Key words】 Continuous renal replacement therapy; Regional citrate anticoagulation; Liver failure; Citrate accumulation; Risk factor

Fund program: Nantong City Science and Technology Foundation of Jiangsu Province of China (MSZ19154); Nantong City Municipal Health Committee Scientific Research Foundation of Jiangsu Province of China (QA2019033)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00698

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是重症监护病房(intensive care unit, ICU)患者的常见疾病,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是AKI的重要治疗手段^[1]。安全有效的抗凝是CRRT顺利进行的前提,常用的抗凝方法有全身抗凝和局部抗凝^[2]。全身抗凝会增加危重症患者的出血风险,特别是在术后和存在肝功能不全的患者。局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)能降低患者的出血风险,特别适合存在高危出血风险的患者^[3]。在使用RCA的CRRT(RCA-CRRT)治疗时,一部分枸橼酸被滤器清除,其余枸橼酸进入体内,枸橼酸主要在富含线粒体的器官中通过三羧酸循环进行代谢,如肝脏、肾脏和骨骼肌等^[4]。既往研究表明,肝脏是清除枸橼酸的主要器官,枸橼酸用于肝功能受损患者时可出现枸橼酸蓄积,从而导致代谢紊乱和电解质失衡^[5-6]。目前关于RCA应用于肝衰竭患者的研究主要集中在进行短时间血液透析或血浆置换,而关于RCA-CRRT用于肝衰竭患者的研究不多。本研究以行RCA-CRRT的肝衰竭患者为研究对象,分析RCA-CRRT用于肝衰竭患者时发生枸橼酸蓄积的危险因素,为RCA更好地用于肝衰竭患者提供理论依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象:回顾性分析2017年1月至2020年6月入住本院ICU行CRRT患者的临床资料,选取行RCA-CRRT的肝衰竭患者为研究对象,肝衰竭符合2012年版肝衰竭诊治指南诊断标准^[7];排除住院时间 <24 h者。

1.2 伦理学:本研究符合医学伦理学要求,获得医院伦理委员会批准(备案编号:EL2016009)。

1.3 研究方法:从2017年1月开始,RCA常规应用于本科包括肝衰竭在内的危重症患者。本研究以在RCA-CRRT过程中出现血清总钙/游离钙比值 ≥ 2.4 定义为枸橼酸蓄积,根据是否发生枸橼酸蓄积将肝衰竭患者分为蓄积组和对照组。收集两组患者年龄和入科时的急性生理学与慢性健康状况评分II(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II);比较两组患者在开始行CRRT时的平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)、去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)用量、血乳酸(lactic acid, Lac)浓度、肝功能状态,肝功能指标包括:总胆红素(total bilirubin, TBil)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、肝功能Child-Pugh评分和终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分,以及进入体内的枸橼酸量(包括行CRRT时每小时进入体内的枸橼酸量和总的平均枸橼酸用量);同时比较两组患者的抗凝效果(滤器使用时间)及预后(ICU住院时间、总住院时间、住院费用、28 d病死率);最后分析肝衰竭患者发生枸橼酸蓄积的危险因素。

1.4 RCA-CRRT方法:本科用于CRRT的机器型号为prisma flex(美国Gambro LUNDI公司),滤器型号为M100(AN69HF,美国Gambro LUNDI公司)。入选患者进行CRRT的模式均为连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH),使用4%枸橼酸三钠溶液局部抗凝,以滤器后钙离子浓度来评价抗凝效果,目标为将滤器后钙离子浓度维持在 $0.2 \sim 0.4$ mmol/L,在血液回输体内前补充钙离子,维持血液总钙离子浓度在 $2.2 \sim 2.6$ mmol/L,治疗1 h时均检测了滤器后和外周血的钙离子水平,通

过调整血流速和枸橼酸输注速度使钙离子达标,钙离子达标后均每4 h检测1次钙离子浓度。同时监测了患者的血气分析,通过调整置换液配方和枸橼酸输注速度维持患者内环境稳定。以枸橼酸根的筛选系数1.0计算两组患者平均每小时进入体内枸橼酸根的量,4%枸橼酸三钠溶液浓度为136 mmol/L。平均每小时进入体内枸橼酸根=136 mmol/L×枸橼酸输注速度(L/h)×(1-超滤率/血浆流量)。平均总枸橼酸根量=平均每小时进入体内枸橼酸根×总的治疗时间。

1.5 统计学方法:使用SPSS 17.0软件进行统计学分析。连续变量以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用成组*t*检验;计数资料采用 χ^2 检验;用非条件逻辑回归分析患者发生枸橼酸蓄积的危险因素。以*P*<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者基本情况:2017年1月至2020年6月共305例患者接受了CRRT,其中186例(61.0%)进行了RCA,这186例患者中有48例(25.8%)被诊断为肝衰竭,其中以乙型肝炎病毒导致的肝衰竭为主,其次为酒精性肝病及药物导致的肝衰竭。在CRRT过程中有20例(41.7%)患者发生枸橼酸蓄积,其余28例(58.3%)患者未发生枸橼酸蓄积,即蓄积组20例,对照组28例。

2.2 两组患者开始行CRRT时情况比较(表1):两组患者年龄和APACHE II评分差异无统计学意义(均*P*>0.05),说明两组患者病情严重程度相当。与对照组相比,蓄积组患者在开始行CRRT时MAP较低,NE用量较大,血Lac水平较高,差异有统计学意义(均*P*<0.05),说明蓄积组患者需要更多的NE用量维持血压,且具有较高的血Lac水平。

2.3 两组患者开始行CRRT时的肝功能和枸橼酸用量比较(表2):与对照组相比,蓄积组患者TBil、Child-Pugh评分和MELD评分均较高(均*P*<0.05);两组患者均存在严重的肝功能受损,且蓄积组患者肝功能受损程度较对照组更严重,

Child-Pugh评分和MELD评分均显著高于对照组(均*P*<0.05)。蓄积组患者每小时枸橼酸用量和总枸橼酸用量均高于对照组(均*P*<0.05),在单位时间内和整个治疗过程中,蓄积组患者进入体内的枸橼酸量高于对照组。

2.4 两组患者抗凝效果和预后比较(表3):两组患者共进行202次CRRT,其中对照组106次(52.5%),蓄积组96次(47.5%)。两组患者平均进行CRRT的次数和平均滤器使用时间差异均无统计学意义(均*P*>0.05);同时,两组患者ICU住院时间、总住院时间及住院费用差异也无统计学意义(均*P*>0.05),但蓄积组28 d病死率明显高于对照组(*P*<0.05)。

2.5 患者发生枸橼酸蓄积的危险因素分析(表4):MAP、NE用量、血Lac水平、Child-Pugh评分、MELD评分、每小时枸橼酸用量和总枸橼酸量与肝衰竭患者发生枸橼酸蓄积相关(均*P*<0.05),其中,患者的微循环状态(血Lac水平及MAP)和枸橼酸用量与枸橼酸蓄积的发生关系更密切(优势比较高),TBil和PT与枸橼酸蓄积无关。

表1 是否发生枸橼酸蓄积两组肝衰竭患者开始行CRRT时情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	年龄(岁)	APACHE II评分(分)	MAP(mmHg)	NE用量(μg/min)	血Lac(mmol/L)
对照组	28	62.5±18.9	19.5±5.8	86.4±8.3	5.9±2.8	2.98±0.87
蓄积组	20	61.5±16.7	20.8±4.6	66.9±13.6	16.3±8.4	4.89±1.45
<i>t</i> 值		0.436	-1.438	1.574	-1.634	-3.872
<i>P</i> 值		0.638	0.148	0.032	0.015	0.004

注:CRRT为连续性肾脏替代治疗,APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分II,MAP为平均动脉压,NE为去甲肾上腺素,Lac为乳酸;1 mmHg=0.133 kPa

表2 是否发生枸橼酸蓄积两组肝衰竭患者开始行CRRT时肝功能和枸橼酸用量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	TBil(μmol/L)	PT(s)	Child-Pugh评分(分)	MELD评分(分)	每小时枸橼酸(mmol/h)	总枸橼酸(mmol)
对照组	28	163.4±43.8	24.3±5.8	8.8±1.4	21.78±6.40	19.3±4.9	1 819±502
蓄积组	20	220.4±45.2	29.4±8.3	12.0±2.5	31.30±8.22	27.4±6.9	3 393±809
<i>t</i> 值		-1.843	-2.709	-1.740	-1.893	-1.098	-2.870
<i>P</i> 值		0.012	0.243	0.029	0.041	0.032	0.039

注:CRRT为连续性肾脏替代治疗,TBil为总胆红素,PT为凝血酶原时间,Child-Pugh评分为肝功能评分,MELD评分为终末期肝病模型评分

表3 是否发生枸橼酸蓄积两组肝衰竭患者抗凝效果和预后比较

组别	例数(例)	CRRT次数(次, $\bar{x} \pm s$)	滤器使用时(h, $\bar{x} \pm s$)	ICU住院时(d, $\bar{x} \pm s$)	总住院时间(d, $\bar{x} \pm s$)	住院费用(万元, $\bar{x} \pm s$)	28 d病死率[% (例)]
对照组	28	3.8±1.7	24.8±6.4	7.2±3.8	24.3±11.3	10.3±4.3	28.6(8)
蓄积组	20	4.8±3.1	25.8±8.9	9.3±3.2	17.3±9.5	12.9±9.3	60.0(12)
<i>t</i> / χ^2 值		-0.498	-0.284	-0.430	0.384	-0.192	4.083
<i>P</i> 值		0.509	0.740	0.701	0.402	0.829	0.039

注:CRRT为连续性肾脏替代治疗,ICU为重症监护病房

表4 CRRT肝衰竭患者发生枸橼酸蓄积的危险因素分析

因素	χ^2 值	P 值	OR 值	95%CI
MAP	2.190	0.019	2.901	0.921 ~ 19.493
NE	1.845	0.002	2.098	1.923 ~ 12.342
血 Lac	7.342	0.012	5.201	3.211 ~ 9.433
TBil	0.019	0.901	1.193	0.321 ~ 3.431
PT	2.901	0.720	1.043	0.328 ~ 4.382
Child-Pugh 评分	1.903	0.018	1.843	0.437 ~ 7.420
MELD 评分	3.821	0.031	3.012	0.384 ~ 12.843
每小时枸橼酸	5.832	0.011	4.254	1.734 ~ 11.839
总枸橼酸	4.901	0.001	4.109	1.283 ~ 18.343

注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗, MAP 为平均动脉压, NE 为去甲肾上腺素, Lac 为乳酸, TBil 为总胆红素, PT 为凝血酶原时间, Child-Pugh 评分为肝功能评分, MELD 评分为终末期肝病模型评分, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

3 讨论

临床上 AKI 病死率较高, 需要行 CRRT 的 AKI 患者病死率高达 50% ~ 60%^[8]。CRRT 是目前 ICU 中治疗 AKI 的重要手段^[9], 抗凝是 CRRT 顺利进行的前提, 用全身肝素及低分子肝素和(或)肝素类似物、阿加曲班、前列腺素等药物抗凝时, 抗凝药物进入体内会干扰全身凝血功能, 增加患者尤其是大手术后或创伤等患者的出血风险。RCA 的抗凝机制是在过滤器前将枸橼酸与钙离子螯合, 降低过滤器和管路内游离钙浓度, 从而达到抗凝效果。RCA 对患者的全身凝血功能无影响, 特别适合凝血功能紊乱的患者^[10]。

肝衰竭患者会出现多种模式的出血紊乱。除钙离子和凝血因子 VIII 外, 其他凝血因子均在肝脏合成。肝功能不全时, 凝血因子合成减少, 同时抗凝物质合成也下降, 肝衰竭患者的凝血系统获得再平衡, 但此平衡为脆性平衡, 容易被止血或抗凝治疗所打破, 引发出血或高凝^[11-12]。RCA 作为局部抗凝手段, 并不影响患者的全身促凝血状态, 不易打破肝功能不全患者的凝血脆性平衡, 理论上是肝衰竭患者行 CRRT 时抗凝的良好选择^[13]。RCA 用于 CRRT 时, 枸橼酸钙络合物可部分被过滤器清除, 剩余部分进入体内后主要在肝脏内进行三羧酸循环, 肝衰竭患者对枸橼酸清除率的下降, 可导致枸橼酸钙在体内蓄积, 从而引起患者内环境紊乱^[13]。

研究表明, 肝功能状态并不是决定枸橼酸代谢的唯一因素, 存在肝功能不全的危重症患者, 一部分枸橼酸的代谢转移到肌肉细胞或其他细胞, 绝大部分细胞可通过三羧酸循环进行枸橼酸代谢, 所以, 组织灌注也是决定枸橼酸代谢的重要因素^[14]。

生理情况下, 血清总钙维持在 2.2 ~ 2.6 mmol/L,

血清游离钙维持在 0.9 ~ 1.2 mmol/L, 血清总钙 / 游离钙比值维持在 1.8 ~ 2.4, 以血清总钙 / 游离钙比值 ≥ 2.4 作为患者发生枸橼酸蓄积的标志^[15-16]。本研究中, 肝衰竭患者行 RCA-CRRT 时, 41.7% 发生了枸橼酸蓄积, 枸橼酸蓄积的发生率较高, 虽然两组患者在 ICU 住院时间、总住院时间和住院费用上差异无统计学意义, 但发生枸橼酸蓄积的患者 28 d 病死率高于对照组。研究患者发生枸橼酸蓄积的危险因素, 使 RCA 安全地用于肝衰竭患者具有重要意义。

Slowinski 等^[17] 研究表明, 血 Lac ≥ 3.4 mmol/L 可预测枸橼酸蓄积, 与未发生枸橼酸蓄积患者相比, 发生枸橼酸蓄积患者 MAP 低, 且血管活性药物的剂量更高, 与本研究结果相一致。在本研究中, 与对照组比较, 蓄积组患者 MAP 较低, 需要更多的 NE 用量维持血压, 且具有较高的血 Lac 水平, 蓄积组患者存在组织灌注不足的表现。

肝脏是枸橼酸代谢的主要场所, 肝脏通过三羧酸循环清除枸橼酸。研究表明, 枸橼酸代谢与肝功能状态密切相关, 在使用 RCA-CRRT 时, 理论上讲, 基础的肝功能指标可预测枸橼酸蓄积的发生, 然而大部分肝功能的实验室指标预测枸橼酸蓄积的能力较弱^[18-19]。本研究中发生枸橼酸蓄积的患者 TBil、Child-Pugh 评分和 MELD 评分明显高于对照组; 逻辑回归分析显示, Child-Pugh 评分和 MELD 评分与枸橼酸蓄积相关, 对于 Child-Pugh 评分和 MELD 评分较高的患者应避免行枸橼酸抗凝或应减少枸橼酸用量。

综上, 本研究结果表明, 枸橼酸的蓄积与患者组织灌注(MAP、NE 用量和血 Lac)、肝功能水平(Child-Pugh 评分、MELD 评分)和枸橼酸用量有关, 且枸橼酸蓄积患者的病死率更高。因此, 患者存在组织低灌注和肝功能严重受损时, 应避免使用枸橼酸抗凝或减少枸橼酸用量, 避免发生枸橼酸蓄积; 当肝衰竭患者使用 RCA 时, 应加强内环境监测, 避免酸碱失衡和电解质紊乱。当然, 本研究为回顾性研究, 入选病例数较少, 未能获取患者所有时间点的数据, 其结果还需前瞻性随机对照研究进一步证实。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

[1] 陈敏华, 呼邦传, 李茜, 等. 基于 KDIGO 分级的早期连续性肾脏替代治疗对重症急性肾损伤患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 246-251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.011.
Chen MH, Hu BC, Li Q, et al. Effect of early initiation of continuous renal replacement therapy based on the KDIGO classification on

- the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 246–251. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.011.
- [2] Ostermann M, Dickie H, Tovey L, et al. Heparin algorithm for anticoagulation during continuous renal replacement therapy [J]. Crit Care, 2010, 14 (3): 419. DOI: 10.1186/cc9003.
- [3] Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study [J]. Crit Care, 2012, 16 (4): R162. DOI: 10.1186/cc11485.
- [4] Chappell JB. The oxidation of citrate, isocitrate and cis-aconitate by isolated mitochondria [J]. Biochem J, 1964, 90 (2): 225–237. DOI: 10.1042/bj0900225.
- [5] Kramer L, Bauer E, Joukhar D, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients [J]. Crit Care Med, 2003, 31 (10): 2450–2455. DOI: 10.1097/01.CCM.0000084871.76568.E6.
- [6] Leung KH, Shum HP, Chan KC, et al. A retrospective review of the use of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration for critically ill patients [J]. Crit Care Res Pract, 2013, 2013: 349512. DOI: 10.1155/2013/349512.
- [7] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南 (2012 年版) [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2013, 1 (4): 193–202.
Liver Failure and Artificial Liver Science Group, Chinese Society of Infectious Diseases, Severe Liver Diseases and Artificial Liver Group, Chinese Society of Hepatology. Guidelines for the diagnosis and treatment of liver failure (2012 edition) [J/CD]. Prac J Organ Transplant (Electronic Version), 2013, 1 (4): 193–202.
- [8] Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study [J]. Intensive Care Med, 2015, 41 (8): 1411–1423. DOI: 10.1007/s00134-015-3934-7.
- [9] 郭东晨, 李昂, 段美丽. 急性肾损伤患者肾脏替代治疗时机的研究进展 [J]. 中华危重病急救医学, 2016, 28 (3): 285–288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.019.
Guo DC, Li A, Duan ML. Research advance of the timing of renal replacement therapy among people with acute kidney injury [J]. Chin Crit Care Med, 2016, 28 (3): 285–288. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.019.
- [10] Liu C, Mao Z, Kang H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2016, 20 (1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1299-0.
- [11] Dhar A, Mullish BH, Thursz MR. Anticoagulation in chronic liver disease [J]. J Hepatol, 2017, 66 (6): 1313–1326. DOI: 10.1016/j.jhep.2017.01.006.
- [12] Ribic C, Crowther M. Thrombosis and anticoagulation in the setting of renal or liver disease [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2016, 2016 (1): 188–195. DOI: 10.1182/asheducation-2016.1.188.
- [13] Wonnacott R, Josephs B, Jamieson J. CRRT regional anticoagulation using citrate in the liver failure and liver transplant population [J]. Crit Care Nurs Q, 2016, 39 (3): 241–251. DOI: 10.1097/CNQ.0000000000000118.
- [14] Klingele M, Stadler T, Fliser D, et al. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 294. DOI: 10.1186/s13054-017-1870-3.
- [15] Zakharchenko M, Leden P, Rulišek J, et al. Ionized magnesium and regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy [J]. Blood Purif, 2016, 41 (1–3): 41–47. DOI: 10.1159/000440972.
- [16] 武子霞, 穆恩, 翁欣, 等. 局部枸橼酸抗凝在重症创伤患者连续性静脉-静脉血液滤过中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2016, 23 (3): 307–309. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.021
Wu ZX, Mu E, Weng X, et al. The application of regional citrate anti-coagulation for continuous veno-venous hemofiltration in severe trauma patients [J]. Chin J TCM WM Crit Care, 2016, 23 (3): 307–309. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.021.
- [17] Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) observational study [J]. Crit Care, 2015, 19: 349. DOI: 10.1186/s13054-015-1066-7.
- [18] 张春, 林婷, 张靖垚, 等. 局部枸橼酸抗凝在肝切除术后急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中临床疗效评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (8): 777–782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013.
Zhang C, Lin T, Zhang JY, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (8): 777–782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013.
- [19] Lahmer T, Messer M, Rasch S, et al. Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in medical intensive care unit patients with liver failure: a prospective study [J]. J Crit Care, 2015, 30 (5): 1096–1100. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.06.006.
(收稿日期: 2020-11-02)

• 学术活动预告 •

中国医药教育协会真菌病专业委员会第一届学术会议暨第九届全国深部真菌感染学术会议通知

中国医药教育协会真菌病专业委员会第一届学术会议暨第九届全国深部真菌感染学术会议将于 2021 年 3 月 12 日至 14 日在广东省深圳市举办。大会旨在提高临床科室对真菌感染性疾病的诊断与治疗水平, 为医学真菌研究人员提供一个沟通和交流的平台, 实现多学科协作与交流。本次大会由中国医药教育协会真菌病专业委员会主任委员黄晓军教授担任大会主席, 以“聚焦临床 瞄准实战”为主题, 届时来自血液、呼吸、感染、重症、器官移植、皮肤、药学等真菌相关专业的研究学者, 将带来不同科室真菌感染的最新研究成果和临床病例, 相互交流、相互学习, 共同推动我国真菌感染临床诊治水平的发展。欢迎各相关专业从事医学真菌研究的学者踊跃报名, 参会交流。

1 会议时间: 2021 年 3 月 12 日报到, 3 月 13 日至 14 日上午为会议时间, 3 月 14 日下午离会。

2 会议地点: 广东深圳华侨城洲际大酒店 (深圳市南山区深南大道 9009 号)。

3 组织机构: ① 主办单位: 中国医药教育协会; ② 承办单位: 中国医药教育协会真菌病专业委员会。

4 会议形式: 会议设专题报告、大会交流、病例讨论等多种交流形式。

5 会议注册: 会议统一采用线上注册方式。① 网站注册: 登录 <http://MMS2021.medcircle.cn>, 按提示完成注册、缴费及房间预订; ② 微信注册, 微信扫描右侧二维码, 按提示完成注册、缴费及房间预订。注册咨询: 张老师 15843108194, Email: fdsc2020@163.com。报名截止日期: 2021 年 3 月 12 日。参会请务必提前注册。

