

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.14.032

局部枸橼酸抗凝在 DPMAS 联合低置换量血浆置换 治疗慢加急性肝衰竭患者中的应用*

王临旭¹ 刘浩¹ 党肖¹ 郑桂华² 连建奇^{1Δ}

(1 空军军医大学第二附属医院感染科 陕西 西安 710038; 2 空军军医大学第一附属医院急诊科 陕西 西安 710038)

摘要 目的:探讨采用局部枸橼酸抗凝(RCA)在双重血浆分子吸附系统(DPMAS)联合低置换量血浆置换(LPE)治疗慢加急性肝衰竭患者中的安全性及可行性。**方法:**收集 2019 年 12 月至 2020 年 10 月空军军医大学唐都医院感染科收治的 10 例慢加急性肝衰竭患者使用 RCA 行 DPMAS 联合 LPE 的临床资料,回顾性分析 RCA 的抗凝效果、不良反应等。**结果:**成功完成 10 例次治疗,治疗结束体外循环管路内无凝血块形成,RCA 可延长体外循环管路使用时间。治疗前后患者未出现代谢性酸碱紊乱。有 2 例患者治疗结束时血清总钙(total calcium, Catot)/离子钙(ionized calcium, Caion)≥ 2.5 判定为枸橼酸蓄积,24 小时后恢复正常。在治疗中、治疗结束后患者无新发或再发出血现象。**结论:**肝衰竭患者存在一定程度的代谢枸橼酸的能力,且 RCA 在人工肝治疗过程中有助于延长体外循环管路的使用时间,同时降低患者出血风险。在严密监测的情况下运用 RCA 行 DPMAS 联合低置换量血浆置换治疗慢加急性肝衰竭患者具有一定安全性及可行性。

关键词:局部枸橼酸抗凝;慢加急性肝衰竭;DPMAS;低置换量血浆置换

中图分类号:R575.3;R457 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2021)14-2748-05

Application of Regional Citrate Anticoagulation in Patients with Acute on Chronic Liver Failure Treated by DPMAS Combined with Low Plasma Exchange*

WANG Lin-xu¹, LIU Hao¹, DANG Xiao¹, ZHENG Gui-hua², LIAN Jian-qi^{1Δ}

(1 The Second Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Department of Infectious Diseases, Xi'an, Shaanxi, 710038, China; 2 The First Affiliated Hospital of Air Force Military Medical University, Emergency Department, Xi'an, Shaanxi, 710038, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the safety and feasibility of using local citrate anticoagulation (RCA) in the treatment of patients with chronic acute liver failure with dual plasma molecular adsorption system (DPMAS) combined with low exchange plasma exchange (LPE). **Methods:** The clinical data of 10 patients with chronic acute liver failure admitted to the Department of Infectious Diseases, Tangdu Hospital, Air Force Military Medical University from December 2019 to October 2020 were collected and used RCA for DPMAS combined with LPE to retrospectively analyze the anticoagulant effects and adverse reactions of RCA. **Results:** 10 treatments were successfully completed. At the end of the treatment, there was no clot formation in the extracorporeal circulation circuit. RCA can extend the use time of the extracorporeal circulation circuit. The patient did not have metabolic acid-base disorders before and after treatment. At the end of the treatment, 2 patients had serum total calcium (Catot)/ionized calcium (ionized calcium, Caion) ≥ 2.5 as citrate accumulation, which returned to normal after 24 hours. During and after the treatment, the patient had no new or recurring blood. **Conclusion:** Patients with liver failure have the ability to metabolize citric acid to a certain extent, and RCA can help prolong the use time of extracorporeal circulation circuit during artificial liver treatment, and reduce the risk of bleeding in patients. Under the condition of close monitoring, the use of RCA to perform DPMAS combined with low-volume exchange plasma exchange in the treatment of patients with chronic onset acute liver failure has certain safety and feasibility.

Key words: Local citrate anticoagulation; Chronic acute liver failure; DPMAS; Low-volume exchange plasma exchange

Chinese Library Classification(CLC): R575.3; R457 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)14-2748-05

前言

慢加急性肝衰竭以严重的消化道症状、黄疸、凝血功能低

下、肝性脑病和高病死率为特征,目前血浆置换与双重血浆分子吸附系统(Double plasma molecular absorb system, DPMAS)广泛用于慢加急性肝衰竭的治疗^[1,2]。治疗过程常用肝素抗凝,

* 基金项目:国家卫生计生委医药卫生科技发展研究中心研究项目(W2014HB013);陕西省自然科学基金项目(2014JM2-8151)

作者简介:王临旭(1969-),女,副主任医师,副教授,博士,研究方向:重症肝病诊治,电话:13759912802

Δ 通讯作者:连建奇(1965-),男,主任医师,教授,博士,研究方向:重症肝病诊治

(收稿日期:2021-01-04 接受日期:2021-01-27)

但其易诱发出血及血小板减少等并发症,尤其在凝血功能低下的肝衰竭患者中应用时,存在危及患者生命安全隐患,若患者伴有活动性出血更是绝对禁忌^[3]。近年来局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)技术以其对体内凝血功能影响小等优势而在血液净化治疗中得到了广泛应用^[4-6],但 RCA 在肝衰竭患者中运用存在引发枸橼酸蓄积^[7]和代谢性酸碱紊乱的风险^[8],故临床上 RCA 较少应用于肝衰竭患者。本研究回顾性分析了空军军医大学唐都医院感染科收治的 10 例慢加急性肝衰竭患者使用 RCA 行 DPMAS 联合低置换量血浆置换(low plasma exchange, LPE)的临床资料,以初步评价 RCA 在慢加急性肝衰竭患者中应用的安全性及可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

1.1.1 患者 收集 2019 年 12 月至 2020 年 10 月在空军军医大学唐都医院感染科收治的慢加急性肝衰竭患者共 10 例,所有患者诊断均符合《肝衰竭诊治指南(2018 年版)》^[9],其中基础疾病为乙型肝炎肝硬化者 9 例,原发性胆汁性肝硬化者 1 例,入院时合并上消化道出血者 3 例。年龄 35-65 岁,男性 7 例,女性 3 例。

1.1.2 设备与耗材 使用泰尔茂比司特公司血细胞分离机 TPE 模式管路^[10],健帆公司离子交换树脂吸附器(BS330)和中性大孔树脂灌流器(HA330-II)配套连接管等组成治疗模式。使用一次性静脉穿刺针 16(G)穿刺患者桡动脉(引血端)和肘正中静脉(回血端)建立血管通路。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案 所有患者均给予常规内科综合治疗,合并上消化道出血者给予常规止血、抑酸、降低门脉压等内科综合处理,至活动性出血得以控制。随后给予患者行 RCA 下 DPMAS 联合 LPE 模式的人工肝治疗。生理盐水 1000 mL 预冲血细胞分离机 TPE 治疗管路,分别使用生理盐水 3500 mL 预冲离子交换树脂吸附器(BS330)和中性大孔树脂灌流器(HA330-II)。先进行 DPMAS 治疗,使用血细胞分离机分离血浆,将分离出的自体血浆通过离子交换树脂(BS330)吸附器后再流经中性大孔树脂(HA330-II)灌流器,最后将处理后的血浆回输体内。血流量为 50-80 mL/min,根据患者红细胞压积、身高、体重及性别计算并调整血流量,以保持分离血浆速度为 33.3 mL/min, DPMAS 阶段处理血浆 6000 mL。DPMAS 结束后再进行 LPE 治疗,置换血浆 1000 mL。

1.2.2 抗凝方案 治疗过程采用局部枸橼酸抗凝,枸橼酸钠为抗凝剂,调整引血流量范围为 50-80 mL/min,于引血端血细胞分离机前输入枸橼酸,枸橼酸速度为 60-90 mL/h,经输液泵于静脉回输端输入 10%葡萄糖酸钙, DPMAS 阶段输注葡萄糖酸钙流速范围为 8-11 mL/h, LPE 阶段输注葡萄糖酸钙流速范围为 40-60 mL/h,根据血气分析所测体内外离子钙(ionized calcium, Caion)水平调节枸橼酸钠与葡萄糖酸钙的泵速,维持体外循环离子钙浓度在有效抗凝水平 0.2-0.4 mmol/L 之间^[11],并维持体内离子钙浓度在 0.8 mmol/L 以上^[12],以确保体内无抗凝。拟定当所测体内 Caion 低于 0.8 mmol/L 或患者出现低钙血症表现时,临时缓慢静脉注射 10%葡萄糖酸钙 5-10 mL。

1.2.3 监测方法 治疗前后及治疗 24 小时后监测血常规、血生化(含血清总钙)与血气分析(含离子钙),于引血端血细胞分离机前行动脉血气分析检测体内离子钙(ionized calcium, Caion),于静脉回输端补钙前行动脉血气分析检测体外循环离子钙。治疗过程中如观察到有体外管路凝血的可能,即检测补钙前体外循环管路中离子钙浓度,根据检测结果调整枸橼酸流速。当血清总钙(total calcium, Catot)/体内离子钙 ≥ 2.5 时判定患者发生枸橼酸蓄积^[13,14]。

1.2.4 观察内容 (1)DPMAS 联合 LPE 治疗前后患者肝功能、凝血功能变化情况;(2)RCA 的抗凝效果:观察 DPMAS 联合 LPE 的完成情况,体外循环管路有无凝血事件发生,体外循环离子钙浓度;(3)RCA 的安全性:观察治疗前后患者体内酸碱状态及体内 Catot、Caion 的变化,判断是否有枸橼酸蓄积及转归,观察患者有无新增活动性出血。

1.2.5 统计学方法 应用 SPSS17.0 版统计软件分析,图片采用 GraphPad Prism 6 制作。计量资料采用 mean $\pm$ SD 表示并用单因素方差分析统计,计数资料采用频率表达并用 χ^2 检查统计。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 DPMAS 联合 LPE 治疗前后患者肝功能、凝血功能变化情况

10 例患者均顺利完成 10 次 RCA 下 DPMAS+LPE 治疗,治疗后肝功能及凝血指标较前改善,其中治疗结束时总胆红素下降率为 36.86 $\pm$ 12.01%,PTA 上升 13.75 $\pm$ 44.27%,治疗 24h 后总胆红素下降率为 15.95 $\pm$ 13.80%,PTA 上升 11.83 $\pm$ 14.88%,见表 1。

2.2 RCA 的可行性和有效性评估结果

10 例患者共顺利完成 10 次 RCA 下 DPMAS+LPE 治疗, DPMAS 结束后再序贯进行 LPE 治疗,其中 DPMAS 治疗结束后体外循环 Caion 为 0.36 $\pm$ 0.05 mmol/L,体内 Caion 为 1.02 $\pm$ 0.13 mmol/L, LPE 治疗结束后体外循环 Caion 为 0.29 $\pm$ 0.04 mmol/L,体内 Caion 为 1.02 $\pm$ 0.16 mmol/L,两个阶段体外循环 Caion 浓度均维持在 0.2-0.4 mmol/L 之间,均达到抗凝效果,同时体内 Caion 浓度处于安全范围,见表 2。治疗过程中及治疗结束时体外循环管路未见任何凝血现象发生,血细胞分离机也未出现管路凝血相关报警。此外本研究采用离心式血浆分离,血管通路采用外周血管穿刺,避免了中心静脉导管留置,循环阻力小、压力低,对抗凝需求小,也避免了感染、破膜、溶血等并发症发生。

2.3 RCA 的安全性评估结果

2.3.1 出血情况的变化 所有患者在 DPMAS+LPE 治疗期间和治疗结束后 24 小时内均未发生新发出血,原有 3 例消化道出血患者亦无再发活动性出血。9 例患者病情好转出院,1 例病情恶化(肝性脑病),患者自动出院。

2.3.2 血钙浓度、血液酸碱度变化及枸橼酸蓄积发生情况 DPMAS+LPE 治疗前、DPMAS 治疗阶段以及治疗结束时体内 Caion 浓度分别为 1.10 $\pm$ 0.14 mmol/L、1.02 $\pm$ 0.13 mmol/L 及 1.02 $\pm$ 0.16 mmol/L (表 2),治疗过程中及治疗后患者体内 Caion 浓度较治疗前略有降低,但均接近体内正常钙离子浓度,与治疗前相比无统计学差异($P>0.05$);治疗前及治疗结束时体

表 1 DPMAS 联合 LPE 治疗前、治疗后及治疗后 24h 实验室指标变化情况

Table 1 Comparison of laboratory indexes of DPMAS combined with LPE before, after and 24h after treatment

Inspection items	pre-treatment	Decrease rate before and after	Decrease rate before and 24h after
		treatment(%)	treatment(%)
Hb (g/ L)	111.33±22.42	11.20±11.14	14.83±7.94
PLT(*10 ⁹ /L)	173.22±81.40	21.37±23.07	16.69±13.54
WBC(*10 ⁹ /L)	7.01±1.68	-0.44±24.81	-5.65±18.07
PTA(%)	38.49±13.92	-13.75±44.27	-11.83±14.88
INR	2.38±1.35	5.63±15.64	3.5±9.11
APTT(sec)	39.28±12.44	13.01±22.87	2.04±13.11
TBIL (μmol/L)	404.25±170.04	36.86±12.01	15.95±13.80
DBIL (μmol/L)	236.66±91.63	25.48±21.85	5.01±20.78
IBIL (μmol/L)	167.59±99.10	46.58±25.84	27.89±40.24
AST(U/L)	109.90±98.83	18.00±20.49	18.62±40.19
ALT(U/L)	128.30±144.88	19.91±15.98	30.46±36.08
Ammonia (μmol/L)	68.53±12.88	8.00±20.32	5.82±10.57
K ⁺ (mmol/L)	4.13±0.67	10.53±18.98	13.50±8.35
Na ⁺ (mmol/L)	139.19±3.45	0.78±1.29	-0.86±0.81
Cl ⁻ (mmol/L)	105.31±4.08	0.98±3.01	0.65±2.13
Cr(μmol/L)	56.39±17.51	3.83±19.82	12.06±8.12
Catot (mmol/L)	2.21±0.14	1.31±8.21	-0.15±7.28

表 2 DPMAS 联合 LPE 治疗前、治疗中及治疗结束时血钙及血气分析变化情况

Table 2 Comparison of blood calcium and blood gas analysis before, during and at the end of DPMAS combined with LPE

Inspection items	pre-treatment	post-DPMAS	post-DPMAS combined with LPE
*Catot(mmol/L)	2.21±0.14	-	2.18±0.06
*Caion(mmol/L)	1.10±0.14	1.02±0.13	1.02±0.16
*Catot/Caion	2.01±0.14	-	2.20±0.02
Catot/Caion≥ 2.5(number of cases)	0	-	2
*pH	7.46±0.04	7.46±0.01	7.47±0.02
BEecf(mmol/L)	0.66±2.42	1.22±2.73	2.02±3.16
BE(B)(mmol/L)	0.86±2.18	1.28±2.46	2.04±2.88
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	24.46±2.41	24.61±2.74	25.73±2.97
PCO ₂ (mmHg)	34.30±4.52	34.60±4.15	35.50±3.41
Lac(mmol/L)	1.54±0.53	1.24±0.89	1.41±0.85

Note: * $P>0.05$ (After DPMAS compared with before treatment, At the end of DPMAS combined with LPE compared with before treatment).

内 Catot 浓度分别为 2.21±0.14 mmol/L、2.18±0.06 mmol/L, 与治疗前相比无统计学差异 ($P>0.05$)。24 小时后体内 Catot 浓度为 2.24±0.14 mmol/L, 为正常水平。

有 2 例患者治疗结束时 Catot/ Caion≥ 2.5 判定为枸橼酸蓄积, 其中一例患者在 DPMAS 阶段体内离子钙浓度降至 0.69 mmon/L, 并出现四肢麻木、抽搐症状, 诊断为低钙血症, 经缓慢静推 10%葡萄糖酸钙 6 mL 后患者上述症状缓解。DPMAS+LPE 治疗结束时体内 Caion 浓度仍为 0.69 mmon/L, Catot 浓度为 2.12 mmon/L, 计算 Catot/Caion 为 3.07; 另一例患者无任何不适症状, DPMAS+LPE 治疗结束时体内 Caion 浓度为 0.79 mmon/L, Catot 为 1.98 mmon/L, 计算 Catot/Caion 为 2.51。两例患者治疗 24 小时后复查体内 Caion 浓度分别为

1.05 mmon/L、1.02 mmon/L, Catot 浓度分别为 2.21 mmon/L、2.36 mmon/L; 计算 Catot/Caion 分别为 2.10、2.31, 均恢复正常。10 例患者在治疗前及治疗结束时监测血气分析提示 pH 值无明显波动, 各项均在正常范围内, 见表 2、图 1 及图 2。上述两例患者治疗结束 24 小时后再次复查血气分析提示无酸碱紊乱发生。

3 讨论

目前临床上常规采用肝素全身抗凝方式用于肝衰竭患者的人工肝救治, 但肝素全身抗凝存在诱发出血及血小板减少的风险, 可导致患者凝血功能进一步恶化, 严重者可直接导致出血, 使人工肝治疗无法进行^[15,16]。近年来局部枸橼酸抗凝(RCA)

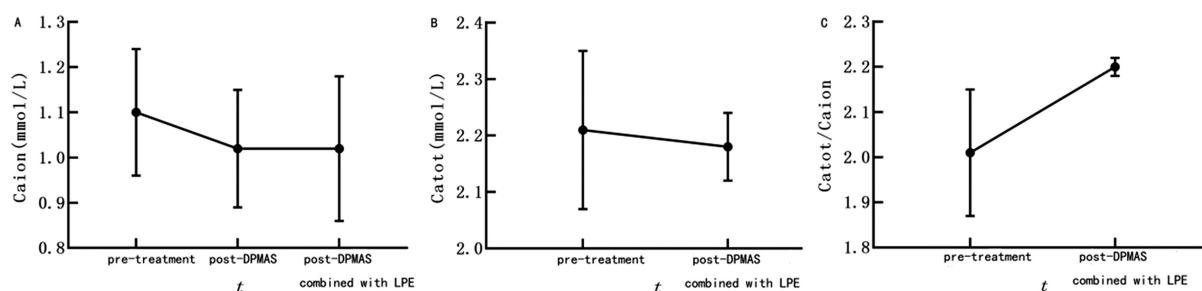


图1 DDPMAS 联合 LPE 治疗前、治疗中及治疗结束时体内离子钙(A)、体内总钙(B)、总钙与离子钙比值(C)的变化

Fig.1 Comparison of ionic calcium (A), total calcium (B) and ratio of total calcium to ionic calcium (C) before, during and after DPMAS combined with LPE

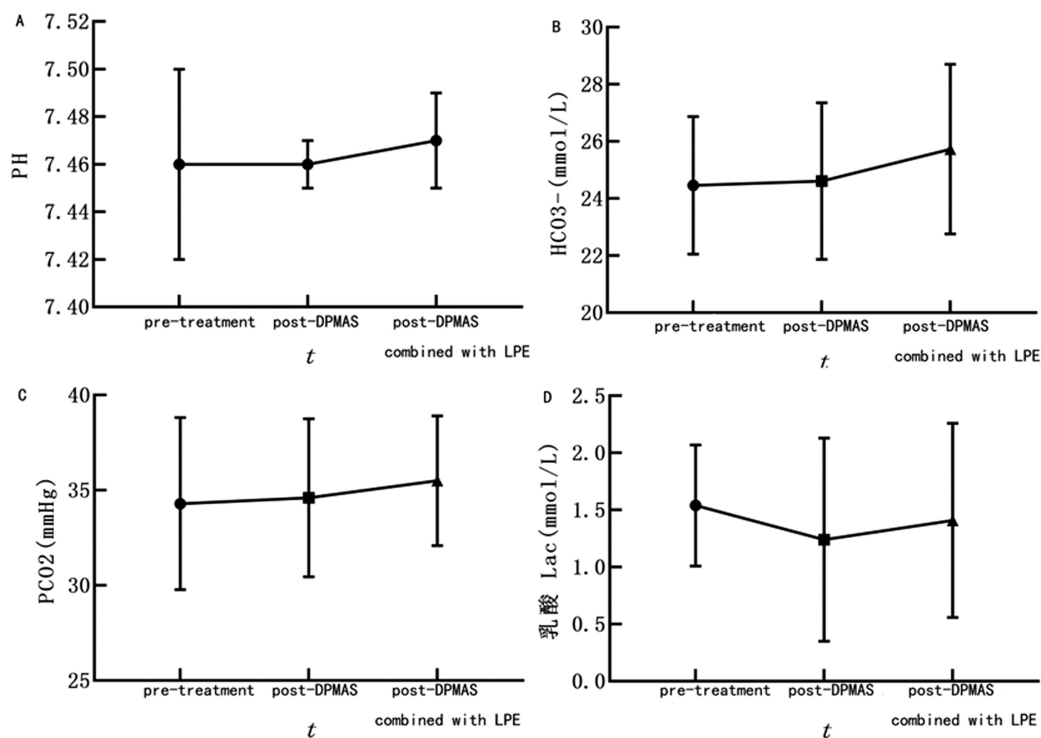


图2 DPMAS 联合 LPE 治疗前、治疗中及治疗结束时体内 pH(A)、碳酸氢根(B)、二氧化碳分压(C)与乳酸(D)的变化

Fig.2 Comparison of pH (A), bicarbonate (B), partial pressure of carbon dioxide (C) and lactic acid (D) before, during and at the end of DPMAS combined with LPE

技术以其对体内凝血功能影响小等优势而在血液净化治疗中得到了广泛应用,然而 RCA 可能在肝衰竭患者中存在引发枸橼酸蓄积、酸碱失衡、电解质紊乱等风险,RCA 是否可安全有效地用于肝衰竭患者的人工肝治疗尚待阐明^[17]。近年来我科尝试将局部枸橼酸抗凝应用于肝衰竭患者的人工肝治疗中,取得了较好的临床效果。

RCA 是将患者血液引出后,经与枸橼酸钠混合引入体外循环装置,枸橼酸钠通过螯合血液中钙离子,形成枸橼酸钙复合物,降低体外循环装置中血液的钙离子浓度,阻断钙离子参与凝血过程,抑制凝血的级联反应,从而达到局部抗凝的效果,并使体外循环装置具有更好的组织相容性和更长的使用寿命^[18,19]。同时,在体外循环回血端泵入葡萄糖酸钙或氯化钙,使体内离子钙浓度保持正常水平,以达到不影响体内凝血功能的目的^[20]。枸橼酸钠进入人体后在肝脏等部位通过三羧酸循环最终代谢为碳酸氢钠、二氧化碳和水,被人体清除。肝功能正常

者,人体只需要 0.5 小时就可以将进入体内的枸橼酸钠完全代谢。然而,一方面,如果过高剂量的枸橼酸钠进入人体,可因代谢后产生的碳酸氢钠而发生代谢性碱中毒,另一方面,肝功能障碍者,枸橼酸钠的代谢能力有所下降,存在枸橼酸未被及时代谢而发生枸橼酸蓄积的风险,严重时表现为阴离子间隙增高的代谢性酸中毒,此外,RCA 还有引起高钠血症等电解质紊乱的风险^[21-23]。

近年来对于 RCA 能否应用于肝衰竭患者的人工肝治疗进行了研究与探索。Faybik 等^[24]评估了局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者行分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system,MARS)治疗中的作用,结果发现 RCA 相对于肝素等全身抗凝,行 MARS 治疗时患者的体外循环凝血事件发生率大大降低。治疗过程个别患者出现枸橼酸蓄积,但并未对临床产生影响。Slowinski 等^[25]在一个多中心 RCA 行连续性静脉血液滤过透析(CVVHD)治疗肝衰竭的观察性研究中,表明了 RCA

应用于肝衰竭患者具有一定安全性和有效性,且有良好的过滤器通畅性。马元吉等^[26]在一项研究中指出局部枸橼酸抗凝在人工肝治疗高危出血倾向和活动性出血的肝功异常患者中运用是有效且相对安全的。

目前 RCA 能否用于肝衰竭患者的 DPMAS 联合低置换量血浆置换治疗尚很少见报道。本研究分析了 10 例 RCA 下行 DPMAS+LPE 治疗慢加急性肝衰竭患者的临床资料,结果表明 RCA 在严密监测的情况下在慢加急性肝衰竭患者的 DPMAS+LPE 治疗中运用是有效可行的,其抗凝效果较好。研究表明,体外循环离子钙的有效抗凝水平在 0.2-0.4 mmol/L 之间^[27],本研究第一阶段 DPMAS 治疗结束后体外 Caion 为 0.36±0.05 mmol/L,第二阶段 LPE 治疗结束时体外 Caion 为 0.29±0.04 mmol/L,均达到抗凝效果,体外循环管路未见任何凝血现象发生,体外循环管路的使用时间明显延长,保障了人工肝治疗的顺利进行,且 10 例患者 DPMAS+LPE 治疗后肝功及凝血指标均有所改善(见表 1)。

如前所述,肝功能障碍者若枸橼酸未被及时代谢则可能发生枸橼酸蓄积及代谢性酸中毒。由于血总钙和离子钙有良好的相关性,临床常用体内血总钙/体内离子钙 ≥ 2.5 来评估患者体内是否存在枸橼酸蓄积^[28,29]。本研究 10 例患者治疗前后没有出现新发出血,原有消化道出血患者未见再发活动性出血现象,未见电解质紊乱及酸碱失衡。虽然治疗过程出现了 2 例短暂的枸橼酸蓄积,Catot/Caion 分别为 3.07 和 2.51,但治疗 24 小时后复查已恢复正常,蓄积的枸橼酸全部被代谢。这提示肝衰竭的患者仍然具有部分代谢枸橼酸的能力和耐受枸橼酸蓄积的能力,如果进行严密监测并及时处理,RCA 下行 DPMAS+LPE 治疗用于慢加急性肝衰竭患者是安全可行的。

RCA 抗凝下行人工肝治疗虽然给肝衰竭患者带来一定的枸橼酸负荷,但是延长体外循环管路使用时间和寿命,并降低出血风险等优势能使患者从中获益^[30]。因此我们认为肝衰竭并不是 RCA 应用的绝对禁忌症。这使人工肝治疗肝衰竭时抗凝剂的选择多了一个很有应用前景的方法。但由于本研究病例数尚少,RCA 在肝衰竭治疗中的安全有效性还需进一步大样本量的研究以验证。

参考文献(References)

- [1] 贾瑞茜. 乙型肝炎肝硬化患者应用血浆置换治疗的临床研究[J]. 中国实用医药, 2019, 14(26): 29-30
- [2] 李永超, 任红军, 刘磊, 等. 双重血浆吸附联合血浆置换治疗慢加急性乙型肝炎肝硬化患者临床疗效研究 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(2): 90-93
- [3] 曹磊, 马飞, 王铮. 低分子量肝素在急性肾功能衰竭血液透析治疗中的抗凝作用分析[J]. 中国实用医药, 2019, 14(12): 123-124
- [4] 许明杰, 洪大情, 王莉. 局部枸橼酸钠抗凝在普通血液透析中的应用进展[J]. 实用医院临床杂志, 2020, 17(3): 251-255
- [5] 冯璇璘, 邓磊, 张洋, 等. 连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝比较的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(8): 982-987
- [6] 潘鑫, 谢攀, 卓燕, 等. 枸橼酸钠抗凝在不同血液净化模式中的应用 [J]. 中国血液净化, 2020, 19(8): 543-546
- [7] 马元吉, 白浪, 唐红. 局部枸橼酸抗凝在人工肝治疗肝衰竭中的应

- 用研究进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(6): 532-535
- [8] 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
- [9] 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(2018 年版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 27(1): 18-26
- [10] 王泰娜, 徐斌, 邹华, 等. 离心/膜分离组合式双重血浆置换治疗的临床初步应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(5): 437-443
- [11] Patel S, Wendon J. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure time for a rethink[J]. Crit Care, 2012, 16(5): 153
- [12] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-184
- [13] Zhao S, Hao O, Yue P, et al. Role of local citrate anticoagulation in continuous blood purification to patients at high risk of bleeding in ICU[J]. Journal of Central South University(Medical Science), 2016, 41(12): 1334
- [14] 张春, 王铮, 蒋红利, 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
- [15] 董静, 刘龙梅, 陈照林, 等. 富马酸替诺福韦二吡啶酯联合双重血浆分子吸附系统序贯血浆置换治疗慢加急性乙型肝炎肝硬化患者疗效分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(5): 687-690
- [16] 王媛, 党盼玉, 王伟. 血浆置换联合连续性血浆透析滤过治疗慢加急性肝衰竭患者临床疗效及其对血浆细胞因子水平的影响[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 8(4): 541-544
- [17] Antonic M, Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, et al. Treatment Efficacy and Safety During Plasma Exchange With Citrate Anticoagulation: A Randomized Study of 4 Versus 15% Citrate[J]. Artificial Organs, 2016, 40(4): 368-375
- [18] Zhong S, Wang N, Zhao J, et al. Plasma exchange combined with double plasma absorption therapy improve the prognosis of acute-on-chronic liver failure [J]. Chinese journal of hepatology, 2018, 26(10): 744-749
- [19] 袁芳, 陈星, 王畅, 等. 局部枸橼酸抗凝在血浆置换中的应用[C]//中国中西医结合学会肾脏病专业委员会 2018 年学术年会论文摘要汇编, 2018
- [20] 宁琪琪, 孟庆华, 朱跃科. 局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者进行持续肾脏替代治疗中的应用进展[J]. 中华肝脏病杂志, 2018, 11(7): 549-552
- [21] 海花, 杨勇. 局部枸橼酸钠抗凝在连续性肾脏替代治疗中效果分析[J]. 系统医学, 2018, 3(16): 64-66
- [22] 郑丽环, 焦清海, 王健, 等. 局部枸橼酸抗凝在危重患者血液净化中的应用[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(1): 104-108
- [23] Lin T, Song L, Huang R, et al. Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies[J]. BMC Nephrology, 2019, 20(1): 472
- [24] Faybik P, Hetz H, Mitterer G, et al. Regional citrate anticoagulation in patients with liver failure supported by a molecular adsorbent recirculating system[J]. Crit Care Med, 2011, 39(2): 273-279

- microRNA-21 and microRNA-92a are promising biomarkers for the prediction of peritoneal recurrence in patients with gastric cancer [J]. *Oncol Lett*, 2019, 18(5): 4467-80
- [24] Huang J, Shen M, YAN M, et al. Exosome-mediated transfer of miR-1290 promotes cell proliferation and invasion in gastric cancer via NKD1 [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2019, 51(9): 900-7
- [25] Zhao K, Wang Z, Li X, et al. Exosome-mediated transfer of CLIC1 contributes to the vincristine-resistance in gastric cancer [J]. *Mol Cell Biochem*, 2019, 462(1-2): 97-105
- [26] Xiao F, Xiao S, Xue M. miR-139 Controls Viability Of Ovarian Cancer Cells Through Apoptosis Induction And Exosome Shedding Inhibition By Targeting ATP7A [J]. *Onco Targets Ther*, 2019, 12: 10727-37
- [27] Zhang H D, Jiang L H, Hou J C, et al. Exosome: a novel mediator in drug resistance of cancer cells[J]. *Epigenomics*, 2018, 10(11): 1499-509
- [28] Zhang C, Ji Q, Yang Y, et al. Exosome: Function and Role in Cancer Metastasis and Drug Resistance [J]. *Technol Cancer Res Treat*, 2018, 17: 1533033818763450
- [29] Cypryk W, Nyman T A, Matikainen S. From Inflammasome to Exosome-Does Extracellular Vesicle Secretion Constitute an Inflammasome Dependent Immune Response? [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2188
- [30] Que R S, Lin C, Ding G P, et al. Increasing the immune activity of exosomes: the effect of miRNA-depleted exosome proteins on activating dendritic cell/cytokine-induced killer cells against pancreatic cancer[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2016, 17(5): 352-60
- [31] Higuchi H, Yamakawa N, Imadome K I, et al. Role of exosomes as a proinflammatory mediator in the development of EBV-associated lymphoma[J]. *Blood*, 2018, 131(23): 2552-67
- [32] Tosetti F, Vene R, CAMODECA C, et al. Specific ADAM10 inhibitors localize in exosome-like vesicles released by Hodgkin lymphoma and stromal cells and prevent sheddase activity carried to bystander cells[J]. *Oncoimmunology*, 2018, 7(5): e1421889
- [33] Koch R, Demant M, Aung T, et al. Populational equilibrium through exosome-mediated Wnt signaling in tumor progression of diffuse large B-cell lymphoma[J]. *Blood*, 2014, 123(14): 2189-98
- [34] Xiao XB, Gu Y, Sun DL, et al. Effect of rituximab combined with chemotherapy on the expression of serum exosome miR-451a in patients with diffuse large b-cell lymphoma [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2019, 23(4): 1620-5
- [35] Okuma Y, Morikawa K, Tanaka H, et al. Prospective exosome-focused translational research for afatinib study of non-small cell lung cancer patients expressing EGFR (EXTRA study)[J]. *Thorac Cancer*, 2019, 10(2): 395-400
- [36] Castellanos-Rizaldos E, Zhang X, Tadigotla VR, et al. Exosome-based detection of activating and resistance EGFR mutations from plasma of non-small cell lung cancer patients[J]. *Oncotarget*, 2019, 10(30): 2911-20
- [37] Feng Y, Zhong M, Zeng S, et al. Exosome-derived miRNAs as predictive biomarkers for diffuse large B-cell lymphoma chemotherapy resistance[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(1): 35-51
- [38] Nanbo A, Katano H, Kataoka M, et al. Infection of Epstein(-)Barr Virus in Type III Latency Modulates Biogenesis of Exosomes and the Expression Profile of Exosomal miRNAs in the Burkitt Lymphoma Mutu Cell Lines[J]. *Cancers (Basel)*, 2018, 10(7): e237
- [39] Provencio M, Rodriguez M, Cantos B, et al. mRNA in exosomes as a liquid biopsy in non-Hodgkin Lymphoma: a multicentric study by the Spanish Lymphoma Oncology Group [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(31): 50949-57
- [40] Su MJ, Aldawsari H, Amiji M. Pancreatic Cancer Cell Exosome-Mediated Macrophage Reprogramming and the Role of MicroRNAs 155 and 125b2 Transfection using Nanoparticle Delivery Systems[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 30110
- [41] Alhasan AH, Patel PC, Choi CH, et al. Exosome encased spherical nucleic acid gold nanoparticle conjugates as potent microRNA regulation agents[J]. *Small*, 2014, 10(1): 186-92
- [42] Lee YS, Jung WY, Heo H, et al. Exosome-Mediated Ultra- Effective Direct Conversion of Human Fibroblasts into Neural Progenitor-like Cells[J]. *ACS Nano*, 2018, 12(3): 2531-8
- [43] Cao Y, Wu T, Zhang K, et al. Engineered Exosome-Mediated Near-Infrared-II Region V2C Quantum Dot Delivery for Nucleus-Target Low-Temperature Photothermal Therapy[J]. *ACS Nano*, 2019, 13(2): 1499-510
- [44] Li J, Tian T, Zhou X. The role of exosomal shuttle RNA (esRNA) in lymphoma[J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2019, 137: 27-34

(上接第 2752 页)

- [25] 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
- [26] 马元吉, 陈芳, 许艳, 等. 局部枸橼酸抗凝在血浆吸附联合血浆置换治疗高危出血倾向肝衰竭患者中的应用[J]. *世界华人消化杂志*, 2018, 26(3): 165-173
- [27] Liu N, Kan J. Effect of local sodium citrate anticoagulation on blood purification in patients with high-risk bleeding in ICU [J]. *Modern Medicine Journal of China*, 2019, 41(12): 1334-1339
- [28] Jiang W, Lin G, Shi H, et al. Clinical Application of Local Anticoagulation of Sodium Citrate in Blood Purification of Intensive Care Unit[J]. *Clinical Medicine & Engineering*, 2019, 26(7): 899-900
- [29] Huang Y L, Chen Y H, Yuan L, et al. Application of local anticoagulation with citrate in hemodialysis of patients with high risk of bleeding tendency[J]. *Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2019, 20(2): 94
- [30] 李春艳, 焦军东. 关于局部枸橼酸抗凝技术在合并肝损伤的血液净化患者中应用的研究进展 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2018, 19(11): 91-92