

肝衰竭合并急性肾损伤患者接受局部枸橼酸抗凝的持续肾脏替代治疗中发生代谢不良反应的危险因素

刘京鹤, 杜春静, 刘景院, 李昂 (首都医科大学附属北京地坛医院 重症医学科, 北京 100015)

摘要: 目的 探讨肝衰竭合并急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 患者接受局部枸橼酸抗凝的持续肾脏替代治疗 (regional citrate anticoagulation-continuous renal replacement therapy, RCA-CRRT) 中发生代谢不良反应的危险因素。方法 回顾性收集2015年1月至2020年12月于首都医科大学附属北京地坛医院住院并首次接受RCA-CRRT的肝衰竭合并AKI患者共101例。根据RCA-CRRT持续12 h、24 h、48 h是否发生酸碱紊乱和枸橼酸蓄积分为发生组和未发生组, 比较两组患者实验室指标 (丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、凝血酶原活动度、白蛋白等)、相关临床评分 (SOFA评分、MELD评分)、枸橼酸用量、CRRT治疗剂量, 采用Logistic回归分析患者发生酸碱紊乱和枸橼酸蓄积的危险因素。采用受试者工作特征 (receiver operator characteristic, ROC) 曲线评价各因素对发生不良反应的预测效能。结果 CRRT持续12 h、24 h、48 h, 酸碱紊乱发生率分别为44.6% (45/101)、47.5% (28/59) 和52.0% (13/25); 枸橼酸蓄积发生率分别为31.7% (32/101)、38.9% (23/59) 和52.0% (13/25)。多因素Logistic回归分析表明, 枸橼酸用量 (12 h: $OR = 1.231$, 95% CI : 1.117~1.335, $P < 0.001$; 24 h: $OR = 1.117$, 95% CI : 1.048~1.189, $P < 0.001$) 是RCA-CRRT治疗12 h和24 h发生酸碱紊乱的独立危险因素。枸橼酸用量 (12 h: $OR = 1.694$, 95% CI : 1.325~2.165, $P < 0.001$; 24 h: $OR = 1.149$, 95% CI : 1.020~1.294, $P = 0.022$) 和MELD评分 (12 h: $OR = 1.159$, 95% CI : 1.057~1.272, $P < 0.002$; 24 h: $OR = 1.805$, 95% CI : 1.229~2.651, $P = 0.003$) 是RCA-CRRT 12 h和24 h发生枸橼酸蓄积的独立危险因素。MELD评分 ($OR = 1.365$, 95% CI : 1.013~1.839, $P = 0.041$) 是RCA-CRRT 48 h发生枸橼酸蓄积的独立危险因素。枸橼酸用量预测CRRT 12 h和24 h发生酸碱紊乱的ROC曲线下面积分别为0.788和0.749。枸橼酸用量预测CRRT 12 h和24 h发生枸橼酸蓄积的ROC曲线下面积分别为0.681和0.748, MELD评分预测CRRT 12 h、24 h和48 h发生枸橼酸蓄积的ROC曲线下面积分别为0.940和0.954、0.849。结论 肝衰竭合并急性肾损伤行RCA-CRRT治疗期间, 酸碱紊乱和枸橼酸蓄积的发生率随着CRRT时间延长逐渐升高 (CRRT < 48 h); MELD评分和枸橼酸用量均可较好地预测不良反应发生, 对于MELD评分和枸橼酸用量较高患者应注意预防酸碱紊乱和枸橼酸蓄积的发生。

关键词: 肝衰竭; 急性肾损伤; 局部枸橼酸抗凝; 酸碱紊乱; 枸橼酸蓄积; 危险因素

Risk factors of adverse metabolic reactions in patients with liver failure complicated with acute kidney injury undergoing regional citrate anticoagulation-continuous renal replacement therapy

Liu Jinghe, Du Chunjing, Liu Jingyuan, Li Ang (Department of Critical Care Medicine, Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100015, China)

Abstract: Objective To investigate the risk factors of adverse metabolic reactions in patients with liver failure complicated with acute kidney injury (AKI) undergoing regional citrate anticoagulation-continuous renal replacement therapy (RCA-CRRT). **Methods** A total of 101 liver failure patients with AKI treated by RCA-CRRT in Beijing Ditan Hospital, Capital Medical University from January 2015 to December 2020 were collected. Patients were divided into occurrence group and control group according to the occurrence of acid-base disorder and citrate accumulation during RCA-CRRT (12 h, 24 h, 48 h). The laboratory

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7380.2022.03.009

基金项目: 北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助 (ZYLX201802)

通讯作者: 李昂 Email: liang@ccmu.edu.cn

indexes (alanine aminotransferase, total bilirubin, prothrombin time activity, albumin, etc.), related clinical score (SOFA score, MELD score), citrate dosage and CRRT dose were compared between the two groups. Logistic regression analysis was used to analyze the risk factors of the disorder and citrate accumulation. Receiver operator characteristic (ROC) curve was used to evaluate the predictive value of risk factors on the adverse metabolic reactions. **Results** The incidence of acid-base disorder were 44.6% (45/101), 47.5% (28/59) and 52.0% (13/25) and the incidence of citrate accumulation were 31.7% (32/101), 38.9% (23/59) and 52.0% (13/25), respectively, during CRRT lasted for 12 h, 24 h and 48 h. Multivariate Logistic regression analysis showed that the dosages of citrate (12 h: $OR = 1.231$, 95% CI : 1.117~1.335, $P < 0.001$; 24 h: $OR = 1.117$, 95% CI : 1.048~1.189, $P < 0.001$) were independent risk factors of acid-base disorder with RCA-CRRT lasted for 12 h and 24 h. The dosages of citrate (12 h: $OR = 1.694$, 95% CI : 1.325~2.165, $P < 0.001$; 24 h: $OR = 1.149$, 95% CI : 1.020~1.294, $P = 0.022$) and MELD score (12 h: $OR = 1.159$, 95% CI : 1.057~1.272, $P < 0.002$; 24 h: $OR = 1.805$, 95% CI : 1.229~2.651, $P = 0.003$) were independent risk factors of citrate accumulation with RCA-CRRT lasted for 12 h and 24 h. MELD score ($OR = 1.365$, 95% CI : 1.013~1.839, $P = 0.041$) was an independent risk factor of citrate accumulation with RCA-CRRT lasted for 48 h. The area under the ROC curve of citrate dosage predicting acid-base disturbance with CRRT 12 h and 24 h were 0.788 and 0.749, respectively. The area under the ROC curve of citrate dosage predicting citrate accumulation with CRRT 12 h and 24 h were 0.681 and 0.748, respectively. The area under the ROC curve of MELD score predicting citrate accumulation with CRRT 12 h, 24 h and 48 h were 0.940, 0.954 and 0.849, respectively. **Conclusions** During RCA-CRRT, the incidence of acid-base disturbance and citrate accumulation increased with the prolongation of CRRT (CRRT < 48 h). Both MELD score and citrate dosage can better predict the occurrence of adverse reactions. Patients with high MELD score and large dosages of citrate should be focused in case of the occurrence of acid-base disorder and citrate accumulation.

Key words: Liver failure; Acute kidney injury; Regional citrate anticoagulant; Acid base disorder; Citrate acid accumulation; Risk factors

肝衰竭是常见的危重症之一,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是肝衰竭常见的并发症,研究表明肝衰竭合并AKI患者28 d病死率达50%,90 d病死率高达67.3%,显著高于非肝衰竭患者^[1]。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是治疗肝衰竭合并AKI的重要手段,可显著提高患者短期生存率^[2]。CRRT期间,安全有效的抗凝是保证治疗顺利进行的前提,常用的抗凝方法有全身抗凝和局部抗凝^[3]。由于肝衰竭患者发生出血风险高,局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)具有不增加出血风险的优势,是肝衰竭合并AKI行CRRT治疗常用的相对安全的抗凝方式^[4,5]。肝脏是枸橼酸代谢的重要器官,肝衰竭患者肝功能严重受损,在RCA-CRRT期间会出现枸橼酸蓄积、酸碱紊乱等代谢不良反应^[6-8],然而,目前肝衰竭合并AKI局部枸橼酸抗凝不良反应的危险因素研究数据有限,因此,临床上需要更多的参考数据来完善治疗方案。本研究采用回顾性病例对照研究,分析肝衰竭合并AKI患者应用RCA行CRRT治疗期间出现抗凝代谢不良反应的危险因素,为临床诊疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 选取2015年1月至2020年12月于首都医科大学附属北京地坛医院住院并接受RCA-

CRRT治疗的肝衰竭合并AKI患者为研究对象进行回顾性研究。纳入标准:①肝衰竭符合《肝衰竭诊治指南(2018年版)》^[6-8]诊断标准;②AKI符合《KDIGO临床实践指南(2012版)》^[10]诊断标准;③CRRT采用连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)模式;④CRRT使用局部枸橼酸抗凝方法(详见1.3)。排除标准:①肝衰竭合并肿瘤;②肝衰竭合并呼吸衰竭;③CRRT时间 < 12 h或CRRT中死亡;④年龄 < 18 岁;⑤一般资料、临床观察指标或CRRT相关指标数据不完整。本研究符合医学伦理学要求,获得医院伦理委员会批准(批号:KY2016022)。

1.2 观察指标 一般资料:年龄、性别、体质量。既往史:高血压、冠心病、糖尿病。基础疾病:酒精性肝炎、病毒性肝炎、药物性肝炎。CRRT前实验室指标:丙氨酸氨基转移酶、总胆红素、凝血酶原活动度、白蛋白、肌酐、降钙素原、C反应蛋白、乳酸。相关临床评分:序贯器官衰竭的检测(sequential organ failure assessment, SOFA)评分^[11]、终末期肝病模型(model for end-stage liver disease, MELD)评分^[12]。CRRT相关指标:枸橼酸用量(g) = CRRT时间 \times 每小时枸橼酸用量;CRRT治疗剂量[ml/(kg·h)] = (置换液+透析液+脱水总量)/(体质量 \times CRRT时间);患者CRRT

12 h、24 h、48 h酸碱紊乱发生率, CRRT 12 h、24 h、48 h枸橼酸蓄积发生率。

1.3 CRRT参数及抗凝方案 本研究用于CRRT的机器型号为prismaflex(美国GambroLund公司), 滤器型号为M100(AN69HF, 美国GambroLund公司)。入选患者进行CRRT的模式均为CVVHDF模式, 枸橼酸采用血液保存液(含3%枸橼酸钠), 治疗参数: 血流泵速120 ml/min, 透析2000 ml/h, 置换液流速500~1000 ml/h; 初始预估剂量如下: 血流速度120 ml/min, 初始枸橼酸泵入速度为血流速度的2.2%, 初始钙剂泵速: 初始葡萄糖酸钙速度为枸橼酸速度的7%, 此后每2~4 h动态监测滤器后管路内和患者外周动脉血气 Ca^{2+} 浓度, 调整并保持滤器后管路内 Ca^{2+} 浓度为0.2~0.4 mmol/L, 据此调整枸橼酸用量, 同时调整滤器静脉端的钙剂速度, 保持外周血 Ca^{2+} 浓度为1.0~1.2 mmol/L。

1.4 研究方法 本研究观察肝衰竭合并AKI患者应用局部枸橼酸抗凝发生的代谢不良反应, 不良反应定义为酸碱紊乱和枸橼酸蓄积, 其中酸碱紊乱定义为RCA-CRRT过程中发生代谢性酸中毒($\text{pH} < 7.35$, $\text{HCO}_3^- < 21 \text{ mmol/L}$)或代谢性碱中毒($\text{pH} > 7.45$, $\text{HCO}_3^- > 27 \text{ mmol/L}$), 如CRRT前已经发生酸碱紊乱, CRRT后酸碱紊乱较CRRT前加重也定义为酸碱紊乱发生, 酸碱紊乱是否加重主要依据pH和 HCO_3^- 的变化; 枸橼酸蓄积定义为血清总钙与游离钙比值 > 2.5 。根据RCA-CRRT 12 h、24 h、48 h是否发生酸碱紊乱分为酸碱紊乱发生组和对照组, 比较两组各观察指标的差异。根据RCA-CRRT 12 h、24 h、48 h是否发生枸橼酸蓄积分为蓄积组和对照组, 比较两组各观察指标差异。

1.5 统计学处理 应用SPSS 24.0统计软件进行数据分析, 年龄、白蛋白、CRRT治疗剂量等符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 两组间比较采用独立样本t检验, 体质量、枸橼酸用量等非正态分布的计量资料以 $M(p_{25}, p_{75})$ 表示, 组间差异采用Wilcoxon非参数检验。性别等计数资料以例数或百分数表示, 两组间比较采用Pearson χ^2 检验或Fisher确切概率法。用Logistic回

归分析肝衰竭合并急性肾损伤局部枸橼酸抗凝发生酸碱紊乱的危险因素。通过ROC曲线下面积比较各危险因素的预测效能, 以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料 本研究共纳入101例符合入排标准的病例, 其中男性81例, 女性20例, 年龄(55.85 ± 12.84)岁; 慢性肝衰竭患者38例, 慢加急性肝衰竭患者49例, 亚急性肝衰竭患者7例, 急性肝衰竭患者7例。基础疾病: 酒精性肝炎患者22例, 病毒性肝炎患者53例, 药物性肝炎患者2例。既往病史: 冠心病患者13例, 高血压患者27例, 糖尿病患者25例。RCA-CRRT过程持续12 h者共101例, 持续24 h者共59例, 持续48 h者共25例, 见表1。CRRT持续12 h, 发生酸碱紊乱者45例, 占44.6%, 发生枸橼酸蓄积者32例, 占31.7%; CRRT持续24 h, 发生酸碱紊乱者28例, 占47.5%, 发生枸橼酸蓄积者23例, 占38.9%; CRRT持续48 h发生酸碱紊乱者13例, 占52.0%, 发生枸橼酸蓄积者13例, 占52.0%, 提示酸碱紊乱和枸橼酸蓄积发生率随CRRT时间延长逐渐升高, 见图1。

2.2 各组患者应用局部枸橼酸抗凝后发生酸碱紊乱分析 CRRT 12 h组、CRRT 24 h组和CRRT 48 h组中发生酸碱紊乱的患者枸橼酸用量均显著高于未发生酸碱紊乱者, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 其余资料如肝衰竭类型、年龄、性别、既往史、基础疾病等差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表2。

2.3 各组患者应用局部枸橼酸抗凝后发生枸橼酸蓄积分析 CRRT 12 h组发生枸橼酸蓄积的患者枸橼酸用量、总胆红素、降钙素原、MELD评分均显著高于未发生枸橼酸蓄积者, CRRT 24 h组发生枸橼酸蓄积的患者枸橼酸用量、降钙素原、MELD评分均显著高于未发生枸橼酸蓄积者, CRRT 48 h组发生枸橼酸蓄积患者枸橼酸用量、总胆红素、MELD评分均显著高于未发生枸橼酸蓄积者, 差异均有统计学意义(P 均 < 0.05), 其余资料如肝衰竭类型、年龄、性别、既往史、基础疾病等差异均无统计学意义(P 均 > 0.05), 见表3。

2.4 患者发生代谢紊乱的危险因素分析 采用Logistic

表1 肝衰竭合并AKI患者的一般资料

项目	数值	项目	数值
男/女(例)	81/20	既往病史(例)	
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	55.85 ± 12.84	冠心病	13
肝衰竭类型(例)		高血压	27
慢性肝衰竭	38	糖尿病	25
慢加急性肝衰竭	49	RCA-CRRT持续时间(例)	
亚急性肝衰竭	7	12 h	101
急性肝衰竭	7	24 h	59
基础疾病(例)		48 h	25
酒精性肝炎	22		
病毒性肝炎	53		
药物性肝炎	2		

表2 CRRT 12h组、CRRT24h组和CRRT48h组发生和未发生酸碱紊乱肝衰竭合并AKI患者的一般资料

项目	CRRT 12h组			CRRT 24h组			CRRT 48h组		
	发生酸碱紊乱 (45例)	未发生酸碱紊乱 (56例)	P值	发生酸碱紊乱 (28例)	未发生酸碱紊乱 (31例)	P值	发生酸碱紊乱 (13例)	未发生酸碱紊乱 (12例)	P值
肝衰竭类型[例(%)]									
慢性肝衰竭	17 (37.8)	21 (37.5)		10 (35.7)	6 (19.4)		4 (30.8)	2 (16.7)	
慢加急性肝衰竭	19 (42.2)	31 (53.6)	0.368	13 (46.4)	20 (64.5)	0.311	8 (61.5)	8 (66.7)	0.707
亚急性肝衰竭	4 (8.9)	3 (5.4)		1 (3.6)	3 (9.7)		0 (0.0)	1 (8.3)	
急性肝衰竭	5 (11.1)	2 (3.6)		4 (14.3)	2 (6.5)		1 (7.7)	1 (8.3)	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	55 ± 13.64	57 ± 12.36	0.362	53 ± 12.53	57 ± 12.95	0.764	55 ± 13.92	56 ± 12.82	0.970
男性[例(%)]	33 (73.3)	48 (85.7)	0.097	23 (82.1)	22 (70.9)	0.682	12 (92.3)	8 (66.6)	0.200
体质量									
[M (p_{25} , p_{75}), kg]	66 (60, 75)	64 (59, 77)	0.897	65 (60, 73)	66 (59, 77)	0.639	66 (61, 77)	65 (59, 76)	0.749
既往史[例(%)]									
冠心病	4 (8.9)	9 (16.1)	0.284	4 (14.3)	6 (19.4)	0.861	2 (15.4)	2 (16.7)	0.930
高血压	9 (20.0)	18 (32.1)	0.171	5 (17.9)	8 (25.8)	0.171	4 (30.8)	2 (16.7)	0.867
糖尿病	13 (28.9)	12 (21.4)	0.388	7 (25.0)	7 (22.6)	0.928	3 (23.1)	4 (33.3)	0.568
基础疾病[例(%)]									
酒精性肝炎	11 (24.4)	11 (19.6)	0.561	8 (28.6)	4 (12.9)	0.370	3 (23.1)	0 (0)	0.076
病毒性肝炎	23 (51.1)	30 (53.6)	0.806	14 (50.0)	16 (51.6)	0.924	8 (61.5)	6 (50.0)	0.561
药物性肝炎	1 (2.2)	1 (1.8)	0.876	0 (0.0)	1 (3.2)	0.365	0 (0)	1 (8.3)	0.567
CRRT治疗剂量									
[$\bar{x} \pm s$, ml/(kg·h)]	54.29 ± 13.05	55.53 ± 16.64	0.152	67.94 ± 26.53	61.96 ± 21.44	0.407	99.77 ± 32.25	93.24 ± 37.29	0.991
枸橼酸用量									
[M (p_{25} , p_{75}), g]	54 (45, 54)	44 (30, 48)	<0.001	108 (106, 108)	89 (88, 99)	<0.001	170 (170, 216)	160 (150, 168)	0.013
实验室指标									
ALT									
[M (p_{25} , p_{75}), U/L]	35 (21, 182)	45 (17, 168)	0.929	34 (18, 139)	42 (19, 174)	0.599	40 (18, 194)	36 (20, 167)	0.787
总胆红素									
[M (p_{25} , p_{75}), mmol/L]	165 (79, 356)	236 (73, 432)	0.491	267 (132, 366)	140 (63, 407)	0.292	164 (33, 497)	190 (79, 364)	0.937
凝血酶原活动度									
[M (p_{25} , p_{75}), %]	38 (19, 60)	34 (22, 58)	0.894	32 (20, 56)	35 (21, 60)	0.669	41 (18, 55)	33 (21, 60)	0.592
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	28.98 ± 4.93	30.52 ± 4.67	0.363	28.87 ± 4.43	30.23 ± 4.95	0.604	28.38 ± 4.49	30.08 ± 4.86	0.746
肌酐									
[M (p_{25} , p_{75}), μ mol/L]	271 (182, 472)	224 (154, 335)	0.174	216 (158, 409)	259 (176, 380)	0.546	327 (223, 531)	226 (167, 353)	0.074
降钙素原									
[M (p_{25} , p_{75}), ng/ml]	2.66 (0.67, 6.72)	1.29 (0.63, 5.42)	0.361	1.69 (0.67, 3.75)	1.93 (0.62, 7.24)	0.781	3.11 (1.23, 7.69)	1.44 (0.61, 5.86)	0.167
C反应蛋白									
[M (p_{25} , p_{75}), mg/L]	24 (9, 48)	23 (8, 53)	0.727	16 (6, 43)	25 (11, 51)	0.142	36 (11, 119)	22 (8, 49)	0.338
乳酸									
[M (p_{25} , p_{75}), mmol/L]	2.3 (1.5, 4.8)	2.7 (1.5, 5.3)	0.889	2.8 (1.5, 6.1)	2.4 (1.6, 5.3)	0.750	1.7 (1.1, 5.1)	2.7 (1.7, 5.0)	0.231
相关评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)									
SOFA	10.38 ± 3.77	9.29 ± 3.14	0.286	10.51 ± 3.76	9.49 ± 3.33	0.776	11.02 ± 3.83	10.08 ± 3.38	0.684
MELD	28.03 ± 6.92	25.15 ± 7.68	0.917	29.14 ± 8.19	25.41 ± 6.92	0.255	26.31 ± 12.99	29.00 ± 5.95	0.518

表 3 CRRT 12h 组、CRRT24 h 组和 CRRT48 h 组发生和未发生枸橼酸蓄积肝衰竭合并 AKI 患者的一般资料

项目	CRRT 12 h 组			CRRT 24 h 组			CRRT 48 h 组		
	发生枸橼酸蓄积 (32例)	未发生枸橼酸蓄积 (69例)	P值	发生枸橼酸蓄积 (23例)	未发生枸橼酸蓄积 (36例)	P值	发生枸橼酸蓄积 (13例)	未发生枸橼酸蓄积 (12例)	P值
肝衰竭类型 [例 (%)]									
慢性肝衰竭	10 (31.3)	28 (40.6)		7 (30.4)	9 (25.0)		1 (7.7)	5 (41.7)	
慢加急性肝衰竭	14 (43.8)	35 (50.7)	$\chi^2 = 6.238$	11 (47.8)	22 (61.1)	$\chi^2 = 2.858$	10 (76.9)	6 (50.0)	$\chi^2 = 4.634$
亚急性肝衰竭	3 (9.4)	4 (5.8)		1 (4.3)	3 (8.3)		1 (7.7)	0 (0)	
急性肝衰竭	5 (15.6)	2 (2.9)		4 (17.4)	2 (5.6)		1 (7.7)	1 (8.3)	
年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	51.72 \pm 13.85	57.81 \pm 12.06	$t = 2.252$	52.78 \pm 12.69	57.19 \pm 15.07	$t = 1.164$	48.46 \pm 10.58	60.58 \pm 16.16	$t = 2.236$
男性 [例 (%)]	27 (84.4)	54 (78.3)	$\chi^2 = 0.515$	19 (82.6)	26 (72.2)	$\chi^2 = 0.837$	12 (92.3)	8 (66.7)	$\chi^2 = 2.564$
体质量 [$M (P_{25}, P_{75})$, kg]	67 (60, 75)	54 (59, 77)	$z = 0.793$	70 (61, 77)	62 (57, 68)	$z = 2.403$	66 (60, 77)	65 (59, 76)	$z = 2.504$
既往史 [例 (%)]									
冠心病	4 (12.5)	9 (13.0)	$\chi^2 = 0.006$	3 (13.0)	7 (19.4)	$\chi^2 = 0.408$	2 (15.4)	2 (16.7)	$\chi^2 = 0.008$
高血压	6 (18.8)	21 (30.4)	$\chi^2 = 1.524$	3 (13.0)	10 (27.8)	$\chi^2 = 1.774$	2 (15.4)	4 (33.3)	$\chi^2 = 1.102$
糖尿病	10 (31.3)	15 (21.7)	$\chi^2 = 1.062$	7 (30.4)	7 (19.4)	$\chi^2 = 0.937$	3 (23.1)	4 (33.3)	$\chi^2 = 0.326$
基础疾病 [例 (%)]									
酒精性肝炎	7 (21.9)	15 (21.7)	$\chi^2 = 0.000$	4 (17.4)	8 (22.2)	$\chi^2 = 0.202$	3 (23.1)	0 (0)	$\chi^2 = 3.147$
病毒性肝炎	14 (26.4)	39 (73.6)	$\chi^2 = 1.430$	11 (47.8)	19 (52.8)	$\chi^2 = 0.138$	6 (46.2)	8 (66.7)	$\chi^2 = 1.066$
药物性肝炎	2 (6.3)	0 (0)	$\chi^2 = 4.400$	1 (4.3)	0 (0)	$\chi^2 = 1.592$	1 (7.7)	0 (0)	$\chi^2 = 0.962$
CRRT 治疗剂量 [$\bar{x} \pm s$, ml / (kg·h)]	55.04 \pm 13.37	54.95 \pm 15.91	$t = 0.029$	56.46 \pm 26.53	59.97 \pm 16.76	$t = 0.183$	92.73 \pm 36.45	115.35 \pm 55.56	$t = 1.291$
枸橼酸用量 [$M (P_{25}, P_{75})$, g]	54 (44, 54)	44 (44, 46)	$z = 3.031$	108 (96, 108)	88 (87, 95)	$z = 3.252$	170 (170, 216)	160 (152, 167)	$z = 2.269$
实验室指标									
ALT	33 (22, 498)	41 (17, 129)	$z = 1.007$	31 (21, 239)	49 (20, 233)	$z = 0.808$	56 (22, 247)	30 (17, 125)	$z = 0.843$
总胆红素 [$M (P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	299 (129, 444)	141 (46, 364)	$z = 2.453$	300 (188, 392)	178 (82, 482)	$z = 1.228$	419 (228, 512)	81 (24, 157)	$z = 3.019$
凝血酶原活动度 [$M (P_{25}, P_{75})$, %]	38 (19, 58)	33 (23.59)	$z = 0.212$	32 (19, 42)	37 (21, 64)	$z = 0.295$	34 (16, 55)	36 (24, 61)	$z = 0.798$
白蛋白 ($\bar{x} \pm s$, g/L)	29.11 \pm 4.79	30.18 \pm 4.84	$t = 1.025$	27.94 \pm 4.18	30.27 \pm 4.81	$z = 1.907$	28.42 \pm 4.86	29.76 \pm 5.23	$t = 0.665$
肌酐 [$M (P_{25}, P_{75})$, μ mol/L]	272 (211, 448)	225 (150, 371)	$z = 1.577$	271 (186, 389)	264 (174, 362)	$z = 1.414$	355 (245, 454)	292 (173, 553)	$z = 0.218$
降钙素原 [$M (P_{25}, P_{75})$, ng/ml]	3.6 (1.2, 7.6)	1.3 (5.7, 4.9)	$z = 2.635$	3.7 (1.1, 7.6)	1.2 (0.7, 5.8)	$z = 2.114$	3.7 (1.6, 8.9)	1.5 (0.8, 6.3)	$z = 1.333$
C反应蛋白 [$M (P_{25}, P_{75})$, mg/L]	30 (8, 49)	22 (8, 53)	$z = 0.230$	16 (6, 41)	25 (8, 47)	$z = 0.435$	25 (10, 40)	46 (22, 133)	$z = 1.849$
乳酸 [$M (P_{25}, P_{75})$, mmol/L]	2.8 (1.4, 5.1)	2.4 (1.6, 5.2)	$z = 0.110$	2.8 (1.2, 5.3)	2.7 (1.3, 5.9)	$z = 0.039$	3.6 (1.1, 6.9)	1.8 (1.2, 6.1)	$z = 0.436$
相关评分 ($\bar{x} \pm s$, 分)									
SOFA	10 (8, 12)	10 (8, 12)	$z = 1.058$	10 (9, 12)	10 (8, 12)	$z = 0.564$	10 (9, 15)	10 (8, 11)	$z = 1.182$
MELD	33 (30, 36)	24 (21, 27)	$z = 7.101$	34 (32, 36)	25 (21, 27)	$z = 5.845$	34 (25, 38)	23 (14, 28)	$z = 2.968$

回归分析肝衰竭合并AKI应用局部枸橼酸抗凝后发生酸碱紊乱的危险因素,以是否发生酸碱紊乱和枸橼酸蓄积为因变量,将表2和表3中有统计学差异的因素作为自变量,进行Logistic回归分析。结果表明,枸橼酸用量(12 h: $OR = 1.231$, 95%CI: 1.117~1.335, $P < 0.001$; 24 h: $OR = 1.117$, 95%CI: 1.048~1.189, $P < 0.001$)是RCA-CRRT

治疗12 h和24 h发生酸碱紊乱的独立危险因素,见表4。枸橼酸用量(12 h: $OR = 1.694$, 95%CI: 1.325~2.165, $P < 0.001$, 24 h: $OR = 1.149$, 95%CI: 1.020~1.294, $P = 0.022$)和MELD评分(12 h: $OR = 1.159$, 95%CI: 1.057~1.272, $P < 0.002$, 24 h: $OR = 1.805$, 95%CI: 1.229~2.651, $P = 0.003$)是RCA-CRRT 12 h和24 h发生枸橼酸蓄积的独立危险因素。MELD评分($OR = 1.365$, 95%CI: 1.013~1.839, $P = 0.041$)是RCA-CRRT 48 h发生枸橼酸蓄积的独立危险因素,见表5。

2.5 枸橼酸用量和MELD评分预测不良反应发生的ROC曲线 枸橼酸用量预测CRRT 12 h和24 h发生酸碱紊乱的ROC曲线下面积分别为0.788、0.749。枸橼酸用量预测CRRT 12 h和24 h发生枸橼酸蓄积的ROC曲线下面积分别为0.681、0.748, MELD评分预测CRRT 12 h、24 h和48 h发生枸橼酸蓄积的ROC曲线下面积分别为0.940、0.954、0.849。见图2、图3、表6、表7。

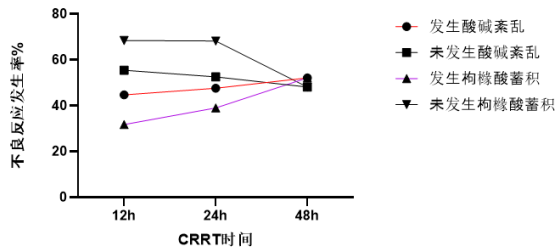


图1 CRRT 不良反应发生率

表4 肝衰竭合并AKI患者发生酸碱紊乱的Logistic回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P值	OR值	95%CI
CRRT 12 h枸橼酸用量	0.208	0.049	17.781	< 0.001	1.231	1.117~1.335
CRRT 24 h枸橼酸用量	0.111	0.032	12.035	< 0.001	1.117	1.049~1.189

表5 肝衰竭合并AKI患者发生枸橼酸蓄积的Logistic回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P值	OR值	95%CI
CRRT 12 h						
枸橼酸用量	0.148	0.047	9.762	0.002	1.159	1.057~1.272
MELD评分	0.527	0.125	17.726	< 0.001	1.694	1.325~2.165
CRRT 24 h						
枸橼酸用量	0.139	0.061	5.226	0.022	1.149	1.020~1.294
MELD评分	0.591	0.196	9.066	0.003	1.805	1.229~2.651
CRRT 48 h						
MELD评分	0.311	0.152	4.193	0.041	1.365	1.013~1.839

表6 枸橼酸用量预测CRRT 12 h和24 h酸碱紊乱的ROC曲线参数

CRRT时间	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	曲线下面积(95%CI)
12 h	50	67	98	0.788 (0.682~0.893)
24 h	104	64	90	0.749 (0.614~0.884)

表7 枸橼酸用量和MELD评分预测CRRT 12 h、24 h和48 h发生枸橼酸蓄积的ROC曲线参数

CRRT时间	临界值	敏感度(%)	特异度(%)	曲线下面积(95%CI)
12 h				
枸橼酸用量(g)	50	56	81	0.681 (0.562~0.800)
MELD评分(分)	28	91	84	0.940 (0.898~0.981)
24 h				
枸橼酸用量(g)	93	83	75	0.748 (0.615~0.881)
MELD评分(分)	30	96	86	0.954 (0.895~1.000)
48 h				
MELD评分(分)	31	69	99	0.849 (0.696~1.000)

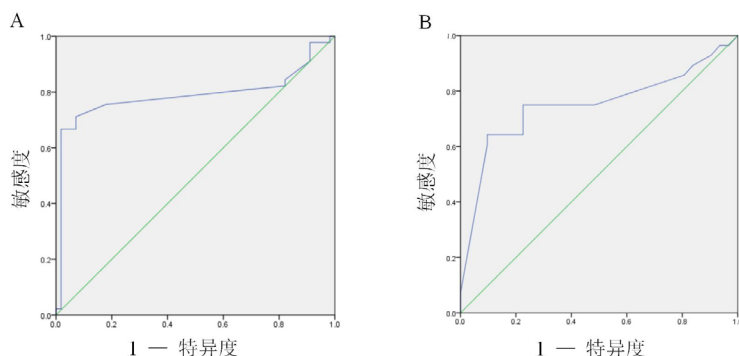


图2 枸橼酸用量预测CRRT 12 h和24 h酸碱紊乱的ROC曲线

注: A为CRRT 12 h枸橼酸用量预测酸碱紊乱发生的ROC曲线; B为CRRT 24 h枸橼酸用量预测酸碱紊乱发生的ROC曲线。

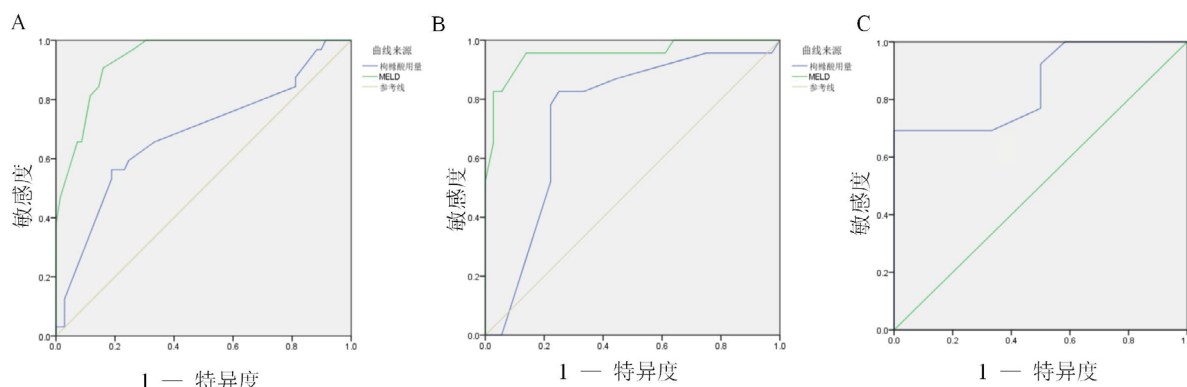


图3 枸橼酸用量和MELD评分预测CRRT 12 h、24 h、和48 h枸橼酸蓄积的ROC曲线

注: A为CRRT 12 h枸橼酸用量和MELD评分预测枸橼酸蓄积发生的ROC曲线; B为CRRT 24 h枸橼酸用量和MELD评分预测枸橼酸蓄积发生的ROC曲线; C为MELD评分预测CRRT 48 h枸橼酸蓄积发生的ROC曲线。

3 讨论

肝衰竭是临床常见危重症之一,进展迅速,病死率高^[13],AKI是肝衰竭常见并发症,其中急性肝衰竭合并AKI约占70%,严重影响患者预后^[14]。CRRT技术能减轻患者容量负荷,清除小分子物质,稳定内环境,常规治疗无效时可作为患者的进一步治疗创造条件^[15]。RCA具有在体内不影响凝血机制和血小板功能的优势,已成为CRRT治疗的首选抗凝方法^[16]。

枸橼酸又称柠檬酸,在体内由乙酰辅酶A和草酰乙酸在柠檬酸合成酶的作用下合成,是参与线粒体内三羧酸循环的重要中间物质,最终代谢为二氧化碳和水。枸橼酸的抗凝机制是滤器前与离子钙螯合,达到抗凝效果,枸橼酸抗凝对全身凝血功能无影响,适合凝血功能紊乱的肝衰竭患者^[17]。肝脏是枸橼酸代谢的主要场所,能通过三羧酸循环清除枸橼酸,如果肝功能受损,则会影响枸橼酸代谢,发生代谢不良反应。

RCA虽已被CRRT广泛使用,但易引起酸碱紊乱^[18]。研究表明RCA治疗可减少出血风险,但摄入枸橼酸有潜在代谢性酸中毒风险,增加患者短期病死率^[19,20]。Szamosfalvi等^[21]研究提示有效控制枸橼酸用量可减少枸橼酸蓄积,进而减少酸碱紊乱的发生,与本研究结论一致。枸橼酸在肝脏经三羧酸循

环分解为碳酸氢根,而碳酸氢根增加会导致代谢性碱中毒的发生。同时RCA的应用可导致枸橼酸钠水平升高,从而产生代谢性碱中毒,增加酸碱紊乱的发生风险,肝衰竭患者枸橼酸代谢能力下降,当枸橼酸代谢不足时,其作为一种弱酸,过度积累会导致代谢性酸中毒^[22,23]。本研究发现发生代谢紊乱的患者CRRT 12 h、24 h和48 h枸橼酸用量均显著高于对照组($P < 0.05$)。临床上有效控制枸橼酸用量可减少酸碱紊乱的发生。

RCA常见的不良反应是枸橼酸蓄积,当体内血清总钙/离子钙 > 2.5 时会出现枸橼酸在体内代谢障碍,需及时调整治疗方案^[24]。随着RCA的广泛使用,对其代谢不良反应的认识也在不断改变,Cassina等^[25]研究发现RCA可导致枸橼酸蓄积和枸橼酸过载。肝衰竭患者肝功能严重受损,机体清除枸橼酸的能力降低,长时间CRRT者发生枸橼酸蓄积风险较大,可引起严重并发症。有研究表明,肝功能与枸橼酸代谢存在相关性,但单一的肝功能指标往往不能准确反映枸橼酸代谢情况^[26],肝功能综合评价MELD评分可能更具指导价值,本研究表明发生枸橼酸蓄积患者的MELD评分显著高于未发生枸橼酸蓄积的患者($P < 0.05$)。MELD评分越高,

提示肝功能越差,枸橼酸代谢就越差,发生枸橼酸蓄积的可能性越大。临床上对于肝衰竭合并MELD高分的CRRT患者,需尽可能保护其肝功能,减少枸橼酸蓄积的发生。本研究为回顾性研究,病例数较少,临床观察具有局限性,且不能确定枸橼酸的合理用量,研究结果需行前瞻性对照研究进一步证实和完善。

综上,肝衰竭合并AKI患者应用RCA时酸碱紊乱和枸橼酸蓄积的发生率随CRRT时间延长逐渐升高。枸橼酸用量是CRRT持续12 h、24 h发生酸碱紊乱和枸橼酸蓄积的独立危险因素,MELD评分是CRRT持续48 h发生枸橼酸蓄积的独立危险因素。枸橼酸用量和MELD评分在CRRT的不同时间段可预测不良反应的发生。临床应根据患者的基础状态密切监测酸碱平衡紊乱,尤其是需要长时间CRRT的患者应密切监测酸碱紊乱和枸橼酸蓄积,及时调整治疗方案及抗凝方案。

参考文献

- ANGELI P, RODRÍGUEZ E, PIANO S, et al. Acute kidney injury and acute-on-chronic liver failure classifications in prognosis assessment of patients with acute decompensation of cirrhosis[J]. Gut, 2015, 64(10): 1616-1622.
- 冯菁, 李和文, 张兴凯, 等. 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影响因素分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2021, 20(22): 2402-2406.
- SARAIVA I E, ORTIZ-SORIANO V M, MEI X, et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients with acute on chronic liver failure and acute kidney injury: a retrospective cohort study[J]. Clin Nephrol, 2020, 93(4): 187-194.
- BIANCHI N A, ALTARELLI M, ECKERT P, et al. Complications of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an observational study[J]. Blood Purif, 2020, 49(5): 567-575.
- HAMDI T, YESSAYAN L, YEE J, et al. High sodium continuous veno-venous hemodialysis with regional citrate anticoagulation and online dialysate generation in patients with acute liver failure and cerebral edema[J]. Hemodial Int, 2018, 22(2): 184-191.
- 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]. 中华肝病杂志, 2018, 26(7): 549-552.
- 林金锋, 田李均, 王亚东, 等. 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[J]. 中华危重病急救医学, 2021, 33(2): 211-215.
- YU Y, BAI M, MA F, et al. Regional citrate anticoagulation versus no-anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in patients with liver failure and increased bleeding risk: a retrospective case-control study[J]. PLoS One, 2020, 15(5): e232516.
- 陈佳佳, 范林晓, 李兰娟. 《肝衰竭诊治指南(2018版)》指南解读[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(11): 1279-1282.
- KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184.
- WANG H, KANG X, SHI Y, et al. SOFA score is superior to APACHE-II score in predicting the prognosis of critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy[J]. Ren Fail, 2020, 42(1): 638-645.
- CIRIA R, GÓMEZ-LUQUE I, CORTÉS M, et al. Interaction between tacrolimus, MELD score and acute kidney injury after liver transplantation. Analysis on a large contemporary bicenter meld-era series[J]. Clin Transplant, 2020, 34(9): e13890.
- 王浩宇, 全卉, 江宇泳, 等. 重症酒精性肝炎进展为慢加急性肝衰竭的危险因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(1): 34-41.
- 蒋维芸, 荀运浩. 急性肾损伤与慢加急性肝衰竭患者的短期不良预后显著相关[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(9): 2074.
- 中华医学会肝病学分会. 肝硬化腹水及相关并发症的诊疗指南[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2017, 9(4): 6-21.
- 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]. 中华肝病杂志, 2020, 28(6): 532-535.
- 许彪, 黄惠斌, 吉程程, 等. 肝衰竭患者人工肝支持治疗应用局部枸橼酸抗凝的有效性和安全性Meta分析[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(2): 175-185.
- 高孝朋, 臧彬. 局部枸橼酸抗凝在伴有肝功能障碍的连续性肾脏替代治疗患者中的应用[J]. 医学综述, 2019, 25(24): 4928-4932.
- ZHANG W, BAI M, YU Y, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Crit Care, 2019, 23(1): 22.
- MA Y, CHEN F, XU Y, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation during plasma adsorption plus plasma exchange therapy for patients with acute-on-chronic liver failure: a pilot study[J]. Blood Purif, 2019, 48(3): 223-232.
- SZAMOSFALVI B, PURI V, SOHANEY R, et al. Regional citrate anticoagulation protocol for patients with presumed absent citrate metabolism[J]. Kidney360, 2020, 2(2): 192-204.
- THANAPONGSATORN P, CHAIJAMORN W, SIRIVONGRANGSON P, et al. Citrate pharmacokinetics in critically ill liver failure patients receiving CRRT[J]. Sci Rep, 2022, 12(1): 1815.
- RHEE H, BERENGER B, MEHTA R L, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous kidney replacement therapy with calcium-containing solutions: a cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(4): 550-559.
- BEZENÇON E, FERLAY C, ALOUAZEM K, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy[J]. Rev Med Suisse, 2020, 16(711): 2002-2006.
- CASSINA T, VILLA M, SOLDANI-AGNELLO A, et al. Comparison of two regional citrate anticoagulation modalities for continuous renal replacement therapy by a prospective analysis of safety, workload, effectiveness, and cost[J]. Minerva Anestesiol, 2021, 87(12): 1309-1319.
- XIN X, TANG J, JIA H M, et al. Development of a multivariable prediction model for citrate accumulation in liver transplant patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation[J]. Blood Purif, 2022, 51(2): 111-121.

收稿日期: 2022-05-06

刘京鹤, 杜春静, 刘景院, 等. 肝衰竭合并急性肾损伤患者接受局部枸橼酸抗凝的持续肾脏替代治疗中发生代谢不良反应的危险因素[J/CD]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(3): 45-52.