

• 论 著 •

食管癌组织中 TROP2 的表达水平及临床意义

度晓霞

(四川省广元市妇幼保健院检验科, 四川广元 628000)

摘 要:目的 探讨食管癌组织人滋养层细胞表面抗原-2(TROP2)的表达及临床意义。方法 选取 2009 年 7 月至 2018 年 9 月于该院行外科手术的 85 例食管癌患者作为研究对象,以手术切除的食管癌组织作为研究标本,另从这 85 例食管癌患者中选择 50 例癌旁组织作为对照,采用 RT-PCR 及免疫组织化学法检测标本 TROP2、基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin)基因 mRNA,以及 TROP2 蛋白表达情况,比较不同组织表达量的差异,并分析不同 TROP2 蛋白表达情况患者临床资料、预后的差异。结果 RT-PCR 结果显示,癌旁组织中 TROP2、MMP-9 基因 mRNA 相对表达量明显低于食管癌组织($P<0.05$),E-cadherin 基因 mRNA 相对表达量明显高于食管癌组织($P<0.05$)。Pearson 相关分析提示,TROP2 基因 mRNA 表达量与 MMP-9 基因 mRNA 表达量呈正相关($r=0.326, P<0.05$),与 E-cadherin 基因 mRNA 表达量呈负相关($r=-0.307, P<0.05$)。免疫组织化学结果显示,TROP2 蛋白在癌旁组织中阳性表达率为 14.00%(7/50),在食管癌组织中阳性表达率为 42.35%(36/85),两种组织阳性表达率比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。食管癌患者肿瘤分化程度、浸润深度、病理分期、淋巴结转移与 TROP2 蛋白表达相关($P<0.05$);多因素 Logistic 回归分析提示,肿瘤浸润深度、病理分期与 TROP2 蛋白表达相关($P<0.05$);TROP2 蛋白阳性表达组生存率明显低于阴性表达组($P<0.05$)。食管癌患者肿瘤浸润深度、分化程度、病理分期及 TROP2 蛋白表达是预后不良的影响因素($P<0.05$)。结论 食管癌组织存在 TROP2 蛋白表达明显升高,其表达情况与肿瘤侵袭性及预后均有一定关系。

关键词:食管癌; 人滋养层细胞表面抗原-2; 癌旁组织; 免疫组织化学

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.015

中图法分类号:R655.4

文章编号:1673-4130(2020)14-1720-05

文献标识码:A

Expression level and clinical significance of TROP2 in esophageal cancer tissues

TUO Xiaoxia

(Department of Clinical Laboratory, Guangyuan Municipal Maternal and Child Health Care Hospital, Guangyuan, Sichuan 628000, China)

Abstract:Objective To investigate the expression and clinical significance of human trophoblast cell-surface antigen 2 (Trop2) in esophageal cancer tissues. **Methods** Eighty-five patients with esophageal cancer treated by surgery in the surgery department of this hospital from July 2009 to September 2018 were selected from these 85 patients with esophageal cancer as the study subjects. The esophageal cancer tissues by surgical resection served as the study samples. Other 50 cases of paracancerous tissues were selected from these 85 patients with esophageal cancer as the controls. RT-PCR and immunohistochemistry were adopted to detect the expression of TROP2, MMP-9, E-cadherin mRNA and TROP2 protein. The expression quantity differences were compared among different tissues. The clinical data and prognosis differences were compared among the patients with different protein expression quantities. **Results** The RT-PCR results showed that relative expression quantity of TROP2 and MMP-9 mRNA in paracancerous tissues was significantly lower than that in esophageal cancer tissues ($P<0.05$), the relative expression quantity of E-cadherin mRNA was significantly higher than that in esophageal cancer tissue ($P<0.05$). The Pearson correlation analysis showed that the expression quantity of TROP2 mRNA was positively correlated with MMP-9 mRNA expression quantity ($r=0.326, P<0.05$), and negatively correlated with E-cadherin mRNA expression quantity ($r=-0.307, P<0.05$). The immunohistochemistry results showed that positive expression rates of TROP2 in paracancerous tissues and esophageal cancer tissues were 14.00%(7/50) and 42.35%(36/85) respectively, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The tumor differentiation degree, invasion depth, pathological stage

作者简介:度晓霞,女,副主任技师,主要从事基础检验相关研究。

本文引用格式:度晓霞. 食管癌组织中 TROP2 的表达水平及临床意义[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1720-1724.

and lymph node metastasis in the patients with esophageal cancer were correlated with TROP2 protein expression ($P < 0.05$). The Logistic multivariate analysis showed that the invasion depth and pathological stage were correlated with TROP2 protein expression ($P < 0.05$). The survival rate in the TROP2 positive expression group was significantly lower than that in the negative expression group ($P < 0.05$). The tumor invasion depth, differentiation degree, pathological stage and TROP2 protein expression were the influencing factors of poor prognosis ($P < 0.05$). **Conclusion** The expression of TROP2 is significantly increased in esophageal cancer tissues, and its expression has a certain correlation with tumor invasion and prognosis.

Key words: esophageal cancer; human trophoblast cell-surface antigen 2; paracancerous tissue; immunohistochemistry

食管癌是发生于食管上皮的消化道恶性肿瘤,具有一定的地域分布差异,我国是食管癌发病率及病死率较高的国家之一,死亡患者占全部恶性肿瘤死亡患者的 1/4,严重威胁患者生命健康^[1]。目前外科手术切除仍为食管癌治疗的首选方案,但因早期食管癌无明显特异性表现,多数患者就诊时已属中晚期,术后预后较差。因此,早期诊断并评估疾病进展趋势是改善食管癌患者预后的有效途径。近年来随着分子生物学技术的发展,相关基因的表达也逐渐被用于恶性肿瘤的诊断及预后评估中,为疾病的防治提供了一定参考。人滋养层细胞表面抗原-2(TROP2)是一种跨膜表面糖蛋白,因在人滋养层细胞表达量较高而得名,其表达量高也被认为是胎盘具有较强侵袭力的重要原因^[2-3]。近年的研究证实,TROP2 的表达也与人类恶性肿瘤相关,其在多种实体肿瘤中均存在高表达,与肿瘤侵袭、转移及预后有密切联系^[4-5]。目前 TROP2 的表达与食管癌的关系研究较缺乏,本研究对食管癌组织中 TROP2 及基质金属蛋白酶-9(MMP-9)、上皮性钙黏附蛋白(E-cadherin)基因 mRNA 表达情况进行检测,分析其相关性,并对 TROP2 蛋白表达情况进行检测,分析其与临床指标及预后的关系,旨在为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2009 年 7 月至 2018 年 9 月于本院行外科手术的 85 例食管癌患者作为研究对象,以手术切除的食管癌组织作为研究标本。食管癌患者纳入标准:初治患者;经病理学诊断为食管癌;临床资料完整。排除标准:行外科手术前进行放疗、化疗及其他疗法者;合并心脑血管疾病者;合并自身免疫性疾病者。85 例食管癌患者中男 59 例,女 26 例;年龄 35~70 岁,中位年龄 53 岁;鳞癌 75 例,腺癌 10 例;部位:胸上段 3 例,胸中段 49 例,胸下段 33 例;分化程度:高分化 6 例,中分化 47 例,低分化 32 例;肿瘤浸润深度:黏膜及黏膜下层 6 例,肌层 30 例,外膜 49 例;病理分期:I 期 19 例,II 期 48 例,III 期 18 例;淋巴结转移者 20 例,未转移者 65 例。另从这 85 例食管癌患者中选择 50 例距食管病变边缘 5 cm 以上的癌旁组织作为对照,所有对照标本组织均经病理科证实无异常改变。

1.2 方法

1.2.1 标本采集及保存 食管癌组织取手术后病灶中心组织,癌旁组织取距食管病变边缘 5 cm 以上的正常组织。所有标本取得后立即置于液氮中保存。

1.2.2 RT-PCR 检测 mRNA 表达 (1)总 RNA 提取及反转录:采用 Trizol 法进行组织标本 RNA 提取,采用 StarScript II First-strand cDNA Synthesis Mix 试剂盒进行反转录,获取 cDNA 进行水平检测。(2)RT-PCR:引物序列,TROP2(正向 5'-TAC GAG CAG CCC ACC ATC C-3',反向 5'-TCG GTT CCT TTC TCA ACT CCC-3');MMP-9(正向 5'-GCG GAT CCA GCG CCC AGA GAC AC-3',反向 5'-TGG ACG ATG CCT GCA ACG TG-3');E-cadherin(正向 5'-CGA CCC AAC CCA AGA ATC TA-3',反向 5'-AAT GGC AGG AAT TTG CAA TC-3');甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH,正向 5'-ATC TGG CAC CAC ACC TTC TAC A-3',反向 5'-GAT AGC ACA GCC TGG ATA GCA A-3')。反应条件:94 ℃ 5 min;94 ℃ 30 s,58 ℃ 30 s,72 ℃ 30 s,35 个循环;72 ℃ 5 min。(3)结果观察及统计:采用 2.0%琼脂糖凝胶进行电泳,以各基因 mRNA 表达与 GAPDH 条带亮度比值作为表达量。

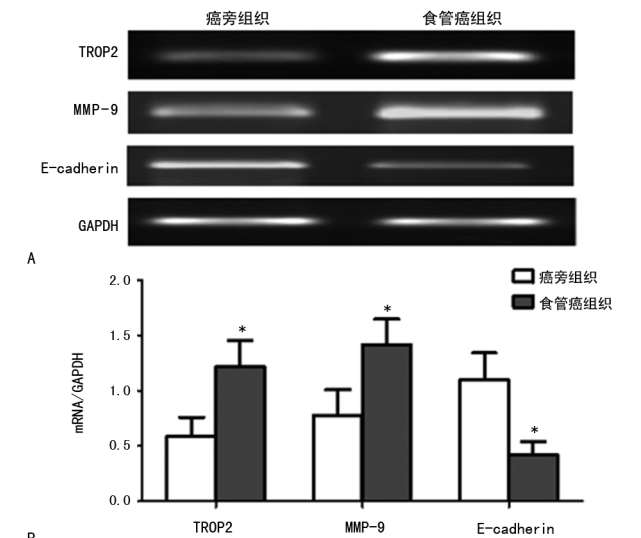
1.2.3 免疫组织化学法检测 TROP2 蛋白表达 (1)免疫组织化学染色:组织标本采用多聚甲醛固定,石蜡包埋并切取 4 μm 的石蜡切片。石蜡切片脱蜡后磷酸盐缓冲液(PBS)冲洗 3 次,采用 3%过氧化氢溶液室温孵育 10 min,过氧化物酶灭活后 PBS 冲洗 3 次。加入 5%的牛血清清蛋白,37 ℃孵育 10 min。滴加羊抗人 TROP2 多克隆抗体(1:100,英国 Abcam 公司),4 ℃孵育过夜,PBS 冲洗。加入即用型羊抗兔鼠二抗(英国 Abcam 公司)37 ℃孵育 30 min,PBS 冲洗。加入 S-P 溶液,37 ℃孵育 30 min,PBS 冲洗,采用二氨基联苯胺显色,镜检显色满意后可终止显色,经复染、脱水、透明、封片等操作完成制片。(2)结果判定:免疫组织化学切片镜检,根据染色细胞数占总数的百分比进行染色范围计分,其中无染色为 0 分;不足 10%为 1 分;10%~50%为 2 分;50%~80%为 3 分;80%为 4 分。根据染色细胞的染色深浅进行染色强度计分,其中无着色为 0 分;黄色(+)为 1

分;浅棕色(++)为 2 分;棕褐色(+++)为 3 分。根据染色强度及范围的积分(乘积)评价阳性表达情况:积分 0~3 分为阴性表达(-);积分>3~6 分为弱阳性表达(+);积分>6~9 分为阳性表达(++);积分>9~12 分为强阳性表达(+++);以积分≥4 分判定为阳性表达。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理与统计分析。计数资料以例数或率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法;计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;采用 Pearson 相关进行相关性分析;采用多因素 Logistic 回归分析影响 TROP2 蛋白表达的相关因素;采用 Kaplan-Meier 法及 Log-rank 检验进行生存分析;采用 COX 多因素分析探讨预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 TROP2、MMP-9、E-cadherin 基因 mRNA 在食管癌组织中的表达情况 RT-PCR 结果显示,癌旁组织中 TROP2、MMP-9 基因 mRNA 的相对表达量明显低于食管癌组织,E-cadherin 基因 mRNA 的相对表达量明显高于食管癌组织,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。Pearson 相关分析提示,TROP2 基因 mRNA 表达量与 MMP-9 基因 mRNA 表达量呈正相关($r = 0.326, P < 0.05$),与 E-cadherin 基因 mRNA 表达量呈负相关($r = -0.307, P < 0.05$)。见图 1。

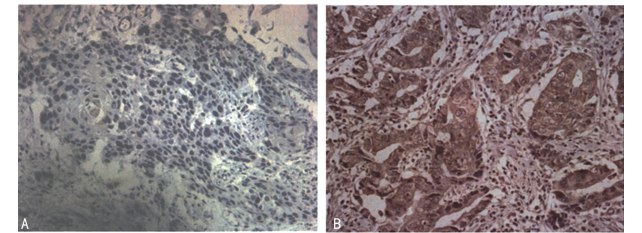


注:A 为电泳结果;B 为 TROP2、MMP-9、E-cadherin 基因 mRNA 相对表达量检测结果;与癌旁组织比较,* $P < 0.05$ 。

图 1 TROP2、MMP-9、E-cadherin 基因 mRNA 在食管癌组织中的表达情况

2.2 TROP2 蛋白在食管癌组织中的表达情况 免疫组织化学结果显示,TROP2 蛋白在食管癌癌旁组织中未见或少量表达,免疫组织化学染色积分 0~6 分,平均(4.15±1.07)分,阳性表达率为 14.00%(7/50);TROP2 蛋白在食管癌中主要表达于肿瘤细胞的细胞膜及细胞质内,细胞核不着色,免疫组织化学染色积

分 0~12 分,平均(6.98±2.71)分,阳性表达率为 42.35%(36/85)。食管癌组织 TROP2 蛋白免疫组织化学染色积分显著高于癌旁组织,阳性表达率明显高于癌旁组织($P < 0.05$)。部分食管癌组织 TROP2 蛋白表达情况见图 2。



注:A 为阴性表达;B 为阳性表达。
图 2 食管癌组织中 TROP2 蛋白表达情况(×200)

2.3 TROP2 蛋白表达与食管癌临床资料的关系 肿瘤分化程度、浸润深度、病理分期、淋巴结转移与食管癌患者 TROP2 蛋白表达相关($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 TROP2 蛋白表达与食管癌临床资料的关系[n(%)]

临床参数	n	阳性表达	χ^2	P
性别				
男	59	22(37.29)	2.027	0.155
女	26	14(53.85)		
年龄				
<55 岁	35	12(34.29)	1.586	0.208
≥55 岁	50	24(48.00)		
组织学类型				
鳞癌	75	32(42.67)	0.025	0.873
腺癌	10	4(40.00)		
分化程度				
高、中分化	53	15(28.30)	11.384	0.001
低分化	32	21(65.63)		
肿瘤部位				
胸上段	3	1(33.33)	0.348	0.840
胸中段	49	22(44.90)		
胸下段	33	13(39.39)		
浸润深度				
黏膜及黏膜下层	6	0(0.00)	6.313	0.043
肌层	30	11(36.67)		
外膜	49	25(51.02)		
病理分期				
I 期	19	2(10.53)	12.479	0.002
II 期	48	22(45.83)		
III 期	18	12(66.67)		
淋巴结转移				
有	20	13(65.00)	5.494	0.019
无	65	23(35.38)		

2.4 TROP2 蛋白表达的影响因素分析 多因素 Logistic 回归分析提示,肿瘤浸润深度、病理分期与 TROP2 蛋白表达相关($P<0.05$)。见表 2。

表 2 TROP2 蛋白表达阳性的影响因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
浸润深度	0.289	0.111	6.779	1.335	1.074~1.660	0.010
病理分期	0.315	0.127	6.152	1.370	1.068~1.758	0.014

2.5 不同 TROP2 蛋白表达的食管癌患者生存曲线分析 85 例患者均进行随访,随访截止日期为 2019 年 3 月,随访时间为 5~90 个月。Log-rank 检验显示,TROP2 蛋白阳性表达组生存率明显低于阴性表达组($\chi^2=8.623, P<0.05$)。Kaplan-Meier 生存曲线见图 3。

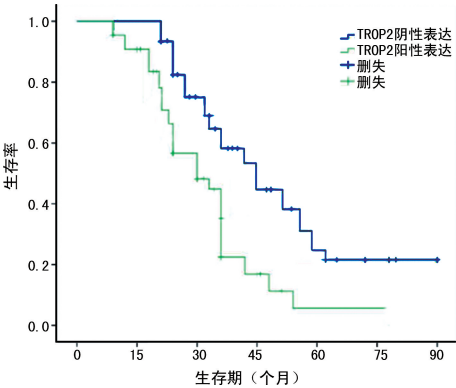


图 3 不同 TROP2 蛋白表达的食管癌患者 Kaplan-Meier 生存曲线

2.6 影响食管癌预后的 COX 多因素分析 COX 多因素分析提示,食管癌患者肿瘤浸润深度、分化程度、病理分期及 TROP2 蛋白表达是预后不良的独立危险因素($P<0.05$)。见表 3。

表 3 影响食管癌预后的 COX 多因素分析

项目	β	SE	Wald χ^2	OR	95%CI	P
分化程度	0.526	0.201	6.848	1.692	1.141~2.509	0.009
浸润深度	0.441	0.196	5.063	1.554	1.058~2.282	0.025
病理分期	0.594	0.246	5.830	1.811	1.118~2.933	0.016
TROP2 蛋白表达	0.374	0.107	12.217	1.454	1.179~1.793	0.001

3 讨 论

TROP2 基因所编码的产物为含 323 个氨基酸的蛋白质,是一种肿瘤相关抗原,在角膜、胰腺等诸多器官中均有表达,其在多层上皮细胞、滋养层细胞表达量较高^[6]。近年来的研究证实,TROP2 基因在大肠癌、肺癌、乳腺癌等诸多实体瘤中均存在高表达,且可能与肿瘤的侵袭性相关,可作为部分肿瘤基因治疗的靶点^[7]。

本研究从转录水平分析食管癌患者 TROP2 基因及其下游 MMP-9、E-cadherin 基因表达情况,结果显示食管癌组织中存在 TROP2、MMP-9 高表达及 E-

cadherin 低表达。既往研究表明,TROP2、MMP-9 高表达及 E-cadherin 低表达是细胞发生上皮细胞-间质转化(EMT)的重要标志^[8],本研究结果进一步证实 TROP2 及其下游基因的表达与肿瘤的发生相关。免疫组织化学法均提示食管癌组织存在 TROP2 蛋白高表达。此外,食管癌患者 TROP2 蛋白表达与患者肿瘤分化程度、浸润深度、病理分期、淋巴结转移相关。多因素 Logistic 回归分析提示,肿瘤浸润深度、病理分期与 TROP2 蛋白表达相关,提示 TROP2 蛋白可能参与食管癌的发生及发展过程。既往关于 TROP2 在食管癌组织的表达相关研究较少,周永清等^[9]以胃癌组织作为研究材料,证实胃癌组织中 TROP2 蛋白表达与肿瘤浸润深度、淋巴结转移及病理分期相关;国外一项研究也证实,TROP2 蛋白在肺腺癌组织中存在高表达(67%)^[10]。本研究在前人研究结果基础上,进一步证实 TROP2 蛋白参与食管癌的发生及发展。目前 TROP2 蛋白影响恶性肿瘤生物学行为的相关机制尚未明确,研究认为可能与 TROP2 蛋白参与 EMT 相关蛋白调节相关。EMT 是上皮细胞在病理条件下向间质细胞转化的现象,这一过程可伴细胞去极性、细胞形态改变、上皮细胞分子标记减少、基质金属蛋白酶相关成员活性增加等^[11-12]。杨勇等^[13]开展的一项细胞学研究证实,抑制食管癌 TROP2 基因表达可降低肿瘤细胞增殖、侵袭的能力,其机制与下调基质金属蛋白酶-2、磷脂酰肌醇-3 激酶相关。

本研究分析了 TROP2 蛋白与食管癌患者预后的关系,结果显示,TROP2 蛋白阳性表达患者生存率明显低于阴性表达患者,这一结果与既往其他恶性肿瘤的相关报道一致^[14-15]。如前文研究所示,TROP2 蛋白表达量与肿瘤侵袭性呈一定程度相关,TROP2 蛋白表达阳性患者可能病情进展更为迅速,局部复发风险更高,因此预后相对较差。目前多数研究认为食管癌患者的预后受到肿瘤浸润深度、淋巴结转移及病理分期等诸多因素的影响^[16-17],本研究 COX 多因素分析提示,在校正其他因素后,TROP2 蛋白高表达的患者预后不良的风险为低表达患者的 1.454 倍,提示 TROP2 蛋白的表达情况与食管癌患者预后相关,可作为早期预后评价的参考指标。但本研究存在一定局限,因样本量有限,在预后评估方面对术后治疗方案未进行分析,可能使结果存在一定误差,下一步工作仍将扩大样本量,并将治疗相关因素纳入研究。

4 结 论

综上所述,食管癌组织存在 TROP2 蛋白表达明显升高,其表达情况与患者肿瘤侵袭性及预后均有一定关系。

参考文献

[1] 陈万青,孙可欣,郑荣寿,等. 2014 年中国分地区恶性肿瘤发病和死亡分析[J]. 中国肿瘤,2018,27(1):1-14.

- [2] 方政,陈帅,赵军方,等.人滋养层细胞表面抗原 2 基因表达对舌鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡的影响及机制研究[J].中华口腔医学杂志,2018,53(9):640-644.
- [3] XU P,ZHAO Y,LIU K,et al. Prognostic role and clinical significance of trophoblast cell surface antigen 2 in various carcinomas[J]. Cancer Manag Res,2017,9:821-837.
- [4] 杨旭峰,雷龙春,成争艳.宫颈鳞癌组织 TROP2 蛋白的表达特点及其与预后的相关性[J].临床与病理杂志,2018,38(11):2371-2377.
- [5] 罗文杰,刘明华.靶向抑制胃癌细胞中 TROP2 基因的表达对胃癌细胞增殖及凋亡的影响研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2017,26(12):1345-1349.
- [6] GOLDENBERG D M,STEIN R,SHARKEY R M. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target[J]. Oncotarget,2018,9(48):28989-29006.
- [7] LI X,TENG S,ZHANG Y,et al. TROP2 promotes proliferation,migration and metastasis of gallbladder cancer cells by regulating PI3K/AKT pathway and inducing EMT[J]. Oncotarget,2017,8(29):47052-47063.
- [8] 贾筱琴,缪俊俊,雍军,等. miR-148a 对肝癌细胞株侵袭和迁移的抑制作用及机制[J].中国癌症杂志,2014,24(6):412-417.
- [9] 周永清,王先锋,杜文杰.胃癌组织中 TROP2 蛋白的表达及其临床意义[J].皖南医学院学报,2018,37(4):328-331.
- [10] LI Z,JIANG X,ZHANG W. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,470(1):197-204.
- [11] 饶月丽,沈定,陈伟民,等. Trop2 过表达对人胃黏膜上皮细胞 GES-1 迁移能力的影响及机制[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(11):1300-1305.
- [12] ZHAO W,KUAI X,ZHOU X,et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer[J]. Oncol Rep,2018,40(2):18-20.
- [13] 杨勇,苏国华,马力. TROP2 基因表达对食管癌细胞增殖及侵袭能力的影响[J].实用肿瘤杂志,2018,33(4):41-45.
- [14] 马水根,杨进,廖革望,等. TROP2 在卵巢浆液性囊腺瘤中的表达及其与预后的关系[J].现代生物医学进展,2015,15(18):3530-3533.
- [15] 毛由军,贾玉清,连水金,等.结直肠癌中 Trop2 表达与临床病理特征及预后的关系[J].中华病理学杂志,2015,44(4):282-283.
- [16] 高晓,田伟,田延龙.食管癌病理特点及治疗预后的影响因素研究[J].中国医刊,2017,52(2):45-48.
- [17] 吴盛喜,罗何三,许鸿鹄,等.327 例临床 T4 期食管癌放疗患者的疗效及预后因素分析[J].肿瘤学杂志,2017,23(12):1064-1068.

(收稿日期:2019-10-13 修回日期:2020-02-25)

(上接第 1719 页)

- [5] BAI M,ZHOU M,HE L,et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy:an updated Meta analysis of RCTs[J]. Intens Care Med,2015,41(12):2098-2110.
- [6] 葛敏,陈成,宗秋燕.体外循环心脏直视术后连续性肾脏替代治疗中不同抗凝方案对凝血机能的影响[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,16(4):307-312.
- [7] 杨松涛,丁秋玲,李斌,等.不同抗凝技术在危重症患者实施连续性肾脏替代治疗中的应用比较[J].中日友好医院学报,2014,28(4):208-211.
- [8] RICO M P,FERNÁNDEZ SARMIENTO J,ROJAS VELA SQUEZ A M,et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children[J]. Pediatr Nephrol,2017,32(4):703-711.
- [9] 郭利涛,赵小利,刘昱,等.局部柠檬酸与低分子肝素在重症患者连续性肾脏替代治疗中的抗凝效果及其影响因素分析[J].中国医药,2017,12(11):1715-1719.
- [10] SCHMITZ M,JOANNIDIS M,CZOCK D,et al. Regional citrate anticoagulation in renal replacement therapy in the intensive care station[J]. Med Klin Intens Notfmed,2018,113(5):377-383.
- [11] 蒋美娜,王金柱,刘明晨,等.枸橼酸钠在连续性肾脏替代治疗中的应用[J].中华现代护理杂志,2018,24(1):44-49.
- [12] 郑静霞,艾琼,杨卫立,等.无肝素抗凝持续肾脏替代治疗中滤器使用寿命与患者原发病以及疾病危重程度之间的关系[J].广东医学,2011,32(21):2887-2888.
- [13] PERTICA N,CICCIARELLA L,CARRARO A,et al. Safety and efficacy of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy for acute kidney injury after liver transplantation: a single-center experience[J]. Transpl Proc,2017,49(4):674-676.
- [14] 于斌,刘丽霞,邢冬,等.连续性肾脏替代治疗对合并急性肾损伤重症感染患者亚胺培南血药浓度的影响[J].中华危重病急救医学,2015,27(5):359-365.
- [15] 祝经韬,刘成产,刘如喜,等.局部枸橼酸抗凝在高危出血肾损伤患者 CRRT 治疗中应用效果观察[J].贵州医药,2019,43(1):76-78.

(收稿日期:2019-11-14 修回日期:2020-02-01)