



(扫描二维码查看原文)

· 论著 ·

## 心脑血管疾病患者静脉-动脉体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗后总胆红素水平变化及其与预后的关系研究

黄金梦, 刘小军, 苑扬, 张正德

**【摘要】** 背景 高胆红素血症是体外膜肺氧合 (ECMO) 患者的常见并发症, 目前临床主要采用还原型谷胱甘肽联合异甘草酸镁降低总胆红素水平, 无效者可联合连续性肾脏替代治疗 (CRRT)。目前临床关于总胆红素水平与静脉-动脉 (VA)-ECMO 联合 CRRT 患者预后关系的研究较少。**目的** 探讨心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后总胆红素水平变化及其与预后的关系, 以为临床诊疗提供参考。**方法** 回顾性选取 2018—2020 年郑州大学第二附属医院重症监护室收治的行 ECMO 联合 CRRT 的患者 446 例, 依据纳入与排除标准最终纳入 50 例心脑血管疾病患者, 根据患者出院后预后将其分为存活组 24 例和死亡组 26 例。比较两组患者观察指标, 采用多元 Cox 比例风险回归分析探讨心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后预后的影响因素。**结果** 死亡组患者入院时急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分高于存活组, 血小板计数低于存活组, 启动 CRRT 后第 5、6、7、9、11 天总胆红素水平高于存活组 ( $P < 0.05$ )。多元 Cox 比例风险回归分析结果显示, 血小板计数及启动 CRRT 后第 5、9、11 天总胆红素水平是心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后预后的独立影响因素 ( $P < 0.05$ )。**结论** 心脑血管疾病患者的总胆红素水平在 VA-ECMO 的基础上启动 CRRT 后先逐渐增高再降低, 且启动 CRRT 后第 5、9、11 天总胆红素水平是心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后预后的独立影响因素。

**【关键词】** 脑血管障碍; 心脏病学; 心脑血管疾病; 体外膜肺氧合; 连续性肾脏替代治疗; 总胆红素

**【中图分类号】** R 743 R 541 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.193

黄金梦, 刘小军, 苑扬, 等. 心脑血管疾病患者静脉-动脉体外膜肺氧合联合连续性肾脏替代治疗后总胆红素水平变化及其与预后的关系研究 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29 (10): 53-57. [www.syxnf.net]

HUANG J M, LIU X J, YUAN Y, et al. Changes of total bilirubin level after venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation combined with continuous renal replacement therapy in patients with cardio-cerebrovascular diseases and its relationship with prognosis [J]. Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease, 2021, 29 (10): 53-57.

**Changes of Total Bilirubin Level after Venous-arterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Combined with Continuous Renal Replacement Therapy in Patients with Cardio-cerebrovascular Diseases and Its Relationship with Prognosis** HUANG Jinneng, LIU Xiaojun, YUAN Yang, ZHANG Zhengde

Department of ICU, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

Corresponding author: LIU Xiaojun, E-mail: 2570025459@qq.com

**【Abstract】** **Background** Hyperbilirubinemia is the common complications of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). At present, glutathione combined with magnesium isoglycyrhizinate is mainly used to reduce the level of total bilirubin in clinic, and continuous renal replacement therapy (CRRT) can be combined for those who are ineffective. At present, there are few clinical studies on the relationship between total bilirubin level and prognosis of patients with veno-arterial (VA)-ECMO combined with CRRT. **Objective** To investigate the changes of total bilirubin level after VA-ECMO combined with CRRT in patients with cardio-cerebrovascular diseases and its relationship with prognosis, in order to provide reference for clinical diagnosis and treatment. **Methods** A total of 446 patients who were treated with ECMO combined with CRRT in ICU of the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University from 2018 to 2020 were selected in the retrospective study. According to the inclusion and exclusion criteria, 50 cases with cardio-cerebrovascular diseases were finally included, and they were divided into the survival group ( $n=24$ ) and the death group ( $n=26$ ) according to the prognosis of patients after discharge. Observation indexes of the two groups were compared, and multivariate Cox proportional risk regression analysis was used to explore the prognostic factors in patients with cardio-cerebrovascular diseases after VA-ECMO combined with CRRT. **Results** Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scoring System II (APACHE II) score on admission was higher than that of the survival group, and

the platelet count was lower than that of the survival group, total bilirubin level at the 5th, 6th, 7th, 9th, 11th day after CRRT were higher than those of the survival group ( $P < 0.05$ ). The results of multivariate Cox proportional risk regression analysis showed that, platelet count and total bilirubin level at the 5th, 9th, 11th day after CRRT were independent influencing factors of prognosis in patients with cardio-cerebrovascular diseases after VA-ECMO combined with CRRT ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** The total bilirubin level of patients with cardio-cerebrovascular diseases increased gradually and then decreased after CRRT on the basis of VA-ECMO, total bilirubin level at the 5th, 9th, 11th day after CRRT are independent influencing factors of prognosis in patients with cardio-cerebrovascular diseases after VA-ECMO combined with CRRT.

**【Key words】** Cerebrovascular disorders; Cardiology; Cardio-cerebrovascular disease; Extracorporeal membrane oxygenation; Continuous renal replacement therapy; Total bilirubin

体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 常用于治疗心肺功能衰竭危重症患者<sup>[1-4]</sup>。ECMO 可分为静脉-静脉 (veno-venous, VV) 模式和静脉-动脉 (veno-arterial, VA) 模式, 其中静脉-静脉体外膜肺氧合 (veno-venous extracorporeal membrane oxygenation, VV-ECMO) 主要用于治疗呼吸窘迫综合征患者, 而静脉-动脉体外膜肺氧合 (veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO) 主要用于治疗急性循环衰竭患者。

由于机械性损伤和补体激活, ECMO 常见并发症包括溶血、高胆红素血症, 而大量溶血可导致肾功能损伤、血栓栓塞, 多数患者需采用连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT)<sup>[1]</sup>。ECMO 患者常因管路、运转等原因而发生溶血。有研究表明, 溶血可预测 ECMO 患者早期死亡发生风险<sup>[2]</sup>。慢性充血性心力衰竭、急性心源性休克均可引发低血压和血-脑脊液屏障损伤, 造成肝功能减退, 进而造成休克肝<sup>[3]</sup>, 此类患者常采用 VA-ECMO 治疗。脑出血患者多存在血流动力学异常, 而血流动力学紊乱可导致肝脏血流量灌注不足, 进而导致肝功能减退, 故需启动 VA-ECMO 进行治疗。总胆红素是临床评估人体肝功能的常用生物标志物, 主要来源于血红蛋白的降解, VA-ECMO 患者常因溶血、肝功能减退而发生高总胆红素血症。而胆红素水平过高可致使细胞凋亡, 导致炎症和氧化应激反应, 严重者可出现神经功能损伤、血小板计数减少和呼吸衰竭等严重并发症, 这是院内死亡的高危因素<sup>[4-6]</sup>。目前临床关于总胆红素水平与 VA-ECMO 联合 CRRT 患者预后关系的研究较少。据相关研究报道, 总胆红素水平过高会损伤呼吸、血液、神经系统, 进而导致患者住院期间死亡率升高<sup>[4-6]</sup>, VA-ECMO 患者因溶血和肝功能减退而导致胆红素水平进一步增高, 而 CRRT 有维持血流动力学和内环境稳定等作用, 包括清除胆红素。基于此, 本研究旨在探讨心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后总胆红素水平变化及其与预后的关系, 以为临床治疗提供参考, 现报道如下。

## 1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准 纳入标准: (1) 行股静脉引流、

股动脉回流的 VA-ECMO 联合 CRRT 者; (2) 入院时总胆红素水平  $> 34.2 \mu\text{mol/L}$ ; (3) 血流动力学不稳定; (4) 使用大量正性肌力药物 (如肾上腺素  $> 2 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , 多巴胺或多巴酚丁胺  $> 20 \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ) 后效果不佳的冠心病、心脏瓣膜病、心力衰竭等心血管疾病及脑出血等神经系统疾病, 心脏指数  $< 2 \text{L}\cdot(\text{m}^2)^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$  持续 3 h, 平均动脉压  $< 60 \text{mm Hg}$  ( $1 \text{mm Hg} = 0.133 \text{kPa}$ ) 持续 3 h 以上, 尿量  $< 0.5 \text{ml}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$  持续 5 h 以上<sup>[7]</sup>。排除标准: (1) 使用 VV-ECMO 者; (2) 年龄  $< 18$  岁者; (3) VA-ECMO 联合 CRRT 时间  $< 11 \text{d}$  者; (4) 既往有病毒性肝炎、肝硬化、肝癌等病史者; (5) 合并肾功能不全、胃肠功能障碍者; (6) 既往有肾切除术史者; (7) 临床资料不完整者。

1.2 一般资料 回顾性选取 2018—2020 年郑州大学第二附属医院重症监护室收治的行 VA-ECMO 联合 CRRT 的心脑血管疾病患者 446 例, 依据纳入与排除标准最终纳入 50 例心脑血管疾病患者, 病例筛选流程见图 1。根据患者出院后预后将其分为存活组 24 例和死亡组 26 例。

1.3 治疗方法 VA-ECMO 上机常采用 Seldinger 经皮穿刺技术, 用扩张管对穿刺皮肤及皮下通道进行逐级扩张, 在超声引导下行股静脉、股动脉穿刺, 然后将预先采用 0.9% 氯化钠溶液冲洗好的 ECMO 系统与引血管路、回血管路连接起来, 最后启动 ECMO 系统, 并逐渐提高转速。给予肝素维持活化凝血时间 (activated clotting time, ACT) 为 140~180 s, 维持血小板计数  $> 50\ 000/\text{mm}^3$ 。输注浓缩红细胞以使患者血细胞比容保持在 30%~35%。而后根据患者的血流动力学和血气分析结果, 维持其 ECMO 血流灌注全身。CRRT 则是将进入 ECMO 氧合器后的血液引流出来, 经透析滤过后再引入 ECMO 管路中, 以维持患者血流动力学和内环境稳定。此外, 每天复查肝肾功能。

1.4 观察指标 记录患者的性别、年龄、体质指数 (body mass index, BMI)、入院时急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Scoring System II, APACHE II) 评分、机械通气时间、护肝药物使用时间、疾病类型 (心力衰竭、

冠心病、心脏瓣膜病、脑出血)、C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、去甲肾上腺素用量、血红蛋白、血小板计数、白蛋白及启动CRRT后不同时间总胆红素水平。

1.5 统计学方法 应用SPSS 23.0统计学软件进行数据处理。符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较采用两独立样本 $t$ 检验;非正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用两独立样本的非参数检验。计数资料以相对数表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。采用多元Cox比例风险回归分析探讨心脑血管疾病患者VA-ECMO联合CRRT后预后的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者观察指标比较 死亡组患者入院时APACHE II评分高于存活组,血小板计数低于存活组,启动CRRT后第5、6、7、9、11天总胆红素水平高于存活组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );两组患者性别、年龄、BMI、机械通气时间、护肝药物使用时间、疾病类型、CRP、去甲肾上腺素用量、血红蛋白、白蛋白及启动CRRT后第1、2、3、4天总胆红素水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表1。

2.2 多元Cox比例风险回归分析 将入院时APACHE II评分、血小板计数及启动CRRT后第5、6、7、9、11天总胆红素水平作为自变量(变量赋值均为实测值),预后(赋值:存活=1,死亡=0)作为因变量,进行多元Cox比例风险回归分析,结果显示,血小板计

数及启动CRRT后第5、9、11天总胆红素水平是心脑血管疾病患者VA-ECMO联合CRRT后预后的独立影响因素( $P < 0.05$ ),见表2。

## 3 讨论

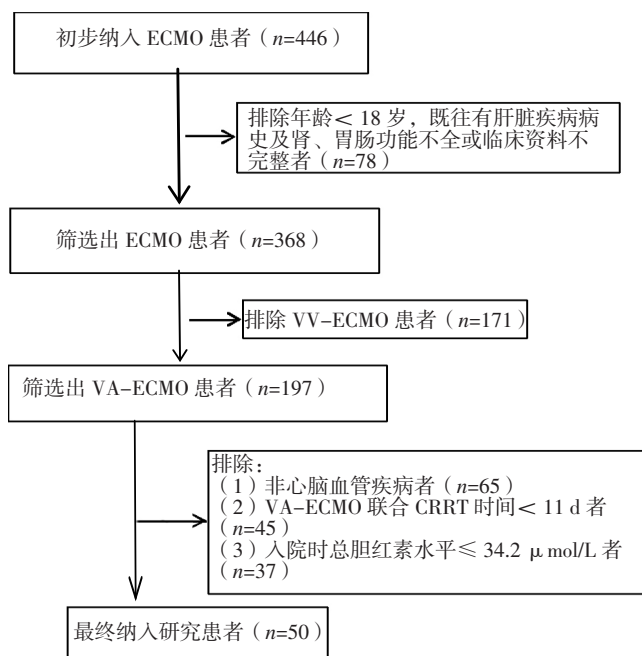
国外研究表明,当总胆红素水平较低时,其抗氧化作用对机体是一种保护,可清除氧自由基;但当总胆红素水平较高时,其属于细胞毒性代谢产物,严重时可导致颅脑损伤<sup>[8-10]</sup>。另有研究表明,高总胆红素水平可导致神经系统损伤,尤其是婴幼儿,其是婴幼儿院内死亡的常见危险因素<sup>[11]</sup>。心脑血管疾病患者可因低血压、血-脑脊液屏障受损等血流动力学不稳定而发生肝脏灌注不足,继而引发肝功能减退,同时由于ECMO管路、氧合器等因素发生大量溶血<sup>[2]</sup>,进而发生高胆红素血症。基于此,本研究探讨了行VA-ECMO联合CRRT的心脑血管疾病患者总胆红素水平动态变化及其与预后的关系。

一项关于心脏瓣膜置换术后患者出现高胆红素血症的研究表明,启动CRRT后第5天患者总胆红素水平只升不降,提示其死亡风险增加<sup>[12]</sup>。本研究动态观察了行VA-ECMO治疗的心脑血管疾病患者启动CRRT后11d总胆红素水平变化情况,较既往研究观察的ECMO上机6d胆红素动态变化时间长<sup>[3]</sup>,更易观察总胆红素水平变化趋势,以为临床治疗提供更多参考。

本研究结果显示,死亡组患者血小板计数低于存活组,且血小板计数是心脑血管疾病患者VA-ECMO联合CRRT后预后的独立影响因素,与既往研究结果一致<sup>[2]</sup>。但本研究纳入样本量较少,且仅评估了血小板计数与心脑血管疾病患者VA-ECMO联合CRRT后短期预后的关系,仍需大量的前瞻性研究进一步验证其与患者远期预后的关系。

APACHE II评分常用于评估重症患者病情严重程度。本研究结果显示,死亡组患者入院时APACHE II评分高于存活组,但该指标不是心脑血管疾病患者VA-ECMO联合CRRT后预后的影响因素,与国内相关研究结果一致<sup>[13]</sup>。

ECMO多因血流动力学不稳定而导致患者肝功能减退<sup>[4]</sup>,进而增加晚期心力衰竭患者死亡率<sup>[14]</sup>。VA-ECMO患者多因溶血、心功能异常等引发心源性缺血性肝炎和心源性充血性肝病,进而导致总胆红素水平升高,而心源性充血性肝病是一种自限性疾病,随着心功能的改善,低灌注的恢复,肝功能可明显改善<sup>[3-4]</sup>。既往研究表明,高胆红素血症与心力衰竭患者预后有关<sup>[15-16]</sup>,故总胆红素水平下降是肝功能改善的征象,也是血流动力学趋于稳定的标志。本研究结果显示,死亡组患者启动CRRT后第5、6、7、9、11天总胆红素水平高于存活组,分析原因为:存活组患者因ECMO治疗初期溶



注:ECMO=体外膜肺氧合,VA-ECMO=静脉-动脉体外膜肺氧合,VV-ECMO=静脉-静脉体外膜肺氧合,CRRT=连续性肾脏替代治疗

图1 病例筛选流程

Figure 1 Case screening process



**表 1** 两组患者观察指标比较  
**Table 1** Comparison of observation indexes between the two groups

项目	存活组 (n=24)	死亡组 (n=26)	检验统计量值	P 值
性别 [n (%)]			0.074 <sup>a</sup>	0.786
男	12 (50.0)	14 (53.8)		
女	12 (50.0)	12 (46.2)		
年龄 ( $\bar{x} \pm s$ , 岁)	40.8 ± 12.7	45.2 ± 16.7	-1.280 <sup>b</sup>	0.207
BMI ( $\bar{x} \pm s$ , kg/m <sup>2</sup> )	29.2 ± 2.8	28.0 ± 2.8	1.478 <sup>b</sup>	0.146
入院时 APACHE II 评分 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), 分]	23 (21, 24)	24 (23, 25)	-2.489	0.013
机械通气时间 ( $\bar{x} \pm s$ , h)	182.25 ± 50.11	190.34 ± 38.55	-0.634 <sup>b</sup>	0.524
护肝药物使用时间 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), d]	4 (2, 4)	4 (3, 5)	-0.615	0.539
疾病类型 [n (%)]			0.246 <sup>a</sup>	0.970
心力衰竭	7 (14.0)	8 (16.0)		
冠心病	6 (12.0)	7 (14.0)		
心脏瓣膜病	6 (12.0)	5 (10.0)		
脑出血	5 (10.0)	6 (12.0)		
CRP ( $\bar{x} \pm s$ , mg/L)	23.71 ± 6.14	24.77 ± 5.74	-0.631 <sup>b</sup>	0.531
去甲肾上腺素用量 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ]	0.600 (0.600, 0.775)	0.700 (0.600, 0.725)	-0.695	0.487
血红蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	130.1 ± 21.8	121.4 ± 14.8	1.673 <sup>b</sup>	0.101
血小板计数 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\times 10^9/\text{L}$ ]	216.00 (207.25, 225.50)	184.00 (176.50, 192.25)	-5.915	< 0.001
白蛋白 ( $\bar{x} \pm s$ , g/L)	46.79 ± 7.45	45.88 ± 7.41	0.431 <sup>b</sup>	0.668
总胆红素 [M (P <sub>25</sub> , P <sub>75</sub> ), $\mu\text{mol/L}$ ]				
启动 CRRT 后第 1 天	47.55 (36.43, 81.27)	47.65 (36.10, 118.98)	-0.456	0.648
启动 CRRT 后第 2 天	71.00 (48.23, 96.68)	61.60 (49.20, 127.28)	-0.515	0.607
启动 CRRT 后第 3 天	80.00 (54.50, 115.10)	76.25 (51.08, 134.03)	-0.291	0.771
启动 CRRT 后第 4 天	83.50 (64.73, 112.68)	97.50 (86.75, 140.95)	-1.738	0.082
启动 CRRT 后第 5 天	98.95 (87.18, 117.27)	143.85 (103.53, 179.60)	-2.952	0.030
启动 CRRT 后第 6 天	68.90 (55.95, 107.03)	162.60 (120.38, 191.48)	-5.214	< 0.001
启动 CRRT 后第 7 天	68.10 (52.00, 101.93)	166.25 (126.83, 188.23)	-5.525	< 0.001
启动 CRRT 后第 9 天	64.10 (43.93, 88.13)	183.05 (148.05, 197.40)	-6.059	< 0.001
启动 CRRT 后第 11 天	49.60 (34.63, 65.68)	202.55 (173.65, 229.08)	-6.059	< 0.001

注: <sup>a</sup>表示  $\chi^2$  值, <sup>b</sup>表示  $t$  值, 余检验统计量值为  $Z$  值; BMI= 体质指数, APACHE II = 急性生理与慢性健康状况评分系统 II, CRP=C 反应蛋白, CRRT= 连续性肾脏替代治疗

**表 2** 心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后预后影响因素的多元 Cox 比例风险回归分析

**Table 2** Multivariate Cox proportional risk regression analysis of influencing prognosis factors in patients with cardiac-cerebrovascular disease after VA-ECMO combined with CRRT

变量	$\beta$	SE	Wald $\chi^2$ 值	P 值	HR 值	95%CI
入院时 APACHE II 评分	0.202	0.140	2.088	0.148	1.224	(0.930, 1.611)
血小板计数	-0.054	0.018	8.828	0.003	0.947	(0.914, 0.982)
启动 CRRT 后第 5 天总胆红素	-0.017	0.008	4.334	0.037	0.983	(0.967, 0.999)
启动 CRRT 后第 6 天总胆红素	0.029	0.022	1.797	0.180	1.030	(0.986, 1.075)
启动 CRRT 后第 7 天总胆红素	-0.036	0.021	3.002	0.083	0.965	(0.927, 1.005)
启动 CRRT 后第 9 天总胆红素	0.041	0.018	5.503	0.019	1.042	(1.007, 1.078)
启动 CRRT 后第 11 天总胆红素	-0.012	0.005	5.295	0.021	0.988	(0.978, 0.998)

血和心源性肝功能障碍而导致总胆红素水平升高, 而其心、肝功能在启动 CRRT 后逐渐恢复, 进而致使总胆红素水平逐渐降低, 而死亡组患者可能因心、肝功能未得到有效恢复, 其总胆红素水平持续升高。本研究结果还显示, 启动 CRRT 后第 5、9、11 天总胆红素水平是心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后预后的独立影响因素。

综上所述, 心脑血管疾病患者的总胆红素水平在 VA-ECMO 的基础上启动 CRRT 后先逐渐增高再降低, 且启动 CRRT 后第 5、9、11 天总胆红素水平是心脑血管疾病患者 VA-ECMO 联合 CRRT 后预后的独立影响因素。由于本研究是回顾性研究, 纳入样本量小, 且能否通过干预来控制治疗后 5 d 总胆红素水平来提高患者存

活率仍需要大量的前瞻性研究进一步验证。

作者贡献: 黄金梦进行文章的构思和设计, 数据收集及整理, 统计学处理, 撰写论文; 刘小军进行研究的实施与可行性分析, 论文的修订, 负责文章质量控制及审校, 并对文章整体负责、监督管理; 黄金梦、刘小军、苑扬、张正德负责结果分析与解释。

本文无利益冲突。

#### 参考文献

- [1] DALTON H J, CASHEN K, REEDER R W, et al. Hemolysis during pediatric extracorporeal membrane oxygenation: associations with circuitry, complications, and mortality [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2018, 19 (11): 1067-1076. DOI: 10.1097/PCC.0000000000001709.
- [2] DJORDJEVIC I, SABASHNIKOV A, DEPPE A C, et al. Risk factors associated with 30-day mortality for out-of-center ECMO support: experience from the newly launched ECMO retrieval service [J]. *J Artif Organs*, 2019, 22 (2): 110-117. DOI: 10.1007/s10047-019-01092-9.
- [3] FREUNDT M, LUNZ D, PHILIPP A, et al. Impact of dynamic changes of elevated bilirubin on survival in patients on veno-arterial extracorporeal life support for acute circulatory failure [J]. *PLoS One*, 2017, 12 (10): e0184995. DOI: 10.1371/journal.pone.0184995.
- [4] LYU L, YAO J, GAO G, et al. Incidence, risk factors, and outcomes of hyperbilirubinemia in adult cardiac patients supported by veno-arterial ECMO [J]. *Artif Organs*, 2018, 42 (2): 148-154. DOI: 10.1111/aor.12979.
- [5] 闫晓蕾, 贾士杰, 陈菲, 等. 体外膜肺氧合辅助后高胆红素血症的临床意义 [J]. *中华胸心血管外科杂志*, 2010, 26 (2): 109-112. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-4497.2010.02.013.
- [6] 高国栋. 体外膜肺氧合支持治疗在重度心力衰竭中的临床应用 [D]. 北京: 北京协和医学院, 2015.
- [7] 龙村. 体外膜肺氧合循环支持专家共识 [J]. *中国体外循环杂志*, 2014, 12 (2): 65-67. DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2014.02.01.
- [8] STOCKER R, YAMAMOTO Y, MCDONAGH A F, et al. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance [J]. *Science*, 1987, 235 (4792): 1043-1046. DOI: 10.1126/science.3029864.
- [9] STOCKER R, GLAZER A N, AMES B N. Antioxidant activity of albumin-bound bilirubin [J]. *PNAS*, 1987, 84 (16): 5918-5922. DOI: 10.1073/pnas.84.16.5918.
- [10] MARUHASHI T, KIHARA Y, HIGASHI Y. Bilirubin and endothelial function [J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019, 26 (8): 688-696. DOI: 10.5551/jat.rv17035.
- [11] WATCHKO J F, TIRIBELLI C. Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369 (21): 2021-2030. DOI: 10.1056/NEJMra1308124.
- [12] CHEN X L, BAI M, ZHAO L J, et al. Time to peak bilirubin concentration and advanced AKI were associated with increased mortality in rheumatic heart valve replacement surgery patients with severe postoperative hyperbilirubinemia: a retrospective cohort study [J]. *BMC Cardiovasc Disord*, 2021, 21 (1): 16. DOI: 10.1186/s12872-020-01830-5.
- [13] 王睿, 孙兵, 李绪言, 等. 多种评分系统对体外膜肺氧合支持下重症急性呼吸衰竭患者病死率的预测价值 [J]. *中华结核和呼吸杂志*, 2016, 39 (9): 698-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.008.  
WANG R, SUN B, LI X Y, et al. Predictive values of different critical scoring systems for mortality in patients with severe acute respiratory failure supported by extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases*, 2016, 39 (9): 698-703. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2016.09.008.
- [14] YANG J A, KATO T S, SHULMAN B P, et al. Liver dysfunction as a predictor of outcomes in patients with advanced heart failure requiring ventricular assist device support: use of the Model of End-stage Liver Disease (MELD) and MELD excluding INR (MELD-XI) scoring system [J]. *J Heart Lung Transplant*, 2012, 31 (6): 601-610. DOI: 10.1016/j.healun.2012.02.027.
- [15] NISHI H, SAKAGUCHI T, MIYAGAWA S, et al. Frequency, risk factors and prognosis of postoperative hyperbilirubinemia after heart valve surgery [J]. *Cardiology*, 2012, 122 (1): 12-19. DOI: 10.1159/000338142.
- [16] 马里兰, 杨瑛, 陈章荣, 等. 中国西南地区心力衰竭发病情况回顾性研究分析 [J]. *中国全科医学*, 2019, 22 (14): 1678-1683. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.025.  
MA L L, YANG Y, CHEN Z R, et al. Retrospective study of the incidence of heart failure in southwest China [J]. *Chinese General Practice*, 2019, 22 (14): 1678-1683. DOI: 10.12114/j.issn.1007-9572.2019.00.025.

(收稿日期: 2021-06-02; 修回日期: 2021-08-02)

(本文编辑: 李越娜)