

# 哌拉西林他唑巴坦致老年患者急性肾损伤的临床研究<sup>△</sup>

王阳洋<sup>1,2\*</sup>, 何鑫<sup>1,2</sup>, 刘丽华<sup>1,2</sup>, 彭佳<sup>1,2</sup>, 李昕<sup>1,2#</sup> (1. 长沙市第三医院药学部, 湖南长沙 410015; 2. 长沙市抗菌药物临床应用研究所, 湖南长沙 410015)

中图分类号 R978.1 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2021)07-0826-04

DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2021.07.013

**摘要** 目的:了解哌拉西林他唑巴坦导致老年患者急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的基本情况,探讨可能增加肾毒性的危险因素。方法:筛选并收集2019—2020年某三级甲等综合性医院使用哌拉西林他唑巴坦静脉滴注治疗感染的老年住院患者资料,采用单中心、回顾性队列研究,对用药前后肌酐等检验数据和主要结果进行统计学分析,最终得出老年患者使用哌拉西林他唑巴坦导致AKI的相关危险因素。结果:共收集2 669例老年患者,其中有141例出现AKI, AKI发生率为5.28%,以1级为主。单因素分析结果显示,7个因素与AKI发生有关( $P < 0.05$ )。Logistic回归分析结果显示,用药疗程、联合用药、酸碱失衡、贫血及用药合理性为使用哌拉西林他唑巴坦后发生AKI的主要危险因素。结论:医务人员应了解老年患者发生AKI的相关危险因素,采取适当措施,加强用药过程监测,合理用药。

**关键词** 老年患者; 哌拉西林他唑巴坦; 急性肾损伤; 合理用药

## Clinical Study of Acute Kidney Injury Induced by Piperacillin and Tazobactam in Elderly Patients<sup>△</sup>

WANG Yangyang<sup>1,2</sup>, HE Xin<sup>1,2</sup>, LIU Lihua<sup>1,2</sup>, PENG Jia<sup>1,2</sup>, LI Xin<sup>1,2</sup> (1. Dept. of Pharmacy, the Third Hospital of Changsha, Hunan Changsha 410015, China; 2. Institution for Clinical Application of Antibiotic of Changsha, Hunan Changsha 410015, China)

**ABSTRACT** OBJECTIVE: To investigate the basic situation of acute kidney injury (AKI) induced by piperacillin and tazobactam in elderly patients, and explore the risk factors that may increase nephrotoxicity. METHODS: A single-center and retrospective cohort study on elderly patients hospitalized with infection who were given piperacillin and tazobactam intravenous drip treatment in a Grade III Level A general hospital from 2019 to 2020 was screened and collected. Statistical analysis was conducted on the data and main outcomes of tests such as creatinine before and after medication, so that the risk factors associated with AKI induced by piperacillin and tazobactam in the elderly were finally derived. RESULTS: A total of 2 669 elderly patients were collected, of whom 141 cases developed AKI, with an incidence of 5.28%, with grade one took the lead. Results of univariate analysis showed that 7 factors were associated with AKI ( $P < 0.05$ ). After logistic regression analysis, it was cleared that treatment course, drug combined, acid-base imbalance, anemia and rationality of medication were the main risk factors of the occurrence of AKI after using piperacillin and tazobactam. CONCLUSIONS: Medical staff should understand the risk factors associated with the occurrence of AKI in elderly patients, take appropriate measures to enhance the monitoring of the medication process and rationally.

**KEYWORDS** Elderly patients; Piperacillin and tazobactam; Acute kidney injury; Rational medication

哌拉西林他唑巴坦是β-内酰胺类抗菌药物+β-内酰胺酶抑制剂复方制剂,对腹腔内感染、皮肤和软组织感染、下呼吸道感染、复杂的尿路感染以及妇科感染等有效<sup>[1]</sup>。哌拉西林

他唑巴坦具有极好的安全性和耐受性,是经验性治疗住院患者中重度感染的可靠选择。肾脏是药物毒性发生的常见部位,也是药物代谢和排泄的重要器官,治疗药物通过促进肾脏的各种损伤而诱发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)或慢性肾衰竭<sup>[2]</sup>。本研究通过收集某三级甲等综合性医院使用哌拉西林他唑巴坦的老年住院患者的相关资料,总结病例特点,分析AKI的相关危险因素,为临床合理用药提供帮助。

△ 基金项目:湖南省感染性疾病合理用药临床医疗技术示范基地基金资助项目(No. 2016SK4008)

\* 药师,硕士。研究方向:临床药学。E-mail: wyy\_427@163.com

# 通信作者:主任药师。研究方向:临床药学。E-mail: naloxone@163.com

# 1 资料与方法

## 1.1 资料来源

选取 2019—2020 年某三级甲等综合性医院使用哌拉西林他唑巴坦的老年住院患者作为研究对象。纳入标准:年龄 $\geq 60$ 岁;使用哌拉西林他唑巴坦静脉滴注治疗。排除标准:用药前慢性肾脏病分期 4—5 期的患者。将收集的患者分为 AKI 组和正常组,AKI 组为使用哌拉西林他唑巴坦后出现 AKI 的患者。研究设计前,医院伦理委员会对本研究进行了审查,本研究符合医院伦理委员会机构审查委员会的要求。

## 1.2 方法

采用回顾性队列研究方法,记录患者一般情况(病历号、姓名、年龄、性别及科室)、疾病诊断,哌拉西林他唑巴坦的单次剂量、频次、日剂量、疗程以及联合用药,用药前后肾功能指标、血气指标、电解质及血红蛋白等指标水平。采用 Excel 2016 软件录入数据。

## 1.3 AKI 评估

首先剔除其他原因导致的 AKI。参考相关文献<sup>[3]</sup>,将肾毒性的主要终点事件定义为血清肌酐水平至少增加 $> 0.3$  mg/dl 或增加 1.5 倍。根据 2009 年美国卫生及公共服务部/美国国立卫生研究院/国家癌症研究所发布的《常见不良反应事件评价标准(CTCAE)》<sup>[4]</sup>判断标准,将 AKI 严重程度分级分为 1—5 级。1 级:肌酐水平增加 $> 0.3$  mg/dl 或者超出基线的 1.5~2.0 倍;2 级:肌酐水平超出基线 2~3 倍;3 级:肌酐水平超出基线 3 倍或 $> 4.0$  mg/dl;4 级:危及生命需要透析治疗;5 级:死亡。

## 1.4 药品不良反应关联性评价

结合《药品不良反应报告和监测管理办法》,按照“肯定”“很可能”“可能”“可能无关”“待评价”和“无法评价”的 6 级评价标准,对药品不良反应进行关联性评价。评价结果为“肯定”“很可能”和“可能”的,确定为哌拉西林他唑巴坦所致药品不良反应。

## 1.5 统计学方法

运用 SPSS 22.0 统计学软件处理数据,计量资料以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,比较采用  $t$  检验;计数资料以频数和率(%)表示,比较采用 $\chi^2$  检验。对患者性别、年龄、基础肾脏疾病、用药合理性、贫血、酸碱失衡、电解质代谢紊乱等与 AKI 发生的关系进行单因素分析,再将单因素分析中有统计学意义的指标纳入多因素 Logistic 回归分析,用药合理性仅考察哌拉西林他唑巴坦使用的合理性。根据研究对象是否发生 AKI 及 AKI 严重程度分级,即“无、1 级、2 级、3 级、4 级、5 级”为多分类变量,为了便于分析,通过赋值来进行量化,由低至高: $y = 0$ ,无 AKI 发生; $y = 1$ ,1 级; $y = 2$ ,2 级; $y = 3$ ,3 级; $y = 4$ ,4 级; $y = 5$ ,5 级。其他变量采用同样方法进行赋值。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

# 2 结果

## 2.1 哌拉西林他唑巴坦临床应用基本情况

2019—2020 年从医院信息系统中共筛选出 2 669 例老年

患者使用哌拉西林他唑巴坦。纳入患者年龄为 60~104 岁;其中,60~<70 岁者 656 例,70~<80 岁者 727 例,80~<90 岁者 1 051 例,90~<100 岁者 227 例, $\geq 100$  岁者 8 例。

## 2.2 哌拉西林他唑巴坦应用科室及疾病情况

2 669 例使用哌拉西林他唑巴坦的老年患者来自多个科室,病例数最多的科室为呼吸内科(847 例,31.73%),其次为老年医学科(663 例,24.84%)、心血管内科(330 例,12.36%)。使用哌拉西林他唑巴坦患者的感染性疾病主要有 8 类,见表 1。哌拉西林他唑巴坦的给药途径均为静脉滴注,用药频率分别为 1 日 1 次、1 日 2 次、1 日 3 次以及 1 日 4 次;每日总用药剂量在 0.6~13.5 g 范围内,疗程为 2~43 d。

表 1 使用哌拉西林他唑巴坦患者的感染性疾病分布情况

感染性疾病类别	病例数	构成比/%
呼吸系统感染	2 295	85.99
泌尿系感染	154	5.77
腹腔感染	73	2.74
皮肤软组织感染	62	2.32
感染中毒性休克	24	0.90
血流感染	47	1.76
颅内感染	6	0.22
感染性心内膜炎	8	0.30
合计	2 669	100.00

## 2.3 哌拉西林他唑巴坦治疗后的 AKI 发生情况及危险因素分析

据统计,本研究中共有 141 例患者出现 AKI,将其设为 AKI 组,其余 2 528 例未发生 AKI 的患者为正常组。AKI 组患者中,AKI 4 级 4 例(占 2.84%),3 级 10 例(占 7.09%),2 级 35 例(占 24.82%),1 级 92 例(占 65.25%);有 3 例患者行床旁血液净化治疗。对老年患者使用哌拉西林他唑巴坦后发生 AKI 进行单因素分析。通过查找有关文献<sup>[5-6]</sup>,确定相关因素。对年龄、性别、每日总剂量、疗程、慢性肾脏病、电解质紊乱、酸碱失衡、贫血和用药合理性等因素进行统计学分析,得出使用哌拉西林他唑巴坦发生 AKI 的危险因素。单因素分析结果显示,AKI 组与正常组患者在慢性肾脏病、联合用药、电解质紊乱、酸碱平衡、贫血、用药合理性和疗程等方面比较,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );此外,AKI 组与正常组患者的每日总剂量比较,差异无统计学意义( $P = 0.215$ ),见表 2。

表 2 两组使用哌拉西林他唑巴坦患者的相关因素

因素	AKI 组( $n = 141$ )	正常组( $n = 2 528$ )	$\chi^2$	$P$
年龄/ $(\bar{x} \pm s, \text{岁})$	80.97 $\pm$ 8.43	77.31 $\pm$ 9.25	0.810	0.261
性别/例(%)				
男性	86 (61.00)	1 540 (60.92)	0.107	0.392
女性	55 (39.00)	988 (39.08)		
慢性肾脏病/例(%)	56 (39.72)	313 (12.38)	41.195	<0.05
联合用药/例(%)	88 (62.41)	576 (22.78)	42.731	<0.05
电解质紊乱/例(%)	39 (27.66)	203 (8.03)	11.453	<0.05
酸碱平衡/例(%)	78 (55.32)	105 (4.15)	42.536	<0.05
贫血/例(%)	100 (70.92)	834 (33.00)	28.289	<0.05
用药合理/例(%)	54 (38.30)	161 (6.37)	58.223	<0.05

## 2.4 哌拉西林他唑巴坦致 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

以 AKI 的发生及分级为因变量,建立多因素 Logistic 回归分析模型,将表 2 中差异有统计学意义的 7 个因素放入 Logistic 回归模型中进行 Logistic 回归分析,结果显示,疗程、联合用药、酸碱失衡、贫血及用药合理性可能是哌拉西林他唑巴坦致 AKI 的独立预测指标,见表 3。

表 3 影响 AKI 的多因素 Logistic 回归分析

Tab 3 Logistic regression analysis on multiple factors

因素	B	S.E	Wald	P	OR(95%CI)
基础肾功能	1.182	0.321	9.217	0.034	1.166(0.285~2.531)
疗程	0.734	0.155	7.324	<0.05	2.083(1.544~2.811)
联合用药	0.901	0.188	10.531	<0.05	3.349(2.330~4.814)
电解质紊乱	1.190	0.400	0.595	0.113	1.070(0.201~1.391)
酸碱失衡	0.538	0.199	15.182	<0.05	2.145(1.160~2.925)
贫血	0.801	0.269	8.862	<0.05	1.958(1.315~3.774)
用药合理性	1.209	0.371	13.513	<0.05	2.747(1.619~6.394)

## 3 讨论

### 3.1 哌拉西林他唑巴坦应用的一般情况

AKI 会导致急性肾小管损伤和坏死,或间质性肾炎伴发肾小管损伤<sup>[7]</sup>。在我国住院患者中,药物是导致 AKI 的常见原因。根据来自上海市 17 家医院的 AKI 注册中心数据,药物性 AKI 病例数占 AKI 总病例数(1 200 例)的 28.9%,主要涉及抗菌药物(47.8%)<sup>[8]</sup>。哌拉西林他唑巴坦对包括铜绿假单胞菌在内的革兰阳性菌、革兰阴性需氧和厌氧细菌有广泛的覆盖范围。哌拉西林他唑巴坦相关的不良反应普遍存在,且以老年人多见,AKI 是其严重的不良反应<sup>[9]</sup>。Mannaerts 等<sup>[10]</sup>报告了 1 例因胆管炎接受哌拉西林他唑巴坦治疗而导致间质性肾炎的男性病例;谢平<sup>[11]</sup>报告了 1 例哌拉西林他唑巴坦联合七叶皂苷钠致急性肾功能不全的老年病例;Karino 团队<sup>[12]</sup>的一项研究纳入了 22 例年龄>65 岁且肾功能正常的老年患者,使用哌拉西林他唑巴坦 4~7 d 后,最终有 4 例患者发生 AKI。

### 3.2 患者的年龄、性别分布

本研究共收集 2 669 例患者,年龄均>60 岁。AKI 组患者的平均年龄为(80.97±8.43)岁,正常组患者的平均年龄为(77.31±9.25)岁,组间比较,差异无统计学意义( $P=0.261$ )。本研究结果显示,AKI 的发生率较高,为 5.28%。可能因为肾脏发生与年龄相关的解剖、生理变化会增加老年人发生 AKI 的风险。年龄为 80 岁时,人体总肾单位会减少 30%~40%<sup>[13]</sup>。141 例发生 AKI 的患者中,男性所占比例略高于女性,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

### 3.3 AKI 影响因素分析

根据表 2—3 所示,通过多因素 Logistic 回归分析,最终得出疗程、联合用药、酸碱失衡、贫血及用药合理性是 AKI 发生的危险因素。

3.3.1 联合用药与 AKI 的相关性:本研究结果显示,联合用药与 AKI 的发生存在一定的相关性。治疗药物可能会引起过敏反应,导致间质性炎症和肾小管损害,被称为急性间质性肾炎;另一种为急性肾小管坏死,是剂量依赖性的过程,其特征

是在没有炎症的情况下对肾小管上皮具有直接毒性作用<sup>[14]</sup>。这些都可能是老年患者联合应用哌拉西林他唑巴坦与其他对肾功能有影响的药物更易发生 AKI 的原因。本研究结果显示,与哌拉西林他唑巴坦联合应用后引起 AKI 的药物中,联合应用利尿剂病例数所占比例最大,共 41 例,占 46.07%。有研究结果表明,利尿剂在药物导致的 AKI 中居第 2 位,仅次于抗菌药物<sup>[15]</sup>。本研究中 25 例(占 28.09%)患者联合应用抗菌药物。抗菌药物不合理使用或长期大量使用时,可能在体内蓄积,从而引发相关不良反应<sup>[16]</sup>。联合应用最多的抗菌药物为氟喹诺酮类。在老年患者中,氟喹诺酮类抗菌药物的血药峰浓度和药时曲线下面积会较健康成年人增加,因此,在常规剂量下更易导致肾毒性增加,应用过程中应密切监测肾功能的变化<sup>[17]</sup>。有 3 例患者联合应用氨基糖苷类抗菌药物阿米卡星或依替米星。氨基糖苷类抗菌药物是诱导急性肾小管坏死的常见原因之一。肾小管中髓样体过度堆积,溶酶体膜破裂后,药物、毒素和其他物质释放到细胞质中,可能会进一步加重肾毒性<sup>[18]</sup>。2 例患者联合应用万古霉素。有研究结果显示,万古霉素与哌拉西林他唑巴坦联合应用较美罗培南或头孢吡肟与哌拉西林他唑巴坦的联合应用具有更高的 AKI 发生率<sup>[19]</sup>。其他联合应用的药物还包括血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素受体阻断剂、钙通道阻滞剂和中草药等。其中,11 例(占 12.36%)患者联合应用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻断剂。影响肾素-血管紧张素-醛固酮系统的药物可能通过作用于传出小动脉而增加发生肾前损伤的风险<sup>[20]</sup>。7 例(占 7.87%)患者使用钙通道阻滞剂,该类物质可通过引起传入肾小动脉的血管舒张而损害肾脏灌注。因此,联合应用上述药物更容易导致 AKI 发生。临床使用上述对肾功能有影响的药物时,可以选择从低剂量开始,使用短效药物,并增加对高风险人群的监测;随着治疗后患者情况变得稳定,可以增加剂量,因为在病情稳定后患者可以耐受相关药物并且可以考虑替代使用长效药物进行治疗。

3.3.2 酸碱失衡、贫血与 AKI 的相关性:大多数医院收治的 AKI 患者都是由于肾前原因造成的。血容量减少或电解质的消耗是老年人中较为常见的肾前性肾损伤的类型<sup>[13]</sup>。血液作为组织灌注携氧的重要载体,在维持肾脏正常生理和代谢中起到重要作用。有动物实验结果表明,贫血可增加体外循环中肾脏缺血损伤的风险<sup>[21]</sup>;有效循环血容量不足、氧运输减少的同时,增加肾小管氧气消耗和氧化应激损伤,可加重肾功能的异常<sup>[22]</sup>。该类因素导致的 AKI 发生或加重在很大程度上是可以预防的。因此,应特别注意高危患者,防止肾脏灌注不足,避免使用肾毒性药物,并提供适当的液体治疗。

3.3.3 用药合理性、疗程与 AKI 的相关性:本研究考察了用药合理性、疗程对 AKI 发生的影响。用药合理性主要从剂量是否适宜、联合用药是否合理以及是否及时停药进行分析。结果显示,AKI 组患者普遍存在用药剂量偏大、未按照患者肌酐清除率推荐剂量给药、无指征联合用药以及用药疗程偏长等问题。毒性反应的发生通常与抗菌药物剂量以及疗程有关。大剂量或长期使用抗菌药物,不仅容易导致肾功能损害,

还会导致二重感染的发生。因此,在用药时,需根据药物的药动学/药效学制定适宜的给药计划,严格按照相关指南及药品说明书用药,根据患者病情及时降序治疗或停药。

### 3.4 建议

肾脏在人体代谢、清除废物中起着关键作用。药物导致的 AKI 很常见,在用药过程中应意识到与 AKI 相关的诸多危险因素。如果采取适当的措施,确定患者使用风险及导致 AKI 发生的危险因素,可以较大程度地减少对肾脏的损害。在开始治疗前,应权衡每种药物的利弊,同时评估患者的肌酐清除率及给药剂量,制定计划以进行持续监测。发生 AKI 后,机体的功能可能受到影响,药物剂量可能不在有效血药浓度范围内,容易发生代谢并发症,可能导致不良结果。对于使用哌拉西林他唑巴坦治疗的老年患者中,应从安全角度出发,给出更仔细的用药计划。例如,纳入适当的临床监测,包括药物浓度及患者肾功能等,以减少毒性反应的发生。此外,适当延长给药间隔,可以在确保有效治疗的同时最大程度地减少药物暴露。

综上所述,本研究通过对使用哌拉西林他唑巴坦的老年患者进行分析,探讨了老年患者使用哌拉西林他唑巴坦后的 AKI 发生情况及相关危险因素。药师和临床医师在用药过程中需要重视药物所致 AKI 的监测,对有危险因素的老年患者及时干预、及时治疗,促进合理用药。本研究的不足之处在于是回顾性研究,收集的病例有限。下一步将继续探讨原发疾病如冠心病、糖尿病等对结果的影响以及发生 AKI 后对患者预后的影响,为临床合理用药提供依据。

### 参考文献

[1] 邓贵新,刘锐锋,刘峰.蒙特卡罗模拟法评价和优化哌拉西林钠他唑巴坦的治疗方案[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(1):19-21,24.

[2] Lorenz MA, Moenster RP, Linneman TW. Effect of Piperacillin/tazobactam Restriction on Usage and Rates of Acute Renal Failure [J]. J Med Microbiol, 2016, 65(2):195-199.

[3] Burgess LD, Drew RH. Comparison of the Incidence of Vancomycin-Induced Nephrotoxicity in Hospitalized Patients with and without Concomitant Piperacillin-Tazobactam [J]. Pharmacotherapy, 2014, 34(7):670-676.

[4] Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 4.0 [EB/OL]. (2010-06-14) [2020-09-11]. [https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic\\_applications/ctc.htm#ctc\\_40](https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/ctc.htm#ctc_40).

[5] 任春霞,余自成.药物性急性肾损伤的研究进展[J].中国新药与临床杂志,2019,38(5):257-262.

[6] 熊琪,付晓菲,王小丹.高龄老年人发生持续急性肾损伤危险因素及临床特点分析[J].中华肾病研究电子杂志,2019,8(6):

258-262.

[7] 杨晶晶,刘坤,孙京华,等.445例急性肾损伤病因与预后分析[J].国际泌尿系统杂志,2020,40(2):293-297.

[8] Liu BC, Tang RN, Liu ZH. Current Clinical Research of Acute Kidney Injury in China [J]. Chin Med J (Engl), 2015, 128(9):1268-1271.

[9] 赵业清,徐传新.哌拉西林/他唑巴坦致不良反应23例文献分析[J].中国药房,2014,25(16):1501-1503.

[10] Mannaerts L, Van der Wuff AA, Wolfhagen FH. Interstitial nephritis attributed to treatment with piperacillin-tazobactam and with ciprofloxacin [J]. Ned Tijdschr Geneesk, 2006, 150(14):804-807.

[11] 谢平.β-七叶皂苷钠,哌拉西林/他唑巴坦致急性肾功能不全[J].药物不良反应杂志,2002,4(3):149.

[12] Karino F, Nishimura N, Ishihara N, et al. Nephrotoxicity induced by piperacillin-tazobactam in late elderly Japanese patients with nursing and healthcare associated pneumonia [J]. Biol Pharm Bull, 2014, 37(12):1971-1976.

[13] Mandal AK, Baig M, Koutoubi Z. Management of acute renal failure in the elderly. Treatment options [J]. Drugs Aging, 1996, 9(4):226-250.

[14] Perazella M A. Drug-induced acute kidney injury: Diverse mechanisms of tubular injury [J]. Curr Opin Crit Care, 2019, 25(6):550-557.

[15] 刘思.236例药物相关急性肾损伤的临床和病理分析[D].长春:吉林大学,2011.

[16] 史伟,杨志玲,朱慧果.85例抗菌药物致药源性肾损伤分析[J].中国医院用药评价与分析,2019,19(10):1254-1255,1258.

[17] 郑茜子,苏涛,王玉,等.氟喹诺酮类药物肾损害[J].中国实用内科杂志,2011,31(3):229-231.

[18] Fanos V, Cataldi L. Renal Transport of Antibiotics and Nephrotoxicity: a Review [J]. J Chemother, 2001, 13(5):461-472.

[19] Bellos I, Karageorgiou V, Pergialiotis V, et al. Acute kidney injury following the concurrent administration of antipseudomonal β-lactams and vancomycin: a network meta-analysis [J]. Clin Microbiol Infect, 2020, 26(6):696-705.

[20] McDaniel BL, Bentley ML. The role of medications and their management in acute kidney injury [J]. Integr Pharm Res Pract, 2015, 4:21-29.

[21] Darby PJ, Kim N, Hare GM, et al. Anemia increases the risk of renal cortical and medullary hypoxia during cardiopulmonary bypass [J]. Perfusion, 2013, 28(6):504-511.

[22] Johannes T, Mik EG, Nohé B, et al. Acute decrease in renal microvascular PO<sub>2</sub> during acute normovolemic hemodilution [J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2007, 292(2):F796-F803.

(收稿日期:2020-09-11)

感谢广大作者、读者的支持!