

# 连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝的应用

吕博贻<sup>1</sup>, 张 斌<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学临床医学院, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海省人民医院急诊ICU, 青海 西宁

收稿日期: 2023年10月11日; 录用日期: 2023年11月6日; 发布日期: 2023年11月10日

## 摘 要

连续性肾脏替代治疗(CRRT)中有效透析剂量的输送取决于体外回路的充分抗凝。在大多数患者中, 使用全身肝素抗凝或局部枸橼酸盐抗凝(RCA)。本综述将概述RCA的基础和原理, 并总结两种技术的安全性和有效性数据。RCA的基本原理是通过输注枸橼酸盐来降低体外回路中的离子钙水平, 通过这种方式, 实现了仅限于体外回路的有效抗凝。在不同的研究中, 对肝素抗凝与RCA进行了比较。RCA可明显地提高过滤器的使用寿命, 降低出血并发症, 并能很好地控制尿毒症及酸碱平衡, 并且对大部分肝脏损伤患者也都是安全的。在CRRT中, RCA是一种安全、有效的抗凝治疗方法, 其抗凝效果优于肝素抗凝, 并可降低不良反应。在ICU患者中, 大多数CRRT治疗均可推荐RCA抗凝模式。

## 关键词

急性肾损伤, 连续性肾脏替代治疗, 局部柠檬酸盐抗凝

# Application of Local Citrate Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy

Boyi Lv<sup>1</sup>, Bin Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Clinical Medical School, Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup> Emergency ICU, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining Qinghai

Received: Oct. 11<sup>th</sup>, 2023; accepted: Nov. 6<sup>th</sup>, 2023; published: Nov. 10<sup>th</sup>, 2023

## Abstract

The delivery of an effective dialysis dose in continuous renal replacement therapy (CRRT) depends on adequate anticoagulation of the extracorporeal circuit. In most patients, either systemic

\*通讯作者。

文章引用: 吕博贻, 张斌. 连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝的应用[J]. 临床医学进展, 2023, 13(11): 17542-17548. DOI: 10.12677/acm.2023.13112458

heparin anticoagulation (SHA) or regional citrate anticoagulation (RCA) is used. This review will outline the basics and rationale of RCA and summarize data on safety and efficacy of both techniques. The basic principle of RCA is to reduce the level of ionized calcium in the extracorporeal circuit via infusion of citrate. This way, effective anticoagulation restricted to the extracorporeal circuit is achieved. SHA and RCA were compared in a variety of studies. RCA significantly prolonged filter lifetime, reduced bleeding complications and provided excellent control of uremia and acid-base status. RCA was also safe in the majority of patients with impaired liver function. RCA per se is safe and effective for anticoagulation of CRRT. Compared to SHA, efficacy of anticoagulation is improved and adverse effects are reduced. RCA can be recommended as the anticoagulation mode of choice for CRRT in most ICU patients.

## Keywords

Acute kidney Injury, Continuous Renal Replacement Therapy, Regional Citrate Anticoagulation

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是指通过体外循环缓慢、连续清除水及溶质的一种治疗技术,以替代肾脏功能。通常用于治疗重症和血流动力学不稳定的急性肾损伤的患者。近些年来 CRRT 技术不只在肾脏疾病相关领域得以应用,也被应用于其他危重症疾病领域[1],如急性呼吸窘迫综合征、脓毒症、急性胰腺炎、急性中毒、多器官功能衰竭等。在 CRRT 治疗期间,重要的是为体外循环回路提供有效抗凝,以防止凝血。目前,临床上最常见的抗凝方法就是用肝素来进行全身的抗凝。但是,有效的肝素抗凝同时也会增加出血的危险,而且在文献中也经常出现出血并发症的报告[2][3]。现局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)已被应用于临床。应用 RCA 时,其抗凝效果只局限于体外循环,不会影响患者的凝血功能。有研究显示,相对于肝素,RCA 在降低出血并发症、降低输血需求的同时,还能延长过滤器的使用寿命。目前,RCA 已经得到广泛使用,但是全球普遍接受度仍然较低。RCA 之所以没有得到认可的原因是它被认为是一种较为复杂的抗凝方式[4],会付出较高的额外成本,而且可能会出现某些不易检测的不良反应。本综述将描述 RCA 的原理和基础知识,并阐述近期已被证实的 RCA 优于普通肝素抗凝的证据。

## 2. 局部枸橼酸抗凝的基础

Morita 等人在 1961 年就首次在血液净化治疗中应用了枸橼酸钠抗凝[5],1990 年 Mehta 等人[6]使用了 4% 的枸橼酸钠溶液应用于连续性动静脉血液透析治疗。枸橼酸钠有延长滤器寿命的趋势,但由于患者数量较少,结果不显著。

RCA 的基本原理是将枸橼酸钠注入体外循环回路。枸橼酸盐通过螯合作用,一分子枸橼酸钠螯合一分子离子钙,从而降低体外循环回路中的钙离子水平,抑制凝血过程,并通过补充钙离子维持机体正常凝血功能[7]。每升人血中约 4 mmol 枸橼酸钠的浓度可将钙离子水平降低至 0.25~0.4 mmol/l 的目标范围内。在这样的浓度下,血浆凝血级联被抑制,并且使滤器寿命延长[8]。大多数 RCA 方案需要输注钙以维持循环中钙平衡。这一点很重要,因为枸橼酸盐-钙复合物的分子量约为 300 Da,并且根据具体方案,

约 50%的枸橼酸盐 - 钙复合物通过血液滤过器去除。为了保证抗凝的有效性, 同时又能确保体内离子钙处于正常的生理水平, 在治疗过程中需要密切关注体外循环回路和患者血液中的钙离子浓度, 相应地调整枸橼酸盐和钙离子的输注速率。

目前, RCA 方案已用于连续性静脉 - 静脉血液滤过[9]、血液透析[8]和血液透析滤过[10]。在大多数市售机器中, 枸橼酸盐和钙输注的速度是通过软件集成控制的, 因此可以较好的控制两种溶液的输注速率。

### 3. 局部枸橼酸抗凝: 过滤器寿命

比较 RCA 与肝素抗凝时, 最有利和最明显的差异是使用 RCA 可延长滤器寿命。这一结果已经被大量前瞻性 & 观察性的随机对照实验证实。一项荟萃分析评估了来自 11 项随机对照试验(992 例患者和 1998 个回路)的数据[11], 与普通肝素相比, RCA 更有效抗凝治疗可降低回路损失和滤器失效的风险, 并且在降低出血风险方面比全身肝素抗凝治疗更安全。与该荟萃分析一致, 一项多中心的前瞻性研究表明, 在 CRRT 治疗中使用 RCA 进行抗凝的 72 小时发生凝血滤器仅为 2% [12]。综上所述, 如果离子钙的目标范围被确定, 并对其进行严密监测, 随后根据监测结果及时调整枸橼酸盐剂量, 则 RCA 在滤器使用寿命方面优于任何肝素抗凝方式。但是, RCA 的有效性需要体外循环回路中钙离子水平充分降低。在一些研究中, 钙离子的目标水平高于 0.35~0.4 mmol/l 或未测量回路中的钙离子, 因此无法调整枸橼酸盐剂量。在这些研究中, RCA 并不优于普通肝素抗凝。

### 4. 局部枸橼酸抗凝: 出血和输血

最初, RCA 仅限于有高出血风险的患者使用[13]。在这些患者中, 为了减少出血并发症并降低输血需求应避免进行全身抗凝[14]。因此, 一些试验以及一些随机对照实验对两种抗凝方式的出血事件以及输血需求的发生率进行了比较。在一项早期研究中, 分析了 49 个回路(血液滤过器): 肝素组 23 例, 枸橼酸组 26 例。使用枸橼酸盐抗凝的血液滤过器的中位寿命为 70 小时, 使用肝素的中位寿命为 40 小时, 仅使用肝素抗凝时发生大出血, 并且输血量从使用肝素抗凝时的 1.0 单位/天减少到使用枸橼酸抗凝时的 0.2 单位/天[15]。在一项包含 215 例患者的大型研究中, 比较了 RCA 与低分子量肝素。同样, 与低分子量肝素相比 RCA 组出血并发症较少, 而输注的红细胞单位数从 0.36 减少至 0.27 [16]。在 46 例患者使用血液透析滤过的随机对照实验中, 采用非常严格的算法和每 6 小时进行一次凝血试验, 肝素抗凝组 62% 的患者出现出血并发症, 而枸橼酸盐抗凝组 15% 的患者出现出血并发症, 在此类患者中也存在颅内出血, 很容易导致死亡[16]。

关于出血并发症的现有研究已在综述[3]和荟萃分析[17]中总结。来自 1134 例患者和 14 项研究的数据显示, 与任何全身抗凝治疗相比, 枸橼酸盐抗凝可降低出血风险。

关于输血要求, 相关研究较少。但是, 可以通过防止失血, 来相应减少输血需求。除了出血并发症的明显失血外, 还有一种原因是过滤器或回路凝血导致的隐性失血, 突发性凝血后, 回路中的血液不能再输入, 因为大部分体外回路的容量都在 200 ml 左右, 所以一个体外回路发生凝血的损失就大致等于一个单位的浓缩红细胞。因此, 如果患者在治疗过程中经常发生滤器凝血事件, 也有发生大量失血的可能, 甚至在没有出血并发症的情况下也是如此。

综上所述, 枸橼酸盐抗凝会减少出血事件, 也就降低了输血的需求。

### 5. 局部枸橼酸抗凝: 代谢和尿毒症控制

CRRT 期间的代谢和尿毒症控制取决于输送的透析剂量。在许多研究中, 处方透析剂量与最终输送

给患者的剂量之间存在差距。所谓的“输送失败”的最常见原因是由回路凝血引起的停机时间延长。为了补偿这些停机时间, 建议将规定的透析剂量至少增 10%~15%。由于 RCA 期间几乎没有滤器凝血, 目前的停机时间主要是由于透析治疗无关的原因引起的。因此, 在最近一项使用 RCA 的研究中, 处方和输送的透析剂量之间没有明显差异[18]。因此, 在有效递送处方剂量的情况下, 使用 RCA 的尿毒症控制是极好的[6] [18]。

肾脏替代治疗的另一个重要目标是控制酸碱状态, 通常需要补偿肾代谢性酸中毒。对于使用普通肝素抗凝的传统 CRRT, 目前大多数国家使用碳酸氢盐缓冲液, 通常碳酸氢盐浓度为 35 mmol/l, 足以补偿大多数患者的酸中毒。然而, 这些溶液的组成在处方透析剂量低于今天的以前就已经确定, 即约 1.0~1.5 l/h。同时, 推荐和应用更高的剂量, 即体重 80 kg 的患者将接受 2.0~2.5 l/h。这种方式, 给予患者的缓冲碱的量也增加, 并且在稳定后可能发生代谢性碱中毒。

在 RCA 中, 枸橼酸盐既是抗凝剂又是缓冲剂, 因为 1 mol 枸橼酸盐被代谢后产生 3 mol 碳酸氢盐。因此, 给予患者的缓冲能力是枸橼酸盐负荷的函数, 第一, 可以通过改变血液流速来修改, 第二, 可以通过改变体外循环回路中的枸橼酸盐浓度(这也将改变抗凝效果)来修改, 第三, 可以通过改变血液流速与透析液流速的比率来修改[6]。

因此, 在大多数公开的 RCA 方案中, 酸碱状态的控制是极好的。一项荟萃分析显示, 与普通肝素抗凝相比, RCA 中代谢性碱中毒的风险(通常被描述为 RCA 的典型不良反应)并不高[19], 这也在枸橼酸盐抗凝静脉-静脉血液透析的高容量治疗中得到证实[18]。

然而, 不同的 RCA 方案对代谢控制有不同的效果。在一些 RCA 方案中, 酸中毒的代偿不充分, 故需要额外输注碳酸氢钠[20] [21]。因此, 在开始第一次治疗之前, 必须详细熟悉所选方案[22]。

## 6. 局部枸橼酸抗凝: 死亡率

尽管已明确显示 RCA 在各种临床相关预后(包括降低出血风险)方面优于普通肝素, 但直到今天, 死亡率的降低仍未得到证实[17] [23]。大多数研究规模太小, 效力不足, 无法回答这个问题, 还需要更多的相关研究来证实。

## 7. 局部枸橼酸抗凝的不良反

### 7.1. 低钙血症与甲状旁腺激素激活

在 RCA 期间, 钙在不同隔室之间转移, 钙以枸橼酸盐-钙复合物的形式通过透析和过滤损失, 因为枸橼酸盐-钙复合物具有约 300 Da 的分子量并且可以容易地通过任何膜。因此, 钙替代是强制性的, 以确保中性钙平衡。在负钙平衡的情况下, 甲状旁腺激素分泌会迅速发生, 通过从骨骼动员钙来维持血液中的钙离子水平处于正常范围。因此, 在长时间 RCA 后, 可发生缓慢但持续的骨质脱钙作用, 并导致骨折的发生[24]。在临床实践中, 这样的发展是难以检测的。因此, 必须选择以中性钙平衡为目标的方案。一项前瞻观察性研究显示, 在 30 例患者中, 如果钙离子水平保持在 1.12 和 1.20 mmol/l 之间, 则甲状旁腺激素分泌不会受到刺激[25]。

### 7.2. 枸橼酸盐蓄积

枸橼酸盐代谢主要发生在肝细胞中的 Krebs 循环中。如果这一代谢过程受损, 患者血液中的枸橼酸盐水平将升高。枸橼酸盐本身没有毒性, 但是, 受损的代谢可引起一些生理紊乱。首先, 随着枸橼酸盐代谢降低和枸橼酸盐水平升高, 离子钙不会从枸橼酸盐-钙复合物中释放, 可能发生低钙血症。因此, 低钙血症或钙替代需求增加是枸橼酸盐蓄积的第一个迹象。其次, 随着枸橼酸盐代谢的降低, 生成的碳酸

氢盐减少, 导致持续或新发生的代谢性酸中毒可能是枸橼酸盐蓄积的另一个体征。

为了检测柠檬酸盐蓄积, 建议每天至少测量一次总钙水平。如果枸橼酸盐蓄积, 总钙将增加(与枸橼酸盐结合的钙量), 然后应计算总钙/离子钙比值, 如果该比值超过 2.5, 则可能发生柠檬酸盐蓄积, 应考虑采取干预措施降低枸橼酸盐盐负荷[14]。在一项针对 1070 例接受枸橼酸盐连续性静脉-静脉血液透析的患者的观察性研究中, 枸橼酸盐蓄积的发生率仅为 3%, 但枸橼酸盐蓄积的患者病情严重, 经常出现持续性休克和乳酸酸中毒, 死亡率接近 100% [26]。这些观察结果在 208 例患者的第二项研究中得到证实, 在第 3 天出现持续性枸橼酸盐蓄积的患者中, 死亡率为 100% [27]。综上所述, RCA 期间的枸橼酸盐蓄积是一种罕见的观察结果, 但表明细胞代谢严重受损, 预后较差。

## 8. 特殊情况下的局部枸橼酸抗凝: 肝衰竭

研究表明, 与无肝硬化的患者相比, 肝硬化和肝功能受损的 ICU 患者的枸橼酸盐代谢降低, 血液中枸橼酸盐水平升高[28]。在肝衰竭合并急性肾损伤的患者中应用 RCA 时, 酸碱紊乱和枸橼酸盐蓄积的发生率可能随 CRRT 时间延长逐渐升高[29]。然而, 肝功能衰竭患者的出血风险将会增加, 因此避免全身抗凝可能是有益的。一项对 161 例患者进行的回顾性研究显示, 肝功能正常或轻度损害的患者均未发生枸橼酸盐蓄积。此外, 66% 的重度肝功能衰竭(定义为胆红素 > 7 mg/dl)患者耐受 RCA, 没有出现枸橼酸盐蓄积[30]。另一项纳入 133 例患者的前瞻性观察性研究显示了几乎相同的结果, 即使在胆红素超过 7 mg/l 的患者中, RCA 耐受性依然良好, 仅在 3 例患者中观察到枸橼酸盐蓄积, 其中 2 例患者在减少枸橼酸盐剂量的情况下可以继续 RCA 治疗[11]。最后, RCA 成功用于肝移植后肾衰竭患者的抗凝治疗[31]。

总之, 许多研究表明, 在大多数肝衰竭患者中, RCA 可以安全使用。因此, 肝衰竭本身不是 RCA 的禁忌症。但是, 应监测所有患者的枸橼酸盐蓄积体征, 在某些情况下, 可能需要降低柠檬酸盐剂量, 甚至转换抗凝模式。

## 9. 结论

RCA 是一种安全有效的技术, 与全身肝素抗凝相比, 可延长滤器运行时间并减少出血并发症, 同时, 它在大多数肝衰竭患者中也是安全的。即使发生枸橼酸盐蓄积, 在许多患者中, RCA 可以在调整设置和降低枸橼酸盐负荷的情况下继续进行。目前, RCA 可被推荐为大多数重症患者 CRRT 的抗凝治疗选择。

## 参考文献

- [1] 季大玺, 龚德华. 应重视连续性肾脏替代治疗在危重病中的应用[J]. 中国血液净化, 2007, 6(11): 581-583.
- [2] MacEwen, C., Watkinson, P. and Winearls, C. (2015) Circuit Life versus Bleeding Risk: The Impact of Achieved Activated Partial Thromboplastin Time versus Achieved Filtration Fraction. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **19**, 259-266. <https://doi.org/10.1111/1744-9987.12253>
- [3] Brandenburger, T., Dimski, T., Slowinski, T., et al. (2017) Renal Replacement Therapy and Anticoagulation. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*, **3**, 387-401. <https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.08.005>
- [4] Monchi, M. (2017) Citrate Pathophysiology and Metabolism. *Transfusion and Apheresis Science*, **56**, 28-30. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2016.12.013>
- [5] Morita, Y., Johnson, R.W., Dorn, R.E., et al. (1961) Regional Anticoagulation during Hemodialysis Using Citrate. *The American Journal of the Medical Sciences*, **1961**, 32-43.
- [6] Mehta, R.L., McDonald, B.R., Aguilar, M.M., et al. (1990) Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Arteriovenous Hemodialysis in Critically Ill Patients. *Kidney International*, **5**, 976-981. <https://doi.org/10.1038/ki.1990.300>
- [7] 严海燕, 黄雪敏, 李大亮, 等. 局部枸橼酸抗凝在重症急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗中的应用分析[J]. 实用中西医结合临床, 2022, 22(17): 31-33, 37. <https://doi.org/10.13638/j.issn.1671-4040.2022.17.009>
- [8] Morgera, S., Schneider, M., Slowinski, T., et al. (2009) A Safe Citrate Anticoagulation Protocol with Variable Treatment Efficacy and Excellent Control of the Acid-Base Status. *Critical Care Medicine*, **27**, 2018-2024.

- <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181a00a92>
- [9] Hetzel, G.R., Taskaya, G., Sucker, C., *et al.* (2006) Citrate Plasma Levels in Patients under Regional Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration. *American Journal of Kidney Diseases*, **48**, 806-811. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2006.07.016>
- [10] Durão, M.S., Monte, J.C., Batista, M.C., *et al.* (2008) The Use of Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Venovenous Hemodiafiltration in Acute Kidney Injury. *Critical Care Medicine*, **36**, 3024-3029. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e31818b9100>
- [11] Bai, M., Zhou, M., He, L., *et al.* (2015) Citrate versus Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: An Updated Meta-Analysis of RCTs. *Intensive Care Medicine*, **41**, 2098-2110. <https://doi.org/10.1007/s00134-015-4099-0>
- [12] Slowinski, T., Morgera, S., Joannidis, M., *et al.* (2015) 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. *Critical Care*, **19**, Article No. 349. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1066-7>
- [13] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [14] 吉彪. 枸橼酸体外抗凝技术在 ICU 急性肾损伤患者肾替代治疗中的临床应用研究[D]: [硕士学位论文]. 乌鲁木齐: 新疆医科大学, 2021. <https://doi.org/10.27433/d.cnki.gxyku.2021.000796>
- [15] Monchi, M., Berghmans, D., Ledoux, D., *et al.* (2004) Citrate vs. Heparin for Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration: A Prospective Randomized Study. *Intensive Care Medicine*, **30**, 260-265. <https://doi.org/10.1007/s00134-003-2047-x>
- [16] Oudemans-van Straaten, H.M. (2010) Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in the Critically Ill. *Blood Purification*, **29**, 191-196. <https://doi.org/10.1159/000245646>
- [17] Liu, C., Mao, Z., Kang, H., *et al.* (2016) Regional Citrate versus Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients: A Meta-Analysis with Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials. *Critical Care*, **20**, Article No. 144. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1299-0>
- [18] Kalb, R., Kram, R., Morgera, S., *et al.* (2013) Regional Citrate Anticoagulation for High Volume Continuous Venovenous Hemodialysis in Surgical Patients with High Bleeding Risk. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **17**, 202-212. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2012.01101.x>
- [19] Park, J.S., Kim, G.H., Kang, C.M., *et al.* (2011) Regional Anticoagulation with Citrate Is Superior to Systemic Anticoagulation with Heparin in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **26**, 68-75. <https://doi.org/10.3904/kjim.2011.26.1.68>
- [20] Morabito, S., Pistolesi, V., Tritapepe, L., *et al.* (2012) Regional Citrate Anticoagulation in Cardiac Surgery Patients at High Risk of Bleeding: A Continuous Veno-Venous Hemofiltration Protocol with a Low Concentration Citrate Solution. *Critical Care*, **16**, Article No. R111. <https://doi.org/10.1186/cc11403>
- [21] Shum, H.P., Chan, K.C. and Yan, W.W. (2012) Regional Citrate Anticoagulation in Predilution Continuous Venovenous Hemofiltration Using Prismocitrate 10/2 Solution. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, **16**, 81-86. <https://doi.org/10.1111/j.1744-9987.2011.01001.x>
- [22] Jacobs, R., Honore, P.M., Hendrickx, I. and Spapen, H.D. (2016) Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy: All Citrates Are Not Created Equal! *Blood Purification*, **42**, 219-220. <https://doi.org/10.1159/000448801>
- [23] Zhang, Z. and Hongying, N. (2012) Efficacy and Safety of Regional Citrate Anticoagulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy. *Intensive Care Medicine*, **38**, 20-28. <https://doi.org/10.1007/s00134-011-2438-3>
- [24] Klingele, M., Seiler, S., Poppleton, A., *et al.* (2014) The Gap between Calculated and Actual Calcium Substitution during Citrate Anticoagulation in an Immobilised Patient on Renal Replacement Therapy Reflects the Extent of Bone Loss—A Case Report. *BMC Nephrology*, **15**, Article No. 163. <https://doi.org/10.1186/1471-2369-15-163>
- [25] Raimundo, M., Crichton, S., Lei, K., *et al.* (2013) Maintaining Normal Levels of Ionized Calcium during Citrate-Based Renal Replacement Therapy Is Associated with Stable Parathyroid Hormone Levels. *Nephron Clinical Practice*, **124**, 124-131. <https://doi.org/10.1159/000355860>
- [26] Khadzhyonov, D., Dahlinger, A., Schelter, C., *et al.* (2017) Hyperlactatemia, Lactate Kinetics and Prediction of Citrate Accumulation in Critically Ill Patients Undergoing Continuous Renal Replacement Therapy with Regional Citrate Anticoagulation. *Critical Care Medicine*, **45**, e941-e946. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002501>
- [27] Schultheiß, C., Saugel, B., Phillip, V., *et al.* (2012) Continuous Venovenous Hemodialysis with Regional Citrate Anticoagulation in Patients with Liver Failure: A Prospective Observational Study. *Critical Care*, **16**, Article No. R162.

<https://doi.org/10.1186/cc11485>

- [28] Kramer, L., Bauer, E., Joukhadar, C., *et al.* (2003) Citrate Pharmacokinetics and Metabolism in Cirrhotic and Noncirrhotic Critically Ill Patients. *Critical Care Medicine*, **31**, 2450-2455. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000084871.76568.E6>
- [29] 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]. 中国肝脏病杂志(电子版), 2022, 14(3): 45-52.
- [30] Meier-Kriesche, H.U., Gitomer, J., Finkel, K., *et al.* (2001) Increased Total to Ionized Calcium Ratio during Continuous Venovenous Hemodialysis with Regional Citrate Anticoagulation. *Critical Care Medicine*, **29**, 748-752. <https://doi.org/10.1097/00003246-200104000-00010>
- [31] Saner, F.H., Treckmann, J.W., Geis, A., *et al.* (2012) Efficacy and Safety of Regional Citrate Anticoagulation in Liver Transplant Patients Requiring Post-Operative Renal Replacement Therapy. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **29**, 1651-1657. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr510>