

局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者连续血液净化治疗中的应用进展

王亚喜¹, 庞旭峰², 林辉³, 潘月帅³, 王刚³

¹青岛大学护理学院, 山东 青岛

²青岛大学附属医院护理院感部, 山东 青岛

³青岛大学附属医院重症医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2022年4月27日; 录用日期: 2022年5月21日; 发布日期: 2022年5月31日

摘要

连续性血液净化治疗作为救治肝衰竭患者的重要支持方式之一, 为保证其顺利进行, 正确合理抗凝至关重要。局部枸橼酸抗凝具有出血风险小、滤器寿命长等显著优势, 但肝衰竭患者枸橼酸代谢清除能力下降, 发生枸橼酸蓄积等并发症的风险增加故限制了其使用。通过阅读近年来国内外相关文献, 就局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者中的安全性、有效性、抗凝风险及评估模型的建立进行综述。

关键词

肝衰竭, 局部枸橼酸抗凝, 连续性血液净化

Application Progress of Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Blood Purification Therapy for Patients with Liver Failure

Yaxi Wang¹, Xufeng Pang², Hui Lin³, Yueshuai Pan³, Gang Wang³

¹School of Nursing, Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Hospital-Acquired Infection Control in the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

³Department of Critical Care Medicine in the Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao Shandong

Received: Apr. 27th, 2022; accepted: May 21st, 2022; published: May 31st, 2022

文章引用: 王亚喜, 庞旭峰, 林辉, 潘月帅, 王刚. 局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者连续血液净化治疗中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4655-4661. DOI: 10.12677/acm.2022.125673

Abstract

For patients with liver failure, continuous blood purification therapy is one of the most important therapeutic methods. It is vital that anticoagulate correctly and reasonably to complete this process smoothly. Regional citrate anticoagulation reduced the risk of bleeding and prolonged the filter lifetime, whereas patients with liver failure had decreased ability of citrate metabolism and increased risk complications such as citrate concentration. By reading relevant literature at home and abroad, the review summarized the safety, effectiveness, risk of RCA and evaluation model.

Keywords

Liver Failure, Regional Citrate Anticoagulation, Continuous Blood Purification Therapy

Copyright © 2022 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

肝衰竭(Liver Failure, LF)是临床常见的严重肝病症候群,病程中易发急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)进而严重影响患者的预后,研究[1]显示约70%肝衰竭患者发生AKI。连续性血液净化治疗(Continuous blood purification therapy, CBPT),俗称连续性肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy, CRRT),可以有效减轻容量负荷、清除中小分子溶质、纠正酸碱失衡和电解质紊乱,是目前肝衰竭患者重要的器官支持方式之一。合适的抗凝是保证治疗顺利进行的关键,指南推荐对于无禁忌症者首选的抗凝方式为局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA) [2],但对于肝功能衰竭的患者,由于其代谢枸橼酸能力降低,可能增加发生枸橼酸蓄积、代谢并发症的风险,故成为枸橼酸抗凝的相对禁忌证[2] [3]。最新的研究表明,RCA应用于行CRRT的肝功能不全患者可有效延长滤器使用时间,改善滤器膜的生物相容性[4]。本研究总结国内外相关文献,从安全性、有效性、抗凝风险及评估模型出发,评估肝衰竭患者CRRT-RCA的可行性,以期为此类患者最优抗凝方式的选择提供参考。

2. RCA 抗凝机制

RCA的抗凝性能与其对钙离子的高亲和力有关[5]。钙离子作为凝血因子IV,参与凝血酶原激活物的形成、催化过程,从而达到血凝状态。将枸橼酸盐加入血液中与钙螯合形成枸橼酸-钙复合物,有效地降低游离钙的水平,为保证正常的抗凝作用,体外循环中游离钙离子浓度需维持在0.25~0.35 mmol/L之间[3];回到体内后枸橼酸-钙复合物枸橼酸根通过三羧酸循环转换成碳酸氢根,释放出络合的钙离子,抗凝作用消失。超滤导致部分钙离子的丢失,因此需要同时通过氯化钙或葡萄糖酸钙补充钙离子以确保体内钙离子的稳定从而启动正常的凝血机制。

3. RCA 安全性及有效性

3.1. 延长滤器寿命

为保证CRRT剂量达标及预期治疗目标的实现,维持管路通畅、避免管路凝血是关键。临床实践中经常采用肝素或低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)抗凝[6]以确保体外循环管路的正常运

行,但其容易诱发出血或血小板减少等严重不良反应,威胁凝血功能异常的肝衰竭患者的生命安全[7]。然而,不采取抗凝措施不足以完成正常的治疗过程,增加滤器使用量及凝血风险。一项针对 103 位肝衰竭的研究[8]显示应用 RCA 组滤器使用时间(>72 小时)明显长于未抗凝组(39.95 小时)。在与 LMWH 抗凝的比较中发现,RCA 组滤器使用寿命明显延长,管路使用数量也明显减少[9]。张春[10]等研究将患者分为无抗凝(NA)组、低分子肝素(LMWH)组和 RCA 组,结果显示,RCA 组的滤器使用时间(60.52 ± 8.82 , 31.04 ± 7.03 , 13.73 ± 6.26 , $P < 0.001$)和滤器使用数量(2.03 ± 0.60 , 3.12 ± 0.73 , 4.64 ± 1.29 , $P < 0.001$)均优于 LMWH 组和 NA 组。综上可知,针对肝衰竭患者行 CRRT 治疗时 RCA 是一种安全有效的抗凝方式,能够延长滤器寿命,减少滤器消耗量,优于全身抗凝。

3.2. 降低出血风险

肝衰竭患者常伴有凝血功能异常、血小板减少、门静脉高压、食管胃底静脉曲张等并发症以及,严重的出血风险。研究显示急性肝功能衰竭患者出血发生率为 50%~80%,肝硬化失代偿期患者出血发生率为 50%~63% [11] [12]。一项 2016 至 2018 年在德国进行的纳入 596 名血液透析患者的随机临床试验显示,使用 RCA 的患者出血发生率明显少于肝素抗凝组(5.1% vs 16.9%; $P < 0.001$; OR 0.27 [95% CI: 0.15, 0.49]) [13]; 与无肝素抗凝组相比,RCA 组患者在出血发生率、所需红细胞输注单位和出血部位上均无明显变化[8]。可见,局部枸橼酸抗凝不易增加肝衰竭患者出血的风险,是一种相对安全的抗凝方式。

3.3. 减少对凝血系统的影响

肝素与血小板第 4 因子结合刺激免疫细胞生成 HIT 抗体,其与血小板结合后被吞噬;另外在促进凝血酶产生和纤维蛋白血栓形成的过程中也会消耗大量的血小板,可能使患者的凝血功能进一步恶化[14]。HIT 专家共识[14]指出 0.1%~5%接受肝素抗凝的患者会诱发血小板减少症,而无抗凝剂会加速血栓形成以及增加血小板的消耗。研究[15]表明,使用 RCA 抗凝效果明显优于肝素,CRRT 治疗后,RCA 组凝血酶原时间(PT)、APTT 均高于肝素组。与低分子肝素抗凝组及无肝素抗凝组相比,在治疗前后,RCA 组血红蛋白、血小板水平及活化部分凝血活酶时间(APTT)未见明显变化[10],表明 RCA 对体内凝血系统功能无较大影响,这与章颖等[16]研究结果一致。此外,Weinberg 团队研究[17] [18]表明,三羧酸循环的中间产物,如枸橼酸、 α -丙酮酸和苹果酸盐,可通过降低非酯化脂肪酸的细胞负荷来促进缺氧复氧后线粒体持续性能量缺乏的恢复,而非酯化脂肪酸可能是导致线粒体功能障碍的主要原因。因此,在缺氧或低灌注的条件下,枸橼酸进入体内可以直接提供三羧酸循环的中间底物,促进三羧酸循环,恢复线粒体功能,进而可能改善肝功能[19]。综上可知,枸橼酸抗凝可以最大化降低对患者凝血功能的影响,促进肝细胞线粒体功能的恢复。

4. RCA 的抗凝风险

4.1. 枸橼酸蓄积

枸橼酸作为重要的中间代谢物促进三羧酸循环的顺利完成,其主要在肝脏中代谢形成 H_2O 和 CO_2 。肝功能不全患者,其对枸橼酸盐的代谢能力下降,易引起枸橼酸蓄积,因此以往的证据[2] [20]认为 RCA 不适合肝功能不全,尤其是肝衰竭患者。由于枸橼酸螯合物在体内蓄积,引起体内离子钙(iCa^{2+})浓度较低,体内总钙(tCa^{2+})浓度升高,在治疗过程中常将 $tCa^{2+}/iCa^{2+} > 2.5$ 作为评价体内枸橼酸蓄积的标准[21]。Schultheiß C [21]在 28 名肝硬化失代偿或急性肝功能衰竭的危重患者血液透析治疗过程中使用枸橼酸进行抗凝,随着时间的增加血清枸橼酸浓度不断上升,72 h 后升高 29 倍。一项纳入 1241 例肝功能不全患者应用枸橼酸抗凝进行 CRRT 治疗的 Meta 分析显示,枸橼酸蓄积的发生率为 12% [22]。章颖等[16]进行

的回顾性分析结果显示, 在 108 例次行 CVVH 治疗的肝衰竭患者中次日晨枸橼酸蓄积发生率不足 1%。综上所述, 不同的研究中枸橼酸蓄积的发生率差别较大, 目前仍存在较大争议, 这可能与不同研究中患者透析技术的类型不同有关。

然而, 枸橼酸蓄积的持续时间或由此引发的不良事件并没有增加。马元吉[23]等研究使用 RCA 进行双重血浆分子吸附(double plasma molecular adsorption system, DPMAS)治疗发现, 在治疗结束后 2 h 血浆枸橼酸浓度明显高于肝素抗凝组, 但到次日早晨两组枸橼酸的浓度没有明显差异, 且并没有发现由于枸橼酸浓度升高而产生不良事件。此外, 国内外多篇研究[8] [21] [24] [25]显示肝衰竭患者应用 RCA 进行 CRRT 治疗过程中, 枸橼酸蓄积导致的相关并发症发生率未见明显增加, 这也提示肝脏可能并不是枸橼酸代谢的唯一途径, 在肝功能受损的重症患者中部分 RCA 代谢可能会转移到肝外途径(肾脏或骨骼肌)代谢。

4.2. 酸碱失衡及电解质紊乱

枸橼酸钙进入体内经肝脏、肾脏、骨骼肌代谢, 平均 1 mmol/L 的枸橼酸盐代谢生成 3 mmol/L 的碳酸氢根离子[3], 肝功能不全的患者体内大量枸橼酸堆积无法正常代谢时, 易发生代谢性酸中毒; 过度代谢会使代谢性碱中毒的发生率增加。Klinge 等[26]研究显示严重肝功能不全患者行 RCA-CRRT 治疗过程中代谢性碱中毒的发生率为 24.6%。相较而言, 张春[10]等的研究中酸碱失衡发生率较低, 代谢性碱中毒和酸中毒的发生率分别为 12.9% 和 9.7%, 且与肝素、低分子肝素相比, 代谢性碱中毒和酸中毒的发生率无明显差异, 考虑与血气监测、治疗剂量、枸橼酸输注速度及患者实际血流量有关。Yu 等[8]研究将 RCA 组与无肝素抗凝组进行比较, 发现两组代谢性酸中毒、代谢性碱中毒的发生率相近。虽然酸碱失衡的发生率不同, 但临床上在调整透析液与血流量的比值后, 大部分酸碱失衡短时间内可恢复正常, 因此肝功能不全患者在行血液透析过程中要密切监测血清生物化学及血气的变化, 以便及时调整参数值及透析液、枸橼酸钠等的泵入速度, 反复评估患者的酸碱状态, 保障人工肝治疗顺利进行[7]。

局部枸橼酸抗凝过程中由于枸橼酸钙复合物的分子量小, 在滤过时约 20%~50% 会通过弥散和对流的方式随废液被清除体外, 降低体内钙离子浓度[27]; 当伴随肝功能不全或枸橼酸蓄积时, 可能发生低钙血症, 严重者会引起虚弱、心肌收缩功能障碍甚至死亡[28]。张伟等进行的一项 Meta 分析[22]显示低钙血症的发生率在治疗前后无明显变化, 与宁琪琪等[25]研究结果相似。此外, 含钙置换液的应用也降低了对补钙的需求, zhang 等[29]研究采用含钙置换液的简化 RCA 连续静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)治疗方案, 置换液中血钙浓度为 1.5 mmol/L, 该方案不需要连续静脉补钙, 操作简便且安全有效。然而 Saner 等[30]研究将在 68 名患者行 CRRT 治疗过程中使用含 1.75 mmol/L 钙的透析液, 83.8% 的患者都需要额外补充钙剂, 这提示即使透析液含钙也不能忽略钙剂的补充。因此, RCA-CRRT 过程中钙离子浓度是可控的, 不论是否使用含钙置换液, 规范定期检测血钙浓度能够在保证局部抗凝效果的同时降低患者发生低钙血症的风险, 保障患者安全。

5. 风险评估

为避免 RCA 蓄积及可能的不良影响, 在肝衰竭患者中实施 RCA 应首先评估患者的枸橼酸代谢能力。Schultheiß C [21]等研究表明接受血液透析治疗的患者中, 肝硬化失代偿期或急性肝衰竭危重患者的 PTA $\leq 26\%$ 和血清乳酸 ≥ 3.4 mmol/L 预示着患者有更大的风险发生 RCA 蓄积, 但如果治疗模式不含滤过或透析技术时, 两个指标是否仍然适用有待研究确定。多篇研究[21] [26] [31] [32]根据血清胆红素、INR、血清肌酐水平, 应用终末期肝病模型(Model of End-stage Liver Disease scores, MELD)评分等评价肝功能障碍程度与枸橼酸蓄积或 tCa^{2+}/iCa^{2+} 比值的相关性, 但几乎所有的结果都是阴性的, 提示肝功能的严重程度可

能与是否发生 RCA 蓄积无直接相关性。林金峰等[33]研究表明肝衰竭患者发生 RCA 蓄积与组织灌注不足及枸橼酸用量的相关性更强。最近一项纳入 338 名患者应用 RCA 进行人工肝治疗的研究[34]中发现年龄、INR 比值、血清肌酐、血清氯离子与长时间 RCA 蓄积(在人工肝治疗结束后 2 h 仍存在 RCA 蓄积)独立相关,由此衍生出的 RCA 蓄积预测模型及简化版 RCA 得分能够预测长时间 RCA 蓄积的风险,简化版 RCA 评分是简单可靠的,评分在 0~2 分的患者是安全的,该方法优于 MELD 评分或其他单因素预测模型。此外, Forsal 等[35]基于机器参数、透析器材质及管路运行方式综合透析前后血液的变化提出采用 RCA 软件对患者体内枸橼酸浓度进行直接计算,通过验证该算法取得良好的效果。与其他模型相比, RCA 软件较实用,该算法实现了患者体内枸橼酸浓度的计算,避免频繁采血可能引起患者潜在的失血,同时可以降低通过 tCa^{2+}/iCa^{2+} 间接判断枸橼酸蓄积引起的偏倚,但其精确度有待进一步提高。目前,针对枸橼酸蓄积的预测模型较少且仍需多中心、大样本的前瞻性队列研究进行验证。

6. 小结

综上所述,使用枸橼酸抗凝在延长滤器寿命,降低出血风险方面优势显著,尽管可能引起枸橼酸蓄积、低钙血症及酸碱失衡等不良后果,但目前的相关研究结果显示在体内缺氧、微循环状态欠佳时,肝功能障碍患者枸橼酸清除能力明显下降。在合适的血液净化方案、密切监测及对血气结果的合理管控下,由于肝衰竭患者仍保留了一定的枸橼酸代谢能力,因此在使用枸橼酸抗凝过程中的安全性可得到有效保证。然而在优化肝衰竭患者 RCA 监测方法方面,如何在保证有效性的同时准确预测不良风险发生有待进一步探索。

参考文献

- [1] Tujios, S.R., Hynan, L.S., Vazquez, M.A., et al. (2015) Risk Factors and Outcomes of Acute Kidney Injury in Patients with Acute Liver Failure. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, **13**, 352-359. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.011>
- [2] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [3] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [4] Schneider, A.G., Journois, D. and Rimmelé, T. (2017) Complications of Regional Citrate Anticoagulation: Accumulation or Overload? *Critical Care*, **21**, 281. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1880-1>
- [5] Alvarez, G., Chrusch, C., Hulme, T., et al. (2019) Renal Replacement Therapy: A Practical Update. *The Canadian Journal of Anesthesia*, **66**, 593-604. <https://doi.org/10.1007/s12630-019-01306-x>
- [6] 白浪, 陈煜, 陈源文, 等. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022 年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 28(4): 767-775.
- [7] 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]. 中华肝脏病杂志, 2020, 28(6): 532-535. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn501113-20200509-00238>
- [8] Yu, Y., Bai, M., Ma, F., et al. (2020) Regional Citrate Anticoagulation versus No-Anticoagulation for Continuous Venovenous Hemofiltration in Patients with Liver Failure and Increased Bleeding Risk: A Retrospective Case-Control Study. *PLoS ONE*, **15**, e232516. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232516>
- [9] 曹燕, 钱丹, 潘红, 等. 枸橼酸抗凝在脓毒症合并肝功能不全患者持续肾脏替代治疗期间的安全性及有效性研究[J]. 中国实用护理杂志, 2019(32): 2488-2491. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.32.002>
- [10] 张春, 林婷, 张靖垚, 等. 局部枸橼酸抗凝在肝切除术后急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中临床疗效评价[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(8): 777-782. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013>
- [11] Bernal, W., Lee, W.M., Wendon, J., et al. (2015) Acute Liver Failure: A Curable Disease by 2024? *Journal of Hepatology*, **62**, S112-S120. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2014.12.016>
- [12] Allegretti, A.S., Parada, X.V., Eneanya, N.D., et al. (2018) Prognosis of Patients with Cirrhosis and AKI Who Initiate RRT. *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, **13**, 16-25. <https://doi.org/10.2215/CJN.03610417>
- [13] Zarbock, A., Kullmar, M., Kindgen-Milles, D., et al. (2020) Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic

- Heparin Anticoagulation during Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality among Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **324**, 1629-1639. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18618>
- [14] 许俊堂. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识解读[J]. 中国循环杂志, 2018, 33(S2): 117-120. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1000-3614.2018.增刊.028>
- [15] 杜然, 曾光. 枸橼酸抗凝对行 CRRT 治疗的肾衰竭患者凝血指标及肝、肾功能的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1717-1719. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.014>
- [16] 章颖, 明芳, 薛红. 局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者连续性静脉-静脉血液滤过治疗中的应用[J]. 交通医学, 2021, 35(4): 380-383. <https://doi.org/10.19767/j.cnki.32-1412.2021.04.017>
- [17] Weinberg, J.M., Venkatachalam, M.A., Roeser, N.F., et al. (2000) Mitochondrial Dysfunction during Hypoxia/Reoxygenation and Its Correction by Anaerobic Metabolism of Citric Acid Cycle Intermediates. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **97**, 2826-2831. <https://doi.org/10.1073/pnas.97.6.2826>
- [18] Feldkamp, T., Weinberg, J.M., Horbelt, M., et al. (2009) Evidence for Involvement of Nonesterified Fatty Acid-Induced Protonophoric Uncoupling during Mitochondrial Dysfunction Caused by Hypoxia and Reoxygenation. *Nephrology Dialysis Transplantation*, **24**, 43-51. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfn436>
- [19] 金源源, 诸炳骅, 费雪洁, 等. 局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者连续性肾脏替代治疗中的应用[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 200-203. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1001-5256.2021.01.044>
- [20] Bagshaw, S.M., Darmon, M., Ostermann, M., et al. (2017) Current State of the Art for Renal Replacement Therapy in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury. *Intensive Care Medicine*, **43**, 841-854. <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4762-8>
- [21] 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**, R162. <https://doi.org/10.1186/cc11485>
- [22] Zhang, W., Bai, M., Yu, Y., et al. (2019) Safety and Efficacy of Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Liver Failure Patients: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Critical Care*, **23**, 22. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2317-9>
- [23] Ma, Y., Chen, F., Xu, Y., et al. (2019) 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. *Blood Purification*, **48**, 223-232. <https://doi.org/10.1159/000500408>
- [24] Rodriguez, K., Srivaths, P.R., Tal, L., et al. (2017) Regional Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Pediatric Patients with Liver Failure. *PLoS ONE*, **12**, e182134. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0182134>
- [25] 宁琪琪, 高原, 段美丽, 等. 局部枸橼酸抗凝在接受连续性肾脏替代治疗的肝病合并急性肾损伤中的应用效果观察[J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36(5): 1055-1058. <https://doi.org/10.3969/J.ISSN.1001-5256.2020.05.021>
- [26] Klingele, M., Stadler, T., Fliser, D., et al. (2017) Long-Term Continuous Renal Replacement Therapy and Anticoagulation with Citrate in Critically Ill Patients with Severe Liver Dysfunction. *Critical Care*, **21**, 294. <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1870-3>
- [27] Balik, M., Zakharchenko, M., Otahal, M., et al. (2012) Quantification of Systemic Delivery of Substrates for Intermediate Metabolism during Citrate Anticoagulation of Continuous Renal Replacement Therapy. *Blood Purification*, **33**, 80-87. <https://doi.org/10.1159/000334641>
- [28] 樊启晨, 丁峰. 血液净化治疗中局部枸橼酸抗凝时的钙管理[J]. 上海医药, 2018, 39(9): 6-11. [https://doi.org/1006-1533\(2018\)09-0006-06](https://doi.org/1006-1533(2018)09-0006-06)
- [29] Zhang, L., Liao, Y., Xiang, J., et al. (2013) Simplified Regional Citrate Anticoagulation Using a Calcium-Containing Replacement Solution for Continuous Venovenous Hemofiltration. *Journal of Artificial Organs*, **16**, 185-192. <https://doi.org/10.1007/s10047-012-0680-2>
- [30] 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*, **27**, 1651-1657. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfr510>
- [31] 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**, 349. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1066-7>
- [32] Yu, Y., Peng, S., Cen, Z., et al. (2018) Applying Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury Patients with Acute Liver Dysfunction: A Retrospective Observational Study. *Kidney and Blood Pressure Research*, **43**, 1065-1074. <https://doi.org/10.1159/000491057>

-
- [33] 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. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00698>
- [34] Ma, Y., Chen, F., Liu, C., *et al.* (2020) A Novel Predictive Score for Citrate Accumulation among Patients Receiving Artificial Liver Support System Therapy with Regional Citrate Anticoagulation. *Scientific Reports*, **10**, Article No. 12861. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-69902-2>
- [35] Forsal, I., Nilsson, A., Bodelsson, M., *et al.* (2021) Mathematical Modelling of Post-Filter Ionized Calcium during Citrate Anticoagulated Continuous Renal Replacement Therapy. *PLoS ONE*, **16**, e247477. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0247477>