

定位文献和指南

开放获取

用于连续性肾脏替代治疗的局部柠檬酸盐抗凝治疗的管理：中国急诊医学博士共识的指南建议



Shu-Yuan Liu^{1†}、Sheng-Yong Xu^{2†}、Lu Yin^{3†}、Ting Yang⁴、Kui Jin⁵、Qiu-Bin Zhang⁶、
Feng Sun⁷、Ding-Yu Tan⁸、Tian-Yu Xin¹、Yu-Guo Chen^{9,10,11*}、Xiao-Dong Zhao^{12*}、
Xue-Zhong Yu^{2*}、Jun Xu^{2*}
和中国医师协会急诊
医师分会

摘要

连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 在中国被广泛用于急诊科重症患者的治疗。需要抗凝治疗，以防止 CRRT 期间体外循环凝血。已证明局部柠檬酸盐抗凝治疗 (RCA) 可能更安全有效，目前被推荐为 CRRT 的首选抗凝方法。但目前世界上尚缺乏统一的 RCA 管理标准，临床上使用该方法存在诸多问题。中国医师协会急诊医师分会 (CMDA) 组织了一个由国内急诊医学专家和 CRRT 国际专家组成的专家组，讨论 RCA 相关问题，包括 RCA 在 CRRT 抗凝中的优缺点、RCA 原理、RCA 参数设置、RCA 监测（主要是代谢性酸碱紊乱）以及 RCA 期间的特殊问题。基于最新的研究证据以及专家组的临床经验，考虑到普遍性、适用性和潜在的资源利用，同时也平衡了临床优势和劣势，专家共识共形成了 16 条指南建议。

关键词连续性肾脏替代治疗，急诊，抗凝，柠檬酸盐，指南，专家共识

†

Shu-Yuan Liu、Sheng-Yong Xu 和 Lu Yin 对这项工作的贡献相同

*通讯作者：

Yu-Guo Chen
chen919085@sdu.edu.cn

赵晓东
zxd63715@126.com

Xue-Zhong Yu
yxz@pumch.cn

Jun Xu
xujunfree@126.com

作者信息的完整列表见文章结尾处

背景

由于重症治疗资源有限，无法完全满足中国日益增长的医疗需求，因此，急诊和重症患者必须接受一些连续性肾脏替代治疗 (CRRT)。为使这些 CRRT 治疗获得成功，必须进行抗凝治疗，以防止 CRRT 期间体外循环凝血。既往全身性疾病



©作者2023。

开放获取

本文根据 Creative Commons Attribution 4.0 国际许可证获得许可，允许以任何媒介或格式使用、共享、改编、分发和复制，只要您对原作者和来源给予适当的信用，提供 Creative Commons 许可证的链接，并说明是否进行了变更。本文中的图像或其他第三方材料包含在本文的 Creative Commons 许可证中，除非材料的信用额度中另有说明。如果材料未包含在本文的 Creative Commons 许可证中，并且您的预期用途未被法律法规允许或超出允许的使用范围，您将需要直接从版权持有人处获得许可。如需查看本许可证的副本，请访问 <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>。Creative Commons 公共领域专用豁免 (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) 适用于本文中提供的数据，除非数据的信用额度中另有说明。

肝素抗凝 (SHA) 是 CRRT 中使用最广泛的抗凝方法。但是, SHA 在急诊和重症患者中有许多禁忌症, 并且并发症发生率较高, 限制了其应用, 例如出血或肝素诱导的血小板减少症 (HIT)。因此, 探索并开发了一些新的抗凝剂和方法, 包括局部柠檬酸盐抗凝 (RCA)。经过近十年的临床实践, 已证明 RCA 比 SHA 更安全有效, 目前被推荐为 CRRT 的首选抗凝方法 [1]。在中国, 急诊医生越来越多地将 RCA 用于 CRRT。然而, 由于世界范围内缺乏统一的管理指南和临床实践中治疗不当, 经常发生治疗失败和并发症, 导致 RCA 治疗难以广泛应用和普及。因此, 有必要制定中国和全球 RCA 治疗的标准化指南。为了提供最新的临床实践指导, 中国医师协会急诊医师分会 (CMDA) 组织了国内急诊医学专家和国际专家的专家组, 对 RCA 相关问题进行了讨论, 并根据现有的最新研究证据以及专家组的临床经验, 从专家共识中形成了指南建议。

方法

本指导原则由 CMDA 的急诊医生科发起和制定, 并已在透明度注册实践指导原则 (PREPARE, <http://www.guidelines-registry.org>) 中注册。注册号为 PREPARE-2021CN332。指南制定组由共识专家组组成, 其中 2 名为秘书组, 3 名为中国以外的顾问专家, 共 45 名。选择具有丰富的 RCA 应用经验的专家, 具有地区和学科代表性, 涵盖急诊医学、重症医学和指南方法学等, 其主要职责是筛选相关文件并逐步完善指南建议。秘书组负责组织、协调和管理专家研讨会, 并对指南建议进行校对。

本指南重点关注 CRRT 期间的 RCA 临床管理。相关英文文献

RCA 检索的临床管理是基于对 PubMed、Medline 和 Cochrane 数据库的广泛检索, 主要检索时间为 1960 年 1 月至 2023 年 3 月。检索术语为“连续性肾脏替代治疗”、“CRRT”、“抗凝”、“局部柠檬酸盐抗凝”、“RCA”、“柠檬酸盐”和“急诊科”, 结合“and”和“OR”。对中国知网、万方和维普数据库进行了中文文献检索。

将专家组成员分为不同的领域, 根据预先确定的范围, 初步拟定与关键临床问题、证据和解释相关的建议。专家小组的核心成员整合了文件, 并撰写了指南的全文。秘书小组通过组织 22 次讨论总结了建议, 并通过在线会议与专家组成员进行了修订。对于每项建议, 通过问卷调查对共识专家组所有成员进行德尔菲调查。接受调查的专家总数为 42 人。问卷的设计和内容由秘书组成员完成, 并由专家组成员审查并发表。问卷主要包括每次推荐的李克特量表评分和可自由填写的意见和建议部分。对于每项建议, 专家采用李克特量表进行评分, 满分 7 分, 非常同意 7 分, 同意 6 分, 一般同意 5 分, 不确定 4 分, 不非常同意 3 分, 不同意 2 分, 完全不同意 1 分。共识设定: 对于单一建议, 如果超过 75% 的专家评分 ≥ 6 分, 则专家就该建议达成共识。共有 16 项推荐意见已达成共识。每个建议的共识强度用“一致程度”标记。同意程度 = $\frac{\text{评分} \geq 6 \text{ 的专家}}{\text{参加评审的专家总数}} \times 100\%$ 。

最后, 使用相应的工具评价研究质量并确定文献综述。基于证据质量、建议评估、开发和评价分级 (GRADE) 指南 [2], 并考虑普遍性、适用性和潜在资源利用, 同时平衡临床优势和缺点, 建立证据水平和推荐强度 (表 1)。

表1证据质量和推荐强度描述

项目	描述
证据质量	
高级	未来的研究不太可能对当前评估产生显著影响，也不太可能改变当前的建议
中间体	未来的研究可能对当前评估的结果产生重要影响，可能改变当前的建议
低	未来的研究很可能对目前的评估结果产生重大影响，很可能会改变目前的建议
推荐强度	
强烈推荐	大多数患者、医生和政策制定者采用这种方法
中等推荐	多数人采纳这一计划，但仍有部分人不采纳。有必要根据患者的具体情况做出反映患者价值观和愿望的决定
弱推荐	证据不足，需要由患者、医生和政策制定者做出决定

CRRT 期间 RCA 管理的建议声明**RCA 在 CRRT 抗凝治疗中的优势**

建议1 如果无禁忌症，建议将 RCA 作为接受 CRRT 治疗的急诊和重症患者的首选抗凝治疗方法。（A 贪婪度：92.9%，证据质量 I，推荐强度 A）。

备注

SHA 曾是 CRRT 的标准抗凝治疗，有助于确保体外循环回路中的血液不会凝固。不幸的是，SHA 有许多缺点，如活动性出血或高出血风险患者的禁忌症、基于体重的（个体化）给药、影响抗凝监测的许多相互作用、高出血并发症发生率和 HIT。

RCA 的体外循环回路寿命长于 SHA。循环的持续时间（尤其是滤器）与许多变量相关，例如患者的凝血状态、血管通路的位置、CRRT 模式和参数设置。比较不同抗凝方法对回路寿命影响的研究存在显著异质性。对 30 项比较 RCA 和 SHA 对 CRRT 回路寿命影响的研究实施的荟萃分析显示，与 SHA 组相比，RCA 组的滤器凝血时间显著延迟（平均差异 15.69 h，95%CI 9.30-22.08）。此外，不同模式的亚组分析也显示，RCA 组的回路寿命更长 [3]。在另一项前瞻性多中心随机对照研究中，RCA 显著减少了

与

SHA 相比，治疗前 72 h (1 h vs. 3 h) 因凝血 (24% vs. 51%) 或滤器更换 (9% vs. 30%) 导致的治疗中断次数更少 [4]。更长的滤器寿命和更少的治疗中断意味着更有效的 CRRT 输送 [5]。

与 SHA 相比，RCA 的出血发生率更低，输血需求更少 [6]。两项荟萃分析比较了 SHA 与 RCA 之间 CRRT 期间的出血发生率，结果显示 RCA 组的出血风险较低（分别为 $RR = 0.31$ ，95%CI 0.19-0.51； $RR = 0.34$ ，95%CI 0.17-0.65） [3，

7]。在急性肾脏重症患者的研究中，心脏手术后损伤，与 SHA 相比，RCA 不仅延长了滤器寿命，而且显著降低了输血需求（0.29 vs. 0.62 个血液单位/d， $P = 0.017$ ） [8]。由于 CRRT 体外循环回路中的血液（约 150-200 mL 血液）在体外循环回路或滤器中发生凝血时通常无法回流，因此，与 SHA 相比，RCA 所需的输血量较少是合理的 [9]。

RCA 的其他优点包括 [4,10-12]：1) 无与使用肝素相关的副作用，如白细胞减少症和血小板减少症；2) 柠檬酸盐是一种具有生物相容性优势的体内生理物质；3) 一些研究表明，RCA 使用期间的低血清钙可能有益于炎症反应；4) 由于滤器置换比较低，使用 RCA 可能具有更好的总成本/获益。

然而，仍缺乏关于 RCA 与 SHA 对生存率影响的有力证据。两项多中心随机研究分别入组了 170 例和 212 例 CRRT 患者，比较了使用 SHA 或 RCA 对生存期的影响，发现两组之间的生存期无统计学差异 [13,14]。此外，两项荟萃分析比较了 RCA 之间的死亡率

和 SHA 组,也未发现 RCA 的优势 [3,15]。正在进行的 RICH 研究是迄今为止最大规模的前瞻性多中心随机临床试验,旨在增加进一步的证据来阐明 CRRT 抗凝方案与患者结局之间的关系 [16]。

改善全球肾脏病预后组织 (KDIGO) 指南中的肝病或休克状态患者禁用柠檬酸盐 [1]。近期研究表明,肝病和休克状态并非 RCA 的绝对禁忌症,将在下文详细讨论。无论如何,肝病和休克患者使用 RCA 的风险较高,应谨慎治疗。

RCA 原则

建议2 建议根据血液流速设定初始柠檬酸盐剂量,并根据滤器离子钙 (iCa) 的监测值适当调整柠檬酸盐剂量。(A 贪婪度: 97.6%, 证据质量1, 推荐强度A)。

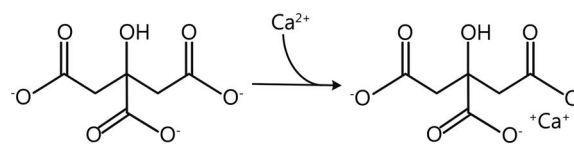
备注

柠檬酸盐广泛存在于人体各种组织和体液中。它不仅是骨骼系统的重要组成部分,也是葡萄糖、脂质和一些氨基酸代谢的中间产物。在能量代谢中起重要作用。在正常情况下,柠檬酸盐的血清浓度极低,约为 0.1 mmol/L,主要为稳定的可溶性柠檬酸钙形式。

枸橼酸盐含有三个羧基,可以分解为枸橼酸盐的三价阴离子³⁻。由于其结构特点,枸橼酸盐³⁻中的两个带负电荷的羧基可与二价整合

血液中的 iCa 或镁等阳离子,形成柠檬酸钙或柠檬酸镁等单价阴离子(图1)。1)。整合反应迅速,螯合物在循环中不会自发解离。iCa 的两个正电荷之间的空间距离与柠檬酸盐³⁻羧基的两个负电荷之间的距离更匹配,从而产生更强的柠檬酸盐-钙复合物(CCC)。

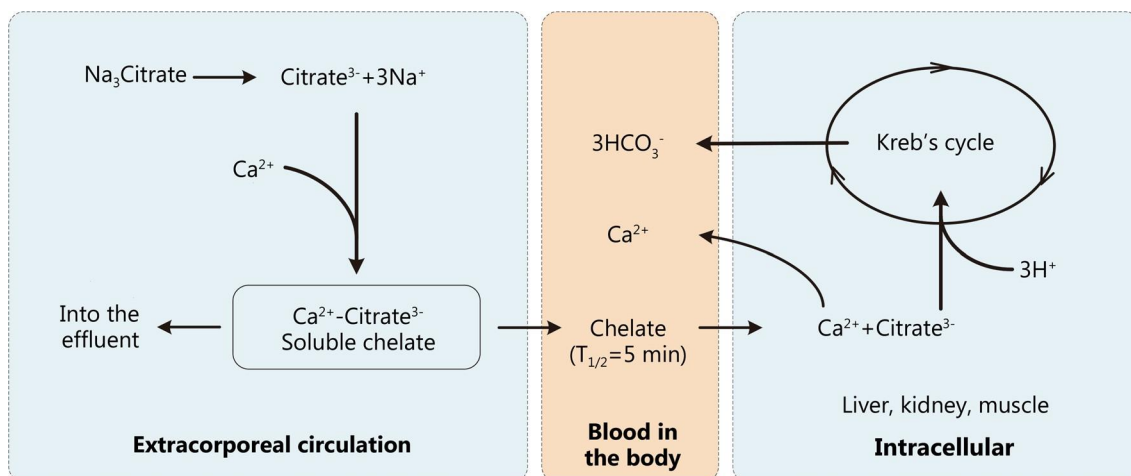
柠檬酸盐注入血液后,可快速降低血液中的 iCa 水平,形成 CCC (相当于将 iCa 变为结合钙),从而降低血液中的 iCa 水平。iCa 也称为凝血因子 IV,对凝血过程的多个步骤和血小板相互作用至关重要。在内源性凝血途径中,iCa 可协助活化因子



1 柠檬酸盐三价阴离子³⁻与钙离子的螯合反应

XI, 并与因子 VIII 和活化因子 IX 一起激活因子 X。在外源性凝血途径中,因子 X 被 iCa、因子 III 和 VII 激活。在共同途径中,纤维蛋白原可在 iCa、因子 V 和活化因子 X 的辅助下转化为纤维蛋白单体。此外,它还可以协助激活因子 XIII,并继续协助因子 XIII 将可溶性纤维蛋白单体转化为稳定的纤维蛋白聚合物。如果 iCa 的血液水平显著降低,则外源性和内源性凝血途径步骤将被阻断。在生理条件下,血清 iCa 的浓度为 1.0–1.2 mmol/L。如果血液 iCa 水平降至 0.35–0.4 mmol/L 以下,则不会发生凝血 [17,18]。

CRRT 期间,当在体外循环进入端输注柠檬酸盐时,体外循环中的钙浓度迅速降至 0.4 mmol/L 以下,从而防止了凝血。整合反应形成的负单价 CCC 为水溶性好的小分子(298 道尔顿),筛选系数约为 1,可通过其半透膜迅速被滤器去除 [19,20]。由于 CRRT 模式和治疗剂量不同,约 30–60% 的 CCC 分子将通过透膜进入流出液中。未通过血液滤器清除的 CCC 分子进入体循环,首先在体内细胞中迅速代谢为柠檬酸。柠檬酸通过三羧酸循环代谢,三羧酸循环具有氧依赖性,主要发生在线粒体含量较高的器官中。在生理条件下,它主要在肝脏中代谢,少部分在骨骼肌中代谢。生理条件下 CCC 的半衰期仅为 5 min。CCC 最终通过三羧酸氧化循环分解成碳酸氢盐(一分子柠檬酸盐产生三分子碳酸氢盐),iCa 被释放回血液中。同时,未整合的钙离子也部分从回路血液中清除到流出液中(图1)。2)。因此,如果未提供持续的 iCa 补充,可能会发生重度低钙血症。因此,必须向患者直接静脉内或通过体外循环回路回流端提供足量的 iCa,以维持生理 iCa 水平。右冠状动脉

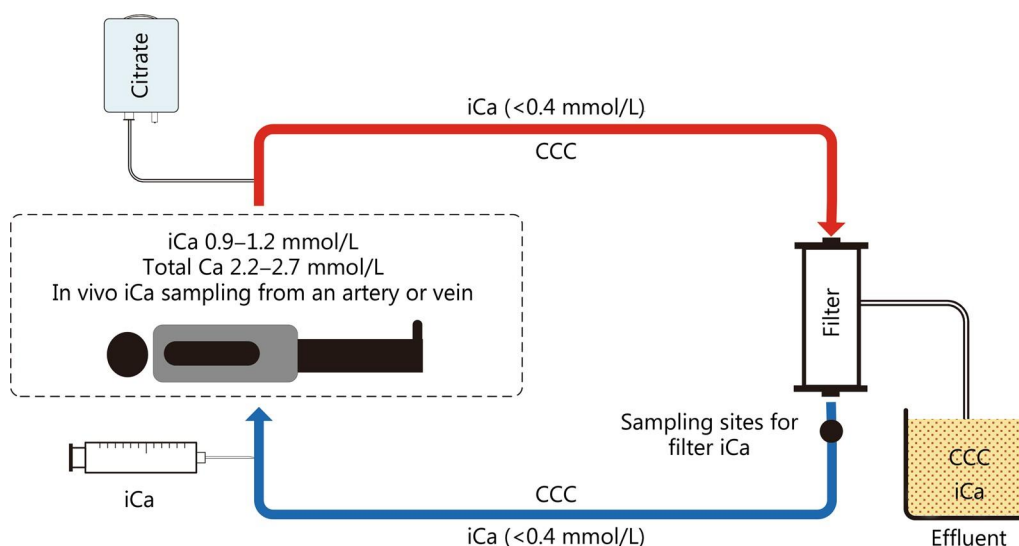


2柠檬酸盐代谢示意图。将柠檬酸三钠注入体外循环时，离子钙 (iCa) 与柠檬酸盐³⁻发生螯合反应，形成柠檬酸钙复合物 (CCC)。iCa 迅速降低，以防止凝血。根据不同的连续肾脏替代治疗 (CRRT) 模式和治疗剂量，约30-60%的 CCC 分子通过渗透膜进入流出液。残留的 CCC 分子返回体循环，并在机体细胞中迅速代谢。生理条件下 CCC 的半衰期仅为5 min。CCC最终通过三羧酸氧化循环分解为碳酸氢盐（1分子柠檬酸盐产生3分子碳酸氢盐），iCa释放回血液中

因此仅在 CRRT 回路（即局部抗凝）中实现抗凝，对体内凝血过程的干扰很小（图1）。3）。

使用 RCA 时，在体外循环回路的通路端添加柠檬酸盐，以确保柠檬酸盐浓度为3-4 mmol/L（即，每 1 L 全血含 3-4 mmol 柠檬酸盐）[9,21–25]。柠檬酸盐的流速为通

过监测滤器中 iCa 的浓度进行调整（以下简称滤器中 iCa，采样点位于滤器后，如图1所示）。3），以确保滤器中 iCa 浓度范围为0.2-0.4 mmol/L的抗凝有效性。为了通过滤膜补充流出液中丢失的钙，



3CRRT 系统中 RCA 的示意图。滤器前，将柠檬酸盐注入体外循环。通过离子钙 (iCa) 与柠檬酸盐³⁻的螯合反应形成柠檬酸钙复合物 (CCC)。通过滤器去除部分 CCC 和iCa。因此，滤器中的 iCa 迅速降低至0.4 mmol/L以下，从而防止凝血。在滤器后部位常规监测滤器中的 iCa 浓度。在血液返回体内之前，将额外的 iCa 注入血液，以补充滤器排出的钙。RCA局部柠檬酸盐抗凝治疗，CRRT连续性肾脏替代治疗

在体外循环回路的回流端或通过中心静脉直接向患者输注额外iCa，以确保患者血清钙水平正常。监测患者体循环中的 iCa 浓度非常重要（以下简称体内iCa，从患者动脉或静脉采样）。

RCA 参数设置

设定柠檬酸盐的初始流速并调整方案建议3 最好使用无钙溶液作为前稀释连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 中的置换液或连续性静脉-静脉血液透析 (CVVHD) 中的透析液。如果使用含钙置换液，并且在 RCA 期间选择前稀释 CVVH 或 CVVHD 模式，建议适当调整柠檬酸盐剂量，以达到目标滤器 iCa 浓度。（A 贪婪度：97.6%，证据质量III，推荐强度B）。

建议4 滤器中 iCa 的推荐目标值为0.2–0.4 mmol/L，但应根据治疗情况个体化调整目标值。（A 贪婪度：100.0%，证据质量II，推荐强度C）。

备注

目前，有两种形式的柠檬酸盐³⁻溶液可用于抗凝治疗：一种仅用作抗凝剂（称为柠檬酸盐抗凝剂）。包括4%柠檬酸三钠 (TSC) 溶液和酸性柠檬酸盐-葡萄糖配方A(ACD-A)。ACD-A是一种用于血液保存的液体，但目前在CRRT 抗凝治疗中不太常用。另一种形式的溶液是一种含柠檬酸盐³⁻（平衡溶液）的缓冲溶液，可用于抗凝并作为

前

稀释置换液，称为柠檬酸盐置换液。目前，主要有手动柠檬酸盐置换液（平衡溶液）和市售溶液（例如，prismocitrate 10/2，prismocitrate 18/0）。含柠檬酸盐置换液不能用于后稀释或透析。上述溶液的枸橼酸盐³⁻含量、电解质浓度和理化性质见表2[26]。

柠檬酸盐流速与血液流速之间存在对应关系。应根据体外循环中达到柠檬酸盐浓度约 3-4 mmol/L 的血液流速确定柠檬酸盐速率的初始流速，如表3所示。考虑到初始抗凝治疗的充分性和每名专家的实践经验，指南指出，如果使用无钙置换液，柠檬酸盐溶液的初始流速应为：

- 1) ACD-A(ml/h) = 血液流速 (ml/min) ×1.8;
 - 2) 4%TSC 溶液 (ml/h) = 血液流速 (ml/min) ×1.5。
- 如果使用含钙置换液，并选择前稀释 CVVH 或 CVVHD 模式（在中国，市售置换液中的 iCa 浓度通常为1.6 mmol/L，见附加文件 1：表S1），则应增加柠檬酸盐溶液的流速，以整合置换液中的 iCa。根据经验，初始流速建议如下：1) ACD-a(ml/h) = 血液流速 (ml/min) ×2.0; 2) 4%TSC溶液 (ml/h) = 血液流速 (ml/min) ×1.7。

应在治疗的前 24 h 内密切监测滤器钙水平（通常使用血气分析仪测量）。建议在治疗开始后 30 min 进行首次检测，然后每 2 h 监测 iCa 一次，连续监测4次。根据滤器中的 iCa 水平调整柠檬酸盐的流量，并在视为稳定后，每 4 h 监测一次，连续监测4次。如果治疗继续

表2

含枸橼酸的溶液的组成和性质³⁻

组成和特性	柠檬酸盐抗凝剂		柠檬酸盐置换液		
	4%TSC	阿糖胞苷	TSC + 枸橼酸 + NaCl	TSC + NaCl	柠檬酸盐平衡溶液
Na ⁺ (mmol/L)	420	224	136	140	140-159
柠檬酸盐 ³⁻ (mmol/L)	136	113	10(+ 2) ^a	18	13-20
葡萄糖 (mmol/L)	无	139	无	无	±5
Cl ⁻ (mmol/L)	无	无	106	86	99-108
Mg ²⁺ (mmol/L)	无	无	无	无	0-0.75
SiDe ^b (mmol/L)	420	224	30	54	33-54
每 mmol 柠檬酸盐的SiDe ³⁻	3.00	2.00	3.00	3.00	2.25-3.00

^a 两种柠檬酸盐³⁻来自柠檬酸盐；^bSiDe: 柠檬酸盐代谢后计算的强离子差，[(Na⁺ + K⁺ + Ca²⁺ + Mg²⁺)-Cl⁻]; TSC柠檬酸三钠，ACD-A 枸橼酸-葡萄糖抗凝剂A、NaCl生理盐水、SiDe有效强离子差

表3柠檬酸盐流速与血液之间的关系

当血液流速为 150 mL/min 时，每小时转换为9000 mL/h(= 9.0 L/h)		
柠檬酸盐的目标血药浓度	3 mmol/L	4 mmol/L
所需量的柠檬酸盐	3 × 9.0 = 27.0 mmol/h	4 × 9.0 = 36.0 mmol/h
3%ACD-A 溶液 (113 mmol/L)	27.0/113 = 0.239 L/h≈240 mL/h	36.0/113 = 0.319 L/h≈320 mL/h
4%TSC 溶液 (136 mmol/L)	27.0/136 = 0.198 L/h≈200 mL/h	36.0/136 = 0.264 L/h≈260 mL/h

为获得理想的抗凝强度，3%ACD-A溶液与血流量的比例约为1.60-2.13(ml/h vs. ml/min)；4%TSC溶液与血流量的比例约为1.33-1.73(ml/h vs. ml/min)。ACD-A枸橼酸盐-葡萄糖抗凝剂A，TSC枸橼酸三钠

好，24 h后可改为每 6 h 监测1次，即，(30 min) → (q2 h×4) → (q4 h×4) → (q 6 h×4)。根据测得的滤器 iCa 浓度，可参考表4调整枸橼酸流速。

应强调的是，CRRT早期的充分抗凝非常重要，因为一旦滤器中形成微血栓，放大反应级联可能会加速凝血。因此，应在治疗开始后密切监测iCa，并应积极调整项目，以尽快达到抗凝稳定。

从使用 RCA 的原理来看，决定柠檬酸盐剂量的因素包括：1) 血液流速。柠檬酸盐流速必须与血液流速相匹配，以确保体外循环中的抗凝剂浓度稳定，并应在血液流速改变后进行相应调整。2) 添加置换液的部位。如果在前稀释模式下使用无钙置换液，则进入滤器的血液将被稀释，从而使滤器中的 iCa 浓度降低，对柠檬酸盐的需求也相应降低。3) 置换液的组成。置换液中是否含有钙和镁也会影响柠檬酸盐的流速。如果在前稀释模式下使用含钙置换液，则进入滤器的 iCa 量将增加，需要更多的柠檬酸盐对其进行螯合。如果在后稀释模式下使用含钙置换液，则对柠檬酸盐量的影响较小，但可能增加凝血风险

后过滤器空气阱室中。滤器中 iCa 的血样采集位置通常位于后稀释置换液输注部位之前，滤器后空气阱室通常位于后稀释置换液输入点之后，因此，滤器后空气阱室中的实际 iCa 浓度高于测量值。4) 个体抗凝强度目标值。体外所需的抗凝强度可能因患者的凝血状态而异。预防凝血的 iCa 阈值存在巨大的个体差异，例如，当滤器中的 iCa 仅低于0.5 mmol/L时，一些患者获得了满意的抗凝效果，而在其他一些患者中，严格要求为0.2 mmol/L[27–31]。此外，滤器后 iCa 测量错误也提示，不应仅根据 iCa 水平设定抗凝强度。在测量“滤器后”iCa 时，仍存在技术问题。这些技术已被开发用于测量生理范围内的离子钙，然而，当使用血气分析仪在亚生理范围内测量时，iCa测量的准确性存在很大的不确定性。因此，尽管滤器中 iCa 的目标范围0.2–0.4 mmol/L适用于大多数患者，但实际上，应根据实际治疗过程个体化设定目标值，而不是限制在该范围内 [32]。尤其是当滤器中开始出现凝血时，尽管滤器后 iCa 水平在范围内，但仍需要根据经验增加柠檬酸盐输注速率，以降低凝血倾向。

补钙和方案调整建议修订5 建议补钙以维持体内生理水平

表4柠檬酸盐输注流量和调整方案

在

4%TSC 输注的滤器流量中的iCa (mmol/L)	ACD-A输注速率
应≤0.20	降低 10 mL/h
0.20-0.40	无变化
0.40-0.50	增加 12 mL/h
> 0.50	增加 24 mL/h

iCa 离子钙、ACD-A柠檬酸盐-葡萄糖抗凝剂A、TSC柠檬酸三钠

RCA (证据质量 II 级, 推荐强度A)。可通过体外的返回端进行钙补充-循环回路或直接通过中心静脉, 而不是直接通过外周静脉 (证据质量 III, 推荐强度B)。

建议6如果在RCA期间使用无钙置换液，建议将5%氯化钙输注液的初始流速设定为流出液流速除以200，或将10%葡萄糖酸钙输注液的初始流速设定为流出液流速除以125；如果使用含钙置换液且选择预稀释CVVH或CVVHD模式，建议5%氯化钙输注液的初始流速为5 mL/h，10%葡萄糖酸钙输注液的初始流速为8 mL/h。（A贪婪度：100.0%，证据质量III，推荐强度C）。

建议7 RCA期间，建议根据体内iCa监测值调整钙补充率（补充程度：100.0%，证据质量II，推荐强度A）。推荐的体内iCa目标值为0.9–1.1 mmol/L（A贪婪度：90.4%，证据质量II，推荐强度C）。

备注

为了确保患者安全，有必要在RCA期间密切监测体内iCa水平，以防止严重的血钙水平异常。应通过患者身体（动脉或静脉采样）或体外循环回路进入端（柠檬酸盐添加部位之前）进行体内iCa监测。一些血液透析机在体外循环回路的进入端提供了特殊的采血部位。

体内iCa的生理水平为1.0–1.2 mmol/L。除某些情况外（例如，高钾血症），iCa浓度高于0.8 mmol/L时通常不会发生低钙相关症状。如果将iCa的最佳目标值设定为略低于典型生理水平，例如0.9–1.0 mmol/L，则所需的柠檬酸盐量可能会减少。此外，钙目标略低可能有助于减少全身炎症 [18,33–36]。

在中国，通常使用5%氯化钙和10%葡萄糖酸钙补充iCa，它们之间的iCa浓度差异约为1.5倍（5%钙中的iCa浓度

氯

化物溶液约为10%葡萄糖酸钙溶液的1.5倍，见表5）。可在体外循环回路的回流端或直接通过中心静脉导管给予额外的iCa补充剂。由于氯化钙是一种强烈的血管刺激物，输注过程中可能发生的血管外渗漏可引起组织坏死，因此应避免外周静脉输注。10%葡萄糖酸钙注射液也有相似的风险，不推荐用于外周输注。

至于设定补钙的初始流速，有一些经验公式根据柠檬酸盐流速估算补钙的起始流速。然而，考虑到柠檬酸盐的代谢过程，钙补充速率不一定与柠檬酸盐流速相关，而是由流出液中损失的钙总量决定的。由于CRRT期间，部分iCa被柠檬酸盐螯合时，循环中的结合钙与iCa之间存在复杂的平衡，且柠檬酸钙速率与iCa之间的筛分系数存在差异，因此，难以通过治疗参数准确计算钙补充剂的剂量。还缺乏帮助确定最佳初始补钙率的研究。本指导原则建议使用经验公式进行初始设置。如果使用无钙置换液，建议将5%氯化钙输注液的初始流速设定为流出液流速除以200，或者，如果使用10%葡萄糖酸钙输注液，则应将流出液流速除以125。如果使用含钙置换液并选择前稀释CVVH或CVVHD模式，建议的初始流速为5 mL/h（如果使用5%氯化钙输注）或8 mL/h（如果使用10%葡萄糖酸钙输注）。该经验初始值可能并不适用于所有患者，但如果进行标准化iCa监测，由于体内钙池的缓冲能力相当大，因此在最初数小时内不应导致重度血钙异常。应该强调的是，上述empirical值仅用于进行初始设置，必须根据体内iCa水平进一步调整钙补充率。建议监测

表5常用的静脉iCa补充剂及其浓度

钙补充剂	质量浓度 (g/L)	分子量 (Da)	iCa 浓度 (mmol/L)
5%氯化钙（二水合物）	50	147	340
10%葡萄糖酸钙（一水合物）	100	448	224

iCa 离子钙

体内 iCa 水平，根据之前所述计划 (30 min) → (q2 h×4) → (q4 h×4) → 开始治疗后 (q6 h×4)，按照表6计划调整补钙率。

通过螯合 iCa 形成的 CCC 是一种可溶性小分子物质，其中一部分进入流出液，意味着螯合钙将净损失，而其余物质（即，未螯合 iCa）将返回体内。体外循环中的一些未螯合 iCa 也可通过过滤器进入流出液。因此，需要补充的 iCa 量实际上是流出液中钙的总净损失。影响半透膜渗透性和流出液流速的所有因素均可影响所需的 iCa 补充量。因此，影响 iCa 补充的因素包括：1) 所有增加置换液流速的因素（前稀释 + 后稀释 + 透析液）均将导致钙流失增加，这些参数的变化可能会影响钙补充速率。2) 使用含钙的置换液时，尽管市售置换液中的离子钙浓度（例如：

中国 1.6 mmol/L，参见附加文件1：表 S1 更多细节）通常高于血液中的生理浓度，可能仍然需要补钙，但与使用无钙替代液相比，补钙量减少 [24,25,37–39]。3) 随着处理时间的延长，半透膜的效率逐渐降低，如果其他参数保持不变，通过过滤器的钙损失将减少，因此补充钙的量也略有下降。此外，应注意的是，如果治疗期间需要持续增加 iCa 补充速率以维持正常血清 iCa 水平，则应考虑严重并发症的可能性。（见下文）。

RCA 监测

尽管 RCA 与 SHA 相比具有许多优势，但它不是一种完美的抗凝方法，如果监测不规范，可能会发生严重并发症。以下

与

RCA 相关的主要并发症包括酸碱平衡和电解质紊乱。缺乏对并发症机制的准确理解可能导致管理不当。与 RCA 相关的代谢并发症总结见表7。

代谢性碱中毒建议8 代谢性碱中毒是 RCA 最常见的并发症，主要的治疗策略是减少额外的碳酸氢盐输注，或者如果没有额外的碳酸氢盐输注，则增加置换液或透析液的流速。（A 贪婪度：92.9%，证据质量 II 级，推荐强度 C）。

备注

代谢性碱中毒是一种相对常见且易于控制的 RCA 并发症，总体发生率为29-50%[40,41]。与 RCA 相关的碱基有两种来源，一种来源于外源性补充碳酸氢盐，另一种是 CCC 的代谢产物进入体循环。CCC 完全代谢时，会释放 iCa，产生

同时 HCO⁻。取 4%TSC 溶液作为例如，输注 200 mL 4%TSC 溶液相当于输注 137 mL 5%NaHCO₃ 溶液。当碳酸氢盐的总供应量超过治疗需要量时，将发生代谢性碱中毒。如果不输注外源性碳酸氢盐，代谢性碱中毒仍然存在，这种情况被称为“柠檬酸盐超负荷”，这意味着过量的 CCC 进入体循环，它可以被完全代谢，然后产生过量的 HCO⁻，导致代谢性碱中毒。“柠檬酸盐超负荷”是柠檬酸盐给药过量或血液滤器中清除率较低的更常见体征 [42]。

代谢性碱中毒的风险因含柠檬酸盐的不同抗凝剂而异。根据 Stewart 的酸碱平衡原理 [43–46]，柠檬酸盐在体内代谢后，当血浆中的强离子差 (SID) 增加时，会发生碱化。单个

表 6 iCa 补充输注的调整方案

体内 iCa(mmol/L)	5%氯化钙	10%葡萄糖酸钙
≥1.2	降低 2 mL/h	降低 3 mL/h
应≥1.0	降低 1 mL/h	降低1.5 mL/h
应≥0.9	无变化	无变化
应≥0.8	增加 1 mL/h	增加1.5 mL/h
< 0.8	0.1 mL/kg IV给药后，增加 2 mL/h	0.15 mL/kg IV给药后，增加 3 mL/h

应在体内（从动脉或静脉采样）或体外循环回路进入端测量iCa。IV静脉注射，iCa离子钙

表 7RCA 相关代谢并发症的发病机制和管理

项目	柠檬酸盐蓄积	碱超负荷 (包括柠檬酸盐超负荷)	基底输送不足
机制	CCC代谢受到抑制, CCC持续存在于体循环中	CCC 代谢正常, 碱负荷超过需求	CCC 代谢正常, 碱负荷无法满足需要
酸中毒或碱中毒	代谢性酸中毒	代谢性碱中毒	代谢性酸中毒总
Ca/iCa	增加 (≥2.5)	正常 (< 2.5)	正常 (< 2.5)
iCa	减少	无变化	无变化
钙补充剂增加		无变化	无变化
后果	可能致死	良性, 易于纠正	良性, 易于纠正
发生率	罕见	常见	不常见
管理层	管理病因或减少柠檬酸盐输注或考虑其他抗凝策略	减少额外的碱, 或增加置换液或透析液的流速, 或降低柠檬酸盐的输注速率	添加额外的碱, 或降低置换液或透析液的流速, 或增加柠檬酸盐的输注速率

RCA 局部柠檬酸盐抗凝治疗, iCa离子钙, CCC柠檬酸盐-钙复合物

4%TSC 提供的 1 mmol 柠檬酸盐可代谢为3 mmol SID, 而 ACD-A 仅产生2 mmol SID。因此, 在相同抗凝强度下 (提供等量的柠檬酸盐), 4%TSC对血浆具有更强的碱化作用, 导致更多的代谢性碱中毒病例。此外, 使用不同的置换液或透析液也可能对代谢性碱中毒产生影响。当乳酸盐置换液 (乳酸盐浓度通常为25-45 mmol/L, 1分子乳酸盐体内前1分子HCO³⁻) 和RCA (也是产物-碳酸氢盐) 同时使用时, 更容易发生代谢性碱中毒, 因为体内乳酸盐和柠檬酸盐代谢产生的过量碱超过了CRRT 期间的治疗需求。

代谢性碱中毒的常用治疗策略包括: 1) 如果使用其他碱液 (例如, 5%NaHCO₃), 考虑减少或停止此类输注; 2) 增加置换液或透析液的流速, 以增加半透膜清除CCC 的比例, 并增加循环碳酸氢盐的清除; 3) 如果没有额外的碳酸氢盐输注, 置换液或透析液的剂量足够, 可以考虑在保证抗凝效果的前提下减少枸橼酸盐的输注。必要时, 降低血液流速, 以匹配降低的枸橼酸流速。应注意的是, 降低血液流速可导致CVVH/CVVHDF 后稀释模式的滤过分数增加, 从而增加滤器内血栓形成的风险; 4) 如果使用乳酸盐置换液, 考虑更换置换液配方; 5) 如果滤器效率降低导致 CCC 清除率下降, 也应更换滤器。未输注生理盐水

推

荐用于治疗 RCA 相关动脉-动脉性碱中毒, 除非患者也有证据表明体积不足。

代谢性酸中毒建议 9 RCA 期间应监测柠檬酸盐蓄积。以下指标被认为是柠檬酸盐蓄积的早期预警信号: 1) 总钙/iCa > 2.25 并升高; 2) 离子低钙血症逐渐恶化; 3) iCa 补充量逐渐增加。(A 贪婪度: 95.2%, 证据质量II, 推荐强度B)。

建议10建议采取以下措施管理柠檬酸盐蓄积: 1) 优化血液动力学和组织灌注, 以纠正缺氧和休克; 2) 降低柠檬酸盐输注速率; 3) 如果上述治疗无效, 最后改变抗凝方法。(A 贪婪度: 95.2%, 证据质量III, 推荐强度C)。

建议 11 CRRT 期间发生 RCA 相关代谢性酸中毒时, 建议采取以下治疗策略: 1) 检查是否存在柠檬酸盐蓄积证据。如果原因是柠檬酸盐蓄积, 请遵循建议10; 2) 添加额外的碱, 如NaHCO₃; 3) 降低置换液或透析液流速; 4) 增加柠檬酸盐的输注速率。(A 贪婪度: 90.5%, 证据质量III, 推荐强度B)。

备注

RCA 期间可能发生代谢性酸中毒, 涉及两种不同的机制和不同的管理策略。

柠檬酸盐蓄积

机体代谢柠檬酸盐的能力有限，但仍不清楚最大值是什么。随着 RCA 期间柠檬酸盐³⁻输注速率增加，体循环中的 CCC 浓度也增加。有限的数据显示，体循环 CCC 浓度-

低于 2-3 mmol/L 可能是安全的 [47-51]。在一般抗凝剂量下，柠檬酸盐³⁻的输注速率低于 40 mmol/h，近 50% 的 CCC 损失

在流出物中通过过滤器。最终进入体循环的 CCC 浓度一般低于 2 mmol/L，安全范围较大 [48-51]。但是，如果患者的三羧酸循环受到显著抑制，例如在严重缺氧或低灌注的情况下，由于显著的代谢损害，可能发生柠檬酸盐蓄积（即血流中出现大量 CCC）。

柠檬酸盐蓄积是 RCA 期间的一种罕见但潜在致死性并发症。事实上，CCC 本身无毒，但 CCC 蓄积通常发生在三羧酸循环显著受损的患者中，通常伴有严重疾病状态，如缺氧、器官衰竭、低灌注和乳酸酸中毒。在一项纳入了 1070 例 RCA-CRRT 患者的回顾性研究中，32 例患者发生柠檬酸盐蓄积，总发生率为 2.99% (32/1070)，这 32 例患者均未存活 [52]。另一项前瞻性研究纳入了 100 例术后出血风险较高的 RCA-CRRT 患者，结果显示柠檬酸盐蓄积的发生率为 1% [41]。

目前，大多数临床实验室无法常规测量血浆柠檬酸盐水平，因此只能通过间接体征预测柠檬酸盐蓄积。第一个标志是“柠檬酸盐间隙”，这是 CRRT 当前实践中的术语，指的是美国总钙与 iCa 之间的差异。总钙水平是所有钙的总和，包括离子钙、蛋白结合钙和枸橼酸钙形式。随着进行性全身柠檬酸盐蓄积，增加的柠檬酸盐与更多的离子钙结合，导致柠檬酸钙增加，同时体循环中 CCC 代谢减少。当 CCC 释放的 iCa 降低时，可能导致 iCa 水平降低。因此，总钙增加、“柠檬酸盐间隙”增加、进行性离子低钙血症或对钙补充的需求逐渐增加是柠檬酸盐调节的体征。此外，与“柠檬酸盐间隙”的概念相似，总 Ca/iCa 比值逐渐增加高度提示柠檬酸盐逐渐蓄积，比值 ≥ 2.5 通常表明存在显著

柠檬

酸盐蓄积。研究表明，总 Ca/iCa 比值与血浆 CCC 水平高度相关，可能是最可靠的指标 [42,53-56]。此外，随着 CCC 代谢降低，血浆碳酸氢盐也降低。新发代谢性酸中毒或代谢性酸中毒加重可能是柠檬酸盐蓄积的另一种体征。由于几乎所有这些患者都有严重的器官衰竭和持续的高乳酸血症，他们表现为伴有高阴离子间隙的后胆汁酸中毒。然而，高乳酸血症和高阴离子间隙代谢性酸中毒均与血浆 CCC 水平无一致相关性，且均不能可靠地预测或检测柠檬酸盐蓄积 [53,54]。它们只能表明柠檬酸盐蓄积风险较高。

总之，建议将以下指标作为柠檬酸盐蓄积的警告信号 [55,56]：1) 总 Ca/iCa 比值 > 2.25 ，动态升高；2) 离子低钙血症逐渐恶化；

3) 逐渐增加静脉补钙的需要量。建议每天至少测量一次总 Ca 水平，以计算总 Ca/iCa 比率。发生柠檬酸盐蓄积并不意味着必须改变抗凝方法。大量患者可通过降低 CCC 负荷成功治疗 [57]。建议的治疗如下：1) 下调血流，从而减少柠檬酸盐输注，2) 积极管理患者循环，以纠正缺氧和休克。如果上述治疗无效，应考虑其他抗凝方法。

基底输送不足

无论使用 4%TSC 溶液或 ACD-A 作为抗凝剂，CCC 在体内完全代谢时均具有碱化血浆的功能，即相当于碱的净输入。这些碱性负荷一方面缓冲肾损伤患者的代谢性酸中毒，另一方面补充通过过滤器损失的碳酸氢盐。如果净碱负荷不能满足这两个方面的总需求，则会发生由于柠檬酸盐输送不足导致的代谢性酸中毒。这种类型的代谢性酸中毒是由于缺乏具有正常阴离子间隙的净碱（如果不存在其他代谢性酸中毒原因），其在柠檬酸盐蓄积期间具有完全不同的机制。建议采用以下治疗：1) 额外的基础补充剂（例如，5%NaHCO₃）；2) 降低置换液或透析液的流速，以减少流出液中的 CCC 损失（注意治疗剂量可能不足）；3) 增加柠檬酸盐输注的流速（可能同时增加血液流速）。

治疗剂量和代谢并发症

如上所述，RCA代谢性酸中毒或碱中毒并发症的主要机制与CCC进入患者体内的量及能否充分代谢有关。如果过量的CCC进入体内并被完全代谢，则可能发生代谢性碱中毒，而当进入体内的CCC量不能被完全代谢或由于进入体内的CCC减少导致部分碱输送不足时，则会发生代谢性酸中毒。影响CCC去除的因素对酸碱平衡有影响。如半透膜、治疗剂量等。滤器的半透膜清除的CCC越多，进入体内的CCC就越少。在一定的血液流速下，CCC通过半透膜的清除率主要取决于置换液或透析液流速。置换液或透析液流速越高，CCC清除率越高，患者血清中残留的CCC越少。

当使用RCA时，不同治疗剂量所需的碱不同。为维持酸碱平衡，必须根据治疗剂量和柠檬酸盐输注速率计算碱的额外补充量，并根据血气分析结果进行动态调整。举例说明。在中国，市售血液滤过基础置换液（碳酸盐置换液A，4000 mL）通常与5%NaHCO₃（碳酸盐置换液B，250 mL）联合使用，以补偿碱损失（更多详情见附加文件1：表S1），这意味着当置换液流速为1000 mL/h时，需要以63 mL/h的速率补充5%NaHCO₃以维持酸碱平衡。一分子柠檬酸盐³⁻肠-机体将被代谢成三个分子的

HCO⁻（当使用RCA时）。以4%TSC为例，如果流速为200 mL/h，相当于过滤前的净碱（5%NaHCO₃）补充量为137 mL/h。如表8所示，在低置换液流速下，碱补充需求也处于较低水平。因此，即使未额外补充碱，RCA产生的净碱负荷也将导致代谢性碱中毒。补碱需要量随着置换液流速的增加而增加，从而使净碱负荷由正变为负。如果未充分补充额外的碱（例如，5%NaHCO₃），则会发生代谢性酸中毒（阴离子间隙正常）。因此，当柠檬酸盐流速与血液流速匹配时，置换液流速约为柠檬酸盐（4%TSC）流速的10倍时，可维持酸碱平衡。当置换液或透析液流速显著低于此范围时，将发生代谢性碱中毒，可通过增加置换液或透析液流速纠正。或者相反，存在代谢性酸中毒，需要额外补充碱性物质（例如，5%NaHCO₃）以维持酸碱平衡。

电解质紊乱建议12

需要密切监测血清电解质水平，尤其是iCa和镁水平，以便及时发现和治疗电解质异常。（一致率：97.6%，证据质量III，推荐强度B）。

备注

低钙血症或低镁血症

体外循环中的柠檬酸盐可螯合iCa形成CCC，其中一部分以及一些未螯合的iCa将通过半透膜在流出液中丢失。同样，电离镁可以

表8
在特定4%TSC流速下，碳酸盐置换液流量变化对净碱负荷的影响

与补碱要求对应的置换液流速		碱补充剂由RCA提供		提供的碱之间的差异 通过RCA和所需碱* (ml/h)
置换液A(ml/h)	置换液B（非柠檬酸盐抗凝治疗）(ml/h)	4%TSC(ml/h)	相当于补碱 (ml/h)	
0	0	200	137	+ 137
1000	63	200	137	+ 74
1500	94	200	137	+ 43
2000	125	200	137	+ 12
2500	156	200	137	-19
3000	188	200	137	-51

该表是在200 mL/h的4%TSC流速下的数学模拟，其中“碱”流速转换为5%NaHCO₃(ml/h)；净碱负荷 = 碱补充需求减去柠檬酸盐代谢产生的碱 (ml/h)。有关置换液A和B的组成和浓度的更多信息，请参见其他文件1。RCA局部枸橼酸抗凝；TSC枸橼酸三钠；* + 时碱过剩；-时需要碱

也会丢失。如果缺失离子未得到适当补充，将发生低钙血症或低镁血症。低钙血症可降低心肌收缩力，诱发心律失常、手足搐搦等全身症状。然而，这些并发症相对容易通过标准监测检测和管理。建议至少每 6 h 监测一次滤器和体内血液中的 iCa 浓度。对于低柠檬酸盐蓄积风险患者，建议每天测量一次总 Ca 和总 Ca/iCa，对于高风险患者，建议每 6 h 测量一次。镁补充的要求取决于所使用的置换液或透析液的成分。因此，建议每天测量一次血清镁。

高钙血症

通过遵循标准 RCA 治疗方案并监测血钙水平，不太可能发生高钙血症。在少数情况下，如柠檬酸盐蓄积，由于体内 iCa 降低导致钙补充量增加，可能导致总 Ca 升高和 iCa 水平降低。这种情况应按照之前讨论的柠檬酸盐蓄积进行管理。

此外，一项回顾性研究显示，在接受 CVVH 的重度高钙血症患者中，与低分子量肝素相比，RCA 可更有效地降低钙水平，延长滤器寿命，且无明显不良事件 [58]。

高钠血症

需要提前考虑 CRRT 治疗对钠离子浓度改变的影响，尤其是使用 RCA 进行抗凝治疗时。应注意的是，低钠血症患者的钠离子升高可能更明显，或者较高的钠可能有利于控制脑水肿。

4%TSC 溶液或 ACD-A 中的钠浓度远高于正常血清（表 2）。长期或高剂量枸橼酸盐抗凝剂存在高钠血症风险 [25,59]。然而，高钠血症在遵循标准化 RCA 方案时并不常见。其原因包括：1）虽然 4%TSC 中钠浓度较高（摩尔浓度为 408 mmol/L），但在常用参数内血钠正常的患者血钠浓度升高范围不明显。2）常用市售置换液

碳

酸盐基置换液 A 的浓度为

113 mmol/L）。如果 RCA 期间发生了高钠血症，可通过增加置换液或透析液流速降低血钠浓度，以允许更多的钠通过半透膜清除。通常无需降低柠檬酸盐流速或调整置换液/透析液中的钠浓度。

然而，关于使用 RCA 时不常见的高钠血症的上述讨论是基于中国常用的置换液 A 中的钠浓度相对较低，而在中国以外，有许多市售置换液/透析液的钠含量远高于此浓度（例如，140 mmol/L）。当使用钠浓度较高的液体时，在发生高钠血症的情况下，可使用等摩尔柠檬酸盐溶液代替 ACD-A 或 4%TSC。

简而言之，高钠血症并不是使用 RCA 的禁忌症，但在使用 RCA 前，应考虑钠浓度变化对患者的影响。

RCA 期间的特殊问题

RCA 和肝功能障碍建议 13 不建议将肝功能障碍作为使用 RCA 的禁忌症。肝功能不全患者的柠檬酸盐蓄积风险增加，治疗期间应密切监测。（A 贪婪度：92.9%，Evidence quality II，推荐强度 C）。

备注

一般认为肝功能不全患者的柠檬酸盐代谢能力受损 [50]。因此，肝功能不全传统上被认为是使用 RCA 的禁忌症 [47]。然而，最近的几项研究表明，RCA 仍可安全用于肝功能不全甚至肝衰竭患者，且并发症风险未显著增加 [57,60]。在一项前瞻性多中心观察性研究（7 家 ICU，133 例 RCA-CRRT 患者）中，根据血清总胆红素水平将患者分为 3 组：肝功能正常 $\leq 34.2 \mu\text{mol/L}$ 、轻度肝衰竭 > 34.2 至 $\leq 119.7 \mu\text{mol/L}$ 和重度肝衰竭 $> 119.7 \mu\text{mol/L}$ 。结果显示，三组之间的安全性终点（任何原因导致的重度酸碱失衡或 iCa 异常）的发生率无差异，即使在重度肝衰竭患者中，RCA 也耐受良好 [57]。一项包含 10 项观察性研究（1241 例接受 RCA-CRRT 治疗的肝功能不全患者）的荟萃分析显示，与无功能障碍的患者相比，患者的血浆柠檬酸盐水平无显著差异

功能障碍 [60]。几项研究表明，RCA也可安全用于肝移植后肾衰竭患者或接受体外人工肝支持治疗的患者 [61–63]。

上述结果有两种可能的解释。首先，肝脏不是体内唯一能代谢柠檬酸盐的部位，肾脏、肌肉和其他含有所需酶的组织也能代谢柠檬酸盐。其次，传统肝功能评价指标 [天冬氨酸氨基转移酶 (AST)、丙氨酸氨基转移酶 (ALT)、胆红素、胆碱酯酶、Child–Pugh评分、终末期肝病模型 (MELD) 评分等] 预测柠檬酸盐蓄积的能力较差 [64]。因此，不应将肝衰竭视为 RCA 的禁忌症。应将这些患者视为一个特殊群体，在治疗期间应密切监测 iCa 和其他电解质的变化，以识别柠檬酸盐蓄积患者 [25,57,60,64–66]。可以使用较低的柠檬酸盐流速和较低的血流量，同时密切监测血清总钙与血清离子钙的比值 [25]。

RCA 和乳酸酸中毒建议 14 不建议将乳酸酸中毒作为 RCA 的禁忌症。但此类患者发生柠檬酸盐蓄积的风险较高，应在治疗期间密切监测。（A 贪婪度：92.9%，证据质量 II，推荐强度 C）。

备注

进入体内的 CCC 在线粒体中通过三羧酸循环代谢，该循环具有氧依赖性。在重度缺氧、休克或线粒体功能障碍患者中，由于线粒体氧化链活性降低诱导的三羧酸循环受损，柠檬酸盐倾向于加重这种情况。理论上，在这些患者中使用 RCA 可能是危险的。然而，临床实践表明，RCA 在休克患者中的耐受性良好，尤其是在循环改善的患者中 [53]。因此，尚缺乏评价这些患者中代谢损害严重程度和 RCA 禁忌症的标准。乳酸是严重组织灌注不足、严重缺氧或线粒体功能障碍的重要标志物。由于乳酸和柠檬酸盐在线粒体中具有相同的代谢途径，因此柠檬酸盐蓄积通常与高乳酸血症合并存在。它们在病理生理学上无因果关系，但是重度代谢损害和疾病严重程度的重要标志物。此类患者的死亡率通常非常高 [53,64]。

回

前瞻性研究显示，几乎 100% 发生柠檬酸盐蓄积的患者发生乳酸酸中毒 [52]。乳酸盐可用于评估柠檬酸盐的代谢能力。但是，在与缺氧或低灌注无关的显著比例的乳酸盐升高患者中，预期这些患者的三羧酸循环正常，不会影响柠檬酸盐代谢。因此，高乳酸血症不能用作柠檬酸盐调节的诊断标准，也不能用作 RCA 的禁忌症。即使因灌注不足或缺氧导致重度乳酸盐蓄积，但如果在治疗的最初数小时内乳酸水平下降，也可以安全地给予 RCA [53]。研究表明，使用特定乳酸盐阈值（例如，2.39 mmol/L）评估 RCA-CRRT 患者的柠檬酸盐蓄积风险时，阴性预测值具有显著性，阳性预测值较低 [53]。因此，与其他患者相比，因休克或缺氧导致持续性高乳酸血症的患者发生柠檬酸盐蓄积的风险更高，应将此类患者视为需要通过测量总 Ca/iCa 比值和 pH 值进行更密切监测的特殊群体 [53]。如果总 Ca/iCa 比值超过 2.5，应考虑采取干预措施降低柠檬酸盐负荷或停止输注 [26]。

RCA 和 CRRT 模式建议 15 不建议在缓慢连续超滤 (SCUF) 模式下使用 RCA，因为无法有效去除 CCC。RCA 可安全用于其他模式，如 CVVH、CVVHD 和连续性静脉-静脉血液透析滤过 (CVVHDF)。（A 贪婪度：95.2%，证据质量 III，推荐强度 C）。

备注

CRRT 常用的模式包括 SCUF、CVVH、CVVHD 和 CVVHDF。SCUF 模式不需要置换液，生成的流出液量远低于其他模式。如果在 SCUF 模式下使用 RCA，半透膜无法有效清除 CCC，并且进入体循环的过量 CCC 使患者易于发生代谢性碱中毒 [67]。CVVH 模式下，无论前稀释或后稀释，均可安全使用 RCA。主要缺点是在需要增加置换液流速以快速清除 CCC（如代谢性碱中毒或柠檬酸盐蓄积）时，受跨膜压和滤过分数的限制。CVVHD 模式通过弥散消除溶质，不限制跨膜压和滤过分数，可增加透析液

流速增加 CCC 通过半透膜的清除比例，以缓解代谢性碱中毒或减少柠檬酸盐蓄积。RCA也可安全用于CVVHD。CVVHD的主要局限性是不能单独使用柠檬酸盐置换液（平衡溶液），因为柠檬酸盐置换液应在体外循环回路的滤器前输注以发挥抗凝作用，也可作为前稀释置换液，不应作为透析液使用，如表2所示。CVVHDF具有CVVH和CVVHD的优点，可通过增加置换液或透析液流速达到更高的清除效率，有利于RCA代谢并发症的管理。表9显示了不同CRRT模式下的RCA应用。

RCA和能量管理建议16在RCA-CRRT患者的能量管理中，应考虑这种抗凝方法提供的额外热量。然而，由于CRRT模式、治疗剂量、不同置换液和不同抗凝剂组成，RCA提供的额外热量难以准确估计。（A贪婪度：95.2%，证据质量III，推荐强度C）。

备注

柠檬酸盐不仅是三羧酸循环中的中间产物，还可直接氧化和分解。1 mmol柠檬酸盐在体内完全氧化分解可产生0.59 kcal热量 [68,69]。此外，ACD-A抗凝治疗期间提供的额外葡萄糖也会产热（1 mmol葡萄糖的完全氧化分解产生0.73 kcal热量）。如表10所示，进入体内的能量底物数量各不相同

使

用不同的柠檬酸盐抗凝剂溶液和不同的置换液或透析液流速。因此，RCA可能影响患者的热量管理。单纯抗凝可每天额外产生350-900 kcal，不容忽视但应纳入患者的整体营养管理。然而，由于CRRT模式、治疗剂量、不同置换液和不同抗凝剂组成，RCA提供的额外热量难以准确估计。此外，当使用不同配方的置换液，如乳酸盐置换液（1 mmol乳酸完全氧化分解产生0.33 kcal）或高糖置换液时，对能量管理的影响更为复杂 [20,70]。

总结

与SHA相比，RCA具有许多优势，被推荐为CRRT的首选抗凝方法。但是，如果参数设置不当或监测不规范，仍可发生代谢性酸碱和电解质紊乱。柠檬酸盐蓄积是RCA的一种罕见的致死性并发症，但死亡风险较高的主要原因可能是重度合并症，而非柠檬酸盐蓄积本身。使用RCA无绝对禁忌症。休克、重度肝功能障碍或高乳酸血症不应视为RCA的绝对禁忌症。应将这些患者视为属于高风险组，在治疗期间应密切监测。一些CRRT模式（例如，SCUF）不适用于RCA。此外，RCA提供额外的能量底物，应纳入整体日常营养管理中。当然，临床上很多问题都是非常个别的，这个指南并没有涵盖所有RCA相关的问题。As

表9不同CRRT模式下RCA的应用

模式	溶质已去除	置换液或透析液	半透膜消除CCC的特性	RCA的可行性
超滤	可忽略	No	CCC不能被半透膜有效消除，进入体循环的CCC过多易引起代谢性碱中毒	不适用
CVVH	中/小分子	是	置换液流速受跨膜压和滤过分数的限制	是
CVVHD	小分子	是	不受跨膜压和滤过分数的限制，可增加透析液流速，以增加通过半透膜的CCC清除率。柠檬酸盐置换液不能单独使用	是
CVVHDF	中/小分子	是	CVVH和CVVHD均具有优势，可获得更大的置换液或透析液流速，有利于管理RCA的任何代谢并发症	是

RCA 局部柠檬酸盐抗凝治疗，CRRT连续性肾脏替代治疗，SCUF缓慢连续性超滤，CVVH连续性静脉-静脉血液滤过，CVVHD连续性静脉-静脉血液透析、CVVHDF连续性静脉-静脉血液透析滤过

表10不同柠檬酸盐溶液抗凝治疗提供的额外卡路里

项目	4%TSC 溶液		ACD-A 溶液	
	后稀释 CVVH	CVVHD	后稀释 CVVH	CVVHD
CRRT 设置				
血液流速 (ml/min)	150	100	150	100
柠檬酸盐目标浓度 (mmol/L)	4	4	4	4
柠檬酸盐输注速率 (mmol/h)	36	24	36	24
置换液/透析液流速 (ml/h)	2000	2000	2000	2000
CCC 清除率 (%)	31.75	47.62	31.75	47.62
<i>向患者输送能量承印物</i>				
复合柠檬酸钙 (mmol/h)	24.57	12.57	24.57	15.46
葡萄糖 (mmol/h)			30.23	23.20
24 h RCA 总热量 (kcal/24 h)	347.91	177.99	877.54	448.85

该表采用HCT = 30%、血浆流速 = 血液流速 × (1-HCT) 计算，CCC筛选系数为1。CCC的清除率 = 透析或置换液流速/血浆流速。TSC柠檬酸三钠、ACD-A柠檬酸盐-葡萄糖抗凝剂A、CVVHD连续性静脉-静脉血液透析、CVVH连续性静脉-静脉血液滤过、CRRT连续性肾脏替代治疗、CCC柠檬酸盐-钙复合物、RCA局部柠檬酸盐抗凝治疗、HCT红细胞比容

积累经验并增加证据，建议声明将相应更新。

缩略语

- ACD-A 酸-柠檬酸-葡萄糖配方A ALT 丙氨酸氨基转移酶
- AST 天冬氨酸氨基转移酶
- CCC 柠檬酸钙复合物
- CMDA 中国医师协会CRRT连续性肾脏替代治疗
- CVVH 连续性静脉-静脉血液滤过CVVHD 连续性静脉-静脉血液透析
- CVVHDF 连续性静脉-静脉血液透析滤过
- 等级 建议评估、制定和评价的分级
- 红细胞压积 血细胞比容
- HIT 肝素诱导的血小板减少症iCa 离子钙
- KDIGO 改善 MELD 总体结局的肾病 终末期肝病模型
- 右冠状动脉 局部柠檬酸盐抗凝
- SCUF 缓慢连续性超滤SHA 全身肝素抗凝SID 强离子差
- 总糖链 柠檬酸三钠

补充信息

在线版本包含补充材料，可在 <https://doi.org/10.1186/s40779-023-00457-9> 获取。

附加文件1: 表s1. 中国市售碳酸氢盐置换液的组成和浓度

致谢

非常感谢医学博士 Joseph Harold Walline 的宝贵专业建议和语言支持。Harold Walline,MD是美国宾夕法尼亚州赫尔希市宾夕法尼亚州立健康Milton S. Hershey医学中心和宾夕法尼亚州立医学院急诊医学系的副教授。我们还要感谢北京协和医院杜斌教授的专业建议和指导。

共识小组专家 (按字母顺序排列的中国姓氏)

: 陈旭峰 (南京医科大学第一附属医院)、陈玉国 (山东大学齐鲁医院)、陈志 (江西省人民医院)、窦青莉 (深圳大学附属第二医院)、关建 (清华大学第一医院)、桂瑶松 (北京协和医院)、黄仲伟 (南通大学附属医院、黄葵 (中科大一院)、李晓敏 (连云港市第一人民医院)、刘丹平 (陕西省人民医院)、刘淑媛 (解放军总医院第六医疗中心)、吕景军 (武汉大学人民医院)、刘勇 (南方医科大学深圳医院)、钱川云 (昆明医科大学第一附属医院)、刘树元 (中国人民解放军总医院第六医疗中心)、吕景军 (武汉大学人民医院)、刘勇 (南方医科大学深圳医院)、钱川云 (昆明医科大学第一附属医院)、易珊 (解放军总医院第六医学中心)、严诗 (淮安市第二人民医院)、孙峰 (南京迈迪第一附属医院)、孙明 (徐州医学院附属宿迁医院)、谭定玉 (苏北人民医院)、吴海英 (昆明医科大学第一附属医院)、夏建 (武汉大学中南医院)、辛田玉 (解放军总医院第六医学中心)、徐凤 (山东大学齐鲁医院)、徐军 (北京协和医院)、徐胜勇 (北京协和医院)、徐铁 (徐州医学院附属医院)、严贤梁 (徐州医科大学附属医院)、杨建忠 (新疆医科大学第一附属医院)、杨婷 (昆明医科大学第一附属医院)、尹璐 (北京大学深圳医院)、余学忠 (北京协和医院)、杨建忠 (北京协和医院)、余永武 (北京垂杨柳医院)、张金松 (南京医科大学第一附属医院)、张茂 (浙江大学医学院附属第二医院)、张秋斌 (海南医学院附属第二医院)、张伟 (昆明医科大学第一附属医院)、赵宏宇 (中国医科大学附属盛京医院)、赵晓东 (解放军总医院第四医学中心)、郑东辉 (淮安市第二人民医院)、周平 (四川省人民医院)、朱宝峰 (南通市第一人民医院)、朱华东 (北京协和医院)。

中国境外的顾问专家 (无特定顺序): 沈世谦, 麻药副教授, 麻药、医师研究和麻醉师助理, 麻药、重症监护和疼痛医学, 大众综合研究所和哈佛医学院, 电子邮箱: sshen2@mgh.harvard.edu. John Prowle, Rupert Pearse教授的重症监护医学高级临床讲师 伦敦皇家医院重症监护和围手术期医学研究组、重症监护医学和肾脏医学荣誉顾问医生, 电子邮箱: j.prowle@qmul.ac.uk. Martin Bellgardt, Katholis-ches Klinikum Bochum顾问, 电子邮箱: martin.bellgardt@gmx.de.

作者贡献

JX 是本指导原则的主要执行者。他组织和主持了几次专家研讨会，提出了协商一致的议程，并协调了小组成员的工作和任务分工。SYL、JX、LY、SYX、TY、KJ、QBZ、FS、DYT、TYX、XZY、XDZ 是工作组的主要讨论者和核心成员，在指南框架构建和关键信息评价方面做了大量的工作。JX、SYL 和 TY 负责方法。SYL、SYX 和 LY 是手稿的共同第一作者，与 TY、KJ、QBZ、FS、DYT 和 TYX 共同撰写了手稿。SYL 和 LY 是共识小组的秘书，其他小组成员参与文献综述、数据收集、建议讨论、小组讨论和建议。所有作者均阅读并批准了最终手稿。

经费

不适用。

数据和材料的可用性

不适用。

声明**伦理批准和同意参加**

不适用。

发表同意书

不适用。

竞争利益

所有作者均声明无利益冲突。

作者详情

¹中国北京中国人民解放军总医院第六医学中心急诊科，邮编 100048。²中国医学科学院北京协和医院急诊科复杂重症与罕见病国家重点实验室，中国北京 100730。³Emergency Department, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518000, China。⁴昆明医科大学第一附属医院急诊科，昆明 650000，中国。⁵中国合肥科技大学第一附属医院急诊科，230001。⁶急诊科，海南医学院第二附属医院，海口 570100，中国。⁷Emergency Department, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China。⁸Emergency Department, Northern Jiangsu People's Hospital, Clinical Medical College of Yangzhou University, Yangzhou 225001, China。⁹中国济南 100005 山东大学齐鲁医院急诊科和胸痛中心。¹⁰山东省急诊与危重症医学临床研究中心，济南 100005，中国。¹¹山东省急危重症医学重点实验室，山东大学齐鲁医院，济南 100005，中国。¹²中国北京中国人民解放军总医院第四医学中心急诊科，邮编 100048。¹³Jiangxi Provincial People's Hospital, Nanchang, 330046, China。¹⁴The Second Affiliated Hospital of Shenzhen University, Shenzhen, Guangdong 518035, China。¹⁵The First Hospital of Tsinghua University, Beijing, 100016, China。¹⁶The Affiliated Hospital and Medical School of Nantong University, Nantong, Jiangsu 226001, China。¹⁷The First People's Hospital of Lianyungang, Lianyungang, Jiangsu 222000, China。¹⁸Shaanxi People's Hospital, Xi'an 710068, China。¹⁹Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China。²⁰Shenzhen Hospital of South-ern Medical University, Shenzhen, Guangdong 518000, China。²¹The Second People's Hospital of Huai'an, Huai'an, Jiangsu 223002, China。²²附属机构徐州医科大学附属苏州医院，江苏徐州，223800。²³Zhongnan Hospital of Wuhan University, Wuhan 430071, China。²⁴The Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221006, China。²⁵The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Ürümqi 830054, China。²⁶Beijing Chuiyangliu Hospital, Beijing 100022, China。²⁷The Second Affiliated Hospital of Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 313000, China。²⁸中国医科大学附属盛京医院，中国沈阳 110004。²⁹Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China。³⁰Nantong First People's Hospital, Nantong, Jiangsu 226001, China。³¹麻醉、重症监护和疼痛医学、大众综合研究所和哈佛医学

School, Boston 02114, USA。³²Royal London Hospital, London E1 2AA, UK 的重症监护医学和肾脏医学。³³Katholisches Klinikum Bochum, Bochum 44791, Germany。

接收日期：2022年07月19日接收日期：2023年04月28日
Published online: 29 May 2023

参考文献

1. Khwaja A. KDIGO急性肾损伤临床实践指南。肾单位临床实践。2012;120(4):c179-84.
2. Moberg J, Oxman AD, Rosenbaum S, Schünemann HJ, Guyatt G, Flottorp S 等人健康系统和公共卫生决策的决策等级证据 (EtD) 框架。健康研究政策系统2018;16(1):45.
3. Liu C, Mao Z, Kang H, Hu J, Zhou F. 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. 重症监护。2016;20(1):144.
4. Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, Purmer IM, den Boer SS, Kleppe CG 等人急性肾损伤重症患者连续性静脉-静脉血液滤过中的柠檬酸盐抗凝治疗与全身肝素化治疗比较：一项多中心、随机临床试验。重症监护。2014;18(4):472.
5. Koōka A, Kirwan CJ, Kowalik MM, Lango-Maziarz A, Szymanowicz W, Jagielak D, et al. 需要接受连续性肾脏替代治疗的术后心血管手术患者中，使用后稀释局部柠檬酸盐抗凝连续性血液滤过循环的滤器寿命。Cardiol J. 2022;29(1):53-61.
6. Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, Wempe C, Gersch J, Brandenburger T 等人连续性肾脏替代治疗期间局部柠檬酸盐抗凝治疗与全身肝素抗凝治疗对急性肾损伤重症患者透析滤器寿命和死亡率的影响：一项随机临床试验。JAMA. 2020;324(16):1629-39.
7. Wu MY, Hsu YH, Bai CH, Lin YF, Wu CH, Tam KW. 连续性肾脏替代治疗中的局部柠檬酸盐与肝素抗凝治疗比较：随机对照试验的荟萃分析。美国肾脏病杂志 2012;59(6):810-8.
8. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Zeppilli L, Polistena F, Strampelli E, 等人高出血风险心脏手术患者中的局部柠檬酸盐抗凝治疗：低浓度柠檬酸盐溶液的连续性静脉-静脉血液滤过方案。重症监护。2012;16(3):R111.
9. Kindgen-Milles D, Brandenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy. Curr Opin Crit Care. 2018;24(6):450-4.
10. Lee PZ. 正常人的柠檬酸代谢。天津医学杂志。1985;9:571-3.
11. Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, van der Voort PH, Wester JP, van der Spoel JI 等人用于连续性静脉-静脉血液滤过的柠檬酸盐抗凝治疗。重症监护医学 2009;37(2):545-52.
12. Sik G, Demirbuga A, Annayev A, Citak A. 重症儿童中用于连续性肾脏替代治疗的局部柠檬酸盐与全身肝素抗凝治疗的比较。国际人造器官杂志。2020;43(4):234-41.
13. Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, Ries W, Schott G, Heering PJ 等人接受连续性静脉-静脉血液滤过的重症患者中局部柠檬酸盐与全身肝素抗凝治疗的比较：一项前瞻性随机化多中心试验。Nephrol Dial Transplant. 2011;26(1):232-9.
14. Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, Buhr H, Lo S, Bellomo R. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults. 重症监护医学 2015;43(8):1622-9.
15. Li R, Gao X, Zhou T, Li Y, Wang J, Zhang P. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Ther Apher Dial. 2022;26(6):1086-97.
16. Meersch M, Küllmar M, Wempe C, Kindgen-Milles D, Kluge S, Slowinski T 等人急性肾损伤重症患者中连续性肾脏替代治疗中的局部柠檬酸盐与全身肝素抗凝治疗比较 (RICH) 试验：一项多中心、随机化对照试验的研究方案。BMJ 打开。

17. Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, Fiaccadori E. Regional citrate anticoagulation for RRT in critically ill patients with AKI. *Clin JAM Soc Nephrol*. 2014;9(12):2173-88.
18. Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit. *NDT Plus*. 2009;2(6):439-47.
19. Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: A pathway to optimize therapy. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):32.
20. Balik M, Zakharchenko M, Otahal M, Hruby J, Polak F, Rusinova K 等人连续肾脏替代治疗的柠檬酸盐抗凝治疗期间中间代谢底物的全身递送定量。血液净化2012;33(1-3):80-7.
21. Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy. *Semin Dial*. 2021;34(6):416-22.
22. Alvarez G, Chrusch C, Hulme T, Posadas-Calleja JG. 肾脏替代治疗: 实践更新。 *Can J Anaesth*. 2019;66(5):593-604.
23. Honore PM, De Bels D, Preseau T, Redant S, Spapen HD. 柠檬酸盐: 如何开始, 何时以及如何监测? *J Transl Int Med*. 2018;6(3):115-27.
24. Zheng LJ, Jiang W, Pan L, Pan J. 血清白蛋白降低是接受肾脏替代治疗的重症患者预后不良的风险因素。 *BMC Nephrol*. 2021;22(1):305.
25. Szamosfalvi B, Puri V, Sohaney R, Wagner B, Riddle A, Dickinson S 等人假定无柠檬酸盐代谢患者的局部柠檬酸盐抗凝治疗方案。 *肾脏360*. 2020;2(2):192-204.
26. Nalesso F, Cattarin L, Calò LA. 用于连续性肾脏替代治疗的局部柠檬酸盐抗凝治疗剂量。 *肾脏病学 (Carlton)*. 2020;25(4):361.
27. Bi X, Zhang Q, Zhuang F, Lu W, Ding F. 使用局部柠檬酸盐抗凝的后稀释 CVVHDF 中的优化钙补充方法。 *国际人造器官杂志*. 2021;44(3):165-73.
28. Yang NN, Lee ZS, Yang L, Chen WF. RCA-CRRT 治疗期间, 滤器后离子钙水平与体内离子钙水平之间的相关性。 *现代实用医学*. 2021;33(8):993-5.
29. Zatorski P, Abokhouskaya N, ōcki P, Kocñacz M, Trzebicki J. Ionized calcium measurements during continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation. *临床化学实验室医学* 2021;59(3):e107-9.
30. Medrano C, Cointault O, Lavayssiere L, Nogier MB, Colliou E, Set-bon N 等人血液透析的无肝素局部抗凝治疗含无钙透析液的滤器: 是否必须使用柠檬酸盐? *临床肾脏杂志*. 2021;14(12):2534-8.
31. Khadzhyrov D, Deissler J, Bobonov O, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D 等人使用局部柠檬酸盐抗凝治疗开展 CVVHD 期间, 对滤器后离子钙浓度进行强化监测: 一项回顾性研究。 *J Crit Care*. 2020;58:1-5.
32. Oudemans-van Straaten HM, Ostermann M. Citrate anticoagulation for CRRT: don not always trust the postfilter iCa results! 重症监护。 2015;19:429.
33. Bos JC, Grooteman MP, van Houte AJ, Schoorl M, van Limbeek J, Nube MJ. 柠檬酸盐抗凝治疗期间的低多形核细胞脱颗粒: 柠檬酸盐与肝素透析之间的比较。 *Nephrol Dial Transplant*. 1997;12(7):1387-93.
34. Gritters M, Grooteman MP, Schoorl M, Schoorl M, Bartels PC, Scheffer PG 等人柠檬酸盐抗凝治疗可消除多形核白细胞和血小板脱颗粒, 并减少血液透析期间的氧化应激。 *Nephrol Dial Transplant*. 2006;21(1):153-9.
35. Orsag A, Bozic-Mijovski M, Hudoklin S, Simcic S, Gubensek J. Biocompatibility parameters with standard and increase dose of citrate in hemodialysis-A randomized trial. *J Clin Med*. 2021;10(13):2987.
36. Campo S, Lacquaniti A, Trombetta D, Smeriglio A, Monardo P. Immune system dysfunction and inflammation in hemodialysis patients: two sides of same coin. *J Clin Med*. 2022;11(13):3759.
37. Rhee H, Berenger B, Mehta RL, Macedo E. 含钙溶液连续性肾脏替代治疗的局部柠檬酸盐抗凝治疗: 一项队列研究。 *美国肾脏病杂志* 2021;78(4):550-9.e1.
38. Zhang L, Liao Y, Xiang J, Qin W, Wu X, Tang Y 等人使用含钙置换液进行简化的局部 cit-速率抗凝治疗, 用于连续性静脉-静脉血液滤过。 *人造器官杂志*. 2013;16(2):185-92.
39. Wei T, Tang X, Zhang L, Lin L, Li P, Wang F 等。连续性肾脏替代治疗中的局部柠檬酸盐抗凝治疗中含钙与无钙置换液的比较: 一项随机对照试验。 *中国医学杂志 (英文)*. 2022;135(20):2478-87.

40. Bianchi NA, Altarelli M, Eckert P, Schneider AG. 连续性肾脏替代治疗中的局部柠檬酸盐抗凝治疗的并发症：一项观察性研究。血液净化2020;49(5) :567-75.
41. Köglberger P, Klein SJ, Lehner GF, Bellmann R, Peer A, Schwärzler D等人在使用局部柠檬酸盐抗凝的连续性静脉-静脉血液滤过期间，低重碳酸盐置换液可使代谢性碱中毒恢复正常。Ann Intensive Care.2021;11(1) :62.
42. Schneider AG, Journois D, Rimmel T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? 重症监护。2017;21(1) :281.
43. Morgan TJ. Stewart方法-临床医生的观点。Clin Bio-chem Rev.2009;30(2) :41-54.
44. Adrogué HJ, Tucker BM, Madias NE. 评估酸碱状态的临床方法：生理学与 Stewart。慢性肾脏疾病进展2022;29(4) :343-54.
45. Adrogué HJ, Madias NE. 评估酸碱状态：生理与理化方法。美国肾脏病杂志2016;68(5) :793-802.
46. Adrogué HJ, Awan AA, Madias NE. 碳酸氢钠输注后的硫酸钠：改变酸碱状态的影响。Am J Nephrol.2020;51(3) :182-91.
47. Bunker JP, Bendixen HH, Murphy AJ. 静脉内给予柠檬酸钠的血液动力学影响。N Engl J Med.1962;266:372-7.
48. Bolan CD, Cecco SA, Wesley RA, Horne M, Yau YY, Remaley AT等人在同种异体外周血祖细胞捐献期间柠檬酸盐作用和 i.v. 钙给药反应的对照研究。输血。2002;42(7) :935-46.
49. Bauer E, Derfler K, Joukhadar C, Druml W. Citrate kinetics in patients receiving long-term-hemodialysis therapy. 美国肾脏病杂志2005;46(5) :903-7.
50. Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, Strobl W, Gendo A, Madl C等人肝硬化和非肝硬化重症患者中的柠檬酸盐药代动力学和代谢。重症监护医学2003;31(10) :2450-5.
51. Anstey CM, Russell FD. 使用局部柠檬酸盐抗凝治疗接受连续肾脏替代治疗的患者的人生物体液中柠檬酸盐浓度测量：两步酶测定法的应用。血液净化2021;50(6) :848-56.
52. Khadzhyrov D, Schelter C, Lieker I, Mika A, Staack O, Neumayer HH等人接受连续性静脉-静脉血液透析 + 局部柠檬酸盐抗凝治疗的重症患者中的代谢紊乱发生率和结局与柠檬酸盐蓄积一致。J Crit Care.2014;29(2) :265-71.
53. Khadzhyrov D, Dahlinger A, Schelter C, Peters H, Kindgen-Milles D, Budde K等人接受连续性肾脏替代治疗 + 局部柠檬酸盐抗凝治疗的重症患者中的高乳酸血症、乳酸盐动力学和柠檬酸盐蓄积预测。重症监护医学2017;45(9) :e941-6.
54. Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, Hennersdorf M, Grabensee B, Schmitz M. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration. 美国肾脏病杂志2006;48(5) :806-11.
55. Meier-Kriesche HU, Gitomer J, Finkel K, DuBose T. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation. 重症监护医学2001;29(4) :748-52.
56. Anstey CM, Venkatesh B. 比较连续性肾脏替代治疗 + 局部柠檬酸盐抗凝治疗期间的柠檬酸盐蓄积和毒性的常用替代标志物。血液净化2022;51(12) :997-1005.
57. Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, Henneberg T, Stocker R, Helset E等。肝功能衰竭条件下开展的静脉-静脉血液透析中局部柠檬酸盐抗凝治疗的安全性和疗效：肝脏柠檬酸盐抗凝阈值 (L-CAT) 观察性研究。重症监护。2015;19:349.
58. Yu Y, Bai M, Wei Z, Zhao L, Li Y, Ma F, Sun S. Regional citrate anticoagulation versus low molecular weight heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in patients with severe hypercalcemia: a retrospective cohort study. 肾衰。2020;42(1) :748-58.
59. Fülöp T, Zsom I, Rodríguez RD, Chabrier-Rosello JO, Hamrahian M, Koch CA. 在颅内压升高和呼吸衰竭的连续肾脏替代治疗期间的治疗性高钠血症管理。Rev Endocr Metab Disord.2019;20(1) :65-75.
60. Zhang W, Bai M, Yu Y, Li L, Zhao L, Sun S等。连续性肾脏替代治疗中的局部柠檬酸盐抗凝治疗的安全性和疗效

肝功能衰竭患者的治疗：系统综述和荟萃分析。重症监护。2019;23(1) :22.

61. Saner FH、Treckmann JW、Geis A、Löscher C、Witzke O、Canbay A等人需要术后肾脏替代治疗的肝移植患者中局部柠檬酸盐抗凝治疗的疗效和安全性。Nephrol Dial Transplant.2012;27(4) :1651-7.
62. Ma Y、Chen F、Xu Y、Wang M、Zhou T、Lu J等人急性-慢性肝衰竭患者血浆吸附+血浆置换治疗期间局部柠檬酸盐抗凝治疗的安全性和疗效：一项初探性研究。血液净化2019;48(3) :223-32.
63. Lion RP、Tufan Pekkuksen N、Srivaths P、Desai MS、Arikan AA.白蛋白辅助的肝脏透析中局部柠檬酸盐抗凝治疗在儿科患者体外肝脏支持中的安全性和疗效。血液净化2019;47(1-3) :23-7.
64. Schultheis C、Saugel B、Phillip V、Thies P、Noe S、Mayr U等人在肝衰竭患者中开展的连续性静脉-静脉血液透析联合局部柠檬酸盐抗凝治疗：一项前瞻性观察性研究。重症监护。2012;16(4) :R162.
65. 彭B, 陆J, 郭H, 刘J, 李A. 肝衰竭患者中用于替代疗法的局部柠檬酸盐抗凝治疗：一项系统性综述和荟萃分析。前螺母2023;10:1031796.
66. Thanapongsatorn P、Chaijamorn W、Sirivongrangson P、Tachaboon S、Peerapornratana S、Lumlertgul N等人接受CRRT治疗的重症肝衰竭患者中的柠檬酸盐药代动力学Sci Rep. 2022;12(1) :1815.
67. Alsabbagh MM、Ejaz AA、Purich DL、Ross EA.用于缓慢连续性超滤的局部柠檬酸盐抗凝治疗：重度代谢性碱中毒风险。Clin Kidney J.2012;5(3) :212-6.
68. Rogers AR、Jenkins B. Calorie provision from citrate anticoagulin continuous renal replacement therapy in critical care.J Intensive Care Soc.2021;22(3) :183-6.
69. Jonckheer J、Van Hoorn A、Oshima T、De Waele E. Bioenergetic balance of continuous venovenous hemofiltration, A retrospective analysis.成分。2022;14(10) :2112.
70. Wechselberger S、Compton F、Schilling J. ICU-NUTRI-DAY研究中连续性静脉-静脉血液透析联合局部柠檬酸盐抗凝治疗对患者非营养性热量平衡的影响。营养素。2022;15(1) :63.

是否准备好提交您的研究？选择BMC并受益于：

- 快速、方便的在线投稿
- 由您所在领域经验丰富的研究人员进行全面的同行评议
- 关于验收的快速发表
- 支持研究数据，包括大型和复杂的数据类型
- 金开放获取，促进更广泛的合作和增加引用
- 您研究的最大可视性：每年超过1亿次网站查看

在BMC，研究总是在进行中。了解更多

biomedcentral.com/submissions

