

枸橼酸抗凝在连续性肾脏替代治疗中 诱发心律失常的原因分析

高心晶 冯全胜 徐磊

天津市第三中心医院重症医学科,天津 300170

通信作者:冯全胜, Email: victoriesf@hotmail.com

【摘要】 目的 分析接受局部枸橼酸抗凝(RCA)的连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者发生心律失常的可能原因。方法 采用回顾性队列研究方法。选择天津市第三中心医院重症监护病房(ICU)2020年1月1日至10月31日收治的需要进行RCA-CRRT的患者作为研究对象。将患者按是否发生心律失常分为有心律失常组和无心律失常组。记录两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分II(APACHE II)、置管部位、疾病组成、心电图、电解质[总钙、血清游离钙(iCa^{2+})、血磷、血镁、血钾]和血气分析[pH值、碳酸氢根(HCO_3^-)]水平。观察心律失常患者心电图的变化,并比较是否发生心律失常两组患者CRRT前及治疗后24、48、72 h与心律失常发生时不同时间点电解质和血气分析指标的差异。结果 共纳入86例RCA-CRRT患者,其中12例(占13.95%)发生心律失常,其余74例(占86.05%)未发生心律失常。12例患者发生心律失常的平均时间为(44.00±16.82)h,心律失常发生时心电图与CRRT前比较无明显ST段变化,总钙水平较CRRT前明显升高(mmol/L: 2.48±0.40比2.13±0.35, $P<0.05$),血镁较CRRT前明显降低(mmol/L: 0.73±0.20比0.95±0.25, $P<0.05$);CRRT前和心律失常发生时 iCa^{2+} 、血磷、血钾、pH值、 HCO_3^- 比较差异均无统计学意义。随治疗时间延长,是否发生心律失常两组总钙水平呈逐渐升高趋势,治疗48 h已经较CRRT前出现了统计学差异(mmol/L: 有心律失常组为2.48±0.33比2.13±0.35, 无心律失常组为2.30±0.22比2.15±0.48, 均 $P<0.05$);两组 iCa^{2+} 、pH值、 HCO_3^- 线性变化趋势不明显,血磷和血镁水平均呈逐渐降低趋势;有心律失常组血钾呈逐渐降低趋势,但无心律失常组血钾变化不明显。治疗72 h时有心律失常组总钙水平明显高于无心律失常组(mmol/L: 2.69±0.35比2.45±0.23, $P<0.05$);但两组患者血清 iCa^{2+} 、血磷、血镁、血钾及pH值、 HCO_3^- 比较差异均无统计学意义。结论 接受RCA-CRRT的患者发生心律失常的概率并不算很高,其原因可能与枸橼酸蓄积和钙、磷、镁等电解质紊乱有关。

【关键词】 局部枸橼酸抗凝; 连续性肾脏替代治疗; 心律失常; 安全性; 并发症; 代谢

基金项目:天津市科技计划项目(18ZXDBSY00100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210203-00197

Analysis of the causes of arrhythmia induced by citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy

Gao Xinjing, Feng Quansheng, Xu Lei

Department of Critical Care Medicine, Tianjin Third Central Hospital, Tianjin 300170, China

Corresponding author: Feng Quansheng, Email: victoriesf@hotmail.com

【Abstract】 Objective To analyze the possible causes of arrhythmia in patients receiving continuous renal replacement therapy (CRRT) with regional citrate anticoagulation (RCA). **Methods** A retrospective cohort study was conducted. All patients underwent RCA-CRRT treatment from January 1, 2020 to October 31, 2020 in the intensive care unit (ICU) of Tianjin Third Central Hospital were enrolled. The patients were divided into arrhythmia group and non-arrhythmia group according to whether arrhythmia occurred. The gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, catheterization site, underlying diseases, electrocardiogram (ECG), electrolytes [total calcium, serum free calcium (iCa^{2+}), phosphorus, magnesium, potassium] and blood gas analysis (pH value, HCO_3^-) of patients in the two groups were recorded. The changes of ECG were observed, the differences in electrolyte and blood gas analysis indexes between the two groups of patients at different time points (before CRRT, 24, 48, 72 hours after CRRT, and when arrhythmia occurred) were compared. **Results** A total of 86 RCA-CRRT patients were enrolled, of which 12 cases (13.95%) had arrhythmia, and the remaining 74 cases (86.05%) had no arrhythmia. The average time for the occurrence of arrhythmia in the 12 patients was (44.00±16.82) hours. There was no significant ST-segment change in the ECG when the arrhythmia occurred compared with that before CRRT, the total calcium level was significantly higher than that before CRRT (mmol/L: 2.48±0.40 vs. 2.13±0.35, $P<0.05$), the blood magnesium level was significantly lower than that before CRRT (mmol/L: 0.73±0.20 vs. 0.95±0.25, $P<0.05$). There was no significant difference in iCa^{2+} , blood phosphorus, blood potassium, pH value and HCO_3^- between before CRRT and when arrhythmia occurred. Over time, the total calcium levels in the two groups increased, and there was a statistical difference between the 48 hours after CRRT and before CRRT (mmol/L: 2.48±0.33 vs. 2.13±0.35 in the arrhythmia group, and 2.30±0.22 vs. 2.15±0.48 in non-arrhythmia group, both $P<0.05$). The linear change trend of iCa^{2+} , pH value and HCO_3^- was not obvious in the

two groups. The blood phosphorus and blood magnesium levels in the two groups decreased. The blood potassium in the arrhythmia group decreased, however, the blood potassium level in non-arrhythmia group did not change significantly. The total calcium level in the arrhythmia group was significantly higher than that in the non-arrhythmia group at 72 hours after CRRT (mmol/L: 2.69 ± 0.35 vs. 2.45 ± 0.23 , $P < 0.05$); however, there was no significant difference in serum iCa^{2+} , phosphorus, magnesium, potassium, pH value and HCO_3^- between the two groups. **Conclusion** Patients receiving RCA-CRRT were less likely to develop arrhythmia, the causes may be related to the accumulation of citric acid and electrolyte disturbances such as calcium, phosphorus, and magnesium.

【Key words】 Regional citrate anticoagulation; Continuous renal replacement therapy; Arrhythmia; Safety; Complication; Metabolism

Fund program: Science and Technology Planning Project of Tianjin of China (18ZXDBSY00100)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20210203-00197

局部枸橼酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA) 常被推荐作为连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 的一种常用方法, 以减少危重患者出血的风险, 延长血液过滤器的寿命^[1-3]。但有学者报告, RCA-CRRT 会增加患者心律失常的发生风险^[4-5], 原因并不很清楚。现通过分析本院 RCA-CRRT 过程中患者心律失常的发生情况及可能病因, 以期为此类疾病的防治提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 采用回顾性队列研究方法。选择本院重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 2020 年 1 月 1 日至 10 月 31 日收治的需进行 RCA-CRRT 的患者作为研究对象。

1.1.1 纳入标准: ① RCA-CRRT 时间 ≥ 72 h; ② 年龄 ≥ 16 岁。

1.1.2 排除标准: CRRT 开始前即存在心律失常者。

1.1.3 伦理学: 本研究符合医学伦理学标准, 并经本院医学伦理委员会审核批准 (审批号: 2021-02-10), 对患者采取的检测均得到过患者或家属的知情同意。

1.2 研究分组: 按照患者 RCA-CRRT 治疗期间是否发生心律失常将患者分为有心律失常组和无心律失常组。

1.3 数据收集: 收集患者一般情况资料, 包括性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、置管部位、疾病组成。比较是否发生心律失常两组患者 RCA-CRRT 开始前及治疗 24、48、72 h 心电图、电解质 [总钙、血清游离钙 (iCa^{2+})、血磷、血镁、血钾] 和血气分析 [pH 值、碳酸氢根 (HCO_3^-)] 结果, 以及患者心律失常发生时间、类型, 心律失常发生时的心电图、电解质 (总钙、 iCa^{2+} 、血磷、血镁、血钾)、血气分析 (pH 值、 HCO_3^-) 水平的差异。

1.4 统计学方法: 使用 SPSS 19.0 统计软件分析数据。符合正态分布的连续变量以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用

t 检验及单因素方差分析; 分类变量以频数及百分比表示, 采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 是否发生心律失常两组患者一般情况 (表 1): 共纳入 86 例患者, 无心律失常组 74 例, 有心律失常组 12 例。两组性别、年龄、APACHE II 评分、置管部位、疾病组成等一般资料比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$), 说明两组资料均衡, 具有可比性。

2.2 心电图: 本组患者心律失常发生率为 13.95% (12 例), 其类型为心房颤动 (房颤) 4 例, 心室扑动 (房扑) 1 例, 频发房性期前收缩 (房早) 1 例, 频发室性期前收缩 (室早) 2 例, 短阵室上性心动过速 (室速) 1 例, QT 间期延长 3 例。与 CRRT 前比较心电图无明显 ST 段变化, 考虑不是心肌缺血所致。

2.3 电解质 (表 2): 随时间延长, 两组总钙水平呈逐渐升高趋势, 血镁水平呈逐渐降低趋势, 治疗 48 h、72 h 与 CRRT 前比较差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 无心律失常组血钾不呈线性变化, 有心律失常组血钾呈逐渐降低趋势, 但两组间差异无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 两组血磷水平均呈逐渐降低趋势, 治疗 72 h 较 CRRT 前明显降低 (均 $P < 0.05$); 两组 iCa^{2+} 水平不呈线性变化, 仅有心律失常组治疗后 72 h 明显高于 CRRT 前 ($P < 0.05$)。

2.4 血气分析 (表 2): 有心律失常组患者 pH 值随时间延长无明显变化, HCO_3^- 仅治疗 72 h 较 CRRT 前明显升高 ($P < 0.05$); 无心律失常组治疗 48 h pH 值和 HCO_3^- 均明显高于 CRRT 前 (均 $P < 0.05$)。两组间不同时间点 pH 值、 HCO_3^- 比较差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。

2.5 有心律失常组发生心律失常时与 CRRT 前电解质和血气分析比较 (表 3): 有心律失常组患者发生心律失常的时

表 1 是否发生心律失常两组 RCA-CRRT 患者一般资料比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHE II 评分 (分, $\bar{x} \pm s$)	置管部位 [例 (%)]		疾病组成 [例 (%)]						
		男性	女性			颈内静脉	股静脉	肾衰竭	MODS	脓毒症	药物中毒	电解质紊乱	CPR 术后	严重创伤
有心律失常组	12	7	5	59.50 ± 17.44	27.00 ± 5.17	12 (100)	0 (0)	5 (41.67)	4 (33.33)	2 (16.67)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (8.33)
无心律失常组	74	41	33	58.59 ± 14.76	27.29 ± 4.81	70 (94.59)	4 (5.41)	26 (35.14)	21 (28.38)	8 (10.81)	4 (5.41)	3 (4.05)	1 (1.35)	11 (14.86)
χ^2 / t 值		0.360	0.192	-0.196	0.680			0.191	0.123	0.345	0.680	0.504	0.164	0.367
P 值		0.850	0.850	0.850	0.410			0.660	0.730	0.560	0.410	0.480	0.690	0.550

注: RCA-CRRT 为局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分 II, MODS 为多器官功能障碍综合征, CPR 为心肺复苏

表 2 是否发生心律失常两组 RCA-CRRT 患者不同时间点电解质和血气分析指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	时间	例数 (例)	总钙 (mmol/L)	iCa ²⁺ (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	血镁 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	pH 值	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
有心律失常组	CRRT 前	12	2.13 ± 0.35	1.07 ± 0.20	0.99 ± 0.43	0.95 ± 0.25	4.45 ± 0.96	7.39 ± 0.06	22.63 ± 1.61
	治疗 24 h	12	2.19 ± 0.20	1.08 ± 0.07	0.97 ± 0.31	0.87 ± 0.23	4.15 ± 0.47	7.41 ± 0.04	21.92 ± 1.02
	治疗 48 h	12	2.48 ± 0.33 ^a	1.12 ± 0.05	0.79 ± 0.26	0.67 ± 0.20 ^a	4.10 ± 0.52	7.43 ± 0.09	23.25 ± 1.99
	治疗 72 h	12	2.69 ± 0.35 ^a	1.09 ± 0.05	0.65 ± 0.22 ^a	0.60 ± 0.17 ^a	4.07 ± 0.50	7.43 ± 0.07	24.97 ± 1.90 ^a
无心律失常组	CRRT 前	74	2.15 ± 0.48	1.04 ± 0.21	1.20 ± 0.61	0.92 ± 0.23	4.29 ± 0.74	7.39 ± 0.07	22.87 ± 2.21
	治疗 24 h	74	2.26 ± 0.27	1.09 ± 0.08	1.09 ± 0.45	0.85 ± 0.21	4.14 ± 0.33	7.41 ± 0.04	22.14 ± 1.34 ^a
	治疗 48 h	74	2.30 ± 0.22 ^a	1.08 ± 0.13	0.95 ± 0.37 ^a	0.75 ± 0.19 ^a	4.17 ± 0.46	7.43 ± 0.08 ^a	23.88 ± 2.20 ^a
	治疗 72 h	74	2.45 ± 0.23 ^{ab}	1.10 ± 0.06 ^a	0.77 ± 0.29 ^a	0.68 ± 0.18 ^a	4.08 ± 0.41 ^a	7.43 ± 0.07 ^a	23.81 ± 2.17 ^a

注: RCA-CRRT 为局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗, iCa²⁺ 为游离钙, HCO₃⁻ 为碳酸氢根; 与本组 CRRT 前比较, ^aP<0.05; 与有心律失常组同期比较, ^bP<0.05

表 3 12 例 RCA-CRRT 患者发生心律失常时电解质和血气分析指标与 CRRT 前的比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	例数 (例)	总钙 (mmol/L)	iCa ²⁺ (mmol/L)	血磷 (mmol/L)	血镁 (mmol/L)	血钾 (mmol/L)	pH 值	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
CRRT 前	12	2.13 ± 0.35	1.07 ± 0.20	0.99 ± 0.43	0.95 ± 0.25	4.45 ± 0.96	7.39 ± 0.06	22.63 ± 1.61
心律失常发生时	12	2.48 ± 0.40	1.09 ± 0.08	0.87 ± 0.35	0.73 ± 0.20	4.17 ± 0.51	7.44 ± 0.07	22.99 ± 1.67
t 值		2.284	0.375	-0.737	-2.390	-0.894	1.823	0.548
P 值		0.030	0.710	0.470	0.030	0.380	0.080	0.590

注: RCA-CRRT 为局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗, iCa²⁺ 为游离钙, HCO₃⁻ 为碳酸氢根

间为 (44.00 ± 16.82)h。与 CRRT 前比较, 心律失常发生时总钙明显升高, 血镁明显降低 (均 P<0.05), iCa²⁺、血磷、血钾、pH 值、HCO₃⁻ 比较差异无统计学意义 (均 P>0.05)。

3 讨论

在无枸橼酸抗凝禁忌的 CRRT 患者中, 使用 RCA 作为标准肝素抗凝的替代方法已得到肯定, 并有优于常规技术的多个优点^[1-3, 6], RCA 已成为 CRRT 广泛应用的策略^[7]。随着临床 RCA 应用的增加, 有关代谢并发症的发生亦明显增多, 尤其是心血管意外的发生^[8]。

早在 1990 年, Charney 和 Salmond^[4] 报告了 2 例 RCA-CRRT 后出现心搏骤停的患者, 认为患者发生心搏骤停的原因可能与 RCA 导致的低钙血症有关。2018 年, Wu 等^[5] 报告了 1 例高钙血症患者在 RCA-CRRT 过程中因快速钙流失导致 QT 间期延长的新发室性心动过速。本研究心律失常的发生率为 13.95%, 涉及的心律失常类型包括房颤、房扑、频发房早、频发室早、短阵室速、QT 间期延长等, 因治疗前后心电图无明显 ST 段变化及血钾异常, 不能认为是心肌缺血或血钾异常所致, 需详细分析其原因。

当枸橼酸进入体内时, 能扩散到血管内空间之外, 并分布在整个细胞外液中。体内大多数细胞都能代谢枸橼酸, 但主要的代谢部位是肝脏、肾皮质和骨骼肌。功能性线粒体是通过三羧酸/三羧酸循环代谢枸橼酸所必需的物质^[9]。对于肝衰竭患者, 由于枸橼酸循环中主要在肝脏中进行的枸橼酸代谢受损, 可能会潜在增加枸橼酸蓄积的风险^[10]。当枸橼酸代谢不足时会出现枸橼酸蓄积, 使肝功能受损, 动脉缺氧, 组织灌注减少, 已有文献报告枸橼酸蓄积的危险因素^[11-12]。一项有关成人 CRRT 的研究报告了枸橼酸的清除率为 35%~50%^[13], 剩余的枸橼酸进入体循环, 在严

重肝功能障碍的情况下, 枸橼酸清除率降低约 50%, 这意味着肝衰竭患者更容易发生枸橼酸蓄积^[10]。而一项儿科研究报告枸橼酸的平均清除率仅为 20%^[14]。枸橼酸蓄积可引起代谢性酸中毒, 并伴有血氯、乳酸正常和阴离子隙增大以及由于未测量阴离子的增加而产生的强离子间隙。这种枸橼酸蓄积综合征虽很少见, 但后果可能很严重。RCA 的监测包括对 iCa²⁺ 和总钙水平的测量, 以确定其比值, 在前 24 h 内比值显著增加, 或比值高于 2.5, 常表明存在枸橼酸蓄积。但这些实验室参数并不能预测所有病例的枸橼酸蓄积, 因此常导致假阳性结果^[15]。枸橼酸蓄积的诊断是一个复杂的临床问题。本研究两组患者随时间延长均未出现明显的酸碱失衡, 心律失常发生前后亦没有酸碱失衡出现, 但总钙水平的持续升高仍提示存在一定程度的枸橼酸蓄积, 可能与心律失常的发生相关。此外, 电解质失衡也是 RCA 的一个典型症状, 枸橼酸对阳离子的螯合会导致低钙、低镁和低磷血症^[8, 16]。快速的钙流失在 RCA 时有潜在诱发心律失常和低血压的风险。当 RCA-CRRT 期间的钙损失率超过阈值时可能发生心律失常。CRRT 期间快速的钙流失可能导致 iCa²⁺ 的快速降低, 低 iCa²⁺ 可能影响复极化, 导致 QT 间期延长, 触发心律失常^[17]。本研究心律失常发生前后均无明显低钙血症, 但未测定 iCa²⁺ 流失的速度。

低镁血症的机制与低钙血症相同, 镁也被枸橼酸螯合, 尽管其亲和力较低^[8]。本研究两组患者血镁水平随时间延长呈逐渐降低趋势, 但因两组间比较差异无统计学意义, 仅能认为是心律失常发生的一个潜在因素^[18]。因此, 有必要用镁剂或含镁的透析液或替代液进行补偿^[19]。

低磷血症可影响高达 65% 的 CRRT 患者, 这取决于治疗剂量和透析液或替代液的使用。低磷血症通常是多因素

作用的结果,血液中所测得的磷只反映了机体中磷总量的一小部分。临床反映的特征尚不清楚,但有研究报告,低磷血症与心肌收缩力下降、心律失常和无法脱机之间存在一定联系^[8]。也有研究表明,磷在机体中起着能量传递或酶活性的作用^[20]。本研究两组患者血磷水平随时间延长呈逐渐降低趋势,但因两组间比较差异无统计学意义,亦仅能认为低磷是心律失常发生的潜在因素。枸橼酸抗凝时可并发高钙血症。在 Morgera 等^[21]进行的一项研究中,共纳入 209 例患者,其中 37 例患者仅使用枸橼酸作为抗凝剂,87 例患者使用低剂量肝素加枸橼酸作为抗凝剂,85 例患者仅使用肝素作为抗凝剂,结果显示,13 例枸橼酸抗凝治疗患者出现高钙血症。本研究两组患者随时间延长总钙逐渐升高,尤其是心律失常发生时,且两组间总钙水平比较差异有统计学意义,提示心律失常的发生可能与钙异常有关。虽然代谢和(或)电解质紊乱的 RCA 发生率较低,但在 RCA 期间,操作参数和不同 CRRT 溶液与等渗或高渗枸橼酸配方的组合可能会显著影响电解质和缓冲平衡^[22]。

4 局限性

本研究是对接受 RCA-CRRT 患者发生心律失常现象进行的总结和原因分析的临床研究,因客观条件所限,存在一定的局限性:① 该研究为单中心研究,且纳入患者数较少,这限制了数据统计的效力;② 患者发生心律失常的原因常常是较多、较复杂的,如心脏容量负荷和炎症因子的影响等,本研究仅提出了其中的一种可能性,需要进行进一步病理生理研究加以明确。

5 结论

接受 RCA-CRRT 患者发生心律失常的概率较低,但可能产生严重的临床后果,其原因与患者体内总钙水平升高密切相关,此外也可能与枸橼酸蓄积和磷、镁等电解质紊乱有关。因此,在治疗过程中除密切监测 iCa^{2+} 水平外,还应加强对总钙水平的监测,同时在置换液中常规补充磷、镁等维持机体内电解质水平的恒定。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney Inter Suppl*, 2012, 2 (1): 1-138.
- [2] 崔庆宏,孙峰,刘树元,等.急诊连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝应用情况的调查研究[J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (5): 595-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200119-00138. Cui QH, Sun F, Liu SY, et al. A survey of regional citrate anticoagulation for emergency continuous renal replacement therapy [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (5): 595-600. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200119-00138.
- [3] Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, et al. Renal replacement therapy and anticoagulation [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31 (3): 387-401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005.
- [4] Charney DI, Salmond R. Cardiac arrest after hypertonic citrate anticoagulation for chronic hemodialysis [J]. *ASAIO Trans*, 1990, 36 (3): M217-219.
- [5] Wu BY, Wang J, Yang G, et al. Rapid calcium loss may cause arrhythmia in hemofiltration with regional citrate anticoagulation: a case report [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19 (1): 136. DOI: 10.1186/s12882-018-0936-z.
- [6] 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, 35 (32): 2488-2491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.32.002.

Cao Y, Qian D, Pan H, et al. Safety and efficacy of citrate anticoagulation for septic patients with liver patients [J]. *Chin J Prac Nurs*, 2019, 35 (32): 2488-2491. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2019.32.002.

- [7] Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy: heparin or citrate? [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): 202. DOI: 10.1186/cc9358.
- [8] Sigwalt F, Bouteleux A, Dambricourt F, et al. Clinical complications of continuous renal replacement therapy [J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 194: 109-117. DOI: 10.1159/000485608.
- [9] Davis TK, Neumayr T, Geile K, et al. Citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy in pediatric critical care [J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014, 15 (5): 471-485. DOI: 10.1097/PCC.0000000000000148.
- [10] Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients [J]. *Crit Care Med*, 2003, 31 (10): 2450-2455. DOI: 10.1097/01.CCM.0000084871.76568.E6.
- [11] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: patency of the circuit in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care*, 2007, 11 (4): 218. DOI: 10.1186/cc5937.
- [12] Mariano F, Bergamo D, Gangemi EN, et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: success and limits [J]. *Int J Nephrol*, 2011, 2011: 748320. DOI: 10.4061/2011/748320.
- [13] Swartz R, Pasko D, O'Toole J, et al. Improving the delivery of continuous renal replacement therapy using regional citrate anticoagulation [J]. *Clin Nephrol*, 2004, 61 (2): 134-143. DOI: 10.5414/cnp61134.
- [14] Chadha V, Garg U, Warady BA, et al. Citrate clearance in children receiving continuous venovenous renal replacement therapy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17 (10): 819-824. DOI: 10.1007/s00467-002-0963-6.
- [15] Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill [J]. *Blood Purif*, 2010, 29 (2): 191-196. DOI: 10.1159/000245646.
- [16] 冯璇璘,邓磊,张洋,等.连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝比较的 Meta 分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32 (8): 982-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200122-00068. Feng XL, Deng L, Zhang Y, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a Meta-analysis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2020, 32 (8): 982-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200122-00068.
- [17] Eryol NK, Colak R, Ozdogru I, et al. Effects of calcium treatment on QT interval and QT dispersion in hypocalcemia [J]. *Am J Cardiol*, 2003, 91 (6): 750-752. DOI: 10.1016/s0002-9149(02)03423-9.
- [18] 韩秀娟,欧海燕,王丽,等.心律失常与红细胞 Mg^{2+} 浓度的关系 [J]. *中华危重病急救医学*, 2000, 12 (11): 683. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2000.11.026. Han XJ, Ou HY, Wang L, et al. Relationship between arrhythmia and erythrocyte Mg^{2+} concentration [J]. *Chin Crit Care Med*, 2000, 12 (11): 683. DOI: 10.3760/j.issn:1003-0603.2000.11.026.
- [19] Spasovski G, Vanholder R, Allolio B, et al. Clinical practice guideline on diagnosis and treatment of hyponatraemia [J]. *Eur J Endocrinol*, 2014, 170 (3): G1-47. DOI: 10.1530/EJE-13-1020.
- [20] 杨巧云,周仪,俞建峰,等.动态血清磷水平对脓毒症患者预后的预测价值 [J]. *中华危重病急救医学*, 2017, 29 (12): 1077-1081. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.005. Yang QY, Zhou Y, Yu JF, et al. Predictive value of dynamic serum phosphorus levels in the prognosis of patients with sepsis [J]. *Chin Crit Care Med*, 2017, 29 (12): 1077-1081. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2017.12.005.
- [21] Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience [J]. *Nephron Clin Pract*, 2004, 97 (4): c131-136. DOI: 10.1159/000079171.
- [22] Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, et al. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9 (12): 2173-2188. DOI: 10.2215/CJN.01280214.

(收稿日期:2021-02-03)