

# 行 RCA-CRRT 的急性肾损伤重症患者发生枸橼酸蓄积的影响因素分析

陈仲斌<sup>1</sup> 唐晴<sup>2</sup> 谢彩霞<sup>3</sup> 查雷<sup>1</sup> 杨琴<sup>1</sup> 曾斌<sup>1</sup> 陈沿宇<sup>1</sup> 廖东<sup>1</sup> 黄欣欣<sup>1</sup>

<sup>1</sup>电子科技大学附属医院 四川省人民医院外科监护室,成都 610072;<sup>2</sup>电子科技大学附属医院 四川省人民医院血透中心,成都 610072;<sup>3</sup>电子科技大学附属医院 四川省人民医院护理部,成都 610072

通信作者:黄欣欣,Email:871250845@qq.com

**【摘要】目的** 探讨行局部枸橼酸抗凝的连续性肾脏替代治疗(RCA-CRRT)的急性肾损伤(AKI)重症患者发生枸橼酸蓄积的影响因素。**方法** 采用回顾性病例对照研究方法,选择2023年1月至2024年12月四川省人民医院重症监护病房(ICU)收治的RCA-CRRT $\geq 24$  h的AKI患者作为研究对象。收集患者的性别、年龄、上机前的序贯器官衰竭评分(SOFA)、上机至发生枸橼酸蓄积的血乳酸均值、总胆红素均值、枸橼酸钠泵入的平均剂量、动脉血氧分压(PaO<sub>2</sub>)均值、置换液或透析液每小时的平均用量、治疗剂量、血流速度、治疗模式及RCA-CRRT过程中枸橼酸蓄积的发生情况。根据生化钙/游离钙比值将患者分为枸橼酸蓄积组( $\geq 2.5$ )和无枸橼酸蓄积组( $< 2.5$ )。比较两组患者基线资料,采用单因素和多因素Cox比例风险回归分析筛选枸橼酸蓄积的影响因素,并绘制枸橼酸蓄积累积风险曲线分析不同治疗模式[连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)与连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF)]的枸橼酸蓄积风险。**结果** 共纳入192例AKI患者,行RCA-CRRT治疗393例次,其中134例次(34.1%)发生枸橼酸蓄积。单因素Cox比例风险回归分析显示,治疗模式、总胆红素、枸橼酸剂量、乳酸水平、PaO<sub>2</sub>、置换液剂量、治疗剂量和SOFA评分可能是行RCA-CRRT的AKI患者发生枸橼酸蓄积的影响因素(均 $P < 0.1$ )。多因素Cox比例风险回归分析显示, CVVHD治疗模式[风险比(HR)=2.329, 95%置信区间(95%CI)为1.396~3.884]、总胆红素升高(HR=1.004, 95%CI为1.002~1.006)、枸橼酸剂量升高(HR=1.001, 95%CI为1.000~1.001)、乳酸升高(HR=1.091, 95%CI为1.036~1.148)是枸橼酸蓄积的危险因素(均 $P < 0.05$ ), PaO<sub>2</sub>升高是枸橼酸蓄积的保护因素(HR=0.990, 95%CI为0.900~1.008,  $P < 0.05$ )。枸橼酸蓄积累积风险曲线显示, CVVHD模式的枸橼酸蓄积发生率显著高于CVVHDF模式( $P = 0.001$ )。**结论** 总胆红素、枸橼酸剂量及乳酸越高、PaO<sub>2</sub>越低, RCA-CRRT的枸橼酸蓄积发生风险越高;与CVVHD模式相比, CVVHDF模式的RCA-CRRT的枸橼酸蓄积风险越低。

**【关键词】** 连续性肾脏替代治疗;局部枸橼酸抗凝;枸橼酸蓄积;影响因素

基金项目:四川省干部保健科研项目(2024-230)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250623-00347

## Analysis of influencing factors for citrate accumulation in critically ill patients with acute kidney injury undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation

Chen Zhongbin<sup>1</sup>, Tang Qing<sup>2</sup>, Xie Caixia<sup>3</sup>, Cha Lei<sup>1</sup>, Yang Qin<sup>1</sup>, Zeng Bin<sup>1</sup>, Chen Yanyu<sup>1</sup>, Liao Dong<sup>1</sup>, Huang Xinxin<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Surgical Intensive Care Unit, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; <sup>2</sup>Hemodialysis Center, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China; <sup>3</sup>Department of Nursing, Sichuan Provincial People's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu 610072, China

Corresponding author: Huang Xinxin, Email: 871250845@qq.com

**【Abstract】 Objective** To investigate the influencing factors of citrate accumulation in critically ill patients with acute kidney injury (AKI) undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation (RCA-CRRT). **Methods** A retrospective case-control study was conducted, enrolling AKI patients who received RCA-CRRT for  $\geq 24$  hours in the intensive care unit (ICU) of Sichuan Provincial People's Hospital from January 2023 to December 2024 as research subjects. Clinical data were collected, including gender, age, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) before RCA-CRRT initiation, mean blood lactic acid level, mean total bilirubin level from the start of RCA-CRRT to the occurrence of citrate accumulation, mean infusion dose of sodium citrate, mean partial pressure of arterial oxygen (PaO<sub>2</sub>), mean hourly volume of replacement or dialysate fluid, treatment dose, blood flow rate, treatment mode, and the occurrence of citrate accumulation during RCA-CRRT. Patients were divided into two groups based on the total calcium/ionized calcium ratio: a citrate accumulation group ( $\geq 2.5$ ) and a non-citrate accumulation group ( $< 2.5$ ). Baseline data were compared between the two groups. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression analyses were used to screen the influencing factors of citrate accumulation. Cumulative risk curves of

citrate accumulation were plotted to analyze the risk of citrate accumulation in different treatment modes [continuous veno-venous hemodialysis (CVVHD) vs. continuous veno-venous hemodiafiltration (CVVHDF)]. **Results** A total of 192 AKI patients were enrolled, with 393 circuits of RCA-CRRT treatment, among which citrate accumulation occurred in 134 circuits (34.1%). Univariate Cox proportional hazards analysis showed that treatment mode, total bilirubin level, sodium citrate dose, blood lactic acid level, PaO<sub>2</sub>, replacement fluid dose, treatment dose and SOFA score were potential influencing factors for citrate accumulation in AKI patients undergoing RCA-CRRT (all  $P < 0.1$ ). Multivariate Cox proportional hazards regression analysis revealed that CVVHD treatment mode [hazard ratio (HR)=2.329, 95% confidence interval (95%CI) was 1.396–3.884], elevated total bilirubin level (HR=1.004, 95%CI was 1.002–1.006), higher citrate dose (HR=1.001, 95%CI was 1.000–1.001) and elevated blood lactic acid level (HR=1.091, 95%CI was 1.036–1.148) were risk factors for citrate accumulation (all  $P < 0.05$ ), while elevated PaO<sub>2</sub> was a protective factor (HR=0.990, 95%CI was 0.900–1.008,  $P < 0.05$ ). The cumulative risk curve of citrate accumulation indicated that the incidence of citrate accumulation in the CVVHD mode was significantly higher than that in the CVVHDF mode ( $P = 0.001$ ). **Conclusions** Higher total bilirubin, higher sodium citrate dose, higher lactate, and lower PaO<sub>2</sub> are associated with an increased risk of citrate accumulation during RCA-CRRT. Compared with the CVVHD mode, the CVVHDF mode confers a lower risk of citrate accumulation in patients undergoing RCA-CRRT.

**【Key words】** Continuous renal replacement therapy; Regional citrate anticoagulation; Citrate accumulation; Influencing factor

**Fund program:** Sichuan Provincial Cadre Health Research Project (2024–230)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250623-00347

枸橼酸蓄积是指在局部枸橼酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA) 的连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 过程中, 枸橼酸盐进入患者体内的剂量超过机体的代谢能力而蓄积在患者体内<sup>[1]</sup>。枸橼酸蓄积是 RCA-CRRT 常见的并发症, 可导致患者内环境的酸碱平衡紊乱, 提高患者的病死率<sup>[2-4]</sup>, 从而阻碍了 RCA 在 CRRT 中的广泛应用。可见, 枸橼酸蓄积成为临床急需解决的问题, 而确定其影响因素是解决问题的前提。目前, RCA-CRRT 研究方向主要集中在肝衰竭患者的安全性<sup>[5]</sup>及枸橼酸蓄积的间接预测<sup>[6]</sup>方面, 其中林金锋等<sup>[7]</sup>的研究探讨了肝衰竭患者行 RCA-CRRT 后发生枸橼酸蓄积的影响因素, 而对于 RCA-CRRT 治疗时间长的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 重症患者发生枸橼酸蓄积的研究甚少。因此, 本研究以行 RCA-CRRT 的 AKI 重症患者为研究对象, 探讨枸橼酸蓄积的影响因素, 旨在为解决枸橼酸蓄积问题提供理论依据。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:** 采用回顾性病例对照研究方法, 选择 2023 年 1 月至 2024 年 12 月四川省人民医院重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 收治的行 RCA-CRRT 的 AKI 患者作为研究对象。

**1.1.1 纳入标准:** RCA-CRRT 治疗时间  $\geq 24$  h 且治疗模式为连续性静脉-静脉血液透析 (continuous veno-venous hemodialysis, CVVHD) 或连续性静脉-静脉血液透析滤过 (continuous veno-venous hemodiafiltration, CVVHDF)。

**1.1.2 排除标准:** RCA-CRRT 治疗过程中更换抗凝模式或 RCA-CRRT 治疗数据不完整。

**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: 2022-97), 所有治疗和检测均获得过患者或家属的知情同意。

**1.2 RCA-CRRT 方案:** CRRT 机型为费森尤斯 5008 与健帆 DX-10, 滤器型号为 AV1000S, 置换液为青山利康的成品置换液, 枸橼酸钠为 4% 枸橼酸三钠溶液, 钙剂为葡萄糖酸钙, 治疗模式为 CVVHD 或 CVVHDF。RCA 治疗方案: 血流速度 120 ~ 150 mL/min, 枸橼酸钠的初始剂量为 180 mL/h, 葡萄糖酸钙泵入的初始剂量为 5 mL/h, 目标滤器后钙离子浓度为 0.2 ~ 0.4 mmol/L, 目标全身钙离子浓度为 1.0 ~ 1.2 mmol/L, 上机后 2 h 查血气分析, 调整后再间隔 4 h 查血气分析, 根据滤器后钙离子浓度和全身钙离子浓度动态调节枸橼酸钠与钙的剂量, 每日 6:00 行生化钙与游离钙检测, 若生化钙 / 游离钙比值  $\geq 2.5$  则诊断为枸橼酸蓄积<sup>[8]</sup>。

**1.3 资料收集及分组:** 收集患者的性别、年龄、上机前的序贯器官衰竭评分 (Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)、上机至发生枸橼酸蓄积的血乳酸均值、总胆红素均值、枸橼酸钠泵入的平均剂量、动脉血氧分压 (arterial partial pressure of oxygen, PaO<sub>2</sub>) 均值、置换液或透析液每小时的平均用量、治疗剂量、血流速度、治疗模式及 RCA-CRRT 过程中枸橼酸蓄积的发生情况。根据生化钙 / 游离钙比值将患者分为枸橼酸蓄积组 ( $\geq 2.5$ ) 和无枸橼酸蓄积组 ( $< 2.5$ )。

**1.4 统计学方法:**使用 SPSS 27.0 与 R 4.5.0 软件进行统计分析。符合正态分布的连续变量以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,采用配对 *t* 检验;不符合正态分布的连续变量以中位数(四分位数)[ $M(Q_1, Q_3)$ ]表示,采用 Wilcoxon 秩和检验。分类变量以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验。将单因素 Cox 比例风险回归分析中  $P < 0.1$  的变量纳入多因素 Cox 比例风险回归分析;绘制 RCA-CRRT 不同治疗模式下枸橼酸蓄积的累积风险曲线,分析行 CVVHD 与 CVVHDF 的重症患者的枸橼酸蓄积发生风险。检验水准  $\alpha$  值取双侧 0.05。

**2 结果**

**2.1 患者基本情况:**共纳入 192 例 AKI 患者,其中男性 130 例,女性 62 例;年龄 ( $54.74 \pm 15.26$ ) 岁,范围 19 ~ 87 岁;行 RCA-CRRT 治疗 393 例次,其中发生枸橼酸蓄积 134 例次 (34.1%),未发生枸橼酸蓄积 259 例次 (65.9%)。两组间的管路寿命、治疗模式、枸橼酸剂量、乳酸和 PaO<sub>2</sub> 差异均有统计学意义 (均  $P < 0.05$ ; 表 1)。

**2.2 枸橼酸蓄积的单因素 Cox 分析(表 2):**单因素 Cox 分析显示,治疗模式、总胆红素、枸橼酸剂量、乳酸水平、PaO<sub>2</sub>、置换液剂量、治疗剂量和 SOFA 评分可能是行 RCA-CRRT 的 AKI 患者发生枸橼酸蓄积的影响因素 (均  $P < 0.1$ )。

**2.3 枸橼酸蓄积的多因素 Cox 分析(表 3):**多因素 Cox 分析显示, CVVHD 模式、总胆红素升高、枸橼酸剂量升高、乳酸升高是行 RCA-CRRT 的 AKI 患者发生枸橼酸蓄积的危险因素, PaO<sub>2</sub> 升高是行 RCA-CRRT 的 AKI 患者发生枸橼酸蓄积的保护因素 (均  $P < 0.05$ )。

**表 2 行 RCA-CRRT 的 AKI 患者发生枸橼酸蓄积的单因素 Cox 比例风险回归分析**

变量	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	<i>df</i>	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
治疗模式 <sup>a</sup>	1.150	0.305	14.222	1	<0.001	3.159	1.738 ~ 5.744
总胆红素	0.005	0.001	19.770	1	<0.001	1.005	1.003 ~ 1.007
枸橼酸剂量	0.001	0.000	3.845	1	0.050	1.001	1.000 ~ 1.001
乳酸	0.094	0.028	11.301	1	0.001	1.099	1.040 ~ 1.161
PaO <sub>2</sub>	0.003	0.002	3.581	1	0.051	0.993	0.908 ~ 1.007
置换液剂量	0.001	0.001	3.613	1	0.057	1.001	1.000 ~ 1.001
治疗剂量	-0.056	0.032	3.102	1	0.078	0.945	0.888 ~ 1.006
血流速度	0.011	0.008	1.774	1	0.183	1.011	0.995 ~ 1.028
SOFA 评分	-0.046	0.027	2.875	1	0.090	0.955	0.905 ~ 1.007

注:<sup>a</sup> 治疗模式包括连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)与连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF);RCA 为局部枸橼酸抗凝,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,AKI 为急性肾损伤,PaO<sub>2</sub> 为动脉血氧分压,SOFA 为序贯器官衰竭评分,*df* 为自由度,HR 为风险比,95%CI 为 95% 置信区间

**表 3 行 RCA-CRRT 的 AKI 患者发生枸橼酸蓄积的多因素 Cox 比例风险回归分析**

变量	$\beta$ 值	$s_e$	$\chi^2$ 值	<i>df</i>	<i>P</i> 值	HR 值	95%CI
治疗模式 <sup>a</sup>	0.845	0.261	10.492	1	0.001	2.329	1.396 ~ 3.884
总胆红素	0.004	0.001	16.727	1	<0.001	1.004	1.002 ~ 1.006
枸橼酸剂量	0.001	0.000	4.718	1	0.030	1.001	1.000 ~ 1.001
乳酸	0.087	0.026	10.984	1	0.001	1.091	1.036 ~ 1.148
PaO <sub>2</sub>	0.004	0.002	6.431	1	0.011	0.990	0.900 ~ 1.008
置换液剂量	0.001	0.000	4.022	1	0.055	1.001	1.000 ~ 1.001
治疗剂量	-0.061	0.032	3.641	1	0.056	0.941	0.884 ~ 1.002
SOFA 评分	-0.049	0.027	3.300	1	0.069	0.952	0.902 ~ 1.004

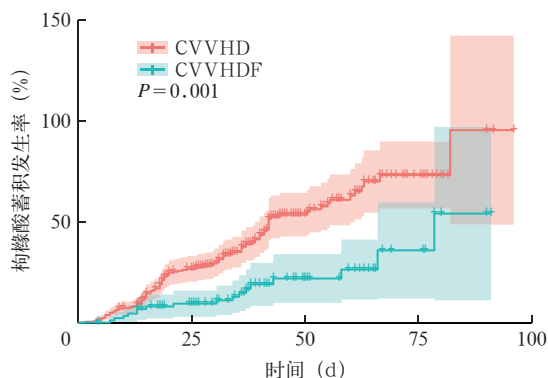
注:<sup>a</sup> 治疗模式包括连续性静脉-静脉血液透析(CVVHD)与连续性静脉-静脉血液透析滤过(CVVHDF);RCA 为局部枸橼酸抗凝,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,AKI 为急性肾损伤,PaO<sub>2</sub> 为动脉血氧分压,SOFA 为序贯器官衰竭评分,*df* 为自由度,HR 为风险比,95%CI 为 95% 置信区间

**2.4 CVVHD 与 CVVHDF 的枸橼酸蓄积累积风险曲线(图 1):**行 CVVHDF 患者的枸橼酸蓄积发生率低于 CVVHD 枸橼酸蓄积发生率 ( $P = 0.001$ )。

**表 1 有无枸橼酸蓄积两组行 RCA-CRRT 的 AKI 患者的基线资料比较**

变量	无枸橼酸蓄积组 (259 例)	枸橼酸蓄积组 (134 例)	统计量值	<i>P</i> 值
管路寿命 [h, $M(Q_1, Q_3)$ ]	41.50 (28.75, 58.00)	19.25 (14.00, 37.00)	$Z = -2.314$	0.012
治疗模式 [例 (%)]			$\chi^2 = 12.660$	<0.001
CVVHD	183 (70.7)	117 (87.3)		
CVVHDF	76 (29.3)	17 (12.7)		
总胆红素 [ $\mu\text{mol/L}$ , $M(Q_1, Q_3)$ ]	22.60 (12.15, 45.50)	26.45 (15.03, 61.07)	$Z = -1.982$	0.064
枸橼酸剂量 [mL/h, $M(Q_1, Q_3)$ ]	197.67 (186.67, 215.92)	226.40 (220.41, 235.19)	$Z = -2.765$	<0.001
乳酸 (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ )	2.74 ± 0.84	3.78 ± 1.05	$t = -3.082$	0.002
PaO <sub>2</sub> (mmHg, $\bar{x} \pm s$ )	117.05 ± 30.37	130.66 ± 53.75	$t = -2.720$	0.007
置换液剂量 (mL/h, $\bar{x} \pm s$ )	1 676.83 ± 452.65	1 666.42 ± 395.26	$t = 0.240$	0.814
治疗剂量 (mL · kg <sup>-1</sup> · h <sup>-1</sup> , $\bar{x} \pm s$ )	29.60 ± 4.92	29.00 ± 4.19	$t = 1.270$	0.206
血流速度 (mL/min, $\bar{x} \pm s$ )	122.04 ± 10.14	122.39 ± 11.93	$t = -0.290$	0.772
SOFA 评分 (分, $\bar{x} \pm s$ )	12.01 ± 3.78	12.31 ± 3.90	$t = -0.720$	0.474

注:RCA 为局部枸橼酸抗凝,CRRT 为连续性肾脏替代治疗,AKI 为急性肾损伤, CVVHD 为连续性静脉-静脉血液透析, CVVHDF 为连续性静脉-静脉血液透析滤过, PaO<sub>2</sub> 为动脉血氧分压, SOFA 为序贯器官衰竭评分; 1 mmHg = 0.133 kPa



注: RCA 为局部枸橼酸抗凝, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, AKI 为急性肾损伤, CVVHD 为连续性静脉-静脉血液透析, CVVHDF 为连续性静脉-静脉血液透析滤过

图 1 不同 RCA-CRRT 治疗模式两组 AKI 患者发生枸橼酸蓄积的累积风险曲线

### 3 讨论

本研究显示,治疗模式是影响枸橼酸蓄积的重要因素,累积风险曲线分析显示,行 CVVHDF 患者的枸橼酸蓄积发生率低于 CVVHD 枸橼酸蓄积发生率。其原因可能为 CVVHD 是透析模式,物质交换通过中空纤维膜内外浓度差,以弥散的方式实现; CVVHDF 是透析与滤过模式,物质交换通过中空纤维膜内外浓度差与压力差,以弥散与对流的方式实现<sup>[9]</sup>;与 CVVHD 模式相比, CVVHDF 模式的 CRRT 的中空纤维膜内外物质交换增加了对流交换方式,从而增加了枸橼酸盐经过滤器的过滤率<sup>[10]</sup>; CVVHDF 模式通过滤器超滤的量=净超滤剂量+置换液剂量,这也可能导致枸橼酸盐的丢失剂量增加,从而使枸橼酸盐进入患者体内的剂量减少,枸橼酸蓄积发生率降低。因此,对于枸橼酸蓄积的高风险人员,行 CRRT 治疗时,可通过选择治疗模式以降低枸橼酸蓄积发生率。

本研究还显示,枸橼酸钠泵入的剂量是枸橼酸蓄积的重要影响因素,枸橼酸钠剂量越大,枸橼酸蓄积发生风险越高。枸橼酸钠是一种小分子抗凝物质,分子式为  $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$ ,呈弱碱性,能螯合参与机体内凝血途径的钙离子(又称为凝血因子 IV)<sup>[9]</sup>。在 CRRT 管路引血段泵入枸橼酸钠,通过枸橼酸钠与血液中钙离子螯合,将 CRRT 管路钙离子浓度控制在  $0.2 \sim 0.4 \text{ mmol/L}$ <sup>[11]</sup>,从而实现 CRRT 管路的局部抗凝。枸橼酸钠为浓度依赖,泵入剂量为血流速度的  $1.5 \sim 1.7$  倍,血流速度越大,枸橼酸钠的泵入剂量相应增大<sup>[12]</sup>。2021 年,王妍团队<sup>[13]</sup>通过回顾性研究发现,滤器后钙离子浓度  $\leq 0.45 \text{ mmol/L}$  组、 $0.45 \sim 0.55 \text{ mmol/L}$  组及  $\geq 0.55 \text{ mmol/L}$  组的 RCA-CRRT 滤

器寿命差异无统计学意义;2023 年,Assefi 团队<sup>[14]</sup>通过前瞻性对照研究证实,滤器后钙离子低浓度组 ( $0.25 \sim 0.35 \text{ mmol/L}$ ) 与高浓度组 ( $0.35 \sim 0.50 \text{ mmol/L}$ ) 的 RCA-CRRT 管路寿命差异无统计学意义;2024 年,王宝栋团队<sup>[15]</sup>也通过回顾病历资料发现,滤器后钙离子低浓度组 ( $0.25 \sim 0.35 \text{ mmol/L}$ ) 与高浓度组 ( $0.35 \sim 0.50 \text{ mmol/L}$ ) 的 RCA-CRRT 管路寿命差异无统计学意义。可见,在临床上可通过适当调高滤器后目标钙离子目标浓度范围,以减少枸橼酸钠用量。因此,在 RCA-CRRT 中,对于因枸橼酸钠用量过大导致的枸橼酸蓄积,可以通过降低 CRRT 管路的血流速度或适当降低滤器后钙离子浓度目标范围,以降低枸橼酸钠用量,从而降低枸橼酸蓄积发生率。

本研究表明,总胆红素与枸橼酸蓄积呈正相关,  $\text{PaO}_2$  与枸橼酸蓄积呈负相关。枸橼酸盐在人体内主要通过肝脏、肌肉及肾脏的三羧酸循环代谢,而三羧酸循环是一个有氧代谢的过程<sup>[16]</sup>,此研究结果与枸橼酸盐的代谢理论一致。因此, RCA-CRRT 过程中,应关注患者  $\text{PaO}_2$  及总胆红素值的变化并及时干预,减少枸橼酸蓄积的发生。本研究中乳酸与枸橼酸蓄积呈正相关,与国外研究者的研究结果一致<sup>[2,17]</sup>,乳酸值越高,枸橼酸蓄积发生风险越大。其原因为:① 患者的病情越重乳酸值越高,当呼吸系统与肝脏代谢发生障碍时,患者乳酸值就会升高,呼吸系统与肝脏系统的代谢障碍直接抑制枸橼酸的代谢<sup>[18]</sup>;② 当乳酸值升高时,其代谢产物丙酮酸产量增加,丙酮酸也会抑制三羧酸循环对枸橼酸的代谢,从而导致枸橼酸蓄积风险增加<sup>[19]</sup>。因此,乳酸的动态变化也可间接反映三羧酸循环的代谢情况,从而预测枸橼酸蓄积。

综上所述,在 RCA-CRRT 中,与 CVVHD 模式相比, CVVHDF 模式下的枸橼酸蓄积发生率较低;枸橼酸钠用量越大、 $\text{PaO}_2$  越低、总胆红素值与乳酸值越高,枸橼酸蓄积发生率越高。因此,对于枸橼酸蓄积的高风险人群,选择合理的治疗模式尤为重要,治疗过程中应动态评估患者的  $\text{PaO}_2$ 、乳酸及总胆红素值,一旦发生枸橼酸蓄积,应评估其原因,并针对原因制定相应干预措施,而不是盲目暂停枸橼酸抗凝。此外,本研究为单中心回顾性研究,存在数据偏移,在治疗模式比较的选择上仅有 CVVHD 与 CVVHDF,未纳入其他模式,存在治疗模式不全的缺陷,其原因为本研究中心 CVVH 模式的 RCA-CRRT 较少,因此需要更多前瞻性多中心干预性研究进一步证实。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 陈仲斌: 酝酿和设计实验、起草文章、获取研究经费; 唐晴、谢彩霞: 分析/解释数据、统计分析; 查雷: 分析/解释数据、指导; 杨琴、曾斌、陈沿宇、廖东: 采集数据、分析/解释数据, 行政、技术或材料支持; 黄欣欣: 酝酿和设计实验、对文章的知识性内容作批评性审阅、支持性贡献

### 参考文献

- [1] Szamosfalvi B, Puri V, Sohaney R, et al. Regional citrate anticoagulation protocol for patients with presumed absent citrate metabolism[J]. *Kidney360*, 2020, 2(2): 192–204. DOI: 10.34067/KID.0005342020.
- [2] Khadzhyov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation[J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(9): e941–e946. DOI: 10.1097/CCM.0000000000002501.
- [3] Gautam SC, Lim J, Jaar BG. Complications associated with continuous RRT[J]. *Kidney360*, 2022, 3(11): 1980–1990. DOI: 10.34067/KID.0000792022.
- [4] Schneider AG, Journois D, Rimmelé T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload?[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 281. DOI: 10.1186/s13054-017-1880-1.
- [5] Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in liver failure patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 22. DOI: 10.1186/s13054-019-2317-9.
- [6] To HHM, Kwan AMC, Leung NYY, et al. A prospective study on serum citrate levels and clinical correlations in patients receiving regional citrate anticoagulation[J]. *Clin Kidney J*, 2022, 16(2): 285–292. DOI: 10.1093/ckj/sfac223.
- [7] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20201102-00698.
- [8] Hong QX, Chen SY, He YC, et al. Construction and validation of a prediction model for the risk of citrate accumulation in patients with hepatic insufficiency receiving continuous renal replacement therapy with citrate anticoagulation[J]. *BMC Nephrol*, 2024, 25(1): 27. DOI: 10.1186/s12882-024-03462-9.
- [9] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 32. DOI: 10.1186/s13613-020-0648-y.
- [10] 龚德华, 季大玺, 谢红浪, 等. 连续性肾脏替代治疗剂量对溶质清除率的影响[J]. *中华内科杂志*, 2001, 40(3): 183–186. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2001.03.012.
- [11] 陈仲斌, 潘灵爱, 吕静, 等. 局部枸橼酸抗凝的持续性肾脏替代治疗管路寿命影响因素研究进展[J]. *护理研究*, 2022, 36(24): 4447–4450. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.24.024.
- [12] Emergency Medical Doctor Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Management of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: guideline recommendations from Chinese emergency medical doctor consensus[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 23. DOI: 10.1186/s40779-023-00457-9.
- [13] 王妍, 张北源, 郭晓芳, 等. 重症患者局部枸橼酸抗凝行连续性静脉-静脉血液滤过离子钙浓度的探讨[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(2): 119–123. DOI: 10.3969/j.issn.1006-298X.2021.02.004.
- [14] Assefi M, Leurent A, Blanchard F, et al. Impact of increasing post-filter ionized calcium target on filter lifespan in renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: a before-and-after study[J]. *J Crit Care*, 2023, 78: 154364. DOI: 10.1016/j.jccr.2023.154364.
- [15] 王宝栋, 唐前容, Mali N, 等. 滤器后离子钙浓度对应用局部枸橼酸抗凝进行连续性肾脏替代治疗体外循环寿命的影响[J]. *中华医学杂志*, 2024, 104(44): 4081–4086. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20240509-01080.
- [16] Li XL, Yang YY, Zhang B, et al. Lactate metabolism in human health and disease[J]. *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 305. DOI: 10.1038/s41392-022-01151-3. Erratum in: *Signal Transduct Target Ther*, 2022, 7(1): 372. DOI: 10.1038/s41392-022-01206-5.
- [17] Tan JN, Haroon SWP, Mukhopadhyay A, et al. Hyperlactatemia predicts citrate intolerance with regional citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy[J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(5): 418–425. DOI: 10.1177/0885066617701068.
- [18] Yao S, Chai HY, Tao T, et al. Role of lactate and lactate metabolism in liver diseases (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2024, 54(1): 59. DOI: 10.3892/ijmm.2024.5383.
- [19] Honoré PM, Rimmelé T, Joannes-Boyau O. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy[J]. *Intensive Care Med*, 2024, 50(9): 1553–1556. DOI: 10.1007/s00134-024-07531-3.

(收稿日期: 2025-06-23)

(本文编辑: 张耘菲)

## • 科研新闻速递 •

### 危重患者增加肠内蛋白质摄入: TARGET 蛋白随机临床试验

在重症监护病房中,营养支持对于改善患者的临床结果至关重要。近年来,国际临床实践指南建议在重症患者中增加肠内蛋白质的摄入量,目标为每日至少  $1.2 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。然而,实际情况是,许多患者的蛋白质摄入量仅为推荐量的 50%~60%。尽管有研究表明,增加蛋白质摄入可能有助于减缓肌肉萎缩和虚弱,但现有的随机临床试验(RCT)结果却显示,增加蛋白质摄入并未显著改善患者的住院时间或生存质量。近期有澳大利亚和新西兰学者共同进行了一项多中心 RCT,旨在探讨增加肠内蛋白质摄入是否能提高重症患者的生存天数和出院率。这项集群随机、交叉、开放标签试验在澳大利亚和新西兰的 8 个重症监护病房(ICU)进行,招募了 2022 年 5 月 23 日至 2023 年 8 月 23 日接受肠内营养的危重患者。患者被随机分配接受高蛋白(100 g/L)或常规蛋白(63 g/L)的等热量肠内营养配方,各 ICU 在为期 12 个月的研究中交替使用这两种配方,每次持续 3 个月。主要结局为第 90 天时存活且无需入住原住院医院的天数;次要结局包括存活患者的住院天数、存活率、有创通气时间、ICU 和住院时间、气管切开和新肾脏替代治疗的发生率等。结果显示:共纳入 3 397 例患者(中位年龄 61 岁,64% 为男性)。高蛋白组和常规蛋白组在第 90 天时存活且无需住院的中位天数分别为 62 d、64 d,调整后的组间中位数差异为  $-1.97 \text{ d}$  [95% 置信区间(95%CI)为  $-7.24 \sim 3.30$ ,  $P=0.46$ ]。两组在第 90 天的存活率相似[高蛋白组为 72.6%,常规蛋白组为 74.0%(风险比为 0.99, 95%CI 为 0.95~1.03)]。次要结局方面,两组在存活患者的住院天数差异为 0.01 d(95%CI 为  $-1.94 \sim 1.96$ );有创通气时间差异为 6.8 h(95%CI 为  $-3.0 \sim 16.5$ );ICU 住院时间的特定原因风险比(指活着出 ICU 的时间,将 ICU 中的死亡视为竞争风险)为 0.93 (95%CI 为 0.88~1.00),而总住院时间的特定原因风险比(指活着出院的时间,将医院中的死亡视为竞争风险)为 0.96 (95%CI 为 0.90~1.02);气管切开术发生率的风险比为 1.15 (95%CI 为 0.66~2.01);肾脏替代治疗发生率的风险比为 0.97 (95%CI 为 0.81~1.16);差异均无统计学意义。两组的出院去向相似。研究人员据此得出结论:在危重患者中,增加肠内蛋白质摄入并未改善第 90 天时存活且无需住院的天数。这些数据不支持在危重疾病期间常规增加肠内蛋白质摄入。

蒋佳维、李银平,编译自《JAMA》,2025, 334(4): 319–328