· 论著 ·

局部枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗中滤器后游离钙离子目标值的优化：一项回顾性队列研究

钟晓媛[1]　周晶[1]　郭一言[1]　张瑜[1]　程佳欢[1]　马云蛟[1]　张华忠[2]　左祥荣[3]

[1]南京医科大学第一附属医院急诊科综合监护病区，南京 210029；[2]南京医科大学第一附属医院急诊科，南京 210029；[3]南京医科大学第一附属医院重症医学科，南京 210029

通信作者：左祥荣，Email：13913979197@139.com

【摘要】 目的 探讨局部枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗（RCA-CRRT）不同滤器后游离钙离子（$pfCa^{2+}$）水平对滤器寿命及代谢性并发症的影响。**方法** 采用回顾性队列研究方法，选择 2024 年 4 月至 2025 年 5 月南京医科大学第一附属医院重症监护病房（ICU）收治的接受 RCA-CRRT 的患者。根据单次 RCA-CRRT 期间 $pfCa^{2+}$ 中位数分为 5 组：A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$＜0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$＜0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L＜$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L＜$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L。主要结局指标为滤器寿命（自 RCA-CRRT 开始至滤器凝血堵塞或运行 72 h 后程序性更换而终止使用的时间）；次要结局指标为代谢性并发症发生率。针对滤器寿命，采用单因素 Fine-Gray 竞争风险模型进行敏感性分析；绘制 72 h 滤器寿命 Kaplan-Meier 曲线；比较各组 72 h 累积滤器维持功能概率和代谢性并发症发生率。**结果** 初始入选 RCA-CRRT 261 例次，排除因更改参数或抗凝模式及数据缺失＞20% 的 10 例次治疗后，最终纳入 100 例患者、共 251 例次治疗。251 例次治疗中，滤器凝血因素下机 170 例次（占 67.7%），非凝血因素下机 26 例次（占 10.4%），达到 72 h 治疗目标下机 55 例次（占 21.9%）。A、B、C、D、E 组分别为 17、61、118、42、13 例次；枸橼酸剂量（枸橼酸钠流速 / 血流速）随 $pfCa^{2+}$ 升高呈递减趋势（P＜0.05），A 组最高〔1.47（1.27，1.53）〕，E 组最低〔1.20（1.10，1.28）〕；各组葡萄糖酸钙泵速中位数均为 5 mL/h；碳酸氢钠泵速除 B 组中位数为 30 mL/h 外，其他各组均为 50 mL/h。Fine-Gray 竞争风险模型分析显示，随着 $pfCa^{2+}$ 升高，滤器凝血因素下机累积发生率呈上升趋势（P＜0.05），其中 B 组和 C 组均低于 D 组（均 P＜0.05），而 B 组与 C 组差异无统计学意义（P＞0.05）。排除非凝血因素下机后，对 225 例次治疗进行分析，总体滤器寿命为 56.5（38.5，71.3）h；A、B、C、D、E 组分别为 14、59、100、41、11 例次，滤器寿命分别为 58.3（31.9，72.0）、66.0（52.0，72.0）、58.5（44.0，71.0）、36.0（22.5，68.0）、29.0（17.0，48.0）h。各组间滤器寿命差异具有统计学意义（H=31.706，P＜0.001），其中 B 组、C 组滤器寿命均长于 D 组、E 组（均 P＜0.05）。Kaplan-Meier 曲线显示，各组 72 h 累积滤器维持功能概率差异有统计学意义（χ^2=31.822，P＜0.001），其中 B 组高于 D 组、E 组，C 组高于 E 组（均 P＜0.005），而 B 组与 C 组差异无统计学意义（P＞0.005）。代谢性并发症中，低钠血症〔41.0%（103/251）〕与代谢性碱中毒〔38.2%（96/251）〕最常见。各组间高钙血症、低钠血症、高钠血症发生率差异有统计学意义（均 P＜0.05）。B 组高钙血症发生率最高〔19.7%（12/61）〕，E 组高钠血症发生率最高〔23.1%（3/13）〕，C 组高钙血症发生率〔5.9%（7/118）〕与高钠血症发生率〔1.7%（2/118）〕均处于较低水平。**结论** RCA-CRRT 期间将 $pfCa^{2+}$ 维持在 0.35～0.40 mmol/L 与滤器寿命延长及高钙血症、高钠血症等代谢性并发症发生率降低相关，可能是兼顾滤器寿命与代谢性并发症风险的较理想的目标范围。

【关键词】 连续性肾脏替代疗法；局部枸橼酸抗凝；滤器后游离钙离子；滤器寿命；代谢性并发症

基金项目：江苏省人民医院 2022 年度临床能力提升工程项目（JSPH-MC-2022-27）

DOI：10.3760/cma.j.cn121430-20260525-00256

Optimization of post-filter ionized calcium target in continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation: a retrospective cohort study

Zhong Xiaoyuan[1], Zhou Jing[1], Guo Yiyan[1], Zhang Yu[1], Cheng Jiahuan[1], Ma Yunjiao[1], Zhang Huazhong[2], Zuo Xiangrong[3]

[1]Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; [2]Department of Emergency Medicine, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China; [3]Department of Critical Care Medicine, The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University, Nanjing 210029, China

Corresponding author: Zuo Xiangrong, Email: 13913979197@139.com

【Abstract】 Objective To investigate the impact of different levels of post-filter ionized calcium ($pfCa^{2+}$) on filter lifespan and metabolic complications during regional citrate anticoagulation continuous renal replacement therapy (RCA-CRRT). **Methods** A retrospective cohort study was conducted. Patients who underwent RCA-CRRT in the intensive care unit (ICU) of The First Affiliated Hospital with Nanjing Medical University from April 2024 to May 2025 were enrolled. Based on the median of all $pfCa^{2+}$ values during each RCA-CRRT session, sessions were divided into five groups: group A with 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.30 mmol/L, group B with 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.35 mmol/L, group C with 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L, group D with 0.40 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L, and group E with 0.45 mmol/L< $pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L. The primary outcome was filter lifespan, defined as the time from the start of RCA-CRRT to

circuit termination due to filter clotting or elective replacement after 72 hours. The secondary outcome was the incidence of metabolic complications. A univariate Fine-Gray competing risk model was used for sensitivity analysis of filter lifespan. The 72-hour Kaplan-Meier curve for filter lifespan was plotted, and the 72-hour cumulative probability of filter remaining functional and the incidences of metabolic complications were compared among groups. **Results** Initially, 261 RCA-CRRT sessions were screened. After excluding 10 sessions due to parameter changes, anticoagulation mode modifications, or >20% missing core data, a total of 251 sessions from 100 patients were enrolled. Among the 251 sessions, 170 (67.7%) were terminated due to filter clotting, 26 (10.4%) were discontinued for non-clotting reasons, and 55 (21.9%) were electively discontinued after reaching the 72-hour target. The numbers of sessions in groups A, B, C, D, and E were 17, 61, 118, 42, and 13, respectively. The citrate dose (citrate flow rate/blood flow rate) showed a decreasing trend as $pfCa^{2+}$ increased (P<0.05), with the highest in group A [1.47 (1.27, 1.53)] and the lowest in group E [1.20 (1.10, 1.28)]. The median calcium gluconate infusion rate was 5 mL/h in all groups. The median sodium bicarbonate infusion rate was 30 mL/h in group B and 50 mL/h in the other group. The Fine-Gray competing risk model analysis showed that with the increase in $pfCa^{2+}$, the cumulative incidence of filter clotting showed an upward trend (P<0.05), and the cumulative incidence was lower in both group B and group C than in group D (both P<0.05), and did not differ significantly between group B and group C (P>0.05). After excluding sessions with non-clotting discontinuations, 225 sessions were analyzed. The overall median filter lifespan was 56.5 (38.5, 71.3) hours. The number of sessions in groups A, B, C, D, and E were 17, 61, 118, 42, and 13, respectively, and the median filter lifespans were 58.3 (31.9, 72.0), 66.0 (52.0, 72.0), 58.5 (44.0, 71.0), 36.0 (22.5, 68.0), and 29.0 (17.0, 48.0) hours, respectively, with a statistically significant difference among groups (H=31.706, P<0.001). Groups B and C had significantly longer filter lifespans than groups D and E (all P<0.05). The Kaplan-Meier curves showed that the difference in 72-hour cumulative probability of filter remaining functional among the five groups was statistically significant (χ^2=31.822, P<0.001), which was higher in group B than in groups D and E, and higher in group C than in group E (all P<0.005), and no significant difference was found between group B and group C (P>0.005). Among metabolic complications, hyponatremia [41.0% (103/251)] and metabolic alkalosis [38.2% (96/251)] were the most common. The incidences of hypercalcemia, hyponatremia, and hypernatremia differed significantly among groups (all P<0.05). The highest incidence of hypercalcemia was observed in group B [19.7% (12/61)], and the highest incidence of hypernatremia was observed in group E [23.1% (3/13)]. Group C exhibited relatively low incidences of both hypercalcemia [5.9% (7/118)] and hypernatremia [1.7% (2/118)]. **Conclusions** Maintaining $pfCa^{2+}$ at 0.35–0.40 mmol/L during RCA-CRRT was associated with a relatively long filter lifespan and a lower incidence of metabolic complications, such as hypercalcemia and hypernatremia. This target range may represent a relatively ideal balance between filter lifespan and metabolic complications.

【**Key words**】 Continuous renal replacement therapy; Regional citrate anticoagulation; Post-filter ionized calcium; Filter lifespan; Metabolic complication

Fund program: The Clinical Capacity Improvement Project of Jiangsu Province Hospital (JSPH-MC-2022-27)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20260525-00256

连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）是重症患者的重要器官功能支持手段。局部枸橼酸抗凝（regional citrate anticoagulation，RCA）因出血风险低、炎症激活少等优势[1]，被指南推荐为 CRRT 首选抗凝方案[2]。尽管 RCA 可能导致枸橼酸蓄积、酸碱失衡、钙钠代谢紊乱等代谢并发症，给患者带来潜在的致命风险，但通过规范监测和合理处置可有效预防和控制[2-3]。

在 RCA-CRRT 管理中，滤器后游离钙离子（post-filter ionized calcium，$pfCa^{2+}$）浓度监测对于明确抗凝效果至关重要。国内指南建议 $pfCa^{2+}$ 维持在 0.25～0.40 mmol/L，以实现理想的局部抗凝并延长滤器寿命[2]。然而，临床实践中发现 $pfCa^{2+}$ 通常个体差异大，适宜区间仍有争议。有研究者发现，将 $pfCa^{2+}$ 上限放宽至 0.50 mmol/L 仍可达到合格的抗凝效果[4]；Assefi 等[5]认为，将 $pfCa^{2+}$ 维持在 0.25～0.35 mmol/L 会增加枸橼酸蓄积的风险。目前研究大多集中于优化 Ca^{2+} 测定点、血浆枸橼酸浓度检测、$pfCa^{2+}$ 建模等技术路径[6-7]，较少探讨 $pfCa^{2+}$ 水平与滤器寿命及代谢性并发症的关联。基于此，本研究旨在探讨不同 $pfCa^{2+}$ 水平对滤器寿命及代谢性并发症的影响，进而探索 RCA 中 $pfCa^{2+}$ 的最佳目标范围，以期为优化 RCA-CRRT 管理提供临床依据。

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 2024 年 4 月至 2025 年 5 月南京医科大学第一附属医院重症监护病房（intensive care unit，ICU）收治的接受 RCA-CRRT 的患者。

1.1.1　纳入标准：① 年龄≥18 岁；② ICU 住院时间≥24 h；③ 采用连续性静脉-静脉血液透析滤过（continuous veno-venous hemodiafiltration，CVVHDF）模式；④ 置换液与透析液治疗剂量均为 1 000 mL/h；⑤ 使用血液净化用中心静脉导管。

1.1.2　排除标准：① 治疗过程中更换抗凝方案或治疗参数；② 联合体外膜肺氧合治疗；③ 联合血液灌流等其他血液净化技术；④ $pfCa^{2+}$、血气分析、实验

室信息系统中电解质、CRRT 记录单中治疗参数等核心指标数据缺失＞20%；⑤ 合并重度肝功能损伤；⑥ 存在难以纠正的休克（乳酸＞2 mmol/L）。

1.2 伦理学：本研究符合医学伦理学标准，通过南京医科大学第一附属医院伦理委员会审查批准（审批号：2025-SR-550）。

1.3 分组方法：以单次治疗期间监测到的 $pfCa^{2+}$ 的中位数作为依据，通过决策树离散划分为 5 组：A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$＜0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$＜0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L＜$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L＜$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L。

1.4 资料收集：数据来源于医院信息系统、实验室信息系统及 CRRT 记录单。由项目小组制定数据收集表，包括一般资料〔性别、年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、入院诊断〕、治疗参数（枸橼酸钠、碳酸氢钠、葡萄糖酸钙剂量）及实验室数据（$pfCa^{2+}$、血气分析、肝功能、凝血功能、血常规）。

1.5 结局指标：主要结局指标为滤器寿命（自治疗开始至滤器凝血堵塞或运行 72 h 后程序性更换而终止使用的时间，上限 72 h[8]）；次要结局指标为代谢性并发症发生率。

RCA-CRRT 代谢性并发症的判断标准[9]：代谢性酸中毒为 pH＜7.35 的单纯性代谢性酸中毒；代谢性碱中毒为 pH＞7.45 的单纯性代谢性碱中毒；高钙血症为游离钙离子（ionized calcium，iCa^{2+}）＞1.3 mmol/L；低钙血症为 iCa^{2+}＜0.9 mmol/L；高钠血症为 Na^+＞145 mmol/L；低钠血症为 Na^+＜135 mmol/L，以上指标数据均来源于血气分析。并发症判定仅纳入单次治疗期间新发例次，即 CRRT 启动前 pH、Ca^{2+}、Na^+ 在正常范围内，治疗后新出现的上述指标异常。

RCA-CRRT 执行统一方案：10% 葡萄糖酸钙注射液经微量注射泵，由回输端持续输注；5% 碳酸氢钠经 CRRT 机器外静脉通路单独输注，不经过滤器。$pfCa^{2+}$ 血标本采用不停泵采集法[10]。治疗期间 $pfCa^{2+}$ 和 iCa^{2+} 监测频率：上机后第 1 个 2 h，此后每隔 4 h 监测 1 次血气分析，直至本次治疗结束。

1.6 统计学方法：采用 SPSS 19.0 软件进行统计学分析，双侧检验水准 $\alpha=0.05$。患者个体层面变量（年龄、性别、BMI、入院诊断）以患者为分析单位进行总体描述；治疗例次层面变量（实验室数据、治疗参数、滤器寿命、代谢并发症）以单次 RCA-CRRT 为分析单位进行组间比较。

连续变量采用 Shapiro-Wilk 检验判断正态性，符合正态分布者以均数 ± 标准差（$\bar{x}\pm s$）描述，多组间比较采用单因素方差分析。方差齐时，两两比较采用 *LSD* 检验；方差不齐时，采用 Welch 方差分析，两两比较采用 Games-Howell 检验。不符合正态分布者以中位数（四分位数）〔$M(Q_1,Q_3)$〕描述，组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验，两两比较采用 Mann-Whitney U 检验。分类变量以例数（百分比）表示，多组间比较采用 χ^2 检验；当期望频数条件不满足时，采用 Fisher 精确检验。

应用 R 软件（版本 4.4.1）cmprsk 包，采用单因素 Fine-Gray 竞争风险模型进行敏感性分析。非凝血因素下机定义为竞争事件，凝血因素下机定义为终点事件，达到 72 h 治疗目标下机定义为删失。比较不同 $pfCa^{2+}$ 目标范围下滤器凝血因素下机累积发生率；绘制 72 h 滤器寿命 Kaplan-Meier 曲线，多组间 72 h 累积滤器维持功能概率比较采用 Log-rank（Mantel-Cox）检验。

各组间两两比较采用 Bonferroni 法校正检验水准，共涉及 10 次。治疗参数、Fine-Gray 竞争风险模型、滤器寿命中位数的两两比较，经 Bonferroni 校正，SPSS/R 软件自动输出调整后的 P 值，以 P＜0.05 为差异有统计学意义；72 h 累积滤器维持功能概率及并发症发生率的两两比较，经手动 Bonferroni 校正，以 P＜0.005（0.05/10）为差异有统计学意义。

2 结　果

2.1 临床资料：初始入选 RCA-CRRT 261 例次，排除更改参数或抗凝模式及数据缺失＞20% 的 10 例次治疗后，最终纳入 100 例患者、共 251 例次治疗。100 例患者中，男性 78 例，共接受 193 例次治疗（占 76.9%）；女性 22 例，共接受 58 例次治疗（占 23.1%）；中位年龄 67（55，73）岁（范围 36～90 岁）；中位 BMI 23.42（21.92，25.83）kg/m^2。入院诊断：呼吸系统疾病 30 例，循环系统疾病 27 例，消化系统疾病 13 例，神经系统疾病 7 例，泌尿系统疾病 7 例，其他类型疾病（外伤、多器官功能障碍、内分泌、血液系统疾病、中毒）16 例。各组 RCA-CRRT 前 24 h 内实验室数据差异均无统计学意义（均 P＞0.05；表 1）。

2.2 治疗参数（表 2）：随 $pfCa^{2+}$ 升高，枸橼酸剂量（枸橼酸钠流速 / 血流速）呈递减趋势（P＜0.05）；各组间葡萄糖酸钙泵速差异无统计学意义（P＞0.05）；各组间碳酸氢钠泵速差异有统计学意义（P＜0.05），其中 B 组较低。

表 1　各组接受 RCA-CRRT 患者治疗前 24 h 内实验室数据比较〔$M(Q_1, Q_3)$〕

组别	例次	ALT（U/L）	AST（U/L）	PT（s）	INR	PLT（×10⁹/L）
A 组	17	39.10（16.55，72.20）	40.80（25.40，96.80）	14.10（13.05，15.10）	1.24（1.14，1.40）	81.00（44.50，138.50）
B 组	61	23.70（14.00，58.10）	38.10（24.50，90.05）	13.90（13.00，15.50）	1.22（1.13，1.45）	135.00（64.50，177.00）
C 组	118	21.65（10.78，72.20）	43.20（20.75，95.10）	14.60（13.55，16.03）	1.29（1.19，1.45）	135.00（67.00，190.75）
D 组	42	25.80（12.80，72.20）	43.95（29.88，95.10）	14.70（13.15，17.03）	1.30（1.15，1.52）	134.00（44.75，188.00）
E 组	13	19.00（13.15，41.45）	37.20（22.50，72.55）	15.50（13.85，17.15）	1.36（1.22，1.52）	132.00（23.50，299.00）
H 值		2.245	1.561	6.461	5.631	4.768
P 值		0.691	0.816	0.167	0.228	0.312

注：根据单次局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗（RCA-CRRT）期间滤器后游离钙离子（$pfCa^{2+}$）的中位数分为 5 组，A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L；ALT 为丙氨酸转氨酶，AST 为天冬氨酸转氨酶，PT 为凝血酶原时间，INR 为国际标准化比值，PLT 为血小板计数

表 2　各组接受 RCA-CRRT 患者治疗参数比较〔$M(Q_1, Q_3)$〕

组别	例次	枸橼酸剂量（枸橼酸钠流速 / 血流速）	葡萄糖酸钙泵速（mL/h）	碳酸氢钠泵速（mL/h）
A 组	17	1.47（1.27，1.53）	5.0（5.0，8.0）	50.0（12.5，80.0）
B 组	61	1.40（1.33，1.53）	5.0（4.5，7.5）	30.0（15.0，85.0）
C 组	118	1.33（1.20，1.33）[a]	5.0（5.0，5.5）	50.0（20.0，50.0）
D 组	42	1.20（1.17，1.33）[ab]	5.0（4.5，7.0）	50.0（20.0，100.0）
E 组	13	1.20（1.10，1.28）[ab]	5.0（5.0，5.0）	50.0（50.0，100.0）
H 值		44.429	3.544	10.019
P 值		<0.001	0.471	0.040

注：根据单次局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗（RCA-CRRT）期间滤器后游离钙离子（$pfCa^{2+}$）的中位数分为 5 组，A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L；[a] 与 B 组比较，P<0.05；[b] 与 A 组比较，P<0.05

2.3　滤器寿命：251 例次治疗中，非凝血因素下机 26 例次（占 10.4%），其中医疗决策下机和转科 / 出院下机各 13 例次；滤器凝血因素下机 170 例次（占 67.7%）；达到 72 h 治疗目标下机 55 例次（占 21.9%）。表 3 显示，随着 $pfCa^{2+}$ 升高，滤器凝血因素下机累积发生率呈上升趋势（P<0.05）；进一步两两比较显示，B 组和 C 组累积发生率低于 D 组（均 P<0.05），而 B 组与 C 组差异无统计学意义（P>0.05）。

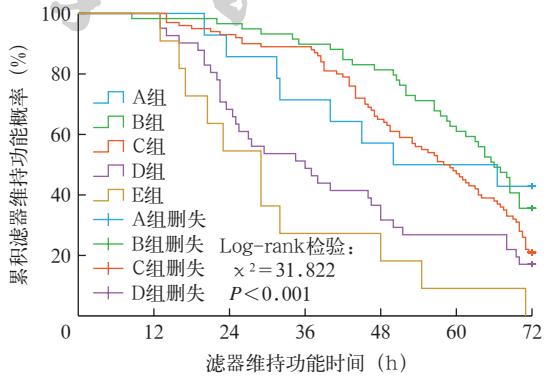
排除非凝血因素下机后，对 225 例次治疗进行分析，总体滤器寿命中位数为 56.5（38.5，71.3）h；A、B、C、D、E 组分别为 14、59、100、41、11 例次，滤器寿命分别为 58.3（31.9，72.0）、66.0（52.0，72.0）、58.5（44.0，71.0）、36.0（22.5，68.0）、29.0（17.0，48.0）h。各组间滤器寿命差异有统计学意义（H=31.706，P<0.001）；进一步两两比较显示，B 组、C 组滤器寿命均长于 D 组、E 组（均 P<0.05）。

Kaplan-Meier 曲线显示，A、B、C、D、E 组滤器维持功能时间中位数及 95% 置信区间（95% confidence interval，95%*CI*）为 50.0（10.6～89.4）、66.0（61.8～70.2）、58.0（51.6～64.4）、36.0（22.8～49.2）、29.0（20.1～37.9）h，总体时间为 56.5（50.7～62.3）h。各组 72 h 累积滤器维持功能概率差异有统计学意义（P<0.05；图 1）；进一步两两比较显示，B 组累积概率高于 D 组、E 组，C 组累积概率高于 E 组（均 P<0.005），而 B 组与 C 组差异无统计学意义（P>0.005）。

表 3　各组接受 RCA-CRRT 患者不同因素下机累积发生率的单因素 Fine-Gray 竞争风险模型分析

组别	例次	达到 72 h 目标下机〔例次（%）〕	凝血因素下机〔例次（%）〕	非凝血因素下机〔例次（%）〕
A 组	17	6（35.3）	8（47.1）	3（17.6）
B 组	61	21（34.4）	38（62.3）	2（3.3）
C 组	118	21（17.8）	79（66.9）	18（15.3）
D 组	42	7（16.7）	34（80.9）[ab]	1（2.4）
E 组	13	0（0）	11（84.6）	2（15.4）

注：根据单次局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗（RCA-CRRT）期间滤器后游离钙离子（$pfCa^{2+}$）的中位数分为 5 组，A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L；整体分析子分布风险比（*sHR*）为 1.435，95% 置信区间（95%*CI*）为 1.179～1.748，P<0.001；[a] 与 B 组比较，P<0.05；[b] 与 C 组比较，P<0.05



注：根据单次局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗（RCA-CRRT）期间滤器后游离钙离子（$pfCa^{2+}$）的中位数分为 5 组，A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L

图 1　各组接受 RCA-CRRT 患者 72 h 滤器寿命 Kaplan-Meier 曲线

2.4 代谢性并发症发生率（表 4）：RCA-CRRT 代谢性并发症发生率由高到低依次为低钠血症〔41.0%（103/251）〕、代谢性碱中毒〔38.2%（96/251）〕、代谢性酸中毒〔12.4%（31/251）〕、高钙血症〔11.2%（28/251）〕、低钙血症〔8.0%（20/251）〕、高钠血症〔4.4%（11/251）〕。各组高钙血症、低钠血症、高钠血症发生率差异均有统计学意义（均 $P<0.05$）。其中，B 组高钙血症发生率最高，E 组高钠血症发生率最高，而 C 组两者均处于较低水平；B 组和 C 组低钠血症发生率均处于较高水平。进一步两两比较显示，高钠血症与低钠血症发生率在任意两组间差异均无统计学意义（均 $P>0.005$）；B 组高钙血症发生率高于 C 组（$P<0.005$），其余组间差异均无统计学意义（均 $P>0.005$）。

表 4　各组接受 RCA-CRRT 患者代谢性并发症发生率比较〔例次（%）〕

组别	例次	代谢性碱中毒	代谢性酸中毒	低钙血症	高钙血症	低钠血症	高钠血症
A 组	17	8（47.1）	2（11.8）	1（5.9）	1（5.9）	3（17.6）	1（5.9）
B 组	61	23（37.7）	7（11.5）	6（9.8）	12（19.7）	26（42.6）	2（3.3）
C 组	118	49（41.5）	15（12.7）	10（8.5）	7（5.9）[a]	58（49.2）	2（1.7）
D 组	42	15（35.7）	6（14.3）	2（4.8）	6（14.3）	12（28.6）	3（7.1）
E 组	13	1（7.7）	1（7.7）	1（7.7）	2（15.4）	4（30.8）	3（23.1）
χ^2 值		–	–	–	–	10.383	–
P 值		0.151	0.993	0.930	0.048	0.034	0.014

注：根据单次局部枸橼酸抗凝-连续性肾脏替代治疗（RCA-CRRT）期间滤器后游离钙离子（$pfCa^{2+}$）的中位数分为 5 组，A 组 0.22 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.30 mmol/L，B 组 0.30 mmol/L≤$pfCa^{2+}$<0.35 mmol/L，C 组 0.35 mmol/L≤$pfCa^{2+}$≤0.40 mmol/L，D 组 0.40 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.45 mmol/L，E 组 0.45 mmol/L<$pfCa^{2+}$≤0.51 mmol/L；[a] 与 B 组比较，$P<0.005$；– 为 Fisher 精确检验

3　讨　论

3.1 $pfCa^{2+}$ 维持在 0.40 mmol/L 以下可获得满意抗凝效果与滤器寿命：本研究中接受 RCA-CRRT 患者总体滤器寿命中位数为 56.5（38.5，71.3）h，与唐前容等[11]报告的 57.0 h、国外荟萃分析报告的 55.9 h[12]基本一致，且大于国内其他学者报告的结果[4]。然而，一项针对国内急诊科 RCA-CRRT 的调查研究显示，仅 13.70% 的滤器寿命超过 48 h，65.92% 维持在 12～48 h[13]。说明即使采用 RCA，滤器寿命仍不容乐观，与预期最大使用时间（72 h）相差甚远。影响 RCA-CRRT 滤器寿命的因素很多，包括 $pfCa^{2+}$、血小板计数（platelet count，PLT）、凝血功能、治疗模式、血流速、医护人员技术水平等[14]，$pfCa^{2+}$ 与滤器寿命显著相关[15]。RCA-CRRT 的抗凝机制在于枸橼酸与血液中 iCa^{2+} 螯合，形成枸橼酸-钙络合物，从而降低血液中 iCa^{2+} 浓度，而 iCa^{2+} 即凝血因子Ⅳ，是内外凝血途径凝血过程中必不可少的辅助因子。因此，在 CRRT 管路的引血端输注枸橼酸钠，通过与 iCa^{2+} 螯合，进而降低管路中 $pfCa^{2+}$ 浓度，就可以有效阻断凝血级联反应，实现局部抗凝，延长滤器寿命[3]。因此，$pfCa^{2+}$ 浓度是反映抗凝程度的核心指标，其控制目标直接影响抗凝效果、滤器寿命和患者安全。

早期临床研究与实践普遍将 $pfCa^{2+}$ 目标范围设定在 0.25～0.35 mmol/L[16]。这一范围的理论基础源于体外研究：2001 年 Calatzis 等[17]发现，$pfCa^{2+}$ 为 0.25 mmol/L 时抗凝效果最佳，0.25～0.50 mmol/L 范围内枸橼酸抗凝效果呈浓度依赖性；2004 年 James 和 Roche[18]采集健康志愿者血液样本发现，iCa^{2+}<0.33 mmol/L 时抗凝效果最佳，>0.56 mmol/L 时对凝血功能几乎没有影响，介于二者之间时可能对凝血形成速度产生影响，但凝血强度不受影响。2021 年《血液净化标准操作规程（2021 版）》也将 $pfCa^{2+}$ 设定在 0.25～0.35 mmol/L[19]。随着 RCA-CRRT 临床经验积累和更多研究证据出现，$pfCa^{2+}$ 目标范围呈现放宽和个体化的趋势。近年来，权威指南和专家意见已将 $pfCa^{2+}$ 推荐范围扩展至 0.25～0.40 mmol/L[2-3]。这一演变主要基于以下考虑：① 体外研究显示，$pfCa^{2+}$ 在 0.25～0.50 mmol/L 范围内仍具有浓度依赖性的抗凝作用，并非绝对的“全或无”阈值[17-18]。本研究中 $pfCa^{2+}$ 维持在 0.40～0.51 mmol/L 时，滤器寿命仍可达到 29 h，也说明 $pfCa^{2+}$ 临床适用范围广。② 提高 $pfCa^{2+}$ 目标值上限不会影响滤器寿命，但可降低枸橼酸钠用量，减少枸橼酸蓄积风险。2023 年，Assefi 等[5]比较了在 RCA-CRRT 过程中，将 $pfCa^{2+}$ 目标值从 0.25～0.35 mmol/L 提高到 0.30～0.40 mmol/L 对滤器寿命的影响，发现 $pfCa^{2+}$ 目标值提高后滤器寿命并未缩短，并减少了不必要的枸橼酸暴露。2024 年，王宝栋等[4]发现，$pfCa^{2+}$ 低浓度（0.25～0.35 mmol/L）与高浓度（0.35～0.50 mmol/L）两组滤器凝血事件、滤器寿命及滤器早/晚衰竭发生率差异均无统计学意义，因此认为在 RCA-CRRT 过程中，$pfCa^{2+}$ 目标值放宽至 0.25～0.50 mmol/L，仍可能达到合格的抗凝效果。

本研究中当 $pfCa^{2+}$ 维持在 0.40 mmol/L 以下水平时均能获得较长的滤器寿命。然而，当 $pfCa^{2+}$ 超过 0.40 mmol/L 时，滤器寿命明显缩短。应用 Fine-Gray 竞争风险模型比较不同组间滤器凝血因素下机累积发生率显示，B 组与 C 组差异无统计学意义，但均显著低于 D 组。此外，B 组、C 组滤器寿命均长于 D 组、

E 组，B 组 72 h 累积滤器维持功能概率显著高于 D 组和 E 组，C 组显著高于 E 组；C 组与 D 组差异无统计学意义，可能受限于样本量，后续需要开展多中心、大样本设计，以进一步验证上述差异。因此，本研究建议临床实践中将 $pfCa^{2+}$ 控制在 0.40 mmol/L 以下[2]。

3.2　$pfCa^{2+}$ 为 0.35～0.40 mmol/L 可能是实现最长滤器寿命与最少代谢性并发症安全平衡点的最优目标范围：本研究显示，$pfCa^{2+}$ 水平对代谢性并发症影响较大。$pfCa^{2+}$ 为 0.35～0.40 mmol/L 时高钙血症与高钠血症发生率均处于较低水平，这为优化 $pfCa^{2+}$ 目标范围提供了临床依据。高钙血症是 RCA-CRRT 常见并发症。本研究中各组间高钙血症发生率差异有统计学意义，其中 B 组发生率最高，A 组和 C 组较低。在各组葡萄糖酸钙泵速中位数相同的情况下，该差异难以单纯归因于外源性钙剂补充量的不同，而更可能与枸橼酸-钙代谢平衡有关。RCA-CRRT 期间，枸橼酸钠于体外螯合 iCa^{2+} 形成枸橼酸-钙络合物，其部分经超滤清除，部分回输体内经三羧酸循环代谢释放 Ca^{2+}[20]。因此，枸橼酸剂量越大，体内代谢后释放的内源性钙负荷越大，若外源性钙剂未相应下调，则易发生钙蓄积，增加高钙血症风险。B 组枸橼酸剂量大于 C 组，其较大的枸橼酸剂量可能导致代谢后释放的 Ca^{2+} 相对过剩[21]，与其最高的高钙血症发生率一致。值得注意的是，A 组虽枸橼酸剂量最大，但高钙血症发生率并非最高，分析其机制可能为大剂量枸橼酸在体外螯合大量 iCa^{2+}，在滤器清除率固定的条件下，A 组枸橼酸-钙络合物浓度最高，清除总量亦最高，消除量抵消了回输体内经代谢释放的 Ca^{2+}。B 组虽枸橼酸剂量较 A 组小，但其螯合与清除总量尚未达到抵消代谢释放效应的阈值，故高钙血症发生率高于 A 组。这也提示枸橼酸剂量与高钙血症之间并非简单线性关系。与此同时，考虑到枸橼酸-钙络合物入肝代谢释放 Ca^{2+} 存在时间滞后，本中心对枸橼酸剂量较大的患者采用“低钙平衡”策略，为滞后性钙释放预留缓冲空间，从而维持枸橼酸与钙剂输注的动态平衡[21]。具体而言，维持全身 iCa^{2+} 目标水平 1.0～1.2 mmol/L，每隔 4 h 监测 1 次，一旦达到或超过 1.15 mmol/L 即下调葡萄糖酸钙输注速率（单次下调 2 mL/h），以最低有效速率维持钙稳态。在此“低钙平衡”下，高钙血症发生率最低，但需警惕由此带来的低钙血症风险。

高钠血症可导致细胞代谢紊乱及器官功能障碍，CRRT 期间发生高钠血症的患者死亡风险显著增加[22]。本研究中高钠血症总体发生率为 4.4%，但组间差异显著，其中 E 组最高，C 组最低，呈先降后升的 U 型趋势。值得注意的是，E 组枸橼酸剂量最小，提示高钠血症并非由枸橼酸钠输入所致。碳酸氢钠（Na^+ 595 mmol/L）输注亦是重要的钠负荷来源。本研究中 C 组与 E 组碳酸氢钠泵速相同，而高钠血症发生率却相差悬殊，提示可能还受其他因素影响，如滤器效能、液体平衡、超滤量、医源性高钠液体输注等[22]。由于本研究未检测血清枸橼酸浓度及总 Ca/iCa^{2+} 比值，尚无法明确高钠血症与枸橼酸代谢之间的关联，其具体机制有待进一步研究。临床实践中建议综合评估总钠输入量、滤器功能及体液平衡状态，并动态监测血钠与 $pfCa^{2+}$ 的关联变化，以实施多因素协同管理。

综合考虑滤器寿命与代谢性并发症两个维度，本研究中 B 组滤器寿命最长，但高钙血症发生率最高；C 组滤器寿命与 A 组、B 组差异无统计学意义，且高钙血症、高钠血症发生率均处于较低水平。各组滤器寿命两两比较进一步表明，B 组、C 组均显著优于 D 组、E 组，而 B 组与 C 组差异无统计学意义。表明将 $pfCa^{2+}$ 目标值设定在 0.35～0.40 mmol/L 可在兼顾有效抗凝、延长滤器寿命的同时，最小化大剂量枸橼酸带来的代谢性并发症风险，是平衡疗效与安全性的较理想选择。

3.3　低钠血症与代谢性碱中毒发生率普遍较高，置换液配方策略亟需优化：本研究中低钠血症与代谢性碱中毒发生率远高于其他并发症，并且各组差异不大，提示当前临床实践中采用的置换液配方及碳酸氢钠补充策略可能存在优化空间。根据推荐配方，成品置换液 4 000 mL 与 5% $NaHCO_3$ 250 mL 混合后，Na^+ 浓度可达 141 mmol/L，理论上可有效维持血钠稳定。然而，在临床实践中，碳酸氢钠由 CRRT 机器外静脉单独输注，未经滤器清除，实际使用剂量远小于推荐配方剂量（本研究中各组碳酸氢钠泵速中位数为 30～50 mL/h），导致置换液实际 Na^+ 浓度显著低于理论值，这可能是低钠血症高发的主要原因。需要指出的是，本研究采用血气分析 Na^+ 浓度作为判断标准，采用直接离子选择电极法所测值通常较生化法降低约 3%[23]，因此低钠血症发生率可能被高估。

代谢性碱中毒的发生主要与枸橼酸代谢产碱及碳酸氢钠补充有关。本研究显示，代谢性碱中毒与枸橼酸剂量呈剂量依赖性，A 组枸橼酸剂量最大、代

谢性碱中毒发生率最高，B 组碳酸氢钠补充速度最低、代谢性碱中毒发生率相对较低。因此，建议个体化调整置换液基础 Na^+ 浓度，如在置换液中加 10% 氯化钠[24]，将 Na^+ 提高至 130～135 mmol/L，同时合理控制枸橼酸和碳酸氢钠的输注速率，动态调整置换液中电解质浓度与方案，避免碱负荷过载。

本研究的局限性：① 本研究为单中心回顾性设计，$pfCa^{2+}$ 监测、滤器更换决策及并发症诊断均依赖临床记录，可能存在选择偏倚与信息偏倚；② 本研究中 E 组样本量偏小，虽基线无差异，但仍存在基线特征偏移风险，结论外推需谨慎；③ 本研究未校正基线肌酐、病情评分、肝功能等潜在混杂因素，亦未开展多因素分析，仅采用单因素 Fine-Gray 竞争风险模型和单因素生存分析，尚无法独立评估 $pfCa^{2+}$ 目标区间对滤器寿命的独立预测价值。

综上所述，RCA-CRRT 期间将 $pfCa^{2+}$ 目标值维持在 0.35～0.40 mmol/L，可在获得较长滤器寿命的同时，降低高钙血症等代谢性并发症的发生风险。建议 RCA-CRRT 临床实践中关注置换液中 Na^+ 浓度的个体化调整，合理控制碳酸氢钠补充剂量，并加强 $pfCa^{2+}$ 及总 Ca/iCa^{2+} 的监测，及时调整枸橼酸钠与钙剂的输注比例。未来需开展前瞻性、多中心、随机对照研究验证该目标范围的有效性与安全性。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　钟晓媛：酝酿和设计实验、实施研究、分析 / 解释数据、起草文章；周晶：分析 / 解释数据，行政、技术或材料支持、指导；郭一言、张瑜：采集数据、统计分析；程佳欢、马云蛟：采集数据、分析 / 解释数据；张华忠：分析 / 解释数据、支持性贡献；左祥荣：研究指导、对文章的知识性内容作批评性审阅、指导、支持性贡献

参考文献

[1] Zhou ZF, Liu C, Yang YY, et al. Anticoagulation options for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Crit Care, 2023, 27(1): 222. DOI: 10.1186/s13054-023-04519-1.

[2] 中华医学会肾脏病学分会专家组 . 连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南 [J]. 中华肾脏病杂志 , 2022, 38(11): 1016-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220620-00149.

[3] 共识专家组 . 抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识（2023 年版）[J]. 中华肾脏病杂志 , 2023, 39(2): 155-164. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220809-00815.

[4] 王宝栋 , 唐前容 , Niroj Mali, 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.

[5] 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.jcrc.2023.154364.

[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] Forsal I, Nilsson A, Bodelsson M, et al. Mathematical modelling of post-filter ionized calcium during citrate anticoagulated continuous renal replacement therapy[J]. PLoS One, 2021, 16(2): e0247477. DOI: 10.1371/journal.pone.0247477.

[8] Baldwin I, Jones D, Carty P, et al. Continuous renal replacement therapy without anticoagulation: top ten tips to prevent clotting[J]. Blood Purif, 2020, 49(4): 490-495. DOI: 10.1159/000505260.

[9] 葛均波 , 王辰 , 王建安 . 内科学（第 10 版）[M]. 北京 : 人民卫生出版社 , 2024.

[10] 吴会军 , 童辉 , 张仲华 , 等 . 两段式枸橼酸抗凝在日间连续性肾脏替代治疗中的应用研究 [J]. 中华急危重症护理杂志 , 2023, 4(3): 197-201. DOI: 10.3761/j.issn.2096-7446.2023.03.001.

[11] 唐前容 , 马良 , 张凌 , 等 . 局部枸橼酸抗凝行连续性肾脏替代治疗体外循环寿命的影响因素分析 [J]. 华西医学 , 2022, 37(7): 1001-1008.

[12] 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.

[13] 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.

[14] 陈仲斌 , 唐晴 , 谢彩霞 , 等 . 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 [J]. 中华危重病急救医学 , 2026, 38(3): 234-238. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20250623-00347.

[15] Zhang ZH, Ni HY, Lu BL. Variables associated with circuit life span in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy: a prospective observational study[J]. ASAIO J, 2012, 58(1): 46-50. DOI: 10.1097/MAT.0b013e31823fdf20.

[16] Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. 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[J]. Crit Care, 2015, 19: 349. DOI: 10.1186/s13054-015-1066-7.

[17] Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, et al. Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation[J]. Nephron, 2001, 89(2): 233-236. DOI: 10.1159/000046075.

[18] James MFM, Roche AM. Dose-response relationship between plasma ionized calcium concentration and thrombelastography[J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2004, 18(5): 581-586. DOI: 10.1053/j.jvca.2004.07.016.

[19] 国家卫生健康委员会 . 血液净化标准操作规程（2021 版）[EB/OL]. (2021-11-09)[2026-05-11]. https://www.nhc.gov.cn/yzygj/c100068/202111/fabfb09388b446c895633c00dcd35485/files/1732872997074_16299.pdf.

[20] Mateos-Dávila A, Betbesé Roig AJ, Santos Rodríguez JA, et al. Comparison of diluted vs concentrated regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy: a quasi-experimental study[J]. Nurs Crit Care, 2024, 29(5): 1005-1014. DOI: 10.1111/nicc.12991.

[21] Needleman L, Hughes MS, Fatehi P, et al. Regional citrate anticoagulation with continuous renal replacement therapy as a cause of hypercalcemia[J]. Arch Osteoporos, 2024, 19(1): 78. DOI: 10.1007/s11657-024-01434-y.

[22] Petnak T, Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, et al. The prognostic importance of serum sodium for mortality among critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy[J]. Nephron, 2022, 146(2): 153-159. DOI: 10.1159/000519686.

[23] 康睿男 . 血气分析仪与生化分析仪中钠、氯离子测定结果比较分析 [D]. 太原 : 山西医科大学 , 2019.

[24] Zadek F, Brunoni B, Mulazzani F, et al. Hyponatremia in critically ill patients due to continuous venovenous hemofiltration with diluted sodium citrate[J]. ASAIO J, 2025, 71(4): 355-362. DOI: 10.1097/MAT.0000000000002330.

（收稿日期：2026-05-25）
（本文编辑：孙茜）