

枸橼酸局部抗凝在尿毒症儿童维持性血液透析中的应用

王文琰, 赵非*, 陈秋霞, 张爱华

南京医科大学附属儿童医院肾脏科, 江苏 南京 210008

[摘要] 目的:研究枸橼酸局部抗凝在尿毒症儿童维持性血液透析中的应用。方法:本研究为前瞻性自身交叉对照试验。将11例于南京医科大学附属儿童医院长期行维持性血液透析的尿毒症患儿按随机数字表法分为A组和B组。A组采用枸橼酸局部抗凝, B组采用普通肝素抗凝, 治疗2周后交叉, 再治疗2周, 洗脱期采用低分子肝素钙抗凝, 时间2周。记录患儿透析前后血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)及肌酐(creatinin, Cr)水平、分别计算枸橼酸抗凝组及肝素抗凝组尿素清除指数, 观察透析器及静脉壶凝血情况, 监测枸橼酸抗凝组透析前后体内及滤器后血清游离钙水平(iCa^{2+})、活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)及部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT), 透析前后体内血清电解质 Na^+ 、总 Ca^{2+} 、血气分析pH值及 HCO_3^- 水平, 观察枸橼酸抗凝过程中患儿是否出现口唇、四肢麻木。结果:11例患儿共行枸橼酸局部抗凝66例次、普通肝素抗凝66例次, 枸橼酸抗凝组透析器凝血程度0~1级者明显高于肝素抗凝组, 而2~3级者明显低于肝素抗凝组, 差异有统计学意义。两组透析前后尿素清除指数差异无统计学意义。枸橼酸抗凝组透析前后体内ACT差异无统计学意义, 但透析后滤器后ACT较基础值明显延长, 差异有统计学意义。枸橼酸抗凝组透析前后体内APTT差异无统计学意义, 透析后滤器后APTT与基础值相比差异亦无统计学意义。枸橼酸抗凝组患儿未出现明显钙代谢紊乱、代谢性酸碱失衡及高钠血症。结论:枸橼酸局部抗凝在尿毒症儿童维持性血液透析中应用是安全有效的。

[关键词] 枸橼酸; 儿童; 血液透析; 抗凝

[中图分类号] R726.9

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2018)11-1615-04

doi: 10.7655/NYDXBNS201811130

维持性血液透析是尿毒症儿童赖以生存的重要血液净化方式。为了防止管路凝血, 保证透析顺利进行, 抗凝必不可少。目前肝素是最常用的抗凝剂, 但其全身抗凝作用易引起出血倾向, 且长期应用能诱发血小板减少症等不良反应。近些年来研究发现, 枸橼酸通过络合钙离子发挥局部抗凝作用, 尤其对具有出血倾向的患者, 枸橼酸可作为优选的抗凝方法。2012年的急性肾损伤诊疗指南(kidney disease improving global outcomes, KDIGO)中提出枸橼酸可作为成人连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)的首选抗凝方法。但枸橼酸抗凝在儿童血液透析中应用的研究甚少, 并且主要集中在CRRT方面, 在尿毒症儿童维持性血液透析中应用的研究更少^[1-2], 故本研究采用枸橼酸与肝素抗凝对照, 探讨枸橼酸局部抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)在尿毒症儿童维持性血液透析中的应用。

[基金项目] 国家自然科学基金(81300571); 南京市科技计划项目(201723001)

*通信作者(Corresponding author), E-mail: zhaofei75@163.com

1 对象和方法

1.1 对象

研究对象为南京医科大学附属儿童医院血液净化中心长期行维持性血液透析治疗的尿毒症患儿11例, 其中男7例, 年龄13~18岁[平均年龄(15.0 ± 1.6)岁], 女4例, 年龄9~16岁[平均年龄(12.5 ± 2.9)岁]。维持透析最长时间7年, 最短时间6个月。维持性透析规律为每周3次, 每次4 h。研究对象均不存在严重的肝功能障碍、不可逆的低氧血症、严重碱中毒及高钠血症。本研究经南京医科大学附属儿童医院伦理委员会同意, 两种抗凝方法均充分告知患儿监护人, 均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 分组

本试验为前瞻性自身交叉对照试验^[3]。将11例于本院血液净化中心长期行维持性血液透析的尿毒症患儿按随机数字表法分为A组(6例)和B组(5例)。两组试验前期均采用低分子肝素钙抗凝。试验期共分为两个阶段, 第一阶段:A组采用RCA, B

组采用普通肝素抗凝,治疗2周,每周3次。第一阶段结束后为洗脱期,洗脱期均采用低分子肝素钙抗凝,时间2周。洗脱期结束后进行第二阶段:A组采用普通肝素抗凝,B组采用RCA,再治疗2周,每周3次。

1.2.2 透析及抗凝

所有患儿血管通路为右侧颈内静脉皮下隧道双腔血液透析导管、自体动静脉内瘘(导管10例、内瘘1例),透析机型号为费森尤斯4008B,透析器采用金宝或费森尤斯低通量透析器,根据儿童体重选择合适的透析器膜面积。每次透析时间为4h,每周规律透析3次。依据患儿干体重情况设定超滤量。血流速为3~5 mL/(kg·min)。RCA方法为:4%枸橼酸钠(四川南格尔生物科技有限公司)以2.0%~2.5%的血流速度由动脉端泵入体外循环,根据透析器后钙离子浓度调整枸橼酸输注速度,当透析器后钙离子浓度<0.3 mmol/L时,4%枸橼酸输注速度按20 mL/h下调,当透析器后钙离子浓度>0.4 mmol/L时,4%枸橼酸输注速度按20 mL/h上调,使透析器后钙离子水平维持在0.3~0.4 mmol/L之间。无钙透析液(威高血液净化制品有限公司)配制,透析浓缩液A、B液与纯化水按1:1.225:32.775比例混合后的电解质浓度分别为:钠135 mmol/L、钾2 mmol/L、钙0 mmol/L、镁0.5 mmol/L、氯106 mmol/L、醋酸根3 mmol/L、碳酸氢根30 mmol/L,流量500 mL/min。10%葡萄糖酸钙溶液以0.3%~0.4%的血流速通过三通连接管由静脉端泵入,按5 mL/h为单位调整,使外周血钙离子水平维持在1.0~1.3 mmol/L之间。普通肝素抗凝方法:首剂量为40~60 U/kg,追加剂量10~20 U/(kg·h),血液透析结束前30 min停止追加。低分子肝素钙抗凝方法:按60~80 U/kg透析前15 min一次性静脉注射。

1.2.3 观察指标

观察患儿血液透析过程中透析器及静脉壶等凝血情况。透析器凝血程度分为4级:0级,无凝血或数条纤维凝血;1级,部分凝血或成条纤维凝血;2级,严重凝血或半数以上纤维凝血;3级,透析器跨膜压明显增高或需要更换透析器。静脉壶凝血程度分

为4级:0级,无凝血;1级,凝血块长径为静脉壶长径的1/4;2级,凝血块长径为静脉壶长径的1/2;3级,凝血块长径为静脉壶长径的3/4及以上。记录透析前后血清尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)及肌酐(creatinin, Cr),并计算尿素清除指数(Kt/V)值,记录枸橼酸抗凝组透析前体内血清游离钙水平(iCa²⁺)、活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)及部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),并以此作为基础值,监测透析后体内及滤器后血清iCa²⁺、ACT及APTT,监测枸橼酸抗凝组透析前后体内血清电解质Na⁺、K⁺、总Ca²⁺、血气分析pH值及HCO₃⁻水平,观察枸橼酸抗凝过程中患儿是否出现口唇发麻、四肢抽搐及心律失常。

1.3 统计学方法

统计学分析使用SPSS20.0软件。计量资料以均数±标准差表示,计数资料比较用Pearson卡方检验,组内比较采用t检验,两组间比较采用方差分析,P≤0.05为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 抗凝效果

11例共行枸橼酸局部抗凝66例次、普通肝素抗凝66例次,枸橼酸抗凝组透析器凝血程度0~1级比例明显高于肝素抗凝组,而达2~3级比例明显低于肝素抗凝组,且差异有统计学意义(P<0.05)。两组静脉壶凝血程度达0~1级、2~3级比例均相近,差异无统计学意义(P>0.05,表1)。枸橼酸抗凝组透析前后体内ACT差异无统计学意义(P>0.05,表2),透析后滤器后ACT[(263.0±46.8)s]较基础值[(122.0±6.5)s]明显延长,差异有统计学意义(t=-6.32,P=0.003)。枸橼酸抗凝组透析前后体内APTT差异无统计学意义(P>0.05),透析后滤器后APTT[(30.0±1.3)s]与基础值[(29.5±1.9)s]相比,差异无统计学意义(t=-0.48,P=0.652)。

2.2 不良反应

枸橼酸抗凝组患儿透析过程中未出现口唇发麻、肢体抽搐、心律失常,未发生钙代谢紊乱、代谢性酸碱失衡及高钠血症(表3)。

表1 两组透析器及静脉壶凝血情况比较

[n(%)]

组别	例次	透析器凝血分级		静脉壶凝血分级	
		0~1级	2~3级	0~1级	2~3级
枸橼酸抗凝组	66	62(93.9)	4(6.1)	66(100.0)	0(0)
肝素抗凝组	66	40(60.6)	26(39.4)	64(96.9)	2(3.1)
χ ² 值		20.87		2.03	
P值		<0.001		0.496	

表2 枸橼酸局部抗凝透析前后凝血指标比较

($s, \bar{x} \pm s, n=66$)

时间	体内ACT	体内APTT
透析前	122.0 ± 6.5	29.5 ± 1.9
透析后	125.0 ± 5.8	30.3 ± 1.6
t值	-1.81	-0.76
P值	0.145	0.488

2.3 治疗效果

枸橼酸抗凝组与肝素抗凝组透析后BUN及Cr较透析前均明显下降,各组透析前后BUN、Cr相比差异有统计学意义($P < 0.05$,表4)。两组Kt/V均大于1.2,两组Kt/V差异无统计学意义($F=0.72, P=0.418$);两阶段Kt/V差异无统计学意义($F=0.116, P=0.742$);不同患者间Kt/V差异无统计学意义($F=$

表3 枸橼酸局部抗凝透析前后体内电解质及血气指标比较

($\bar{x} \pm s, n=66$)

时间	Na ⁺ (mmol/L)	K ⁺ (mmol/L)	总Ca ²⁺ (mmol/L)	iCa ⁺ (mmol/L)	pH	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
透析前	139.00 ± 3.50	4.10 ± 0.50	2.40 ± 0.07	1.20 ± 0.05	7.37 ± 0.04	21.50 ± 1.90
透析后	140.00 ± 1.80	3.40 ± 0.30	2.50 ± 0.05	1.10 ± 0.07	7.43 ± 0.05	22.30 ± 1.80
t值	-0.45	2.30	-0.92	2.72	-0.15	-1.35
P值	0.670	0.080	0.407	0.053	0.883	0.246

0.892, $P=0.572$)。

3 讨论

抗凝是保障血液净化治疗顺利进行的基本条件之一。普通肝素作为一种传统的抗凝方法,其全

身抗凝作用有引起机体出血的风险,尤其是对长期行维持性血液透析的患者。枸橼酸作为生理性物质,生物相容性好,在体内代谢速度快,能够通过络合钙离子使血清中游离钙水平显著下降,影响凝血级联反应,从而发挥抗凝作用。1961年RCA首次在

表4 两组透析前后尿素氮及肌酐比较

($\bar{x} \pm s, n=66$)

组别	BUN(mmol/L)				Cr(μmol/L)			
	透析前	透析后	t值	P值	透析前	透析后	t值	P值
枸橼酸抗凝组($n=66$)	24.7 ± 5.2	6.0 ± 1.9*	14.14	<0.01	1 026 ± 184	284 ± 93*	67.50	<0.01
肝素抗凝组($n=66$)	22.0 ± 3.6	7.6 ± 2.1*	14.26	<0.01	1 243 ± 58	379 ± 113*	19.16	<0.01

与透析前相比,* $P < 0.05$ 。

血液透析中应用^[4],后续诸多血液净化中心对RCA进行研究观察,认为该方法安全、有效,但大多数研究主要集中在成人血液净化领域^[5-6],在儿童血液净化中的应用研究很少^[7-9],尤其对尿毒症儿童维持性血液透析中安全性及有效性的研究更少。

RCA方法复杂,抗凝过程需要密切监测,及时调整枸橼酸和钙剂的输注速度。枸橼酸输注速度与血流速度成比例,但目前并没有标准的计算公式,国外研究大多是根据经验公式计算。Elhanan等^[10]在儿童CRRT中应用枸橼酸抗凝,枸橼酸葡萄糖抗凝溶液A配方(ACD-A)输注速度是血流速度的1.5~2.0倍。Bunchman等^[11]在儿童血液滤过的研究中设定ACD-A输注速度是血流速度的1.5倍,氯化钙输注速度是血流速度的0.6倍。Chadha等^[12]发现ACD输注速度为血流速度的2%、氯化钙(0.8%)输注速度为ACD速度的25%~30%时,儿童连续静-静脉血液滤过能安全有效地进行。Kreuzer等^[1-2]对儿童间歇性血液

透析进行了一项回顾性临床病例对照研究,采用3%枸橼酸溶液抗凝、10%葡萄糖酸钙维持机体离子钙平衡,输注速度分别为血流速度的3.3%、0.4%。本研究中RCA时4%枸橼酸和10%葡萄糖酸钙的输注速度分别为血流速度的2.0%~2.5%、0.3%~0.4%,根据滤器后及外周血钙离子水平分别按20 mL/h、5 mL/h单位调整速度,使滤器后钙离子浓度维持在0.3~0.4 mmol/L,外周血钙离子水平维持在1.0~1.2 mmol/L,监测透析前后外周血ACT差异无统计学意义,但滤器后ACT明显延长(为基础值1.5~2.5倍),说明枸橼酸发挥局部抗凝作用,并未影响机体的凝血功能,同时维持机体钙离子在正常水平。本研究中各组APTT比较差异均无统计学意义。有研究指出钙离子浓度降低对全血凝血时间延长的影响有阈值效应,只有当钙离子浓度降低到0.29 mmol/L才会使全血凝血时间延长^[13-14],本研究中钙离子浓度均在0.3 mmol/L以上,APTT不能作为RCA抗凝安全性监

测的有效指标。

枸橼酸是小分子物质,血液透析时清除率高,能和含钙透析液中的钙离子络合附着于透析膜,影响透析及抗凝效果^[7],在本研究中采用无钙透析液,RCA时并未发现明显的滤器及静脉壶凝血,这与Kreuzer^[1]、Gubensek等^[15]的研究结果一致。另外,需要注意的是4%枸橼酸溶液浓度低,为保持适当的抗凝浓度,枸橼酸输注量平均达到200 mL/h,4 h后额外增加的容量,在透析过程中根据枸橼酸输注量增加相应脱水量,避免容量负荷过度。

钙代谢紊乱是RCA最常见的不良反应。Voort等^[16]研究指出RCA在CRRT长期应用时会导致钙稳态失衡和骨代谢的改变。Chadha等^[12]的研究发现有1/5的患儿在CRRT中应用RCA时出现高钙血症。补钙不足时,由于枸橼酸螯合游离钙离子会导致低钙血症^[17]。Gubensek等^[18]建议在长期血液透析中应用RCA时,为避免继发性甲状旁腺功能亢进,可以维持一个适度范围的低钙血症。本研究中剔除已存在高钙血症及肝功能不全的患儿,RCA时严密监测血气分析及钙离子水平,并未发现钙代谢失衡,透析前后患儿钙离子水平并未出现明显改变,透析过程中患儿均未出现口唇发麻、肢体抽搐、心律失常等临床表现。本研究体外循环管路中每毫升枸橼酸需要提供0.21~0.36 mmol钙离子,与Kreuzer^[1]及Chadha等^[12]报道的0.12~0.38 mmol和0.16~0.32 mmol相接近,但目前并没有枸橼酸和钙离子比例的标准参考值。

儿童血液净化应用RCA有其特殊之处,儿童血流速度较成人相对低,但由于儿童体重轻,单位公斤体重血流速度大,由于枸橼酸输注速度与血流速度成比例,故儿童潜在枸橼酸蓄积风险大于成人^[12],因此本研究中对于低体重患儿均适当下调血流速度,以避免发生枸橼酸蓄积,引起代谢性酸中毒。血清枸橼酸根浓度测定是最直接监测枸橼酸蓄积的方法,正常值为0.070~0.014 mmol/L,使用抗凝时安全浓度为0.50~0.87 mmol/L^[13],但临床上枸橼酸根浓度并非常规测定,近些年有研究指出总钙/离子钙>2.5可以作为监测枸橼酸中毒的指标^[19-20],本研究中枸橼酸抗凝时监测总钙/离子钙在2.1~2.4,监测血气分析并未发现代谢性酸中毒。枸橼酸钠盐进入人体后,参加三羧酸循环,代谢产生碳酸氢根离子和钠离子,这有可能导致机体出现代谢性碱中毒及高钠血症,因此在本研究中适当调低透析液碳酸氢根离子及钠离子浓度,透析过程中无1例患

儿出现代谢性碱中毒及高钠血症。另外,枸橼酸抗凝组与肝素抗凝组Kt/V值差异无统计学意义,说明尿毒症儿童在维持性血液透析中应用RCA能达到相同的透析效果。

总之,本研究说明在儿童维持性血液透析中应用枸橼酸抗凝效果确切,对系统凝血功能无影响,在透析过程中密切监测ACT、电解质、钙离子及血气分析等避免不良反应的发生,并且能达到满意的透析效果。对长期行血液透析的患儿来说,RCA是一种安全有效的抗凝方法。

[参考文献]

- [1] Kreuzer M, Bonzel KE, Buescher R, et al. Regional citrate anticoagulation is safe in intermittent high-flux haemodialysis treatment of children and adolescents with an increased risk of bleeding [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2010, 25(10):3337-3342
- [2] Kreuzer M, Ahlenstiel T, Kanzelmeye N, et al. Management of regional citrate anticoagulation in pediatric high-flux dialysis: activated coagulation time versus post-filter ionized Calcium [J]. *Pediatr Nephrol*, 2010, 25(7):1305-1310
- [3] Janaaen MJ, Deegens JK, Kapinga TH, et al. Citrate compared to low molecular weight heparin anticoagulation in chronic hemodialysis patients [J]. *Kidney Int*, 1996, 49(3):806-813
- [4] Morita Y, Hall DS, Johnson RW, et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate [J]. *Am J Med Sci*, 1961, 242(1):30-32
- [5] Buturovic-Ponikvar J. Is regional citrate anticoagulation the future of hemodialysis? [J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(3):234-239
- [6] Ricci D, Panicali L, Facchini MG, et al. Citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy [J]. *Contrib Nephrol*, 2017, 190:19-30
- [7] Prada Rico M, Fernandez Sarmiento J, Rojas Velasquez AM, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(4):703-711
- [8] Soltysiak J, Warzywoda A, Kociński B, et al. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in small children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2014, 29(3):469-475
- [9] 白科,刘成军,符跃强,等.改良局部枸橼酸抗凝在儿童连续血液滤过中的应用 [J]. *中华儿科杂志*, 2017, 55(5):334-337
- [10] Elhanan N, Skippen P, Nuthall G, et al. Citrate anticoagulation in pediatric continuous venovenous hemofiltration [J].

(下转第1647页)

- <https://labtestsonline.org/understanding/analytes/lipid/tab/test>
- [2] 赵水平. 中国成人血脂异常防治指南(2016年修订版)要点与解读[J]. 中华心血管病杂志, 2016, 44(10): 827-829
- [3] Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. 2016 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(39): 2999-3058
- [4] Zhang GM, Hu ZD. Conjugated bilirubin as a reflex test for increased total bilirubin in apparently healthy population [J]. *J Clin Lab Anal*, 2018, 32(2): 22233
- [5] Zhang GM, Guo XX, Ma XB, et al. Reference intervals of alpha-fetoprotein and carcinoembryonic antigen in the apparently healthy population [J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 4875
- [6] 彭笑菊,戴楠,汪之頔,等. 孕妇不同孕期血脂指标分布和变化的观察性研究[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2016, 36(7): 840-845
- [7] Bewick V, Cheek L, Ball J. Statistics review 10: further nonparametric methods [J]. *Critical Care*, 2004, 8(3): 196-199
- [8] 刘旭辉,王韧,张献玲,等. 血清 miR-146a 作为脓毒症诊断标记物的研究[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(7): 1103-1105
- [9] 吴玉,潘小平,杨淞然,等. 帕金森病抑郁的发生率及相关因素分析[J]. 实用医学杂志, 2015, 31(16): 2717-2720
- [10] 2016年年末中国大陆总人口 138271 万人 增加 809 万人 [EB/OL]. (2017-01-20) [2017-06-25]. <http://news.sina.com.cn/o/2017-01-20/doc-ifxzutkf2126211.shtml>
- [11] Friedewald WT, Levy RI, Fredrickson DS. Estimation of the concentration of low-density lipoprotein cholesterol in plasma, without use of the preparative ultracentrifuge [J]. *Clin Chem*, 1972, 18(6): 499-502
- [12] De Vries M, Klop B, Cabezas MC. The use of the non-fasting lipid profile for lipid-lowering therapy in clinical practice - point of view [J]. *Atherosclerosis*, 2014, 234(2): 473-475
- [13] Nordestgaard BG, Langsted A, Mora S, et al. Fasting is not routinely required for determination of a lipid profile: clinical and laboratory implications including flagging at desirable concentration cut-points: a joint consensus statement from European Atherosclerosis Society and European Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine [J]. *Eur Heart J*, 2016, 37(25): 1944-1958
- [14] Farukhi Z, Mora S. Is it time to abandon fasting for routine lipid testing? [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(12): 919-922
- [15] Cartier LJ, Collins C, Lagace MA. Comparison of fasting and non-fasting lipid profiles in a large cohort of patients presenting at a community hospital [J]. *Clin Biochem*, 2018, 52: 61-66 [收稿日期] 2017-08-17

(上接第 1618 页)

- Pediatr Nephrol*, 2004, 19(2): 208-212
- [11] Bunchman TE, Maxvold NJ, Barnett J, et al. Pediatric hemofiltration: Normocarb dialysate solution with citrate anticoagulation [J]. *Pediatr Nephrol*, 2002, 17(3): 150-154
- [12] 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
- [13] 沈颖,易著文. 儿科血液净化技术[M]. 北京:清华大学出版社, 2012: 45
- [14] 吴渚,陶少华,王斌,等. 儿童连续性静脉-静脉血液滤过局部枸橼酸抗凝的临床研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(18): 1387-1390
- [15] Gubensek J, Buturovic-Ponikvar J, Ponikvar R. Regional citrate anticoagulation for single-needle hemodialysis: A prospective clinical study [J]. *Blood Purif*, 2007, 25(5/6): 454-456
- [16] Van Der Voort PH, Postma SR, Kingma WP, et al. An observational study on the effects of nadroparin-based and citrate-based continuous venovenous hemofiltration on Calcium metabolism [J]. *Blood Purif*, 2007, 25(3): 267-273
- [17] Sigler K, Lee J, Srivaths P. Regional citrate anticoagulation with calcium replacement in pediatric apheresis [J]. *J Clin Apher*, 2018, 33(3): 274-277
- [18] Gubensek J, Orsag A, Ponikvar RA. Calcium mass balance during citrate hemodialysis: a randomized controlled trial comparing normal and low ionized calcium target ranges [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): 454-456
- [19] Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44(8): 962-966
- [20] Meier-Kriesche H, Gitomer J, Finkel K, et al. Increased total to ionized calcium ratio during continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation [J]. *Crit Care Med*, 2001, 29(4): 748-752 [收稿日期] 2018-06-11