

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.008

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221027.1539.014.html\(2022-10-27\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221027.1539.014.html(2022-10-27))

## 黄斑色素光学密度与黄斑区视网膜厚度及眼轴长度的相关性研究\*

张静<sup>1</sup>, 陈再洪<sup>2△</sup>, 刘珏<sup>2</sup>

(1. 重庆医科大学附属第二医院健康管理中心 400010; 2. 重庆市急救医疗中心眼科 400014)

**[摘要]** **目的** 探讨黄斑色素光学密度(MPOD)与黄斑区视网膜厚度及眼轴长度的相关性。**方法** 回顾性收集 2018 年 7—12 月在重庆市急救医疗中心眼科近视眼门诊就诊的 18~30 岁的 96 例(191 眼)近视患者的相关资料,根据眼轴长度分为正常眼轴组(22~<24 mm)67 眼,中长眼轴组(24~<26 mm)69 眼,长眼轴组( $\geq 26$  mm)55 眼,比较各组黄斑区视网膜厚度、MPOD,分析其相关性。**结果** 各组年龄分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),性别、黄斑区平均色素光密度(Mean MPOD)及黄斑区最大色素光密度(Max MPOD)差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组内环区、中心区、外环区视网膜厚度有差异( $P<0.05$ ),平均视网膜厚度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ )。相关性分析发现 Mean MPOD 与眼轴长度呈负相关( $r=-0.525, P<0.001$ ),眼轴长度与中心区视网膜厚度呈正相关( $r=0.196, P=0.006$ ),眼轴长度与外环区视网膜厚度呈负相关( $r=-0.256, P<0.001$ );Mean MPOD 与外环区视网膜厚度呈正相关( $r=0.168, P=0.020$ ),与中心区、内环区视网膜厚度、平均视网膜厚度无明显相关性( $P>0.05$ )。**结论** Mean MPOD 的减少与外环区视网膜厚度变薄呈线性正相关,与内环区及中心区视网膜厚度变化无线性相关性。

**[关键词]** 黄斑色素密度;黄斑厚度;眼轴长度;近视;视网膜**[中图法分类号]** R774.5**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2023)01-0034-05

## Research on correlation between MPOD with retinal thickness in macular region and ocular axis\*

ZHANG Jing<sup>1</sup>, CHEN Zaihong<sup>2△</sup>, LIU Jue<sup>2</sup>

(1. Health Management Center, Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China; 2. Department of Ophthalmology, Chongqing Municipal Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the correlation between the macular pigment optical density (MPOD) with retinal thickness in macular region and ocular axis. **Methods** The related data of 96 outpatients (191 eyes) aged 18—30 years old in the ophthalmology myopia clinic of Chongqing Municipal Emergency Medical Center were retrospectively collected. The patients were divided into the normal ocular axis group (22—<24 mm, 67 eyes), mid-long ocular axis group (24—<26 mm, 69 eyes) and long ocular axis group ( $\geq 26$  mm, 55 eyes) according to the ocular axis length. The retinal thickness and MPOD were compared among the groups and their correlation was analyzed. **Results** The age distribution had no statistical difference among the groups ( $P>0.05$ ). The mean MPOD and maximal MPOD in the macular region had statistical difference ( $P<0.05$ ). There was statistical difference in retinal thickness in the center, inner and outer ring area among all groups ( $P<0.05$ ). The average retinal thickness had no statistical difference ( $P>0.05$ ). The correlation analysis found that the mean MPOD value was negatively correlated with the ocular axis ( $r=-0.525, P<0.001$ ), the ocular axis length was positively correlated with retinal thickness in the central area ( $r=0.196, P=0.006$ ), the ocular axial length was negatively correlated with retinal thickness in the outer ring region ( $r=-0.256, P<0.001$ ); while the mean MPOD value was positively correlated with the retinal

\* 基金项目:重庆市卫生健康委医学科科研项目(2022WSJK078)。 作者简介:张静(1988—),主治医师,硕士,主要从事青光眼、近视等研究。 △ 通信作者, E-mail:123313105@qq.com。

length in the outer ring region ( $r=0.168, P=0.020$ ) and had no obvious correlation with the central region, retinal thickness in the inner ring region and average retinal thickness ( $P>0.05$ ). **Conclusion** The decrease of mean MPOD value has linear positive correlation with the thinning of retinal thickness in the outer ring region and has no linear correlation with the changes of retinal thickness in the inner ring region and central region.

**[Key words]** macular pigment optical density; macular thickness; optical axial length; myopia; retina

随着生活方式的改变,近 10 年来近视的发生率一直攀升,且发病年龄越来越年轻化,近视度数也进展较快,尤其高度近视的发生率越来越高<sup>[1]</sup>。大量研究发现,黄斑色素(macular pigment, MP)对人类黄斑有保护作用,其可选择性地吸收蓝光,减少眩光和色差,增加对比敏感度,从而提高视功能;且可作为抗氧化剂清除氧自由基,降低生物分子的耗尽及延缓脱氧核糖核酸的降解;加强神经通路,调节微管的动态不稳定性,抑制突触囊泡蛋白退化,从而维持黄斑的正常功能<sup>[2]</sup>。近年来对 MP 的研究也逐年增多,也有不少对近视人群黄斑色素光学密度(macular pigment optical density, MPOD)的观察研究,但对近视患者 MPOD 是否存在变化尚有争议, MPOD 与近视患者眼轴及眼底视网膜的变化是否存在关联仍无定论。而对 MPOD 的测量也有不同方法,目前主要分两类:(1)以异色闪烁光度测量(HPF)为代表的主观心理测量方法,此方法虽准确性高,重复性好,但其毕竟为一种心理物理学检测方法,受检者的主观意愿和配合程度影响结果的准确性,需多次重复检查才能得出结果,检查时间较长(完整测量需 60~90 min),不适合大范围临床的普及;(2)客观光谱反射法,单波长光谱反射法就是一项新的测量黄斑区 7° 以内 MP 的客观检测方法,此方法简单、方便、客观、重复性好。而临床医生的目的是为更多的患者提供有效的检查手段,以期快速的为患者提供临床建议。本研究采用单波长(460 nm)眼底光谱反射法测量近视患者距中心凹 7° 圆形视网膜区域的 MPOD,以了解不同眼轴患者 MPOD 是否存在变化,同时分析 MPOD 是否与黄斑区视网膜厚度存在关联。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

回顾性收集 2018 年 7—12 月在重庆市急救医疗中心眼科近视眼门诊就诊的患者,对所有患者的资料进行筛选。纳入标准:年龄 18~30 岁近视患者;医学验光检查矫正视力达 1.0;裂隙灯检查及眼底检查未见明显异常;光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)检查图像清晰(信号强度 $\geq 8$ )。排除标准:矫正视力达不到 1.0;既往有眼底病、青光眼、白内障等眼部疾病;有糖尿病、高血压等可能引起眼底视网膜发生改变的基础疾病。最终纳入 96 例(191 眼)患者,女 60 例(120 眼),男 36 例(71 眼)。记录所

有患者的性别、年龄、眼轴长度、黄斑区平均色素光密度(mean macular pigment optical density, Mean MPOD)、黄斑区最大色素光密度(max macular pigment optical density, Max MPOD)、黄斑各分区视网膜厚度。根据眼轴长度分为正常眼轴组(22~<24 mm)67 眼,中长眼轴组(24~<26 mm)69 眼,长眼轴组( $\geq 26$  mm)55 眼。

### 1.2 检查方法

(1)眼前节检查:应用裂隙灯显微镜检查患者角膜、前房、瞳孔、虹膜等。(2)验光检查:所有入组者给予复方托吡卡胺滴眼液散瞳,每隔 10 min 1 次,共 3 次,20 min 后使用综合验光仪验光。(3)眼底检查:应用裂隙灯显微镜配置+90 D 前置镜(美国 VOLK 公司)检查患者后极部眼底。(4)MPOD 检查:数字眼底照相检查仪(Visucam@200,德国 Carl Zeiss 公司),采用单波长(460 nm)眼底光谱反射法测量患者距中心凹 7° 圆形视网膜区域的 MPOD,每例患者由同一检查者检查 3 次,取 3 次平均值作为最终纳入分析的数据。(5)眼轴长度测量:采用 AL-SACN 眼轴长度测量仪(日本尼德克公司)测量受试者眼轴长度,均由同一检查者完成,每例患者均测量 3 次并取平均值。(6)OCT 检查:采用 Cirrus HD-OCT 检查仪(德国 Carl Zeiss 公司),测量时选择扫描类型 Macular cube 512 $\times$ 128,收集所有窗口中完整清晰,端到端的颜色密度一致,信号强度 $\geq 8$ 的数据。利用随机软件测量黄斑区视网膜厚度(内界膜到视网膜色素上皮层),生成黄斑视网膜地形图(ETDRS 环),本文进一步以黄斑中心(0°)为圆心,根据 MP 的分布特点,对黄斑区进行分区,依次为 中心区( $\leq 1\ 000\ \mu\text{m}$ ),内环区( $>1\ 000\sim 3\ 000\ \mu\text{m}$ ),外环区( $>3\ 000\sim 6\ 000\ \mu\text{m}$ )。记录以上三区的视网膜厚度,所有数据测量均为同一操作者在相同条件下进行。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS22.0 统计软件进行分析。计数资料以例数或率表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多组间采用单因素方差分析,组间的多重比较采用 SNK- $q$  检验;采用 Pearson 双变量相关分析 MPOD 与黄斑各区视网膜厚度、眼轴的相关关系。以  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 各组 MPOD、视网膜厚度比较

各组年龄分布差异无统计学意义( $P>0.05$ ),性别、Mean MPOD、Max MPOD 差异有统计学意义( $P<0.05$ )。各组内环区、中心区、外环区视网膜厚度有差异( $P<0.05$ ),平均视网膜厚度比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见表 1。

## 2.2 相关性分析

Mean MPOD 与外环区视网膜厚度呈正相关( $r=0.168, P=0.020$ ),与中心区、内环区视网膜厚度及平均视网膜厚度均无明显相关性( $r=-0.126$ 、

$0.108$ 、 $0.104, P=0.082, 0.138, 0.150$ )。Mean MPOD 与眼轴长度呈负相关( $r=-0.525, P<0.001$ )。

中心区视网膜厚度与眼轴长度呈正相关( $r=0.196, P=0.006$ ),外环区视网膜厚度与眼轴长度呈负相关( $r=-0.256, P<0.001$ ),内环区视网膜厚度与眼轴长度未发现相关性( $r=-0.086, P>0.05$ ),平均视网膜厚度与眼轴长度亦未发现明显相关性( $r=0.107, P>0.05$ )。

表 1 各组 MPOD、视网膜厚度比较

项目	正常眼轴组( $n=67$ )	中长眼轴组( $n=69$ )	长眼轴组( $n=55$ )	$F/\chi^2$	$P$
年龄( $\bar{x}\pm s$ , 岁)	23.75 $\pm$ 3.63	23.74 $\pm$ 3.07	23.62 $\pm$ 3.46	0.026	0.974
性别[ $n$ (%)]				12.243	0.002
男	19(28.4)	21(30.4)	31(56.4)		
女	48(71.6)	48(69.6)	24(43.6)		
MPOD( $\bar{x}\pm s$ , log unit)					
Mean MPOD	0.12 $\pm$ 0.03	0.10 $\pm$ 0.02	0.09 $\pm$ 0.01	27.985	<0.001
Max MPOD	0.31 $\pm$ 0.04	0.28 $\pm$ 0.05	0.26 $\pm$ 0.03	21.441	<0.001
视网膜厚度( $\bar{x}\pm s, \mu\text{m}$ )					
中心区	240.97 $\pm$ 24.27	243.71 $\pm$ 18.15	254.09 $\pm$ 25.29	5.538	0.005
内环区	315.99 $\pm$ 17.29	317.87 $\pm$ 13.97	312.45 $\pm$ 14.10	1.954	0.045
外环区	281.29 $\pm$ 13.30	278.80 $\pm$ 11.51	272.94 $\pm$ 11.31	7.417	0.001
平均值	292.23 $\pm$ 14.77	292.27 $\pm$ 11.90	288.41 $\pm$ 11.30	1.757	0.175

## 3 讨 论

近视是青少年人群中发生率最高的眼科疾病,在全球范围的发生率逐年递增,而在亚洲地区的国家发生率明显高于欧洲,而我国又尤为明显<sup>[1]</sup>。在临床及生活中,大部分运用最佳矫正视力来评估近视患者的视功能情况,但实际发现,近视患者甚至高度近视患者在早期通常都能保持较好的最佳矫正视力,而当表现出最佳矫正视力已下降时,往往眼底视网膜已发生了不可逆的改变。故早期发现近视患者眼底的隐匿性改变尤为重要。而大量的研究发现 MP 存在滤过有害的蓝光及阻止单态氧的作用,此外分子生物学研究也指出叶黄素和玉米黄质分别反映视杆细胞和视锥细胞的密度,MP 能通过减少色差像差帮助提高视功能。由此可以看出,MP 在保护黄斑功能,评估早期视网膜细胞功能是否受到损伤的重要性。活体检测 MP 密度难度大,目前各种方法均为通过光学检测技术测量活体 MP 的浓度。MPOD 是 MP 吸收光线特性<sup>[3]</sup>的度量,数值上常用反射率(入射光量与反射光量之比)倒数的十进制对数表示<sup>[3]</sup>,以 log unit 为单位。

本研究即是通过最佳矫正视力正常的不同眼轴长度患者的 MPOD 资料进行收集分析,以期发现

近视患者早期是否存在 MP 变化,且这种变化是否与眼轴长度存在相关性(眼轴长度反映近视程度)。本研究发现以眼轴长度分组比较,3 组之间的 Mean MPOD 及 Max MPOD 分布均有差异( $P<0.01$ ),且两两再进行比较,发现眼轴长度越长,患者 Mean MPOD 及 Max MPOD 越小。相关性分析发现,Mean MPOD 与眼轴长度存在负相关( $P<0.01$ ),与文献<sup>[4-5]</sup>的研究一致,其发现随着近视屈光度的增加,MP 逐渐减小。笔者分析可能存在的原因:随着近视的加重,眼轴拉长,后极部黄斑区视网膜结构发生细微改变,为抵御这种改变,MP 消耗变多,故 MPOD 减少,此外,随着眼轴的拉长,黄斑区视网膜的变薄,导致 MP 所储留的空间变少,故长眼轴患者的 MPOD 明显减少。但也有研究结果与本研究得出的结果不一致,NEELAM 等<sup>[6]</sup>的研究发现,MPOD 平均值右眼  $0.307\pm 0.155$ ,左眼  $0.305\pm 0.149$ ,MPOD 与眼轴不存在关联。分析不同研究结果的可能原因:(1)既往研究中,各研究采用的 MPOD 测量方式不同,故得出的 MPOD 一致性较差。本研究采用新型数字眼底照相检查仪,除了对眼底进行常规立体图像拍摄和处理外,还能对 MPOD 进行测量。(2)MPOD 可能存在人群、种族的差异,WOLF-SCHNURBUSCH 等<sup>[7]</sup>

的研究也证实 MPOD 存在种族差异,因而对调查的人群不同,所得的结果不尽一致。(3)MPOD 受多种因素的影响,多数研究不能完全排除干扰因素,如血清中类胡萝卜素含量、脂肪含量、饮食习惯等,而 HAMMOND 等<sup>[8]</sup>提出既往有脂肪组织与视网膜竞争性摄取叶黄素的假说,因此,脂肪含量可能影响视网膜叶黄素和玉米黄素的浓度。(4)对近视者分组方式的不同,可能导致结果偏差。不少研究发现屈光度高的近视者眼轴并不长,且眼底不存在近视性视网膜改变,此类近视者可能是角膜晶体因素占主要因素,而本研究为观察近视者黄斑情况,故认为采用眼轴长度对近视者进行分组更为准确。

本研究发现,各组视网膜厚度存在明显差异( $P < 0.05$ ),长眼轴组患者的外环区视网膜较薄。既往屠颖等<sup>[9]</sup>对高度近视眼黄斑形态进行观察,发现长眼轴组在 OCT 检查结果显示的黄斑分区中心区及内环区厚度明显变薄。笔者分析近视患者黄斑变薄原因:(1)近视眼眼轴延长,引起玻璃体腔变长机械拉伸巩膜,最终视网膜伸展导致视网膜变薄。(2)随着近视的增加,尤其高度近视患者黄斑区下脉络膜变薄<sup>[10]</sup>,脉络膜供血减少,导致黄斑区视网膜萎缩变薄。本研究发现中心区视网膜厚度与眼轴长度呈正相关( $r = 0.196, P = 0.006$ ),外环区视网膜厚度与眼轴长度呈负相关( $r = -0.256, P < 0.001$ ),内环区视网膜厚度及平均视网膜厚度与眼轴长度均无明显相关性( $P > 0.05$ ),与之前大部分研究结果存在差异。ZHANG 等<sup>[11]</sup>研究表明,等效球镜与黄斑旁中心各区域视网膜厚度均呈正相关,但与黄斑中心区视网膜厚度呈明显负相关。LUO 等<sup>[12]</sup>报道随着近视的增加,黄斑中心区视网膜越厚,旁中心视网膜越薄。分析可能的原因:(1)笔者所收集的资料中,超长眼轴极少,而在中长度眼轴眼中,随着眼轴的拉长,视网膜神经上皮层被拉伸变薄,眼轴延长增加了视网膜表面切线力,从而导致黄斑中心凹变浅,故而一定程度上中心凹的厚度可能增厚。DUBIS 等<sup>[13]</sup>在动物模型中的研究显示,由于黄斑区缺乏血管,导致黄斑中心小凹在眼内压的作用下产生凹陷,同时,眼球的生长与玻璃体牵拉导致视网膜的牵拉变薄,而黄斑中心小凹以外的区域,因缺乏大的血管及神经纤维,较中心区视网膜更易发生拉伸变薄。此研究结果与既往多项研究结果大体一致,但 LIEW 等<sup>[14]</sup>的研究结果发现中心区视网膜厚度与 MPOD 呈正相关,考虑原因是其纳入的长眼轴患者较多,因为随着眼轴进一步的拉长,超长眼轴患者的中心区视网膜厚度将进行性的下降。(2)长眼轴组患者后极部向后延长过程的同时,导致了后极部视网膜向中央聚集的倾向,后极部视网膜向黄斑中心区移动,所测得的中心区范围内的视网膜厚度实际部分包涵了内环区较厚的视网膜厚度,故偏厚。

本研究结果发现,长眼轴组的 Mean 及 Max MPOD 明显降低,且黄斑区视网膜厚度变薄。既往有研究发现 MPOD 和黄斑区视网膜厚度呈明显正相关<sup>[15]</sup>,但对于不同眼轴长度的黄斑区视网膜厚度与 MPOD 的相关性分析鲜有报道。MP 的分布特点:主要由叶黄素和玉米黄质,内消旋玉米黄质等类胡萝卜素组成,非均匀地分布在整个视网膜上,其主要存在于黄斑区视网膜,逐渐向周边锐减。本研究发现,Mean MPOD 与外环区视网膜厚度呈正相关( $P < 0.05$ ),与内环、中心区的视网膜厚度无明显的相关性( $P > 0.05$ )。分析可能原因:(1)根据近视的发展,首先出现供血不足及缺氧等病变的是黄斑外环区的视网膜<sup>[12]</sup>,故此区域先于中心区变薄。推测变薄的视网膜对叶黄素摄取及存储功能均可能受损,导致外环区 MPOD 随眼轴增长而减少。(2)为保护黄斑功能,近视患者 MP 消耗变多,由此推测 MPOD 的减少早于黄斑形态学的变化,故发现 MPOD 与近视患者最早出现的黄斑视网膜厚度变化区域即外环区存在线性相关。

此研究仅限于一家医院的调查,且样本量过少,因条件限制,未能严格规避其他影响因素。且因是回顾性分析,无法对患者进行长期的随访,未能观察到通过外在补充 MP 是否能提高患者的 MPOD。同时,也缺乏除最佳矫正视力外的其他评估的视功能检查,如视野、微视野、对比敏感度、电生理等,无法直接指出 MPOD 的减少,黄斑视网膜厚度的变薄,就导致了黄斑功能的下降。故在以后的研究中,需多中心研究,增大样本量,纳入视野、电生理等更多的视功能检查,尽量控制其他影响因素。

综上所述,随着眼轴增长,患者 MPOD 减少,且长眼轴组患者 MPOD 减少明显。以此提醒临床医生注意观察近视患者在发生主观视功能障碍之前眼底视网膜的细微改变,是否可以通过一定的干预,如体外补充 MP 来保护近视患者的黄斑功能。

## 参考文献

- [1] HOLDEN B A, FRICKE T R, WILSON D A, et al. Global prevalence of myopia and high myopia and temporal trends from 2000 through 2050[J]. *Ophthalmology*, 2016, 123(5): 1036-1042.
- [2] MARTIN R M C, MOUZO M P, FERNANDEZ I, et al. Reliability of colour perimetry to assess macular pigment optical density in age-related macular degeneration[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2020, 30(6): 1480-1486.
- [3] STRINGHAM J M, HAMMOND B R, WOO-

- TEN B R, et al. Compensation for light loss resulting from filtering by macular pigment: relation to the S-cone pathway[J]. *Optom Vis Sci*, 2006, 83(12): 887-894.
- [4] BRUE C, LUCIANI F, CELANI S, et al. Resonance raman spectroscopic measurement of macular carotenoids in normal and myopic eyes of young European subjects[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(13): 3796-3800.
- [5] 童念庭, 吴星伟, 张薇, 等. 青年国人黄斑色素密度与眼轴长度的相关性研究[J]. *中华眼底病杂志*, 2017, 27(5): 486-488.
- [6] NEELAM K, NOLAN J, LOANE E, et al. Macular pigment and ocular biometry[J]. *Vision Res*, 2006, 46(13): 2149-2156.
- [7] WOLF-SCHNURBUSCH U E, ROOSLI N, WEYERMANN E, et al. Ethnic differences in macular pigment density and distribution[J]. *Invest Ophthalmol*, 2007, 48(8): 3783-3787.
- [8] HAMMOND B R, CIULLA T A, SNODDERLY D M. Macular pigment density is reduced in obese subjects[J]. *Invest Ophthalmol*, 2002, 43(1): 47-50.
- [9] 屠颖, 魏文斌, 周丹, 等. 病理性近视眼的黄斑形态和功能变化特征[J]. *中华眼科杂志*, 2008, 44(9): 794-799.
- [10] BENOUDIS L, INGRAND P, JEAU J, et al. Relationships between macular pigment optical density and lacquer cracks in high myopia[J]. *J Fr Ophtalmol*, 2016, 39(7): 615-621.
- [11] ZHANG Z W, HE X G, ZHU J F, et al. Macular measurements using optical coherence tomography in healthy Chinese school age children [J]. *Invest Ophthalmol*, 2011, 52(9): 6377-6383.
- [12] LUO H D, GAZZARD G, FONG A, et al. Myopia, axial length and OCT characteristics of the macular in Singaporean children [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2006, 47(7): 2773-2781.
- [13] DUBIS A M, MCALLISTER J T, CARROLL J. Reconstructing foveal pit morphology from optical coherence tomography imaging[J]. *Br J Ophthalmol*, 2009, 93(9): 1223-1227.
- [14] LIEW S H M, GILBERT C E, SPECTOR T D, et al. Central retinal thickness is positively correlated with macular pigment optical density [J]. *Exp Eye Res*, 2006, 82(5): 915-920.
- [15] LEE H N, ISMAIL F, SUDARNO R, 等. 黄斑色素光学密度、中央黄斑厚度与体重指数的关系(英文)[J]. *国际眼科杂志*, 2019, 19(5): 709-713.

(收稿日期: 2022-05-08 修回日期: 2022-10-08)

(上接第 33 页)

- [15] KIRWAN C J, HUTCHISON R, GHABINA S, et al. Implementation of a simplified regional citrate anticoagulation protocol for post-dilution continuous hemofiltration using a bicarbonate buffered, calcium containing replacement solution[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(4): 349-355.
- [16] OUDEMANS-VAN STRAATEN H M, KEL-LUM J A, BELLOMO R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy heparin or citrate[J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): 202.
- [17] 张永志, 吴岚, 毕晓红, 等. 枸橼酸钠抗凝在血液滤过治疗中的临床观察[J]. *临床肾脏病*, 2019, 19(9): 694-696.
- [18] WEINSTEIN R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange[J]. *J Clin Apher*, 2001, 16(4): 210-211.
- [19] ZHAO Y, GARRITY D, GRAVES M, et al. Optimization of in-fusional calcium gluconate for prevention of hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange[J]. *J Clin Apher*, 2019, 34(6): 656-660.
- [20] DEGRAEVE A, DANSE E, LATERRE P F, et al. Regional citrate anticoagulation and influence of recirculation on ionized calcium levels in the circuit[J]. *J Artif Organs*, 2019, 22(4): 341-344.
- [21] POH C B, TAN P C, KAM J W, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy-a safe and effective low dose protocol[J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(4): 305-313.
- [22] 穆春凯, 王勇强, 高红梅, 等. 连续静脉-静脉血液滤过时局部枸橼酸钠抗凝初始剂量的探讨[J]. *中国急救医学*, 2020, 40(2): 137-141.

(收稿日期: 2022-04-22 修回日期: 2022-09-22)