

• 综述 •

CRRT 抗凝新视野：关于局部枸橼酸抗凝方案的应用现状与优化探讨

程加加¹ 赵爱玲¹ 孙家正² 刘岩¹¹ 山东医药大学烟台附属医院重症医学科,烟台 264100; ² 山东医药大学烟台附属医院急诊内科,烟台 264100

通信作者:刘岩, Email: llyy_37@163.com

【摘要】 目前国内指南推荐,无枸橼酸抗凝禁忌证患者在行连续性肾脏替代治疗(CRRT)过程中首选局部枸橼酸抗凝,该方案具有抗凝效果稳定、可控、出血风险低、生物相容性好、禁忌证相对较少等优势。但在实际应用中,部分患者仍存在抗凝不充分、出血风险高、医疗成本增加等问题。本文结合 CRRT 中关于枸橼酸抗凝的临床实践经验及现有的研究证据,梳理枸橼酸抗凝方案的应用现状及核心需求,归纳目前抗凝治疗方案实施过程中存在的问题并提出优化措施,积极探索特殊人群抗凝替代策略及联合抗凝方案,旨在为提升 CRRT 的安全性和经济性提供新的思路。

【关键词】 连续性肾脏替代治疗; 抗凝方式; 局部枸橼酸抗凝; 应用现状

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20251202-00581

New perspectives on anticoagulation for continuous renal replacement therapy: application status and optimization of regional citrate anticoagulation protocol

Cheng Jiajia¹, Zhao Ailing¹, Sun Jiazheng², Liu Yan¹¹Department of Intensive Care Unit, Yantai Affiliated Hospital of Shandong Medical and Pharmaceutical University, Medical University, Yantai 264100, China; ²Department of Emergency Medicine, Yantai Affiliated Hospital of Shandong Medical and Pharmaceutical University, Yantai 264100, China

Corresponding author: Liu Yan, Email: llyy_37@163.com

【Abstract】 At present, the national guidelines recommend regional citrate anticoagulation as the first-line strategy for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients without contraindications, owing to its stable and controllable anticoagulation effect, low bleeding risk, favorable biocompatibility, and relatively few contraindications. However, this strategy still presents clinical drawbacks, including inadequate anticoagulation, higher bleeding risk, and increased medical costs. Based on the clinical practice experience of citrate anticoagulation in CRRT and the existing research evidence, this paper reviews the current application status and core requirements of the regional citrate anticoagulation protocol, summarizes the problems encountered in the implementation of current anticoagulation treatment protocols, and proposes optimization measures. It also explores alternative anticoagulation strategies for special populations and combined anticoagulation regimens, with the aim of providing new insights for improving the safety and cost-effectiveness of CRRT.

【Key words】 Continuous renal replacement therapy; Anticoagulation method; Regional citrate anticoagulation; Application status

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20251202-00581

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)作为重症医学领域不可或缺的核心救治技术,已广泛应用于急性肾损伤、慢性肾衰竭合并严重并发症、心力衰竭、肺水肿、多器官功能障碍综合征、脓毒症、挤压综合征、药物或毒物中毒、严重电解质和酸碱代谢紊乱等危重症患者的临床救治。CRRT 依靠持续、缓慢、平稳的血液净化模式,通过特定的血液净化设备,高效清除体内各种代谢产物、药物、毒物及致病性生物活性分子,进而起到纠正电解质紊乱、清除炎症介质、维持内环境稳定、调节免疫功能、改善器官功能和优化血流动力学状态的治疗效果,为危重患者原发病的控制和器官功能的逐步恢复创造条件。CRRT 的实施需构建并维持较长时间的血液体外循环通路,管路及滤器的频繁凝血不仅影响治疗的连续性,削弱治疗效果,而且医疗

耗材的反复更换会增加患者的医疗费用,加重医护人员的工作负担,更可能会导致患者额外的血液丢失,进而增加输血的概率及相关不良事件的发生风险。因此,如何采用合理有效的抗凝方案,最大限度降低体外循环凝血发生率,确保 CRRT 进程顺利,是抗凝治疗的核心问题,也是重症血液净化管理的重中之重。目前供选择的抗凝剂有多种,如普通肝素钠、低分子肝素、枸橼酸、阿加曲班、甲磺酸萘莫司他等。

其中,局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)能够改善滤器生物相容性、提高滤器清除率、延长滤器的使用寿命且出血风险较小^[1-3],可应用于高危出血风险患者^[4-5]。RCA 的主要作用机制是通过与钙离子螯合形成枸橼酸钙,具有可溶性的特点,结合较牢固且不易解离,使血液中的钙离子浓度降低,阻断凝血酶原向凝血酶转化,进

而阻断凝血级联反应。在血液回流至患者体内前,对钙离子进行充分补充,凝血功能能够立刻恢复至正常状态,其优点是在体外局部发挥抗凝作用,不影响患者机体凝血系统,能够应用于有明确活动性出血或高危出血风险的患者^[6-7]。行 CRRT 时,患者可能因滤器及管路的生物不相容性而导致体内补体大量激活,进而出现发热、寒战等表现,枸橼酸根能够通过整合滤器中的钙离子,进而减少机体血液与滤器透析膜表面的相互反应,改善生物不相容性^[8-9]。目前指南推荐进行 CRRT 时,只要无应用枸橼酸的禁忌证,推荐首选 RCA^[10]。枸橼酸进入患者体内后,能够在肾脏皮质、肝脏及肌肉组织内进行三羧酸循环,代谢生成碳酸氢根,并释放络合而成的钙离子,不会存在残留情况,具有良好的安全性^[11]。当停止应用枸橼酸 30 min 后,血液中的枸橼酸及钙离子浓度就能恢复至正常值。同时枸橼酸抗凝产生的并发症,如代谢性碱中毒、低钙血症、高钠血症、负荷容量过多等,都可以很快得到纠正而不会引起严重不良事件^[12]。

虽然 RCA 有很多优势,但是合并肝功能衰竭、低氧血症等疾病的患者往往对枸橼酸钠的代谢能力不足,应用 RCA 过程中需要监测代谢并发症,如枸橼酸蓄积、枸橼酸中毒、乳酸堆积、电解质紊乱等^[13]。且有研究显示,当合并 RCA 导致的低钙血症和代谢性碱中毒等情况时,可能会导致脓毒症合并急性肾损伤患者的病情恶化^[14]。此外,目前尚无明确的测定枸橼酸浓度的有效方法,仍需要通过监测血气分析评估体内钙离子和滤器后钙离子浓度,进而评价 RCA 的安全性和有效性。应用 RCA 时也存在医疗资源浪费、抗凝不充分等问题。

因此,本文以“连续性肾脏替代治疗”“抗凝”“局部枸橼酸抗凝”“甲磺酸萘莫司他”为中文检索词于中国知网、万方数据库和中华医学期刊全文数据库进行检索;以“continuous renal replacement therapy”“anticoagulation”“regional citrate anticoagulation”“nafamostat mesilate”为英文检索词在美国国立医学图书馆 PubMed/Medline 数据库进行检索。检索时间为各数据库建立至 2024 年 12 月。文献纳入标准:①与 CRRT 抗凝方案相关的临床研究;②文献类型为研究性论著和综述。文献排除标准:①与研究内容不相关的文献;②内容重复的文献;③无法获取全文的文献;④非中英文文献。依据上述方法共检索到文献 786 篇。利用 EndNote 软件剔除重复文献,并根据纳入与排除标准,最终筛选出 51 篇文献,其中中文文献 27 篇、英文文献 24 篇,旨在探索 RCA 优化策略、展望替代及联合抗凝治疗方案的应用前景。

1 体外非预期凝血的因素与优化策略

1.1 RCA 滤器后钙限值的血气分析仪适配调整:体内钙离子浓度用于评估 RCA 的安全性、枸橼酸蓄积的风险以及是否存在低钙血症,推荐浓度是 1.1~1.3 mmol/L^[15]。滤器后钙离子浓度可以反映抗凝是否充分,应维持浓度在 0.25~0.40 mmol/L^[15]。但也有研究显示,当滤器后的钙离子浓度为 0.20~0.35 mmol/L 时抗凝效果更好,能够延长滤器使用寿命^[16]。

临床中,接受 CRRT 的患者主要通过床旁血气分析仪检测钙离子浓度,其具有操作简便、快捷等优点。但相关研究显示,应用临床上常用的 6 种不同品牌的血气分析仪来测定滤器后钙离子浓度存在较大差异,而此种差异将直接影响对于 RCA 的效果判断和剂量调整^[17]。Feldkamp 等^[18]的研究结果证实了上述结论,并且提出,当使用不同血气分析仪用于检测滤器后钙离子浓度时,每种快速血气分析仪都应该设置不同的目标值。因此,在临床实施 RCA 时,医生需针对特定品牌/型号的血气分析仪,首先进行设备校准验证,然后采集患者的基线信息,在治疗过程中通过动态调整,不断优化个体化治疗策略,实现枸橼酸抗凝钙限值的血气分析仪的适配调整。

1.2 RCA 静脉壶凝血的靶向干预策略:静脉壶凝血是 CRRT 停机的常见原因之一,分析其原因主要包括两个方面。一方面与血液滤过时的血流动力学有关,即当血液流经静脉壶时,会出现短暂的停留并能够产生明显的涡流;另一方面,目前成品置换液包含钙离子,当后置换加入到滤器的静脉端出口与静脉壶之间的管路中,会导致静脉壶处的血钙浓度升高,增加静脉壶内凝血风险。因此,可以通过在静脉壶泵入小剂量枸橼酸降低静脉壶凝血风险。分段式 RCA 是在传统 RCA 基础上,在极易发生凝血的静脉壶端加用一组枸橼酸。研究显示,在使用含钙置换液的 CRRT 治疗中,分段式 RCA 安全有效,能够减少枸橼酸用量,降低静脉壶的凝血风险,提高抗凝效果,延长血滤管路的使用寿命,具备临床推广价值^[19-20]。席春生等^[21]研究发现,对于高危出血风险患者而言,行 CRRT 治疗时,采用低剂量分段式 RCA 方案是安全有效的,与常规剂量 RCA 相比,能够提高血液净化的充分性。

但分段式 RCA 在实际临床应用过程中亦存在一定的问题。其操作比较复杂,需要持续补充钙剂来保持钙浓度平衡,及时调整静脉端钙离子的输入速度,总体控制患者体内钙离子浓度,避免因血钙过低导致患者抽搐、肌肉痉挛以及心功能障碍等问题。值得关注的是,枸橼酸参与的代谢途径——三羧酸循环属于需氧反应,因此,合并低氧血症的患者行分段式 RCA 时,枸橼酸的代谢速度会放缓,进而加重枸橼酸蓄积的风险。

2 RCA 治疗导致的医疗浪费问题与优化策略

目前,鲜见针对 RCA 治疗时钙离子浓度的监测频率与体外循环凝血以及患者的生存预后之间相关性的高质量临床研究,但专家组成员高度认同动态监测滤器后及外周血钙浓度有助于动态调整枸橼酸剂量,评估 RCA 的有效性和安全性^[10]。RCA 治疗时,初次监测血气分析的传统时间节点为抗凝后 2 h。然而,枸橼酸与钙离子螯合速度极快,相关研究显示 2 h 不能够及时反映体外循环中的钙离子浓度,不利于枸橼酸输注速率的调整,因此推荐抗凝后 30 min~1 h 完善血气分析,并于抗凝后第 1 小时和第 2 小时进行监测,进而根据钙离子浓度动态调节枸橼酸泵速及补充钙剂的速率,以保证抗凝的疗效,避免枸橼酸中毒等并发症的发生^[22]。

当各项指标稳定后,可每 4~6 h 动态监测血气分析。对于存在枸橼酸蓄积的高危患者,如肝衰竭、乳酸酸中毒等患者,推荐钙离子浓度监测间隔缩短至 2~4 h,直至此次治疗周期结束。

当临床应用 RCA 作为 CRRT 的抗凝方式时,体内钙离子标本的采集方法主要分为两种:①从患者的静脉或动脉处抽取血液样本,该方法属于有创操作,频繁抽血既会增加患者的痛苦及护士的负担,还会增加患者皮肤损伤、出血及皮肤感染风险;②直接从留置动脉置管(如桡动脉)处采集标本,不会增加患者的痛苦,但此采血方式大多通过采血-弃血-采血-冲管的方式,属于开放式采血,会导致诊断性失血的发生以及增加导管相关血流感染可能性。喻贵等^[23]研究发现,与外周血管采集血样相比,通过滤器前管路采集血样,能够减轻患者的心理负担和痛苦,减少护士的工作负担,降低医疗费用,护理人员能够在遵守无菌原则的条件下从管路中采集血样,不会影响管路的密闭性和滤器的正常应用,且两种采样方式在血液标本含量检测方面无显著差异。

临床常通过滤器后血气分析快速测定钙离子浓度,该操作易造成一定的医疗资源浪费并增加患者血液流失。有研究显示,废液中钙离子浓度与滤器后钙离子浓度的平均差异为 0.02 mmol/L,作者认为通过测定废液中钙离子浓度可以替代滤器后中的钙离子浓度,进而用于评估 RCA 的充分性和有效性,能够减少部分血液的丢失^[24]。查丽玲等^[25]研究发现,利用 Prismaflex 血滤机及配套管路,更换液袋状态下滤器后血钙浓度与经外周静脉采集的血标本测得的血钙浓度呈相关性,通过调整血流量和更换液袋状态等方法测定滤器后钙离子浓度,操作简单,在减少护理工作量的同时能够避免反复采血,降低感染风险。此外,四川大学附属华西医院联合四川大学研发微流控芯片技术^[26],专门用于 CRRT 测定废液中钙离子浓度,该技术能够精准实现床旁实时动态检测废液中钙离子浓度,并配套完善的无线数据传输功能,可快速上传监测数据,全程无需反复抽取患者血液标本,可有效避免因采血带来的相关感染隐患,大幅节约临床医疗资源,减少耗材消耗与资源浪费,且微流控芯片的制作成本相较于传统血气分析测定明显降低,但目前该技术尚未全面推广,仍需进一步深入探索与推广研究。

频繁监测血气分析会造成血液损耗、医疗费用增加、患者痛苦增加、护理工作量增加等问题,因此未来需开发一种操作简单、价格便宜、能够减轻患者痛苦的监测钙离子浓度的材料或方法。

3 可选择的替代抗凝及联合抗凝策略

在接受 CRRT 的患者中,RCA 具有显著的优势,但在严重肝功能衰竭、严重低氧血症、严重代谢性酸/碱中毒等特定患者中应用受限,且其在钙离子浓度监测、医疗费用方面存在一定的局限性。此外,在临床应用中还发现,在外周血及滤器后血钙浓度动态滴定且滤器后钙离子浓度达标的情况下,体外循环仍容易发生凝血,如急性重症高脂性胰腺炎患者的滤器寿命通常<8 h。因此,有必要根据患者基础疾

病、凝血功能状态及医疗资源条件,选择合理的替代抗凝治疗策略或采用联合抗凝方案。

3.1 特定情境下的可选择的替代方案

3.1.1 无法稳定、准确监测离子钙浓度的医疗机构:当医疗机构条件受限时,无法开展稳定、准确的离子钙浓度监测,亦很难获得新型抗凝药物,对于需要全身抗凝或抗凝出血风险相对较低的患者,推荐使用肝素类药物抗凝,常用药物包括肝素钠和低分子肝素。

肝素钠是一种全身抗凝药物,正常半衰期为 46~60 min,肾衰竭患者可能延长至 3 h^[27]。行 CRRT 时,通常是在滤器前持续泵入肝素钠,首剂推荐 $10 \sim 20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,然后追加剂量 $10 \sim 20 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,调整患者凝血功能至一定水平〔活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长 1.5~2.0 倍或活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)基数增加 40%〕,一般在治疗结束前 30~60 min 停止泵入^[28],对于凝血功能障碍或存在高危出血风险的患者,必须调整剂量,其在应用过程中可能出现“反跳”现象^[29],必要时可以通过鱼精蛋白中和。

低分子肝素是临床中常见的全身抗凝剂,在 CRRT 开始时一次性给药,然后根据患者体质量追加,其通过拮抗凝血酶 II、IX 及 XII 凝血因子,抑制 FXa 作用的增强,抑制血小板的聚集,发挥较强的抗凝作用,具有利用率高、吸收快、起效时间短、生物利用度高等优点^[30]。而且低分子肝素能够抑制炎症细胞的释放和活化,减少炎症细胞聚集,减轻患者的炎症反应^[31]。但低分子肝素的半衰期较普通肝素钠长(90~120 min),不能通过鱼精蛋白中和,且因其主要是通过肾脏清除,在合并肾功能不全患者中代谢时间明显延长。CRRT 中,低分子肝素抗凝应用并不常规化,有研究报道,定期监测抗凝血因子 Xa 水平能够反映抗凝效果,但这一检验项目很多医院尚未开展,因此使用范围相对有限^[32]。

需要提高警惕的是应用肝素类抗凝剂容易诱导出现肝素相关性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT),抗凝过程中需密切监测血小板变化趋势,一旦诊断 HIT 需立即停用肝素类抗凝剂。

3.1.2 存在 RCA 相对禁忌证的 HIT 患者:对于存在 RCA 相对禁忌证的 HIT 患者,可选择应用阿加曲班或甲磺酸萘莫司他抗凝。阿加曲班是一种具有高选择性、无抗凝血酶 III 依赖性的合成小分子物质,能够与凝血酶快速结合并可逆性地抑制其活性,阻断凝血酶的诱导反应,从而减少纤维蛋白的形成,同时能强化纤溶酶的效果,起到抗凝作用,可用于 HIT 患者。首剂推荐 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静注,以 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 维持,建议每 2~4 h 监测 1 次 APTT,维持 APTT 达到基线的 1.5~2.0 倍^[27]。刘强和张效功^[33]研究发现,在老年患者血液净化治疗中,阿加曲班和枸橼酸抗凝均能够发挥较强的抗凝作用,差异无统计学意义。但阿加曲班价格较高,存在过敏风险,且过量应用时会导致出血风险增加,而无有效的拮抗剂;同时,该药临床应用经验较少,需要进一步研究。

甲磺酸萘莫司他属于丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有多重

靶点抗凝效应,其发挥抗凝作用的主要机制是通过抑制凝血酶、纤溶酶、激肽释放酶、胰蛋白酶、补体系统以及 VIIa、Xa、XIIa 等凝血因子^[34],推荐以 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 持续输注,无需首剂负荷剂量,通过监测 ACT 或 APTT 以指导甲磺酸萘莫司他的使用剂量,维持 ACT $180 \sim 250 \text{ s}$ 或 APTT 达基线 $2.0 \sim 2.5$ 倍^[28]。对于首次应用甲磺酸萘莫司他抗凝的患者,需常规监测凝血时间,通常推荐在治疗开始前和开始后 $2 \sim 4 \text{ h}$ 内进行检测,若合并高出血风险、高凝状态、活动性出血以及大剂量应用甲磺酸萘莫司他等情况时,需增加监测频率(每 $4 \sim 6 \text{ h}$),病情稳定后可延长间隔至 $12 \sim 24 \text{ h}$ 。甲磺酸萘莫司他具有抗纤溶作用,能够与纤维蛋白溶解酶相结合,延长纤维蛋白溶解时间,具有抗血小板活性、抑制血小板聚集、促进血小板解聚的特点^[35],从而减少血小板消耗。CRRT 过程中,高度怀疑 HIT 的患者应尽早改用甲磺酸萘莫司他抗凝。

3.1.3 存在 RCA 相对禁忌证的高危出血风险患者: 枸橼酸在肝脏中进行代谢,严重肝功能不全患者使用 RCA 时枸橼酸蓄积风险会明显增加,此时甲磺酸萘莫司他局部抗凝是此类患者的最佳替代治疗。甲磺酸萘莫司他在体外循环中注入患者血液后就开始降解,部分甲磺酸萘莫司他可以通过血液净化清除(约 40%),少量进入机体通过血液(占 20%)和肝脏(占 80%)进行快速降解^[36],停止给药后抗凝效果会迅速消失,因此,甲磺酸萘莫司他也可发挥类似 RCA 的体外局部抗凝作用。与全身抗凝剂相比,甲磺酸萘莫司他能明显降低出血风险,不仅可用于常规 CRRT,而且还适用于存在活动性出血或高危出血风险的患者^[37-38]。在日本,甲磺酸萘莫司他是最常用的血液净化治疗的抗凝剂^[39],能够提高滤器的使用寿命,具有半衰期短(约 8 min)^[40]、安全性较高、出血风险小等优点^[41]。使用甲磺酸萘莫司他抗凝时,需维持 APTT 或 ACT 在目标范围内^[42],否则可能会对滤器使用寿命产生影响。甲磺酸萘莫司他发生不良反应的可能性相对较小,可能会出现恶心、呕吐、过敏、肝功能损害、高钾血症、低钠血症、血小板及白细胞减少等,甚者可出现呼吸困难^[43-44],需注意识别和及时治疗。

3.2 联合抗凝策略的研究现状与探索: 随着联合抗凝方案研究的不断深入,相较于单药抗凝,联合抗凝的优越性已在多项研究中得到证实。黄易梅和张凌^[45]发现,肝素联合 RCA 抗凝作为一种新型的抗凝方案,对于同时合并高凝状态的患者可能获益。Zhou 等^[46]的临床研究证实,低分子肝素联合 RCA 的抗凝效果优于单独应用低分子肝素或 RCA 抗凝。张毅等^[47]的研究则进一步阐述了联合抗凝策略优势的相关机制,低分子肝素联合 RCA 能够减轻对患者凝血功能的影响,获得满意的抗凝效果,能够更好地维持血浆中钙离子的水平,维持患者水电解质和酸碱平衡,防止高钠血症、酸中毒等并发症的出现,延长滤器的使用寿命。甲磺酸萘莫司他作为局部抗凝剂,单独应用于抗凝时滤器的使用寿命波动于 $9.28 \sim 38.00 \text{ h}$ ^[42, 48-50],平均使用寿命 18.30 h ^[51],提示其抗凝效能存在一定的局限性;而联合抗凝策略的应用为突破

这一临床瓶颈提供了新思路——将甲磺酸萘莫司他与 RCA 进行科学地联用,不仅协同增强体外循环的抗凝强度,还可有效降低单一药物剂量依赖性不良反应的发生风险,进而有望进一步延长滤器使用寿命,提升治疗的连续性和经济性。

4 结论和展望

RCA 凭借全身出血风险低、抗凝效果可控等优势,已成为 CRRT 首选的抗凝方案,但在临床应用中仍面临诸多现实问题。不同血气分析仪的离子钙检测偏差易导致抗凝强度评估偏移,进而引发滤器、静脉壶等非预期凝血;同时, RCA 在合并严重肝功能不全、低氧血症、高乳酸血症、难治性代谢性酸/碱中毒等特定人群中存在相对禁忌证。针对上述问题,临床医生可通过固定检测设备、建立设备特异性离子钙目标值、分段式 RCA 以期降低体外循环凝血风险,提升抗凝管理的精细化水平。对于 RCA 应用受限或效果不佳的患者,需结合其凝血功能、出血风险及基础疾病,个体化选择替代抗凝策略,例如,肝素类药物适用于无明显出血风险且需全身抗凝者,阿加曲班可作为 HIT 患者的优选方案,甲磺酸萘莫司他则更适合高危出血风险人群,必要时可采用以枸橼酸为基础的联合抗凝方案。

综上所述,CRRT 抗凝管理需兼顾技术参数优化与患者个体差异,通过综合评估与精准化的干预策略,实现抗凝有效性与安全性的平衡,为重症患者的 CRRT 治疗提供可靠保障。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 顾雯,倪兆慧.当代连续性肾脏替代治疗[J].上海医学,2023,46(9):580-584. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2023.09.002.
- [2] 王嫚.低分子肝素与局部枸橼酸抗凝方案用于危重症患者连续性肾脏替代治疗效果观察[J].中国医药科学,2023,13(22):175-178,190. DOI: 10.20116/j.issn2095-0616.2023.22.40.
- [3] Li L, Bai M, Zhang W, et al. Regional citrate anticoagulation versus low molecular weight heparin for CRRT in hyperlactatemia patients: a retrospective case-control study[J]. Int J Artif Organs, 2022, 45(4): 343-350. DOI: 10.1177/03913988211003586.
- [4] Xun K, Qiu H, Jia M, et al. Treatment effect of regional sodium citrate anticoagulation in elderly patients with high-risk bleeding receiving continuous renal replacement therapy[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2021, 27: 10760296211050640. DOI: 10.1177/10760296211050640.
- [5] He J, Ma CC, Wang FN. Segmental citrate anticoagulation for double-filtration plasmapheresis: a case report and literature review[J]. Med Int (Lond), 2022, 2(3): 18. DOI: 10.3892/mi.2022.43.
- [6] 张国琨,李宏俊,张起慧,等.枸橼酸钠在 ICU 血液净化治疗中的应用价值分析[J].中华养生保健,2023,41(2):169-172.
- [7] Tang XY, Chen DZ, Zhang L, et al. Application of regional citrate anticoagulation in patients at high risk of bleeding during intermittent hemodialysis: a prospective multicenter randomized controlled trial[J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2022, 23(11): 931-942. DOI: 10.1631/jzus.B2200082.
- [8] 陆湛,陈帅,林奕彤,等.枸橼酸与肝素抗凝在 HILSAP 患者血液净化中的对比研究[J].现代医药卫生,2023,39(6):929-933,938. DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2023.06.007.
- [9] 刘贵云,曹丽林,樊华,等.局部枸橼酸抗凝在重症急性胰腺炎患者连续性肾脏替代治疗中的应用[J].华西医学,2023,38(11):1693-1700. DOI: 10.7507/1002-0179.202309027.
- [10] 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.
- [11] 叶婷,赵文琪,周露,等.枸橼酸钠体外抗凝在连续性静脉-静脉血液过滤中疗效及安全性观察[J].临床军医杂志,2020,48(4):415-416,419. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2020.04.19.

- [12] Ricci D, Panicali L, Facchini MG, et al. Citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy[J]. Contrib Nephrol, 2017, 190: 19–30. DOI: 10.1159/000468833.
- [13] Rhee H, Berenger B, Mehta RL, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous kidney replacement therapy with calcium-containing solutions: a cohort study[J]. Am J Kidney Dis, 2021, 78(4): 550–559. e1. DOI: 10.1053/j.ajkd.2021.01.017.
- [14] Ng CJH, Poh CB, Koduri S, et al. Regional citrate anti-coagulation dose titration: impact on dose of continuous renal replacement therapy[J]. Clin Exp Nephrol, 2021, 25(9): 963–969. DOI: 10.1007/s10157-021-02064-1.
- [15] SIAARTI–SIN joint commission. Regional citrate anticoagulation (RCA) in critically ill patients undergoing renal replacement therapy (RRT): expert opinion from the SIAARTI–SIN joint commission[J]. J Anesth Analg Crit Care, 2023, 3(1): 7. DOI: 10.1186/s44158-023-00091-w.
- [16] 黄超发, 吴长江, 隋明亮. 局部枸橼酸抗凝连续床边血液净化期间不同滤器后游离钙浓度应用效果观察[J]. 现代养生, 2023, 23(24): 1858–1860. DOI: 10.3969/j.issn.1671-0223(s).2023.24.006.
- [17] Schwarzer P, Kuhn SO, Stracke S, et al. Discrepant post filter ionized calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation[J]. Crit Care, 2015, 19(1): 321. DOI: 10.1186/s13054-015-1027-1.
- [18] Feldkamp T, Weiler N, Marx M, et al. Critical deviations of ionized calcium measurements when using blood gas analyzers to monitor citrate dialysis[J]. Clin Lab, 2016, 62(10): 2025–2031. DOI: 10.7754/Clin.Lab.2016.160331.
- [19] 杨晓晨. 分段式枸橼酸抗凝在连续静脉-静脉血液透析滤过中的应用及效果评价[D]. 长春: 吉林大学, 2021.
- [20] 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.
- [21] 席春生, 刘同存, 刘飞, 等. 低剂量两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床疗效观察[J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(16): 63–66. DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.012.
- [22] 张颖惠, 张丽玉, 王彩玲, 等. 局部枸橼酸抗凝连续性血液净化治疗离子钙监测优化方案的构建[J]. 护理研究, 2022, 36(11): 1915–1919. DOI: 10.12102/j.issn.1009-6493.2022.11.006.
- [23] 喻贵, 万维维, 刘国英, 等. 枸橼酸钠抗凝的连续性血液净化中管路采血与外周血管采血的对比研究[J]. 江西医药, 2022, 57(6): 590–591, 598. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2238.2022.06.011.
- [24] Zhang Q, Zhuang F, Fan QC, et al. The possibility of using effluent ionized calcium to assess regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy[J]. Int J Artif Organs, 2020, 43(6): 379–384. DOI: 10.1177/0391398819894595.
- [25] 查丽玲, 江榕, 周丽, 等. 2 种体内钙离子监测方法在枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗患者中的应用[J]. 当代护士, 2023, 30(30): 85–88. DOI: 10.19793/j.cnki.1006-6411.2023.30.020.
- [26] 四川大学华西医院. 游离钙检测微流控芯片及可用于游离钙监测的 CRRT 废液袋: CN217431742U[P/OL]. 2022-09-16 [2025-10-09]. <https://cprr.patentstar.com.cn/Search/Detail?ANE=9DFB7GBA7DCA9BHA9ECD9BICBGDA9HBCAGHA6BAAAHB A9BDE>.
- [27] Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 416–422. DOI: 10.1111/sdi.12959.
- [28] 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.
- [29] 王平, 谢枫, 李辉, 等. 不同抗凝技术配合血液净化在 ICU 高危出血风险患者中的应用价值[J]. 新疆医学, 2023, 53(3): 294–296, 304.
- [30] 李丹丹, 丁平, 郭晓峰, 等. 枸橼酸钠与低分子肝素在重症血液净化患者中的抗凝效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2024, 24(6): 21–24. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2024.06.006.
- [31] 杜益益, 李樊华. 低分子肝素联合连续性血液净化治疗严重脓毒症疗效观察[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(7): 71–72. DOI: 10.13638/j.issn.1671-4040.2020.07.036.
- [32] 胡新. 含枸橼酸无钙置换液在重症患者血液净化中应用价值研究[D]. 北京: 中国人民解放军医学院, 2021. DOI: 10.27637/d.cnki.gijyc.2021.000127.
- [33] 刘强, 张效功. 阿加曲班与枸橼酸钠在老年患者血液净化治疗中的效果比较[J]. 中国药物滥用防治杂志, 2023, 29(11): 1992–1995, 1999. DOI: 10.15900/j.cnki.zylf1995.2023.11.030.
- [34] Lee JH, Park JH, Jang JH, et al. The role of nafamostat mesilate as a regional anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation[J]. Acute Crit Care, 2022, 37(2): 177–184. DOI: 10.4266/acc.2021.01312.
- [35] Sanfilippo F, Currò JM, La Via L, et al. Use of nafamostat mesilate for anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review[J]. Artif Organs, 2022, 46(12): 2371–2381. DOI: 10.1111/aor.14276.
- [36] Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021[J]. Crit Care Med, 2021, 49(11): e1063–e1143. DOI: 10.1097/CCM.0000000000005337.
- [37] 上海市医学会肾脏病专科分会, 《甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识》编写组. 甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识[J]. 上海医学, 2024, 47(3): 129–144. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2024.03.001.
- [38] 朱倩莹, 程立新, 黄兰, 等. 甲磺酸萘莫司他体外抗凝在脓毒症合并急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗中的应用评价[J]. 华西医学, 2023, 38(5): 718–723. DOI: 10.7507/1002-0179.202206024.
- [39] Kamijo H, Mochizuki K, Nakamura Y, et al. Nafamostat mesilate improved survival outcomes of sepsis patients who underwent blood purification: a nationwide registry study in Japan[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2629. DOI: 10.3390/jcm9082629.
- [40] Lang YH, Zheng Y, Qi BC, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate during extracorporeal life support[J]. Int J Cardiol, 2022, 366: 71–79. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.022.
- [41] 宁立娟, 杨发奋, 谭军华. 甲磺酸萘莫司他的体外抗凝研究进展[J]. 临床医学研究与实践, 2024, 9(4): 191–194. DOI: 10.19347/j.cnki.2096-1413.202404046.
- [42] Lin Y, Shao YM, Liu YC, et al. Efficacy and safety of nafamostat mesilate anticoagulation in blood purification treatment of critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. Ren Fail, 2022, 44(1): 1263–1279. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2105233.
- [43] Kim JH, Park JY, Jang SH, et al. Fatal anaphylaxis due to nafamostat mesilate during hemodialysis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(3): 517–519. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.3.517.
- [44] 卢文婷, 向淑麟, 任彦文, 等. 甲磺酸萘莫司他在高出血风险患者连续性血液净化中的抗凝应用效果观察[J]. 中国临床新医学, 2024, 17(1): 74–78. DOI: 10.3969/j.issn.1674-3806.2024.01.13.
- [45] 黄易梅, 张凌. 局部枸橼酸抗凝技术在血液净化中的应用进展[J]. 华西医学, 2024, 39(6): 980–984. DOI: 10.7507/1002-0179.202404124.
- [46] Zhou Z, Liu C, Yang Y, 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.
- [47] 张毅, 姜艳艳, 敖华, 等. 局部枸橼酸钠联合低分子肝素治疗在连续性肾脏替代治疗危重症患者中的抗凝效果[J]. 中国医药, 2023, 18(9): 1338–1341. DOI: 10.3760/j.issn.1673-4777.2023.09.013.
- [48] Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Continuous renal replacement therapy without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis[J]. Semin Dial, 2021, 34(3): 196–208. DOI: 10.1111/sdi.12946.
- [49] Kameda S, Fujii T, Ikeda J, et al. Unfractionated heparin versus nafamostat mesilate for anticoagulation during continuous kidney replacement therapy: an observational study[J]. BMC Nephrol, 2023, 24(1): 12. DOI: 10.1186/s12882-023-03060-1. Erratum in: BMC Nephrol, 2023, 24(1): 22. DOI: 10.1186/s12882-023-03067-8.
- [50] Miyaji MJ, Ide K, Takashima K, et al. Comparison of nafamostat mesilate to citrate anticoagulation in pediatric continuous kidney replacement therapy[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37(11): 2733–2742. DOI: 10.1007/s00467-022-05502-8.
- [51] Kameda S, Maeda A, Maeda S, et al. Dose of nafamostat mesilate during continuous kidney replacement therapy in critically ill patients: a two-centre observational study[J]. BMC Nephrol, 2024, 25(1): 69. DOI: 10.1186/s12882-024-03506-0.

(收稿日期: 2025-12-02)

(本文编辑: 张耘菲)