

连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南

中华医学会肾脏病学分会专家组

通信作者: 陈江华, 浙江大学医学院附属第一医院肾脏病中心, 浙江大学肾脏病研究所, 浙江省肾脏病防治技术研究重点实验室, 杭州 310003, Email: chenjianghua@zju.edu.cn

【摘要】 连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是一项持续的血液净化技术,血液经过体外循环时可导致血小板活化并激活内源性、外源性凝血途径导致体外循环凝血发生,不仅导致CRRT治疗中断、治疗效率下降、血细胞消耗,而且导致血管通路并发症增加、医疗费用增加及医源性感染的风险增加。因此,安全有效的抗凝策略在CRRT过程中显得尤为关键。故而,中华医学会肾脏病学分会成立了CRRT抗凝管理指南工作组。指南工作组通过对此领域文献的系统全面检索、数据分析及专业讨论,从CRRT抗凝评估与监测、局部枸橼酸抗凝CRRT、系统性抗凝CRRT及无抗凝剂CRRT 4个方面构建了CRRT的抗凝管理指南。该指南基于CRRT抗凝的循证医学证据及临床经验,有利于规范CRRT抗凝技术,减少CRRT患者的抗凝相关并发症,延长体外循环寿命。

【关键词】 连续性肾替代疗法; 血液凝固; 抗凝药; 指南; 局部枸橼酸抗凝

DOI: 10.3760/ema.j.cn441217-20220620-00149

Guidelines for the anticoagulant management of continuous renal replacement therapy

Chinese Society of Nephrology

Corresponding author: Chen Jianghua, Kidney Disease Center, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine; Institute of Nephrology, Zhejiang University; Key Laboratory of Kidney Disease Prevention and Control Technology, Zhejiang Province, Hangzhou 310003, China, Email: chenjianghua@zju.edu.cn

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)被广泛应用于临床危重症的救治。体外循环的凝血是CRRT所面临的一个重要问题,频繁的凝血不仅会缩短宝贵的治疗时间,增加治疗成本和医护人员的工作量,同时会造成患者丢失较多的血液和需要更多地输血,因此,减少体外循环的凝血、延长滤器及管路的寿命具有重要的临床意义。为防止血液在体外凝固,需进行预防性抗凝治疗。抗凝剂能很好地预防体外循环凝血的发生,但过度抗凝又会导致出血,因而,理想的抗凝措施应该易于实施和监测,且具有较少的不良反应和较高的成本效益。但是目前国内尚没有关于CRRT抗凝的指南,使得CRRT抗凝无行业标准可循。CRRT作为急危重症患者治疗的重要组成部分,目前有必要且有条件基于循证证据和专家意见制订CRRT抗凝的管理指南,以合理利用CRRT抗凝技术,规范国内CRRT临床操作。

2020年5月中华医学会肾脏病学分会成立了CRRT抗凝管理指南小组,其成员由肾脏内科及重症医学科构成。指南小组通过召开网络工作会议,讨论指南相关问题。根据既往工作经验、会议讨论和互审结果,确定了CRRT的抗凝管理指南应包括4个方面内容,即CRRT抗凝评估与监测、局部枸橼酸抗凝CRRT、系统性抗凝CRRT及无抗凝剂CRRT。指南小组继而成立专题组,每个专题组由2名或3名成员组成,负责其中一个方面的内容,完成相关文献的查阅、意见收集和指南条目撰写初稿。每个专题组有1名成员负责专题内涵的科学性、临床定位以及与其他专题的协调一致性。经过6轮网络会议的讨论,指南小组最终形成了4个专题的CRRT抗凝管理体系。

参考“推荐意见分级的评估、制定及评价(grading of recommendations assessment, development and evaluation, GRADE)”方法^[1]确立本指南的证据质量及推荐强度原则



表 1 本指南的证据质量及推荐强度

级别	证据评价及来源
推荐强度	
I 级(强推荐)	肯定有效、无效或有害,明确利大于弊,基于 A 级证据或专家高度一致的指南
II 级(弱推荐)	可能有效、无效或有害,利弊不确定或利弊相当,基于 B、C 级证据或专家共识
III 级(无推荐)	不确定有效、无效或有害,基于 D 级证据或专家共识
证据质量	
A 级	多个随机对照试验的 Meta 分析或系统评价;多个随机对照试验或 1 个样本量足够的随机对照试验(高质量)
B 级	至少 1 个较高质量的随机对照试验
C 级	虽未随机但设计良好的对照试验,或设计良好的队列研究或病例对照研究
D 级	无同期对照的系列病例分析或专家共识

(表 1),根据 CRRT 抗凝管理指南条目的理论依据、科学性、创新性及可行性进行综合考虑,对推荐意见的强度和循证医学证据的质量进行评估,基本符合 GRADE 系统证据质量及推荐强度原则。于 2020 年 7 月起,CRRT 抗凝管理指南小组召开多次指南会议集中讨论,记录每位发言者对指南的意见和建议。随后,4 个专题小组对指南初稿进行互审,所有参与专家针对每个指南条目进行点评并提出修改建议。接着,指南小组根据互审意见,再次修改及增补最新文献,并于 2021 年 8 月完成 CRRT 抗凝指南的撰写工作。

一、CRRT 抗凝评估与监测

推荐意见

1. 患者需要 CRRT 之前,推荐应先全面评估患者抗凝带来的可能获益及风险,再决定抗凝剂的使用种类及方法,并根据患者的病情变化动态调整抗凝方案(I A)。
2. 对于没有合并活动性出血及凝血功能障碍,且未接受系统性抗凝药物治疗的患者,推荐在 CRRT 时使用抗凝药物(II B)。

CRRT 抗凝的目的是防止体外循环中的滤器或管路发生凝血,减少患者血容量丢失,使 CRRT 顺利进行。但是 CRRT 抗凝可能带来的益处必须与出血风险和经济问题(如工作量和成本)进行权衡^[2]。凝血功能受损(如血小板减少、凝血酶原时间延长等)的患者由于潜在疾病(如肝衰竭等)的影响,可能无法从 CRRT 抗凝中获益。有研究显示,进行无抗凝剂模式的 CRRT 患者大多数为凝血功能障碍或出血高风险的患者^[3-5],滤器寿命平均为 12~48 h^[6]。对于大多数伴有基础疾病(如人工心脏瓣膜、急性冠状动脉综合征等)的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者需要全身抗凝,这些患者大多数不需要额外的 CRRT 抗凝治疗,但应个体化进行评估。

推荐意见

3. 进行 CRRT 时,只要患者无使用枸橼酸禁忌,推荐使用局部枸橼酸抗凝,而不是肝素(I A)。
4. 进行 CRRT 时,如果患者存在使用枸橼酸禁忌且无出血风险,建议使用普通肝素或者低分子肝素抗凝,而不是其他药物(II C)。

此推荐符合 2012 年改善全球肾脏病预后组织(Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO)指南关于 CRRT 治疗 AKI 的抗凝推荐^[9]。多项纳入随机对照试验(randomized-controlled trials, RCT)的系统评价指出,局部枸橼酸抗凝的体外循环寿命优于其他抗凝模式,而且出血风险更小^[7-10]。在枸橼酸代谢稳定性方面,高钠血症、低钙血症、代谢性碱中毒等并发症可得到迅速控制且不引发严重后果^[11]。近期一项大样本多中心 RCT 发现,对于合并 AKI 的重症患者,局部枸橼酸抗凝的抗凝效果明显优于普通肝素(体外循环寿命 47 h 比 26 h, $P < 0.01$),并能显著减少出血(5.1% 比 16.9%)及感染(4.9% 比 20.3%)并发症^[12]。

普通肝素是目前最为常用的抗凝剂^[13],目前尚没有较好的 RCT 证据支持普通肝素和低分子肝素在 CRRT 中应用的推荐,有小样本的前瞻性 RCT 比较了肝素与低分子肝素在 CRRT 中的抗凝作用,两者在出血并发症方面并无差异^[14-15],其中一项研究发现采用依诺肝素钠较普通肝素能延长 CRRT 体外循环的寿命(30.6 h 比 21.7 h, $P=0.017$)^[15]。

推荐意见

5. 对于合并出血风险且未接受抗凝药物治疗的患者,进行 CRRT 时,只要患者无使用枸橼酸禁忌,建议使用局部枸橼酸抗凝,而不是无抗凝剂模式(II B)。
6. 对于合并出血风险且未接受抗凝药物治疗的患者,进行 CRRT 时,建议不使用局部肝素化的方式抗凝(I A)。

此推荐符合 2012 年 KDIGO 指南关于 CRRT 治疗 AKI 的抗凝推荐^[2]。近期存在活动性出血、近期创伤或手术(特别是颅脑外伤或神经外科手术)、视网膜出血、高血压失控等的患者,被认为是出血高危人群。在上述患者中,系统性抗凝(例如肝素或低分子肝素)的好处可能不会超过出血的风险,他们应该(至少在初期)不进行系统性抗凝治疗,可使用局部枸橼酸抗凝的 CRRT^[2]。一项小样本的 RCT 显示,在出血的 AKI 患者中,与无抗凝剂模式相比,局部枸橼酸抗凝是安全有效的,可以延长滤器寿命并减少血液丢失,但是需要进一步的研究来评估^[16]。一项观察性前瞻性研究显示,局部枸橼酸抗凝对出血高风险手术患者行 CRRT 是一种安全有效的方法,体外循环通畅性好,酸碱状态得到良好控制,未观察到临床相关的不良反应^[17]。一项大样本多中心前瞻性 RCT 共纳入 212 例患者及 857 次 CRRT,发现局部枸橼酸抗凝效果明显优于局部肝素化(体外循环回路泵入鱼精蛋白)的抗凝方式(体外循环寿命 39.2 h 比 22.8 h, $P=0.004$),而且局部肝素化组的患者出现了更多的抗凝相关不良反应^[18]。

推荐意见

7. 对于合并肝素相关性血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)的患者,推荐停用所有正在使用的肝素类药物(I A),并建议使用血栓抑制剂[如阿加曲班(argatroban)或来匹卢定(lepirudin)]或者 Xa 因子抑制剂[如达那肝素(danaparoid)或磺达肝癸钠(fondaparinux)],而不是其他抗凝药物或无肝素抗凝方式(II C)。

普通肝素及低分子肝素用于 CRRT 抗凝均有可能发生 HIT,一项系统评价共纳入了 3 篇关于术后抗凝的 RCT,发现低分子肝素发生 HIT 的风险显著低于普通肝素($RR=0.23$, 95% CI 0.07 ~ 0.73)^[9]。有观察性研究也指出,相对于预防静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE),肝素作为抗凝剂用于 CRRT 时发生 HIT 的风险可能更高^[20-21]。

关于 CRRT 治疗过程中发生 HIT 的诊断与处理,本指南参照 2012 年 KDIGO-AKI 指南^[2]和 2016 年美国胸科医师协会(American College of Chest Physicians, ACCP)第 10 版指南^[22]。对于高度怀疑 HIT 的 CRRT 患者,应立即停用所有正在使用的肝素类药物(包括 CRRT 预冲肝素盐水、抗凝剂、导管冲洗及封管液),并推荐使用直接的血栓抑制剂(如阿加曲班或来匹卢定)或者 Xa 因子抑制剂(如达那肝素或磺达肝癸钠),而不是其他抗凝药物或无抗凝剂方式。

一项 RCT 比较了以阿加曲班与来匹卢定作为抗凝剂行 CRRT 的 HIT 患者,发现两种血栓抑制剂的抗凝效

果相当,体外循环寿命分别为 32 h 及 27 h,然而阿加曲班组的出血并发症明显低于来匹卢定组^[23]。此外,一项荟萃分析纳入 9 项干预性对照研究,比较了阿加曲班、来匹卢定及比伐卢定用于治疗 HIT 的效果,发现在治疗效果与出血并发症方面差异并无统计学意义^[24]。

推荐意见

8. 合并肝硬化或肝衰竭患者在严密监测下可考虑使用局部枸橼酸抗凝,建议治疗模式采用连续性静脉-静脉血液透析(continuous venovenous hemodialysis, CVVHD)或者连续性静脉-静脉血液透析滤过(continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF)(III C)。

一项对 28 例失代偿性肝硬化或急性肝衰竭的危重患者进行了 43 次局部枸橼酸抗凝 CVVHD 的前瞻性观察性研究发现,尽管存在体内枸橼酸蓄积,但是局部枸橼酸抗凝可顺利进行,并未出现严重临床并发症^[25]。一项多中心、前瞻性、观察性研究纳入了 133 例接受局部枸橼酸抗凝 CVVHD 的肝衰竭患者,仅 3 例患者出现枸橼酸体内蓄积的现象,排除非凝血原因导致停止 CRRT 后,72 h CRRT 体外循环正常率高达 96%^[26]。近期一项系统评价共纳入 10 项关于局部枸橼酸抗凝 CRRT 治疗肝衰竭的患者,主要采用 CVVHD 或者 CVVHDF 的治疗模式,结果显示平均体外循环寿命为 55.9 h,发生枸橼酸蓄积及出血并发症的比例分别为 12% 及 5%,治疗过程中患者的血乳酸及胆红素水平并没有显著变化,但总钙/钙离子比值有升高趋势,治疗结束后碱中毒风险会增加^[27]。

二、局部枸橼酸抗凝 CRRT

推荐意见

9. 在局部枸橼酸抗凝中需要监测两种钙离子浓度:体外循环钙离子浓度保持在 0.25 ~ 0.40 mmol/L 可以达到良好的局部抗凝效果(II C);体内钙离子浓度保持在正常生理范围 1.1 ~ 1.3 mmol/L(II C)。

由于临床上尚未常规开展枸橼酸浓度测定,实际操作中常通过检测滤器前后血清钙离子浓度间接指导枸橼酸的用量。滤器后钙离子浓度反映抗凝的充分性,应综合协调枸橼酸及血流量,使滤器后钙离子浓度在 0.25 ~ 0.40 mmol/L 之间^[28-29],但也有研究指出,滤器后钙离子浓度维持在 0.25 ~ 0.35 mmol/L 之间体外循环抗凝效果较好^[28-30]。最近一项观察性研究指出,废液中钙离子的浓度和滤器后钙离子浓度的差异平均为 0.02 mmol/L,废液钙离子的浓度可代替滤器后钙离子浓度,用以监测枸橼酸抗凝在 CRRT 中的有效性,并减少血液的丢失^[31]。外周血钙离子浓度反映抗凝的安全性,用于评估低钙血症和枸橼酸蓄积的风险,2012 年 KDIGO 推荐外周血钙离子浓度应维持在 1.1 ~ 1.3 mmol/L 之间^[2]。



推荐意见

10. 局部枸橼酸抗凝时,每日至少监测 1 次血清总钙水平,血清总钙与钙离子比值 > 2.1 ,应考虑枸橼酸蓄积的可能性;比值 > 2.5 应高度怀疑枸橼酸蓄积,建议停用局部枸橼酸抗凝,改用其他抗凝方式(II C)。对于高乳酸血症($> 4 \text{ mmol/L}$),不推荐采用局部枸橼酸抗凝(II C)。

临床实践中,外周血钙离子浓度的减少不仅可由枸橼酸钙蓄积引起,还可继发于静脉端补钙不足,补钙不足常表现为单纯的低钙血症,而枸橼酸蓄积会同时伴有代谢性酸中毒。有研究指出,血清总钙与钙离子比值是反映体内枸橼酸浓度的有效指标,当比值 > 2.1 ,应考虑枸橼酸蓄积的可能性,比值 > 2.5 应高度怀疑枸橼酸蓄积^[32-33]。有回顾性观察性研究发现,行局部枸橼酸抗凝 CRRT 的重症患者,血乳酸峰值大于 4、6、7 mmol/L 时,体内枸橼酸蓄积的风险分别为 38%、44% 及 55%,明显高于血乳酸峰值小于 4 mmol/L 的患者(体内枸橼酸蓄积风险为 7%)^[34]。另外一篇回顾性研究也发现,随着血乳酸水平的升高,枸橼酸蓄积的风险显著增加,指出单用血乳酸水平预测枸橼酸蓄积虽然特异性高,但敏感性较低,并发现动态评估乳酸清除率较起始血乳酸水平更能起到预测枸橼酸蓄积的作用^[35]。

推荐意见

11. 局部枸橼酸抗凝时,建议采用床旁快速血气分析仪检测钙离子浓度,但应注意不同血气分析仪对测定值的干扰,特别是滤器后钙离子的测定值存在较大差异,需根据临床抗凝效果设置不同的靶目标值(II C)。

12. 局部枸橼酸抗凝时,建议初始 2 h 监测体内及滤器后钙离子水平,稳定后每 6~8 h 进行动态监测;对存在枸橼酸蓄积风险的患者可缩短监测间隔时间(II D)。

13. 局部枸橼酸抗凝时,可采集滤器前体外循环管路中的血液用于测定 pH 值及电解质浓度;但双腔导管出口及入口端与体外循环管路反接时,建议直接采集外周血(II B)。

有前瞻性研究采用 6 个不同临床常用的血气分析仪测定局部枸橼酸抗凝 CRRT 时体内和滤器后钙离子的浓度,发现测量的钙离子浓度存在差异,特别是滤器后钙离子浓度的差异较大,数据测量值的大幅度差异直接影响到临床局部枸橼酸抗凝的效果判断及处方调整^[36]。该发现也被其他研究^[37-38]所证实,并指出,使用不同的血气分析仪检测滤器后钙离子浓度,每种血气分析仪应设置不同的靶目标值。目前局部枸橼酸抗凝的钙离子监测频率与体外循环寿命及患者预后之间的关系尚缺乏临床研究,专家组成员一致认为动态监测体内及滤器后钙离子水平有助于评估和调整局部枸橼酸抗凝的安全

性及有效性,对于存在肝衰竭、乳酸酸中毒等枸橼酸蓄积的高危患者,钙离子的监测间隔时间可缩短至 2~4 h。最近有前瞻性队列研究显示,采用局部枸橼酸抗凝 CRRT 时,采集滤器前体外循环管路中的血液测定 pH 值及电解质(钠、钾、钙、氯)水平,与外周血液测定值间差异无统计学意义,操作方便,易于 CRRT 的监测及处方调整^[39]。然而,当双腔导管出口及入口与体外循环管路反向连接时,测定的滤器前钙离子水平显著低于外周血的钙离子水平,因此,推荐通过采集外周血测定钙离子水平,而不是采集体外循环管路的血液测定钙离子水平。

推荐意见

14. 局部枸橼酸抗凝时,建议使用传统无钙置换液,也可使用含钙置换液(II B)。

15. 局部枸橼酸抗凝时,若采用预充枸橼酸的置换液,建议采用前稀释的补入方式(II C)。

16. 局部枸橼酸抗凝时,建议采用 4% 枸橼酸钠抗凝液,也可采用 ACD-A 血液保存液(II C);对于血糖 $> 10 \text{ mmol/L}$ 时,不建议使用 ACD-A 血液保存液(II C)。

为保证枸橼酸与体外循环血液中的钙离子充分地络合,经典的局部枸橼酸抗凝 CRRT 均使用无钙置换液,并在体外循环回路或外周静脉补充钙剂,用以维持体内钙离子的平衡^[12, 18, 28-29]。由于国内无成品的无钙置换液,2013 年 Zhang 等^[40]提出含钙置换液也可成功用于局部枸橼酸抗凝-前稀释模式的连续性静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH),体外循环寿命可达 61 h,体内与滤器后钙离子水平均可达标。此后有较多观察性研究成功将含钙置换液的局部枸橼酸抗凝应用于 CVVHDF、前稀释 CVVH 与后稀释 CVVH^[41-44]。近期有小样本单中心 RCT 比较了含钙置换液与无钙置换液用于局部枸橼酸抗凝-CVVHDF 的抗凝效果,发现体外循环寿命及并发症均无明显差异^[45]。

目前有将预充枸橼酸的置换液成功应用于局部枸橼酸抗凝的报道^[46-47],由于枸橼酸抗凝剂必须在滤器前和血液充分混合才能发挥降低钙离子达到抗凝的效果,所以采用预充枸橼酸的置换液时建议采用前稀释的方式补入。

局部枸橼酸抗凝时使用 4% 枸橼酸钠抗凝液和 ACD-A 血液保存液均有成功的报道^[2, 40, 43],但缺乏 4% 枸橼酸钠与 ACD-A 血液保存液分别作为 CRRT 抗凝剂的抗凝效果评价。较多研究表明,高血糖($> 10 \text{ mmol/L}$)与重症患者的不良预后相关^[48-50],由于 ACD-A 液中的葡萄糖浓度明显高于生理水平,因此对于血糖大于 10 mmol/L 的重症患者,不建议使用 ACD-A 血液保存液作为枸橼酸抗凝剂。采用含钙置换液的后稀释治疗模式时,稀释点(空气探测器-静脉壶)处的游离钙水平高于常规滤器后

测定点的游离钙水平,是否会导致空气探测器-静脉壶处的凝血事件增加有待进一步研究。

推荐意见

17. 局部枸橼酸抗凝时,建议使用 CVVHDF 及 CVVHD 治疗模式,若使用 CVVH,应保证滤过分数控制在 25%~30% 以内(II C)。

18. 局部枸橼酸抗凝时,采用 1.5 mmol/L 的含钙置换液时,仍然需要外周或体外循环回路补充钙离子,起始钙离子补充速度建议为 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ (II C)。

滤过分数反映血液经过滤器时的浓缩程度,滤过分数越高,提示滤器凝血的风险越大^[51]。2012 年 KDIGO-AKI 指南^[2]及 2016 年国际急性疾病质量倡议组织 (Acute Disease Quality Initiative, ADQI) 制定的 CRRT 专家共识^[52]建议将滤过分数控制在 25%~30% 以内。由于在相同剂量下 CVVHDF 与 CVVHD 的滤过分数明显低于 CVVH,采用局部枸橼酸抗凝时,建议采用 CVVHDF 或者 CVVHD 的治疗模式。若采用 CVVH 治疗模式,应控制滤过分数在 25%~30% 以内。

采用含钙置换液(钙离子 1.5 mmol/L)进行局部枸橼酸抗凝时,前瞻性研究发现,仍然需要补充钙剂才能维持体内的总钙及钙离子平衡,补钙速度可根据置换液的补入速度进行调整^[42]。补充钙剂时,可采用 10% 葡萄糖酸钙或者 5%~10% 的氯化钙注射液从外周或体外循环回路补充钙离子,起始钙离子补充速度建议为 $1.0 \text{ mmol} \cdot \text{h}^{-1} \cdot \text{L}^{-1}$ 。

三、系统性抗凝 CRRT

推荐意见

19. 以普通肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为 2 000~3 000 IU (30~40 IU/kg),维持剂量为 $5 \sim 10 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (II D)。建议监测活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT),目标是维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍或达到 45~60 s (II B)。

20. 以达那肝素、那屈肝素等类肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为 15~25 IU/kg,维持剂量为 $5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。以依诺肝素等低分子量肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为 30~40 IU/kg,维持剂量为 $3 \sim 5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。建议监测抗凝血因子 Xa 活性,目标值为 0.25~0.35 IU/ml。(II C)

普通肝素及肝素类抗凝药物的使用主要参照了 2012 年 KDIGO-AKI 指南^[2]及 2020 年中国血液净化标准操作规程(征求意见稿)^[53]。普通肝素仍是 CRRT 目前最为常用的抗凝剂,其通过增强抗凝血酶 III 的活性而抑制凝血酶 II a 因子和 Xa 因子。CRRT 以普通肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为 2 000~3 000 IU (30~40 IU/kg),维持剂量为 $5 \sim 10 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,同时建议监测 APTT,目标

是维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍^[2, 54-55]。普通肝素常见的并发症包括出血、HIT、脂代谢异常、骨质疏松、低醛固酮血症等,其中出血为最常见的并发症^[6]。

CRRT 以达那肝素、那屈肝素等类肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为 15~25 IU/kg,维持剂量为 $5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ ^[55-56]。以依诺肝素等低分子量肝素作为抗凝剂时,建议首剂量为 30~40 IU/kg,维持剂量为 $3 \sim 5 \text{ IU} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。建议监测抗凝血因子 Xa 活性,目标值为 0.25~0.35 IU/ml^[55-56]。

推荐意见

21. 以阿加曲班作为抗凝剂时,建议首剂量为 0.1~0.2 mg/kg,维持剂量为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,对于肝衰竭患者减量至 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ (II C),建议维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍或达到 45~60 s (II C)。

22. 以甲磺酸萘莫司他 (nafamostat mesylate) 作为抗凝剂时,可应用于出血高危患者 (II B),建议首剂量为 0.1~0.5 mg/kg,维持剂量为 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,建议维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍或达到 45~60 s (II C)。

阿加曲班是用于 HIT 患者的第二代直接凝血酶抑制剂,与来匹卢定不同,它由肝脏代谢,可通过检测 APTT 监测抗凝作用,建议其首剂量为 0.1~0.2 mg/kg,维持剂量为 $0.1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,对于肝衰竭患者减量至 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,推荐维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍或达到 45~60 s^[55-57]。甲磺酸萘莫司他是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂,可对凝血系统、纤溶系统、补体系统的多种酶产生抑制作用。在出血高危患者接受 CRRT 时,两项 RCT 分别比较甲磺酸萘莫司他与无抗凝剂模式的抗凝效果及安全性,发现甲磺酸萘莫司他能显著延长体外循环管路及滤器的寿命,而两组间出血并发症差异并无统计学意义^[58-59]。以甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂行 CRRT 时,推荐其首剂量为 0.1~0.5 mg/kg,维持剂量为 $0.1 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,建议维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍或达到 45~60 s。

四、无抗凝剂 CRRT

推荐意见

23. 对于有严重凝血功能障碍、严重活动性出血、有抗凝剂使用禁忌的患者,推荐行无抗凝剂 CRRT,但应警惕体外循环管路及滤器凝血的发生 (I A)。

24. 建议用肝素生理盐水对管路和滤器进行预冲,再用不含肝素的生理盐水冲洗管路,防止患者全身肝素化 (III C)。

25. 成人患者行无抗凝剂 CRRT 时,在血管通路通畅的前提下,建议血流量大于 200 ml/min (II B)。

26. 建议置换方式为前稀释 (II B),也可采用前后



联合稀释治疗模式(ⅢC)。

27. 透析中不建议以生理盐水冲洗管路来达到避免滤器凝血的目的(ⅡB)。

关于无抗凝剂 CRRT, 目前研究多建议用肝素生理盐水对 CRRT 的管路和滤器进行预冲来减少凝血, 其原理是当肝素生理盐水流经管路和滤器时, 肝素分子带有大量负电荷, 管路和滤器高分子材料表面带有正电荷, 正负电荷通过静电作用靠离子键方式结合, 即在管路和滤器内面形成“肝素涂层”^[60]。一项回顾性观察性研究发现, 较高的血流量可以延长滤器寿命, 但是没有推荐具体的血流量^[61]。一项荟萃分析显示, 虽然无抗凝剂模式下血流量与过滤器寿命没有显著关联, 但是相比较低的血流量, 较高的血流量对延长滤器寿命有优势^[62]。置换液稀释方式有前稀释和后稀释法, van der Voort 等^[63]比较了 CVVH 模式单独使用前或后稀释方式, 发现前稀释法可以延长滤器寿命(46.7 h 比 15.1 h, $P=0.005$)。最近一项观察性研究发现, 采用无抗凝-CVVHDF 模式时, 与后稀释比较, 前稀释能显著延长体外循环管路及滤器的使用寿命, 可能是前稀释使血液在进入滤器前得到了充分稀释, 经过滤器时红细胞比容下降, 因此前稀释能够延长滤器寿命^[64]。目前对透析中使用生理盐水冲洗管路和滤器能否延长无肝素 CRRT 的管路使用时间尚存在争议, 一项小样本 RCT 发现, 在无肝素抗凝 CRRT 中用生理盐水冲洗管路和滤器并不能延长滤器寿命^[65], 而国内研究也发现高频率生理盐水冲洗可能无助于改善患者凝血功能, 而且可能会增加体外循环血流感染的风险^[66]。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

中华医学会肾脏病学分会专家组

顾问: 余学清(广东省人民医院/中山大学附属第一医院)

组长: 陈江华(浙江大学医学院附属第一医院)

专家组(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):

蔡广研(解放军总医院第一医学中心)、常平(南方医科大学珠江医院)、陈江华(浙江大学医学院附属第一医院)、陈崑(中山大学附属第一医院)、陈文(海南省肿瘤医院)、党宗辉(西藏自治区人民医院)、丁峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院)、丁小强(复旦大学附属中山医院)、傅君舟(广州市第一人民医院)、付平(四川大学华西医院)、郭志勇(海军军医大学附属长海医院)、韩飞(浙江大学医学院附属第一医院)、郝传明(复旦大学附属华山医院)、何娅妮(陆军特色医学中心)、胡伟新(东部战区总医院)、胡文博(青海省人民医院)、胡昭(山东大学齐鲁医院)、贾强(首都医科大学宣武医院)、蒋更如(上海交通大学医学院附属新华医院)、蒋红利(西安交通大学第一附属医院)、焦军东(哈尔滨医科大学附属第二医院)、李德天(中国医科大学附属盛京医院)、李贵森(四川省人民医院)、李冀军(解放军总医院第四医学中心)、李荣山(山西省人民

医院)、李文歌(中日友好医院)、李雪梅(中国医学科学院北京协和医院)、李贻(江西省人民医院)、梁敏(南方医科大学南方医院)、梁馨苓(广东省人民医院)、廖蕴华(广西医科大学第一附属医院)、林洪丽(大连医科大学附属第一医院)、林珊(天津医科大学总医院)、刘必成(东南大学附属中大医院)、刘加明(石河子市人民医院)、刘章锁(郑州大学第一附属医院)、陆晨(新疆医科大学第一附属医院)、伦立德(中国人民解放军空军特色医学中心)、毛永辉(北京医院)、倪兆慧(上海交通大学医学院附属仁济医院)、孙脊峰(空军军医大学第二附属医院)、孙晶(山东省立医院)、孙林(中南大学湘雅二医院)、童俊容(中国人民解放军南部战区总医院)、万建新(福建医科大学附属第一医院)、王彩丽(内蒙古科技大学包头医学院第一附属医院)、王芳(四川大学华西医院)、王俭勤(兰州大学第二医院)、王晋文(昆明市延安医院)、汪年松(上海交通大学附属第六人民医院)、吴广礼(中国人民解放军联勤保障部队第九八〇医院)、吴永贵(安徽医科大学第一附属医院)、邢昌赢(南京医科大学第一附属医院)、徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、许钟镐(吉林大学第一医院)、闫铁昆(天津医科大学总医院)、杨向东(山东大学齐鲁医院)、姚丽(中国医科大学附属第一医院)、余学清(广东省人民医院/中山大学附属第一医院)、查艳(贵州大学人民医院)、张春(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、张景红(海军第九〇五医院)、张克勤(重庆医科大学附属第二医院)、张凌(四川大学华西医院)、赵明辉(北京大学第一医院)、周巧玲(中南大学湘雅医院)、周晓玲(宁夏医科大学总医院)、庄永泽(中国人民解放军联勤保障部队第九〇〇医院)、邹洪斌(吉林大学第二医院)

执笔人: 付平*、张凌、丁峰、常平

* 执笔牵头人

参 考 文 献

- [1] Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, et al. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an American College of Chest Physicians task force[J]. Chest, 2006, 129(1): 174-181. DOI: 10.1378/chest.129.1.174.
- [2] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2: 1-138.
- [3] Morabito S, Guzzo I, Solazzo A, et al. Continuous renal replacement therapies: anticoagulation in the critically ill at high risk of bleeding[J]. J Nephrol, 2003, 16(4): 566-571.
- [4] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(11): 1652-1657. DOI: 10.1007/s001340000691.
- [5] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation[J]. ASAIO J, 2004, 50(1): 76-80. DOI: 10.1097/01.mat.0000104822.30759.a7.



- [6] Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, et al. Renal replacement therapy and anticoagulation[J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(3): 387-401. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.08.005.
- [7] Bai M, Zhou M, He L, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(12): 2098-2110. DOI: 10.1007/s00134-015-4099-0.
- [8] Wu MY, Hsu YH, Bai CH, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6): 810-818. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.030.
- [9] Liu C, Mao Z, Kang H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1299-0.
- [10] Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, et al. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 12(12): CD012467. DOI: 10.1002/14651858.CD012467.pub3.
- [11] 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.
- [12] Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, et al. Effect of regional citrate anticoagulation vs systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 324(16): 1629-1639. DOI: 10.1001/jama.2020.18618.
- [13] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(9): 1563-1570. DOI: 10.1007/s00134-007-0754-4.
- [14] Reeves JH, Cumming AR, Gallagher L, et al. A controlled trial of low-molecular-weight heparin (dalteparin) versus unfractionated heparin as anticoagulant during continuous venovenous hemodialysis with filtration[J]. *Crit Care Med*, 1999, 27(10): 2224-2228. DOI: 10.1097/00003246-199910000-00026.
- [15] Joannidis M, Kountchev J, Rauchenzauner M, et al. Enoxaparin vs. unfractionated heparin for anticoagulation during continuous veno-venous hemofiltration: a randomized controlled crossover study[J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(9): 1571-1579. DOI: 10.1007/s00134-007-0719-7.
- [16] Gao J, Wang F, Wang Y, et al. A mode of CVVH with regional citrate anticoagulation compared to no anticoagulation for acute kidney injury patients at high risk of bleeding[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 6607. DOI: 10.1038/s41598-019-42916-1.
- [17] Kalb R, Kram R, Morgera S, et al. Regional citrate anticoagulation for high volume continuous venovenous hemodialysis in surgical patients with high bleeding risk[J]. *Ther Apher Dial*, 2013, 17(2): 202-212. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2012.01101.x.
- [18] Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults[J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(8): 1622-1629. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001004.
- [19] Junqueira DR, Zorzela LM, Perini E. Unfractionated heparin versus low molecular weight heparins for avoiding heparin-induced thrombocytopenia in postoperative patients[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4: CD007557. DOI: 10.1002/14651858.CD007557.pub3.
- [20] Holmes CE, Huang JC, Cartelli C, et al. The clinical diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2009, 27(4): 406-412. DOI: 10.1007/s11239-008-0228-8.
- [21] Ferreira JA, Johnson DW. The incidence of thrombocytopenia associated with continuous renal replacement therapy in critically ill patients[J]. *Ren Fail*, 2015, 37(7): 1232-1236. DOI: 10.3109/0886022X.2015.1057799.
- [22] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: CHEST guideline and expert panel report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [23] Treschan TA, Schaefer MS, Geib J, et al. Argatroban versus lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 588. DOI: 10.1186/s13054-014-0588-8.
- [24] Sun Z, Lan X, Li S, et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Hematol*, 2017, 106(4): 476-483. DOI: 10.1007/s12185-017-2271-8.
- [25] Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2012, 16(4): R162. DOI: 10.1186/cc11485.
- [26] 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.
- [27] 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.
- [28] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients[J]. *Kidney Int*, 2005, 67(6): 2361-2367. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00342.x.
- [29] Oudemans-van Straaten HM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2): 545-552. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181953c5e.
- [30] Morgera S, Schneider M, Slowinski T, et al. A safe citrate anticoagulation protocol with variable treatment efficacy and excellent control of the acid-base status[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(6): 2018-2024. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a00a92.
- [31] Zhang Q, Zhuang F, Fan Q, 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.
- [32] 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. DOI: 10.1515/CCLM.2006.164.
- [33] Hetzel GR, Taskaya G, Sucker C, et al. Citrate plasma levels in patients under regional anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration[J]. *Am J Kidney Dis*, 2006, 48(5): 806-811. DOI: 10.1053/j.ajkd.2006.07.016.
- [34] Tan JN, Haroon S, 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.
- [35] Khadzhyrov 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.
- [36] 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: 321. DOI: 10.1186/s13054-015-1027-1.
- [37] 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.
- [38] D'Orazio P, Visnick H, Balasubramanian S. Accuracy of commercial blood gas analyzers for monitoring ionized calcium at low concentrations[J]. *Clin Chim Acta*, 2016, 461: 34-40. DOI: 10.1016/j.cca.2016.07.010.
- [39] Wang F, Dai M, Zhao Y, et al. Reliability of monitoring acid-base and electrolyte parameters through circuit lines during regional citrate anticoagulation - continuous renal replacement therapy[J]. *Nurs Crit Care*, 2022, 27(5): 646-651. DOI: 10.1111/nicc.12696.
- [40] Zhang L, Liao Y, Xiang J, et al. Simplified regional citrate anticoagulation using a calcium-containing replacement solution for continuous venovenous hemofiltration[J]. *J Artif Organs*, 2013, 16(2): 185-192. DOI: 10.1007/s10047-012-0680-2.
- [41] Broman M, Klarin B, Sandin K, et al. Simplified citrate anticoagulation for CRRT without calcium replacement[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(4): 437-442. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000226.
- [42] Liu DL, Huang LF, Ma WL, et al. Determinants of calcium infusion rate during continuous veno-venous hemofiltration with regional citrate anticoagulation in critically ill patients with acute kidney injury[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2016, 129(14): 1682-1687. DOI: 10.4103/0366-6999.185861.
- [43] Kirwan CJ, 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. DOI: 10.1159/000452755.
- [44] Ong SC, Wille KM, Speer R, et al. A continuous veno-venous hemofiltration protocol with anticoagulant citrate dextrose formula A and a calcium-containing replacement fluid[J]. *Int J Artif Organs*, 2014, 37(6): 499-502. DOI: 10.5301/ijao.5000323.
- [45] Wei TT, Fu P, Zhang L. Simplified regional citrate anticoagulation using a calcium-containing replacement solution for continuous renal replacement therapy: a randomized controlled clinical trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2020, 35 Suppl 3: gfaa142.P1074. <https://doi.org/10.1093/ndt/gfaa142.P1074>.
- [46] Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration[J]. *Ther Apher Dial*, 2011, 15(6): 556-564. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00996.x.
- [47] Poh CB, Tan PC, Kam JW, 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. DOI: 10.1111/nep.13656.



- [48] Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, et al. Hyperglycemia in medically critically ill patients: risk factors and clinical outcomes[J]. *Am J Med*, 2020, 133(10): e568 - e574. DOI: 10.1016/j.amjmed.2020.03.012.
- [49] Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. Glucose control and mortality in critically ill patients[J]. *JAMA*, 2003, 290(15): 2041-2047. DOI: 10.1001/jama.290.15.2041.
- [50] Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(5): 1769-1776. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181a19ceb.
- [51] Joannidis M, Oudemans - van Straaten HM. Clinical review: patency of the circuit in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care*, 2007, 11(4): 218. DOI: 10.1186/cc5937.
- [52] Murugan R, Hoste E, Mehta RL, et al. Precision fluid management in continuous renal replacement therapy[J]. *Blood Purif*, 2016, 42(3): 266-278. DOI: 10.1159/000448528.
- [53] 国家卫生健康委医政医管局. 关于血液净化标准操作规程(2020年版)(征求意见稿)公开征求意见的公告[EB/OL]. 医政医管局, 2020-07-20[2022-06-20]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s3593/202007/2315a7e58f734b49a8c744d88b5319c9shtml>.
- [54] de Pont AC, Oudemans - van Straaten HM, Roozendaal KJ, et al. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high - volume, continuous venovenous hemofiltration: a double - blind, randomized, crossover study[J]. *Crit Care Med*, 2000, 28(2): 421-425. DOI: 10.1097/00003246-200002000-00022.
- [55] Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 416 - 422. DOI: 10.1111/sdi.12959.
- [56] Oudemans - van Straaten HM, Wester J, de Pont A, et al. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based?[J]. *Intensive Care Med*, 2006, 32(2): 188-202. DOI: 10.1007/s00134-005-0044-y.
- [57] Reddy BV, Grossman EJ, Trevino SA, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin - induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(10): 1601 - 1605. DOI: 10.1345/aph.1G033.
- [58] Choi JY, Kang YJ, Jang HM, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(52): e2392. DOI: 10.1097/MD.0000000000002392.
- [59] Lee YK, Lee HW, Choi KH, et al. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108737. DOI: 10.1371/journal.pone.0108737.
- [60] Kleger GR, Fässler E. Can circuit lifetime be a quality indicator in continuous renal replacement therapy in the critically ill?[J]. *Int J Artif Organs*, 2010, 33(3): 139-146. DOI: 10.1177/039139881003300302.
- [61] Dunn WJ, Sriram S. Filter lifespan in critically ill adults receiving continuous renal replacement therapy: the effect of patient and treatment - related variables[J]. *Crit Care Resusc*, 2014, 16(3): 225-231.
- [62] Brain M, Winson E, Roodenburg O, et al. Non anti - coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic review and meta - analysis[J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 69. DOI: 10.1186/s12882-017-0445-5.
- [63] van der Voort PH, Gerritsen RT, Kuiper MA, et al. Filter run time in CVVH: pre - versus post - dilution and nadroparin versus regional heparin - protamine anticoagulation[J]. *Blood Purif*, 2005, 23(3): 175-180. DOI: 10.1159/000083938.
- [64] 张敏, 段棣飞, 张凌, 等. 2 种不同稀释方式在连续性静脉-静脉血液透析滤过治疗中应用效果分析[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(12): 822-825. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2019.12.004.
- [65] Panphanpho S, Naowapanich S, Ratanarat R. Use of saline flush to prevent filter clotting in continuous renal replacement therapy without anticoagulant[J]. *J Med Assoc Thai*, 2011, 94 Suppl 1: S105-S110.
- [66] 王丽君, 沈雪云, 褚志强, 等. 生理盐水冲管频率对无肝素 CRRT 治疗患者血流感染的影响分析[J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(1): 58 - 61. DOI: 10.11816/cn.ni.2018-171383.

(收稿日期: 2022-06-20)

(本文编辑: 杨克魁)

