

· 专家共识 ·

## 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)

共识专家组

通信作者:梅长林,海军军医大学附属长征医院肾脏科,上海 200003, Email: chlmei1954@126.com; 丁峰,上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏科,上海 200011, Email: dingfeng@sjtu.edu.cn

**【摘要】** 安全有效的抗凝是危重症患者肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)成功的关键,然而目前仍缺乏针对危重症患者 RRT 的抗凝指导和推荐。该共识由国内肾脏病、危重医学以及检验医学专家共同讨论制定,结合该领域的最新文献和国内外指南,介绍抗凝剂的作用机制和抗凝剂的选择,旨在指导和规范危重症患者 RRT 中的抗凝技术应用。

**【关键词】** 血液凝固; 抗凝血药; 危重病; 肾替代疗法; 专家共识

### Chinese expert consensus on the application of anticoagulant technology in renal replacement therapy for critical patients (2023)

Expert Consensus Working Group

Corresponding author: Mei Changlin, Department of Nephrology, Changzheng Hospital Affiliated to Naval Medical University, Shanghai 200003, China, Email: chlmei1954@126.com; Ding Feng, Department of Nephrology, the Ninth People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China, Email: dingfeng@sjtu.edu.cn

**【Abstract】** Safe and effective anticoagulation is the key for successful renal replacement therapy (RRT) in critical patients. However, there is still a lack of guidance and recommendation on anticoagulation for RRT in critical patients. Combined with the latest literature and guidelines in this field, this consensus was jointly formulated by nephrologists, intensive care and clinical laboratory specialists in China. It introduces the mechanisms of anticoagulants and the selection of anticoagulants, and aims to guide and standardize the application of anticoagulation technology in RRT for critical patients.

**【Key words】** Blood coagulation; Anticoagulants; Critical illness; Renal replacement therapy; Expert consensus

危重症患者病情严重、危急、多变,常合并多器官功能衰竭,急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)的发生率可高达 50%。全身炎症反应综合征、多脏器功能障碍综合征合并的重症 AKI 常需要体外多器官功能支持治疗。肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)是器官支持治疗中的重要组成部分,安全有效的抗凝是 RRT 顺利实施的关键,然而抗凝剂种类繁多,危重症患者抗凝需求不一,迄今仍缺乏针对危重症患者 RRT 的抗凝指导和推荐。本共识由国内肾脏病、危重医学以及检验医学专家共同讨论制定,旨在指导

和规范危重症患者 RRT 中的抗凝技术应用。

#### 一、共识形成方法

本共识专家组由全国具有丰富临床经验的肾脏病、危重医学以及检验医学专家组成,通过检索 Pubmed 数据库、万方数据库、中国知网搜索国内外文献,主要检索词为血液透析、肾脏替代治疗、抗凝、hemodialysis、kidney/renal replacement therapy、anticoagulation,形成共识文献库。专家组成员根据国内外最新指南、文献及临床经验,经过数次线

DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220809-00815

收稿日期 2022-08-09 本文编辑 杨克魁

引用本文: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.



上、线下会议讨论,最终在全体专家成员同意下形成本共识。

本共识的推荐强度为:“推荐”级别为强推荐,肯定有效、无效或有害,“推荐”明确利大于弊,专家高度一致的共识;“可选择”级别为弱推荐,可能有效、无效或有害,利弊不确定或利弊相当。

### 二、凝血生理及抗凝剂作用机制

凝血反应是机体创伤后发生的组织修复,从而制止出血、维护血管完整性和血液流动性的生理过程。凝血因子级联反应促进凝血酶原活化成为凝血酶,催化可溶性纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)裂解成为纤维蛋白从而使血液凝固。当血液与体外循环材料接触后,血小板和中性粒细胞被激活,释放的微囊和微粒中含有大量的组织因子,它们与凝血因子VIIa结合,启动组织因子凝血途径(又称外源性凝血途径),催化裂解凝血因子IX和X,后者在凝血因子V的帮助下催化凝血酶原成为活化凝血酶。组织因子凝血途径并不足以完成止血反应的需要,但是这一反应途径促进包括凝血因子VIII与活化凝血因子IXa参与的共同凝血途径,高

效活化凝血因子X,快速扩增凝血反应产生大量凝血酶,从而使FIB转化成为纤维蛋白。当接触带有负电的分子表面时,血液还可通过凝血因子XII自身活化启动内源性凝血途径,催化凝血因子XI成为XIa,后者高效催化IX裂解成为IXa,促进凝血反应的进行。血小板活化是凝血反应发生的必要条件,活化的凝血因子如VIIa、IXa、Xa和凝血酶等在钙离子存在的情况下结合于活化血小板膜表面磷脂,提高局部浓度,从而使凝血反应得以高效进行。

机体中抗凝系统主要由组织因子途径抑制物、抗凝血酶、蛋白C(protein C, PC)以及蛋白S(protein S, PS)组成,分别通过抑制组织因子途径活化、灭活凝血因子酶活性或辅酶活性发挥对凝血反应的调控作用。当凝血因子表达及活性受到抑制或者抗凝系统活性提升时,凝血反应便无法高效进行。因此,螯合凝血反应所必需的钙离子(如枸橼酸盐)、降低肝脏细胞表达维生素K依赖的凝血因子(如华法林)、提升抗凝血酶对凝血因子的灭活活性(如肝素)以及直接抑制凝血因子酶活性(如阿加曲班等)都可以阻滞凝血反应的进行,减少凝血酶的产生(图1)。

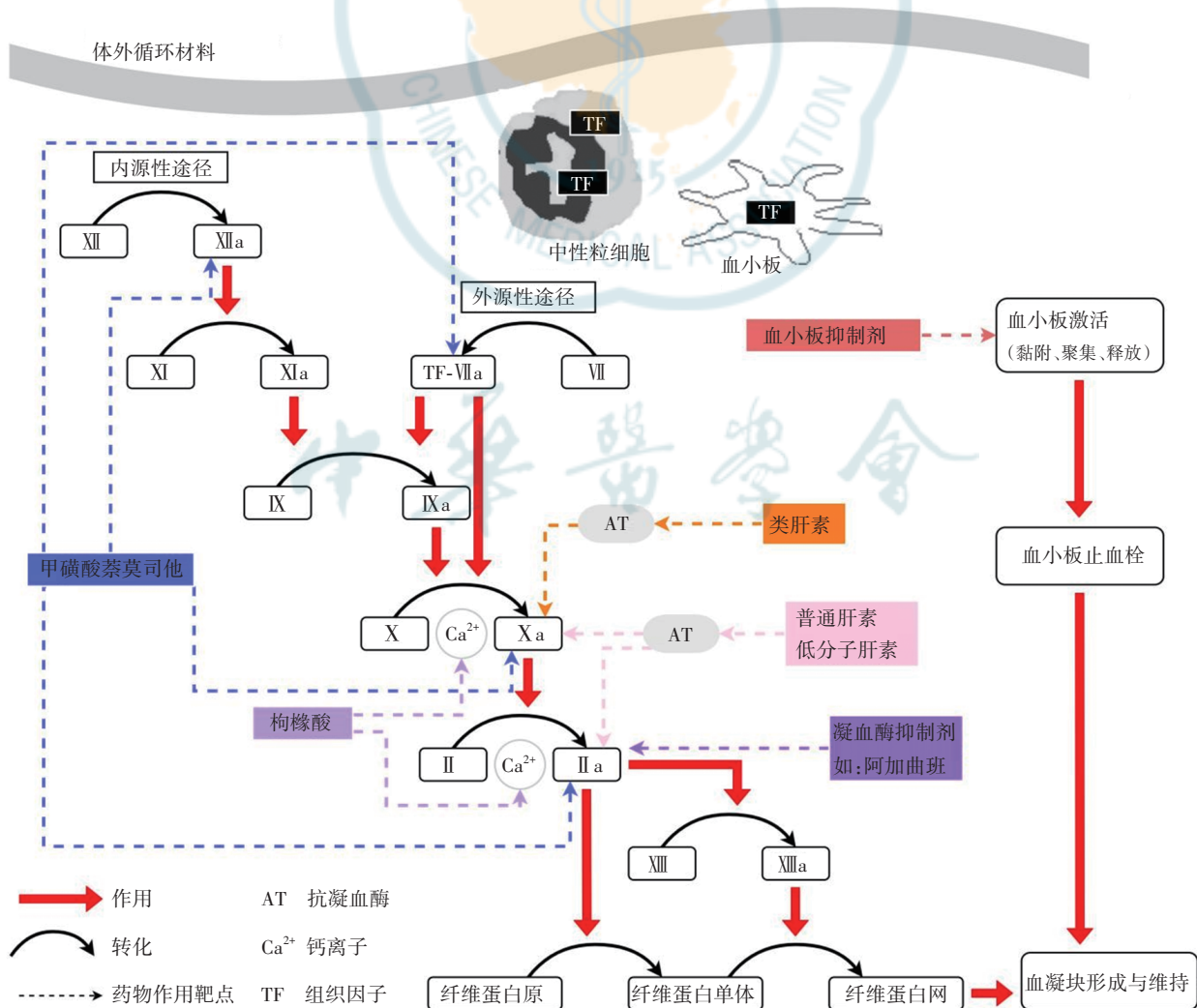


图1 凝血生理及抗凝剂作用机制

### 三、出血状态评估和抗凝剂选择

#### (一) 出血状态评估

危重症患者行 RRT 前需详细询问既往病史,评估患者有无出血和血栓栓塞性疾病的发生风险,可参考其他疾病情况下的评估标准,见表 1~3<sup>[1-2]</sup>。同时,实验室指标同样有助于临床医师选择合适的抗凝方式,监测抗凝效果,如常规监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、活化凝血时间(activated clotting time, ACT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、国际标准化比值、D-二聚体、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)、FIB 等评估潜在出血倾向,血小板计数了解血小板功能。有条件还可开展抗凝血酶活性(antithrombin, AT)、抗 Xa 因子活性;筛查蛋白 C、蛋白 S、狼疮抗凝物以及抗磷脂抗体从而检出处于高凝状态的遗传性或获得性易栓症患者,部分有血栓家族史的患者还应考虑相关基因突变的筛查。综上,临床医师需综合考虑,制定合理的抗凝策略。RRT 抗凝需要监测的部分出血指标的临床意义见表 4,出血状态的评估流程图图 2。

表 1 接受肾脏替代治疗患者出血危险度评价<sup>[1]</sup>

危险度	出血倾向
极高危	活动性出血
高危	活动性出血停止或手术、创伤后 < 3 d
中危	活动性出血停止或手术、创伤后 3~7 d
低危	活动性出血停止或手术、创伤后 > 7 d

表 2 房颤患者出血风险 HAS-BLED 评分<sup>[2]</sup>

项目	分值
H-高血压	1
A-肝肾功能异常	各 1 分
S-卒中	1
B-出血性疾病	1
L-INR 波动大	1
E-年龄大于 65 岁	1
D-合并用药(如阿司匹林、非甾体类消炎药)、饮酒	各 1 分

注:总分 9 分,3 分以上为高危

#### (二) 选择抗凝剂原则

1. 无出血风险患者:间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)推荐肝素、低分子肝素;连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)推荐使用局部枸橼酸盐抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA),也可选择肝素、低分子肝素等其他抗凝剂。

2. 轻中度出血风险患者:推荐 RCA,也可选择小剂量肝素或低分子肝素、甲磺酸萘莫司他。

3. 重度出血风险及活动性出血患者:推荐 RCA,也可选择甲磺酸萘莫司他等半衰期短且易被透析清除的抗凝剂,

表 3 房颤患者血栓风险 CHA<sub>2</sub>-DS<sub>2</sub>-VASc 评分<sup>[2]</sup>

项目	分值
C-充血性心力衰竭/左心功能不全	1
H-高血压	1
A2-年龄大于 75 岁	2
D-糖尿病	1
S2-卒中、短暂性脑缺血发作、血栓史	2
V-血管性疾病(陈旧性心肌梗死、周围血管病和主动脉斑块)	1
A-年龄 65~74 岁	1
Sc-性别为女性	1

注:总分 9 分,≥ 2 分需口服抗凝药物;1 分者口服抗凝药物或不进行抗凝治疗均可;0 分者无需抗凝治疗

无抗凝剂模式仅用于其他抗凝技术不可及的患者。

4. 肝素诱导的血小板减少(heparin induced thrombocytopenia, HIT)患者:可选择阿加曲班、类肝素。

5. 肝衰竭患者:RCA 存在枸橼酸蓄积风险,如使用 RCA 建议采用枸橼酸清除效率高的 RRT 模式,同时通过降低体外循环血流量减少枸橼酸负荷;不建议使用阿加曲班;可选择甲磺酸萘莫司他等半衰期短且易被透析清除的抗凝剂;对于血小板显著降低、APTT 明显延长且无条件使用 RCA 的患者也可尝试无抗凝剂抗凝。

抗凝剂的选择流程见图 2。

### 四、抗凝方法、剂量、监测及并发症处理

#### (一) 全身性抗凝

##### 1. 普通肝素:

(1) 分子结构及代谢:普通肝素是 RRT 中常见的抗凝剂,但它并非单一分子,而是由双糖交联形成的粘多糖硫酸酯,分子量 5 000~100 000 道尔顿<sup>[3-4]</sup>。肝素类药物本身并没有抗凝作用,但与抗凝血酶结合后,可极大提高后者结合并灭活凝血因子(特别是凝血因子 Xa 和 II a)的活性。普通肝素应用后,3~5 min 即可达到全身抗凝效果,其代谢机制尚未十分清楚,目前认为肝脏和网状内皮系统是肝素代谢的主要途径<sup>[3,5]</sup>,正常半衰期 0.5 h,肾衰竭患者可延长至 3 h<sup>[3-4,6-7]</sup>。

(2) 抗凝方法及监测:①IHD 首剂 10~20 U/kg(0.08~0.16 mg/kg) 静注,然后以 10~20 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(0.08~0.16 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) 维持,结束前 30~60 min 停用<sup>[3,7]</sup>。IHD 时,监测 ACT 或 APTT,以免抗凝不足或过度。通常维持 ACT 在 140~180 s(+80%)或 APTT 为基线 1.5~2.5 倍<sup>[3,7]</sup>。②CRRT 首剂 5~15 U/kg(0.04~0.12 mg/kg) 静注,5~10 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>(0.04~0.08 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>) 维持<sup>[4]</sup>。每 6 小时管路采血测定 APTT 一次,维持 APTT 在 45~60 s 或抗 Xa 活性 0.3~0.6 IU/ml。如无特殊情况,可延长至每 12 小时测定一次<sup>[4]</sup>。

(3) 并发症:①出血:普通肝素最常见的并发症,主要表现为消化道、泌尿系、皮肤、神经系统等部位出血。鱼精蛋



表 4 肾脏替代治疗抗凝需要监测的部分出凝血指标的临床意义

监测项目	监测目的	临床意义
活化部分凝血活酶时间(APTT)	内源性凝血途径	内源性凝血因子(XII、XI、IX、VIII、激肽释放酶原、高分子量激肽原)以及共同途径凝血因子(X、V、II及FIB)缺乏可导致APTT延长;狼疮抗凝物虽然是血栓危险因素,但其干扰凝血功能也可导致APTT假性延长
活化凝血时间(ACT)	床旁肝素检测	肝素类药物应用、凝血功能缺陷、血小板缺乏或功能异常等可使ACT延长
凝血酶原时间(PT)	外源性凝血途径	外源性凝血途径(VII)及共同途径因子(FIB、凝血酶原、凝血因子V、VII、X)先天性缺乏;或肝功能衰竭及干扰维生素K代谢药物导致的II、VII、X因子获得性缺乏可使PT延长
凝血酶时间(TT)	抗凝血酶物质和FIB活性筛查	TT延长常因血液中抗凝血酶物质增加如使用肝素类药物、系统性红斑狼疮、肝脏疾病、低纤维蛋白原血症等
D-二聚体/纤维蛋白降解产物(FDP)	活动性血栓形成和纤溶亢进	D-二聚体/FDP升高可见于动静脉血栓栓塞、妊娠、感染、恶性肿瘤、手术外伤等,提示血液高凝状态/血栓形成;也可由弥散性血管内凝血继发纤溶亢进导致。D-二聚体正常而FDP升高则提示原发性纤溶亢进可能
纤维蛋白原(FIB)	FIB活性	急性期反应如炎症、肿瘤、烧伤等可导致FIB升高,FIB显著升高是血栓的危险因素之一。FIB降低导致凝血功能缺陷,可由先天性FIB缺乏或肝硬化、重症肝炎等FIB合成不足以及纤溶亢进FIB消耗过多所致
抗凝血酶活性(AT)	易栓症筛查	AT减低见于遗传性AT缺乏,可导致动静脉血栓形成,影响肝素抗凝治疗效果。AT减低也可由血栓形成急性期消耗所致
抗Xa活性	凝血因子Xa活性	抗Xa活性增加常因使用肝素类抗凝剂或口服直接Xa因子抑制剂
蛋白C/蛋白S	易栓症筛查	蛋白C/蛋白S减低见于遗传性蛋白C/蛋白S缺陷症,是遗传性易栓症的危险因素。弥散性血管内凝血、肝脏疾病、手术、怀孕等也可使其降低。干扰维生素K代谢药物如口服抗凝药物等可降低蛋白C/蛋白S合成
狼疮抗凝物	易栓症筛查	常见于自身免疫性疾病,如抗磷脂综合征等,是获得性易栓症危险因素之一

白作为普通肝素的拮抗剂可与富含酸性基团的肝素结合形成稳定的盐,使肝素失去抗凝活性;②HIT:使用普通肝素的患者中0.1%~5%可出现HIT<sup>[8]</sup>。HIT存在两种类型,I型HIT为非免疫原反应,常出现于使用肝素后的1~2d,血小板数量轻度下降且无血栓及出血,无需停药即可缓解;II型HIT为免疫反应介导的血小板减少,机制为肝素与血小板因子IV结合形成复合物(PF4-H),刺激产生IgG抗体,激活血小板及凝血途径。常出现于使用肝素后的5~10d,也可出现于24h至3周内,大部分表现为血小板显著降低至基线值50%以上,可伴有严重血栓栓塞和急性全身反应<sup>[9]</sup>。诊断联合4T's评分、动态监测血小板计数、HIT抗体检测、血小板功能评估等多种方法<sup>[8]</sup>。一旦诊断HIT,立即停用普通肝素及低分子肝素,换用类肝素、阿加曲班<sup>[10]</sup>或甲磺酸萘莫司他,但使用半衰期短的抗凝剂(如阿加曲班、甲磺酸萘莫司他)时在RRT间期仍需全身抗凝避免血栓栓塞;③高甘油三酯血症;④骨质疏松。

## 2. 低分子肝素:

(1)分子结构及代谢:低分子肝素是一类由普通肝素经化学降解或酶解后生成的抗凝剂,种类繁多,分子量约4000~6000道尔顿<sup>[3,6-7]</sup>。尽管低分子肝素含有戊糖结构,可诱导抗凝血酶发生构象变化与凝血因子Xa结合,但其分子长度不足以同时结合抗凝血酶和IIa发挥模板效应,因此

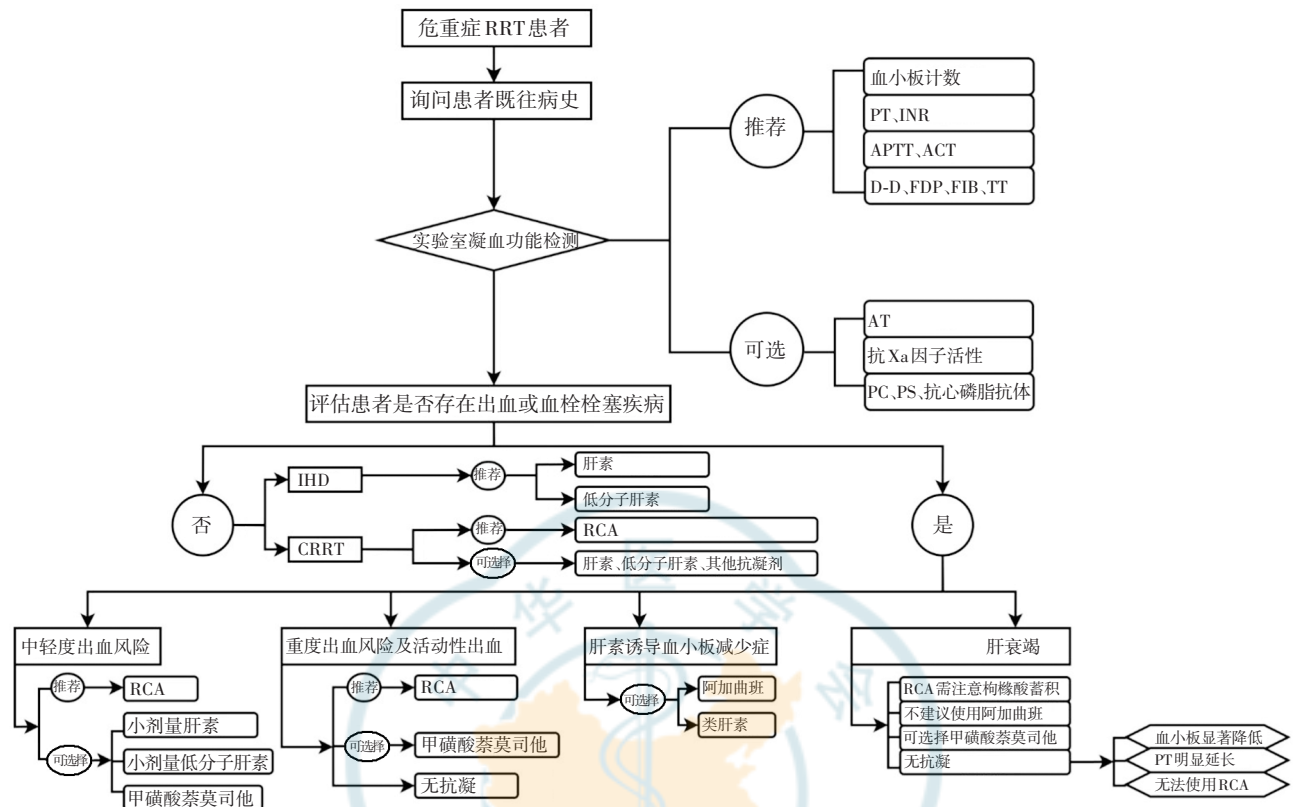
低分子肝素主要抑制Xa活化,抗IIa相对较小<sup>[3-4,6]</sup>,不同分子量的低分子肝素抗Xa/抗IIa活性比值略有差异。凝血功能试验如APTT不能准确反映低分子肝素的体内水平与作用,需要应用抗凝血因子Xa活性试验对体内的低分子量肝素水平进行检测。与普通肝素相比,低分子肝素与内皮细胞、血浆蛋白及血小板的非特异性结合较少,具有更高的生物利用度,缩短了起效时间,也减少了透析器表面纤维蛋白沉积<sup>[11]</sup>,但目前仍无充足证据证实低分子肝素与普通肝素在滤器寿命及出血事件上存在差异。低分子肝素半衰期为2~4h<sup>[6]</sup>,由于主要由肾脏清除<sup>[12]</sup>,在肾功能不全及透析患者中代谢明显延长,过量使用存在出血风险。

(2)用法及监测:①IHD:给药一次剂量,不需要追加维持量。②CRRT:给予首剂量低分子肝素,然后给予维持剂量。体外循环管路动脉端或静脉端给药,由于低分子肝素可被高通量透析和血液透析滤过清除,故动脉端给药剂量略高于静脉端<sup>[13-14]</sup>。各种低分子肝素由于分子量不同,在IHD和CRRT中的用量也不同,见表5。

(3)并发症:①出血:过量使用低分子肝素可引起出血,减少剂量或停药可止血;②HIT:低分子肝素引起的HIT虽较普通肝素少见,但仍可发生;一旦发生HIT,应停用低分子肝素。

## 3. 类肝素:





注：RRT:肾脏替代治疗;PT:凝血酶原时间;INR:国际标准化比值;APTT:活化部分凝血活酶时间;ACT:活化凝血时间;D-D:D-二聚体;FDP:纤维蛋白降解产物;FIB:纤维蛋白原;TT:凝血酶时间;AT:抗凝血酶;PC:蛋白C;PS:蛋白S;IHD:间歇性血液透析;CRRT:连续性肾脏替代治疗;RCA:局部枸橼酸盐抗凝

图2 出血状态的评估和抗凝剂的选择

(1) 分子结构及代谢：类肝素主要包括达那肝素 (danaparoid) 和磺达肝癸钠 (fondaparinux)。达那肝素分子量 5 500 道尔顿<sup>[3]</sup>，来源于猪肠黏膜，由 84% 硫酸乙酰肝素、12% 硫酸皮肤素和 4% 硫酸软骨素组成；通过激活抗凝血酶作用于凝血因子 Xa，抗 Xa/抗 II a 活性比值高达 28:1<sup>[3,6]</sup>。达那肝素主要由肾脏代谢<sup>[15]</sup>，在肾功能正常患者体内半衰期为 25 h，在肾功能不全患者中可延长至 36~48 h<sup>[16]</sup>。

磺达肝癸钠是通过人工合成的戊糖，分子量 1 728 道尔顿<sup>[6]</sup>。磺达肝癸钠与抗凝血酶结合，快速抑制凝血因子 Xa<sup>[3,6]</sup>；它不与其他血浆蛋白相互作用，也不延长 PT 或 APTT，且与 HIT 抗体无交叉反应<sup>[17]</sup>，故建议 HIT 患者使用。其半衰期为 17~21 h，主要由肾脏代谢<sup>[6]</sup>，因此在肾功能不全患者体内半衰期可延长至 29~72 h。

(2) 用法及监测：①达那肝素：IHD 时，首次透析剂量为 3 750 IU (体重 < 55 kg 者 2 500 IU)，以后每次透析达那肝素剂量为 2 500 IU (体重 < 55 kg 者 2 000 IU)，不需要补充维持剂量<sup>[3]</sup>；IHD 时抗 Xa 活性透析前 < 0.2 IU/ml，透析中抗 Xa 活性 0.4~0.6 IU/ml 且管路无凝血<sup>[3]</sup>。CRRT 时，首剂 750 U，1~2 U·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 维持<sup>[6]</sup>。抗 Xa 活性 0.25~0.35 IU/ml<sup>[6]</sup>。②磺达肝癸钠：IHD 时，建议静注 2.5 mg，无需维持量<sup>[18]</sup>；CRRT 时经验较少，可尝试静注 2.5 mg/d，维持抗 Xa 活性 0.25~0.35 IU/ml<sup>[6]</sup>。

(3) 并发症：出血是类肝素主要并发症；迄今尚无拮抗剂，输注新鲜冰冻血浆或凝血因子 VIIa 可止血<sup>[19]</sup>。

#### 4. 凝血酶抑制剂：

(1) 分子结构及代谢：阿加曲班是一种合成小分子药物，分子量 527 道尔顿，可与凝血酶催化位点可逆性结合<sup>[3]</sup>，抑制凝血酶催化的反应，包括血纤维蛋白的形成、凝血因子 V、VIII、PC 的活化及血小板聚集。阿加曲班主要由肝脏代谢<sup>[20]</sup>，在高通量透析时很少清除，血液透析滤过影响不确定<sup>[9,20]</sup>。肾功能正常人群半衰期 15~30 min，血液透析患者中半衰期为 35 min<sup>[21]</sup>。

(2) 用法及监测：①IHD：首剂 250 μg/kg 静注，2.0 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 或 6~15 mg/h 维持，结束前 20~30 min 停用<sup>[3]</sup>；透析过程中维持 APTT 为基线 2.0~2.5 倍<sup>[3]</sup>。②CRRT：首剂 250 μg/kg 静注，0.5~2.0 μg·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup> 维持<sup>[6]</sup>；建议每 2~4 小时监测 APTT 一次，维持 APTT 为基线 1.5~2.0 倍，稳定后可降至每 12 小时监测一次<sup>[4]</sup>。

(3) 并发症：出血是阿加曲班主要并发症，目前无拮抗剂，减少剂量或停药可止血。

#### 5. 甲磺酸萘莫司他：

(1) 分子结构及代谢：甲磺酸萘莫司他是一种合成的短效丝氨酸蛋白酶抑制剂，主要抑制凝血酶、凝血因子 VIIa、Xa、XIIa、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶、补体和血小板活

表5 危重症肾脏替代治疗时抗凝剂的用法用量及监测

分类	药名	用法及用量	监测
肝素类	普通肝素	① IHD时首剂10~20 U/kg(0.08~0.16 mg/kg)静注,10~20 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> (0.08~0.16 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )维持,结束前30~60 min停用; ② CRRT时首剂5~15 U/kg(0.04~0.12 mg/kg)静注,5~10 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> (0.04~0.08 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> )维持	① IHD时ACT 140~180 s(+80%)或APTT为基线1.5~2.5倍; ② CRRT时每6小时管路采血一次测定APTT 45~60 s或抗Xa活性0.3~0.6 IU/ml,如无特殊可延长至每12小时监测一次
	低分子肝素	① 那屈肝素:IHD时剂量70 IU/kg,无维持量;CRRT时首剂15~25 IU/kg,维持剂量5 IU·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ; ② 达肝素钠:IHD时剂量5 000 IU,无维持量;CRRT时首剂15~25 IU/kg,维持剂量5 IU·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ; ③ 依诺肝素:IHD时剂量0.5~1.0 mg/kg,无维持量;CRRT时首剂0.15 mg/kg,0.05 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 维持; ④ 以上均为动静脉端给药剂量,静脉端给药剂量略低	① IHD时抗Xa活性在0.4~0.6 IU/ml,透析结束<0.2 IU/ml; ② CRRT时每6~12小时一次监测抗Xa活性,目标值0.25~0.35 IU/ml; ③ 不建议使用APTT评估抗凝效果
类肝素类	达那肝素	① IHD首次透析剂量3 750 IU(体重<55 kg者2 500 IU),随后每次透析剂量2 500 IU(体重<55 kg者2 000 IU),无维持量; ② CRRT时首剂750 U,1~2 U·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 维持	① IHD时抗Xa活性透析前<0.2 IU/ml,透析期间抗Xa活性在0.4~0.6 IU/ml且管路无凝血; ② CRRT时抗Xa活性0.25~0.35 IU/ml
	磺达肝癸钠	① IHD时剂量2.5 mg静注,无维持量; ② CRRT经验较少,可尝试2.5 mg/d	① IHD时抗Xa活性范围不详; ② CRRT时抗Xa活性0.25~0.35 IU/ml
钙离子螯合剂	局部枸橼酸盐	① 枸橼酸盐由体外循环动脉端输注,常用4%枸橼酸钠或2.2%ACD-A血液保存液(对应的置换液和透析液需降低碳酸氢盐和钠离子浓度),也可以前稀释方式用含枸橼酸的等置换液替代。可由静脉端回输氯化钙或葡萄糖酸钙,也可直接使用含钙透析液/置换液。	① 起始每1~2小时测定离子钙、钠离子、pH,碳酸氢根一次,稳定后6~8 h复测一次;每24小时测定总钙、血镁、乳酸水平一次,RCA并发症风险较高的患者可缩短监测时间;
	抗凝	② 用法: (a)经典试错法:开始经验性地按照一定剂量给予枸橼酸钠及钙剂,再通过监测患者体外循环及体内的离子钙水平调整两者的输注速度; (b)公式法:以RRT溶质清除动力学和枸橼酸体内代谢动力学为原理,根据患者临床及RRT参数确定枸橼酸和钙剂输注速度	② 滤器后管路中采血测定体外循环离子钙,离子钙维持于0.25~0.40 mmol/L;取患者外周血或体外管路动脉端采血代表体内离子钙水平,维持于1.1~1.3 mmol/L
丝氨酸蛋白酶抑制剂	甲磺酸奈莫司他	① IHD时甲磺酸奈莫司他20 mg使用5%葡萄糖溶解后加入0.9%氯化钠注射液500 ml中,预充体外循环管路和透析器。体外循环建立后,甲磺酸奈莫司他以20~50 mg/h动脉端持续注入。 ② CRRT时预充步骤同上,体外循环建立后,甲磺酸奈莫司他以0.1~0.5 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 持续输注,无首剂负荷	① IHD时维持ACT 140~180 s或APTT基线1.5~2.0倍; ② CRRT时维持ACT 180~250 s或APTT基线2.0~2.5倍
	阿加曲班	① IHD时首剂250 μg/kg静注,2.0 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 或6~15 mg/h维持,结束前20~30 min停用; ② CRRT时首剂250 μg/kg静注,0.5~2.0 μg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> 维持	① IHD时维持APTT为基线2.0~2.5倍; ② CRRT时每2~4小时监测APTT,APTT为基线1.5~2.0倍,稳定后可降至每12小时监测一次
凝血酶抑制剂	重组水蛭素及其类似物	① IHD时来匹卢定稀释至2 mg/ml,并以0.2~0.5 mg/kg静注; ② CRRT时来匹卢定0.005~0.010 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> ,1~2 d后0.005 mg·kg <sup>-1</sup> ·h <sup>-1</sup> 或间断弹丸式给药0.002 mg/kg ① IHD时比伐卢定1.0~2.5 mg/h静注; ② CRRT时比伐卢定2 mg/h静注	① IHD时APTT为基线1.5~2.0倍,但APTT与水蛭素浓度相关性不佳;蛇静脉酶ecarin凝血时间(ecarin clotting time,ECT)目标不一;或直接测定血浆水蛭素浓度0.5~0.8 mg/L。 ② CRRT时使用比伐卢定每2~4小时测定APTT,APTT为基线1.5~2.0倍,稳定后降至每12小时;使用来匹卢定ECT目标范围80~100 s
	血小板抑制剂	① IHD时2.5~10 mg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup> ; ② CRRT时2~8 mg·kg <sup>-1</sup> ·min <sup>-1</sup>	由于不影响凝血途径,抗凝监测有限



化<sup>[22]</sup>。甲磺酸萘莫司他分子量为 540 道尔顿,主要代谢途径为肝脏和血液<sup>[22]</sup>,半衰期 8 min,40% 可被透析清除<sup>[3]</sup>。由于其代谢迅速且可被透析器部分清除,类似局部抗凝的作用减少了患者的出血风险。

(2)用法及监测:①IHD:甲磺酸萘莫司他 20 mg 先用 5% 葡萄糖溶解,后加入 0.9% 氯化钠注射液 500 ml 中,预充体外循环和透析器。体外循环建立后,甲磺酸萘莫司他以 20~50 mg/h 动脉端持续输注;维持 ACT 140~180 s 或 APTT 基线 1.5~2.0 倍<sup>[3]</sup>。②CRRT:甲磺酸萘莫司他以 0.1~0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 持续输注,无首剂负荷<sup>[6]</sup>;维持 ACT 180~250 s<sup>[22]</sup>或 APTT 基线 2.0~2.5 倍<sup>[6]</sup>。

(3)并发症:①过敏;②消化道症状:如恶心、呕吐等;③高钾血症;④低钠血症;⑤血小板减少。发生并发症时,停药症状较快消失。

## (二)局部抗凝

### 1. RCA:

(1)作用机制:钙离子是凝血级联反应中的必需因子,枸橼酸盐通过可逆性螯合体外循环中的钙离子达到抗凝效果。在体外循环动脉端输注枸橼酸盐,使体外循环离子钙水平维持在 0.25~0.40 mmol/L 即可有效局部抗凝,同时在静脉端补充含钙溶液如氯化钙、葡萄糖酸钙等或使用含钙置换液来避免患者出现低钙血症。与全身性抗凝相比,RCA 减少出血风险,同时有效延长滤器寿命,减少补体和炎症细胞激活<sup>[23]</sup>。

(2)用法及监测:临床上常用的枸橼酸盐包括 4% 枸橼酸钠或 2.2% ACD-A,其钠浓度分别为 408 mmol/L 和 224 mmol/L,因此对应的置换液和透析液需降低碱基和钠浓度来补偿枸橼酸的高碱和高钠负荷。目前 RCA 的实施方法有:①经典试错法,即开始经验性地按照一定剂量予以枸橼酸盐及钙剂,再通过频繁监测患者体外循环及体内的离子钙水平调整两者的输注速度。②公式法,即根据患者个体情况及透析处方,以患者血流量、实验室指标等为基础建立不同的输注速度公式<sup>[24-26]</sup>。枸橼酸盐输注速度(mmol/h)为患者血浆流量(L/h)的 4.5~5.0 倍;以不同人群体内枸橼酸代谢动力学和 RRT 溶质清除动力学为原理,按照患者透析处方、白蛋白、体重等指标计算 RRT 不同阶段的补钙剂量<sup>[26-27]</sup>。此法更适合存在肝损害、低白蛋白血症、高钙低钙血症、严重贫血等特殊情况的患者使用,个体化的治疗方案也极大降低了监测频率,减轻了医护人员工作负荷和患者失血风险。

也有使用含钙透析液/置换液的改良 RCA 报道<sup>[25,28-29]</sup>。使用含钙透析/置换液方便快捷,具有简化 RCA 实施过程、减少钙剂用量、减轻医护人员工作负担、降低污染风险等优点,但仍存在低钙血症风险,需在外周或体外循环单独补充钙剂。由于使用含钙透析液施行 RCA 时,体外循环滤器静脉端和静脉壶离子钙水平大大高于 0.25~0.40 mmol/L 的靶目标,存在着凝血的风险。为降低体外循环离子钙水平而额外提高枸橼酸盐用量也增加了患者枸橼酸蓄积、酸碱代

谢失衡的风险<sup>[30-31]</sup>。

RCA 时,需监测离子钙、钠离子、pH、碳酸氢根,起始每 1~2 小时测定一次,稳定后 6~8 h 复测一次;每 24 小时测定总钙、乳酸、血镁水平一次;RCA 并发症风险较高的患者可缩短监测时间。滤器后管路中采血测定体外循环离子钙,离子钙维持在 0.25~0.40 mmol/L;取患者外周血或体外循环动脉端起始处采血代表体内离子钙水平,维持于 1.1~1.3 mmol/L。

(3)并发症:①代谢性碱中毒;②代谢性酸中毒;③低钙或高钙血症;④低镁血症;⑤高钠血症。

### 2. 局部肝素抗凝:

局部肝素抗凝即在动脉端给予普通肝素,静脉端鱼精蛋白进行体外中和,鱼精蛋白与普通肝素比例约为 1 mg:100 U,使用 4~15 min 后即开始检测 APTT,仅用于存在高出血风险的患者。局部肝素抗凝存在许多缺点,如肝素-鱼精蛋白复合物被网状内皮系统分解并释放到体循环,易出现反跳性出血;两者半衰期差异明显,肝素和鱼精蛋白的输注比例非恒定且需经常调整;部分患者存在低血压、炎症介质激活等鱼精蛋白带来的不良反应;局部肝素化仍存在诱发 HIT 的风险。故目前不推荐选择局部肝素法。

### (三)无抗凝剂

如患者存在血小板明显减少、凝血时间显著延长、有出血倾向或已出现活动性出血但存在 RCA 使用禁忌时,可考虑无抗凝剂 RRT。如无肝素使用禁忌,可使用含肝素 4 mg/dl 的生理盐水预充管路,保留 20 min 后再予以生理盐水 500 ml 冲洗;存在肝素类药物禁忌的患者仅使用生理盐水冲洗。在整个透析过程中间隔 30~60 min 使用生理盐水 100~200 ml 冲洗<sup>[32]</sup>,可选择前稀释同时避免过高超滤率导致的血液浓缩,从而减少凝血风险。

危重症 RRT 时常用抗凝剂的用法用量及监测方法总结于表 5;常用抗凝剂的并发症及处理总结于表 6。

## 五、特殊危重症患者 RRT 的抗凝技术

临床上可通过 PC、PS、抗磷脂抗体、狼疮抗凝物甚至基因检测等手段筛查处于高凝状态的遗传性或获得性易栓症患者,对存在高凝倾向的患者接受 RRT 时可适当增加抗凝剂的剂量,并加强抗凝剂相关凝血指标的监测。理论上,长半衰期的抗凝剂(如类肝素)的抗凝效果可覆盖 RRT 间期,但具体剂量有待进一步探索。低凝状态的患者则需评估出血风险,按照第三部分抗凝剂的选择原则使用合适的抗凝剂。

### (一)脑卒中和脑外伤

脑外伤、脑出血的患者首选 RCA,尝试甲磺酸萘莫司他等半衰期短且易被透析清除的抗凝剂时需慎重,无抗凝剂抗凝仅用于其他抗凝方式不可及的患者。大面积脑梗后仍有继发出血的风险,抗凝过程中需注意病情变化。CRRT 对颅内压的影响小于 IHD,更适合此类患者。为避免患者出现血液低渗而加重脑水肿,可适当提高透析液钠离子水平。

表 6 抗凝剂的并发症及处理

分类	药名	并发症	处理
肝素类	普通肝素	出血、HIT、脂代谢异常、骨质疏松、低醛固酮血症等	① 出血可使用鱼精蛋白 1 mg 拮抗 100 U 普通肝素比例计算剂量, 进行拮抗; ② 对于确诊或高度怀疑 HIT 的患者, 应立即停用肝素类药物, 并使用凝血酶直接抑制剂阿加曲班、Xa 因子抑制剂达那肝素、磺达肝癸钠或甲磺酸萘莫司他等, 但使用半衰期短的抗凝剂(如阿加曲班、甲磺酸萘莫司他)时在 RRT 间期仍需全身抗凝避免血栓栓塞。既往存在 HIT 的患者, RRT 时应尽量避免再次暴露于肝素类药物
	低分子肝素	出血、HIT、低血压、过敏反应	① 存在出血风险可使用鱼精蛋白中和, 但效果有限。每 0.5~1.0 mg 鱼精蛋白中和 1 mg 依诺肝素, 每 1 mg 鱼精蛋白中和 100 U 达肝素钠。对使用鱼精蛋白效果不佳的患者, 可考虑补充凝血因子 VIIa。 ② 不推荐既往 HIT 病史的患者使用低分子肝素
类肝素类	达那肝素	出血	无拮抗剂, 输注新鲜冰冻血浆或凝血因子 VIIa
	磺达肝癸钠	出血	
钙离子螯合剂	局部枸橼酸盐抗凝	代谢性碱中毒、代谢性酸中毒、低钙或高钙血症、低镁血症、高钠血症、营养及血糖紊乱	① 代谢性碱中毒: 降低血流量, 减少枸橼酸盐输注速度, 增加透析液或置换液流量, 降低透析液和置换液的碱基和钠离子含量等。 ② 代谢性酸中毒: (a) 枸橼酸盐不足: 增加血流量及枸橼酸盐输注速度、减少透析液及置换液流量、增加透析液或置换液碳酸氢盐浓度、额外补充碳酸氢钠等; (b) 枸橼酸代谢减少、枸橼酸钙蓄积: 在肝功能受损、严重低氧血症、循环衰竭等情况下常见, 伴有离子钙水平下降而总钙水平增加。总钙/离子钙 > 2.1 存在枸橼酸蓄积倾向, 总钙/离子钙 > 2.5 提示枸橼酸蓄积, 调整措施有减少血流量及枸橼酸盐用量, 增加枸橼酸钙清除等。 ③ 低钙或高钙血症: 准确分析发生原因, 对症处理。 ④ 低镁血症、高钠血症: 补充镁离子、调整置换液及透析液中钠离子
丝氨酸蛋白酶抑制剂	甲磺酸萘莫司他	过敏, 恶心、呕吐等消化道症状, 高钾血症, 低钠血症, 血小板减少	无拮抗剂, 如有不良反应立即停止输注
凝血酶抑制剂	阿加曲班	出血	无拮抗剂, 对症处理
	重组水蛭素及其类似物	出血(生成水蛭素抗体, 透析清除下降)、过敏	无拮抗剂, 输注新鲜冰冻血浆或浓缩凝血因子 VIIa, 血液透析滤过可清除血浆中的水蛭素, 血浆置换可能对清除水蛭素抗体有效
血小板抑制剂	前列环素	低血压及血管扩张反应如潮红、头痛、恶心、呕吐等	小剂量使用, 如有不良反应立即停止输注

## (二) 心脏大手术

接受心脏手术的 RRT 患者常联合使用体外膜肺氧合、心室辅助装置等, 需同时满足上述治疗的抗凝需求。RCA 仍可实施, 但因血流量较快, 枸橼酸盐用量明显高于单独 RRT, 需密切监测以防枸橼酸蓄积。

## (三) 肝衰竭

肝衰竭患者常伴有明显凝血功能异常如 APTT、PT 延长, 血浆 FIB 含量降低, II、V、VII、IX、X 等凝血因子明显减少, 同时还可出现抗凝血酶、PC 和 PS 等抗凝血因子降低。肝衰竭患者应评估出血风险, 选择小剂量肝素、小剂量低分子肝素、RCA 或甲磺酸萘莫司他等抗凝剂, 但 AT 低下者慎用肝素和低分子肝素。使用 RCA 需注意枸橼酸蓄积, 不建议使用通过肝脏代谢的抗凝剂如阿加曲班。对于血小板显著降低, APTT 明显延长且无法使用 RCA 的患者也可尝试无抗凝剂 RRT。

## (四) COVID-19 相关的急性呼吸窘迫综合征

COVID-19 患者凝血风险增加, 组织因子、凝血酶增加, 纤维蛋白沉积, 临床上常表现为 D-二聚体升高的肺栓塞、弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)、肺微血管血栓形成等严重并发症。故在 RRT 时需要更大剂量的抗凝剂保证抗凝效果<sup>[33]</sup>。

## (五) 重症急性胰腺炎

重症急性胰腺炎常因炎症因子、消化酶外渗、高脂血症等原因激活凝血级联瀑布, 引发患者高凝倾向, 甚至出现门静脉血栓和 DIC, 故 RRT 时不仅需要更强的抗凝力度, 在 RRT 间期继续全身抗凝也可为患者带来获益<sup>[34]</sup>。甲磺酸萘莫司他对蛋白酶的抑制作用尤其适用于急性胰腺炎患者。另外, 急性胰腺炎患者常合并严重低钙血症, RCA 时保证抗凝效果的前提下体内离子钙的目标水平应尽可能达到正常范围以纠正低钙血症。





### (六) 妊娠及产妇

孕妇在妊娠期血液处于高凝状态,凝血因子 II、V、VII、IX、X 均增加,血小板略有减少。妊娠晚期 PT、APTT 轻度缩短,血浆 FIB 及纤维蛋白溶酶增加,纤溶活性降低,而分娩后纤溶活性迅速增高。故可适当增加抗凝剂剂量或使用半衰期较长的抗凝剂,但围产期需密切监测,避免手术或操作出血。部分产妇产后合并 DIC。DIC 早期存在高凝状态,首先考虑普通肝素与低分子肝素等全身抗凝剂;而在 DIC 晚期发生继发性纤溶亢进时,则优先选择局部抗凝避免出血加重。临床医师必须结合患者的原发病、临床表现、出凝血指标等作出合理的判断,动态及时调整透析抗凝方案,为重建抗凝与凝血平衡创造时机。

### 六、未来需要研究的问题

当前危重症 RRT 的抗凝技术还远远没有达到理想的程度,今后值得关注并需要进行深入研究的问题包括但不限于如下:①虽然存在各种抗凝技术对体外循环寿命和患者出血影响的研究,但对患者存活率等硬终点影响的研究较少,尤其是设计良好的临床试验;②虽然当前国内外许多重要指南和共识均推荐在危重症中使用 RCA,但其实施技术相对复杂,且不同单位方案各异,未来需要进一步标准化和简化 RCA 技术,或者研发自动化 RCA 抗凝设备,使该技术得以推广和普及;③甲磺酸萘莫司他代谢快,在危重症合并出血风险的患者具有优势,需要进一步增加循证医学的证据;④类肝素半衰期长,尤其是在肾功能受损的人群,因此理论上适合那些需要在 RRT 间期进行抗凝治疗的患者,需要进一步研究类肝素在上述人群的药代动力学特点和给药方案;⑤新近研发的 XI 因子抑制剂可有效减少血栓风险,同时对止血影响较小,可能适合接受 RRT 肾衰竭患者,需要尽快开展 XI 因子抑制剂在血液净化抗凝的临床试验。

利益冲突 共识专家组所有成员均声明不存在利益冲突

#### 共识专家组

组长:梅长林(海军军医大学附属长征医院肾脏科)、丁峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏科)

专家组成员(按姓名汉语拼音字母表顺序排序):

陈崴(中山大学附属第一医院肾脏科)、陈晓农(上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏科)、丁峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏科)、范秋灵(上海交通大学医学院附属第一人民医院肾脏科)、皋源(上海交通大学医学院附属仁济医院重症医学科)、郝传明(复旦大学附属华山医院肾脏科)、洪富源(福建省立医院肾脏科)、蒋红利(西安交通大学第一附属医院肾脏科)、李贵森(四川省人民医院肾脏科)、李雪梅(中国医学科学院北京协和医院肾脏科)、林兆奋(海军军医大学附属长征医院急救科)、刘虹(中南大学湘雅二医院肾脏科)、马骏(复旦大学附属华山医院静安分院肾脏科)、毛恩强(上海交通大学医学院附属瑞金医院重症医学科)、毛志国(海军军医大学附属长征医院肾脏科)、梅长林(海军军医大学附属长征医院肾脏科)、彭沪(同济大学附属第十人民医院重症医学科)、武文漫(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科)、徐钢(华中科技大学同济医学院附属同济医院肾脏科)、徐岩

(青岛大学附属医院肾脏科)、姚丽(中国医科大学附属第一医院肾脏科)、余晨(同济大学附属同济医院肾脏科)、袁伟杰(上海交通大学医学院附属第一人民医院肾脏科)、张凌(四川大学华西医院肾脏科)、张琪(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏科)、赵双平(中南大学湘雅医院重症医学科)、赵占正(郑州大学附属第一医院肾脏科)、左力(北京大学人民医院肾脏科)

执笔人:张琪(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏科)、丁峰(上海交通大学医学院附属第九人民医院肾脏科)、武文漫(上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科)

### 参 考 文 献

- [1] Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin [J]. *Kidney Int*, 1979, 16(4): 513-518. DOI: 10.1038/ki.1979.157.
- [2] Hindricks G, Potpara T, Dagres N, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): The Task Force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC [J]. *Eur Heart J*, 2021, 42(5): 373-498. DOI: 10.1093/eurheartj/ehaa612.
- [3] Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2011, 7(9): 499-508. DOI: 10.1038/nrneph.2011.88.
- [4] Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy [J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 416-422. DOI: 10.1111/sdi.12959.
- [5] Brunet P, Simon N, Opris A, et al. Pharmacodynamics of unfractionated heparin during and after a hemodialysis session [J]. *Am J Kidney Dis*, 2008, 51(5): 789-795. DOI: 10.1053/j.ajkd.2007.12.040.
- [6] 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.
- [7] Shen JI, Winkelmayer WC. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis [J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 60(3): 473-486. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.017.
- [8] Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): Review of incidence, diagnosis, and management [J]. *Vasc Med*, 2020, 25(2): 160-173. DOI: 10.1177/1358863X19898253.
- [9] Warkentin TE, Greinacher A. Heparin-induced thrombocytopenia [M]. Third Edition. New York: Marcel Dekker Inc, 2003.
- [10] KDIGO. Section 5: Dialysis interventions for treatment of AKI [J]. *Kidney Int Suppl* (2011), 2012, 2(1): 89-115. DOI: 10.1038/kisup.2011.35.
- [11] Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(4): 1578-1583. DOI: 10.1046/j.1523-1755.1999.00671.x.

- [12] Palm M, Mattsson C. Pharmacokinetics of heparin and low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in rabbits with impaired renal or metabolic clearance[J]. *Thromb Haemost*, 1987, 58(3): 932-935.
- [13] Oudemans-van Straaten HM, van Schilfgaarde M, Molenaar PJ, et al. Hemostasis during low molecular weight heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration: a randomized cross-over trial comparing two hemofiltration rates[J]. *Crit Care*, 2009, 13(6): R193. DOI: 10.1186/cc8191.
- [14] Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, et al. The anticoagulant activity of enoxaparin sodium during on-line hemodiafiltration and conventional hemodialysis [J]. *Hemodial Int*, 2009, 13(1): 43-47. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2009.00336.x.
- [15] Ibbotson T, Perry CM. Danaparoid: a review of its use in thromboembolic and coagulation disorders[J]. *Drugs*, 2002, 62(15): 2283-2314. DOI: 10.2165/00003495-200262150-00016.
- [16] Polkinghorne KR, McMahon LP, Becker GJ. Pharmacokinetic studies of dalteparin (Fragmin), enoxaparin (Clexane), and danaparoid sodium (Orgaran) in stable chronic hemodialysis patients[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 40(5): 990-995. DOI: 10.1053/ajkd.2002.36331.
- [17] Koopman MM, Büller HR. Short- and long-acting synthetic pentasaccharides[J]. *J Intern Med*, 2003, 254(4): 335-342. DOI: 10.1046/j.1365-2796.2003.01226.x.
- [18] Sombolos KI, Fragia TK, Gionanlis LC, et al. Use of fondaparinux as an anticoagulant during hemodialysis: a preliminary study[J]. *Int J Clin Pharmacol Ther*, 2008, 46(4): 198-203. DOI: 10.5414/cpp46198.
- [19] Young G, Yonekawa KE, Nakagawa PA, et al. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin *ex vivo* as measured using thromboelastography[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(6): 547-553. DOI: 10.1097/MBC.0b013e328201c9a9.
- [20] Koster A, Fischer KG, Harder S, et al. The direct thrombin inhibitor argatroban: a review of its use in patients with and without HIT[J]. *Biologics*, 2007, 1(2): 105-112.
- [21] Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2446-2453. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.66022.x.
- [22] 北村伸哉, 张凌. 甲磺酸萘莫司他在连续性肾脏替代治疗中的抗凝应用[J]. *华西医学*, 2018, 33(7): 801-805. DOI: 10.7507/1002-0179.201806036.
- [23] 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.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Zheng Y, Xu Z, Fan Q, et al. Calcium supplementation in CVVH using regional citrate anticoagulation[J]. *Hemodial Int*, 2019, 23(1): 33-41. DOI: 10.1111/hdi.12715.
- [27] Yu W, Zhuang F, Ma S, et al. Optimized calcium supplementation approach for regional citrate anticoagulation[J]. *Nephron*, 2019, 141(2): 119-127. DOI: 10.1159/000494693.
- [28] Evenepoel P, Maes B, Vanwalleghem J, et al. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis using a conventional calcium-containing dialysate[J]. *Am J Kidney Dis*, 2002, 39(2): 315-323. DOI: 10.1053/ajkd.2002.30551.
- [29] 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.
- [30] Buturovic-Ponikvar J, Cerne S, Gubensek J, et al. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis: calcium-free vs. calcium containing dialysate - a randomized trial[J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(5): 418-424. DOI: 10.1177/039139880803100507.
- [31] Buturovic-Ponikvar J, Gubensek J, Ponikvar R. Citrate anticoagulation for postdilutional online hemodiafiltration with calcium-containing dialysate and infusate: significant clotting in the venous bubble trap[J]. *Int J Artif Organs*, 2008, 31(4): 323-328. DOI: 10.1177/039139880803100408.
- [32] 陈香美, 主编. 血液净化标准操作规程(2021版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2021.
- [33] Chiao C, Faust H, Singh T. Regional citrate and systemic heparin are adequate to maintain filter half-life for COVID-19 patients on continuous renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2022, 35(4): 325-329. DOI: 10.1111/sdi.13061.
- [34] Kröner PT, Wallace MB, Raimondo M, et al. Systemic anticoagulation is associated with decreased mortality and morbidity in acute pancreatitis[J]. *Pancreatology*, 2021, 21(8): 1428-1433. DOI: 10.1016/j.pan.2021.09.003.

