

局部枸橼酸抗凝在连续肾脏替代治疗患者中的应用范围综述

杨雪晴, 都勇, 陈亚红, 吴洁

(浙江大学医学院附属第二医院 护理部, 浙江 杭州, 310009)

摘要: **目的** 基于范围综述的方法, 汇总分析局部枸橼酸抗凝(RCA)在连续肾脏替代治疗(CRRT)患者中的应用情况。**方法** 根据范围综述的研究方法, 系统检索中国知网、万方数据库、Cochrane Library、PubMed、Embase等国内外数据库中的CRRT患者应用RCA相关文献, 检索时限为建库至2023年8月10日, 对纳入文献进行筛选、汇总和分析。**结果** 本研究最终纳入19篇文献, 包括随机对照试验8篇、队列研究8篇、病例对照研究2篇和横断面调查1篇。CRRT的抗凝方式主要包括普通肝素、低分子肝素、凝血酶抑制剂、奈莫司他和RCA等; 相较于其他抗凝方式, RCA具有出血风险较低、滤器寿命更长的优势。RCA应用过程中的钙离子监测目前多采用经验试错法; RCA的主要并发症包括枸橼酸蓄积、酸碱平衡紊乱和离子代谢紊乱等; 对于高出血风险患者、高钙血症患者和脓毒血症患者而言, CRRT过程中选用RCA可能收益更大。**结论** RCA已经逐渐成为CRRT患者的首选抗凝方式, 其具有延长滤器使用寿命、降低出血风险的优势。未来, 研究人员应注重RCA应用过程中的钙离子监测, 通过靶向输注系统提高安全性和有效性, 并进一步探讨RCA的免疫调节作用及其炎症因子清除率高的相关机制。

关键词: 局部抗凝; 枸橼酸; 连续肾脏替代治疗; 卫生经济学评价; 血液净化

中图分类号: R 692.5; R 459.5; R 319 **文献标志码:** A **文章编号:** 1672-2353(2024)18-142-07 **DOI:** 10.7619/jcmp.20242279

A scoping review in the application of regional citrate anticoagulation in patients undergoing continuous renal replacement therapy

YANG Xueqing, DU Yong, CHEN Yahong, WU Jie

(Department of Nursing, the Second Hospital Affiliated to School of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, 310009)

Abstract: Objective To summarize and analyze the application of regional citrate anticoagulation (RCA) in patients undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT) using a scoping review methodology. **Methods** Following the scoping review methodology, a systematic search was conducted in domestic and international databases, including CNKI, Wanfang Data, Cochrane Library, PubMed, and Embase for literature related to RCA in CRRT patients. The search was limited from the inception of the databases to August 10, 2023. Included studies were screened, summarized, and analyzed. **Results** A total of 19 articles were included in this study, comprising 8 randomized controlled trials, 8 cohort studies, 2 case-control studies, and 1 cross-sectional survey. Anticoagulation methods for CRRT primarily included unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, thrombin inhibitors, nafamostat, and RCA. Compared to other anticoagulation methods, RCA exhibited advantages in lower bleeding risk and longer filter lifespan. Calcium ion monitoring during RCA application predominantly relies on the empirical trial-and-error approach. Major complications associated with RCA include citrate accumulation, acid-base imbalance, and ion metabolic disorders. For patients with high bleeding risk, hypercalcemia, and sepsis, RCA may confer greater benefits during CRRT. **Conclusion**

RCA has gradually emerged as a preferred anticoagulation method for CRRT patients, offering advantages in extending filter lifespan and reducing bleeding risk. Future research should focus on calcium ion monitoring during RCA, enhancing safety and efficacy through targeted infusion

systems, and further exploring the immunomodulatory effects of RCA and its mechanisms related to high inflammatory factor clearance rates.

Key words: regional anticoagulation; citrate; continuous renal replacement therapy; health economics evaluation; blood purification

连续肾脏替代治疗 (CRRT) 作为治疗急性肾损伤 (AKI) 的常用手段,能清除脓毒症炎症因子,调节离子代谢,维持机体内环境稳定,是当前重症监护病房 (ICU) 中应用广泛的高级生命支持技术之一^[1]。尽管 CRRT 可以在无抗凝条件下进行,但这会增加管路凝血的风险,可能导致患者血液丢失、治疗效果下降、医疗成本增加,并且加重临床医务人员的工作负担^[2]。因此,大多数接受 CRRT 的患者需要进行抗凝处理。目前,主要的抗凝方式有普通肝素 (UFH)、低分子肝素 (LMWH) 及局部枸橼酸抗凝 (RCA) 等。抗凝剂的应用虽可延长滤器的使用寿命,但不同抗凝方案伴随不同的并发症,例如 UFH 可能增加患者全身出血风险及引发肝素诱导性血小板减少症 (HIT) 等^[3], RCA 则可能引发枸橼酸蓄积、酸碱平衡紊乱及电解质紊乱等^[4]。因此,选用适合患者的抗凝方式至关重要。由于 RCA 能够延长滤器的使用寿命,且出血风险较低,各指南和专家共识均推荐在无相关禁忌证的情况下首选 RCA。然而,现有研究^[2,5-6]显示,RCA-CRRT 的临床应用过程存在较大差异。因此,本研究遵循范围综述的方法框架,汇总分析 RCA 在 CRRT 患者中的应用情况,以期为医务人员临床应用 RCA-CRRT 提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 明确研究问题

明确研究问题,包括当前 CRRT 抗凝方式、RCA 的优势,RCA 应用过程中钙离子监测方法及 RCA 相关并发症的发生情况。

1.2 文献纳入及排除标准

纳入标准:①研究对象为需要接受 CRRT 的成人患者;②研究类型为随机对照试验 (RCT) 研究、队列研究、病例对照研究等。排除标准:①非中英文文献;②会议摘要;③无法获取全文的文献。

1.3 文献检索

计算机检索中国知网 (CNKI)、万方数据库、Cochrane Library、PubMed、Embase、Web of Science 等国内外数据库,检索时限为建库至 2023 年 8 月 10 日。中文检索词包括“枸橼酸”“肝素”“低分

子肝素”“萘莫司他”“阿加曲班”“比伐卢定”“连续肾脏替代/CRRT/CVVH/CVVHDF/CVVHD”,英文检索词包括“continuous renal replacement therapy/CRRT/continuous venovenous hemofiltration/CVVH/continuous venovenous hemodialysis/CV-VHD/continuous venovenous hemodiafiltration/CV-VHDF”“unfractionated heparin/UFH”“low molecular heparin/LMWH”“Argatroban”“Hirudin”“No-anticoagulation”“regional citrate anticoagulation”。

1.4 文献筛选与资料提取

将检索到的文献题录导入 EndNote X9,去除重复文献,由 2 名经专业培训的研究者依据纳入和排除标准,通过阅读题目和摘要独立进行初筛,随后通过阅读全文进行二次筛选,最终确定纳入的文献。2 名研究者对资料进行独立提取,包括作者、国家、发表年份、研究类型、研究对象、样本量、抗凝方式及结局指标等。2 名研究者的意见若存在分歧,则与第 3 名研究者讨论,以确定文献是否纳入。

2 结果

2.1 文献筛选结果

本研究初步检索后共获得 2 129 篇文献,去除重复文献后剩余 1 432 篇。通过阅读题目及摘要,剔除不相关文献、会议摘要类及研究方案类文献后,剩余 36 篇。进一步阅读全文,排除结果指标不相关和综述类文献,最终纳入文献 19 篇。文献筛选流程图见图 1。

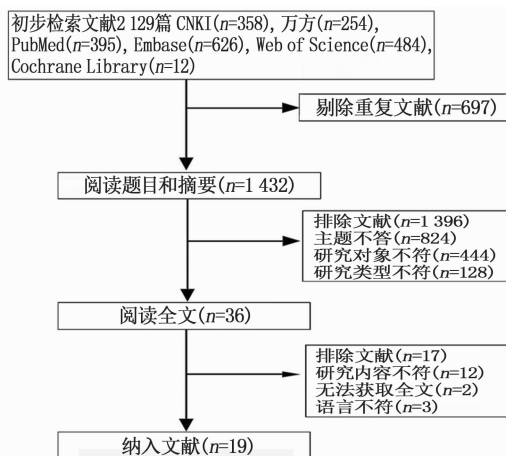


图 1 文献筛选流程图

2.2 纳入文献的基本特征

本研究纳入的 19 篇文献中,中国 8 篇^[7-14],泰国 2 篇^[15-16],澳大利亚 2 篇^[17-18],英国^[19]、西班牙^[20]、德国^[21]、荷兰^[22]、瑞士^[23]、日本^[24]和韩国^[25]各 1 篇;研究类型包括单中心 RCT 7 篇、

多中心 RCT 1 篇、队列研究 8 篇、病例对照研究 2 篇、横断面调查 1 篇。研究对象包括 AKI 患者、ICU 患者、急性高钠血症伴出血患者、严重高钙血症患者、高乳酸血症患者及怀疑发生 HIT 患者等。纳入文献的基本特征见表 1。

表 1 19 篇纳入文献的基本特征

第一作者	发表年份	国家	研究类型	研究对象	样本量		抗凝方式		结局指标
					对照组	实验组	对照组	实验组	
RATANARAT R ^[15]	2023	泰国	单中心 RCT	AKI 患者	38	38	⑦	①	①②③④
KAEDOUNGTIEN P ^[16]	2022	泰国	单中心 RCT	AKI 患者	15	15	②	①	②⑤
GUO L T ^[7]	2023	中国	回顾性队列研究	ICU 患者	54	59	③	①	①⑥
SANSOM B ^[17]	2022	澳大利亚	回顾性队列研究	ICU 患者	1 018 次	1 550 次	②③⑥⑦	①	①⑥
LI P Y ^[8]	2021	中国	病例对照研究	高乳酸血症患者	46	81	①	①	①③④⑦
GOULD D W ^[19]	2022	英国	横断面调查	ICU 患者	60 416	8 585	②	①	②④⑧
XUN K ^[9]	2021	中国	单中心 RCT	出血风险患者	14	17	⑦	①	①⑨⑩
ZHAO L J ^[10]	2019	中国	回顾性队列研究	急性高钠血症出血风险患者	23	41	⑦	①	①②⑩
YU Y ^[11]	2020	中国	回顾性队列研究	严重高钙血症患者	24	9	③	①	①⑤⑨
YU Y ^[12]	2020	中国	病例对照研究	肝衰竭伴出血风险患者	62	41	⑦	①	①③④⑦⑨
LI L ^[13]	2020	中国	回顾性队列研究	高乳酸血症患者	47	80	③	①	①②④⑦
HUGUET M ^[20]	2017	西班牙	回顾性队列研究	ICU 患者	27	27	②	①	①④
MAKINO S ^[24]	2016	日本	回顾性队列研究	ICU 患者	25	76	②	⑤	①④
GUTIERREZ-BERNAYS D ^[18]	2016	澳大利亚	回顾性队列研究	ICU 患者	72	94	②	①	①⑧
WU B Y ^[14]	2015	中国	单中心 RCT	ICU 患者	15	19	①③	①③	①④
STUCKER F ^[23]	2015	瑞士	单中心 RCT	ICU 患者	49	54	②	①	①②④
TRESCHAN T A ^[21]	2014	德国	单中心 RCT	怀疑发生 HIT 患者	35	35	⑥	④	①④⑦
SCHILD L ^[22]	2014	荷兰	多中心 RCT	ICU 患者	73	66	②	①	①②
LEE Y K ^[25]	2014	韩国	单中心 RCT	ICU 高出血风险患者	28	32	⑦	⑤	①②

RCT: 随机对照试验; AKI: 急性肾损伤; ICU: 重症监护病房; HIT: 肝素诱导性血小板减少症。抗凝方式: ① 局部枸橼酸抗凝; ② 普通肝素; ③ 低分子肝素;

④ 阿加曲班; ⑤ 奈莫司他; ⑥ 水蛭素类药物; ⑦ 无。结局指标: ① 滤器使用寿命; ② 病死率; ③ 枸橼酸蓄积; ④ 出血; ⑤ ICU 住院时间; ⑥ 滤器压力;

⑦ 滤器凝血或导管堵塞; ⑧ 卫生经济学; ⑨ 血清总钙与离子钙比值; ⑩ 其他。

2.3 CRRT 中的抗凝策略

纳入文献中, 16 篇文献的实验组采用 RCA, 这是目前各指南推荐的 CRRT 抗凝方式。纳入文献的国家大多数为欧洲国家和亚洲国家, 缺乏美国、加拿大等美洲国家的研究, 原因在于美国目前尚无获得美国食品药品监督管理局 (FDA) 批准的枸橼酸产品, 因此未在临床广泛应用。2 篇文献^[24-25]的实验组采用奈莫司他进行抗凝, 这是一种人工合成的丝氨酸蛋白水解酶抑制剂, 具有抗凝、抗纤溶和抗血小板聚集的作用, 最初在日本被应用于 CRRT 的抗凝, 目前主要在日本和韩国使用, 因其还具有抑制胰蛋白酶的作用, 也可用于急性胰腺炎和慢性胰腺炎急性恶化的治疗。另一项研究^[21]中, 实验组采用阿加曲班进行抗凝, 这是一种人工合成的左旋精氨酸的哌啶羧酸衍生物, 具有高选择性, 能可逆性地直接抑制凝血酶活性, 该研究的对照组采用比伐卢定进行抗凝, 这是一种水蛭素的 20 肽类似物, 作为凝血酶的直接抑制剂, 其主要用于成人择期经皮冠状动脉介入治疗 (PCI)。对照组的抗凝方式有 UFH、LMWH、无抗凝等。

总之, 当前 CRRT 的抗凝药物主要分为以下

几类: ① RCA; ② 肝素类, 包括 UFH 和 LMWH; ③ 凝血酶抑制剂, 包括阿加曲班、水蛭素和比伐卢定等; ④ 奈莫司他, 在日本和韩国作为 CRRT 抗凝剂应用较多。

2.4 RCA-CRRT 钙离子的监测及调节

人体血清总钙 (tCa) 主要包括 3 个部分, 其中约 15% 与有机和无机阴离子结合, 40% ~ 45% 与白蛋白结合, 40% ~ 45% 为有生理活性的离子钙 (iCa)。RCA 的原理是通过枸橼酸螯合具有生理活性的 iCa 来达到抗凝目的, 然后在滤器后或通过中心静脉补充钙剂 (通常为 10% 葡萄糖酸钙和 5% 氯化钙), 维持体内 iCa 处于正常水平。目前, 各研究采取的钙离子调节策略多为经验试错法, 即通过频繁测量 iCa 和滤器后钙离子浓度, 调节枸橼酸和钙剂的速度, 以达到预期目标。

TRAKARNVANICH T 等^[26]研究显示, 滤器后钙离子目标值为 0.25 ~ 0.35 mmol/L, 并通过补充 5% 氯化钙维持 iCa 为 1.0 ~ 1.2 mmol/L, 但其并未说明钙离子监测频率。RATANARAT R 等^[15]在连续性静脉-静脉血液滤过 (CVVH) 启动 1 h 后第 1 次测量 tCa, iCa 和滤器后钙离子, 并根据患者情况每 2 ~ 6 h 进行监测, 维持滤器后钙离

子为 0.25 ~ 0.40 mmol/L, 以保证 RCA 的有效性, 并通过静脉补充 10% (体积分数) 葡萄糖酸钙维持 iCa 为 1.1 ~ 1.3 mmol/L, 每 12 ~ 24 h 监测血清总镁和血清总钙与离子钙比值 (tCa/iCa), 以确保患者安全。WEI T T 等^[27] 在连续血液静脉-静脉透析滤过治疗 (CVVHDF) 启动 0.5 h 后第 1 次测量 tCa、iCa 和滤器后钙离子, 每 2 ~ 6 h 进行监测, 维持滤器后钙离子为 0.25 ~ 0.35 mmol/L, iCa 为 0.9 ~ 1.2 mmol/L。值得注意的是, 该研究^[27] 实验组使用含钙透析液, 在常规透析基础上添加 2 种溶液, 溶液的添加量根据患者情况进行调节, 结果显示 2 组患者的滤器使用寿命、肾功能和病死率等指标均无显著差异。目前, RCA-CRRT 的临床应用过程中, 钙离子的补充大多采用单独补充方式, 即在 CRRT 回路或中心静脉导管使用微量注射泵进行补充。应用含钙透析液无需单独的静脉导管和制备大剂量静脉钙溶液进行持续补充, 这使得 RCA-CRRT 在临床实践中的应用更为便捷。

此外, 近年来出现一种基于药代动力学的靶向输注系统, 其通过软件精准计算患者所需钙离子量, 并调节钙剂的输注速度。一项研究^[28] 中, 实验组采用此系统调节钙剂输注速度, 对照组则采用经验试错法, 由医务人员根据监测结果进行调节, 结果显示, CRRT 期间实验组患者均未出现 iCa < 0.9 mmol/L 或滤器后钙离子 > 4 mmol/L 的情况, 对照组患者则均出现 iCa < 0.9 mmol/L 的情况, 且 iCa 波动范围较大。这种靶向输注系统不仅便于 RCA-CRRT 的临床应用, 还提升了应用的安全性。由于涉及与不同 CRRT 机器及软件的兼容性问题, 目前尚未有大规模应用的报道, 这是未来的研究方向之一。

2.5 RCA-CRRT 并发症

2.5.1 枸橼酸蓄积: 在 RCA-CRRT 过程中, 30% ~ 70% 的枸橼酸可以通过滤器清除, 剩余的枸橼酸盐进入体循环^[29]。枸橼酸在人体内的代谢途径主要有 2 条, 第 1 条是在肝脏、骨骼肌、肾皮质等富含线粒体的组织中通过三羧酸循环进行代谢, 第 2 条是在人体细胞中通过乳酸循环进行代谢^[30]。在正常情况下, 进入人体的枸橼酸主要通过第 1 条途径进行代谢, 而在肝功能不全、缺氧等状态下, 枸橼酸则通过乳酸循环途径代谢, 但此途径的代谢能力有限^[31]。若枸橼酸摄入持续超过机体代谢能力, 会发生渐进式积累, 最终形成枸橼

酸蓄积。枸橼酸蓄积是 RCA-CRRT 最严重的并发症之一, 治疗重点是通过各种标记物预测其发生, 并在其发生前采取干预措施。目前, 临床中应用最广泛也是最有效的标记物是 tCa/iCa, 其值 > 2.5 即提示有枸橼酸蓄积的风险^[32]。但有研究^[33] 指出, tCa/iCa 假阳性率较高, 应结合血清钙、酸碱状态、阴离子间隙等指标进行综合评估。然而, 目前通过综合各项指标建立相关预测模型的研究极少, 因此这也是未来的研究方向之一。一旦发现枸橼酸蓄积, 应立即更换其他抗凝方式, 并积极预防和治疗低钙血症。5% (体积分数) 氯化钙或 10% (体积分数) 葡萄糖酸钙溶液都可使用, 但需注意两者提供的钙含量不同 (分别为 0.68、0.23 mmol/mL)^[34], 补充后应及时监测, 以免过量补充钙剂。

2.5.2 代谢性并发症: RCA-CRRT 过程中, 机体可能会发生代谢性碱中毒, 原因是枸橼酸阴离子在三羧酸循环中需要结合 3 个氢离子进入线粒体, 并在血液中释放 3 个碳酸氢根离子, 造成血液 pH 值升高。一项纳入 121 例患者共 691 次 CRRT 的队列研究^[35] 显示, RCA-CRRT 组代谢性碱中毒的发生率为 48.8%, 显著高于肝素抗凝组的 17.1%。研究^[36] 指出, 当机体对枸橼酸的代谢能力减弱时, 由于枸橼酸积累会引起代谢性酸中毒, 此时机体的乳酸和氯离子水平多仍处于正常范围, 但阴离子间隙增大, 若机体对枸橼酸的代谢能力无法恢复, 则会发展成枸橼酸蓄积。然而, 一项纳入 12 项 RCT 研究共 1 592 例患者的系统综述^[37] 结果显示, 相较于其他抗凝方式组, RCA-CRRT 组的代谢性碱中毒发生率 (RR = 1.46, 95% CI: 0.52 ~ 4.11, P = 0.470) 和代谢性酸中毒发生率 (RR = 1.71, 95% CI: 0.99 ~ 2.93, P = 0.054) 并无显著差异。

2.6 RCA-CRRT 的卫生经济学评价

RCA-CRRT 过程中, 由于需要使用大量的额外枸橼酸钠溶液, 相较于 UFH 抗凝增加了部分成本。然而, RCA 可以延长滤器的使用寿命, 治疗期间使用的滤器数可能少于 UFH 抗凝, 因此, 对于需要长时间进行 CRRT 的患者而言, 其可能具有一定的经济优势。澳大利亚的一项研究^[18] 显示, RCA 组平均每天花费 487 澳元, UFH 组平均每天花费 479 澳元, 2 组间差异无统计学意义。英国的一项全国性调查研究^[19] 显示, RCA 的微观成本更高, 估计增量净货币损失为 -2 376 英镑

(95% CI: -3 841 ~ -911 英镑)。因此, CRRT 患者使用 RCA 的总体成本可能略高于 UFH 抗凝。

3 讨论

RCA 可有效延长滤器的使用寿命。一项纳入 38 篇 RCT 研究共 2 648 例患者的网状 Meta 分析^[38]显示,相较于 UFH 抗凝,使用 RCA 能显著延长滤器的使用寿命,但两者的 ICU 住院时间和病死率则无显著差异。原因可能是 RCA 作为一种局部抗凝模式,相较于 UFH、LMWH 等全身抗凝方式,其 CRRT 管道内抗血栓形成效率更高,延长了滤器的使用寿命,但其具体机制仍需进一步探索。尽管 RCA 能够减少 CRRT 管路凝血的发生,延长滤器的使用寿命,使 CRRT 平稳进行,但若不能仅靠 CRRT 逆转患者的病情,则 RCA 在抗凝方面的优势并不能有效改善患者的结局。

RCA 可以减少出血性并发症的发生,但可能会增加代谢并发症的发生风险。研究^[9]发现,对于出血风险较高的患者,当凝血酶原时间(PT) > 18 s、活化部分凝血酶原时间(APTT) > 45 s、国际化标准比值(INR) > 1.5、血小板计数 < $50 \times 10^9/L$ 时,使用 RCA 可以显著减少出血事件,降低患者住院期间的病死率。另有研究^[10]指出,对于急性高钠血症伴有出血风险的患者,相较于无抗凝方案,RCA 不仅滤器使用寿命更长,而且在钠离子清除率和出血并发症方面无显著差异。RCA 作为一种局部抗凝方案,相较于 UFH 等全身抗凝方案,其全身出血风险较低。

在 RCA-CRRT 过程中,枸橼酸盐需要进入三羧酸循环进行代谢,并在此过程中产生碳酸氢根离子,进入血液后会使得血液 pH 值上升,导致代谢性碱中毒。在感染性休克、重症胰腺炎、急性左心衰等组织灌注不足的患者中,由于三羧酸循环受阻,乳酸循环被激活,一方面机体代谢枸橼酸的能力下降,形成枸橼酸积累,另一方面,乳酸循环会产生大量乳酸堆积在组织,两者均可导致代谢性酸中毒的发生。但也有研究^[37]发现,相较于其他抗凝方式,RCA-CRRT 的代谢性酸中毒和代谢性碱中毒发生率并无显著差异。因此,未来还需开展更大样本的研究深入探讨 RCA-CRRT 对机体酸碱平衡紊乱的影响及其应对措施。

目前,RCA-CRRT 过程中的钙离子管理常采用经验试错法,若监测不及时,会发生 iCa 过高或过低的情况,造成患者钙离子平衡紊乱。采用靶

向输注系统可以精准控制钙离子的输注速度,减少相关并发症的发生。然而,目前尚无大规模应用该系统的报道,这可能是因为现有的 CRRT 机器尚未配备此系统。若各大 CRRT 设备制造商将此靶向输注系统集成至机器系统内,使机器能实时监测滤器前后的钙离子浓度,并根据监测数据智能调节钙离子和枸橼酸钠溶液的输注速度,且在监测数据出现异常时发出警报,提示医务人员进行处理,这不仅将极大地方便 RCA-CRRT 的临床应用,还能减少 RCA 相关并发症的发生。

YU Y 等^[11]的回顾性队列研究纳入 33 例严重高钙血症患者,结果显示 RCA 组相较于 LMWH 组钙离子清除率更高,滤器使用寿命更长,且无枸橼酸蓄积和出血事件发生。由此表明,RCA 应用于高钙血症患者具有优势,原因可能在于 RCA-CRRT 本身会螯合一部分 iCa,使得患者体内的 iCa 清除速度更快,效率更高。研究^[26]显示,相较于 UFH 抗凝,脓毒血症患者使用 RCA-CRRT 清除白细胞介素(IL)-6、IL-8 等炎症因子的效率更高,且血流动力学指标更稳定。RCA-CRRT 在应用过程中还表现出一定的免疫调节作用,有研究^[16]显示,RCA-CRRT 可以降低患者中性粒细胞 CD11b 的表达,从而减轻炎症反应,并通过降低纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)水平提升纤溶活性,进而改善机体内环境。但也有研究^[39]显示,AKI 患者 CRRT 过程中,RCA 和 UFH 抗凝对白细胞聚集的影响无显著差异,此外 AKI 与 CRRT 期间患者 CD182 和 CD16 表达的显著变化相关,且与抗凝方案无关。

综上所述,目前国内外指南均推荐将 RCA 作为 CRRT 的首选抗凝方式,其能够延长滤器的使用寿命,但对患者最终结局的改善有限。钙离子管理在 RCA 过程中起着至关重要的作用,常用的经验试错法对钙离子的管理效率低下,钙离子紊乱发生率较高,还易导致枸橼酸蓄积的发生。通过靶向输注系统精准控制钙剂输注,可提升 RCA-CRRT 的安全性,减少相关并发症的发生,是未来研究的重要方向之一。RCA 能够减少患者出血性并发症的发生,但其代谢性酸中毒和代谢性碱中毒等代谢性并发症的发生率是否高于其他抗凝方式仍需大样本研究加以验证。此外,RCA 的免疫调节作用及其对炎症因子的清除效果是否优于其他抗凝方式也需要进一步探讨。

参考文献

- [1] BLANKESTIJN P J, VERNOOIJ R W M, HOCKHAM C, *et al.* Effect of hemodiafiltration or hemodialysis on mortality in kidney failure[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(8): 700–709.
- [2] PISTOLESI V, MORABITO S, POTA V, *et al.* 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.
- [3] AREPALLY G M, CINES D B. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Transl Res*, 2020, 225: 131–140.
- [4] SCHNEIDER A G, JOURNOIS D, RIMMELÉ T. Complications of regional citrate anticoagulation: accumulation or overload? [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 281.
- [5] JAMES M, BOUCHARD J, HO J, *et al.* Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 673–685.
- [6] PALEVSKY P M, LIU K D, BROPHY P D, *et al.* KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649–672.
- [7] GUO L T, HU Y D, ZENG Q J, *et al.* Factors affecting continuous renal replacement therapy duration in critically ill patients: a retrospective study[J]. *Ther Apher Dial*, 2023, 27(5): 898–908.
- [8] LI P Y, ZHANG L, LIN L, *et al.* Effect of dynamic circuit pressures monitoring on the lifespan of extraorporeal circuit and the efficiency of solute removal during continuous renal replacement therapy[J]. *Front Med*, 2021, 8: 621921.
- [9] 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: 1–6.
- [10] ZHAO L J, MA F, YU Y, *et al.* Regional citrate anticoagulation versus No-anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in acute severe hypernatremia patients with increased bleeding risk: a retrospective cohort study[J]. *Blood Purif*, 2020, 49(1/2): 44–54.
- [11] YU Y, BAI M, WEI Z, *et al.* Regional citrate anticoagulation versus low molecular weight heparin anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in patients with severe hypercalcemia: a retrospective cohort study[J]. *Ren Fail*, 2020, 42(1): 748–758.
- [12] YU Y, BAI M, MA F, *et al.* Regional citrate anticoagulation versus no-anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration in patients with liver failure and increased bleeding risk: a retrospective case-control study [J]. *PLoS One*, 2020, 15(5): e0232516.
- [13] LI L, BAI M, YU Y, *et al.* Regional citrate anticoagulation vs no-anticoagulation for CRRT in hyperlactatemia patients with increased bleeding risk: a retrospective cohort study[J]. *Semin Dial*, 2020; 209–217.
- [14] WU B Y, ZHANG K Y, XU B, *et al.* Randomized controlled trial to evaluate regional citrate anticoagulation plus low-dose of dalteparin in continuous veno-venous hemofiltration [J]. *Blood Purif*, 2015, 39(4): 306–312.
- [15] RATANARAT R, PHAIRATWET P, KHANSOMPPOP S, *et al.* Customized citrate anticoagulation versus No anticoagulant in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a prospective randomized controlled trial[J]. *Blood Purif*, 2023, 52(5): 455–463.
- [16] KAEWDOUNGTIEN P, TACHABOON S, KANGSUMRITH N, *et al.* Immunomodulation effect of regional citrate anticoagulation in acute kidney injury requiring renal replacement therapy[J]. *Blood Purif*, 2023, 52(5): 474–482.
- [17] SANSOM B, UDY A, SRIRAM S, *et al.* Circuit haemodynamics during non-citrate and regional citrate continuous renal replacement, and impact of blood flow on filter life[J]. *Int J Artif Organs*, 2022, 45(12): 988–996.
- [18] GUTIERREZ-BERNAYS D, OSTWALD M, ANSTEY C, *et al.* Transition from heparin to citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: safety, efficiency, and cost [J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(1): 53–59.
- [19] GOULD D W, DOIDGE J, SADIQUE M Z, *et al.* Erratum: Heparin versus citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in intensive care: the RRAM observational study[J]. *Health Technol Assess*, 2022, 26(13): 85–86.
- [20] HUGUET M, RODAS L, BLASCO M, *et al.* Clinical impact of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in critically ill patients[J]. *Int J Artif Organs*, 2017, 40(12): 676–682.
- [21] TRESCHAN T A, SCHAEFER M S, GEIB J, *et al.* Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): a randomized controlled trial[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5): 588.
- [22] SCHILDER L, NURMOHAMED S A, BOSCH F H, *et al.* Citrate anticoagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial [J]. *Crit Care*, 2014, 18(4): 472.
- [23] STUCKER F, PONTE B, TATAW J, *et al.* Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2015, 19(1): 91.
- [24] MAKINO S, EGI M, KITA H, *et al.* Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Artif Organs*, 2016, 39(1): 16–21.
- [25] LEE Y K, LEE H W, CHOI K H, *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.
- [26] TRAKARNVANICH T, SIRIVONGRANGSON P, TRONGTRAKUL K, *et al.* The effect of citrate in cardiovascular system and clot circuit in critically ill patients requiring continuous renal replacement therapy[J]. *J Artif Organs*, 2023, 26(1): 53–64.
- [27] WEI T T, TANG X, ZHANG L, *et al.* Calcium-containing versus calcium-free replacement solution in regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial[J]. *Chin Med J*, 2022, 135(20):

- 2478 – 2487.
- [28] SHENG R M, ZHAO W B, HUANG L H, *et al.* A target-oriented algorithm for maintaining serum calcium stability automatically in regional citrate anticoagulation[J]. *Int J Artif Organs*, 2021, 44(8): 551 – 559.
- [29] 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.
- [30] HONORE P M, RIMMELÉ T. Total-to-ionized calcium ratio, taken alone, is no longer valid to diagnose citrate accumulation! What additional parameters should we consider to strengthen the utility of this ratio[J]. *J Crit Care*, 2020, 59: 172 – 175.
- [31] HONORE P M, MUGISHA A, DAVID C, *et al.* In severe liver disease, citrate can be used safely: the question remains-by which mechanism[J]. *Crit Care*, 2020, 24(1): 63.
- [32] ANANTHARAMAN S, CHIONH C Y. Correcting hyponatremia by fluid sodium modulation in continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation[J]. *Semin Dial*, 2022, 35(2): 198 – 203.
- [33] KHADZHYNOV 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.
- [34] MORABITO S, PISTOLESI V, TRITAPEPE L, *et al.* Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2173 – 2188.
- [35] BIANCHI N A, ALTARELLI M, ECKERT P, *et al.* Complications of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an observational study[J]. *Blood Purif*, 2020, 49(5): 567 – 575.
- [36] SIGWALT F, BOUTELEUX A, DAMBRICOURT F, *et al.* Clinical complications of continuous renal replacement therapy[J]. *Contrib Nephrol*, 2018, 194: 109 – 117.
- [37] JACOBS R, VERBRUGGHE W, DAMS K, *et al.* Regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy: is metabolic fear the enemy of logic A systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Life*, 2023, 13(5): 1198.
- [38] ZHOU Z F, LIU C, YANG Y 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.
- [39] MARGRAF A, LIU C, KÜLLMAR M, *et al.* Analysis of leukocyte recruitment in continuous veno-venous hemofiltration with regional citrate vs. systemic heparin anticoagulation[J]. *Cells*, 2022, 11(11): 1815.

(本文编辑: 陆文娟 钱锋; 校对: 吕振宇)

(上接第 105 面)

- [3] 蒋利, 王永春. 不同血管通路对维持性血液透析尿毒症患者的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2020, 24(18): 81 – 84.
- [4] 金其庄, 王玉柱, 叶朝阳, 等. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版)[J]. *中国血液净化*, 2019, 18(6): 365 – 381.
- [5] 刘必成, 李作林. 低氧诱导因子通路多重作用及其临床意义[J]. *中国实用内科杂志*, 2020, 40(11): 885 – 889.
- [6] DUNN L L, MIDWINTER R G, NI J, *et al.* New insights into intracellular locations and functions of heme oxygenase-1[J]. *Antioxid Redox Signal*, 2014, 20(11): 1723 – 1742.
- [7] CHEN J X, XUE K Y, XIN J J, *et al.* 5-Lipoxygenase deficiency attenuates L-NAME-induced hypertension and vascular remodeling[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2019, 1865(9): 2379 – 2392.
- [8] 徐睿, 代悦, 傅羽. 组织因子途径抑制物在高血压血管重塑中的作用[J]. *中国实验诊断学*, 2022, 26(5): 761 – 765.
- [9] 魏思琪, 孔德阳. 动静脉内瘘成熟障碍机制研究进展[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2021, 30(4): 384 – 388.
- [10] 徐元恺, 张丽红. 自体动静脉内瘘建立后血管重构的研究进展及意义[J]. *中国血液净化*, 2013, 12(8): 446 – 450.
- [11] SCHÖDEL J, RATCLIFFE P J. Mechanisms of hypoxia signalling; new implications for nephrology[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2019, 15(10): 641 – 659.
- [12] LIAO C H, ZHANG Q. Understanding the oxygen-sensing pathway and its therapeutic implications in diseases[J]. *Am J Pathol*, 2020, 190(8): 1584 – 1595.
- [13] 王淑云, 王玲, 李栋, 等. 血红素加氧酶-1 在人肺癌细胞中的表达及其对血管生成因子的影响[J]. *山东大学学报: 医学版*, 2011, 49(12): 21 – 24, 33.
- [14] LU W S, LI X R. Vascular stem/progenitor cells; functions and signaling pathways[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(5): 859 – 869.
- [15] 张景昌, 梁艺. 内皮祖细胞与 Apelin 在缺血损伤组织血管再生中的作用[J]. *内科*, 2021, 16(3): 359 – 363.
- [16] DULAK J, DESHANE J, JOZKOWICZ A, *et al.* Heme oxygenase-1 and carbon monoxide in vascular pathobiology: focus on angiogenesis[J]. *Circulation*, 2008, 117(2): 231 – 241.
- [17] 岑团, 黄照河, 刘燕. 血管内皮生长因子与动脉粥样硬化斑块的研究进展[J]. *右江医学*, 2021, 49(6): 465 – 468.
- [18] 卜俊峰, 胡小强, 张俊哲, 等. 内皮型一氧化氮合酶活化在门静脉高压症内脏动脉重构中的作用机制[J]. *肝胆外科杂志*, 2022, 30(4): 308 – 312.
- [19] 林少兵. 太子参环肽 B 促血管生成作用机制研究[D]. 福州: 福建医科大学, 2019.
- [20] KARAMANOS N K, THEOCHARIS A D, PIPERIGKOU Z, *et al.* A guide to the composition and functions of the extracellular matrix[J]. *FEBS J*, 2021, 288(24): 6850 – 6912.
- [21] 刘秀华, 田牛. 血管生成机制的研究进展[J]. *中华创伤杂志*, 2002, 18(1): 57 – 59.

(本文编辑: 梁璇 钱锋; 校对: 索晓灿)