

# 血透患者的抗凝治疗

樊 杨<sup>1,2</sup>, 张万超<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>成都中医药大学医学与生命科学学院, 四川 成都

<sup>2</sup>宜宾市第一人民医院肾病内科, 四川 宜宾

收稿日期: 2024年9月18日; 录用日期: 2024年10月11日; 发布日期: 2024年10月21日

## 摘要

安全、有效的抗凝是保证血液透析能够顺利进行的前提。肝素抗凝是目前临床上最常使用的血透抗凝方案, 此外阿加曲班、枸橼酸钠、甲磺酸萘莫司他、无肝素生理盐水冲洗等在血液透析中的运用也越来越广泛。血液透析通过弥散、对流等方式从而发挥清除毒素、去除多余水分、维持电解质及酸碱平衡、提供临时肾脏的替代治疗的作用, 在临床中运用越来越广泛。在血液透析过程中, 充分的抗凝对于维持血液在体外循环的流动状态, 避免体外凝血导致血液丢失、诱发血栓栓塞性疾病, 保证血液透析患者“生命线”畅通无阻至关重要。在临床实践中, 血液透析的抗凝治疗应在充分评估患者凝血状态基础上, 明确不同抗凝剂的适应症及禁忌症, 选择合适的抗凝剂及剂量, 并在抗凝治疗前、中、后分别监测、评估血透患者凝血指标, 及时调整抗凝剂剂量, 防止不良反应的发生, 并积极处理并发症, 保障血液透析顺利进行。抗凝剂种类繁多, 目前临床常用的有普通肝素、低分子肝素、阿加曲班、枸橼酸钠、甲磺酸萘莫司他等, 由于肾功能衰竭患者多有血小板黏附和聚集功能障碍, 出血发生率高, 对于高危出血风险患者甚至使用无肝素生理盐水冲洗等抗凝方案, 但优缺点各异, 现将血透患者常用的抗凝方案做一综述。

## 关键词

血液透析, 抗凝

# Anticoagulation Therapy for Hemodialysis Patients

Yang Fan<sup>1,2</sup>, Wanchao Zhang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Medicine and Life Sciences, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu Sichuan

<sup>2</sup>Nephrology Department of Yibin First People's Hospital, Yibin Sichuan

Received: Sep. 18<sup>th</sup>, 2024; accepted: Oct. 11<sup>th</sup>, 2024; published: Oct. 21<sup>st</sup>, 2024

\*通讯作者。

文章引用: 樊杨, 张万超. 血透患者的抗凝治疗[J]. 临床医学进展, 2024, 14(10): 936-942.

DOI: 10.12677/acm.2024.14102749

## Abstract

Safe and effective anticoagulation is a prerequisite for ensuring the smooth progress of hemodialysis. Heparin anticoagulation is currently the most commonly used anticoagulation regimen for hemodialysis in clinical practice. In addition, the use of argatroban, sodium citrate, naprolium mesylate, and heparin free saline flushing in hemodialysis is becoming increasingly widespread. Hemodialysis plays a role in clearing toxins, removing excess water, maintaining electrolyte and acid-base balance, and providing temporary kidney replacement therapy through diffusion, convection, and other methods, and is becoming increasingly widely used in clinical practice. Adequate anticoagulation is crucial in maintaining the flow of blood in the extracorporeal circulation during hemodialysis, avoiding blood loss caused by extracorporeal coagulation and inducing thromboembolic diseases, and ensuring that the "lifeline" of hemodialysis patients is unobstructed. In clinical practice, anticoagulant therapy for hemodialysis should be based on a thorough evaluation of the patient's coagulation status, clarifying the indications and contraindications of different anticoagulants, selecting appropriate anticoagulants and dosages, and monitoring and evaluating the coagulation indicators of hemodialysis patients before, during, and after anticoagulant therapy. The dosage of anticoagulants should be adjusted in a timely manner to prevent adverse reactions and actively deal with complications to ensure the smooth progress of hemodialysis. There are many types of anticoagulants, and currently commonly used in clinical practice include unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin, argatroban, sodium citrate, and naprolium mesylate. Due to platelet adhesion and aggregation dysfunction in patients with renal failure, the incidence of bleeding is high. For high-risk bleeding patients, anticoagulation regimens such as heparin free saline flushing may even be used, but their advantages and disadvantages vary. Now, we will review the commonly used anticoagulation regimens for hemodialysis patients.

## Keywords

Hemodialysis, Anticoagulation

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 肝素

肝素(Heparin)是广泛应用于临床的抗凝药物,主要包括普通肝素(Unfraction heparin, UFH),与低分子量肝素(Low molecular weight heparin, LMWH),由于其操作简单、价格便宜、抗凝效果好而在临床上使用最广泛。

作用机制:肝素主要通过结合抗凝血酶 III (antithrombin III, ATIII)使其激活而直接灭活凝血因子 Xa;同时在灭活凝血酶(FIIa)时, ATIII 与凝血酶、肝素不可逆地形成三元复合物,使凝血酶失活,从而发挥抗凝活性[1]。普通肝素通过化工或酶解等方法得到的分子量为 3000~8000 道尔顿的肝素片段统称为低分子肝素,临床常见有依诺肝素钠、达肝素钠、那曲肝素钙等。由于其分子量较小,所以低分子肝素只能结合 ATIII,进而抑制因子 Xa,而无法同时结合 ATIII 和凝血酶形成三元复合体以灭活凝血酶,因此低分子肝素比普通肝素有更强的抗血栓作用和较弱的抗凝活性[2]。与 UFH 相比, LMWH 具有较长的半衰期、更好的生物利用度、皮下注射吸收好、药代动力学较稳定,更少发生出血、过敏反应及肝素诱导的血小板减少症等不良反应[3]。张红燕等[4]通过对比普通肝素与低分子肝素在血液透析中的影响,研究表

明低分子肝素组出血情况明显少于普通肝素。

用法用量: 普通肝素一般首剂量 37.5~62.5 U/kg (0.3~0.5 mg/kg), 追加剂量 625~1250 U/h (5~10 mg/h), 大多采用持续性透析器/滤器前静脉输注, 血液透析结束前 30~60 分钟停止追加, 应根据患者的凝血状态个性化调整剂量, 临床上常用血浆活化部分凝血活酶时间(APTT)及活化的全血凝固时间(ACT)监测其抗凝活性。低分子肝素推荐在血液透析前一次性 60~80 U/kg 静脉推注, 透析时无需追加抗凝剂, 常用抗凝血因子 Xa 监测其抗凝活性, 但抗凝血因子 Xa 活性不能及时检测, 临床指导作用有限。

不良反应: ① 普通肝素或低分子肝素作为一种全身抗凝技术, 在停药后仍会存在长达数小时的全身效应, 出血为最常见的并发症, 常见原因为抗凝剂量使用过大或者合并出血性疾病。当出现严重出血反应时可使用鱼精蛋白中和肝素, 低分子肝素只能被鱼精蛋白部分中和, 同时应用鱼精蛋白存在过敏可能, 剂量调控不足或过量易引起出血或滤器凝血, 透析结束后有反弹性出血的风险[5]。由于低分子肝素不影响 APTT 同时对血小板影响小, 因此出血不良反应较普通肝素低, 但也有研究[6]认为低分子肝素引起的出血并发症发生率与普通肝素相当。② 肝素诱导的血小板减少症(HIT) [7]是指在应用肝素类药物过程中出现的以血小板计数降低为主要表现的少见并发症, 可引发静脉或动脉血栓形成, 严重者甚至导致死亡, 以普通肝素诱发的 HIT 为主。低分子肝素对血小板影响小, 引起 HIT 的机率低于普通肝素[8], 但在 HIT 患者中仍禁用。HIT 一旦确诊, 需要立即治疗, 包括停用肝素, 尽快停止血小板激活; 使用不依赖抗凝血酶 III 的抗凝剂, 如阿加曲班、NM、磺达肝癸钠或直接口服抗凝剂等[9], 直至血栓风险降至基线。另外静脉注射丙种球蛋白和血浆置换也显示出很好辅助疗效。③ 肝素抵抗: 肝素抵抗的主要机制是抗凝血酶 III 缺乏[10], 除罕见的遗传性抗凝血酶 III 缺陷外, 临床上常见获得性抗凝血酶 III 缺乏, 包括[11]: ① 合成不足, 肝脏疾病、营养不良等; ② 丢失过多, 肾病综合征、失血等; ③ 消耗过多, 脓毒症、DIC、休克、急性血栓形成、肝素抗凝、接受心肺转流或 ECMO 等。此外, 肝素抵抗还与血小板、VIII 因子和纤维蛋白原水平的升高[12][13]和低蛋白血症等因素有关; ④ 血液透析中长期使用 UFH 抗凝, 会引起组织中脂蛋白酶减少、血清脂活性降低, 导致高血脂症; 还会抑制成骨细胞, 导致骨质疏松[14]。

## 2. 阿加曲班

阿加曲班是一种人工合成的直接凝血酶抑制剂[15], 起效迅速、半衰期短, 主要经肝脏代谢。在临床上主要用于抗凝血酶-III (AT-III) 小于 50% (肝素抵抗) 和肝素诱导血小板减少症的血液透析和 CRRT 抗凝[16][17]。

作用机制: 阿加曲班作为一种新型高选择性凝血酶抑制剂, 是由日本三菱制药株式会社等首先合成的精氨酸衍生物, 可直接与凝血酶催化活性位点可逆性结合, 通过抑制凝血酶催化或诱导反应, 包括纤维蛋白的形成、血小板聚集、凝血因子 V、VIII、XII 和蛋白 C 的活性而发挥抗凝作用[18][19]。阿加曲班不依赖凝血酶 III, 出血反应较肝素少, 有研究表明小剂量阿加曲班能安全有效地应用于高危出血风险 HD 患者中[20]。

用法: 一般首剂量 250 ug/kg, 追加剂量 1~2 ug/(kg·min) 持续滤器前输注, 血液净化治疗结束前 20~30 min 停止追加, 应根据患者 APTT 的监测调整剂量。临床上常用 APTT 监测其抗凝活性, 给药 2 h 后 APTT 延长 1.5~3 倍, 停药后 1~2 h, APTT 可恢复正常水平[21]。

不良反应及局限性: 虽然阿加曲班较肝素类抗凝药出血反应少, 但出血仍是其最常见的不良反应, 主要表现为消化道、泌尿系及颅脑等的出血。王春花[22]通过研究表明阿加曲班的出血率约为 3.33%。目前阿加曲班等直接凝血酶抑制剂尚无有效的拮抗剂, 在发生危及生命的出血时, 必须采取停药、对症和支持治疗。同时使用阿加曲班还存在发生低血压、呼吸困难、发烧、败血症和心脏骤停[23]等的风险。

### 3. 枸橼酸钠

局部枸橼酸抗凝(RCA)作为常用的局部抗凝方法,可显著延长透析器寿命并减少出血并发症[24]。多项研究指出[25]-[27],局部枸橼酸抗凝是高出血风险患者血液透析理想的抗凝剂,安全、有效,具有明显的优势。

作用机制: RCA 是指在透析管路动脉端泵入枸橼酸,体外循环中枸橼酸根离子与血液中游离钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )螯合形成枸橼酸钙复合物,阻断凝血级联反应,发挥抗凝作用[5]。枸橼酸钙复合物在经过透析器时被部分清除,少部分回输体内后解体,同时在管路静脉端输入葡萄糖酸钙或氯化钙,维持体内钙离子水平不变,从而实现局部透析管路内抗凝的目的。RCA 出血风险小、应用广泛,但因操作复杂、监测频繁等限制了其在血液透析中的应用。将传统 RCA 操作简化,用于血液透析,又称简化 RCA 血液透析(RCA-HD)。相比传统枸橼酸抗凝,简化 RCA-HD 操作简便,减轻了医护工作负担。

用法用量: 目前大部分血液透析中心选择 4%枸橼酸盐,在动脉端以血流速(ml/min)的 1.2~2.0 倍泵入[27]-[29]。目前常用的简化 RCA-HD 为从管路动脉端(单段式)或同时在静脉壶前(两段式)输入枸橼酸盐抗凝剂,使用含钙透析液,不额外补充钙剂,通过检测滤器后游离钙水平,调整枸橼酸量,达到有效抗凝目的。含钙透析液可减少低钙血症,改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南建议大多数血液透析患者应使用 1.25~1.50 mmol/L 的含钙透析液,部分研究使用 1.5 mmol/L 含钙透析液[27] [28] [30]-[32],透析后患者体内  $\text{Ca}^{2+}$  在 1.0 mmol/L 以上;席春生[32]则使用 1.25 mmol/L 含钙透析液,均能保证 4 h 透析时长。重要的是,无论使用何种透析液,均应控制体外循环的游离钙离子浓度在 0.25~0.35 mmol/L,否则达不到抗凝作用;控制体内游离钙离子浓度 1.0~1.35 mmol/L,否则将增加出血风险。

不良反应: 由于枸橼酸钠抗凝主要通过枸橼酸螯合血液中的钙离子而发挥抗凝作用,同时枸橼酸经肝脏代谢,可能会出现电解质及酸碱平衡紊乱等相关并发症,如低钙血症、代谢性碱中毒、高钠血症、枸橼酸中毒等。低钙血症时常表现为肌肉抽搐、面部麻木等症状,不良反应率在 0%~6%,程度较轻,临床上应及时识别,可通过静脉补钙快速纠正[33]。特别是存在肝功能衰竭、低灌注、休克、低氧血症和高龄等情况时,易出现枸橼酸蓄积和高乳酸血症[34]。因此 RCA 在存在严重肝功能障碍或肝硬化、脓毒症休克、酸中毒、低氧血症等情况下需谨慎使用甚至禁用。

### 4. 甲磺酸萘莫司他

甲磺酸萘莫司他抗凝具有操作简单、抗凝效果确切、量效关系稳定、对血小板的影响较小、不易导致或加重电解质紊乱、酸碱失衡和容量过负荷等优点[35],对体内凝血功能影响较小,类似于局部抗凝而显著减少出血风险,在高出血风险患者中的应用优势显著,在日本和韩国等国家应用广泛。

作用机制: 甲磺酸萘莫司他是一种合成丝氨酸蛋白酶抑制剂,具有良好的抗凝作用,通过抑制凝血过程中的各种酶而发挥其抗凝作用,对凝血酶、凝血因子 XIIa、Xa、激肽释放酶、纤维蛋白溶酶、补体系统 C1r、C1s 及胰蛋白酶等均具有强力抑制作用[36]。同时甲磺酸萘莫司他半衰期仅 5~8 min,在体外循环中注入血液后即开始降解,血液净化还通过弥散、对流和吸附等方式清除相当比例的萘莫司他,少量进入体内后则通过肝脏和血液快速降解,几乎对体内凝血功能无影响,可安全运用于血液透析的抗凝治疗。

用法用量: NM 粉剂须以 5%葡萄糖注射液溶解,待其完全溶解后加入 0.9%氯化钠注射液配制预冲液;预冲液 NM 浓度为 20~40 mg/L,预冲液用量一般为 1~3 L。配制泵注液时,采用 5%葡萄糖注射液溶解适量 NM,最终配制含含 NM 3~10 mg/mL 的泵注液 20~50 mL。对于存在非危及生命的活动性出血、中高危出血风险、严重贫血、肝功能受损等情况时一般选用 20~30 mg/h 的剂量,但应避免剂量过低导致



抗凝不充分[35]。临床上建议通过监测 ACT 或 APTT 评估 NM 的抗凝效果和安全性。

不良反应: NM 不良反应发生率较低,但仍应注意识别。偶见恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、高钾血症、低钠血症、肝功能异常等,在极少数情况下需停止给药。NM 罕有过敏反应,个案病例报道显示其可导致休克[37]、呼吸困难[38],甚至心脏骤停[39]等,应立即停药并避免再次使用。

## 5. 无抗凝剂

无抗凝剂透析即透析过程中不加入抗凝剂,需要每 30~60 分钟左右对体外循环管路进行 100~200 mL 生理盐水冲洗进行抗凝。这种方式虽然最大程度减轻出血风险,但透析器及管路凝血发生率高,导致透析提前中断、透析不充分,同时需要频繁更换透析器增加了医护工作者的工作负担以及导致医疗费用增加,且反复大量的生理盐水冲洗会增大患者透析超滤量,增加血流动力学不稳定患者的透析风险。因此对于有高危出血风险的血液透析患者,在存在其他可替代的抗凝方案如局部枸橼酸或者甲磺酸萘莫司他等抗凝方案时,应尽可能避免使用此种抗凝方法。但是在以下几种情况下[35]可优先考虑无抗凝的血液净化治疗:① 危及生命的大出血;② 重要部位的出血,如颅内出血等;③ 出血虽不致命,但可能致残,且治疗手段受限的关键部位,如眼内出血和脊髓出血等。

## 6. 小结

综上,在血液透析过程中应根据患者的一般情况、基础疾病、凝血功能、易于监测甚至经济学效益等个性化的定制抗凝方案,无绝对的首选,肝素和低分子肝素因其临床应用时间长、治疗经验多、经济、方便等优点,仍是目前临床上主流的抗凝方案;阿加曲班主要用于肝素抵抗和/或 HIT 的患者,由于其价格昂贵,目前多数中心不将其作为常规抗凝剂;对于有高危出血风险的血透患者,目前倾向于使用局部枸橼酸钠、甲磺酸萘莫司他甚至无肝素生理盐水冲洗等抗凝方案,在国内枸橼酸局部抗凝已成为首选的抗凝方案,但随着甲磺酸萘莫司他成为国家谈判药品,价格不再昂贵,而且不用频繁监测代谢指标,在高危出血风险的血液透析治疗中具有广泛的前景,但目前国内对于甲磺酸萘莫司他的临床应用和经验有限,特别是关于枸橼酸与萘莫司他抗凝在普通透析中的安全性和有效性以及经济学效应的比较的临床报道很少,为了进一步评估上述方案的优劣仍需不断探索。

## 参考文献

- [1] 陈同生, 徐国恒. 肝素生物学功能的研究进展[J]. 生理科学进展, 2023, 54(2): 110-114.
- [2] McRae, H.L., Militello, L. and Refaai, M.A. (2021) Updates in Anticoagulation Therapy Monitoring. *Biomedicines*, **9**, Article 262. <https://doi.org/10.3390/biomedicines9030262>
- [3] 陈茹茹, 罗厚江, 杨军. 低分子量肝素作用机制及临床应用研究进展[J]. 中国现代医生, 2021, 59(6): 182-186.
- [4] 张红燕, 沈艳. 普通肝素与低分子肝素对血液透析患者的影响[J]. 护理实践与研究, 2018, 15(24): 57-58.
- [5] 王炜, 李月红, 张少岩, 等. 简化枸橼酸抗凝在血液透析中的应用进展[J]. 临床内科杂志, 2024, 41(3): 218-220.
- [6] Lazrak, H.H., René, É., Elftouh, N., Leblanc, M. and Lafrance, J. (2017) Safety of Low-Molecular-Weight Heparin Compared to Unfractionated Heparin in Hemodialysis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Nephrology*, **18**, Article No. 187. <https://doi.org/10.1186/s12882-017-0596-4>
- [7] 刘爱国. 肝素诱导血小板减少症的诊治进展[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2019, 24(4): 169-172.
- [8] Junqueira, D.R., Zorzela, L.M. and Perini, E. (2017) Unfractionated Heparin versus Low Molecular Weight Heparins for Avoiding Heparin-Induced Thrombocytopenia in Postoperative Patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 4, CD007557. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007557.pub3>
- [9] Cuker, A., Arepally, G.M., Chong, B.H., Cines, D.B., Greinacher, A., Gruel, Y., et al. (2018) American Society of Hematology 2018 Guidelines for Management of Venous Thromboembolism: Heparin-Induced Thrombocytopenia.

- Blood Advances*, 2, 3360-3392. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2018024489>
- [10] Finley, A. and Greenberg, C. (2013) Heparin Sensitivity and Resistance: Management during Cardiopulmonary Bypass. *Anesthesia & Analgesia*, 116, 1210-1222. <https://doi.org/10.1213/ane.0b013e31827e4e62>
- [11] Levy, J.H. and Connors, J.M. (2021) Heparin Resistance—Clinical Perspectives and Management Strategies. *New England Journal of Medicine*, 385, 826-832. <https://doi.org/10.1056/nejmra2104091>
- [12] Thota, R., Ganti, A.K. and Subbiah, S. (2012) Apparent Heparin Resistance in a Patient with Infective Endocarditis Secondary to Elevated Factor VIII Levels. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*, 34, 132-134. <https://doi.org/10.1007/s11239-012-0692-z>
- [13] Beun, R., Kusadasi, N., Sikma, M., Westerink, J. and Huisman, A. (2020) Thromboembolic Events and Apparent Heparin Resistance in Patients Infected with SARS-CoV-2. *International Journal of Laboratory Hematology*, 42, 19-20. <https://doi.org/10.1111/ijlh.13230>
- [14] 侯德坤, 李书胜, 巩腾飞. 低分子肝素的制备技术及临床应用进展[J]. 山东化工, 2020, 49(10): 52-57.
- [15] Grand'Maison, A., Charest, A.F. and Geerts, W.H. (2005) Anticoagulant Use in Patients with Chronic Renal Impairment. *American Journal of Cardiovascular Drugs*, 5, 291-305. <https://doi.org/10.2165/00129784-200505050-00002>
- [16] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展[J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [17] Link, A., Girndt, M., Selejan, S., Mathes, A., Böhm, M. and Rensing, H. (2009) Argatroban for Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy. *Critical Care Medicine*, 37, 105-110. <https://doi.org/10.1097/ccm.0b013e3181932394>
- [18] 高军丽, 芦春苗. 阿加曲班在血液透析抗凝治疗中的效果[J]. 河南医学研究, 2020, 29(21): 3930-3932.
- [19] Berekashvili, K., Soomro, J., Shen, L., Misra, V., Chen, P.R., Blackburn, S., et al. (2018) Safety and Feasibility of Argatroban, Recombinant Tissue Plasminogen Activator, and Intra-Arterial Therapy in Stroke (ARTSS-IA Study). *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 27, 3647-3651. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.08.036>
- [20] 魏强, 黄晓瑜. 阿加曲班预防高危出血风险血液透析患者出血事件的价值[J]. 中国医学创新, 2023, 20(21): 152-156.
- [21] 肖青, 孙雪峰. 阿加曲班在血液净化中的应用[J]. 中国血液净化, 2009, 8(4): 223-225.
- [22] 王春花, 高磊平, 周育锋, 等. 阿加曲班与肝素类药物在维持性血液透析抗凝治疗中的作用比较[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(17): 1913-1915.
- [23] Klingele, M., Enkel, J., Speer, T., Bomberg, H., Baerens, L. and Schäfers, H. (2020) Bleeding Complications after Cardiac Surgery, before Anticoagulation Start and Then with Argatroban or Heparin in the Early Postoperative Setting. *Journal of Cardiothoracic Surgery*, 15, Article No. 27. <https://doi.org/10.1186/s13019-020-1059-8>
- [24] Ostermann, M., Bellomo, R., Burdmann, E.A., et al. (2020) Controversies in Acute Kidney Injury: Conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference. *Kidney International*, 98, 294-309.
- [25] Lin, T., Song, L., Huang, R., Huang, Y., Tang, S., Lin, Q., et al. (2019) Modified Regional Citrate Anticoagulation Is Optimal for Hemodialysis in Patients at High Risk of Bleeding: A Prospective Randomized Study of Three Anticoagulation Strategies. *BMC Nephrology*, 20, Article No. 472. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1661-y>
- [26] Bi, X., Zhang, Q., Zhuang, F., et al. (2024) An Observational Cohort Study of the 2-Month Use of Regional Citrate Anticoagulation in Maintenance Hemodialysis Patients with Cerebral Hemorrhage. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 27, e930513.
- [27] 邱德俊, 李新伦, 高卓, 等. 简化法局部枸橼酸与阿加曲班抗凝在高危出血风险血液透析患者中的对比观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2020, 20(6): 449-453.
- [28] 郁丽霞, 叶建明, 陈文君, 等. 不同浓度的枸橼酸盐在常规血液透析中的局部抗凝应用[J]. 国际泌尿系统杂志, 2017, 37(6): 904-907.
- [29] 张少岩, 李月红, 杨画, 等. 简化枸橼酸抗凝血液透析治疗方案在高出血风险患者血液透析中的应用[J]. 临床内科杂志, 2021, 38(1): 34-36
- [30] 水光兴, 邹峰, 贺丹, 等. 简化枸橼酸抗凝在血液透析高危出血倾向患者中的临床应用研究[J]. 中国中西医结合肾病杂志, 2021, 22(3): 237-239.
- [31] 柯小苏, 李玉微, 骆丽霞. 高剂量分段枸橼酸对高通量血液透析抗凝效果临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2021, 21(8): 677-680.
- [32] 席春生, 刘飞, 刘同存, 等. 高出血风险患者两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(3): 141-144.
- [33] Gubensek, J., Orsag, A., Ponikvar, R. and Buturovic-Ponikvar, J. (2016) Calcium Mass Balance during Citrate

- Hemodialysis: A Randomized Controlled Trial Comparing Normal and Low Ionized Calcium Target Ranges. *PLOS ONE*, **11**, e0168593. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0168593>
- [34] Tan, J., Haroon, S.W.P., Mukhopadhyay, A., Lau, T., Murali, T.M., Phua, J., *et al.* (2017) Hyperlactatemia Predicts Citrate Intolerance with Regional Citrate Anticoagulation during Continuous Renal Replacement Therapy. *Journal of Intensive Care Medicine*, **34**, 418-425. <https://doi.org/10.1177/0885066617701068>
- [35] 丁小强, 毛永辉. 甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识[J/OL]. 上海医学: 1-35. [http://www.smasmj.com/viewmulu.aspx?qi\\_id=2545&mid=74330&xuhao=1](http://www.smasmj.com/viewmulu.aspx?qi_id=2545&mid=74330&xuhao=1), 2024-08-12.
- [36] 庄冰, 叶红, 曹红娣, 等. 注射用甲磺酸萘莫司他用于血液透析抗凝治疗的多中心随机对照研究[J]. 中国血液净化, 2022, 21(10): 739-743.
- [37] Ookawara, S., Ito, K. and Morishita, Y. (2018) Sustained Deterioration of Hepatic Oxygenation after Nafamostat Mesilate - Induced Anaphylactic Shock during Hemodiafiltration. *Artificial Organs*, **42**, 674-675. <https://doi.org/10.1111/aor.13097>
- [38] Kim, J., Park, J.Y., Jang, S.H., Kim, J., Song, Y.R., Lee, H.S., *et al.* (2021) Fatal Anaphylaxis Due to Nafamostat Mesylate during Hemodialysis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **13**, 517-519. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.3.517>
- [39] Kim, H.S., Lee, K.E., Oh, J.H., Jung, C.S., Choi, D., Kim, Y., *et al.* (2016) Cardiac Arrest Caused by Nafamostat Mesilate. *Kidney Research and Clinical Practice*, **35**, 187-189. <https://doi.org/10.1016/j.krcp.2015.10.003>