

局部枸橼酸抗凝技术在儿童连续肾脏替代治疗中的临床应用

项 龙,任 宏,奚悦玲,张 建,宁铂涛,钱 娟,李璧如,王 莹

【摘要】 目的 探讨局部枸橼酸抗凝(RCA)在儿童连续性肾脏替代治疗(CRRT)应用的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析 2016 年 7 月至 2018 年 1 月上海儿童医学中心儿科重症监护病房(PICU)接受 RCA 抗凝 CRRT 治疗的 20 例患儿(枸橼酸组)的临床资料,另选择 2007 年 12 月至 2015 年 7 月接受传统肝素抗凝(HA)CRRT 治疗的 33 例患儿(肝素组)作为对照,比较 2 组 CRRT 治疗滤器寿命、凝血指标[血小板计数、部分活化凝血活酶原时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(Fib)]、电解质变化[离子钙($\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$)、结合钙($\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}$)、 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 、pH 值、碳酸氢根(HCO_3^-)]、肝功能[谷丙转氨酶(ALT)、总胆红素(TBil)]和活性出血情况。**结果** 枸橼酸组滤器寿命较肝素组显著延长[(25.8±14.6)h vs (17.4±9.9)h, $P<0.01$],枸橼酸组治疗前后血小板计数、APTT、PT、Fib 差异无统计学意义($P>0.05$),肝素组 CRRT 治疗后较治疗前血小板明显下降[(95.6±15.5)×10⁹/L vs (127.3±23.8)×10⁹/L, $P<0.05$]、APTT 延长[(76.5±9.0)s vs (52.4±15.5)s, $P<0.05$]。枸橼酸组与肝素组住 PICU 时间[(15.8±11.3)d vs (10.5±15.7)d]和 PICU 病死率(40.0% vs 33.0%)比较差异无统计学意义($P>0.05$)。枸橼酸组治疗后较治疗前 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}$ 升高[(2.54±0.40)mmol/L vs (2.25±0.45)mmol/L, $P<0.05$],但治疗前后 $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 、 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 、pH、 HCO_3^- 、ALT、TBil 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。枸橼酸组 CRRT 治疗期间无新发活动性出血,肝素组治疗期间新发 6 例肺出血,5 例消化道出血,2 例深静脉穿刺处皮肤出血。**结论** RCA 在危重症儿童 CRRT 治疗是安全、有效的抗凝方式。

【关键词】 局部枸橼酸抗凝;连续性肾脏替代治疗;出血;儿童**【中图分类号】** R720.597**【文献标志码】** A**【文章编号】** 1672-271X(2018)05-0459-05**【DOI】** 10.3969/j.issn.1672-271X.2018.05.003

Clinical application of regional citrate anticoagulation in pediatrics continuous renal replacement therapy

XIANG Long, REN Hong, XI Yue-ling, ZHANG Jian, NING Bo-tao, QIAN Juan, LI Bi-ru, WANG Ying

(Department of Pediatrics Intensive Care Units, Shanghai Children's Medical Center, Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200127, China)

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in pediatrics continuous renal replacement therapy. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 20 children treated with RCA during CRRT therapy in our PICU from July 2016 to January 2018(RCA group). We also collected the clinical data of 33 children treated with heparin anticoagulation (HA group) during CRRT therapy from December 2007 to July 2015. Compared the clinical data, life of the filter, coagulation parameters,

internal environment changes, complications and prognosis between two groups. **Results** The life span of the RCA group was prolonged significantly than HA group [(25.8±14.6)h vs (17.4±9.9)h, $P<0.01$]. There was no significant difference in platelet counts, APTT, PT, FIB before and after CRRT therapy in RCA group ($P>0.05$, respectively). Plt counts was decreased significantly [(95.6±15.5)×10⁹/L vs (127.3±23.8)×10⁹/L, $P<0.05$] and APTT was prolonged significantly [(76.5±9.0)s vs (52.4±15.5)s, $P<0.05$]

基金项目:上海市卫生和计划生育委员会科研课题(201640202);上海申康医院发展中心促进市级医院临床技能与临床创新能力三年行动计划项目(16CR3085B);上海市卫生计生系统重要薄弱学科建设计划项目(2016ZB0104)

作者单位:200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心重症医学科(项 龙、任 宏、奚悦玲、张 建、宁铂涛、钱 娟、李璧如、王 莹)

通信作者:任 宏, E-mail: rhyannon75@hotmail.com

before and after CRRT therapy in HA group. There was no significant difference between RCA and HA groups in stay in PICU times and PICU mortality [(15.8±11.3)d vs (10.5±15.7)d, 40.0% vs 33.3%, $P>0.05$]. In RCA group, $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}$ after CRRT was higher than before the treatment [(2.54±0.40) mmol/L vs (2.25±0.45) mmol/L, $P<0.05$]. There was no significant difference between $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$, $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$, pH, HCO_3^- before and after CRRT ($P>0.05$, respectively). In RCA group, there was no new active bleeding during CRRT treatment. In HA Group, 6 cases of pulmonary hemorrhage, 5 cases of gastrointestinal bleeding and 2 cases of deep venous puncture skin bleeding occurred during treatment. **Conclusion** RCA is a safe and effective anticoagulant method for CRRT in critically ill children.

[Key words] regional citrate anticoagulation; continuous renal replacement therapy; bleeding; pediatrics

0 引言

连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是危重症患儿器官功能支持治疗不可缺少的手段之一, 其突出优点是可以保持血流动力学的稳定^[1-2], 维持水、电解质及酸碱平衡, 为原发病的诊治争取更多的时间。抗凝技术维持体外管路和滤器持续通畅是 CRRT 治疗成功的基本条件, 与 CRRT 治疗时间和效果密切相关。尤其是在危重症儿童给予 CRRT 治疗时, 选用合适的抗凝方式尤为重要。本研究初步探讨了危重症儿童 CRRT 治疗期间给予局部枸橼酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA) 和肝素抗凝 (heparin anticoagulation, HA) 的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2016 年 7 月至 2018 年 1 月我院儿童重症监护病房 (pediatrics intensive care unit, PICU) 接受 RCA 抗凝 CRRT 治疗的 20 例患儿 (枸橼酸组), 另选择 2007 年 12 月至 2015 年 7 月在我院接受 HA 抗凝 CRRT 治疗 33 例患儿 (肝素组)。枸橼酸组 20 例, 接受 CRRT 治疗 40 次, 其中男 14 例, 女 6 例, 年龄 (79.6±61.1) 月。原发疾病分别为急性白血病 11 例, 急性呼吸窘迫综合征 3 例, 实体肿瘤 3 例, 肠穿孔 2 例, 暴发性心肌炎 1 例。肝素组 33 例, 接受 CRRT 治疗 106 次, 其中男 25 例, 女 8 例, 年龄 (94.8±58.6) 月, 原发疾病分别为急性白血病 12 例, 实体肿瘤 8 例 (淋巴瘤 6 例, 肾母细胞瘤 1 例, 神经母细胞瘤 1 例), 肝功能衰竭 4 例, 巨噬细胞活化综合征 2 例, 重型再生障碍性贫血 1 例, 复杂先天性心脏病 4 例, 心肌病 1 例, 百草枯中毒 1 例。2 组性别、年龄、病种分布比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。

1.2 CRRT 方法 统一使用百特金宝公司 PRISMA

FLEX 血液净化机器, 采用金宝公司配套 CRRT 滤器 (AN69), 每次完成治疗计划或者滤器凝血后更换滤器套包。CRRT 血流速 3~5 mL/(kg·min), 置换液和透析液速度根据治疗剂量和治疗目的选择。

1.3 抗凝方案

1.3.1 RCA 方案 初始设置 4% 枸橼酸盐溶液速度为血流速度 80%, 1% 氯化钙速度为 4% 枸橼酸盐速度 60%, 初始 3 h 内每小时根据动静脉离子钙 (ionized calcium, $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$) 浓度调整枸橼酸盐溶液和 1% 氯化钙速度。最终维持滤器中 $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 浓度 0.2~0.4 mmol/L, 患者体内 $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 浓度正常值。

1.3.2 HA 方案 肝素用量一般为 5~40 U/(kg·h) 活化凝血时间 (ACT) 维持在 150~200 s 或部分活化凝血活酶原时间 (APTT) 维持于正常值 2~3 倍。

1.4 观察指标 记录小儿危重病例评分法 (pediatric critical illness score, PCIS)、预后, 每次 CRRT 治疗滤器使用寿命, 治疗前后凝血指标 [血小板计数、APTT、凝血酶原时间 (PT)、纤维蛋白原 (Fib)]、电解质变化 [$\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 、结合钙 (total calcium, $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}$)、 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 、pH 值、碳酸氢根 (HCO_3^-)]、肝功能 [谷丙转氨酶 (ALT)、总胆红素 (TBil)] 和活动性出血情况。

1.5 统计学分析 采用 SPSS 21.0 统计软件, 计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 组内比较采用配对 t 检验, 组间比较采用 t 检验或者校正 t 检验, 计数资料采用频率表示, 采用 χ^2 检验, 以 $P\leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PCIS 评分比较 枸橼酸组 PCIS 评分低于肝素组 (63.7±15.9 vs 76.5±10.1), 差异有统计学意义 ($P<0.01$)。

2.2 CRRT 滤器寿命 枸橼酸组滤器寿命较肝素组显著延长 [(25.8±14.6) h vs (17.4±9.9) h], 差异

有统计学意义($P<0.01$)。

2.3 凝血指标变化 枸橼酸组 CRRT 治疗前后血小板计数、APTT、PT、Fib 差异无统计学意义($P>0.05$),肝素组 CRRT 治疗后较治疗前血小板明显下降、APTT 延长($P<0.05$)。见表 1。

表 1 不同抗凝方案 CRRT 治疗前后凝血指标比较

组别	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
枸橼酸组($n=40$)				
血小板计数($\times 10^9/L$)	63.8 \pm 65.6	56.0 \pm 49.2	0.90	0.38
APTT(s)	49.3 \pm 34.5	59.4 \pm 50.6	-0.38	0.71
PT(s)	17.3 \pm 5.9	17.6 \pm 9.1	-0.16	0.88
Fib(mg/L)	2.7 \pm 1.9	2.9 \pm 2.9	-3.74	0.71
肝素组($n=106$)				
血小板计数($\times 10^9/L$)	127.3 \pm 23.8	95.5 \pm 15.6	2.13	0.04
APTT(s)	52.4 \pm 5.0	76.5 \pm 9.1	-2.63	0.01
PT(s)	20.7 \pm 2.8	27.6 \pm 5.4	-1.82	0.08
Fib(mg/L)	2.4 \pm 0.2	2.4 \pm 0.3	0.21	0.84

2.4 预后 枸橼酸组与肝素组住 PICU 时间比较差异无统计学意义[(15.8 \pm 11.3)d vs (10.5 \pm 15.7)d, $P>0.05$]。枸橼酸组死亡 8 例,肝素组死亡 11 例,2 组 PICU 病死率比较差异无统计学意义(40.0% vs 33.3%, $P>0.05$)。

2.5 反应 RCA 的并发症指标变化 枸橼酸组 Ca_{ion}^{2+} 在 CRRT 治疗后较治疗前升高($P=0.01$),治疗前后 Ca_{ion}^{2+} 、 $Ca_{tot}^{2+}/Ca_{ion}^{2+}$ 、pH、 HCO_3^- 、ALT、TBil 差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 接受局部枸橼酸抗凝 CRRT 治疗前后电解质变化比较($\bar{x}\pm s$, $n=40$)

指标	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
Ca_{ion}^{2+}	1.17 \pm 0.20	1.23 \pm 0.03	-1.40	0.17
Ca_{tot}^{2+}	2.25 \pm 0.45	2.54 \pm 0.40	-2.89	0.01
$Ca_{tot}^{2+}/Ca_{ion}^{2+}$	2.02 \pm 0.51	2.09 \pm 0.63	-0.54	0.06
pH	7.36 \pm 0.10	7.38 \pm 0.13	-1.15	0.26
HCO_3^-	22.21 \pm 5.13	23.61 \pm 6.14	-1.63	0.11
ALT	104.6 \pm 176.6	86.6 \pm 134.9	1.65	0.11
TBil	37.2 \pm 37.5	44.1 \pm 49.2	-1.38	0.18

2.6 活动性出血 枸橼酸组 CRRT 治疗期间无新发活动性出血,肝素组治疗期间新发肺出血 6 例,消化道出血 5 例,深静脉穿刺处皮肤出血 2 例。

3 讨 论

在 CRRT 治疗期间,保证体外管路和滤器中血

液抗凝状态的必要性是不言而喻的,抗凝失败会降低 CRRT 治疗效能、增加血液丢失、造成血流动力学不稳定和治疗费用增加等不良结果^[3]。理想的抗凝剂应具有安全、对凝血功能影响小、易于监测、有特效拮抗剂可逆转等特点。目前常用的抗凝剂有肝素、低分子肝素、枸橼酸、甲磺酸盐和前列腺素等。2012 年改善全球肾脏疾病预后组织(KDIGO)指南中推荐在急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患者接受 CRRT 治疗时,给予 RCA 抗凝,推荐等级为 2B。在有出血风险的患者中,如无枸橼酸禁忌证,建议首选 RCA 抗凝(2C)^[4]。国内有在成人中采用枸橼酸作为血液透析做治疗期间抗凝的临床研究^[5]。《连续性血液净化治疗儿童严重脓毒症专家共识》^[6]提出:对于活动性出血或者高危出血倾向的患儿,采用 RCA 方案抗凝,具有降低出血风险、有效防止体外管路凝血等优点。但是,目前国内外在儿童 CRRT 采用 RCA 方案时无统一的方案,也鲜有研究对比 RCA 较 HA 在危重症儿童 CRRT 时的有效性和安全性。

3.1 有效性 RCA 于 1990 年首次用于患者 CRRT 抗凝^[7]。其机制是在动脉端向循环管路中泵入枸橼酸,通过枸橼酸螯合血液中 Ca_{ion}^{2+} ,形成难以解离的枸橼酸钙复合物(citrate-calcium complexes, CCC),使得管路中 Ca_{ion}^{2+} 浓度低至 0.2~0.4 mmol/L,不能在凝血过程中发挥作用而抑制凝血^[8]。通过在静脉端回输含钙溶液,使患者血液中 Ca_{ion}^{2+} 浓度恢复正常。目前, RCA 方案并不统一,主要是由于枸橼酸盐溶液不同(枸橼酸三钠、葡萄糖枸橼酸等)。此外, CRRT 的治疗模式不同也是 RCA 无统一方案的原因。但是无论何种 RCA 方案,都需要在滤器前管路内添加枸橼酸盐溶液,使得管路中枸橼酸浓度在 3~4 mmol/L,这样可使管路中 Ca_{ion}^{2+} 浓度维持在 0.2~0.4 mmol/L。Calatzis 等^[9]对滤器后枸橼酸浓度和 Ca_{ion}^{2+} 浓度及凝血时间的关系进行研究,发现管路 Ca_{ion}^{2+} 浓度为 0.28~0.67 mmol/L 时,枸橼酸浓度为 1.13~3.39 mmol/L,凝血时间为 108~327 s,因此,滤器后 Ca_{ion}^{2+} 浓度可作为 RCA 抗凝监测指标。在本研究中,在 RCA 治疗期间,监测滤器后 Ca_{ion}^{2+} 浓度及调整枸橼酸盐和 1%氯化钙的输注速度,以保证管路中 Ca_{ion}^{2+} 浓度维持在 0.2~0.4 mmol/L,以达到局部抗凝的作用。结果显示,较 HA 抗凝, RCA 抗凝显著延长的 CRRT 滤器的寿命。Schilder 等^[10]研究

RCA 用于 AKI 患者,共纳入患者 139 例,其中 RCA66 例,HA73 例,RCA 滤器寿命长于 HA ($P=0.02$),与本研究的结果一致。

Oudemans-van Straaten 等^[8]报道 AKI 患者给予 RCA($n=97$)和低分子肝素(那曲肝素)($n=103$) CVVH 治疗预后的情况,3 个月病死率 RCA 低于低分子肝素(48% vs 63%, $P=0.03$);在外科手术($P=0.007$)、脓毒症($P=0.01$)、高 SOFA 评分($P=0.006$)、年龄 <75 岁($P=0.009$)患者使用 RCA 较低分子肝素 3 个月病死率均有不同程度降低。在本研究中,枸橼酸组较肝素组住 PICU 时间和 PICU 病死率无明显差异,分析可能的原因是文献[8]研究排除了高出血风险的患者,而在本研究中,纳入血液肿瘤患儿较多,存在骨髓抑制、凝血紊乱等高出血风险;其次,在本研究中,枸橼酸组 PCIS 评分低于肝素组,说明枸橼酸组患儿的危重程度高,对组间预后比较可能产生影响;最后,本研究中大部分患儿具有基础疾病,引起死亡的根本原因多为基础疾病所致。因此,关于 RCA 较 HA 能否改善 CRRT 患儿的病死率,需进一步展开前瞻性的研究得出结论。

3.2 安全性 在 RCA 治疗期间,管路中枸橼酸盐和 $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 螯合形成 CCC,CCC 相对分子质量 298 Da,带负电荷,筛选系数接近 1。因此,约 60%CCC 在滤器中被清除,部分剩余 CCC 进入患者体内。进入机体的 CCC 主要在肝脏、肌肉和肾脏的线粒体中进入三羧酸循环。在机体中被代谢生产 HCO_3^- ,释放 $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ ^[11]。RCA 主要的并发症是与 CCC 代谢相关的枸橼酸蓄积和酸碱代谢失衡。当进入体内的 CCC 超过机体代谢能力,会产生枸橼酸蓄积,又称为枸橼酸中毒,产生枸橼酸中毒的主要原因是机体对 CCC 代谢能力下降,并不是进入机体的 CCC 绝对增多。机体对 CCC 的代谢与机体器官灌注和线粒体功能相关;枸橼酸中毒易发生在急性肝功能衰竭的患者,有报道经典的肝功能生物标记物不能预测肝脏对枸橼酸的代谢能力^[12-14];其次,在休克患者中,由于氧输送降低,导致细胞线粒体氧化呼吸链闭锁,机体 CCC 代谢降低,易发生枸橼酸中毒;最后,一些影响氧化呼吸链的药物中毒,如二甲双胍、环孢霉素、丙泊酚等也可以降低机体 CCC 代谢^[8]。文献报道枸橼酸中毒在 AKI 患者接受 CRRT 治疗期间的发生率约 2.3%~23.2%^[8]。枸橼酸中毒时,由于 CCC 不能被机体充分代谢, $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 持续升高,但

$\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 持续降低,对回输含钙溶液需求不断增加。 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}>2.5$ 是枸橼酸中毒的标准。低钙血症是枸橼酸中毒最严重的并发症,严重时会危及生命。其次的表现是代谢性酸中毒、阴离子间隙增加和乳酸升高。在本研究中, $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 在治疗前后无明显变化,未产生枸橼酸中毒的现象,治疗前后也未产生低钙血症和代谢性酸中毒。但是,枸橼酸组在治疗前后 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}$ 有明显升高,可能是由于本研究中,入组患儿多伴有基础疾病,主要是血液肿瘤和移植患儿,休克和化疗药物的毒副作用使患儿对 CCC 的代谢异常,应警惕该类患儿发生枸橼酸中毒。

枸橼酸过量是 RCA 另一种并发症,在 RCA 治疗时比较常见,其机制是大量进入机体的 CCC 被代谢,导致机体产生代谢性碱中毒和高钠血症。 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}/\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 不升高, $\text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 维持正常。在本研究中,RCA 治疗前后未产生明显的代谢性碱中毒,可能的原因是本中心采用的 RCA 方案使用不同浓度含 HCO_3^- 离子溶液的置换液和透析液,根据 CRRT 期间血气分析结果,精细调整置换液、透析液溶液中的 HCO_3^- 浓度,使得枸橼酸盐溶液与置换液中 HCO_3^- 回输速率比例设置合理,避免产生枸橼酸过量。

活动性出血是 CRRT 治疗期间严重的并发症,最常见的出血部位是行 CRRT 治疗的血管通路穿刺部位出血,尤其是在穿刺时误损伤动脉,可表现为活动性的皮肤出血或皮肤水肿形成,并有可能在局部导致动静脉瘘、压迫血管、神经甚至气管。HA 方案有增加患者出血、并发肝素诱导血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)等风险^[15]。文献报道肝素在 CRRT 中诱导出血约 10%~50%,其中由出血引起的病死率约 15%^[16]。Wu 等^[17]对 RCA 抗凝与 HA 的文献报道做了 Meta 分析,共纳入 6 项 RCT 研究,488 例患者,结果发现 RCA 较 HA 可以显著降低患者发生出血的风险(RR:0.34;95% CI:0.17~0.65)。本研究中,枸橼酸组无新发活动性出血,而肝素组 6 例肺出血,5 例消化道出血,2 例深静脉穿刺处皮肤出血。此外,枸橼酸组 CRRT 前后凝血指标并无差异,而肝素组 CRRT 后较治疗前血小板计数计数下降,APTT 显著延长。可见 HA 较 RCA 方案,不仅影响患儿凝血指标的改变,而且增加了患儿活动性出血发生的概率,而 RCA 并不增加患儿出血的风险,与文献报道一致。

本研究的缺陷:①纳入较多具有血液肿瘤、

骨髓移植等基础疾病的患儿;②样本量较少,暂无法根据不同的疾病种类、不同年龄进行分层分析,以获得更为详细的数据说明 RCA 在危重症儿童,尤其是具有高出血风险的儿童、低体重的婴儿中 CRRT 治疗的有效性和安全性,这也是此项研究在未来进一步开展的方向。

综上所述,RCA 较 HA 在危重症儿童 CRRT 期间,可以延长滤器寿命,降低出血风险,同时没有明显的证据说明因 CCC 代谢导致枸橼酸中毒和酸碱平衡紊乱等并发症,治疗期间 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+}$ 增高要求严密监测的 $\text{Ca}_{\text{tot}}^{2+} / \text{Ca}_{\text{ion}}^{2+}$ 水平,滴定含钙液体的输注速度,谨防发生枸橼酸中毒。RCA 在危重症儿童 CRRT 治疗是安全、有效的抗凝方式,未来的研究应致力于更多样本的调查研究,以探讨 RCA 在不同疾病,特别是具有高出血风险、低体重的婴儿中的有效性和安全性。

[参考文献]

- [1] Sutherland SM, Alexander SR. Continuous renal replacement therapy in children [J]. *Pediatr Nephrol*, 2012, 27 (11): 2007-2016.
- [2] Ronco C. Continuous dialysis is superior to intermittent dialysis in acute kidney injury of the critically ill patient [J]. *Nat Clin Pract Nephrol*, 2007, 3(3): 118-119.
- [3] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: patency of the circuit in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care*, 2007, 11(4): 218.
- [4] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-184.
- [5] 李莉, 陆林, 樊蓉, 等. 局部枸橼酸抗凝在无肝素血液透析治疗中的应用及护理 [J]. *东南国防医药*, 2015, 17(6): 666-668.
- [6] 中国医师协会重症医学医师分会儿科专家委员会. 连续血液净化治疗儿童严重脓毒症的专家共识 [J]. *中华儿科杂志*, 2012, 50(9): 678-681.
- [7] Mehta RL, McDonald BR, Aguilar MM, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous arteriovenous hemodialysis in critically ill patients [J]. *Kidney Int*, 1990, 38(5): 976-981.
- [8] Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy—heparin or citrate? [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): 202.
- [9] Calatzis A, Toepfer M, Schramm W, et al. Citrate anticoagulation for extracorporeal circuits: effects on whole blood coagulation activation and clot formation [J]. *Nephron*, 2001, 89(2): 233-236.
- [10] Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, 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.
- [11] Balik M, Zakharchenko M, Leden P, et al. Bioenergetic gain of citrate anticoagulated continuous hemodiafiltration—a comparison between 2 citrate modalities and unfractionated heparin [J]. *J Crit Care*, 2013, 28(1): 87-95.
- [12] 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.
- [13] 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.
- [14] De Vico P, Messino V, Tartaglione A, et al. Safety and efficacy of citrate anti-coagulation continuous renal replacement therapies in post-cardiac surgery patients with liver dysfunction [J]. *Ther Apher Dial*, 2015, 19(3): 272-278.
- [15] Samuelsson O, Amiral J, Attman PO, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during continuous haemofiltration [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 10(9): 1768-1771.
- [16] Gabutti L, Marone C, Colucci G, et al. Citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration: a metabolic challenge [J]. *Intensive Care Med*, 2002, 28(10): 1419-1425.
- [17] 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.

(收稿日期:2018-06-10; 修回日期:2018-08-25)

(责任编辑:叶华珍; 英文编辑:吕镛烽)