

## 枸橼酸钠在脓毒症伴高危出血因素患者行连续性肾脏替代治疗中的应用效果分析

杨晓波,王金柱,刘明晨,蒋美娜,陈敏华,姚惠萍

(浙江省人民医院,浙江杭州 310004)

**摘要:**目的 观察枸橼酸钠在脓毒症伴高危出血因素患者行连续性肾脏替代治疗中的抗凝效果。方法 选择 100 例伴有高危出血因素且需要接受连续性肾脏替代治疗的脓毒症患者为研究对象,根据患者意愿分为无肝素组 48 例和枸橼酸钠组 52 例。比较两组间滤器凝血情况、管路平均使用寿命、总管路数量、血液净化总费用、连续性肾脏替代治疗期间输血量及连续性肾脏替代治疗前后血肌酐、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和 pH 值差异。结果 枸橼酸钠组滤器凝血情况明显优于无肝素组( $Z=22.671$ ),每副管路平均使用寿命长于无肝素组( $t=-8.395$ ),总管路数量( $t=10.641$ )和血液净化总费用( $t=60.019$ )明显低于无肝素组,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。连续性肾脏替代治疗期间枸橼酸钠组输注血浆量明显少于无肝素组( $t=22.944$ ,  $P<0.05$ ),而两组间输注红细胞和血小板差异无统计学意义( $t$  值分别为 1.541 和 1.771,均  $P>0.05$ )。连续性肾脏替代治疗前后两组间血肌酐、 $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$  和 pH 值差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),治疗后两组血肌酐、 $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  均明显降低,pH 值明显改善,与治疗前相比均明显下降,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。结论 脓毒症伴高危出血因素患者行连续性肾脏替代治疗中使用枸橼酸钠抗凝效果显著,明显减少输血量 and 血液净化费用。

**关键词:**脓毒症;凝血功能异常;连续性肾脏替代治疗;枸橼酸钠;抗凝 doi:10.3969/j.issn.1671-9875.2018.09.003

**Analysis on application effect of sodium citrate on sepsis patients combined with high-risk hemorrhage factors undergoing continuous renal replacement therapy// Yang Xiaobo, Wang Jinzhu, Liu Mingchen, Jiang Meina, Chen Minhua, Yao Huipeng// Zhejiang Provincial People's Hospital, Hangzhou Zhejiang 310004, China**

**Abstract:** **Objective** To observe the anticoagulation effect of sodium citrate on sepsis patients combined with high-risk hemorrhage factors undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). **Method** Choose 100 sepsis patients combined with high-risk hemorrhage factors requiring CRRT and divide them into heparin-free group ( $n=48$ ) and sodium citrate group ( $n=52$ ) according to their intentions. Compare the status of fibrin coagulation, the average service life of pipeline, amount of pipeline, total cost of blood purification, transfusion volume during CRRT and change on serum creatinine,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and pH before and after CRRT. **Result** Status of fibrin coagulation is obvious better in sodium citrate group than in heparin-free group ( $Z=22.671$ ). The average service life of each pipeline is longer in sodium citrate group than in heparin-free group ( $t=-8.395$ ). Amount of pipeline is less and total cost of blood purification is lower in sodium citrate group ( $t=10.641$  and  $t=60.019$ ) than in heparin-free group ( $P<0.05$  all). The transfusion volume during CRRT is obvious less in sodium citrate group than in heparin-free group ( $t=22.944$ ,  $P<0.05$ ). There is no significant difference on erythrocyte and platelet infusion between two groups ( $t=1.541$  and  $t=1.771$ ,  $P>0.05$  all). There is no significant difference on serum creatinine,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$  and pH between two groups before and after CRRT ( $P>0.05$  all). Serum creatinine,  $\text{Na}^+$  and  $\text{K}^+$  all reduce and pH is better in both two groups after CRRT. The difference is significant compare to the status before CRRT ( $P<0.05$  all). **Conclusion** Sodium citrate has nice anticoagulation effect for sepsis patients combined with high-risk hemorrhage factors undergoing CRRT, which can reduce transfusion volume and cost of blood purification obviously.

**Key words:** sepsis; coagulation abnormalities; CRRT; sodium citrate; anticoagulation

中图分类号:R459.5

文献标识码:A

文章编号:1671-9875(2018)09-0010-05

近年来随着血液净化技术和材料的发展,其在危重病医学领域发挥着越来越大的作用,尤其

是连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)已经成为重症医学领域不可或缺的治疗手段之一,其主要特点是能够持续、缓慢且等渗地清除体内多余的水分和溶质<sup>[1]</sup>。CRRT 过程中由于多种因素影响常引起滤器凝血,减少了其使用寿命,合理的抗凝不但可以保证

作者简介:杨晓波(1979—),女,本科,主管护师。

收稿日期:2018-01-22

通信作者:姚惠萍,719896815@qq.com

浙江省医药卫生科技计划,编号:2015KYA018

CRRT 管路的顺利使用以达到最佳的清除效果,而且还减少 CRRT 治疗期间带来的栓塞、凝血等并发症<sup>[2]</sup>。但是对于凝血功能障碍的高危出血患者来说,在 CRRT 期间如何保证管路的顺利运行和减少滤器凝血的发生一直是临床医护人员关注和研究的热点问题之一。目前临床上对于伴有高危出血因素的患者实施 CRRT 期间大多采用无抗凝策略来减少出血事件的发生,这种策略减少了全身抗凝带来的出血风险,但是血滤器凝血情况十分普遍,降低了滤器的使用效果<sup>[3]</sup>。枸橼酸钠抗凝是近年来提及较多的新型抗凝方案,该方案最大的特点是体外局部抗凝,减少全身抗凝带来的出血风险,尤其适用于出血风险较高的患者。本研究选择浙江省人民医院重症医学科收治的 100 例伴有高危出血因素且需要接受 CRRT 的脓毒症患者为研究对象,旨在探讨枸橼酸钠抗凝和无肝素抗凝方案在 CRRT 中的应用效果,为临床上更好地制定 CRRT 抗凝方案提供依据。现报告如下。

## 1 对象与方法

1.1 对象 纳入标准:年龄 18~75 岁;符合 2012 年国际严重脓毒症及脓毒性休克诊疗指南中关于脓毒症的诊断标准<sup>[4]</sup>,需接受 CRRT 治疗的患者;初

次 CRRT 时伴有高危出血因素,如凝血酶原时间(PT)>15 s、活化部分的凝血活酶时间(APTT)>45 s,血小板计数(PLT)<50×10<sup>9</sup>/L,或伴有全身其他部位的活动性出血,如消化道出血等;CRRT 模式为经股静脉连续性静-静脉血液滤过(CV-VH)或连续性静-静脉血液透析(CVVHD)或连续性静-静脉血液滤过透析(CVVHDF);接受 CRRT 治疗至少 48 h 以上;无使用枸橼酸钠禁忌。排除标准:因病情需要 CRRT 期间更改模式者;因病情需要更改抗凝方案者;处于月经期的女性患者,合并血液系统疾病及肿瘤的患者;入住 ICU 时间<7 d 者。本研究所有患者均由授权人签署知情同意书。本研究项目经医院伦理委员会批准后进行。选择浙江省人民医院重症医学科 2015 年 1 月至 2016 年 12 月符合纳入标准的 100 例患者为研究对象,将所有患者按照自身意愿分为无肝素组 48 例和枸橼酸钠组 52 例。两组间患者性别、年龄、感染部位、合并血流感染、急性生理与慢性健康评分-II(APACHE II 评分)、序贯器官衰竭评分(SOFA 评分)、CRRT 模式、脓毒症病情分级、接受 CRRT 原因、凝血功能和消化道出血等资料比较差异无统计学意义(均  $P>0.05$ ),具有可比性,见表 1。

表 1 两组患者一般临床资料比较

| 项 目          | 类 别    | 无肝素组(n=48) | 枸橼酸钠组(n=52) | $t/x^2$ 值 | P 值   |
|--------------|--------|------------|-------------|-----------|-------|
| 性别/例         | 男      | 30         | 32          | 0.010     | >0.05 |
|              | 女      | 18         | 20          |           |       |
| 年龄/岁         |        | 62.3±9.5   | 63.4±8.7    | -0.632    | >0.05 |
| 感染部位/例       | 肺 部    | 26         | 27          | 0.138     | >0.05 |
|              | 腹 腔    | 8          | 9           |           |       |
|              | 泌尿系    | 5          | 5           |           |       |
|              | 皮肤软组织  | 3          | 4           |           |       |
|              | 混合感染   | 6          | 7           |           |       |
| 合并血流感染/例     |        | 8          | 12          | 0.641     | >0.05 |
| APACHE II 评分 |        | 19.2±6.3   | 19.4±5.4    | -0.156    | >0.05 |
| SOFA 评分      |        | 3.8±1.2    | 3.7±0.9     | 0.254     | >0.05 |
| CRRT 模式/例    | CVVHDF | 30         | 32          | 0.549     | >0.05 |
|              | CVVHD  | 6          | 9           |           |       |
|              | CVVH   | 12         | 11          |           |       |

表 1(续)

| 项 目                     | 类 别   | 无肝素组(n=48)      | 枸橼酸钠组(n=52)     | $t/\chi^2$ 值 | P 值   |
|-------------------------|-------|-----------------|-----------------|--------------|-------|
| 脓毒症病情分级/例               | 脓毒症   | 13              | 16              | 0.301        | >0.05 |
|                         | 严重脓毒症 | 20              | 19              |              |       |
|                         | 脓毒性休克 | 15              | 17              |              |       |
| 接受 CRRT 原因/例            | AKI   | 21              | 22              | 2.142        | >0.05 |
|                         | 心力衰竭  | 10              | 9               |              |       |
|                         | 高乳酸血症 | 10              | 8               |              |       |
|                         | 电解质紊乱 | 4               | 6               |              |       |
|                         | 其 他   | 3               | 7               |              |       |
| PLT/( $\times 10^9/L$ ) |       | 58.5 $\pm$ 12.4 | 56.9 $\pm$ 11.7 | 1.263        | >0.05 |
| PT/s                    |       | 18.6 $\pm$ 7.2  | 19.0 $\pm$ 6.5  | -0.865       | >0.05 |
| APTT/s                  |       | 52.3 $\pm$ 16.4 | 53.6 $\pm$ 14.8 | -0.632       | >0.05 |
| 合并消化道出血/例               |       | 6               | 8               | 0.173        | >0.05 |

1.2 研究方法 所有患者入院后均针对原发疾病给予综合治疗,在此基础上两组患者均接受 CRRT,根据病情选择合适的 CRRT 模式,并且不同组接受不同的 CRRT 抗凝方案治疗。所有患者均使用同一品牌的血液净化机,血滤器型号为 M100。

1.2.1 无肝素组 采用改良的 Port 配方置换液,具体成分为 0.9%氯化钠注射液 3 000 ml、5%葡萄糖注射液 1 000 ml、10%氯化钾注射液 10 ml、5%碳酸氢钠 250 ml、5%氯化钙注射液 10 ml、25%硫酸镁注射液 3.2 ml,另外 5%碳酸氢钠注射液单独泵入并根据血气分析的酸碱水平调节泵速;根据血钾水平调整氯化钾剂量。采用浓度为 6 250 U/L 的肝素钠等渗盐水浸泡和冲洗管路 30 min,透析前采用不含有肝素钠的等渗盐水冲洗管路。CRRT 期间不选用任何抗凝措施。患者的 CRRT 初始血流速均从 100 ml/h 开始并根据血流动力学情况适当上调,根据血流动力学及容量情况设置超滤量;若血糖升高适当加用胰岛素(诺和灵 R)持续泵入。

1.2.2 枸橼酸钠组 将 4%枸橼酸钠以 132 ml/h 的初始速度从血滤器前端持续泵入,1 h 后根据血流速度调整枸橼酸钠泵速,泵速范围为 150~200 ml/h,将 5%氯化钙注射液在血滤器后端以 15~20 ml/h 的速度持续泵入,期间每隔 2 h 监测

一次血气分析,使其中的钙离子浓度保持在 0.25~0.35 mmol/L;置换液配方为:0.9%氯化钠注射液 3 000 ml、5%葡萄糖注射液 1 000 ml、10%氯化钾注射液 10 ml、5%碳酸氢钠 250 ml、25%硫酸镁注射液 3.2 ml,另外 5%碳酸氢钠注射液单独泵入并根据血气分析的酸碱水平调节泵速。患者的 CRRT 初始血流速均从 100 ml/h 开始并根据血流动力学情况适当上调,根据血流动力学及容量情况设置超滤量;若血糖升高适当加用胰岛素(诺和灵 R)持续泵入。

1.3 观察指标 观察时间为第一次上机至最后一次行 CRRT 治疗后。观察两组间血滤器凝血情况、每副管路平均使用寿命、总管路数量及血液净化总费用;观察 CRRT 期间输血量,包括红细胞、血浆和血小板;观察 CRRT 前后血肌酐(Cer)及内环境(血清  $Na^+$ 、 $K^+$  和 pH 值)变化。抗凝效果判断标准<sup>[5]</sup>:主要根据血滤器凝血情况分为 0、I、II 和 III 级,血滤器内无凝血现象或仅有数条纤维凝血为 0 级,血滤器内少量纤维凝血为 I 级,血滤器内有半数以上的纤维凝血为 II 级,血滤器内大部分出现纤维凝血为 III 级,若出现 II 级和 III 级凝血则需更换滤器。

1.4 统计学方法 采用 SPSS Version 22.0 版统计软件对数据进行统计学分析。计量资料用均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,采用  $t$  检验,计数资料的比

较采用  $\chi^2$  检验,等级资料用秩和检验。以  $P<0.05$  认为差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组 CRRT 期间管路凝血及耗费比较 见表 2。

表 2 两组 CRRT 期间管路凝血及耗费比较

| 组 别           | 例数 | 滤器凝血情况/例 |        |      |       | 管路平均<br>使用寿命/(h/副) | 总管路<br>数量/(副/例) | 血液净化<br>总费用(元/例) |
|---------------|----|----------|--------|------|-------|--------------------|-----------------|------------------|
|               |    | 0 级      | I 级    | II 级 | III 级 |                    |                 |                  |
| 无肝素组          | 48 | 25       | 12     | 6    | 5     | 13.5±7.9           | 9.2±2.5         | 68 673.7±2 563.8 |
| 枸橼酸钠组         | 52 | 38       | 10     | 4    | 0     | 29.3±10.6          | 4.3±2.1         | 42 256.5±1 452.4 |
| <i>t</i> /Z 值 |    |          | 22.671 |      |       | -8.395             | 10.641          | 60.019           |
| <i>P</i> 值    |    |          | <0.05  |      |       | <0.05              | <0.05           | <0.05            |

2.2 两组 CRRT 期间输血量比较 见表 3。

表 3 两组 CRRT 期间输血量比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组 别        | 例数 | 红细胞/U    | 血浆/ml         | 血小板/U    |
|------------|----|----------|---------------|----------|
| 无肝素组       | 48 | 10.5±3.6 | 1 635.2±214.5 | 36.5±8.6 |
| 枸橼酸钠组      | 52 | 9.6±2.1  | 786.5±152.4   | 33.7±7.2 |
| <i>t</i> 值 |    | 1.541    | 22.944        | 1.771    |
| <i>P</i> 值 |    | >0.05    | <0.05         | >0.05    |

2.3 两组 CRRT 前后 Cer 及内环境变化比较 见表 4。

表 4 两组 CRRT 前后 Cer 及内环境变化比较( $\bar{x}\pm s$ )

| 组 别        | 例数 | Cer/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$ |                          | $\text{Na}^+/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ |                          | $\text{K}^+/\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$ |                       | pH 值    |                       |
|------------|----|----------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------|--------------------------|--------------------------------------------|-----------------------|---------|-----------------------|
|            |    | 治疗前                                    | 治疗后                      | 治疗前                                         | 治疗后                      | 治疗前                                        | 治疗后                   | 治疗前     | 治疗后                   |
| 无肝素组       | 48 | 236.4±96.5                             | 125.4±63.5 <sup>1)</sup> | 152.3±12.3                                  | 137.8±12.5 <sup>1)</sup> | 5.4±1.2                                    | 3.6±0.3 <sup>1)</sup> | 7.3±0.1 | 7.4±0.1 <sup>1)</sup> |
| 枸橼酸钠组      | 52 | 229.8±87.5                             | 114.8±58.6 <sup>1)</sup> | 153.6±11.8                                  | 135.6±10.6 <sup>1)</sup> | 5.5±0.7                                    | 3.7±0.4 <sup>1)</sup> | 7.3±0.1 | 7.4±0.1 <sup>1)</sup> |
| <i>t</i> 值 |    | 0.359                                  | 0.868                    | 0.539                                       | 0.952                    | 0.514                                      | 1.405                 | 0.000   | 0.000                 |
| <i>P</i> 值 |    | >0.05                                  | >0.05                    | >0.05                                       | >0.05                    | >0.05                                      | >0.05                 | 1.000   | 1.000                 |

注:<sup>1)</sup>组内与治疗前比较, $P<0.05$

3 讨 论

3.1 CRRT 期间制定合适抗凝策略的重要性  
CRRT 可以提供持续、缓慢和稳定的超滤,对血流动力学影响较小,已经成为 ICU 病房内最为常用的辅助治疗手段之一。由于 CRRT 技术需要将体内的血液通过管路引出体外再经过血滤机最终回输到体内,在这个过程中因解除外源性物质容易激活体内的凝血系统,因此在 CRRT 期间通常需要同时给予抗凝治疗来保证整个管路的顺利运行和超滤效果<sup>[6]</sup>。而长时间的使用抗凝剂又会引起甚至加重患者的凝血功能紊乱,增加出血风险。因此如何制定合适的抗凝方案一直是 ICU 医护人员关注和研究的热点问题之一,尤其是对于合并高危出血因素的患者。脓毒症患者大多合并急性肾损伤,或者因为持续高乳酸血症甚至乳酸酸中毒,或者液体过负荷需要 CRRT,但是对于同时具

有高危出血因素的脓毒症患者来说,在 CRRT 期间如何制定合适的抗凝策略仍然是临床工作中的难点之一<sup>[7]</sup>。造成高危出血的主要因素为各种原因引起的凝血功能紊乱,表现为 PT、APTT 明显延长或纤维蛋白原明显降低和 PLT 明显降低,此时再使用全身抗凝策略将会增加出血风险甚至引起严重后果<sup>[8]</sup>。无肝素 CRRT 是临床上常用的一种策略,避免了使用肝素抗凝引起的出血风险,但是可导致滤器使用寿命降低,增加了管路更换频率和血液净化成本,经济困难的患者常难以接受<sup>[9]</sup>。因此,CRRT 期间制定合适的抗凝策略非常重要。

3.2 枸橼酸钠在 CRRT 中的抗凝效果好 近年来枸橼酸钠局部抗凝逐渐受到临床医护人员的重视,在全球改善肾脏病预后组织(KDIGO)急性肾损伤指南中明确推荐对于没有枸橼酸钠抗凝禁忌

的患者建议使用枸橼酸钠抗凝<sup>[10]</sup>。枸橼酸钠抗凝最主要的特点是体外局部抗凝,即在动脉端加入枸橼酸钠抗凝防止管路和滤器凝血,在血液回输体内之前在静脉端加入钙剂拮抗枸橼酸钠<sup>[11]</sup>。在整个过程中只需要监测动脉血气分析中的钙离子浓度并使其保持在一定的安全范围即可,不影响人体内的血钙。该方法简单易行,监测方便,对机体凝血功能影响较小,便于调节。而且枸橼酸钠进入体内后在肝脏参加三羧酸循环后很快代谢为碳酸氢钠并排出体外,对机体基本无有害影响<sup>[12]</sup>。钟广芝等<sup>[13]</sup>的研究发现,对于脓毒症且伴有血小板减少的患者分别实施枸橼酸钠、低分子肝素钙和无肝素抗凝后比较发现枸橼酸钠组凝血功能明显优于低分子肝素钙组,且对于血小板的消耗明显减少,明显延长了滤器的使用寿命。杨德淑等<sup>[14]</sup>的研究发现,对于合并血小板减少的脓症患者使用枸橼酸钠抗凝出血风险和血小板消耗明显减少,滤器使用时间明显延长,而血滤效果和住院 15 d 和 30 d 的病死率差异无统计学意义( $P>0.05$ )。一项来自国外的多项随机对照研究显示与普通肝素相比,枸橼酸钠抗凝能够明显延长危重患者的 CRRT 时间,并且不影响细胞因子水平,CRRT 期间并发症也明显减少<sup>[15]</sup>。本研究发现枸橼酸钠组滤器凝血情况明显优于无肝素组,管路使用寿命明显延长,总管路数量和血液净化费用明显降低,而且 CRRT 期间枸橼酸钠组输注血浆量明显减少,与无肝素组相比差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。从 CRRT 清除效果来说,CRRT 后两组  $\text{Cr}$ 、 $\text{Na}^+$  和  $\text{K}^+$  均明显降低, pH 值明显改善,与治疗前相比均明显下降,差异均有统计学意义(均  $P<0.05$ )。再次证实枸橼酸钠局部抗凝效果确切,而且不影响 CRRT 效果。

### 3.3 使用枸橼酸钠抗凝时的注意事项

笔者认为在使用枸橼酸钠抗凝时应该注意以下几点:对于枸橼酸钠的初始剂量应该严格按照公式来计算,之后的剂量和速度结合血流速度和钙离子浓度来调节;使用枸橼酸钠抗凝期间应频繁监测钙离子浓度并使其保持在安全范围内;确保碳酸氢钠单独泵入,避免与枸橼酸钠混合。

#### 参考文献:

[1] Rico MP, Fernández Sarmiento J, Rojas Velasquez AM, et al.

Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(4): 703—711.

[2] 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.

[3] Deep A, Zoha M, Dutta Kukreja P. Prostacyclin as an anticoagulant for continuous renal replacement therapy in children[J]. *Blood Purif*, 2017, 43(4): 279—289.

[4] Linger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012[J]. *Intensive Care Med*, 2013, 39: 165—228.

[5] 邓毅, 陈晓梅, 向睿智, 等. 3 种不同抗凝剂在 CRRT 治疗中抗凝疗效及安全性分析[J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(9): 1199—1201.

[6] 苏盛元, 田方, 张文武. 枸橼酸局部抗凝在危重患者血液滤过中的应用[J]. *中国急救医学*, 2016, 36(8): 754—757.

[7] Dirkes S, Wonnacott R. Continuous renal replacement therapy and anticoagulation: what are the options? [J]. *Crit Care Nurse*, 2016, 36(2): 34—41.

[8] 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.

[9] Hanafusa N. Application of continuous renal replacement therapy: what should we consider based on existing evidence? [J]. *Blood Purif*, 2015, 40(4): 312—319.

[10] Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Kidney Inter*, 2012, 2(Suppl): 1—38.

[11] 刘文悦, 魏晓华, 杨丽丽, 等. 局部枸橼酸抗凝与全身肝素化抗凝在脓毒症急性肾损伤患者 CRRT 的疗效观察[J]. *西部医学*, 2018, 30(2): 209—215.

[12] Broman M, Klarin B, Sandin K, et al. Simplified citrate anticoagulation for CRRT without calcium replacement[J]. *ASAIO J*, 2015, 61(4): 437—442.

[13] 钟广芝, 胡鹏飞. CRRT 治疗脓毒血症中不同抗凝方案的疗效分析[J]. *中国医药导刊*, 2016, 18(4): 371—372.

[14] 杨德淑, 杨平, 张艳, 等. 不同抗凝方案在严重脓毒血症血小板减少患者 CRRT 中的应用[J]. *重庆医学*, 2014, 43(28): 3724—3726.

[15] 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, 18(19): 91—95.