甲磺酸萘莫司他抗凝对外科重症监护病房患者连续性肾脏替代治疗有效性及安全性回顾性研究

张 艳，殷 娜*，丁皓姝*
（上海交通大学医学院附属新华医院麻醉与重症医学科，上海 200092）

摘要：目的 通过回顾性研究评估甲磺酸萘莫司他抗凝用于外科重症监护病房（surgery intensive care unit，SICU）患者连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）的有效性及安全性。**方法** 收集2021年1月至2022年3月收治于上海交通大学附属新华医院麻醉与重症医学科并行CRRT治疗、使用甲磺酸萘莫司他进行体外回路抗凝治疗（抗凝组）及无肝素透析方案的患者（无肝素组）。分析两组接受CRRT时过滤器使用寿命、过滤器更换率及体外回路血栓的发生率，比较抗凝组接受CRRT前后弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）指标、血小板计数、血红蛋白水平、电解质及是否发生消化道出血、血尿、脑出血等出血情况，同时关注住院费用等经济学指标。**结果** 共回顾性纳入14例患者使用甲磺酸萘莫司他抗凝方案，共完成53次CRRT治疗；19例使用无肝素抗凝方案，共完成67次CRRT。抗凝组接受CRRT过程中过滤器及管路凝血更换率低于无肝素组（5.66% *vs* 17.91%，$P < 0.05$），过滤器平均使用时间长于无肝素组［(10.31±2.65)h *vs* (7.28±1.87)h，$P < 0.05$］。甲磺酸萘莫司他抗凝对接受CRRT前后的DIC指标、血小板计数无影响（$P > 0.05$）。抗凝组接受CRRT过程中未发生高钾血症，血钾较治疗前差异有统计学意义（$P < 0.05$），血钠、血氯差异无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** SICU患者接受CRRT治疗时，使用甲磺酸萘莫司他抗凝安全、有效。

关键词：甲磺酸萘莫司他；抗凝；外科重症监护病房；连续性肾脏替代治疗
中图分类号：R459.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)09-1148-06
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.012

A retrospective study on the efficacy and safety of nafamostat mesilate anticoagulation for patients treated with continuous renal replacement therapy in surgery intensive care unit

ZHANG Yan, YIN Na*, DING Haoshu*
(*Department of Anesthesiology and Surgical Intensive Care Unit, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of nafamostat mesilate anticoagulation in patients treated with continuous renal replacement therapy(CRRT) in surgery intensive care unit(SICU) by retrospective study. ***Methods*** From January 2021 to March 2022, patients who were admitted to the department of anesthesia and critical care medicine, Xinhua hospital affiliated to Shanghai Jiao Tong university and treated with CRRT, with nafamostat mesilate(anticoagulation group) and no heparin dialysis regimen(no heparin group) were enrolled. The filter life, filter replacement rate and the incidence of extracorporeal circuit thrombosis were analyzed. The disseminated intravascular coagulation(DIC) index, platelet count, hemoglobin level, electrolytes, the occurrence of gastrointestinal bleeding, hematuria, cerebral hemorrhage and other bleeding conditions before and after CRRT in the anticoagulation group was compared, and pay attention to the cost of hospitalization and other economic indicators. ***Results*** A total of 53 CRRT treatments were completed in 14 patients treated with nafamostat mesilate. A total of 67 CRRT treatments were completed in 19 patients with heparin-free anticoagulation regimen. The coagulation change rate of the filter and pipeline in the anticoagulation group was lower than that in the no

收稿日期：2022-04-26；**修回日期：**2022-08-14
作者简介：张艳，主治医师，研究方向：重症血液净化。
通信作者：殷娜，副主任医师，研究方向：重症血液净化。
丁皓姝，主治医师，研究方向：重症血液净化。

heparin group (5.66% *vs* 17.91%, $P<0.05$), and the average use time of the filter was longer than that in the non-heparin group [(10.31±2.65) h *vs* (7.28±1.87) h, $P<0.05$]. The DIC index and platelet count before and after CRRT were not affected by nafamostat mesilate anticoagulation ($P>0.05$). In the anticoagulant group, hyperkalemia did not occur during CRRT, and the difference in serum potassium was statistically significant compared with that before treatment ($P<0.05$), while the difference in serum sodium and serum chloride was not statistically significant ($P>0.05$). ***Conclusion*** Nafamostat mesilate is a safe and effective anticoagulant for patients treated with CRRT in SICU.

Key words: nafamostat mesilate; anticoagulation; surgical intensive care unit; continuous renal replacement therapy

临床上 50% 的重症监护病房 (intensive care unit，ICU) 患者可能会发生急性肾损伤 (acute kidney injury，AKI)，其中 20% 的患者需接受连续肾脏替代疗法 (continuous renal replacement therapy，CRRT)[1-2]。CRRT 不仅可提供准确的容量控制、纠正代谢紊乱，还可去除内毒素及炎症因子，如白介素 (interleukin，IL)-6、IL-8、IL-10 及肿瘤坏死因子 α[3]。因此，对 ICU 患者进行 CRRT 时，稳定而持续的治疗至关重要。

过滤器凝血可导致治疗中断、额外失血、透析不充分及与设备使用相关的成本增加[4]，故抗凝治疗尤为重要。抗凝治疗不仅可保持体外回路的通畅性，同时也可最大限度地减少并发症的发生。甲磺酸萘莫司他是一种广谱强效丝氨酸蛋白酶抑制药，最初被用于胰腺炎的治疗[5]，由于其具有较强的抗凝、抗纤溶活性作用及较短的半衰期，于 1989 年被日本作为抗凝剂应用于临床[6]。甲磺酸萘莫司他在国内的临床应用时间较短，相关文献报道较少。我科需行 CRRT 的危重患者往往伴血小板下降或凝血酶原时间 (prothrombin time，PT) 延长，且 50% ～ 60% 为术后患者，由于我院无枸橼酸盐，故行 CRRT 时采用甲磺酸萘莫司他抗凝方案或无肝素透析方案。本研究通过回顾性研究 2021 年 1 月至 2022 年 3 月收治于上海交通大学医学院附属新华医院 SICU 且行 CRRT 的患者的临床资料，评估甲磺酸萘莫司他用于 SICU 患者 CRRT 体外回路抗凝治疗的有效性及安全性。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集 2021 年 1 月至 2022 年 3 月收治于上海交通大学附属新华医院麻醉与重症医学科并行 CRRT 治疗、使用甲磺酸萘莫司他进行体外回路抗凝治疗 (抗凝组) 及无肝素透析方案的患者 (无肝素组)。纳入标准：①重大手术后 48 h 内。②创伤、脓毒症、急慢性肝功能不全等疾病导致血小板下降 ($<100\times10^9$/L) 或 PT 延长，临床医生评估存在高出血风险。③年龄≥ 18 岁。排除标准：①使用普通肝素、阿加曲斑进行体外回路抗凝治疗使用低分子肝素体内抗凝；②存在活动性出血或血红蛋白 (hemoglobin，Hb) 持续性下降无法止血者。剔除标准：①临床资料不完整。② CRRT 过程中更换抗凝方案。本研究经所有患者知情同意，经本院伦理委员会批准 (XHEC-C-2022-036-1)。

1.2 研究方法

患者均采用连续性静脉 - 静脉血液滤过模式，随机使用 Prismaflex 血透机 (瑞典金宝百特公司) 或 PlasautoΣ 血透机 (日本旭化成医疗公司) 及配套体外回路，使用血液滤过置换基础液 (成都青山利康药业有限公司) 进行 CRRT 治疗。

抗凝组：体外循环开始前，将注射用甲磺酸萘莫司他 20 mg (10 mg/ 瓶，H20203509，江苏杜瑞制药有限公司) 以 2 ～ 5 ml 的 5% 葡萄糖注射液溶解，后注入 0.9% 氯化钠注射液 500 ml 中进行管路预冲，维持剂量分别为 10 mg/h (8 次)、12.5 mg/h (1 次)，25 mg/h (40 次)、30 mg/h (1 次)，35 mg/h (3 次)，开始治疗后，将注射用甲磺酸萘莫司他 250 mg (50 mg/ 瓶，H20203509，江苏杜瑞制药有限公司) 溶于 50 ml 5% 葡萄糖注射液，按照药液 10 ～ 35 mg/h 滤器后持续微泵给药。无肝素组：不添加任何抗凝

药物，以 0.9% 氯化钠注射液预冲管路，治疗期间根据管路凝血状态冲洗管路和滤器。

1.3 效果观察

主要观察指标：管路凝血，用以评估甲磺酸萘莫司他在 CRRT 治疗过程中抗凝的有效性；次要观察指标：过滤器使用寿命、抗凝组接受 CRRT 前后的凝血功能［弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）］、血小板计数、Hb、电解质等，评估甲磺酸萘莫司他在使用过程中的安全性。

具体评估内容包括以下几点：一般情况［性别、年龄、体质量、身高、疾病分类、急性生理和慢性健康状况Ⅱ评分（acute physiology and chronic health evaluation- Ⅱ score，APACHE- Ⅱ score）、是否休克、是否伴发 AKI 等］；有效性指标（行 CRRT 治疗过程中过滤器的使用时间、更换率、血栓发生率、抗凝剂使用剂量）；安全性指标｛凝血功能［PT、活化部分 PT（activated partial thromboplastin time，APTT）、D- 二聚体、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）、抗凝血酶（antithrombin，AT）活性］｝；电解质（钠、钾、氯）；血常规（血小板计数、Hb）；出血率（出血例次占总例次的百分比）；卫生经济学指标（甲磺酸萘莫司他费用、住院费用等）。

1.4 统计学分析

采用 SPSS22.0 软件分析研究数据，计量资料符合正态分布以（$\bar{x}\pm s$）表示，组间计量资料采用独立样本 t 检验，偏态分布以中位数和四分位数间距［M（IQR）］表示，采用曼 - 惠特尼秩和检验；组内凝血功能、血小板计数、Hb、电解质变化前后正态分布数据采用配对 t 检验，偏态分布以中位数和四分位数间距［M（IQR）］表示，使用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以 n（%）表示，$n \geq 40$ 采用 χ^2 检验，$n < 40$ 或 $T < 1$ 时采用 Fisher 精确检验；以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

本研究共回顾性纳入抗凝组患者 14 例，共完成 53 例次 CRRT 治疗，男 10 例，女 4 例，平均年龄（57.64±16.93）岁；无肝素组患者 19 例，共完成 67 例次 CRRT 治疗，男 13 例，女 6 例，平均年龄（59.12±14.54）岁。两组性别、年龄、体质量、疾病分类、基础血常规、AKI 分期、APACHE- Ⅱ评分等一般资料差异均无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。见表 1。

2.2 两组 CRRT 时体外回路使用情况比较

在 CRRT 过程中，抗凝组因过滤器或管路凝血更换过滤器次数低于无肝素组（5.66% *vs* 17.91%，$P < 0.05$）。抗凝组过滤器平均使用时间长于无肝素组［（10.31±2.65）h *vs*（7.28±1.87）h，$P < 0.05$］。

2.3 抗凝组 CRRT 前后的 DIC 指标比较

CRRT 后，抗凝组 PT、APTT、D- 二聚体、INR、FIB、抗凝血酶活性较前差异均无统计学意义（$P > 0.05$），见表 3。

2.4 CRRT 前后血常规及出血情况比较

CRRT 后，抗凝组血小板计数较前差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。抗凝组 CRRT 前后 Hb 较治疗前差异无统计学意义（$P > 0.05$）。在 CRRT 治疗过程中，两组均未发生消化道出血、血尿、脑出血等，出血发生率为 0%，见表 4。

根据 CRRT 治疗前的血小板计数，将抗凝组分为 4 组：重度血小板减少组（血小板计数：0 ～ 20×10^9/L）、中度血小板减少组（血小板计数：21 ～ 50×10^9/L）、轻度血小板减少组（血小板计数：51 ～ 99×10^9/L）、正常血小板组（血小板计数≥ 100×10^9/L），甲磺酸萘莫司他用于重度血小板减少者行 CRRT 抗凝时，对血小板计数变化无明显影响，见表 5。

2.5 抗凝组 CRRT 前后血电解质变化

CRRT 后，血钾浓度较前降低，差异有统计学意

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

	抗凝组（n=14）	无肝素组（n=19）	χ^2/Z/t值	P值
性别/（男/女）	10/4	13/6	–	1.000
年龄/岁	57.64±16.93	59.12±14.54	−0.270	0.789
体重/kg	62.04±9.55	61.54±8.15	0.162	0.872
身高/cm	168.71±8.97	168.12±7.57	0.205	0.839
疾病分类/n（%）			1.433	0.955
腹腔肿瘤	4（28.57）	6（31.58）		
挤压综合征	1（7.14）	0（0）		
脓毒症休克	9（64.29）	11（57.89）		
慢性/急性肝衰竭	5（35.71）	7（36.84）		
肝移植术后	4（28.57）	5（26.32）		
术后患者/n（%）	7（50.00）	11（57.89）	–	0.733
基础血小板数值/×10^9·L^{-1}	106.79±68.64	111.16±68.32	−0.181	0.857
基础PT数值/s	21.15（15.98, 27.53）	21.55（16.98, 26.70）	−0.674	0.506
合并慢性肾功能不全/n（%）	1（7.14）	2（10.53）	–	1.000
继发AKI/n（%）	12（85.71）	15（78.95）	–	1.000
APACHE Ⅱ评分	18.50±6.87	15.89±5.28	−1.233	0.227

表 2 CRRT 时体外回路使用情况

Table 2 Use of *in vitro* circuit during CRRT

项目		抗凝组（n=14）	无肝素组（n=19）	χ^2/t值	P值
完成的CRRT治疗/例次		53	67	–	–
更换过滤器原因/n（%）	过滤器或管路凝血	3（5.66）	12（17.91）	4.060	0.044
	过滤器破膜	0（0）	1（1.49）		1.000
过滤器平均使用时间/h		10.31±2.65	7.28±1.87	7.357	＜0.001

表 3 抗凝组 CRRT 前后 DIC 指标比较

Table 3 Comparison of DIC indexes before and after CRRT in anticoagulation group

项目	PT/s	APTT/s	INR	FIB/g·L^{-1}	D-二聚体/mg·L^{-1} FEU	抗凝血酶活性/%
CRRT前	16.70（13.75, 20.75）	36.5（32.90, 49.15）	1.51（1.20, 1.79）	1.76（1.20, 3.13）	12.58（5.85, 19.93）	35.23±14.46
CRRT后	16.60（13.65, 20.40）	38.8（32.25, 52.20）	1.45（1.20, 1.78）	1.76（1.33, 3.10）	13.49（6.09, 20.56）	36.08±15.98
Z/t值	−1.036	−1.371	−0.984	−0.638	−0.341	−0.631
P值	0.300	0.170	0.325	0.524	0.733	0.531

表 4 抗凝组 CRRT 前后血小板、Hb 变化

Table 4 Changes of platelet and Hb before and after CRRT in anticoagulation group

项目	血小板计数/×10^9·L^{-1}	Hb/g·L^{-1}
CRRT前	41.00（18.00, 89.50）	95.45±17.91
CRRT后	45.00（22.50, 89.50）	93.62±17.26
Z/t值	−1.139	1.970
P值	0.255	0.062

义（P ＜ 0.05），血钠、血氯浓度较前差异无统计学意义（P ＞ 0.05），见表 6。

2.6 经济学评估

抗凝组平均总 CRRT 时间为（45.57±41.66）h，平均甲磺酸萘莫司他用量为 947.50（192.50，1 341.25）mg，平均甲磺酸萘莫司他费用为4 250.10（991.79, 6 533.14）元，患者平均住院费用为（25.71±13.27）万元，甲磺酸

表 5 抗凝组治疗前不同程度血小板减少患者 CRRT 前后血小板数值变化（单位：$\times 10^9$/L）
Table 5 Changes of platelet values before and after CRRT in patients with different degrees of thrombocytopenia in anticoagulation group before treatment(unit: $\times 10^9$/L)

组别	例次数	CRRT前	CRRT后	*Z*/*t*值	*P*值
重度血小板减少组	15	13.13±4.41	16.93±10.31	−1.624	0.127
中度血小板减少组	14	32.50±8.82	40.86±17.40	−2.318	0.037
轻度血小板减少组	14	84.50(53.75, 88.75)	86.00(63.50, 88.75)	−0.280	0.780
正常血小板组	10	156.50±29.94	146.10±40.85	1.080	0.309

表 6 抗凝组 CRRT 前后血电解质变化（单位：mmol/L）
Table 6 Changes of blood electrolytes before and after CRRT in anticoagulation group(unit: mmol/L)

项目	钾	钠	氯
CRRT前	3.60(3.40, 3.95)	139.00(135.00, 140.00)	101.00(99.00, 107.00)
CRRT后	3.50(3.30, 3.75)	138.00(135.00, 141.00)	103.00(99.00, 105.00)
*Z*值	−2.869	−1.032	−0.155
*P*值	0.004	0.302	0.877

萘莫司他费用占住院总费用平均（1.75±1.27）%。

3 讨论

重症患者行 CRRT 治疗时，体外回路尤其是过滤器凝血导致过早（非选择性）CRRT 治疗终止。过滤器凝血的主要原因有抗凝不足、过滤分数高及血管通路受损，导致体外回路中的血液停滞，机器频繁警报[4]，治疗不得不中断，导致额外失血及透析不足。为了维持有效、持续地 CRRT 治疗，合适的抗凝方案至关重要，不仅需保持体外回路的通畅性，同时亦需最大限度地减少透析相关并发症的发生。

但在临床中我们发现，危重患者尤其是脓毒症患者常伴血小板减少症（thrombocytopenia，TCP），发病率高达 55%[7]，TCP 亦可发生在 CRRT 治疗过程中。Guru 等[8]回顾性研究了 541 例接受 CRRT 治疗的脓毒症患者，65% 在 CRRT 前即存在 TCP，20% 在 CRRT 开始后发展为 TCP。TCP 是重症患者大出血、肾损伤、住院时间延长、预后较差的独立危险因素[9]。本研究所有患者中约 60% 是脓毒症，约 30% 为肝功能衰竭，这类患者往往伴血小板下降及 PT 延长。同时，约 50% 接受了手术治疗，存在伤口出血的风险，故这些患者的抗凝策略需谨慎。

肝素是 CRRT 中使用最广泛的抗凝剂，但存在出血、肝素耐药和肝素诱导的 TCP 等发生风险[10]。枸橼酸亦常被应用于 CRRT 的抗凝治疗[11]，且出血风险较小[12]，但对严重肝功能衰竭的的患者，使用枸橼酸可能引发柠檬酸盐积聚、酸碱紊乱和电解质紊乱（代谢性碱中毒、代谢性酸中毒、低钙血症和高钙血症、高钠血症和低镁血症等）。采用无肝素透析时，治疗时间大大缩短，影响疗效。

甲磺酸萘莫司他是一种广谱强效丝氨酸蛋白酶抑制药，起初被用于胰腺炎的治疗[5]，由于其具有较强的抗凝血、抗纤溶活性、较短的半衰期（血中半衰期 8 min，可通过透析或滤过被清除）及出血性并发症较少，于 1989 年在日本作为抗凝剂被应用于临床[6]，适合作为仅在体外循环回路内的一种抗凝剂。在我国，由于甲磺酸萘莫司他价格昂贵且上市时间较短，故临床应用经验及相关研究较少。由于本院无枸橼酸，故本研究对危重患者进行 CRRT 时选择甲磺酸萘莫司他方案和无肝素方案进行回顾性分析比较。结果显示，应用不同剂量甲磺酸萘莫司他抗凝的 CRRT 治疗大多能顺利进行，很少因回路凝血而更换滤器，抗凝组更换滤器频率明显低于无肝素组，抗凝组单个过滤器平均使用时间达 10.31 h，明显长于无肝素组。故甲磺酸萘莫司他在 CRRT 治疗中可起到有效抗凝作用。

Lee 等[13]对高出血风险需接受 CRRT 的患者进行了随机对照研究，结果显示，抗凝组与无肝素组相比，在输血频率、死亡率方面差异无统计学意义，甲磺酸萘莫司他不会增加严重出血性并发症的发生风险。Choi 等[14]同样对需 CRRT 的高出血风险患者患者进行了随机对照研究，结果显示，抗凝组较

无肝素组透析器寿命延长 42.2%，两组输血频率和大出血频率差异无统计学意义。本研究中，我们对比了抗凝组 CRRT 治疗前后的 DIC 各项指标，差异均无统计学意义，表明甲磺酸萘莫司他对 CRRT 重症患者的凝血功能影响较小。因甲磺酸萘莫司他半衰期短，且能在 CRRT 过程中被清除，故在治疗结束后抗凝作用迅速消失。同时，我们观察到应用甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂行 CRRT 治疗对血小板计数的影响较小，治疗前后患者血小板计数未发生明显降低，尤其是重度血小板减少的患者，亦未观察血小板计数的进一步下降。各组 Hb 在治疗前后亦未出现明显变化。在入选的病例中，未发生消化道出血、尿血、脑出血等出血情况。除血钾外，甲磺酸萘莫司他抗凝未对 CRRT 治疗前后的血钠、血氯水平产生影响，故推测使用甲磺酸萘莫司他抗凝进行 CRRT 治疗，不会引起电解质紊乱。由此表明，甲磺酸萘莫司他抗凝安全、有效，并未增加出血风险。

4 结论

SICU 重症患者通常合并肝功能不全、血小板降低、凝血功能异常、乳酸水平增高等情况，限制了抗凝剂的选择，导致在 CRRT 过程中往往只能选择无肝素透析，缩短透析时间，影响疗效。本研究结果显示，尤其在凝血功能异常、出血风险较高的患者中行 CRRT 治疗时，甲磺酸萘莫司他似乎是一种较理想的抗凝剂。后续我们将进行甲磺酸萘莫司他与传统抗凝方案的对照研究，进一步观察甲磺酸萘莫司他在重症 CRRT 抗凝治疗中的优势。

参考文献：

[1] Yébenes JC, Ruiz-rodriguez JC, Ferrer R, *et al*. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 19.

[2] Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, *et al*. Renal replacement therapy and anticoagulation[J]. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, 2017, 31(3): 387-401.

[3] Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, *et al*. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality[J]. Chest, 1993, 103(2): 565-575.

[4] Joannidis M, Oudemans-van Straaten HM. Clinical review: patency of the circuit in continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2007, 11(4): 218.

[5] 刘志艳 , 向倩 , 崔一民 . 甲磺酸萘莫司他临床应用的研究现状 [J]. 中国临床药理学杂志 , 2020, 36(15): 2368-2372.

[6] 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.

[7] Ghimire S, Ravi S, Budhathoki R, *et al*. Current understanding and future implications of sepsis-induced thrombocytopenia[J]. Eur J Haematol, 2021, 106(3): 301-305.

[8] Guru PK, Singh TD, Akhoundi A, *et al*. Association of thrombocytopenia and mortality in critically ill patients on continuous renal replacement therapy[J]. Nephron, 2016, 133(3): 175-182.

[9] Venkata C, Kashyap R, Farmer J C, *et al*. Thrombocytopenia in adult patients with sepsis: incidence, risk factors, and its association with clinical outcome[J]. J Intensive Care, 2013, 1(1): 9.

[10] van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, *et al*. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(1): 145-150.

[11] Kindgen-Milles D, Brandenburger T, Dimski T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy[J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6): 450-454.

[12] Bai M, Zhou M, He L, *et al*. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs[J]. Intensive Care Med, 2015, 41(12): 2098-2110.

[13] Lee YK, Lee HW, Choi KH, *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.

[14] Choi JY, Kang YJ, Jang HM, *et al*. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial[J]. Medicine(Baltimore), 2015, 94(52): e2392.

（编辑：虞 瑛）