·综 述·

体外器官支持治疗中抗凝药物使用研究进展

宫兆堂[1,2#]，乌日汗[2#]，斯日古楞[2,3*]
（1. 内蒙古医科大学药学院，内蒙古呼和浩特 010110；2. 内蒙古自治区人民医院药学处，内蒙古呼和浩特 010017；
3. 内蒙古医学科学院，内蒙古呼和浩特 010017）

摘要：体外器官支持（extracorporeal organ support，ECOS）对挽救危重症患者具有重大意义，但治疗过程中存在出血和血栓形成等相关不良事件，因此 ECOS 治疗中抗凝剂的选择十分重要。该文对肝素（heparin）、低分子肝素、直接凝血酶抑制剂以及枸橼酸（citric acid）在体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）和连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）中抗凝应用进行综述，阐释 ECMO 和 CRRT 中抗凝药物使用现状，归纳总结抗凝药物特点、禁忌证和相关不良反应，旨在为深入探究 ECMO 中肝素替代药物以及高出血风险患者 CRRT 抗凝药物选择提供一定理论基础。

关键词：体外膜肺氧合；连续性肾脏替代治疗；抗凝药物
中图分类号：R973 ＋ .2　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-9188（2024）06-0658-07
DOI：10.13683/j.wph.2024.06.015

Research progress in the use of anticoagulant drugs in extracorporeal organ support therapy

GONG Zhaotang[1,2#], Wurihan[2#], Siriguleng[2,3*]
(*1. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia Autonomous Region, China; 2. Department of Pharmacy, Inner Mongolia Autonomous Region People's Hospital, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China; 3. Inner Mongolia Academy of Medical Sciences, Hohhot 010017, Inner Mongolia Autonomous Region, China*)

Abstract: Extracorporeal organ support (ECOS) plays a crucial role in rescuing critically ill patients, however, there are adverse events such as bleeding and thrombosis during treatment, so selecting appropriate anticoagulants is very important in ECOS therapy. This article reviewed the anticoagulant application of heparin, low molecular weight heparin, direct thrombin inhibitors, and citric acid in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) and continuous renal replacement therapy (CRRT), elucidated the current usage status of anticoagulant drugs in ECMO and CRRT, summarized their characteristics, contraindications and associated adverse reactions, in order to provide certain theoretical basis for deeply exploring alternative options to heparin in ECMO and selecting appropriate anticoagulant drugs for high-risk bleeding patients undergoing CRRT.

Key words: extracorporeal membrane oxygenation; continuous renal replacement therapy; anticoagulant drug

体外器官支持（extracorporeal organ support，ECOS）是将血液从机体引出，并用特殊装置及技术处理的所有治疗方法。其常被用于器官衰竭的重症患者，为患者生存提供宝贵的救治时机。体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）和连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）是临床重症患者常用的支持手段。然而，上述治疗可能导致一些潜在不良

收稿日期：2023-12-18；**修回日期**：2024-04-15
作者简介：宫兆堂，硕士研究生，研究方向：临床药学。
乌日汗，副主任药师，研究方向：临床药学。
通信作者：斯日古楞，主任药师，研究方向：临床药学和药事管理学。
基金项目：内蒙古医科大学联合项目（YKD2023LH076）

事件，如出血和血栓形成。故 ECOS 治疗中抗凝药物的选择十分重要。ECOS 中常用抗凝药物有普通肝素（heparin）、低分子肝素、阿加曲班（argatroban）、比伐卢定（bivalirudin）及枸橼酸（citric acid）。本文对几种抗凝药物在 ECOS 治疗中的应用现状进行详细描述。

1 普通肝素

普通肝素是一种带负电荷的硫酸化糖胺聚糖生物分子，常在肝脏、肠道及肺部形成，相对分子质量 3 000 ～ 30 000 kDa。其可与抗凝血酶（antithrombin，AT）结合，发挥 AT 复合物，增强对凝血酶、Ⅹ a 因子、Ⅻ a 因子和Ⅸ a 因子的抑制作用，从而抑制纤维蛋白原转变为纤维蛋白，发挥抗凝血作用[1]。肝素在血浆中半衰期为 1 ～ 2 h，可通过活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、抗Ⅹ a 活性监测保证其临床抗凝效果。普通肝素不通过肾脏大量清除，故可用于肾衰竭（renal failure）或肾功能不全患者。同时，其具有可靠的解毒剂，硫酸鱼精蛋白能完全逆转普通肝素的抗凝作用。普通肝素可在 0.2% ～ 5.0% 的成年患者中引起肝素诱导的血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT）[2]。此外，使用时也会出现肝素耐药（heparin resistance，HR）情况，故通常需输注血浆或补充 AT 制剂[3]。

1.1 在 ECMO 中的抗凝应用

普通肝素应用便捷、价格低廉且具有鱼精蛋白这一解毒措施，是目前 ECMO 中主要使用的抗凝药物[4—5]。《2021 体外生命支持组织成人和儿童抗凝指南》[6] 建议首剂量 50 ～ 100 IU/kg 推注，7.5 ～ 20.0 IU/（kg·h）持续输注。ECMO 中普通肝素抗凝效果主要通过 APTT、抗Ⅹ a 因子和活化凝血时间（activated coagulation time，ACT）进行监测，通常 ACT 在 180 ～ 220 s，APTT 达到 60 ～ 90 s 或达到治疗前基线值 1.5 ～ 2.5 倍能维持较好的抗凝效果。抗Ⅹ a 因子检测用于监测普通肝素抗凝效果更加精准，建议维持在 0.3 ～ 0.5 U/ml，但多数机构依然以 ACT 和 APTT 作为 ECMO 肝素抗凝的监测指标[7]。大约仅 3% 接受 ECMO 治疗的患者可能发生 HIT，若积极治疗，不会影响其生存率[8]。ECMO 抗凝中 HR 多见于男性，但 HR 对不良反应及住院死亡率无影响[9]。

1.2 在 CRRT 中的抗凝应用

普通肝素是目前 CRRT 中最常用抗凝药物，但其易导致出血事件，存在 HIT 风险。多项研究表明，CRRT 中局部应用枸橼酸抗凝（regional citrate anticoagulation，RCA）效果优于普通肝素，且出血事件发生率显著降低（风险比＝ 0.31，95% 置信区间：0.19 ～ 0.51，$P < 0.01$）[10—13]。《改善全球肾脏病预后组织（kidney disease improving global outcomes，KDIGO）指南》[14] 和《连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南》[15] 推荐，RCA 为无枸橼酸抗凝禁忌证患者行 CRRT 时的抗凝首选。普通肝素在 CRRT 抗凝中的使用逐渐减少，但对于存在枸橼酸禁忌证的患者，普通肝素价格低廉、效果显著，依然不失为一种较好的选择。CRRT 中普通肝素抗凝建议首剂量 30 ～ 40 IU/kg，后续 5 ～ 10 IU/（kg·h）持续输注，监测 APTT 延长至基线值 1.2 ～ 1.5 倍[15]。

2 低分子肝素

低分子肝素由普通肝素解聚产生的肝素片段组成，相对分子质量通常在 3 500 ～ 5 000 kDa。与普通肝素相比，低分子肝素对Ⅹ a 因子的抑制作用大于对凝血酶Ⅱ a 因子，Ⅹ a 因子 / Ⅱ a 因子更高，灭活凝血酶的能力降低。故低分子肝素的抗凝活性主要作用于Ⅹ a 因子。低分子肝素较普通肝素血浆半衰期更长、生物利用度更高，且其表现为线性药动学特征，量 - 效关系易预测。对血小板第 4 因子（platlet factor 4，PF4）亲和力小，且不与 HIT 抗体产生交叉反应，可降低 HIT 的发生风险。低分子肝素主要由肾脏代谢，肾衰竭患者半衰期延长，故应慎用。鱼精蛋白拮抗低分子肝素的效果有限，有效率约为 60%，因此低

分子肝素临床使用剂量应更谨慎。

2.1 在 ECMO 中的抗凝应用

由于低分子肝素无法通过 APTT 监测抗凝效果，半衰期较普通肝素长，剂量无法准确滴定，且无法被鱼精蛋白完全拮抗，故在 ECMO 的抗凝中较少使用。但也有学者认为，低分子肝素能取代普通肝素用于 ECMO 抗凝。Gratz 等[16]研究发现，与普通肝素组相比，低分子肝素组血栓栓塞事件明显较少（20% *vs* 50%，$P = 0.01$），但两组严重出血事件无显著差异（12.5% *vs* 22.7%，$P = 0.31$）。因为无法通过 APTT 监测抗凝效果，使用复杂，在临床 ECMO 抗凝中基本不应用。如需使用，通过抗 X a 因子检测，建议维持在 0.5 ～ 1.2 U/ml，有较好的抗凝效果。

2.2 在 CRRT 中的抗凝应用

低分子肝素相对分子质量较小，HIT 发生风险较低，可替代普通肝素应用于 CRRT 抗凝。有学者对枸橼酸与低分子肝素联合使用的临床疗效进行分析，发现枸橼酸联合低分子肝素能延长 CRRT 滤器使用寿命，维持患者机体电解质平衡[17]。研究显示，低剂量低分子肝素可在达到与普通剂量低分子肝素相同抗凝效果的同时，延长滤器寿命，且安全性相似[18]。临床上低分子肝素与普通肝素抗凝效果相似，但 HIT 发生风险较低，价格相对较高，需根据患者个体情况及获益情况来决定。CRRT 中抗凝建议低分子肝素首剂量 30 ～ 40 IU/kg，后续 5 ～ 10 IU/（kg·h）持续输注[15]。

3 直接凝血酶抑制剂

比伐卢定和阿加曲班是直接凝血酶抑制剂的两种代表药物。直接凝血酶抑制剂能直接与凝血酶结合，抑制凝血酶活性，抑制纤维蛋白原转化为纤维蛋白，抗凝过程不依赖任何辅助因子（如 AT）[19]。直接凝血酶抑制剂仅少量与血浆蛋白结合，量 - 效关系易预测。由于不与 PF4 结合、不影响血小板，可用于伴随 HIT 的患者，因此有望成为肝素的替代药物。直接凝血酶抑制剂目前尚无拮抗剂，因半衰期短，拮抗剂的临床需求极少。重组因子Ⅶ a 可被考虑用于逆转直接凝血酶抑制剂[20]。

3.1 在 ECMO 中的抗凝应用

作为一种肝素替代药物，直接凝血酶抑制剂在 ECMO 中的抗凝使用愈加广泛。Seelhamme 等[21]认为比伐卢定较肝素有更好的安全性，且能显著改善成年患者的住院死亡率（比值比 = 0.39，$P < 0.01$）。Uricchio 等[22]的研究表明，使用比伐卢定进行 ECMO 抗凝，大出血事件显著减少（29% *vs* 49%，$P = 0.02$），红细胞（1 147 ml *vs* 1 777 ml，$P = 0.04$）、新鲜冷冻血浆（196 ml *vs* 571 ml，$P = 0.03$）使用量亦显著减少。国内外相关研究亦表明，比伐卢定相较肝素抗凝效果更稳定和有效，且安全性更佳，同时住院总费用未有增加[23—25]。

阿加曲班主要用于 HIT 患者的 ECMO 抗凝，但临床应用较少。Menk 等[26]发现，阿加曲班较肝素抗凝效果可能更稳定，且肝素组 AT- Ⅲ用量明显多于阿加曲班组（117 IU *vs* 9.7 IU，$P < 0.01$）。Fisser 等[27]发现，阿加曲班在出血及血栓形成率等不良反应方面与普通肝素相当，且监测及血液制品的花费总额无差异（63 欧元 *vs* 40 欧元，$P = 0.074$）。Cho 等[28]分析发现，在 AT 水平和不良事件发生风险低的患者中，阿加曲班应用于 ECMO 抗凝更具成本效益。

对于儿童 ECMO 抗凝，学者指出比伐卢定可能是一种有效、安全的选择[25]。但有研究显示，比伐卢定与普通肝素的出血率及血栓形成率相似（6% *vs* 10%，$P = 0.44$）[29]，住院死亡率无显著差异（42% *vs* 57%，$P = 0.2$）[21]。因使用 ECMO 的患儿较少，对于比伐卢定能否适用于儿童 ECMO 抗凝仍需进一步探索。

ECMO 中应用比伐卢定建议剂量为 0.02 ～ 0.05 μg/（kg·min）持续输注[7]。阿加曲班则建议 0.2 ～ 0.5 μg/（kg·min）持续输注，存在严重肝功能障碍的

患者剂量减半[7,30—31]。临床可通过 APTT 监测比伐卢定及阿加曲班的抗凝效果，通常需要达到基线值 1.5 ～ 2.5 倍。

比伐卢定目前在 ECMO 抗凝中更常用，适用于具有高出血风险及 HIT 患者。阿加曲班半衰期较比伐卢定更长，且可被用于肝衰竭（hepatic failure）患者，是一种较有潜力的 ECMO 抗凝药物。然而，阿加曲班在 ECMO 抗凝中使用数据较少，仍需更多高质量研究验证其有效性、安全性。

3.2 在 CRRT 中的抗凝应用

对于具有高出血风险、行 CRRT 的患者，更多使用局部枸橼酸和阿加曲班进行抗凝。国家卫生健康委员会办公厅发布《血液净化标准操作规程（2021 版）》[32]，推荐高出血风险患者 CRRT 中应用阿加曲班进行抗凝。李兰等[33]认为在高风险出血患者 CRRT 中使用阿加曲班抗凝的安全性更高。多项研究表明，对于高出血风险、HIT 和 AT 活性下降行 CRRT 者，使用阿加曲班能取得较好的抗凝效果，且滤器寿命更长（29 h *vs* 19 h，$P < 0.001$），出血风险更低（3.45% *vs* 19.35%，$P < 0.05$）[34—36]。CRRT 中阿加曲班抗凝推荐首剂量 0.1 ～ 0.2 mg/kg，随后 0.1 mg/（kg·h）持续输注，存在肝功能障碍的患者剂量减半[37]。阿加曲班在 CRRT 中的抗凝应用还需更多高质量研究验证临床效果。

4 枸橼酸

局部枸橼酸抗凝是通过枸橼酸钠与血中游离钙结合生成钙螯合物，减少血中钙离子，阻止凝血酶原转化为凝血酶，从而发挥抗凝作用。通过补充钙，维持体内钙离子浓度，将抗凝效应限制在体外，不会增加全身出血风险。由于枸橼酸用量与血流量有密切联系，ECMO 血流量大，枸橼酸使用剂量过大，故在 ECMO 中不使用枸橼酸进行抗凝。

《KDIGO 指南》[14]和《连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南》[15]均推荐枸橼酸为无枸橼酸抗凝禁忌证的急性肾功能损伤患者行 CRRT 时的抗凝首选。一项大样本、多中心、前瞻性研究显示，局部枸橼酸抗凝效果优于普通肝素，患者死亡率无差异，但出血并发症显著减少（5.1% *vs* 16.9%）[10]。另有研究证实，枸橼酸在延长 CRRT 滤器寿命方面较肝素更具优势[11—13]。枸橼酸抗凝无绝对禁忌证，但肝衰竭、低氧血症（hypoxemia）及高乳酸血症（hyperlactacidemia）是使用枸橼酸抗凝的相对禁忌证。Klingele 等[38]研究表明，柠檬酸盐积累与肝功能参数之间无相关性，肝衰竭患者也可使用枸橼酸进行抗凝。Li 等[39]研究发现，在高乳酸血症患者中应用枸橼酸与低分子肝素进行抗凝，两者之间代谢性酸中毒（2.2% *vs* 4.9%，$P = 0.65$）及碱中毒（2.5% *vs* 4.3%，$P = 0.62$）的发生率无显著差异，枸橼酸组仅 2 例患者（2.5%）出现柠檬酸盐积累，表明高乳酸血症患者可使用枸橼酸进行抗凝。使用枸橼酸抗凝出现并发症，如代谢性酸中毒、代谢性碱中毒、枸橼酸积累及低钙血症（hypocalcemia）等严重并发症发生风险与肝素或无肝素抗凝相当，且即使出现此类并发症，多为轻、中度，可通过调整监护进行纠正[40—41]，不会导致患者动脉血气指标发生明显改变。应用枸橼酸主要通过检测钙离子浓度进行抗凝监测，体外钙离子浓度维持在 0.25 ～ 0.40 mmol/L 能达到较好的抗凝效果[15]。

对于行 CRRT 的患儿，Sık 等[42]表示枸橼酸较肝素具有更好的有效性及安全性，且能延长滤器寿命，可用于患儿 CRRT 抗凝。Botan 等[43]研究发现，枸橼酸用于肝衰竭患儿 CRRT 抗凝时未发现明显不良反应；Hu 等[44]认为枸橼酸抗凝用于存在肝功能损伤的患儿是可行的。可见，枸橼酸能应用于儿童 CRRT 抗凝，为儿童 CRRT 抗凝提供新思路。

5 结语

笔者对上述抗凝药物相关特征参数进行归纳总结（表 1）。ECMO 抗凝目前依然以普通肝素为主，对于高出血风险或 HIT 患者使用直接凝血酶抑制剂抗凝已成为趋势。比伐卢定的使用更为成熟，但其

半衰期较短，且不适用于肾衰竭患者。阿加曲班半衰期更长，能用于肾衰竭患者，但对于肝衰竭者应适当减量，临床使用难度低。阿加曲班是一种有潜力的肝素替代药物，但仍需高质量研究验证其有效性、安全性。

多项指南和专家共识均推荐，CRRT 抗凝中若无枸橼酸禁忌证可局部使用枸橼酸抗凝，但仍需重视枸橼酸抗凝存在的代谢并发症风险，未来还需开展更多研究以探究相关风险因素。高出血风险患者行 CRRT 时使用低分子肝素抗凝的临床益处亦值得关注。

参考文献：

[1] Hogwood J, Mulloy B, Lever R, *et al*. Pharmacology of heparin and related drugs: an update[J]. Pharmacol Rev, 2023, 75(2): 328-379.

[2] Hvas AM, Favaloro EJ, Hellfritzsch M. Heparin-induced thrombocytopenia: pathophysiology, diagnosis and treatment[J]. Expert Rev Hematol, 2021, 14(4): 335-346.

[3] Levy JH, Connors JM. Heparin resistance – clinical perspectives and management strategies[J]. N Engl J Med, 2021, 385(9): 826-832.

[4] Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, *et al*. Anticoagulation management and antithrombin supplementation practice during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a worldwide survey[J]. Anesthesiology, 2020, 132(3): 562-570.

[5] Rivosecchi RM, Arakelians AR, Ryan J, *et al*. Comparison of anticoagulation strategies in patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: heparin versus bivalirudin[J]. Crit Care Med, 2021, 49(7): 1129-1136.

[6] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, *et al*. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. ASAIO J, 2022, 68(3): 303-310.

[7] Helms J, Frere C, Thiele T, *et al*. Anticoagulation in adult patients supported with extracorporeal membrane oxygenation: guidance from the Scientific and Standardization Committees on Perioperative and Critical Care Haemostasis and Thrombosis of the International Society on Thrombosis and Haemostasis[J]. J Thromb Haemost, 2023, 21(2): 373-396.

[8] Lubnow M, Berger J, Schneckenpointner R, *et al*. Prevalence and outcomes of patients developing heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation[J]. PLoS One, 2022, 17(8): e0272577.

[9] Raghunathan V, Liu P, Kohs TCL, *et al*. Heparin resistance is common in patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation but is not associated with worse clinical outcomes[J]. ASAIO J, 2021, 67(8): 899-906

[10] Zarbock A, Küllmar M, Kindgen-Milles D, *et al*. Effect

表 1 ECOS 抗凝药物基本特征参数

Table 1 Basic characteristics and parameters of anticoagulant drugs in ECOS

参数		普通肝素	低分子肝素	比伐卢定	阿加曲班	枸橼酸
相对分子质量/kDa		3 000～30 000	3 500～5 000	508	2 180	294
半衰期		1～1.5 h	3～6 h	25 min	45 min	5 min
抗凝靶点		Xa因子、Ⅱa因子	Xa因子	Ⅱa因子	Ⅱa因子	钙离子
给药剂量	ECMO	首次50～100 IU/kg；持续7.5～20 IU/(kg·h)	无相关推荐	0.02～0.05 μg/(kg·min)	0.2～0.5 μg/(kg·min)，严重肝障碍的患者剂量减半	不用于ECMO
	CRRT	首次30～40 IU/kg；持续5～10 IU/(kg·h)	首次30～40 IU/kg；持续3～5 IU/(kg·h)	无相关推荐	首次0.1～0.2 mg/kg；持续：0.1 mg/(kg·h)	根据滤器后钙离子浓度或外周血钙浓度调整
代谢途径		网状内皮细胞	肾脏	肝脏	肾脏	循环代谢
检测方式		APTT、ACT、抗Xa因子	抗Xa因子	APTT、ACT	APTT、ACT	钙离子
检测指标目标值		APTT：60～90 s，或基线值1.5～2.5倍 ACT：180～220 s； 抗Xa因子：0.3～0.5 U/ml	抗Xa：0.5～1.2 U/ml	APTT：基线值1.5～2.5倍	APTT：基线值1.5～2.5倍	体外钙离子0.25～0.4 mmol/L

of regional citrate anticoagulation *vs* systemic heparin anticoagulation during continuous kidney replacement therapy on dialysis filter life span and mortality among critically ill patients with acute kidney injury: a randomized clinical trial[J]. J Am Med Assoc, 2020, 324(16): 1629-1639.

[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] Atis SK, Duyu M, Karakaya Z, *et al*. Citrate anticoagulation and systemic heparin anticoagulation during continuous renal replacement therapy among critically-ill children[J]. Pediatr Res, 2024, doi: 10.1038/s41390-024-03163-x.

[13] Tsujimoto H, Tsujimoto Y, Nakata Y, *et al*. Pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 12(12): CD012467.

[14] Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2024 clinical practice guideline for the evaluation and management of chronic kidney disease[J]. Kidney Intm, 2024, 105(4S): S117-S314.

[15] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(11): 1016-1024.

[16] Gratz J, Pausch A, Schaden E, *et al*. Low molecular weight heparin versus unfractioned heparin for anticoagulation during perioperative extracorporeal membrane oxygenation: a single center experience in 102 lung transplant patients[J]. Artif Organs, 2020, 44(6): 638-646.

[17] 张毅, 姜艳艳, 敖华, 等. 局部枸橼酸钠联合低分子肝素治疗在行连续性肾脏替代治疗危重症患者中的抗凝效果[J]. 中国医药, 2023, 18(9): 1338-1341.

[18] 孙菲菲, 吉挺. 低分子肝素抗凝在连续肾脏替代治疗中的应用效果[J]. 护理研究, 2022, 36(17): 3116-3120.

[19] Montinari MR, Minelli S. From ancient leech to direct thrombin inhibitors and beyond: new from old[J]. Biomed Pharmacother, 2022, 149: 112878.

[20] Schreuder M, Reitsma PH, Bos MHA. Reversal agents for the direct factor Xa inhibitors: biochemical mechanisms of current and newly emerging therapies[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(8): 986-998.

[21] Seelhammer TG, Bohman JK, Schulte PJ, *et al*. Comparison of bivalirudin versus heparin for maintenance systemic anticoagulation during adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Med, 2021, 49(9): 1481-1492.

[22] Uricchio MN, Ramanan R, Esper SA, *et al*. Bivalirudin versus unfractionated heparin in patients with cardiogenic shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2023, 69(1): 107-113.

[23] 王焕莹, 卢安东, 赵晶, 等. 比伐卢定在体外膜肺氧合中的抗凝效果[J]. 中国急救医学, 2023, 43(2): 98-103.

[24] 古力尼沙汗·如孜, 王宝珠, 凯丽曼·阿布都米吉提, 等. 肝素与比伐芦定在接受静脉-动脉体外膜肺氧合辅助患者中的抗凝安全性和有效性的对比研究[J]. 中国介入心脏病学杂志, 2022, 30(5): 366-373.

[25] Kaushik S, Derespina KR, Chandhoke S, *et al*. Use of bivalirudin for anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation(ECMO)[J]. Perfusion, 2023, 38(1): 58-65.

[26] Menk M, Briem P, Weiss B, *et al*. Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 82.

[27] Fisser C, Winkler M, Malfertheiner MV, *et al*. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity - score matched study[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 160.

[28] Cho AE, Jerguson K, Peterson J, *et al*. Cost-effectiveness of argatroban versus heparin anticoagulation in adult extracorporeal membrane oxygenation patients[J]. Hosp Pharm, 2021, 56(4): 276-281.

[29] Sheridan EA, Sekela ME, Pandya KA, *et al*. Comparison of bivalirudin versus unfractionated heparin for anticoagulation in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2022, 68(7): 920-924.

[30] 张紫萱, 唐晓, 王睿, 等. 阿加曲班用于体外膜肺氧合支持患者的病例对照研究[J]. 中华危重病急救医学, 2022, 34(12): 1305-1310.

[31] Mayerhöfer T, Joannidis M, Peer A, *et al*. Anticoagulation with argatroban using Hemoclot™ targets is safe and effective in CARDS patients receiving venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an exploratory bi-centric cohort study[J]. Thromb Res, 2024, 236: 161-166.

[32] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 血液净化标准操作规程(2021版)[EB/OL]. [2024-04-15]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downFiles/9595783a1db84c52a25fbb77f9b1e4e0.pdf.

[33] 李兰, 许晓文, 苏晓徐, 等. 高出血风险患者连续性肾脏替代治疗期间采用阿加曲班和枸橼酸钠抗凝治疗的对比研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 500-505.

[34] 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.

[35] 唐莲, 李晓英, 庄智伟, 等. 阿加曲班用于连续性肾脏替代治疗期间抗凝治疗分析[J]. 医药导报, 2019, 38(4): 517-521.

[36] 邢园园, 孙东. 阿加曲班与肝素在抗凝血酶III活性下降患者连续性肾脏替代治疗中的抗凝效果及安全性分析[J]. 药物评价研究, 2022, 45(10): 2088-2094.

[37] Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 416-422.

[38] Klingele M, Stadler T, Fliser D, *et al*. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 294.

[39] Li L, Bai M, Zhang W, *et al*. Regional citrate anticoagulation versus low molecular weight heparin for CRRT in hyperlactatemia patients: a retrospective case-control study[J]. Int J Artif Organs, 2022, 45(4): 343-350.

[40] Bianchi NA, 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.

[41] 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.

[42] Sık G, Demirbuga A, Annayev A, *et al*. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill children[J]. Int J Artif Organs, 2020, 43(4): 234-241.

[43] Botan E, Durak A, Gün E, *et al*. Continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation in children with liver dysfunction/failure[J]. J Trop Pediatr, 2022, 68(4): fmac048.

[44] Hu F, Sun Y, Bai K, *et al*. Clinical application of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children with liver injury[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 847443.

（编辑：王 佳）