

临床与基础
桥接研究Clinical and Basic
Bridging Research枸橼酸钠抗凝血液透析联合他克莫司治疗
肾病综合征合并急性肾损伤患者的临床研究Clinical trial of sodium citrate anticoagulant hemodialysis combined with tacrolimus
in the treatment of patients with nephrotic syndrome complicated with acute kidney
injury董义军, 张子阳, 许娟,
周姝, 宋雨霞(遵义医科大学附属医院 肾脏病科, 贵州 遵义
563000)DONG Yi-jun, ZHANG Zi-yang,
XU Juan, ZHOU Shu,
SONG Yu-xia(Department of Nephrology, Affiliated
Hospital of Zunyi Medical University,
Zunyi 563000, Guizhou Province, China)基金项目: 贵州省科技计划基金资助项目(黔科
合成果-LC[2022]034)作者简介: 董义军(1987-), 男, 主治医师, 主要
从事肾病及血液透析的相关研究

通信作者: 周姝, 副主任医师

Tel: (0851) 28609071

E-mail: zhoushu0801@163.com

摘要:目的 观察枸橼酸钠抗凝血液透析联合他克莫司片治疗肾病综合征合并急性肾损伤患者的临床疗效及安全性。方法 将肾病综合征合并急性肾损伤患者随机分为对照组和试验组。对照组给予低分子量肝素钙抗凝(首次剂量2 000~3 000 U, 追加剂量为500~1 000 U·h⁻¹)血液透析+口服他克莫司胶囊, 初始剂量为0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 每天2次; 试验组给予180 mL·h⁻¹ 4%枸橼酸钠抗凝血液透析+口服他克莫司胶囊, 初始剂量为0.05 mg·kg⁻¹·d⁻¹, 每天2次。2组患者均治疗4周。比较2组患者的临床疗效、肾功能、凝血功能, 以及安全性。结果 试验组入组85例, 脱落2例, 最终有83例纳入统计分析; 对照组入组84例, 脱落3例, 最终有81例纳入统计分析。治疗后, 试验组和对照组的总有效率分别为96.38% (80例/83例)和92.59% (75例/81例), 在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后, 试验组和对照组的白蛋白水平分别为(40.19±7.01)和(35.72±6.12) g·L⁻¹, 血清肌酐水平分别为(82.39±12.66)和(73.65±11.27) μmol·L⁻¹, 24 h尿蛋白分别为(1.41±0.26)和(1.75±0.31) g, 凝血酶原时间分别为(15.32±1.61)和(18.71±1.74) s, 活化部分凝血活酶时间分别为(46.29±3.08)和(50.23±3.12) s, 凝血酶时间分别为(18.01±1.73)和(21.04±1.85) s, 尿量分别为(1 358.79±397.22)和(1 283.02±378.97) mL·d⁻¹, 在统计学上差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。试验组的药物不良反应主要有代谢性碱中毒、代谢性酸中毒、低钙血症和枸橼酸蓄积, 对照组的药物不良反应主要有出血、代谢性碱中毒和代谢性酸中毒。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为16.87%和14.81%, 在统计学上差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 枸橼酸钠抗凝血液透析联合他克莫司片治疗较低分子量肝素钙抗凝血液透析联合他克莫司片能够更有效地改善肾病综合征合并急性肾损伤患者的肾功能和凝血功能, 且不会增加药物不良反应的发生率。

关键词: 枸橼酸钠注射剂; 他克莫司胶囊; 血液透析; 肾病综合征; 急性肾损伤; 安全性评价

DOI:10.13699/j.cnki.1001-6821.2025.07.005

中图分类号: R97

文献标志码: A

文章编号: 1001-6821(2025)07-0922-05

Abstract: Objective To observe the clinical efficacy and safety of citric acid solution anticoagulant hemodialysis combined with tacrolimus tablets in the treatment of patients with nephrotic syndrome complicated with acute kidney injury. **Methods** The patients with nephrotic syndrome complicated with acute kidney injury were randomly divided into control group and treatment group. The control group was given low

molecular weight heparin anticoagulation (initial dose 2 000 – 3 000 U, additional dose 500 – 1 000 U · h⁻¹) hemodialysis + oral tacrolimus capsule, oral tacrolimus capsules at an initial dose of 0.05 mg · kg⁻¹ · d⁻¹, twice a day. The treatment group was given 180 mL · h⁻¹ 4% sodium citrate anticoagulant hemodialysis + oral tacrolimus capsules, with an initial dose of 0.05 mg · kg⁻¹ · d⁻¹ twice a day. Two groups were treated for 4 weeks. The clinical efficacy, renal function, coagulation function and safety were compared between the two groups. **Results** Treatment group was enrolled 85 cases, 2 cases dropped out, and 83 cases were finally included in the statistical analysis. Control group was enrolled 84 cases, 3 cases dropped out, and 81 cases were finally included in the statistical analysis. After treatment, the total effective rates of treatment group and control group were 96.38% (80 cases/83 cases) and 92.59% (75 cases/81 cases), without statistical significance ($P > 0.05$). After treatment, the albumin levels of treatment group and control group were (40.19 ± 7.01) and (35.72 ± 6.12) g · L⁻¹, the serum creatinine levels were (82.39 ± 12.66) and (73.65 ± 11.27) μmol · L⁻¹, the 24 h urinary proteins were (1.41 ± 0.26) and (1.75 ± 0.31) g, the prothrombin time was (15.32 ± 1.61) and (18.71 ± 1.74) s, the activated partial thrombin time was (46.29 ± 3.08) and (50.23 ± 3.12) s, the thrombin time was (18.01 ± 1.73) and (21.04 ± 1.85) s, the urine output was (1 358.79 ± 397.22) and (1 283.02 ± 378.97) mL · d⁻¹, and the differences of above indexes were statistically significant between two groups (all $P < 0.05$). The adverse drug reactions of treatment group were metabolic alkalosis, metabolic acidosis, hypocalcemia and citric acid accumulation, while those in the control group were bleeding, metabolic alkalosis and metabolic acidosis. The incidences of total adverse drug reactions in treatment and control groups were 16.87% and 14.81%, without statistical significance ($P > 0.05$). **Conclusion** Compared with lower molecular weight heparin calcium anticoagulant hemodialysis combined with tacrolimus tablets, sodium citrate anticoagulant hemodialysis combined with tacrolimus tablets can more effectively improve renal function and coagulation function in patients with nephrotic syndrome and acute kidney injury, and will not increase the incidence of adverse drug reactions.

Key words: sodium citrate injection; tacrolimus capsules; hemodialysis; nephrotic syndrome; acute kidney injury; safety evaluation

急性肾损伤是肾病综合征患者的严重并发症之一^[1]。血液透析治疗能够帮助肾病综合征合并急性肾损伤患者维持体内环境稳定,促进肾功能的恢复,并减轻相关症状^[2-3]。肾病综合征合并急性肾损伤患者在血液透析治疗的同时需配合抗凝治疗以提升临床疗效。低分子肝素是血液透析常用抗凝药物之一,但存在出血风险^[4]。研究显示,急性肾损伤患者使用枸橼酸抗凝具有更佳的抗凝效果及更高的安全性^[5]。本研究旨在比较枸橼酸钠或低分子量肝素钙抗凝血液透析联合他克莫司片治疗肾病综合征合并急性肾损伤患者的临床疗效及安全性。

材料、对象与方法

1 研究设计

本方案按前瞻性、随机、单盲、对照、单中心的临床试验研究方法设计。

2 病例选择

2020年3月至2023年3月以本院就诊的肾病综

合综合征合并急性肾损伤患者入选为研究对象。本研究经遵义医科大学附属医院伦理委员会批准(伦理批号:KLL-2020-418)。所有患者均签署知情同意书。

诊断与入选标准 符合《肾脏病诊疗指南》^[6]中关于原发性肾病综合征的诊断标准,符合《改善全球肾脏病预后组织临床实践指南》^[7]中关于急性肾损伤的诊断标准。①年龄 > 18岁;②体质指数(body mass index, BMI) < 28 kg · m⁻²;③符合血液透析指征。

排除标准 ①高血压、继发性肾病综合征者;②合并血栓症、胃与十二指肠溃疡、恶性肿瘤等者;③伴严重感染、传染性疾病、血液系统疾病、不可控的心脑血管疾病者;④有药物滥用史、吸毒史者;⑤处于妊娠期、哺乳期者;⑥近期应用过免疫抑制药治疗者,对治疗药物过敏者;⑦医患沟通障碍者;⑧严重肝功能异常、肾体积极明显缩小者。

3 药品、试剂与仪器

枸橼酸钠溶液,规格:每瓶200 mL/8 g,批号:191125、210508、230118,批准文号:国药准字H20058912,四川南格尔生物科技有限公司生产;低分

子量肝素钙注射液,规格:每支0.4 mL/4 100 AXaU,批号:20191205、20210120、20221018,批准文号:国药准字H20063910,河北常山生化药业股份有限公司生产;他克莫司胶囊,规格:每粒1 mg,批号:1908005、2110007、2302009,批准文号:国药准字H20084514,杭州中美华东制药有限公司生产。 N -乙酰- β - D -葡萄糖苷酶(N -acetyl- β - D -glucosidase, NAG)、尿视黄醇结合蛋白(retinol-binding protein, RBP)、尿中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin, NGAL)、晚期蛋白氧化产物(advanced protein oxidation products, AOPP)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)酶联免疫吸附试验测定试剂盒和血清活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)试剂盒,均购自无锡天萃生物科技有限公司。

F60型聚砜膜中空纤维透析器,佛山市迈迪克医疗器械有限公司产品;CN6000全自动凝血分析仪,日本希森美康株式会社产品;URIT-8401全自动生化分析仪,济南泽凯医疗器械有限公司产品。

4 分组与治疗方法

将肾病综合征合并急性肾损伤患者按随机数表法分为对照组和试验组。2组患者均给予抗感染、抗凝、利尿、纠正水电解质失衡等基础治疗。在此基础上,对照组给予血液透析治疗,建立静脉透析通路,超滤系数 $40\text{ mL}\cdot\text{mmHg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}\cdot\text{m}^{-2}$,碳酸氢盐透析溶液流量 $500\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,血流量 $150\sim 200\text{ mL}\cdot\text{min}^{-1}$,低分子量肝素钙抗凝,首次剂量 $2\ 000\sim 3\ 000\text{ U}$,追加剂量为 $500\sim 1\ 000\text{ U}\cdot\text{h}^{-1}$;口服他克莫司胶囊,初始剂量为 $0.05\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,每天2次,血药浓度维持在 $5\sim 10\text{ ng}\cdot\text{mL}^{-1}$ 。试验组他克莫司联合血液透析治疗方案同对照组,抗凝剂更换为枸橼酸钠,以 $180\text{ mL}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速度经管路动脉端输注4%枸橼酸钠溶液, $5.5\text{ mol}\cdot\text{h}^{-1}$ 的速度经管路静脉端输入10%葡萄糖酸钙,过滤后使游离钙浓度维持在 $0.25\sim 0.50\text{ mol}\cdot\text{L}^{-1}$ 。2组患者均治疗4周。

5 观察指标与疗效判定

肾功能 于治疗前和治疗后,采集2组患者空腹静脉血3 mL,分离血清,用全自动生化分析仪检测血清白蛋白(albumin, Alb)和血清肌酐(serum creatinine, SCr)水平。

肾损伤标志物 于治疗前和治疗后,晨起收集2组患者连续24 h尿液,取5 mL,用全自动生化分析仪测定24 h尿蛋白(24 h urine protein, 24 h UP),用胶乳增强免疫比浊法测定NAG、RBP和NGAL含量。

凝血功能及氧化应激情况 于治疗前和治疗后,

采集2组患者空腹静脉血3 mL,用全自动凝血分析仪测定凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)和凝血酶时间(thrombin time, TT),用硫代巴比妥酸比色法检测AOPP和SOD水平,用酶联免疫吸附试验法测定ROS水平。

临床疗效评价 疗效判定按文献[6-7]的方法进行评价,分为完全缓解、部分缓解和无效。完全缓解:SCr较治疗前下降 $\geq 50\%$,尿量 $1\ 500$ (不包含) $\sim 2\ 000\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$;部分缓解:SCr较治疗前下降 $30\%\sim < 50\%$,尿量 $400\sim 1\ 500\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$;无效:SCr较治疗前下降 $< 30\%$,尿量低于 $400\text{ mL}\cdot\text{d}^{-1}$ 。总有效率=完全缓解率+部分缓解率。

安全性评价 观察并记录2组患者治疗期间药物不良反应的发生情况。

6 统计学处理

用SPSS 19.0软件进行统计分析。计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较用独立样本 t 检验,组内比较用配对样本 t 检验;计数资料用率表示,比较用 χ^2 检验。

结 果

1 一般资料

本研究共筛选235例,入组169例,其中,对照组84例、试验组85例。试验组因转院原因脱落2例,最终有83例纳入统计分析;对照组因转院原因脱落3例,最终有81例纳入统计分析。2组患者的性别、年龄、体质量、心率和血压等一般资料比较,在统计学上差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),组间具有可比性,见表1。

表1 2组患者的一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of general information in two groups($\bar{x}\pm s$)

Item	Control ($n=81$)	Treatment ($n=83$)
Sex (M/F)	60/21	57/26
Age (year)	49.74 ± 6.85	50.84 ± 6.71
Weight (kg)	69.05 ± 5.12	68.74 ± 4.98
BMI ($\text{kg}\cdot\text{m}^{-2}$)	23.07 ± 1.89	23.38 ± 1.72
HR ($\text{beat}\cdot\text{min}^{-1}$)	82.04 ± 4.32	80.97 ± 4.19
SBP (mmHg)	121.32 ± 9.57	118.49 ± 9.96
DBP (mmHg)	78.84 ± 7.63	80.01 ± 8.15
Duration of primary nephrotic syndrome (month)	14.13 ± 2.24	15.02 ± 2.19
Stage of acute kidney injury (2/3)	62/19	70/13

BMI: Body mass index; HR: Heart rate; SBP: Systolic blood pressure; DBP: Diastolic blood pressure; Control group: Low molecular weight heparin calcium anticoagulant hemodialysis + oral tacrolimus capsules; Treatment group: Sodium citrate anticoagulant hemodialysis + oral tacrolimus capsules.

2 2组肾功能、肾损伤标志物、凝血功能和氧化应激情况的比较

治疗后,2组患者的 Alb、SOD 和尿量均较治疗前显著升高,SCr、24 h UP、NAG、RBP、NGAL、PT、TT、APTT、AOPP 和 ROS 均较治疗前显著降低,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$);试验组治疗后的 Alb、SOD 和尿量均显著高于对照组,SCr、24 h UP、NAG、RBP、NGAL、PT、TT、APTT、AOPP 和 ROS 均显著低于对照组,在统计学上差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结果见表 2。

表 2 2组患者肾功能、肾损伤标志物、凝血功能和氧化应激情况的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 2 Comparison of renal function, markers of renal injury, coagulation function and oxidative stress in two groups($\bar{x} \pm s$)

Item	Control (n = 81)		Treatment (n = 83)	
	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Alb($\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	22.13 $\pm$ 4.01	35.72 $\pm$ 6.12 *	21.84 $\pm$ 3.76	40.19 $\pm$ 7.01 * #
SCr($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	137.25 $\pm$ 12.77	82.39 $\pm$ 12.66 *	134.28 $\pm$ 13.21	73.65 $\pm$ 11.27 * #
24 h UP(g)	5.78 $\pm$ 0.91	1.75 $\pm$ 0.31 *	5.91 $\pm$ 0.93	1.41 $\pm$ 0.26 * #
NAG($\text{U} \cdot \text{L}^{-1}$)	25.49 $\pm$ 4.02	18.96 $\pm$ 3.05 *	25.03 $\pm$ 3.85	15.07 $\pm$ 2.64 * #
RBP($\text{mg} \cdot \text{L}^{-1}$)	2.92 $\pm$ 0.36	1.07 $\pm$ 0.18 *	2.81 $\pm$ 0.34	0.88 $\pm$ 0.16 * #
NGAL($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	124.95 $\pm$ 20.12	46.13 $\pm$ 5.28 *	122.86 $\pm$ 19.84	42.01 $\pm$ 4.12 * #
PT(s)	22.56 $\pm$ 2.13	18.71 $\pm$ 1.74 *	23.12 $\pm$ 1.98	15.32 $\pm$ 1.61 * #
TT(s)	25.96 $\pm$ 2.41	21.04 $\pm$ 1.85 *	25.33 $\pm$ 2.19	18.01 $\pm$ 1.73 * #
APTT(s)	60.21 $\pm$ 3.62	50.23 $\pm$ 3.12 *	61.17 $\pm$ 3.25	46.29 $\pm$ 3.08 * #
AOPP($\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$)	35.29 $\pm$ 5.47	30.06 $\pm$ 4.24 *	36.17 $\pm$ 5.23	26.59 $\pm$ 4.01 * #
SOD($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	43.12 $\pm$ 5.81	48.76 $\pm$ 6.85 *	44.25 $\pm$ 6.02	52.93 $\pm$ 7.14 * #
ROS($\text{U} \cdot \text{mL}^{-1}$)	431.14 $\pm$ 36.84	329.85 $\pm$ 31.23 *	428.45 $\pm$ 33.97	307.48 $\pm$ 29.02 * #
Urine output($\text{mL} \cdot \text{d}^{-1}$)	720.35 $\pm$ 233.84	1 283.02 $\pm$ 378.97	714.14 $\pm$ 219.87	1 358.79 $\pm$ 397.22

Alb: Albumin; SCr: Serum creatinine; 24 h UP: 24 h urine protein; NAG: *N*-acetyl- β -D-glucosidase; RBP: Retinol-binding protein; NGAL: Neutrophil gelatinase-associated lipocalin; PT: Prothrombin time; TT: Thrombin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; AOPP: Advanced protein oxidation products; SOD: Superoxide dismutase; ROS: Reactive oxygen species; Compared with before treatment in the same group, * $P < 0.05$; Compared with control group at the same time, # $P < 0.05$.

表 3 2组患者的临床疗效比较($n, \%$)

Table 3 Comparison of clinical efficacy in two groups($n, \%$)

Item	Control (n = 81)	Treatment (n = 83)
Complete remission	24 (29.63)	26 (31.33)
Partial remission	51 (63.75)	54 (65.06)
Invalid	6 (7.41)	3 (3.61)
Total effective rate	75 (92.59)	80 (96.38)

讨 论

抗感染、血容量扩充和血液透析治疗等是临床治疗肾病综合征合并急性肾损伤患者的常用医疗措施。肝素抗凝是常用的血液透析抗凝治疗方式,但易引发肝素相关血小板减少症状。研究发现,枸橼酸抗凝可

3 2组患者的临床疗效评价

治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为 96.38% (80 例/83 例) 和 92.59% (75 例/81 例),在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 3。

4 安全性评价

治疗期间,试验组发生的药物不良反应有代谢性碱中毒 4 例、代谢性酸中毒 4 例、低钙血症 2 例、枸橼酸蓄积 2 例,对照组发生的药物不良反应有出血 7 例、代谢性碱中毒 3 例、代谢性酸中毒 2 例。试验组和对照组的总药物不良反应发生率分别为 16.87% 和 14.81%,在统计学上差异无统计学意义($P > 0.05$)。

以减少出血风险^[8-9]。《中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识》^[10]将他克莫司作为治疗肾病综合征的首选免疫抑制药,其可以抑制 T 细胞活化、增殖,从而保护肾功能。枸橼酸可以促进受损肾小管修复、再生,抑制肾组织内自由基产生和氧化应激反应,降低肾小球滤过膜通透性。黄斌等^[11]研究显示,试验组(局部枸橼酸钠抗凝)和对照组(低分子肝素抗凝)治疗后,重度烧伤患者的 SCr 分别为(127.65 $\pm$ 24.98) 和 (146.12 $\pm$ 27.83) $\mu\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$, APTT 分别为 (37.88 $\pm$ 5.24) 和 (44.28 $\pm$ 6.26) s, PT 分别为 (13.82 $\pm$ 1.86) 和 (17.71 $\pm$ 1.84) s,出血率分别为 2.27% 和 18.18%,这说明前者在重度烧伤患者的连续性肾替代治疗中抗凝效果更加显著,出血风险更低,且能够明显改善患者的肾功能。

枸橼酸钠在血液透析过程中通过与血液中的钙离子结合,形成难解离的枸橼酸钙,从而降低血液中游离钙离子的浓度、干扰凝血过程,进而有效减少体外凝血问题的发生^[12];另外,枸橼酸钠抗凝方法可以经滤器前给予患者泵入枸橼酸,通过络合作用(离子钙+枸橼酸根离子)阻断凝血酶原向凝血酶的转化,进一步减少体外凝血^[13]。枸橼酸钠抗凝血液透析主要解决凝血功能问题,确保血液透析的顺利进行,同时降低体外凝血风险;他克莫司则主要解决免疫炎症反应问题,通过抑制免疫细胞的活化,减轻肾的免疫损伤,两者联合应用,既解决了凝血功能问题,又减轻了免疫炎症反应,从而实现了对于肾病综合征合并急性肾损伤患者的全面治疗。本研究发现,枸橼酸钠抗凝血液透析联合他克莫司片治疗能够更有效地改善肾病综合征合并急性肾损伤患者的肾功能及凝血功能。

刘芳芳等^[14]研究指出,枸橼酸抗凝与常规肝素抗凝相比,前者可以显著提高急性肾损伤肾替代治疗中患者的存活率(74.67% vs 54.67%),及治疗7 d后的APTT[(55.59 ± 4.97) vs (50.18 ± 4.86) s]、PT[(22.24 ± 2.04) vs (17.15 ± 2.02) s]和TT[(24.36 ± 3.10) vs (21.22 ± 3.06) s]水平,降低治疗7 d后的SOD水平[(95.63 ± 8.95) vs (119.28 ± 10.20) U · mL⁻¹],改善存活患者的氧化应激状态。本研究发现,枸橼酸钠抗凝血液透析联合他克莫司片治疗肾病综合征合并急性肾损伤患者可以抑制氧化应激损伤。枸橼酸钠有助于改善肾的微循环,增加肾的血流灌注,从而有助于减轻肾的缺血再灌注损伤;他克莫司能够抑制T细胞的活化,减少免疫细胞对肾的攻击,从而有助于减轻肾的免疫损伤,进而减少氧化应激的产生。RHEE等^[15]研究显示,局部枸橼酸抗凝在脓毒症、肝病患者的连续性肾替代疗法中,13.3%的患者观察到柠檬酸盐蓄积,3.9%的患者出现代谢性酸中毒。MIYAJI等^[16]研究也指出,枸橼酸抗凝在肾替代疗法中安全性较高,出血率在5%左右。

本研究提示:枸橼酸钠抗凝血液透析联合他克莫司片治疗肾病综合征合并急性肾损伤患者较低分子量肝素钙抗凝血液透析联合他克莫司片能够更有效地改善患者的肾功能及凝血功能,减轻肾损伤,抑制氧化应激损伤,且安全性良好。

参考文献:

- [1] FERNÁNDEZ - JUÁREZ G, ROJAS - RIVERA J, LOGT A V, et al. The STARMEN trial indicates that alternating treatment with corticosteroids and cyclophosphamide is superior to sequential treatment with tacrolimus and rituximab in primary membranous nephropathy [J]. *Kidney Int*, 2021, 99(4): 986—998.
- [2] GOULD D W, DOIDGE J, SADIQUE M Z, et al. Heparin versus citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in intensive care: The RRAM observational study [J]. *Health Technol Assess*, 2022, 26(13): 1—58.
- [3] WARNAR C, FABER E, KATINAKIS P A, et al. Electrolyte monitoring during regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. *J Clin Monit Comput*, 2022, 36(3): 871—877.
- [4] ROE N A, WISS A L, VOLGAS S, et al. Review of anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2022, 45(2): 144—155.
- [5] FRÍAS A, GACITÚA I, TORRES R, et al. Effectiveness of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. *Rev Med Chil*, 2022, 150(3): 283—288.
- [6] 刘晓城. 肾脏病诊疗指南[M]. 北京: 科学出版社, 2005: 39—65.
- [7] STEVENS P E, LEVIN A, KIDNEY DISEASE: IMPROVING GLOBAL OUTCOMES CHRONIC KIDNEY DISEASE GUIDELINE DEVELOPMENT WORK GROUP MEMBERS. Evaluation and management of chronic kidney disease: Synopsis of the kidney disease: Improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11): 825—830.
- [8] RATANARAT R, PHAIRATWET P, KHANSOMPOP S, et al. Customized citrate anticoagulation versus no anticoagulant in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: A prospective randomized controlled trial [J]. *Blood Purif*, 2023, 52(5): 455—463.
- [9] 阮军平, 艾青涯, 郭云. 枸橼酸钠局部抗凝在连续性肾脏替代治疗脓毒症急性肾损伤患者中的应用效果[J]. 临床合理用药, 2024, 17(23): 100—103.
- [10] 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家组. 中国成人肾病综合征免疫抑制治疗专家共识[J]. 中华肾脏病杂志, 2014, 30(6): 467—474.
- [11] 黄斌, 赵瑞华, 费启华, 等. 局部枸橼酸钠抗凝在重度烧伤患者连续性肾脏替代治疗中的应用[J]. 山东医药, 2021, 61(26): 71—74.
- [12] 吕熙, 孙长亮, 金钊, 等. 重症AKI患者CRRT中应用那屈肝素钙与枸橼酸钠抗凝的效果比较[J]. 深圳中西医结合杂志, 2023, 33(19): 90—93.
- [13] 于刘芳, 李春甫, 王萌. 两种不同抗凝药物在重症急性肾损伤患者CRRT治疗中的应用效果对比[J]. 四川生理科学杂志, 2023, 45(7): 1198—1200.
- [14] 刘芳芳, 张新峰, 陈珊珊, 等. 枸橼酸可改善脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗患者凝血功能和氧化应激指标[J]. 内科急危重症杂志, 2022, 28(3): 234—237.
- [15] RHEE H, BERENGER B, MEHTA R L, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous kidney replacement therapy with calcium - containing solutions: A cohort study [J]. *Am J Kidney Dis*, 2021, 78(4): 550—559.
- [16] MIYAJI M J, IDE K, TAKASHIMA K, et al. Comparison of nafamostat mesilate to citrate anticoagulation in pediatric continuous kidney replacement therapy [J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(11): 2733—2742.

(收稿日期 2024 - 10 - 18)