

# 连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝比较的 Meta 分析

冯璇璘 邓磊 张洋 常莉

四川省医学科学院·四川省人民医院急诊 ICU, 成都 610072

通信作者: 常莉, Email: 932516443@qq.com

**【摘要】目的** 通过 Meta 分析比较局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝在重症患者连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 中的优劣和安全性差异。**方法** 计算机检索和手工检索 Medline、Embase、Cochrane 图书馆、Web of Science、中国知网和万方数据库自建库至 2019 年 12 月发表的, 有关 CRRT 中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝比较的随机对照试验 (RCT), 语种为英文或中文。主要研究结果为病死率和滤器寿命; 次要结果为出血、肝素诱导性血小板减少 (HIT)、代谢性碱中毒和低钙血症等并发症。按 Cochrane 系统评价的方法筛选文献, 采用 RevMan 5.3 软件对数据进行 Meta 分析, 并用漏斗图分析各研究间病死率和并发症是否存在发表偏倚。**结果** 共纳入 16 篇文献、1 229 例患者。Meta 分析显示, CRRT 时局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝对重症患者病死率影响差异无统计学意义 [相对危险度 ( $RR$ ) = 0.95, 95% 可信区间 (95%  $CI$ ) 为 0.83 ~ 1.09,  $P$  = 0.47], 但局部枸橼酸组滤器寿命较全身肝素组延长了 15.37 h (95%  $CI$  为 10.09 ~ 20.65,  $P$  < 0.000 01)。局部枸橼酸组出血风险和 HIT 发生率均低于全身肝素组 (出血:  $RR$  = 0.29, 95%  $CI$  为 0.19 ~ 0.44,  $P$  < 0.000 01; HIT:  $RR$  = 0.35, 95%  $CI$  为 0.16 ~ 0.74,  $P$  = 0.006), 但局部枸橼酸抗凝可引起低钙血症 ( $RR$  = 4.67, 95%  $CI$  为 1.88 ~ 11.60,  $P$  = 0.000 9)。两组代谢性碱中毒发生率差异无统计学意义 ( $RR$  = 0.76, 95%  $CI$  为 0.42 ~ 1.37,  $P$  = 0.36)。漏斗图显示, 纳入研究无明显发表偏倚。**结论** 局部枸橼酸抗凝可有效延长滤器寿命, 减少出血风险, 可作为重症患者 CRRT 治疗的优先选择。

**【关键词】** 枸橼酸; 肝素; 连续性肾脏替代治疗; 抗凝; Meta 分析

**基金项目:** 四川省医药卫生科研课题 (18PJ319)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200122-00068

## Regional citrate versus heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a Meta-analysis

Feng Xuanlin, Deng Lei, Zhang Yang, Chang Li

Department of EICU, Sichuan Academy of Medical Sciences & Sichuan People's Hospital, Chengdu 610072, Sichuan, China

Corresponding author: Chang Li, Email: 932516443@qq.com

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy and safety of regional citrate and heparin anticoagulation in continuous renal replacement therapy (CRRT) in critically ill patients by Meta-analysis. **Methods** Randomized controlled trials (RCT) comparing the efficacy and safety of regional citrate and heparin anticoagulation in English or Chinese were retrieved from Medline, Embase, Cochrane library, Web of Science, CNKI, Wanfang Database by electronic and manual search before December 2019. The primary outcomes were mortality and circuit life span, and the secondary outcomes were complications such as bleeding, heparin-induced thrombocytopenia (HIT), metabolic alkalosis, and hypocalcemia. Meta-analysis of the literature was conducted using the methods recommended by the Cochrane Collaboration's software RevMan 5.3 and funnel plot was used to analyze whether there was publication bias in each study. **Results** Sixteen RCTs with 1 229 patients were included. Meta-analysis showed that there was no significant difference in mortality between the regional citrate and heparin anticoagulation in CRRT [relative risk ( $RR$ ) = 0.95, 95% confidence interval (95%  $CI$ ) was 0.83–1.09,  $P$  = 0.47]. The circuit life span in the regional citrate group was 15.37 hours (95%  $CI$  was 10.09–20.65,  $P$  < 0.000 01) longer than that in the heparin group. Bleeding risk ( $RR$  = 0.29, 95%  $CI$  was 0.19–0.44,  $P$  < 0.000 01) and HIT ( $RR$  = 0.35, 95%  $CI$  was 0.16–0.74,  $P$  = 0.006) were lower in the regional citrate group than those in the heparin group, whereas the regional citrate anticoagulation could cause hypocalcemia ( $RR$  = 4.67, 95%  $CI$  was 1.88–11.60,  $P$  = 0.000 9). There was no significant difference in the incidence of metabolic alkalosis between the two groups ( $RR$  = 0.76, 95%  $CI$  was 0.42–1.37,  $P$  = 0.36). The funnel plot showed that there were no significant publication bias in the included studies. **Conclusion** Regional citrate anticoagulation could significantly prolong circuit life span and decrease the risk of bleeding, and should be preferentially selected for the CRRT anticoagulation in critically ill patients.

**【Key words】** Regional citrate; Heparin; Continuous renal replacement therapy; Anticoagulation; Meta-analysis

**Fund program:** Medical and health Research Project of Sichuan Province of China (18PJ319)

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200122-00068

连续性肾脏替代治疗(CRRT)已成为危重患者,特别是急性肾损伤(AKI)、水负荷过重、严重代谢紊乱和急性药物中毒患者重要的治疗手段之一<sup>[1]</sup>。有效抗凝是保证CRRT正常运转的关键因素,近年来临床上也开始尝试不同的抗凝方案<sup>[2]</sup>。肝素价廉,易于监测,并可用鱼精蛋白中和,但可增加出血风险,甚至引起肝素诱导性血小板减少(HIT)等致死性并发症。局部枸橼酸抗凝是一种理想的CRRT抗凝方式,可在凝血功能异常的患者中安全使用,但可能引起低钙血症、代谢性碱中毒等代谢紊乱的症状<sup>[3-4]</sup>。已有大量的研究比较了局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝的优劣和安全性,但是这些研究结果仍存在不少争议。本研究通过Meta分析,旨在比较CRRT中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝的优劣和安全性。

### 1 资料和方法

**1.1 检索策略:**检索 Medline、Embase、Cochrane 图书馆、Web of Science、中国知网和万方数据库发表的在CRRT中对比局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝的随机对照试验(RCT),同时手动检索已确定研究的参考文献,并将搜索结果与已发表的综述进行比较。检索时限为建库至2019年12月。

### 1.2 文献纳入和排除标准

**1.2.1 纳入标准:**① CRRT抗凝方法为局部枸橼酸盐或全身肝素抗凝;② 研究对象为成人患者;③ RCT研究;④ 英文或中文文献。

**1.2.2 排除标准:**① 肝功能衰竭或出血性疾病患者;② 重复报告,质量差的研究。

**1.3 数据提取:**按照Cochrane系统评价的方法,由2名研究者单独检索文献,如存在分歧则由第3名研究者决定。用专用表格提取文献数据,主要收集第一作者、发表年限、患者数、滤器寿命以及相关并发症等资料。主要研究结果为病死率和滤器寿命;次要结果为出血、HIT、代谢性碱中毒和低钙血症。如果不能直接从文献中获得相关均数或标准差,则从已发表的Kaplan-Meier生存曲线中提取数据,或者估计样本大小、中位数、范围和(或)四分位数之间的均值及偏差。

**1.4 统计学分析:**使用RevMan 5.3软件进行Meta分析及发表偏倚评价。二分类变量和连续性变量分别采用相对危险度(RR)、均数差(MD)为效应分析统计量,并计算其95%可信区间(95%CI)。纳入研究结果间的异质性采用 $\chi^2$ 检验进行分析,同时结合 $I^2$ 值定量判断异质性,若各研究间无异质性( $P \geq 0.1, I^2 \leq 50%$ )则使用固定效应模型分析;若各研究间存在异质性( $P < 0.1, I^2 > 50%$ )则使用随机效应模型分析;采用漏斗图评估发表偏倚。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

### 2 结果

**2.1 纳入文献基本情况:**共检索到1065篇文献,筛选后最终纳入16篇RCT研究<sup>[5-20]</sup>、共1229例患者进行Meta分析。纳入研究的基本情况见表1。

表1 连续性肾脏替代治疗(CRRT)中局部枸橼酸抗凝(C组)与全身肝素抗凝(H组)比较 Meta 分析纳入研究的基本情况

研究	发表年份(年)	例数(例)		滤器数(个)		死亡(例)		滤器寿命[h, M(范围)或 $\bar{x} \pm s$ ]		出血(例)		HIT(例)		代谢性碱中毒(例)		低钙血症(例)	
		C组	H组	C组	H组	C组	H组	C组	H组	C组	H组	C组	H组	C组	H组	C组	H组
Bagshaw 等 <sup>[5]</sup>	2005	54	29	212	97	41	24	40(14~72)	20(5~44)	5	13						
Betjes 等 <sup>[6]</sup>	2007	21	27	70	72	0	5	39.0±15.7	42.3±13.6	0	10			0	2	2	0
Brain 等 <sup>[7]</sup>	2014	19	11	96	125	7	3	34.0±32.0	30.7±35.0	1	1						
崔巍等 <sup>[8]</sup>	2011	23	23	23	23			28.2±4.2	20.3±4.3								
Fealy 等 <sup>[9]</sup>	2007	10	10	10	10			16.2±4.2	16.7±8.8	0	0						
Gattas 等 <sup>[10]</sup>	2015	105	107	390	467	28	25	39.7±9.9	23.4±9.3	0	1	0	5				
Hetzel 等 <sup>[11]</sup>	2011	87	83	87	81	41	34	37.5±23.0	26.1±19.0	5	12	4	8			1	0
Kutsogiannis 等 <sup>[12]</sup>	2005	16	14	36	43	13	10	125.5±29.1	41.7±16.9	1	8			1	0	2	0
温海洋等 <sup>[13]</sup>	2009	27	23	27	23			27.0±12.2	20.0±9.1								
Monchi 等 <sup>[14]</sup>	2004	8	12	26	23			84.7±42.2	35.0±14.4	0	1			1	0	1	0
Oudemans-van 等 <sup>[15]</sup>	2009	97	103	97	103	47	65	28.5±15.2	24.7±15.9	6	16	3	4	9	20	6	2
Schilder 等 <sup>[16]</sup>	2014	66	73	66	73	27	29	57.8±34.2	34.2±11.8	5	10	0	6	1	0	4	0
Stucker 等 <sup>[17]</sup>	2015	54	49	54	49	14	14	49±29	28±23	0	4	1	2	3	0	6	1
Tiranathanagul 等 <sup>[18]</sup>	2011	10	10							0	0						
王海涛等 <sup>[19]</sup>	2006	5	7	62	42			29.4±21.0	14.2±8.2	0	0					0	0
杨松涛等 <sup>[20]</sup>	2014	25	21	81	53			19.7±4.3	14.4±2.6	0	2						

注: HIT 为肝素诱导性血小板减少;空白代表文献中未描述

2.2 主要结果

2.2.1 病死率(图1~2):共9项研究对28d病死率或者重症监护病房(ICU)病死率进行了比较。Meta分析显示,局部枸橼酸组和全身肝素组之间病死率差异无统计学意义( $RR=0.95$ , 95%CI为0.83~1.09,  $P=0.47$ )。漏斗图显示纳入研究无明显发表偏倚。

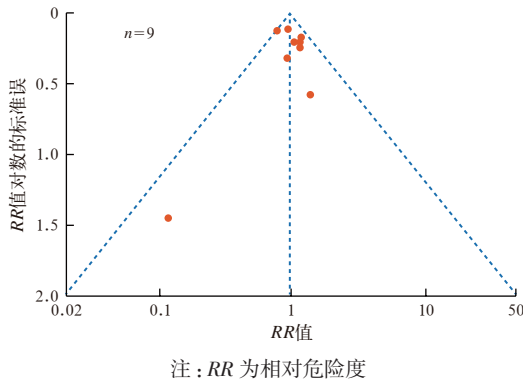


图2 连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝病死率比较 Meta 分析纳入文献发表偏倚漏斗图

研究或亚组	C组		H组		权重 (%)	RR值 M-H, 固定效应模型, 95%CI
	事件	总数	事件	总数		
Bagshaw等 <sup>[5]</sup>	41	54	24	29	14.5	0.92 [0.73, 1.15]
Betjes等 <sup>[6]</sup>	0	21	5	27	2.1	0.12 [0.01, 1.98]
Brain等 <sup>[7]</sup>	7	19	3	11	1.8	1.35 [0.44, 4.18]
Gattas等 <sup>[10]</sup>	28	105	25	107	11.5	1.14 [0.72, 1.82]
Hetzel等 <sup>[11]</sup>	41	87	34	83	16.2	1.15 [0.82, 1.62]
Kutsogiannis等 <sup>[12]</sup>	13	16	10	14	5.0	1.14 [0.76, 1.71]
Oudemans-van等 <sup>[15]</sup>	47	97	65	103	29.3	0.77 [0.60, 0.99]
Schilder等 <sup>[16]</sup>	27	66	29	73	12.8	1.03 [0.69, 1.54]
Stucker等 <sup>[17]</sup>	14	54	14	49	6.8	0.91 [0.48, 1.71]
总计 (95%CI)		519		496	100.0	0.95 [0.83, 1.09]
总事件	218		209			
异质性检验: $Chi^2=8.03$ , $df=8$ ( $P=0.43$ ); $I^2=0\%$						
总体效益检验: $Z=0.71$ ( $P=0.47$ )						

注:RR为相对危险度,95%CI为95%可信区间

图1 连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者中局部枸橼酸抗凝(C组)与全身肝素抗凝(H组)之间病死率比较的 Meta 分析

研究或亚组	C组			H组			权重 (%)	MD IV, 随机效应模型, 95%CI
	均数	标准差	总数	均数	标准差	总数		
Betjes等 <sup>[6]</sup>	39.0	15.7	70	42.3	13.6	72	7.7	-3.30 [-8.14, 1.54]
Brain等 <sup>[7]</sup>	34.0	32.0	96	30.7	35.0	125	6.7	3.30 [-5.57, 12.17]
崔巍等 <sup>[8]</sup>	28.2	4.2	23	20.3	4.3	23	8.1	7.90 [ 5.44, 10.36]
Fealy等 <sup>[9]</sup>	16.2	4.2	10	16.7	8.8	10	7.4	-0.50 [-6.54, 5.54]
Gattas等 <sup>[10]</sup>	39.7	9.9	390	23.4	9.3	467	8.2	16.30 [15.01, 17.59]
Hetzel等 <sup>[11]</sup>	37.5	23.0	87	26.1	19.0	81	7.4	11.40 [ 5.04, 17.76]
Kutsogiannis等 <sup>[12]</sup>	125.5	29.1	36	41.7	16.9	43	6.1	83.80 [73.04, 94.56]
温海洋等 <sup>[13]</sup>	27.0	12.2	27	20.0	9.1	23	7.5	7.00 [ 1.08, 12.92]
Monchi等 <sup>[14]</sup>	84.7	42.2	26	35.0	14.4	23	4.4	49.70 [32.44, 66.96]
Oudemans-van等 <sup>[15]</sup>	28.5	15.2	97	24.7	15.9	103	7.8	3.80 [-0.51, 8.11]
Schilder等 <sup>[16]</sup>	57.8	34.2	66	34.2	11.8	73	6.7	23.60 [14.92, 32.28]
Stucker等 <sup>[17]</sup>	49	29	54	28	23	49	6.3	21.00 [10.94, 31.06]
王海涛等 <sup>[19]</sup>	29.4	21.0	62	14.2	8.2	42	7.5	15.20 [ 9.41, 20.99]
杨松涛等 <sup>[20]</sup>	19.7	4.3	81	14.4	2.6	53	8.2	5.30 [ 4.13, 6.47]
总计 (95%CI)			1125			1187	100.0	15.37 [10.09, 20.65]
异质性检验: $Tau^2=88.16$ , $Chi^2=425.73$ , $df=13$ ( $P<0.00001$ ); $I^2=97\%$								
总体效益检验: $Z=5.71$ ( $P<0.00001$ )								

注:MD为均数差,95%CI为95%可信区间

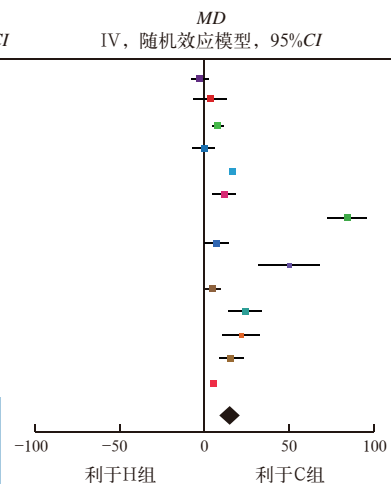
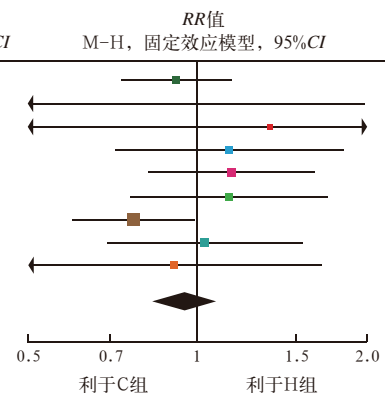
图3 连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者中局部枸橼酸抗凝(C组)与全身肝素抗凝(H组)之间滤器寿命比较的 Meta 分析

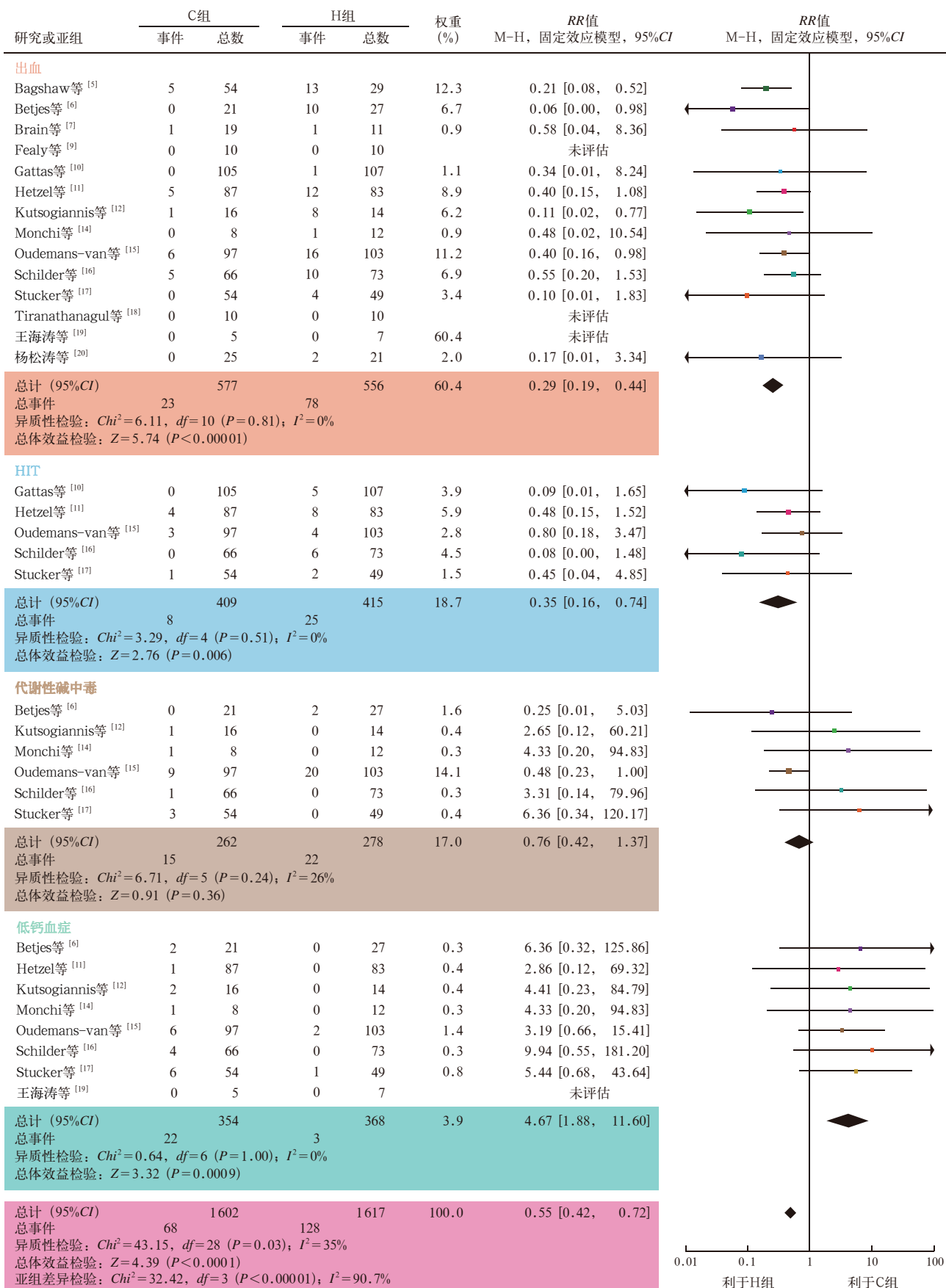
2.2.2 滤器寿命(图3):共14项研究对滤器寿命进行了比较,Meta分析显示,在不考虑肾脏替代治疗模式的情况下,局部枸橼酸组的滤器寿命较全身肝素组延长了15.37h,两组比较差异有统计学意义(95%CI为10.09~20.65,  $P<0.00001$ )。

2.3 次要结果

2.3.1 相关并发症 Meta 分析(图4):局部枸橼酸组患者的出血风险明显低于全身肝素组( $RR=0.29$ , 95%CI为0.19~0.44,  $P<0.00001$ ),HIT发生率也明显低于全身肝素组( $RR=0.35$ , 95%CI为0.16~0.74,  $P=0.006$ )。局部枸橼酸抗凝和全身肝素抗凝均可能引起代谢性碱中毒,两组比较差异无统计学意义( $RR=0.76$ , 95%CI为0.42~1.37,  $P=0.36$ ),但局部枸橼酸组较全身肝素组容易出现低钙血症( $RR=4.67$ , 95%CI为1.88~11.60,  $P=0.0009$ )。

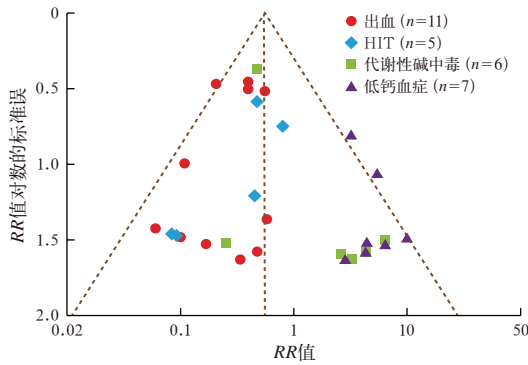
2.3.2 漏斗图(图5):关于出血、HIT、代谢性碱中毒、低钙血症等相关并发症的研究间无明显发表偏倚。





注: HIT为肝素诱导性血小板减少, RR为相对危险度, 95%CI为95%可信区间

图4 连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者中局部枸橼酸抗凝(C组)与全身肝素抗凝(H组)之间相关并发症比较的Meta分析



注: RR 为相对危险度, HIT 为肝素诱导性血小板减少

图5 连续性肾脏替代治疗(CRRT)患者中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝相关并发症比较 Meta 分析纳入文献发表偏倚漏斗图

### 3 讨论

本次 Meta 分析共纳入 16 项 RCT 研究、1 229 例患者,分析显示,CRRT 时局部枸橼酸抗凝和全身肝素抗凝对患者预后影响无明显差异,其中局部枸橼酸抗凝可延长滤器寿命,但容易引起低钙血症,而全身肝素抗凝可增加出血风险和 HIT。

抗凝是 CRRT 能够成功进行的保证。CRRT 时血液引出体外并通过弥散或对流原理代替肾脏功能,如果没有有效的抗凝,就容易出现滤器血栓堵塞,CRRT 失败。局部枸橼酸抗凝和全身肝素抗凝是临床上常用的两种抗凝方式,其中局部枸橼酸抗凝是在血液流经滤器前加入枸橼酸,并在滤器后补充枸橼酸螯合减少的凝血因子钙离子,从而防止凝血和代谢紊乱<sup>[21]</sup>。在肝切除术后并发 AKI 患者进行 CRRT 治疗时,采用枸橼酸抗凝能够显著延长滤器寿命并减少出血风险<sup>[22]</sup>。肝素与抗凝血酶 III 结合形成复合物后可明显增强其活性,加速对内源性凝血因子的灭活作用,从而发挥抗凝作用<sup>[23]</sup>。与前期研究相比<sup>[24-25]</sup>,本次 Meta 分析纳入了更多的 RCT 研究,病例数更多,分析得出局部枸橼酸抗凝可有效延长滤器寿命,提高 CRRT 的治疗效率。

不同抗凝方案所引起的并发症也是导致 CRRT 失败的主要因素。由于肝素抗凝时需要实现全身肝素化,必然增加了 CRRT 过程中出血等风险。在临床上,医生为了避免这类并发症的出现往往会采取相对保守的肝素使用剂量,但肝素化的不完全又可能导致滤器血栓形成,这也是该组患者滤器寿命相对较短的主要原因<sup>[26]</sup>。若 CRRT 采用局部枸橼酸抗凝,一分子的枸橼酸进入体内后就会被肝脏、肌肉、肾脏等代谢产生三分子的碳酸氢根离子,从而

影响机体酸碱内环境稳定,引起代谢性碱中毒或者枸橼酸中毒<sup>[27]</sup>。枸橼酸主要通过螯合钙离子发挥抗凝作用,因而容易诱发低钙血症,临床主要通过检测滤器前和滤器后的钙离子浓度以及 CRRT 血流量进行动态调整来防止低钙血症的发生。此外,也可以在枸橼酸局部抗凝时将连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)置换液录入设计好的计算模型,直观呈现各种搭配方式的结果,从而有利于医务人员的逻辑分析与风险预估<sup>[28]</sup>。

本研究的局限性:首先,未考虑 CRRT 时的前稀释或者后稀释,如果采用前稀释模式时,置换液对血液的稀释作用可以降低滤器的凝血发生率,延长滤器寿命。其次,未区分患者实施 CRRT 的病因,如果患者存在明显出血风险时,临床医生就有可能避免全身肝素抗凝,这些均可造成分析结果的偏差。

### 4 结论

与全身肝素抗凝相比,局部枸橼酸抗凝可以有效延长滤器寿命,减少出血等并发症,可作为重症患者 CRRT 治疗的优先选择。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] Clark WR, Neri M, Garzotto F, et al. The future of critical care: renal support in 2027 [J]. Crit Care, 2017, 21 (1): 92. DOI: 10.1186/s13054-017-1665-6.
- [2] Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis? [J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7 (9): 499-508. DOI: 10.1038/nrneph.2011.88.
- [3] Hanafusa N. Application of continuous renal replacement therapy: what should we consider based on existing evidence? [J]. Blood Purif, 2015, 40 (4): 312-319. DOI: 10.1159/000441579.
- [4] Heung M, Yessayan L. Renal replacement therapy in acute kidney injury: controversies and consensus [J]. Crit Care Clin, 2017, 33 (2): 365-378. DOI: 10.1016/j.ccc.2016.12.003.
- [5] Bagshaw SM, Laupland KB, Boiteau PJ, et al. Is regional citrate superior to systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy? A prospective observational study in an adult regional critical care system [J]. J Crit Care, 2005, 20 (2): 155-161. DOI: 10.1016/j.jcrc.2005.01.001.
- [6] Betjes MG, van Oosterom D, van Agteren M, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation during venovenous hemofiltration in patients at low risk for bleeding: similar hemofilter survival but significantly less bleeding [J]. J Nephrol, 2007, 20 (5): 602-608.
- [7] Brain MJ, Roodenburg OS, Adams N, et al. Randomised trial of software algorithm driven regional citrate anticoagulation versus heparin in continuous renal replacement therapy: the Filter Life in Renal Replacement Therapy pilot trial [J]. Crit Care Resusc, 2014, 16 (2): 131-137.
- [8] 崔巍, 邓小东, 吕胜, 等. 枸橼酸体外抗凝在连续性血液净化治疗中的综合效果观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2011, 32 (12): 1884-1886. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2011.12.002.
- [9] Cui W, Deng XD, Lyu S, et al. The observation on the comprehensive effect of extracorporeal citrate anticoagulation protocol in continuous blood purification [J]. J Qiqihar Univ Med, 2011, 32 (12): 1884-1886. DOI: 10.3969/j.issn.1002-1256.2011.12.002.
- [9] Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, et al. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration [J]. Int J Artif Organs, 2007, 30 (4): 301-307. DOI: 10.1177/039139880703000404.

- [10] Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (8): 1622-1629. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001004.
- [11] Hetzel GR, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial [J]. Nephrol Dial Transplant, 2011, 26 (1): 232-239. DOI: 10.1093/ndt/gfq575.
- [12] Kutsogiannis DJ, Gibney RT, Stollery D, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement in critically ill patients [J]. Kidney Int, 2005, 67 (6): 2361-2367. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2005.00342.x.
- [13] 温海洋, 陈亮, 卜会驹, 等. 两种不同抗凝方法在连续性静脉血液透析滤过中应用的对比研究 [J]. 临床和实验医学杂志, 2009, 8 (5): 25-27. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2009.05.013.
- Wen HY, Chen L, Bu HJ, et al. A comparative study on anticoagulation with sodium citrate or heparin in continuous venovenous hemodiafiltration [J]. J Clin Exp Med, 2009, 8 (5): 25-27. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2009.05.013.
- [14] Monchi M, Berghmans D, Ledoux D, et al. Citrate vs. heparin for anticoagulation in continuous venovenous hemofiltration: a prospective randomized study [J]. Intensive Care Med, 2004, 30 (2): 260-265. DOI: 10.1007/s00134-003-2047-x.
- [15] Oudemans-van SHM, Bosman RJ, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration [J]. Crit Care Med, 2009, 37 (2): 545-552. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181953e5e.
- [16] 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. DOI: 10.1186/s13054-014-0472-6.
- [17] 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, 19: 91. DOI: 10.1186/s13054-015-0822-z.
- [18] Tiranathanagul K, Jearnsujitwimol O, Susantitaphong P, et al. Regional citrate anticoagulation reduces polymorphonuclear cell degranulation in critically ill patients treated with continuous venovenous hemofiltration [J]. Ther Apher Dial, 2011, 15 (6): 556-564. DOI: 10.1111/j.1744-9987.2011.00996.x.
- [19] 王海涛, 毛永辉, 李胜利, 等. 枸橼酸-葡萄糖抗凝溶液在高危出血患者连续性血液净化中的应用 [J]. 中华肾脏病杂志, 2006, 22 (3): 166-169. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.03.010.
- Wang HT, Mao YH, Li SL, et al. ACD: a solution as anticoagulant in continuous blood purification for patients at high risk of bleeding [J]. Chin J Neaerol, 2006, 22 (3): 166-169. DOI: 10.3760/j.issn:1001-7097.2006.03.010.
- [20] 杨松涛, 丁秋玲, 李斌, 等. 不同抗凝技术在危重症患者实施连续性肾脏替代治疗中的应用比较 [J]. 中日友好医院学报, 2014, 28 (4): 208-211. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2014.04.004.
- Yang ST, Ding QL, Li B, et al. Comparison of anticoagulation using regional heparin, citrate and low molecular weight heparins for continuous renal replacement therapy in critically ill patients [J]. J China-Japan Friendship Hosp, 2014, 28 (4): 208-211. DOI: 10.3969/j.issn.1001-0025.2014.04.004.
- [21] Oudemans-van SHM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill [J]. Blood Purif, 2010, 29 (2): 191-196. DOI: 10.1159/000245646.
- [22] 张春, 林婷, 张靖菡, 等. 局部枸橼酸抗凝在肝切除术后急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中临床疗效评价 [J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30 (8): 777-782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013.
- Zhang C, Lin T, Zhang JY, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy [J]. Chin Crit Care Med, 2018, 30 (8): 777-782. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013.
- [23] Shen JI, Winkelmayer WC. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis [J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60 (3): 473-486. DOI: 10.1053/j.ajkd.2012.03.017.
- [24] 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. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.030.
- [25] Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. Intensive Care Med, 2012, 38 (1): 20-28. DOI: 10.1007/s00134-011-2438-3.
- [26] Davenport A. Optimization of heparin anticoagulation for hemodialysis [J]. Hemodial Int, 2011, 15 Suppl 1: S43-48. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2011.00601.x.
- [27] Tolwani A, Wille KM. Advances in continuous renal replacement therapy: citrate anticoagulation update [J]. Blood Purif, 2012, 34 (2): 88-93. DOI: 10.1159/000342378.
- [28] 武云珍, 张玉霞, 王鹏, 等. CVVH 模式下置换液及枸橼酸输注的数学计算模型设计与分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2019, 31 (6): 725-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.013.
- Wu YZ, Zhang YX, Wang P, et al. A mathematical calculation model of replacement fluid and citric acid infusion in continuous veno-venous hemofiltration [J]. Chin Crit Care Med, 2019, 31 (6): 725-730. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2019.06.013.

(收稿日期: 2020-01-22)

## • 科研新闻速递 •

**Vericiguat 可改善高危心力衰竭患者预后**

Vericiguat 是一种新型口服的可溶性鸟苷酸环化酶激动剂,其在心力衰竭和射血分数降低的患者中疗效尚不清楚。为此,有学者进行了一项临床试验,旨在评价 Vericiguat 对住院或接受静脉利尿剂的心力衰竭和射血分数降低患者的治疗效果。在第 3 期随机双盲安慰剂对照试验中,研究人员纳入了 5 050 例慢性心力衰竭(美国纽约心脏病协会心功能分级 II ~ IV 级)且射血分数 < 0.45 的患者,分别接受 Vericiguat (目标剂量为 10 mg、每日 1 次)或安慰剂,以及基于指南的药物疗法。主要评价指标是因心血管原因死亡或因心力衰竭而首次住院的复合终点事件发生率。结果显示:在 10.8 个月的中位随访期间,Vericiguat 组 2 526 例患者中有 897 例 (35.5%) 发生了主要复合终点事件,安慰剂组 2 524 例患者中有 972 例 (38.5%) 发生了主要复合终点事件 [ 风险比 (HR) = 0.90, 95% 可信区间 (95%CI) 为 0.82 ~ 0.98, P = 0.02 ]。Vericiguat 组 691 例患者 (27.4%)、安慰剂组 747 例患者 (29.6%) 因心力衰竭住院 (HR = 0.90, 95%CI 为 0.81 ~ 1.00)。Vericiguat 组 414 例患者 (16.4%)、安慰剂组 441 例患者 (17.5%) 因心血管原因死亡 (HR = 0.93, 95%CI 为 0.81 ~ 1.06)。Vericiguat 组和安慰剂组分别有 9.1%、7.9% 的患者出现症状性低血压 (P = 0.12), 分别有 4.0%、3.5% 的患者出现晕厥 (P = 0.30)。研究人员据此得出结论:高危心力衰竭患者接受 Vericiguat 治疗后,因心血管原因死亡或因心力衰竭住院的发生率降低。

罗红敏, 编译自《N Engl J Med》, 2020, 382 (20): 1883-1893