

3 种不同抗凝剂在 CRRT 治疗中抗凝疗效及安全性分析^{*}

邓 毅,陈晓梅,向 睿,梁 颇(重庆市合川区人民医院重症医学科 401520)

【摘要】 目的 观察比较普通肝素、低分子肝素和枸橼酸钠 3 种抗凝剂在连续性肾脏替代疗法(CRRT)治疗中的抗凝效果及其安全性进行分析评价。**方法** 选择 2013 年 1 月至 2014 年 8 月于该院进行 CRRT 治疗的 72 例患者作为研究资料,双盲法随机分为普通肝素组(A 组)、低分子肝素组(B 组)和枸橼酸钠组(C 组),每组各 24 例。比较 3 组的抗凝有效性(血滤器有无凝血发生及血滤器寿命)、安全性(治疗前后活化部分凝血活酶时间、血小板计数、肌酐和总胆红素变化)、出血并发症事件(48 h 内股静脉/颈静脉穿刺点、消化道和皮肤黏膜等有无出血)。**结果** C 组血滤器抗凝效果显著优于 A、B 组,差异具有统计学意义($P<0.05$),A 组血滤器使用寿命显著低于 B、C 组($P<0.05$),但 B、C 组血滤器使用寿命比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前 A、B、C 组患者活化部分凝血活酶时间、血小板计数、肌酐和总胆红素比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后 C 组活化部分凝血活酶时间与 A、B 组相比,明显升高($P>0.05$)。治疗后 B、C 组血小板计数、肌酐和总胆红素指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),但均显著优于 A 组($P<0.05$);A 组共发生 8 例出血并发症事件,发生率为 33.3%,与 B、C 组相比,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 枸橼酸钠及低分子肝素在增加血滤器使用寿命、减少血小板减少症及出血并发症方面均具有较理想的效果,在充分遵循个体化原则的基础上,可优先考虑枸橼酸钠,以确保 CRRT 顺利进行。

【关键词】 普通肝素; 低分子肝素; 枸橼酸钠; CRRT; 安全性

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2016.09.017 文献标志码:A 文章编号:1672-9455(2016)09-1199-03

Three different anticoagulants in the treatment of CRRT efficacy and safety analysis^{*} DENG Yi, CHEN Xiao-mei, XIANG Rui, LIANG Po (Department of Severe Medical Science, Hechuan District People's Hospital, Chongqing 401520, China)

【Abstract】 Objective To compare the curative effect of unfractionated heparin, low molecular heparin, sodium citrate three anticoagulants in CRRT anticoagulation effect and evaluate their security. **Methods** Totally 72 patients in the hospital treated by CRRT from January 2013 to August 2014 were taken as research materials, double blind method were randomly divided into unfractionated heparin group (group A), low molecular weight heparin group (group B) and sodium citrate group (C group), with 24 cases in each group. The anticoagulant effectiveness (blood filter with and without coagulation and blood filter life), safety (treatment before and after the APTT, PLT, Cre, TB changes) and bleeding complications (within 48 hours of the femoral vein / jugular vein puncture point, digestive tract, skin and mucous membrane events there is no bleeding) were compared in three groups. **Results** The anticoagulant effect of C group was significantly better than that of A and B two groups, with statistical significance ($P<0.05$). The service life of A group was significantly lower than that of B and C two groups ($P<0.05$), but the B and C two groups of blood filter service life compared, statistical difference was not obvious ($P>0.05$). Before treatment, A, B, C three groups of patients with APTT, PLT, Cre, BT comparison, there was no significant statistical difference ($P>0.05$). After treatment, the APTT group C was significantly higher ($P>0.05$) compared with the two groups of B and A. After treatment, There was no significant difference of PLT, Cre, BT indicators in B and C group ($P>0.05$), but was significantly higher than that of group A ($P<0.05$); A group had 8 cases of bleeding complications and the incidence rate was 33.3%. There were statistical significance when compared with group B and group C ($P<0.05$). **Conclusion** Sodium citrate and low molecular weight heparin has ideal effect in increasing blood filter life, reducing hit and bleeding complications. The sodium citrate should be given priority to ensure the smooth progress of CRRT on the basis of principle of individual.

【Key words】 unfractionated heparin; low molecular heparin; sodium citrate; CRRT; safety

连续性肾脏替代疗法(CRRT)是 1 种体外血液净化治疗的方法之一,是近 30 年来新的技术。CRRT 中的血液过滤器通过模仿哺乳动物肾小球的对流清除机制,更加贴合健康生

理,能有效清除代谢产物和有害生物活性物质,提高血流动力学的稳定性,提供营养支持,保持水、电解质及酸碱度的平衡,维持和调节机体内环境的稳定,从而促进患者康复和肾功能的

^{*} 基金项目:重庆市卫生和计划生育委员会医学科学研究基金资助项目(2013-2-229)。

作者简介:邓毅,男,主治医师,本科,主要从事重症医学方面研究。

恢复^[1]。尤其是对于全身性炎性反应综合征(SIRS)、多器官功能障碍综合征(MODS)、急性呼吸窘迫综合征(ARDS)等需要进行血液净化的重症患者,凭借上述优势,已在临床治疗中发挥了重要作用^[2]。血液不同于一般的流动液体,具有与血管内皮细胞以外的物质接触时就会发生凝固的特性。针对这一特性,体外循环的血液需要抗凝处理。若抗凝不充分,会造成超滤率下降和溶质清除不彻底,继而导致血滤器因发生凝血而更换,增加患者痛苦的同时还加重了医疗负担^[3]。目前临床CRRT治疗中使用的抗凝剂主要有普通肝素、低分子肝素和枸橼酸钠。对不同抗凝剂使用尚存争议,未达成共识,本研究通过对CRRT治疗中3种不同抗凝剂的抗凝效果及安全性进行评价分析,旨在更好指导今后临床工作,为CRRT患者带来更多福音,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择2013年1月至2014年8月于本院进行CRRT治疗的72例患者作为研究资料,双盲法随机分为普通肝素组(A组)、低分子肝素组(B组)和枸橼酸钠组(C组),每组24例。入组标准:(1)患者均采取连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式治疗。(2)本研究通过本院伦理委员会批准,患者知情并签署知情协议书。(3)无严重肝脏疾病者,肝素、低分子肝素、枸橼酸钠使用无禁忌者。(4)活化部分凝血活酶时间(APTT)<45 s,凝血酶原国际标准化率(INR)<1.8,血小板计数(PLT)>100×10⁹/L。其中A组男性14例,女性10例,平均年龄(53.1±9.7)岁,SIRS 8例,MODS 9例,ARDS 7例,采用普通肝素进行抗凝;B组男性12例,女性12例,平均年龄(52.8±8.5)岁,SIRS 10例,MODS 8例,ARDS 6例,采用低分子肝素进行抗凝;C组男性11例,女性13例,平均年龄(54.1±10.3)岁,SIRS 9例,MODS 11例,ARDS 4例,采用枸橼酸钠进行抗凝。3组间患者在年龄、性别和病情等方面的差异无统计学意义($P>0.05$),提示研究中具有可比性。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 CRRT方法^[4] 采用中心静脉插管(股静脉、颈静脉)置留双腔导管建立血管通路,应用血泵驱动进行体外循环。CRRT机:金宝 Prismaflex,血滤器型号 M100。A、B组置换液:生理盐水 2 500 mL、水 1 000 mL、5%葡萄糖注射液 100 mL、10%KCl注射液 10 mL、25%MgSO₄注射液 3 mL、10%葡萄糖酸钙注射液 30 mL、5%NaHCO₃ 另外泵入。C组置换液:生理盐水 2 000 mL、5%葡萄糖注射液 500 mL、10%KCl注射液 5 mL、10%葡萄糖酸钙及 5%NaHCO₃ 另外泵入。采用前后稀释方式输入,并依据血气分析结果对置换液进行调整。

1.2.2 抗凝方案 A组:首剂10~20 mg(20 U/kg),之后每小时追加2.5~5.0 mg。B组:血液透析前半小时静脉注射,首剂负荷剂量2 000~3 000 U,之后每5 h追加20~30 U/kg进行剂量维持,依据抗Ⅹa因子水平调整剂量,每日最大剂量为18 000 U。C组:4%枸橼酸钠按150~200 mL/h流速从血滤器前端经PBP泵输入,CaCl₂血滤器后透析管路静脉端按15~20 mL/h泵入,每2 h进行血气分析,检测游离钙结合情况,依据结果对枸橼酸钠和CaCl₂进行调整。

1.3 方法 (1)抗凝有效性。比较血滤器有无凝血发生及血滤器寿命。其中凝血标准:0级,血滤器无凝血或数条纤维凝血;Ⅰ级,血滤器少部分纤维凝血;Ⅱ级,血滤器半数以上纤维凝血;Ⅲ级,血滤器大部分纤维凝血。凝血大于或等于Ⅱ级凝

血标准时间视为血滤器使用寿命。(2)安全性。比较治疗前后APTT、PLT、肌酐(Cre)、总胆红素(TB)变化。(3)出血并发症事件。观察治疗后48 h内股静脉/颈静脉穿刺点、消化道、皮肤黏膜等有无出血。

1.4 统计学处理 采用SPSS 19.0统计软件对数据进行处理分析,正态资料组间比较采用*t*检验,计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 抗凝有效性及血滤器使用寿命比较 C组血滤器抗凝效果显著优于A、B组,差异具有统计学意义($P<0.05$),A组血滤器使用寿命显著低于B、C组($P<0.05$),但B、C组在抗凝效果及血滤器使用寿命上比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表 1 3 组患者抗凝有效性及血滤器使用寿命比较

组别	<i>n</i>	0 级 (<i>n</i>)	Ⅰ 级 (<i>n</i>)	Ⅱ 级 (<i>n</i>)	Ⅲ 级 (<i>n</i>)	血滤器使用 寿命(h)
A 组	24	7	8	8	1	19.3±4.3
B 组	24	8	12	2	2	26.9±7.8
C 组	24	12	10	2	0	28.3±8.1

2.2 治疗前后 APTT、PLT、Cre、BT 指标变化情况 治疗前A、B、C组患者APTT、PLT、Cre和BT比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后C组APTT与A、B组相比,明显升高($P>0.05$);治疗后B、C组PLT、Cre和TB指标比较差异无统计学意义($P>0.05$),但均显著优于A组($P<0.05$),见表2。

表 2 治疗前后 APTT、PLT、Cre 和 TB 指标变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别		APTT (s)	PLT (×10 ⁹ /L)	Cre (μmol/L)	TB (μmol/L)
A 组	治疗前	39.8±14.8	62.4±21.4	428.7±134.8	38.6±22.5
	治疗后	45.1±12.7	57.4±18.6	168.2±43.1	32.7±18.8
B 组	治疗前	38.3±13.5	61.4±22.5	426.2±141.7	35.7±20.8
	治疗后	54.1±13.6	48.0±20.5	180.5±67.3	24.7±13.3
C 组	治疗前	40.1±18.5	59.8±19.4	423.6±127.2	37.4±23.2
	治疗后	59.4±20.6	47.5±18.3	178.8±53.5	25.4±14.6

2.3 出血并发症事件比较 A组共发生8例出血并发症事件,发生率为33.3%,与B、C组相比,差异有统计学意义($P<0.05$),见表3。

表 3 出血并发症事件比较

组别	<i>n</i>	穿刺点出血 [<i>n</i> (%)]	消化道出血 [<i>n</i> (%)]	皮肤黏膜出血 [<i>n</i> (%)]	发生率 (%)
A 组	24	4(16.7)	2(8.3)	2(8.3)	33.3
B 组	24	2(8.3)	0(0.0)	2(8.3)	16.6
C 组	24	2(8.3)	1(4.2)	0(0.0)	12.5

3 讨 论

CRRT 由于其血流动力学稳定、超滤效果佳,对氮质血症和电解质、酸碱平衡紊乱的控制更稳定,且具有抗炎性反应、调

节免疫状态的作用,且随着 CRRT 技术与方法的不断完善与成熟,其在临床 ICU 重症病房中应用越来越广泛,为 SIRS、MODS、ARDS 等重症患者带来了福音^[5]。CRRT 作为 1 种体外血液净化方法,当血液从体外回流至体内时,血液中的成分与外源性物质接触激发内源性凝血系统的同时,促进了相关凝血因子的释放,从而扩大了经典凝血途径,使血滤器发生凝血。再加上患者长期治疗且多伴有出血倾向,因此 CRRT 治疗中探寻出 1 种积极有效的抗凝方案显得尤为重要。

普通肝素是 1 种以黏多糖为主要成分的酸性糖胺聚糖,作为抗凝剂用于临床已有半个多世纪。其主要通过抗凝血酶-Ⅲ(AT-Ⅲ)、肝素辅因子Ⅱ(HC-Ⅱ)作用于凝血酶,起到抗凝效果。由于成本低,易监测,临床使用较为广泛。由于抗凝效果主要依赖于 AT-Ⅲ对凝血酶的抑制,因此对于部分 AT-Ⅲ不足或缺乏的患者,抗凝效果显著较低。此外,大剂量的肝素应用可诱发血小板减少症(HIT)的发生,研究显示,即使低剂量的肝素,长期使用后还是存在较高的出血风险(发生率 20%~50%,病死率 15%)^[6]。本研究中 A 组患者治疗 48 h 内发生 8 例出血事件,出血事件发生率 3 组中最高达 33.3%,血滤器使用寿命较短,为(19.3±4.3)h,与其具有延长 APTT 时间、诱发 HIT 及过量抗凝会加重出血等有关,因此,治疗中需持续监测 APTT,且对肝衰竭、存在严重出血倾向及围术期的高危出血患者慎用^[7]。

低分子肝素是由普通肝素降解所得,相对分子质量约 5×10^3 。同普通肝素相比,对凝血因子Ⅱa 的抗性较强,对血小板数量的影响较小,与血浆蛋白结合率低,生物利用度高,药代动力学也更加稳定。低分子肝素使用的剂量多依据患者体内Ⅱa 的水平进行调整,因此 CRRT 治疗中必须增加对Ⅱa 水平的监测,确保维持在 0.25~0.35 U/mL 的安全范围内^[8]。此外,代谢时间久,不易被血精蛋白所中和,亦可导致血小板减少发生,再加上监测手段的复杂性,一定程度上限制了其临床的使用,目前临床多用于有严重出血倾向的危重患者^[9]。

枸橼酸钠抗凝方案通过使用无钙透析液,从体外循环血液回路动脉端输入枸橼酸钠,与血液中游离的钙离子结合,形成螯合物枸橼酸钙,阻止凝血酶原转变为凝血酶,达到体外抗凝的作用,同时在血液回路静脉端输入 CaCl₂,以补充血液中的钙离子^[10]。形成的枸橼酸钙在肝脏内被代谢为 Ca²⁺及 HCO₃⁻,对多数患者都适用,仅少数肝功能障碍或严重的低氧血症患者慎用。抗凝过程中无需血流量很大,且血滤器很少发生凝血,此次研究中 C 组血滤器凝血等级多为 0 级、Ⅰ级,Ⅱ级仅 2 例,血滤器使用寿命达(28.3±8.1)h,治疗后 APTT 与 A、B 2 组相比,明显升高($P>0.05$)。但是在 CRRT 治疗中应严密监测血钙水平,确保维持在 0.2~0.4 mmol/L 的有效范围内,同时注意避免 HCO₃⁻可能引起的碱性中度过度。

积极有效的抗凝方案是保证 CRRT 顺利进行的必要保证,体外血液净化时不仅要充分抗凝,保证体外循环的血液不发生凝固,阻止纤维蛋白原等附着于透析膜使透析清除率下降;还应避免过度抗凝,以免引起或加重出血。因此,治疗前应

对患者的凝血功能、出血倾向等作出全面评估,根据血透患者个体差异,选择合适的抗凝剂和恰当的抗凝方法,从而达到治疗的个体化原则。本研究中通过对普通肝素、低分子肝素和枸橼酸钠 3 种不同抗凝剂在 CRRT 中的抗凝效果及安全性分析,发现普通肝素对血小板存在较大的影响,因而也直接增加了患者治疗过程中出血的风险,同时极大地缩短了血滤器的使用寿命,其抗凝疗效及安全性均显著低于 B、C 组。C 组除在延长 APTT 上显著优于 B 组外,在其余指标上与 B 组相比差异无统计学意义。提示低分子肝素和枸橼酸钠均可作为安全有效的抗凝剂应用于 CRRT 治疗中。但本研究由于存在患者例数及病情种类较少、观察时间短等缺陷,只能得出部分经验对临床工作进行指导,有待后续进一步完善研究。

综上所述,低分子肝素和枸橼酸钠在增加血滤器使用寿命、减少 HIT 及出血并发症方面均具有较理想的效果,在充分遵循个体化原则的基础上,可优先考虑枸橼酸钠,以确保 CRRT 顺利进行。

参考文献

- [1] 王美兰,陆玉梅,谢幸尔,等.不同抗凝方式 CRRT 在危重型肾综合征出血热中的应用及护理[J].实用临床医药杂志,2015,19(2):23-26.
- [2] 陈春艳,胡岗,梅喜平,等.不同抗凝技术对 CRRT 滤器使用时间的观察[J].湖北理工学院学报,2013,29(2):50-52.
- [3] 王磊,杜慧明,孙悦,等.比较低分子肝素两种静脉给药方式在连续性肾脏替代治疗中的应用[J].中国血液净化,2010,9(3):143-146.
- [4] 何润芝,邓湘辉.重症患者血液净化不同抗凝方式的比较[J].大家健康:学术版,2015,9(12):10-12.
- [5] Ronco C, Bellomo R. Acute renal failure and multiple organ dysfunction in the ICU: from renal replacement therapy (RRT) to multiple organ support therapy (MOST) [J]. Int J Artif Organs, 2002, 25(8): 733-747.
- [6] 杜虹,李璟,郑荣,等.肾综合征出血热连续性肾脏替代治疗及肝素抗凝的应用研究[J].解放军医药杂志,2014,26(4):46-49.
- [7] Ostermann M, Dickie H, Tovey L, et al. Heparin algorithm for anticoagulation during continuous renal replacement therapy[J]. Crit Care, 2010, 14(3): 419-420.
- [8] 廖宇捷,张凌,付平.连续性肾脏替代治疗抗凝剂的应用[J].西部医学,2011,23(2):289-291.
- [9] 彭博,李昂.肾替代治疗时不同抗凝方法血滤效果的临床观察[J].医学信息:中旬刊,2010,5(9):2381-2383.
- [10] 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.

(收稿日期:2015-11-20 修回日期:2016-01-10)