

· 临床研究 ·

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2019.13.023

局部枸橼酸与普通肝素抗凝用于重症患者血液净化的价值比较*

王晓蕾¹, 姚明慧¹, 曹燕秋¹, 王秋艳¹, 刘秀娟²

(1. 河北省秦皇岛军工医院, 河北 秦皇岛 066000; 2. 河北省秦皇岛市第一医院, 河北 秦皇岛 066000)

摘要:目的 比较局部枸橼酸与普通肝素抗凝用于重症监护病房(ICU)患者血液净化治疗的价值。方法 选取医院ICU收治的行血液净化治疗的住院患者80例,按抗凝方式的不同分为A组(43例)与B组(37例)。两组均予血液净化治疗,A组予局部枸橼酸治疗,B组予普通肝素治疗。结果 A组每次治疗时间、平均治疗次数、单次治疗时间达标率分别为(13.58±3.24)h、(3.77±0.63)次和74.07%,显著高于B组的(7.52±2.47)h、(3.36±0.54)次和62.10% ($P<0.05$);A组滤器凝血分级显著低于B组 ($P<0.05$);A组滤器更换率为4.94%,显著低于B组的16.94% ($P<0.05$);两组治疗前后不同时间点的pH与血Na⁺浓度未见明显变化 ($P>0.05$),治疗4,8,12h后的血Ca²⁺浓度均较治疗前显著升高 ($P<0.05$),但仍处于正常范围;A组出血发生率为1.85%,显著低于B组的9.68% ($P<0.05$)。结论 局部枸橼酸抗凝的单次治疗时间更长,可减少体外凝血的发生,避免频繁更换滤器,且出血风险小。

关键词:重症监护病房;血液净化;局部枸橼酸;普通肝素;抗凝;临床疗效

中图分类号:R969.4;R973+.2

文献标识码:A

文章编号:1006-4931(2019)13-0073-03

Comparison of the Value of Regional Citrate Anticoagulation and Unfractionated Heparin Anticoagulation for Blood Purification in Patients in Intensive Care Unit

WANG Xiaolei¹, YAO Minghui¹, CAO Yanqiu¹, WANG Qiuyan¹, LIU Xiujuan²

(1. Qinhuangdao Military Industrial Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China 066000; 2. Qinhuangdao First Hospital, Qinhuangdao, Hebei, China 066000)

Abstract:Objective To compare the value of regional citrate anticoagulation and unfractionated heparin anticoagulation for blood purification in patients in the intensive care unit(ICU). **Methods** Totally 80 patients admitted to ICU for blood purification were selected and divided into group A(43 cases) and group B(37 cases) according to different anticoagulation methods. Both groups were treated with blood purification. Group A was treated with regional citrate anticoagulation, while group B was treated with heparin anticoagulation. **Results** The each treatment time, average times of treatment and compliance rate of single treatment time in group A were (13.58±3.24) h, (3.77±0.63) times and 74.07%, which were significantly higher than (7.52±2.47) h, (3.36±0.54) times and 62.10% in group B ($P<0.05$). The coagulation grading of filter in group A was significantly lower than that in group B ($P<0.05$). The replacement rate of filter in group A was 4.94%, which was significantly lower than 16.94% in group B ($P<0.05$). There were no significant changes in pH and the concentration of blood Na⁺ at different time points before and after treatment between the two groups ($P>0.05$), the concentration of blood Ca²⁺ in the two groups were significantly increased at 4,8 and 12 h after treatment ($P<0.05$), and still within normal limits. The incidence of bleeding in group A was 1.85%, which was significantly lower than 9.68% in group B ($P<0.05$). **Conclusion** The regional citrate anticoagulation has longer single treatment time, it can reduce *in vitro* coagulation, avoid frequent replacement of filters and has low risk of bleeding.

Key words:intensive care unit;blood purification;regional citrate;unfractionated heparin;anticoagulation;clinical efficacy

*基金项目:河北省秦皇岛市科学技术局2016年市级科技计划(第二批)项目[201602A227]。

第一作者:王晓蕾,女,大学本科,主治医师,研究方向为重症患者血液净化,(电子信箱)wang_xter@163.com。

- 效观察[J]. 浙江中医学院学报,1997,21(3):39.
- [6] 李天罡,李天望. 半夏泻心汤加味联合马来酸曲美布汀治疗肠易激综合征的临床观察[J]. 光明中医,2012,27(12):2422-2423.
- [7] 李宗莲. 半夏泻心汤加味治疗腹泻型肠易激综合征疗效观察[J]. 实用中医内科学,2009,23(2):54.
- [8] 林跃明,陈碧虹. 加味半夏泻心汤治疗腹泻型肠易激综合征42例[J]. 福建中医药,2010,41(4):30-31.
- [9] 温庆华,袁泉英. 加味半夏泻心汤治疗肠易激综合征86例[J]. 江西中药,2009,8(40):33.
- [10] 王穗生. 半夏泻心汤加味合双歧杆菌活菌胶囊治疗腹泻型肠易激综合征临床观察[J]. 现代医院,2011,11(1):76-77.
- [11] 董其武,曹永芬. 半夏泻心汤治疗寒热错杂型肠易激综合征36例[J]. 实用中西医结合临床,2009,9(5):55-56.
- [12] 詹程鹏,潘 锋,张 涛. 基于血浆及结肠黏膜 Ghrelin 变化探讨半夏泻心汤干预腹泻型肠易激综合征临床研究[J]. 中华中医药学刊,2011,29(11):2589-2591.
- [13] 让建忠. 半夏泻心汤加味治疗肠易激综合征29例[J]. 光明中医,2010,25(3):450.
- [14] 高发武,代会容. 半夏泻心汤治疗腹泻型肠易激综合征患者疗效及生活质量的影响[J]. 中国保健营养,2017,27(21):379.
- [15] 毛丽娟,韩树堂. 肠易激综合征中西医结合诊疗进展[J]. 中西医结合研究,2011,3(1):28-30.

(收稿日期:2018-09-18)

血液净化是重症监护室(ICU)患者的重要治疗手段,对于中毒、肾功能衰竭、全身炎症反应综合征等患者的抢救具有重要意义^[1]。血液净化的实施以良好的抗凝技术为前提,多选择肝素或低分子肝素作为抗凝剂^[2],但ICU患者多病情危重、出血风险大,使常规抗凝方案的应用受到限制。局部枸橼酸抗凝技术为新型抗凝技术,可降低出血发生率^[3],在伴血小板减少症或凝血功能障碍患者中已得到应用,但临床尚未普遍开展^[4]。局部枸橼酸抗凝技术用于ICU患者理论上存在一定优势,但较缺乏临床研究。本研究对比了局部枸橼酸与普通肝素抗凝在ICU血液净化治疗中的应用效果。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取秦皇岛军工医院和秦皇岛市第一医院ICU于2016年7月至2017年6月收治的住院患者80例,均行血液净化治疗,年龄大于18岁;无明显出血或活动性出血;无血液净化治疗禁忌证。按抗凝方式的不同分为局部枸橼酸组(A组,43例)与普通肝素组(B组,37例)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。详见表1。

表1 两组患者一般资料比较

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	APACHE II 评分 ($\bar{X} \pm s$,分)	疾病类型(例)		
				慢性肾功能衰竭	急性重症胰腺炎	脓毒症
A组($n=43$)	20/23	55.68 $\pm$ 7.34	15.86 $\pm$ 2.01	20	15	8
B组($n=37$)	21/16	57.29 $\pm$ 8.30	16.21 $\pm$ 1.92	18	12	7
χ^2/t 值	0.034	0.921	0.793	0.056		
P 值	0.853	0.360	0.430	0.973		

注:APACHE II为急性生理学及慢性健康状况评分系统。

1.2 方法

所有患者均采用血液净化治疗:经股或颈内静脉穿刺置入11.5F双腔导管(国产艾贝尔)建立临时血管通路,用AQUARIUS型床旁血液净化机(美国百特公司)及配套的血液透析器管路,预冲液选用HF1200型生理盐水,每次1000 mL。选择连续性静脉-静脉血液滤过模式。A组:将4%枸橼酸钠抗凝剂(四川南格尔生物科技有限公司,国药准字H20058913,规格为每支180 mL:7.2 g)经输液器连接在动脉端泵前补液口(即血泵前);静脉端经微量泵泵入10%葡萄糖酸钙注射液,取三通连接在中心静脉输液管、延长管与微量泵连接;选择前稀释方式,置换液流速2500 mL/h,血流速度开始时设为80~100 mL/min,确认生命体征平稳后逐渐增至190 mL/min,枸橼酸钠抗凝剂初始剂量设定为初始血流速度的1.2~1.5倍,待患者生命体征平稳后调整为240 mL/h;用输液器控制滴速,10%葡萄糖酸钙的输注速度为20 mL/h起。B组:予达肝素

钠注射液(Vetter Pharma-Fertigung GmbH & Co. KG,注册证号H20120344,规格为每支0.2 mL:2500 U),首剂负荷量25~30 U/kg,静脉滴注,后以5~10 U/(kg·h)的速度持续血泵前泵入,开始4 h内间隔1 h检测活化部分凝血活酶时间,之后每4 h监测1次,据此调整肝素钠用量,确保活化部分凝血活酶时间维持在50~70 s。

1.3 观察指标

血液净化治疗:比较两组每次治疗时间、预计每次治疗时间、平均治疗次数、单次治疗时间达标率。治疗时间达标率=(单次达标次数)/总次数 $\times$ 100%。治疗时间达标^[5]为每次治疗12 h以上。

体外凝血:观察滤器凝血情况,分为4级^[6]。透析器及管路未见凝血或仅可见数条纤维凝血,为0级;透析器及管路可见部分凝血或成束纤维凝血,为I级;透析器及管路可见严重凝血或半数以上纤维凝血,为II级;需更换透析器,为III级。0~I级表示抗凝效果良好,II~III级表示抗凝效果欠佳。比较两组患者每次治疗的滤器凝血分级及滤器更换率。

体内电解质指标:比较每次治疗前及治疗4,8,12 h时的电解质指标,包括pH、血Ca²⁺浓度、血Na⁺浓度,于滤器前、外周动脉导管处采血测定。

并发症:记录整个治疗过程中并发症发生情况及发生次数,包括出血、低钙血症、枸橼酸中毒。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0统计学软件分析。计量资料以 $\bar{X} \pm s$ 表示,行 t 检验;计数资料以率(%)表示,行 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

结果见表2至表4。A组患者在162次治疗过程中,共发生3例出血(1.85%),显著低于B组124次治疗中的12例(9.68%, $\chi^2=8.655$, $P=0.003$),均暂停

表2 两组患者血液净化治疗一般情况比较

组别	每次治疗时间 ($\bar{X} \pm s$,h)	治疗次数 ($\bar{X} \pm s$,次)	治疗时间达标	
			总治疗次数	达标[次(%)]
A组	13.58 $\pm$ 3.24	3.77 $\pm$ 0.63	162	120(74.07)
B组	7.52 $\pm$ 2.47	3.36 $\pm$ 0.54	124	77(62.10)
t/χ^2 值	9.287	3.098	4.701	
P 值	0.000	0.003	0.030	

表3 两组患者滤器凝血分级比较[例(%)]

组别	滤器凝血分级				滤器更换率
	0级	I级	II级	III级	
A组($n=162$)	63(38.89)	81(50.00)	10(6.17)	8(4.94)	8(4.94)
B组($n=124$)	10(8.06)	52(41.94)	41(33.06)	21(16.94)	21(16.94)
Z/χ^2 值	115.934				11.095
P 值	0.000				0.001

表4 两组患者电解质指标比较($\bar{X} \pm s$)

指标	治疗前		治疗4 h		治疗8 h		治疗12 h	
	A组	B组	A组	B组	A组	B组	A组	B组
pH	7.37 ± 0.06	7.38 ± 0.05	7.38 ± 0.05	7.39 ± 0.04	7.37 ± 0.05	7.38 ± 0.06	7.37 ± 0.04	7.38 ± 0.05
Ca ²⁺ (mmol/L)	1.03 ± 0.14	1.04 ± 0.12	1.07 ± 0.17*	1.08 ± 0.15*	1.10 ± 0.18*	1.10 ± 0.19*	1.09 ± 0.20*	1.09 ± 0.21*
Na ⁺ (mmol/L)	140.21 ± 6.01	140.58 ± 5.91	140.50 ± 6.37	139.87 ± 5.43	139.57 ± 5.44	139.48 ± 5.60	139.29 ± 5.71	139.24 ± 5.18

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。

血液治疗并酌情予输注新鲜血浆、血凝酶、凝血酶原复合物等后止血;B组未见低钙血症、枸橼酸中毒,A组出现1例低钙血症,采取静脉补钙并严密监测血清Ca²⁺浓度等后缓解。

3 讨论

血液净化治疗是一种体外循环治疗技术,要想确保治疗顺利进行,适宜的抗凝技术是基本前提。抗凝力度不够易引起滤器管路凝血,缩短治疗时间,还会造成医疗资源浪费,增加治疗成本^[7]。

本研究结果显示,局部枸橼酸抗凝更利于血液净化治疗的顺利进行,且对患者电解质指标的影响较小,符合临床应用要求。A组43例患者共治疗162次,滤器凝血分级显著低于B组,8次治疗过程中更换了滤器;B组37例患者的124次治疗过程中,有21例更换了滤器。可见,局部枸橼酸抗凝的单次治疗时间更长,有利于血液净化治疗的顺利进行,且可更有效地避免体外凝血情况,减少滤器更换,节约了医疗资源,较普通肝素抗凝有较大优势。

局部枸橼酸钠抗凝是血液净化的动脉端输入枸橼酸钠,于体外对血液中游离的Ca²⁺进行螯合,阻断内源性、外源性凝血途径,从而起到抗凝作用^[8]。血液净化的静脉端同时输注等量的Ca²⁺以维持体内游离Ca²⁺的正常水平。枸橼酸根进入人体后参与三羧酸循环,在该过程中转变为碳酸氢根,不会引起遗留效应^[9]。滤器是整套体外管路中最常见的凝血部位,对具有较大出血风险的ICU患者而言,枸橼酸根还可与滤器中Ca²⁺结合,阻断滤器因物相容性问题所导致的补体激活,从而减少透析膜表面反应及凝血因子激活^[10],这是A组滤器更换率显著低于B组的主要原因。可见,局部枸橼酸抗凝是针对体外滤器及管路的一种新型抗凝方法^[11],可满足ICU患者血液净化治疗的抗凝要求,避免因体外循环凝血而不断更换滤器及管路,节约医疗资源,社会价值显著。ICU患者出血问题是血液净化治疗不可忽视的问题^[12]。本研究中,A组出血发生率显著低于B组($P < 0.05$),表明局部枸橼酸抗凝在减少出血时间方面也有一定优势。局部枸橼酸组出现1例次低钙血症,原因为Ca²⁺输注泵出现故障,致Ca²⁺补充不足,后经更换Ca²⁺泵,Ca²⁺迅速纠正。

综上所述,ICU患者多为大手术、严重创伤后患者是高危出血类型,使用枸橼酸局部抗凝可促进血液净化治疗的顺利进行,减少出血事件,并减少滤器更换的概率,节约了医疗资源,具有良好的社会效益。

参考文献:

- [1] 马丽丽,许红梅. 无肝素抗凝与低分子肝素抗凝对有出血倾向的危重患者连续性血液净化影响的Meta分析[J]. 护士进修杂志,2015,30(23):2119-2124.
- [2] 司淑平,占强. 低分子肝素、胰岛素联合血浆置换治疗高脂血症性急性胰腺炎的疗效观察[J]. 广西医科大学学报,2016,33(5):808-811.
- [3] KISSLING S, LEGALLAIS C, PRUIJM M, et al. A new prescription model for regional citrate anticoagulation in therapeutic plasma exchanges[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):81-84.
- [4] 张雷,柯斯奇. 肝素对尿毒症血液透析患者凝血功能、肿瘤坏死因子 α 及白细胞介素 β 的影响[J]. 广西医科大学学报,2017,34(9):1329-1331.
- [5] 吕美,杨冰,李艳玲,等. 肝素封管后短时间内对全身凝血机制的影响[J]. 中国血液净化,2016,15(2):86-90.
- [6] 赵尚平,欧好,彭玥,等. 局部枸橼酸钠抗凝技术在重症监护病房高出血风险患者血液净化治疗中的作用[J]. 中南大学学报(医学版),2016,41(12):1334-1339.
- [7] ZHAO S, OU H, PENG Y, et al. Role of local citrate anticoagulation in continuous blood purification to patients at high risk of bleeding in ICU[J]. Journal of Central South University, 2016, 41(12):1334-1339.
- [8] 吕佳璇,李月红. 局部枸橼酸抗凝在连续性肾脏替代治疗中的应用[J]. 临床内科杂志,2017,34(4):230-232.
- [9] 苏盛元. 枸橼酸局部抗凝在危重患者血液滤过中的应用[J]. 中国急救医学,2016,36(8):754-757.
- [10] DUPONT H, MASSIAS L, JUNG B, et al. Pharmacokinetic study of anidulafungin in ICU patients with intra-abdominal candidiasis[J]. J Antimicrob Chemother, 2017, 72(5):1429-1432.
- [11] CHONG SE, MOHAMAD ZAINI RH, SURAIYA S, et al. The dangers of accepting a single diagnosis: case report of concurrent Plasmodium knowlesi malaria and dengue infection[J]. Malar J, 2017, 16(1):2-6.
- [12] 杨松涛,赵娜,胡军,等. 应用普通含钙透析液局部枸橼酸抗凝血液透析的临床观察[J]. 中国血液净化,2017,16(7):474-476.

(收稿日期:2018-10-14)