

doi:10.3969/j.issn.1006-4931.2022.07.026

枸橼酸钠抗凝用于脓毒症伴急性肾损伤连续性肾脏替代治疗的效果及对凝血功能的影响*

韦妍飞,李琪,孙婧

(广西壮族自治区南溪山医院综合重症医学科,广西 桂林 541002)

摘要:目的 探讨枸橼酸钠抗凝在脓毒症伴急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中的效果,以及对患者凝血功能的影响。方法 选取医院2019年7月至2021年6月收治的脓毒症伴急性肾损伤患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45例。两组患者均进行连续性肾脏替代治疗,对照组治疗期间以肝素全身抗凝,观察组以枸橼酸钠局部抗凝。结果 观察组总有效率为91.11%,显著高于对照组的73.33% ($P < 0.05$);治疗后,观察组患者肾功能指标尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组患者凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均显著短于对照组 ($P < 0.05$),纤维蛋白原(Fib)水平显著高于对照组 ($P < 0.05$),炎症因子超敏C反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、白细胞介素4(IL-4)水平均显著低于对照组 ($P < 0.05$);观察组和对照组治疗期间的不良反应发生率相当(8.89%比13.33%, $P > 0.05$)。结论 枸橼酸钠抗凝在脓毒症伴急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中的效果良好,能改善患者的肾功能和凝血功能指标,降低机体炎症反应水平,且治疗安全性较好。

关键词:枸橼酸钠;脓毒症;急性肾损伤;连续性肾脏替代治疗;抗凝;临床疗效;凝血功能

中图分类号:R969.4;R973.2

文献标志码:A

文章编号:1006-4931(2022)07-0102-04

Effect of Sodium Citrate Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy for Sepsis with Acute Renal Injury and Its Effect on Coagulation Function

WEI Yanfei, LI Qi, SUN Jing

(Department of Intensive Care Medicine, Nanxishan Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Guilin, Guangxi, China 541002)

Abstract: Objective To investigate the effect of sodium citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy for sepsis with acute renal injury and its effect on coagulation function. **Methods** A total of 90 patients with acute renal injury admitted to the hospital from July 2019 to June 2021 were selected and randomly divided into the observation group and the control group, with 45 cases in each group. The patients in the two groups were given continuous renal replacement therapy. The patients in the control group were treated with heparin systemic anticoagulation during treatment, while the patients in the observation group were treated with sodium citrate local anticoagulation. **Results** The total effective rate of the observation group was 91.11%, which was significantly higher than 73.33% of the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of renal function indexes [blood urea nitrogen (BUN), serum creatinine (SCr) and β_2 -microglobulin (β_2 -MG)] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the prothrombin time (PT), thrombin time (TT) and activated partial thromboplastin time (APTT) in the observation group were significantly shorter than those in the control group ($P < 0.05$), while the level of fibrinogen (Fib) in the observation group was significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). After treatment, the levels of inflammatory factors [high-sensitivity C-reactive protein (hs-CRP), monocyte chemokine-1 (MCP-1) and interleukin-4 (IL-4)] in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). During the treatment, the incidence of adverse reactions in the observation group was similar to that in the control group (8.89% vs. 13.33%, $P > 0.05$). **Conclusion** Sodium citrate anticoagulation is effective in continuous renal replacement therapy for sepsis with acute renal injury. It can improve the indexes of renal function and coagulation function, reduce the level of inflammatory reaction, and has good safety.

Key words: sodium citrate; sepsis; acute renal injury; continuous renal replacement therapy; anticoagulation; clinical efficacy; coagulation function

脓毒症是由各种致病微生物侵袭引发全身严重感染,从而引起的全身炎症反应综合征,表现为高热、呼吸困难、心率、血常规改变等严重症状^[1-2]。若短时间内无法有效控制感染,感染灶会进一步扩大,可能累及机

体多个器官,出现全身多器官衰竭。40%的脓毒症患者伴有急性肾损伤,导致并发多器官功能紊乱综合征,严重影响预后^[3-4]。因此,对于脓毒症伴急性肾损伤患者应给予积极、有效的治疗措施,以缓解病情进展。目前,

*基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研项目[Z20190379]。

第一作者:韦妍飞,女,硕士,副主任医师,研究方向为脓毒症的诊治、重症血液净化,(电子信箱)ljq3606639@126.com。

其主要治疗手段为连续性肾脏替代治疗,通过调节机体水电解质平衡,同时清除体内各种毒素、代谢产物、致炎因子等,但可能存在体外循环凝血现象,严重影响治疗效果,并出现血液循环障碍,危及生命。故对肾脏替代治疗患者实施有效的抗凝治疗至关重要^[5]。全身肝素抗凝的效果较好,但会增加全身出血风险,并可能诱发血小板减少等不良事件^[6]。枸橼酸钠局部或全身应用的抗凝效果良好,并有抗氧化和抗炎等协同作用^[7]。脓毒症患者普遍存在凝血功能障碍及高炎症反应状态,故本研究中探讨了枸橼酸钠抗凝在脓毒症伴急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中的效果,以及对患者凝血功能指标、炎症因子水平的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

纳入标准:确诊为脓毒症,符合《中国脓毒症/脓毒性休克急诊治疗指南(2018)》中的诊断标准^[8];伴急性肾损伤;采用连续性肾脏替代治疗,能耐受该治疗方法;对本研究中所用药物无禁忌证。本研究方案经医院医学伦理学委员会审批,伦理学批件号为2019(KY-E-026);患者自愿参与本研究。

排除标准:器官功能严重衰竭至终末期;病情变化后原治疗方案不适宜;检测数据缺失,不足以评估疗效;死亡。

病例选择与分组:选取我院2019年7月至2021年6月收治的脓毒症伴急性肾损伤患者90例,按随机数字表法分为观察组和对照组,各45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($n = 45$)

Tab. 1 Comparison of the patients' general data between the two groups($n = 45$)

组别	性别 (男/女,例)	年龄 ($\bar{X} \pm s$,岁)	体质量指数 ($\bar{X} \pm s$,kg/m ²)	原发疾病(例)		
				腹腔感染	肺部感染	重症胰腺炎
观察组	24/21	52.34 ± 9.98	23.27 ± 2.76	19	15	11
对照组	22/23	54.01 ± 9.92	23.61 ± 2.87	15	12	18
χ^2/t 值	0.178	0.796	0.573	1.494		
P 值	0.673	0.428	0.568	0.287		

1.2 方法

两组患者均行连续性肾脏替代治疗,以及卧床休息、吸氧、辅助通气、抗感染、补液、维持酸碱电解质平衡等治疗。采用DiapactCRRT机(德国贝朗公司)治疗,以CVVH模式行连续性静脉-静脉血液滤过,参数设置为超滤时间48 h、间隔24~36 h、血流量100~150 mL/min,每周2次。对照组患者皮下注射肝素钠注射液(国药集团容生制药有限公司,国药准字H20033326,规格为每

支2 mL:12 500 U)全身抗凝治疗,首次给药5 000 U,后续维持剂量为10~15 U/(kg·h),根据凝血情况调整肝素用量。观察组患者给予抗凝血用枸橼酸钠溶液(成都青山利康药业有限公司,国药准字H20045612,批号为A1902064,规格为每支200 mL:8 g)局部抗凝治疗,初始泵速为肾脏替代治疗血流速率的1.2~1.5倍,置换液应用10%氯化钾注射液10 mL+25%硫酸镁注射液3.2 mL+10%氯化钠注射液10 mL+灭菌注射用水750 mL+0.9%氯化钠注射液3 000 mL,并予以10%葡萄糖酸钙注射泵经输液管路连接到血滤管静脉端,外周静脉输注5%碳酸氢钠20~30 mL/h。调整枸橼酸钠及钙剂的速率,使过滤器后的游离钙目标值为0.2~0.4 mmol/L,外周血游离钙目标值为1.0~1.2 mmol/L。

1.3 观察指标与疗效判定标准

肾功能指标:采集患者空腹静脉血各3 mL,采用DL12MB型台式高速离心机(长沙英泰仪器厂)离心,转速为3 000 r/min、离心时间为15 min、离心半径为6 cm,分离得血清。采用DKP-620型全自动生化分析仪(无锡华卫德朗仪器有限公司)检测,包括尿素氮(BUN)、血清肌酐(SCr)、 β_2 微球蛋白(β_2 -MG),检测试剂盒购于大连美伦生物科技有限公司。

凝血功能指标:采用XL-1000E型全自动血凝分析仪(武汉科尔达医疗科技有限公司)检测,包括凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib)水平。

炎症因子水平:取血清标本,采用放射免疫分析法检测患者的超敏C反应蛋白(hs-CRP)、单核细胞趋化因子-1(MCP-1)、白细胞介素4(IL-4)水平,检测仪器为CT-7600型放射免疫分析仪(深圳迪瑞医疗科技公司),检测试剂盒购于上海信帆生物科技有限公司。

治疗安全性:评估患者治疗期间的不良反应发生情况,包括恶心呕吐、发热、血小板减少、腹泻等。

疗效判定^[9]:显效,脓毒症及器官衰竭等症状明显好转,器官功能恢复正常,肾功能指标、凝血功能指标、炎症因子处于正常水平;有效,症状均有一定好转,器官功能、肾功能指标、凝血功能指标、炎症因子水平均有改善;无效,症状、体征、炎症因子、器官功能均无改善。总有效=显效+有效。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计学软件分析。计量资料均符合正态分布和方差齐性规律,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5。

表2 两组患者肾功能指标及炎症因子水平比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	BUN(mmol/L)		SCr(mmol/L)		β_2 -MG(mg/L)		hs-CRP(mmol/L)		MCP-1(mmol/L)		IL-4(mg/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	18.58 ± 3.12	6.41 ± 1.94 [*]	190.39 ± 21.44	104.92 ± 11.33 [*]	7.73 ± 1.29	2.98 ± 0.67 [*]	38.42 ± 5.11	11.44 ± 2.98 [*]	140.31 ± 16.24	84.22 ± 8.93 [*]	77.73 ± 8.29	32.98 ± 4.67 [*]
对照组	17.87 ± 3.27	8.79 ± 2.42 [*]	191.74 ± 23.44	113.54 ± 13.26 [*]	8.09 ± 1.26	3.57 ± 0.76 [*]	39.41 ± 5.47	15.12 ± 3.22 [*]	141.62 ± 17.23	91.34 ± 9.21 [*]	78.69 ± 8.26	38.17 ± 5.76 [*]
t值	1.054	5.147	0.367	3.669	1.339	3.906	0.887	5.627	0.371	3.723	0.550	4.695
P值	0.295	0.000	0.714	0.000	0.184	0.000	0.377	0.000	0.711	0.000	0.583	0.000

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$ 。表3同。
Note:Compared with those before treatment,* $P < 0.05$ (for Tab. 2 - 3)。

表3 两组患者凝血功能指标水平比较($\bar{X} \pm s, n = 45$)

组别	PT(s)		TT(s)		APTT(s)		Fib(g/L)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	10.79 ± 2.03	13.76 ± 2.04 [*]	12.40 ± 2.01	16.15 ± 2.51 [*]	30.96 ± 3.87	35.56 ± 3.60 [*]	3.40 ± 0.54	3.12 ± 0.52 [*]
对照组	10.38 ± 2.02	17.27 ± 2.54 [*]	12.02 ± 1.98	18.01 ± 2.63 [*]	30.23 ± 3.83	39.12 ± 3.62 [*]	3.49 ± 0.51	2.48 ± 0.42 [*]
t值	0.960	7.228	0.903	3.432	0.923	6.994	0.812	6.423
P值	0.339	0.000	0.369	0.001	0.359	0.000	0.418	0.000

表4 两组患者临床疗效比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 4 Comparison of clinical efficacy between the two groups [case(%), $n = 45$]				
组别	显效	有效	无效	总有效
观察组	23(51.11)	18(40.00)	4(8.89)	41(91.11)
对照组	18(40.00)	15(33.33)	12(26.67)	33(73.33)
χ^2 值	4.865			
P值	0.027			

表5 两组患者不良反应发生情况比较[例(%), $n = 45$]

Tab. 5 Comparison of incidence of adverse reactions between the two groups[case(%), $n = 45$]					
组别	恶心呕吐	发热	血小板减少	腹泻	合计
观察组	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	4(8.89)
对照组	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	6(13.33)
χ^2 值	0.450				
P值	0.502				

3 讨论

为了保障肾脏替代治疗的顺利进行,治疗期间给予相应抗凝治疗至关重要。既往采用全身肝素抗凝治疗的效果虽然较好,但会增加患者的全身出血风险,并可能诱导血小板减少等不良事件的发生。本研究中观察组患者给予局部枸橼酸钠抗凝治疗,相较于对照组患者的全身肝素抗凝,患者的治疗效果显著提升,表明枸橼酸钠在脓毒症伴急性肾损伤患者中的治疗效果良好。

枸橼酸钠通过枸橼酸根离子和血液钙离子生成难解离的可溶性枸橼酸钙,络合物枸橼酸钙易溶于水,且不易解离,进一步使血液中的钙离子减少,阻止凝血酶原转化为凝血酶,抑制凝血过程,阻止血液凝固,从而

发挥良好的抗凝效果^[10-11]。枸橼酸钠采用体外抗凝的方式给药,抗凝剂不进入体内,极大地降低了机体出血风险。相比于肝素全身抗凝治疗,枸橼酸钠在脓毒症伴急性肾损伤连续肾脏替代治疗中的优势更明显,可有效保障连续性肾脏替代治疗的顺利进行,提高治疗效果,患者的肾功能指标BUN,SCr, β_2 -MG也随之显著改善。本研究中,两组患者抗凝治疗后的凝血时间均延长,但观察组患者的PT,TT,APTT均显著短于对照组,Fib水平显著高于对照组,表明枸橼酸钠局部治疗仅从局部发挥抗凝作用,并不会影响患者全身的凝血功能。

脓毒症伴急性肾损伤是一个炎症反应进展的过程,伴随着多种炎症因子水平的上升。hs-CRP是全身性炎症反应急性期的特异性标志物,当机体受到炎症感染或急性损伤时,其表达水平在血浆中急剧升高,激活补体和加强吞噬细胞的吞噬而起调理作用^[12]。MCP-1是趋化细胞因子家族中的重要组成部分,主要由单核-巨噬细胞和成纤维细胞分泌得到,可趋化单核-巨噬细胞,通过参与抗原呈递和吞噬、细胞迁移及调节免疫平衡等途径参与机体的炎症反应,并在炎症反应过程中呈高表达^[13]。IL-4为趋化因子家族的一种细胞因子,其在机体内可通过激活与调节免疫细胞的表达,介导T淋巴细胞和B淋巴细胞活化、增殖与分化,以及在炎症反应中起重要作用。因此,IL-4在多种炎症反应中呈现高表达。本研究中,观察组患者治疗后的hs-CRP,MCP-1,IL-4水平均显著低于对照组,表明枸橼酸钠能有效抑制机体的炎症反应。枸橼酸钠可抑制氧自由基及炎症介质释放,具有良好的抗氧化作用,可减少粒