

不同抗凝方式在连续性肾脏替代治疗急性肾损伤患者中的疗效及安全性比较^{*}

四川绵阳市中心医院 贾超 王松 代小雨^{*} 蒋涵 何海燕, 绵阳 621000

摘要 目的:比较2种不同抗凝方式在行连续性肾脏替代治疗(CRRT)的重症急性肾损伤(AKI)患者中的疗效及安全性。方法:选取重症监护病房(ICU)接受CRRT治疗的AKI患者70例,按照随机数字表法分为低分子肝素组和枸橼酸钠组,每组35例。比较2组前3天平均每日有效治疗剂量、滤器寿命、ICU住院时间、患者28、90d生存率及不良反应。结果:前3天低分子肝素组平均每日有效治疗剂量低于枸橼酸钠组[(27.7±0.98)mL/(kg·h) vs (28.8±1.91)mL/(kg·h), $P<0.05$]。枸橼酸钠组滤器寿命明显长于低分子肝素组[(44.4±7.63)h vs (27.3±9.69)h, $P<0.01$]。枸橼酸钠组28d和90d生存率高于低分子肝素组,ICU住院时间短于低分子肝素组,但差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。低分子肝素组出现2例消化道出血,枸橼酸钠组未出现明显不良反应。结论:ICU AKI患者CRRT治疗中枸橼酸钠抗凝在前3天平均每日有效治疗剂量、滤器寿命等方面均优于低分子肝素,且治疗过程中未发现明显不良反应。

关键词 连续性肾脏替代治疗; 枸橼酸钠; 急性肾损伤; 低分子肝素

中图分类号 R692.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20190213

Efficacy and safety of different anticoagulation methods in continuous renal replacement therapy in acute kidney injury patients JIA Chao, WANG Song, DAI Xiao-yu^{*}, JIANG Han, HE Hai-yan. Mianyang Central Hospital, Mianyang 621000, China

Abstract Objective: To explore the efficacy and safety of two anticoagulation methods for continuous renal replacement therapy (CRRT) in critical patients with acute kidney injury (AKI). Methods: A total of 70 AKI patients treated with CRRT were randomly divided into low molecular weight heparin (LMWH) group (group A) and citrate group (group B). Each group had 35 cases. Effective daily delivered CRRT dose, filter lifespan, duration of ICU stay, survival rates at 28/90 days and adverse reactions were evaluated. Results: Effective daily delivered CRRT doses in group A [(27.7±0.98) mL/(kg·h)] were significantly lower than in group B [(28.8±1.91) mL/(kg·h), $P<0.05$]. Filter lifespan in group B was significantly longer than that in group A [(44.4±7.63) h vs (27.3±9.69) h, $P<0.01$]. Survival rates at 28/90 days in group B were higher than in group A, duration of ICU stay in group B were shorter than that in group A, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$). Group A had 2 cases of gastrointestinal bleeding, and no adverse reactions occurred in group B. Conclusions: Citrate anticoagulant may be better than LMWH for CRRT in critical patients with AKI. Citrate anticoagulant may have higher effective daily delivered CRRT dose and longer filter lifespan, and no adverse reactions were found.

Key words Continuous renal replacement therapy; Citrate; Acute kidney injury; Low molecular weight heparin

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是ICU患者的常见并发症,常需要行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)^[1]。ICU患者行CRRT治疗时使用低分子肝素进行系统抗凝是防止滤器和体外循环管路凝血的常用方法。然而ICU患者常有高出血风险(手术、创伤、血小板减少等),系统抗凝的使用将大大增加出血可能。而枸橼酸钠在CRRT治疗过程中能实现局部抗凝,

降低出血风险。本研究比较2种不同抗凝方式在ICU AKI患者CRRT时的疗效和安全性。

资料与方法

一般资料 选择2016年1月~2017年1月四川绵阳市中心医院ICU接受CRRT(治疗模式为连续静脉-静脉血液透析滤过)的AKI患者(包括其它疾病引起的危重患者合并AKI以及原发病是AKI的危重患者。原发病包括急性重症胰腺炎、脓毒症、重症肺部感染、心功能不全等)。急性肾损伤RIFLE(risk injury failure lose, end stage renal failure)分期2期(根据RIFLE分级确定^[2])70例(男39,女

^{*}基金项目:四川省医学科研青年创新课题计划基金(No: Q16040)

^{*}通信作者:代小雨, E-mail: daixy001@163.com

31), 年龄 ≥ 18 岁, 以随机数字法分为低分子肝素组和枸橼酸钠组, 每组 35 例。低分子肝素组平均年龄 (48.9 ± 10.7) 岁, 枸橼酸钠组 (51.0 ± 12.0) 岁。排除活动性出血、严重血小板减少 ($< 50 \times 10^9/L$)、肝功能异常、严重凝血功能障碍及治疗过程中家属放弃者。2 组患者在性别、年龄、血管活性药物使用, 急性生理学及慢性健康状况评分 (acute physiology and chronic health evaluation, APACHE) II 等资料比较, 差异均无统计学意义, 具有可比性 ($P > 0.05$), 见表 1。

方法 低分子肝素组给予低分子肝素首剂 40 IU/kg, 追加剂量 4 IU/(kg · h)。枸橼酸钠组采用枸橼酸钠局部抗凝, 4% 枸橼酸钠以 180 mL/h 自管路动脉端泵入, 治疗过程中根据血清及滤器后的 Ca^{2+} 浓度变化来调整枸橼酸钠泵入的速度保证血清中 Ca^{2+} 浓度在 0.85 ~ 1.15 mmol/L, 滤器后 Ca^{2+} 浓度在 0.25 ~ 0.35 mmol/L。评估 2 组滤器使用寿命、前 3 d 平均每日有效治疗剂量、28 d 及 90 d 生存率、ICU 住院时间及不良反应 (包括出血、肝功损害、严重酸碱代谢及电解质紊乱等)。

滤器使用寿命 从滤器开始使用到非选择性因素导致滤器停止使用 (包括滤器出现凝管或有效跨膜压 > 300 mmHg) 的时间。

前 3 d 平均每日有效治疗剂量 所有患者均给予 30 mL/(kg · h) 的治疗剂量, 前 3 天平均每日有效治疗剂量指 72 h 总的治疗剂量除以时间 (理论上 CRRT 连续进行则有效治疗剂量为 30 mL/(kg · h), 但治疗过程中由于凝管、更换管路等导致治疗暂停, 故实际有效治疗剂量 < 30 mL/(kg · h)。但由于手

术、外出检查等所消耗时间不计算在内。

不良事件 包括严重出血、凝血功能异常、代谢性酸碱中毒 ($pH < 7.25$ 或 $pH > 7.55$)、严重低钙 (游离钙 < 1 mmol/L)、枸橼酸蓄积 (总钙/离子钙 ≥ 2.5)。

统计学处理 采用 SPSS 16.0 统计学软件, 计量资料以 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用方差分析; 计数资料比较采用 Pearson χ^2 检验。滤器寿命用 Kaplan-meier 分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

滤器使用寿命 低分子肝素组滤器寿命短于枸橼酸钠组 ($P < 0.01$), 见表 2。

前 3 d 平均每日有效治疗剂量 枸橼酸钠组有效置换液剂量明显高于低分子肝素组 ($P < 0.05$), 见表 2。

ICU 住院时间 低分子肝素组 ICU 住院时间长于枸橼酸钠组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

生存率 低分子肝素组 28d 及 90d 生存率小于枸橼酸钠组, 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

不良反应 低分子肝素组出现 2 例消化道出血, 枸橼酸钠组未出现出血、严重低钙血症、枸橼酸中毒、碱中毒等不良反应。

讨 论

在研究 CRRT 抗凝有效性时滤器寿命和前 3 天平均每日有效治疗剂量是非常重要的指标。滤器寿命的延长意味着更少的治疗中断, 更长的有效治疗时间。在 CRRT 治疗中我们最常面对的问题就是各

表 1 2 组患者一般资料比较

组别	例	年龄 (岁)	性别 (例)		急性重症 胰腺炎 (例)	脓毒症 (例)	重症肺 部感染 (例)	心功能 不全 (例)	AKI (例)	APACHE II 评分 (分)
			男	女						
低分子肝素组	35	48.9 ± 10.7	19	16	12	7	5	3	8	28.9 ± 4.3
枸橼酸钠组	35	51.0 ± 12.0	20	15	13	6	5	3	8	27.0 ± 4.7

表 2 2 组主要观察指标

组别	例	前 3 天平均每日 有效治疗剂量 (mL/kg · h)	滤器寿命 (h)	总钙 (mmol/L)		离子钙 (mmol/L)	
				day 1	day 3	day 1	day 3
低分子肝素组	35	27.7 ± 0.98	27.3 ± 9.69	1.86 ± 0.28	2.23 ± 0.32	0.90 ± 0.13	1.06 ± 0.16
枸橼酸钠组	35	$28.8 \pm 1.91^*$	$44.4 \pm 7.63^{**}$	1.79 ± 0.20	2.14 ± 0.25	0.89 ± 0.10	1.00 ± 0.11

组别	例	pH		ICU 住院时间 (d)	生存率 (%)		总钙/离子钙 > 2.5 (例)	出血 (例)
		day1	day3		28d	90d		
低分子肝素组	35	7.26 ± 0.14	7.36 ± 0.13	10.3 ± 2.2	80	71.4	0	2
枸橼酸钠组	35	7.28 ± 0.18	7.31 ± 0.15	9.4 ± 2.0	82.9	77.1	0	0

注: 与低分子肝素组比较, * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$

种原因(如滤器凝管)导致的CRRT治疗暂停。这也是导致实际治疗剂量低于预期治疗剂量的最重要原因^[3,4]。本研究发现枸橼酸钠组滤器寿命和前3d平均每日有效治疗剂量均显著大于低分子肝素组,这与之前研究结果一致^[5,6]。

临床医生在CRRT时使用枸橼酸钠抗凝时最担心的是有可能发生酸碱代谢和电解质紊乱的不良反^[3,7],而使用低分子肝素时则最担心出血等不良反应。本研究中仅低分子肝素组出现2例消化道出血,枸橼酸钠组未出现出血、严重低钙血症、枸橼酸中毒、碱中毒等不良反应,这可能与我们选用30 mL/(kg·h)的治疗剂量有关。当然出现此种情况亦可能与 iCa^{2+} 监测较抗Xa因子活性和APTT容易,进而更频繁地监测,减少不良反应发生。

评价CRRT疗效的其他重要指标包括ICU住院时间和患者的28d及90d生存率。在本研究中患者28d及90d生存率似乎优于先前报道^[8~10],可能与所选患者CRRT开始时较早有关(本研究所选患者为RIFLE分期2期)。但2组患者ICU住院时间和患者的28d及90d生存率均无明显差异。

本研究最主要的局限性在于纳入病例数较少。因此,尚不能充分确定CRRT抗凝方案与ICU住院时间及患者生存率的相关性。因此,需要更大样本量的实验证明。其次,本实验纳入病例肝功能均正常,而肝功能轻度异常患者能否得出相同结论尚不可知。再者,本研究所采用CRRT方式为连续静脉-静

脉血液透析滤过,在其他模式下,如连续静脉-静脉血液滤过是否能得到相同结果亦需要进一步研究。

参考文献

- 1 Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study [J]. *JAMA*, 2005, 294(7): 813-818.
- 2 Bellomo R, Kellum JA, Ronco C. Defining and classifying acute renal failure: from advocacy to consensus and validation of the RIFLE criteria [J]. *Intensive Care Med*, 2007, 33(3): 409-413.
- 3 Morabito S, Pistolesi V, Tritapepe L, et al. Regional citrate anticoagulation for CRRTs in critically ill patients with AKI [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014, 9(12): 2173-2188.
- 4 Venkataraman R, Kellum JA. Defining acute renal failure: the RIFLE criteria [J]. *J Intensive Care Med*, 2007, 22(4): 187-193.
- 5 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.
- 6 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.
- 7 叶涛, 余追. 局部枸橼酸钠抗凝对连续性肾脏替代治疗患者补钙速率的影响 [J]. *内科急危重症杂志*, 2016(2): 125-126.
- 8 Kiss L, Sarbu G, Bereanu A, et al. Surgical strategies in severe acute pancreatitis (SAP): indications, complications and surgical approaches [J]. *Chirurgia (Bucur)*, 2014, 109(6): 774-782.
- 9 Andersson B, Appelpgren B, Sjodin V, et al. Acute pancreatitis--costs for health care and loss of production [J]. *Scand J Gastroenterol*, 2013, 48(12): 1459-1465.
- 10 Lin HY, Lai JI, Lai YC, et al. Acute renal failure in severe pancreatitis: A population-based study [J]. *Ups J Med Sci*, 2011, 116(2): 155-159.

(2017-11-16 收稿 2018-05-14 修回)

(上接第115页)

细胞,纠正凝血功能异常等,这些措施均可能有益于降低其早期死亡事件,为患者诱导化疗及后期的长期生存创造条件。

参考文献

- 1 沈悌, 赵永强. 血液病诊断及疗效标准 [M]. 第4版. 北京: 科学出版社, 2018: 97-110.
- 2 Novotny JR, Müller-Beissenhertz H, Herget-Rosenthal S, et al. Grading of symptoms in hyperleukocytic leukemia: a clinical model for the role of different blast types and promyelocytes in the development of leukostasis syndrome [J]. *Haematol*, 2005, 74(6): 501-510.
- 3 王敏, 王立茹. 高白细胞白血病研究现状 [J]. *中国实用内科杂志*, 2011, 31(4): 298-300.
- 4 Marbello L, Ricci F, Nosari AM, et al. Outcome of hyperleukocytic adult acute myeloid leukaemia: a single-center retrospective study and review of literature [J]. *Leuk Res*, 2008, 32(8): 1221-1227.
- 5 Giammarco S, Chiusolo P, Piccirillo N, et al. Hyperleukocytosis and leukostasis: management of a medical emergency [J]. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10(2): 147-154.
- 6 Ali AM, Mirakhimov AE, Abboud CN, et al. Leukostasis in adult a-

cute hyperleukocytic leukemia: a clinician's digest [J]. *Hematol Oncol*, 2016, 34(2): 69-78.

- 7 李天乐, 江雪杰, 王治香, 等. 高白细胞急性髓系白血病100例早期合并症分析及其干预方法优化 [J]. *实用医学杂志*, 2013, 29(15): 2537-2539.
- 8 孟广强, 陈以娟, 张晶晶, 等. 白细胞淤滞分级评分在高白细胞急性髓系白血病降白细胞治疗效果评估中的应用 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2015, 24(12): 729-731.
- 9 Piccirillo N, Laurenti L, Chiusolo P, et al. Reliability of leukostasis grading score to identify patients with high-risk hyperleukocytosis [J]. *Hematol*, 2009, 84(6): 381-382.
- 10 Porcu P, Cripe LD, Ng EW, et al. Hyperleukocytic leukemias and leukostasis: a review of pathophysiology, clinical presentation and management [J]. *Leuk Lymphoma*, 2000, 39(1-2): 1-18.
- 11 Djunic I, Virijevic M, Djurasinovic V, et al. Prognostic significance of CD56 antigen expression in patients with acute myeloid leukemia [J]. *Med Oncol*, 2012, 29(3): 2077-2082.
- 12 Malkan UY, Gunes G, Eliacik E, et al. The factors affecting early death after the initial therapy of acute myeloid leukemia [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(12): 22564-22569.

(2017-11-28 收稿 2019-01-19 修回)