



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.006

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2020.07.006

• 论著 •

替格瑞洛对维持性血液透析患者带隧道和涤纶套导管功能不良的影响

金莎 邓妍妍 叶婷婷 肖寿海 袁申平 李骏峰 沈建明

[摘要] **目的** 观察替格瑞洛对维持性血液透析(MHD)患者带隧道和涤纶套导管(TCC)功能不良的影响。**方法** 将40例使用TCC的MHD患者随机分为对照组(20例)和试验组(20例),在常规MHD治疗基础上,试验组患者同时口服替格瑞洛90 mg/d。对所有患者随访2年,收集其治疗前的一般资料(性别、年龄)、临床资料(透析龄、导管已留置时间、原发疾病情况)、实验室检查结果及治疗后的导管使用寿命、导管功能不良发生率、尿激酶溶栓率、首次溶栓时间、PLT计数及凝血功能结果、药物不良反应情况并进行比较。**结果** 对照组患者导管功能不良发生率、尿激酶溶栓率均高于试验组($P < 0.01$),TCC使用寿命和首次溶栓时间均低于试验组($P < 0.05$)。两组患者均未出现严重药物相关不良反应。**结论** 替格瑞洛可有效预防MHD患者TCC血栓形成,降低导管功能不良发生率,延长导管使用寿命,且无明显药物不良反应。

[关键词] 替格瑞洛; 维持性血液透析; 带隧道和涤纶套导管; 功能不良

Effect of ticagrelor on malfunction of tunneled cuffed catheter in patients with maintenance hemodialysis Jin Sha*, Deng Yanyan, Ye Tingting, Xiao Shouhai, Yuan Shenping, Li Junfeng, Shen Jianming. * Postgraduate Training Base in Hubei University of Medicine, Jinzhou Medical University, Shiyan 442000, China

[Abstract] **Objective** To observe the effect of ticagrelor on malfunction of tunneled cuffed catheter (TCC) in patients with maintenance hemodialysis (MHD). **Methods** Forty MHD patients with TCC were randomly divided into control group (20 cases) and experimental group (20 cases). The two groups were given with routine heparin tube sealing, the experimental group was treated with tegrel (90 mg/d) at the same time. The patients were followed up for two years, general data (sex, age), clinical data (dialysis age, indwelling time of catheter, primary disease), laboratory results of them before treatment and catheter life, incidence of catheter dysfunction, thrombolysis rate of urokinase, time of first thrombolysis, platelet count, coagulation function and adverse drug reactions after treatment were compared. **Results** The incidence of catheter dysfunction and thrombolytic rate of urokinase in control group were higher than those in experimental group ($P < 0.01$). The median service life and first time of thrombolysis in control group were shorter than those in experimental group ($P < 0.05$). There was no severe drug-related adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** Tegregrel could effectively and safely prevent TCC thrombosis in patients with MHD, reduce the incidence of catheter dysfunction and prolong the service life of catheter.

[Key words] Ticagrelor; Maintenance hemodialysis; Unneled cuffed catheter; Malfunction

血管通路是维持性血液透析(MHD)患者的生命线,尽管目前国内外指南和专家共识均认为自体动静脉内瘘是MHD患者首选血管通路,但对老年、糖尿病、肥胖等血管条件差、自体动静脉内瘘建立困难或内瘘成熟欠佳的患者,带隧道和涤纶套导管(TCC)也是其

常用血管通路^[1-2]。导管相关的血栓形成是导致TCC功能不良的常见原因,发生率为2%~64%,也是TCC使用的必然结果,影响导管使用寿命,严重时会影响MHD患者生活质量和预后^[3-4]。新型抗PLT聚集药物替格瑞洛可有效拮抗冠状动脉血栓形成^[5]。本研究通过观察替格瑞洛对MHD患者TCC功能不良的影响,以期延长MHD患者TCC的使用寿命提供新方法。

对象与方法

1. 对象:采用前瞻性非盲队列研究法纳入2017年9月~12月使用颈内静脉留置TCC(美国Quinton公司)

基金项目:湖北省十堰市市级引导性科研项目(19Y69)

作者单位:442000 湖北十堰,锦州医科大学湖北医药学院研究生培养基地(金莎);十堰市人民医院 湖北医药学院附属人民医院肾病内科(邓妍妍、叶婷婷、李骏峰、沈建明);十堰市房县人民医院肾内科(肖寿海);十堰市郧西县人民医院肾内科(袁申平)

通讯作者:沈建明, E-mail:shmushjm@hotmail.com

作为 MHD 时血管通路的患者 40 例,其中十堰市人民医院 20 例,房县人民医院和郧西县人民医院各 10 例。40 例患者中男 19 例,女 21 例,年龄 31~71 岁,透析龄 1~30 周,导管已留置时间 1~24 周。所有患者每周均规律透析 3 次,每次 4 h。纳入标准:(1)年龄 > 18 岁;(2)无吸烟史及饮酒史;(3)无法建立动静脉内瘘作为血管通路;(4)入选时导管留置时间为 1~24 周且未发生导管功能不良,导管尖端位置正常;(5)预计生存期 ≥ 2 年。排除标准:(1)有替格瑞洛过敏史;(2)有抗 PLT 治疗禁忌证;(3)伴必须接受抗 PLT 或抗凝治疗的心脑血管疾病。采用随机数字表法将所有患者分为对照组和试验组,其中对照组 20 例,男 9 例,女 11 例,年龄 31~70 岁,平均年龄 (52.6 ± 10.1) 岁,透析龄 1~52 周,平均透析龄 (20.9 ± 16.1) 周,导管已留置时间 1~24 周,平均留置时间 (8.4 ± 6.3) 周,原发疾病为糖尿病肾病患者 7 例、慢性肾小球肾炎 6 例、高血压肾损害 3 例、狼疮性肾炎 2 例、不明原因 2 例。试验组 20 例,男 10 例,女 10 例,年龄 33~71 岁,平均年龄 (53.1 ± 10.9) 岁。两组患者年龄、性别、透析龄、导管留置时间、原发疾病及血红蛋白、血肌酐、尿素氮、ALT、AST、甘油三酯、总胆固醇水平比较差异均无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性,见表 1。本研究经十堰市人民医院、房县人民医院和郧西县人民医院伦理委员会通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般资料、临床资料及实验室检查结果收集:收集两组患者的一般资料(性别、年龄)、临床资料[透析龄、导管已留置时间、原发疾病情况(糖尿病肾病、慢性肾小球肾炎、高血压肾损害、狼疮性肾炎、不明原因)]及实验室检查结果(血红蛋白、血肌酐、尿素氮、ALT、AST、甘油三酯、总胆固醇)。

(2)治疗方法:两组患者均给予常规降压、降糖、纠正贫血及矿物质代谢异常、血液透析治疗,每次透析结束后应用肝素盐水封管,试验组患者在此基础上同时给予替格瑞洛 90 mg/d 口服。所有患者均随访至入

组后 2 年或至导管拔除或至患者死亡。

(3)临床观察指标:①导管使用寿命:观察时间从患者入组至导管拔除或至患者死亡;②导管功能:导管功能不良[导管血流量 < 200 ml/min 或血泵流速达到 300 ml/min 时动脉压 < -250 mmHg 和(或)静脉压 > 250 mmHg^[2]]患者例数、首次尿激酶溶栓时间及溶栓次数;③治疗前后 PLT 计数及凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)和纤维蛋白原(Fib)];④不良反应。

3. 统计学处理:使用 Stata 12.0 软件进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用秩和检验;计数资料以例和率表示,组间比较采用 u 检验、 χ^2 检验或确切概率法检验。采用 Kaplan-Meier 法绘制导管寿命的生存曲线并采用 log-rank 检验进行统计分析。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 两组患者导管使用寿命比较:试验组患者 TCC 使用寿命高于对照组[89(84,98)周比 71(55,84)周, $Z = 8.69, P = 0.003$]。两组患者导管使用寿命的生存曲线见图 1。

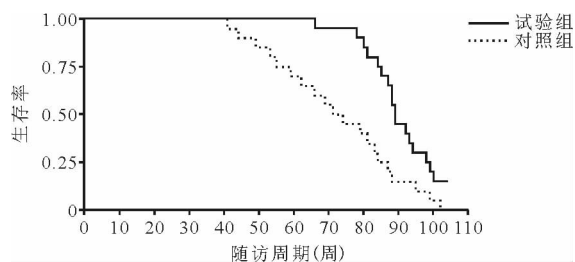


图 1 两组患者导管使用寿命的生存曲线

2. 两组患者导管功能比较:对照组共观察 10 080 导管日,试验组共观察 12 110 导管日。对照组患者导管功能不良发生率、尿激酶溶栓率均高于试验组(111 例次、11.01/1 000 导管日比 75 例次、6.19/1 000 导管

表 1 两组患者一般临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性别 (男/女)	年龄 (岁)	透析龄 (周)	导管留置 时间(周)	原发疾病[例,(%)]				
						糖尿病肾病	慢性肾小球肾炎	高血压肾病	狼疮肾炎	不明原因
对照组	20	9/11	52.6 ± 10.1	20.9 ± 16.1	8.4 ± 6.3	7(35.0)	6(30.0)	3(15.0)	2(10.0)	2(10.0)
试验组	20	10/10	53.1 ± 10.9	21.2 ± 16.6	7.9 ± 6.7	8(40.0)	7(35.0)	2(10.0)	3(15.0)	1(5.0)
P 值		0.752	0.881	0.954	0.909	0.931				

组别	例数	血红蛋白 (g/L)	血肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	ALT (U/L)	AST (U/L)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
对照组	20	107.4 ± 10.2	793.3 ± 109.8	26.8 ± 2.6	42.1 ± 8.2	41.7 ± 6.3	2.3 ± 0.2	4.3 ± 0.5
试验组	20	108.1 ± 10.7	740.0 ± 107.7	27.2 ± 3.1	43.2 ± 7.9	40.5 ± 5.4	2.2 ± 0.1	4.6 ± 0.7
P 值		0.833	0.130	0.661	0.668	0.522	0.052	0.127

日,91 例次,9.02/1 000 导管日比 58 例次,4.79/1 000 导管日, $P < 0.01$)。对照组患者首次溶栓时间低于试验组[(86.2 ± 24.0) d 比 (106.7 ± 18.9) d, $P = 0.017$]。

3. 两组患者 PLT 计数和凝血功能比较:治疗前后两组患者组内及组间 PLT 计数、PT、APTT 和 Fib 水平比较差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者 PLT 和凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)	Fib(g/L)
对照组	治疗前	20 165 ± 49	14.6 ± 3.0	41.7 ± 5.8	3.65 ± 1.26
	治疗后	20 172 ± 62	15.2 ± 3.2	43.4 ± 6.4	3.93 ± 1.36
试验组	治疗前	20 170 ± 52	15.3 ± 3.1	42.4 ± 5.9	3.79 ± 1.15
	治疗后	20 173 ± 53	15.9 ± 3.3	44.5 ± 7.0	3.98 ± 1.19

4. 两组患者药物不良反应比较:两组患者均未发生明显的与肝素和(或)替格瑞洛相关的药物不良反应。

讨 论

长期血液透析通路主要包括自体动静脉内瘘、移植植物内瘘和 TCC。虽然 TCC 并非公认首选的血液透析通路,但在临床中也常用于老年、糖尿病、肥胖等血管条件差的患者^[6]。Arhuidese 等^[7]回顾性分析 124 421 例 75 岁以上的血液透析患者发现,其中 59 824 例(48%)患者使用导管进行透析。导管功能不良是 TCC 常见并发症,也是影响导管寿命的主要原因之一。Fox 等^[8]进行 5 年观察研究结果发现,TCC 功能不良的发生率高达 29.2%。如何预防 TCC 发生血栓相关导管功能不良是血液透析患者和血液净化专科医护人员亟待解决的问题。

血栓形成引起导管功能不良是 TCC 导管拔除或更换的主要原因之一,抗 PLT 聚集药物氯吡格雷已经成功用于预防 MHD 患者 TCC 的导管功能不良^[9-10]。替格瑞洛为新型抗 PLT 聚集药物,具有起效迅速、半衰期长、可逆性结合、有效抑制 PLT 活性等特点^[5]。在本研究中,两组患者的年龄、性别、透析龄、导管已留置时间及血红蛋白、血肌酐、尿素氮、ALT、AST、甘油三酯、总胆固醇水平比较差异均无统计学意义,说明两组患者资料具有可比性。试验组患者导管使用寿命较对照组长,导管生存率较对照组高,说明替格瑞洛能够延长 MHD 患者 TCC 的使用时间。对照组患者导管功能不良的发生率为 11.01/1 000 导管日,与 Wang 等^[11]报道的我国河南 14 个透析中心的导管功能不良发生率(10.58/1 000 导管日)结果相似。试验组患者导管功能不良发生率和尿激酶溶栓率均低于对照组,而首次溶栓时间较对照组长,说明替格瑞洛能够减少 MHD 患者 TCC 血栓形成、降低导管功能不良发生率。对于

血液透析患者的药物治疗,不仅要考虑对肾功能的影响,同时也需注意血液透析对药物的影响^[12]。在慢性肾脏病合并急性冠脉综合征患者中使用替格瑞洛较氯吡格雷具有更强的抗 PLT 聚集作用^[13]。对需要血液透析的终末期肾脏病患者进行随机对照试验结果发现,替格瑞洛比氯吡格雷有更快和更强的 PLT 抑制作用^[14]。而在本研究中,两组患者的 PLT 计数及凝血功能比较差异无统计学意义,试验组患者未发生严重替格瑞洛相关不良反应,说明在 MHD 患者中应用替格瑞洛具有良好的安全性。而国外研究结果也显示,小剂量(90 mg/d)替格瑞洛的抗 PLT 聚集作用比标准剂量的氯吡格雷强,同时未发生出血性并发症^[15]。

综上所述,替格瑞洛可有效预防 MHD 患者 TCC 血栓形成,降低导管功能不良发生率,延长导管使用寿命,且无明显不良反应。但本研究是局部地区小样本量研究,还有待多中心、大样本随机对照试验进一步证实。

参 考 文 献

- [1] 韦玲,方立明,胡泳,等. 血液透析患者动静脉内瘘闭塞的危险因素及干预措施[J]. 临床内科杂志,2018,35(11):747-748.
- [2] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组. 中国血液透析用血管通路专家共识(第 2 版)[J]. 中国血液净化,2019,18(6):365-381.
- [3] Zhao Y, Li Z, Zhang L, et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. Am J Kidney Dis, 2014, 63(3):479-490.
- [4] Hemmelgarn BR, Moist LM, Lok CE, et al. Prevention of dialysis catheter malfunction with recombinant tissue plasminogen activator[J]. N Engl J Med, 2011, 364(4):303-312.
- [5] 郭旋,韩清华. 替格瑞洛的多效性及其作用机制的研究进展[J]. 中国医药,2018,13(3):464-466.
- [6] Dumaine CS, Brown RS, MacRae JM, et al. Central venous catheters for chronic hemodialysis: Is "last choice" never the "right choice"? [J]. Semin Dial, 2018, 31(1):3-10.
- [7] Arhuidese IJ, Cooper MA, Rizwan M, et al. Vascular access for hemodialysis in the elderly[J]. J Vasc Surg, 2019, 69(2):517-525.
- [8] Fox J, Joubert G, Loggenberg E. Tunnelled haemodialysis catheters in central Free State: Epidemiology and complications[J]. SAJ Radiol, 2019, 23(1):1791.
- [9] 廖纯兴,潘巧玲,杨建泉,等. 氯吡格雷在长期中心静脉导管功能不良中的应用[J]. 中国临床药理学与治疗学,2012,17(6):687-690.
- [10] 胡兆雄,刘琴,肖厚勤,等. 复方丹参片联合氯吡格雷对血液透析带涤纶套导管功能不良的影响[J]. 临床内科杂志,2014,31(3):195-197.
- [11] Wang K, Wang P, Liang X, et al. Epidemiology of haemodialysis catheter complications: a survey of 865 dialysis patients from 14 haemodialysis centres in Henan province in China[J]. BMJ Open, 2015, 5(11):e007136.
- [12] 魏建英,万里燕,卢方平. 血液透析对终末期肾病患者药代动力学及用药的影响[J]. 临床内科杂志,2019,36(7):502-504.
- [13] Wang H, Qi J, Li Y, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease[J]. Br J Clin Pharmacol, 2018, 84(1):88-96.
- [14] Jeong KH, Cho JH, Woo JS, et al. Platelet reactivity after receiving clopidogrel compared with ticagrelor in patients with kidney failure treated with hemodialysis: a randomized crossover study[J]. Am J Kidney Dis, 2015, 65(6):916-924.
- [15] Kim JS, Woo JS, Kim JB, et al. The pharmacodynamics of low and standard doses of ticagrelor in patients with end stage renal disease on hemodialysis[J]. Int J Cardiol, 2017, 238:110-116.

(收稿日期:2020-02-01)

(本文编辑:余晓曼)