



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.009

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.009

· 论著 ·

简化枸橼酸抗凝血液透析治疗方案在 高出血风险患者血液透析中的应用

张少岩 李月红 杨画 王炜 武向兰

【摘要】 目的 探讨简化枸橼酸抗凝(RCA)在高出血风险患者血液透析(HD)中的价值。
方法 纳入 64 例高出血风险 HD 患者,收集其一般临床资料及透析治疗中的临床资料,包括动脉端泵入体外循环的枸橼酸钠量、透析中血压、管路动静脉压、跨膜压及透析前(0 h)、透析 2 h、透析 4 h 游离钙水平、透析器凝血分级及发生不良事件情况、透析前及透析后血红蛋白、肝肾功能、电解质、尿素清除指数(KT/V)、凝血功能。**结果** 64 例患者共行 400 例次 RCA-HD 治疗,共 396 例次完成预定 4 h 透析治疗,抗凝有效率为 99%。枸橼酸用量与透析 2 h 血游离钙水平呈负相关($P < 0.05$)。简化 RCA-HD 治疗前、后患者血红蛋白、白蛋白、游离钙、血磷、血钾、 HCO_3^- 、血肌酐、尿素、KT/V、血小板计数、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。
结论 简化 RCA-HD 治疗方案在高出血风险患者 HD 中安全简便,可满足 4 h 透析需求。

【关键词】 简化枸橼酸抗凝; 血液透析; 出血风险; 透析充分性

【中图分类号】 R459.5

【文献标识码】 A

Application of simplified regional citrate anticoagulation in hemodialysis of patients with high-risk of bleeding Zhang Shaoyan, Li Yuehong, Yang Hua, Wang Wei, Wu Xianglan. Department of Nephrology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China

【Abstract】 Objective To investigate the value of simplified regional citrate anticoagulation (RCA) in hemodialysis (HD) patients with high-risk bleeding. **Methods** A total of 64 HD patients with high-risk bleeding were enrolled. General clinical data and clinical data in dialysis were collected, including artery end pumping extracorporeal circulation amount of sodium citrate, blood pressure, pipeline arteriovenous pressure, transmembrane pressure during dialysis, the free calcium levels before dialysis (0 h), 2 h, and 4 h, dialyzer coagulation grading and adverse events, and the levels of hemoglobin, liver and kidney function, electrolyte, urea clearance index (KT/V), coagulation function before and after dialysis. **Results** A total of 400 cases RCA-HD treatments were performed in 64 patients, 396 cases completed the scheduled 4 h dialysis treatment, the anticoagulant efficiency was 99%. There was a negative correlation between the amount of citrate and the level of blood free calcium during 2 h of dialysis ($P < 0.05$). There were no significant differences in hemoglobin, albumin, free calcium, serum phosphorus, serum potassium, HCO_3^- , serum creatinine, urea, KT/V, platelet count, prothrombin time (PT), activated partial thrombin time (APTT) between the patients before and after RCA-HD treatment ($P > 0.05$). **Conclusion** Simplified RCA is safe, simple, effective and can satisfy the sufficiency of dialysis in HD patients with high-risk bleeding.

【Key words】 Simplified regional citrate anticoagulation; Hemodialysis; High-risk bleeding; Dialysis adequacy

探寻高出血风险的血液透析(HD)患者安全、有效、简捷的抗凝治疗方案一直是透析医护人员关注的重点。局部枸橼酸抗凝(RCA)作为一种非全身抗凝方式,其出血风险小,在床旁肾脏替代治疗中的有效性和安全性已得到证实,在高出血风险患者的HD中也被推荐使用^[1]。RCA-HD治疗方案因其流程复杂、临床

缺少无钙透析液等原因在HD中应用受限,目前国内外尚缺乏规范的简化RCA-HD治疗方案。本研究采用简化RCA-HD治疗方案,使用低钙透析液,无需静脉补充钙剂,通过监测透析2 h滤器后游离钙离子浓度调节枸橼酸钠输注速度,透析单次治疗时间为4 h,探讨其安全性、有效性、可操作性和透析充分性。

对象与方法

1. 对象:2017年3月~2018年8月于我院HD中心进行简化RCA-HD治疗方案抗凝的高出血风险透

基金项目:首都临床特色应用研究(Z181100001718129)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科
清华大学临床医学院

通讯作者:李月红, E-mail:liyuehong0616@163.com

析患者 64 例,其中男 42 例,女 22 例,年龄 23 ~ 89 岁,平均年龄 (58.3 ± 19.1) 岁,透析时间 0 ~ 6 个月,干体重 $41.4 \sim 98.1$ kg,平均干体重 (62.7 ± 4.7) kg。纳入标准:存在活动性出血或有出血倾向、围手术期、有创操作、手术前后、血小板水平低 ($< 60 \times 10^9/L$)、有凝血功能障碍、便隐血阳性且血红蛋白下降、肝硬化等不宜使用肝素抗凝的透析患者。排除标准:血流量 < 150 ml/min、严重肝功能障碍、恶性肿瘤、不可逆的低氧血症[氧分压 (PO_2) ≤ 60 mmHg]及严重低血压(血压 $\leq 90/60$ mmHg)患者。本研究经我院医学伦理委员会审核批准,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)一般临床资料:收集患者的一般临床资料,包括性别、年龄、透析时间、干体重、透析通路及原发疾病类型、高出血风险原因。

(2)简化 RCA-HD 治疗方案:使用费森尤斯 4008S 透析机和 NIPPRO-150G 透析器对患者进行 HD,单次治疗的时间为 4 h,根据患者的干体重和水肿情况确定超滤量,血流量为 150 ml/min,使用 1.25 mmol/L 含钙透析液,流量为 300 ml/min,根据透析前血清游离钙水平,采用 4% 枸橼酸钠抗凝剂以 300 ~ 375 ml/h (血流速度的 2.0 ~ 2.5 倍)由管路动脉端泵入体外循环,通过血气检测仪测定透析 2 h 滤器后血游离钙(2 h 游离钙)水平,根据钙离子浓度以 10 ~ 20 ml/h 为单位调整枸橼酸钠抗凝剂速度,使透析 2 h 游离钙水平保持在 0.8 ~ 1.0 mmol/L。抽血位置分别为动、静脉端的采血口,抽血时只暂停超滤,其余透析参数不变。收集患者透析治疗中的临床资料,包括动脉端泵入体外循环的枸橼酸钠量、透析中血压、管路动静脉压、跨膜压及透析前(0 h)、透析 2 h、透析 4 h 游离钙水平、透析器凝血分级及发生不良事件情况(包括低钙血症、酸碱失衡、透析中断、滤器凝血和失血等)、透析前及透析后的血红蛋白、白蛋白、血磷、血钾、 HCO_3^- 、血肌酐、尿素、KT/V、血小板、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)。管路及透析器凝血情况分 4 级,凝血 0 ~ II 级为抗凝有效^[2]。透析过程中记录透析时间,计算完成预定 4 h 透析治疗的比例,记录透析管路及透析器凝血状况,观察抗凝有效性。

3. 统计学处理:应用 SPSS 15.0 软件进行统计分析。计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数和百分比表示。采用 Pearson 相关分析探讨枸橼酸钠用量的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者一般临床资料:64 例患者中透析通路为动

静脉内瘘 32 例,半永久中心静脉置管 8 例,临时中心静脉置管 24 例。原发疾病包括慢性肾小球肾炎 22 例、糖尿病肾病 14 例、高血压肾病 8 例、多囊肾 4 例。高出血风险原因分别为近期出血 14 例(包括 6 例活动性出血)、围手术期 27 例、有创操作前后 16 例、肝素诱导的血小板减少症(HIT)1 例,其余为评估出血风险高危 HAS-BLED 评分 ≥ 3 分的患者(合并腹主动脉瘤、多发性骨髓瘤或凝血功能较差等)。

2. 患者透析治疗的相关指标及不良反应发生情况:患者 0 h 游离钙水平为 (1.15 ± 0.32) mmol/L,透析 2 h 游离钙水平为 (0.77 ± 0.04) mmol/L,透析 4 h 游离钙水平为 (0.80 ± 0.09) mmol/L。动脉端泵入体外循环的枸橼酸钠量为 (350.1 ± 14.0) ml/h,KT/V 为 0.94 ± 0.02 。透析中患者收缩压为 (167.0 ± 22.6) mmHg,舒张压为 (94.5 ± 7.8) mmHg。透析机显示静脉压为 (28.5 ± 40.3) mmHg,动脉压为 (-20.5 ± 26.2) mmHg,跨膜压为 (-11.0 ± 62.2) mmHg。患者透析过程中均未出现口周麻木、肌肉抽搐、血压下降和心律失常等不适,治疗后 24 h 内无新发出血事件或原有出血加重情况。

3. 影响枸橼酸钠用量的相关性分析:Pearson 相关分析结果显示,枸橼酸钠用量与性别($r = -1.816$)、干体重($r = 0.204$)、Hb($r = 0.008$)、PLT($r = 0.153$)、血肌酐($r = -0.088$)、0 h 游离钙($r = -0.547$)均无明显相关性($P > 0.05$),与 2 h 游离钙呈负性相关($r = -0.228$, $P < 0.05$)。

4. 透析过程中凝血情况:所有患者通过简化 RCA-HD 共行 400 例次 HD 治疗,396 例次完成预定 4 h 透析治疗抗凝治疗,总有效率为 99% (396/400),发生Ⅲ级凝血 4 例,透析 3 小时 30 分终止下机,占 1% (4/400)。

5. 简化 RCA-HD 治疗前后患者血红蛋白、电解质、肾功能及凝血功能相关指标比较:简化 RCA-HD 治疗前、后患者血红蛋白、白蛋白、游离钙、血磷、血钾、 HCO_3^- 、血肌酐、尿素、KT/V、血小板计数、PT、APTT 比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

讨 论

RCA 通过与血液游离钙离子结合,阻断凝血级联反应,抑制凝血酶形成,实现体外抗凝^[3],枸橼酸与钙形成的复合物半衰期为 2 ~ 3 min,是一种安全的局部抗凝剂^[4]。有研究表明,枸橼酸钠除有抗凝作用外,还以浓度依赖性方式影响血小板和白细胞的活化和粘附,在一定范围内可改善生物相容性,并能减少 HD 诱导的炎症反应^[5-6]。已有研究证实 RCA 在不同血液净化方式包括 HD、血液透析滤过(HDF)和连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)中的良好抗凝效果和安全性^[7-8]。枸橼

表 1 简化 RCA-HD 治疗前后患者血红蛋白、电解质、肾功能及凝血功能相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例次	血红蛋白(g/L)	白蛋白(g/L)	游离钙(mmol/L)	血磷(mmol/L)	血钾(mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
简化 RCA-HD 治疗前	400	94.5 ± 18.1	35.5 ± 7.3	2.16 ± 0.25	1.65 ± 0.62	4.42 ± 0.80	25.0 ± 4.9
简化 RCA-HD 治疗后	400	85.1 ± 14.9	35.1 ± 5.4	2.05 ± 0.25	1.89 ± 0.64	4.90 ± 1.10	25.1 ± 5.3
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
组别	例次	血肌酐(μmol/L)	尿素(mmol/L)	KT/V	血小板计数($\times 10^9/L$)	PT(s)	APTT(s)
简化 RCA-HD 治疗前	400	633.8 ± 268.2	20.35 ± 10.63	0.94 ± 0.02	182.3 ± 85.5	12.9 ± 1.8	39.5 ± 29.7
简化 RCA-HD 治疗后	400	734.6 ± 306.3	24.07 ± 9.66	0.95 ± 0.05	159.4 ± 89.0	12.5 ± 1.7	40.2 ± 26.8
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

酸与透析液中钙离子螯合,部分经血液透析清除。RCA 作为一种理想的抗凝方式,被 2012 年肾脏疾病改善全球预后临床实践指南(KDIGO)建议为危重患者的首选抗凝方式^[1],是急性肾损伤、成人和儿童 CRRT 的标准抗凝剂。

传统 RCA 方案繁琐,限制了其临床应用,尤其在基层医院未能广泛开展。美国一项关于 CRRT 简化抗凝方案的研究中使用 2.2% 的枸橼酸和含有 1.5 mmol/L 钙离子透析液时,不需要静脉补充钙剂^[9],未出现出血事件、低钙血症和枸橼酸中毒,避免了静脉补充钙需要置入外周静脉导管或中央静脉导管的弊端^[10]。带枸橼酸模块的 CRRT 机使用自动算法调整钙离子浓度,通过优化补充钙剂方法达到简化抗凝方案的目的^[11]。

有关简化 RCA-HD 治疗方案的研究较少。一项关于 RCA-HD 治疗方案安全性和可行性的研究中使用无钙无镁的透析液,通过钙/镁再注射补充,该 RCA-HD 治疗方案保证了危重患者的 HD 疗程^[12]。国内有研究采用含有 1.25 mmol/L 钙离子的透析液,分别在透析器前及静脉壶前输注 4% 枸橼酸钠,无需静脉补充钙剂,提高了抗凝效率^[13]。RCA 在有肝素使用禁忌症的患者中发挥了重要作用,甚至可能替代肝素成为 HD 患者的主要抗凝方式^[6],研究如何简化其抗凝方案可以更好地推广 RCA-HD 的应用,具有重要意义。RCA 标准抗凝方案需要静脉补充钙剂及频繁抽血,枸橼酸用量大,治疗费用较高。本研究中简化了 RCA-HD 治疗方案,通过血液透析管路的动脉端输入枸橼酸抗凝剂,采用 1.25 mmol/L 钙透析液,通过成比例减少血流量、透析液流量及监测透析 2 h 滤器后钙离子浓度调节枸橼酸钠输注速度,无需静脉端补充钙剂及滤器前后多次输注枸橼酸即可达到充分抗凝、维持正常透析 4 h 的目的。相对其他方案,此方案操作简单,更易于推广。本研究 HD 治疗中血流量为 150 ml/min,使用 1.25 mmol/L 含钙透析液,流速为 300 ml/min,枸橼酸钠抗凝剂用量为 (350.0 ± 14.1) ml/h,即可维持透析 2 h 滤器后游离钙水平为 (0.77 ± 0.04) mmol/L,达到抗凝效果,枸橼酸用量与 2 h 游离钙水平呈负相关,完成 4 h 透析的抗凝有效率为 99%,仅 1% (4 例

次)在透析 3.5 h 发生Ⅲ级凝血,透析终止提前下机。KT/V 为 0.94 ± 0.02,基本满足透析充分性要求。透析过程中患者无低钙血症、高钠血症、心律失常等不良事件发生,所有患者治疗后 24 h 内无新发出血事件或原有出血加重。简化 RCA-HD 治疗前、后患者凝血及其他指标比较差异无统计学意义,证明简化 RCA 方案在高出血风险患者 HD 治疗中具有有效性和安全性,值得临床推广。

本研究的抗凝过程中枸橼酸用量根据透析 2 h 时滤器后血游离钙进行调整,与干体重无明显相关性,如何能更精准调整、同时保障透析充分性还需进一步临床随机对照试验探讨。

参 考 文 献

- [1] James M, Bouchard J, Ho J, et al. Canadian Society of Nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(5): 673-685.
- [2] Sagedal S, Hartmann A, Osnes K, et al. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(2): 444-449.
- [3] Monchi M. Citrate pathophysiology and metabolism[J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(1): 28-30.
- [4] Shum HP, Yan WW, Chan TM. Risks and benefits of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy [J]. Hong Kong Med J, 2015, 21(2): 149-154.
- [5] Weiss R, Fischer MB, Weber V. The impact of citrate concentration on adhesion of platelets and leukocytes to adsorbents in whole blood lipoprotein apheresis[J]. J Clin Apher, 2017, 32(6): 375-383.
- [6] Buturovic-Ponikvar J. Is Regional Citrate Anticoagulation the Future of Hemodialysis? [J]. Ther Apher Dial, 2016, 20(3): 234-239.
- [7] 刘慎微,付晓,黄毅. 体外枸橼酸抗凝在不同血液净化方式中的应用效果及其安全性分析[J]. 临床内科杂志, 2004, 21(5): 308-310.
- [8] 吴媛,张明,王小闯,等. 局部枸橼酸抗凝的连续肾脏替代治疗在脑出血并发急性肾损伤患者中的应用效果[J]. 中国医药, 2019, 14(9): 1370-1374.
- [9] Ong SC, Wille KM, Speer R, et al. A continuous veno-venous hemofiltration protocol with anticoagulant citrate dextrose formula A and a calcium-containing replacement fluid[J]. Int J Artif Organs, 2014, 37(6): 499-502.
- [10] Zhang L, Liao Y, Xiang J, et al. Simplified regional citrate anticoagulation using a calcium-containing replacement solution for continuous venovenous hemofiltration[J]. J Artif Organs, 2013, 16(2): 185-192.
- [11] Strobl K, Hartmann J, Wallner M, et al. A target-oriented algorithm for citrate-calcium anticoagulation in clinical practice [J]. Blood Purif, 2013, 36(2): 136-145.
- [12] Faguer S, Saint-Cricq M, Nogier MB, et al. Heparin-Free Prolonged Intermittent Hemodialysis Using Calcium-Free Citrate Dialysate in Critically Ill Patients[J]. Crit Care Med, 2017, 45(11): 1887-1892.
- [13] 张东亮,张潘,张周沧. 分段枸橼酸抗凝进行含钙透析液高通量血液透析的临床观察[J]. 中国血液净化, 2016, 15(12): 686-690.

(收稿日期:2019-10-28)

(本文编辑:余晓曼)