



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.011

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.011

· 论著 ·

吲哚布芬预防血液透析患者带隧道和涤纶套导管功能不良的临床研究

于燕 李骏峰 沈建明 查飞

【摘要】 目的 观察吲哚布芬对血液透析患者使用带隧道和涤纶套导管(TCC)功能不良的预防作用。**方法** 纳入使用 TCC 作为维持性血液透析(MHD)血管通路的患者 80 例,随机分为对照组 39 例和治疗组 41 例。对照组口服阿司匹林,治疗组口服吲哚布芬。比较两组患者一般临床资料、实验室检查结果、TCC 使用寿命、拔管原因、导管功能不良情况、导管首次血栓形成时间、治疗前、治疗 1 个月及随访结束 PLT 计数及凝血功能、抗 PLT 药物相关不良反应。**结果** 对照组 TCC 中位使用寿命为 72 周,治疗组为 92 周,两组患者 TCC 使用寿命生存曲线存在差异($\chi^2 = 22.98, P < 0.001$)。与对照组相比,治疗组导管功能不良率降低 2.601/1 000 导管日,血栓形成导致导管功能不良率降低 2.683/1 000 导管日,导管首次血栓形成时间延长($P < 0.05$)。治疗前、治疗 1 个月及随访结束时,两组患者 PLT 计数及凝血功能组间及组内比较差异均无统计学意义($P > 0.05$);均未出现出血性并发症。**结论** 吲哚布芬通过预防和减少血液透析患者 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。

【关键词】 吲哚布芬; 血液透析; 带隧道和涤纶套导管; 血栓形成; 功能不良

【中图分类号】 R692.5 **【文献标识码】** A

Clinical study of indobufen in preventing hemodialysis patients with tunnel and dacron catheter dysfunction Yu Yan*, Li Junfeng, Shen Jianming, Zha Fei. * Postgraduate Training Base in Shiyan People's Hospital, Jinzhou Medical University, Shiyan 442000, China

【Abstract】 Objective To observe the preventive effect of indobufen on hemodialysis patients with tunnel and dacron catheter(TCC). **Methods** A total of 80 patients using TCC as vascular access for maintenance hemodialysis(MHD) were included and randomly divided into control group(39 cases) and treatment group(41 cases). The control group received oral aspirin, while the treatment group received oral indobufen. General clinical data, laboratory test results, TCC service life, reasons for extubation, catheter dysfunction, time of first catheter thrombosis, PLT count and coagulation function before treatment, after 1 month of treatment and after follow-up, adverse reactions associated with anti-PLT drugs were compared between the two groups. **Results** The median TCC life time was 72 weeks in control group and 92 weeks in treatment group, and the TCC life time survival curve was different between the two groups($\chi^2 = 22.98, P < 0.001$). Compared with control group, the rate of catheter dysfunction in treatment group was decreased by 2.601/1 000 catheter days, the rate of catheter dysfunction caused by thrombosis was decreased by 2.683/1 000 catheter days, and the time of first catheter thrombosis was prolonged ($P < 0.05$). Before treatment, 1 month after treatment and at the end of follow-up, there were no statistically significant differences in PLT count and coagulation function between and within the two groups($P > 0.05$), and no bleeding complications occurred. **Conclusion** Indobufen may reduce the incidence of catheter malfunction and prolong the life time of the catheter by preventing and reducing the thrombosis of TCC in hemodialysis patients, without obvious side effects.

【Key words】 Indobufen; Hemodialysis; Tunneled cuffed catheter; Thrombosis; Malfunction

血管通路是维持性血液透析(MHD)患者的生命线,2019 年肾脏病预后质量建议(KDOQI)指南提出

“患者优先”,根据患者的生命周期调整血管通路规划^[1]。带隧道涤纶套导管(TCC)是常用的血管通路,2020 年美国肾脏数据系统(USRDS)显示 MHD 导管使用率为 20.7%^[2]。导管相关的血栓形成是导致 TCC 功能不良最常见原因,影响导管使用寿命及患者生活质量和预后^[3,4]。由血栓形成引起 TCC 功能不良的发

基金项目:十堰市市级引导性科研项目(19Y69)

作者单位:442000 湖北十堰,锦州医科大学十堰市人民医院研究生培养基地(于燕);十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)肾病内科(于燕、李骏峰、沈建明、查飞)

通讯作者:查飞, E-mail: symmyzhafei@outlook.com

生率达 13.5%^[5],目前相关药物预防导管功能不良的效果并不理想^[6]。吡啶布芬兼具抗 PLT 聚集和抗凝的作用^[7],本研究通过对使用 TCC 的 MHD 患者予该药干预,观察其对 TCC 相关血栓形成及使用寿命的影响,及对 PLT 计数和凝血功能的作用和不良反应,以期为该药预防 TCC 相关性血栓形成提供依据。

对象与方法

1. 对象:纳入 2019 年 1 月~2020 年 12 月使用 TCC(美国 Qution 公司)作为 MHD 血管通路的患者 80 例,随机分为对照组 39 例和治疗组 41 例。纳入标准:(1)年龄>18 岁;(2)无长期烟酒嗜好;(3)确诊为慢性肾脏病 5 期,已接受 MHD 治疗;(4)TCC 作为 MHD 的血管通路,无法或不愿意建立动静脉内瘘;(5)TCC 留置时间>1 周,未发生导管功能不良且导管尖端位置正常;(6)预计生存期在 2 年以上。排除标准:(1)吡啶布芬和(或)阿司匹林过敏;(2)抗 PLT 治疗禁忌证;(3)严重肝脏疾病、心脏疾病、肺功能衰竭及恶性肿瘤。本研究经我院伦理委员会审核通过,所有患者均签署知情同意书。

2. 方法

(1)治疗方法:所有患者均予规律性血液透析治疗(每周 3 次,每次 4 h),对照组患者口服阿司匹林每日 100 mg,治疗组患者口服吡啶布芬片每日 100 mg,药物服用至随访终点。两组患者均根据病情予以降压、降糖、纠正贫血及矿物质骨代谢异常等治疗。随访终点:①2022 年 12 月;②导管拔除;③病人死亡。TCC 发生导管功能不良后,予尿激酶从导管管腔泵入,其溶栓治疗方法均参照文献[8],如能满足血液透析的流量需求,则继续随访,否则拔除导管。

(2)观察指标:①一般临床资料:包括年龄、性别、透析龄、原发病、TCC 留置部位及留置时间;②入组时实验室检查结果:包括血红蛋白、超敏 C 反应蛋白、血肌酐、尿素氮、AST、ALT、血白蛋白、糖化血红蛋白、甘油三酯、总胆固醇;③TCC 使用寿命及拔管原因:使用寿命为从入组到导管拔除或患者死亡的时间,拔管原因包括血栓形成(通过推拉法证实^[9])和导管纤维蛋白形成(通过数字减影血管造影术下造影诊断);④导

管功能不良:导管血流量<200 ml/min 或血泵流速达到 200 ml/min 时,动脉压<-250 mmHg 和(或)静脉压>250 mmHg^[1];⑤导管首次血栓形成时间。⑥治疗前、治疗 1 个月及随访结束时 PLT 计数及凝血功能[凝血酶原时间(PT)、活化部凝血酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)];⑦抗 PLT 药物相关不良反应。

3. 统计学方法:应用 Stata 16.0 软件包进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验或单因素方差分析。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。发病密度数据采用 IRI 函数分析比较;采用 Kaplan-Meier 法绘制导管寿命生存曲线并用 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. 两组患者一般临床资料及入组时实验室检查结果比较:所有患者均未出现死亡并全部完成随访。对照组患者年龄 24~73 岁、平均年龄(51.4±13.2)岁,其中男 17 例、女 22 例,透析龄 1~52 周、平均透析龄(22.5±17.1)周;原发病为糖尿病肾脏疾病 21 例、慢性肾小球肾炎 6 例、狼疮性肾炎 2 例、高血压肾损害 3 例、梗阻性肾病 1 例、不明原因 6 例;TCC 留置部位为右颈内静脉 34 例、左颈内静脉 4 例,右股静脉 1 例;TCC 留置时间(20.15±32.05)周。治疗组患者年龄 23~75 岁、平均年龄(52.7±12.6)岁,其中男 20 例、女 21 例,透析龄 1~51 周、平均透析龄(24.1±16.8)周;原发病为糖尿病肾脏疾病 23 例、慢性肾小球肾炎 7 例、高血压肾损害 4 例、狼疮性肾炎 2 例、多囊肾 1 例、慢性间质性肾炎 2 例、不明原因 2 例;TCC 留置部位为右颈内静脉 36 例、左颈内静脉 3 例,右股静脉 2 例;TCC 留置时间(25.49±34.46)周。两组患者年龄、性别、透析龄、原发病、TCC 留置部位和留置时间及入组时实验室检查结果比较差异均无统计学意义(*P*>0.05)。见表 1。

2. 两组患者 TCC 使用寿命及拔管原因比较:对照组患者共拔除 TCC 29 根(74.36%),其中因血栓形成拔除 27 根、纤维蛋白鞘 2 根。治疗组患者共拔除 TCC 32 根(78.05%),其中因血栓形成拔除 29 根、纤维蛋

表 1 两组患者入组时实验室检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血红蛋白 (g/L)	超敏 C 反应 蛋白(mg/L)	血肌酐 (μmol/L)	尿素氮 (mmol/L)	AST (U/L)	ALT (U/L)	血白 蛋白(g/L)	糖化血红 蛋白(%)	甘油三酯 (mmol/L)	总胆固醇 (mmol/L)
对照组	39	90.4±14.3	10.08±0.64	618.5±130.2	20.39±6.16	40.4±5.8	37.4±4.7	35.03±7.79	6.13±1.45	1.87±0.92	6.41±1.39
治疗组	41	92.6±14.8	9.9±0.95	632.7±186.4	19.71±7.57	41.2±6.6	38.5±6.9	37.44±5.25	6.46±1.62	1.99±0.85	6.63±1.72
<i>t</i> 值		-0.676	0.989	-0.393	0.439	-0.575	-0.829	-1.630	-0.958	-0.606	-0.627
<i>P</i> 值		0.501	0.326	0.695	0.662	0.567	0.410	0.107	0.341	0.546	0.532

白鞘 3 根。两组患者拔管率和拔管原因比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。对照组患者 TCC 中位使用寿命为 72 周,95% $CI(59 \sim 79)$ 周,治疗组患者为 92 周、95% $CI(88 \sim 97)$ 周。两组患者 TCC 使用寿命生存曲线存在差异,logrank 检验结果显示 $\chi^2=22.98, P<0.001$ 。

3. 两组患者导管功能不良情况比较:对照组共随访 16 901 导管日,治疗组共随访 22 907 导管日。治疗组导管功能不良发生 202 例次(8.818/1 000 导管日),与对照组[193 例次(11.419/1 000 导管日)]比较,治疗组导管功能不良发生率降低了 2.601/1 000 导管日($P=0.010$)。进一步分析结果发现,治疗组因血栓形成导致导管功能不良 192 例次(8.382/1 000 导管日),较对照组[187 例次(11.064/1 000 导管日)]治疗组导管功能不良发生率降低了 2.682/1 000 导管日($P=0.007$)。对照组因导管形成纤维蛋白鞘导致功能不良 6 例次(0.355/1 000 导管日),与治疗组[10 例次(0.437/1 000 导管日)]比较差异无统计学意义($P=0.071$)。

4. 两组患者导管首次血栓形成时间比较:治疗组导管首次血栓形成时间为(62.1 \pm 9.5)周,明显长于对照组(42.4 \pm 10.4)周($P<0.001$)。

5. 两组患者治疗前、治疗 1 个月及随访结束 PLT 计数和凝血功能比较:治疗前、治疗 1 个月及随访结束时,两组患者 PLT 计数、PT、APTT 和 Fib 水平组间及组内比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

表 2 两组患者治疗前、治疗 1 个月及随访结束 PLT 计数和凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLT 计数 ($\times 10^9/L$)	PT (s)	APTT (s)	Fib (g/L)
治疗前	39	167.7 \pm 49.5	14.1 \pm 2.9	41.7 \pm 5.8	3.65 \pm 1.36
对照组					
治疗 1 个月	39	184.5 \pm 62.6	15.7 \pm 3.2	47.4 \pm 4.3	3.93 \pm 1.28
随访结束	39	175.9 \pm 60.7	14.8 \pm 3.5	44.9 \pm 6.2	4.62 \pm 1.21
治疗前	41	171.3 \pm 62.7	15.1 \pm 3.1	42.7 \pm 5.9	4.42 \pm 1.16
治疗组					
治疗 1 个月	41	163.5 \pm 51.2	14.4 \pm 3.8	43.5 \pm 7.0	3.98 \pm 1.27
随访结束	41	182.5 \pm 56.9	13.9 \pm 3.8	41.6 \pm 6.2	3.79 \pm 1.09

5. 两组患者抗 PLT 药物相关不良反应比较:两组患者均未出现出血性并发症。对照组有 4 例发生胃部不适,加用奥美拉唑钠口服后缓解。

讨 论

基于“患者优先”的理念,TCC 是血液透析常用的血管通路^[2,10-11]。导管功能不良是 TCC 常见并发症,是影响导管使用寿命的主要原因之一^[12]。TCC 功能不良的发生率高达 29.2%,其中血栓形成导致的功能不良占 13.5%,远高于其他原因导致的导管功能不

良^[5]。针对血栓形成引起的导管功能不良,相关指南推荐对于高风险患者,除外药物禁忌可予抗 PLT 药物或低分子量肝素作为基础治疗^[8]。

本研究两组患者一般临床资料及入组时实验室检查结果比较差异均无统计学意义,说明两组患者具有可比性。对照组予阿司匹林干预,KDOQI 指南建议口服小剂量阿司匹林以减少血栓形成引起的导管功能不良、延长导管使用寿命^[1]。与安慰剂相比,阿司匹林可将 TCC 功能不良比例从 47.4%降至 21.1%^[13]。本研究中治疗组予吲哚布芬干预,导管的中位生存时间比对照组长,生存率曲线比较差异无统计学意义,说明与阿司匹林相比,吲哚布芬能延长 TCC 的使用时间。

本研究中治疗组导管功能不良发生和血栓形成例次均低于对照组、导管首次血栓形成时间高于对照组,而导管形成纤维蛋白鞘导致功能不良在两组间比较差异无统计学意义。说明与阿司匹林相比,吲哚布芬能够通过减少 TCC 血栓形成而降低导管功能不良的发生。研究发现,其可有效预防 MHD 患者自体动静脉内瘘血栓形成,延长动静脉内瘘寿命^[14]。最新研究发现,与阿司匹林相比,吲哚布芬具有相似的抗 PLT 聚集作用^[15],能预防冠脉支架内血栓的形成而不增加出血风险^[16],具有和华法林相似的抗凝作用^[17]。本研究治疗前、治疗 1 个月及随访结束时,两组患者 PLT 计数、PT、APTT 和 Fib 水平组间及组内比较差异均无统计学意义,未发现与吲哚布芬相关的不良反应,说明 MHD 患者应用吲哚布芬具有良好的安全性。尿毒症腹膜透析及血液透析患者中每日口服吲哚布芬均未发现与该药相关的严重不良反应,部分患者仅有轻度的胃肠道症状^[14,18],进一步提示在尿毒症患者中应用该药不良反应小、具有可靠的安全性。

综上所述,吲哚布芬可有效预防尿毒症 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。但本研究具有一定的局限性:仅为单中心研究、样本量偏少、没有采用双盲、随访时间不够长等,因此有待多中心、大样本、随机对照、双盲临床试验进一步证实。

参 考 文 献

[1] Lok CE, Huber TS, Lee T, et al. KDOQI Clinical Practice Guideline for Vascular Access: 2019 Update[J]. Am J Kidney Dis, 2020, 75(4 Suppl 2): S1-S164.

[2] 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.

[3] 白亚飞, 陈汝满, 徐明芝, 等. 血液透析带隧道带涤纶套导管功能不良致导管更换的危险因素分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(4): 272-273.

[4] Mohazzab A, Khavanin Zadeh M, Dehesh P, et al. Investigation of risk factors for tunneled hemodialysis catheters dysfunction: competing risk analysis of a tertiary center data[J]. BMC Nephrol, 2022, 23(1): 300.



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.012

http://www.lcnkz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2023.08.012

• 论著 •

老年尿毒症血液透析患者发生消化道溃疡出血的危险因素分析

童若宇 罗正茂 童俊容 钟先阳 范立明 申萌

【摘要】 目的 探讨老年尿毒症血液透析患者发生消化道溃疡出血的相关危险因素。**方法** 纳入于本院就诊的尿毒症患者 109 例作为研究组,同时按照相同的排除标准选择非透析、年龄 ≥ 65 岁的研究对象 100 例作为对照组。根据是否合并糖尿病将研究组患者再分为糖尿病组(62 例)和非糖尿病组(47 例)。收集所有受试者的一般资料及临床资料并进行比较。采用 Cox 多元回归分析评估老年尿毒症血液透析患者发生消化道溃疡出血的危险因素。**结果** 研究组高血压病、糖尿病、冠状动脉疾病、贫血、继发性甲状旁腺功能亢进(SHPT)、营养不良、低钙、高磷血症、使用低分子肝素、使用低剂量低分子肝素及发生消化道溃疡出血患者比例均高于对照组($P < 0.001$)。Cox 比例风险回归分析结果显示,血液透析与消化道溃疡出血风险升高独立相关($P < 0.05$)。Cox 多元回归分析结果显示,年龄、糖尿病、营养不良、SHPT、高磷血症、高剂量低分子肝素是终末期肾病患者血液透析期间消化道溃疡出血发生的危险因素($P < 0.05$)。糖尿病组高血压病、冠状动脉疾病、贫血、SHPT、营养不良、高磷血症、消化道溃疡出血患者比例均高于非糖尿病组($P < 0.05$)。Cox 多元回归分析结果显示,高血压病、营养不良、SHPT、高磷血症是糖尿病尿毒症患者血液透析期间消化道溃疡出血发生的危险因素($P < 0.001$)。年龄、营养不良、SHPT、高磷血症是非糖尿病尿毒症患者血液透析期间消化道溃疡出血发生的危险因素($P < 0.001$)。**结论** 老年血液透析患者发生消化道溃疡出血的风险较高,高磷血症和高剂量低分子肝素的使用、包括糖尿病在内的合并症、营养不良和 SHPT 是发生出血事件的危险因素。

【关键词】 老年; 尿毒症; 血液透析; 消化道溃疡出血; 危险因素

【中图分类号】 R573.1 **【文献标识码】** A

作者单位:510010 广州,中国人民解放军南部战区总医院肾脏内科

通讯作者:罗正茂, E-mail: tongruoyu001@126.com

- [5] Fox J, Joubert G, Loggenberg E. Tunnelled haemodialysis catheters in central Free State: Epidemiology and complications[J]. SAJ Radiol, 2019, 23(1):1791.
- [6] Wang Y, Ivany JN, Perkovic V, et al. Anticoagulants and antiplatelet agents for preventing central venous haemodialysis catheter malfunction in patients with end-stage kidney disease[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 4(4):CD009631.
- [7] Liu J, Xu D, Xia N, et al. Anticoagulant Activities of Indobufen, an Antiplatelet Drug[J]. Molecules, 2018, 23(6):1452.
- [8] 金其庄, 王玉柱, 叶朝阳, 等. 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.
- [9] Selçuk E, Arkan AA, Bayraktar FA. Outcomes of Thrombolytic Therapy of Tunnelled Hemodialysis Catheter Dysfunction[J]. Vasc Endovascular Surg, 2021, 55(8):811-816.
- [10] Vachharajani TJ. Dialysis Catheter: "Love-Hate Relationship"[J]. Indian J Nephrol, 2018, 28(3):185-186.
- [11] 张瑶, 周芸. 我国终末期肾病患者透析治疗的现状[J]. 中国医药, 2021, 16(8):1273-1276.
- [12] Demaerel V, Vandenbulcke R, Laenen A, et al. Factors influencing the long-term outcome of tunneled hemodialysis catheters[J]. J Vasc Access, 2021. [Epub ahead of print]
- [13] 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.
- [14] 杨瑶, 于燕, 李骏峰, 等. 吲哚布芬对维持性血液透析患者自体动静脉内瘘血栓形成的疗效分析[J]. 临床内科杂志, 2022, 39(3):177-180.
- [15] Shi QP, Luo XY, Zhang B, et al. Effect of indobufen vs. aspirin on platelet accumulation in patients with stable coronary heart disease after percutaneous coronary intervention: An open-label crossover study[J]. Front Pharmacol, 2022, 13:950719.
- [16] Wu H, Xu L, Zhao X, et al. Indobufen or Aspirin on Top of Clopidogrel After Coronary Drug-Eluting Stent Implantation(OPTION): A Randomized, Open-Label, End Point-Blinded, Noninferiority Trial[J]. Circulation, 2023, 147(3):212-222.
- [17] Lou X, Jin J, Gong J, et al. Comparison of the Effects of Indobufen and Warfarin in a Rat Model of Adenine-Induced Chronic Kidney Disease[J]. Med Sci Monit, 2019, 25:3566-3572.
- [18] Liu F, Zhang H, Wu H, et al. The Effects of Indobufen on Micro-Inflammation and Peritoneal Transport Function in Patients Undergoing Continuous Ambulate Peritoneal Dialysis: A Prospective Randomized Controlled Study[J]. J Pharmacol Exp Ther, 2023, 384(2):296-305.

(收稿日期:2023-01-20)

(本文编辑:余晓曼)