

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2020.16.012
文章编号: 1005-8982(2020)16-0063-04

低剂量两段法枸橼酸抗凝血液透析的 临床疗效观察

席春生, 刘同存, 刘飞, 方春天, 张英, 李芸

(解放军联勤部保障部队第940医院, 甘肃兰州 730050)

摘要: 目的 观察低剂量两段法局部枸橼酸抗凝对高危出血风险患者行含钙透析液血液透析的有效性和安全性。**方法** 选取2017年1月—2018年12月于解放军联勤部保障部队第940医院血液净化中心行维持性血液透析的患者83例, 将患者分为常规剂量组和低剂量组。常规剂量组设定前段4%枸橼酸钠溶液输注量为血流量的1.5倍; 低剂量组设定4%枸橼酸钠溶液输注量为血流量的1.0倍。两组均使用标准含钙透析液, 且不在静脉回路补充钙剂。比较两组患者一般资料、血液透析指标、抗凝有效率及单次透析Kt/V情况。**结果** 低剂量组透析器前4%枸橼酸溶液输注量较常规剂量组低($P < 0.05$), 静脉壶4%枸橼酸溶液输注量较常规剂量组高($P < 0.05$)。低剂量组透析器、静脉壶凝血有效率较常规剂量组高($P < 0.05$)。低剂量组实际血流量较常规剂量组高($P < 0.05$), 低剂量组单次透析Kt/V较常规剂量组低($P < 0.05$)。低剂量组患者未出现口周麻木、肌肉抽搐等异常情况。**结论** 对于高危出血风险的血液透析患者, 低剂量两段法局部枸橼酸抗凝是有效且安全的, 且由于血流量较常规剂量局部枸橼酸抗凝增加, 透析充分性明显提高, 值得进一步临床推广。

关键词: 肾透析; 抗凝药; 枸橼酸钠; 疗效比较结果

中图分类号: R459.5

文献标识码: A

Clinical investigation of low-dose and two-stage citrate anticoagulation in hemodialysis

Chun-sheng Xi, Tong-cun Liu, Fei Liu, Chun-tian Fang, Ying Zhang, Yun Li

(Department of Nephrology, Hospital of Joint Logistics Support Force of Chinese People's Liberation Army, Lanzhou, Gansu 730050, China)

Abstract: Objective To observe the efficacy and safety of low-dose two-stage regional citrate anticoagulation (RCA) in hemodialysis with calcium-containing dialysate in patients with high risk of bleeding. **Methods** The patients undergoing maintenance hemodialysis with high risk of bleeding and meeting criteria for citrate anticoagulation were divided into two groups. The ratio of blood flow to volume of infused 4% sodium citrate was 1:1.5 in the regular-dose two-stage RCA group (regular-dose group), while that was 1:1.0 in the low-dose two-stage RCA group (low-dose group). 4% citrate anticoagulation solution was infused both prior to dialyzer and at venous bubble trap. Standard calcium-containing dialysate was used in both regular-dose and low-dose group, and calcium was not supplemented in venous circuit. Demographic data, clinical indicators of hemodialysis, efficacy of anticoagulation and single-session Kt/V were observed regularly during the treatment. The above parameters were compared between the regular-dose group and the low-dose group. **Results** A total of 303 hemodialysis sessions in 83 patients were included, of which 180 hemodialysis sessions were treated by regular-dose RCA, where the effective blood flow was 150 ml/min, dialysate volume was 300 ml/min, and mean volume of 4% sodium citrate was (225.6±14.2) ml/h prior to dialyzer and (18.5±3.3) ml/h at venous bubble trap. For the other 123 hemodialysis sessions treated by low-dose RCA, the effective blood volume was 200 ml/min, dialysate volume was 500 ml/min,

收稿日期: 2020-02-28

and mean volume of 4% sodium citrate was (200.6±10.4) ml/h prior to dialyzer and (20.5±3.2) ml/h at venous bubble trap. When comparing the two groups, there were significant differences in the effective rate of anticoagulation in both cases of infusion prior to dialyzer (97.3% VS 100.0%, $P < 0.05$) and at venous bubble trap (96.8% VS 100.0%, $P < 0.05$). Furthermore, the single-session Kt/V of regular-dose group was significantly higher than that of the low-dose group (1.0±0.2 VS 0.8±0.1, $P < 0.05$). **Conclusions** Low-dose two-stage RCA is an effective and safe anticoagulation option for hemodialysis patients with high risk of bleeding. Relatively, low-dose RCA is superior to regular-dose RCA in the dialysis sufficiency with higher blood flow, and can be widely used for hemodialysis in clinical practice.

Keywords: sodium citrate; anticoagulation; hemodialysis

局部枸橼酸抗凝应用于高危出血风险的血液净化危重症患者具有明显的优势^[1-3]。但经典的局部枸橼酸抗凝方案较为复杂,且需要特定透析液^[4-5]。因此,经典的局部枸橼酸抗凝推广应用受限。现有的简化局部枸橼酸抗凝方案,在高通量血液透析中的抗凝效果尚不十分满意,特别是静脉壶部位的凝血常常影响了血液透析的正常进行^[6]。笔者前期采用两段法局部枸橼酸抗凝方案,有效地预防了透析器及管路凝血,保证了血液透析的顺利进行,同时临床安全性良好^[7]。但实践中笔者发现,由于血流量较低,枸橼酸负荷相对较重,并且存在超滤受限及透析充分性不足的问题。为此,笔者选择了低剂量两段法局部枸橼酸抗凝方案,成功地解决了上述问题,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取 2017 年 1 月—2018 年 12 月于解放军联勤部队保障部队第 940 医院血液净化中心行维持性血液透析的患者 83 例。纳入标准:①年龄 18 ~ 70 岁;②临床医师评估为不能耐受肝素抗凝血液透析;③有消化道/泌尿生殖系统出血、血性体腔引流液、出血性脑血管病、外科手术或有创操作前后高危出血风险,需行局部枸橼酸抗凝。排除标准:①严重的肝功能障碍;②不可逆的低氧血症(氧分压 <60 mmHg)或低血压(上肢动脉血压 <90/60 mmHg);③高钙血症(血钙浓度 >2.8 mmol/L)。患者均使用费森尤斯 4008S 血液透析机(德国 Fresenius 公司),滤器为 FX60(聚砜膜,面积 1.4 m²)。透析时间 4 h,使用碳酸氢盐透析液(钙浓度 1.25 mmol/L),透析液流量 300 ~ 500 ml/min,超滤量按照患者实际情况设定。按照无肝素血液透析标准流程,采用肝素预冲体外循环管路及滤器^[8]。患者或其委托人均签署知情同意书,本研究经过医院伦理委员会批准。

1.2 方法

本研究为非随机、历史对照研究。选取 2017 年 1 月—2017 年 12 月采用常规剂量两段法局部枸橼酸抗凝的 40 例患者作为常规剂量组,设定透析器前 4% 枸橼酸钠溶液输注量为血流量的 1.5 倍;选取 2018 年 1 月—2018 年 12 月采用低剂量两段法局部枸橼酸抗凝的 43 例患者作为低剂量组,设定 4% 枸橼酸钠溶液输注量为血流量的 1.0 倍。患者在透析器前持续滴注 4% 枸橼酸钠溶液的基础上,再在静脉壶部位持续滴注约透析器前输注量 10% 的 4% 枸橼酸钠溶液^[7]。4% 枸橼酸钠抗凝剂购自四川南格尔生物医学股份有限公司。均使用标准含钙透析液,且不在静脉回路补充钙剂。

1.3 观察指标

收集患者性别、年龄、血红蛋白、血小板计数、血钙等实验室指标。记录透析器、静脉壶的凝血情况以及单次透析 Kt/V;记录透析时间,计算完成透析处方时间的比例。抗凝有效指透析器及静脉壶发生 3 级以下的凝血,并按计划完成血液透析下机。观察并记录两组患者透析过程中的临床症状。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 15.0 统计软件。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,比较用 t 检验;计数资料以率 (%) 表示,比较用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组一般资料比较

患者共进行 303 例次血液透析,其中常规剂量组 180 例次,低剂量组 123 例次。两组性别构成比、年龄、血钙、血白蛋白、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间及纤维蛋白原水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组一般资料比较

组别	<i>n</i>	男 / 女 / 例	年龄 / (岁, $\bar{x} \pm s$)	血钙 / (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	白蛋白 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)	血红蛋白 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)
常规剂量组	40	22/18	52.4 ± 16.5	2.3 ± 0.3	31.8 ± 4.2	84.6 ± 21.7
低剂量组	43	24/19	53.2 ± 15.4	2.3 ± 0.4	32.5 ± 3.7	88.0 ± 18.5
<i>t</i> / χ^2 值		0.006	0.426	0.000	1.494	1.420
<i>P</i> 值		0.941	0.671	1.000	0.136	0.156

组别	血小板计数 / ($10^9/L, \bar{x} \pm s$)	凝血酶原时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	活化部分凝血活酶时间 / (s, $\bar{x} \pm s$)	纤维蛋白原 / (g/L, $\bar{x} \pm s$)
常规剂量组	15.2 ± 3.9	13.2 ± 2.9	31.6 ± 6.7	2.3 ± 1.2
低剂量组	14.6 ± 4.0	13.6 ± 2.2	30.6 ± 7.3	2.4 ± 1.2
<i>t</i> / χ^2 值	1.439	1.295	1.230	0.712
<i>P</i> 值	0.151	0.196	0.219	0.477

2.2 两组透析器前、静脉壶枸橼酸输注量比较

两组透析器前、静脉壶 4% 枸橼酸溶液输注量比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低剂量组透析器前较常规剂量组低, 静脉壶较常规剂量组高。见表 2。

2.3 两组透析器、静脉壶抗凝有效率比较

两组透析器、静脉壶抗凝有效率比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低剂量组较常规剂量组高。见表 2。

2.4 两组实际血流量、单次透析 Kt/V 比较

两组实际血流量比较, 差异有统计学意义

($P < 0.05$), 低剂量组较常规剂量组高。两组单次透析 Kt/V 比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 低剂量组较常规剂量组低。见表 2。

2.5 安全性评价

患者透析过程中均未出现血压下降及心律失常等严重不良反应。常规剂量组仅 1 例因后段枸橼酸增加至 22 ml/h 速度时出现轻微的口周麻木, 但降低静脉壶前枸橼酸输注速度后缓解。低剂量组患者未出现口周麻木、肌肉抽搐等异常情况。

表 2 两组血液透析指标比较

组别	血液透析例次	4% 枸橼酸溶液输注量 / (ml/h, $\bar{x} \pm s$)		抗凝有效率 / %		实际血流量 / (ml/min, $\bar{x} \pm s$)	单次透析 Kt/V ($\bar{x} \pm s$)
		透析器前	静脉壶	透析器	静脉壶		
常规剂量组	180	225.6 ± 14.2	18.5 ± 3.3	97.3	96.8	160.6 ± 10.5	1.0 ± 0.2
低剂量组	123	200.6 ± 10.4	20.5 ± 3.2	100.0	100.0	200.6 ± 9.2	0.8 ± 0.1
<i>t</i> / χ^2 值		16.700	5.3425	4.183	4.897	31.215	11.425
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.041	0.027	0.000	0.000

3 讨论

血液透析抗凝不当会引发患者出血或透析器及管路严重凝血而提前终止治疗^[9-10]。因此, 高危出血风险患者的血液透析抗凝更具有挑战性^[11-12]。经典的局部枸橼酸抗凝为了防止患者低钙血症的发生, 需要在静脉回路上补充钙剂等, 造成了实际操作的繁杂, 并且还需要特定的血液透析液^[4]。近年来, 简化的局部枸橼酸抗凝已成功用于标准含钙透析液血液透析^[1]。由于该抗凝方案不需要额外补充钙剂, 简化了实际操

作, 引起血液透析医护人员的广泛关注。然而, 简化局部枸橼酸抗凝成功率仍不十分满意。因此, 简化的局部枸橼酸抗凝方案还需进一步优化。

抗凝剂剂量不足是血液净化体外循环凝血的主要原因之一^[13-15]。但增加抗凝剂剂量会面临抗凝剂不良反应增加的风险。对于局部枸橼酸抗凝而言, 增加抗凝剂剂量还会增加超滤量的要求。在枸橼酸抗凝情况下, 透析血流量相对较低, 因此, 透析超滤量受限。然而, 无尿或容量负荷较重、心力衰竭的尿毒症维持

性血液透析患者往往需要较大超滤量，这就限制了枸橼酸的剂量。笔者设想在保持总枸橼酸输注量不变的前提下，分透析器前和静脉壶部位两段法输注破解这一难题。

血液透析体外循环回路中，除透析器外，静脉壶也是很容易发生凝血的部位。有研究表明，枸橼酸经过透析器时会被清除 60% 以上，高通量透析枸橼酸的清除高达 80% 以上，这样就会导致静脉回路枸橼酸浓度明显下降，所以静脉壶部位凝血会更加明显^[2]。有观察表明，在应用高通量透析器情况下，静脉壶凝血发生率明显升高^[16]。笔者前期两段法局部枸橼酸抗凝研究结果显示^[7]，静脉壶部位的严重凝血发生率仅 3.2%，并且未发现低钙抽搐等明显不良反应，枸橼酸用量也明显低于张东亮等^[17]的报道。与朱淑华等^[18]研究相比，笔者前期研究采用的成品 4% 枸橼酸钠抗凝剂更方便，并且抗凝剂钠浓度更低，发生高钠血症的可能性更小。但笔者前期的研究中 4% 枸橼酸溶液的输注量大，增加超滤负荷近 200 ml/h。

由于单次 Kt/V 与透析血流量有关，而局部枸橼酸抗凝血液透析血流量提高意味着枸橼酸量相应的增加。通常推荐的局部枸橼酸抗凝透析血流量与枸橼酸流量之比为 1.0 : 1.2 ~ 1.0 : 1.5。在笔者前期研究中发现透析器部位很少有凝血，说明透析器前的枸橼酸剂量是足够的。因此，本研究中笔者设定血流量为 200 ml/min，调整血流量与枸橼酸比为 1.0 : 1.0。本研究结果显示，低剂量组透析器、静脉壶抗凝有效率均较常规剂量组高，同时由于血流量的增加，低剂量组单次透析 Kt/V 较常规剂量组低。因此不能认为枸橼酸抗凝只适用于缓慢的低效透析，满足充分透析的血流量条件下再设定适当的枸橼酸流量。

综上所述，简化的局部枸橼酸抗凝采用含钙透析液，无需补充钙剂，方便了临床应用，但未能很好地解决静脉壶部位的凝血。两段法局部枸橼酸抗凝在透析器前输注枸橼酸的同时在静脉壶补充枸橼酸，有效防止了静脉壶严重凝血，提高了抗凝的有效性。因此，低剂量两段法局部枸橼酸抗凝不再是仅适用于缓慢的低效透析的抗凝，还可以作为高危出血风险患者高通量血液透析的选择，值得进一步推广应用。

参 考 文 献:

[1] MORABITO S, PISTOLESI V, TRITAPEPE L, et al. Using regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(12): 2173-2188.

- [2] BUTUROVIC-PONIKVAR J. Is regional citrate anticoagulation the future of hemodialysis[J]. Ther Apher Dial, 2016, 20(3): 234-239.
- [3] SURANYI M, CHOW J S. Review: anticoagulation for haemodialysis[J]. Nephrology (Carlton), 2010, 15(4): 386-392.
- [4] MORITA Y, JOHNSON R W, DORN R E, et al. Regional anticoagulation during hemodialysis using citrate[J]. Am J Med Sci, 1961, 242: 32-43.
- [5] 张凌, 王婷立, 赵宇亮, 等. 枸橼酸抗凝在持续缓慢低效血液透析中的疗效和安全性 [J]. 中华内科杂志, 2013, 52(6): 459-463.
- [6] APSNER R, BUCHMAYER H, LANG T, et al. Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(5): 979-987.
- [7] 席春生, 刘飞, 刘同存, 等. 高出血风险患者两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床观察 [J]. 临床肾脏病杂志, 2018, 18(3): 141-143.
- [8] 陈香美. 血液净化标准操作规程 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 43-49.
- [9] ADAMS R L, BIRD R J. Review article: coagulation cascade and therapeutics update: relevance to nephrology. Part 1: overview of coagulation, thrombophilias and history of anticoagulants[J]. Nephrology (Carlton), 2009, 14(5): 462-470.
- [10] DAVENPORT A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(9): 499-508.
- [11] HO K M, PAVEY W. Applying the cell-based coagulation model in the management of critical bleeding[J]. Anaesth Intensive Care, 2017, 45(2): 166-176.
- [12] SHEN J I, WINKELMAYER W C. Use and safety of unfractionated heparin for anticoagulation during maintenance hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 60(3): 473-486.
- [13] MACKMAN N. Triggers, targets and treatments for thrombosis[J]. Nature, 2008, 451(7181): 914-918.
- [14] BROOS K, FEYS H B, DE MEYER S F, et al. Platelets at work in primary hemostasis[J]. Blood Rev, 2011, 25(4): 155-167.
- [15] BYRNES J R, WOLBERG A S. Red blood cells in thrombosis[J]. Blood, 2017, 130(16): 1795-1799.
- [16] BUTUROVIC-PONIKVAR J, GYBENSEK J, PONIKVAR R. Citrate anticoagulation for postdilutional online hemodiafiltration with calcium-containing dialysate and infusate: significant clotting in venous bubble trap[J]. Int J Artif Organs, 2008, 31(4): 323-328.
- [17] 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.
- [18] 朱淑华, 樊蓉, 徐斌, 等. 简化枸橼酸抗凝无肝素透析的疗效观察 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2017, 26(4): 323-327.

(李科 编辑)

本文引用格式: 席春生, 刘同存, 刘飞, 等. 低剂量两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床疗效观察 [J]. 中国现代医学杂志, 2020, 30(16): 63-66.