

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.03.013
文章编号: 1005-8982 (2022) 03-0070-04

临床研究·论著

不同肝素钠抗凝治疗方案在肝衰竭患者 血浆置换中的比较研究*

高飞¹, 李焯², 曾晖³, 王静¹, 王欢¹, 曾艳丽¹, 颜萍平³

[1. 河南省人民医院(郑州大学人民医院) 感染性疾病科, 河南 郑州 450000; 2. 怀化市中医院
血透室, 湖南 怀化 418000; 3. 中南大学湘雅三医院 老年病科, 湖南 长沙 410013]

摘要: 目的 探讨肝衰竭患者血浆置换中安全有效的肝素钠抗凝治疗方案。**方法** 选取2018年1月—8月河南省人民医院感染性疾病科收治的肝衰竭行血浆置换患者114例为研究对象。根据不同抗凝治疗方案分为肝素钠全量组(A组), 仅采用首次剂量肝素钠组(B组), 以及不采用首次剂量、采用术中持续匀速泵入肝素钠组(C组)。比较3组患者血浆置换治疗前后的白细胞(WBC)、血小板(PLT)、肌酐、尿素、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、D-二聚体、二氧化碳结合力(CO₂CP)、血红蛋白(Hb)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FBG), 以及血滤器及管道凝血情况。**结果** 3组患者WBC、PLT、肌酐、尿素、AST、ALT、TBIL、Alb、PA、D-二聚体、CO₂CP治疗前后的差值比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 3组患者的Hb、PT、APTT及FBG治疗前后的差值比较, 差异有统计学意义($P<0.05$); 3组患者血滤器凝血发生情况为: A组1级1例, 发生率为2.5%; B组1级1例, 2级1例, 发生率为5.0%; C组2级2例, 发生率为5.9%, 3组比较, 差异无统计学意义($P>0.05$)。3组患者均未发生管道凝血。**结论** 血浆置换中不采用首次剂量、持续匀速泵入小剂量肝素钠、治疗结束前30 min停止使用的抗凝方案, 对肝衰竭患者凝血情况的发生及凝血功能的影响最小, 且不影响患者治疗效果。

关键词: 肝衰竭; 血浆置换; 肝素钠; 抗凝治疗

中图分类号: R575.3

文献标识码: A

A comparative study of different anticoagulant regimens of heparin in plasma exchange for patients with liver failure*

Fei Gao¹, Ye Li², Hui Zeng³, Jing Wang¹, Huan Wang¹, Yan-li Zeng¹, Ping-ping Yan³

[1. Department of Infectious, Henan Provincial People's Hospital (People's Hospital of Zhengzhou University), Zhengzhou, Henan 450000, China; 2. Hemodialysis Room, Huaihua Hospital of Traditional Chinese Medicine, Huaihua, Hunan 418000, China; 3. Department of Senile Diseases, The Third Xiangya Hospital of Central South University, Changsha, Hunan 410013, China]

Abstract: Objective To explore the safe and effective anticoagulant regimens of heparin in plasma exchange (PE) for hepatic failure patients. **Methods** From January 2018 to August 2018, 114 hepatic failure patients receiving PE in our hospital were treated as the objects of study and randomly divided into three groups according to the different heparin administration schemes, including full dose heparin group (group A), initial dose administration group (group B), and intraoperative administration without an initial dose group (group C). **Results** There was no significant differences in liver functions and kidney functions between the three groups after treatment

收稿日期: 2021-07-11

* 基金项目: 2018年度河南省医学科技攻关计划项目(No:2018020415)

[通信作者] 颜萍平, E-mail:274906017@qq.com; Tel:13517311922

($P > 0.05$). Additionally, there was significant difference in hemoglobin and coagulation function after treatment ($P < 0.05$). The coagulation functions in three groups were improved after treatment. The intraoperative continuous administration without an initial dose scheme had attained the best effect ($P < 0.05$). **Conclusions** Intraoperative heparin administration at a constant velocity without an initial dose during PE makes no difference to the therapeutic effect; in addition, it can reduce the influence of heparin on coagulation function, and reduce the occurrence of coagulation during the operation.

Keywords: liver failure; plasma exchange; heparin; anticoagulation therapy

肝衰竭患者因肝脏损害严重,导致黄疸、凝血障碍、腹水、肝性脑病等并发症,且病情进展快,病死率高^[1]。血浆置换是一种体外循环治疗模式,具有短期的明显的疗效,目前临床应用较多,抗凝剂的合理使用对其疗效有着极为重要的意义^[2-5]。肝素钠半衰期短,可随时调整剂量,使用超量时有相应的拮抗药物鱼精蛋白对抗,为目前肝衰竭患者行血浆置换治疗的首选。肝衰竭患者因特殊的凝血状态,个体差异较大,不同衰竭程度肝脏的肝素钠用量在血浆置换中尚未形成共识。本研究拟探讨如何在血浆置换时安全使用肝素钠,使抗凝效果满意又不会对此类患者的凝血功能造成不良影响,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2018年1月—8月河南省人民医院感染性疾病科收治的肝衰竭行血浆置换的患者114例为研究对象。诊断标准参照《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[1]。纳入标准:各类肝衰竭需血浆置换治疗的患者。排除标准:活动性出血、血栓性疾病、凝血酶原时间(PT) > 40 s。所有患者血浆置换时均予肝素钠注射液抗凝治疗,根据不同抗凝治疗方案分为肝素钠全量组(A组),仅采用首次剂量肝素钠组(B组),以及不采用首次剂量、采用术中持续匀速泵入肝素钠(C组)。A组40例,男性27例,女性13例;平均年龄(46.8 ± 12.1)岁。B组40例,男性29例,女性11例;平均年龄(43.7 ± 11.8)岁。C组34例,男性21例,女性13例;平均年龄(45.9 ± 13.5)岁。3组患者所患疾病前3位均为慢加急性肝衰竭、慢性肝衰竭和亚急性肝衰竭。3组患者的性别构成、年龄、疾病构成比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准,所有患者知情同意并签署知情

同意书。

1.2 方法

所有患者使用WLXGX-8888型伟力血液净化-人工肝支持系统(北京伟力新世纪科技发展有限公司)和WG-F50-PP膜型血浆成份分离器(威高集团有限公司)。所有患者使用肝素钠注射液(华北制药股份有限公司,规格:12 500 u : 100 mg)。

1.2.1 A组 依据《血液净化学》^[6]标准采用全量肝素钠血浆置换治疗:①治疗前使用浓度为6~7 g/mL的肝素盐水液冲洗体外循环管路,上机前使用生理盐水将体外循环管路内所有肝素盐水液冲净。②常规使用中心静脉穿刺导管,根据患者体重,上机前一次性推注首次剂量为0.5~1.0 g/kg肝素钠,血浆置换中持续匀速泵入追加剂量8~12 g/h肝素钠;治疗结束前30 min停止使用。参数如下:血泵速度100~150 mL/min,血浆分离泵速度25~30 mL/min,血浆置换量2 000~3 000 mL/次。监测及记录患者的神志、生命体征、不良反应等,常规补充钙剂,酌情使用抗过敏类药物。

1.2.2 B组 血浆置换治疗方法如A组。抗凝治疗方案仅采用首次剂量:根据患者体重,上机前10~15 min静脉推注0.5~1.0 g/kg肝素钠,术中不再使用追加剂量。

1.2.3 C组 血浆置换治疗方法如A组。抗凝治疗方案不采用首次剂量,采用术中持续匀速泵入肝素钠8~12 g/h。治疗结束前30 min停止使用。

1.3 观察指标

所有患者治疗前后的血常规、肝功能、肾功能及凝血功能指标:白细胞(WBC)、血小板(PLT)、肌酐、尿素、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、总胆红素(TBIL)、白蛋白(Alb)、前白蛋白(PA)、D-二聚体、二氧化碳结合力(CO_2CP)、血红蛋白(Hb)、PT、活化部分凝血活酶时间(APTT)及纤维蛋白原(FBG)。

1.4 判断标准

1.4.1 血滤器凝血分级标准^[7] 0级为无凝血；1级为血滤器少部分纤维凝血；2级为血滤器半数以上纤维凝血；3级为血滤器大部分纤维凝血且存在静脉压及跨膜压显著升高。

1.4.2 管道凝血分级标准^[7] 0级为无凝血；1级为管道中可视纤维凝血。

1.5 统计学方法

数据分析采用 SPSS 23.0 统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 比较采用单因素方差分析, 进一步两两比较, 采用 LSD-*t* 检验; 计数资料以例和百分比表示, 比较采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者血浆置换治疗前后生化指标差值的比较

3组患者治疗前血常规、肝功能、肾功能、凝血功能指标比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3组患者 WBC、PLT、肌酐、尿素、AST、ALT、TBIL、Alb、PA、D-二聚体、CO₂CP 治疗前后的差值比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3组患者的 Hb、PT、APTT 及 FBG 治疗前后的差值比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 进一步两两比较, B组、C组 Hb、PT、APTT 及 FBG 的差值低于 A组 ($P < 0.05$), C组低于 B组 ($P < 0.05$)。见表 1。

表 1 3组患者血浆置换治疗前后生化指标差值的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	WBC/($\times 10^9/L$)	Hb/(g/L)	PLT/($\times 10^9/L$)	肌酐/($\mu\text{mol/L}$)	尿素/(mmol/L)	AST/(u/L)	ALT/(u/L)
A组	40	3.14 \pm 2.76	16.91 \pm 4.48	17.05 \pm 10.08	3.94 \pm 1.08	3.19 \pm 21.45	177.07 \pm 49.10	176.22 \pm 51.16
B组	40	3.16 \pm 1.99	12.72 \pm 4.62	31.21 \pm 18.97	5.85 \pm 1.36	1.36 \pm 15.50	185.86 \pm 67.82	168.36 \pm 39.10
C组	34	2.36 \pm 2.02	7.52 \pm 6.27	43.95 \pm 17.06	5.90 \pm 2.61	0.60 \pm 6.44	193.30 \pm 86.02	186.10 \pm 45.67
<i>F</i> 值		2.801	5.437	2.682	0.495	1.101	0.505	1.242
<i>P</i> 值		0.605	0.033	0.501	0.411	0.371	0.405	0.293

组别	TBIL/($\mu\text{mol/L}$)	Alb/(g/L)	PA/($\mu\text{g/dL}$)	PT/s	APTT/s	FBG/(mmol/L)	D-二聚体/(mg/L)	CO ₂ CP/(mmol/L)
A组	149.98 \pm 87.00	3.42 \pm 1.06	57.61 \pm 20.31	16.91 \pm 3.10	7.62 \pm 2.06	6.83 \pm 2.82	0.55 \pm 0.32	2.76 \pm 0.92
B组	122.01 \pm 74.57	4.99 \pm 1.06	70.29 \pm 34.88	10.36 \pm 2.52	5.39 \pm 2.57	2.51 \pm 0.42	0.76 \pm 0.56	2.03 \pm 1.48
C组	134.78 \pm 101.02	3.12 \pm 2.59	64.77 \pm 27.20	6.91 \pm 3.71	2.93 \pm 1.86	1.72 \pm 0.81	0.77 \pm 0.50	1.11 \pm 1.05
<i>F</i> 值	1.125	3.434	0.45	2.034	3.891	15.274	0.707	0.676
<i>P</i> 值	0.328	0.344	0.524	0.046	0.012	0.004	0.502	0.511

2.2 3组患者血滤器及管道凝血情况

治疗过程中, 3组患者血滤器凝血发生情况为: A组 1级 1例, 发生率为 2.5%; B组 1级 1例, 2级 1例, 发生率为 5.0%; C组 2级 2例, 发生率为 5.9%, 3组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。3组患者均未发生管道凝血。

3 讨论

在进行血浆置换治疗时, 为保证体外循环顺利进行, 必须使用抗凝剂。临床上常用抗凝剂主要包括肝素类制剂、抑制凝血因子活性药物等。肝素为抗凝血酶的辅助因子, 能提高凝血酶与抗凝血酶反应的速率, 并抑制 FIXa 与 FXIa 的活

性^[8-9]。且因其半衰期短, 不影响肝功能, 价格便宜, 治疗过程中可灵活调整剂量, 过量亦可用鱼精蛋白迅速中和, 在血浆置换治疗中应用较为广泛。

肝素钠能干扰血凝过程的许多环节, 在体内外都有抗凝血作用, 其作用机制比较复杂, 主要影响凝血功能测定中 PT 及 APTT 数值的变化^[10]。既能使用个体化给药方式和安全剂量的肝素, 又能不引起出血类并发症, 最终保证血浆置换体外循环的顺利进行, 这是血浆置换治疗过程中需要关注的问题。本研究结果发现, 3组不同抗凝治疗方案患者的肌酐、尿素、AST、ALT、TBIL、Alb、PA 等指标治疗前后的差值比较, 差异无统计学意义, 说明 3种抗凝治疗方案的疗效无差异。本研究

结果显示,3组患者治疗前后PT、APTT、FBG差值比较有统计学意义,即3组不同抗凝治疗方案对患者的凝血功能存在不同的影响,其中,A组以上指标受影响较大,其次是B组,C组受影响最小,该结果说明肝衰竭患者在行血浆置换治疗时不采用首次剂量、采用术中持续匀速泵入小剂量肝素钠对凝血功能的影响较小,安全性较好,并不需要提前全身“肝素化”以预防体外循环凝血的发生。

本研究结果还发现,3组患者术中均未发生管道凝血,血滤器凝血发生率比较,差异并无统计学意义,这说明3组方案对患者凝血的发生没有影响。但研究发现3组患者治疗后Hb均较治疗前有所下降,且3组患者治疗前后Hb差值比较有差异,A组下降最多,B组次之,C组下降最小。导致这一结果的原因可能为:患者在治疗过程中虽未发生可视凝血,但可能会存在隐形凝血,造成患者Hb的下降,且其下降幅度与治疗过程中肝素钠的使用剂量有关,当减少肝素钠剂量后,会增加隐形凝血的发生,而本研究的不采用首次剂量、匀速泵入小剂量肝素钠的方案降低了患者隐形凝血的发生。

此外,还有一点需要关注的是血液净化治疗过程中易发生肝素诱导的血小板减少症^[11],源自肝素结合血小板因子4(PF4),导致肝素-PF4-IgG免疫复合物形成,进一步激活PLT。活化的PLT进一步释放PF4及微颗粒,促进凝血反应,加之体外循环时对PLT的机械性损伤,进一步加重了其在治疗过程中的消耗。本研究3组患者治疗后PLT均有所下降,但治疗前后的差值比较,差异无统计学意义,即3组方案对患者的PLT下降程度的影响不大。但在临床治疗过程中,PLT仍是需要密切关注的指标,患者肝素钠使用量及是否停用一切形式的肝素还需综合评价患者凝血功能与血小板计数间的平衡情况,由临床医生进行个体化斟酌。

综上所述,肝衰竭病情发展快,病死率高,血浆置换是目前临床应用较多的救命手段。肝衰竭患者因凝血因子合成障碍,严重限制了血浆置换等体外循环治疗时的抗凝治疗方案,诸多抗凝药物或因肝脏代谢问题或无有效拮抗剂而不得不

选择放弃,肝素钠能灵活调整剂量,且有拮抗剂,血浆置换中不采用首次剂量、持续匀速泵入小剂量肝素钠、治疗结束前30 min停止使用的抗凝方案,对肝衰竭患者凝血情况的发生及凝血功能的影响最小,且不影响患者治疗效果。

参 考 文 献 :

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组,中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组.肝衰竭诊治指南(2012年版)[J].中华肝脏病杂志,2013,21(3):177-183.
- [2] JIN M, PENG J M, ZHU H D, et al. Continuous intravenous infusion of insulin and heparin vs plasma exchange in hypertriglyceridemia-induced acute pancreatitis[J]. J Dig Dis, 2018, 19(12): 766-772.
- [3] YUAN S, QIAN Y, TAN D, et al. Therapeutic plasma exchange: a prospective randomized trial to evaluate 2 strategies in patients with liver failure[J]. Transfus Apher Sci, 2018, 57(2): 253-258.
- [4] MA Y, XU Y, CHEN F, et al. Good tolerance of citrate accumulation due to plasma exchange among patients with acute-on-chronic liver failure: a prospective, observational study[J]. Can J Gastroenterol Hepatol, 2018, 4(18): 4909742.
- [5] HODULIK K L, ROOT A G, LEDBETTER L S, et al. Effects of therapeutic plasmaexchange on anticoagulants in patients receiving therapeutic anticoagulation: asystematic review[J]. Transfusion, 2019, 59(5): 1870-1879.
- [6] 王质刚.血液净化学[M].北京:科学技术出版社,2016:113-115.
- [7] 陈香美.标准净化标准操作规程[M].北京:人民军医出版社,2010:43-45.
- [8] DASARARAJU R, SINGH N, MEHTA A. Heparin induced thrombocytopenia: review[J]. Expert Rev Hematol, 2013, 6(4): 419-428.
- [9] 吴辰,朱云.普通肝素剂量调整在连续性血液净化中的应用及护理[J].中国生化药物杂志,2017,37(11):425-426.
- [10] BAMBRAH R K, PHAM D C, RANA F. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy[J]. Ther Adv Chronic Dis, 2013, 4(6): 302-304.
- [11] 蒋兰萍,陈丽萌.从血液透析的角度看肝素诱导的血小板减少症[J].中国血液净化,2011,10(12):681-685.

(张蕾 编辑)

本文引用格式:高飞,李焯,曾晖,等.不同肝素钠抗凝治疗方案在肝衰竭患者血浆置换中的比较研究[J].中国现代医学杂志,2022,32(3):70-73.

Cite this article as:GAO F, LI Y, ZENG H, et al. A comparative study of different anticoagulant regimens of heparin in plasma exchange for patients with liver failure[J]. China Journal of Modern Medicine, 2022, 32(3): 70-73.