

# 局部肝素法在连续性肾脏替代治疗中的效果观察

于建华 许媛

**摘要** 目的:观察局部肝素法抗凝肾替代治疗对患者凝血功能的影响,并对肾脏替代治疗效果与安全性进行评估。方法:回顾性收集在我院 ICU 行床旁连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗的 68 例重症患者的病例资料,对全身应用肝素抗凝与局部肝素抗凝的效果进行对比。结果:共 189 例次治疗,全身肝素组 107 例次,局部肝素组 82 例次。两种治疗方式治疗后血小板计数下降,APTT 延长。局部肝素组治疗过程中 2、4、8 h 的 APTT 值明显低于肝素组,TMP 升高无差异,滤器使用寿命、治疗时间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。肝素组出现 22 例次出血并发症,局部肝素组 8 例次,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后肌酐、尿素氮及血小板下降率两组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。结论:CRRT 治疗过程中,采用局部肝素抗凝的方法对于具有高出血倾向的患者其安全性优于全身应用肝素抗凝。

**关键词** 连续性肾脏替代治疗; 连续性静脉-静脉血液滤过; 肝素; 鱼精蛋白; 抗凝

床旁连续性肾替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 已成为危重患者特别是合并多器官功能障碍综合征 (MODS) 患者重要的器官支持治疗手段<sup>[1]</sup>。但是在血液滤过过程中需要给予药物抗凝以保证血液滤过治疗的顺利进行。危重患者常伴有凝血功能紊乱,几乎都存在高危出血风险,抗凝不充分或过度抗凝,都会对患者病情产生不良影响甚至危及生命,因此对于需要血液净化治疗的重症患者,为保证肾脏替代治疗的顺利进行,同时不增加患者的出血风险,临床上不断进行着各种抗凝药物的尝试。本研究利用已有的容易获得的抗凝药物(普通肝素)及其有效拮抗药物(硫酸鱼精蛋白),借鉴血液透析中所采用的局部肝素抗凝方法,选择适当的患者在连续床旁血液滤过治疗中采用局部肝素抗凝方法,并对其效果和安全性进行了回顾性分析。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 回顾性收集 2007 年 11 月至 2011 年 12 月在我院 ICU 接受 CRRT 患者的病历资料共计 68 例,其中男 39 例,女 29 例,年龄 26~93 岁,平均(66.9 ± 15.9)岁,急性生理及慢性健康评分(APACHE II)14~36 分,平均(26.7 ± 5)分。其中慢性肾功能衰竭合并急性心功能衰竭 32 例,急性肾功能衰竭 8 例,多器官功能障碍综合征 9 例(原发病为呼吸心跳骤停心肺复苏术后及外伤,其中 2 例合并脓毒症),慢性肾功能衰竭合并肺部感染 3 例,脑血管病合并电解质紊乱 3 例,药物中毒 3 例,急性重症胰腺炎 2 例,双肾切除骨折术后

1 例,其他疾病情况 7 例。共进行 189 例次血液滤过治疗,其中包括全身应用肝素法抗凝 107 例次(56.61%),局部肝素法抗凝 82 例次(43.39%)。

**1.2 抗凝方法的选择** 由主管医师(主治医师以上职称)根据每次治疗前患者有无出血风险来决定血液滤过选择全身应用肝素抗凝还是局部肝素法抗凝。当患者存在以下高危出血风险时,采用局部肝素法抗凝血液滤过:(1)存在呼吸道或消化道出血;(2)近期发生脑出血;(3)外科大手术后或严重外伤;(4)有严重凝血功能障碍,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) > 60 s;(5)行抗凝血液滤过治疗的患者出现出血并发症。在治疗过程中对患者的出血风险随时进行评估,原来行局部肝素抗凝血液滤过的患者如出血风险减小直接选择全身肝素抗凝血液滤过,原来行全身肝素抗凝血液滤过的患者如出现高危出血倾向或活动性出血可改行局部肝素抗凝血液滤过。

**1.3 血液滤过方法** 所有患者均采用床旁连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH),具体方法如下:在局麻下行颈内静脉或股静脉穿刺置入 11.5Fr/Ch × 7.6in. 双腔中心静脉透析导管(Tyco 公司),或使用患者原有半永久性双腔透析置管建立血管通路;使用德国 BRAUN-Diapaect 连续性肾替代治疗机,聚砜膜 F18 高通量血滤器、BRAUN 血滤管路,每次治疗前均需更换新滤器及管路,不重复使用;置换液配制的主要成分是生理盐水、灭菌注射用水、氯化钾、硫酸镁、葡萄糖酸钙注射液及 5% 葡萄糖注射液,5% 碳酸氢钠注射液在治疗时同时输入,置换液的配制及碳酸氢钠输入剂量根据患者血气及离子水平进行调整,置换液均采用前稀释法输入。

doi: 10.3969/j.issn.1006-5725.2014.13.048

作者单位:100102 北京市,中国中医科学院望京医院肿瘤科

通信作者:许媛 E-mail: xuyuan76@gmail.com

1.4 CRRT 参数设置 血流量 150 ~ 250 mL/min, 置换液速度 2 000 ~ 2 500 mL/h, 净超滤率 0 ~ 600 mL/h。

1.5 全身肝素抗凝 治疗前用生理盐水 3 000 mL 加肝素钠 12 500 U 循环预充滤器及管路, 保留 1 h 以上后用生理盐水将预充液冲洗干净。使用肝素钠制剂(规格 2 mL:12 500 U; 生产厂家:中国江苏常州千红生化制药股份有限公司)+生理盐水配制成 50 mL 的肝素溶液, 其肝素溶液浓度为 250 U/mL, 根据患者的凝血功能状态, 全身肝素组在 CRRT 前给予 10 ~ 15 U/kg 普通肝素静脉推注, 使患者血液肝素化, 在 CRRT 过程中给予肝素 5 ~ 15 U/(kg·h) 于滤器前持续泵入, 根据 APTT 值变化调整肝素溶液的泵入速率, 使动脉端血液标本的 APTT 值延长并维持在正常值的 1.5 ~ 2 倍, 并严格观察患者出血并发症的发生。

1.6 局部肝素抗凝 肝素溶液配制同全身肝素组, 在滤器前泵入肝素 1 000 U/h, 滤器后泵入硫酸鱼精蛋白 100 mg(规格 5 mL:50 mg; 生产厂家:北京悦康凯悦制药有限公司)+生理盐水配制成 50 mL 的鱼精蛋白溶液, 浓度为 2 mg/mL, 以硫酸鱼精蛋白: 肝素 = 1 mg:100 U 在肝素溶液泵入的同时泵入硫酸鱼精蛋白溶液, 根据动脉端血液标本的 APTT 调整鱼精蛋白泵入速度, 使动脉端监测的 APTT 值尽量处于正常范围或至少保持于治疗开始前的 APTT 值。

1.7 数据收集及研究指标 收集入选患者的姓名、性别、年龄、诊断及 APACHE 评分等一般状况, 记录血液滤过过程中血压、心率等生命体征变化; 记录每次治疗的起止时间, 记录滤器及管路使用寿命; 治疗开始后 2、4、8 h 动脉端血液标本的 APTT 值及滤器的跨膜压 (transmembrane pressure, TMP) 值; 每次血液净化前后血液电解质、肌酐、尿素氮、血气+离子分析、血小板等指标; 计算和记录肝素溶液的用量。收集血液滤过治疗过程中的出血性并发症的发生率, 包括新发泌尿系、消化道、呼吸道出血或原有出血倾向加重 (如皮下瘀斑面积明显扩大)。计算治疗后溶质下降率: 溶质下降率 (R%) = (C 前 - C 后) / C 前 × 100%, 其中 C 前、C 后分别为治疗前、后溶质浓度。

1.8 统计学方法 采用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示, 正态资料采用 *t* 检验或方差分析, 非正态资料用非参数检验, 计数资料用  $\chi^2$  检验, 以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 治疗效果 两组治疗后均出现肌酐、尿素氮浓度下降(表 1), 治疗后两组肌酐、尿素氮清除率

比较, 差异无统计学意义(表 2)。

表 1 两种抗凝方法 CRRT 前后溶质清除  $\bar{x} \pm s$

		肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	尿素氮( $\text{mmol/L}$ )
全身肝素组	治疗前	546.7 ± 246.3	22.6 ± 10.4
	治疗后	389.3 ± 161.2*	17.5 ± 9.3*
局部肝素组	治疗前	493.9 ± 263.6	23.9 ± 9.5
	治疗后	347.4 ± 204.8*	17.85 ± 8.2*

注: 治疗前后比较, \*  $P < 0.01$

表 2 两种抗凝方法 CRRT 后溶质下降率和血小板下降率

$\bar{x} \pm s, \%$			
	肌酐下降率	尿素氮下降率	血小板下降率
全身肝素组	25.0 ± 17.9	21.4 ± 24.0	12.7 ± 26.0
局部肝素组	26.8 ± 23.1	25.2 ± 21.4	13.5 ± 45.4
<i>P</i> 值	0.59	0.31	0.88

2.2 凝血指标 两组血小板计数下降(表 3); 治疗开始后的 2、4、8 h 测定的 APTT 值相比, 局部肝素组明显低于全身肝素组且变化趋势较为稳定(表 4), 两组治疗开始后的 2、4、8 h 的 TMP 值差异无统计学意义(表 4); 两组滤器使用寿命、治疗时间差异无统计学意义(表 5)。

表 3 两种抗凝方法 CRRT 前后血小板计数的变化

$\bar{x} \pm s, \times 10^9/L$		
组别	治疗前	治疗后
全身肝素组	175.6 ± 84.6	148.7 ± 84.1*
局部肝素组	167.9 ± 87.2	134.6 ± 72.9*

注: 治疗前后比较, \*  $P < 0.01$

表 4 两种抗凝方法 CRRT 过程中 APTT 及 TMP 的变化

$\bar{x} \pm s$			
	全身肝素组	局部肝素组	<i>P</i> 值
2 h APTT (s)	110.2 ± 52.1	71.5 ± 41.7	0.00
4 h APTT (s)	99.2 ± 50.6	70.1 ± 33.6	0.00
8 h APTT (s)	83.4 ± 36.7	64.3 ± 26.9	0.00
2 h TMP (mmHg)	42.4 ± 22.8	45.1 ± 21.4	0.42
4 h TMP (mmHg)	51.7 ± 29.4	56.1 ± 26.7	0.31
8 h TMP (mmHg)	58.3 ± 27.8	62.5 ± 44.5	0.45

表 5 两组抗凝方法治疗时间、滤器寿命、肝素用量及出血并发症  $\bar{x} \pm s$

组别	治疗时间(h)	滤器寿命(h)	出血并发症发生率(%)	肝素溶液用量(mL)
全身肝素组	14.4 ± 8.7	14.2 ± 7.7	20.5	35.54 ± 20.81
局部肝素组	15.5 ± 7.7	14.9 ± 7.0	9.7	51.64 ± 29.32
<i>P</i> 值	0.373	0.485	0.044	0.000

2.3 出血并发症 包括深静脉或透析管穿刺点出血、消化道出血、呼吸道出血及皮肤出血, 全身肝素组有 22 例次, 局部肝素组仅有 8 例次, 两组均未发生危及生命的出血并发症, 两组发生率比较

差异有统计学意义(表 5)。

### 3 讨论

安全有效的抗凝是维持体外循环管路通畅、连续性血液净化顺利进行的必要保障,理想的抗凝方法是保证体外管路通畅的同时不增加出血风险,局部肝素法可以作为 CRRT 治疗时的一种选择,有研究表明局部肝素法和局部枸橼酸抗凝在 CRRT 中能够获得相似的循环通路寿命<sup>[2]</sup>,局部肝素法加抗血小板凝集药物抗凝较全身应用肝素抗凝有着更好的安全性和滤器使用寿命及透过性<sup>[3]</sup>。

不同抗凝技术对治疗效果是否产生影响是首要关注的问题,本研究对比两组治疗前后血清肌酐和尿素氮的变化,结果表明两种抗凝方法治疗都能明显降低血清肌酐和尿素氮,且两组治疗后对溶质的清除率差异无统计学意义,能够达到相同的治疗目的。

跨膜压是反映滤器内凝血的敏感指标,两组在 2、4、8 h 监测的滤器跨膜压(TMP)差异无统计学意义,说明两种抗凝方法对于滤器滤膜的通透性干扰无差异;相应的在相同的治疗时间里,两组间滤器使用寿命差异无统计学意义。将 APTT 维持在适宜的安全水平是降低出血风险的保证,本研究中监测不同时间点的 APTT 显示,全身肝素组 APTT 在各个监测点均较局部肝素组明显延长,且在治疗刚开始的前 4 个小时延长更为明显,这可能与肝素化时推注肝素有关,局部肝素法抗凝血液滤过虽然在预充管路时会使用肝素,但在连接患者之前都会用生理盐水冲净,以保证肝素在回到患者体内前能够被充分中和,因此尽管局部肝素组肝素溶液总量使用较多,但却有相对理想的 APTT 时间控制和较为稳定的变化趋势,因此可能对凝血功能的影响较小,出现出血并发症的几率相对较低。另外两组治疗后均有血小板计数下降,这可能与 CRRT 本身对血小板的消耗<sup>[4]</sup>有关。因此,在连续性肾替代治疗(CRRT)过程中,局部肝素法既保证了有效的抗凝效果,也提供了治疗实施过程中较好的安全性。

关于使用鱼精蛋白的思考:局部肝素抗凝时

使用的鱼精蛋白,快速静脉注射确实可引起不良反应,心脏直视术后,短时间较大剂量输注时可引起鱼精蛋白过敏反应甚至致死<sup>[5]</sup>。但国内有研究<sup>[6]</sup>表明:在体外循环手术使用不超过 0.67:1(鱼精蛋白:肝素)的鱼精蛋白用量能有效的中和肝素,防止术后出血增多,降低鱼精蛋白毒性反应的发生。肝素代谢的个体差异较大,因此根据滴定法个体化给予鱼精蛋白能减少择期心脏直视手术患者术后出血<sup>[7]</sup>。本研究根据动态连续监测 APTT 值来调整肝素和鱼精蛋白泵入量,类似于一种持续滴定的方法,尽量保证应用的安全性,未出现相关严重并发症。需要强调的是尽管输入速度较慢,但仍应该密切观察患者可能出现的不良反应,及时予以对症处理,减少其对患者病情的影响。

总之,对于具有高出血风险的重症患者,进行床旁连续性肾替代治疗过程中,应用局部肝素法的安全性可能优于全身肝素抗凝,在保证治疗效果的同时能降低出血风险。可根据患者凝血功能状况及医疗单位条件选择使用,但仍然要注意凝血功能监测及预防相关并发症。

### 4 参考文献

- [1] 姚利群,金兆辰.连续性肾脏替代治疗在多器官功能障碍综合征中的应用进展[J].中国血液净化,2011,10(3):160-167.
- [2] Fealy N, Baldwin I, Johnstone M, et al. A pilot randomized controlled crossover study comparing regional heparinization to regional citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration [J]. Int J Artif Organs, 2007, 30(4): 301-307.
- [3] Fabbri LP, Nucera M, Al Malyan M, et al. Regional anticoagulation and antiaggregation for CVVH in critically ill patients: a prospective, randomized, controlled pilot study [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2010, 54(1): 92-97.
- [4] 苏瑾文,马朋林.连续性肾替代治疗对危重患者凝血功能的影响[J].内科急重症杂志,2009,15(2):101-103.
- [5] 张宝宁,雷军荣,何勇,等.抢救鱼精蛋白过敏 3 例[J].第四军医大学学报,2005,26(1):91.
- [6] 贺大璞.心内直视手术中应用小剂量鱼精蛋白的临床效果[J].中国现代医学杂志,2008,18(15):2185-2187.
- [7] 唐佳丽.鱼精蛋白个体化使用减少心脏直视手术后患者出血的研究[J].中国胸心血管外科临床杂志,2010,17(2):105-108.

(收稿:2014-01-24 编辑:王耀东)