

# 枸橼酸钠抗凝在心脏术后连续性肾替代治疗中的应用

朱春磊, 李小芳, 程国栋, 黄伟

广东省高州市人民医院重症一区, 广东 高州 525200

**摘要:** **目的** 探讨枸橼酸钠体外抗凝在心脏术后连续性肾替代治疗(CRRT)中应用的有效性及其安全性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月高州市人民医院重症医学科一区收治的心脏术后需 CRRT 的成人患者 76 例,将其随机分为三组,A 组(26 例)为枸橼酸钠(血滤管路输入)抗凝组,B 组(28 例)为普通肝素(静脉给药)抗凝组,C 组(22 例)为低分子肝素(静脉给药)抗凝组。比较三组患者滤器使用时间、治疗有效性及不良反应发生情况。**结果** A 组滤器使用时间 $[(32.4 \pm 8.3) \text{ h}]$ 明显长于 B 组 $[(18.2 \pm 7.1) \text{ h}]$ 及 C 组 $[(16.4 \pm 8.6) \text{ h}]$ , $P$  均 $<0.01$ 。三组患者经治疗后血肌酐均下降( $P$  均 $<0.01$ ),组间比较无统计学差异( $P>0.05$ );B 组发生出血事件 8 例,C 组发生出血事件 2 例,A 组无出血事件亦无电解质紊乱发生。**结论** 在心脏术后 CRRT 治疗中,与肝素及低分子肝素抗凝相比,应用枸橼酸钠体外抗凝,能延长滤器使用时间,一定程度减少出血事件,同时也能保证血液净化效果。

**关键词:** 心脏术后;连续性肾替代治疗;抗凝;血滤管路;枸橼酸钠;出血;滤器使用时间

中图分类号: R 619<sup>+</sup>.9 R 459.5 文献标识码: B 文章编号: 1674-8182(2018)07-0936-04

## Application of regional sodium citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy after cardiac surgery

ZHU Chun-lei, LI Xiao-fang, CHENG Guo-dong, HUANG Wei

Severe Area 1, Gaozhou People's Hospital, Gaozhou, Guangdong 525200, China

Corresponding author: LI Xiao-fang, E-mail: 56012273@qq.com

**Abstract: Objective** To explore the efficacy and safety of sodium citrate regional (extracorporeal) anticoagulation in continuous renal replacement therapy (CRRT) after cardiac surgery. **Methods** Seventy-six adult patients requiring CRRT who admitted in Severe Area 1 of Gaozhou People's Hospital from January 2017 to March 2018 were selected. The patients were randomly divided into three groups: group A (anticoagulant of sodium citrate via blood filter pipeline input,  $n=26$ ), group B (anticoagulant of ordinary heparin via intravenous administration,  $n=28$ ) and group C (anticoagulant of low molecular weight heparin via intravenous administration,  $n=22$ ). Filter using time, treatment effectiveness and adverse reaction were compared among three groups. **Results** Filter using time in group A was significantly longer than those in group B  $[(32.4 \pm 8.3) \text{ h vs } (18.2 \pm 7.1) \text{ h}, P < 0.01]$  and group C  $[(32.4 \pm 8.3) \text{ h vs } (16.4 \pm 8.6) \text{ h}, P < 0.01]$ . Serum creatinine level after treatment decreased in three groups, but there was no significant difference between three groups ( $P > 0.05$ ). Hemorrhagic events occurred in 8 cases of group B and in 2 cases of group C. There were no hemorrhagic events and no electrolyte disturbance in group A. **Conclusion** Compared with ordinary heparin and low molecular weight heparin anticoagulation, application of sodium citrate anticoagulation in vitro can prolong the using time of the filter, reduce bleeding events to a certain extent and ensure the effect of blood purification also in the treatment of CRRT after cardiac surgery.

**Key words:** After cardiac surgery; Continuous renal replacement therapy; Anticoagulation; Blood filter pipeline; Sodium citrate; Bleeding; Filter using time

急性肾损伤是体外循环心脏术后的常见并发症,连续性肾替代治疗(CRRT)是有效的治疗方法,因心脏术后患者常存在高出血倾向,所以行 CRRT 时抗凝方案的选择特别重要。使用肝素或低分子肝素全身

抗凝方案可使出血发生率升高至 30%<sup>[1-2]</sup>,无肝素技术通常导致滤器短时间内凝血而中断治疗。局部枸橼酸钠抗凝既可起到体外循环抗凝作用,又不影响体内凝血功能,是一种较为理想的抗凝方法<sup>[3]</sup>,但存

在高钠血症、低钙血症、代谢性碱中毒及枸橼酸中毒等风险。本研究通过与肝素及低分子肝素相比,观察枸橼酸钠在心脏术后 CRRT 体外抗凝中的有效性及安全性。

## 1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 1 月至 2018 年 3 月高州市人民医院重症医学科一区收治的心脏术后需 CRRT 的成人患者 76 例,入选患者均无肝功能衰竭、严重低氧血症 ( $\text{PaO}_2 < 60 \text{ mm Hg}$ ) 或顽固性低血压 ( $\text{SBP} < 80 \text{ mm Hg}$ ),无活动性出血征象;其中包括瓣膜置换术患者 42 例,冠脉搭桥术后 28 例,大血管术后 6 例。将其随机分为三组,A 组(26 例)为枸橼酸钠抗凝组,男性 14 例,女性 12 例;年龄( $53.6 \pm 12.3$ )岁;心脏瓣膜置换术后 13 例,搭桥术后 10 例,大血管术后 3 例。B 组(28 例)为普通肝素抗凝组,男性 15 例,女性 13 例;年龄( $56.1 \pm 13.4$ )岁;心脏瓣膜置换术后 15 例,搭桥术后 11 例,大血管术后 2 例。C 组(22 例)为低分子肝素抗凝组,男性 12 例,女性 10 例;年龄( $54.4 \pm 10.7$ )岁;心脏瓣膜置换术后 14 例,搭桥术后 7 例,大血管术后 1 例。本研究已通过我院伦理委员会审批,患者及家属均签署知情同意书。三组患者一般资料比较差异无统计学意义( $P$  均  $> 0.05$ )。

1.2 CRRT 方案 所有患者均使用单针双腔导管经颈静脉或股静脉建立血管通路,选择连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗模式。使用费森尤斯血液净化仪及配套 multiFiltrate 管路,滤器为 AV600,均为一次性使用。根据病情需要设置血流量  $100 \sim 250 \text{ ml/min}$ ,置换液流速  $1\ 500 \sim 3\ 000 \text{ ml/h}$ ,前后稀释比例为 1:1 输入,A 组置换液(处方:0.9% 氯化钠注射液 2 000 ml,5% 葡萄糖注射液 75 ml,灭菌注射用水 800 ml,5% 碳酸氢钠 75 ml,25% 硫酸镁 3 ml,10% 氯化钾 5 ml)经管路输入,10% 葡萄糖酸钙注射液  $20 \sim 30 \text{ ml/h}$  另管泵入。B、C 组置换液(处方:0.9% 氯化钠注射液 2 000 ml,5% 葡萄糖注射液 75 ml,灭菌注射用水 700 ml,5% 碳酸氢钠 200 ml,25% 硫酸镁 2 ml,10% 氯化钾 5 ml)经管路输入,10% 葡萄糖酸钙注射液  $15 \sim 20 \text{ ml/h}$  另管泵入。各组在 CRRT 治疗期间依据电解质酸碱指标检测结果对置换液配方及时进行调整。

1.3 抗凝方案 A 组:采用 4% 枸橼酸钠,经输液泵连接在血滤管路的动脉端出口输入,速度  $150 \sim 300 \text{ ml/h}$ ,10% 葡萄糖酸钙经微量注射器泵连接至血滤管路静脉端入口输入,速度  $20 \sim 30 \text{ ml/h}$ ,每 2 小

时检测体内滤器前及体外滤器后离子钙浓度,以调整枸橼酸钠的剂量及钙剂补充量,使滤器前离子钙浓度为  $1.0 \sim 1.2 \text{ mmol/L}$ ,滤器后离子钙浓度在  $0.25 \sim 0.4 \text{ mmol/L}$ 。待滤器前后钙离子浓度相对稳定后可每 4 小时检测 1 次钙离子浓度。B 组:首剂给予肝素  $30 \sim 100 \text{ U/kg}$  静脉注射,之后予  $5 \sim 15 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  维持,每 1~2 小时监测活化凝血时间(ACT)或活化部分凝血活酶时间(APTT),维持 ACT 至  $180 \sim 220 \text{ s}$ ,APTT  $55 \sim 80 \text{ s}$ ,根据凝血功能调整肝素用量,治疗结束前 20 min,停止肝素抗凝治疗。C 组:使用那屈肝素,首剂  $15 \sim 25 \text{ U/kg}$  静脉注射,随后  $5 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$  维持,使抗 Xa 因子活性维持  $0.25 \sim 0.35 \text{ U/ml}$ ,依据抗 Xa 因子水平调整剂量。

1.4 观察指标 观察三组患者滤器使用时间、治疗前后血肌酐、血钠、 $\text{HCO}_3^-$  浓度、pH 值及血小板变化情况;治疗过程中的出血事件。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行处理。正态分布计量资料用  $\bar{x} \pm s$  表示,比较采用两因素方差分析;计数资料采用  $\chi^2$  检验。以  $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

2.1 滤器使用时间比较 A 组滤器使用时间为( $32.4 \pm 8.3$ )h,B 组为( $18.2 \pm 7.1$ )h,C 组为( $16.4 \pm 8.6$ )h,A 组滤器使用时间长于 B、C 组( $P$  均  $< 0.01$ );B、C 两组滤器使用时间相当( $P$  均  $> 0.05$ )。

2.2 治疗有效性比较 三组治疗前血肌酐均较高,随着治疗的进行,三组肌酐水平均下降( $P < 0.05$ , $P < 0.01$ ),治疗后肌酐水平三组间比较无统计学差异( $P > 0.05$ ),提示不同抗凝药物均不影响 CRRT 的有效性。见表 1。

2.3 不良事件比较 血小板水平三组治疗前相近( $P > 0.05$ ),治疗后 B 组血小板明显低于 A、C 组( $P$  均  $< 0.01$ ),A、C 组间相近( $P > 0.05$ )。治疗前后血钠、 $\text{HCO}_3^-$  浓度、pH 值三组间比较无统计学差异( $P$  均  $> 0.05$ )。见表 1。A 组无出血事件;B 组发生出血 8 例,其中伤口渗血 5 例,消化道出血 2 例,泌尿道出血 1 例;C 组发生出血 2 例,均为伤口轻度渗血。

## 3 讨论

CRRT 是治疗心脏术后急性肾损伤的有效手段,但治疗中如何选取抗凝剂是普遍关注的重点,安全、有效的抗凝剂对减少并发症的发生、提高治疗效果具有重要意义<sup>[4]</sup>。国内外已有多项研究提示局部枸橼酸比普通肝素、低分子肝素抗凝有明显优势<sup>[5]</sup>。

表 1 三组治疗前后指标对比 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	$\text{Na}^+$ (mmol/L)	$\text{HCO}_3^-$ (mmol/L)	pH 值	PLT( $\times 10^9/\text{L}$ )	
A 组	治疗前	26	224.2 $\pm$ 35.1	146.2 $\pm$ 10.3	21.6 $\pm$ 4.5	7.26 $\pm$ 1.4	136.8 $\pm$ 25.6
	治疗后	26	120.6 $\pm$ 23.4	140.4 $\pm$ 9.6	25.3 $\pm$ 3.8	7.38 $\pm$ 1.1	120.2 $\pm$ 30.5 <sup>#</sup>
P 值			0.01	0.26	0.12	0.18	0.34
B 组	治疗前	28	230.5 $\pm$ 42.6	148.9 $\pm$ 11.4	22.4 $\pm$ 4.2	7.30 $\pm$ 1.3	145.8 $\pm$ 32.9
	治疗后	28	138.2 $\pm$ 30.8	142.5 $\pm$ 10.3	24.8 $\pm$ 3.1	7.36 $\pm$ 0.9	85.3 $\pm$ 20.5
P 值			0.009	0.19	0.20	0.16	0.032
C 组	治疗前	22	218.5 $\pm$ 36.9	149.6 $\pm$ 11.8	20.9 $\pm$ 4.4	7.22 $\pm$ 1.5	129.4 $\pm$ 28.6
	治疗后	22	130.4 $\pm$ 28.9	143.7 $\pm$ 12.4	24.6 $\pm$ 3.9	7.37 $\pm$ 1.7	113.5 $\pm$ 29.2 <sup>#</sup>
P 值			0.01	0.21	0.25	0.13	0.27

注:与 B 组比较,<sup>#</sup> $P < 0.05$ 。

枸橼酸钠在体外能够螯合血液中的钙离子,从而生成难以解离的可溶性复合物枸橼酸钙,致使血液中钙离子减少,阻止凝血酶原转化成凝血酶,从而达到抗凝的作用。而这种过程是可逆的,通过在血液回输到体内之前补充等量的钙离子,使体内钙离子浓度保持在正常范围内,凝血功能则能立即恢复正常,对体内抗凝功能无影响,而枸橼酸根进入人体后通过三羧酸循环代谢为碳酸氢根。枸橼酸通过螯合钙离子作用,减少血液与透析膜相互作用,使血小板在透析膜上的沉积减少<sup>[6]</sup>,从而延长滤器的使用时间。心脏术后急性肾功能障碍患者常合并血流动力学不稳定,CRRT 时血流量低,使用肝素或低分子肝素抗凝时,极易引起滤器及管路凝血。而使用枸橼酸体外抗凝时,血流量越低,枸橼酸与钙离子结合越充分,抗凝效果就越好。本研究结果显示,在滤器使用时间上,A 组较 B、C 组明显延长,与彭博等<sup>[7]</sup>研究结果一致。Zhang 等<sup>[8]</sup> Meta 分析亦表明,在滤器使用时间对比上,枸橼酸组较对照组明显延长。

本研究显示治疗后血肌酐水平低于治疗前,A 组与 B、C 组对比无统计学差异,说明局部枸橼酸抗凝与其他抗凝剂一样,可达较佳血液净化效果。枸橼酸抗凝效果稳定持久,减少因滤器凝血而中断治疗时间,另可保持透析膜的有效面积,改善滤器生物相容性<sup>[9]</sup>,溶质清除效果好。Park 等<sup>[10]</sup>在出血风险、滤器使用寿命及血液净化费用方面比较枸橼酸与低分子肝素在 CRRT 抗凝中的作用,发现枸橼酸局部抗凝更加经济和有效。

心脏术后患者在长时间低体温体外循环过程中使凝血功能发生障碍,术后 1 周内处于高出血倾向状态<sup>[11]</sup>。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)2012 年指南推荐枸橼酸为无枸橼酸禁忌的急性肾损伤患者行 CRRT 时的抗凝首选<sup>[12]</sup>。因为枸橼酸作用仅局限在体外循环血液中,相比较肝素或低分子肝素全身抗凝对患者凝血功能影响小,且肝素具有抗原性,枸橼酸无抗原性,不会引起肝素相关性血小板减少症<sup>[13]</sup>。

本研究成果中,肝素组出现血小板下降,且出血事件较多,而枸橼酸组无血小板下降,亦无出血事件,此与枸橼酸的作用机理相关。

枸橼酸在肝脏、肾脏皮质以及骨骼肌细胞内的线粒体代谢,1 mmol 枸橼酸钠在体内代谢产生 3 mmol 的钠离子和碳酸氢根离子,如存在肝功能衰竭、严重低氧、低血压,会使枸橼酸代谢障碍,出现枸橼酸中毒。本研究入选病例中均排除上述患者,并根据其代谢特点,在置换液中适当减少钠离子及碳酸氢根的浓度,以减少高钠血症及代谢性碱中毒的发生。2010 年 ICU CRRT 抗凝指南推荐,高危出血患者采用枸橼酸应注意监测离子钙浓度<sup>[14]</sup>;本研究采取枸橼酸钠和置换液分开输入,监测体内滤器前血气及滤器后静脉端血气,方便根据离子钙浓度和酸碱指标对枸橼酸钠用量、葡萄糖酸钙用量及置换液配方进行调整,保持滤器后钙离子、钠离子及 pH 在正常范围内波动,既保证抗凝效果又保证治疗的安全性<sup>[15]</sup>。经采取上述方案,本研究采用枸橼酸钠抗凝组并未引起常见报道中的高钠血症、代谢性碱中毒及枸橼酸中毒。

目前没有任何一种抗凝剂可以满足临床上的所有需要,但对于心脏术后需 CRRT 治疗的患者,局部枸橼酸抗凝技术是一种理想的抗凝方式,只要在治疗过程中严密监测和调整,使用其进行血液净化治疗是安全、可行、有效的。

#### 参考文献

- [1] Santo M, Valentina P, Luigi T, et al. Regional citrate anticoagulation for RRTs in critically ill patients with AKI[J]. Clin J Am Soc Nephrol, 2014, 9(12): 2173-88.
- [2] 王笑云. 出血倾向患者血液透析治疗的抗凝技术选择[J]. 中国实用内科杂志, 2008, 28(5): 339-342.
- [3] 季大玺, 龚德华, 谢红浪, 等. 枸橼酸抗凝在连续性静脉-静脉血液滤过中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2002, 11(2): 101-105.
- [4] 王冠, 蒋波, 姜健, 等. Meta 分析: 连续性肾替代治疗中枸橼酸抗凝与肝素抗凝方法的比较[J]. 河北医科大学学报, 2015, 36

- (6):644-648.
- [5] 管向东,孙冠青,陈娟.持续性肾脏替代治疗抗凝技术的应用[J].2012,32(6):419-422.
- [6] Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis [J]. *Kidney Int*, 1999, 56(4):1578-1583.
- [7] 彭博,张中.枸橼酸与肝素在连续血液滤过中抗凝效果的比较[J].中国美容医学,2011,20(8):342-343.
- [8] Zhang ZH, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(1):20-28.
- [9] Granado CD, Macedo E, Soroko S, et al. Anticoagulation, delivered dose and outcomes in CRRT: The program to improve care in acute renal disease (PICARD) [J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(3):641-649.
- [10] Park JS, Kim GH, Kang CM, et al. Regional anticoagulation with citrate is superior to systemic anticoagulation with heparin in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodiafiltration [J]. *Korean J Intern Med*, 2011, 26(1):68-75.
- [11] 魏彤,徐航,唐无忌,等.枸橼酸钠用于心脏术后连续性血液净化治疗的效果及安全性[J].中国老年学杂志,2017,37(17):4358-4360.
- [12] Stevens PE, Levin A. Evaluation and management of chronic kidney disease: synopsis of the kidney disease: improving global outcomes 2012 clinical practice guideline [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 158(11):825-830.
- [13] 王昌芳,张斌.局部枸橼酸抗凝用于重症患者血液净化的研究进展[J].中国现代医药杂志,2016,18(9):95-97.
- [14] Brochard L, Abroug F, Brenner M, et al. An Official ATS/ERS/ES-ICM/SCCM/SRLF Statement: Prevention and Management of Acute Renal Failure in the ICU Patient: an international consensus conference in intensive care medicine [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010, 181(10):1128-1155.
- [15] Jacobs R, Honoré PM, Bagshaw SM, et al. Citrate formulation determines filter lifespan during continuous veno-venous hemofiltration: a prospective cohort study [J]. *Blood Purif*, 2015, 40(3):194-202.

收稿日期:2018-04-09 修回日期:2018-04-16 编辑:周永彬

(上接第 935 页)

- [18] Sugawara S, Oizumi S, Minato K, et al. Randomized phase II study of concurrent versus sequential alternating gefitinib and chemotherapy in previously untreated non-small cell lung cancer with sensitive EGFR mutations: NEJ005/TCOG0902 [J]. *Ann Oncol*, 2015, 26(5):888-894.
- [19] Cheng Y, Murakami H, Yang PC, et al. Randomized phase II trial of gefitinib with and without pemetrexed as first-line therapy in patients with advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer with activating epidermal growth factor receptor mutations [J]. *J Clin Oncol*, 2016, 34(27):3258-3266.
- [20] Russo A, Franchina T, Ricciardi GRR, et al. Third generation EGFR TKIs in EGFR-mutated NSCLC: where are we now and where are we going? [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2017, 117:38-47.
- [21] Rosell R, Carcereny E, Gervais R, et al. Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EUR-TAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial [J]. *Lancet Oncol*, 2012, 13(3):239-246.
- [22] Spaans JN, Goss GD. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in early-stage nonsmall cell lung cancer [J]. *Curr Opin Oncol*, 2015, 27(2):102-107.
- [23] Huang Q, Li J, Sun Y, et al. Efficacy of EGFR tyrosine kinase inhibitors in the adjuvant treatment for operable non-small cell lung cancer by a meta-analysis [J]. *Chest*, 2016, 149(6):1384-1392.
- [24] Zhang YP, Chen G, Chen X, et al. The comparison of EGFR-TKI failure modes and subsequent management between exon 19 deletion and exon 21 L858R mutation in advanced non-small-cell lung cancer [J]. *J Cancer*, 2017, 8(10):1865-1871.

收稿日期:2017-11-19 修回日期:2018-01-01 编辑:石嘉莹