

论著·临床研究

高浓度肝素盐水封管对急性重度中毒患者血液
灌流期间导管堵塞及出血风险的影响^{*}

杨素云¹, 刘晓彬²

(1. 邢台市第三医院急诊科, 河北邢台 054000; 2. 邢台市第三医院检验科, 河北邢台 054000)

摘要:目的 研究高浓度肝素盐水封管对急性重度中毒患者血液灌流期间导管堵塞和出血风险的影响。
方法 纳入 90 例急性重度中毒患者作为研究对象, 随机抽签分为三组, 各 30 例。A 组行常规生理盐水封管, B 组行低浓度(625 U/mL)肝素盐水封管, C 组行高浓度(1250 U/mL)肝素盐水封管。比较三组凝血功能、导管堵塞及出血发生情况。**结果** A 组抢救无效死亡 3 例, B 组死亡 1 例, C 组死亡 2 例, 病死率差异无统计学意义($P>0.05$)。三组 TT、PT 及 Fib 治疗前、治疗 24 h 及治疗 48 h 时水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。三组间 TT、PT 及 Fib 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。B、C 两组 APTT 显著高于 A 组($P<0.05$)。A 组导管堵塞 9 例, B 组 3 例, C 组 2 例, 三组导管堵塞发生率比较差异有统计学意义($P<0.05$)。B、C 组导管堵塞严重程度显著轻于 A 组($P<0.05$)。A 组出血 5 例, B 组 8 例, C 组 7 例, 三组出血发生率及严重程度无显著差异($P>0.05$)。**结论** 高浓度肝素盐水封管用于急重症中毒患者能显著降低导管阻塞发生率, 且并不增加出血风险, 具有较高临床应用价值。

关键词: 肝素; 封管; 急性重度中毒; 血液灌流
DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2018.15.009 **中图法分类号:**R446.1
文章编号:1673-4130(2018)15-1824-04 **文献标识码:**A

The effect of high concentration heparin saline sealing on thrombosis and bleeding
risk during hemoperfusion in patients with acute severe poisoning^{*}
YANG Suyun¹, LIU Xiaobin²

(1. Department of Emergency, the Third Hospital of Hebei, Xingtai, Hebei 054000, China;
2. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Hebei, Xingtai, Hebei 054000, China)
Abstract: Objective To study the effect of high concentration heparin saline sealing on thrombosis and bleeding risk during hemoperfusion in patients with acute severe poisoning. **Methods** 90 patients with acute severe poisoning were randomly divided into three groups, 30 cases in each group. Group A received routine saline sealing, B group received low concentration (625 U/mL) heparin saline sealing, group C underwent high concentration (1 250 U/mL) heparin saline sealing. The coagulation function, the blockage of the duct and the bleeding were compared between the three groups. **Results** 3 cases died in group A, 1 cases in group B, 2 cases in group C, there was no significant difference in mortality($P>0.05$), there were no significant difference between the three groups in TT, PT and Fib before, during and after the treatment of 24 h and 48 h($P>0.05$), there were no significant difference in TT, PT and Fib between the three groups($P>0.05$), the APTT in B and C two groups were significantly higher than that in group A($P<0.05$). There were 9 cases of duct obstruction in group A, 3 cases in group B, 2 cases in group C, there was significant difference in the incidence of obstruction between the three groups($P<0.05$), the severity of obstruction in B and C group was significantly less than that in group A($P<0.05$). There were 5 cases of bleeding in group A, 8 cases in group B, 7 cases in group C, there were no significant difference in the incidence and severity of bleeding between the three groups($P>0.05$). **Conclusion** The high concentration heparin saline sealing can significantly reduce the incidence of thrombosis and catheter obstruction and not increase the risk of bleeding in patients with acute severe poisoning, it has high clinical value.

^{*} **基金项目:**邢台市 2015 年科技局科技支撑计划项目(2015ZC231)。
作者简介:杨素云, 女, 副主任医师, 主要从事急性中毒及急诊内科危重症的研究。
本文引用格式:杨素云, 刘晓彬. 高浓度肝素盐水封管对急性重度中毒患者血液灌流期间导管堵塞及出血风险的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(15): 1824-1826.

Key words: heparin; sealing; acute severe poisoning; hemoperfusion

急性中毒位居我国疾病致死的第 5 位,其中以有机磷杀虫剂中毒最为常见。有报告显示急性有机磷杀虫剂中毒的死亡率高达 10%~20%^[1],引起临床关注。血液灌流多于股静脉处留置中心静脉导管,具有穿刺容易、血流丰富的优点,已成为急性中毒的常用治疗手段^[2]。封管是血液灌流重要的操作程序,肝素则是常用的封管液,但目前临床对肝素封管效果及用药浓度剂量尚存争议,研究发现 1 250 U/mL 浓度剂量既能防止导管堵塞,又可减少插管部位出血^[3],秦伟等^[4]则认为 625 U/mL 能达到封管目的,且不良反应少,但尚缺乏对二者的对比分析。本研究纳入 90 例急性重度中毒患者作为研究对象,探讨两种不同浓度肝素盐水封管效果及其对导管堵塞和出血风险的影响。报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 纳入 2009 年 5 月至 2016 年 5 月本院 90 例急性重度中毒患者作为研究对象,随机抽签分为三组,各 30 例。A 组男 17 例,女 13 例;年龄(43.28±10.01)岁;发病至入院时间(4.12±1.76)h;APACHE II 评分(20.07±2.51)分。B 组男 18 例,女 12 例;年龄(42.75±9.83)岁;发病至入院时间(3.97±1.81)h;APACHE II 评分(19.86±2.46)分。C 组男男女各 15 例,年龄(41.98±9.68)岁;发病至入院时间(4.08±2.01)h,APACHE II 评分(19.73±2.31)分。三组患者性别、年龄、病程及病情严重程度差异均无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 纳入和排除标准 纳入标准:(1)诊断标准:①符合急性有机磷杀虫剂中毒的分级和诊断中重度分级标准^[5];②临床可见毒蕈碱样和神经系统症状。(2)患者家属均签署知情同意书。排除标准:(1)合并有严重肝肾功能不全者;(2)对试验药物过敏者;(3)精神意识障碍者。(4)既往有严重消化性溃疡或肠穿孔病史。

1.3 治疗方法 (1)急救处理:患者入院后保持呼吸道通畅,必要时进行机械通气,静脉注射阿托品 2~5 mg/次,每间隔 10 min 重复一次,至毒蕈碱样和神经系统症状显著改善为止。尽早洗胃,清除胃内容物,至液体颜色清洁为止。连接心电监护,监测心率、血压,补液,纠正电解质紊乱,防止低血压,密切关注瞳孔、神志、心率、抽搐等情况。(2)血液灌流:采用

YTS-200 型血液灌注器,应用广东佛山市南海百合医疗科技有限公司制品 ABLE 艾贝尔一次性血液透析导管,单针双腔插管建立临时血液通路,血流量维持 120~250 mL/min。灌流前 10 min 从静脉端一次性推注首剂肝素,一般为 1.5 mg/kg,之后肝素以 10~20 mg/h 持续静脉泵入为追加剂量,结束前 30 min 停止追加,治疗时间共 2 h。(3)封管方法:A 组选用无菌生理盐水,B 组封管液由 1 mL 肝素与 8 mL 生理盐水比例配备而成。C 组封管液由 1 mL 肝素与 4 mL 生理盐水比例配备而成。以留置导管的动静脉端标示容量封管。三组均采用脉冲式冲洗动、静脉端残留血液后,盖肝素帽,A、B、C 三组分别采用生理盐水、625 U/mL 肝素盐水及 1 250 U/mL 各 3 mL 进行正压封管,夹闭管腔导管,包裹固定。

1.4 观察指标^[6] 采用 Compact BE 型全自动血凝仪检测三组患者治疗前、治疗 24 h 及治疗 48 h 时活化部分凝血活酶时间(APTT)、血浆凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)及纤维蛋白原(Fib)水平,并记录三组治疗期间导管堵塞和出血发生情况。导管堵塞:0 级:无堵管,注射液体顺利,经肝素溶栓后推注顺利;Ⅰ级:部分导管阻塞,推注液体有阻力;Ⅱ级:完全导管阻塞,注射液体有阻力,经肝素溶栓后仍后阻力感。出血轻度:可见牙龈、消化道或插管部位渗血,出血量<50 mL;中度:消化道或插管处出血,出血量为 50mL~150 mL;重度:消化道或切口出血量>150 mL。

1.5 统计学处理 选用 SPSS15.0 统计学软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,多时点对比采用重复测量的方差分析,两两比较采用 t 检验,计数资料以百分率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验,等级资料比较采用秩和检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 三组凝血功能指标比较 A 组抢救无效死亡 3 例,B 组死亡 1 例,C 组死亡 2 例,三组病死率比较差异无统计学意义($\chi^2=1.071, P=0.585$)。三组 TT、PT 及 Fib 治疗前、治疗 24 h 及治疗 48 h 时水平比较差异均无统计学意义($P>0.05$),三组间 TT、PT 及 Fib 比较差异无统计学意义($P>0.05$)。B、C 两组 APTT 长于 A 组($P<0.05$)。见表 1。

表 1 三组凝血功能比较($\bar{x}\pm s$)

指标	组别	<i>n</i>	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	<i>F</i>	<i>P</i>
APTT(s)	A 组	27	35.81±4.19	39.06±5.28	35.92±4.73	4.068	0.021
	B 组	29	35.49±3.98	46.32±4.11*	41.95±4.66*	47.434	0.000
	C 组	28	36.02±4.06	54.22±4.23*	46.94±4.31*	133.115	0.000
PT(s)	A 组	27	11.35±3.34	12.08±3.62	12.13±3.09	0.819	0.324

续表 1 三组凝血功能比较(̄x±s)

指标	组别	n	治疗前	治疗 24 h	治疗 48 h	F	P
TT(s)	B 组	29	11.52±3.08	11.94±3.15	12.36±2.91	0.518	0.439
	C 组	28	11.61±2.85	12.43±3.13	13.12±2.98	5.706	0.072
	A 组	27	16.85±1.61	17.01±1.74	16.98±1.82	0.221	0.556
	B 组	29	17.06±1.39	17.92±1.55	18.02±2.24	2.502	0.088
Fib(g/L)	C 组	28	16.92±1.72	18.03±1.96	17.84±1.79	2.959	0.057
	A 组	27	3.89±0.65	3.91±0.72	4.09±0.81	0.581	0.417
	B 组	29	3.91±0.59	4.02±0.62	4.08±0.92	2.084	0.139
	C 组	28	3.83±0.54	3.91±0.58	4.11±0.61	1.225	0.231

注:与 A 组比较,* P<0.05

2.2 三组导管堵塞情况比较 A 组导管堵塞 9 例,B 组 3 例,C 组 2 例,三组导管堵塞发生率差异显著($\chi^2=7.274,P=0.026$),B、C 组导管堵塞严重程度显著轻于 A 组($P<0.05$)。见表 2。

表 2 三组导管堵塞情况比较[n(%)]

组别	n	0 级	I 级	II 级
A 组	30	21(70.0)	7(23.3)	2(6.7)
B 组	30	27(90.0)	3(10.0)	0(0.0)
C 组	30	28(93.3)	2(6.7)	0(0.0)

注:A、B 组比较,Z=−1.977,P=0.048;A、C 组比较,Z=−2.353,P=0.019;B、C 组比较,Z=−0.463,P=0.643

2.3 三组出血比较 A 组 5 例,B 组 8 例,C 组 7 例,三组出血发生率比较差异无统计学意义($\chi^2=0.900,P=0.638$),出血严重程度亦差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 3。

表 3 三组出血率和严重程度比较[n(%)]

组别	n	无	轻度	中度	重度
A 组	30	25(83.3)	4(13.3)	1(3.3)	0(0.0)
B 组	30	22(73.3)	5(16.7)	3(10.0)	0(0.0)
C 组	30	23(76.7)	6(20.0)	1(3.3)	0(0.0)

3 讨论

有机磷中毒是因有机磷进入肠道后与乙酰胆碱酯酶结合,使乙酰胆碱酯酶失去水解能力^[7],进而造成乙酰胆碱能神经系统生理功能紊乱,产生中毒症状,急性重度患者病情进展迅速,病死率高。血液灌流是血液净化常用方法,采用动脉血液体外分流技术,将动脉血管管道引向灌流器^[8],净化处理后返回静脉。血液灌流有赖于吸附剂、酶及活细胞等对血液进行吸附粘除作用,尤其适用于高分子量的有机磷中毒^[9-10],有助于降低病死率。但本研究三组病死率无显著性差异,可能与样本量少有关。中心静脉置管与血液灌流效果密切相关,防止导管阻塞,保障管道通畅,延长导管使用时间是保证治疗效果的关键因素^[11-12]。肝素可通过与抗凝血酶结合,激活抗凝血酶Ⅲ,抑制纤维蛋白酶原,发挥抗凝和防止血栓形成作用^[13]。本研究对比不同浓度肝素盐水液封管对防治导管堵塞的效果,发现 C 组导管堵塞发生率和严重程度轻于 A、B 两组,其中 A、C 两组差异显著,提示高浓

度肝素盐水封管能降低导管堵塞率,这对改善血液灌流效果具有重要意义。肝素是目前临床血液灌流后常用的封管液,急重症中毒患者常伴有凝血系统激活、抗凝血酶原减少及纤维系统先激活后抑制的双向反应现象^[14],而肝素具有抗凝作用,封管时若肝素自导管管腔进入血液,可诱发凝血功能障碍,延长 APTT 和 PT,增加出血风险,因而严格掌握适应证和肝素浓度对降低导管堵塞率和出血风险具有重要意义。既往对肝素封管液使用浓度自 10 U/mL 至 6 250 U/mL 纯肝素液均有报道^[15-16],尚未形成统一标准。本研究比较 625 U/mL 和 1 250 U/mL 两种浓度肝素盐水封管后出血率,结果显示不同浓度患者间出血率及严重程度均无显著性差异,提示高浓度肝素盐水并不显著增加出血风险。各组间 PT 和 Fib 等凝血指标亦无差异,说明 1 250 U/mL 浓度肝素盐水用于血液灌流后封管具有较高的安全性。代连华^[17]研究也发现高浓度肝素并不增加不良事件风险,与本文一致,还认为在置管期间只要严格按照中心静脉管腔容积注入肝素液,便可保障治疗效果和安全性。但本研究样本量少,结果还有待进一步验证,且目前临床肝素封管液使用剂量较多,各种浓度剂量的肝素液临床实用价值仍有待大样本对比研究。

4 讨论

高浓度肝素盐水用于血液灌流后封管能显著降低导管阻塞率,保障治疗效果,且并不增加出血风险,具有较高应用价值。

参考文献

[1] 刘庆东,潘丽萍,丁璐,等. 2006—2014 年江苏省三城市急性农药中毒状况分析[J]. 环境与职业医学,2016,33(3): 259-262.

[2] 王力军,余慕明,柴艳芬,等. 血液灌流对急性中毒患者内环境影响的研究[J]. 中华急诊医学杂志,2014,23(11): 1214-1217.

[3] 薛水蛟. 两种浓度肝素盐水封管在血液灌流留置导管中的应用比较[J]. 中南医学科学杂志,2015,10(5): 599-600.

[4] 秦伟,胡章学,崔天蕾,等. 血液透析双腔导管肝素封管液浓度的随机对照研究[J]. 中华肾脏病杂志,2008,24(4): 240-244.

(下转第 1831 页)

- [6] NIE J, HUANG G, DENG S, et al. The purine receptor P2X7R regulates the release of pro-inflammatory cytokines in human craniopharyngioma [J]. *Endocr Relat Cancer*, 2017, 24(6):287-296.
- [7] TAN C, HAN L, ZOU L, et al. Expression of P2X7R in breast cancer tissue and the induction of apoptosis by the gene-specific shRNA in MCF-7 cells [J]. *Exp Ther Med*, 2015, 10(4):1472-1478.
- [8] SOLINI A, SIMEON V, DEROSA L, et al. Genetic interaction of P2X7 receptor and VEGFR-2 polymorphisms identifies a favorable prognostic profile in prostate cancer patients [J]. *Oncotarget*, 2015, 6(30):28743-28754.
- [9] KWON J H, NAM E S, SHIN H S, et al. P2X7 receptor expression in coexistence of papillary thyroid carcinoma with hashimoto's thyroiditis [J]. *Korean J Pathol*, 2014, 48(1):30-35.
- [10] KAY F U, KANDATHIL A, BATRA K, et al. Revisions to the tumor, node, metastasis staging of lung cancer (8 (th) edition): rationale, radiologic findings and clinical implications [J]. *World J Radiol*, 2017, 9(6):269-279.
- [11] MATTI B, COHEN-HALLALEH R. Overview of the 2015 American thyroid association guidelines for managing thyroid nodules and differentiated thyroid cancer [J]. *N Z Med J*, 2016, 129(1441):78-86.
- [12] HU H, YANG B, LI Y, et al. Blocking of the P2X7 receptor inhibits the activation of the MMP-13 and NF- κ B pathways in the cartilage tissue of rats with osteoarthritis [J]. *Int J Mol Med*, 2016, 38(6):1922-1932.
- [13] NAKAZATO R, HOTTA S, YAMADA D, et al. The intrinsic microglial clock system regulates interleukin-6 expression [J]. *Glia*, 2017, 65(1):198-208.
- [14] PEREIRA F, PEREIRA S S, MESQUITA M, et al. Lymph node metastases in papillary and medullary thyroid carcinoma are Independent of intratumoral lymphatic vessel density [J]. *Eur Thyroid J*, 2017, 6(2):57-64.
- [15] AZIMI I, BEILBY H, DAVIS F M, et al. Altered purinergic receptor-Ca²⁺ signaling associated with hypoxia-induced epithelial-mesenchymal transition in breast cancer cells [J]. *Mol Oncol*, 2016, 10(1):166-178.
- [16] GMEZ V R, GARCA H P, DAZ H J I, et al. PI3K/Akt signaling pathway triggers P2X7 receptor expression as a pro-survival factor of neuroblastoma cells under limiting growth conditions [J]. *Sci Rep*, 2015, 5:18417.
- [17] AMOROSO F, CAPECE M, ROTONDO A, et al. The P2X7 receptor is a key modulator of the PI3K/GSK3 β /VEGF signaling network: evidence in experimental neuroblastoma [J]. *Oncogene*, 2015, 34(41):5240-5251.
- [18] GU L Q, LI F Y, ZHAO L, et al. Association of XIAP and P2X7 receptor expression with lymph node metastasis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Endocrine*, 2010, 38(2):276-282.
- [19] BARTELLA I, MEYER F, FRAUENSCHLGER K, et al. Incidental diagnosis of the tall-cell variant of the papillary microcarcinoma of the thyroid gland requires completion lymphadenectomy: case report [J]. *Pol Przegl Chir*, 2017, 89(3):40-43.
- [20] DIVANI S N, KALODIMOS G P, LIOUPIS M A, et al. Hashimoto's thyroiditis and papillary thyroid carcinoma. Are cytokeratin 19 and P63 proteins of any diagnostic value [J]. *Hell J Nucl Med*, 2016, 19(3):250-253.

(收稿日期:2018-01-06 修回日期:2018-04-16)

(上接第 1826 页)

- [5] 徐绸, 张锡刚, 杨晓, 等. 丁酰胆碱酯酶对急性有机磷农药中毒的诊断意义 [J]. *中国危重病急救医学*, 2010, 22(4):193-196.
- [6] KUWATA S, YONEYAMA K, KOYAMA K, et al. A string-like red thrombus assessed by coronary angioscopy after using an aspiration catheter caused microvascular obstruction in a patient with ST-elevated myocardial infarction [J]. *Int J Cardiol*, 2014, 177(2):72-74.
- [7] 黄亮, 罗序睿. 关注有机磷中毒治疗研究的进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2013, 22(11):1205-1207.
- [8] 梁焱, 王宗谦. 血液灌流抢救急性重度有机磷农药中毒 25 例临床观察 [J]. *中国中西医结合急救杂志*, 2012, 19(1):59-60.
- [9] CUI L, YANG X L, ONCOLOGY D O. Clinical analysis of severe poisoning caused by avermectin and organophosphorus pesticides mixed formulation [J]. *Clin Med*, 2013, 43(511):499-500.
- [10] GHANNOUM M, BOUCHARD J, NOLIN T D, et al. Hemoperfusion for the treatment of poisoning: technology, determinants of poison clearance, and application in clinical practice [J]. *Semin Dial*, 2014, 27(4):350-361.
- [11] 王国权, 李丹, 吴琼, 等. 血液灌流患者留置透析用双腔静脉导管的感染分析及预防 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2012, 22(16):3499-3501.
- [12] 张辉, 冯明亮. 心肾综合征进行连续性血液净化有效预测因素的分析 [J]. *热带医学杂志*, 2014, 14(3):330-332.
- [13] 周春, 吴玉泉, 禹翔, 等. 巴曲酶联合低分子肝素治疗高龄患者下肢深静脉血栓的临床观察 [J]. *临床军医杂志*, 2012, 40(1):229-231.
- [14] 刘天荣, 张静, 陈璐, 等. 红细胞宽度水平与急性中、重度酒精中毒病情危重程度的相关性研究 [J]. *检验医学与临床*, 2016, 13(17):2504-2505.
- [15] 赵娜. 两种浓度肝素盐水封管在血液灌流留置导管中的应用对比 [J]. *中西医结合心血管病电子杂志*, 2015, 3(35):187.
- [16] 高平, 白国欣, 刘海滨, 等. 不同浓度肝素盐水冲洗液用于持续 CVP 监测患者的抗凝效果及对凝血功能的影响 [J]. *山东医药*, 2012, 52(43):56-57.
- [17] 代连华. 两种预冲方法对血液灌流器凝血发生率的影响 [J/CD]. *世界最新医学信息文摘 (连续型电子期刊)*, 2014, 8(26):123-124.

(收稿日期:2018-01-03 修回日期:2018-04-12)