

• 论 著 •

枸橼酸抗凝联合 CRRT 治疗急性肾损伤患者的疗效及对血清 CK-MB、BUN 水平的影响*

严 斌, 曹 昉, 冷彦飞, 李 磊

(凉山彝族自治州第一人民医院肾病内科, 四川西昌 615000)

摘要:目的 分析枸橼酸抗凝联合连续性肾脏替代治疗(CRRT)治疗急性肾损伤患者的疗效及对血清肌酸激酶同工酶(CK-MB)、血尿素氮(BUN)水平的影响。方法 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在该院进行治疗的急性肾损伤并进行血液透析的患者 112 例作为研究对象,随机分为对照组($n=56$)和观察组($n=56$)。对照组采用肝素抗凝联合 CRRT 治疗,观察组采用枸橼酸抗凝联合 CRRT 进行治疗。对两组患者肝肾功能、炎症因子进行评估。结果 治疗后,观察组患者血清肌酐、BUN、CK-MB、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、血清凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10,肿瘤坏死因子- α (TNF- α)均显著低于对照组,差异有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 枸橼酸联合 CRRT 能够提高血液净化效率,维持机体凝血功能正常,抑制炎症反应,具有较好的临床应用价值。

关键词:枸橼酸抗凝; 连续性血液净化; 急性肾损伤

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.04.008

中图法分类号:R692.9

文章编号:1673-4130(2020)04-0414-04

文献标识码:A

The efficacy of citrate anticoagulation combined with CRRT in patients with acute kidney injury and its effect on serum CK-MB and BUN levels*

YAN Bin, CAO Fang, LENG Yanfei, LI Lei

(Department of Nephrology, the First People's Hospital of Liangshan Yi Autonomous Prefecture, Xichang, Sichuan 615000, China)

Abstract: Objective To analyze the efficacy of citrate anticoagulation combined with continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury and its effect on serum creatine kinase isozyme(CK-MB) and blood urea nitrogen(BUN) levels. **Methods** A total of 112 patients with acute kidney injury who were treated in the hospital from January 2016 to June 2018 and undergoing hemodialysis were selected as the research subjects, and were randomly divided into the control group($n=56$) and the observation group($n=56$). The control group was treated with heparin anticoagulation combined with CRRT, and the observation group was treated with citrate anticoagulation combined with CRRT. Liver and kidney function and inflammatory factors were evaluated in two groups of patients. **Results** After treatment, patients in the observation group had serum creatinine, BUN, CK-MB, alanine aminotransferase(ALT), aspartate aminotransferase (AST), serum prothrombin time(PT), activated partial thrombin time(APTT), thrombin time(TT), interleukin(IL)-1, IL-6, IL-10, and tumor necrosis factor- α (TNF- α) were significantly lower than those in the control group(all $P<0.05$). **Conclusion** Citric acid combined with CRRT can improve blood purification efficiency, maintain normal coagulation function of the body, and inhibit inflammatory response, which has good clinical application value.

Key words: citrate anticoagulation; continuous renal replacement therapy; acute kidney injury

急性肾损伤是由多种因素引起突发性和持续性的肾功能降低,进而出现水/电解质、酸碱平衡紊乱、氮质血症及全身症状^[1]。临床可见少尿、无尿、高血钾等症状,是临床常见的肾内科危重症。目前,临床

* 基金项目:凉山州科技局项目(16YYJS0022)。

作者简介:严斌,男,副主任医师,主要从事肾病内科方面的研究。

本文引用格式:严斌,曹昉,冷彦飞,等.枸橼酸抗凝联合 CRRT 治疗急性肾损伤患者的疗效及对血清 CK-MB、BUN 水平的影响的研究

对该病的治疗以抗感染、抗休克治疗,调节水/电解质平衡为治疗目标,主要治疗方法为血液透析,但由于不良反应等因素的影响,使得临床一直未能取得满意的临床疗效^[2-3]。连续性肾脏替代治疗(CRRT)应用方便,可在床旁开展,且不会对血流动力学产生较大影响,能给患者提供稳定治疗支持,是术后首选的肾脏替代治疗方案^[4-5]。抗凝治疗是保证血液净化治疗顺利实施的必要方式,肝素是目前使用最广泛的抗凝药物,但由于其系统性抗凝功能,出血风险大大增加^[6]。局部枸橼酸抗凝既能实现体外抗凝的目标,同时对体内的血液凝固状态不会产生显著影响,临床可见其应用逐渐增多,但关于该治疗方案的临床疗效系统研究较少。在此背景下,本研究旨在探讨枸橼酸抗凝联合 CRRT 对急性肾损伤患者的疗效,为临床治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 1 月至 2018 年 6 月在本院进行治疗的急性肾损伤并进行血液透析的患者 112 例作为研究对象,随机分为对照组($n=56$)和观察组($n=56$)。对照组 56 例,男性 35 例,女性 21 例,年龄 43~65 岁,平均(50.13±5.02)岁。观察组患者 56 例,男性 38 例,女性 18 例,年龄 42~66 岁,平均(50.48±4.31)岁。两组患者年龄、性别比例等基础资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准。

1.2 方法 入组患者均经股静脉或颈内静脉置入双腔导管,构建临时血管通路,使用床旁血液净化机及配套的血液透析器实施 CRRT。以生理盐水为预冲液,每次 1 000 mL。管路给药方式为 4% 的枸橼酸连接在动脉端泵前补液口,即在血泵前,距离患者越近越好。使用后稀释方式,置换液流速 2 500 mL/h,血液流动速度为 190~200 mL/min,初始流量为 150 mL/min。设定 4% 枸橼酸的初始剂量为血流速度 1.2 倍,待平稳后,调整为 200 mL/h。对照组为普通肝素抗凝,负荷剂量为 25~30 IU/kg,静脉注射,此后以每小时 5~10 IU/kg 持续泵入,过程中监测凝血时间,并据此调整肝素钠剂量,控制凝血时间在 50~70 s。观察组采用枸橼酸局部抗凝,输入部位为动脉端,剂量为 4.1~6.7 mmol/L,输入速度为 17.5~25.8 mmol/h,根据体外滤器前血液内游离钙水平调

整输入剂量,维持血清游离钙水平在 1.0~1.2 mmol/L。

1.3 观察指标及方法 (1)血液净化效果及肝肾功能评估:采用全自动生化分析仪(购自日本日立株式会社公司,型号 7600)分别在治疗前及治疗后 3 个月,检测两组患者血尿素氮(BUN)、肌酐、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酸激酶同工酶(CK-MB)水平。(2)凝血功能评估:采用全自动凝血分析仪(购自中国北京普朗公司,型号 PUN-2048B)检测凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)。(3)炎症因子水平评估:分别在治疗前、后,采用酶联免疫吸附测定法试剂盒检测白细胞介素(IL)-1、IL-6、IL-10 及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.4 统计学处理 采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,采用 t 检验进行组间比较,计数资料以率表示,以 χ^2 检验进行组间比较, $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者血液净化效果分析 两组患者治疗前血清肌酐, BUN, CK-MB 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者血清肌酐、BUN、CK-MB 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 1。

2.2 两组患者肝、肾功能比较 两组患者治疗前血清 ALT、AST、酸碱度(pH)值及 Ca^{2+} 水平比较差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者血清 ALT、AST 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);两组患者血 pH、 Ca^{2+} 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者凝血功能比较 两组患者治疗前血清 PT、APTT、TT 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者血清 PT、APTT、TT 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者治疗前、后炎症因子水平比较 两组患者治疗前血清 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,观察组患者血清 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均显著低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

表 1 两组患者血液净化效果分析($\bar{x} \pm s$)

组别	n	肌酐(mmol/L)		BUN(mmol/L)		CK-MB(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	319.1±29.4	261.3±22.8	27.2±8.4	15.6±2.3	64.3±4.5	41.4±2.4
观察组	56	322.4±31.5	148.3±19.4	26.3±9.1	10.3±1.2	62.8±3.9	32.3±1.9
t		0.573	28.247	0.544	15.288	1.885	22.247
P		0.568	0.000	0.588	0.000	0.062	0.000

表 2 两组患者肝、肾功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ALT(U/L)		AST(U/L)		pH		Ca ²⁺ (mol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	191.1±24.4	87.3±21.8	207.2±18.4	85.4±8.3	7.13±0.22	7.43±0.24	2.11±0.05	2.16±0.12
观察组	56	189.4±28.5	68.3±12.4	206.3±19.1	63.8±6.2	7.18±0.19	7.41±0.17	2.08±0.08	2.23±0.17
t		0.339	5.669	0.254	15.602	1.287	0.509	2.380	2.517
P		0.735	0.000	0.801	0.000	0.201	0.612	0.019	0.013

表 3 两组患者凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	PT(s)		APTT(s)		TT(s)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	21.1±4.1	17.3±1.8	63.5±8.4	45.4±4.3	36.13±2.22	27.43±1.24
观察组	56	20.8±3.5	13.3±1.4	64.3±9.1	39.9±5.2	36.41±3.14	21.41±1.17
t		0.414	13.127	0.483	6.101	0.545	25.312
P		0.680	0.000	0.630	0.000	0.587	0.000

表 4 两组患者治疗前、后炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	n	IL-1(ng/L)		IL-6(ng/L)		IL-10(ng/L)		TNF-α(ng/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	56	43.1±14.4	11.83±1.8	117.2±8.4	75.4±6.4	124.13±8.22	87.43±5.24	231.11±19.15	108.16±12.12
观察组	56	45.4±13.5	7.32±1.9	116.3±9.1	53.8±4.9	127.18±11.19	64.41±4.17	232.18±12.28	81.23±12.17
t		0.872	12.895	0.544	20.054	1.644	25.724	0.352	11.733
P		0.385	0.000	0.588	0.000	0.103	0.000	0.726	0.000

3 讨 论

血液净化是临床用于治疗脓毒血症、肾功能损伤疾病的一种体外循环治疗技术,能够对血液中的炎症因子、毒素进行有效清除,维持机体体液环境的平衡,在抑制肾功能损伤患者病情进展,挽救生命方面具有重要意义,CPRT 因与生理情况较为接近,具有连续性等优势,是目前临床应用较多的一种血液净化技术。如何合理应用抗凝治疗是保证血液净化治疗顺利进行的基础,若不进行抗凝治疗,血滤器管路容易发生凝血,在缩短使用寿命的同时,还会导致超滤效率降低,对患者预后造成严重不良影响^[7-9]。目前,肝素抗凝是临床常用方法,尽管其抗凝疗效稳定,能够抑制炎症反应,但由于肝素的系统性抗凝作用会使出血风险大大增加,因而导致临床应用受到限制。近年来,通过在血管通路动脉端给予枸橼酸钠,与血液中 Ca²⁺ 发生螯合,进而阻止 Ca²⁺ 参与凝血瀑布反应,从而发挥抗凝作用^[10-11]。同时辅助以补充适当 Ca²⁺,可保持机体凝血功能正常。由于临床关于枸橼酸与肝素抗凝在 CRRT 治疗急性肾损伤的报道较少,本研究旨在探讨枸橼酸抗凝联合 CRRT 治疗急性肾损伤患者的疗效,为临床提供科研依据。

本研究结果表明,治疗后观察组患者血清肌酐、BUN、CK-MB 均显著低于对照组,差异有统计学意义

($P < 0.05$)。治疗后,观察组患者血清 ALT、AST 均显著低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组患者血 pH、Ca²⁺ 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。上述结果表明 2 种治疗方案均能较好地实现肾脏替代治疗,基本维持患者体液平衡。此外,根据组间比较结果,观察组患者血清肌酐、BUN、CK-MB、ALT、AST 水平均显著低于对照组,可以看出枸橼酸抗凝联合 CRRT 的透析效果更加理想^[12]。BUN 是经由肾小球排出的含氮化合物,当发生急性肾损伤时,肾小球滤过率降低,BUN 水平会显著升高。肌酐是肌肉细胞代谢产物,经由肾脏排出体外,由于其不被肾小管吸收,只是从肾小球滤过至尿液,因此,也被用作肾脏疾病诊断的重要指标。此外,AST、ALT 是临床用于评估肝功能的重要指标,当机体由于病理因素导致损伤时,细胞膜通透性升高,使血清 AST 升高。本研究中可看出观察组主要肝肾功能指标均明显低于对照组,说明枸橼酸联合 CRRT 能够更好地完成体外循环,临床疗效更为确切。其原因可能一方面枸橼酸钠的生物相容性较好,能够抑制补体激活,而且不影响血小板水平,因此,更适用于存在高危出血风险的患者,具有较高的临床应用价值。同时,枸橼酸局部抗凝主要针对体外滤器和管路,对机体凝血系统的影响较小,因此对肝肾功能损伤较小^[13-15]。这与本研究发

现治疗后, 观察组患者血清 PT、APTT、TT 水平均显著低于对照组基本相符。

此外, 炎症反应是肾损伤后的常见病理反应, 若不能及时给予有效干预, 炎症因子持续升高, 会引发感染、休克等严重不良反应, 对患者的生命造成威胁。本研究结果表明, 治疗后, 观察组患者血清 IL-1、IL-6、IL-10、TNF- α 水平均显著低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。上述结果说明枸橼酸联合 CRRT 能够抑制急性肾损伤患者炎症反应, 从而改善患者预后。一方面, CRRT 能够清除机体炎性介质, 缓解炎性反应, 已得到临床实践的证明。另一方面枸橼酸的使用大大降低了出血风险, 为抑制各种感染的发生奠定了基础, 因此, 枸橼酸联合 CRRT 能够更有效地抑制炎症反应。

4 结 论

枸橼酸联合 CRRT 能够提高血液净化效率, 维持机体凝血功能正常, 抑制炎症反应, 具有较好的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 陆柳明, 陆俊福, 阮海英, 等. 失血性休克并发急性肾损伤的危险因素分析[J]. 解放军医学杂志, 2019, 44(1): 51-56.

[2] 聂丹阳, 唐忠平, 王河焱, 等. 不同时机启动肾脏替代治疗对急性肾损伤患者预后影响的 Meta 分析[J]. 重庆医学, 2019, 48(1): 1-11.

[3] 卢蓉, 尚小珂, 万微波, 等. 连续静脉血液透析滤过高剂量与常规剂量对脓毒症相关性急性肾损伤患者的疗效对比研究[J]. 中国实用内科杂志, 2018, 38(10): 940-944.

[4] 郑慧萍, 徐敏, 冯海波, 等. 连续性肾脏替代治疗心脏手术后合并急性肾损伤患者时机的回顾性研究[J]. 临床心血管病杂志, 2018, 34(7): 675-679.

[5] 杨素霞, 贾宗岭, 孙志强, 等. 连续性肾脏替代治疗重症感染引起急性肾损伤临床效果分析[J]. 中华医院感染学杂

志, 2016, 26(16): 3733-3734.

[6] 徐天华, 魏敏, 邵明磊, 等. 心脏外科术后急性肾损伤行日间连续性肾脏替代治疗死亡危险因素分析[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(9): 822-825.

[7] 张圣雨, 宋惠珠, 张秀红, 等. 血液透析患者以普通肝素抗凝致血小板减少的药学监护[J]. 医药导报, 2018, 37(4): 489-491.

[8] 范盾聪, 何亦君, 马殷浩. 口服抗凝药物在血液透析并发心房颤动患者中的应用进展[J]. 中国药房, 2017, 28(26): 3737-3740.

[9] 黄琪, 孙雪峰, 林洪丽, 等. 维持性血液透析血管通路抗凝治疗多中心流行病学研究[J]. 中国实用内科杂志, 2014, 34(6): 579-583.

[10] 王文琰, 赵非, 陈秋霞, 等. 枸橼酸局部抗凝在尿毒症儿童维持性血液透析中的应用[J]. 南京医科大学学报(自然科学版), 2018, 38(11): 1615-1618.

[11] 李军, 张素芳, 林霞, 等. 局部枸橼酸钠抗凝在高危出血倾向患儿连续血液净化中应用观察[J]. 中国实用儿科杂志, 2016, 31(12): 933-936.

[12] LING L, WEN Q K, ZHANG S H, et al. Continuous blood purification ameliorates multiple organ failure through inhibiting the activation of the P38 MAPK signaling pathway in a rat model[J]. *Kidney Blood Press Res*, 2018, 43(3): 938-940.

[13] 梁茜茜. 无肝素/低分子肝素连续性血液净化对重症脓毒血症患者凝血功能及血栓前体蛋白的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2015, 21(21): 3186-3189.

[14] 陈东娇, 龚曼芹. 连续性肾脏替代治疗术对重症急性胰腺炎生化及生理指标的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(5): 555-558.

[15] 王钊华, 董自杰, 韩彦洁, 等. 尿液中 NGAL、L-FABP、KIM-1 联合检测对儿童早期急性肾损伤的诊断价值[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(3): 286-288.

(收稿日期: 2019-05-07 修回日期: 2019-09-23)

(上接第 413 页)

28(2): 124-126.

[8] HASAN S, ABODOLRAZAGH H, PARVIN H, et al. Chronic pulmonary disease due to mycobacterium monacense infection: the first case from iran[J]. *Ann Lab Med*, 2012, 32(1): 87-90.

[9] ROMERO J J, HERRERA P, CARTELLE M, et al. Panniculitis caused by mycobacterium monacense mimicking erythema induratum: a case in ecuador[J]. *New Microbe and New Infect*, 2016, 10: 112-115.

[10] VORDEMEIER H M, BROWN J, COCKLE P J, et al.

Assessment of cross-reactivity between *Mycobacterium bovis* and *M. kansasii* ESAT-6 and CFP-10 at the T-cell epitope level[J]. *Clin Vaccine Immunol*, 2007, 14(9): 1203-1209.

[11] Clinical and Laboratory Standards Institute. Interpretive criteria for microorganism identification by DNA target sequencing: approved guideline: MM18-A [S]. Wayne, PA, USA: CLSI, 2008.

(收稿日期: 2019-05-08 修回日期: 2019-09-16)