

• 论 著 •

枸橼酸抗凝对行 CRRT 治疗的肾衰竭患者凝血指标及肝、肾功能的影响

杜 然¹, 曾 光^{2△}

(湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院:1. 肾内科;2. 泌尿外科,湖北恩施 445000)

摘 要:目的 探讨枸橼酸抗凝在肾衰竭患者行连续性肾脏替代治疗(CRRT)期间对患者凝血指标及肝、肾功能的影响。方法 选择 2016 年 12 月至 2018 年 12 月该院收治的 90 例肾衰竭患者进行研究。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 45 例。两组患者均采用 CRRT,对照组患者在治疗过程中采用肝素抗凝,观察组患者采用 4%枸橼酸钠溶液进行抗凝。比较两组患者的抗凝效果,详细记录患者的凝血功能指标凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及血小板计数(PLT)水平;检测患者肝、肾功能指标血清肌酐(Cr)、胱抑素 C(CysC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、总胆红素(TBil)水平,并记录治疗过程中患者的出血情况。结果 观察组的抗凝效果明显优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者 PT、APTT 水平明显升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 TT、PLT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗前,两组患者的 Cr、TBil、ALT、CysC 及 AST 水平差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的 Cr、TBil、ALT、CysC 及 AST 水平均明显降低($P < 0.05$),但治疗后两组 Cr、TBil 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),ALT、CysC 及 AST 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的出血发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。结论 枸橼酸抗凝技术在肾衰竭患者行 CRRT 中能有效提升抗凝效果,改善患者凝血指标,降低出血发生率,值得临床推广使用。

关键词:连续性肾脏替代治疗; 枸橼酸抗凝技术; 肾衰竭; 凝血指标

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.14.014

中图法分类号:R692.5

文章编号:1673-4130(2020)14-1717-04

文献标识码:A

Effect of citric acid anticoagulation on coagulation indicators and renal and liver function in patients with renal failure treated by CRRT

DU Ran¹, ZENG Guang^{2△}

(1. Department of Nephrology; 2. Department of Urological Surgery, Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture Central Hospital, Enshi, Hubei 445000, China)

Abstract: **Objective** To study the effect of citric acid anticoagulation on the coagulation indexes and liver and renal function during continuous renal replacement therapy (CRRT) in the patients with renal failure. **Methods** Ninety patients with renal failure treated in this hospital from December 2016 to December 2018 were selected for conducting the study and divided into the control group and observation group according to the random number table method, 45 cases in each group. The two groups all adopted CRRT. The control group adopted the heparin anticoagulation during treatment, while the observation group adopted 4% sodium citrate solution for conducting the anticoagulation. The anticoagulant effects were compared between the two groups, and the levels of coagulation indicators PT, APTT, TT and PLT were recorded in detail. The levels of liver and kidney indicators serum creatinine (Cr), cystatin C (CysC), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST) and total bilirubin (TBil) were measured, and the bleeding situation during the treatment was recorded. **Results** The anticoagulant effect in the observation group was significantly better than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The PT and APTT levels after treatment in the two groups were increased significantly ($P < 0.05$), moreover the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$); there was no statistically significant difference in TT and PLT levels after treatment between the two groups ($P > 0.05$). Before treatment, there was no statistically significant difference in the levels of Cr, TBIL, ALT, CysC and AST between the two groups ($P > 0.05$); after

作者简介:杜然,女,主治医师,主要从事肾病方面的研究。△ 通信作者, E-mail: shanshangao1712@163.com.

本文引用格式:杜然,曾光. 枸橼酸抗凝对行 CRRT 治疗的肾衰竭患者凝血指标及肝、肾功能的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(14): 1717-1719.

treatment, the levels of Cr, TBIL, ALT, CysC and AST in the two groups were significantly reduced ($P < 0.05$); but after treatment, there was no statistically significant difference in the levels of Cr and TBil between the two groups ($P > 0.05$); the levels of ALT, CysC and AST had statistically significantly difference between the two groups ($P < 0.05$). The incidence rate of bleeding in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P < 0.05$). **Conclusion** The citric acid anticoagulation technology can effectively improve the anticoagulation effect, improve the coagulation indexes and reduce the occurrence rate of bleeding during CRRT in the patients with renal failure, which is worthy of clinical promotion and application.

Key words: continuous renal replacement therapy; citric acid anticoagulation technology; renal failure; coagulation index

连续性肾脏替代治疗(CRRT)是一种模拟肾小球工作模式进行体外持续血液净化的治疗技术,是危重患者器官功能支持治疗常用的手段之一^[1]。其优点是不断清除、过滤掉体内毒素和多余的水分,维持血流动力学稳定,酸碱、水及电解质平衡,为患者原发疾病争取最佳治疗时间窗^[2]。抗凝技术是 CRRT 延长滤器时长和维持体外循环通畅的基本条件,与治疗时间和临床疗效有着密切关系。因此,患者在治疗期间选择哪种抗凝方式尤为重要。目前,CRRT 中常以枸橼酸或低分子肝素为抗凝剂,但具体哪种抗凝方法能使患者取得更好的治疗效果仍需要探讨^[3]。本院对此进行了相关研究,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 12 月至 2018 年 12 月本院收治的 90 例肾衰竭患者,按照随机数字表法分为对照组和观察组,各 45 例。对照组男 23 例,女 22 例;年龄 46~71 岁,平均(56.28±4.19)岁;体质指数(BMI)为(22.79±3.18)kg/m²。观察组男 21 例,女 24 例;年龄 47~72 岁,平均(57.93±4.26)岁;BMI 为(23.16±3.09)kg/m²。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。患者均签署了知情同意书,且本研究经本院伦理委员会研究通过。入选标准:患者均符合肾衰竭诊断标准^[4];患者均同意采用 CRRT 方案。排除标准:合并活动性出血患者;合并肝衰竭患者;有严重凝血功能障碍患者;妊娠及哺乳期女性;不配合治疗的患者。

1.2 方法 两组患者均采用 CRRT,颈内静脉、股静脉或锁骨下静脉单针双腔留置插管建立血液循环,并根据患者情况确定超滤量和换液量。对照组采用肝素抗凝,首次剂量 10 U/kg,根据患者情况保持 3~15 U/(kg·h),置换液和透析液以低碱、低钠为标准;观察组患者采用 4%枸橼酸钠溶液抗凝,根据患者血流速度调整泵入量,并在血滤管路静脉端泵入葡萄糖酸钙。密切关注患者治疗过程中的生命体征变化,并根据实际情况调整抗凝药物用量,注意更换过滤器。

1.3 观察指标及抗凝效果评价标准 比较两组患者的抗凝效果,详细记录患者的凝血功能指标凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)及血小板计数(PLT)水平;检测患者肝、肾

功能指标血清胱抑素 C(CysC)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、肌酐(Cr)、总胆红素(TBil)水平,并记录治疗过程中患者的不良反应(出血)发生情况。

抗凝效果评价标准:0 级,滤器仅存在数条纤维凝血或无凝血现象;Ⅰ级,滤器存在少量凝血;Ⅱ级,滤器>50%面积出现凝血;Ⅲ级,滤器基本被凝血覆盖。

1.4 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据处理,计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 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 两组患者的抗凝效果对比 观察组的抗凝效果明显优于对照组,差异有统计学意义($Z = 3.429, P < 0.05$)。见表 1。

表 1 两组患者的抗凝效果对比[n(%)]					
组别	n	0 级	Ⅰ 级	Ⅱ 级	Ⅲ 级
对照组	45	18(40.00)	18(40.00)	6(13.33)	3(6.67)
观察组	45	27(60.00)	15(33.33)	3(6.67)	0(0.00)

2.2 两组患者治疗前后凝血功能指标对比 治疗前,两组患者的凝血功能指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者 PT、APTT 水平明显升高($P < 0.05$),且观察组高于对照组($P < 0.05$);治疗后,两组患者的 TT、PLT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组患者治疗前后肝、肾功能指标水平对比 治疗前,两组患者的 Cr、TBil、ALT、CysC 及 AST 水平差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者的 Cr、TBil、ALT、CysC 及 AST 水平均明显降低($P < 0.05$),但治疗后两组 Cr、TBil 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),ALT、CysC 及 AST 水平差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

2.4 两组患者出血发生情况对比 对照组出现穿刺点出血 2 例,皮肤黏膜出血 3 例,消化道出血 2 例,出血发生率为 15.56%;观察组出现穿刺点出血 2 例,皮肤黏膜出血 1 例,出血发生率为 6.67%。观察组患者

的出血发生率明显低于对照组,差异有统计学意义 ($P<0.05$)。

表 2 两组患者治疗前后凝血功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	PLT($\times 10^9/L$)
对照组	45	治疗前	13.21 $\pm$ 0.78	17.06 $\pm$ 1.23	38.93 $\pm$ 2.35	135.28 $\pm$ 10.96
		治疗后	17.69 $\pm$ 1.16	18.49 $\pm$ 1.42	45.21 $\pm$ 2.78	125.32 $\pm$ 9.75
观察组	45	治疗前	13.16 $\pm$ 0.81	17.13 $\pm$ 1.37	39.05 $\pm$ 2.26	135.42 $\pm$ 11.18
		治疗后	20.23 $\pm$ 1.36	18.62 $\pm$ 1.61	51.19 $\pm$ 2.84	124.57 $\pm$ 9.38

表 3 两组患者治疗前后肝、肾功能指标水平对比($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	Cr(μ mol/L)		TBil(μ mol/L)		ALT(IU/L)		AST(IU/L)		CysC(mg/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	治疗前	治疗后
对照组	45	423.58 $\pm$ 21.43	180.43 $\pm$ 11.76	34.87 $\pm$ 4.17	24.13 $\pm$ 4.37	141.57 $\pm$ 11.26	104.32 $\pm$ 9.87	237.18 $\pm$ 21.45	115.23 $\pm$ 14.37	1.41 $\pm$ 0.38	1.07 $\pm$ 0.59
观察组	45	421.43 $\pm$ 21.86	177.42 $\pm$ 12.06	35.26 $\pm$ 4.08	23.76 $\pm$ 3.98	139.88 $\pm$ 12.35	87.54 $\pm$ 8.23	231.52 $\pm$ 20.98	111.68 $\pm$ 9.36	1.39 $\pm$ 0.31	0.81 $\pm$ 0.22
<i>t</i>		1.874	1.529	0.793	1.048	1.945	7.594	1.857	11.979	1.523	2.189
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

3 讨 论

肾衰竭是肾脏功能部分或全部缺失的一种病理状态。临床上,肾衰竭患者常采用透析治疗^[5-7],但是患者在透析过程中会出现营养不良等情况,影响患者的治疗^[8]。CRRT 是近年来发展起来的一种新型血液净化技术,具有稳定性高、对血液改善能力强及毒性物质清除效果好等优点。临床上,该方案常用于治疗肾衰竭患者,缓解患者肾脏压力,纠正电解质紊乱,清除炎性介质,从而减轻疾病对机体的损伤。但是在血液透析过程中,如果不进行抗凝处理,容易形成血栓,不能充分去除毒素,甚至改变患者的凝血功能指标 PT、APTT、TT 及 PLT 等,影响透析疗效。频繁更换滤器虽然能缓解凝血,但是会增加患者的治疗成本,也会影响患者的肝、肾功能^[9-11]。因此,临床需要寻找有效的抗凝处理方法应用于 CRRT 过程,以保证患者的治疗效果。

目前,常用的抗凝药物肝素能够结合抗凝血酶-Ⅲ,抑制滤器凝血,延长滤器的使用时间,达到更好的抗凝效果^[12]。但是,临床研究证明,使用肝素抗凝不良反应发生率较高,而且常引发血小板减少,增加患者的出血风险。枸橼酸是一种三羧酸类有机物,其抗凝作用与钙离子有关。研究表明,枸橼酸盐输入体外循环动脉端,可结合血浆中的钙离子,从而达到抗凝目的。因此,在使用枸橼酸抗凝的同时,需要在静脉端输入氯化钙,补充血液中损失的钙离子。枸橼酸对凝血系统的影响较小,能改善透析管路的生物相容性,减轻患者的炎症反应^[13-14]。有研究报道,枸橼酸作为抗凝药物用于血液透析,能够有效降低患者治疗过程中出血的风险,提高滤器的使用时长。但是过早地使用枸橼酸能造成代谢性碱中毒或低钙血症^[15]。肾脏是 CysC 唯一的过滤及代谢器官,肾小球轻微损伤,血清中的 CysC 水平明显升高,因此 CysC 能准确

地评价患者肾功能损伤。

本研究发现,观察组的抗凝效果明显优于对照组($P<0.05$)。治疗后,两组患者 PT、APTT 水平明显升高,且观察组高于对照组($P<0.05$);治疗后,两组患者的 TT、PLT 差异无统计学意义($P>0.05$)。这说明枸橼酸抗凝技术能有效提升抗凝效果。治疗前,两组患者的 Cr、TBil、ALT、CysC 及 AST 水平差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的 Cr、TBil、ALT、CysC 及 AST 水平均明显降低($P<0.05$),但治疗后两组 Cr、TBil 水平差异无统计学意义($P>0.05$),ALT、CysC 及 AST 水平差异有统计学意义($P<0.05$)。这提示抗凝透析治疗能缓解患者肝、肾压力,纠正电解质紊乱,清除炎性介质,从而减轻疾病对机体的损伤,与文献^[15]报道一致。观察组患者的出血发生率明显低于对照组($P<0.05$)。

4 结 论

综上所述,枸橼酸抗凝技术在肾衰竭患者行 CRRT 过程中能有效提升抗凝效果,改善患者凝血指标,降低出血发生率,值得临床推广使用。

参考文献

[1] 黄寨.血必净注射液联合枸橼酸抗凝对 ICU 危重症行连续性肾脏替代治疗患者凝血功能及脏器功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(15):1615-1618.

[2] 赵婧婷,廖常彬,余洪烈.局部枸橼酸抗凝在重症患者连续性肾脏替代治疗中的应用[J].临床肾脏病杂志,2014,14(7):402-405.

[3] 和建武,向丽,程西安,等.早期 CRRT 干预对重症肺炎合并急性肾损伤患者免疫功能的影响[J].国际呼吸杂志,2019,39(9):676-679.

[4] 中华中医药学会肾病分会.慢性肾衰竭的诊断、辨证分型及疗效评定(试行方案)[J].上海中医药杂志,2006,40(8):8-9.

(下转第 1724 页)

- [2] 方政,陈帅,赵军方,等.人滋养层细胞表面抗原 2 基因表达对舌鳞状细胞癌细胞增殖、凋亡的影响及机制研究[J].中华口腔医学杂志,2018,53(9):640-644.
- [3] XU P,ZHAO Y,LIU K,et al. Prognostic role and clinical significance of trophoblast cell surface antigen 2 in various carcinomas[J]. Cancer Manag Res,2017,9:821-837.
- [4] 杨旭峰,雷龙春,成争艳.宫颈鳞癌组织 TROP2 蛋白的表达特点及其与预后的相关性[J].临床与病理杂志,2018,38(11):2371-2377.
- [5] 罗文杰,刘明华.靶向抑制胃癌细胞中 TROP2 基因的表达对胃癌细胞增殖及凋亡的影响研究[J].胃肠病学和肝病杂志,2017,26(12):1345-1349.
- [6] GOLDENBERG D M,STEIN R,SHARKEY R M. The emergence of trophoblast cell-surface antigen 2 (TROP-2) as a novel cancer target[J]. Oncotarget,2018,9(48):28989-29006.
- [7] LI X,TENG S,ZHANG Y,et al. TROP2 promotes proliferation,migration and metastasis of gallbladder cancer cells by regulating PI3K/AKT pathway and inducing EMT[J]. Oncotarget,2017,8(29):47052-47063.
- [8] 贾筱琴,缪俊俊,雍军,等. miR-148a 对肝癌细胞株侵袭和迁移的抑制作用及机制[J].中国癌症杂志,2014,24(6):412-417.
- [9] 周永清,王先锋,杜文杰.胃癌组织中 TROP2 蛋白的表达及其临床意义[J].皖南医学院学报,2018,37(4):328-331.
- [10] LI Z,JIANG X,ZHANG W. TROP2 overexpression promotes proliferation and invasion of lung adenocarcinoma cells[J]. Biochem Biophys Res Commun,2016,470(1):197-204.
- [11] 饶月丽,沈定,陈伟民,等. Trop2 过表达对人胃黏膜上皮细胞 GES-1 迁移能力的影响及机制[J].南京医科大学学报(自然科学版),2016,36(11):1300-1305.
- [12] ZHAO W,KUAI X,ZHOU X,et al. Trop2 is a potential biomarker for the promotion of EMT in human breast cancer[J]. Oncol Rep,2018,40(2):18-20.
- [13] 杨勇,苏国华,马力. TROP2 基因表达对食管癌细胞增殖及侵袭能力的影响[J].实用肿瘤杂志,2018,33(4):41-45.
- [14] 马水根,杨进,廖革望,等. TROP2 在卵巢浆液性囊腺癌中的表达及其与预后的关系[J].现代生物医学进展,2015,15(18):3530-3533.
- [15] 毛由军,贾玉清,连水金,等.结直肠癌中 Trop2 表达与临床病理特征及预后的关系[J].中华病理学杂志,2015,44(4):282-283.
- [16] 高晓,田伟,田延龙.食管癌病理特点及治疗预后的影响因素研究[J].中国医刊,2017,52(2):45-48.
- [17] 吴盛喜,罗何三,许鸿鹄,等.327 例临床 T4 期食管癌放疗患者的疗效及预后因素分析[J].肿瘤学杂志,2017,23(12):1064-1068.

(收稿日期:2019-10-13 修回日期:2020-02-25)

(上接第 1719 页)

- [5] BAI M,ZHOU M,HE L,et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy:an updated Meta analysis of RCTs[J]. Intens Care Med,2015,41(12):2098-2110.
- [6] 葛敏,陈成,宗秋燕.体外循环心脏直视术后连续性肾脏替代治疗中不同抗凝方案对凝血机能的影响[J].中国胸心血管外科临床杂志,2018,16(4):307-312.
- [7] 杨松涛,丁秋玲,李斌,等.不同抗凝技术在危重症患者实施连续性肾脏替代治疗中的应用比较[J].中日友好医院学报,2014,28(4):208-211.
- [8] RICO M P,FERNÁNDEZ SARMIENTO J,ROJAS VELA SQUEZ A M,et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children[J]. Pediatr Nephrol,2017,32(4):703-711.
- [9] 郭利涛,赵小利,刘昱,等.局部柠檬酸与低分子肝素在重症患者连续性肾脏替代治疗中的抗凝效果及其影响因素分析[J].中国医药,2017,12(11):1715-1719.
- [10] SCHMITZ M,JOANNIDIS M,CZOCK D,et al. Regional citrate anticoagulation in renal replacement therapy in the intensive care station[J]. Med Klin Intens Notfmed,2018,113(5):377-383.
- [11] 蒋美娜,王金柱,刘明晨,等.枸橼酸钠在连续性肾脏替代治疗中的应用[J].中华现代护理杂志,2018,24(1):44-49.
- [12] 郑静霞,艾琼,杨卫立,等.无肝素抗凝持续肾脏替代治疗中滤器使用寿命与患者原发病以及疾病危重程度之间的关系[J].广东医学,2011,32(21):2887-2888.
- [13] PERTICA N,CICCIARELLA L,CARRARO A,et al. Safety and efficacy of citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy for acute kidney injury after liver transplantation: a single-center experience[J]. Transpl Proc,2017,49(4):674-676.
- [14] 于斌,刘丽霞,邢冬,等.连续性肾脏替代治疗对合并急性肾损伤重症感染患者亚胺培南血药浓度的影响[J].中华危重病急救医学,2015,27(5):359-365.
- [15] 祝经韬,刘成产,刘如喜,等.局部枸橼酸抗凝在高危出血肾损伤患者 CRRT 治疗中应用效果观察[J].贵州医药,2019,43(1):76-78.

(收稿日期:2019-11-14 修回日期:2020-02-01)