

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2014.28.009

不同抗凝方案在严重脓毒血症血小板减少患者 CRRT 中的应用

杨德淑, 杨平[△], 张艳, 文玉明

(重庆市急救医疗中心重症医学科 400014)

摘要:目的 分析比较枸橼酸局部抗凝(RCA)、低分子肝素及无肝素抗凝3种方案在严重脓毒血症血小板减少患者连续性肾脏替代治疗(CRRT)中的应用效果及并发症发生情况。**方法** 回顾性分析36例入住重症监护室行CRRT治疗的严重脓毒血症血小板减少患者,CRRT治疗分别给予RCA、低分子肝素钙及无肝素3种抗凝方案,观察3组患者CRRT治疗中凝血功能、出血情况、血小板消耗、血滤效果、滤器使用情况及15、30 d病死率。**结果** RCA组和无肝素组凝血功能明显优于低分子肝素钙组($P < 0.05$),RCA组和无肝素组凝血功能差异无统计学意义($P > 0.05$);RCA组出血发生率、血小板消耗明显低于无肝素组和低分子肝素钙组($P < 0.05$);RCA组、低分子肝素钙组滤器使用时间明显长于无肝素组($P < 0.05$);血滤效果及15、30 d病死率3组差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 严重脓毒血症血小板减少患者行CRRT应用枸橼酸局部抗凝能降低出血风险、减少对血小板的消耗、延长滤器使用寿命,保证CRRT顺利有效地完成。

关键词: 毒血症;血小板减少;肾替代疗法;抗凝药

中图分类号:R459.7

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2014)28-3724-03

Different anticoagulant techniques in severe sepsis application of CRRT treatment in patients with thrombocytopenia

Yang Deshu, Yang Ping[△], Zhang Yan, Wen Yumin

(ICU of Chongqing Emergency Medical Center, Chongqing 400014, China)

Abstract: Objective To analyze and compare of regional citrate anticoagulation (RCA), low molecular weight heparin and heparin-free in severe sepsis patients with thrombocytopenia CRRT treatment effect and complication of the situation. **Methods** Retrospective analysis of 36 patients admitted to ICU CRRT therapy of severe sepsis in patients with thrombocytopenia was made. Nine patients were given RCA, 14 patients were given low-molecular-weight heparin calcium and 13 patients were given no heparin anticoagulation programme. And then observation of three groups of CRRT treatment of coagulation function in patients with platelet depletion, blood, bleeding conditions, filter effects, filter usage time, and 15-day, 30-day mortality were made. **Results** In RCA group and heparin-free group, coagulation blood features was significantly superior to low-molecular liver pigment calcium group ($P < 0.05$), there was no significant difference ($P > 0.05$) between RCA group and heparin-free group coagulation in blood features. Bleeding rate and platelet consumption in RCA group were significantly lower than that in heparin-free group and low molecular liver pigment group ($P < 0.05$). Filter usage life in RCA group and low molecular liver pigment group was obviously longer than that in heparin-free group ($P < 0.05$). There was no significant difference in filter effect, 15 days, 30 day fatality rate among the three groups ($P > 0.05$). **Conclusion** Severe sepsis in patients with thrombocytopenia in CRRT applications of regional citrate anticoagulation could reduce the risk of hemorrhage, reduced platelet consumption and longer filter usage time.

Key words: toxemia; thrombocytopenia; renal replacement therapy; anticoagulants

脓毒血症是重症监护室(ICU)患者死亡的常见原因之一,约50%患者合并急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)^[1]。脓毒血症AKI病死率达68.7%,明显高于无脏器损伤的脓毒症患者^[2]。近20年,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)在急救医学中的应用,对维持患者血流动力学稳态,纠正内环境紊乱,清除代谢废物发挥着重要作用^[3]。严重脓毒血症骨髓造血功能紊乱、外周血小板数量减少,而CRRT中肝素的应用导致血小板进一步消耗,严重出血倾向往往影响了CRRT治疗效果。目前临床上对于脓毒血症血小板减少CRRT治疗过程往往采取无肝素、低分子肝素钙和枸橼酸局部抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)以期减少对血小板的消耗,本研究就3种方法在本院的应用情况进行分析比较,报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析本院2009年3月至2014年1月间收住院严重脓毒血症合并血小板减少患者共49例,其中36例行CRRT治疗,RCA组9例,低分子肝素钙组14例,无肝素组13例。36例中男23例(无肝素组8例,RCA组7例,低分子肝素钙组8例),女13例(无肝素组5例,RCA组4例,低分子肝素钙组4例),3组患者性别、年龄、急性生理学及慢性健康状况评分-II(APACHE-II)评分差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 设备与材料 3组均应用德国贝朗床旁CRRT机,滤器使用聚砜膜高通透析器(PS-15)。

1.3 方法

1.3.1 抗凝方法 无肝素组采用传统的无肝素生理盐水冲

表 1 3 组患者 CRRT 治疗前后凝血功能、血小板消耗情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)		APTT(s)		血小板($\times 10^9/L$)	
	CRRT 前	CRRT 后	CRRT 前	CRRT 后	CRRT 前	CRRT 后
无肝素组	14.93 \pm 2.42	13.09 \pm 2.32	43.59 \pm 9.23	56.59 \pm 19.63	64.77 \pm 13.52	21.62 \pm 12.93
RCA 组	16.44 \pm 5.10	16.79 \pm 2.69	62.40 \pm 35.40	62.30 \pm 20.99	65.89 \pm 12.12	57.11 \pm 3.15
低分子肝素钙组	16.37 \pm 5.32	29.14 \pm 8.71	59.77 \pm 28.49	113.52 \pm 39.46	68.21 \pm 16.24	33.53 \pm 6.48

表 2 3 组血滤效果及滤器使用寿命比较($\bar{x} \pm s$)

组别	pH		BUN(mmol/L)		Cr(μ mol/L)	
	CRRT 前	CRRT 后	CRRT 前	CRRT 后	CRRT 前	CRRT 后
无肝素组	7.29 \pm 0.68	7.37 \pm 0.30	25.29 \pm 5.81	18.45 \pm 4.59	341.1 \pm 96.7	208.7 \pm 115.2
RCA 组	7.34 \pm 0.59	7.38 \pm 0.24	20.51 \pm 7.05	15.82 \pm 9.37	266.7 \pm 109.9	157.9 \pm 151.8
低分子肝素钙组	7.31 \pm 0.52	7.35 \pm 0.33	22.47 \pm 5.33	14.39 \pm 6.64	279.6 \pm 88.3	182.4 \pm 103.2

续表 2 3 组血滤效果及滤器使用寿命比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CK-MB(U/L)		TB(μ mol/L)		滤器使用时间(h)
	CRRT 前	CRRT 后	CRRT 前	CRRT 后	
无肝素组	82.69 \pm 35.96	53.46 \pm 25.89	56.63 \pm 39.67	39.17 \pm 35.19	19.87 \pm 4.13
RCA 组	62.44 \pm 29.31	21.11 \pm 12.74	33.81 \pm 23.36	22.62 \pm 31.23	34.11 \pm 13.17
低分子肝素钙组	67.31 \pm 26.48	41.69 \pm 18.27	39.74 \pm 22.53	24.36 \pm 17.45	31.46 \pm 15.91

洗,每 60 分钟用生理盐水 250 mL 冲洗管路,超滤量中包括冲洗总量;RCA 组采用体外局部枸橼酸抗凝法,即将浓度为 3 mmol/L 的枸橼酸从血管的动脉端输入,输入速度为血流速的 2.5%;外周静脉补充 10%葡萄糖酸钙,速度为枸橼酸钠流速的 6.1%。低分子肝素钙组,初始剂量 15~20 U/kg,追加剂量 5~10 U/(kg·h),依据部分活化凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)即时监测以及血管路动静脉压变化、管路、滤器凝血情况调整剂量,在治疗结束前 1~2 h 停用。

1.3.2 RCA 抗凝方案调整方法 根据滤器后离子钙和外周离子钙调节枸橼酸钠和葡萄糖酸钙泵入剂量:(1)滤器后离子钙小于 0.20 mmol/L,枸橼酸钠降低 5.0 mL/h,(2)滤器后离子钙 0.20~0.40 mmol/L,枸橼酸钠维持初始泵速,(3)滤器后离子钙 0.41~0.50 mmol/L,枸橼酸钠增加 5.0 mL/h,(4)滤器后离子钙大于 0.5 mmol/L,枸橼酸钠增加 10.0 mL/h;(1)外周离子钙大于 1.45 mmol/L,葡萄糖酸钙降低 6.10 mL/h,(2)外周离子钙 1.21 mmol/L,葡萄糖酸钙降低 3.10 mL/h,(3)外周离子钙 1.00~1.20 mmol/L,葡萄糖酸钙维持初始泵速,(4)外周离子钙 0.90~1.00 mmol/L,葡萄糖酸钙增加 3.10 mL/h,(5)外周离子钙小于 0.90 mmol/L,葡萄糖酸钙推注 31.00 mg/kg 同时泵速增加 6.10 mL/h。

1.4 观察指标 监测 3 组患者 CRRT 治疗前后凝血酶原时间(PT)、APTT、血小板数目、pH、尿素氮(BUN)、肌酐(Cr)、总胆红素(TB)、肌酸激酶同工酶(CK-MB),统计滤器使用时间、出血并发症情况、15、30 d 病死率。

1.5 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对所得数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,行 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 3 组患者 CRRT 治疗前后凝血功能、血小板消耗情况比较 3 组 CRRT 前凝血功能及血小板数量差异无统计学意义($P > 0.05$);CRRT 后 RCA 组和无肝素组凝血功能明显优于低分子肝素钙组($P < 0.05$),RCA 组和无肝素组凝血功能差异无统计学意义($P > 0.05$),RCA 组血小板数量明显高于无肝素组和低分子肝素钙组($P < 0.05$),见表 1。

2.2 3 组血滤效果及滤器使用寿命比较 3 组行 CRRT 治疗前 pH、BUN、Cr、CK-MB、TB 比较差异无统计学意义($P > 0.05$);CRRT 后 RCA 组 CK-MB 较无肝素组、低分子肝素钙组明显降低($P < 0.05$),CRRT 后 3 组 pH、BUN、Cr、TB 差异无统计学意义($P > 0.05$);RCA 组、低分子肝素钙组滤器使用时间明显长于无肝素组,差异有统计学意义($P < 0.05$),见表 2。

2.3 3 组出血情况及 15、30 d 病死率比较 无肝素组 13 例患者中 8 例合并消化道或气道出血(8/13),低分子肝素钙组 14 例患者中 8 例合并消化道或气道出血(8/14),RCA 组 9 例患者中 1 例合并消化道出血(1/9),3 组比较 RCA 组出血发生率明显低于其他两组,差异有统计学意义($P < 0.05$);无肝素组 15 d 病死率 23.08%(3/13)、30 d 病死率 38.46(5/13);低分子肝素钙组 15 d 病死率 35.71%(5/14);30 d 病死率 42.86%(6/14),RCA 组 15 d 病死率及 30 d 病死率均为 22.22%(2/9),3 组 15 d 及 30 d 病死率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨 论

脓毒血症是由于感染所致全身炎症反应综合征(SIRS),易导致多脏器功能损害,严重威胁患者生命^[4]。CRRT 由于其

血流动力学平稳,保证足够的液体清除等因素,在严重脓毒症患者抢救中,发挥其独特的优势^[5]。

CRRT 作为一种非体外循环技术,在大多数情况下需要抗凝治疗,抗凝使用普通肝素在一定程度上会损失血小板^[6],而严重脓毒症患者骨髓造血系统受抑制,骨髓巨核细胞系成熟障碍血小板生成减少,同时严重感染导致凝血功能障碍,大量微血栓形成血小板消耗过度致血小板数量急剧下降^[7-8]。因此选择合理的抗凝方案对于严重脓毒症血小板减少患者 CRRT 治疗的安全性和有效性至关重要。现临床上对于严重脓毒症血小板减少患者 CRRT 抗凝方案选择主要集中在:枸橼酸、低分子肝素、阿加曲班、前列环素和无肝素几种。目前应用较多的是枸橼酸、低分子肝素和无肝素 3 种方案,故本次研究主要针对此 3 种方案进行比较。

RCA 中枸橼酸通过螯合钙离子使局部离子钙浓度降低,阻断凝血酶原转变为凝血酶,从而起到抗凝作用^[9]。该过程可逆。只要补充足量离子钙即可恢复正常的凝血功能。RCA 在体外起到抗凝作用,具有避免全身抗凝的特性,抗凝效果确切。且能够延长透析器寿命,提高滤器的组织相容性。此外,枸橼酸是人体生理性物质,生物相容性好,无肝素相关的白细胞、血小板降低。降低离子钙后,还可抑制补体激活,改善膜的生物相容性,具有抗炎和抗氧化作用^[10-13]。

低分子肝素为普通肝素经酶解后纯化得到,与凝血酶 II a 的亲和力下降,抗凝作用减弱;同时与抗凝血酶 III 的结合力增强可迅速灭活凝血因子 Xa,从而保留了抗栓活性^[14]。但从本次研究结果看,使用低分子肝素抗凝对严重脓毒症患者凝血功能的影响及对血小板的损失与理论不符,原因考虑与入组患者本身合并凝血功能异常和血小板减少,感染未得到控制导致凝血功能障碍进一步加重、微血栓的形成致使血小板进一步消耗。另外入组样本量太少,存在抽样误差可能。但使用低分子肝素抗凝无特定的药物中和,监测手段的复杂为其临床应用带来了困难^[15]。

本研究结果提示 3 种抗凝方案在血液滤过效果、病死率方面差异无统计学意义($P>0.05$),考虑其原因与以下几方面有关:(1)抗凝方案不同,只影响患者凝血功能及滤器使用寿命,调整抗凝药物和更换滤器可保证滤过治疗的效果;(2)本试验仅针对不同抗凝方案进行观察比较,未进行不同滤器和流量的比较,单纯调整抗凝方案对预后改善价值小;(3)样本量小,存在抽样误差可能。

综上所述,对于严重脓毒症合并血小板减少患者 CRRT 治疗采取枸橼酸体外局部抗凝是目前较为合理、安全的抗凝方案。但由于其对护理操作和监管要求高,其在临床推广有一定难度,故此方案在本地区临床应用中尚未完全推广开。本次研究选取病例数偏少,望后续联合多中心留取更大数量的样本研究以充分验证枸橼酸体外局部抗凝在严重脓毒症血小板减少患者 CRRT 治疗中的安全性、有效性。

参考文献:

[1] 刘运,杨立川,臧丽,等.危重患者急性肾损伤危险因素分析[J].中国实用内科杂志,2012,32(1):65-67.

- [2] Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock—a significant independent risk factor for mortality: result from the German prevalence study [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2008, 23(3):904-909.
- [3] Ronco C, Levin A, Warnock DG, et al. Improving outcomes from acute kidney injury (AKI): Report on an initiative [J]. *J Artif Organs*, 2007, 30(5):373-376.
- [4] 祖建,霍锐,陈光辉.重症监护病房 236 例脓症患者临床资料回顾性研究 [J]. *重庆医学*, 2013, 42(27):3300-3302.
- [5] 许涛,盛晓华,崔勇平,等. CRRT 在脓毒症急性肾损伤患者救治中的临床研究 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12(12):646-650.
- [6] 赵德龙,孙雪峰.维持性血液透析患者肝素诱导血小板减少症的研究进展 [J]. *中国血液净化*, 2013, 12(11):625-627.
- [7] Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low level of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis [J]. *Chest*, 2001, 120(3):915-922.
- [8] Levi M. Disseminate intravascular coagulation [J]. *Crit Care Med*, 2007, 35(9):2191-2195.
- [9] 龚德华,季大玺,徐斌.在严重出血倾向重危患者应用枸橼酸抗凝进行连续性静脉静脉血液滤过治疗 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2002, 11(6):510-514.
- [10] Evenepoel P, Dejegere T, Verhamme P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding [J]. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5):642-649.
- [11] 贾利宁,桂保松.枸橼酸钠抗凝在血液净化中的应用进展 [J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2006, 7(4):7-10.
- [12] Bos JC, Grooteman MP, van Houte AJ, et al. Low polymorphonuclear cell degranulation during citrate anticoagulation: a comparison between citrate and heparin dialysis [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1997, 12(7):1397-1393.
- [13] Dhondt A, Vanholder R, Tielemans C, et al. Effect of regional citrate anticoagulation on leucopenia, complement activation, and expression of leukocyte surface molecules during hemodialysis with unmodified cellulose membranes [J]. *Nephron*, 2000, 85(4):334-342.
- [14] 吴璟奕,毛恩强,汤耀卿.危重病血液净化中的抗凝研究进展 [J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2011, 9(2):17-21
- [15] 陈姚,陈世明,高清.连续性血液净化在 ICU 的应用研究进展 [J]. *中国急救复苏与灾害医学杂志*, 2013, 8(6):563-563.

(收稿日期:2014-05-18 修回日期:2014-06-24)