论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2023.01.007
网络首发 https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20221128.1751.020.html(2022-11-29)

枸橼酸钠抗凝在出血高风险患者行 DFPP 治疗中的效果观察*

高 超,杨 雯,吴 亿△
(陆军军医大学第一附属医院肾脏内科,重庆 400038)

[摘要] **目的** 探讨枸橼酸钠抗凝在出血高风险患者行双重滤过血浆置换术(DFPP)治疗中的效果。**方法** 选取 6 例有活动性出血或潜在出血风险的患者,均采用 4%枸橼酸钠抗凝。在体外循环动脉端泵入 4%枸橼酸钠,静脉端泵入 10%葡萄糖酸钙;治疗过程中密切监测血气分析指标、电解质,体外循环管路、血浆分离器的凝血情况。**结果** 6 例患者 30 次枸橼酸钠抗凝 DFPP 治疗均顺利完成,其中 1 级凝血 5 次,2 级凝血 10 次。在治疗前、治疗 2 h、治疗结束后 Ca^{2+} 浓度在目标值范围内;治疗结束时 pH、HCO_3^- 较治疗前升高,但无碱中毒表现。**结论** 枸橼酸钠抗凝可以有效且安全地应用于出血高风险患者 DFPP 治疗中,治疗过程需要严密监测血气分析指标变化,将枸橼酸钠和钙剂输注的速度相应地进行调整,避免出现离子水平紊乱。

[关键词] 双重血浆置换;枸橼酸钠;抗凝;有效性;安全性
[中图法分类号] R473.5 [文献标识码] A [文章编号] 1671-8348(2023)01-0031-03

Effect observation of sodium citrate anticoagulation in DFPP treatment in patients with high bleeding risk*

GAO Chao, YANG Wen, WU Yi△
(*Department of Nephrology, First Affiliated Hospital of Army Military Medical University, Chongqing* 400038, *China*)

[**Abstract**] **Objective** To explore the effect of sodium citrate anticoagulation in double filtration plasma exchange (DFPP) treatment in the patients with high bleeding risk. **Methods** Six patients with active bleeding or potential bleeding risk were selected and received a total of 30 times of DFPP, in which 4% sodium citrate anticoagulation was adopted. 4% sodium citrate was pumped at the arterial end of the extracorporeal circulation, and 10% calcium gluconate was pumped at the venous end; blood gas analysis, electrolytes, coagulation of the extracorporeal circulation pipeline and plasma separator were closely monitored during the treatment. **Results** Thirty times of DFPP with sodium citrate anticoagulation were successfully completed in 6 cases, including 5 cases of grade 1 coagulation and 10 cases of grade 2 coagulation. The peripheral blood gas analysis of the patients before the treatment, at 2 h after treatment and after treatment showed that the blood calcium was within the target value range; at the end of treatment, pH and HCO_3^- were increased slightly compare with before treatment beginning, but there was no manifestation of alkalosis. **Conclusion** Sodium citrate anticoagulation can be effectively and safely applied in DFPP of the patients with high bleeding risk. During the treatment process, it is necessary to closely monitor the changes of blood gas analysis, and correspondingly adjust the infusion speed of citric acid and calcium agent accordingly to avoid the appearance of ion level disorder.

[**Key words**] double filtration plasmapheresis; sodium citrate; anticoagulation; effectiveness; safety

双重滤过血浆置换术(double filtmtion plasmapheresis,DFPP)是指通过分离原理清除致病性大分子血浆蛋白成分(自身抗体、免疫复合物、脂蛋白、纤维蛋白原、α2-巨球蛋白),同时保留白蛋白、水和电解质等血浆成分的一种技术[1]。DFPP 是一种体外循环血液净化治疗,为保证体外循环治疗的顺利进行需要应用抗凝剂。局部枸橼酸钠抗凝治疗体外抗凝效果确切,不影响患者体内凝血功能,在高危出血风险

* 基金项目:重庆市科卫联合医学科研项目(2020MSXM068)。 作者简介:高超(1988—),主管护师,学士,主要从事血液净化研究。
△ 通信作者,E-mail:957717924@qq.com。

患者血液净化治疗中显现出良好的有效性和安全性[2]。国内外指南中也推荐在无枸橼酸钠禁忌证时，将枸橼酸钠体外抗凝作为连续性肾脏替代治疗的首选抗凝方式[3-5]。但枸橼酸钠抗凝在 DFPP 临床应用尚无统一的推荐方案，本研究对有活动性出血或高危出血风险需要 DFPP 治疗患者应用枸橼酸钠抗凝，探讨其有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2020 年 6 月至 2021 年 7 月本院血液净化中心在枸橼酸钠抗凝下接受 DFPP 治疗的 6 例患者为研究对象。纳入标准：(1)年龄≥18 岁；(2)有活动性出血或高危出血风险；(3)行 DFPP 治疗。排除标准：严重肝功能异常、低血压、低氧血症。本研究经医院伦理委员会批准[(B)KY2021155]，所有患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 DFPP 治疗

采用德国贝朗 CRRT，日本旭化成 OP-08W 血浆分离器(一级膜)，日本旭化成 EC-20W 血浆成分分离器(二级膜)。经右侧颈内静脉或右侧股静脉建立血管通路，由中心静脉导管动脉端引血、静脉端回血建立体外循环，禁止反接以避免再循环[6-7]。血浆置换开始时，血浆分离器端先以 80 mL/min 血流速度进行全血自循环 5 min，观察正常后再进入血浆分离程序，5 min 无反应后再将血流速度调至 120 mL/min，血浆分离速度 25～30 mL/min，血浆成分分离速度≤血浆分离速度 10%～15%，以新鲜血浆为置换液，置换液量 400～600 mL；每次处理血浆量为患者血浆容量 1.5～2.0 倍[8-9]，血浆容量＝(1－细胞压积)×体重(kg)×6.5%，治疗时间为 3 h。

1.2.2 枸橼酸钠抗凝

4%枸橼酸钠的初始泵入速度 120 mL/h、血流速度 120 mL/min，应用微量泵补充葡萄糖酸钙(10%)，泵速 15 mL/h，于深静脉置管连接三通接头泵入患者体内。根据抗凝前后 Ca^{2+} 浓度调节枸橼酸钠及葡萄糖酸钙泵入速度[10-11]。枸橼酸钠调整方案：滤器后 Ca^{2+} 浓度 0.20～＜0.46 mmol/L，泵入速度维持不变；滤器后 Ca^{2+} 浓度 0.46～0.50 mmol/L，增加 5 mL/h；滤器后 Ca^{2+} 浓度＞0.50 mmol/L，泵入速度增加 10 mL/h。葡萄糖酸钙调整方案：体内 Ca^{2+} 浓度 1.00～1.35 mmol/L，泵入速度不变；体内 Ca^{2+} 浓度 0.90～＜1.00 mmol/L，泵入速度增加 3.1 mL/h；体内 Ca^{2+} 浓度＜0.90 mmol/L，泵入速度增加 6.1 mL/h。

1.2.3 抗凝有效性观察

在治疗过程中密切观察静脉压及跨膜压的变化，有无因跨膜压＞100 mm Hg 或体外循环出现凝血导致治疗非计划终止事件发生。治疗 15 min、2 h 时监测滤器后 Ca^{2+} 浓度，目标值为 0.25～0.35 mmol/L；治疗结束生理盐水回血后，目测评估血浆分离器和体外循环管路的凝血情况[12-13]：0 级为血浆分离器及管路无凝血或数条纤维凝血，Ⅰ级为血浆分离器及管路部分凝血或成束纤维凝血，Ⅱ级为血浆分离器及管路严重凝血或半数以上纤维凝血，Ⅲ级为需换血浆分离器。

1.2.4 抗凝安全性观察

在治疗过程中及治疗结束后密切观察患者有无出血或原有出血有无加重；患者是否出现口唇、指尖麻木及手足抽搐等枸橼酸钠蓄积中毒不良事件。治疗前、治疗 2 h、治疗结束后监测患者的外周血气分析指标和电解质变化，Ca^{2+} 浓度目标值为 1.00～1.35 mmol/L。

1.3 统计学处理

采用 SPSS23.0 统计软件进行分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，比较采用多个相关样本非参数检验，以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

6 例患者顺利完成 30 次 DFPP 治疗，无因跨膜压＞100 mm Hg 或体外循环出现凝血导致治疗非计划终止事件发生。1 级凝血 5 次，2 级凝血 10 次。6 例患者均未出现因枸橼酸钠抗凝导致的出血或出血加重。患者治疗过程中生命体征平稳，无口唇、指尖麻木及手足抽搐等。

治疗 15 min、2 h 时监测滤器后 Ca^{2+} 浓度分别为(0.39±0.04)、(0.37±0.04)mmol/L。治疗前、治疗 2 h、治疗结束后 Ca^{2+} 浓度在目标值范围内，治疗结束时 pH、HCO_3^- 较治疗前升高($P<0.05$)，但无碱中毒表现，见表 1。

表 1 治疗前后外周血气分析指标及电解质变化($\bar{x}\pm s$)

时间	pH	PCO_2(mm Hg)	HCO_3^-(mm Hg)	BE 值	Ca^{2+}(mmol/L)	Na^+(mmol/L)
治疗前	7.39±0.03	36.85±2.88	23.49±1.19	－0.60±1.65	1.15±0.08	139.60±2.22
治疗 2 h	7.41±0.02	38.52±3.44	25.18±1.67	0.87±1.79	1.07±0.05	141.36±2.27
治疗结束后	7.42±0.03	39.36±3.36	25.51±1.04	1.67±1.39	1.06±0.05	142.00±1.55
F	39.31	23.75	42.47	38.21	36.96	27.35
P	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001	＜0.001

3 讨 论

与全身肝素抗凝相比，枸橼酸钠抗凝是一种安全有效的抗凝技术，它可以延长过滤器的运行时间，减少出血并发症[14]，因此，在血液净化领域的应用广泛。然而，在 DFPP 治疗中局部枸橼酸钠抗凝的应用并无统一的规范指南。

枸橼酸钠通过螯合 Ca^{2+} 抑制了参与凝血的级联反应的多个步骤从而发挥抗凝作用，枸橼酸钠螯合 Ca^{2+} 在肝脏、肌肉和肾皮质经过三羧酸循环代谢，将 Ca^{2+} 释放到患者的血液中，从而达到体外循环的局部抗凝[15]。局部枸橼酸钠抗凝 DFPP 体外循环的关键环节是调节 Ca^{2+} 的局部浓度。有研究表明，滤器后 Ca^{2+} 浓度低于 0.4 mmol/L 时可产生抗凝效果，且 Ca^{2+} 浓度越低，抗凝效果越好，根据滤器后 Ca^{2+} 浓度调整枸橼酸钠泵入速度可逐渐优化抗凝效果[16]。吴道诩等[6]研究显示：Ca^{2+} 浓度控制在 0.45 mmol/L 以下时，就可以达到很好的抗凝效果，这与本研究结果相一致；治疗结束后血浆分离器及血路管凝血情况观察的结果也证实了枸橼酸钠抗凝在 DFPP 治疗中的有效性。

局部枸橼酸钠抗凝 DFPP 的安全性也是治疗中必须注意的；虽然枸橼酸钠抗凝有诸多优势，但应用不当，可引起枸橼酸钠蓄积中毒[17]，发生低钙血症、代谢性酸中毒等不良反应[13]。新鲜冰冻血浆亦含有枸橼酸钠制剂，会增加低钙血症及枸橼酸钠蓄积风险[18]；有研究表明，采用枸橼酸钠抗凝或血浆置换液时低钙血症发生率达 9.1%[19]；因此，需在治疗中严格监测体内 Ca^{2+} 浓度；根据检测结果，将枸橼酸钠和钙剂输注的速度相应地进行调整[20-21]，避免出现离子水平紊乱。本研究结果显示：治疗前后血清 Ca^{2+} 浓度均在正常范围，未出现低钙血症。穆春凯等[22]研究认为，在连续性血液透析滤过时按照高剂量（血流速度×1.5）的初始速度给予 4%枸橼酸钠抗凝，更有利于血液净化治疗的进行，但增加枸橼酸钠的剂量会增加枸橼酸钠在体内蓄积风险，进而出现代谢性碱中毒等不良反应，而本研究中，4%枸橼酸钠泵入速度 120 mL/h、血流速度 120 mL/min，枸橼酸钠剂量较小，降低了枸橼酸钠蓄积导致代谢性碱中毒等不良反应的发生，而血气分析结果也证实上述治疗方案的安全性。

本研究显示，枸橼酸钠抗凝可以安全、有效的应用于出血高风险患者 DFPP 治疗中，治疗过程中应当严密监测血气分析指标及相关离子的变化，以减少并发症。

参考文献

[1] PADMANABHAN A, CONNELLY-SMITH L, AQUI N, et al. Guidelines on the use of the ra-peutic apheresis in clinical practice-evidence-based appmach from the writing committee of the American Society for Apheresis: the eighth special issue[J]. J Clin, 2019, 34(3): 171-180.

[2] BRANDENBURGER T, DICIMSKI T, SLOWINSKI T, et al. Renal replacement therap and anticoagulation[J]. Best Practice Res Clin Anaesthesiol, 2017, 31(3): 387-401.

[3] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): 179-184.

[4] 陈香美，孙雪峰，张利，等. 挤压综合征急性肾损伤诊治的专家共识[J]. 中华医学杂志，2013，93(17)：1297-1300.

[5] 张海涛，王冀，杜雨，等. 心脏外科围手术期连续性肾脏替代治疗专家共识[J]. 中华医学杂志，2019，99(5)：321-328.

[6] 吴道诩，贾晓玉，谭颖，等. 局部枸橼酸钠抗凝在单重血浆置换中的临床应用[J]. 中华肾脏病杂志，2020，36(11)：866-869.

[7] 姜变通，张志刚，靳修，等. 枸橼酸用于 CRRT 局部抗凝时的离子钙管理的研究进展[J]. 中国血液净化，2019，18(8)：553-556.

[8] 廖琪，蒋秋艳，熊艳，等. 双重膜滤过式血浆置换清除肾移植受者供体特异性抗体的临床观察[J]. 器官移植，2017，8(6)：455-459.

[9] 章海涛，谌达程，周敏林，等. 双重血浆置换治疗伴血栓性微血管病狼疮性肾炎的临床疗效[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志，2019，28(3)：201-206.

[10] GHANNOUM M, NOLIN T D, LAVERGNE V, et al. Blood purification in toxicology: nephrology's ugly duckling[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2011, 18(3): 160-166.

[11] GARLICH F M, GOLDFARB D S. Have advances in extracorporeal removal techniques changed the indications for their use in poisonings[J]. Adv Chronic Kidney Dis, 2011, 18(3): 172-179.

[12] BAKKER A J, BOERMA E C, KEIDEL H, et al. Detection of citrate over-dose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venove-nous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium[J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(8): 962-966.

[13] 葛勤敏，潘曙明，曹钰，等. 血液净化急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志，2017，26(1)：24-36.

[14] 胡新，毛智，周飞虎. 枸橼酸抗凝在重症患者连续血液净化中的应用进展[J]. 武警医学，2021，32(1)：78-81.

（下转第 38 页）

TEN B R, et al. Compensation for light loss resulting from filtering by macular pigment: relation to the S-cone pathway[J]. Optom Vis Sci, 2006, 83(12): 887-894.
[4] BRUE C, LUCIANI F, CELANI S, et al. Resonance raman spectroscopic measurement of macular carotenoids in normal and myopic eyes of young European subjects[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(13): 3796-3800.
[5] 童念庭，吴星伟，张薇，等. 青年国人黄斑色素密度与眼轴长度的相关性研究[J]. 中华眼底病杂志，2017，27(5)：486-488.
[6] NEELAM K, NOLAN J, LOANE E, et al. Macular pigment and ocular biometry[J]. Vision Res, 2006, 46(13): 2149-2156.
[7] WOLF-SCHNURRBUSCH U E, ROOSLI N, WEYERMANN E, et al. Ethnic differences in macular pigment density and distribution[J]. Invest Ophthalmol, 2007, 48(8): 3783-3787.
[8] HAMMOND B R, CIULLA T A, SNODDERLY D M. Macular pigment density is reduced in obese subjects[J]. Invest Ophthalmol, 2002, 43(1): 47-50.
[9] 屠颖，魏文斌，周丹，等. 病理性近视眼的黄斑形态和功能变化特征[J]. 中华眼科杂志，2008，44(9)：794-799.
[10] BENOUDIS L, INGRAND P, JEAU J, et al. Relationships between macular pigment optical density and lacquer cracks in high myopia[J]. J Fr Ophtalmol, 2016, 39(7): 615-621.
[11] ZHANG Z W, HE X G, ZHU J F, et al. Macular measurements using optical coherence tomography in healthy Chinese school age children [J]. Invest Ophthalmol, 2011, 52(9): 6377-6383.
[12] LUO H D, GAZZARD G, FONG A, et al. Myopia, axial length and OCT characteristics of the macular in Singaporean children [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2006, 47(7): 2773-2781.
[13] DUBIS A M, MCALLISTER J T, CARROLL J. Reconstructing foveal pit morphology from optical coherence tomography imaging[J]. Br J Ophthalmol, 2009, 93(9): 1223-1227.
[14] LIEW S H M, GILBERT C E, SPECTOR T D, et al. Central retinal thickness is positively correlated with macular pigment optical density [J]. Exp Eye Res, 2006, 82(5): 915-920.
[15] LEE H N, ISMAIL F, SUDARNO R, 等. 黄斑色素光学密度、中央黄斑厚度与体重指数的关系(英文)[J]. 国际眼科杂志，2019，19(5)：709-713.

(收稿日期：2022-05-08 修回日期：2022-10-08)

(上接第 33 页)

[15] KIRWAN C J, HUTCHISON R, GHABINA S, et al. Implementa-tion of a simplified regional citrate anticoagulation protocol for post-dilution continuous hemofiltrationusing a bicarbonate buffered, calcium containing replacement solution[J]. Blood Purif, 2016, 42(4): 349-355.
[16] OUDEMANS-VAN STRAATEN H M, KELLUM J A, BELLOMO R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy heparin or citrate[J]. Crit Care, 2011, 15(1): 202.
[17] 张永志，吴岚，毕晓红，等. 枸橼酸钠抗凝在血液滤过治疗中的临床观察[J]. 临床肾脏病，2019，19(9)：694-696.
[18] WEINSTEIN R. Hypocalcemic toxicity and atypical reactions in therapeutic plasma exchange[J]. J Clin Apher, 2001, 16(4): 210-211.
[19] ZHAO Y, GARRITY D, GRAVES M, et al. Optimization of in-fusional calcium gluconate for prevention of hypocalcemic reactions during therapeutic plasma exchange[J]. J Clin Apher, 2019, 34(6): 656-660.
[20] DEGRAEVE A, DANSE E, LATERRE P F, et al. Regional citrate anticoagulation and influence of recirculation on ionized calcium levels in the circuit[J]. J Artif Organs, 2019, 22(4): 341-344.
[21] POH C B, TAN P C, KAM J W, et al. Regional citrate anticoagulation for continouus renal replacement therapy-a safe and effective low dose protocol[J]. Nephrology (Carlton), 2020, 25(4): 305-313.
[22] 穆春凯，王勇强，高红梅，等. 连续静脉-静脉血液滤过时局部枸橼酸钠抗凝初始剂量的探讨[J]. 中国急救医学，2020，40(2)：137-141.

(收稿日期：2022-04-22 修回日期：2022-09-22)