

· 临床研究 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2024.05.007

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240201.1526.004\(2024-02-01\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1097.R.20240201.1526.004(2024-02-01))

IHD 双段枸橼酸抗凝时非计划下机预测模型的构建*

王欢, 谢攀, 高超, 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** 研究间歇性血液透析(IHD)双段枸橼酸抗凝的危险因素并建立非计划下机预测模型。**方法** 采用回顾性分析,将2019年1月至2023年2月该院行IHD使用双段枸橼酸抗凝34例患者的118例次治疗纳入研究。根据该例次治疗是否由于体外循环管路凝血而未达到治疗时间,将118例次治疗分为计划下机组($n=111$)和非计划下机组($n=7$)。采用单因素及多因素logistic回归分析非计划下机的危险因素,并建立风险预测模型,采用受试者工作特征(ROC)曲线分析回归模型的预测价值。**结果** 单因素分析结果显示,计划下机组与非计划下机组血细胞比容(HCT)、PLT、活化部分凝血活酶时间(APTT),以及治疗模式等方面比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析结果显示,HCT、APTT是非计划下机的独立影响因素($P<0.05$)。以A表示HCT水平,B表示APTT水平,预测模型 $\text{Logit}(P)=1.304+0.206\times A-0.378\times B$ 。预测模型ROC曲线下面积(AUC)为0.912(95%CI:0.825~0.995, $P<0.001$),约登指数最大值为0.782,cut off值为0.113,灵敏度为85.7%,特异度为92.5%。**结论** 通过多因素logistic回归分析建立的预测模型可对双段法IHD治疗是否发生凝血作出初步判断。

[关键词] 枸橼酸;预测模型;凝血;间歇性血液透析;血液透析滤过

[中图法分类号] R459.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2024)05-0677-05

Construction of unplanned offline prediction model for IHD two-stage citrate anticoagulation*

WANG Huan, XIE Pan, GAO Chao, WU Yi[△]

(Department of Nephrology, the First Affiliated Hospital of Army Medical University, Chongqing 400038, China)

[Abstract] **Objective** To study the risk factors of two-stage citrate anticoagulation in intermittent hemodialysis (IHD) and to establish an unplanned offline prediction model. **Methods** A retrospective analysis was conducted to include 34 patients and 118 times of treatment with two-stage citrate anticoagulation for IHD in the hospital from January 2019 to February 2023. According to whether the treatment did not reach the treatment time due to the coagulation of the extracorporeal circulation pipeline, 118 treatments were divided into the planned units ($n=111$) and the unplanned units ($n=7$). Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to analyze the risk factors of unplanned weaning, and a risk prediction model was established. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the predictive value of the regression model. **Results** Univariate analysis showed that there were statistically significant differences in hematocrit (HCT), platelet count (PLT), activated partial thromboplastin time (APTT), and treatment mode between the planned and unplanned units ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that HCT and APTT were independent influencing factors for unplanned weaning ($P<0.05$). The HCT level was represented by A, the APTT level was represented by B, and the prediction model was: $\text{Logit}(P)=1.304+0.206\times A-0.378\times B$. The area under the ROC curve (AUC) of the prediction model was 0.912 (95%CI:0.825-0.995, $P<0.001$), the maximum Youden index was 0.782, the cut off value was 0.113, the sensitivity was 85.7%, and the specificity was 92.5%. **Conclusion** The prediction model established by multivariate logistic regression analysis can make a preliminary judgment on whether coagulation occurs in two-stage IHD treatment.

[Key words] citrate; prediction model; coagulation; intermittent hemodialysis; hemodiafiltration

间歇性血液透析 (intermittent hemodialysis, IHD) 患者围手术期管理在诸如甲状旁腺切除术、血管通路手术、创伤或肾移植等手术中非常重要, IHD 患者出现严重凝血中断可能无法达到足够的透析剂量^[1]。此外, 存在其他高出血风险的急慢性肾损伤患者也需要 IHD 治疗, 这使得 IHD 有效抗凝成为不可忽视的因素。钙离子是内源性和外源性凝血级联反应的必要元素, 枸橼酸通过螯合离子钙抑制凝固级联反应来达到局部抗凝目的^[2], 在没有全身影响的情况下可抑制血液凝固。与肝素比较, 枸橼酸可降低出血风险并通过延长过滤器寿命降低输血需求^[3]。目前, 研究者们制订包括无钙透析液和含钙透析液的多种局部枸橼酸抗凝方案^[4-5]。采用含钙透析液时, 透析液中钙离子向血液侧发生弥散, 有助于维持体内钙离子水平正常, 减少低钙风险。枸橼酸钙复合物的相对分子质量约为 300×10^3 , 20%~60% 的枸橼酸钙络合物通过血液过滤器清除, 使得静脉壶容易发生凝血。双段枸橼酸抗凝 (滤器前后分别泵注总量的 80% 及 20%) 与单段比较, 可明显降低静脉壶凝血发生率^[6]。使用双段枸橼酸抗凝的 IHD 治疗过程中, 仍存在多种原因导致 IHD 提前中止, 不仅影响危重症患者的治疗效果, 使患者血液丢失, 加重患者及家属的经济与心理负担, 也会增加了医护人员的工作量, 加大医疗资源的浪费^[7]。由于 IHD 枸橼酸抗凝没有相关指南, 临床普遍采用试错法进行治疗。然而, 频繁的采样和人工干预仍然限制了枸橼酸抗凝在临床实践中的应用^[8]。因此, 需构建 IHD 使用双段枸橼酸抗凝时非计划下机预测模型, 寻找非计划下机的危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采用回顾性分析, 纳入 2019 年 1 月至 2023 年 2 月本院行 IHD 使用双段枸橼酸抗凝的 34 例患者、118 例次治疗作为研究对象, 根据患者是否达到治疗时间分为计划下机组 ($n=111$) 和非计划下机组 ($n=7$)。非计划下机是指体外循环发生凝血而未达到治疗时间。纳入标准: (1) 年龄 18~<70 岁, 性别不限; (2) 急性或慢性肾功能衰竭且行 IHD 患者; (3) 有出血风险或活动性出血者, 包括 $PLT < 50 \times 10^9/L$, 凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) > 15 s 或活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplasting time, APTT) > 60 s, 存在上消化道出血、脑出血、牙龈出血、咯血、皮肤黏膜出血、月经期等活动性出血, 外科手术后 < 24 h; (4) 对本研究两种抗凝方式监测均愿意接受; (5) 使用枸橼酸抗凝的普通 IHD 患者。排除标准: (1) 数据资料不完整; (2) 静脉导管位置异常, 管路连接不当, 护理过程操作不当, 患者主动要求

停止治疗等; (3) 存在钙磷代谢障碍性疾病, 对钙离子监测有影响者; (4) 因枸橼酸钠泵入速度与血流量比值 (T/Q) < 1.77 而产生凝血者。

1.2 方法

1.2.1 透析相关参数

购于日本东丽公司、瑞士金宝公司、山东威高血液净化制品股份有限公司的透析机设置碳酸电导度为 2.3 ms/cm; 购于德国费森尤斯的透析机设置碳酸氢盐为 8 mmol/L; 血液管路均使用一次性体外循环血路管; 透析液均使用碳酸氢钠盐透析液: 钠 140 mmol/L, 钙 1.5 mmol/L, 碳酸氢根 33 mmol/L, 温度 36.5 °C。治疗时间为 4 h, 血流量 150~180 mL/h, 透析液流速 500 mL/h, 根据患者达到充分透析的标准计算超滤量并增加枸橼酸钠的用量。

1.2.2 抗凝方案

将 4% 枸橼酸钠无菌溶液由管路泵前小管和静脉壶分段泵入, 血流量 150~180 mL/min, 枸橼酸总量为血流量的 1.2~1.8 倍, 静脉壶泵入枸橼酸量为滤器前枸橼酸量的 23%。体内离子钙低于 0.9 mmol/L 时, 立即补充 10% 葡萄糖酸钙注射液, 同时以 10~20 mL/h 为单位降低枸橼酸钠的输入速度。患者治疗结束后均未出现枸橼酸相关不良事件。

1.2.3 透析器凝血情况评价

根据《透析器及管路凝血分级》^[9] 进行透析器凝血情况评价: 0 级为无透析器和管路凝血; I 级为部分或 $< 10\%$ 透析器中空纤维凝血; II 级为 10%~50% 透析器中空纤维凝血; III 级为静脉压明显升高或 $> 50\%$ 透析器中空纤维凝血。

1.2.4 观察指标及方法

分析抗凝治疗过程的相关指标: 性别, 年龄, 治疗模式, 超滤量, 滤后钙, 治疗前的血细胞比容 (hematocrit, HCT)、Hb、PLT、PT、APTT、凝血酶时间 (thrombin time, TT), T/Q 值, 体内离子钙 (上机前、下机后), 碳酸氢根。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 进行统计分析, 符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用秩和检验。计数资料以例数或百分比表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。通过单因素筛选预测因子、多因素 logistic 回归筛选独立危险因素, 利用独立危险因素建立 IHD 使用双段枸橼酸抗凝时非计划下机预测模型。将所有变量的得分相加取总分, 总分对应的预测概率即为 IHD 使用双段枸橼酸抗凝时非计划下机概率, 采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线评价模型, 以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者相关指标比较

计划下机组与非计划下机组 HCT、PLT、APTT, 以及治疗模式比较, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 1。

2.2 非计划下机相关参数多因素 logistic 回归分析

将 2.1 中计划下机组与非计划下机组比较差异有统计学意义的指标纳入多因素 logistic 回归分析, 其中 HCT、PLT、APTT 为连续变量, 治疗模式赋值血液透析 = 0, 血液透析滤过 = 1。结果显示, HCT、APTT 是非计划下机的独立影响因素 ($P < 0.05$), 见表 2。以 A 表示 HCT 水平, B 表示治 APTT 水平, 预测模型 $\text{Logit}(P) = 1.304 + 0.206 \times A - 0.378 \times B$ 。

2.3 预测模型的构建与分析

采用 ROC 曲线分析回归模型的预测价值。ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.912 (95%CI: 0.825~0.995, $P < 0.001$), 提示模型预测

效能良好。据 ROC 曲线计算约登指数最大值为 0.782, 其对应的预测指数为 0.113 (cut off 值), 此时模型灵敏度为 85.7%, 特异度为 92.5%, 见图 1。交互效应检验结果显示, HCT、APTT 存在交互作用 ($P < 0.01$)。

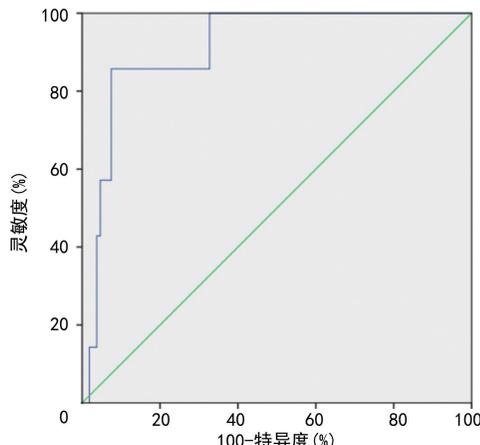


图 1 二段枸橼酸抗凝预测模型 ROC 曲线

表 1 两组患者相关指标比较

项目	计划下机组 (n=111)	非计划下机组 (n=7)	t/χ ² /Z	P
年龄($\bar{x} \pm s$, 岁)	50.64 ± 15.3	42.57 ± 18.9	2.565	0.270
性别[n(%)]			1.650	0.190
男	76(66.7)	3(42.9)		
女	35(33.3)	4(57.1)		
治疗模式[n(%)]			6.032	0.010
血液透析	90(81.1)	3(42.9)		
血液透析滤过	21(18.9)	4(57.1)		
超滤量($\bar{x} \pm s$, mL)	2 459.60 ± 776.49	2 800.00 ± 1 110.00	0.847	0.399
HCT($\bar{x} \pm s$, %)	24.92 ± 5.85	33.17 ± 6.79	2.734	0.007
Hb($\bar{x} \pm s$, g/L)	80.30 ± 18.42	101.00 ± 25.59	1.783	0.077
PLT[M(Q ₁ , Q ₃), ×10 ⁹ /L]	136(98, 183)	255.5(147, 320)	-1.993	0.046
PT($\bar{x} \pm s$, s)	11.41 ± 3.03	10.91 ± 0.74	-0.549	0.584
APTT($\bar{x} \pm s$, s)	28.38 ± 6.62	25.07 ± 2.42	-2.942	0.013
TT($\bar{x} \pm s$, s)	18.58 ± 2.62	17.16 ± 0.92	-1.460	0.147
T/Q($\bar{x} \pm s$)	1.74 ± 0.12	1.73 ± 0.18	-0.106	0.916
体内离子钙($\bar{x} \pm s$, mmol/L)				
上机前	1.14 ± 0.11	1.06 ± 0.16	2.118	0.070
下机后	1.15 ± 0.16	0.93 ± 0.47	-1.380	0.223
碳酸氢根($\bar{x} \pm s$, mmol/L)	25.54 ± 1.57	21.44 ± 1.71	-18.850	<0.001

表 2 非计划下机相关参数多因素 logistic 回归分析

项目	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
HCT	0.224	0.085	6.861	0.009	1.251	1.058~1.479
PLT	0.011	0.007	2.703	0.100	1.011	0.273~0.908
透析模式	2.141	1.308	2.679	0.102	0.118	0.009~1.526
APTT	-0.698	0.307	5.171	0.023	0.498	0.273~0.908

3 讨

由于体外循环环境与人体血管腔不同,当血液与透析器材料表面接触时,会激活凝血功能,血浆中的可溶性纤维蛋白原转变为不溶性纤维蛋白,后者再网罗血细胞构成血栓,血液由流动状态变为不能流动的凝胶状态^[9]。

研究表明,使用含钙透析液时,高出血风险的 IHD 患者使用双段枸橼酸抗凝效果优于盐水冲洗或传统单段枸橼酸抗凝^[1]。血液透析凝血可能与 Hb^[10]、终末期肾病^[10-11]、PLT^[12-13]、血浆白蛋白^[14]、肌酐和 C 反应蛋白(C reactive protein,CRP)^[15]有关。

本研究表明,治疗前 HCT 和 APTT 是使用双段枸橼酸抗凝非计划下机的独立危险因素,模型对凝血预测的 AUC 为 0.912(95%CI:0.825~0.995, $P < 0.001$),约登指数最大值为 0.782,对应的预测指数为 0.113(cut off 值),此时模型灵敏度为 85.7%,特异度为 92.5%。采用枸橼酸血浆浓度作为判断枸橼酸抗凝量是否足够,还需要进一步大样本随机对照研究进行验证。国外对枸橼酸药代动力学的研究表明^[16],由于枸橼酸钠不进入红细胞,代入 HCT 来计算血浆枸橼酸浓度在抗凝方面更准确。体外循环管路凝血的影响因素较多,而枸橼酸流速固定,与血流量成固定比例,具有一定局限性,没有考虑个体差异,没有考虑到不同人群、不同临床特征对分布模式的影响,特别是出现血流动力学状态不稳定、不同程度水肿或脱水的情况^[17]。枸橼酸用量应进行个性化调整。有研究表明,非蛋白结合钙的清除率可能随 HCT 的增加而降低^[8],提示 HCT 水平越高越需要在滤器前输入更多的枸橼酸才能获得更好的抗凝效果。

有研究表明,连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy,CRRT)体外循环凝血与 HCT 和 APTT 具有相关性,这与本研究结果一致^[18]。APTT 与无抗凝 CRRT 期间更长的过滤器寿命独立相关^[19]。本研究发现,交互效应检验结果显示,HCT、APTT 存在交互作用($P < 0.01$),APTT 时间缩短,但是 HCT 较低时,使用同样剂量的枸橼酸量并未发生凝血。当 HCT 水平较低时,血液黏稠度会急剧下降,即使不用抗凝剂也可能不会发生凝血,但这还需要大量研究进行验证。有研究提出,枸橼酸抗凝并不只适用于缓慢的低效透析,在满足充分透析的血流量条件下再设定适当的枸橼酸流量,凝血的发生率为 3.2%^[20]。因此,以后可考虑根据预测模型减少枸橼酸用量,达到充分透析效果。ZHANG 等^[19]在一项随机对照试验中提出,延长的 APTT 与降低管路凝血的可能性独立相关。观察性研究中也报道了 APTT 与 CRRT 过滤器寿命的类似关联。在没有抗凝治疗的情况下,血流不足、HCT、乳酸和 APTT 水

平可用于预测 CRRT 患者 24 h 内体外回路凝血的可能性。本研究预测模型可以为个性化使用枸橼酸量抗凝提供依据,在治疗前考虑 APTT 与 HCT 对体外凝血的影响。如果出现 APTT 时间缩短,HCT 偏高,可能局部枸橼酸抗凝并不能达到有效抗凝,需要多种抗凝剂联合使用或者增加枸橼酸用量^[21],才能减少非计划下机概率。此外,体外循环管路凝血还与 PLT、超滤量、治疗模式等因素有关^[18]。

本研究中,计划下机组和非计划下机组超滤量、PLT、治疗模式等方面比较差异有统计学意义($P < 0.05$),但却不是多因素分析中的独立影响因素,原因可能包括:(1)大多数患者具有高出血风险,PLT 和 HCT 水平较低;(2)与国内外研究比较,本研究中枸橼酸用量较大,可能减少了凝血风险,减弱了超滤量与治疗模式对凝血的影响;(3)本研究样本量小。

在一项研究中^[22],患者采用 150 mL/min 均匀和恒定的初始血流量,柠檬酸盐的输注速率分别为滤器前 240~260 mL/h、静脉壶 80~100 mL/h、血液 80~100 mL/h,参与三羧酸循环,并在肝脏、骨骼肌和身体其他部位代谢。在整个透析过程中,滤器后钙离子水平保持在 1.0 mmol/L 以上,表明柠檬酸盐在此剂量下可完全代谢。笔者在前期研究 IHD 枸橼酸抗凝时,T/Q 值为 1.2~1.8,滤后钙离子平均值为(0.988±0.266)mmol/L。本研究中 Q/T 值>1.77,枸橼酸使用剂量较大,但是未出现枸橼酸中毒情况,可能是因为最后 30 min 采用无肝素序贯透析,将枸橼酸和碳酸氢根通过弥散作用达到内环境酸碱平衡,避免了枸橼酸蓄积风险。非计划下机与是否监测下机后钙离子水平无关,结合本研究的预测模型,可以使医护人员在不监测滤器后钙离子的情况下,降低非计划下机的风险,减少患者经济负担和护士工作量。此外,评估透析器旁路流出物的离子钙比滤器后钙离子更为准确和方便,具有更少的血液损失和更轻的工作量^[3]。

双段枸橼酸抗凝还有进一步优化的空间,及时对可防可控指标进行调整优化,能提高抗凝的有效性,防止透析管路的静脉壶及透析器凝血,保证 IHD 治疗的顺利进行。

参考文献

- [1] LIN T, SONG L, HUANG R, et al. Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies [J]. BMC Nephrol, 2019,20(1):472.

- [2] 许元文,黄娜娅,李水,等.应重视枸橼酸抗凝在血液净化中的应用[J].中华医学杂志,2023,103(8):541-544.
- [3] ZHANG Q,ZHUANG F,FAN Q,et al. The possibility of using effluent ionized calcium to assess regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Artif Organs*,2020,43(6):379-384.
- [4] 邱德俊,高卓,李红霞,等.简化法局部枸橼酸、阿加曲班和无肝素抗凝在极高出血风险血液透析患者中的临床对比观察[J].空军医学杂志,2020,36(6):497-501.
- [5] ZHAO Y,LI Z,ZHANG L,et al. Citrate versus heparin lock for hemodialysis catheters: a systematic review and meta analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*,2014,63(3):479-490.
- [6] 罗雯慧,陶玲玲,程静.两段法枸橼酸钠抗凝在极高出血患者血液透析中的应用[J].实用临床医学,2019,20(7):76-78.
- [7] 潘鑫,谢攀,卓燕,等.分段枸橼酸抗凝在高出血风险患者透析中的临床疗效分析与个体化方案研究[J].第三军医大学学报,2021,43(14):1372-1378.
- [8] BI X,ZHANG Q,ZHUANG F,et al. A mathematical estimation for quantified calcium supplementation during intermittent hemodialysis using regional citrate anticoagulation[J]. *Artif Organs*,2022,46(6):1122-1131.
- [9] 周轶鹏,周祥,刘广义,等.无抗凝剂透析病人凝血现状及其影响因素分析[J].护理研究,2022,36(22):4126-4130.
- [10] 周晓辉.慢性肾衰并发贫血患者透析前后凝血功能监测及效果评价[J].临床研究,2019,27(7):157-158.
- [11] CALUWE R,VERBEKE F,VRIESE A S. Evaluation of vitamin K status and rationale for vitamin K supplementation in dialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*,2020,35(1):23-33.
- [12] 吴思弦,袁浩,周毅峰,等.血栓弹力图评估慢性肾脏病患者凝血功能及其高凝状态的危险因素[J].南方医科大学学报,2020,40(4):556-561.
- [13] SCRASCIA G,ROTUNNO C,SIMONE S,et al. Acute kidney injury in high-risk cardiac surgery patients: roles of inflammation and coagulation[J]. *J Cardiovasc Med*,2017,18(5):359-365.
- [14] 常立欣,俞啟遥,张东雪,等.慢性肾脏病患者凝血功能的影响因素研究[J].中国全科医学,2017,20(10):1186-1190.
- [15] 谢晖,沈瀚.慢性肾脏病患者凝血功能变化及高凝状态影响因素分析[J].检验医学,2021,36(5):500-503.
- [16] STROBL K,HARTMANN J,WALLNER M,et al. A target-oriented algorithm for citrate-calcium anticoagulation in clinical practice[J]. *Blood Purif*,2013,36(2):136-145.
- [17] ZHENG Y,XU Z,ZHU Q,et al. Citrate pharmacokinetics in critically ill patients with acute kidney injury [J]. *PLoS One*,2013,8(6):e65992.
- [18] 宋利,符霞,全梓林,等.持续性肾脏替代治疗体外循环堵塞相关因素分析[J].护理研究,2015,29(13):1608-1612.
- [19] ZHANG W,BAI M,ZHANG L,et al. Development and external validation of a model for predicting sufficient filter lifespan in anticoagulation-free continuous renal replacement therapy patients[J]. *Blood Purif*,2022,51(8):668-678.
- [20] 席春生,刘同存,刘飞,等.低剂量两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床疗效观察[J].中国现代医学杂志,2020,30(16):63-66.
- [21] WU B,ZHANG K,XU B,et al. Randomized controlled trial to evaluate regional citrate anticoagulation plus low-dose of dalteparin in continuous veno-venous hemofiltration[J]. *Blood Purif*,2015,39(4):306-312.
- [22] TANG X,CHEN D,ZHANG L,et al. Application of regional citrate anticoagulation in patients at high risk of bleeding during intermittent hemodialysis: a prospective multicenter randomized controlled trial[J]. *J Zhejiang Univ Sci B*,2022,23(11):931-942.

(收稿日期:2023-06-03 修回日期:2024-01-18)

(编辑:张芄捷)