

枸橼酸抗凝剂用于血液净化的临床研究进展

覃英谱¹, 刘焕皓²

1. 梧州市人民医院 药学部, 广西 梧州 543000

2. 梧州市人民医院 肾内科, 广西 梧州 543000

摘要: 血液净化治疗过程中常面临管路凝血、出血风险等问题, 正确选择抗凝剂是持续有效进行血液净化的关键。枸橼酸在体外循环管路中通过与钙离子螯合起到体外抗凝作用, 其在体内迅速被氧化代谢而减少出血风险的发生。结合枸橼酸抗凝机制, 回顾近年来国内外枸橼酸抗凝剂在高危出血患者持续性肾脏替代治疗(CRRT)、血液透析、血浆置换、以及在肝功能损害等患者中的临床应用, 并分析了其在抗凝治疗过程中的限制点及风险, 为进一步临床推广应用提供参考。

关键词: 枸橼酸抗凝; 高危出血; 血液净化; 持续性肾脏替代治疗; 血液透析

中图分类号: R282.710.5 **文献标志码:** A **文章编号:** 1674-6376(2018)05-0929-05

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2018.05.039

Research progress on application of blood purification using citrate anticoagulants

QIN Yingpu¹, LIU Huanhao²

1. Department of Pharmacy, The People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543000, China

2. Department of Nephrology, The People's Hospital of Wuzhou, Wuzhou 543000, China

Abstract: When blood purification was performed in patients with high risk of coagulation and bleeding, it is often confronted with the risk of blood clotting and bleeding. It is essential to choose the adequate anticoagulant in order to perform successful blood purification. Citrate anticoagulant works by chelating with calcium ion in extracorporeal circulation loop, and quickly goes through oxidative metabolism process and hence reduces the risk of bleeding. In this article, the anticoagulant mechanism of regional citrate anticoagulation has been induced. This article also reviews the application of citrate anticoagulation in CRRT for patients with high risk of bleeding, and introduces the anticoagulant effects in hemodialysis, plasma exchange, and the application of RCA in patients with liver function lesion. The limits and risks of citrate anticoagulation in treatment were then analyzed. These analyses can provide references for popularizing citrate anticoagulants in clinical application.

Key words: citrate anticoagulation; high-risk bleeding risk; blood purification; continuous renal replacement therapy; hemodialysis

在血液净化过程中需要抗凝剂, 临床上常用的抗凝剂主要有肝素、低分子肝素、枸橼酸钠、阿加曲班等。肝素作为持续性肾脏替代治疗(CRRT)中的抗凝剂, 常用于无出血倾向、无凝血功能障碍的患者, 但发生出血的风险较高^[1], 需要临床监测患者的凝血状况个体化调整剂量。低分子肝素作为连续性血液净化治疗的常用抗凝剂, 既往主要适用于高危出血倾向的患者, 但也不可避免发生出血并发症^[2]。阿加曲班为高选择性的凝血酶抑制剂, 特异性地结合于凝血酶活性部位, 但需要临床监测患者血浆活化凝血酶原时间并调整剂量, 才能规避

大出血的可能性^[3]。

血液凝固是凝血因子共同作用的过程, 凝血酶由凝血因子被激活产生, 钙离子则为重要的激活剂, 起促凝作用发生在多个凝血环节上^[4]。枸橼酸抗凝是通过在体外循环的血清离子钙来阻断血液的凝固, 并可改善滤过膜生物相容性, 其体外循环抗凝作用可避免患者出血并发症的发生。当钙离子浓度降至 0.35 mmol/L 以下即有明显抗凝效果^[5], 枸橼酸钙进入体内代谢途径为三羧酸循环, 会产生枸橼酸与碳酸氢根, 血液净化滤器可把其余部分排除掉。枸橼酸抗凝被“改善全球肾脏病预后组

收稿日期: 2017-11-16

基金项目: 广西壮族自治区梧州市科学研究与技术开发计划项目(201401038)

第一作者: 覃英谱, 副主任药师, 研究方向为医院药学。Tel: (0774)2820615 E-mail: qinyingpu@163.com

织(KDIGO)”急性肾损伤临床实践指南(2012年)推荐为局部高危出血风险的急性肾损伤患者CRRT首选抗凝方法。本文结合近年来国内外有关枸橼酸抗凝的临床研究报道,对其在持续性肾脏替代治疗、血液透析、血浆置换、肝功能损害患者中的临床应用进行综述,为进一步临床推广应用提供参考。

1 在持续性肾脏替代治疗中的应用

近年来对伴有急性肾损伤的危重症患者行CRRT,对于高危出血患者实行CRRT,需使用抗凝剂防止手术过程中由于凝血功能障碍导致的再出血,相比于肝素抗凝,局部枸橼酸抗凝(RCA)抗凝效果更好,而且可用于透析管路,出血的风险性也被显著降低。

1.1 高危出血患者行CRRT

在高危出血患者CRRT治疗中使用4%枸橼酸抗凝剂^[6],输入剂量180 mL/h,血流量0~200 mL/min,置换液量2 000~3 000 mL/h,每隔12 h检查外周血及滤器后血气,结果发现枸橼酸可提高滤器的平均寿命(38.1 ± 13.7) h,高于低分子肝素组(26.7 ± 10.1) h,降低体外循环凝血的发生率(12.8% vs 29.2%),对比枸橼酸组治疗前后不同时间点,滤器后离子钙降低($F=49.510$, $P<0.01$), pH值($F=4.102$, $P>0.05$)及 HCO_3^- ($F=4.502$, $P<0.05$)均升高,外周血离子钙浓度无明显差异。

高危出血患者行CRRT治疗,应用传统抗凝剂如肝素和低分子肝素抗凝,出血风险大,有人将局部枸橼酸抗凝与低分子肝素抗凝、无肝素抗凝进行比较。吴寿坤等^[7]将87例高危出血患者分为局部枸橼酸抗凝组(RCA)、低分子肝素(LMWH)抗凝组和无肝素抗凝组,行连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)模式治疗,前稀释方式输入置换液,置换液量2 000~3 000 mL/h,血流量150~200 mL/min,开始前加100 mg肝素的等渗盐水1 000 mL预冲血液滤器及管路,闭路循环0.5~1 h, RCA组滤器使用时间明显长于其他两组($P<0.05$), RCA组治疗后滤器离子钙明显低于治疗前及其他两组($P<0.05$),无肝素抗凝组治疗后血小板计数最低,电解质及酸碱指标较稳定。朱慧娟等^[8]将无肝素透析(36例)与枸橼酸钠抗凝(124例次)在出血患者血液透析中的效果进行对比,采用碳酸氢盐透析液,血流量

200~250 mL/min,透析液流量500 mL/min,无肝素透析组(60例)体外循环用肝素盐水(生理盐水500 mL+肝素100 mg), PCA组(64例)4%枸橼酸钠用输液泵从泵前动脉端输入,同时在外周静脉注入10%葡萄糖酸钙。结果发现无肝素透析组透析中出现体外循环凝血终止透析的人次(4次)显著大于枸橼酸钠组(0次),而且两组均未产生不良反应。

1.2 脓毒血症及多系统器官衰竭患者行CRRT

临床研究^[9]发现重症监护病房(ICU)脓毒血症患者(40例)接受CRRT时应用局部枸橼酸抗凝,配置3%枸橼酸钠,从动脉端230 mL/h持续滴泵输入, CRRT置换液流量2 100 mL/h,血流速度200 mL/min,可使患者的生化指标如肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、乳酸(Lac)含量明显降低($P<0.05$),纠正代谢性酸中毒, RCA组出血发生率较对照组明显减少($P<0.05$)。

王华敏等^[10]探究在脓毒血症伴有血小板减少患者(90例)行CRRT时应用枸橼酸抗凝的血滤效果,分为全身肝素抗凝组(A组,42例), RCA组(B组,48例),均予以48 h CVVH治疗, A组患者使用全身肝素抗凝, B组使用3%枸橼酸钠体外循环终端补充钙剂,调节滤器后钙的目标值为0.2~0.4 mmol/L,外周血游离钙的目标值为1.0~1.2 mmol/L。结果显示,治疗后A组血小板总数(PLT)降低, B组白细胞介素-6、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)较低,与A组比较有统计学差异($P<0.01$),出血发生率及死亡率均低于肝素抗凝组($P<0.01$)。

器官功能障碍综合征(MODS)又称多系统器官功能衰竭(MSOF),是指患者出现多个生命器官相继衰竭,陈霞等^[11]对6例MODS患者进行床旁CRRT治疗,并使用同步枸橼酸抗凝法,将枸橼酸钠输液管接三通,在体外循环管路的动脉端持续泵入,治疗时间72 h。透析前后血路动静脉压力基本无改变,治疗前后血肌酐下降率达37.69%~58.47%,最终按治疗计划终止。继续行CRRT治疗后,血流动力学常数稳定,组织水肿减退,水、电解质和酸碱平衡趋于正常,未发现不良反应如抽搐等,也未发生高血钠症、出血的情况。

2 在血液透析中的应用

慢性肾脏病引起尿毒症的患者常需进行血液

透析(hemodialysis, HD)治疗。在HD过程中,患者的血液在透析器中经过弥散、对流、吸附和超滤而获得净化,从而清除体内代谢有害产物和过多的水分,使体内水、电解质及酸碱达到平衡。在血液透析的过程中,为避免体外循环凝血引起血液丢失,诱发血栓栓塞性疾病,需要用到体外抗凝剂。很多临床研究证实枸橼酸抗凝治疗可保证血液透析的有效性和安全性。

2.1 维持性血液透析

陈荣娇等^[12]在维持性血液透析(Maintenance hemodialysis, MHD)患者中研究了枸橼酸抗凝的应用及其对患者血脂代谢的影响,60例患者分为RCA组(30例)和普通肝素组(30例)。RCA组在透析开始时将2.5%枸橼酸钠注射液由输液泵3.5~6 mL/min的速度从动脉输入,普通肝素组开始给予首剂量0.3~0.5 mg/kg,透析中追加5~10 mg/h。结果表明RCA体外抗凝效果显著,透析器在使用后整体纤维容积(total cellvolume, TCV)未受影响,透析效果明显且不良反应少,MHD患者血脂代谢紊乱状况未加重。

徐斌等^[13]同样在维持性血液透析中应用了枸橼酸碳酸氢盐透析液,每周透析3次,每次4 h,血流量250~280 mL/min。结果表明在血压的控制方面明显优于普通碳酸氢盐透析液,并指出其具有血压控制佳、高血压发生率低、透析后离子钙浓度降低且未发生明显低钙血症的特点。

2.2 持续缓慢低效血液透析

张凌等^[14]对162例次急性肾损伤或终末期肾病患者血管通路采用颈/股静脉留置双腔导管,并注入4%枸橼酸钠,无钙透析液及10%葡萄糖酸钙,行持续缓慢低效血液透析(SLED)治疗。结果发现仅有2例次出现凝血需要更换管路,在2 h、5 h时,外周血枸橼酸浓度、外周血游离离子钙水平无统计学差异,显示枸橼酸抗凝在保证体内的凝血功能正常且能在局部发挥抗凝作用。

Szamosfalvi等^[15]在模拟了SLED-RCA治疗模型,血流速度200 mL/min,通过监测钙离子浓度发现需在静脉端不断补充离子钙来防止低血钙的发生,所有患者血液中离子钙水平维持在0.95~1.40 mmol/L。此外,还有研究者抢救蜂蛰伤后的多器官功能障碍综合征患者,局部枸橼酸钠抗凝能在持续低效血液透析滤过产生抗凝作用,在治疗后体内及管路 iCa^{2+} 浓度无明显改变^[16]。

3 在血浆置换治疗中的应用

血浆置换是净化血液重要技术之一,可以用来清除血液中大分子有害致病物质。但在血浆置换治疗过程中需要抗凝,依据患者个体差异制定抗凝方案及选择抗凝药物。

有患者在血浆置换治疗中使用枸橼酸抗凝导致低血钙,赵敬娜等^[17]在血浆置换前给患者口服或静脉输入钙制剂,将4%枸橼酸钠经血浆置换管路动脉端泵入,初始速度170~300 mL/h,血液流速130~150 mL/min,以5%氯化钙溶液进行补钙,经过糖皮质激素+环磷酰胺血浆置换治疗后,患者的低血钙状况逐渐消失。因此,采用局部枸橼酸抗凝的血浆置换治疗方案对高危出血倾向的患者是可以实行的。

郭发良等^[18]对27例危重病人实行血浆置换,植入两条单腔或双腔深静脉导管,进行血浆采集与置换,根据患者个体差异设定采血泵流速,用3%枸橼酸抗凝,最后有9例抢救无效死亡,其余患者治疗后生命体征平稳,凝血指标改善明显,但导致部分患者血钠升高,血小板下降。在器官移植手术中行血浆置换治疗,抗体介入实体器官产生排异反应,引起大出血,使凝血因子无法准确反应枸橼酸抗凝的效果,Yamada等^[19]建立一种检测纤维蛋白原水平(FibAg)和相关clot-based纤维蛋白原水平的方法来反应枸橼酸抗凝效果。

4 在肝功能损害中的应用

刘清岳等^[20]评价局部枸橼酸抗凝序贯式人工肝在15例高危出血肝功能衰竭患者中的疗效,从自滤器前输入枸橼酸-葡萄糖抗凝溶液,10%葡萄糖酸钙从血路管的静脉侧补充,流速设置为100~120 mL/min,ACD-A液及钙剂输入速度根据血流及滤器后离子钙(iCa^{2+})水平调整以维持滤器后 iCa^{2+} 水平为0.35~0.45 mmol/L,血清 iCa^{2+} 水平为0.9~1.2 mmol/L。共进行38次治疗,35次有效治疗,晚期肝功能衰竭患者出血情况得到改善。另有研究发现在心血管外科手术后急性肝肾损伤患者中,实行局部枸橼酸抗凝的静脉-静脉血液透析,监测患者各指标均正常^[21]。

王伟等^[22]对重症患者肝功能异常时行CVVH治疗并结合枸橼酸抗凝,枸橼酸的起始速度为176 mL/h(枸橼酸血液浓度4.1 mmol/L),氯化钙的起始速度为39 mL/h(氯化钙透析液浓度1.7 mmol/L),于治疗开始后5 min测量第1次滤器后

管路中的血清游离 iCa^{2+} 浓度, 尔后每 4~6 h 测量 1 次, 根据滤器后 iCa^{2+} 浓度调整枸橼酸抗凝液泵速, iCa^{2+} 浓度在 0.25~0.35 mmol/L。血气分析结果表明, 通过考察乳酸、体内钙离子、总钙等指标, 发现各种病因导致的肝功能异常用枸橼酸抗凝是安全的, 体内酸碱平衡及电解质代谢保持稳定。

5 抗凝方案的研究进展

除了对枸橼酸钠抗凝剂在上述 4 种疾病中的应用, 对于含钙的置换液、输入钙离子的速度、其他离子的影响等抗凝方案也进行了临床研究。

早期应用局部枸橼酸钠抗凝时使用无钙透析液或置换液, 由枸橼酸螯合钙离子形成枸橼酸钙, 血钙浓度因此下降, 会影响透析患者的钙代谢及甲状旁腺激素 (parathyroid hormone, PTH) 水平的产生, 因此, 应用无钙置换液或透析液时需静脉端额外补充钙, 并密切监测外周血钙离子浓度, 调节枸橼酸及静脉端补钙速度。含枸橼酸置换液、含钙置换液等枸橼酸抗凝新方案的出现, 可使抗凝流程简化。

王焕等^[23]分析了 40 例在枸橼酸抗凝行 CRRT 治疗的患者, 直接使用含钙的置换液, 静脉端无需泵入钙, 根据外周血气情况调节碳酸氢钠的输注速度, 治疗前后患者的生化指标如血红蛋白、 Na^+ 、 Ca^{2+} 、活化部分凝血活酶时间 (APTT) 及纤维蛋白原均无明显差异。

Broman 等^[24]将含有枸橼酸的钙溶液配制在 CRRT 所需的治疗液体里, 发现总钙浓度在体外循环管路中能保持恒定, 而离子钙水平也可以保持在足够低的水平以避免血液凝固, 机体电解质和酸碱均能保持在稳定的生理水平上, 离子钙的水平轻度降低也在 1.1 mmol/L 左右, 整个过程不需要额外补充钙剂, 其有效性和安全性尚需多中心大样本临床研究证实。

6 结语

枸橼酸抗凝剂在使用过程中应根据其使用过程的影响因素及其可能发生的风险进行具体应用。例如, 钠的摄入及枸橼酸代谢产生的碳酸氢钠会导致代谢紊乱, 降低血清离子钙的水平, 补钙量不足可导致包括高钠血症、低钙血症和代谢性碱中毒^[25]。患有严重肝功能损害的患者需要慎用枸橼酸抗凝。枸橼酸盐的代谢途径是三羧酸循环, 该循环为需氧反应, 当低氧血症患者使用时,

代谢速度会变缓慢, 引起枸橼酸的蓄积, 持续低氧血症患者应慎用枸橼酸抗凝。其次, 枸橼酸抗凝由于不能灵活调节枸橼酸的浓度, 枸橼酸易于在体内蓄积, 急性肝衰竭及 ICU 肝硬化患者较肝功能正常患者比较, 其枸橼酸清除功能较弱, 半衰期也随之延长, 并且在更换置换液时管路常处于无抗凝状态而易重新发生凝血。有学者研究发现代谢性酸中毒会发生大剂量枸橼酸蓄积, 且由于肝功能衰竭或外周灌注不良导致枸橼酸未被代谢^[26]。局部枸橼酸抗凝操作较复杂, 需要持续泵入钙剂保持钙平衡, 通过及时调整静脉端输入钙离子的速度, 使患者体内钙离子水平得到控制, 避免血液钙离子减少导致的患者心肌功能障碍和肌肉痉挛。

枸橼酸抗凝剂作为血液净化抗凝时具有减少出血风险、延长滤器寿命、增加生物相容性和协同抗炎抗氧化等优点, 特别适用于存在活动性出血性疾病或明显出血倾向, 或血浆部分凝血活酶时间、凝血酶原时间和国际标准化比率 (international normalized ratio, INR) 明显延长需行血液净化的患者, 基层医疗机构亦可将其应用到血液净化抗凝中。目前 CRRT 的 RCA 抗凝方案没有统一的执行标准, 补钙方法在各个研究中心也不尽相同, 无统一标准监测补钙量和枸橼酸泵入体外循环速度, 对枸橼酸可能引起的积蓄缺少简单、有效的监测方法。在保证抗凝效果的同时, 也应避免过度抗凝而导致患者严重出血不良事件发生。因此, 临床医生、药师应为高危出血患者行血液净化制订个体化的抗凝方案, 并结合实际状况和凝血条件, 密切观察相关指标, 充分发挥其在血液净化治疗中的抗凝作用, 以减少并发症的发生。

参考文献

- [1] 马驰骋, 芦昌慧, 刘爱军, 等. 在肝素抗凝的连续肾脏替代治疗中活化部分凝血活酶时间适宜时间的研究 [J]. 中国全科医学, 2010, 13(6): 1993-1996.
- [2] 李捷, 兰霞, 蒲彬玉. 局部枸橼酸联合小剂量低分子肝素抗凝在连续性肾脏替代治疗中的应用 [J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2012, 11(4): 102-104.
- [3] 王涌, 陈香美, 孙雪峰, 等. 高容量血液滤过治疗中阿加曲班抗凝剂量的探讨 [J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21(4): 240-242.
- [4] Burchell S R, Tang J, Zhang J H. Hematoma expansion

- following intracerebral hemorrhage: mechanisms targeting the coagulation cascade and platelet activation [J]. *Curr Drug Targ*, 2017, 18(12): 1329.
- [5] Heleen M O, John A K, Rinaldo B. Clinical review: Anticoagulation for continuous renal replacement therapy-heparin or citrate [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): 202.
- [6] 王佳, 余毅, 孙淑清, 等. 局部枸橼酸体外抗凝在高危出血风险患者持续肾脏替代治疗中的应用 [J]. *中国血液净化*, 2015, 7(14): 404-407.
- [7] 吴寿坤, 伍义, 邝玉群, 等. 局部枸橼酸抗凝在高危出血患者持续性肾脏替代治疗中的作用 [J]. *河北医药*, 2017, 39(1): 54-56.
- [8] 朱惠娟, 张金霞, 丁晓仙, 等. 无肝素钠和枸橼酸钠抗凝在高危出血患者血液透析中的应用比较 [J]. *北方药学*, 2016, 13(2): 86-87.
- [9] 林玉珍, 林银花, 张丽珊, 等. ICU脓毒血症患者接受连续肾脏替代治疗中抗凝剂使用后凝血功能的变化及护理 [J]. *岭南现代临床外科*, 2016, 4(16): 242-245.
- [10] 王华敏, 郭应军. 枸橼酸抗凝在脓毒症急性肾损伤患者血液滤过的应用 [J]. *中国实用医药*, 2016(6): 1-3.
- [11] 陈霞, 苏讯, 张红超. MODS患者在CRRT中应用局部枸橼酸抗凝的护理观察 [J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2013, 4(5): 201-202.
- [12] 陈荣娇, 王美莲, 唐元秀, 等. 枸橼酸抗凝在血液透析中的应用效果观察 [J]. *现代临床护理*, 2011, 10(2): 15-17.
- [13] 徐斌, 金波, 季大玺, 等. 枸橼酸碳酸氢盐透析液对血液透析患者高血压的影响 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2010, 19(5): 424-429.
- [14] 张凌, 王婷立, 赵宇亮, 等. 枸橼酸抗凝在持续缓慢低效血液透析中的疗效和安全性 [J]. *中华内科杂志*, 2013, 52(6): 459-463.
- [15] Szamosfalvi B, Frinak S, Yee J. Automated regional citrate anticoagulation: technological barriers and possible solution [J]. *Blood Purif*, 2010, 29(2): 204-209.
- [16] 沈建明, 刘玲, 李莉, 等. 局部枸橼酸钠抗凝在持续低效血液透析滤过抢救蜂蛰伤后多脏器功能障碍综合征患者中的应用 [J]. *临床内科杂志*, 2014, 31(11): 761-763.
- [17] 赵敬娜, 刘艳琴, 曹月杰, 等. ANCA相关血管炎肾衰竭患者在局部枸橼酸抗凝进行血浆置换中发生低血钙的处理 [J]. *中国血液净化*, 2016, 4(15): 256.
- [18] 郭发良, 卜会驹, 杨秀洁, 等. 血细胞分离机行血浆置换在危重病人中的应用研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2007, 6(6): 53-54.
- [19] Yamada C, Pipe S W, Zhao L, et al. Coagulation status after therapeutic plasma exchange using citrate in kidney transplant recipients [J]. *Transfusion*, 2016, 56(12): 3073.
- [20] 刘清岳, 孙甲君. 局部枸橼酸抗凝序贯式人工肝在高危出血肝功能衰竭患者中的疗效评价 [J]. *中国基层医药*, 2016, 23(9): 1354-1356.
- [21] 钱程, 谷天祥, 修宗谊, 等. 局部枸橼酸抗凝的持续静脉-静脉血液透析在心血管外科术后急性肝肾损伤患者中的应用 [J]. *中国胸心血管外科临床杂志*, 2017(8): 607-610.
- [22] 王伟, 常平, 刘占国, 等. 局部枸橼酸抗凝在重症患者肝功能异常中的应用 [J]. *中国急救医学*, 2016(1): 52-55.
- [23] 王焕, 崔凯, 方晓霞, 等. 简化的局部枸橼酸抗凝在连续性血液净化中的应用 [J]. *新乡医学院学报*, 2014, 31(10): 831-833.
- [24] Broman M, Klarin B, Sandin K, et al. Simplified citrate anticoagulation for CRRT without calcium replacement [J]. *Asaio J*, 2015, 61(4): 437.
- [25] Zhang Z, Hongying N. Efficacy and safety of regional citrate anticoagulation in critically ill patient undergoing continuous renal replacement therapy [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(1): 20-28.
- [26] Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complication during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience [J]. *Nephron Clin Pract*, 2004, 97(4): 131-136.