

阿加曲班与肝素在抗凝血酶III活性下降患者连续性肾脏替代治疗中的抗凝效果及安全性分析

邢园园^{1,3}, 孙东^{1,2*}

1. 徐州医科大学第一临床学院, 江苏 徐州 221002

2. 徐州医科大学附属医院 肾内科, 江苏 徐州 221002

3. 徐州市肿瘤医院 肾内科, 江苏 徐州 221005

摘要: 目的 研究抗凝血酶III活性下降患者连续性肾脏替代(CRRT)治疗中分别采用阿加曲班与肝素抗凝的效果及安全性。方法 回顾性选择徐州市肿瘤医院2019年5月—2020年11月期间收治的抗凝血酶III活性减低的CRRT患者120例为研究对象,根据患者自愿选择治疗方案将其分为阿加曲班组($n=58$)和肝素组($n=62$)。阿加曲班组采用阿加曲班作为抗凝剂,肝素组采用普通肝素作为抗凝剂。两组患者分别于CRRT治疗前、治疗中(透析后2h)、治疗结束后1h观察凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)、肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)、白细胞介素-6(IL-6)水平、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平,并于治疗过程中观察滤器及管路凝血情况,统计血滤器使用寿命和出血并发症发生率。结果 阿加曲班组CRRT治疗后PT、APTT水平明显低于肝素组($P<0.05$);阿加曲班组CRRT治疗后Cr、BUN、IL-6、TNF- α 水平明显低于肝素组($P<0.05$)。阿加曲班组CRRT治疗后凝血分级0级和I级的患者占比多于肝素组($P<0.05$),阿加曲班组血滤器使用寿命均高于肝素组($P<0.05$),阿加曲班组CRRT治疗后出血并发症发生率为3.45%,低于肝素组19.35%($P<0.05$)。结论 CRRT治疗抗凝血酶III活性下降的患者使用阿加曲班抗凝效果优于肝素,且能延长血滤器使用寿命,进而提高CRRT对毒素和炎症因子清除效率,降低出血事件发生率。

关键词: 阿加曲班; 肝素; 连续性肾脏替代治疗; 抗凝血酶III活性下降; 抗凝效果; 安全性

中图分类号: R973 文献标志码: A 文章编号: 1674-6376(2022)10-2088-07

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2022.10.021

Anticoagulant effect and safety of argatroban and heparin in continuous renal replacement therapy for patients with decreased antithrombin III activity

XING Yuanyuan^{1,3}, SUN Dong^{1,2}

1. The First Clinical College of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

2. Department of Nephrology, Affiliated Hospital of Xuzhou Medical University, Xuzhou 221002, China

3. Department of Nephrology, Xuzhou Cancer Hospital, Xuzhou 221005, China

Abstract: Objective To study the anticoagulant effect and safety of argatroban and heparin in patients with decreased thrombin III activity treated by continuous renal replacement therapy (CRRT). **Methods** A retrospective selection of 120 patients with decreased thrombin III activity treated by CRRT admitted to Xuzhou Cancer Hospital from May 2019 to November 2020 were divided into argatroban group ($n=58$) and heparin group ($n=62$) based on the patients' voluntary choice of treatment plan. Argatroban was used as anticoagulant in argatroban group, and heparin was used as anticoagulant in heparin group. The prothrombin time (PT), activated partial thrombin time (APTT), creatinine (Cr), urea nitrogen (BUN), interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels of patients in the two groups were observed before, during (two hours) and after (one hour) CRRT treatment. In the course of treatment, the coagulation of the filter and pipeline was observed, and the service life of the filter and the incidence of bleeding complications were counted. **Results** The levels of PT, APTT after CRRT treatment in the argatroban group were significantly lower than those in the heparin group ($P<0.05$). The levels of Cr, BUN, IL-6, TNF- α after CRRT treatment in the argatroban group were significantly

收稿日期: 2022-04-08

第一作者: 邢园园,女,本科,主治医师,研究方向为肾脏病防治及血液净化诊疗技术。E-mail: shiyaning0701@163.com

*通信作者: 孙东,男,博士,主任医师,研究方向为疑难重症肾脏病的诊治、慢性肾脏病进展的防治及血液净化诊疗技术。

E-mail: sundongxz@126.com

lower than those of the heparin group ($P < 0.05$). The percentage of patients with coagulation grade 0 and grade I after CRRT treatment in argatroban group was higher than that in heparin group ($P < 0.05$). The service life of hemofilter in argatroban group was higher than that in heparin group ($P < 0.05$). The incidence of bleeding complications after CRRT treatment in argatroban group was 3.45%, lower than that in heparin group (19.35%, $P < 0.05$). **Conclusion** The anticoagulant effect of argatroban on patients with decreased thrombin III activity treated by CRRT is better than heparin, and it can prolong the service life of the hemofilter, thereby increasing the efficiency of CRRT to remove toxins and inflammatory factors, and reducing the incidence of bleeding events.

Key words: argatroban; heparin; continuous renal replacement therapy; decrease of antithrombin III activity; anticoagulant effect; safety

连续性肾脏替代治疗(CRRT)是现阶段临床常用的血液净化方案,主要用于重大疾病的治疗,包括急性肾衰竭、多器官功能障碍综合征、脓毒血症等^[1-2]。CRRT治疗期间需将患者血液引至体外,通过机器替代肾脏部分功能,如纠正内环境紊乱、调节免疫功能、清除炎症介质等,从而达到改善机体内环境、保护重要脏器功能等目的^[3-5]。但随着临床应用不断增多,多项研究发现该方案治疗时间相对长,中途还会因管路、滤器中凝血等因素导致提前下机,同时过度抗凝也会造成出血,增加病死率^[6-7]。因此,合理、有效的抗凝措施是保障CRRT治疗顺利实施的基础。肝素抗凝是目前临床主流抗凝方案之一,该方案具有临床应用时间长、治疗经验多、药物半衰期短等优势,但长期研究发现,其治疗时出血风险相对较高^[8-10]。阿加曲班作为一种新型的短效凝血酶抑制剂,直接作用于凝血酶发挥抗凝作用,主要用于抗凝血酶-III(AT-III)小于50%(肝素抵抗)和肝素诱导血小板减少症的血液透析和CRRT抗凝^[11-13]。基于此,本研究对比分析阿加曲班与肝素在AT-III活性下降的患者行CRRT治疗期间的抗凝效果及安全性,为临床合理用药提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性选择徐州市肿瘤医院2019年5月—2020年11月期间收治的AT-III活性下降行CRRT治疗的患者120例为研究对象,其中男性79例,女性41例;年龄26~81岁,平均(52.70±13.06)岁;体质量47~72 kg,平均(60.85±5.15) kg; AT-III活性50%~70%,平均(62.05±4.74)%;透析时间0~96个月,平均(13.28±24.66)个月;CRRT指征:重症急性肾损伤67例,慢性肾脏病合并症32例,非肾脏疾病21例。

1.2 纳入标准

①因病情需要具有CRRT治疗指征,且符合《血液净化标准操作流程(2010年版)》^[14]中CRRT治疗适应证;②年龄>18岁,性别不限;③50%<AT-III≤70%;④患者及其家属治疗前均完全了解其使用的抗凝治疗方案,自愿选择并签署相关知情同意书;

⑤患者临床病历资料完整,能正常获得研究所需全部数据资料。

1.3 排除标准

①存在阿加曲班、普通肝素使用禁忌证,或出现过过敏反应;②合并严重肝功能障碍、活动性出血、感染等;③严重凝血功能异常,即凝血酶原时间(PT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)严重异常,严重高凝或低凝血症;④存在其他血液系统疾病、恶性肿瘤、精神障碍等;⑤妊娠期或哺乳期妇女。

1.4 治疗方法

肝素组:采用肝素抗凝,具体用法:肝素钠注射液(江苏万邦生化医药集团有限责任公司,国药准字:H32020612,规格:2 mL:12 500单位,生产批号51908107),首剂量为15~20 mg(100 mg=12 500 U),治疗期间用微量泵连续泵入维持剂量5~10 mg·h⁻¹,CRRT治疗期间根据APTT指标变化情况,调整用药剂量,透析结束前1 h停止用药。

阿加曲班组:上机前即刻给药,常规静脉推注给予阿加曲班注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字:H20050918,规格20 mL:10 mg,生产批号1902023),首剂量为100 μg,再于持续滤器前用微量泵连续泵入维持剂量0.5~1.0 μg·kg⁻¹·min⁻¹^[12,15],CRRT治疗期间严密监测患者APTT指标变化情况,随时调整用药剂量,并于治疗结束30 min前停止用药。

两组患者CRRT的1个治疗周期为上机到下机,血管通路均为股静脉置管,其中血流量为180~200 mL·min⁻¹,置换流量为20~30 mL·min⁻¹,统计两组3个治疗周期各项指标的均值进行分析。

1.5 观察指标

1.5.1 生化指标 两组患者分别于CRRT治疗前、治疗中(透析后2 h)、治疗结束后1 h分别采集体循环静脉血(凝血功能3 mL,包括0.3 mL抗凝剂、2.7 mL血液;生化指标4 mL,促凝管采集血液),治疗中采集样本同时包括循环管路静脉端(凝血功能3 mL,包括0.3 mL抗凝剂、2.7 mL血液),3 000 r·min⁻¹离心8 min后取血清,分别进行凝血功能指标、血滤效

果指标和炎症因子检测。

(1)凝血功能指标:采用 CS5100 型全自动凝血分析仪(日本 Sysmex 公司)检测 PT 和 APTT。

(2)血滤效果指标:采用日立 ALABOSPECT 008 AS 全自动生化分析仪(日本株式会社)检测肌酐(Cr)、尿素氮(BUN)水平。

(3)炎症因子:参照酶联免疫吸附法(ELISA)试剂盒(上海江莱生物科技有限公司)说明书操作,检测血清白细胞介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平。

1.5.2 抗凝效果及血滤器使用情况 观察治疗过程中滤器及管路凝血情况,其中凝血标准为:0级,血滤器无凝血或数条纤维凝血;I级,血滤器部分($\leq 50\%$)纤维凝血,或成束纤维凝血;II级,血滤器严重凝血或凝血纤维量 $> 50\%$,管路静脉壶内出现明显凝血块;III级,滤器中静脉升压明显上涨,或需要更换滤器。血滤器使用寿命为凝血 \geq II级凝血标准时间^[14]。

1.5.3 出血并发症 统计两组患者在 CRRT 治疗过程中出血并发症发生情况,包括穿刺点出血、消化道出血、皮肤黏膜出血、气道出血。

1.6 统计学方法

所有数据均采用双人独立录入 Excel 表格,采用统计学软件 SPSS 17.0 进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布且方差齐时,两组间采取 t 检验分析,多组间比较采用重复方差分析;计数资料采取例数或百分率表示,无序分类资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。所有检测均为双侧检验,并以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据患者自愿选择治疗方案将其分为阿加曲班组($n=58$)和肝素组($n=62$)。阿加曲班组男性 37 例,女性 21 例;年龄 29~81 岁,平均(53.19 \pm 13.77)岁;体质量 47~72 kg,平均(61.09 \pm 5.02)kg;AT-III 活性 50%~70%,平均(62.10 \pm 5.13)%,透析时间 0~96 个月,平均(14.53 \pm 26.11)个月;CRRT 指征:重症急性肾损伤 32 例,慢性肾脏病合并症 17 例,非肾脏疾病 9 例。肝素组男性 42 例,女性 20 例;年龄 26~79 岁,平均(52.24 \pm 12.46)岁;体质量 48~72 kg,平均(60.63 \pm 5.30)kg;AT-III 活性 50%~70%,平均(62.01 \pm 4.37)%,透析时间 0~91 个月,平均(12.10 \pm 23.38)个月;CRRT 指征:重症急性肾损伤 35 例,慢性肾脏病合并症 15 例,非肾脏疾病 12 例。两组患者一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者 CRRT 治疗前后凝血功能变化对比

两组患者治疗前 PT、APTT 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),两组患者治疗后 PT、APTT 水平均高于本组治疗前($P < 0.05$),阿加曲班组治疗后 PT、APTT 水平明显低于肝素组($P < 0.05$),见表 1。

2.3 两组患者 CRRT 治疗前后血滤效果变化对比

两组患者治疗前 Cr、BUN 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),两组患者治疗后 Cr、BUN 水平均低于治疗前($P < 0.05$),且阿加曲班组治疗后 Cr、BUN、水平明显低于肝素组($P < 0.05$),见表 2。

表 1 两组患者 CRRT 治疗前后凝血功能变化对比 ($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of coagulation changes before and after CRRT treatment between two groups ($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	PT/s			APTT/s		
		治疗前	治疗中	治疗后	治疗前	治疗中	治疗后
肝素	62	10.99 \pm 1.27	16.47 \pm 1.18***	11.78 \pm 1.16***	26.45 \pm 4.11	41.72 \pm 6.85***	29.96 \pm 4.81***
阿加曲班	58	10.93 \pm 1.09	21.81 \pm 4.52***	11.30 \pm 1.32***###	26.31 \pm 3.51	56.59 \pm 12.71***	27.99 \pm 3.81***###
<i>F</i>		$F_{\text{组间}}=38.275, F_{\text{时间}}=379.524, F_{\text{交互}}=75.267$			$F_{\text{组间}}=23.687, F_{\text{时间}}=364.547, F_{\text{交互}}=79.681$		
<i>P</i>		$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$			$P_{\text{组间}} < 0.001, P_{\text{时间}} < 0.001, P_{\text{交互}} < 0.001$		

与同组治疗前比较:*** $P < 0.001$;与肝素组治疗后比较:### $P < 0.001$

*** $P < 0.001$ vs same group before treatment; ### $P < 0.001$ vs heparin group after treatment

2.4 两组患者 CRRT 治疗前后血清炎症因子变化对比

两组患者治疗前 IL-6、TNF- α 水平差异无统计学意义($P > 0.05$),两组患者治疗后 IL-6、TNF- α 水平均低于本组治疗前($P < 0.05$),且阿加曲班组治疗后 IL-6、TNF- α 水平明显低于肝素组($P < 0.05$),

见表 3。

2.5 两组患者 CRRT 治疗后抗凝效果及血滤器使用情况对比

阿加曲班组治疗过程中凝血分级为 0 级和 I 级的患者比较多,且血滤器使用寿命也高于肝素组($P < 0.05$),见表 4。

表2 两组患者CRRT治疗前后血滤效果变化对比($\bar{x}\pm s$)Table 2 Comparison of changes in blood filtration effects before and after CRRT treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	Cr/($\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$)			BUN/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$)		
		治疗前	治疗中	治疗后	治疗前	治疗中	治疗后
肝素	62	481.21±221.62	360.74±40.62 ^{***}	264.50±109.09 ^{***}	26.73±6.44	22.11±3.15 ^{***}	14.93±2.23 ^{***}
阿加曲班	58	441.43±246.71	327.58±40.87 ^{***}	213.64±122.40 ^{***###}	26.46±6.65	20.39±3.55 ^{***}	10.77±1.34 ^{***###}
<i>F</i>		$F_{\text{组间}}=479.34, F_{\text{时间}}=239.18, F_{\text{交互}}=1045.77$			$F_{\text{组间}}=203.57, F_{\text{时间}}=150.27, F_{\text{交互}}=338.48$		
<i>P</i>		$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$		

与同组治疗前比较:*** $P<0.001$;与肝素组治疗后比较:### $P<0.001$ *** $P<0.001$ vs same group before treatment; ### $P<0.001$ vs heparin group after treatment表3 两组患者CRRT治疗前后血清炎症因子变化对比($\bar{x}\pm s$)Table 3 Comparison of serum inflammatory factor changes before and after CRRT treatment between two groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	n/例	IL-6/($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)			TNF- α /($\text{ng}\cdot\text{L}^{-1}$)		
		治疗前	治疗中	治疗后	治疗前	治疗中	治疗后
肝素	62	117.84±8.83	99.51±10.81 ^{***}	75.19±5.79 ^{***}	232.68±2.33	176.15±2.34 ^{***}	108.71±1.59 ^{***}
阿加曲班	58	115.48±7.06	84.92±10.01	53.34±4.91 ^{***###}	233.75±2.84	160.44±2.263 ^{***###}	82.68±1.59 ^{***###}
<i>F</i>		$F_{\text{组间}}=171.32, F_{\text{时间}}=130.54, F_{\text{交互}}=367.91$			$F_{\text{组间}}=66.799, F_{\text{时间}}=1855.070, F_{\text{交互}}=21.511$		
<i>P</i>		$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$			$P_{\text{组间}}<0.001, P_{\text{时间}}<0.001, P_{\text{交互}}<0.001$		

与同组治疗前比较:*** $P<0.001$;与肝素组相同阶段比较:### $P<0.001$ *** $P<0.001$ vs same group before treatment; ### $P<0.001$ vs heparin group at the same stage

表4 两组患者CRRT治疗过程中抗凝效果及血滤器使用情况对比

Table 4 Comparison of anticoagulant effects and hemofiltration use in CRRT treatment between two groups

组别	n/例	凝血分级/例(占比/%)				血滤器使用寿命/h($\bar{x}\pm s$)
		0级	I级	II级	III级	
肝素	62	14(22.58)	21(33.87)	25(40.32)	2(3.23)	19.61±3.05
阿加曲班	58	35(60.34)	19(23.76)	4(6.90)	0(0)	29.03±3.45 ^{***}
<i>Uc/t</i>			5.019			15.868
<i>P</i>			<0.001			<0.001

与肝素组比较:*** $P<0.001$ *** $P<0.001$ vs heparin group

2.6 两组患者CRRT治疗后出血并发症发生率比较

阿加曲班组治疗后出血并发症发生率为3.45%,低于肝素组19.35%($P<0.05$),见表5。

3 讨论

CRRT作为体外循环技术,是目前首选的肾脏

替代治疗方案,因其具有床旁治疗优势,大大提高其治疗使用率,且在治疗期间对患者血流动力学影响较小,进而为治疗提供稳定的支持^[16-18]。抗凝治疗则是保障CRRT治疗顺利实施的关键环节,而此阶段抗凝方案为严格遵循最小剂量原则,即在维持CRRT正常疗效的基础上,增加其对生物膜相容性,

表5 两组患者CRRT治疗后出血并发症发生率比较

Table 5 Comparison of bleeding complication rates after CRRT treatment between two groups

组别	n/例	穿刺点出血/例	消化道出血/例	皮肤黏膜出血/例	气道出血/例	总发生率/%
肝素	62	4	2	3	3	19.35
阿加曲班	58	2	0	0	0	3.45*

与肝素组比较:* $P<0.05$ * $P<0.05$ vs heparin group

同时预防并发症的发生^[19-21]。肝素则是CRRT治疗期间最常用的抗凝药物之一,其作为阴离子优势电荷的黏多糖物质,主要与循环中抗凝血酶结合,通过改变AT-III构型催化灭活多种凝血因子,故抗凝效果受到AT-III值影响较大^[22-23]。为提高抗凝效果市面上出现系列新型抗凝剂,阿加曲班作为其中之一,主要是可逆结合凝血酶催化位点,使凝血酶失活并直接抑制凝血酶,且不依赖于AT-III^[24]。

为进一步探究阿加曲班对CRRT治疗的AT-III活性下降患者的凝血效果,本研究对比阿加曲班与肝素分别在CRRT治疗的AT-III活性下降患者的抗凝效果,结果发现使用阿加曲班抗凝治疗过程中患者PT、APTT值的延长时间可达到安全范围的1.5~2倍,保证充分有效的抗凝,这与杨旭等^[15]研究结果基本一致。因普通肝素必须与AT-III和凝血酶结合,形成三联体复合物后发挥其凝血功效,而阿加曲班属于直接抗凝血酶抑制剂,其凝血作用不依赖AT-III,主要通过快速和凝血酶内部催化部位结合,发挥其灭活功效,且此效果具有可逆性^[11,25-26]。阿加曲班还具有较短的半衰期,其作用时间仅有数分钟,但其对凝血酶产生及活性抑制效果却能持续较长的时间,且在停药后1~2 h内APTT值可恢复至正常水平^[27-28]。

CRRT治疗主要是对患者体内毒素及炎症介质进行清除,故本研究还对肝素和阿加曲班抗凝的CRRT治疗中AT-III活性下降患者治疗前后血滤效果和炎症因子水平进行探讨。本研究选择的Cr、BUN均为临床常用的肾功能评价指标,当肾小球滤过率降低时体内Cr、BUN水平会显著增高。此外,IL-6是一种功能广泛的多效性细胞因子,炎症反应发生后,IL-6最先生成,而后诱导C反应蛋白(CRP)和降钙素原(PCT)的产生,其血液水平与炎症、病毒感染密切相关,与诊断脓毒血症的另一个指标PCT相比,IL-6能很好地评估脓毒血症患者的预后,且更快地反映抗生素治疗的效果,也时在CRRT治疗期间需要被清除的炎症因子。本研究结果发现两种抗凝药物使用后均能降低患者Cr、BUN、IL-6、TNF- α 水平,其中采用阿加曲班抗凝治疗的患者改善效果更好,Cr、BUN作为小分子毒素,其清除效果越好,说明阿加曲班组CRRT治疗对小分子物质清除效率优于肝素组,且其对炎症因子清除效果也较高。这可能与阿加曲班半衰期短和其独特的抗凝机制有关,该药物能为CRRT治疗提供更快速、更佳的抗凝效果,而在CRRT治疗中抗凝越充分,清除物质效果

越高。上述研究结论与王春花等^[29]研究结果具有一定差异,其研究成果显示使用肝素或者阿加曲班抗凝,CRRT患者透析效果无明显差异。同时,本研究还将两组患者CRRT治疗后抗凝效果、血滤器使用情况以及并发症发生率进行对比,发现阿加曲班患者滤器及管路的凝血分级相对较低、血滤器使用寿命较长,且并发症发生率也低于肝素组,这与Link等^[12]研究具有一定相似性。

分析本研究与前人研究成果差异原因:国外临床实践指南对肝素诱导的血小板减少症(HIT)患者的血液净化抗凝方案选择,建议使用阿加曲班,而不是其他类非肝素抗凝治疗^[13],Chanas等^[30]研究观察阿加曲班在HIT患者血液净化治疗中对比其他抗凝方式的抗凝疗效和安全性,结果显示阿加曲班作为一种新型抗凝剂应用于HIT的急慢性肾功能不全患者血液净化治疗是一种很好的选择。王春花等^[29]研究结果与本研究存在偏差,这可能与本研究选择的研究对象有关,因本研究选择的患者人群为AT-III活性下降患者,此类患者肝素抗凝效果相对较差,而阿加曲班的局部抗凝效果具有可逆性,且主要是针对体外循环滤器和管路,本研究选择的两组患者均进行3个治疗周期探究,发现使用阿加曲班能帮助CRRT治疗更好地完成体外循环,因其与凝血酶催化部位可逆结合,抑制凝血酶促纤维蛋白的形成,阻断天然抗凝蛋白C、凝血因子V、VIII和XII的活性^[31],防止血小板聚集,为血液透析治疗提供充分有效的抗凝作用,而抗凝效果越佳,透析膜发生凝血的风险越低,单次治疗的透析充分性越佳;同时它可以克服低分子肝素钠的不足,对血小板功能影响不大,有助于降低血小板减少风险,大大降低出血风险,从而保证治疗的有效进行,为毒素清除和抑制炎症反应提供条件^[12,32-33]。目前对于AT-III活性下降患者的抗凝药物选择的研究文献极少,本研究作为单中心回顾性研究,患者选择相对单一,样本量也相对较少,且回顾性设计很难确保数据收集的准确性和完整性,导致研究统计学分析结果可能存在偏移,后续临床可通过扩大样本量、前瞻性研究等进一步论证此研究结果。

本研究结果表明,阿加曲班在CRRT治疗的AT-III活性下降的患者中的抗凝效果优于肝素,且能延长滤过器使用寿命,继而提高血液净化效率、抑制炎症反应、减少并发症发生率。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 林新强, 陈利群. 连续性肾脏替代治疗在脓毒症救治中的应用进展 [J]. 实用医学杂志, 2020, 36(23): 3301-3304.
Lin X Q, Chen L Q. Progress of continuous renal replacement therapy in the treatment of *Sepsis* [J]. *J Pract Med*, 2020, 36(23): 3301-3304.
- [2] Aittokallio J, Uusalo P, Kallioinen M, et al. Markers of poor prognosis in patients requiring continuous renal replacement therapy after cardiac surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2020, 34(12): 3329-3335.
- [3] Wu S L, Xu T, Wu C X, et al. Continuous renal replacement therapy in sepsis-associated acute kidney injury: Effects on inflammatory mediators and coagulation function [J]. *Asian J Surg*, 2021, 44(10): 1254-1259.
- [4] 王海宾. 连续性肾脏替代治疗对脓症患者炎症因子及疗效的影响 [J]. 山西医药杂志, 2020, 49(2): 178-180.
Wang H B. Effect of continuous renal replacement therapy on inflammatory factors and therapeutic effect in sepsis patients [J]. *Shanxi Med J*, 2020, 49(2): 178-180.
- [5] 鲁杰, 马国祥, 熊纭辉, 等. 连续性肾脏替代治疗对老年脓症患者血清可溶性髓系细胞触发受体-1、T淋巴细胞亚群水平及预后的影响 [J]. 临床内科杂志, 2020, 37(4): 287-290.
Lu J, Ma G X, Xiong Y H, et al. Effect of continuous renal replacement therapy on serum soluble myeloid cell trigger receptor-1, T lymphocyte subsets and prognosis in elderly patients with *Sepsis* [J]. *J Clin Intern Med*, 2020, 37(4): 287-290.
- [6] 吕娟娟, 陶少华. 肾脏替代治疗的局部抗凝 [J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(6): 408-411.
Lyu J J, Tao S H. Regional anticoagulation in renal replacement therapy [J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2019, 34(6): 408-411.
- [7] 任慧, 宋长帅, 吴媛, 等. 心脏瓣膜置换术后连续性肾脏替代治疗中不同抗凝方案的疗效比较 [J]. 中南大学学报: 医学版, 2020, 45(8): 941-947.
Ren H, Song C S, Wu Y, et al. Comparison of curative effect between different anticoagulation regimens in continuous renal replacement therapy after cardiac valve replacement [J]. *J Central South Univ Med Sci*, 2020, 45(8): 941-947.
- [8] 孔明, 李爽, 耿华, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗过程中肝素抗凝效果的影响因素研究 [J]. 首都医科大学学报, 2021, 42(4): 647-652.
Kong M, Li S, Geng H, et al. Influencing factors of heparin anticoagulant effect in the treatment of double plasma molecular adsorption system [J]. *J Cap Med Univ*, 2021, 42(4): 647-652.
- [9] 骆强, 卿山林, 田中, 等. 局部枸橼酸抗凝与低分子肝素抗凝对行CRRT治疗脓毒症患者疗效及对凝血功能的影响 [J]. 解放军医药杂志, 2020, 32(2): 56-59.
Luo Q, Qing S L, Tian Z, et al. Curative effect and effects of citric acid by local anticoagulation and anticoagulation therapy with low molecular weight heparin on coagulation function in *Sepsis* patients undergoing CRRT [J]. *Med Pharm J Chin PLA*, 2020, 32(2): 56-59.
- [10] 赵小利, 刘革婷, 张蕾, 等. 低分子肝素抗凝时影响重症患者连续性肾脏替代治疗时间的相关因素分析 [J]. 中国医药, 2018, 13(5): 721-724.
Zhao X L, Liu G T, Zhang L, et al. Influence factors of duration of continuous renal replacement therapy with low molecular weight heparin anticoagulation in critical patients [J]. *China Med*, 2018, 13(5): 721-724.
- [11] 韩春晓, 王娜. 阿加曲班药理作用和临床应用研究进展 [J]. 药物评价研究, 2021, 44(10): 2088-2096.
Han C X, Wang N. Advances in pharmacology and clinical application of argatroban [J]. *Drug Eval Res*, 2021, 44(10): 2088-2096.
- [12] Link A, Girmdt M, Selejan S, et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(1): 105-110.
- [13] Linkins L, Dans A L, Moores L K, et al. Treatment and prevention of heparin induced thrombocytopenia: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis [J]. *Chest*, 2012, 141(2): 495-530.
- [14] 陈香美. 血液净化标准操作规程: 2010版 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 72-82.
Chen X M. *Standard Operating Procedures for Blood Purification: 2010 Edition* [M]. Beijing: People's Military Medical Publishing House, 2010: 72-82.
- [15] 杨旭, 田密, 李德天. 阿加曲班在血液净化治疗中的应用 [J]. 实用药物与临床, 2014, 17(6): 684-687.
Yang X, Tian M, Li D T. Application of argatroban in blood purification treatment [J]. *Pract Pharm Clin Remedies*, 2014, 17(6): 684-687.
- [16] 杭成, 黄兆云, 刘励军. 连续肾脏替代治疗剂量对重症急性肾损伤患者预后影响的研究现状 [J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2021, 16(1): 96-100.
Hang C, Huang Z Y, Liu L J. Research status of the influence of continuous renal replacement therapy dose on the prognosis of patients with severe acute renal injury [J]. *Chin J Emerg Recov Disast Med*, 2021, 16(1): 96-100.
- [17] Nishimi S, Sugawara H, Onodera C, et al. Complications during continuous renal replacement therapy in critically ill neonates [J]. *Blood Purif*, 2019, 47(Suppl 2): 74-80.
- [18] Bento H A, Mayer K P. Active mobilization for patients

- requiring continuous renal replacement therapy: Let us get moving [J]. *Crit Care Med*, 2021, 49(1): e117-e118.
- [19] 林金锋, 田李均, 王亚东, 等. 肝衰竭患者行局部枸橼酸抗凝连续性肾脏替代治疗时发生枸橼酸蓄积的危险因素分析 [J]. *中华危重病急救医学*, 2021, 33(2): 211-215.
Lin J F, Tian L J, Wang Y D, et al. Risk factors for citrate accumulation in patients with liver failure undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation [J]. *Chin Crit Care Med*, 2021, 33(2): 211-215.
- [20] 庞志强, 张倩, 缪伶俐, 等. 连续性肾脏替代治疗体外抗凝时监测外周离子钙浓度最佳采血点的临床研究 [J]. *中国实用护理杂志*, 2020, 36(32): 2487-2491.
Pang Z Q, Zhang Q, Miao L L, et al. Clinical research on optimal blood collection sites by determination of peripheral ionized calcium concentration in anticoagulation of continuous renal replacement therapy extracorporeal [J]. *Chin J Pract Nurs*, 2020, 36(32): 2487-2491.
- [21] 李佩芸, 林丽, 张凌, 等. 连续性肾脏替代治疗体外循环寿命的影响因素分析 [J]. *中国血液净化*, 2020, 19(9): 610-613.
Li P Y, Lin L, Zhang L, et al. Analysis of the influencing factors on circuit survival during continuous renal replacement therapy [J]. *Chin J Blood Purif*, 2020, 19(9): 610-613.
- [22] 王惠, 任建光. 低分子肝素与阿加曲班在血液透析抗凝中的作用比较 [J]. *中国药物与临床*, 2016, 16: 1024-1026.
Wang H, Ren J G. Comparison of the effect of low molecular weight heparin and argatroban on anticoagulation in hemodialysis [J]. *Chin Remed Clin*, 2016, 16: 1024-1026.
- [23] Croles F N, Lukens M V, Mulder R, et al. Monitoring of heparins in antithrombin-deficient patients [J]. *Thromb Res*, 2019, 175: 8-12.
- [24] 高飞, 杨万兴. 抗凝血酶III, 纤溶酶原及D-二聚体的研究及临床意义 [J]. *激光杂志*, 2003, 24(5): 91-92.
Gao F, Yang W X. Study and clinical significance of antithrombin III, plasminogen and D-dimer [J]. *Laser J*, 2003, 24(5): 91-92.
- [25] 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高危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, 505.
Qiu D J, Gao Z, Li H X, et al. Simplified-regional citrate, argatroban and heparin-free anticoagulation in patients with hemodialysis at high risk of bleeding [J]. *Med J Air Force*, 2020, 36(6): 497-501, 505.
- [26] Chang J Y, Tran T H. Antithrombin III Basel. Identification of a Pro-Leu substitution in a hereditary abnormal antithrombin with impaired heparin cofactor activity [J]. *J Biol Chem*, 1986, 261(3): 1174-1176.
- [27] Hursting M J, Zehnder J L, Joffrion J L, et al. The International Normalized Ratio during concurrent warfarin and argatroban anticoagulation: Differential contributions of each agent and effects of the choice of thromboplastin used [J]. *Clin Chem*, 1999, 45(3): 409-412.
- [28] 邱德俊, 高卓, 李新伦, 等. 小剂量阿加曲班在高危出血风险血液透析患者中的应用 [J]. *河北医药*, 2019, 41(24): 3704-3707.
Qiu J D, Gao Z, Li X L, et al. Application of low-dose argatroban in hemodialysis patients with high risk of bleeding [J]. *Hebei Med J*, 2019, 41(24): 3704-3707.
- [29] 王春花, 高磊平, 周育锋, 等. 阿加曲班与肝素类药物在维持性血液透析抗凝治疗中的作用比较 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(17): 1913-1915.
Wang C H, Gao L P, Zhou Y F, et al. Comparison of the effect of argatroban and heparin in anticoagulant therapy of maintenance hemodialysis [J]. *Mod J Integr Tradit Chin West Med*, 2017, 26(17): 1913-1915.
- [30] Chanas T, Palkimas S, Maitland H, et al. Evaluation of the use of argatroban or bivalirudin for the management of suspected heparin-induced thrombocytopenia in the setting of continuous renal replacement therapy [J]. *Clin Med Ins Traum Intens Med*, 2019, 10: 117956031984645.
- [31] 张石革. 直接凝血酶抑制剂的研究进展与临床应用评价 [J]. *中国医院用药评价与分析*, 2013, 13(7): 586-590.
Zhang S G. Research progress and evaluation on clinical application of direct thrombin inhibitor [J]. *Eval Anal Drug-use Hosp China*, 2013, 13(7): 586-590.
- [32] Bamrah R K, Pham D C, Rana F, et al. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: Rationale for use and place in therapy [J]. *Ther Adv Chronic Dis*, 2013, 4(6): 302-304.
- [33] McGlynn F, McGrath J, Varghese C, et al. Argatroban for therapeutic anticoagulation for heparin resistance associated with Covid-19 infection [J]. *J Thromb Thrombol*, 2021, 51(1): 243-245.

[责任编辑 刘东博]