DOI:10.16016/j.1000-5404.202101211

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

潘 鑫,谢 攀,卓 燕,李欢娜,彭侃夫 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院肾科

[摘要] **目的** 对比分段枸橼酸钠抗凝(segmented citrate anticoagulation, SCA)与无肝素抗凝(non-heparin anticoagulation, NA)的安全性和有效性,探讨 SCA 的个体化方案。**方法** 筛选 2019 年 10 月至 2020 年 12 月符合入组条件的 60 名高出血风险的透析患者,使用信封法随机分为 SCA 组和 NA 组,在透析过程中监测血气、电解质、ACT 值,透析结束后记录滤器凝血级别、患者出血情况,比较透析前后的凝血指标,计算 kt/v 值和超滤量。进一步比较 SCA 亚组间钙离子、ACT 值随时间变化的波动情况。对血浆枸橼酸钠和钙离子清除率进行回归分析。**结果** SCA 组抗凝有效的比例(96.7% *vs* 63.3%)、kt/v 值[(1.21±0.24) *vs* (0.89±0.32)]、总超滤量[(2 033.16±708.34) *vs* (1 584.43±868.88)mL]明显高于 NA 组($P<0.05$)。NA 组体内 ACT 值缩短,SCA 组未见明显变化,SCA 组中红细胞压积较高[(0.32±0.07) *vs* (0.23±0.04),$P<0.05$]的部分患者体外 ACT 值延长到理想倍数。血浆枸橼酸钠流速与钙离子清除率存在显著线性关系($F=14.671$,$P<0.05$)。**结论** SCA 在抗凝的有效性和透析的充分性上明显优于 NA,不易形成微血栓,在部分患者中可实现个体化的理想抗凝方案。

[关键词] 血液透析;枸橼酸钠;微血栓;透析充分性

[中图法分类号] R459.5; R969.4; R973.2 [文献标志码] A

Clinical efficacy and individualized scheme of segmented citrate anticoagulation in dialysis of patients with high risk of bleeding

PAN Xin, XIE Pan, ZHUO Yan, LI Huanna, PENG Kanfu Department of Nephrology, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To compare the safety and effectiveness of anticoagulation strategies between segmented citrate anticoagulation (SCA) and non-heparin anticoagulation (NA), and investigate the individualized scheme of SCA. **Methods** Sixty patients who met our inclusion criteria and underwent dialysis due to acute and chronic renal failure in our department from October 2019 to December 2020 were recruited in this study, and were randomly divided into SCA group and NA group. Blood gas, electrolyte and activated clotting time (ACT) were monitored during dialysis. The coagulation grade of the filter and hemorrhagic condition were recorded after dialysis. The coagulation indexes before and after dialysis were compared, and the kt/v value and total ultrafiltration volume were calculated. The fluctuation of calcium ion and ACT value among SCA subgroups were further compared. Plasma sodium citrate and calcium clearance were analyzed by regression analysis. **Results** The percentage of effective anticoagulation (96.7% *vs* 63.3%), kt/v value (1.21±0.24 *vs* 0.89±0.32) and total ultrafiltration volume (2 033.16±708.34 *vs* 1 584.43±868.88 mL) were significantly higher in the SCA group than the NA group ($P<0.05$). The ACT value was shortened in the NA group, but no such change was seen in the SCA group. In some SCA patients with high hematocrit (0.32±0.07 *vs* 0.23±0.04, $P<0.05$), their ACT value was prolonged to the ideal multiple. There was a significant linear relationship between plasma sodium citrate flow rate and calcium clearance rate ($F=14.671$,

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81873606);国家重点研发计划(2016YFC1103003)

[通信作者] 彭侃夫,E-mail:392906786@qq.com

1000-5404/Copyright © 2021, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

$P<0.05$). **Conclusion** SCA is superior to NA in anticoagulant efficacy, dialysis adequacy and prevention of microthrombosis. An ideal anticoagulant regimen can be realized in part of patients.

[**Key words**] hemodialysis; sodium citrate; microthrombosis; dialysis adequacy

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81873606) and the National Key Research and Development Program (2016YFC1103003). Corresponding author: PENG Kanfu, E-mail: 392906786@qq.com

透析患者有较高的出血风险,在不同的研究中出血发生率为2.1%~16.1%[1-2],而凝血和纤溶异常易使尿毒症患者进入高凝状态[3]。无论是在重症监护病房的出血高危患者[4]还是高凝状态的新冠肺炎患者[5]中,枸橼酸钠抗凝在不同血液净化方式中都具有安全性和有效性高的优势。尽管目前的指南提出,在持续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)中,局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)可替代肝素,成为一线治疗用药[6],但是在间歇性血液透析(intermittent hemodialysis, IHD)患者伴有高出血风险时,RCA尚未完全取代无肝素抗凝(non-heparin anticoagulation, NA)。因目前的方案需要频繁监测血气、电解质以维持其安全用量以及避免不良事件的发生[7],一方面增加了护理的工作负荷,另一方面增加了患者的经济负担,导致枸橼酸抗凝在普通透析中的开展举步维艰。LIN等[8]的研究发现,在容易形成血栓的静脉壶内钙离子显著升高,可能是体外循环凝血的关键点,在静脉壶追加1组分段枸橼酸抗凝(segmented citrate anticoagulation,SCA)可能带来新的突破。尽管已在多个中心开展[9-10],但是因枸橼酸的浓度和分段方案不尽相同,并没有达成共识,且少有临床试验和Meta分析进一步探讨滤器后钙离子浓度在IHD中的理想范围,以取代CRRT中的传统标准(0.2~0.3 mmol/L)[11]。同时,现有的方案中因柠檬酸盐输注速率固定或是与血流速率比值固定,无法根据患者不同的特点实现个体化方案。

本研究在对比NA和SCA的抗凝安全性、有效性和透析充分性的基础上,辩证地分析SCA在不同人群中的效果差异,拟进一步解决枸橼酸钠抗凝在普通透析中的应用困难,优化枸橼酸钠抗凝在普通透析中更安全、有效、简便的个体化方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

连续纳入2019年10月至2020年12月在本院肾科透析室因急、慢性肾衰竭需要行间断血液透析的高出血风险的患者。纳入标准:18岁≤年龄<70岁,男女不限;急性或慢性肾功能衰竭,需要行血液透析治疗的患者;有出血风险或活动性出血者:①血小板计数<50×10^9/L,②凝血酶原时间(PT)>15 s或活化部分凝血活酶时间(APTT)>60 s,③存在活动性出血(如上消化道出血、脑出血、牙龈出血、咯血、皮肤黏膜出血、月经期等),④外科手术后<24 h;对本研究的两种抗凝方式均愿意接受。排除标准:近期(7 d)使用抗血小板药物者,或使用抗凝血药物者(血液透析所必需的抗凝药物除外);严重低氧血症患者;顽固性低钙血症患者;不能纠正的严重碱中毒患者;血红蛋白低于50 g/L的贫血患者;肝功能异常者(ALT和/或AST>参考值上限的1.5倍),严重的血液系统疾病、恶性肿瘤或其他基础疾病者;酒精成瘾或药物滥用者;有精神疾患不能合作者;过敏体质者,已知对试验药物(枸橼酸钠)及其辅料或肝素过敏者;妊娠、近期准备妊娠、哺乳期妇女;近1个月内参加过其他临床试验者;研究者认为有其他不适合入选情况者。本研究已在中国临床试验注册中心注册(ChiCTR1900027928)。研究方案获得本院伦理委员会审核批准(审批号KY201981),所有患者或其授权人签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 基线水平 患者入组后在进行首次血液透析前完善相关检查:出血情况、血常规、凝血五项、肝功、肾功、血脂、尿常规、心电图,并记录基本信息(性别、年龄、干体质量、透析通路、高出血原因)和透析前的生命体征(体温、呼吸、心率、血压)。

1.2.2 透析相关参数 透析机统一使用TORAY-8000(东丽)和一次性TS-1.3S透析器[γ射线消毒,膜材料为聚砜膜,膜面积1.3 m^2,膜厚度40 μm,超滤率44 mL/(mmHg·h),透析液流速500 mL/min]。透析机采用贝朗机型碳酸电导度2.3 ms/cm、威高机型B液目标2.3 ms/cm、费森尤斯机型Bicarbonate-8 mmol/L,透析器为威高HF18,血液管路为一次性使用体外循环血路管。透析液均使用碳酸氢钠盐透析液(低钙):钠140 mmol/L,钙1.25 mmol/L,碳酸氢根33 mmol/L,温度37 ℃。预定治疗时间为4 h,血流量180~200 mL/h,超滤量根据患者干体质量及透析前体质量计算增加枸橼酸钠(或生理盐水)的用量。

1.2.3 样本量估算 以体外循环严重凝血事件发生率为主要评价指标,根据以往的研究[12],SCA组发生率为3.03%,NA组发生率为19.4%,该试验为两独

立样本率的优效性检验,取 $\alpha=0.025$,$\beta=0.1$,样本量1∶1。生物统计网(https://www.cnstat.org/)计算,估算出最小样本量每组 28 例,预估计脱落率为 10%,最终纳入样本量 60 例,每组 30 例。纳入患者使用信封法随机分为分段枸橼酸钠抗凝组(SCA 组)和无肝素抗凝组(NA 组)。

1.2.4 SCA 组抗凝方案 采用 4%枸橼酸三钠无菌溶液由管路分段泵入:动脉段泵入 280 mL/h,静脉壶泵入 40 mL/h。滤器后 iCa^{2+}低于 1 mmol/L 时,立即补充葡萄糖酸钙,同时以 10~20 mL/h 为单位降低枸橼酸钠抗凝剂速度。体外 ACT 值未见明显延长时,以 10~20 mL/h 为单位增加枸橼酸钠流速。

1.2.5 NA 组抗凝方案 体外循环的管路应用 50~80 mg 肝素加 1 000 mL 生理盐水冲洗、浸泡滤器和管路 30 min,上机前用不含肝素的生理盐水冲洗,过程中每小时用生理盐水 100~250 mL 冲洗滤器及管路。

1.3 观察指标及方法

1.3.1 透析常规指标记录 透析治疗过程中常规记录患者心率、血压等基本生命体征。SCA 组在透析前、透析 3 h、透析结束时,分别监测滤器后激活凝血时间(ACT)、电解质[包括钙离子(iCa^{2+})等],监测体外结束后,停止泵入枸橼酸钠 3 min,在透析前和透析结束时监测体内 ACT、电解质、血气。记录透析过程中不良事件情况(包括低钙血症、酸碱失衡、低血压等)。NA 组监测透析前、透析结束时,检测体内 ACT 和 iCa^{2+}浓度。

1.3.2 安全性指标 筛选期和血液透析结束后检查血常规:血红蛋白(Hb)、红细胞压积(Hct)、红细胞数目(RBC)、白细胞数目(WBC)、血小板数目(PLT);肝肾功、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)、D-二聚体(D-D)]。透析过程中记录不良事件:观察患者有无出血情况变化、伤口渗血加重、血压明显下降或透析后血红蛋白较透析前明显降低,有无低钙抽搐、口周麻木等不良反应。

1.3.3 抗凝有效性指标 透析结束后,观察透析器凝血情况,根据凝血程度进行分级:0 级为透析器及管路无凝血或数条纤维凝血,Ⅰ级为透析器及管路部分凝血或成束纤维凝血,Ⅱ级为透析器及管路严重凝血或半数以上纤维凝血,Ⅲ级为需换透析器。

1.3.4 透析充分性指标 根据患者体质量、透析前后尿素氮、透析时间、超滤量,公式 $kt/v=-\ln(R-0.008t)+(4-3.5R)\times UF/W$,$R=C1/C0$,计算 kt/v(C1 为透析前尿素氮,C0 为透析后尿毒氮,t 为治疗时间,UF 为超滤量,W 为透析后体质量)或尿素氮下降率[URR=(C0-C)/C0,C0 为透析前尿素氮,C 为透析后尿素氮]代表透析充分性。

1.3.5 SCA 组抗凝效果的定量分析 记录不同时间点滤器后 iCa^{2+}浓度(c0,c3,c4)和 ACT(0,3,4)值,计算不同时间段 iCa^{2+}清除率。ΔCa=滤器后 iCa^{2+}浓度/透析前 iCa^{2+}浓度比(c′/c0)。绘制不同时间点 iCa^{2+}、ACT 值的波动曲线。

随着进一步的研究,发现在 SCA 组中,以 ΔCa 为界限的两部分患者在 Hct、iCa^{2+}和 ACT 波动曲线存在较大差异。将 $\Delta Ca\geq 1$ 这部分患者归为 SCA-a 组,剩余的为 SCA-b 组,比较透析前、透析 3 h、透析 4 h 滤器后 iCa^{2+}浓度和 ACT 值的变化情况。

根据试验过程中得到的结论和既往的研究[13],对血浆枸橼酸浓度[全血枸橼酸浓度/(1-Hct)]与 ΔCa 进行回归分析,根据回归方程得到分段枸橼酸钠抗凝的个体化方案。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 25.0 建立数据库并进行分析处理。计量资料(正态资料)以 $\bar{x}\pm s$ 表示,对两组患者的基线资料采用独立样本 t 检验进行组间比较,不符合正态分布选择非参数检验。不同时间点的 iCa^{2+}、ACT 值,采用配对样本 t 检验进行比较。计数资料以例数和百分比表示,无序分类计数资料的比较采用 χ^2 检验或 Continuity 连续性校正公式。血浆枸橼酸流速与 iCa^{2+}清除率行回归分析。以 $P<0.05$ 认为差异有统计学意义。

2 结果

最终入组的患者共 60 例,其中男性 32 例,女性 28 例,年龄 18~70 岁。透析通路中动静脉内瘘 40 例,颈内静脉临时导管 18 例,股静脉临时导管 1 例,人造血管 1 例。高出血风险原因包括:近期出血(脑出血、消化道出血、多囊肾破裂出血、动脉瘤破裂出血、月经过多)28 例,围手术期(甲旁亢手术、心脏瓣膜置换术、肾移植术)24 例,其他原因(挤压综合征、多发性骨髓瘤、系统性红斑狼疮)8 例。2 组患者性别、年龄、凝血象等基线水平资料差异无统计学意义(表 1)。

2.1 主要终点

NA 组中有 4 例因管路凝血,更换管路后继续治疗,5 例因凝血提前下机。SCA 组无因管路凝血出现提前下机情况。

NA 组中凝血 0 级、Ⅰ级、Ⅱ级、Ⅲ级分别占 43.3%、20.0%、6.7%、30.0%,抗凝有效占 63.3%。

表 1　患者的基线特征［例(%),$\bar{x}\pm s$］

基线特征	NA 组(n=30)	SCA 组(n=30)	P
男性	14/30(46.7)	15/30(50.0)	0.798
年龄/岁	47.94±14.05	48.00±12.15	0.989
体质量/kg	67.05±12.08	59.31±10.68	0.087
血红蛋白/g·L^{-1}	97.00±20.28	84.65±21.16	0.064
血小板数目/10^{12}·L^{-1}	142.76±48.88	181.65±97.55	0.136
凝血酶原时间/s	11.33±1.14	11.44±1.16	0.784
活化部分凝血活酶时间/s	34.57±22.40	24.77±2.79	0.227
凝血酶时间/s	24.77±26.38	16.79±1.46	0.152
肌酐/μmol·L^{-1}	699.56±311.16	783.37±309.71	0.417
尿酸/μmol·L^{-1}	335.30±141.29	394.14±127.24	0.195
血糖/mmol·L^{-1}	6.22±1.53	6.66±3.44	0.643
校正钙/mmol·L^{-1}	2.14±0.26	2.24±0.15	0.198

SCA 组中凝血 0 级、Ⅰ级、Ⅱ级分别占 80.0%、16.7%、3.3%,抗凝有效占 96.7%。SCA 组抗凝有效性明显高于 NA 组(χ^2=8.438,P=0.004)。

2.2　次要终点

NA 组透析时间明显短于 SCA 组;SCA 组的透析充分性明显优于 NA 组,达到了理想的抗凝标准。SCA 组抗凝剂的用量明显超过 NA 组,同时总的超滤量也较高,但是两者净超滤量没有明显的差别(表 2)。

2.3　安全性评价

2.3.1　透析过程中不良事件　　透析过程中,两组患者均未发现低钙抽搐、口周麻木、穿刺点渗血等情况,SCA 组出现 2 例透析过程中低血压,降低超滤后血压恢复。两组患者透析前后体内 iCa^{2+} 浓度均处于正常范围,透析前后体内 iCa^{2+} 浓度均无明显改变:SCA 组透析前后 iCa^{2+} 分别为(1.14±0.11)、(1.11±0.18)mmol/L(P=0.368);NA 组透析前后 iCa^{2+} 分别为(1.12±0.10)、(1.17±0.09)mmol/L(P=0.119)。SCA 组患者透析 3 h 时 HCO_3^- 浓度[(25.99±3.57)mmol/L]较透析前[(21.72±3.71)mmol/L]明显上升(P=0.000),但仍处于正常范围。

对照组透析前 ACT 为(169.8±105.9)s,透析后为(124.1±11.0)s,ACT 透析前后差值不满足正态分布,使用 Wilcoxon 符号秩检验:Z=-3.3,P=0.001,说明对照组的体内 ACT 值明显缩短;试验组 ACT 值未见明显改变。

2.3.2　透析前后出血和凝血情况　　两组患者均未出现新发的出血事件或原有的出血加重,透析前后两组的血小板数目(PLT)无明显改变、血红蛋白(HGB)无明显降低,凝血指标未见明显改变(表 3)。

2.4　SCA 组抗凝效果

与透析前相比,SCA 组透析 3 h iCa^{2+} 浓度明显下降(P<0.05),ACT 值并没有明显延长,iCa^{2+} 清除率 ΔCa 未见明显改变(表 4)。

表 4　SCA 组抗凝效果指标的波动情况($\bar{x}\pm s$)

时间点	iCa^{2+}/mmol·L^{-1}	ΔCa	ACT/s
透析前	1.18±0.03	1	118.00±30.35
透析 3 h	0.89±0.26[a]	0.75±0.23	113.43±18.19
透析 4 h	0.91±0.24	0.82±0.23	111.08±31.07

a:P<0.01,与透析前比较

2.5　SCA 亚组间抗凝效果

在 SCA 组中,将 ΔCa≥1 这部分患者归为 SCA-a 组(16 例),剩余的为 SCA-b 组(14 例),两组初始 iCa^{2+} 浓度无明显差异[(1.15±0.09) *vs* (1.17±0.11)mmol/L,P=0.847]。3 h 滤器后 iCa^{2+} 出现明显差异[(1.19±0.23) *vs* (0.81±0.15)mmol/L,P=0.001];4 h 滤器后 iCa^{2+} 出现明显差异[(1.10±0.12) *vs* (0.73±0.13)mmol/L,P=0.031];两组初始 ACT 值存在统计学差异[(125.00±9.19) *vs* (90.80±8.73)s, P=0.007],透析结束时无明显差异[(104.75±7.17) *vs* (126.00±11.56)s, P=0.162]。SCA-b 组 iCa^{2+} 随时间下降,ACT 对应延长,到透析结束时,平均延长至初始水平的 1.4 倍,而 SCA-a 组未见明显变化。两组的 Hct 值分别为 0.24±0.08、0.27±0.07(P=0.488)。

表 2　两组抗凝方案透析充分性与超滤比较(n=30,$\bar{x}\pm s$)

组别	透析时间/h	URR	kt/v	抗凝剂用量/mL	净超滤量/mL	总超滤量/mL
SCA 组	3.92±0.39	0.51±0.12	1.21±0.24	1 135.76±110.77	897.40±702.23	2 033.16±708.34
NA 组	3.15±0.23	0.60±0.08	0.89±0.32	406.67±36.51	1 177.76±867.94	1 584.43±868.88
P	0.000	0.036	0.027	0.000	0.194	0.041

表 3　两种抗凝方案出血、凝血指标的比较(n=30,$\bar{x}\pm s$)

组别	PLT/10^{12}·L^{-1}	HGB/g·L^{-1}	PT/s	APTT/s	D-D/mg·L^{-1}	Fib/g·L^{-1}	DDFR
治疗后-治疗前 NA 组	-15.35±31.40	-3.71±16.19	-0.01±0.87	0.54±2.80	2.79±8.16	-0.29±0.79	1.12±3.07
治疗后-治疗前 SCA 组	5.20±40.70	6.07±15.76	0.86±1.23	0.92±2.20	-0.49±1.23	0.29±0.37	-0.26±0.53
P	0.141	0.111	0.202	0.818	0.387	0.162	0.347

DDFR:D-二聚体与纤维蛋白原比值(D-dimer/fibrinogen ratio)

2.6 血浆枸橼酸钠流速与 ΔCa 的回归分析

以血浆枸橼酸浓度与 ΔCa 进行回归分析,两者之间有线性关系($F=14.671$,$P=0.001$),回归方程成立,并得到公式:枸橼酸流速=(1−Hct)×(671.3−333.3×c′/c0)。

以目前得到的结果,透析 3 h 时滤器后 iCa^{2+} 浓度为 0.7~0.8 mmol/L 可达到抗凝有效,此时可以依据透析前测定患者 iCa^{2+} 和 Hct 的值代入公式对枸橼酸的流速进行如下调整(表 5)。

表 5 不同 Hct 值对应的枸橼酸分段抗凝方案

Hct	动脉段流速 /mL·h^{-1}	静脉壶流速 /mL·h^{-1}	总用量/mL
20%~25%	>300~320	50	1 400
26%~30%	>280~300	48	1 350
31%~35%	>260~280	46	1 250
36%~40%	>240~260	44	1 200
41%~45%	220~240	42	1 050

3 讨论

在这项单中心、前瞻性、随机对照研究中,我们发现分段枸橼酸钠抗凝在高出血风险患者中具有抗凝有效、透析充分、副作用少等显著优势,但是仍不能在普通透析中得到推广,除了费用、医护工作负荷等问题,一部分患者使用枸橼酸钠抗凝效果并不理想,并且会带来容量的困扰。透析前评估和个体化的方案能更好地推广枸橼酸钠分段抗凝在普通透析中的应用,同时能简化繁琐的检测流程。

首先从抗凝有效性来看:SCA 较 NA 的抗凝有效率有明显优势,但是从滤器后 iCa^{2+} 和 ACT 值的量化指标来看,并没有达到理想的目标,这一点在后续对 SCA 的亚组分析中将进行进一步探讨。同时,两组抗凝方法的安全性相当,两组患者均未出现新发出血事件或原有出血加重,分段枸橼酸钠抗凝没有出现明显的低钙血症或代谢性碱中毒的副作用。尽管我们的分段方案会带来一过性的碳酸氢根的升高,但是透析结束时恢复正常。而体内 ACT 值的变化与既往的认识存在差异。我们认为无论是无肝素还是枸橼酸钠分段抗凝都对患者体内的 ACT 没有明显的改变,但是结果表明无肝素组 ACT 值明显缩短,说明尽管以往研究认为无肝素抗凝没有使体内 ACT 值延长而造成出血风险,但是却忽略了其可能造成血栓或微血栓形成的风险。这一点在透析前后凝血象指标的改变上也有所体现。有研究表明,异常凝血结果,特别是 D-二聚体升高,Fib 水平降低是新冠肺炎患者死亡的常见原因[14],与肺栓塞患者的指标变化类似,与对照组的趋势相似。我们认为,体外循环内微血栓形成以及进一步透析器凝血与 DIC 和肺栓塞有相似的病理生理途径,因此引入了在肺栓塞中更具特异性的指标——D 二聚体与纤维蛋白原比值(D-dimer/fibrinogen ratio, DDFR)[15]。比较透析前后的凝血指标可以看到对照组 D-二聚体、DDFR 升高,Fib 降低的趋势,尽管透析前后未见明差异,考虑与样本量不足有关,但是这种趋势提示无肝素抗凝可能会带来微血栓形成的风险。尽管 4 h 的透析未见明显的血栓,但是微血栓的形成可能造成的隐患不容小觑。国外的一些研究也有类似的观点,并将其原因解释为间断的冲洗可能导致体外循环管路对抗凝血因子 Xa 活性的一过性稀释,从而导致凝血功能增强[16],或是反复冲洗会导致血小板活化因子 β-血栓球蛋白的显著升高,进而促进透析管路血凝块的形成[17]。

其次,从透析效果来看,提前下机和抗凝无效势必会影响透析的充分性。本研究中,无肝素抗凝大多维持 3 h 左右,kt/v 值明显低于枸橼酸抗凝,其透析的充分性十分不理想。2015 KDIGO 指南中建议,对于每周 3 次治疗的患者,每个血液透析疗程的目标单池 kt/v 为 1.4,最低提供的 kt/v 为 1.2[18]。LOCKRIDGE 等[19]的研究表明,kt/v 值越低,透析相关并发症发生率越高;在每周 3 次的透析中,达标的 kt/v 的透析每增加 1 次,都有利于提高患者的生存率。由于两组患者的透析时间存在明显差异,因此比较 URR 可以减少受透析时间影响带来的偏倚,然而试验组的 URR 值也明显高于对照组,进一步说明无肝素抗凝对尿毒症毒素的清除效果不佳。综上所述,无肝素抗凝尽管在高出血风险患者中是最常用的抗凝方法,但是与枸橼酸钠抗凝相比较,抗凝效果不佳,透析的充分性不理想,另外还增加了患者体内微血栓形成的风险。长远来看,这些风险比抗凝效果差更值得关注,无肝素抗凝的方法需要慎重选择。

比较两组抗凝方法对容量的影响,SCA 组在抗凝剂用量和总超滤量明显超过 NA 组,平均值超过 2 000 mL。而高超滤量(>2 000 mL)是发生透析中低血压的危险因素,也解释了 SCA 组出现低血压事件而 NA 组并未出现的原因。为了避免低血压的发生,常采用降低超滤量的方法,这样无形增加了净超滤量,对于本身存在严重体液负荷、心功能较差、血压控制不佳的患者,更容易增加心脏负担、诱发心律失常及心力衰竭,对患者容量的管理进退两难。

SCA 组中透析 3 h 滤器后 iCa^{2+} 开始明显下降,其 iCa^{2+} 浓度波动在 0.7~0.8 mmol/L,这与张少岩团队简

化的枸橼酸方案[20]结果类似,但是与分段枸橼酸抗凝的研究结果(0.45 mmol/L)[10]存在很大差异。因此,本研究增加了体外循环 ACT 值的监测,然而 ACT 值的指标没有发现明显改变。与国外研究中 ACT 延长至 1.4~2.3 倍才算达到抗凝效果的结论相差甚远。尽管我们已经将枸橼酸钠的剂量调整到目前大部分国内外研究中比较高的枸橼酸流速(动脉段 300 mL/L,静脉端 40 mL/L)[21],在定量指标上仍没有达到理想目标。经过进一步的分析发现,一部分与我们理想结果(iCa^{2+}浓度降低、ACT 值升高)相悖的这部分患者具有 HCT 较低、初始 ACT 延长的共同特点,我们将这部分患者归为 RCA-a 组,而另一部分患者归为 RCA-b 组。经过统计发现,两组在滤器后 iCa^{2+}和初始 ACT 上有明显差异,说明这部分患者可能并不适合使用低浓度(4%)枸橼酸钠抗凝与低钙透析液的组合,我们猜想高浓度的枸橼酸钠[22]或使用无钙透析液[23]可能是更好的选择,也是我们后续研究的新方向。亚组间对枸橼酸抗凝效果的敏感性差距较明显,但是并没用从 Hct 上发现明显的差别,可能与不同患者总钙浓度、枸橼酸循环等影响枸橼酸代谢的差别有关,需要进一步扩大样本量研究。

目前国内外的枸橼酸分段方案未达到共识[10-11, 13, 24],但是枸橼酸流速是固定的,或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的不同临床特征可能会影响其分布模式,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[25]。结合国外对枸橼酸药代动力学的研究[26],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对应其抗凝效果更为准确。根据iCa^{2+}的清除率与血浆枸橼酸浓度进行回归分析,我们得到了新的调整方案:根据上机前的监测,决定其个体化方案,有望减轻透析过程中反复监测的护理压力和患者经济负担。

本研究证实了高出血风险患者透析期间抗凝时,使用低钙透析液和低浓度的枸橼酸钠分段抗凝与无肝素抗凝相比,抗凝更有效,透析更为充分,同时没有增加微血栓形成的风险,但是带来的容量负荷问题值得关注。同时,对于 Hct 值较低的这部分患者,低浓度的枸橼酸钠分段抗凝与低钙透析液并不是最理想的方案,使用高浓度枸橼酸钠和配置无钙透析液可能是更好的选择,也是我们下一步努力的方向。

参考文献:

[1] MOLNAR A O, BOTA S E, GARG A X, *et al*, The risk of major hemorrhage with CKD[J]. J Am Soc Nephrol, 2016, 27(9): 2825-2832. DOI: 10.1681/ASN.2015050535.

[2] TRIVEDI H, YANG J, SZABO A. Gastrointestinal bleeding in patients on long-term dialysis[J]. J Nephrol, 2015, 28(2): 235-243. DOI: 10.1007/s40620-014-0132-6.

[3] GALBUSERA M, REMUZZI G, BOCCARDO P. Boccardo, Treatment of bleeding in dialysis patients[J]. Semin Dial, 2009, 22(3): 279-286. DOI: 10.1111/j.1525-139X.2008.00556.x.

[4] LEROY C, PEREIRA B, SOUM E, *et al*, Comparison between regional citrate anticoagulation and heparin for intermittent hemodialysis in ICU patients: a propensity score-matched cohort study [J]. Ann Intensive Care, 2021, 11(1): 13. DOI: 10.1186/s13613-021-00803-x.

[5] DI MARIO F, REGOLISTI G, DI MARIA A, *et al*. Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in critically ill patients with COVID-19 associated AKI: a pilot study[J]. J Crit Care, 2021, 63: 22-25. DOI: 10.1016/j.jcrc.2021.01.013.

[6] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.

[7] LUO L, FAN M, CHEN Q, *et al*. A simplified protocol for individualized regional citrate anticoagulation for hemodialysis: a single-center, randomized clinical study[J]. Medicine (Baltimore), 2021, 100(8): e24639. DOI: 10.1097/md.0000000000024639.

[8] LIN T, SONG L, HUANG R W, *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. DOI: 10.1186/s12882-019-1661-y.

[9] 席春生, 刘飞, 刘同存, 等. 高出血风险患者两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2018(3): 141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2018.03.003.

XI C S, LIU F, LIU T C, *et al*. Clinical observation of two-stage regional citrate anticoagulation in hemodialysis with high risk of bleeding[J]. J Clin Nephrol, 2018(3): 141-144. DOI: 10.3969/j.issn.1671-2390.2018.03.003.

[10] 张东亮, 张潘, 张周沧. 分段枸橼酸抗凝进行含钙透析液高通量血液透析的临床观察[J]. 中国血液净化, 2016, 15(12): 686-690. DOI: 10.3969/j.issn.1671-091.2016.12.009.

ZHANG D L, ZHANG P, ZHANG Z C. Observational study of segmented citrate anticoagulation in high flux hemodialysis with calcium-containing dialysate[J]. Chin J Blood Purif, 2016, 15(12): 686-690. DOI: 10.3969/j.issn.1671-091.2016.12.009.

[11] KINDGEN-MILLES D, BRANDENBURGER T, DIMSKI T.

Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy [J]. Curr Opin Crit Care, 2018, 24(6): 450-454. DOI: 10.1097/MCC.0000000000000547.

[12] LIN T, SONG L, HUANG R W, *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. DOI: 10.1186/s12882-019-1661-y.

[13] BRANDL M, STROBL K, HARTMANN J, *et al*. A target-orientated algorithm for regional citrate-calcium anticoagulation in extracorporealtherapies[J]. Blood Purif, 2012, 33(1/3): 7-20. DOI: 10.1159/000332394.

[14] ARACHCHILLAGE D R J, LAFFAN M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. J Thromb Haemost, 2020, 18(5): 1233-1234. DOI: 10.1111/jth.14820.

[15] KARA H, BAYIR A, DEGIRMENCI S, *et al*. D-dimer and D-dimer/fibrinogen ratio in predicting pulmonary embolism in patients evaluated in a hospital emergency department [J]. Acta Clin Belg, 2014, 69(4): 240-245. DOI: 10.1179/2295333714y.0000000029.

[16] ZIMBUDZI E. Intermittent saline flushes or continuous saline infusion: what works better when heparin-free dialysis is recommended? [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2013, 6: 65-69. DOI: 10.2147/ijnrd.s43252.

[17] SAGEDAL S, HARTMANN A, OSNES K, *et al*. Intermittent saline flushes during haemodialysis do not alleviate coagulation and clot formation in stable patients receiving reduced doses of dalteparin[J]. Nephrol Dial Transplant, 2006, 21(2): 444-449. DOI: 10.1093/ndt/gfi203.

[18] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update [J]. Am J Kidney Dis, 2015, 66(5): 884-930. DOI: 10.1053/j.ajkd.2015.07.015.

[19] LOCKRIDGE R, TING G, KJELLSTRAND C M, *et al*. Superior patient and technique survival with very high standard Kt/V in quotidian home hemodialysis[J]. Hemodial Int, 2012, 16(3): 351-362. DOI: 10.1111/j.1542-4758.2012.00696.x.

[20] 张少岩, 李月红, 杨画, 等. 简化枸橼酸抗凝血液透析治疗方案在高出血风险患者血液透析中的应用[J]. 临床内科杂志, 2021(1): 34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.009.
ZHANG S Y, LI Y H, YANG H, *et al*. Application of simplified regional citrate anticoagulation in hemodialysis of patients with high-risk of bleeding[J]. J Clin Intern Med, 2021(1): 34-36. DOI: 10.3969/j.issn.1001-9057.2021.01.009.

[21] 潘鑫, 谢攀, 卓燕, 等. 枸橼酸钠抗凝在不同血液净化模式中的应用[J]. 中国血液净化, 2020, 19(8): 543-546. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2020.08.010.
PAN X, XIE P, ZHUO Y, *et al*. Application of regional citrate anticoagulation in different blood purification modalities[J]. Chin J Blood Purif, 2020, 19(8): 543-546. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2020.08.010.

[22] LIM E K, SEOW Y T, CHEN S E, *et al*. Simple citrate anti coagulation protocol for low flux haemodialysis[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 16. DOI: 10.1186/s12882-018-0811-y.

[23] SCARFOGLIÈRE V, BOBOT M, Guilhem C, *et al*. Regional anticoagulation with calcium-free dialysate containing citrate in chronic hemodialysis patients[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(4): 745-746. DOI: 10.1093/ndt/gfaa365.

[24] WEN M, KÜCHLE C, STEUBL D, *et al*. A novel citrate-based protocol versus heparin anticoagulation for sustained low-efficiency dialysis in the ICU: safety, efficacy, and cost [J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 79. DOI: 10.1186/s12882-018-0879-4.

[25] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0065992.

[26] 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. DOI: 10.1159/000355012.

(收稿:2021-01-25;修回:2021-03-05)

(编辑 吴培红)