

• 论著 •

高容量血液滤过治疗中阿加曲班抗凝剂量的探讨

王涌 陈香美 孙雪峰 向晶

【摘要】 目的 探讨阿加曲班用于高容量血液滤过的最佳抗凝剂量。方法 采用病例交叉对照研究设计,选取 10 例肾功能不全患者分别进行 3 次(分别为 A、B、C 组)高容量血液滤过,抗凝方案:A 组阿加曲班首剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,追加量 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;B 组阿加曲班首剂量 $0.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,追加量 $0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;C 组阿加曲班首剂量 $0.09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,追加量 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。检测治疗前及治疗后 1、4 和 8 h 患者凝血指标,观察治疗结束时滤器凝血情况和结束后 12 h 内患者的出血事件。结果 3 组患者均能顺利完成治疗,活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)均较治疗前显著升高(P 均 < 0.05),除 B、C 组治疗 1 h TT、INR 显著高于 A 组(P 均 < 0.05)外,其他各时间点间及组间比较差异均无统计学意义。治疗结束时 C 组患者滤器凝血程度与其他两组比较有加重趋势,3 组患者治疗后均无出血事件发生。结论 在抗凝剂量 $0.02 \sim 0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 内,阿加曲班用于高容量血液滤过是安全有效的。

【关键词】 高容量血液滤过; 阿加曲班; 抗凝剂量

A study of the dosage of argatroban for anticoagulation effect in the patients undergoing high volume hemofiltration WANG Yong, CHEN Xiang-mei, SUN Xue-feng, XIANG Jing. Division of Nephrology, PLA General Hospital, Beijing 100853, China

【Abstract】 **Objective** To explore the ideal anticoagulation dose of argatroban during high volume hemofiltration. **Methods** Crossover study was designed and 10 patients were treated with high volume hemofiltration for 3 times. Three argatroban anticoagulation regimens were instituted accordingly. The dose of argatroban was $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in regimen A, $0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in regimen B, and $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ in regimen C. Coagulation parameters of patients on 1, 4 and 8 hours after the beginning of treatment were detected. Coagulation degree of the filter at the end of treatment and bleeding event during 12 hours after the end of treatment were observed. **Results** The value of activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT) and international normalized ratio (INR) after treatment were significantly higher than those before treatment (all $P < 0.05$). APTT during treatment showed no difference among three regimens. TT and INR of 1 hour after beginning of treatment in patients of regimen C and B were longer than those in regimen A (all $P < 0.05$), there was no bleeding event in three regimens. Filter coagulation in regimen C at the end of treatment was more severious than other two regimens. **Conclusion** Argatroban dose in the range of $0.02 - 0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ is safe for anti-coagulation in high volume hemofiltration.

【Key words】 high volume hemofiltration; argatroban; anticoagulation dose

阿加曲班作为一种抗凝剂可被用于肝素不能达到充分抗凝效果的血液透析患者的治疗中,但其在高容量血液滤过中的最佳剂量尚不清楚。由于阿加曲班没有合适的拮抗剂,而且价格较高,因此,选择合适的剂量有利于减轻患者出血风险和经济负担。本研究中初步比较了不同剂量的阿加曲班在高容量血液滤过中的抗凝效果,为临床应用提供初步依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择 2007 年 11 月—2008 年 6 月住本院行床旁血液净化治疗的 10 例患者作为研究对象,病例入选标准:①临床符合急性肾损伤(AKI)

3 级的诊断标准或明确诊断为慢性肾功能衰竭的患者;②病情危重或呼吸机辅助治疗,需行床旁血液净化治疗者;③凝血功能正常,无出血倾向,抗凝血酶 III 活性小于正常参考值 70%。病例排除标准:①严重肝功能不全(总胆红素 $> 25.7 \mu\text{mol/L}$ 或转氨酶升高高于正常参考值上限 2 倍);②近 1 周内消化系统、呼吸系统活动性出血事件;③在过去 1 周内进行过手术或存在重大创伤;④近 1 周应用华法林或其他抗凝剂;⑤凝血功能检查提示凝血酶原时间(PT) $> 16 \text{ s}$, 国际标准化比值(INR) > 1.4 , 不明原因的活化部分凝血活酶时间(APTT)大于正常参考值上限 2 倍;⑥无法保证治疗过程中稳定的血流量。10 例患者中男 6 例,女 4 例;年龄 43~76 岁,平均 (58.4 ± 12.5) 岁;诊断为急性肾功能不全 7 例,慢性

DOI:10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.04.015

作者单位:100853 北京,解放军总医院肾内科 全军肾脏病研究所

肾功能不全 3 例;急性生理学与慢性健康状况评分系统 I (APACHE I) 评分 16~22 分。

1.2 研究设计:采用病例交叉对照研究设计方案,每例患者进行 3 次治疗(分别为 A、B、C 组)。抗凝方案:A 组阿加曲班首剂量 $0.05 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,追加量 $0.02 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;B 组阿加曲班首剂量 $0.07 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,追加量 $0.04 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;C 组阿加曲班首剂量 $0.09 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,追加量 $0.06 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。研究中所使用的阿加曲班由天津药物研究院药业有限责任公司提供(国药准字 H20050918)。

1.3 治疗方案:所有患者采用深静脉置管作为血管通路,其中颈内静脉置管 6 例,股静脉置管 4 例。采用贝朗 Diapact 型连续性肾脏替代治疗(CRRT)机以及贝朗 HIPS 18 滤器(聚砜膜,膜面积 1.6 m^2),血流量 $330 \sim 350 \text{ ml/min}$,置换液流量 5000 ml/h ,净超滤率为 $200 \sim 400 \text{ ml/h}$,每种方案治疗 8 h,间隔 12 h 以上更换另一种治疗方案。置换液采用前稀释的方式输入,配方采用本院自行配置的 NaHCO_3 置换液,其中电解质浓度为: Na^+ 140 mmol/L , K^+ $3.0 \sim 4.5 \text{ mmol/L}$, Ca^{2+} 2.5 mmol/L , HCO_3^- $30 \sim 35 \text{ mmol/L}$ 。从外周静脉滴注质量分数为 5%的 NaHCO_3 注射液。

1.4 检测指标及方法:治疗前行 APACHE I 评分,经外周静脉取血检测血常规、凝血功能、血生化和血清 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)。治疗过程中监测滤器各项压力值变化,每隔 1 h 测量患者的血压和心率;治疗 1、4、8 h 留取管路动脉端血标本进行凝血功能检测;治疗结束前留取循环管路动脉端血标本检测血生化和血清 β_2 -MG;治疗结束时观察滤器凝血情况。凝血程度依据文献[1]标准分级;记录患者治疗结束后 12 h 内的出血事件;检测单次治疗前后尿素氮(BUN)和 β_2 -MG 等溶质浓度,计算两者的下降率。

1.5 统计学分析:所有数据输入本科自行研制的 CRRT 治疗计算机数据库系统,计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用方差分析和 χ^2 检验,统计分析由 SPSS 11.0 统计学软件完成, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

表 1~2 结果显示,3 组患者治疗 1、4、8 h APTT、凝血酶时间(TT)、INR 均较治疗前显著升高,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);B、C 组治疗 1 h 时 TT、INR 均显著高于 A 组,差异有统计学意义(P 均 < 0.05);其他时间点间及各组不同指标比

较差异均无统计学意义。治疗结束后 3 组患者滤器凝血严重程度差异无统计学意义。各组患者治疗后 12 h 内均无出血事件发生。3 组患者 BUN、 β_2 -MG 下降率差异亦无统计学意义。

表 1 10 例患者 3 例治疗前后凝血指标变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	APTT(s)			
	治疗前	治疗 1 h	治疗 4 h	治疗 8 h
A 组	40.95±2.47	94.90±13.24*	90.47±10.35*	88.23±16.27*
B 组	46.75±0.21	93.03±22.04*	100.60±17.54*	98.43±20.96*
C 组	46.05±1.48	98.50±7.41*	101.95±18.51*	105.12±11.92*
组别	TT(s)			
	治疗前	治疗 1 h	治疗 4 h	治疗 8 h
A 组	16.55±0.21	88.33±29.45*	92.40±20.90*	94.30±26.78*
B 组	17.91±0.99	111.65±26.22* ^b	105.31±25.04*	97.52±14.50*
C 组	16.35±1.20	114.43±20.93* ^b	110.10±26.71*	102.21±45.31*
组别	INR			
	治疗前	治疗 1 h	治疗 4 h	治疗 8 h
A 组	1.14±0.18	2.17±0.33*	2.32±0.78*	2.50±1.05*
B 组	1.39±0.33	2.27±0.64* ^b	2.64±1.05*	2.35±1.17*
C 组	1.34±0.14	2.58±0.79* ^b	2.94±1.37*	2.69±1.43*

注:与本组治疗前比较,* $P < 0.05$;与 A 组比较,^b $P < 0.05$

表 2 10 例患者 3 次治疗结束后滤器凝血程度及 BUN 和 β_2 -MG 下降率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	滤器凝血程度(例)				治疗后下降率(%)	
	0 级	1 级	2 级	3 级	BUN	β_2 -MG
A 组	5	3	2	0	47.9±6.8	53.5±8.2
B 组	8	1	1	0	48.2±8.6	47.1±9.6
C 组	9	1	0	0	53.1±2.6	51.4±15.2

3 讨论

使用抗凝剂对血液透析的顺利完成十分重要。肝素在血液透析中被广泛作为抗凝剂使用,但使用肝素会导致伴发一系列的严重不良反应,如出血性损伤、骨质疏松、血小板功能亢进、脂质降解等。而且由于肝素主要通过激活抗凝血酶 III 来发挥其抗凝作用,所以对于那些先天性或获得性抗凝血酶 III 缺乏的患者及带有低肝素亲和力的抗凝血酶 III 患者来说,大剂量肝素并不能阻止凝血的形成。

阿加曲班作为一种合成的凝血酶抑制剂,通过特异性可逆结合在凝血酶的活性位点处发挥其抑制凝血酶活性和抗凝作用;此外对于纤维蛋白生成、血小板聚集和血管收缩也有抑制作用。阿加曲班抗凝血活性是抗凝血酶 III 非依赖的和凝血酶高选择性的,其作为一种抗凝剂可被用于应用肝素不能达到充分抗凝效果的血液透析患者(抗凝血酶 III 活性小

于正常参考值 70%) 的治疗中, 显著减少在体外循环回路中残血形成和提高抗凝血酶Ⅲ活性^[2]。

目前对阿加曲班无有效的拮抗剂, 应用过程中出现的出血现象是很大难题。另外阿加曲班的使用延迟了 INR, 而 INR 通常在肝衰竭和凝血因子合成减少时处于更高水平。因此选择合适的阿加曲班抗凝剂量十分重要。阿加曲班 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量是生产商推荐的抗凝剂量, Beiderlinden 等^[3]证明: $0.2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的阿加曲班抗凝剂量即可维持体外膜肺氧合治疗的顺利进行, 可使 APTT 从 $(46 \pm 6)\text{s}$ 延长到 $(65 \pm 14)\text{s}$, TT 从 $(18 \pm 8)\text{s}$ 延长到 $(45 \pm 11)\text{s}$ 。Murray 等^[4]研究也提示, 常规血液透析中阿加曲班抗凝剂量维持在 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 较为合适。Tang 等^[5]研究发现: 在进行连续性静-静脉血液滤过 (CVVH) 时应用阿加曲班, 在 $0.5 \sim 2.0 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 抗凝剂量下滤器对阿加曲班清除很少, APTT 维持在 $(70.6 \pm 21.4)\text{s}$, 在连续性血液滤过中, 不同血流量、置换率和患者的凝血功能均是影响抗凝效果的重要因素。Williamson 等^[6]的研究表明, 使用阿加曲班抗凝剂量为 $0.125 \sim 0.850 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 维持 APTT 在基础值的 1.5~2.5 倍能够使常规 CVVH 顺利进行。高容量血液滤过在临床上应用日益广泛, 临床研究和动物实验均证实高容量血液滤过能够改善重症患者的心肺功能, 减轻炎症损害^[7-8]。随置换率的大幅度提高, 滤器更容易凝血, 对治疗过程中的抗凝要求更高, 而阿加曲班的抗凝剂量仍有待摸索, 本组研究对象治疗前凝血功能无明显异常, 且血流量、置换率、滤器均为固定值, 可以基本消除这些因素对管路和滤器凝血的影响, 利于直接观察抗凝剂的抗凝效果, 使最终结果更有说服力, 我们参照 Beiderlinden 等^[3]和 Tang 等^[5]的研究结果, 选取了阿加曲班抗凝的持续剂量范围为 $0.02 \sim 0.06 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, 力求既不影响正常治疗的完成, 又可尽可能观察不同剂量的抗凝效果。

本研究发现: 持续 $0.02 \sim 0.06 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 剂量的阿加曲班均能达到较为有效的抗凝效果, 保证治疗的顺利完成, 溶质的清除效果无明显差异, 且没有发生严重的出血事件。本研究同时显示: 不同的抗凝剂量都可造成 INR 延长, 在不同时间点不同抗凝剂量导致的 INR 延长却无差异, 说明在 $0.02 \sim 0.06 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 内阿加曲班对 INR 的影响趋于一致, 出血的风险没有增加, 提示在这个剂量范围

内阿加曲班是一种安全有效的抗凝剂, 而研究结果显示不同抗凝剂量在不同时间点检测的 APTT 是治疗前基础值的 2 倍左右。鉴于 Francis 等^[9]的研究表明 APTT 检测试剂的不同并不影响测定结果的可靠性, 因此我们认为在高容量血液滤过治疗过程中理想的抗凝效果以 APTT 维持在正常参考值的 2 倍较为合适。持续剂量为 $0.02 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的阿加曲班滤器的凝血程度稍微严重, 随着抗凝剂量增加, APTT 的延长有增加趋势, 滤器的凝血程度下降, 由于研究样本量小, 各组间差异无统计学意义, 有限的信息提示我们: $0.04 \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的阿加曲班是较为理想的抗凝剂量, 而且经济负担相对小, 当然如果在治疗过程中动态监测体内凝血指标的变化, 从而调整抗凝剂量是一种更为科学的方法, 但患者相应的经济负担明显增加。

由于例数较少, 检测指标简单, 我们的研究获得的结论具有一定的局限性, 随着阿加曲班在血液净化治疗方面的广泛应用, 相信大家将会总结出一套更加科学和规范的抗凝方案。

参考文献

- [1] Ota K, Akizawa T, Hirasawa Y, et al. Effects of argatroban as an anticoagulant for haemodialysis in patients with antithrombin III deficiency. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(8): 1623-1630.
- [2] Yeh RW, Jang IK. Argatroban; update. *Am Heart J*, 2006, 151(6): 1131-1138.
- [3] Beiderlinden M, Treschan T, Görlinger K, et al. Argatroban in extracorporeal membrane oxygenation. *Artif Organs*, 2007, 31(6): 461-465.
- [4] Murray PT, Reddy BV, Grossman EJ, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease. *Kidney Int*, 2004, 66(6): 2446-2453.
- [5] Tang IY, Cox DS, Patel K, et al. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(2): 231-236.
- [6] Williamson DR, Boulanger I, Tardif M, et al. Argatroban dosing in intensive care patients with acute renal failure and liver dysfunction. *Pharmacotherapy*, 2004, 24(3): 409-414.
- [7] 曾振国, 刘芬, 江榕, 等. 高容量血液滤过对内毒素诱导急性肺损伤犬肺表面活性蛋白的影响. *中国危重病急救医学*, 2006, 18(12): 737-739.
- [8] 张军, 陶立坚, 宁建平, 等. 高容量血液滤过对多器官功能障碍综合征患者肿瘤坏死因子及其受体的影响. *中国危重病急救医学*, 2004, 16(2): 81-84.
- [9] Francis JL, Hursting MJ. Effect of argatroban on the activated partial thromboplastin time: a comparison of 21 commercial reagents. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2005, 16(4): 251-257.

(收稿日期: 2008-11-24 修回日期: 2008-12-18)

(本文编辑: 李银平)