

伴出血风险患者肾脏替代治疗的抗凝

姜利

管路和滤器寿命是影响肾脏替代治疗(RRT)剂量和治疗效果的重要因素之一。抗凝的目的是保证循环回路通畅,减少体外管路凝血,延长管路和滤器寿命,但也会带来出血等并发症。因此,对于伴出血风险的患者,要特别注意抗凝剂的选择和策略。

1 抗凝的原则与种类

抗凝的原则是以最低剂量的抗凝剂达到所需抗凝效果,从而保证 RRT 的正常运行。同时需要注意不影响生物膜的相容性,减少出血等并发症。用于 RRT 的抗凝剂应具有价格低廉、容易得到、方案成熟、半衰期短、并发症少、易于床旁监测以及有拮抗剂等特点。普通肝素正因为具有上述特点而成为目前应用最广泛的抗凝剂之一。但是普通肝素抗凝最大的问题是可出现出血和肝素诱导的血小板减少症(HIT)。因此,对于伴出血风险的患者通常不能使用常规剂量的普通肝素抗凝。

依抗凝的方式不同,可分为全身抗凝和局部抗凝。全身抗凝主要指抗凝剂随体外管路血流回端进入全身,体内体外的血均被抗凝,临床上常用的全身抗凝为普通肝素抗凝;而局部抗凝指仅在体外循环管路内抗凝,在血流回端应用相应的拮抗剂,使回到体内血的凝血象接近正常。相对于全身抗凝,局部抗凝(如局部枸橼酸抗凝和局部肝素-鱼精蛋白抗凝)更适用于有一定出血风险的患者。而对于出血风险极高和活动性出血的患者,则采用无抗凝剂的 RRT。

2 出血风险的评价

评价出血风险应参考患者的凝血象、肝肾功能,以及近期是否有手术、创伤和活动性出血等。当出现下列情况之一,特别是同时伴有肝功能异常时提示出血风险较高^[1]。①血小板计数(PLT) $<60 \times 10^9/L$;②国际标准化比值(INR) >2.0 ;③活化部分凝血活酶时间(APTT) $>60 s$;④近期有大出血或活动性出血(24 h 内需输注 2 U 以上压积红细胞)。

3 伴出血风险患者的抗凝选择

伴出血风险时进行 RRT,一般选择局部抗凝,如局部枸橼酸抗凝或局部肝素-鱼精蛋白抗凝,前者在减少出血和利于监测方面要优于后者。也有研究人员提出,可以采用小剂量普通肝素抗凝;对于高出血风险者则要采用无抗凝 RRT。

3.1 局部枸橼酸抗凝:枸橼酸应用于持续的 RRT 已有接近 20 年的历史^[2],其机制是螯合血中的钙离子而达到抗凝作用。抗凝时在血液进入体外管路时加入枸橼酸,由于枸橼酸的螯合作用,体外循环中的钙离子降低使血不凝。在血流回端补充钙离子(可以是葡萄糖酸钙),使回到体内血的凝血象接近正常。枸橼酸抗凝适用于有出血风险或 HIT 的患者,能够较好保证滤器和管路的寿命。

目前供 RRT 抗凝的枸橼酸制剂有枸橼酸葡萄糖-A

(ACD-A)和枸橼酸三钠(TSC)。国内使用较多的是“血液保存液 1”(由枸橼酸钠、枸橼酸、葡萄糖和注射用水组成的复方制剂),枸橼酸的初始剂量速度由 RRT 血流速度决定。根据枸橼酸种类不同,如 4%TSC 可以预设成 140~160 ml/h, ACD-A 可以预设成 250 ml/h^[2];在体外管路的血流出端输入。钙由体外管路的血流回端输入(图 1),而置换液中不能含钙。枸橼酸抗凝的监测,是通过监测钙离子浓度,保证体外管路钙离子维持在 0.2~0.4 mmol/L,而体内(外周血或动脉血)钙离子为 1.0~1.2 mmol/L,以达到最佳抗凝效果。一般来说,枸橼酸抗凝的滤器管路寿命明显优于普通肝素抗凝,出血和 HIT 的并发症也大大减少^[2-3]。

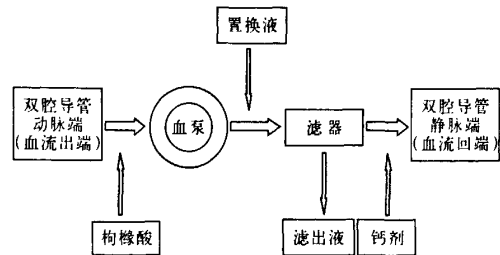


图 1 枸橼酸抗凝示意图

枸橼酸抗凝的并发症包括代谢性碱中毒、高钠血症、低钠血症、高钙血症和低钙血症^[2-3]。尽管商品化的枸橼酸制剂和相匹配的置换液不易得到,在一定程度上限制了枸橼酸抗凝的使用,但是抗凝效果好和并发症少,使枸橼酸抗凝具有良好的应用前景。

3.2 局部普通肝素-鱼精蛋白抗凝:普通肝素和鱼精蛋白是一组拮抗剂。局部普通肝素抗凝指在滤器前加入普通肝素,在滤器后以普通肝素:鱼精蛋白为 100:1 的比例输注鱼精蛋白,以达到使体外管路中的血不凝,而回到体内血的凝血象接近正常。这一方案最初用于减少肝素引起的出血,但其抗凝效果不够确切,主要是存在肝素反跳现象。由于鱼精蛋白的半衰期较肝素短,因此在鱼精蛋白分解后,游离普通肝素的抗凝作用再次出现,引起出血,称为肝素反跳。

对局部普通肝素抗凝的监测原则上要求体外循环管路血的 APTT 延长,而体内 APTT 正常。临床上很难精确监测普通肝素与鱼精蛋白的配比。一般来说,患者平均体内 APTT 的测定值会略高于正常值上限,带来潜在的出血风险。鱼精蛋白的副作用包括严重的低血压和过敏样症状。

3.3 无抗凝:对于活动性出血或先前 24 h 内曾经有出血、严重凝血障碍和极高出血风险,特别是伴有肝功能障碍的患者,当 PLT $<60 \times 10^9/L$ 、术后 48 h 内、APTT $>60 s$ 、INR >2.0 时,可以采用无抗凝法进行 RRT,即在 RRT 的过程中不使用任何抗凝剂。有研究发现,无抗凝的滤器寿命中位数

可以达到 19~53 h。滤器寿命与 PLT 呈负相关,特别是当 $PLT < 60 \times 10^9/L$ 时;此外,滤器寿命也受管路护理、稀释方式、血流量等因素的影响^[2,4-5]。

3.4 低剂量肝素抗凝:即使在有出血风险时也会出现管路滤器寿命缩短的现象。有人提出,采用低剂量肝素抗凝可能延长管路寿命而不明显增加出血。一般来说,低剂量肝素为 $5 \sim 10 U \cdot kg^{-1} \cdot h^{-1}$,不需要负荷剂量。然而,研究发现低剂量肝素抗凝的滤器寿命并不优于无抗凝剂的^[5-6]。

4 小结

抗凝是保证 RRT 管路和滤器寿命的重要手段。对伴有出血风险的患者,应根据临床经验及能够得到的抗凝剂,选择不同的抗凝剂和抗凝方案。枸橼酸抗凝由于可以有效延长滤器管路寿命,减少出血等并发症,临床应用逐渐增加。对于活动性出血或高出血风险的患者可不使用抗凝剂。抗凝过程中应严密监测,随时调整药物剂量,以达到最佳抗凝效果而不增加出血等并发症。

参考文献

- [1] Bellomo R, Ronco C. Anticoagulation during CRRT//Bellomo R, Baldwin I, Ronco C, et al. Atlas of haemofiltration. Sydney: W. B. Saunders, 2002: 63-68.
- [2] Ronco C, Bellomo R, Kellum J. Critical Care Nephrology. 2nd ed. Elsevier Inc; Saunders Elsevier, 2008.
- [3] Davies H, Leslie G. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies in Australian ICUs. Aust Crit Care, 2007, 20: 15-26.
- [4] Uchino S, Fealy N, Baldwin I, et al. Continuous venovenous hemofiltration without anticoagulation. ASAIO J, 2004, 50: 76-80.
- [5] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients. Intensive Care Med, 2000, 26: 1652-1657.
- [6] Bellomo R, Teede H, Boyce N. Anticoagulant regimens in acute continuous hemodiafiltration: a comparative study. Intensive Care Med, 1993, 19: 329-332. (收稿日期: 2010-07-21)

(本文编辑: 李银平)

• 科研新闻速递 •

全身周期一过性脉频能够改善严重失血性休克猪模型的生存率

全身周期一过性脉频(pGz)即以头到脚的正弦式运动形式来增加对血管内皮细胞的剪切力,从而促进内皮衍生的一氧化氮(eNO)释放入血,因此美国学者认为 pGz 可能会改善失血性休克患者的生存率并对此进行了研究。研究人员首先制作失血性休克猪模型,并于失血后 30 min 回输失血,将实验动物随机分为 pGz 组和非 pGz 组(对照组),其中 pGz 组在失血性休克前 1 h 及失血过程中给予 pGz。实验结果显示:在失血量为 30 ml/kg 时两组动物存活率为 100%;失血 2 h 后 pGz 组生存率为 50%且血压恢复至正常水平,而对照组全部死亡,且两组于整个失血性休克过程中中心排血量、血压和氧输送均出现下降,但 pGz 组的氧消耗要明显低于对照组。在失血量为 40 ml/kg 时, pGz 组在心、脑、肾、回肠以及胃的局部血流量维持方面要优于对照组。因此研究人员认为, pGz 能够延缓不可逆性失血性休克的发生以及改善失血性休克的生存率。

钟毓贤, 编译自《J Surg Res》, 2010-08-19(电子版); 胡森, 审校

重组人肝素结合类表皮生长因子基因的过度表达可增强大鼠对失血性休克的耐受性

近日美国研究人员发现重组人肝素结合类表皮生长因子基因(HB-EGF)的过度表达可减轻大鼠失血性休克及其复苏后的肠损伤。研究人员利用 HB-EGF 转基因大鼠和野生型大鼠制作失血性休克及复苏模型,给予 HB-EGF 转基因大鼠交叉反应物质 197(CRM197, 5 mg/kg)以阻断 HB-EGF 过度表达。对实验动物肠损伤进行评分,将肠上皮细胞凋亡指数和肠屏障功能列为考察指标,利用 *t* 检验和单因素方差分析比较组间差异。结果显示:与正常对照组相比, HB-EGF 转基因大鼠肠损伤评分、凋亡指数及肠通透性均明显增加。与野生型大鼠相比, HB-EGF 转基因大鼠在再灌注 3 h 组织损伤明显减轻, 凋亡指数下降, 黏膜通透性下降。应用 CRM 197 的大鼠与未应用的大鼠相比, 组织损伤增加, 黏膜通透性增加, 凋亡指数则无明显变化。实验结果表明: HB-EGF 转基因大鼠经历失血性休克及复苏后, 应用 CRM 197 并没有使肠上皮细胞凋亡指数降低, 提示内源性 HB-EGF 过度表达的肠细胞保护作用机制可能为细胞凋亡降低之外的机制。

刘先奇, 编译自《Surgery》, 2010-10-20(电子版); 胡森, 审校

应用心肌性能指标可较好评估慢性肾脏病儿童的左心室心肌功能

青少年慢性肾脏疾病(CKD)初期发生心肌功能障碍的特征尚未完全明了,最近伊朗学者对此进行了研究。为了评估心肌性能指标(MPI)在临床上反映 CKD 2~4 期儿童左心室功能的意义,研究人员首先将 34 例 3~18 周岁 CKD 2~4 期患者作为试验组, 35 例年龄与之相一致的健康受试者作为对照组,进行标准超声心动图检查;并采用脉冲多普勒法(PWD)和组织多普勒成像法(TDI)测定二尖瓣血流量及左心室血流量从而获得 MPI(即 PWD-MPI 及 TDI-MPI)。试验组 TDI-MPI、PWD-MPI 的平均值与对照组相比差异具有统计学意义,采用受试者工作特征曲线对试验结果进行分析,与 PWD-MPI 相比, TDI-MPI 能更好地将患心肌功能障碍者与无心肌功能障碍者区分开。将 PWD-MPI > 0.36 作为截断值, 心肌功能障碍检出率的敏感性为 64.7%, 特异性为 97.0%; 将 TDI-MPI > 0.34 作为截断值, 左心室心肌功能障碍检出率的敏感性为 91.0%, 特异性为 82.0%。研究者得出结论:在肾功能不全早中期左心室心肌功能即发生了细微的异常改变, 对患 CKD 的青少年通过 TDI 与 PWD 对 MPI 进行测定可较好地预测其左心室功能。

方涛, 编译自《Echocardiography》, 2010-12-08(电子版); 胡森, 审校