

高危出血风险患者无抗凝连续性肾脏替代治疗中 AN69 ST 膜对滤器寿命影响的研究

尹彦玲 赵聪聪 胡振杰 魏淑艳 霍焱

【摘要】 目的 评估高危出血风险患者在无抗凝的连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 中使用 AN69 ST 膜能否延长滤器寿命。方法 采用单中心前瞻性双盲随机对照交叉研究,选择 2013 年 3 月 1 日至 12 月 31 日河北医科大学第四医院重症医学科收治的需行 CRRT 治疗,且因存在高危出血风险而不能应用抗凝的患者为研究对象。按随机数字表法分为 I 组和 II 组,所有患者均应用 4 个滤器治疗,即 2 个 AN69 ST100 膜滤器 (A) 和 2 个传统 AN69 M100 膜滤器 (B),I 组按照 A—B—A—B 的顺序应用,II 组按照 B—A—B—A 的顺序应用。详细记录患者的临床资料,比较 AN69 ST 膜与传统 AN69 膜的滤器寿命、患者的凝血功能,以及出血并发症的发生情况。结果 共入选 17 例存在高危出血风险需行无全身抗凝 CRRT 的患者,I 组 10 例,II 组 7 例。两组患者性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分、序贯器官衰竭评分 (SOFA)、急性肾损伤协作网 (AKIN) 分期、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT)、国际标准化比值 (INR)、血小板计数 (PLT)、使用机械通气比例差异无统计学意义,但 II 组血管活性药物应用率显著高于 I 组 [100.0% (7/7) 比 30.0% (3/10), $\chi^2=8.330$, $P=0.010$]。AN69 ST 膜的滤器寿命为 (15.92 ± 2.10) h,传统 AN69 膜的滤器寿命为 (16.12 ± 1.38) h,二者比较差异无统计学意义 ($n=34$, $t=0.088$, $P=0.942$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析也未发现两种膜滤器寿命存在显著差异 ($\chi^2=1.589$, $P=0.208$)。应用 logistic 线性回归分析显示,基础凝血指标 APTT、PT、INR、PLT 对第 1 个滤器寿命无影响 [APTT: 优势比 (OR) = 0.977, 95% 可信区间 (95%CI) = 0.892 ~ 1.071, $P=0.623$; PT: OR = 1.001, 95%CI = 0.901 ~ 1.109, $P=0.988$; INR: OR = 1.078, 95%CI = 0.348 ~ 3.340, $P=0.896$; PLT: OR = 0.996, 95%CI = 0.974 ~ 1.019, $P=0.735$]。两组存在差异的指标血管活性药物应用率对滤器寿命亦无影响 (OR = 2.541, 95%CI = 0.239 ~ 26.955, $P=0.439$)。进一步分析导致滤器寿命终止的主要原因为滤器凝血 (占 88.2%),其他原因包括导管相关性感染、患者死亡及非计划性转运。两组治疗后 12 h 凝血功能均无差异,且均未发生出血并发症。结论 在高危出血风险患者的无抗凝 CRRT 中,与使用传统 AN69 膜比较,使用表面经聚乙烯亚胺处理过的 AN69 ST 膜并不能延长滤器寿命。

【关键词】 高危出血风险; 连续性肾脏替代治疗; AN69 ST 膜; 滤器寿命; 血栓

The effect of AN69 ST membrane on filter lifetime in continuous renal replacement therapy without anticoagulation in patients with high risk of bleeding Yin Yanling, Zhao Congcong, Hu Zhenjie, Wei Shuyan, Huo Yan. Department of Critical Care Medicine, the Fourth Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

Corresponding author: Hu Zhenjie, Email: syicu@vip.sina.com

【Abstract】 Objective To evaluate whether AN69 ST membrane would prolong filter lifetime in continuous renal replacement therapy (CRRT) without anticoagulation in patients with high risk of bleeding. **Methods** A single-center, prospective, randomized, double-blind control trial with crossover design was conducted. From March 1st to December 31st in 2013, patients who were admitted to Department of Critical Care Medicine of the Fourth Hospital of Hebei Medical University meeting CRRT treatment indications, but could not receive systemic anticoagulation because of high risk of bleeding were studied. The selected patients were randomly divided into two groups according to a random number table, and four filters consisting of two AN69 ST100 membrane filters (A) and two traditional AN69 M100 membrane filters (B) were used for them. Group I with the filter order of A—B—A—B, and group II with the order of B—A—B—A. The clinical data of patients was recorded in detail, and conventional AN69 ST and AN69 membrane filter lifetime, their influence on coagulability, and the incidence of bleeding complications were compared. **Results** Seventeen patients were enrolled, with 10 in group I, and 7 in group II. The basic medical

DOI: 10.3760/ema.j.issn.2095-4352.2015.05.005

基金项目:河北省医学科研重点课题 (20090163);国家临床重点专科建设项目 (2010-305)

作者单位:050011 河北石家庄,河北医科大学第四医院重症医学科

通讯作者:胡振杰, Email: syicu@vip.sina.com

characteristics including gender, age, acute physiology and chronic health evaluation II (APACHE II) score, sequential organ failure score (SOFA), Acute Renal Injury Network (AKIN) stage, activated partial thromboplastin time (APTT), prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), platelet count (PLT), and use of mechanical ventilation were not significantly different between two groups. But the use of vasoactive drug was more frequent in group II compared with that of group I [100.0% (7/7) vs. 30.0% (3/10), $\chi^2 = 8.330$, $P = 0.010$]. AN69 ST filter lifetime ($n = 34$) was (15.92 ± 2.10) hours, there was no statistically significant difference compared with that of AN69 membrane ($t = 0.088$, $P = 0.942$), filter lifetime of which ($n = 34$) was (16.12 ± 1.38) hours. It was also found by Kaplan-Meier survival analysis that there was no significant difference between the two membrane filter lifetime ($\chi^2 = 1.589$, $P = 0.208$). Logistic regression analysis showed that the life of the first filter was not correlated with coagulation indicators, including APTT, PT, INR, and PLT [APTT: odds ratio (OR) = 0.977, 95% confidence interval (95%CI) = 0.892-1.071, $P = 0.623$; PT: OR = 1.001, 95%CI = 0.901-1.109, $P = 0.988$; INR: OR = 1.078, 95%CI = 0.348-3.340, $P = 0.896$; PLT: OR = 0.996, 95%CI = 0.974-1.019, $P = 0.735$]. The application rate of vasoactive drugs, which was different between two groups for basic medical indications showed no effect on filter life time (OR = 2.541, 95%CI = 0.239-26.955, $P = 0.439$). Reasons of clotting in filters were also analyzed, and it was found that blood coagulation in the filter ranked the top (88.2%), and the other reasons were catheter-related problems, death, and unscheduled transport. No difference in blood coagulation function was found in both groups after treatment for 12 hours, and there was no bleeding complication. **Conclusion** During the CRRT without systemic anticoagulant, both surface-treatment with polyethyleneimine AN69 and AN69 ST membrane cannot prolong filter lifetime.

【Key words】 High bleeding risk; Continuous renal replacement therapy; AN69 ST membrane; Filter life; Thrombosis

连续性肾脏替代治疗 (CRRT) 是救治合并急性肾损伤 (AKI) 重症患者最常用的器官功能支持技术^[1-3]。与间歇性血液透析 (IHD) 比较, CRRT 最重要的优势是其连续性, 但由于重症患者病情复杂, 变化快, 所以在临床实际治疗过程中经常会因为多种因素导致滤器过早凝血, 从而使治疗暂时中断。滤器过早凝血会对患者造成不同程度的危害, 最大的危害为延长停机的时间, 使治疗效率降低^[4]。目前, 临床上应用最广泛的抗凝剂为普通肝素^[5], 但使用普通肝素全身抗凝会引起出血和肝素诱导的血小板减少症 (HIT) 等并发症。所以, 存在高危出血风险的患者行 CRRT 时常被迫选择无抗凝策略, 但其导致的直接后果是滤器过早凝血。最近研究较多的局部枸橼酸抗凝可以更好地平衡出血和滤器过早凝血之间的风险^[6]。但枸橼酸抗凝相对复杂, 并发症也较多^[7]。

在无抗凝 CRRT 的情况下, 不同的滤器膜材是影响滤器寿命的重要因素之一。近年来研发出的 AN69 ST 膜就是在传统聚丙烯腈膜 (AN69 膜) 表面根植聚乙炔亚胺 (PEI), 使 AN 69 膜表面携带的负电荷大幅度减少, 从而可以稳定地吸附普通肝素。有研究证实, AN69 ST 膜减少滤器凝血的原理在于两方面: 一方面它可以降低高分子质量激肽原 (HMWK) 的吸附容量, 通过减少 HMWK 在接触激活后引起的内源性凝血级联反应^[8]; 另一方面其表面携带正电荷的阳离子聚合物和携带负电荷的肝素

分子相结合, 完成稳定的肝素吸附。但在临床上, AN69 ST 膜的抗血栓性能仅在慢性透析患者中被评估过, 至今仍有很大争议^[9-13]。AN69 ST 膜在 CRRT 的使用仅有案例报道, 滤器寿命可延长至 40 h^[14]。

本研究选择有高危出血风险行无抗凝 CRRT 的患者, 旨在评估 AN69 ST 膜较传统 AN69 膜在无抗凝 CRRT 过程中是否能够延长滤器寿命。

1 资料与方法

1.1 研究对象: 选择 2013 年 3 月 1 日至 12 月 31 日本院重症医学科有高危出血风险并行无抗凝 CRRT 的住院患者。

1.1.1 入选标准: 重症加强治疗病房 (ICU) 住院患者; 年龄 ≥ 16 周岁; 符合 CRRT 治疗指征且不能应用全身抗凝; 体质量 30 ~ 120 kg。

1.1.2 排除标准: 存在可疑 HIT; 年龄 < 16 岁; 有需要全身抗凝的指征; 不符合 CRRT 指征; 短期预后差或需要转科者; 体质量 < 30 kg 或 > 120 kg。

本研究符合医学伦理学标准, 并通过医院伦理委员会批准, 所有治疗获得患者或者家属知情同意。

1.2 临床资料收集: ① 基线特征: 患者年龄、性别、身高、体质量、主要诊断、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分及序贯器官衰竭评分 (SOFA)、是否应用血管活性药物、是否行机械通气等; ② 肾功能情况: 基础肌酐 (Cr) 值、CRRT 前 Cr 值、CRRT 前尿素氮 (BUN) 值、CRRT 开始前 6 h 尿量、AKI 分期; ③ CRRT 相关参数: 治疗起始

及终止时间、治疗模式、血流速、前后稀释比例、治疗剂量、滤器选择及滤器寿命;④凝血指标:CRRT开始前及治疗后12h的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、国际标准化比值(INR)、红细胞比容、血小板计数(PLT)等。

1.3 研究设计及分组:采用单中心前瞻性双盲随机交叉对照研究。每位患者应用4个滤器治疗,即2个AN69 ST膜滤器(A)和2个传统AN69膜滤器(B),按随机数字表法分为I组(按A—B—A—B顺序治疗)和II组(按照B—A—B—A顺序治疗)。

1.4 研究方法

1.4.1 设备和材料:选用意大利 Gambro-Dasco 公司生产的 Prisma flex 血滤机及 AN69 M100 和 AN69 ST100 膜滤器,膜面积均为 0.9 m^2 ,超滤系数(Kuf) $25\text{ mL}\cdot\text{mmHg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,截流孔径相对分子质量 40 000。

1.4.2 体外循环的建立:患者均经股静脉置管建立血管通路,采用美国 Smith 公司生产的 12Fr \times 20 cm 双腔血管鞘管,连接 Prisma flex 床旁 CRRT 机,应用血泵驱动进行体外血液循环。

1.4.3 CRRT 方法

1.4.3.1 治疗模式:所有患者接受连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)。

1.4.3.2 滤过分数:统一设定前稀释比例为 90%,血流速为 $200\text{ mL}/\text{min}$,严格控制滤过分数 $\leq 20\%$ 。

1.4.3.3 治疗剂量:将目标治疗剂量(即交付剂量)设定为 $20\sim 25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)临床指南推荐意见:需要较高的处方剂量^[1]。因为存在前稀释,所以处方剂量需要校正,按照公式^[1]设定校正后的处方剂量为 $30\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。

1.4.3.4 脱水量及速度:根据患者具体病情需要由主管医生决定。

1.4.3.5 滤器及管路预冲方法:①第1次预充:生理盐水 1 000 mL + 普通肝素 12.5 kU,浸泡 30 min ;

②第2次预充:生理盐水 1 000 mL。

1.4.3.6 抗凝方式:在治疗过程中无全身抗凝治疗。

1.5 统计学处理:在 Excel 工作表中建立临床资料数据库,应用 SPSS 13.0 软件进行数据分析。正态分布及方差齐时数据以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料采用 χ^2 检验。主要研究终点滤器寿命采用配对 *t* 检验和重复测量的方差分析,后者用于评价某一时期的治疗效果,或治疗与时间的相互影响。治疗时间中断采用 Kaplan-Meier 法进行生存曲线分析。进一步应用 logistic 线性回归对影响滤器寿命的相关指标进行分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基线资料及单因素分析(表1):收入存在高危出血风险且需行无抗凝 CRRT 的患者共 21 例,其中 2 例未完成 CRRT 治疗自动出院,2 例因血管通路不通畅自动退出,最终入选 17 例患者, I 组 10 例, II 组 7 例。17 例患者中男性 15 例,女性 2 例;年龄 24~82 岁,平均(63.12 ± 6.93)岁;基础疾病:感染性休克 8 例,低血容量休克 4 例,急性呼吸窘迫综合征(ARDS) 3 例,稽留流产 1 例,重症急性胰腺炎(SAP) 1 例;导致 AKI 的主要原因:严重脓毒症 10 例,低血容量休克 6 例, SAP 1 例。两组患者除应用血管活性药物比例差异有统计学意义($P=0.010$)外,其他指标差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 凝血功能及 PLT(表2): I 组与 II 组 CRRT 开始前及 CRRT 治疗后 12 h 凝血指标 APTT、PT、INR 及治疗前 PLT 差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.3 并发症:两组患者治疗过程中均未发生出血并发症。

2.4 滤器寿命分析:4 个滤器的寿命及变化趋势见图 1。重复测量的方差分析表明,时间因素对滤器寿命无周期性影响($W=0.464, P=0.062$),滤器寿命与时间不存在相关性($F=0.159, P=0.696$),从而

表 1 两组高危出血风险行无抗凝 CRRT 患者的基线资料比较

组别	例数 (例)	男性 [例(%)]	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	APACHE II (分, $\bar{x}\pm s$)	SOFA (分, $\bar{x}\pm s$)	AKIN(例)			入科至 CVVH 时间(d, $\bar{x}\pm s$)	机械通气 [% (例)]	应用血管活性 药物[% (例)]	
						1期	2期	3期				
全体患者	17	15 (88.2)	63.12 \pm 6.93	18.53 \pm 2.67	9.94 \pm 1.72	1	3	13	4.65 \pm 4.32	82.4 (14)	58.8 (10)	
I组	10	9 (90.0)	67.00 \pm 3.92	18.40 \pm 1.73	10.50 \pm 0.83	0	3	7	3.40 \pm 2.15	90.0 (9)	30.0 (3)	
II组	7	6 (85.7)	59.57 \pm 6.13	18.71 \pm 2.02	9.14 \pm 1.70	1	0	6	6.43 \pm 4.19	71.4 (5)	100.0 (7)	
χ^2/t 值		0.073	1.071	-0.118	0.788				-0.048	-0.071	0.977	8.330
P 值		0.787	0.301	0.908	0.443				0.963	0.494	0.537	0.010

注:两组均使用 2 个 AN69 ST 膜滤器(A)和 2 个传统 AN69 膜滤器(B), I 组按照 A—B—A—B 的顺序应用, II 组按照 B—A—B—A 的顺序应用; CRRT 为连续性肾脏替代治疗, APACHE II 为急性生理学与慢性健康状况评分系统 II, SOFA 为序贯器官衰竭评分, AKIN 为急性肾损伤协作网, CVVH 为连续性静脉-静脉血液滤过

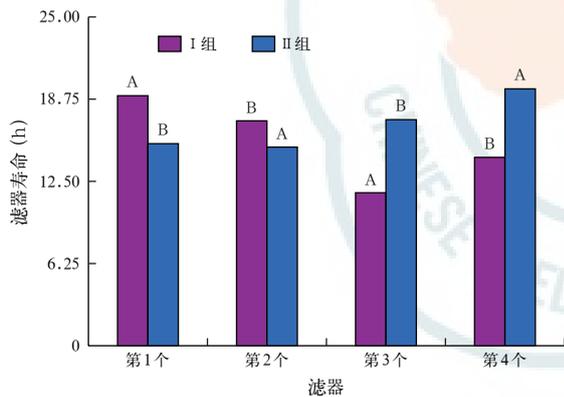
表 2 两组高危出血风险行无抗凝 CRRT 患者 CRRT 治疗前和治疗后 12 h 凝血功能的变化及治疗前 PLT 比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	APTT (s)		PT (s)		INR		治疗前 PLT ($\times 10^9/L$)
		治疗前	治疗后 12 h	治疗前	治疗后 12 h	治疗前	治疗后 12 h	
全体患者	17	42.30 ± 6.47	44.57 ± 7.39	20.80 ± 5.34	19.56 ± 5.32	1.96 ± 0.48	1.09 ± 0.48	85.12 ± 24.81
I 组	10	39.34 ± 3.86	40.09 ± 3.05	22.31 ± 3.10	20.01 ± 2.84	2.13 ± 0.67	1.91 ± 0.23	85.30 ± 19.28
II 组	7	46.53 ± 5.43	50.97 ± 7.77	18.64 ± 4.62	18.92 ± 4.94	1.72 ± 0.42	1.88 ± 0.48	89.71 ± 10.42
<i>t</i> 值		-1.112	-1.470	0.687	0.203	0.858	0.058	-0.017
<i>P</i> 值		0.284	0.853	0.503	0.086	0.404	0.606	0.908

注:两组均使用 2 个 AN69 ST 膜滤器 (A) 和 2 个传统 AN69 膜滤器 (B), I 组按照 A—B—A—B 的顺序应用, II 组按照 B—A—B—A 的顺序应用; CRRT 为连续性肾脏替代治疗, PLT 为血小板计数, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, INR 为国际标准化比值

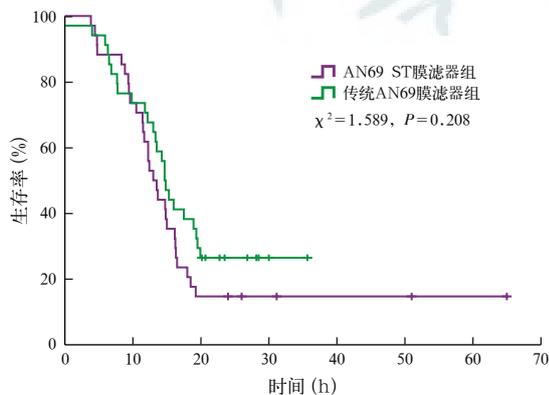
允许汇总分析所有的 AN69 ST 膜和传统 AN69 膜滤器。AN69 ST 膜滤器使用组 ($n=34$) 滤器寿命平均为 (15.92 ± 2.10) h, AN69 膜滤器组 ($n=34$) 为 (16.12 ± 1.38) h, 两组差异无统计学意义 ($t=0.088$, $P=0.942$)。Kaplan-Meier 生存曲线分析也未发现两种膜滤器寿命存在差异 ($\chi^2=1.589$, $P=0.208$; 图 2)。

2.5 滤器寿命的 logistic 线性回归分析 (表 3): 存在高危出血风险行无抗凝 CRRT 患者治疗过程中, 基础凝血功能指标 APTT、PT、INR 及 PLT 对第 1 个滤器寿命均无影响 (均 $P>0.05$)。进一步分析两组患者资料存在差异的指标与滤器寿命的影响, 结果显示, 应用血管活性药物对滤器寿命也不存在影响 ($P>0.05$)。



注:两组均使用 2 个 AN69 ST 膜滤器 (A) 和 2 个传统 AN69 膜滤器 (B), I 组按照 A—B—A—B 的顺序应用, II 组按照 B—A—B—A 的顺序应用; CRRT 为连续性肾脏替代治疗

图 1 两组高危出血风险行无抗凝 CRRT 患者治疗过程中 4 个滤器寿命的变化



注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗

图 2 高危出血风险行无抗凝 CRRT 患者治疗过程中 AN69 ST 膜滤器与传统 AN69 膜滤器的 Kaplan-Meier 生存曲线

表 3 高危出血风险行无抗凝 CRRT 患者治疗过程中滤器寿命与相关指标的 logistic 线性回归分析

因素	OR 值	95%CI	<i>P</i> 值
APTT	0.977	0.892 ~ 1.071	0.623
PT	1.001	0.901 ~ 1.109	0.988
INR	1.078	0.348 ~ 3.340	0.896
PLT	0.996	0.974 ~ 1.019	0.735
应用血管活性药物	2.541	0.239 ~ 26.955	0.439

注: CRRT 为连续性肾脏替代治疗, APTT 为活化部分凝血活酶时间, PT 为凝血酶原时间, INR 为国际标准化比值, PLT 为血小板计数, OR 为优势比, 95%CI 为 95% 可信区间

2.6 导致滤器寿命终止的原因分析: 在 17 例患者使用的 68 个滤器中, 8 个滤器 (11.8%) 因凝血以外的原因而终止使用, 其中 4 个与导管相关, 3 个因患者死亡, 1 个因患者需要转运 (非计划性); 其余 60 个滤器 (88.2%) 均因滤器凝血而终止使用。

3 讨论

CRRT 过程中导致体外循环凝血的原因很多。首先, 血液被血浆引出体外, 先后与 CRRT 管路、滤器膜等人工材料接触, 激活凝血因子, 导致凝血系统被激活^[15]; 其次, 还可能与患者当时的疾病状态有关, 如 ICU 中常见的严重脓毒症患者常会伴有凝血功能紊乱, 包括血小板和 (或) 凝血系统激活、抗凝系统受损^[16]。在脓毒症的发生发展过程中, 炎症因子和内毒素可直接激活血小板并促进血小板聚集, 单核/巨噬细胞释放出的组织因子 (TF) 导致凝血系统激活, 受损的血管内皮细胞释放血管性血友病

因子(vWF)可进一步促进血小板聚集,而血管内皮细胞分泌抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ)的能力下降,血栓调节素(TM)减少,表达组织因子抑制分子(TFPI)紊乱,肝脏合成蛋白C(PC)减少等,都加剧了微血栓的形成,甚至导致弥散性血管内凝血(DIC)。上述所有病理改变都会造成严重脓毒症患者在接受CRRT过程中过早凝血。另外,在CRRT过程中无论是由于血流速设置过慢或各种报警导致的血流淤滞,还是血液流速设置过快导致血液湍流;无论是不恰当的参数设置(如脱水量过大或后稀释比例过大,滤过分数>20%)导致的血液浓缩,还是由于管路进气导致的气血相互接触^[17-18],以及输注血小板^[19-20]等原因,都会使滤器过早凝血,CRRT暂时中断。

为了使CRRT能够顺利进行,针对滤器凝血发生的原因,临床上常采取非抗凝和抗凝措施来维持滤器的寿命。非抗凝措施中除减少血流淤滞外,更重要的是优化CRRT设置,包括治疗模式的选择、限制滤过分数在25%以下,以及滤器的选择。到目前为止,并没有大样本试验评估CRRT过程中各种膜的性能对滤器寿命的影响。AN69 ST膜能够特异性地吸附肝素,在一定程度上克服了滤器易凝血的缺点^[21],从理论上讲,AN69 ST膜应该可以有效延长滤器寿命。但本研究结果提示,AN69 ST膜滤器在无抗凝CRRT中并不能延长滤器寿命。因此,抗凝策略对CRRT的顺利进行仍起着关键性的作用。目前虽然有多种抗凝剂,但尚无理想的抗凝方法^[22]。局部抗凝可避免全身抗凝相关性出血风险,包括目前研究最多的枸橼酸抗凝,联合应用肝素和鱼精蛋白,应用肝素涂层的滤器等。但枸橼酸抗凝需要持续监测,可能会导致代谢并发症;肝素和鱼精蛋白抗凝方式相对复杂,并且会导致鱼精蛋白相关性副作用。因此,对于伴有高出血风险的患者,仍然考虑选择肝素涂层的滤器膜材。

AN69 ST膜的优势在于表面根植了PEI涂层,一方面减小了激活因子活化的能力(内源性凝血级联中的初始步骤;另一方面通过几乎不可逆的肝素吸附,减少了血栓形成的概率。AN69 ST膜的抗血栓性能已在实验和临床中进行了评估。在羊体内进行的无肝素抗凝血液透析中,AN69 ST膜可以使用6 h,而传统AN69膜仅为90 min^[23]。研究显示,在慢性血液透析治疗中,AN69 ST膜可以减少50%的肝素用量而不影响治疗效果,但在无全身抗凝的情况下,与局部枸橼酸抗凝相比较,滤器过早凝血的发

生率仍较高^[24]。另有研究结果显示,应用聚砜膜时,使用常规剂量50%的低分子肝素抗凝与无全身肝素抗凝相比较,两者在滤器凝血的发生率方面无明显差异^[12-13]。

本研究入选的患者均未应用全身抗凝,一方面是因为本研究入选的患者均伴有高危出血风险,另一方面,AN69 ST膜的主要优势在于对有出血风险的患者可以减少肝素用量,甚至可以避免全身抗凝。另外,本研究不使用全身肝素抗凝的设计是为了减少这两种膜材在血栓形成率比较中的偏倚^[25-26]。

本研究刻意选择了自身随机交叉设计,以减少患者间的变异性,降低研究者的偏倚,避免凝血参数和药物(如阿司匹林或低分子肝素)对试验结果的影响,并对治疗方案进行了严格规范。

本研究显示,AN69 ST膜的滤器并不能延长滤器寿命,可能的原因有:①接触因子激活导致滤器和管路中血栓形成可能并不是影响滤器寿命最重要的因素,而血小板和通过TF吸附激活外源性凝血途径及活化的单核细胞表达可能更为重要,尤其是在高炎症反应的情况下。到目前为止,还没有AN69 ST膜对血小板和单核细胞活化影响的研究。体外研究显示,在没有经过抗凝的血液中,表面带有肝素涂层的膜没有降低血小板黏附和纤维蛋白原吸附^[27]。一项在慢性透析患者中进行的随机交叉研究显示,在同等剂量肝素抗凝的情况下,在聚砜膜和AN69 ST膜之间的TF水平无统计学差异^[28]。肝素涂层膜仅部分降低TF在单核细胞的表达以激活凝血过程,并不影响体外循环中单核细胞的吸附。TF在单核细胞中的表达可能是通过凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)介导,促进纤维蛋白单体积聚,抑制纤溶,从而促进血栓形成,并对肝素产生抵抗。由于炎症反应和凝血的高度相关性,所以TF对重症患者CRRT过程中的滤器凝血具有重要作用。②患者疾病状态、容量状态、血管通路是否通畅、护理人员对CRRT操作的掌握程度、处理各种报警的速度、外源性输注血小板及纤维蛋白原等与患者和治疗相关的许多其他因素也会影响滤器的寿命。

4 本研究的局限性

4.1 本研究是单中心小样本研究,对入选病例没有进行亚组分析。可能大样本的研究才能显示出AN69 ST膜的优势,也许AN69 ST膜只适合于某类特定的病例。

4.2 本研究结果提示,随着CRRT时间的延长,

AN69 ST膜滤器寿命呈逐渐延长的趋势,而传统的AN69膜滤器寿命则呈逐渐缩短的趋势。该现象提示,对于需要长时间行无全身抗凝CRRT的患者,AN69 ST膜也许是一个好的选择,但还需要大样本的前瞻性随机对照研究来进一步证实。

4.3 本研究还显示, I组和II组患者CRRT开始前及CRRT治疗后12 h的凝血功能无统计学差异,证明AN69 ST膜对患者的凝血功能无明显影响。但是由于研究过程中相关化验检查不齐全,仅比较了CRRT开始前及CRRT治疗后12 h的凝血功能,后续的研究中将进一步比较CRRT治疗后更长时间以及CRRT治疗结束以后的凝血指标,以增强该结果的证据力度,从而对AN69 ST膜在临床中的应用起到真正的指导作用。

5 结论

综上所述,本研究显示,对于存在高出血风险的患者,在无全身抗凝的CRRT过程中,AN69 ST膜的滤器较传统AN69膜的滤器并不能延长滤器寿命,不影响患者的凝血功能,也不增加出血并发症的发生率。

参考文献

- [1] 管向东,孙冠青,陈娟. 持续性肾脏替代治疗抗凝技术的应用[J]. 中国实用内科杂志,2012,32(6):419-422.
- [2] 席修明. 从急性肾衰竭到急性肾损伤[J]. 中华危重病急救医学,2010,22(12):705-706.
- [3] 胡振杰,刘丽霞,赵聪聪. 连续性肾脏替代治疗开始时机对合并急性肾损伤重症患者预后的影响[J]. 中华危重病急救医学,2013,25(7):415-419.
- [4] 姜利. 伴出血风险患者肾脏替代治疗的抗凝[J]. 中华危重病急救医学,2010,22(12):711-712.
- [5] Oudemans-van Straaten HM, Wester JP, de Pont AC, et al. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? [J]. Intensive Care Med,2006,32(2):188-202.
- [6] 王海涛,吴华. 枸橼酸抗凝在连续性肾脏替代治疗中的应用[J]. 中国血液净化,2013,12(12):642-645.
- [7] Oudemans-van Straaten HM. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in the critically ill [J]. Blood Purif,2010,29(2):191-196.
- [8] Thomas M, Valette P, Mausset AL, et al. High molecular weight kininogen adsorption on hemodialysis membranes: influence of pH and relationship with contact phase activation of blood plasma. influence of pre-treatment with poly(ethyleneimine) [J]. Int J Artif Organs,2000,23(1):20-26.
- [9] Chanard J, Lavaud S, Paris B, et al. Assessment of heparin binding to the AN69 ST hemodialysis membrane: I. Preclinical studies [J]. ASAIO J,2005,51(4):342-347.
- [10] Lavaud S, Paris B, Maheut H, et al. Assessment of the heparin-binding AN69 ST hemodialysis membrane: II. Clinical studies without heparin administration [J]. ASAIO J,2005,51(4):348-351.
- [11] Evenepoel P, Dejjagere T, Verhamme P, et al. Heparin-coated polyacrylonitrile membrane versus regional citrate anticoagulation: a prospective randomized study of 2 anticoagulation strategies in patients at risk of bleeding [J]. Am J Kidney Dis,2007,49(5):642-649.
- [12] Richtrova P, Rulcova K, Mares J, et al. Evaluation of three different methods to prevent dialyzer clotting without causing systemic anticoagulation effect [J]. Artif Organs,2011,35(1):83-88.
- [13] Sagedal S, Witzak BJ, Osnes K, et al. A heparin-coated dialysis filter (AN69 ST) does not reduce clotting during hemodialysis when compared to a conventional polysulfone filter (F×8) [J]. Blood Purif,2011,32(3):151-155.
- [14] Brunet P, Frances J, Vacher-Coponat H, et al. Hemodialysis without heparin: a randomized, controlled, crossover study of two dialysis membranes (AN69 ST and polysulfone F60) [J]. Int J Artif Organs,2011,34(12):1165-1171.
- [15] 程莉萍,乐以伦. 血液净化膜材在凝血过程中对凝血十二因子的接触活化[J]. 四川大学学报(工程科学版),2005,37(3):86-89.
- [16] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis [J]. J Leukoc Biol,2008,83(3):536-545.
- [17] Baldwin I, Bellomo R, Koch B. Blood flow reductions during continuous renal replacement therapy and circuit life [J]. Intensive Care Med,2004,30(11):2074-2079.
- [18] Holt AW, Bierer P, Bersten AD, et al. Continuous renal replacement therapy in critically ill patients: monitoring circuit function [J]. Anaesth Intensive Care,1996,24(4):423-429.
- [19] De Pont AC, Oudemans-van Straaten HM, Roozendaal KJ, et al. Nadroparin versus dalteparin anticoagulation in high-volume, continuous venovenous hemofiltration: a double-blind, randomized, crossover study [J]. Crit Care Med,2000,28(2):421-425.
- [20] Cutts MW, Thomas AN, Kishen R. Transfusion requirements during continuous veno-venous haemofiltration: the importance of filter life [J]. Intensive Care Med,2000,26(11):1694-1697.
- [21] Lavaud S, Canivet E, Wuillai A, et al. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane [J]. Nephrol Dial Transplant,2003,18(10):2097-2104.
- [22] 季大玺,徐斌. 急性肾损伤透析治疗的抗凝策略[J]. 中国血液净化,2013,12(2):59-60.
- [23] Lavaud S, Canivet E, Wuillai A, et al. Optimal anticoagulation strategy in haemodialysis with heparin-coated polyacrylonitrile membrane [J]. Nephrol Dial Transplant,2003,18(10):2097-2104.
- [24] Chanard J, Lavaud S, Maheut H, et al. The clinical evaluation of low-dose heparin in haemodialysis: a prospective study using the heparin-coated AN69 ST membrane [J]. Nephrol Dial Transplant,2008,23(6):2003-2009.
- [25] Kappelmayer J, Bernabei A, Edmunds LH Jr, et al. Tissue factor is expressed on monocytes during simulated extracorporeal circulation [J]. Circ Res,1993,72(5):1075-1081.
- [26] Tabuchi N, Shibamiya A, Koyama T, et al. Activated leukocytes adsorbed on the surface of an extracorporeal circuit [J]. Artif Organs,2003,27(6):591-594.
- [27] Keuren JF, Wielders SJ, Willems GM, et al. Fibrinogen adsorption, platelet adhesion and thrombin generation at heparinized surfaces exposed to flowing blood [J]. Thromb Haemost,2002,87(4):742-747.
- [28] Zemanova P, Opatrný K, Vit L, et al. Tissue factor, its inhibitor, and the thrombogenicity of two new synthetic membranes [J]. Artif Organs,2005,29(8):651-657.

(收稿日期:2015-03-17)

(本文编辑:孙茜)