

## · 论著 ·

局部枸橼酸抗凝在重症创伤患者  
连续性静脉-静脉血液滤过中的应用

武子霞 穆恩 翁欣 张仲汇 刘志永 张桢铭 王翦 刘奕 张伟 卢晋

(天津市天津医院重症医学科, 天津 300211)

**【摘要】目的** 探讨局部枸橼酸抗凝法(RCA)在重症创伤患者连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)中的效果及安全性。**方法** 选择天津市天津医院重症医学科 2013 年 6 月至 2015 年 8 月收治的 64 例需行连续性肾脏替代治疗(CRRT)的重症创伤患者,根据患者的病情需要分为两组,其中无抗凝 CVVH 组(无抗凝组)29 例, RCA-CVVH 组(RCA 组)35 例。比较两组患者滤器使用时间、治疗后活化部分凝血活酶时间(APTT)、酸碱平衡、血游离钙( $[Ca^{2+}]_i$ )、血钠( $Na^+$ )浓度及临床出血发生率方面的差异。**结果** RCA 组滤器使用时间较无抗凝组明显延长( $h: 50.7 \pm 11.3$  比  $4.9 \pm 1.2, P < 0.01$ ),但两组治疗后 APTT( $s: 30.7 \pm 8.8$  比  $32.1 \pm 7.3$ )、pH 值( $7.41 \pm 0.09$  比  $7.40 \pm 0.07$ )、 $[Ca^{2+}]_i$ ( $mmol/L: 2.13 \pm 0.20$  比  $2.21 \pm 0.17$ )、 $Na^+$ ( $mmol/L: 139 \pm 8$  比  $141 \pm 6$ )方面比较差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。RCA 组出血发生率较无抗凝组降低[2.9% (1/35) 比 13.8% (4/29)],但差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** RCA 用于重症创伤患者是一种安全、有效的 CRRT 方式,不影响内环境的稳定,不增加临床出血事件的发生。

**【关键词】** 局部枸橼酸抗凝; 连续性肾脏替代治疗; 重症创伤

**The application of regional citrate anti-coagulation for continuous veno-venous hemofiltration in severe trauma patients** Wu Zixia, Mu En, Weng Xin, Zhang Zhonghui, Liu Zhiyong, Zhang Zhenming, Wang Jian, Liu Yi, Zhang Wei, Lu Jin. Department of Critical Care Medicine, Tianjin Hospital, Tianjin 300211, China  
Corresponding author: Mu En, Email: muen1010@163.com

**【Abstract】Objective** To investigate the efficacy and safety of regional citrate anticoagulation (RCA) for continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) in patients with severe trauma. **Methods** Sixty-four patients with severe trauma who needed to apply continuous renal replacement therapy (CRRT) and were admitted into the department of critical care medicine in Tianjin Hospital from June 2013 to August 2015 were enrolled in the study. According to the patient's actual condition, they were divided into two groups: no anticoagulant group (29 cases) and RCA group (35 cases). The filter lifetime, after treatment the activated partial thromboplastin time (APTT), acid-base balance, free calcium ( $[Ca^{2+}]_i$ ) and serum sodium ( $Na^+$ ) concentrations, bleeding episodes were compared between the two groups. **Results** The average filter lifetime in RCA group was longer than that in no anticoagulant group (hours:  $50.7 \pm 11.3$  vs.  $4.9 \pm 1.2, P < 0.01$ ). After the end of treatment, the levels of APTT ( $s: 30.7 \pm 8.8$  vs.  $32.1 \pm 7.3$ ), pH value ( $7.41 \pm 0.09$  vs.  $7.40 \pm 0.07$ ),  $[Ca^{2+}]_i$  ( $mmol/L: 2.13 \pm 0.20$  vs.  $2.21 \pm 0.17$ ), and  $Na^+$  ( $mmol/L: 139 \pm 8$  vs.  $141 \pm 6$ ) were of no significant differences between the RCA group and the no anticoagulant group (all  $P > 0.05$ ). The incidence of clinical bleeding in RCA group was lower than that in no anticoagulant group [2.9% (1/35) vs. 13.8% (4/29)], but the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** RCA-CVVH is a safe and effective therapeutic method in patients with severe trauma who need for CRRT, the stability of internal environment is not affected and no incidence of clinical bleeding event is increased.

**【Key words】** Regional citrate anticoagulation; Continuous renal replacement therapy; Severe trauma

目前重症创伤患者逐年增多,且呈现伤情复杂、病情变化迅速、并发症多、病死率高的特点,连续性肾脏替代治疗(CRRT)已成为提高这类重症患者救治成功率、减少病死率的重要手段之一<sup>[1]</sup>。有效抗凝是 CRRT 顺利进行的关键环节,然而严重创伤且需行 CRRT 的危重患者大多存在严重的实质性器官损伤、活动性出血、凝血功能障碍、新近重大手术等高危出血因素,传统的全身肝素或低分子肝素抗

凝显著增加了出血风险<sup>[2]</sup>,无肝素抗凝不能有效避免体外循环管路和滤器凝血,而且需要生理盐水冲洗管路,因此影响了 CRRT 的治疗效果<sup>[3]</sup>,从而限制了其在重症创伤患者中的使用。局部枸橼酸抗凝(RCA)目前被公认为是替代肝素的理想抗凝技术,但 RCA 仍未成为重症加强治疗病房(ICU)中 CVVH 常规的抗凝方法。Uchino 等<sup>[4]</sup>报道, RCA 在 ICU 危重病患者 CRRT 中的应用仅占 10%。本研究分析 RCA 在重症创伤患者 CVVH 中应用的效果及其安全性,现将分析结果报告如下。

doi: 10.3969/j.issn.1008-9691.2016.03.021

通讯作者:穆恩, Email: muen1010@163.com

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料:**选择 2013 年 6 月至 2015 年 8 月本院 ICU 共收治 64 例需行 CRRT 的重症创伤患者,共计进行 CVVH 治疗 219 次,其中无抗凝 CVVH 组(无抗凝组)29 例, RCA-CVVH 组(RCA 组)35 例。两组患者的性别、年龄、急性生理学与慢性健康状况评分系统 II (APACHE II) 评分等一般资料比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ; 表 1),有可比性。

表 1 RCA 组与无抗凝组患者基线资料比较

| 组别           | 例数<br>(例) | 性别(例)  |    | 年龄<br>(岁, $\bar{x} \pm s$ ) | APACHE II 评分<br>(分, $\bar{x} \pm s$ ) |
|--------------|-----------|--------|----|-----------------------------|---------------------------------------|
|              |           | 男性     | 女性 |                             |                                       |
| RCA 组        | 35        | 24     | 11 | 46.97 $\pm$ 14.78           | 20.9 $\pm$ 5.7                        |
| 无抗凝组         | 29        | 20     | 9  | 45.14 $\pm$ 15.85           | 19.7 $\pm$ 4.5                        |
| $\chi^2/t$ 值 |           | 0.0011 |    | 0.4770                      | 0.9410                                |
| $P$ 值        |           | 0.9730 |    | 0.6349                      | 0.3502                                |

**1.2 伦理学:**本研究符合医学伦理学标准,并经本院伦理委员会批准,取得患者或家属知情同意。

## 1.3 治疗方法

**1.3.1 CVVH 治疗模式:**使用金宝 Prismaflex 连续性血液净化装置及其配套的金宝 1.2 m<sup>2</sup> 滤器。血管通路视病情选择颈内静脉、股静脉;置换液不含钙离子,结合患者内环境情况调节电解质成分;初始血流速(BFR)为 100 mL/min,逐步增加,稳定后血流量为 180~220 mL/min,置换液流量为 2 000 mL/h。

**1.3.2 抗凝方案:**RCA 组使用 RCA<sup>[5]</sup>, 4% 枸橼酸钠抗凝剂从 CRRT 的动脉端输入,初始速度为 BFR 的 0.9~1.2 倍,2~6 h 经滤器后静脉扣取血标本,监测游离钙([Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>)浓度,通过调整枸橼酸钠输入速度,维持滤器后管路中血清[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度在 0.2~0.4 mmol/L。用 10% 葡萄糖酸钙从静脉端输入,初始速度约为枸橼酸钠速度的 8%,每 4~6 h 监测 1 次动脉血气分析中[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度,调整葡萄糖酸钙溶液的输入速度,以维持全身血清[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>浓度在 1.0~1.2 mmol/L。无抗凝组用生理盐水冲洗:使用 250 mL 生理盐水每 30 min 冲洗管路和血滤器 1 次。

**1.4 观察指标:**监测两组 CVVH 治疗结束后活化

部分凝血活酶时间(APTT)、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>、血钠(Na<sup>+</sup>)浓度;比较两组滤器使用时间,监测临床出血发生率[12 h 血红蛋白(Hb)下降>10 g/L 或使用 CT 及超声检查]。

**1.5 统计学方法:**使用 SPSS 18.0 软件分析数据,计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用  $t$  检验;计数资料以百分比表示,采用  $\chi^2$  检验,  $P<0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

表 2 结果显示, CVVH 治疗结束后 RCA 组 APTT、pH 值、[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub> 和 Na<sup>+</sup> 浓度与无抗凝组比较差异均无统计学意义(均  $P>0.05$ ); RCA 组滤器使用时间较无抗凝组明显延长( $P<0.01$ ),出血发生率较无抗凝组降低,但差异无统计学意义( $P>0.05$ )。

## 3 讨论

由于 CRRT 对血流动力学的影响小,可通过清除炎性介质、调节免疫等阻断全身炎症反应综合征(SIRS)的进展,具有纠正内环境紊乱、溶质清除率高的优势<sup>[6-7]</sup>,在危重病领域得到广泛应用。但 CRRT 对抗凝的要求限制了其在重症创伤患者群体的使用<sup>[8]</sup>。RCA 目前被公认为是替代肝素的理想抗凝技术。本研究 RCA 组滤器使用时间较无抗凝组明显延长,表明 RCA 对体外循环管路和滤器抗凝效果肯定;治疗后 RCA 组 APTT 与无抗凝组比较差异无统计学意义,且 RCA 组出血发生率较无抗凝组明显降低,表明 RCA 对体内凝血功能无明显影响,既达到了体外抗凝的要求,又避免了全身抗凝的不良作用<sup>[9]</sup>,且不增加重症创伤患者 CRRT 出血事件的发生。

枸橼酸溶液可独立输入也可作为前稀释置换液的碱基成分输入。本研究中枸橼酸直接连接于滤器前 CRRT 管路的动脉端,以单独的液体经血泵前泵输入,避免了枸橼酸作为置换液的一部分不能单独调节输注速度的缺点。目前认为滤器前枸橼酸浓度保持在 3~5 mmol/L 管路中的[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>即可维持在 0.25~0.35 mmol/L,可达到理想的抗凝效果<sup>[10]</sup>。本研究中枸橼酸初始以 BFR 的一定比例输注,后依据滤器后[Ca<sup>2+</sup>]<sub>i</sub>调节输注速度。有人认为枸橼酸的

表 2 RCA 组与无抗凝组 CVVH 结束后 APTT、酸碱平衡、血滤器使用时间和临床出血发生率比较

| 组别           | 例数(例) | APTT(s, $\bar{x} \pm s$ ) | pH 值            | [Ca <sup>2+</sup> ] <sub>i</sub> (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | Na <sup>+</sup> (mmol/L, $\bar{x} \pm s$ ) | 滤器使用时间(h, $\bar{x} \pm s$ ) | 出血发生率[% (例)] |
|--------------|-------|---------------------------|-----------------|-------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------------------------|--------------|
| RCA 组        | 35    | 30.7 $\pm$ 8.8            | 7.41 $\pm$ 0.09 | 2.13 $\pm$ 0.20                                             | 139 $\pm$ 8                                | 50.7 $\pm$ 11.3             | 2.9 (1)      |
| 无抗凝组         | 29    | 32.1 $\pm$ 7.3            | 7.40 $\pm$ 0.07 | 2.21 $\pm$ 0.17                                             | 141 $\pm$ 6                                | 4.9 $\pm$ 1.2               | 13.8 (4)     |
| $t/\chi^2$ 值 |       | -0.684                    | 0.488           | -1.703                                                      | -1.111                                     | 20.142                      | 1.334        |
| $P$ 值        |       | 0.497                     | 0.627           | 0.094                                                       | 0.271                                      | 0.000                       | 0.490        |

输注速度和血流量相关,枸橼酸以 4~4.5 mmol/L 血流量的速度输注可达到理想的抗凝效果,且无需监测管路  $[Ca^{2+}]_i$ ,有效减少了频繁的监测过程<sup>[11]</sup>。

RCA 治疗过程中存在钠负荷及碱基增加、钙丢失,而对机体内环境产生影响。枸橼酸不仅有抗凝作用,其代谢产物可导致代谢性碱中毒。本研究使用的 4% 枸橼酸钠溶液含枸橼酸根 136 mmol/L,  $Na^+$  408 mmol/L,通过静脉端补充钙剂,选择低  $Na^+$ 、低碳酸氢根 ( $HCO_3^-$ )、无钙置换液,以及间断监测  $[Ca^{2+}]_i$ 、 $Na^+$ 、pH 值、 $HCO_3^-$ ,达到维持内环境稳定的目的。在血液回流的静脉端补充钙,以维持体内正常的  $[Ca^{2+}]_i$  浓度及凝血功能,避免危及生命的低钙血症,本研究在 RCA-CRRT 开始时每 4 h 监测 1 次体内  $[Ca^{2+}]_i$  浓度以补充枸橼酸螯合及 CRRT 清除的钙,而后期体内枸橼酸代谢达平衡后每 6 h 监测 1 次体内  $[Ca^{2+}]_i$  浓度以补充 CRRT 清除的钙,调整钙为 1.0~1.2 mmol/L。但补钙过多会造成体外管路凝血,降低 RCA 抗凝效应。

目前重症患者理想的  $[Ca^{2+}]_i$  水平尚存在争议。Müller 等<sup>[12]</sup>报道低钙是危重病患者的临床特点之一,且可能具有保护作用。早期完全纠正低钙的危重横纹肌溶解患者,后期往往出现高钙血症或者组织钙沉积,对于这类重症患者实施 RCA-CRRT 时体内  $[Ca^{2+}]_i$  水平应维持在略低水平<sup>[13]</sup>。但另有研究发现,RCA-CRRT 时轻微的  $Ca^{2+}$  水平波动会对甲状旁腺激素 (iPTH) 水平产生显著影响<sup>[14]</sup>,负钙平衡引起 iPTH 水平上升而促进骨动员、骨质再吸收、骨质疏松进而出现骨折<sup>[15-16]</sup>。总之重症创伤行 RCA-CRRT 患者的理想补钙水平仍值得进一步研究。

## 参考文献

- [1] 季大玺,龚德华.应重视连续性肾脏替代治疗在危重病中的应用[J].中国血液净化,2007,6(11):581-583.
- [2] Davies H, Leslie G. Anticoagulation in CRRT: agents and strategies

- in Australian ICUs[J]. Aust Crit Care, 2007, 20(1): 15-26.
- [3] Oudemans-van SHM, 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.
- [4] Uchino S, Bellomo R, Morimatsu H, et al. Continuous renal replacement therapy: a worldwide practice survey. The beginning and ending supportive therapy for the kidney (B.E.S.T. kidney) investigators [J]. Intensive Care Med, 2007, 33(9): 1563-1570.
- [5] Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium [J]. Clin Chem Lab Med, 2006, 44(8): 962-966.
- [6] 黎磊石,刘志红.中国肾脏病学[M].北京:人民军医出版社,2008:1485-1527.
- [7] 郭晋平,胡振杰,李春学,等.不同前后稀释比例连续性静-静脉血液滤过对白细胞介素-8清除效率及滤器寿命影响的比较研究[J].中华危重病急救医学,2011,23(3):189-190.
- [8] 周辽军,李建军,吴琼,等.连续性静-静脉血液滤过抢救重型颅脑外伤并发多器官损伤1例[J].中华危重病急救医学,2012,24(9):529.
- [9] 陈珊莹,万建新,吴彼得.简化局部枸橼酸抗凝在连续性静-静脉血液滤过中的应用[J].中华危重病急救医学,2010,22(5):313-316.
- [10] Tolwani A, Wille KM. Advances in continuous renal replacement therapy: citrate anticoagulation update [J]. Blood Purif, 2012, 34(2): 88-93.
- [11] 郑寅,丁峰.局部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,2015,14(1):47-50.
- [12] Müller B, Becker KL, Kränzlin M, et al. Disordered calcium homeostasis of sepsis: association with calcitonin precursors [J]. Eur J Clin Invest, 2000, 30(9): 823-831.
- [13] Vanholder R, Sever MS, Ereke E, et al. Rhabdomyolysis [J]. J Am Soc Nephrol, 2000, 11(8): 1553-1561.
- [14] Apsner R, Gruber D, Hörl WH, et al. Parathyroid hormone secretion during citrate anticoagulated hemodialysis in acutely ill maintenance hemodialysis patients [J]. Anesth Analg, 2004, 99(4): 1199-1204.
- [15] Wang PL, Meyer MM, Orloff SL, et al. Bone resorption and "relative" immobilization hypercalcemia with prolonged continuous renal replacement therapy and citrate anticoagulation [J]. Am J Kidney Dis, 2004, 44(6): 1110-1114.
- [16] Brain M, Parkes S, Fowler P, et al. Calcium flux in continuous venovenous haemodiafiltration with heparin and citrate anticoagulation [J]. Crit Care Resusc, 2011, 13(2): 72-81.

(收稿日期:2015-03-14)

(本文编辑:邱美仙 李银平)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 本刊对图表的要求

作者投稿时,原稿中若有图表,每幅图表应紧随文字叙述之后排。每幅图表应冠有准确的图表题。说明性的文字应置于图表下方注释中,并在注释中标明图表中使用的全部非公知公用的缩写。图不宜过大,最大宽度半栏图不超过 7.5 cm,通栏图不超过 16.5 cm,高宽比例以 5:7 为宜。以计算机制图者应提供原始图片 (eps、spv、pdf 格式)。照片图要求有良好的清晰度和对比度;图中需标注的符号(包括箭头)请用另纸标上,不要直接写在照片上。每幅图的背面应贴上标签,注明图号、方向及作者姓名。若刊用人像,应征得本人的书面同意,或遮盖其能被辨认出系何人的部分。大体标本照片在图内应有尺度标记。病理照片要求注明染色方法和放大倍数。森林图另附 word 文档,重点标目词宜用中文表述。若使用其他刊物的原图表,应注明出处,并附版权所有同意使用该图表的书面材料。

表格建议采用三横线表(顶线、表头线、底线),如遇有合计和统计学处理内容(如  $t$  值、 $P$  值等),则在此行上面加一条分界横线;表内数据要求同一指标保留的小数位数相同,一般比可准确测量的精度多一位。