

阿加曲班与普通肝素抗凝在连续性血液净化中的疗效比较

王平 王兵

300480 天津, 天津医科大学总医院滨海医院重症医学科(王平); 300192 天津, 天津市第一中心医院重症医学科, 天津市急救医学研究所(王兵)

通讯作者: 王兵, Email: egenbing@163.com

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2017.05.015

【摘要】目的 观察阿加曲班和普通肝素(UFH)在危重症患者连续性血液净化(CBP)治疗中的抗凝效果和安全性,为优化危重症患者CBP治疗的抗凝模式提供理论基础。**方法** 选择天津医科大学总医院滨海医院2015年9月至2016年10月收治的需行CBP治疗的患者60例,按随机数字表法分为两组,每组30例。一组在CBP前采用阿加曲班抗凝,首剂量250 $\mu\text{g}/\text{kg}$,追加剂量1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 持续滤器前输注,CBP治疗结束前20~30 min停止追加;另一组在CBP前采用UFH抗凝,首剂量0.3~0.5 mg/kg,追加5~10 mg/h,治疗结束前30 min停用。观察两组治疗前后活化部分凝血活酶时间(APTT)的变化和两组管路、滤器凝血情况以及患者出血情况;并比较两组CBP治疗前后血小板计数(PLT)的差异。**结果** 两组治疗后3 h和治疗结束前APTT均较治疗前明显延长[UFH组(s): 64.96 \pm 7.35、64.33 \pm 6.27比37.77 \pm 5.23;阿加曲班组(s): 70.19 \pm 6.18、72.03 \pm 6.39比40.10 \pm 5.11],阿加曲班组治疗结束后1 h APTT(s: 39.6 \pm 5.06)基本恢复正常,而UFH组(s: 64.17 \pm 6.59)仍明显高于治疗前。阿加曲班组和UFH组不同管路及滤器凝血评分及不同出血评分分级患者比例比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组治疗后PLT均较治疗前明显降低,但阿加曲班组PLT水平明显高于UFH组($\times 10^9/\text{L}$: 192.20 \pm 50.05比160.00 \pm 57.12, $P<0.05$)。**结论** 阿加曲班在危重症患者CBP治疗中有着更好的抗凝效果,抗凝可控性优于UFH,血小板减少症发生率低,能减少患者的出血风险。

【关键词】 阿加曲班; 普通肝素; 连续性血液净化

The curative effect comparison between argatroban and heparin anticoagulant in continuous blood purification treatment Wang Ping, Wang Bing

Department of Critical Care Medicine, Binhai Hospital, General Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300480, China (Wang P); Department of Critical Care Medicine, Tianjin First Center Hospital, Tianjin Institute of Emergency Medicine, Tianjin 300192, China (Wang B)

Corresponding author: Wang Bing, Email: egenbing@163.com

【Abstract】 Objective To observe the anticoagulant efficacy and safety of argatroban and unfractionated heparin (UFH) in continuous blood purification (CBP) treatment and provide the theoretical basis for optimizing the anticoagulant mode of CBP treatment in critically ill patients. **Methods** Sixty patients treated with CBP in Binhai Hospital of General Hospital of Tianjin Medical University from September 2015 to October 2016 were enrolled, and they were divided into two groups by random number table method, each group 30 cases. Before CBP therapy, the patients in argatroban group were treated with argatroban for anti-coagulation, the first dose was 250 $\mu\text{g}/\text{kg}$, the additional dose was 1 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ continuously infused before sustained filtration, and 20–30 minutes before the end of the CBP treatment, the dose added was stopped; the patients in UFH group were treated with UFH before CBP treatment, the first dose was 0.3–0.5 mg/kg, the additional dose was 5–10 mg/h, and 30 minutes before the end of CBP treatment the dose added was stopped. The changes of activated partial thromboplastin time (APTT) were monitored, before and after the end of CBP treatment, the coagulation of blood in the CBP filter/circuit and bleeding tendency of patients in two groups were observed, and the differences in platelet (PLT) counts were compared between the two groups before and after CBP treatment. **Results** The APTT of the two groups were significantly longer at 3 hours after treatment and before the end of treatment than those before treatment [UFH group (s): 64.96 \pm 7.35, 64.33 \pm 6.27 vs. 37.77 \pm 5.23; argatroban group (s): 70.19 \pm 6.18, 72.03 \pm 6.39 vs. 40.10 \pm 5.11], and at 1 hour after the end of treatment, APTT basically returned to baseline level in argatroban group (s: 39.6 \pm 5.06), while in the UFH group APTT was still higher than that before treatment (s: 64.17 \pm 6.59). There were no statistical significant differences in the blood coagulation score of the CBP filter/circuit and bleeding score and gradation of patients between the two groups (both $P>0.05$). After treatment the PLT levels of the two groups were significantly lower than those before treatment, but the level of PLT in the argatroban group was significantly higher than that in the UFH group ($\times 10^9/\text{L}$: 192.20 \pm 50.05 vs. 160.00 \pm 57.12, $P<0.05$). **Conclusion** In comparison, argatroban has a better anticoagulant effect in CBP treatment for critically ill patients, argatroban is superior to UFH in controllability, so that using the former one can lower the incidence of thrombocytopenia and risk of bleeding.

【Key words】 Argatroban; Unfractionated heparin; Continuous blood purification

连续性血液净化(CBP)是所有连续、缓慢清除水分和溶质治疗方式的总称,作为一种体外循环技术,在实施CBP时常需要应用抗凝剂。对有出血倾向患者进行CBP治疗如何选择抗凝方法是临床必须面对的问题,充分抗凝的必要性和过度抗凝诱发或加重的出血事件相矛盾。阿加曲班为直接凝血酶抑制剂,它与通常所用的普通肝素(UFH)不同,不依赖于抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ)来发挥抗凝作用。本研究采用随机对照方法,观察阿加曲班与UFH在CBP治疗抗凝中的疗效及安全性。

1 资料和方法

1.1 病例纳入和排除标准

1.1.1 纳入标准:选择2015年9月至2016年10月收治于本院重症加强治疗病房(ICU)施行CBP治疗的患者60例。所有入选患者符合2010年CBP治疗标准及操作规程^[1]。

1.1.2 排除标准:①伴有活动性出血,如脑干出血者;②活化部分凝血活酶时间(APTT)>70s者;③对UFH、阿加曲班过敏者;④孕妇及哺乳期妇女;⑤合并肿瘤者;⑥严重肝功能不全者;⑦血小板计数(PLT)<100×10⁹/L者。

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

1.2 研究方法

1.2.1 研究分组:将患者按随机数字表法分为UFH组和阿加曲班组,每组30例,分别采用UFH和阿加曲班抗凝。患者疾病严重程度按急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分进行评价。两组患者性别、年龄及入院时APACHEⅡ评分比较差异均无统计学意义(均P>0.05;表1),说明两组资料均衡,有可比性。

表1 两组临床资料比较

组别	例数(例)	性别(例)		年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	APACHEⅡ评分(分, $\bar{x} \pm s$)
		男性	女性		
UFH组	30	18	12	56.17 ± 10.13	24.30 ± 4.74
阿加曲班组	30	17	13	52.10 ± 9.99	23.00 ± 5.67

1.2.2 治疗方法:①CBP方式:患者均采用股静脉置管,使用金宝床旁血液净化机行连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH),血流量120~200 mL/min,置换速度400 mL/h,超滤量100~300 mL/h。使用血液滤过置换基础液,采用前稀释法,根据患者酸碱及电解质情况调整用量。②抗凝方法^[1]:阿加曲班组在CBP前给予阿加曲班抗凝,首剂量250 μg/kg,追加剂量1 μg·kg⁻¹·min⁻¹,持续滤器前输注;CBP治

疗结束前20~30 min停止追加,剂量应按患者血浆APTT值调整。UFH组在CBP前给予UFH抗凝,首剂量0.3~0.5 mg/kg,追加剂量5~10 mg/h,治疗结束前30 min停用。两组每天行CBP时间均为10 h。

1.2.3 观察指标:①观察CBP前后APTT、PLT水平。②将CBP治疗结束前管路及滤器凝血情况分为3级,0级为管路、滤器无凝血;Ⅰ级为滤器凝血;Ⅱ级为管路凝血,观察两组管路及滤器凝血情况。③将穿刺置管处出血按0~Ⅱ分为3级,0级为穿刺置管处无皮下血肿;Ⅰ级为穿刺置管处皮下有明显血肿;Ⅱ级为穿刺置管处皮下血肿加重或伤口渗血,观察两组CBP结束后出血情况。

1.3 统计学方法:使用SPSS 20.0统计软件分析数据;符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用t检验;计数资料以例(率)表示,采用χ²检验。P<0.05为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组CBP治疗不同时间点APTT比较(表2):UFH组治疗后各时间点APTT均较治疗前明显延长,阿加曲班组治疗3 h后和治疗结束前均较治疗前明显延长(均P<0.05),说明两组均能达到理想抗凝效果;且阿加曲班组治疗3 h后和治疗结束前APTT均高于UFH组(均P<0.05),说明阿加曲班组较UFH组抗凝效果更好。阿加曲班组治疗结束后1 h APTT基本恢复正常,而UFH组仍高于治疗前,且阿加曲班组明显低于UFH组(均P<0.05),提示阿加曲班对抗凝的可控性优于UFH。

表2 两组CBP治疗前后APTT变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数(例)	APTT(s)			
		治疗前	治疗3 h后	治疗结束前	治疗结束后1 h
UFH组	30	37.77 ± 5.23	64.96 ± 7.35 ^a	64.33 ± 6.27 ^a	64.17 ± 6.59 ^a
阿加曲班组	30	40.10 ± 5.11	70.19 ± 6.18 ^{ab}	72.03 ± 6.39 ^{ab}	39.60 ± 5.06 ^b

注:与治疗前比较,^aP<0.05;与UFH组比较,^bP<0.05

2.2 两组CBP治疗过程中管路及滤器凝血程度分级患者数比较(表3):两组管路及滤器凝血分级患者数比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。

表3 两组管路及滤器凝血分级患者数比较

组别	例数(例)	不同管路及滤器凝血分级患者数[例(%)]		
		0级	Ⅰ级	Ⅱ级
UFH组	30	21(70.0)	5(16.7)	4(13.3)
阿加曲班组	30	24(80.0)	5(16.7)	1(3.3)

2.3 两组CBP结束后出血分级患者数比较(表4):两组不同出血分级患者数比较差异均无统计学意义(均P>0.05)。

表 4 两组不同出血分级患者数比较

组别	例数 (例)	不同出血分级患者数 [例(%)]		
		0 级	I 级	II 级
UFH 组	30	23 (76.7)	4 (13.3)	3 (10.0)
阿加曲班组	30	26 (86.7)	3 (10.0)	1 (3.3)

2.4 两组 CBP 治疗前后 PLT 比较(表 5): 两组治疗前 PLT 比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 连续 CBP 治疗 5 d 后两组均较治疗前明显降低, 且 UFH 组 PLT 明显低于阿加曲班组, 提示 UFH 更容易影响血小板, 引起血小板减少症。

表 5 两组 CBP 治疗前后 PLT 变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数 (例)	PLT ($\times 10^9/L$)	
		治疗前	治疗后
UFH 组	30	217.17 \pm 42.00	160.00 \pm 57.12 ^a
阿加曲班组	30	207.80 \pm 38.90 ^b	192.20 \pm 50.05 ^{ab}

注: 与治疗前比较, ^a $P < 0.05$; 与 UFH 组比较, ^b $P < 0.05$

3 讨论

CBP 治疗作为一种体外循环技术, 像普通血液透析一样需要抗凝治疗。持续性抗凝可以抑制体外循环中凝血系统的激活, 从而保证 CBP 治疗的有效性和安全性。危重患者常存在凝血因子缺乏、血小板减少及功能障碍, 导致凝血功能紊乱。所以在危重患者 CBP 治疗时, 抗凝剂一方面能充分抗凝, 避免体外循环血液凝固和凝血激活的炎症反应, 保证 CBP 治疗的有效容量及清除率; 另一方面要避免过度抗凝诱发或加重出血事件的发生^[1-2]。因此, 如何选用抗凝剂是 CBP 治疗的一个重点^[3]。

目前临床应用最广泛的是 UFH, UFH 作为抗凝血酶的辅助因子, 能提高凝血酶与抗凝血酶反应的速度^[3-4], 对凝血酶与活化因子 X (FXa) 活性有同等抑制作用, 并抑制 FXIa 及 FIXa 的活性, 其优点是使用方便, 价格便宜, 使用过量可用鱼精蛋白快速中和。由于 UFH 能抑制凝血酶与 FXa 的活性, 存在很大的出血风险, 尤其是当患者有高危出血风险或活动出血时, 应用 UFH 抗凝会造成严重出血, 甚至死亡。同时, UFH 可结合血小板因子 4 (PF4), 导致 PF4 新抗原表位暴露, 刺激机体产生肝素-PF4-IgG 免疫复合物, 进一步激活血小板释放 PF4 及微颗粒, 促进凝血反应, 最终导致肝素诱导的血小板减少症发生。

2010 版血液净化标准操作规程推荐, 有以下两种情况, 可选择使用阿加曲班作为抗凝剂: ① 临床上存在明确的活动性出血性疾病或有出血倾向, 或血浆 APTT、凝血酶原时间 (PT) 和国际标准化比值

(INR) 明显延长; ② 合并血小板减少症或 AT III 活性在 50% 以下^[1]。阿加曲班是一种选择性直接凝血酶抑制剂, 对凝血酶有高度亲和力, 凝血酶结构中的丝氨酸-组氨酸-精氨酸结构是凝血酶的催化位点, 该位点能快速、直接和阿加曲班可逆性结合, 使凝血酶失活。阿加曲班还能阻碍凝血酶的促纤维蛋白形成作用, 抑制天然抗凝剂蛋白酶 C、凝血因子 V、XII、XIIa, 使血小板难以聚集而达到抗凝血目的; 同时阿加曲班在治疗剂量下不会影响血小板功能, 无相关抗体产生, 不会使患者出现血小板减少症^[5]。另外, 还可抑制凝血酶导致的凝血因子 VIII 的活化作用, 使血栓更容易接受纤溶酶的作用, 促进血栓溶解。阿加曲班具有半衰期短、血浆清除率快、不受年龄和性别影响的特点^[6]。阿加曲班的剂量-反应关系良好, 能保证治疗顺利完成及溶质的清除效果^[7]。因此对于危重患者行 CBP 治疗时选用阿加曲班作为抗凝剂更安全。

本研究显示: 阿加曲班组和 UFH 组 CBP 治疗后 3 h 至结束前 APTT 均较治疗前明显延长, 都具有良好的抗凝效果, 而阿加曲班抗凝效果更好; 阿加曲班组治疗结束后 1 h APTT 基本恢复正常, 对抗凝的可控性优于 UFH; 同时阿加曲班对血小板的影响较小, 血小板减少症发生率更低, 更能减少患者的出血风险。

参考文献

- [1] 陈香美. 血液净化标准操作规程 (2010 版) [M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 43-57.
Chen XM. Standard operating procedures of blood purification (2010) [M]. Beijing: People's Military Medical Press, 2010: 43-57.
- [2] 中华医学会重症医学分会. 中国严重脓毒症/脓毒性休克治疗指南 (2014) [J]. 中华危重病急救医学, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
Chinese Society of Critical Care Medicine. Chinese guidelines for management of severe sepsis and septic shock 2014 [J]. Chin Crit Care Med, 2015, 27 (6): 401-426. DOI: 10.3760/j.issn.2095-4352.2015.06.001.
- [3] 毕智敏, 余毅. 血液净化抗凝治疗的新进展 [J/CD]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2015, 9 (13): 2469-2472. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.13.004.
Bi ZM, Yu Y. Recent progress of anticoagulation for blood purification [J/CD]. Chin J Clin (Electron Ed), 2015, 9 (13): 2469-2472. DOI: 10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.13.004.
- [4] Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II [J]. J Blood Med, 2014, 5: 131-141. DOI: 10.2147/JBM.S38762.
- [5] Bambah RK, Pham DC, Rana F. Argatroban in heparin-induced thrombocytopenia: rationale for use and place in therapy [J]. Ther Adv Chronic Dis, 2013, 4 (6): 302-304. DOI: 10.1177/2040622313494987.
- [6] Anon. Argatroban [J]. Am J Health Syst Pharm, 2001, 58 (21): 2027-2029.
- [7] 王涌, 陈香美, 孙雪峰, 等. 高容量血液滤过治疗中阿加曲班抗凝剂量的探讨 [J]. 中华危重病急救医学, 2009, 21 (4): 240-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.04.015.
Wang Y, Chen XM, Sun XF, et al. A study of the dosage of argatroban for anticoagulation effect in the patients undergoing high volume hemofiltration [J]. Chin Crit Care Med, 2009, 21 (4): 240-242. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1003-0603.2009.04.015.

(收稿日期: 2017-04-13)