

## 改良肝素抗凝方案在儿童血液灌流治疗中的抗凝效果及安全性评价

张胜华<sup>1,2,3</sup> 郭慧<sup>1</sup> 陈秀英<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup> 四川大学华西第二医院小儿肾脏科, 四川成都 610041; <sup>2</sup> 四川大学华西护理学院, 四川成都 610041; <sup>3</sup> 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川成都 610041

通信作者: 陈秀英, Email: 1826792290@qq.com

**【摘要】** 目的 观察改良后的肝素抗凝方案 and 标准肝素抗凝方案在血液灌流治疗中的抗凝效果及安全性, 为优化血液灌流治疗的抗凝方案提供依据。方法 采用便利抽样法选择 2021 年 6 月至 2022 年 2 月在四川大学华西第二医院小儿肾脏科接受血液灌流治疗的 23 例患儿作为研究对象, 共行 41 例次治疗。按肝素抗凝方案不同将患儿分为标准抗凝方案组和改良抗凝方案组。标准抗凝方案组 11 例患儿行 19 例次治疗, 使用标准的肝素抗凝方案, 即血液灌流治疗前静脉使用首剂肝素 0.5~1.0 mg/kg, 于上机前 5~10 min 给予, 继以 0.2~0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 持续静脉输注, 预计结束前 30 min 停止。改良抗凝方案组 12 例患儿行 22 例次治疗, 实施改良后的肝素抗凝方案, 即治疗开始前静脉推注肝素 1 mg/kg, 后不再追加。观察两组患儿治疗 30、60、90 min 及治疗结束时活化部分凝血活酶时间 (APTT) 的变化和两组管路、滤器凝血以及患儿出血情况, 并比较治疗结束后 1 h 两组 APTT 的恢复情况和血小板计数 (PLT) 水平。结果 治疗 30、60、90 min 及治疗结束时两种抗凝方案均能达到抗凝效果, 但改良抗凝方案较标准抗凝方案 APTT 值超过 300 s 的概率低 68.8% [ $\beta = -1.166$ , 优势比 (OR) = 0.312, 95% 可信区间 (95%CI) 为 0.125~0.775,  $P = 0.012$ ], 更加安全; 肝素对患儿的抗凝效果不受性别 ( $P = 0.179$ ) 及年龄 ( $P = 0.821$ ) 的影响; 治疗结束后 1 h 改良抗凝方案组 APTT 的恢复比例明显高于标准抗凝方案组 (11/22 比 3/19,  $P < 0.05$ )。两种抗凝方案在治疗过程中均未出现管路和滤器凝血, 治疗结束 24 h 内患儿均无活动性出血。结论 改良后的抗凝方案能达到与标准方案相当的抗凝效果, 且更安全, 同时简化了操作流程, 可降低血源性感染风险。

**【关键词】** 血液灌流; 血液净化; 肝素; 抗凝

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.014

### Anticoagulant effectiveness and safety evaluation of a modified heparin anticoagulant method in children treated with hemoperfusion

Zhang Shenghua<sup>1,2,3</sup>, Guo Hui<sup>1</sup>, Chen Xiuying<sup>1,2,3</sup>

<sup>1</sup>Department of Pediatric Nephrology, West China Second University Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; <sup>2</sup>West China School of Nursing, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; <sup>3</sup>Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children (Sichuan University), Ministry of Education, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: Chen Xiuying, Email: 1826792290@qq.com

**【Abstract】 Objective** To examine the anticoagulant effectiveness and safety of a modified heparin anticoagulant method with those of the standard heparin anticoagulant method in children treated with hemoperfusion, and to provide a basis for optimizing the anticoagulant protocol of hemoperfusion treatment. **Methods** Twenty-three children treated with a total of 41 sessions of hemoperfusion from June 2021 to February 2022 in Department of Pediatric Nephrology of West China Second Hospital of Sichuan University were selected as research objects by convenient sampling method. The participants were divided into a standard anticoagulation group and an improved anticoagulation method group according to the different heparin-anticoagulation schemes. A total of 11 children in the standard anticoagulation group received 19 sessions of hemoperfusion treatment using the standard heparin anticoagulation scheme, i.e., the first dose of 0.5–1.0 mg/kg heparin was given intravenously, 5–10 minutes before hemoperfusion, followed by continuous intravenous infusion of 0.2–0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> heparin which was expected to be stopped 30 minutes before the ending of hemoperfusion. A total of 12 patients in the improved anticoagulation method group underwent 22 sessions of hemoperfusion treatment using an improved heparin anticoagulant method, i.e., intravenous injection 1 mg/kg of heparin before the start of treatment without additional administrations of heparin thereafter. The changes in activated partial thromboplastin time (APTT) at 30, 60, 90 minutes, and the end of treatment in two groups of children, as well as the coagulation status of the two groups of pipelines and filters, together with the bleeding situation of the children, were monitored. The differences in platelet count (PLT) and recovery of APTT 1 hour after treatment between the two groups of children were compared. **Results** Compared with the standard anticoagulation method, the improved anticoagulation method showed 68.8% lower APTT value exceeding 300 seconds [ $\beta = -1.166$ , odds ratio (OR) = 0.312, 95% confidence interval (95%CI) was 0.125–0.775,  $P = 0.012$ ] was safer than standard method, and both of them showed good anticoagulation effects at 30, 60, 90 minutes, and at the end of treatment. The anticoagulation effect

of heparin was not influenced by sex ( $P = 0.179$ ) as well as age ( $P = 0.821$ ). The improved anticoagulation method group showed better APTT recovery 1 hour after treatment than the standard anticoagulation group (11/22 vs. 3/19,  $P < 0.05$ ). Both anticoagulation methods did not show any coagulation in the pipeline or filter during the treatment process, and the patient did not experience active bleeding within 24 hours after the end of treatment. **Conclusion** The improved anticoagulant method can achieve anticoagulant effectiveness comparable to that of standard anticoagulation method, is safer than standard method, and at the same time, simplifies the operational process, thereby could reduce the risk of blood borne infections.

**【Key words】** Hemoperfusion; Blood purification; Heparin; Anticoagulation

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.05.014

血液灌流 (hemoperfusion, HP) 是将患者血液从体内引到体外循环系统, 通过灌流器中吸附剂 (活性炭、树脂等材料) 与体内待清除的代谢产物、毒性物质以及药物间的吸附结合, 达到清除这些物质的治疗方法, 现已广泛应用于中毒、重症感染、肝衰竭、自身免疫性疾病、终末期肾脏疾病等的治疗<sup>[1-2]</sup>。当血液与管路及滤器的非内皮表面接触后, 会引起广泛炎症和血栓前反应, 在几分钟内, 就会有凝血级联反应的广泛激活和血液中凝血因子的稀释, 血小板黏附于表面纤维蛋白原上, 引起血小板活化和血小板聚集, 因此, 需要合理使用抗凝剂<sup>[3-4]</sup>, 确保治疗顺利进行。肝素由于价格低廉、抗凝效果好、易于监测、可被中和等原因, 是血液净化中使用最普遍的抗凝剂<sup>[5]</sup>。血液灌流使用肝素的标准抗凝方案为: 首剂 0.5 ~ 1.0 mg/kg, 在上机前 5 ~ 10 min 给予, 继以 0.2 ~ 0.5 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup> 持续静脉输注, 预计结束前 30 min 停止<sup>[6]</sup>。但是此抗凝方案操作较为繁琐, 不仅增加了护理人员的工作量, 还增加了血源性感染的发生风险。本研究观察改良肝素抗凝方案在儿童血液灌流治疗中的抗凝效果, 现将结果报告如下。

## 1 资料与方法

**1.1 研究对象:** 采用便利抽样法, 选择 2021 年 6 月至 2022 年 2 月在四川大学华西第二医院小儿肾脏科接受血液灌流治疗的 23 例患儿作为研究对象。其中男性 15 例, 女性 8 例; 平均年龄 (10.28 ± 2.44) 岁; 过敏性紫癜 19 例, 中毒 3 例, 中毒性表皮坏死松解症 1 例。

**1.1.1 纳入标准:** ① 年龄 ≤ 18 岁; ② 患儿无出血风险; ③ 患儿监护人知情同意。

**1.1.2 排除标准:** ① 无法建立体外循环; ② 导管功能不良, 导管有效血流量低于患儿体质量的 4 倍<sup>[7]</sup>; ③ 对肝素或低分子肝素过敏; ④ 严重肝功能不全; ⑤ 既往诊断过肝素诱发的血小板减少症。

**1.1.3 伦理学:** 本研究符合医学伦理学标准, 并经四川大学华西第二医院伦理委员会批准 (审批号: 2021-172), 对患儿采取的治疗和检测均获得患儿监护人知情同意。

**1.2 研究分组及一般资料 (表 1):** 按随机数字表法将患儿分为标准抗凝方案组 (11 例) 和改良抗凝方案组 (12 例)。两组患儿入组时性别、年龄、肝功能、凝血功能水平比较差异均无统计学意义 (均  $P > 0.05$ ), 具有可比性。

**1.3 血液灌流方法:** 患儿全部采用股静脉留置单针双腔导管建立体外循环通路, 均采用费森尤斯 400S 及配套管路、活性炭吸附剂 YTS100 (15 kg ≤ 体质量 < 30 kg) 或 YTS160 (体质量 ≥ 30 kg) 由廊坊市爱尔医疗科技有限公司生产。按说明书要求进行预充。血流量 3 ~ 5 mL·kg<sup>-1</sup>·min<sup>-1</sup>。

**1.3.1 标准抗凝方案组:** 11 例患儿完成 19 例次治疗, 采用标准抗凝方案。

**1.3.2 改良抗凝方案组:** 12 例患儿完成 22 例次治疗, 采用的抗凝方案为在上机前静脉推注肝素 1 mg/kg, 不再追加。

## 1.4 观察指标及方法

**1.4.1 体外循环凝血情况:** 体外循环凝血的判断

表 1 不同抗凝方案两组血液灌流患儿临床资料的比较

组别	例数 (例)	性别 (例)		年龄 (岁, $\bar{x} \pm s$ )	ALT (U/L, $\bar{x} \pm s$ )	AST (U/L, $\bar{x} \pm s$ )	APTT (s, $\bar{x} \pm s$ )	Fib (g/L, $\bar{x} \pm s$ )	PLT ( $\times 10^9/L$ , $\bar{x} \pm s$ )	ATⅢ (s, $\bar{x} \pm s$ )
		男性	女性							
改良抗凝方案组	12	9	3	10.71 ± 2.50	24.33 ± 17.51	25.33 ± 3.60	24.66 ± 2.80	3.25 ± 0.87	316.25 ± 86.88	106.66 ± 13.00
标准抗凝方案组	11	6	5	9.81 ± 2.40	28.09 ± 29.97	27.81 ± 9.87	27.81 ± 6.89	3.38 ± 1.37	352.72 ± 91.50	100.72 ± 17.59
$t/\chi^2$ 值		0.349		0.875	-0.371	-0.816	-1.459	-0.287	-0.981	0.926
$P$ 值		0.555		0.391	0.714	0.424	0.159	0.777	0.338	0.365

注: ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, APTT 为活化部分凝血活酶时间, Fib 为纤维蛋白原, PLT 为血小板计数, ATⅢ 为抗凝血酶Ⅲ

标准包括滤器和静脉壶凝血,均分为 4 级。滤器凝血: I 级为滤器顶端 1~3 个血凝块; II 级为滤器顶端环形血凝块; III 级为滤器顶端数个较大血凝块; IV 级为顶盖完全凝血<sup>[8]</sup>。静脉壶凝血: I 级为静脉壶底部滤网无凝血; II 级为静脉壶底部滤网凝血 ≤ 1/3; III 级为静脉壶底部滤网凝血 1/3 ~ 2/3; IV 级为静脉壶底部滤网凝血 > 2/3,需更换静脉管路<sup>[9]</sup>。

**1.4.2 临床表现:** 观察治疗结束后 24 h 内患儿有无出血表现。

**1.4.3 实验室指标:** 于治疗开始 30、60、90 min 和治疗结束 4 个时间点监测患儿活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),采血点为血液净化管路静脉端,可反映体外循环的凝血状态,评估抗凝治疗方案的有效性。治疗结束后 1 h 监测患儿 APTT 及血小板计数(platelet count, PLT),从患儿外周静脉采集血样,监测患儿全身凝血状态,评估抗凝治疗方案的安全性。

**1.5 统计学方法:** 使用 SPSS 26.0 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;计数资料以例和例次表示,采用  $\chi^2$  检验,分类变量的重复测量采用广义估算方程进行分析。 $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结果**

**2.1 体外循环凝血情况比较:** 两组患儿治疗过程中均未发生滤器或管路凝血。

**2.2 临床表现比较:** 两组患儿治疗过程中及结束 24 h 内均未出现活动性出血的表现。

**2.3 治疗过程中 APTT 比较(表 2~3):** 治疗过程中 30、60、90 min 及治疗结束时改良抗凝方案组与标准抗凝方案组患儿 APTT 延长均大于治疗前 1.5 倍,均能达到抗凝效果;随着时间的推移,两组患儿 APTT 均有所恢复,且改良抗凝方案组 APTT 不超过 300 s 的比例高于标准抗凝方案组。以患儿 APTT 为因变量,以分组、性别和年龄为自变量构建广义估算方程,变量赋值情况如下,分组:标准抗凝方案组=0,改良抗凝方案组=1;性别:男性=0,女性=1。结果显示,改良抗凝方案组较标准抗凝方案组 APTT 超过 300 s 的概率低 68.8% [ $\beta = -1.166$ , 优势比(odds ratio, OR)=0.312, 95% 可信区间(95% confidence interval, 95%CI) 为 0.125 ~ 0.775,  $P = 0.012$ ],改良抗凝方案更安全。肝素对患儿的抗凝效果不受性别( $P = 0.179$ )和年龄的影响( $P = 0.821$ )。

**表 2 不同抗凝方案两组治疗各时间点 APTT 比较**

组别	时间	例次(次)	APTT(例次)		
			≤300 s	>300 s	>1.5 倍基础值
标准抗凝方案组	治疗 30 min	19	2	17	19
	治疗 60 min	19	7	12	19
	治疗 90 min	19	4	15	19
	治疗结束时	19	6	13	19
改良抗凝方案组	治疗 30 min	22	2	19	22
	治疗 60 min	22	9	13	22
	治疗 90 min	22	16	6	22
	治疗结束时	22	19	3	22

**表 3 肝素抗凝效果的参数估计及假设检验**

项目	$\beta$ 值	$\chi^2$ 值	自由度	<i>P</i> 值	OR 值(95%CI)
改良抗凝方案	-1.166	6.298	1	0.012	0.312(0.125 ~ 0.775)
标准抗凝方案	0.000	-	-	-	-
女性	0.821	1.804	1	0.179	2.272(0.686 ~ 7.528)
男性	0.000	-	-	-	-
年龄	0.019	0.051	1	0.821	1.020(0.862 ~ 1.206)

注:“-”代表无此项

**2.4 治疗结束后 1 h APTT 及 PLT 比较(表 4):** 治疗结束后 1 h 改良抗凝方案组 APTT 比例明显高于标准抗凝方案组( $P < 0.05$ ),两组 PLT 水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

**表 4 两组治疗结束后 1 h APTT 恢复情况和 PLT 水平比较**

组别	例次(次)	APTT 恢复(例次)	PLT( $\times 10^9/L, \bar{x} \pm s$ )
标准抗凝方案组	19	3	230.89 ± 83.14
改良抗凝方案组	22	11	187.27 ± 91.57
$\chi^2/t$ 值		5.306	-1.587
<i>P</i> 值		0.021	0.121

**3 讨论**

肝素是一类黏多糖硫酸酯,主要通过和抗凝血酶 III(antithrombin III, ATIII)结合,增强 ATIII 对活化的 II、IX、X、XI 和 XII 凝血因子的抑制作用,阻止血小板的凝集和破坏,妨碍凝血激活酶的形成;阻止凝血酶原转变为凝血酶;从而阻止纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)转变为纤维蛋白产生抗凝作用<sup>[10-12]</sup>。肝素主要在肝内代谢,肾脏排泄,其中少量以原形排出,大量静脉给药,50% 可以原形随尿排出。肝素静脉注射即刻就可发挥最大抗凝效果,因此,新抗凝方案选择在上机前而不是上机前 5~10 min 给予肝素,可以减少管路开放时间;肝素抗凝活性的半衰期( $t_{1/2}$ )因单次给予剂量不同而异,当 1 次静脉给予 100、400 或 800 U/kg 时, $t_{1/2}$  分别为 1、2.5 和 5 h,肝功能严重障碍者,代谢延迟<sup>[13]</sup>。单次血液灌流时间

多为 2 h, 而 1 mg/kg 的肝素剂量等同于 125 U/kg, 上机前一次性推注可保证整个治疗过程肝素均有抗凝活性。

肝素抗凝时需要实现全身肝素化, 必然会增加血液净化治疗过程中的出血风险, 但肝素化不完全又可能导致滤器血栓形成<sup>[14]</sup>。肝素抗凝可通过 APTT 进行效果监测<sup>[15]</sup>。血液净化标准规程提出, 以肝素作为抗凝剂时, 理想的状态应为血液净化过程中, 从血液净化管路静脉端采集样本的 APTT 维持在治疗前的 1.5 ~ 2.5 倍, 治疗结束后从管路动脉端或外周静脉采集样本的 APTT 基本恢复到治疗前水平<sup>[1]</sup>。本研究显示, 不管是采用标准的抗凝方案还是改良抗凝方案, 均能保证治疗中 APTT 延长时间超过治疗前的 1.5 倍, 治疗过程均未发生凝血, 证明抗凝效果良好。此外, 虽然在治疗 30、60、90 min 和治疗结束各个时间点两种抗凝方案均存在 APTT > 300 s, 超过机器 (CN6000 全自动血凝检测仪) 的测量范围, 但改良抗凝方案使 APTT > 300 s 的概率较标准抗凝方案低 68.8%, 且治疗结束后 1 h 改良抗凝方案组 APTT 值恢复比例明显高于标准抗凝方案组, 安全性更好。

综上所述, 与标准抗凝方案比较, 改良抗凝方案简化了操作流程, 减少了肝素的用量, 明显缩短肝素使用时间, 减少了附属设备及耗材的使用, 降低了血源感染的风险, 提高了护理人员的工作效率, 节约人力及经济成本。改良抗凝方案能达到与标准抗凝方案相当的效果, 且安全性更高。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] 国家卫生健康委. 血液净化标准操作规程 (2021 版) [EB/OL]. [2021-11-08] (2023-07-30). <http://www.nhc.gov.cn/zyzygj/s7659/202111/6e25b8260b214e55886d6f0512c1e53f.shtml>.
- [2] 亢翠翠, 吴铁军, 张丽娜, 等. 血液灌流联合 CVVHDF 治疗产气荚膜梭菌血流感染致严重脓毒症——附 1 例报告 [J]. 实用检验医师杂志, 2022, 14 (1): 106-109. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2022.01.026.
- [3] Onishi A, St Ange K, Dordick JS, et al. Heparin and anticoagulation [J]. Front Biosci (Landmark Ed), 2016, 21 (7): 1372-1392. DOI: 10.2741/4462.
- [4] 刘楚禾. 肝移植围术期肝功能支持治疗 [J/CD]. 实用器官移植电子杂志, 2020, 8 (4): 246-247. DOI: 10.3969/j.issn.2095-5332.2020.04.002.
- [5] 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.
- [6] 中国医师协会儿科医师分会血液净化专业委员会. 儿童血液灌流临床应用专家共识 [J]. 中国小儿急救医学, 2018, 25 (8): 561-568. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4912.2018.08.001.
- [7] 中国医院协会血液净化中心分会血管通路工作组. 中国血液透析用血管通路专家共识 (第 2 版) [J]. 中国血液净化, 2019, 18 (6): 365-381. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2019.06.001.
- [8] 黎磊石, 季大玺. 连续血液净化 [M]. 南京: 东南大学出版社, 2004: 20-25.
- [9] Baldwin I, Fealy N, Carty P, et al. Bubble chamber clotting during continuous renal replacement therapy: vertical versus horizontal blood flow entry [J]. Blood Purif, 2012, 34 (3-4): 213-218. DOI: 10.1159/000342596.
- [10] Verhamme IM, Bock PE, Jackson CM. The preferred pathway of glycosaminoglycan-accelerated inactivation of thrombin by heparin cofactor II [J]. J Biol Chem, 2004, 279 (11): 9785-9795. DOI: 10.1074/jbc.M313962200.
- [11] Robertson MS. Heparin: the cheap alternative for immunomodulation in sepsis? [J] Crit Care Resusc, 2006, 8 (3): 235-238.
- [12] 樊麦英, 肖奇明. 急性肺损伤抗凝治疗的研究现状 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11 (6): 388-390. DOI: 10.3321/j.issn:1008-9691.2004.06.028.
- [13] 杨宝峰, 陈建国. 药理学 [M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 262.
- [14] 冯璇璘, 邓磊, 张洋, 等. 连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝比较的 Meta 分析 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (8): 982-987. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200122-00068.
- [15] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines [J]. ASAIO J, 2022, 68 (3): 303-310. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001652.

(收稿日期: 2023-08-08)

(责任编辑: 邸美仙)

## · 读者 · 作者 · 编者 ·

### 《中国中西医结合急救杂志》关于统计学方法的写作要求

统计学方法尽可能详细描述, 补充有关统计研究设计、资料的表达与描述、统计分析方法的选择、统计结果的解释和表达等要求。应写明所用统计分析方法的具体名称 (如成组设计资料的  $t$  检验、两因素析因设计资料的方差分析等) 和统计量的具体值 (如  $t=3.45$ ), 并尽可能给出具体的  $P$  值 (如  $P=0.023$ ); 当涉及总体参数时, 在给出显著性检验结果的同时, 还应给出 95% 可信区间。对于服从偏态分布的定量资料, 应采用中位数 (四分位数间距或四分位数) [ $M(Q_R)$  或  $M(Q_L, Q_U)$ ] 方式表达, 不应采用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 方式表达。对于定量或定性资料, 应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的, 选用合适的统计分析方法, 前者不应盲目套用  $t$  检验和单因素方差分析, 后者不应盲目套用  $\chi^2$  检验。要避免用直线回归方程描述有明显曲线变化趋势的资料。不宜用相关分析说明两种检测方法之间吻合程度的高低。对于多因素、多指标资料, 要在一元分析的基础上, 尽可能运用多元统计分析方法, 以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系作出全面、合理的解释。使用相对数时, 分母不宜小于 20; 要注意区分百分率与百分比的不同。统计学符号按 GB/T 3358.1-2009 《统计学词汇及符号第 1 部分: 一般统计术语与用于概率的术语》的有关规定书写, 一律用斜体。