

高出血风险患者连续性肾脏替代治疗期间采用阿加曲班和枸橼酸钠抗凝治疗的对比研究

李兰^a, 许晓文^b, 苏晓徐^b, 任小强^b, 贾娜^b, 顾玲玲^b, 庄智伟^b, 谢林俊^a, 唐莲^{a*}(南京医科大学附属苏州医院, a.药学部, b.急诊监护室, 江苏 苏州 215002)

摘要: 目的 评估小剂量阿加曲班与枸橼酸钠在高出血风险患者连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)中的抗凝效果及安全性。方法 前瞻性收集 125 例患者分为枸橼酸钠组($n=53$)和阿加曲班组($n=72$)。比较 2 组 CRRT 滤器寿命、凝血功能指标、滤器及管路凝血事件、血栓事件、出血事件、CRRT 参数及临床指标情况。结果 阿加曲班组治疗后的凝血酶原时间、国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间与枸橼酸钠组相比均有延长($P<0.05$)。2 组的凝血事件差异无统计学意义, 但是枸橼酸钠组的静脉壶无凝血比例高于阿加曲班组($P<0.05$), 滤器寿命也更长($P<0.05$)。枸橼酸钠组总不良反应发生率高于阿加曲班组($P=0.001$)。2 组发生滤器凝血事件的血流量和超滤率均低于未发生滤器凝血事件的血流量和超滤率($P<0.05$)。结论 枸橼酸钠在 CRRT 中的抗凝效果更具优势, 但阿加曲班安全性更好, 对于低血流量和低超滤率的 CRRT 宜增加阿加曲班抗凝剂量。

关键词: 阿加曲班; 枸橼酸钠; 连续性肾脏替代治疗; 高出血风险; 滤器寿命; 安全性

中图分类号: R969.4 文献标志码: B 文章编号: 1007-7693(2023)04-0500-06

DOI: 10.13748/j.cnki.issn1007-7693.2023.04.011

引用本文: 李兰, 许晓文, 苏晓徐, 等. 高出血风险患者连续性肾脏替代治疗期间采用阿加曲班和枸橼酸钠抗凝治疗的对比研究[J]. 中国现代应用药学, 2023, 40(4): 500-505.

Comparative Study of Argatroban and Sodium Citrate on Continuous Renal Replacement Therapy Anticoagulation in Patients with High Risk of Bleeding

LI Lan^a, XU Xiaowen^b, SU Xiaoxu^b, REN Xiaoqiang^b, JIA Na^b, GU Lingling^b, ZHUANG Zhiwei^b, XIE Linjun^a, TANG Lian^{a*}(Suzhou Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, a.Department of Pharmacy, b.Emergency Department, Suzhou 215002, China)

ABSTRACT: OBJECTIVE To evaluate the anticoagulant effect and safety of low-dose argatroban and sodium citrate in continuous renal replacement therapy(CRRT) patients with high risk of bleeding. **METHODS** The 125 patients were prospectively divided into sodium citrate group($n=53$) and argatroban group($n=72$). CRRT filter life, coagulation function indexes, filter and pipeline clotting events, thrombosis events, bleeding events, CRRT parameters, and clinical indexes were compared between the two groups. **RESULTS** After treatment, the prothrombin time, international standardized ratio, and activated partial thromboplastin time of argatroban group were prolonged when compared with those of sodium citrate group($P<0.05$). There were no significant difference in coagulation events between the two groups, but the proportion of non-coagulation in venous pot of sodium citrate group was higher than that of argatroban group($P<0.05$), and the filter life was also longer($P<0.05$). The incidence of total adverse reactions in the sodium citrate group was higher than that in the argatroban group($P=0.001$). The blood flow and ultrafiltration rate in whom had filter clotting events were lower than those in whom had not filter clotting events($P<0.05$). **CONCLUSION** Sodium citrate has a better anticoagulant effect in CRRT, however, argatroban has a better safety. The dose of argatroban should be increased in CRRT with low blood flow and low ultrafiltration rate.

KEYWORDS: argatroban; sodium citrate; continuous renal replacement therapy; high risk of bleeding; filter life; security

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是重症监护室(Intensive Care Unit, ICU)救治危重患者重要的抢救措施之一。体外循环的凝血是 CRRT 治疗时面临的主

基金项目: 江苏省药学会-奥赛康医院药学科研项目(A201914, A201511)

作者简介: 李兰, 女, 硕士, 主管药师 E-mail: 469135212@qq.com *通信作者: 唐莲, 女, 硕士, 副主任药师 E-mail: tanglian716@aliyun.com

要问题,充分和适当的抗凝可延长 CRRT 滤器寿命,保证 CRRT 有效进行,同时避免出血事件的发生,因此选择合适的抗凝剂十分关键^[1]。由于危重症患者大部分存在凝血功能异常以及肝功能障碍,疾病本身存在高出血风险^[2],CRRT 治疗时间长,因此,如何达到抗凝的平衡又安全可靠,成为危重症患者 CRRT 治疗中的一个研究热点。局部枸橼酸钠抗凝出血风险低,是指南推荐用于无肝衰竭的高出血风险患者的一线抗凝方式^[3-4]。阿加曲班是直接凝血酶抑制剂,具有半衰期短、血浆清除快、不受肾功能影响等优势,指南也推荐作为高出血风险患者 CRRT 抗凝^[3]。笔者所在研究团队前期研究评估小剂量个体化调整的阿加曲班抗凝方案对高出血风险的 CRRT 患者可获得满意的抗凝效果,优于普通肝素抗凝^[5-8]。指南推荐剂量的阿加曲班与局部枸橼酸钠的抗凝效果及安全性有一些文献研究报道^[9-12],但是小剂量阿加曲班是否能达到枸橼酸钠类似的抗凝效果和滤器寿命时间,CRRT 参数对凝血的影响等并没有进行评估和报道。本研究前瞻性收集采用小剂量个体化调整的阿加曲班抗凝方案和局部枸橼酸钠在高出血风险患者 CRRT 期间抗凝治疗,并评估其安全性和有效性。

1 资料与方法

1.1 基本资料

前瞻性收集南京医科大学附属苏州医院 2020 年 6 月—2021 年 6 月收治的行 CRRT 治疗并具有高出血风险的患者作为研究对象,随机分为阿加曲班组和枸橼酸钠组。本研究经医院伦理委员会批准(伦理审查编号:K-2020-028-K01),且患者或其家属签署了知情同意书。

1.2 治疗方法

枸橼酸钠组采用局部枸橼酸钠行抗凝治疗,使用浓度为 4%的枸橼酸钠(四川南格尔生物科技有限公司,国药准字 H20058912)在滤器动脉端前进行输入,输入流速设置为 18~22 mmol·L⁻¹;再予以 5%的氯化钙于滤器后进行输入,速度设置为 3.0~4.0 mmol·h⁻¹,根据置换液剂量、离子钙含量来调整药物输入剂量和速度。滤器前的离子钙每降低 0.1 mmol·L⁻¹,将补钙速度增加 0.5 mmol·L⁻¹。微量注射泵采用 SN-50F66R 双通道 50 mL 注射器(深圳圣诺医疗设备有限公司)。

阿加曲班组采用小剂量阿加曲班行抗凝治疗,在 CRRT 时于透析管路动脉端输入阿加曲班

注射液(天津药物研究院药业有限责任公司,国药准字 H20050918)。小剂量阿加曲班给药方案如下:①肝功能正常者 CRRT 上机前凝血功能指标:活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)比值<1.5 且无明显出血情况,予首剂 2~4 mg 滤器前动脉端静推,维持剂量予 0.2~0.3 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续滤器前动脉端微量泵入;②肝功能正常者的 APTT 比值≥1.5 或有临床出血情况,或者肝功能不全患者(总胆红素≥4 mg·dL⁻¹)^[13]予首剂 1 mg 滤器前动脉端静推,维持剂量予 0.1 μg·kg⁻¹·min⁻¹持续滤器前动脉端微量泵入。通过监测 APTT 指标,密切观察患者凝血出血情况,随时调整输入剂量,于治疗结束前 30 min 停止追加阿加曲班。微量注射泵采用 SN-50F66R 单通道 50 mL 注射器(深圳圣诺医疗设备有限公司)。

1.3 CRRT 参数

所有 CRRT 患者均选择股静脉穿刺置管作为血管通路,导管采用 ARROW 双腔中心静脉导管。血液净化设备采用 Prisma Flex apparatus(美国百特公司)。所有滤器均采用聚甲基丙烯酸甲酯膜血液过滤器(CH-1.0,日本 Toray Medical)。CRRT 模式为连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH),血流量 150~200 mL·min⁻¹,置换液体积 2~3 L·h⁻¹,脱水量 100~300 mL·h⁻¹,前稀释 60%~90%,后稀释 10%~40%,超滤率 30%~45%。

1.4 记录指标及疗效判定标准

动态监测各项临床指标:①2 组均在 CRRT 前、后采血查血常规、凝血功能指标、血气分析、肝功能和电解质,其中枸橼酸钠组在 CVVH 治疗过程中需每 2~4 h 复查血钙水平以指导枸橼酸钠的用量调整;②记录患者基本信息,如姓名、年龄、性别、原发病、CVVH 时间、预后、是否合并出现不良事件、阿加曲班或枸橼酸相关药物不良反应等。评估安全事件的随访时间为 CRRT 结束后 28 d。

主要评价指标:比较 2 组患者 CRRT 前、CRRT 后的凝血功能指标、CRRT 滤器寿命和凝血事件。凝血功能指标包括:凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、APTT、APTT 比值、凝血酶时间(thrombin time, TT)、AT-III、纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)和 D 二聚体(D-dimer, D-D)。根

据观察滤器纤维凝血和静脉壶的凝血变化来监测患者凝血情况。滤器凝血事件等级^[11-12]: 0级, 透析器无凝血或少量纤维丝凝血; I级, 透析器<10%纤维丝凝血; II级, 透析器约 50%纤维丝凝血; III级, 透析器大部分凝血或透析中压力明显升高, 需要更换滤器。静脉壶凝血严重程度分为 3 种, 包括无凝血、少许凝血和明显凝血^[14]。次要评价指标: 血气分析、血常规、肝肾功能指标、电解质及血钙变化。

1.5 CRRT 超滤率对凝血事件的影响

根据国外文献报道^[15], 测定每个 CRRT 周期的超滤率($\text{mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$), 计算公式如下:

$$\text{血浆流量}(Q^P)=\text{BFR}\times(1-\text{HCT}) \quad (1)$$

$$\text{稀释比例}(A)=\frac{Q^P}{Q^P+\frac{Q_{\text{pre}}}{60}} \quad (2)$$

$$\text{超滤率}=A\times(Q_{\text{pre}}+Q_{\text{post}}+Q_{\text{UF}})/Wt \quad (3)$$

Q^P : 血浆流量($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$), BFR: 血流速度($\text{mL}\cdot\text{min}^{-1}$), HCT: 红细胞压积, Q_{pre} : 前置液泵流速($\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$), Q_{post} : 后置液泵流速($\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$), Q_{UF} : 脱水量($\text{mL}\cdot\text{h}^{-1}$), Wt : 用药前体质量(kg)。

1.6 安全性评价指标

观察患者 CRRT 期间及 CRRT 后 24 h 内组织器官出血情况, 包括鼻黏膜、眼球结膜、牙龈、穿刺部位、消化道、脑血管等。评估 CRRT 前后血红蛋白和血小板变化、血气指标变化、电解质紊乱、肝功能指标变化以及阿加曲班和枸橼酸钠引起的其他不良反应。

1.7 统计学分析

以 SPSS 22.0 软件行数据分析, 计数资料以 [例(%)] 形式显示, 进行 χ^2 检验。计量资料首先采用 K-S 正态性检验, 符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示, 进行独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料采用 $M[Q_{25}, Q_{75}]$ 表示, 采用秩和检验。 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者一般临床资料

本研究共前瞻性收集 125 例 CRRT 患者, 随机分为局部枸橼酸钠组($n=53$)和小剂量阿加曲班组($n=72$)。枸橼酸钠组 53 例患者共行 CRRT 周期 189 次; 阿加曲班组 72 例患者共行 CRRT 周期 227 次。2 组患者一般临床资料差异均无统计学意义, 具有可比性, 见表 1。

表 1 枸橼酸钠组和阿加曲班组 CRRT 患者一般临床资料比较

Tab. 1 Comparison of general clinical data of CRRT patients in sodium citrate group and argatroban group

项目	枸橼酸钠组 ($n=53$)	阿加曲班组 ($n=72$)	统计值	P 值
性别(男/女)/例	32/21	37/35	0.997	0.318
年龄($\bar{x}\pm s$)/岁	71.3 \pm 13.4	74.4 \pm 16.5	-1.112	0.268
APACHE II 评分/ ($\bar{x}\pm s$, 分)	23.8 \pm 5.3	25.9 \pm 6.1	-0.916	0.342
CRRT 指征/例(%)				
急性肾损害	43(81.1)	65(90.3)	2.173	0.140
感染性休克	22(41.5)	35(48.6)	0.621	0.431
多器官功能衰竭	24(45.3)	36(50.0)	0.272	0.602
急性重症胰腺炎	5(9.4)	6(8.3)	0.046	0.830
手术后	28(52.8)	36(50.0)	0.098	0.754
CRRT 前的生化指标				
谷丙转氨酶/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	35.0(19.5, 80.0)	27(20.0, 81.0)	-0.125	0.901
谷草转氨酶/ $\text{U}\cdot\text{L}^{-1}$	43.0(31.0, 86.5)	31(25.0, 95.5)	-1.619	0.105
血清总胆红素/ $\mu\text{mol}\cdot\text{L}^{-1}$	18.5(10.6, 38.6)	15.7(7.9, 26.9)	-0.826	0.218
白蛋白/ $\text{g}\cdot\text{L}^{-1}$	34.1 \pm 6.9	32.0 \pm 5.3	1.296	0.160

注: APACHE II 评分-急性生理与慢性健康评分。

Note: APACHE II score-acute physiology and chronic health evaluation.

2.2 2 组患者的凝血功能指标比较

2 组患者治疗前的凝血功能指标比较差异无统计学意义。枸橼酸钠组治疗前后的 PT、APTT、APTT 比值、TT、INR、Fib 比较差异无统计学意义; 而 AT-III 和 D-D 的差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。阿加曲班组治疗前后 PT、APTT、APTT 比值、TT、INR、AT-III 和 D-D 比较差异有统计学意义 ($P<0.01$)。阿加曲班组与枸橼酸钠组治疗后的 PT、APTT、APTT 比值、TT 和 INR 差异亦有统计学意义 ($P<0.05$), 见表 2。

2.3 2 组患者的凝血事件、滤器寿命比较

2 组患者滤器凝血事件中 0 级、I 级、II 级、III 级凝血等级比例比较差异无统计学意义, 凝血事件以 0 级和 I 级占比最高。静脉壶凝血情况对比显示, 阿加曲班组的无凝血率低于枸橼酸钠组, 具有统计学差异 (78.0% vs 85.7%, $P<0.05$), 阿加曲班组的静脉壶少许凝血的发生率也高于枸橼酸钠组, 但是差异无统计学意义 (14.1% vs 8.5%), 见表 3。阿加曲班组有 2 例患者 CRRT 后发生了血栓事件, 分别为肺栓塞和左侧股静脉血栓形成, 枸橼酸钠组有 1 例患者发生了下肢深静脉血栓, 这 3 例患者均有房颤病史, 未规律服用华法林抗凝, 入院后行 CRRT 前未服用华法林抗凝治疗。阿加曲班组和枸橼酸钠组的滤器寿命分别为 ($41.6\pm$

表 2 枸橼酸钠组和阿加曲班组患者在 CRRT 前后凝血功能变化对比

Tab. 2 Comparison of coagulation function before and after CRRT between sodium citrate group and argatroban group

凝血功能指标	枸橼酸钠组	阿加曲班组	统计值 (t/Z)	P 值	
PT/s	CRRT 前	14.5(12.9, 18.3)	15.0(13.3, 17.6)	-0.706	0.480
	CRRT 后	14.9(13.7, 16.1)	17.3(14.5, 20.4) ²⁾	-1.981	0.041
INR	CRRT 前	1.3(1.1, 1.6)	1.3(1.2, 1.5)	-0.911	0.362
	CRRT 后	1.3(1.1, 1.4)	1.4(1.3, 1.8) ²⁾	-2.499	0.012
APTT/s	CRRT 前	33.0(29.8,41.0)	35.0(30.1, 42.1)	-0.412	0.680
	CRRT 后	38.8(30.1, 46.8)	47.7(40.2, 60.4) ²⁾	-2.769	0.006
APTT 比值	CRRT 前	1.1(0.9,1.3)	1.1(1.0,1.2)	-1.108	0.268
	CRRT 后	1.3(1.1,1.5)	1.6(1.3,1.9) ²⁾	-3.403	0.001
TT/s	CRRT 前	16.6(14.8,21.8)	17.1(16.0,19.0)	-0.749	0.454
	CRRT 后	15.5(14.0,17.4)	30.5(22.1,45.9) ²⁾	-9.135	0.000
Fib/g·L ⁻¹	CRRT 前	4.0±1.5	3.6±1.2	1.231	0.221
	CRRT 后	3.6±1.4	3.1±1.0	1.914	0.059
AT-III	CRRT 前	66.5±18.8	62.7±19.6	1.078	0.283
	CRRT 后	54.1±18.7 ¹⁾	56.2±17.2 ²⁾	-0.442	0.660
D-D	CRRT 前	2.8±1.1	3.0±1.0	-1.103	0.452
	CRRT 后	1.3±0.4 ¹⁾	1.6±0.5 ²⁾	-0.982	0.308

注: 与枸橼酸钠组治疗前相比, ¹⁾P<0.05; 与阿加曲班组治疗前相比, ²⁾P<0.01。

Note: Compared with before treatment in sodium citrate group, ¹⁾P<0.05; compared with before treatment in argatroban group, ²⁾P<0.01.

11.8)h 和(48.7±10.6)h, 差异具有统计学意义(P<0.05)。阿加曲班组和枸橼酸钠组发生滤器凝血事件的血流量和超滤率均显著低于未发生滤器凝血

表 3 2 组患者滤器及静脉壶凝血情况比较

Tab. 3 Comparison of filtrator and venous ampulla clotting events between two groups of patients [例(%)]

分组	CRRT 周期数(n)	滤器凝血事件等级				静脉壶凝血情况		
		0 级	I 级	II 级	III 级	无凝血	少许凝血	明显凝血
枸橼酸钠组	189	106(56.1)	70(37.0)	8(4.2)	5(2.6)	162(85.7)	16(8.5)	11(5.8)
阿加曲班组	227	112(49.3)	94(41.4)	11(4.8)	10(4.4)	177(78.0)	32(14.1)	18(7.9)
χ ² 值		1.881	0.826	0.089	0.919	4.097	3.204	0.708
P 值		0.170	0.364	0.766	0.338	0.043	0.073	0.400

表 4 2 组患者 CRRT 血流量和超滤率与凝血事件相关性比较

Tab. 4 Comparison the correlation between CRRT blood flow, ultrafiltration rate with coagulation events in two groups of patients

分组	血流量/mL·min ⁻¹	超滤率/mL·kg ⁻¹ ·h ⁻¹	
阿加曲班组(n=227)	滤器凝血的 CRRT 周期(n=115)	168.7±8.7	38.2±10.1
	滤器无凝血的 CRRT 周期(n=112)	180.5±14.6	44.7±9.8
	t 值	-1.926	-2.165
	P 值	0.045	0.032
枸橼酸钠组(n=189)	滤器凝血的 CRRT 周期(n=83)	170.8±9.4	36.9±11.2
	滤器无凝血的 CRRT 周期(n=106)	185.6±11.8	46.8±9.4
	t 值	-2.134	-2.893
	P 值	0.038	0.018

的血流量和超滤率, 差异具有统计学意义(P<0.05), 见表 4。

2.4 2 组患者化验指标评估

枸橼酸钠组患者在 CRRT 后血气 pH 和 HCO³⁻ 显著高于阿加曲班组, 差异具有统计学意义(P<0.05), 且结果显示 2 组患者经 CRRT 治疗后代谢性酸中毒得到纠正, HCO³⁻ 升高。阿加曲班组 CRRT 后血小板计数显著下降, 与枸橼酸钠组相比差异具有统计学意义(P<0.05)。阿加曲班组 CRRT 后的尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血镁(Mg) 和血磷(P)水平比枸橼酸钠组更高, 差异具有统计学意义(P<0.05), 而血钙(Ca)、血钠(Na)水平更低(P<0.01), 见表 5。

2.5 2 组患者的药物不良反应与预后

阿加曲班组 CRRT 治疗后有 1 例脑出血加重和 2 例皮肤瘀斑, 枸橼酸钠组 CRRT 治疗后有 1 例消化道出血, 1 例气道出血, 3 例皮肤瘀斑, 2 组出血事件发生率差异无统计学意义(4.2% vs 7.5%)。另外, 枸橼酸钠组 CRRT 后有 6 例发生高钙血症, 3 例发生代谢性碱中毒。阿加曲班组总不良反应发生率低于枸橼酸钠组, 差异具有统计学意义(4.2% vs 26.4%, P=0.001)。阿加曲班组和枸橼酸钠组分别有 2 例和 3 例预后为多脏器功能衰竭抢救无效, 自动出院, 其余患者预后良好。

表 5 2 组患者化验指标比较

Tab. 5 Comparison of laboratory indicators between the two groups of patients

化验指标		枸橼酸钠组(n=53)	阿加曲班组(n=72)	统计值	P 值
血气 pH	CRRT 前	7.31±0.06	7.32±0.03	-0.498	0.617
	CRRT 后	7.46±0.04	7.35±0.05	2.653	0.028
血气 HCO ³⁻	CRRT 前	19.8±3.4	20.1±3.1	-0.589	0.572
	CRRT 后	27.4±4.1	23.7±3.9	2.891	0.003
白细胞/×10 ⁹ ·L ⁻¹	CRRT 前	13.1(7.6, 16.9)	10.5(7.8, 15.2)	-1.037	0.300
	CRRT 后	10.7(8.5, 18.9)	9.3(6.8, 13.9)	-1.431	0.153
血红蛋白/×10 ⁹ ·L ⁻¹	CRRT 前	84(73, 130)	89.5(74, 107.25)	-0.162	0.871
	CRRT 后	79(70, 102.75)	82(74, 96)	-0.141	0.888
血小板计数/×10 ⁹ ·L ⁻¹	CRRT 前	139(85.5, 203.5)	120(70, 199.5)	-0.485	0.628
	CRRT 后	119.5(53, 193.25)	78(38, 136)	-2.565	0.018
BUN/mmol·L ⁻¹	CRRT 前	22.2(13.3, 29.7)	17.3(8.6, 29.8)	-1.19	0.234
	CRRT 后	8.6(5.8, 14.7)	13.8(7.6, 27.4)	-2.558	0.011
肌酐/μmol·L ⁻¹	CRRT 前	236.5(136.25, 345)	225.6(107.2, 428.4)	-0.187	0.851
	CRRT 后	103.5(60.25, 191.5)	124.4(55.7, 264)	-0.568	0.570
Ca/mmol·L ⁻¹	CRRT 前	2.1±0.2	2.1±0.2	-0.932	0.353
	CRRT 后	2.3±0.3	2.0±0.3	2.681	0.009
Na/mmol·L ⁻¹	CRRT 前	142.4±10.0	140.3±7.0	1.43	0.155
	CRRT 后	141.2±6.6	137.6±3.1	3.711	0.000
K/mmol·L ⁻¹	CRRT 前	4.5±0.9	4.4±0.9	0.26	0.795
	CRRT 后	4.1±0.8	4.4±0.7	-1.522	0.131
Mg/mmol·L ⁻¹	CRRT 前	1.0±0.2	1.0±0.3	-0.573	0.568
	CRRT 后	0.9±0.1	1.0±0.1	-2.143	0.035
P/mmol·L ⁻¹	CRRT 前	1.6±0.6	1.8±0.4	0.815	0.417
	CRRT 后	1.0±0.4	1.4±0.5	-2.197	0.030

3 讨论

CRRT 期间抗凝治疗是保证 CRRT 顺利进行的重要措施之一,理想的抗凝目标为体外循环时有满意的抗凝效果,同时也不影响体内凝血功能^[11]。指南推荐对于高出血风险患者的 CRRT 抗凝可用局部枸橼酸钠或者阿加曲班抗凝^[3]。阿加曲班是一种直接凝血酶抑制剂,其主要优势为抗凝作用不依赖于 AT-III,与肝素诱导的抗体间没有相互作用,用于肝素诱导性血小板减少症和高出血风险患者的抗凝治疗^[3]。该药半衰期短[15 min(α 相)、30 min(β 相)],因而机体能在停药后较快地恢复正常的凝血功能^[6]。本研究中阿加曲班组治疗前后 PT、APTT、APTT 比值、TT、INR、AT-III 和 D-D 比较差异有统计学意义($P<0.01$),阿加曲班组治疗后的 PT、APTT、APTT 比值、TT 和 INR 与枸橼酸钠组治疗后比较均有显著延长($P<0.05$),说明阿加曲班虽然是小剂量由血液净化管路动脉端输入,对全身的凝血功能指标仍有一定的影响。枸橼酸钠对 CRRT 患者的凝血功能影响较小,可能原因是枸橼酸钠在患

者体内不产生抗凝作用,不会对患者的凝血产生影响,也有助于降低出血的发生率^[11]。

枸橼酸钠能够有效地降低血液净化滤器内的钙离子水平,以达到满意的抗凝作用。与阿加曲班相比,滤器的凝血事件的发生率差异无统计学意义,但是静脉壶无凝血的比例更高,说明枸橼酸钠的体外抗凝效果略有优势,与文献报道结果类似^[1]。另外,本研究也比较了 2 种抗凝方式下的 CRRT 滤器寿命,显示枸橼酸钠组的滤器寿命时间更长,说明枸橼酸钠的抗凝强度更大。枸橼酸钠组的 CRRT 时间更长,对 BUN, Mg、P 等小分子的清除也比阿加曲班组更多。由此说明从抗凝效果角度分析,枸橼酸钠是高出血风险患者 CRRT 抗凝较为理想的抗凝剂。

本研究中阿加曲班在 CRRT 管路动脉端泵入的剂量明显小于指南推荐剂量和其他文献报道^[3,9-12,14],可能是出现抗凝效果欠佳的主要原因。笔者所在研究团队前期的研究显示小剂量阿加曲班对于 CRRT 抗凝可取得较理想的抗凝效果^[5-8]。

但是与枸橼酸钠抗凝相比,阿加曲班抗凝后静脉壶发生凝血的比率更高,说明小剂量阿加曲班抗凝效果总体弱于枸橼酸钠。CRRT 凝血事件的发生可能会消耗患者体内更多的血小板,从而导致阿加曲班组血小板计数较枸橼酸钠组更低。与未发生滤器凝血的 CRRT 周期相比,发生了滤器凝血事件的 CRRT 超滤率明显低,说明 CRRT 超滤率是影响 CRRT 抗凝效果的相关因素。血流量是影响体外循环凝血的重要因素之一,较高的血流量可以延长滤器寿命,应保证血流量维持在 180~250 mL·min⁻¹,过慢会导致血液滞留,增加凝血^[16]。对于 CRRT 血流量和超滤率较低时建议阿加曲班给药剂量宜适当增加,以减少发生凝血事件的风险。从安全性角度分析,阿加曲班总不良反应比枸橼酸钠更低,枸橼酸钠更容易出现高钙血症和代谢性碱中毒,血气结果表现为 pH 和 HCO³⁻升高,枸橼酸钠有用药禁忌证时,阿加曲班可作为理想的抗凝替代用药选择。

综上所述,在连续性血液净化治疗中应用阿加曲班和枸橼酸钠的抗凝效果均较好,采用枸橼酸钠抗凝的滤器寿命更长,但枸橼酸钠总体不良反应发生率更高。小剂量阿加曲班也可获得较好的抗凝效果,安全性更好,对于血流量和超滤率较低的 CRRT 患者建议适当增加用药剂量,以减少发生凝血事件的风险。

REFERENCES

[1] QIU D J, GAO Z, LI H X, et al. Simplified-regional citrate, argatroban and heparin-free anticoagulation in patients with hemodialysis at high risk of bleeding[J]. Med J Air Force(空军医学杂志), 2020, 36(6): 497-501, 505.

[2] KLINGELE M, STADLER T, FLISER D, et al. Long-term continuous renal replacement therapy and anticoagulation with citrate in critically ill patients with severe liver dysfunction[J]. Crit Care, 2017, 21(1): 294.

[3] 国家卫生健康委办公厅. 血液净化标准操作规程(2021版)[S]. (2021-11-09). <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7659/202111/6e25b8260b214c55886d6f0512c1e53f.shtml>.

[4] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应

用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(1): 24-36.

[5] XU X W, CAO J, TANG L, et al. A comparative study of small-dose argatroban and unfractionated heparin for anticoagulation therapy in CRRT patients with high risk of bleeding[J]. Chin J Crit Care Med(中国急救医学), 2018, 38(2): 174-178.

[6] TANG L, LU H D, XU X W, et al. Anticoagulative efficacy and safety of small dose argatroban in continuous renal replacement therapy[J]. Chin J Hosp Pharm(中国医院药学杂志), 2018, 38(6): 626-629, 644.

[7] TANG L, ZHOU M Y, ZHUANG Z W, et al. Analysis of risk factors for coagulation events in patients receiving argatroban during renal replacement therapy[J]. Adv Drug React J(药物不良反应杂志), 2019, 21(4): 258-264.

[8] TANG L, LI X Y, ZHUANG Z W, et al. Analysis of argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy[J]. Her Med(医药导报), 2019, 38(4): 517-521.

[9] XU Z H, ZHANG W J, DAI Y, et al. The clinical efficacy of argatroban in critically patients with blood purification treatment[J]. J Med Res(医学研究杂志), 2016, 45(3): 97-101.

[10] YANG J L, WU L C, LIAO G Y, et al. Comparison of the anticoagulant effect between sodium citrate and argatroban during continuous veno-venous hemofiltration therapy for critical patients[J]. Med Pharm J Chin PLA(解放军医药杂志), 2016, 28(2): 77-81, 88.

[11] 傅元冬, 周媛媛, 杨佩. 连续性血液净化过程中应用阿加曲班与枸橼酸钠抗凝的效果及安全性对比研究[J]. 海峡药学, 2020, 32(12): 203-205.

[12] ZHANG X, ZHANG W B, LI Y, et al. Comparison of efficacy and safety of argatroban and sodium citrate in continuous blood purification therapy[J]. Med J Chin People's Armed Police Force(武警医学), 2020, 31(2): 103-106.

[13] TRESCHAN T A, SCHAEFER M S, GEIB J, et al. Argatroban versus Lepirudin in critically ill patients (ALicia): A randomized controlled trial[J]. Crit Care, 2014, 18(5): 588.

[14] LIU N N, KAN J Y. Effect of local sodium citrate anticoagulation on blood purification in patients with high-risk bleeding in ICU[J]. Mod Med J China(中国现代医药杂志), 2019, 21(8): 24-28.

[15] NAORUNGROJ T, NETO A S, ZWAKMAN-HESSELS L, et al. Early net ultrafiltration rate and mortality in critically ill patients receiving continuous renal replacement therapy[J]. Nephrol Dial Transplant, 2021, 36(6): 1112-1119.

[16] 李克佳, 付月亿, 王欢, 等. 连续性肾脏替代治疗体外循环凝血的影响因素及预防对策研究进展[J]. 中国血液净化, 2018, 17(2): 129-132.

收稿日期: 2022-04-03

(本文责编: 李艳芳)