

局部枸橼酸抗凝用于重症患者血液净化的研究进展

刘娜娜 综述, 阚建英 审校

(天津市中医药研究院附属医院 ICU, 天津 300120)

摘要 枸橼酸钠抗凝是目前对高危出血患者血液净化最常用的手段之一, 枸橼酸钠在危重高出血风险患者行血液净化治疗抗凝中具有出血风险小、有效率和安全性高, 避免了肝素诱导的血小板减少症引起的出血风险。

关键词 枸橼酸钠; ICU; 血液净化

中图分类号 R459.5

文献标志码 A

连续血液净化 (continuous blood purification, CBP) 技术是重症监护病房 (intensive care unit, ICU) 对急性中毒、脓毒症、急性肾损伤、顽固急性左心衰的危重症患者的重要抢救及治疗手段, 在危重症患者的治疗中具有重要的应用价值。ICU 重症患者其本身凝血功能已经紊乱^[1], 多伴有出血倾向或已经发生急性出血。ICU 高危出血的患者接受连续床旁血滤治疗, 抗凝治疗是其重要的组成部分。理想的抗凝剂应该满足以下几点: (1) 抗凝剂维持血液净化体外循环时间足够长, 抗凝剂量小。 (2) 抗凝剂的作用局限于滤器内, 作用时间短。 (3) 抗凝剂出血的风险小, 其抗血栓作用较强。 (4) 抗凝剂的监测方法简单易行。 (5) 最好有相应的拮抗药物对应抗凝剂应用过量的副作用。 (6) 抗凝剂不影响滤器的生物相容性, 适合 ICU 危重症患者的床旁应用。 (7) 抗凝剂长期使用没有全身不良反应。使用肝素和低分子肝素抗凝可引起或加重出血的风险, 枸橼酸钠在高危出血风险患者血液净化中显现出良好的有效性和安全性^[2-3], 是一种理想的抗凝剂。连续血液净化使用枸橼酸钠抗凝, 既不加重出血的风险, 又解决抗凝的问题。

1 枸橼酸钠在 CRRT 抗凝的原理

凝血Ⅳ因子为钙离子, 是凝血级联反应的辅助因子, 可以应用钙离子缺乏减少凝血发生。枸橼酸钠在血液净化中的抗凝作用是通过螯合体外循环中的钙离子结合降低血清钙离子浓度, 螯合成枸橼酸钙, 因此阻断凝血过程从而发挥其抗凝作用。然后再通过补充葡萄糖酸钙, 维持患者体内钙离子浓度, 从而恢复患者机体凝血功能, 主要将抗凝剂的抗凝效应限制在患者体外, 降低患者全身出血的危

险^[4-5], 这种抗凝剂特别适合 ICU 出血及出血倾向的患者^[6]。枸橼酸钠较传统肝素相比对凝血机制的激活作用少^[7], 发生出血风险较低, 肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT) 及过敏反应发生率较少^[8], 对改善 ICU 高出血的危重症患者全身炎症反应和其机体体外循环生物相容性效果显著。枸橼酸钠其分子量较小, 形成枸橼酸钙螯合物大部分可以自由通过滤器而清除, 余下的枸橼酸钙螯合物可以通过肝脏、肾脏及骨骼肌转变为碳酸氢根离子, 为了减少对机体本身凝血功能的影响, 需体内输入葡萄糖酸钙补充这些钙的流失。ICU 重症高出血风险患者使用枸橼酸钠在 CVVHD (连续性静脉血液透析) 治疗中抗凝, 4%枸橼酸钠开始以 180 mL/h 速度在滤器前滴入, 血流速度为 100 mL/min, 保持滤器后游离钙波动在 0.25~0.35 mmol/L (滤器后检测), 游离钙保持在 0.5 mmol/L 以下血液净化的体外循环抗凝作用保持的时间较长, 10%葡萄糖酸钙开始以 20 mL/h 从滤器后外周静脉端输入, 恢复患者机体凝血功能, 维持患者全身正常钙离子的浓度^[9-10]。患者动脉端的血钙浓度反映患者自身的钙情况, 反应患者的凝血功能, 离子钙的目标控制在 1.10~1.25 mmol/L, 根据患者动脉端离子钙浓度随时调整补钙的速度^[11]。

2 枸橼酸钠在 CRRT 抗凝中的监测方法

使用枸橼酸钠在血液净化中抗凝的监测手段主要是监测滤器前 (动脉端) 血气分析的酸碱指标和离子钙浓度, 根据患者的病情 4~6 h 复查血气分析, 依据血气的结果调整葡萄糖酸钙输入的速度, 保持滤器前钙离子浓度在正常范围内波动, 恢复患者的凝血功能, 避免出现高钙或低钙血症, 从而保证患者体内代谢水平及离子钙浓度处于一个稳定范围内^[12]。同时监测滤器后 (静脉端) 的离子钙是否达

到目标值,通过调整患者的血流量和枸橼酸钠的量,使患者体外循环管路达到抗凝效果的最佳状态。有学者提出可以通过pH值、阴离子间隙、总钙浓度等指标来判断患者是否有枸橼酸钠体内的蓄积,但有时通过上述指标也不能完全评价患者目前是否存在枸橼酸钠在体内蓄积或者枸橼酸中毒^[13]。目前国外一些研究表明可以通过枸橼酸分析试剂盒及抗凝机器人直接测量患者的枸橼酸钠的浓度^[14],克服了监测血浆钙比值方法的缺点,从而直接评价患者体内是否存在枸橼酸的蓄积。患者的血枸橼酸钠浓度高于1.44 mmol/L,在大多数危重症患者能耐受枸橼酸的浓度还是个安全范围。当三羧酸循环障碍发生乳酸升高时,使用枸橼酸钠进行血液净化抗凝时存在枸橼酸钠蓄积的风险,所以使用枸橼酸钠进行血液净化治疗时还需监测乳酸。国外研究表明^[15]当乳酸>3.4 mmol/L、凝血酶原活动度<26%时,血液净化进行枸橼酸钠抗凝时容易发生枸橼酸的蓄积。

3 枸橼酸钠在CRRT抗凝中的生物相容性

枸橼酸钠在血液净化抗凝时减少了白细胞和血小板下降,既降低患者体外循环中离子钙浓度,同时抑制了高出血风险危重症患者补体激活,抑制患者的黏附因子的表达,改善了滤器膜的生物相容性,研究表明在滤器膜上几乎无血小板的沉积^[16],减少滤器膜表面的纤维蛋白层沉积,从而有利于患者的溶质清除。枸橼酸钠在危重症患者血液净化中抗凝的生物相容性优于传统肝素抗凝,对危重高出血风险的患者可能起到抗炎、抗氧化的协同治疗作用,较其他抗凝剂的使用有明显的优越性^[17-18]。Gabutti等^[19]对9例血液透析患者用肝素或局部枸橼酸钠抗凝进行随机对照交叉单盲试验,试验结果发现枸橼酸钠和普通肝素在血液透析抗凝效果相同,但是枸橼酸钠抗凝的补体的活性明显增高(C3a水平增高),其患者的IL-1 β 分泌明显降低,目前认为IL-1 β 分泌明显降低不依赖抗凝调节和补体的激活。2012年KDIGO的AKI指南中对血液净化中抗凝推荐:对于危重症患者行CRRT中使用的抗凝剂,推荐无枸橼酸钠禁忌的患者,即使患者无凝血功能障碍及出血风险,使用枸橼酸钠进行CRRT抗凝作为重症AKI的首选;存在出血风险的危重症患者进行CRRT治疗时优先选择枸橼酸钠,而不是无肝素抗凝,应尽量避免采用鱼精蛋白中和的局部肝素化的抗凝方式。

4 枸橼酸钠在CRRT抗凝中提高溶质清除效果

在高出血倾向的危重症患者行CRRT中使用枸橼酸钠进行抗凝治疗,枸橼酸钠可以提高溶质清除效果,其机制如下:(1)枸橼酸钠抗凝保持滤器膜的

有效面积,通过减少血细胞粘附于滤器膜表面,减少了血栓形成,患者体外循环中溶质接触滤器膜的概率增多,血液净化清除的溶质就会增多,从而血液净化的效果就显著。(2)枸橼酸钠通过整合体外循环中的钙离子降低滤器中的血钙浓度,降低患者补体的激活的发生率,从而改善生物相容性,使滤器膜表面的纤维蛋白层沉积减少,从而有利于患者的溶质清除。文献报道枸橼酸钠在CRRT抗凝中效果稳定,同普通肝素抗凝相比可明显提高滤器内溶质的清除率^[20-21]。

5 枸橼酸钠在CRRT抗凝中的优点

ICU高危出血的脓毒症患者由于骨髓巨核细胞系成熟障碍导致了血小板生成减少以及过度消耗导致血小板急剧下降,而普通肝素抗凝会在一定程度损失血小板,枸橼酸钠在此类患者进行血液净化治疗时避免全身抗凝,是一种较理想的抗凝剂的选择。国内外已有多项研究提示枸橼酸钠在ICU有出血倾向或者已经出血的危重症患者行血液净化抗凝中显示出其无可比拟的优势性:(1)枸橼酸通过螯合体外循环中的钙离子形成枸橼酸钙,降低体外循环血清钙离子浓度,从而实现血液净化的抗凝作用,枸橼酸钠可以减少血液与滤器膜相互作用产生不良影响,提高溶质的清除效果。(2)枸橼酸钠在危重症患者进行血液净化抗凝中作用于滤器及外周管路,对ICU危重症凝血功能紊乱高出血风险的患者血液净化治疗时大大降低了患者出血的风险^[22]。(3)枸橼酸钠在高出血危重症患者行血液净化中的抗凝效果持久稳定,血液净化溶质清除效果较其他抗凝剂效果好^[21]。(4)枸橼酸钠无肝素抗原性,在血液净化抗凝中不会发生肝素相关性血小板减少症,特别适用于HIT的患者。对于术后患者、脓毒症凝血功能紊乱的患者、严重多脏器功能衰竭患者,枸橼酸钠在血液净化抗凝中较其他抗凝剂更具优势^[23],并且枸橼酸具有抗炎的作用,在上述患者进行血液净化治疗中应首先选用枸橼酸钠进行抗凝治疗,其抗凝效果是安全、可行、有效的^[24]。

6 枸橼酸钠在CRRT抗凝中的缺点

枸橼酸钠在危重高出血风险患者行血液净化治疗中抗凝优势明显,但抗凝治疗中也存在一些问题:(1)枸橼酸钠在行血液净化的抗凝治疗中由于其使用不当可能造成患者严重的低钙血症、枸橼酸钠中毒以及代谢性碱中毒^[25],也可能出现代谢性酸中毒,如果我们不及时处理,可能造成危重症患者在2~3 h内发生猝死。(2)ICU危重症患者往往合并肝肾肾功能不全,或伴有低氧血症,这些情况都会导致

枸橼酸钠蓄积中毒和出血的风险。肝硬化患者使用枸橼酸钠进行血液净化治疗,由于其肝脏只能清除其体内枸橼酸钠的50%,由此可能会引起高钙血症和枸橼酸钙复合物的积累^[26-27]。(3)枸橼酸钠在危重高出血风险患者行血液净化的抗凝中操作复杂,监测的指标较频繁,而且枸橼酸钠抗凝的补钙速度问题尚未完全解决,枸橼酸根与钙或镁螯合的比例目前还不是很清楚,这需要具有熟练的实践经验的医务人员随时判断患者“钙平衡”,这些都可能引起酸碱平衡失调及凝血功能的异常。

7 枸橼酸钠在 CRRT 抗凝中的注意问题

高出血风险危重患者行血液净化治疗应注意:(1)低血压的危重患者,血压 $<90/60$ mmHg;(2)低氧血症不可逆的患者,通常血氧饱和度 <60 mmHg;(3)肝功能衰竭的患者, $TBIL>60$ $\mu\text{mol/L}$ (排除溶血性黄疸,而是肝细胞黄疸)。如果有以上其中一点,我们应慎重使用枸橼酸钠对危重患者进行血液净化抗凝治疗。严重肝硬化患者严密监测,避免引起枸橼酸钙复合物的积累和高钙血症。有研究^[28]显示在严密的监测下,通过制定合理的方案和及时的调整,肝功能衰竭的危重高出血风险的患者行血液净化可以应用枸橼酸钠抗凝治疗。Gong 给 10 例低氧血症的患者行血液净化治疗用枸橼酸钠抗凝,治疗过程中出现进行性加重的低游离钙血症和酸中毒,可以通过纠正患者的低氧血症减少低血钙及酸中毒。这些是我们在枸橼酸钠抗凝中应注意的问题。

8 枸橼酸钠在 CRRT 抗凝中的展望

枸橼酸钠进行血液净化治疗中已拓展病种越来越多,这些危重患者大多合并出血倾向:脑外伤,脑出血伴急性肾功能衰竭患者^[29-30],烧伤后急性肾损伤患者^[31],心脏手术后发展为急性肾损伤合并肝功能损伤并有低流量综合征的重症患者^[32],肺出血肾炎综合征患者^[33],体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)患者^[34]应用枸橼酸钠进行血液净化治疗,儿童急性肾功能衰竭行 CRRT 治疗^[35],结果均表明应用枸橼酸钠对危重高出血倾向的患者行血液净化治疗是安全、有效、可行的。近年来还有部分学者将枸橼酸钠联合小剂量肝素的这种联合的抗凝方式用于危重患者的血液净化治疗中,发现它能延长管路寿命又不增加抗凝相关并发症,还可以减少抗凝剂的总量使用。枸橼酸钠抗凝生物相容性良好,对患者血管内皮功能的损伤小,使患者的炎性细胞因子的释放减少,减少患者的心脑血管疾病发生率,降低患者的病死率和死亡率。枸橼酸钠已经成为急性肾衰竭患者进行血液净化治疗的标

准抗凝方式。随着医务人员对于枸橼酸钠研究的不断增加和深入,枸橼酸钠将更多地应用于血液净化治疗中^[36]。

参考文献:

- [1] 陈晓辉.血液净化在 ICU 的应用[M].北京:科学技术文献出版社,2012:119-119
- [2] Hetzel G R, Schmitz M, Wissing H, et al. Regional citrate versus systemic heparin for anticoagulation in critically ill patients on continuous venovenous haemofiltration: a prospective randomized multicentre trial[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2011, 26(1):232
- [3] Liao Y J, Zhang L, Zeng X X, et al. Citrate versus unfractionated heparin for anticoagulation in continuous renal replacement therapy[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2013, 126(7):1344
- [4] 杨德淑, 杨平, 张艳, 等.不同抗凝方案在严重脓毒症血小板减少患者 CRRT 中的应用[J]. *重庆医学*, 2014, 43(28):3724
- [5] Nurmohamed S A, Jallah B P, Vervloet M G, et al. Continuous venovenous haemofiltration with citrate-buffered replacement solution is safe and efficacious in patients with a bleeding tendency: a prospective observational study[J]. *BMC Nephrol*, 2013, 14(1):89
- [6] 赵筱娟, 李红莉, 安文军.血液透析过程中局部枸橼酸钠抗凝和普通肝素抗凝的临床随机对照研究[J]. *实用药物与临床*, 2018, 21(3):279
- [7] 赵海霞, 于洋, 崔天蕾, 等.维持性血液透析患者采用不同抗凝剂封存 Cuff 导管的临床对照观察[J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2014, 23(6):539
- [8] 张颖涛, 秦龙, 刘秋旻.局部枸橼酸抗凝与全身肝素抗凝治疗脓毒症急性肾损伤的效果对比[J]. *临床研究*, 2017, 431(4):470
- [9] 王奎, 杨定平.局部枸橼酸抗凝在高危出血风险血液透析患者中的应用[J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(1):17
- [10] 王昌芳, 张斌.局部枸橼酸抗凝用于重症患者血液净化的研究进展[J]. *中国现代医药杂志*, 2016, 18(9):95
- [11] 贾利宁, 桂保松.枸橼酸钠抗凝在血液净化中的应用进展[J]. *国际移植与血液净化杂志*, 2006, 4(4):7
- [12] Jacobs R, Honore P M, Bagshaw S M, et al. Citrate formulation determines filter lifespan during continuous Veno-Venous hemofiltration: a prospective cohort study[J]. *Blood Purif*, 2015, 40(3):194
- [13] Schwarzer P, Kuhn S O, Stracke S, et al. Discrepant post filter ionized Calcium concentrations by common blood gas analyzers in CRRT using regional citrate anticoagulation[J]. *Crit Care*, 2015, 19(1):321
- [14] Mariano F, Morselli M, Bergamo D, et al. Blood and ultrafiltrate dosage of citrate as a useful and routine tool during continuous venovenous haemodiafiltration in septic shock patients [J]. *Nephrology Dialysis Transplantation*, 2011, 26(12): 3882
- [15] Fall P, Szerlip H M. Continuous renal replacement therapy: cause and treatment of electrolyte complications[J]. *Semin Dial*, 2010, 23(6):581
- [16] Hofbauer R, Moser D, Frass M, et al. Effect of anticoagulation on blood membrane interactions during hemodialysis[J]. *Kidney Int*, 1999, 56(4):1578
- [17] Dhondt A, Vanholder R, Tielemans C, et al. Effect of regional citrate anticoagulation on leucopenia, complement activation, and expression of leukocyte surface molecules during hemodialysis with unmodified cellulose membranes[J]. *Nephron*, 2000, 85(4):334

- [18] Janssen M J, Huijgens P C, Bouman A A, et al. Citrate versus heparin anticoagulation in chronic haemodialysis patients[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1993, 8(11):1228
- [19] Gabutti L, Ferrari N, Mombelli G, et al. The favorable effect of regional citrate anticoagulation on interleukin-1 β release is dissociated from both coagulation and complement activation[J]. *J Nephrol*, 2004, 17(6): 819
- [20] Kutsogiannis D J, Mayers I, Chin W D, et al. Regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodiafiltration[J]. *Am J Kidney Dis*, 2000, 35(5):802
- [21] Claure-Del Granado R, Macedo E, Soroko S A, et al. Anticoagulation, delivered dose and outcomes in CRRT: The program to improve care in acute renal disease (PICARD)[J]. *Hemodial Int*, 2014, 18(3): 641
- [22] Straaten O V. Citrate for continuous renal replacement therapy: safer, better and cheaper[J]. *Critical Care*, 2014, 18(6):1
- [23] Oudemans-Van Straaten H M, Bosman R J, Koopmans M, et al. Citrate anticoagulation for continuous venovenous hemofiltration[J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(2):545
- [24] 赖妙玉,朱德霞.枸橼酸-葡萄糖酸钙在高危出血患者连续血液净化中的应用[J]. *泰山医学院学报*, 2017, 38(4):400
- [25] Wu M Y, Hsu Y H, Bai C H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012, 59(6):810
- [26] Kramer L, Bauer E, Joukhadar C, et al. Citrate pharmacokinetics and metabolism in cirrhotic and noncirrhotic critically ill patients[J]. *Crit Care Med*, 2003, 31(10):2450
- [27] Lahmer T, Messer M, Rasch S, et al. Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in medical intensive care unit patients with liver failure: A prospective study[J]. *J Crit Care*, 2015, 30(5):1096
- [28] Slowinski T, Morgera S, Joannidis M, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis in the presence of liver failure: the liver citrate anticoagulation threshold (L-CAT) observational study[J]. *Crit Care*, 2015, 19:349
- [29] Medow J E, Sanghvi S R, Hofmann R M. Use of High-Flow Continuous Renal Replacement Therapy with Citrate Anticoagulation to Control ICP by Maintaining Hyponatremia in a Patient with Acute Brain Injury and Renal Failure[J]. *Clin Med Res*, 2014, 8:1238
- [30] 李玲,倪春燕.脑干出血伴急性肾衰竭 1 例床旁血液净化枸橼酸抗凝治疗及临床护理[J]. *齐鲁护理杂志*, 2016, 22(3):94
- [31] Gille J, Sablotzki A, Malcharek M, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in severe burns: a retrospective analysis of a protocol-guided approach[J]. *Burns*, 2014, 40(8):1593
- [32] Vico P D, Messino V, Tartaglione A, et al. Safety and efficacy of citrate anticoagulation continuous renal replacement therapies in post-cardiac surgery patients with liver dysfunction[J]. *Therapeutic Apheresis and Dialysis*, 2015, 19(3):272
- [33] Ponikvar R, Gubensek J, Ponikvar J B. Citrate anticoagulation in tandem membrane Plasma-Exchange or immunoadsorption and hemodialysis in patients with immunological diseases and Dialysis-Dependence[J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(3, SI):246
- [34] Shum H P, Ming-Chit K A, Chan K C, et al. The use of regional citrate anticoagulation continuous venovenous haemofiltration in extra-corporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2014, 60(4):413
- [35] Rico M P, Fernandez S J, Rojas V A, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in children[J]. *Pediatr Nephrol*, 2017, 32(4):703
- [36] Chao L, Zhi M, Kang H, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Critical Care*, 2016, 20(1):1

(2018-04-13 收稿)