

# 肝素封管液与4%枸橼酸钠封管液在无肝素血液透析中的应用比较

陈肖蕾, 王婷立, 钟慧, 陶冶, 付平<sup>△</sup>

四川大学华西医院 肾脏内科(成都 610041)

**【摘要】 目的** 比较不同浓度的肝素封管液和枸橼酸钠封管液在无肝素血液透析中的使用情况,探讨更合理的中心静脉导管封管方案。**方法** 采用前瞻性、随机、单盲的研究方法,对90例采用临时性中心静脉导管且需要进行无肝素透析的终末期肾脏疾病患者进行观察。患者随机分成3组,每组30例:常规肝素组(4 168 U/mL, A组)、低浓度肝素组(2 084 U/mL, B组)、枸橼酸组(4%, C组)。检测患者在透析前,透析结束后0.5 h、2 h、24 h的凝血常规,并记录观察期的出血、血栓、导管功能等指标。**结果** 各组患者透析前凝血指标差异无统计学意义,与透析前基线值比较, A组透后0.5 h的凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)均延长( $P < 0.05$ ), 2 h的APTT仍延长( $P < 0.05$ )、PT恢复正常, 24 h的APTT恢复正常; B组透后0.5 h仅APTT延长,透后2 h恢复正常; C组透后的PT、APTT较基线值的差异无统计学意义。在每个检测时间点的3组间比较, A组透后0.5 h的PT、APTT均大于B、C组, 2 h的APTT值仍为最长( $P < 0.05$ ); B组仅透后0.5 h的APTT大于C组( $P < 0.05$ )。观察期间, A组的出血事件发生率高于B、C组( $P < 0.05$ ); 3组的血栓发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 为减少终末期肾脏疾病患者无肝素透析后的出血并发症,封管液可选用低浓度的肝素或枸橼酸钠封管液。

**【关键词】** 封管液 枸橼酸钠 无肝素透析

无肝素透析,即血液透析过程中不使用抗凝剂,是临床上常用于有出血风险病患的透析方式,可有效减少或避免透析相关性的出血事件。为确保机体的凝血功能不受影响,除停用循环中的抗凝剂外,对使用中心静脉导管的患者,还应注意封管液中抗凝剂的浓度和封管技巧。目前,国内常规使用肝素作为封管液,封管浓度依各家的经验而不同,尚无统一的标准。然而肝素的全身抗凝特性,仍有可能在封管后经由导管尾端的渗漏而影响机体的凝血功能,诱发出血事件。近年来,枸橼酸钠抗凝在血液透析中的应用逐渐受到关注,其局部抗凝的特性,对机体全身抗凝血功能无影响,作为封管液在具有出血风险的患者中使用,更加安全、可靠。目前,国外已见较多关于枸橼酸钠封管液在血液透析中应用的研究报道<sup>[1]</sup>。然而,几乎所有的研究都未特别针对无肝素透析患者进行观察,尚不明确枸橼酸钠封管液在这类人群中是否较肝素封管液更具优势。本研究采用前瞻性随机对照研究,观察不同浓度的肝素封管液和枸橼酸钠封管液在采用无肝素透析的终末期肾脏疾病(ESRD)患者中的使用情况,比较各组患者透析后的出血事件、凝血功能、导管功能等指标,为寻求更合理的封管液方案提供临床证据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

研究共纳入90例在我院血透中心行无肝素透析治疗的ESRD患者。所有纳入病例均采用瑞典 Gambro 公司生产的双腔中心静脉临时导管 Gam Cath,入组前行血常规、肝肾功能、凝血常规[凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间

(APTT)]检查。排除凝血功能指标异常(PT超过正常值上限3 s, APTT超过正常值上限10 s; PT正常值范围9.6~12.8 s, APTT正常值20~40 s)、血小板 $< 50 \times 10^9/L$ 、肝功能异常、肿瘤、血液系统疾病患者。研究期间,患者禁用影响凝血机制的药物。

### 1.2 无肝素透析治疗方法

90例患者所行无肝素透析治疗均严格按照我院血透中心制定的标准化操作流程进行:透析前给予4 mg/dL的肝素生理盐水预冲,保留20 min后,再给予生理盐水500 mL冲洗;血液透析治疗过程中每30 min给予100 mL生理盐水冲洗管路和滤器,透析总时间3 h。透析结束后由本研究专设护士封管,根据双腔导管容积配制封管液(按不同分组使用肝素或枸橼酸),缓慢推注,时间不短于10 s。本研究观察期自首次无肝素透析至下次透析结束,所有病例的第二次透析都在首次透析的隔日(48 h)进行。

### 1.3 分组和研究方法

透析前按随机数字表法将患者分入3个使用不同封管液的观察组,每组30例。A组为常规肝素组(常州千红生化制药股份有限公司),肝素浓度4 168 U/mL; B组为低浓度肝素组,肝素浓度2 084 U/mL; C组为枸橼酸钠组,枸橼酸钠浓度4%(成都青山利康药业有限公司)。产生的随机分配序列被放入按顺序编码、密封、不透光的信封中。当受试对象纳入后,按顺序拆开信封并将受试对象分配入相应的试验组。透析结束前,各组均用相同的注射器在治疗室配好相应的封管液,从而避免患者获知封管液的种类。采用前瞻性、单盲的观察方法,详细记录观察期间病例的透析情况、不良反应和实验室检测指标。本研究获得本院临床试验伦理委员会批准,并取得所有受试者的知情同意。

<sup>△</sup> 通讯作者, E-mail: fupinghx@163.com

## 1.4 观察指标

**1.4.1 基本资料** 搜集患者的人口学指标、基础肾脏病诊断、合并症等病历资料。检测并记录患者入组前的血常规、肝肾功能、凝血功能等指标。

**1.4.2 透析后凝血指标和不良事件** 采集外周血,检测各组患者在透析结束后 0.5 h、2 h、24 h 的凝血常规;记录观察期间是否有出血、导管感染等不良事件。出血事件指透析前已控制的出血部位再次发生活动性出血或手术、外伤部位的出血。导管周围皮肤出现红、肿、热、痛或脓性分泌物,透析中畏寒、寒战继而发热,且排除透析器反应等其他诱因,视为导管相关性感染。

**1.4.3 二次透析时不良事件** 二次透析前自管腔中回抽封管液,并注于纱布上,观察有无血栓形成。设置血流量为 250 mL/min,观察二次透析中的导管功能情况。

## 1.5 统计学方法

计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,成组比较采用单因素方差分析,两两比较采用  $t$  检验;计数资料采用  $\chi^2$  检验。 $P < 0.05$  为差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 病例基线资料

纳入患者的基础肾脏疾病为慢性肾小球肾炎 56 例、糖尿病肾病 19 例、高血压肾损害 8 例、多囊肾 3 例、梗阻性肾病 3 例、狼疮肾炎 1 例。要求行无肝素透析原因为近期有出

血,透析时已控制,具体出血部位:消化道出血 59 例、外伤后或手术后 13 例、咯血 5 例、血尿 4 例、眼底出血 4 例、鼻衄 3 例、子宫出血 2 例。3 组患者入组前一般情况、血小板、生化指标、置管部位等的差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

表 1 3 组患者入组时基线资料 ( $\bar{x} \pm s, n=30$ )

	A 组	B 组	C 组
性别(男/女)	22/8	18/12	17/13
年龄(岁)	43.63±12.33	47.67±11.36	47.23±13.88
血小板( $\times 10^9/L$ )	130.63±47.07	132.30±46.02	145.47±42.32
血红蛋白(g/L)	94.23±19.56	95.13±12.80	93.30±16.34
白蛋白(g/L)	40.40±2.85	39.37±4.87	40.04±4.66
血肌酐( $\mu\text{mol/L}$ )	997.88±228.83	917.5±234.53	936.68±176.34
血清钙(mmol/L)	2.29±0.28	2.20±0.18	2.15±0.19
置管部位(颈/股)	25/5	26/4	25/5

### 2.2 3 组患者透析后凝血指标变化

3 组患者透析前凝血指标基线值差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。与基线值比较,A 组透后 0.5 h PT [(17.08±1.20) s] 和 APTT [(133.5±19.3) s] 均延长( $P < 0.05$ ),2 h 的 APTT 仍延长( $P < 0.05$ )、PT 恢复正常,24 h 的 APTT 恢复正常;B 组在透后 0.5 h 仅 APTT 延长,透后 2 h 恢复正常;C 组在透后 0.5 h、2 h、24 h 的 PT、APTT 值较基线值的差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。在每个检测时间点的 3 组间比较,A 组透后 0.5 h 的 PT、APTT 均大于 B、C 组,2 h 的 APTT 值仍为最长( $P < 0.05$ );B 组仅透后 0.5 h 的 APTT 大于 C 组( $P < 0.05$ );余 3 组间差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。见图 1、图 2。

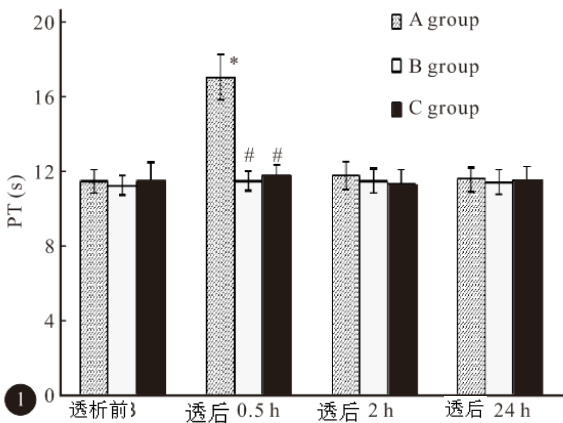


图 1 3 组患者 PT 值监测结果 ( $n=30$ )

\*  $P < 0.05$ ,与透析前比较;#  $P < 0.05$ ,与同时点 A 组比较;△  $P < 0.05$ ,与同时点 B 组比较

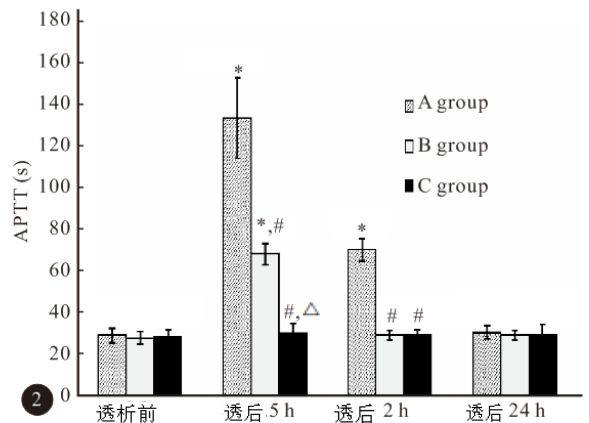


图 2 3 组患者 APTT 值监测结果 ( $n=30$ )

### 2.3 出血事件

观察期间,A 组有 8 例患者发生出血(26.7%),B 组 1 例患者出血(3.3%),C 组无出血。A 组的发生率高于 B、C 组( $P < 0.05$ ),B、C 组差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。

### 2.4 血栓事件和导管功能

所有患者在二次透析前回抽封管液,仅在 B 组有 2 例股静脉置管发现少许渣状血栓,与 A、C 组比较,发生率差异无统计学意义( $P > 0.05$ );3 组患者在二次透析时将血流量设置为 250 mL/min,血透机无报警,静脉压正常。

### 2.5 其他

3 组患者在封管时均未出现肢端感觉异常、口腔金属味

等不适感。观察期间无 1 例患者出现导管周围分泌物、透析中畏寒、发热等导管相关性感染的征象。

## 3 讨论

中心静脉导管是血液透析常用的血管通路,多在急救或危重患者、ESRD 患者内瘘成熟前或内瘘失功时使用。DOPPS 研究(Dialysis Outcomes and Practice Patterns Study)数据显示,到 2010 年美国维持性血透患者的导管使用率高达 24%<sup>[2]</sup>,这使得导管相关性的并发症,如出血、血栓形成、血管狭窄、感染等,成为血透患者治疗效果和生存质量的重要影响因素。中心静脉导管在每次透析后,需要使用

抗凝剂进行封管,以保障管路的通畅,利于反复多次的使用。肝素是最常用的封管液,抗凝效果可靠,但同时伴随出血的风险。Polaschegg等<sup>[3]</sup>发现,当注入量超过导管容积80%时,封管液就可能从导管尖端溢出;即便是精确地控制封管液容量,仍然可能有15%的渗漏。在双腔导管的动静脉两端均用5 000 U的肝素封管时,约有2 000 U肝素注入体内。Karaaslan等<sup>[4]</sup>的研究也证实,肝素封管液的容量与透后的出血事件相关。在本研究中,我们也发现在较高浓度的肝素封管液组,透析后2 h内的凝血指标值有明显延长,并且出血事件发生率相应增高。虽然可通过降低肝素浓度或者减慢封管速度来减少肝素的渗漏,但始终无法完全避免,并且过低的肝素浓度还可能导致血栓形成。因此,枸橼酸钠封管液可能成为一种新的选择。

枸橼酸钠是通过螯合血液中可促进凝血活素、凝血酶和纤维蛋白形成的游离钙离子,来阻止凝血酶原转化成为凝血酶,起到局部抗凝的作用,对全身凝血功能无明显影响<sup>[1]</sup>。本研究比较了4%的枸橼酸钠溶液与4 168 U/mL、2 084 U/mL肝素溶液的封管效果,证实了枸橼酸钠具有与肝素相当的抗凝功能,并且出血事件发生率明显低于高浓度肝素封管液,与低浓度肝素相当,这一结果与国外的相关研究一致。在Lok等<sup>[5]</sup>的研究中,4%的枸橼酸钠和肝素封管液(每侧5 000 U)比较,两组患者的溶栓药物的使用率无明显差异,且前者中心静脉导管的更换率和血管通路相关的住院率明显下降。Weijmer等<sup>[6]</sup>的研究中纳入了隧道式和非隧道式的中心静脉导管,30%的枸橼酸钠封管液与5 000 U/mL肝素封管液对比,两组的导管血流量和血栓发生率无差异,枸橼酸钠组出血事件和导管感染更少。有研究发现,5 000 U/mL肝素封管液的出血发生率是4%枸橼酸钠和1 000 U/mL肝素的11.9倍<sup>[7]</sup>。无肝素透析的透析效率通常较低,使用出血风险更小的封管液,有效避免出血事件,利于患者尽早转入效率更高的常规透析模式。另外,还有许多研究比较了不同浓度的枸橼酸钠与肝素封管液的作用,均显示了枸橼酸钠的安全性和有效性<sup>[8,9]</sup>。然而,也有研究结果显示,在使用带cuff的中心静脉导管的病例中进行为期6个月的观察,46.7%枸橼酸钠组的导管血栓发生率高于5%肝素组<sup>[10]</sup>。我们的研究时间较短,仅有2例低浓度肝素组的股静脉导管查见少量血栓,枸橼酸钠组的导管功能评估无异常。推测血栓形成可能还与置管的部位相关,股静脉导管更易受压弯折,导致血流淤滞而诱发血栓。

与肝素相同,枸橼酸钠封管液也可能从导管尖端渗漏入血循环。虽然目前对枸橼酸钠的具体渗漏量还不十分了解,但少量溶液入血后可被肝脏迅速代谢为碳酸氢钠,从而不至于产生严重的副作用<sup>[11]</sup>。目前,有关枸橼酸钠封管液不良反应的报道,仅见于少数采用高浓度(47%)溶液的研究,表现为封管后即刻发生的口唇麻木、指尖刺痛、口腔金属味等,可能与血液游离钙离子和镁离子浓度的一过性下降有关<sup>[9]</sup>。本研究中未见患者有封管后的不适反应。

除抗凝作用外,枸橼酸钠封管液还可通过干扰细菌细胞壁的生成和影响导管腔内微生物膜形成,发挥较强的抑菌作用<sup>[12]</sup>。相关研究已显示<sup>[13-15]</sup>,枸橼酸钠封管液的抑菌作用优于肝素,导管相关感染的发生率更低。本研究的主要观察

指标是凝血功能。时间较短,虽各组患者均未出现导管相关性感染,但比较不同封管液抗感染能力的差别还需要更长期的随访观察。另外,本研究仅选用了一种浓度的枸橼酸钠封管液,研究对象尚限于进行无肝素透析的患者。若要进一步证实枸橼酸钠封管液在应用上的优势和扩大适用范围(如带cuff导管),还需要开展样本量更大、研究对象范围更广、涉及不同浓度封管液的随机对照研究。

综上,为减少ESRD患者无肝素透析后的出血并发症,中心静脉导管封管液可选用低浓度的肝素或枸橼酸钠溶液。

## 参 考 文 献

- 1 樊蓉,张纯,叶朝阳. 高浓度枸橼酸钠注射液在血液透析应用的研究进展. 中国血液净化,2006;5(4):208-211.
- 2 Goodkin DA, Pisoni RL, Locatelli F, et al. Hemodialysis vascular access training and practices are key to improved access outcomes. Am J Kidney Dis,2010;56(6):1032-1042.
- 3 Polaschegg HD, Shah C. Overspill of catheter locking solution: safety and efficacy aspects. ASAIO J,2003;49(6):713-715.
- 4 Karaaslan H, Peyronnet P, Benevent D, et al. Risk of heparin lock-related bleeding when using indwelling venous catheter in haemodialysis. Nephrol Dial Transplant,2001;16(10):2072-2074.
- 5 Lok CE, Appleton D, Bhola C, et al. Trisodium citrate 4%—an alternative to heparin capping of haemodialysis catheters. Nephrol Dial Transplant,2007;22(2):477-483.
- 6 Weijmer MC, van den Dorpel MA, Van de Ven PJ, et al. Randomized, clinical trial comparison of trisodium citrate 30% and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. J Am Soc Nephrol,2005;16(9):2769-2777.
- 7 Szymczak M, Weyde W, Penar J, et al. The impact of sodium citrate on dialysis catheter function and frequency of catheter-related bacteremia and haemorrhage. Postepy Hig Med Dosw,2009;63:457-464.
- 8 Bevilacqua JL, Gomes JG, Santos VF, et al. Comparison of trisodium citrate and heparin as catheter-locking solution in hemodialysis patients. J Bras Nefrol,2011;33(1):86-92.
- 9 Mandolfo S, Borlandelli S, Elli A. Catheter lock solutions: it's time for a change. J Vasc Access,2006;7(3):99-102.
- 10 Power A, Duncan N, Singh SK, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. Am J Kidney Dis,2009;53(6):1034-1041.
- 11 Michaud D, Komant T, Pfefferle P. Four percent trisodium citrate as an alternative anticoagulant for maintaining patency of central venous haemodialysis catheters: case report and discussion. Am J Crit Care,2001;10(5):351-354.
- 12 Pierce DA, Rocco MV. Trisodium citrate: an alternative to unfractonated heparin for hemodialysis catheter dwells. Pharmacotherapy,2010;30(11):1150-1158.
- 13 Parikh S, Nijmeh R, Van Cleef S, et al. Catheter outcomes in the short-term inpatient setting: a controlled quality improvement study comparing citrate and heparin lock. Semin Dial,2012;25(3):351-356.
- 14 Bosma JW, Siegert CE, Peerbooms PG, et al. Reduction of biofilm formation with trisodium citrate in haemodialysis catheters: a randomized controlled trial. Nephrol Dial Transplant,2010;25(4):1213-1217.
- 15 Weijmer MC, Debets-Ossenkopp YJ, Van De Vondervoort FJ, et al. Superior antimicrobial activity of trisodium citrate over heparin for catheter locking. Nephrol Dial Transplant,2002;17(12):2189-2195.

(2013-01-07收稿,2013-04-15修回)

编辑 吕熙