

RCA-CRRT 在高出血风险急性肾损伤患者中的初步研究

高建平 王峰 王勇刚 林玲 潘孔寒

【摘要】目的 比较存有高出血风险因素的急性肾损伤患者行连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 时使用局部枸橼酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA) 和无抗凝模式间的优缺点。**方法** 患者达到改善全球肾脏病预后组织标准的急性肾损伤 3 期, 同时并存高出血风险因素, 如大手术后、凝血功能紊乱 (凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间大于正常值的 1.5 倍或凝血酶原时间 > 18 s, 活化部分凝血活酶时间 > 60 s)、血小板减少 (< $50 \times 10^9/L$), 合并使用抗凝、抗血小板、溶栓药物等; 随机 (随机数字法) 分为无抗凝组和 RCA 组后 4 h 内完成上机。排除严重肝功能衰竭 (血总胆红素 > $171 \mu\text{mol/L}$) 患者。两组均采用持续性静脉-静脉血液透析滤过模式, 滤器常规 72 h 更换, 除非管路凝结。因目前国内尚无商品化的无钙透析液, 故此透析液由本单位自行配置。**结果** 两组各有 16 例患者纳入研究, 多为外科术后, 组间年龄、性别比, 及并存高血压、2 型糖尿病与慢性肾功能不全的比例差异无统计学意义。患者行 CRRT 前后的血气、肝肾功能、凝血功能、电解质、血红蛋白、血小板等在两组间差异无统计学意义。通过 Kaplan-Meier 曲线分析, RCA 组患者行 CRRT 时其单个滤器使用时间较无抗凝组更长 ($\chi^2 = 9.707, P = 0.002$); 单个滤器使用的时间 (h) 为 36.01 (26.61 ~ 45.42) 和 22.04 (18.35 ~ 25.73)。无抗凝组在 CRRT 期间较 RCA 组需输更多的浓缩红细胞量与血小板量 ($P = 0.04$)。RCA 组与无抗凝组患者重症加强治疗病房 (ICU) 内病死率差异无统计学意义 (7/16 和 9/16, $P = 0.724$)。两组患者行 CRRT 期间均未发生严重失血与恶性心律失常事件。RCA 组行 CRRT 期间, 体温与水电解质基本维持在正常生理范围, 滤器后血离子钙水平及机体血总钙/离子钙比例在目标范围内。**结论** 高出血风险急性肾损伤患者行 CRRT 时, RCA 模式安全、有效, 较无抗凝模式能延长滤器使用时间及降低失血风险, 但未改善患者 ICU 内存活率, 同时国内目前情况下 RCA 模式会增加护士工作量。

【关键词】 急性肾损伤; 连续性肾替代治疗; 局部枸橼酸抗凝; 持续性静脉-静脉血液透析滤过; 出血风险

A pilot study of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in patients with acute kidney injury at high risk of bleeding Gao Jianping, Wang Feng, Wang Yonggang, Lin Ling, Pan Konghan

Department of Critical Care Medicine, Sir Run Run Shaw Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310016, China

Corresponding author: Pan Konghan, Email: pankonghan@zju.edu.cn

【Abstract】Objective To explore the advantages and disadvantages of regional citrate anticoagulation (RCA) mode by comparing to non-anticoagulation mode for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury (AKI) at high risk of bleeding. **Methods** The criterion for inclusion of patients was stage 3 of AKI selected according to Kidney Disease Improving Global Outcomes guideline. And those patients had high risk factors of bleeding as well as such as post-major operation, coagulopathy (prothrombin time or activated partial thromboplastin time > 1.5 times the normal control, or prothrombin time > 18 s, activated partial thromboplastin time > 60 s), thrombocytopenia (< $50 \times 10^9/L$), and

combined therapy with anticoagulant, antiplatelet or thrombolytic drugs. The CRRT was initiated within 4 h after randomization. The exclusion criteria was severe liver failure (serum total bilirubin > 171 $\mu\text{mol/L}$). Continuous venovenous hemodiafiltration mode was employed in both groups, and the filter was changed routinely every 72 h, unless clotting developed in the extracorporeal circuit. Because the commercial calcium-free dialysate was not available in the market, this dialysate was prepared by the intensive care unit (ICU) nurses. **Results** Thirty two patients were equally divided in those two groups, and most of them were admitted to ICU after major surgery. There were no significant differences between the groups in data of blood gas analysis, hepatic/renal/coagulative functions, electrolyte, hemoglobin and platelet count before or after CRRT. The filter was more durable in RCA mode than that in non-RCA mode determined through Kaplan-Meier curve analysis ($\chi^2 = 9.707, P = 0.002$), with the mean time (h) 36.01 (26.61 - 45.42) vs. 22.04 (18.35 - 25.73). More packed red blood cells and platelet were required in non-RCA mode than those in RCA mode during CRRT. There was no significant difference in ICU mortality between RCA mode and non-RCA mode with 7/16 vs. 9/16, $P = 0.724$. Severe blood loss and malignant arrhythmia events did not occur in both modes. The body temperature, systemic electrolyte, post-filter ionized calcium levels and the ratio of total to ionized systemic calcium were basically preserved at a target range in RCA group during CRRT. **Conclusions** RCA-CRRT is a safe and effective mode for AKI patient with high risk of bleeding, which can extend the durability of filter, and lower the risk of blood loss. However, the study failed to show a mortality benefit with the RCA mode, and it could also increase the workload of nurses under the current domestic setting.

【Key words】 Acute kidney injury; Continuous renal replacement therapy; Regional citrate anticoagulation; Continuous venovenous hemodiafiltration; Bleeding risk

依据改善全球肾脏病预后组织 (Kidney Disease Improving Global Outcomes, KDIGO) 指南对急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 的定义, 成人 AKI 总体发病率为 19% ~ 24%, 其总体归因病死率为 22% ~ 26%^[1]。而据国内人群数据报告, AKI 总体发病率为 5% ~ 50%; 尤其在重症加强治疗病房 (ICU) 内, AKI 发病率为 20% ~ 50%, 病死率亦高达 50%^[2]; 而且 AKI 患者常伴有较长的住院时间和较高的医疗费用支出^[3]。

ICU 内危重症患者因 AKI 的发生, 常需要肾脏替代治疗, 而连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 较间断肾脏替代治疗如普通血透在血流动力学和内环境的稳定上更具有优势^[4-6]。同时 ICU 内患者常存在较多高出血风险因素, 如心脏、腹部、颅脑等大手术后, 创伤、脓毒症、活动性出血等引起的凝血功能紊乱、血小板减少, 合并使用抗凝、抗血小板、溶栓药物等^[7-8]。

行 CRRT 时, 抗凝是其中重要一环。国际 KDIGO 指南推荐, 在不存在枸橼酸使用禁忌情况下, CRRT 抗凝首选局部枸橼酸抗凝 (regional citrate anticoagulation, RCA) 模式。当 ICU 患者存在以上高出血风险时, 指南亦推荐 RCA 模式, 其次是无抗凝模式, 但目前仍缺少这两者间的对比研究^[9-10]。中华医学会重症医学分会在 CRRT 应用指

南中建议, 如果患者存在高出血风险, 可选用无抗凝或 RCA 模式^[11]。结合我国实际, 枸橼酸药品市面上短缺, 缺乏专用于 RCA 的商品化无钙透析液, 及缺少专用于 RCA 的 CRRT 机器, 国内这一抗凝模式至今尚未广泛开展。尤其是患者存在高出血风险时, 大多数中心会首选无抗凝模式, 但此模式下管路一旦凝血, 不仅会影响 CRRT 治疗的充分性, 更会消耗凝血因子与血小板, 加重出血风险。因此, 笔者设计了此项前瞻、随机、非盲临床研究, 旨在比较 ICU 内存在高出血风险的 AKI 患者行 CRRT 时使用 RCA 模式与无抗凝模式的优缺点。

1 资料与方法

1.1 伦理

本研究在浙江大学医学院附属邵逸夫医院 ICU 内完成, 并经本院医学伦理委员会的审核, 严格遵守《赫尔辛基宣言》中关于医学研究的伦理原则^[12]。本研究起止时间为 2014 年 10 月至 2016 年 12 月。

1.2 纳入与排除标准

本项研究属于前瞻、随机、非盲、对照临床研究。其纳入标准: 患者达到 KDIGO 标准的 AKI 3 期; 同时该患者临床上存在高出血风险, 如心胸、腹部、脊柱、颅脑等大手术后, 创伤、脓毒症、

活动性出血等引起的凝血功能紊乱 [凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT) > 正常值的 1.5 倍或 PT > 18 s, APTT > 60 s]、血小板减少 ($< 50 \times 10^9/L$)、合并使用抗凝、抗血小板、溶栓药物等;并在随机 (随机数字法) 分为无抗凝组和 RCA 组后 4 h 内完成上机。排除标准:严重肝功能衰竭 [血总胆红素 (tBil) > 171 $\mu\text{mol/L}$] 患者。入组后, RCA 组患者如出现体内枸橼酸蓄积, 血总钙/离子钙 > 2.5, 则停用 RCA 模式, 改用无抗凝模式。

1.3 CRRT 仪器与设置

研究中涉及的仪器有床边血气分析仪 (GEM[®] premier 3000, Instrumentation Laboratory Company, 美国), 贝克曼全自动五分类血球分析仪 (LH780, Beckman Coulter, Inc., 美国), 血凝仪 (Sysmex Ca-7000, Sysmex Co., Ltd., 日本), 西门子生化分析仪 (Diemension RxL Max-HM, Siemens Ltd., 德国), 专用于 RCA 的 CRRT 机器 (multiFiltrate[®], Fresenius Medical Care, 德国)。CRRT 中涉及的血液净化液体有 4% 枸橼酸三钠 (200 mL, 四川南格尔生物科技有限公司), 置换液和含钙透析液 (4 L, 成都青山利康)。两组均采用此款 CRRT 机器, 使用配套的 AV1000S 型滤器, RCA 组使用内置的 Ci-Ca[®] 系统。CRRT 模式采用后置换的持续性静脉-静脉血液透析滤过 (continuous venovenous hemodiafiltration, CVVHDF) 模式, 治疗剂量 25 ~ 35 mL/(kg · h), 滤器常规 72 h 更换, 除非管路凝结。通过调节枸橼酸流速, 维持滤器后离子钙浓度在 0.2 ~ 0.3 mmol/L; 调节氯化钙流速, 维持体内生理性离子钙浓度在 1.12 ~ 1.20 mmol/L。因目前国内尚无商品化的无钙透析液, 故此透析液由本单位自行配置。

1.4 临床资料

记录两组患者临床一般特征, 如性别、年龄、体质量、诊断、急性生理与慢性健康评分 (APACHE II)、序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA)、住 ICU 时间、死亡原因等; 记录 CRRT 参数、滤器使用时长、更换滤器原因等信息, 及 CRRT 期间患者病情变化, 如脏器/组织出血、心律紊乱等; 监测 CRRT 期间患者血常规、电解质、凝血功能、动脉血气、肝肾功能等, RCA 组要监测滤器后离子钙浓度。上机后, 每 4 h 监测滤器后离子钙、体内血浆总钙与离子钙

水平, 12 h 后改成每 8 h 一次监测。

参照英国 NICE 输血指南 (NG24), 临床上使用限制性输血策略, 包括血红蛋白值 < 7 g/dL 才开始输血, 输血目标值 7 ~ 9 g/dL; 如为急性冠脉综合征患者, 则输血的阈值可提升至 < 8 g/dL, 目标为 8 ~ 10 g/dL。如血小板计数 < $10 \times 10^9/L$, 则预防性输注血小板; 如存在明显的机体出血, 则输血小板的阈值为 < $30 \times 10^9/L$; 如需有创操作或手术, 其阈值升至 < $50 \times 10^9/L$ 。严重失血事件定义为由失血导致的血流动力学不稳定 (收缩压 < 90 mmHg, 1 mmHg = 0.133 kPa) 或 24 h 内血红蛋白下降 > 2 g/dL 或需要输血 > 2 U (400 mL) 浓缩红细胞。

1.5 统计学方法

运用 SPSS 19.0 软件对结果进行统计分析。符合正态分布的数值型数据以“均值 (95% CI)”表示, 采用独立样本 *t* 检验。呈偏态分布的数值型数据以“中位数 (95% CI)”表示, 采用非参数检验中的 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以率表示, 采用 χ^2 检验中的 Fisher's 精确概率法。滤器使用时长及患者生存率比较采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析, 运用 Log-rank 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

两组各有 16 例患者纳入研究, 其基线资料 (表 1) 比较显示两组间患者年龄、性别比差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 合并高血压病、2 型糖尿病与慢性肾功能不全的比例也基本一致, 同时两组内均无长期依赖于血透的患者。两组患者多来源于外科术后, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。两组患者入 ICU 时病情均较重, RCA 组与无抗凝组 APACHE II 评分为 25.0 及 29.0, SOFA 评分为 12.3 及 11.9; 组间比较差异无统计学意义。行 CRRT 前的 RCA 组患者在血酸碱度、血碳酸氢根浓度、全血剩余碱、血乳酸、血总胆红素、血谷丙转氨酶、血谷草转氨酶、血肌酐、血尿素氮、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、血红蛋白、血小板、血钠镁钙离子浓度等上与无抗凝组差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 行 CRRT 后 RCA 组患者的上述血气、肝肾功能、凝血功能、电解质、血红蛋白、血小板等生化指标较无抗凝组差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

通过 Kaplan-Meier 曲线分析, RCA 组患者行

CRRT 时其单个滤器使用时间较无抗凝组更长 ($\chi^2 = 9.707, P = 0.002$, 图 1); 单个滤器使用的时间 (h) 为 36.01 (26.61 ~ 45.42) 和 22.04 (18.35 ~ 25.73)。无抗凝组在 CRRT 期间较 RCA 组需输更多的浓缩红细胞量 (mL) [242.5 (173.1 ~ 311.9) 和 148.8 (86.7 ~ 210.8), $t = -2.417, P$

$= 0.040$] 与血小板量 (U) [15.4 (12.0 ~ 18.7) 和 9.4 (6.2 ~ 12.7), $t = -2.706, P = 0.011$] (图 2 ~ 3)。RCA 组与无抗凝组患者 ICU 内病死率差异无统计学意义, 7/16 和 9/16 ($P = 0.724$, 图 4)。两组患者行 CRRT 期间均未发生严重失血与恶性心律失常事件。

表 1 不同抗凝模式在高出血风险 AKI 患者行 CRRT 时的临床资料

Table 1 Characteristics of acute kidney injury patients with high risk of bleeding for continuous renal replacement therapy under the two different anticoagulation modes

指标	RCA 组 (n=16)	无抗凝组 (n=16)	t/Z 值	P 值
年龄	67.0 (59.9 ~ 73.5)	68.6 (60.2 ~ 77.0)	-0.370	0.714
男性 (例,%)	8 (50.0)	10 (62.5)	—	0.722
高血压病 (例,%)	8 (50.0)	5 (31.3)	—	0.473
2 型糖尿病 (例,%)	4 (25.0)	6 (37.5)	—	0.704
慢性肾功能不全 (例,%)	3 (18.8)	2 (12.5)	—	1.000
外科术后 (例,%)	11 (68.8)	9 (56.3)	—	0.716
APACHE II	25.0 (20.2 ~ 29.7)	29.0 (25.6 ~ 32.5)	-1.481	0.149
SOFA	12.3 (11.7 ~ 12.9)	11.9 (11.3 ~ 12.5)	1.083	0.288
pro-pH	7.289 (7.254 ~ 7.323)	7.266 (7.230 ~ 7.303)	0.952	0.349
pro-HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	17.19 (16.23 ~ 18.15)	17.67 (16.61 ~ 18.73)	-0.709	0.484
pro-BE (mmol/L)	-6.36 (-7.02 ~ -5.70)	-5.84 (-6.28 ~ -5.41)	-1.378	0.178
pro-Lac (mmol/L)	5.45 (2.98 ~ 7.92)	6.20 (3.83 ~ 8.57)	-0.467	0.644
pro-tBil (μmol/L)	25.6 (19.9 ~ 30.6)	32.1 (20.5 ~ 77.7)	-1.168	0.243
pro-ALT (U/L)	35.0 (10.0 ~ 110.0)	36.0 (18.0 ~ 146.0)	-0.773	0.440
pro-AST (U/L)	85.0 (29.0 ~ 203.0)	49.5 (29.0 ~ 58.0)	-0.584	0.559
pro-Cr (μmol/L)	248.31 (156.86 ~ 339.77)	280.56 (181.97 ~ 379.16)	-0.511	0.613
pro-Urea (mmol/L)	5.12 (4.35 ~ 5.89)	5.57 (4.66 ~ 6.47)	-0.805	0.427
pro-PT (s)	20.39 (16.73 ~ 24.06)	22.86 (16.62 ~ 29.11)	-0.726	0.473
pro-APTT (s)	52.41 (46.73 ~ 58.10)	59.90 (37.82 ~ 81.98)	-0.700	0.493
pro-Hb (g/dL)	9.1 (8.2 ~ 10.2)	8.1 (7.1 ~ 11.6)	-0.830	0.407
pro-Plt (10 ⁹ /L)	94.4 (61.6 ~ 127.2)	118.9 (76.8 ~ 161.1)	-0.978	0.336
pro-Na (mmol/L)	142.25 (140.43 ~ 144.07)	143.31 (140.98 ~ 145.65)	-0.765	0.450
pro-Mg (mmol/L)	0.917 (0.812 ~ 1.022)	0.811 (0.728 ~ 0.894)	1.690	0.101
pro-tCa (mmol/L)	2.037 (1.880 ~ 2.194)	2.085 (1.946 ~ 2.224)	-0.490	0.628
post-pH	7.370 (7.349 ~ 7.390)	7.387 (7.363 ~ 7.411)	-1.136	0.265
post-HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	20.23 (19.62 ~ 20.85)	20.66 (19.77 ~ 21.55)	-0.837	0.410
post-BE (mmol/L)	-0.73 (-1.76 ~ 0.31)	-0.02 (-0.86 ~ 0.82)	-1.133	0.266
post-Lac (mmol/L)	1.75 (1.30 ~ 2.80)	2.05 (1.50 ~ 3.50)	-0.416	0.678
post-tBil (μmol/L)	29.9 (23.0 ~ 56.9)	53.1 (36.9 ~ 85.5)	-1.319	0.187
post-ALT (U/L)	54.0 (10.0 ~ 116.0)	42.0 (25.5 ~ 283.0)	-0.585	0.559
post-AST (U/L)	70.0 (27.5 ~ 202.0)	68.0 (35.0 ~ 353.0)	-0.471	0.637
post-Cr (μmol/L)	158.63 (85.38 ~ 231.87)	156.19 (106.79 ~ 205.59)	0.059	0.953
post-Urea (mmol/L)	4.835 (4.105 ~ 5.565)	5.068 (4.300 ~ 5.836)	-0.469	0.642
post-PT (s)	19.32 (15.15 ~ 23.49)	21.36 (17.31 ~ 25.40)	-0.747	0.461
post-APTT (s)	49.25 (44.10 ~ 57.30)	48.35 (44.00 ~ 60.50)	-0.038	0.970
post-Hb (g/dL)	8.33 (7.53 ~ 9.12)	7.58 (7.01 ~ 8.14)	1.641	0.112
post-Plt (10 ⁹ /L)	80.19 (47.24 ~ 113.14)	88.63 (49.96 ~ 127.30)	-0.354	0.726
post-Na (mmol/L)	141.97 (140.01 ~ 143.92)	142.20 (140.64 ~ 143.76)	-0.197	0.845
post-Mg (mmol/L)	0.797 (0.658 ~ 0.936)	0.844 (0.728 ~ 0.960)	-0.551	0.586
post-tCa (mmol/L)	2.208 (1.943 ~ 2.474)	2.205 (2.123 ~ 2.287)	0.024	0.981

注: APACHE II 为急性生理与慢性健康评分; SOFA 为序贯器官衰竭评分; pro 为行 CRRT 前, post 为行 CRRT 后; pH 为血酸碱度; HCO₃⁻ 为血碳酸氢根浓度; BE 为全血剩余碱; Lac 为血乳酸; tBil 为血总胆红素; ALT 为血谷丙转氨酶; AST 为血谷草转氨酶; Cr 为肌酐; Urea 为血尿素氮; PT 为凝血酶原时间; APTT 为活化部分凝血活酶时间; Hb 为血红蛋白; Plt 为血小板计数; Na 为血钠; Mg 为血镁; tCa 为血总钙。正态分布数据予独立样本 t 检验; 偏态分布数据予非参数检验中的 Mann-Whitney U 检验。分类数据采用卡方检验中的 Fisher's 精确概率法无 χ^2 值, 以 “-” 显示

RCA 组患者行 CRRT 期间 (图 5), 体内水电解质和体温基本维持在正常生理范围, 血总钙 2.22 (1.82 ~ 2.54) mmol/L, 血离子钙 1.18 (1.11 ~ 1.28) mmol/L, 血钠 142.3 (139.4 ~ 144.1) mmol/L, 血镁 0.83 (0.75 ~ 0.94) mmol/L, 血碳酸氢根 17.1 (15.8 ~ 17.9) mmol/L, 核心温度 37.2 (36.9 ~ 37.5) °C。滤器后血离子钙水平也在目标范围 0.26 (0.24 ~ 0.28) mmol/L; 未发现有枸橼酸蓄积现象, 血总钙/离子钙 1.9 (1.7 ~ 2.1)。

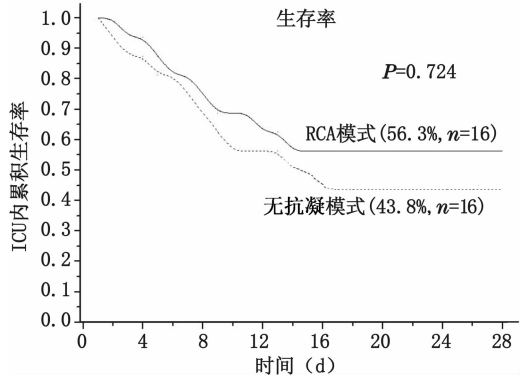


图 4 两组患者 ICU 内生存率的比较

Fig 4 The ICU survival comparison between the groups

3 讨论

随着危重症患者中 AKI 发病人数的居高不下, CRRT 技术在各级 ICU 中逐步成为标配, 且受到广泛应用。在重症患者中 CRRT 可以调节机体容量负荷、维持酸碱电解质平衡、清除血液内中小分子物质, 尤其适合于血流动力学不稳定的患者。全身肝素抗凝在 CRRT 抗凝模式中运用最广泛, 其可以避免凝管和中断 CRRT 治疗, 但也存在机体出血及出现肝素诱导的血小板减少症的风险。近期的研究也证实 RCA 较全身肝素抗凝在延长滤器使用时间、减少机体出血并发症上有优势, 在提高患者存活率上可能有潜在获益^[13-14]。同时, 肝素-鱼精蛋白局部抗凝模式较 RCA 也存在并发症多、容易凝管的缺点^[15]。滤器内凝血不仅会中断 CRRT 治疗, 而且容易消耗凝血因子、红细胞和血小板, 进一步加重出血与贫血的风险。对存在出血风险的患者, 目前指南也已不推荐肝素-鱼精蛋白局部抗凝模式, 而是 RCA 或无抗凝的模式。既往关于 RCA 研究, 使用 CVVHD 模式的较多, 而 CVVHDF 偏少, 虽然两种模式在患者病死率上目前认为并无差异, 但 CVVHDF 较 CVVHD 更易清除血液内炎症介质等中分子物质, 故仍需要进一步对 RCA-CVVHDF 模式进行相应研究^[16]。

国内 RCA-CRRT 起步较晚, 该技术有待制定标准化的血液净化方案, 培训 ICU 医护人员, 以达到此技术的规范推广应用。逐步兴起的 RCA-CRRT 技术也需要积累国内人群的循证医学依据, 开展此方面研究有利于该项技术的深刻理解和精准应用。笔者所在单位在省内较早引进了专用于行 RCA 的 CRRT 机器 (multiFiltrate®), 并在省内较

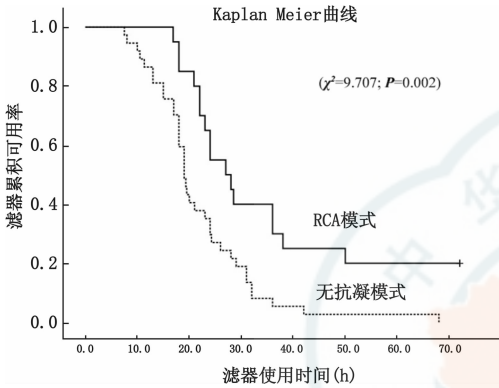


图 1 两组滤器使用时间比较

Fig 1 The comparison of the durability of filter in two groups

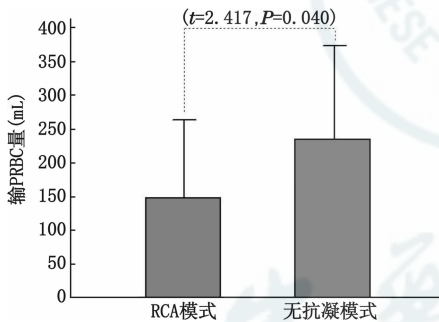


图 2 两组患者行 CRRT 期间输浓缩红细胞 (PRBC) 量的比较

Fig 2 The comparison of the volume with packed red blood cells (PRBC) infusion during continuous renal replacement therapy

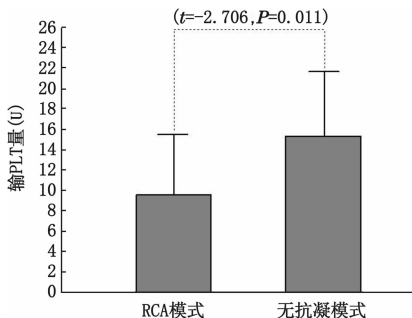
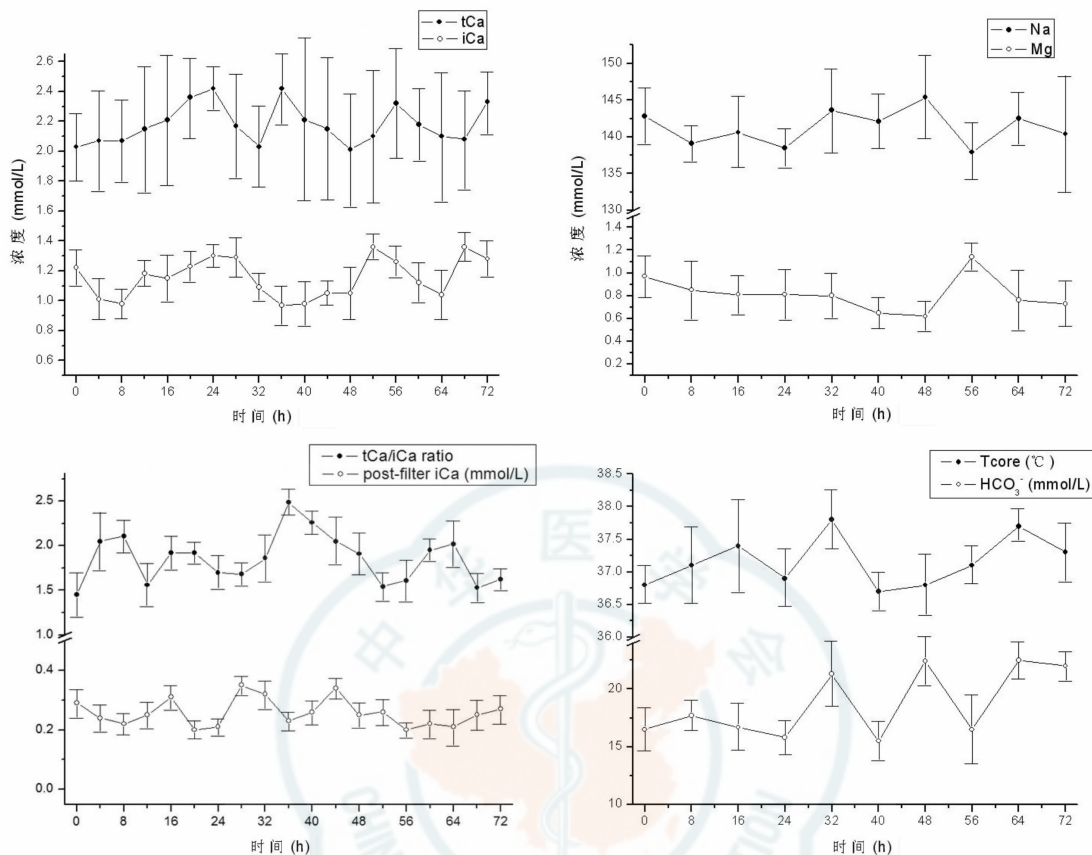


图 3 两组患者行 CRRT 期间输血小板 (PLT) 量的比较

Fig 3 The comparison of the volume with platelet infusion during continuous renal replacement therapy



图中数值以均值 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; 因每个滤器使用时长有差异, 故各时间点上的例次数不等

图 5 RCA 组患者水电解质、体温及滤器后血离子钙等的监测变化

Fig 5 The dynamic change of body temperature, systemic electrolyte and post-filter ionized calcium level etc. under regional citrate anticoagulation mode

早地开展了 RCA-CRRT 在危重症患者中的应用。

本研究发现在并存高出血风险的 AKI 患者行 CRRT 时, RCA 模式较无抗凝模式能延长滤器使用寿命, 减少 CRRT 期间的输红细胞与血小板量, 但对患者 ICU 内病死率尚未有影响。RCA 模式下, 患者内环境稳定, 并未出现严重高钠血症、高/低钙血症、代谢性酸/碱中毒、严重失血及恶性心律失常事件。但因本研究纳入患者人数偏少, 需要扩大样本量进一步开展后续研究来证实此结论。基于目前国内市场上尚无商品化的无钙透析液, 自行配置此液体会增加护士的工作量和院内感染的潜在风险。在此类患者中行 CRRT 时是否必须使用 RCA 模式, 笔者认为应结合当地实际, 在相关人员接受了必要理论与技能培训后, 可选择性地开展此技术。

枸橼酸螯合钙离子形成枸橼酸-钙复合体, 通过滤器时部分被滤过, 部分回到人体循环中。在肝脏、肌肉等组织中, 通过三羧酸循环代谢产生碳酸

氢盐, 并释放钙离子。在严重肝衰竭、骨骼肌灌注不足时, 机体无法有效代谢循环中的枸橼酸, 就可能出现枸橼酸蓄积。虽然血液中枸橼酸浓度不属于常规监测项目, 但通过检测血中总钙/离子钙, 可间接判断这一现象。RCA-CRRT 在肝功能不全和高乳酸血症患者中是否可以安全使用, 目前仍存在争议^[17-19]。本研究未将血 tBil > 171 $\mu\text{mol/L}$ 的严重肝功能衰竭患者纳入, 行 CRRT 时 RCA 组患者亦未出现枸橼酸蓄积现象, 血总钙/离子钙为 1.9 (1.7 ~ 2.1), 低于设定标准 2.5; 体内也未出现明显血液高总钙、低离子钙、顽固性代谢性酸中毒的情况。目前总体上认为在密切监测条件下, 尽管患者存在肝功能不全或高乳酸血症, RCA-CRRT 仍可安全使用, 当然同时须警惕枸橼酸蓄积现象。至于肝功能不全与高乳酸血症达到何种程度, 在 RCA-CRRT 过程中容易发生枸橼酸蓄积, 此问题有待进一步研究。

随着 CRRT 的进行, 滤器纤维柱表面会逐渐发

生纤维素的沉积, 滤柱内会出现血液凝固, 从而影响血液内溶质的跨膜清除, 尤其是大分子物质的清除^[20]。有学者因此认为滤器应提倡每日一换, 以避免溶质滤过效率的降低。笔者认为延长滤器使用时间, 不是一味超过其说明书标注的时间使用, 如本研究中采用的滤器, 其说明书标注的有效工作时间为 3 d; 而目前 CRRT 过程中, 很难达到 24 h 持续工作, 频繁凝管中断治疗不利于处方剂量的达标, 也易丢失凝血因子、红细胞与血小板, 也会增加滤器的使用量及相应费用的支出。本研究中高出血风险 AKI 患者行 CRRT 时, 无抗凝组滤器平均使用时间约为 22 h, RCA 组滤器平均使用时间也仅约为 36 h, 远没有达到使用时间上限。从 CRRT 后两组电解质、肝肾功能看, 本研究中 RCA 组延长滤器使用时间也没有影响滤柱性能。

综上所述, 在高出血风险的 AKI 患者行 CRRT 时, RCA 模式安全、有效, 较无抗凝模式能延长滤器使用时间及降低失血风险, 但未改善患者 ICU 内存活率, 同时国内目前情况下 RCA 模式会增加护士工作量。

参 考 文 献

[1] Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World incidence of AKI: a meta-analysis [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013, 8 (9): 1482-1493. DOI: 10.2215/CJN.00710113.

[2] Fang Y, Teng J, Ding X. Acute kidney injury in China [J]. *Hemodial Int*, 2015, 19 (1): 2-10. DOI: 10.1111/hdi.12193.

[3] Xu X, Nie S, Liu Z, et al. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults [J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2015, 10 (9): 1510-1518. DOI: 10.2215/CJN.02140215.

[4] Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury [J]. *Kidney Int Suppl*, 2012, 2 (1): 1-138.

[5] Liu HB, Zhang M, Zhang JX, et al. Application of bedside continuous blood purification in patients with multiple organ dysfunction syndromes [J]. *World J Emerg Med*, 2012, 3 (1): 40-43. DOI: 10.5847/wjem.j.1920-8642.2012.01.007.

[6] Iwagami M, Yasunaga H, Noiri E, et al. Choice of renal replacement therapy modality in intensive care units: data from a Japanese Nationwide Administrative Claim Database [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (2): 381-385. DOI: 10.1016/j.jcrc.2014.11.003.

[7] Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e227S-277S. DOI: 10.1378/chest.11-2297.

[8] Levi M, Schultz M. Coagulopathy and platelet disorders in critically ill patients [J]. *Minerva Anesthesiol*, 2010, 76 (10): 851-859.

[9] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.

[10] Wu MY, Hsu YH, Bai CH, 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): 810-818. DOI: 10.1053/j.ajkd.2011.11.030.

[11] 中华医学会重症医学分会. ICU 中血液净化的应用指南 [EB/OL] [2017-01-09]. 2011, <http://www.cccm.org/cn/news.asp?id=121.html>.

[12] World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects [J]. *JAMA*, 2013, 310 (20): 2191-2194. DOI: 10.1001/jama.2013.281053.

[13] Liu C, Mao Z, 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 trial [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1299-0.

[14] Stucker F, Ponte B, Tataw J, et al. Efficacy and safety of citrate-based anticoagulation compared to heparin in patients with acute kidney injury requiring continuous renal replacement therapy: a randomized controlled trial [J]. *Crit Care*, 2015, 19: 91. DOI: 10.1186/s13054-015-0822-z.

[15] Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. A randomized controlled trial of regional citrate versus regional heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill adults [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43 (8): 1622-1629. DOI: 10.1097/CCM.0000000000001004.

[16] Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367 (26): 2505-2514. DOI: 10.1056/NEJMc1206045.

[17] 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. DOI: 10.1186/s13054-015-1066-7.

[18] Khadzhyrov D, Schelter C, Lieker I, et al. Incidence and outcome of metabolic disarrangements consistent with citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation [J]. *J Crit Care*, 2014, 29 (2): 265-271. DOI: 10.1016/j.jcrc.2013.10.015.

[19] Balogun RA, Turgut F, Caldwell S, et al. Regional citrate anticoagulation in critically ill patients with liver and kidney failure [J]. *J Nephrol*, 2012, 25 (1): 113-119. DOI: 10.5301/JN.2011.8363.

[20] Pasko DA, Churchwell MD, Salama NN, et al. Longitudinal hemodiafilter performance in modeled continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2011, 32 (2): 82-88. DOI: 10.1159/000324191.

(收稿日期: 2017-04-24)

(本文编辑: 郑辛甜)