

[文章编号] 1007-0893(2023)19-0110-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2023.19.034

局部枸橼酸抗凝在辅助肝衰竭患者人工肝治疗中的应用效果观察

马志坚¹ 黄富烽²

(1. 赣州蓉江新区人民医院, 江西 赣州 341401; 2. 赣州市第五人民医院, 江西 赣州 341000)

[摘要] 目的: 观察局部枸橼酸抗凝(RCA)在辅助肝衰竭患者人工肝治疗中的应用效果。方法: 回顾性分析2019年1月至2022年12月于赣州蓉江新区人民医院和赣州市第五人民医院接受治疗的68例肝衰竭患者临床资料, 依据抗凝方式的不同将其分为对照组(33例)与观察组(35例)。两组均采用人工肝血浆置换支持治疗, 对照组采用肝素抗凝, 观察组采用RCA。比较两组患者凝血指标、总胆红素(TBIL)水平、透析时长及不良反应发生情况。结果: 治疗后, 两组患者活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶原时间(PT)及凝血酶时间(TT)均短于治疗前, 纤维蛋白原(FIB)高于治疗前; 且观察组患者APTT、PT及TT均短于对照组, FIB高于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者透析时长长于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者TBIL水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者不良反应总发生率低于对照组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论: 肝衰竭患者人工肝治疗中采用RCA效果良好, 能够降低TBIL水平, 改善患者凝血功能, 延长透析时长, 减少不良反应发生率。

[关键词] 肝衰竭; 人工肝治疗; 局部枸橼酸抗凝; 肝素抗凝

[中图分类号] R 575.3 **[文献标识码]** B

肝衰竭是一种严重的肝损伤, 病毒、药物及自身免疫等是诱发肝衰竭的常见病因^[1]。肝衰竭具有治疗难度大、病死率高的特点, 凝血功能障碍、黄疸及腹水等是肝衰竭患者的主要表现。目前肝衰竭尚无特异性治疗方法, 采用内科保守治疗有效率较低, 肝移植是治疗肝衰竭最为理想的方法, 但肝脏来源有限, 限制了肝移植的临床开展^[2]。人工肝即人工肝支持系统, 是治疗肝衰竭的重要方法, 能够为衰竭的肝脏提供暂时性的功能支持, 在肝功能恢复及肝细胞的再生中起到了重要作用^[3]。为了保障人工肝治疗的顺利进行, 需要建立与维护血管通路, 肝衰竭人工肝治疗中常用的抗凝剂为肝素, 但其会引起相关不良反应, 包括出血及血小板减少等^[4]。局部枸橼酸抗凝(regional citrate anticoagulation, RCA)具有局部抗凝特性, 对机体凝血功能无影响, 且对血小板生成及功能也无影响^[5]。目前RCA已在临床上不断应用, 但关于RCA用于肝衰竭患者人工肝治疗中的研究报道相对较少。鉴于此, 本研究选取68例肝衰竭患者临床资料, 观察RCA在辅助肝衰竭患者人工肝治疗中的应用效果, 具体报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析2019年1月至2022年12月于赣州蓉江新区人民医院和赣州市第五人民医院接受治疗的68例肝衰竭患者临床资料, 依据抗凝方式的不同将其分为对照组(33例)与观察组(35例)。观察组患者男性19例, 女性16例; 年龄36~76岁, 平均(51.29±5.09)岁; 体质指数(body mass index, BMI)18.2~26.8 kg·m⁻², 平均(22.43±1.12) kg·m⁻²; 肝衰竭分期: 早期9例, 中期15例, 晚期11例; 肝硬化27例。对照组患者男性17例, 女性16例; 年龄35~78岁, 平均(52.07±5.11)岁; BMI 18.1~26.9 kg·m⁻², 平均(22.38±1.10) kg·m⁻²; 肝衰竭分期: 早期9例, 中期14例, 晚期10例; 肝硬化26例。两组患者一般资料比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。本研究经医院伦理委员会批准(伦理审批编号: ZK201812-2号)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 肝衰竭诊断依据《肝衰竭诊治指南(2012年版)》^[6]; (2) 患者均可耐受人工肝治疗; (3) 患者临床资料较为完善; (4) 年龄≥18岁;

[收稿日期] 2023-08-11

[作者简介] 马志坚, 男, 主治医师, 主要研究方向是重症医学。

(5) 患者及家属知情并同意本研究。

1.2.2 排除标准 (1) 合并免疫缺陷性疾病; (2) 合并其他严重的肝外器官慢性疾病; (3) 合并恶性肿瘤; (4) 有器官移植史。

1.3 方法

两组患者均接受系统的内科治疗, 包括保肝、维持水、电解质及酸碱平衡与卧床休息等, 必要时采用利尿、人血白蛋白输注等治疗。两组均采用人工肝血浆置换支持治疗, 采用 TPE2000 血浆分离器、prismaflex 血滤机, 血浆分离速度、血流速度、血浆置换量分别为 20~30 mL·min⁻¹、100~130 mL·min⁻¹、2000~2500 mL, 治疗时间 2~2.5 h·次⁻¹, 每次采用等量血浆置换。

1.3.1 对照组 应用肝素钠注射液(华北制药股份有限公司, 国药准字 H20153264) 抗凝, 采用 10~20 mg 肝素钠注射液封管, 维持量 2~6 mg·h⁻¹, 治疗 24~72 h。

1.3.2 观察组 应用枸橼酸钠抗凝剂(四川南格尔生物科技有限公司, 国药准字 H20058912) 抗凝, 初始输注速率 200 mL·h⁻¹, 并对滤器后 Ca²⁺ 浓度进行监测, 依据监测结果对枸橼酸钠抗凝剂输注速率进行调整, 维持滤器后 Ca²⁺ 浓度为 0.25~0.35 mmol·L⁻¹。并静脉滴注 40 mL 10% 葡萄糖酸钙注射液与 100 mL 5% 葡萄糖注射液, 维持体内血清 Ca²⁺ 浓度为 1.0~1.2 mmol·L⁻¹, 治疗 24~72 h。

1.4 观察指标

观察两组患者凝血指标、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、透析时长及不良反应发生情况。(1) 凝血指标。分别于治疗前、治疗后 12 h 时采集患者 3 mL 血液标本, 采用凝血分析仪(日本 SYSMEX 公司, CS-5100 型) 检测凝血功能指标, 包括活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)。(2) TBIL。分别于治疗前、治疗后 12 h 时采集患者 3 mL 血液标本, 采用全自动生化分析仪(武汉尚宜康健科技有限公司, KEA-TR100 型) 检测 TBIL。(3) 透析时长、不良反应。统计两组患者透析时长及不良反应(血小板减少、皮肤黏膜出血、消化道出血、酸碱中毒) 发生情况。

1.5 统计学分析

采用 SPSS 22.0 软件进行数据处理, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 *t* 检验, 计数资料用百分比表示, 采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者凝血指标比较

治疗后, 两组患者 APTT、PT 及 TT 均短于治疗前, FIB 高于治疗前; 且观察组患者 APTT、PT 及 TT 均短于对照组, FIB 高于对照组, 差异具有统计学意义(*P* < 0.05), 见表 1。

表 1 两组患者凝血指标比较

($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	时间	APTT/s	FIB/g·L ⁻¹	PT/s	TT/s
对照组	33	治疗前	63.28 ± 15.20	1.28 ± 0.45	32.54 ± 8.67	43.65 ± 11.49
		治疗后	52.27 ± 11.31 ^a	1.98 ± 0.63 ^a	21.19 ± 5.39 ^a	31.64 ± 9.31 ^a
观察组	35	治疗前	62.65 ± 15.05	1.32 ± 0.46	32.09 ± 8.35	44.08 ± 11.25
		治疗后	40.95 ± 9.43 ^{ab}	2.49 ± 0.78 ^{ab}	17.52 ± 5.07 ^{ab}	23.76 ± 7.42 ^{ab}

注: APTT—活化部分凝血活酶时间; FIB—纤维蛋白原; PT—凝血酶原时间; TT—凝血酶时间。与同组治疗前比较, ^a*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^b*P* < 0.05。

2.2 两组患者 TBIL 水平及透析时长比较

观察组患者透析时长为 (56.63 ± 10.09) h, 长于对照组 (49.16 ± 6.82) h, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。治疗后, 两组患者 TBIL 水平低于治疗前, 且观察组低于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 2。

表 2 两组患者 TBIL 水平比较 ($\bar{x} \pm s$, mmol·L⁻¹)

组别	<i>n</i>	TBIL	
		治疗前	治疗后
对照组	33	365.41 ± 97.16	281.64 ± 69.32 ^c
观察组	35	367.08 ± 95.43	239.57 ± 54.19 ^{cd}

注: TBIL—总胆红素。

与同组治疗前比较, ^c*P* < 0.05; 与对照组治疗后比较, ^d*P* < 0.05。

2.3 两组患者不良反应发生率比较

观察组患者不良反应总发生率为 8.57%, 低于对照组的 30.30%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05), 见表 3。

表 3 两组患者不良反应发生率比较 [*n*(%)]

组别	<i>n</i>	血小板减少	皮肤黏膜出血	消化道出血	酸碱中毒	总发生
对照组	33	2(6.06)	3(9.09)	3(9.09)	2(6.06)	10(30.30)
观察组	35	1(2.86)	1(2.86)	0(0.00)	1(2.86)	3(8.57) ^c

注: 与对照组比较, ^c*P* < 0.05。

3 讨论

肝衰竭属于一种严重的肝病症候群, 肝衰竭发病机制复杂, 目前其具体发病机制尚未完全明晰。肝衰竭的

治疗手段包括内科综合治疗、肝脏移植及人工肝治疗等，人工肝是利用体外循环装置暂时替代肝脏功能^[7]。目前人工肝在肝衰竭治疗中的重要性已获临床认可，人工肝治疗优势在于其治疗过程的连贯性，能够为过渡到肝移植或患者恢复等创造条件^[8]。但在人工肝治疗中，需要使用足够的抗凝剂抑制凝血级联反应，以保障持久与顺利的血液流动^[9]。目前临床上针对采用何种抗凝方案尚无确切定论。

目前体外系统中使用的抗凝剂包括肝素与RCA，肝素是临床上最为常用的抗凝方法，具有疗效快、价格实惠及代谢时间短等优点，但肝素抗凝会对患者的凝血功能造成损伤，诱发出血及血小板减少等不良反应，甚至危及患者生命安全^[10]。RCA剂属于体外血液循环区域抗凝方法，无需全身抗凝，故对患者体内的凝血功能影响较小^[11]。本研究结果显示，治疗后，两组患者APTT、PT及TT均短于治疗前，FIB高于治疗前；且观察组患者APTT、PT及TT均短于对照组，FIB高于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者透析时长长于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后，两组患者TBIL水平低于治疗前，且观察组低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者不良反应总发生率低于对照组，差异具有统计学意义($P < 0.05$)；提示对肝衰竭患者人工肝治疗中采用RCA效果优于肝素，有利于改善患者的凝血功能，降低TBIL水平，延长透析时长，减少不良反应发生率。肝素通过抑制血小板黏附聚集及与抗凝血酶III结合灭活凝血因子Xa等阻止凝血，抗凝效果良好，但其会诱发血小板减少及出血，导致滤器管路凝血，缩短透析时长^[12]。RCA可实现体外循环抗凝，是指在体外循环引血端将枸橼酸钠泵入，将体外循环 Ca^{2+} 浓度维持在 $0.2 \sim 0.4 \text{ mmol} \cdot L^{-1}$ ，并可将葡萄糖酸钙泵入，将 Ca^{2+} 浓度升至正常范围，对体内凝血功能无影响，可降低出血发生风险^[13]。RCA通过整合 Ca^{2+} 发挥抗凝作用，使游离的 Ca^{2+} 降低，对凝血瀑布效应的多个过程进行抑制^[14]。有研究指出，肝衰竭患者会出现三羧酸循环障碍，使用RCA中可能会存在枸橼酸代谢障碍，导致酸中毒^[15]。但枸橼酸可在肌肉、肾脏、肝脏中通过三羧酸循环被分解为水与二氧化碳，故枸橼酸不仅可在肝脏中代谢，还可在有线粒体细胞中进行三羧酸循环代谢枸橼酸，故发生酸碱中毒风险较低。虽然本研究中得出肝衰竭患者人工肝治疗中采用RCA效果优于肝素，可为肝衰竭患者人工肝治疗中抗凝剂的选择提供指导。但本研究也存在不足，即本研究为回顾性分析且仅纳入68例肝衰竭患，样本量较少，故还有待后期开展大样本量的前瞻性研究深入分析。

综上所述，肝衰竭患者人工肝治疗中采用RCA效果

良好，有利于改善患者凝血功能，降低TBIL水平，延长透析时长，减少不良反应发生率。

[参考文献]

[1] 杨淑娟, 田臻, 何英利, 等. 慢加急性肝衰竭发病诱因及其对预后的影响 [J]. 临床肝胆病杂志, 2020, 36 (1): 128-131.

[2] 朱龙川, 曾敬科, 袁桂才, 等. 慢加急性肝衰竭前期患者是人工肝治疗的生存优势人群: 一项多中心回顾性研究 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (19): 2434-2439.

[3] 闫国胜, 张宏涛, 鲁杨, 等. 血浆吸附治疗肝衰竭肝素抗凝方案的临床研究 [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30 (7): 716-721.

[4] 许艳, 陈芳, 王颖, 等. 血浆吸附序贯血浆置换人工肝模式治疗肝衰竭应用局部枸橼酸抗凝的护理 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2019, 26 (6): 685-687.

[5] 高超, 杨雯, 吴亿. 枸橼酸钠抗凝在出血高风险患者行DFPP治疗中的效果观察 [J]. 重庆医学, 2023, 52 (1): 31-33, 38.

[6] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版) [J]. 中华移植杂志(电子版), 2013, 7 (1): 48-56.

[7] 黄威, 章子旭. 人工肝血浆置换联合DPMAS对HBV相关慢加亚急性肝衰竭miRNA-155水平影响及其作用机制 [J]. 中华医院感染学杂志, 2023, 33 (4): 547-551.

[8] 张雪, 张亮, 汤善宏. 中性粒细胞-淋巴细胞比值及其动态变化在人工肝治疗乙肝相关慢加急性肝衰竭预后的评估价值 [J]. 实用医学杂志, 2022, 38 (18): 2341-2345.

[9] 邹鹏飞, 屠明敏, 戴霞红, 等. 小剂量阿加曲班与低分子肝素在李氏人工肝治疗中抗凝疗效及安全性比较 [J]. 中华临床感染病杂志, 2019, 12 (3): 201-205.

[10] 李红, 卫飞燕, 邓春青, 等. 小剂量阿加曲班补救治疗人工肝治疗中出现的肝素介导性血小板减少症1例 [J]. 中华肝脏病杂志, 2021, 29 (12): 1198-1200.

[11] 韦秋菊, 谌靖霞, 简乐茵, 等. 危重患儿枸橼酸局部抗凝连续肾脏替代治疗非计划下机影响因素分析 [J]. 护理学报, 2023, 30 (18): 60-64.

[12] 马元吉, 许艳, 白浪, 等. 肝素钠与枸橼酸钠封管液在人工肝治疗肝衰竭患者的应用比较 [J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23 (1): 66-69.

[13] 蒋龙, 郭仁楠, 张大权, 等. 局部枸橼酸抗凝技术在ICU急性肾损伤患者连续性肾脏替代治疗中的临床应用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (3): 333-337.

[14] 王炜, 李月红, 武向兰, 等. 不同含钙浓度透析液用于简化枸橼酸抗凝血液透析的前瞻性自身交叉对照研究 [J]. 中国血液净化, 2023, 22 (9): 672-674.

[15] 刘钊, 曾一千, 袁娇, 等. 实施简化枸橼酸抗凝后稀释连续性静脉-静脉血液透析滤过治疗时滤后游离钙靶目标校正的研究 [J]. 临床肾脏病杂志, 2022, 22 (3): 209-213.