

2 种枸橼酸抗凝方法在甲状旁腺切除术后患者血液透析治疗中的应用效果

王春燕, 余天驰, 蔡根莲, 周华芳, 叶慧娟
(浙江大学医学院附属第一医院 肾病中心, 浙江 杭州, 310006)

摘要: **目的** 比较 2 种枸橼酸抗凝方法在甲状旁腺切除术后患者血液透析治疗中的应用效果。**方法** 回顾性分析 58 例甲状旁腺切除术后血液透析患者的临床资料, 患者均采用 4% 枸橼酸抗凝治疗(共 98 例次)。将采用滤器前泵入 4% 枸橼酸 300 mL/h 血液透析治疗的 34 例(50 例次)患者纳入对照组, 将采用滤器前泵入 4% 枸橼酸 250 mL/h, 同时静脉壶端泵入 4% 枸橼酸 50 mL/h 的“两段法”血液透析治疗的 24 例(48 例次)患者纳入观察组。比较 2 组血液透析治疗前后钙离子(Ca^{2+})、碳酸氢根离子(HCO_3^-)、钠离子(Na^+)、pH 值水平, 并比较 2 组透析器和透析管路凝血级别。**结果** 透析前, 2 组 Na^+ 、 Ca^{2+} 、 HCO_3^- 、pH 值水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 透析后, 2 组 Na^+ 、 HCO_3^- 、pH 值水平均高于透析前, 差异有统计学意义($P<0.05$), 2 组 Ca^{2+} 水平与透析前比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 透析后, 观察组 Na^+ 水平高于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$), 2 组间 Ca^{2+} 、 HCO_3^- 、pH 值水平比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。2 组透析器凝血及透析管路凝血情况比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 与传统枸橼酸抗凝方式比较, 枸橼酸“两段法”抗凝方式安全有效, 可显著降低静脉壶凝血发生率, 保证 4 h 透析时间, 改善透析效果。

关键词: 枸橼酸抗凝; 甲状旁腺切除术; 低钙血症; 透析器; 透析管路; 凝血

中图分类号: R 473.5; R 473.6 文献标志码: A 文章编号: 1672-2353(2021)15-075-04 DOI: 10.7619/jcmp.20210963

Application of two citrate anticoagulation methods in hemodialysis treatment after parathyroidectomy

WANG Chunyan, YU Tianchi, CAI Genglian, ZHOU Huafang, YE Huijuan

(Kidney Disease Center, the First Hospital Affiliated to School of Medicine of Zhejiang University, Hangzhou, Zhejiang, 310006)

Abstract: **Objective** To compare the effects of two citrate anticoagulant methods in patients with hemodialysis after parathyroidectomy. **Methods** Clinical data of 58 patients with hemodialysis after parathyroidectomy was retrospectively analyzed, and they received 4% citrate anticoagulant therapy for 98 times. A total of 34 patients(50 times) pumped with 300 mL/h of 4% citrate before the filter were selected as control group, while the other 24 patients(48 times) were treated with "two-stage" citrate anticoagulant method, in which 250 mL/h of 4% citrate was pumped before the filter and 50 mL/h of 4% citrate was pumped into the intravenous pot. The levels of calcium ion (Ca^{2+}), bicarbonate ion (HCO_3^-), sodium ion (Na^+) and pH values were compared between the two groups before and after hemodialysis. The coagulation levels of the two groups of dialyzer and dialysis line were compared. **Results** Before dialysis, there were no significant differences in Na^+ , Ca^{2+} , HCO_3^- and pH value between two groups ($P>0.05$). After dialysis, HCO_3^- , Na^+ and pH value in two groups were higher compared with treatment before ($P<0.05$), but there was no significant difference in Ca^{2+} level between the two groups ($P>0.05$). After dialysis, the Na^+ level in the observation group was higher than that in the control group($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the HCO_3^- , Ca^+ and pH value between the two groups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in the coagulation conditions of dialyzer and dialysis pipeline

between two groups ($P < 0.05$). **Conclusion** Compared with the traditional anticoagulation method of citrate, the “two-stage method” of citrate anticoagulation method is safe and effective, which can significantly reduce the incidence of coagulation in venous pot, ensure dialysis time for 4 h, and improve the effect of hemodialysis therapy.

Key words: citrate anticoagulation; parathyroidectomy; hypocalcemia; dialyzer; dialysis pipeline; blood coagulation

血液透析是慢性肾衰竭患者临床救治的主要治疗措施,个体化选择合适的抗凝剂和剂量,维持血液在透析管路和透析器中的流动状态,可使血液透析顺利实施,保障血液透析的安全性和有效性^[1]。枸橼酸抗凝作为近年来较受推崇的一种新型抗凝方式,其抗凝机制主要是通过即时螯合血清中的游离钙,从而阻断钙离子(Ca^{2+})依赖的凝血因子的凝血反应而发挥局部抗凝作用,应用于血液透析治疗中具有良好的抗凝效果和安全性^[2],但其使用方法和剂量尚无统一标准^[3]。研究^[4-5]证实,采用滤器前和静脉壶端分段输注不同剂量枸橼酸钠的“两段法”抗凝方法,可明显减少静脉壶凝血,避免患者血液透析治疗被迫提前中断和体外循环管路中的血液丢失。甲状旁腺切除术后低钙血症发生率为 97%^[6],患者需要常规大量补钙。研究^[7-8]表明,枸橼酸钠抗凝治疗时采用 1.5 mmol/L 含钙透析液,可补充体外循环中被枸橼酸抗凝螯合的游离 Ca^{2+} ,还可避免甲状旁腺切除术后患者体内 Ca^{2+} 水平降低。本研究回顾性分析本院血液净化中心 2017 年 4 月—2020 年 3 月收治的 58 例甲状旁腺切除术后早期(≤ 5 d)患者的临床资料,患者均采用枸橼酸和 1.5 mmol/L 含钙透析液进行血液透析治疗,观察并比较 2 种枸橼酸抗凝方法的应用效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料

58 例维持性血液透析继发甲状旁腺功能亢进患者均在本院接受甲状旁腺切除术,并进行枸橼酸体外抗凝血液透析治疗(共 98 例次)。纳入标准:①年龄 $>18 \sim <70$ 岁者;②无肝功能异常,无低氧血症或组织灌注不足低血压者;③术后 1 周内不宜采用肝素或低分子肝素抗凝者;④血管通路为动静脉内瘘或长期/临时中心静脉血液透析导管,血流量满足透析需求 $250 \sim 300$ mL/min 者;⑤术后均置入中心静脉导管(CVC)为甲状旁腺功能亢进术后静脉补钙专用静脉通路者;⑥

治疗前签署枸橼酸抗凝治疗知情同意书者。将采用单纯滤器前枸橼酸抗凝的 34 例患者纳入对照组,男 18 例,女 16 例,平均年龄(52.44 ± 13.06)岁,共透析 50 例次。将采用滤器前和静脉壶同时进行枸橼酸抗凝治疗的 24 例患者纳入观察组,男 15 例,女 9 例,平均年龄(50.23 ± 9.03)岁,共透析 48 例次。2 组患者性别构成、年龄情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 治疗设备:费森尤斯 4008S 透析机或金宝 AK96 透析机,高通量透析器,标准血液净化体外循环管路,输液泵(SN-1600V),微量注射泵(WZS-50F6)。患者均采用统一的透析液集中供液配方,透析液 Ca^{2+} 浓度 1.5 mmol/L、钾离子(K^{+})浓度 3.0 mmol/L、碳酸氢根离子(HCO_3^{-})浓度 28 mmol/L、钠离子(Na^{+})浓度 135 mmol/L,透析液流速 500 mL/min。抗凝剂为 4% 枸橼酸钠抗凝剂。

1.2.2 透析方案:所有患者均采用高通量血液透析治疗模式和 1.5 mmol/L 含钙透析液。对照组采用常规枸橼酸抗凝方式,透析开始时自管路滤器前用输液泵持续泵入 4% 枸橼酸 300 mL/h,血流量 250 mL/min^[1]。观察组采用已被证实安全、有效的“两段法”枸橼酸抗凝方式^[4-5],即血液透析前在线调整透析液 HCO_3^{-} 浓度 $22 \sim 24$ mmol/L,透析开始时,自管路滤器前用输液泵持续泵入 4% 枸橼酸 250 mL/h,同时在滤器后静脉壶端用微量泵持续泵入 4% 枸橼酸 50 mL/h,透析结束前 30 min 停止输入,血流量 $250 \sim 300$ mL/min,设置超滤量时增加枸橼酸的输入量,以保证患者的液体平衡。

1.2.3 相关数据收集及血气采集方法:上机前、治疗开始后每小时及治疗结束时从血路管动脉端(枸橼酸输入前)采集血气进行分析,监测体内 Ca^{2+} 水平,及时调整补钙速度,通路为颈部深静脉置管,使外周血 Ca^{2+} 水平维持在 $1.00 \sim 1.35$ mmol/L。比较 2 组血液透析治疗前后

Ca²⁺、HCO₃⁻、Na⁺、pH 值水平。

1.2.4 透析器及管路凝血分级：①透析器凝血情况分级包括 0 级（抗凝好，透析器无凝血或只有几丝）、1 级（透析器有几缕凝血）、2 级（透析器成束凝血）、3 级（透析器凝血超过 1/3）、4 级（透析器凝血超过 1/2）和 5 级（全部凝血）。②血液透析管路凝血情况分级包括 0 级（抗凝好，血路管没有凝血）、1 级（血路管有小血块）、2 级（血路管有大血块）、3 级（严重凝血，必须更换透析器管路）^[9]。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 25.0 统计学软件分析数据，符合正态分布的计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示，组间比较采用独立样本 *t* 检验，组内比较采用配对样本 *t* 检验，计数资料以[*n*(%)]表示，比较采用 χ^2 检验，例次小于 5 时，采用 Fisher 精确检验。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 透析前后相关监测指标水平比较

透析前，2 组 Na⁺、Ca²⁺、HCO₃⁻、pH 值水平

比较，差异均无统计学意义(*P* > 0.05)；透析后，2 组 Na⁺、HCO₃⁻、pH 值水平均高于透析前，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，2 组 Ca²⁺ 水平与透析前比较，差异均无统计学意义(*P* > 0.05)；透析后，观察组 Na⁺ 水平高于对照组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，2 组间 Ca²⁺、HCO₃⁻、pH 值水平比较，差异均无统计学意义(*P* > 0.05)。见表 1。

2.3 透析器和透析管路凝血情况比较

对照组发生透析管路 3 级凝血 10 例次，透析器 4~5 级凝血 2 例次，提前下机。观察组发生透析管路 3 级凝血 1 例次，透析器无 4~5 级凝血发生。2 组间透析管路凝血、透析器凝血情况比较，差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。见表 2。

3 讨论

“两段法”枸橼酸抗凝方式安全性较好。枸橼酸抗凝是通过螯合体外循环中的 Ca²⁺，使凝血过程受到抑制，进入人体的枸橼酸钠通过三羧酸循环迅速被代谢为 HCO₃⁻，最终代谢为二氧化碳和水。枸橼酸钠分子量小于 300，通过高通量

表 1 2 组透析治疗前后相关监测指标水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	时点	Na ⁺ /(mmol/L)	pH 值	HCO ₃ ⁻ /(mmol/L)	Ca ²⁺ /(mmol/L)
对照组(<i>n</i> = 50)	透析前	135.30 ± 2.93	7.39 ± 0.06	23.78 ± 2.75	1.06 ± 0.08
	透析后	136.76 ± 2.27*	7.44 ± 0.07*	26.56 ± 2.17*	1.07 ± 0.07
观察组(<i>n</i> = 48)	透析前	136.13 ± 3.27	7.38 ± 0.04	23.31 ± 2.71	1.04 ± 0.13
	透析后	139.40 ± 2.05*#	7.45 ± 0.04*	26.30 ± 1.91*	1.09 ± 0.07

n 为透析例次。Na⁺：钠离子；HCO₃⁻：碳酸氢根离子；Ca²⁺：钙离子。与透析前比较，**P* < 0.05；与对照组比较，#*P* < 0.05。

表 2 2 组透析管路和透析器凝血情况比较[*n*(%)]

组别	透析管路凝血			透析器凝血			
	0~1 级	2 级	3 级	0~1 级	2 级	3 级	4~5 级
对照组(<i>n</i> = 50)	21(42.00)	19(38.00)	10(20.00)	35(70.00)	11(22.00)	2(4.00)	2(4.00)
观察组(<i>n</i> = 48)	31(64.58)	16(33.33)	1(2.08)	23(47.92)	15(31.25)	10(20.83)	0
<i>P</i>		0.019			0.011		

n 为透析例次。

透析可清除约 80%^[10]，进入体内的枸橼酸较少，安全性好。需要注意的是，使用 1 mmol 的枸橼酸钠抗凝，将使体内增加 3 mmol Na⁺、3 mmol Ca²⁺ 和 6 mmol HCO₃⁻^[11]，有可能导致机体出现代谢性碱中毒和高钠血症^[11-12]，与本研究 2 组透析前后 pH 值、HCO₃⁻、Na⁺ 水平差异有统计学意义(但均在正常范围内)的结果一致。因此，“两段法”枸橼酸抗凝方式应用于甲状旁腺切除术后患者的血液透析治疗过程中，可使电解质波动保持在安全范围内。

本研究显示，透析结束时，观察组与对照组的 Ca²⁺、pH 值、HCO₃⁻ 水平比较，差异均无统计学意义(*P* > 0.05)，观察组 Na⁺ 水平高于对照组，差异有统计学意义(*P* < 0.05)，但均在正常范围内，并未增加高钠血症和代谢性碱中毒的风险。因此，与传统枸橼酸抗凝方式相比，“两段法”枸橼酸抗凝方式通过在线调整透析液碱基可以保证甲状旁腺切除术后患者各项关键性生化指标在血液透析治疗中保持在正常范围内。本研究中，2 组甲状旁腺切除术后患者透析前后均未发生低

钙血症,这可能与 1.5 mmol/L 含钙透析液以及血钙监测有关。与对照组相比,采用“两段法”枸橼酸抗凝的观察组并未增加低钙血症的发生,临床应用具有安全性。

“两段法”枸橼酸抗凝方式可有效降低体外循环凝血风险。本研究结果显示,“两段法”枸橼酸抗凝方式明显降低了静脉壶凝血概率,且透析器无 4 级及以上凝血现象发生。由此表明,与传统枸橼酸抗凝方式相比,使用“两段法”枸橼酸抗凝方式可以降低静脉壶凝血的发生率,显著降低由于血液透析体外循环凝血而中断治疗的风险。

“两段法”枸橼酸抗凝方式可提高患者透析充分性。相关研究^[13-15]证明,增加血液透析时血液流量是提高患者透析充分性的首选重要途径。对于短时间(4 h)的透析治疗来说,只要 Ca^{2+} 浓度有所降低,凝血功能得到部分抑制,就能满足透析治疗的抗凝要求^[10]。临床通常推荐的枸橼酸抗凝治疗方案中,血流量数值与枸橼酸流量数值的比值为 1:(1.2~1.5)。本研究中,透析患者的血流量为 250~300 mL/min,其数值是枸橼酸流量(250 mL/h)数值的 1.0~1.2 倍,不仅达到了临床透析治疗的目标,也提高了透析充分性。

综上所述,甲状旁腺切除术后血液透析患者采用增加滤器后(静脉壶端)持续小剂量泵入枸橼酸钠治疗的“两段法”抗凝方式安全且有效,可显著降低静脉壶凝血的发生率,在未增加代谢性碱中毒及低钙血症风险的前提下有效降低了由于体外循环凝血而中断治疗的风险,还可提高患者透析充分性,满足患者对透析治疗的需求,促进术后康复。但本研究样本量较小,后续还需增加样本量进一步开展临床研究加以证实。

参考文献

[1] 陈香美. 血液净化标准操作规程(2020 版)[M]. 北京:人民军医出版社, 2020: 149-154.
[2] LIM E K, SEOW Y T, CHEN S E, et al. Simple citrate anti-

coagulation protocol for low flux haemodialysis[J]. BMC Nephrol, 2018, 19(1): 16.
[3] 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): 17-20.
[4] 胡华. 两段法枸橼酸抗凝血液透析与改良无肝素透析治疗尿毒症高危出血效果比较[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(5): 137-139.
[5] 罗雯慧, 陶玲玲, 程静. 两段法枸橼酸钠抗凝在高危出血患者血液透析中的应用[J]. 实用临床医学, 2019, 20(7): 76-78, 81.
[6] 史玉萍, 戎戈, 杨满, 等. 维持性血液透析继发性甲状旁腺功能亢进患者甲状旁腺切除术后严重低钙血症危险因素分析[J]. 中国血液净化, 2019, 18(12): 830-833.
[7] 张永志, 吴岚, 毕晓红, 等. 枸橼酸钠抗凝在血液滤过治疗中的临床观察[J]. 临床肾脏病杂志, 2019, 19(9): 694-696.
[8] BROSETA J J, LÓPEZ-ROMERO L C, CERVERÓ A, et al. Improvements in inflammation and calcium balance of citrate versus acetate as dialysate buffer in maintenance hemodialysis: a unicentric, cross-over, prospective study[J]. Blood Purif, 2021: 1-7.
[9] 袁静, 应金萍, 王春燕, 等. 血液净化专科护士培训教程[M]. 浙江: 浙江大学出版社, 2019: 27-28.
[10] 刘司南, 陈林, 曹晓翼. 局部枸橼酸和无肝素两种抗凝方法在高危出血倾向血液透析中的应用[J]. 华西医学, 2019, 34(8): 928-932.
[11] 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): 279-282.
[12] 崔庆宏, 孙峰, 刘树元, 等. 急诊连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝应用情况的调查研究[J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32(5): 595-600.
[13] 侯国存, 孙秀丽, 殷娜, 等. 血流量和透析液流量对血液透析充分性的影响[J]. 国际泌尿系统杂志, 2018(6): 1000-1003.
[14] REES L. Assessment of dialysis adequacy: beyond urea kinetic measurements[J]. Pediatr Nephrol, 2019, 34(1): 61-69.
[15] MOMCIU B, CHAN C T. Evaluating dialysis adequacy: Origins, evolution, and future directions[J]. Semin Dial, 2020, 33(6): 468-474.

(本文编辑: 陆文娟)