

枸橼酸可改善脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗患者凝血功能和氧化应激指标

刘芳芳 张新峰 陈珊珊 马小民 刘自双*

首都医科大学附属北京康复医院老年康复中心,北京 100144

摘要 目的:探讨枸橼酸对脓毒症急性肾损伤肾脏替代治疗(CRRT)患者凝血功能及氧化应激的影响。方法:选取收治的 150 例脓毒症急性肾损伤 CRRT 患者为研究对象,按随机数字表分为对照组与观察组,各 75 例,均实施 CRRT。其中,对照组给予基础支持治疗+常规肝素抗凝,观察组给予基础支持治疗+常规肝素抗凝+枸橼酸。对比 2 组存活率、存活患者及中危、高危患者凝血功能、氧化应激指标变化,治疗期间出血发生率和导管血栓形成率。结果:观察组存活率明显高于对照组($P < 0.05$);2 组存活患者凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)逐渐缩短(P 均 < 0.05),3、7 d 后观察组存活患者、中危及高危患者 TT、PT 和 APTT 短于对照组(P 均 < 0.05);2 组存活患者、中危及高危患者治疗 7 d 后超氧化物歧化酶(SOD)升高,丙二醛(MDA)下降,且观察组 SOD 高于对照组,MDA 低于对照组(P 均 < 0.05);观察组出血发生率与对照组相近($P > 0.05$),前者导管血栓形成率明显低于后者($P < 0.05$)。结论:对脓毒症急性肾损伤 CRRT 患者给予枸橼酸不仅可提高存活率,还可改善凝血功能和氧化应激指标。

关键词 枸橼酸;脓毒症;急性肾损伤;肾脏替代治疗;凝血功能;氧化应激

中图分类号 R459.5 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220314

急性肾损伤是指在 1~7 d 内突然发生的,持续时间 > 24 h 的肾功能下降的临床综合征,以氮质血症、水电解质及酸碱失衡等为主要临床表现,多发生于严重脓毒症患者中^[1,2]。连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是脓毒症急性肾损伤患者中一种基础的治疗手段,可维持生理活动和代谢,但同时需要配合抗凝、控制氧化应激损伤等支持治疗方能提高生存率^[3,4]。常规肝素抗凝治疗虽有一定的作用,但患者出血风险高^[5]。枸橼酸在严重脓毒症患者 CRRT 治疗期间应用可发挥理想的抗凝效果^[6]。因此,本研究探讨 150 例脓毒症急性肾损伤 CRRT 患者枸橼酸局部抗凝的作用及安全性。

资料与方法

一般资料 选取首都医科大学附属北京康复医院 2014 年 1 月-2018 年 10 月收治的 150 例脓毒症急性肾损伤患者为研究对象,按照随机数字表分为对照组与观察组,各 75 例。其中,对照组男性 48 例、女性 27 例,年龄 41~76 岁,平均 (62.4 ± 6.9) 岁,急性生理学与慢性健康状态评估(acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)评分为 21~35 分,平均 (27.41 ± 4.06) 分,急性肾损伤严重程度:中度

39 例、重度 36 例;观察组男性 46 例、女性 29 例,年龄 40~77 岁,平均 (62.4 ± 6.9) 岁,APACHE II 评分为 21~35 分,平均 (27.38 ± 4.01) 分,急性肾损伤严重程度:中度 40 例、重度 35 例。2 组患者性别、年龄、APACHE II 评分比较,差异无统计学意义(P 均 > 0.05)。

纳入与排除标准 纳入标准:①均确诊为脓毒症^[7];②均符合急性肾损伤的诊断标准^[8];③均符合 CRRT 指征,均有出血风险。排除标准:①合并其它类型并发症,如休克等;②伴有其它类型危及生命安全的危急重症,如严重创伤、急性心脑血管病等;③罹患恶性肿瘤;④伴有严重出血性疾病,如食管胃底静脉曲张等;⑤存在药物滥用史;⑥合并其它类型系统性疾病,如呼吸系统等;⑦伴有原发性血液系统疾病者。本研究经医院伦理委员会批准,患者或家属均知情并签署同意书。

方法 2 组均给予常规治疗,包括心肺支持、液体复苏、营养支持、抗感染、调节水电解质紊乱、监护与稳定生命体征等。

对照组给予 CRRT+常规肝素治疗:经右颈内静脉或右股动脉将双腔静脉导管置入,建立静脉通路。采用德国金宝 Prismaflex-113080 型血滤机实施 CRRT 治疗,置换液为 batter 置换液,调节置换液中的电解

* 通信作者:刘自双, E-mail:1774332663@qq.com, 地址:北京石景山八大处西下庄

质浓度。稀释注入置换液,流速设置为 40 mL/(kg·h),血流量 150~200 mL/min。测定中心静脉压,并设定超滤率和超滤量等参数。采用普通肝素抗凝,首次剂量 2 000~3 000 U,追加输入,速度 500~100 U/h,血液回路输入鱼精蛋白,并给予普通肝素,二者比例设置为 1:1,透析期间采用生理盐水对管道进行冲洗。CRRT 治疗 8~10 h/次,血流量设置为 150~200 mL/min,脱水量 200~300 mL/h。

观察组给予 CRRT+常规肝素+枸橼酸治疗,其中 CRRT 与常规肝素治疗方法与对照组完全相同,取 4% 的枸橼酸钠溶液经管路动脉端输注,并由管路静脉端输入 10% 葡萄糖酸钙,输入速度分别设置为 180 mL/h、5.5 mmol/h,滤器后游离钙控制在 0.25~0.50 mmol/L,可适当调整输入速度。

2 组患者均持续治疗,以治疗 7d 作为观察时间节点。

观察指标

1. 对比 2 组患者存活率,均统计治疗 7 d 后的存活率;
2. 对比 2 组存活患者治疗前及治疗 3、7 d 后凝血功能变化:包括凝血酶时间(thrombin time,TT)、凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial prothrombin time,APTT),分别于上述时刻点采用深圳迈瑞科技有限公司生产的 ExC810 型全自动凝血分析仪检测;
3. 对比 2 组患者不同时刻存活患者及中危、高危患者凝血功能变化;
4. 对比 2 组存活患者及中危、高危患者治疗前后氧化应激指标变化,包括超氧化物歧化酶(superoxide dismutase,SOD)、丙二醛(malondialdehyde,MDA),分别于治疗前后采用美国贝克曼库尔特公司生产的

AU480 型全自动生化分析仪检测;

5. 对比 2 组患者治疗期间出血发生率和导管血栓形成率。

统计学分析 采用 SPSS 24.0 统计学软件,计量资料以($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以百分数(%)表示,采用 χ^2 检验,若任一计数资料为 1~5,则需进行校正;若一理论频数为 0,则需进行 Fisher 精确检验。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

2 组患者存活率 观察组和对照组存活率分别为 74.67%(56/75)、54.67%(41/75),观察组明显高于对照组(校正 = 6.565, $P=0.010$)。观察组 19 例死亡患者中有 8 例并发多器官功能衰竭,6 例死于严重脓毒症,5 例死于休克;对照组 34 例死亡患者中有 15 例并发多器官功能衰竭,11 例死于严重脓毒症,8 例死于休克。

2 组不同时刻存活患者凝血功能变化 观察组、对照组治疗 3 d 内分别有 5 例、10 例死亡,治疗 3~7 d 内分别有 14 例、24 例死亡。2 组存活患者在各时刻 TT、PT 和 APTT 逐渐缩短(P 均 <0.05),且 3、7d 后观察组短于对照组(P 均 <0.05),见表 1。

2 组不同时刻中危和高危患者凝血功能变化 2 组中危、高危患者在各时刻 TT、PT 和 APTT 逐渐缩短(P 均 <0.05),且 3、7 d 后观察组中危、高危患者 TT、PT 和 APTT 短于对照组(P 均 <0.05),见表 2、3。

2 组存活患者治疗前及治疗 7 d 后氧化应激变化 2 组存活患者治疗 7 d 后 SOD 升高,MDA 下降,且观察组 SOD 高于对照组,MDA 低于对照组(P 均 <0.05),见表 4。

表 1 2 组不同时刻存活患者凝血功能变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TT(s)	PT(s)	APTT(s)
观察组				
治疗前	75	29.39±4.12	26.87±2.01	65.12±5.18
3 d 后	70	23.97±2.97 ^{*#}	20.20±1.52 ^{*#}	56.89±4.92 ^{*#}
7 d 后	56	21.22±3.06 ^{*#△}	17.15±2.02 ^{*#△}	50.18±4.86 ^{*#△}
对照组				
治疗前	75	28.36±4.09	26.83±1.99	65.20±5.22
3 d 后	65	26.02±3.05 [#]	24.26±1.82 [#]	60.37±5.24 [#]
7 d 后	41	24.36±3.10 ^{#△}	22.24±2.04 ^{#△}	55.59±4.97 ^{#△}

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[#] $P<0.05$;与 3 d 后比较,[△] $P<0.05$

表 2 2 组不同时刻中危患者凝血功能变化化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TT(s)	PT(s)	APTT(s)
观察组				
治疗前	39	29.41 ± 4.13	26.59 ± 2.20	65.33 ± 5.24
3 d 后	39	21.20 ± 3.00 ^{*#}	18.70 ± 1.32 ^{*#}	54.20 ± 4.97 ^{*#}
7 d 后	41	18.74 ± 3.05 ^{*#△}	16.94 ± 2.01 ^{*#△}	48.92 ± 4.89 ^{*#△}
对照组				
治疗前	40	28.39 ± 4.10	26.76 ± 2.10	65.24 ± 5.25
3 d 后	35	23.12 ± 3.04 [#]	22.18 ± 1.91 [#]	57.56 ± 5.30 [#]
7 d 后	24	22.35 ± 3.07 ^{#△}	20.80 ± 2.06 ^{#△}	53.40 ± 4.91 ^{#△}

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与 3 d 后比较,[△] $P < 0.05$

表 3 2 组不同时刻高危患者凝血功能变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	TT(s)	PT(s)	APTT(s)
观察组				
治疗前	36	29.37 ± 4.09	27.17 ± 1.99	64.89 ± 5.15
3 d 后	31	27.45 ± 2.95 ^{*#}	22.09 ± 1.48 ^{*#}	60.27 ± 4.90 ^{*#}
7 d 后	15	28.00 ± 1.14 ^{*#△}	17.72 ± 2.00 ^{*#△}	53.62 ± 4.81 ^{*#△}
对照组				
治疗前	35	28.33 ± 4.07	26.91 ± 1.97	65.15 ± 5.21
3 d 后	30	29.40 ± 3.01 [#]	26.69 ± 1.79 [#]	63.65 ± 5.21 [#]
7 d 后	17	27.20 ± 1.01 ^{#△}	24.27 ± 2.01 ^{#△}	58.68 ± 4.92 ^{#△}

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$;与 3 d 后比较,[△] $P < 0.05$

表 4 2 组存活患者治疗前及治疗 7 d 后氧化应激变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SOD(U/mL)	MDA(mmol/L)
观察组			
治疗前	75	86.92 ± 7.10	9.75 ± 1.80
7 d 后	56	119.28 ± 10.20 ^{*#}	5.52 ± 1.54 ^{*#}
对照组			
治疗前	75	86.83 ± 7.15	9.71 ± 1.82
7 d 后	41	95.63 ± 8.95 [#]	6.98 ± 1.62 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$

2 组中危、高危患者治疗前及治疗 7d 后后氧化应激变化 2 组中危、高危患者治疗 7 d 后 SOD 升高,MDA 下降,且观察组中危、高危 SOD 高于对照组,MDA 低于对照组(P 均 < 0.05),见表 5、6。

表 5 2 组中危患者治疗前及治疗 7 d 后氧化应激变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SOD(U/mL)	MDA(mmol/L)
观察组			
治疗前	39	86.98 ± 7.14	9.74 ± 1.79
7d 后	41	125.74 ± 11.65 ^{*#}	5.03 ± 1.42 ^{*#}
对照组			
治疗前	40	86.85 ± 7.11	9.70 ± 1.80
7d 后	24	98.89 ± 10.40 [#]	6.20 ± 1.60 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$

表 6 2 组高危患者治疗前及治疗 7 d 后氧化应激变化($\bar{x} \pm s$)

组别	例	SOD(U/mL)	MDA(mmol/L)
观察组			
治疗前	36	86.86 ± 7.08	9.76 ± 1.80
7d 后	15	101.62 ± 10.12 ^{*#}	6.86 ± 1.46 ^{*#}
对照组			
治疗前	35	86.81 ± 7.03	9.72 ± 1.89
7d 后	17	91.03 ± 10.02 [#]	8.08 ± 1.65 [#]

注:与对照组比较,* $P < 0.05$;与本组治疗前比较,[#] $P < 0.05$

2 组治疗期间出血发生率 观察组有 3 例鼻黏膜出血、4 例胃黏膜出血;对照组有 3 例鼻黏膜出血、2 例胃黏膜出血。观察组出血发生率为 9.33%(7/75),对照组为 6.67%(5/75)。观察组出血发生率与对照组相近(校正 = 0.091, $P = 0.763$)。

观察组有 1 例导管血栓形成,对照组有 7 例导管血栓形成。观察组导管血栓形成率为 1.33%(1/75),对照组为 9.33%(7/75),观察组导管血栓形成率明显低于对照组(校正 = 4.754, $P = 0.029$)。

讨 论

氧化应激反应主要由脓毒症发生导致病原体大

量释放炎症介质,心脏收缩功能障碍,肾脏血流量减少和血管内皮损伤等病理改变所致,是肾脏组织发生缺血性坏死的主要病因^[9-11]。此外,脓毒症急性肾损伤患者实施 CRRT 治疗期间可出现凝血功能异常,导管部位血栓形成的风险也高。因此减轻应激反应、调节凝血功能也是脓毒症急性肾损伤患者 CRRT 治疗期间的必要措施。

本研究显示,观察组存活率高于对照组,治疗3、7 d 后 2 组存活患者的凝血功能指标显著改善,且观察组明显优于对照组,在中危、高危患者中的对比结果一致,可知枸橼酸可提高此类脓毒症急性肾损伤患者的存活率,改善其凝血功能,且对中危、高危患者的作用一致。枸橼酸是机体代谢的中间产物,枸橼酸局部给药可形成枸橼酸根离子,进而与血清离子钙发生络合反应,生成可溶性的枸橼酸钙,抑制凝血酶原向凝血酶的转化,进而可调节患者的凝血功能^[12,13]。在枸橼酸治疗的过程中生成的枸橼酸钙大多均会被清除,从而保证获得良好的抗体外循环的效果^[14]。

此外,本次研究还发现治疗后 2 组血清 SOD、MDA 水平显著改善,且观察组优于对照组,在 2 组中危、高危患者中的对比结果一致,可知枸橼酸治疗可有效减轻脓毒症急性肾损伤患者的氧化应激反应,且与疾病危险程度一致。枸橼酸治疗期间可抑制机体血清中的补体激活,改善透析膜的生物相容性,可减少粒细胞中弹力酶、转铁蛋白等因子的释放,并且对于炎性介质及氧自由基的释放均有显著的抑制作用,因而枸橼酸治疗还兼具减轻炎症反应,控制氧化应激反应的作用^[15,16]。观察组出血发生率与对照组相近,导管血栓形成率低于对照组,表明枸橼酸治疗可显著减少导管血栓形成事件,且不会明显增加出血风险。

在脓毒症急性肾损伤 CRRT 患者中给予枸橼酸不仅有助于提高存活率,还可改善机体的凝血功能和氧化应激反应,且可减少导管血栓形成事件,亦不会显著增加出血。

参考文献

- 何强,陈江华.脓毒症的急性肾损伤[J].中华肾脏病杂志,2006,22(11):655-657.

- 李晨辉,王念慈,刘颖,等.脓毒症急性肾损伤诊疗进展[J].内科急危重症杂志,2021,27(5):422-427.
- Genga KR, Trinder M, Kong HJ, et al. CETP genetic variant rs1800777 (allele A) is associated with abnormally low HDL-C levels and increased risk of AKI during sepsis[J]. Sci Rep,2018,8(1):16764.
- Anghan H, Sethi P, Soneja M, et al. Clinical and laboratory features associated with acute kidney injury in severe malaria[J]. Indian J Crit Care Med,2018,22(10):718-722.
- Pickkers P, Mehta RL, Murray PT, et al. Effect of human recombinant alkaline phosphatase on 7-day creatinine clearance in patients with sepsis-associated acute kidney injury: a randomized clinical trial[J]. JAMA,2018,320(19):1998-2009.
- 赵丹,梁锋鸣,严洁.局部枸橼酸抗凝对脓毒症急性肾损伤血液滤过患者免疫功能的影响[J].生物医学工程与临床,2017,21(3):294-297.
- 姚咏明,盛志勇,林洪远,等.脓毒症定义及诊断的新认识[J].中华危重病急救医学,2004,16(6):321-324.
- 杨莉.急性肾损伤[J].中华检验医学杂志,2011,34(5):476-480.
- Tanwar RS, Agarwal D, Gupta RK, et al. Characteristics and outcome of postpartum acute kidney injury requiring dialysis: A single-center experience from North India[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2018,29(4):837-845.
- Hall A, Crichton S, Varrier M, et al. suPAR as a marker of infection in acute kidney injury - a prospective observational study [J]. BMC Nephrol,2018,19(1):191.
- Nawaz S, Afzal K. Pediatric acute kidney injury in North India: A prospective hospital-based study [J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2018,29(3):689-697.
- Liet JM, Allain-Launay E, Gaillard-LeRoux B, et al. Regional citrate anticoagulation for pediatric CRRT using integrated citrate software and physiological sodium concentration solutions [J]. Pediatr Nephrol,2014,29(9):1625-1631.
- 王海波,王笑然,丁文森,等.局部枸橼酸钠抗凝连续性肾替代治疗中可通过管路采血监测钙浓度[J].内科急危重症杂志,2021,27(4):320-323,327.
- Whelan SP, Carchman EH, Kautza B, et al. Polymicrobial sepsis is associated with decreased hepatic oxidative phosphorylation and an altered metabolic profile[J]. J Surg Res,2014,186(1):297-303.
- 张颖萍,秦龙,刘秋旻,等.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].实用老年医学,2017,40(4):370-372.
- Murray EC, Deighan C, Geddes C, et al. Taurolidine-citrate-heparin catheter lock solution reduces staphylococcal bacteraemia rates in haemodialysis patients[J]. QJM,2014,107(12):995-1000.

(2019-03-10 收稿 2022-02-28 修回)