

影像学定位,超声是一种公认的无创、经济、快捷、可重复性强的检查手段,高频探头结合彩色多普勒对病灶的检出率可达 90.0%^[3],但对于位置较深、体积较小的病灶及异位病灶,超声检查存在一定局限性。Ozkaya 等^[4]在最近发表的研究中,推荐联合使用超声和核素显像来诊断甲状旁腺病灶。顾佳磊等^[5]报道联合使用超声和核素显像来诊断甲状旁腺病灶,可使诊断病灶的敏感性上升至 93.9%,与单独行核素显像比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。因此甲状旁腺术前定位应联合各种影像学定位,术前手术医生与影像学医生充分沟通,对术中寻找甲状旁腺有重要作用。

3.3 本组复发病例再次手术后骨痛及瘙痒症状消失,睡眠及精神状态改善,血清 iPTH 水平稳定在正常范围,血钙值较正常范围低,但通过静脉或者口服钙剂补充,低钙血症也可控,因此尿毒症 SHPT 术后

复发的重症患者,手术治疗仍是有效方法,手术应切除全部残留甲状旁腺组织,避免 SHPT 反复发作。

参考文献

- 1 Chen HH, Lin CJ, Wu CJ, et al. Chemical ablation of recurrent and persistent secondary hyperparathyroidism after subtotal parathyroidectomy[J]. Ann Surg, 2011, 253(4): 786 - 790.
- 2 Chen J, Zhou QY, Wang JD. Comparison between subtotal parathyroidectomy and total parathyroidectomy with autotransplantation for secondary hyperparathyroidism in patients with Chronic renal failure: A Meta-Analysis[J]. Horm Metab Res, 2015, 47(9): 643 - 651.
- 3 Rumack CM. American diagnostic radiology residency and fellowship programmes[J]. Ann Acad Med Singap, 2011, 40(3): 126 - 131.
- 4 Ozkaya M, Elboga U, Sahin E, et al. Evaluation of conventional imaging techniques on preoperative localization in primary hyperparathyroidism[J]. Bosn J Basic Med Sci, 2015, 15(1): 61 - 66.
- 5 顾佳磊, 王佳峰, 赏金标. 甲状腺外科手术中甲状旁腺的识别与保护[J]. 中国肿瘤, 2015, 24(6): 466 - 470.

[收稿日期 2018-04-13][本文编辑 谭毅]

课题研究 · 论著

无首剂肝素抗凝连续性肾脏替代治疗在高出血风险急性肾损伤患儿中的疗效

李广波, 厉洪江, 刘翠华

基金项目: 郑州市卫生科技发展计划项目(编号:20140515)

作者单位: 450018 河南, 郑州大学附属儿童医院(河南省儿童医院, 郑州儿童医院)肾脏风湿科

作者简介: 李广波(1980-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 儿童肾脏风湿疾病的诊治。E-mail: lgb0304@163.com

通讯作者: 刘翠华(1966-), 女, 医学硕士, 主任医师, 研究方向: 儿童肾脏风湿疾病的诊治。E-mail: lch123@126.com

[摘要] **目的** 探讨无首剂肝素抗凝在高出血风险急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)患儿实施连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)中的有效性和安全性。**方法** 选择 22 例行 CRRT 治疗的高出血风险急性肾损伤患儿, 随机分为无首剂肝素抗凝组(11 例, 行 CRRT 33 例次)和无肝素组(11 例, 行 CRRT 38 例次)。两组均采用持续性静脉-静脉血液透析滤过模式, 监测治疗前后血肌酐、凝血功能指标变化。记录患者生命体征、血滤器凝血情况及临床出血事件。**结果** 两组患儿治疗后血肌酐均显著下降, 无首剂肝素抗凝组下降明显高于无肝素组[(80.2 ± 8.5)% vs (70.3 ± 10.5)%, $P < 0.05$]; 无首剂肝素抗凝组平均治疗时间为(18.2 ± 6.6)h, 无肝素组为(10.5 ± 3.5)h, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。与治疗前比较, 两组患者治疗后凝血功能均无明显变化(均 $P > 0.05$)。两组患者治疗过程中生命体征稳定, 均无出血事件发生。**结论** 高出血风险急性肾损伤患者行 CRRT 时, 无首剂肝素抗凝模式安全、有效。

[关键词] 急性肾损伤; 连续性肾脏替代治疗; 无首剂肝素抗凝; 出血风险

[中图分类号] R 725.8 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2018)12-1212-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2018.12.10

Efficacy of continuous renal replacement therapy without anticoagulation of calparine for children with acute kidney injury at high risk of bleeding LI Guang-bo, LI Hong-jiang, LIU Cui-hua. Department of Nephropathy and Rheumatology, Children's Hospital Affiliated to Zhengzhou University (Henan Children's Hospital, Children's Hospital of Zhengzhou City), Henan 450018, China

[Abstract] Objective To explore the advantages and disadvantages of anticoagulation without calparine in continuous renal replacement therapy (CRRT) for children with acute kidney injury (AKI) at high risk of bleeding.

Methods Twenty-two children with AKI at high risk of bleeding were treated with CRRT and they were randomly divided into two groups: anticoagulation without calparine group (11 case, 33 times of CRRT) and heparin-free group (11 case, 38 times of CRRT). Continuous veno-venous hemodialysis filtration (CVVHDF) mode was employed on both groups. The serum creatinine, function of the coagulation system were monitored before and after CVVHDF. The vital signs, dialyser clotting and the incidence of bleeding episodes were recorded in the patients during treatment.

Results The serum levels of creatinine decreased significantly after treatment in both groups, but the reduction rate was obviously higher in the anticoagulation without calparine group than that in the heparin-free group [(80.2 ± 8.5)% vs (70.3 ± 10.5)%, $P < 0.05$]. The average duration of CVVHDF treatment was (18.2 ± 6.6)h in the anticoagulation without calparine group and (10.5 ± 3.5)h in the heparin-free group, with a significant difference between the two groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the function of the coagulation system between pre- and post-CVVHDF in both groups ($P > 0.05$). The vital signs were stable and no bleeding episodes were found in all the patients in the two groups. **Conclusion** Anticoagulation without calparine is safe and effective for CRRT in children with acute kidney injury at high risk of bleeding.

[Key words] Acute kidney injury (AKI); Continuous renal replacement therapy (CRRT); Anticoagulation without calparine; Bleeding risk

目前在重症监护病房,有超过 20.0% 的患者需要肾脏替代治疗 (renal replacement therapy, RRT), 持续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 是首选的技术^[1]。在 CRRT 过程中, 体外有效的抗凝是保障血液净化治疗顺利进行的基本条件之一, 有很多种全身的或局部的抗凝方式可供选择。在世界范围内, 普通肝素是最常用的抗凝剂。然而全身应用肝素最常见的不良反应是出血和肝素诱导的血小板减少, 特别是对于有活动性出血者。成人患者推荐应用局部枸橼酸抗凝, 但因其操作过程相对繁琐, 在国内儿科患者中并未能推广应用。对于存在凝血机制障碍, 特别是对于有活动性出血需要进行 CRRT 的急性肾损伤 (acute kidney injury, AKI) 患儿, 选择何种抗凝剂及抗凝模式一直是儿科医师的一大难题。本研究采用无首剂肝素抗凝 CRRT 治疗高出血风险急性肾损伤取得了较好的治疗效果, 现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2014-07 ~ 2017-07 在我院行 CRRT 治疗的 AKI 3 期患儿, 同时存在高危出血风险, 共入选 22 例, 其中男 13 例, 女 9 例, 平均年龄 (6.5 ± 4.2) 岁。按照随机数字表法将患者分为两组, 分别给予无首剂肝素抗凝和无肝素治疗。高危出血指存在活动性出血或出血倾向, 不宜应用常规

肝素法抗凝。所有入选患儿均由本人或家属签署知情同意书。无首剂肝素抗凝组 11 例, 行 CRRT 33 例次。原发病为严重脓毒血症 6 例, 感染中毒性休克 3 例, 百草枯中毒 2 例。高危出血原因为凝血功能障碍 5 例, 严重血小板减少症 4 例, 消化道出血 1 例, 呼吸道黏膜出血 1 例。无肝素组 11 例, 行 CRRT 38 例次。原发病为严重脓毒血症 7 例, 感染中毒性休克 2 例, 中毒 2 例。高危出血原因凝血功能障碍 4 例, 严重血小板减少症 4 例, 消化道出血 2 例, 呼吸道黏膜出血 1 例。两组临床资料比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 CRRT 方式及抗凝方法

1.2.1 CRRT 方式 CRRT 采用连续性静脉-静脉血液透析滤过模式, 治疗持续时间 8 ~ 24 h。颈内静脉或股静脉留置单针双腔导管建立血管通路。所用机型为瑞典金宝 Gambro Prismaflex, 体重 < 20 kg, 滤器选择 Prismaflex M60 (瑞典金宝, AN69, 膜面积 0.6 m²); 体重 > 20 kg, 滤器选择 Prismaflex M100 (瑞典金宝, AN69, 膜面积 0.9 m²)。血滤器不复用, 血流速度为 3 ~ 5 ml/(kg · min)。透析液速度 25 ~ 35 ml/(kg · h), 置换液速度 35 ~ 50 ml/(kg · h), 前稀释方式输入。

1.2.2 抗凝操作方法 无首剂肝素抗凝组: 先采用 12 500 U/L 的肝素盐水进行闭路循环, 并浸泡 30 min, 透析前用不含肝素的生理盐水冲洗, 肝素首剂为 0,

维持剂量为 15 ~ 25 U/(kg · h), CRRT 开始后每间隔 2 ~ 4 h 监测凝血功能, 根据活化部分凝血酶原时间 (APTT) 调整肝素维持的剂量, 治疗结束前 30 ~ 60 min 停止追加肝素。无肝素组: 先采用 12 500 U/L 的肝素盐水进行闭路循环, 并浸泡 20 min, 透析前用不含肝素的生理盐水冲洗, 血液净化过程中每 30 ~ 60 min 给予生理盐水 100 ~ 200 ml 冲洗管路和滤器^[2]。冲洗的液体在超滤时超滤掉, 以保证患者的液体平衡。未达治疗剂量, 血滤器发生凝血达 III 级, 则更换滤器继续治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效监测 检测每次 CRRT 治疗前后 (每次 CRRT 治疗时间长短不等) 血肌酐 (serum creatinine, Scr) 下降率, 肌酐下降率 = (Scr 前 - Scr 后) / Scr 前, 其中 Scr 前、Scr 后分别表示 CRRT 治疗前、CRRT 治疗后 Scr 浓度。Scr 测定采用贝克曼库尔特 AU5800 生化分析仪, 用肌氨酸氧化酶法进行测定。

1.3.2 抗凝效果监测 观察滤器外观变化, 判断滤器是否发生凝血。滤器凝血判断标准: 0 级为血滤器无凝血或数条纤维凝血; I 级为血滤器少部分纤维凝血; II 级为血滤器半数以上纤维凝血; III 级为血滤器大部分纤维凝血。

1.3.3 安全性监测 两组患者治疗前后检测凝血功能 (Sysmex CA-1500 全自动凝血分析仪检测), 包括凝血酶原时间 (PT)、APTT、凝血酶时间 (TT)、纤维蛋白原 (FIB)。无首剂肝素抗凝组每 2 ~ 4 h 检测凝血功能, 从而调整肝素维持的剂量。治疗过程中每小时记录生命体征, 包括呼吸、心率、血压。观察患者治疗后 24 h 有无出血事件或原有出血有无加重。

1.4 统计学方法 应用 SPSS17.0 统计软件进行数

表 2 两组患儿治疗前后凝血功能检测结果比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(s)		APTT(s)		TT(s)		FIB(g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
无首剂肝素抗凝组	11	14.2 ± 2.1	14.6 ± 2.5	46.8 ± 4.5	45.7 ± 13.8	22.3 ± 3.5	20.6 ± 4.2	3.6 ± 1.8	3.5 ± 1.6
无肝素组	11	13.8 ± 1.8	14.0 ± 2.2	46.1 ± 12.6	46.7 ± 12.4	21.8 ± 4.5	22.0 ± 4.6	3.5 ± 1.9	3.3 ± 1.2
<i>t</i>	-	0.170	0.490	0.200	0.090	0.120	0.440	0.450	0.350
<i>P</i>	-	0.870	0.630	0.850	0.930	0.900	0.670	0.660	0.730

2.4 两组患儿生命体征及出血事件比较 两组患儿在治疗过程中, 呼吸、心率、血压比较稳定, 无明显低血压发生。两组均未出现新发出血或原有出血加重患儿。

3 讨论

3.1 CRRT 在肾脏性疾病和非肾脏性疾病治疗上

据分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用 *t* 检验, 计数资料用例数表示, 组间比较采用 χ^2 检验, *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿治疗前后 Scr 变化比较 无首剂肝素抗凝组治疗前 Scr 为 (376.2 ± 20.5) μmol/L, 治疗后为 (75.2 ± 12.0) μmol/L, 较治疗前明显下降 (*P* < 0.05), Scr 下降率为 (80.2 ± 8.5)%。无肝素组治疗前 Scr 为 (372.5 ± 10.3) μmol/L, 治疗后为 (96.2 ± 13.4) μmol/L, 较治疗前亦有明显下降 (*P* < 0.05), Scr 下降率为 (70.3 ± 10.5)%。两组 Scr 下降率比较差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。

2.2 两组血滤器凝血情况比较 无首剂肝素抗凝组平均治疗时间为 (18.2 ± 6.6) h, 无肝素组为 (10.5 ± 3.5) h, 差异有统计学意义 (*P* < 0.05)。无首剂肝素抗凝组均应用一个血滤器完成单次治疗, 无肝素组 CRRT 38 例次共应用血滤器 42 个。无首剂肝素抗凝组血滤器 II 级以上凝血明显少于无肝素组 (*P* < 0.05)。见表 1。

表 1 两组血滤器凝血情况比较 (*n*)

组别	例数	分级	
		0 ~ I 级	II ~ III 级
无首剂肝素抗凝组	33	31	2
无肝素组	42	3	39

注: 两组比较, $\chi^2 = 56.178, P = 0.000$

2.3 两组患儿治疗前后凝血功能检测结果比较 两组患儿治疗后与同组治疗前相比, 凝血功能检查 PT、APTT、TT 和 FIB 差异均无统计学意义 (*P* > 0.05)。见表 2。

均具有重要的抢救治疗作用, 在重症医学科 (ICU) 以及其他科室广泛应用, AKI 是重症监护病房患者的常见并发症。在重症监护病房病人中, AKI 的发病率超过了 50%, 相关的死亡率随着 AKI 的严重程度而增加^[3]。目前 CRRT 被用作重症监护室 AKI 的标准治疗方法, 尤其适合于血流动力学不稳定的

患者^[4], CRRT作为一种体外循环治疗模式,多数情况下需要抗凝治疗,有几种方法可用于保持体外循环管路顺利运行,包括普通肝素全身应用、生理盐水冲洗、凝血酶抑制剂和枸橼酸盐等^[5]。抗凝治疗的目的在于:(1)维持血液在血管通路和透析器中的流动状态,保证血液净化的顺利实施;(2)预防因血液净化引起血液凝血因子活化所诱发的血栓栓塞性疾病;(3)防止血液净化过程中血液所诱发的炎症反应,提高血液净化的生物相容性。

3.2 目前CRRT最广泛应用的抗凝剂仍是普通肝素。杨从山等^[6]调查发现所有患者中普通肝素是使用频率最高的抗凝剂,占48.0%。普通肝素是分子质量在4 000~40 000的黏多糖硫酸酯,药用制剂分子质量多在12 000~15 000,其抗血栓与抗凝血活性与分子质量大小有关。分子质量越大抗凝活性(抗凝血因子Ⅱa作用)越强,而抗血栓活性(抗凝血因子Xa、抑制凝血活化的作用)越弱。普通肝素主要通过抗凝血酶Ⅲ结合,增强抗凝血酶Ⅲ灭活丝氨酸蛋白酶类的凝血因子Ⅱa、Xa、IXa和XIa发挥作用,其中最主要的作用靶标为Ⅱa因子和Xa因子^[7],从而发挥抗凝血作用。

3.3 全身肝素抗凝是CRRT抗凝模式中使用频率最高的抗凝方法,其可以避免凝管和中断CRRT治疗,但也存在并发机体出血及肝素诱导的血小板减少症的风险^[6]。治疗方案中推荐先给首剂负荷剂量,随后再持续输注维持剂量,首剂肝素用量不足是导致透析器凝血的主要原因,首剂肝素必须达到足够剂量才能抑制凝血的发生。血液净化的凝血反应为瀑布效应,凝血一旦启动将产生凝血放大效应,因此在血液进入透析管路及滤器时充分阻断凝血反应最为重要。对于低出血风险且没有肝素使用禁忌证的患者,建议使用小剂量普通肝素抗凝。有弥散性血管内凝血或血小板减少症的患者,要下调肝素剂量和APTT目标^[8]。本研究对于存在高出血风险的患儿,肝素首剂为零,只用小剂量肝素维持治疗,结果发现采用无首剂肝素抗凝模式较无抗凝模式可以更好地改善肾功能。

3.4 本文结果显示,两组对患儿的凝血功能均无明显影响,无肝素抗凝治疗相对于无首剂肝素抗凝治疗则容易出现体外循环管路及滤器凝血,从而导致治疗中断,不得已更换滤器,使患者的经济负担加

重。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,从而影响滤器的使用时间,临床中我们通常会增加血流速度预防血液凝固,国外研究证实在CRRT过程中增加血流速度,不能延长滤器的使用时间^[9]。国内学者认为CRRT的置换液、滤器半透膜、血流速度等因素均对出凝血系统的多个环节产生影响^[10]。本研究在高出血风险AKI患者行CRRT时,采用小剂量肝素维持,较无抗凝组可以明显延长滤器使用时间,治疗后监测凝血功能与治疗前相比无明显变化,无新发出血事件。

综上所述,在高出血风险的AKI患儿行CRRT时,无首剂肝素抗凝模式安全、有效,值得在临床推广应用。

参考文献

- 1 Brandenburger T, Dimski T, Slowinski T, et al. Renal replacement therapy and anticoagulation [J]. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2017, 31(3): 387-401.
- 2 Nongnuch A, Tangsujaritvijit V, Davenport A. Anticoagulation for renal replacement therapy for patients with acute kidney injury [J]. *Minerva Urol Nefrol*, 2016, 68(1): 87-104.
- 3 Schwenger V, Kindgen-Milles D, Willam C, et al. Extracorporeal renal replacement therapy in acute kidney injury: Recommendations from the renal section of the DGIN, ÖGIAIN and DIVI [J]. *Med Klin Intensivmed Notfmed*, 2018, 113(5): 370-376.
- 4 Hanafusa N. Application of continuous renal replacement therapy: what should we consider based on existing evidence? [J]. *Blood Purif*, 2015, 40(4): 312-319.
- 5 Dirkes S, Wonnacott R. Continuous Renal Replacement Therapy and Anticoagulation: What Are the Options? [J]. *Crit Care Nurse*, 2016, 36(2): 34-41.
- 6 杨从山, 杨毅, 黄力维, 等. 重症医学科连续性肾脏替代治疗应用现状调查分析 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(39): 3151-3155.
- 7 黄琪, 孙雪峰. 维持性血液透析的抗凝剂: 选择普通肝素还是低分子肝素 [J]. *中国血液净化*, 2015, 14(1): 60-62.
- 8 李敏侠, 李月红, 蔡广研. 连续性肾脏替代治疗抗凝方式的选择 [J]. *临床内科杂志*, 2017, 34(4): 227-229.
- 9 Fealy N, Aitken L, du Toit E, et al. Faster Blood Flow Rate Does Not Improve Circuit Life in Continuous Renal Replacement Therapy: A Randomized Controlled Trial [J]. *Crit Care Med*, 2017, 45(10): e1018-e1025.
- 10 陈显峰, 汤展宏. 无肝素连续性肾脏替代治疗重症患者的血凝因素研究 [J]. *内科*, 2010, 5(2): 176-177.

[收稿日期 2018-05-20][本文编辑 杨光和]