

局部枸橼酸抗凝在肝切除术后急性肾损伤连续性肾脏替代治疗中临床疗效评价

张春 林婷 张靖垚 梁欢 邱莹 李娜 高洁 王文静

刘司南 王铮 蒋红利 刘昌

710061 陕西西安,西安交通大学第一附属医院肝胆外科ICU(张春、林婷、张靖垚、邱莹、李娜、高洁、王文静、刘司南、王铮、刘昌),急诊科(梁欢),血液净化科(蒋红利)

通讯作者:刘昌,Email:eyrechang@126.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2018.08.013

【摘要】 目的 评价局部枸橼酸抗凝(RCA)在肝切除术后急性肾损伤(AKI)连续性肾脏替代治疗(CRRT)中的临床效果及安全性。方法 回顾性分析2013年1月19日至2018年1月19日西安交通大学第一附属医院肝胆外科重症加强治疗病房(ICU)收治的肝切除术后发生AKI需进行床旁CRRT治疗患者的临床资料。根据不同抗凝方式将患者分为无抗凝组(NA组)、低分子肝素(LMHA)组和RCA组。观察患者围手术期一般资料,CRRT治疗前后肾功能、内环境、电解质及凝血功能等指标,CRRT治疗过程中滤器使用时间和数目以及不良事件(出血、频繁滤器凝血、代谢性碱中毒、代谢性酸中毒、低钙血症、枸橼酸蓄积等)发生情况;采用Kaplan-Meier生存曲线分析首套滤器使用寿命。结果 共纳入67例患者,其中NA组11例,LMHA组25例,RCA组31例。3组患者性别、年龄、基础疾病、病因(肿瘤)、术前肝功能Child-Pugh A或B级、CT血管成像(CTA)、血清肌酐(SCr)、血清胱抑素C(Cys C)、麻醉分级、手术方式,术中出血、输血、低血压及低血压持续时间,以及术后发生循环衰竭、肝功能不全和脓毒症等比较差异均无统计学意义,但RCA组ICU住院时间较LMHA组及NA组显著缩短($d: 8.16 \pm 2.24$ 比 10.48 ± 5.11 、 13.29 ± 6.64 , 均 $P < 0.05$)。与CRRT治疗前比较,RCA组及LMHA组CRRT治疗后能显著降低SCr、Cys C、乳酸(Lac)水平[SCr($\mu\text{mol/L}$): 89.02 ± 21.90 比 248.30 ± 55.32 , 105.10 ± 49.00 比 270.10 ± 156.00 ; Cys C(mg/L): 2.18 ± 0.95 比 2.94 ± 1.26 , 2.26 ± 0.76 比 3.07 ± 0.90 ; Lac(mmol/L): 2.21 ± 1.46 比 3.62 ± 1.73 , 2.37 ± 1.24 比 4.03 ± 1.69 , 均 $P < 0.05$],而LMHA组及NA组CRRT治疗后无明显影响血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)及活化部分凝血活酶时间(APTT)等指标[Hb(g/L): 85.4 ± 5.1 比 99.6 ± 23.6 , 80.0 ± 7.6 比 101.4 ± 7.8 ; PLT($\times 10^9/\text{L}$): 27.60 ± 8.22 比 62.04 ± 16.49 , 21.36 ± 3.91 比 61.45 ± 17.69 ; APTT(s): 63.07 ± 10.25 比 41.52 ± 3.65 , 49.56 ± 5.77 比 41.09 ± 3.45 , 均 $P < 0.05$],同时NA组CRRT治疗后Cys C水平明显升高,凝血酶原时间(PT)明显延长[Cys C(mg/L): 3.59 ± 0.64 比 2.29 ± 0.51 , PT(s): 26.41 ± 2.43 比 23.64 ± 1.92 , 均 $P < 0.05$]。RCA组、LMHA组、NA组CRRT滤器使用时间及数目差异也有统计学意义($h: 60.52 \pm 8.82$, 31.04 ± 7.03 , 13.73 ± 6.26 , $F = 183.412$, $P < 0.001$; 个: 2.03 ± 0.60 , 3.12 ± 0.73 , 4.64 ± 1.29 , $F = 45.933$, $P < 0.001$);同时RCA组出现的严重不良事件较LMHA组、NA组明显减少[出血(例): 0比4、7, $\chi^2 = 23.961$, $P < 0.001$; 频繁滤器凝血(例): 1比10、11, $\chi^2 = 35.413$, $P < 0.001$]。Kaplan-Meier生存曲线分析显示,RCA组首套滤器使用寿命显著长于LMHA组及NA组($\chi^2 = 139.45$, $P < 0.05$)。结论 RCA应用于肝切除术后并发AKI患者进行CRRT治疗安全有效,能够显著延长滤器寿命并减少出血风险。

【关键词】 连续性肾脏替代治疗; 枸橼酸; 抗凝; 急性肾损伤; 肝切除术

基金项目:国家自然科学基金(81773128)

Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous renal replacement therapy in the presence of acute kidney injury after hepatectomy Zhang Chun, Lin Ting, Zhang Jingyao, Liang Huan, Di Ying, Li Na, Gao Jie, Wang Wenjing, Liu Sinan, Wang Zheng, Jiang Hongli, Liu Chang

Department of Surgical Intensive Care Unit, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China (Zhang C, Lin T, Zhang JY, Di Y, Li N, Gao J, Wang WJ, Liu SN, Wang Z, Liu C); Department of Emergency, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China (Liang H); Department of Blood Purification, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China (Jiang HL)

Corresponding author: Liu Chang, Email: eyrechang@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical effect and safety of regional citrate anticoagulation (RCA) in continuous renal replacement therapy (CRRT) for acute kidney injury (AKI) after hepatectomy. **Methods** A retrospective analysis of the clinical data of all patients with AKI after hepatectomy for CRRT admitted to surgical intensive care unit (ICU) of the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University from January 19th, 2013 to January 19th, 2018 was performed. According to the different anticoagulants, the patients were divided into no anticoagulant

group (NA group), low molecular heparin anticoagulation (LMHA) group and RCA group. The general data of patients during the perioperative period; renal function, the internal environment, electrolyte and blood coagulation function before and after CRRT; the filter time, the number of filters and adverse events (bleeding, frequent filter blood coagulation, metabolic alkalosis, metabolic acidosis, hypocalcemia, citrate accumulation, etc.) during CRRT were collected. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the life span of the first filter during different anticoagulation. **Results** A total of 67 cases were included in this study, including 11 in the NA group, 25 in the LMHA group and 31 in the RCA group. There was no significant difference in gender, age, underlying disease, etiology (tumor), Child-Pugh stage (A or B), CT angiography (CTA), basic renal function [serum creatinine (SCr), cystatin C (Cys C)], the American Society of Anesthesiologists (ASA) stage; surgical approach; intraoperative bleeding volume, blood transfusion, blood pressure, time of duration of low blood pressure; and postoperative circulatory failure, hepatic insufficiency and sepsis among three groups. However, the length of ICU stay in RCA group was significantly less than the LMHA group and NA group (days: 8.16 ± 2.24 vs. 10.48 ± 5.11 , 13.29 ± 6.64 , both $P < 0.05$). Compared with before CRRT, the levels of SCr, Cys C and Lac were significantly decreased in RCA group and LMHA group after CRRT [SCr ($\mu\text{mol/L}$): 89.02 ± 21.90 vs. 248.30 ± 55.32 , 105.10 ± 49.00 vs. 270.10 ± 156.00 ; Cys C (mg/L): 2.18 ± 0.95 vs. 2.94 ± 1.26 , 2.26 ± 0.76 vs. 3.07 ± 0.90 ; Lac (mmol/L): 2.21 ± 1.46 vs. 3.62 ± 1.73 , 2.37 ± 1.24 vs. 4.03 ± 1.69 , all $P < 0.05$]; in addition, LMHA group and NA group had significant effects on hemoglobin (Hb), platelet count (PLT) and activated partial thromboplastin time (APTT) after CRRT [Hb (g/L): 85.4 ± 5.1 vs. 99.6 ± 23.6 , 80.0 ± 7.6 vs. 101.4 ± 7.8 ; PLT ($\times 10^9/\text{L}$): 27.60 ± 8.22 vs. 62.04 ± 16.49 , 21.36 ± 3.91 vs. 61.45 ± 17.69 ; APTT (s): 63.07 ± 10.25 vs. 41.52 ± 3.65 , 49.56 ± 5.77 vs. 41.09 ± 3.45 , all $P < 0.05$]; at the same time, Cys C level and prothrombin time (PT) in the NA group after CRRT treatment were significantly increased compared with the others [Cys C (mg/L): 3.59 ± 0.64 vs. 2.29 ± 0.51 , PT (s): 26.41 ± 2.43 vs. 23.64 ± 1.92 , both $P < 0.05$]. Finally, the time of filters (hours: 60.52 ± 8.82 , 31.04 ± 7.03 , 13.73 ± 6.26 , $F = 183.412$, $P < 0.001$) and the number of filter during treatment (number: 2.03 ± 0.60 , 3.12 ± 0.73 , 4.64 ± 1.29 , $F = 45.933$, $P < 0.001$) in the RCA group, LMHA group and NA group had statistically significant difference. Meanwhile, the incidence of adverse events such as bleeding (0 vs. 4, 7, $\chi^2 = 23.961$, $P < 0.001$) and frequent filter coagulation (1 vs. 10, 11, $\chi^2 = 35.413$, $P < 0.001$) in RCA group was significantly lower than that in LMHA group and NA group. Kaplan-Meier survival analysis showed that the life time of the first filter in RCA group was significantly longer than that in LMHA group and NA group ($\chi^2 = 139.45$, $P < 0.05$). **Conclusion** The application of RCA in patients with AKI after hepatectomy during CRRT is safe and effective, which can significantly prolong the life of the filter and reduce the risk of bleeding.

【Key words】 Continuous renal replacement therapy; Citrate; Anticoagulation; Acute kidney injury; Hepatectomy

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81773128)

急性肾损伤(AKI)是肝切除术后严重的并发症之一,发生率10%~30%,可显著延长患者住院时间,增加病死率。连续性肾脏替代治疗(CRRT)具有稳定血流动力学、缓慢持续清除炎性介质、保持水和电解质及内环境稳定等优点,被广泛应用于AKI的治疗中^[1]。在CRRT治疗过程中,通常需要持续抗凝以防止体外循环管路和滤器凝血以达到治疗效果,传统的抗凝方式包括普通肝素及低分子肝素(LMHA),但因其出血风险高,同时可能引起肝素相关性血小板减少症(HIT),因此在围手术期CRRT抗凝的应用中受到极大限制^[2]。近来枸橼酸盐成为改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南推荐的首选抗凝剂^[3],但关于其的大部分研究主要针对脓毒症及内科患者,而针对外科手术尤其是肝切除术后CRRT治疗者的研究甚少,因肝切除术后机体多存在不同程度凝血功能障碍,出血风险较高,同时肝功能受损,在CRRT治疗时能否选择局部枸橼酸抗凝(RCA),尚不确定其安全性及可行性。本研究旨在通过对比不同抗凝方式在肝切除术后发生AKI进行CRRT治疗中的效果,评价RCA的临床疗效及安

全性,以期对外科术后CRRT的抗凝应用提供经验。

1 资料与方法

1.1 研究对象:选择2013年1月19日至2018年1月19日西安交通大学第一附属医院肝胆外科重症加强治疗病房(ICU)肝切除术后发生AKI接受床旁CRRT治疗的患者。

1.1.1 入选标准:年龄>18岁;符合术后AKI诊断标准^[3]并接受CRRT治疗者。

1.1.2 排除标准:妊娠期;术前存在基础肾脏疾病〔肾小球滤过率(eGFR)<60 mL·min⁻¹·m⁻²〕;术前接受长期透析治疗或出现AKI者。

1.1.3 伦理学:本研究符合医学伦理学标准,经医院伦理委员会审批(审批号:040217219),所有治疗及检测均获得过患者家属的知情同意。

1.2 分组:根据抗凝方式不同将患者分为无抗凝组(NA组)、LMHA组及RCA组。

1.3 治疗情况:所有患者均按照KDIGO指南AKI分级管理,术后发生AKI(1级)后进行功能性血流动力学监测与治疗,排除肾毒性药物使用,超声排除肾后性梗阻,经上述治疗后肾功能继续恶

化(AKI 2级或3级)者则行床旁CRRT治疗。所有患者均留置股静脉或颈内静脉临时透析导管(11.5F)建立血管通路,使用金宝PrismaFlex或贝朗B.Braun Diapact CRRT机器,采用连续静-静脉血液滤过(CVVH)前后稀释或前稀释模式,血流速度为180 mL/min(无抗凝及LMHA)或150 mL/min(RCA),置换液速度2000~2500 mL/h,起始处方治疗剂量 $25\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$,置换液为成品置换液(成都青山利康药业有限公司),超滤率 $25\sim 35\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{h}^{-1}$ 。根据患者的临床状况决定抗凝方案。

1.4 观察指标:收集患者一般资料,包括性别、年龄、基础疾病、病因、Child-Pugh分级、CT血管成像(CTA)、麻醉分级、手术方式、术中出血及输血、术后并发症、ICU住院时间;CRRT治疗前后血清肌酐(SCr)、血清胱抑素C(Cys C)、pH值、碳酸氢盐(HCO_3^-)、血清总钙(TCa)、离子钙(iCa^{2+})、 K^+ 、乳酸(Lac)、血红蛋白(Hb)、血小板计数(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT);滤器使用时间、滤器使用数目及不良事件发生情况。不良事件主要包括CRRT治疗过程中出血(引流管出血或色素进行性下降)、滤器凝血频繁更换($<24\text{ h}$)、酸碱平衡紊乱(代谢性碱中毒、代谢性酸中毒)、低钙血症($\text{血Ca}^{2+}<0.7\text{ mmol/L}$)、枸橼酸蓄积($\text{TCa}/\text{iCa}^{2+}$ 比值 >2.5)、急性肝损伤。

1.5 统计学方法:使用SPSS 18.0软件进行统计学分析。所有计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组内比较采用配对 t 检验或Wilcoxon检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验;首套滤器使用寿命采用Kaplan-Meier曲线及Log-rank检验。 $P<0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组患者围手术期一般资料比较(表1):共纳入67例肝切除术后发生AKI接受CRRT治疗的患者,其中NA组11例,LMHA组25例,RCA组31例。3组患者术前性别、年龄、基础疾病、病因(肿瘤)、肝功能Child-Pugh A或B级、CTA与否、基础肾功能(SCr、Cys C)、美国麻醉医师协会(ASA)麻醉分级、手术方式,术中是否出血、输血、低血压及低血压持续时间,术后出现循环衰竭、肝功能不全及脓毒症等比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),但RCA组ICU住院时间较LMHA组及NA组显著缩短(均 $P<0.05$)。

表1 不同抗凝方式3组肝切除术后发生AKI接受CRRT治疗的患者围手术期一般资料比较

指标	RCA组 (n=31)	LMHA组 (n=25)	NA组 (n=11)	χ^2 / F值	P值
性别(例,男/女)	18/13	14/11	5/6	0.532	0.773
年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	49.68 ± 7.19	51.68 ± 6.61	54.73 ± 4.31	2.459	0.091
基础疾病[例(%)]				0.352	0.842
高血压	7(22.6)	4(16.0)	3(27.3)		
糖尿病	6(19.4)	5(20.0)	2(18.2)		
病因[例(%)]				0.353	0.846
肿瘤	26(83.9)	21(84.0)	10(90.9)		
其他	5(16.1)	4(16.0)	1(9.1)		
术前					
Child-Pugh分级 (例,A/B级)	27/4	19/6	7/4	2.936	0.231
CTA[例(%)]	20(64.5)	13(52.0)	4(36.4)	2.770	0.252
SCr($\mu\text{mol/L}$, $\bar{x}\pm s$)	53.61 ± 10.97	51.52 ± 8.57	47.45 ± 9.10	1.605	0.215
Cys C(mg/L , $\bar{x}\pm s$)	0.67 ± 0.28	0.69 ± 0.27	0.64 ± 0.21	0.133	0.887
ASA分级[例(%)]				0.650	0.723
<3 级	19(61.3)	13(52.0)	7(63.6)		
≥ 3 级	12(38.7)	12(48.0)	4(36.4)		
手术方式[例(%)]				1.110	0.890
右半肝切除	19(61.3)	17(68.0)	8(72.7)		
扩大半肝切除	8(25.8)	4(16.0)	3(27.3)		
联合血管重建	11(35.5)	6(24.0)	4(36.4)		
术中					
出血(mL , $\bar{x}\pm s$)	1845 ± 821	2406 ± 1577	1722 ± 622	2.153	0.126
输血(mL , $\bar{x}\pm s$)	1418 ± 569	1549 ± 720	1870 ± 966	6.193	0.241
低血压[例(%)]	27(87.1)	22(88.0)	9(81.8)	0.265	0.882
低血压时间 (min , $\bar{x}\pm s$)	7.46 ± 2.56	8.78 ± 4.21	10.64 ± 5.17	3.481	0.071
术后[例(%)]					
循环衰竭	21(67.7)	18(72.0)	6(54.5)	1.064	0.593
肝功能不全	18(58.1)	17(68.0)	7(63.6)	0.589	0.745
脓毒症	14(45.2)	11(44.0)	5(45.5)	0.009	1.003
ICU住院时间 (d , $\bar{x}\pm s$)	8.16 ± 2.24	10.48 ± 5.11^a	13.29 ± 6.64^a	0.781	0.032

注:RCA组为局部枸橼酸抗凝组,LMHA组低分子肝素组,NA组为无抗凝组;AKI为急性肾损伤,CRRT为连续性肾脏替代治疗,CTA为CT血管成像,SCr为血清肌酐,Cys C为血清胱抑素C,ASA分级为美国麻醉医师协会麻醉分级,ICU为重症加强治疗病房;与RCA组比较,^a $P<0.05$

2.2 3组患者CRRT治疗前后肾功能、凝血、内环境及电解质指标比较(表2):CRRT治疗前,3组间pH值、Lac、PT差异有统计学意义(均 <0.05)。CRRT治疗后,3组间SCr、Cys C、pH值、 iCa^{2+} 、Lac、Hb、PLT、PT及APTT差异有统计学意义(均 <0.05)。与CRRT治疗前比较,RCA组及LMHA组治疗后能显著降低SCr、Cys C、Lac水平(均 $P<0.05$),而LMHA组及NA组治疗后可明显影响Hb、PLT及APTT水平(均 $P<0.05$),同时NA组治疗后Cys C明显升高,PT明显延长(均 $P<0.05$)。

表 2 不同抗凝方式 3 组肝切除术后发生 AKI 接受 CRRT 治疗的患者治疗前后肾功能、凝血、内环境及电解质指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	RCA 组 (n=31)	LMHA 组 (n=25)	NA 组 (n=11)	F 值	P 值
基础值					
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	53.61 ± 10.97	51.52 ± 8.57	47.45 ± 9.10	1.605	0.214
Cys C (mg/L)	0.67 ± 0.28	0.69 ± 0.27	0.64 ± 0.21	0.133	0.881
CRRT 治疗前					
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	248.30 ± 55.32	270.10 ± 156.00	288.40 ± 58.71	0.678	0.512
Cys C (mg/L)	2.94 ± 1.26	3.07 ± 0.90	2.29 ± 0.51	2.191	0.124
pH 值	7.387 ± 0.086	7.397 ± 0.075	7.295 ± 0.061	7.000	0.002
HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	21.87 ± 2.37	21.34 ± 1.94	21.45 ± 2.08	0.450	0.647
TCa (mmol/L)	1.829 ± 0.083	1.879 ± 0.123	1.829 ± 0.087	1.912	0.164
iCa ²⁺ (mmol/L)	0.865 ± 0.090	0.864 ± 0.085	0.866 ± 0.087	0.001	0.991
血 K ⁺ (mmol/L)	4.49 ± 0.79	4.29 ± 0.83	4.29 ± 0.85	0.510	0.601
Lac (mmol/L)	3.62 ± 1.73	4.03 ± 1.69	5.58 ± 3.29	3.767	0.033
Hb (g/L)	108.4 ± 22.6	99.6 ± 23.6	101.4 ± 7.8	1.266	0.289
PLT ($\times 10^9/L$)	63.32 ± 18.55	62.04 ± 16.49	61.45 ± 17.69	0.060	0.943
PT (s)	19.21 ± 4.98	18.88 ± 5.20	23.64 ± 1.92	4.344	0.027
APTT (s)	40.76 ± 2.98	41.52 ± 3.65	41.09 ± 3.45	0.365	0.696
CRRT 治疗后					
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	89.02 ± 21.90 ^a	105.10 ± 49.00 ^a	251.60 ± 39.41	83.400	<0.001
Cys C (mg/L)	2.18 ± 0.95 ^a	2.26 ± 0.76 ^a	3.59 ± 0.64 ^a	12.570	<0.001
pH 值	7.390 ± 0.029	7.391 ± 0.027	7.335 ± 0.079	8.565	<0.001
TCa (mmol/L)	1.793 ± 0.235	1.896 ± 0.054	1.851 ± 0.110	2.577	0.083
iCa ²⁺ (mmol/L)	0.838 ± 0.136	0.896 ± 0.064	0.925 ± 0.068	3.626	0.035
Lac (mmol/L)	2.21 ± 1.46 ^a	2.37 ± 1.24 ^a	5.10 ± 1.52	18.890	<0.001
Hb (g/L)	102.7 ± 8.8	85.4 ± 5.1 ^a	80.0 ± 7.6 ^a	57.620	<0.001
PLT ($\times 10^9/L$)	59.90 ± 10.28	27.60 ± 8.22 ^a	21.36 ± 3.91 ^a	45.400	<0.001
PT (s)	17.79 ± 1.15	18.50 ± 1.14	26.41 ± 2.43 ^a	158.300	<0.001
APTT (s)	41.21 ± 5.83	63.07 ± 10.25 ^a	49.56 ± 5.77 ^a	54.760	<0.001

注：RCA 组为局部枸橼酸抗凝组，LMHA 组低分子肝素组，NA 组为无抗凝组；AKI 为急性肾损伤，CRRT 为连续性肾脏替代治疗，SCr 为血清肌酐，Cys C 为血清胱抑素 C，HCO₃⁻ 为碳酸氢盐，TCa 为总钙，iCa²⁺ 为离子钙，Lac 为乳酸，Hb 为血红蛋白，PLT 为血小板计数，PT 为凝血酶原时间，APTT 为活化部分凝血活酶时间；与 CRRT 治疗前比较，^aP<0.05

2.3 3 组患者滤器使用情况及 CRRT 治疗不良事件发生情况对比 (表 3; 图 1): 3 组患者 CRRT 滤器使用时间及数目差异有统计学意义, 另外治疗过程中患者出现出血及滤器频繁凝血等不良事件差异也具有统计学意义 (均 P<0.05)。Kaplan-Meier 生存曲线分析显示, RCA 组首套滤器使用寿命显著长于 LMHA 组及 NA 组 ($\chi^2=139.45, P<0.05$)。

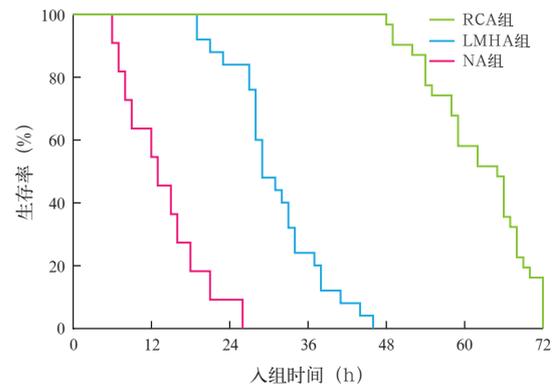
3 讨论

AKI 是肝切除术后严重的并发症之一, 可显著延长患者的住院时间, 影响远期预后。既往文献报道肝切除术后 AKI 发生率约为 0.9%~15.1%^[4-5], 由于受围手术期多种因素影响以及术后 AKI 诊断标准的不统一, 造成各个中心 AKI 发生率差异较大。2012 年 KDIGO 指南统一了急性肾损伤协作网 (AKIN) 及 RIFLE [风险 (R)、损伤 (I)、衰竭 (F)、

表 3 不同抗凝方式 3 组肝切除术后发生 AKI 接受 CRRT 治疗的患者 CRRT 滤器使用情况及不良事件发生情况比较

指标	RCA 组 (n=31)	LMHA 组 (n=25)	NA 组 (n=11)	F/ χ^2 值	P 值
CRRT (例次)	85	96	58		
滤器使用时间 (h, $\bar{x} \pm s$)	60.52 ± 8.82	31.04 ± 7.03	13.73 ± 6.26	183.412	<0.001
滤器使用数目 (个, $\bar{x} \pm s$)	2.03 ± 0.60	3.12 ± 0.73	4.64 ± 1.29	45.933	<0.001
不良事件 [例 (%)]					
出血	0 (0)	4 (16.0)	7 (63.6)	23.961	<0.001
频繁滤器凝血	1 (3.2)	10 (40.0)	11 (100.0)	35.413	<0.001
代谢性酸中毒	4 (12.9)	5 (20.0)	5 (45.4)	5.224	0.073
代谢性碱中毒	3 (9.7)	4 (16.0)	2 (18.2)	0.731	0.692
低钙血症	5 (16.1)	2 (8.0)	2 (18.2)	1.042	0.594
枸橼酸蓄积	2 (6.4)	0 (0)	0 (0)		
急性肝损伤	2 (6.4)	0 (0)	0 (0)		

注：RCA 组为局部枸橼酸抗凝组，LMHA 组低分子肝素组，NA 组为无抗凝组；AKI 为急性肾损伤，CRRT 为连续性肾脏替代治疗；枸橼酸蓄积定义为总钙 / 离子钙 (TCa/iCa²⁺) 比值 > 2.5；空白代表未测



注：RCA 组为局部枸橼酸抗凝组，LMHA 组低分子肝素组，NA 组为无抗凝组；AKI 为急性肾损伤，CRRT 为连续性肾脏替代治疗

图 1 不同抗凝方式 3 组肝切除术后 AKI 接受 CRRT 治疗的患者首套滤器使用寿命 Kaplan-Meier 曲线

肾功能丧失 (L)、终末期肾病 (E)] 标准重新制定了 AKI 的诊断标准, 并得到全球广泛应用。本研究中采用这一标准进行肝切除术后 AKI 病例的筛选, 发现肝切除术后 AKI 发生率为 6.4% (67/1 047), 与既往研究结果基本一致。

肝切除术后 AKI 的发生受围手术期多种因素影响, 主要包括患者的一般状况、术前合并症、营养状态、是否接受 CTA、术中出血和输血、手术切除术后残余肝功能不全及术后并发症发生等, 其中术中出血及术后肝功能不全被认为是 AKI 发生的独立影响因素。Jarnagin 等^[6]对 1 803 例肝切除术患者研究发现, 术中出血量大会显著增加术后 AKI 的发生率; Imamura 等^[7]也发现术中出血量大于 1 000 mL

是术后 AKI 发生的独立危险因素。本研究中 3 组 AKI 患者术中出血量平均达到 1 400 mL 以上,这与出血引起的血流动力学不稳定造成肾脏低灌注及肾髓质对缺血缺氧易感有关,控制术中出血成为关键因素。肝功能不全是肝切除术后重要的并发症之一,主要与残余肝脏体积缩小引起肝脏血流高灌注造成的肝细胞损伤有关,同时与术中出血及门静脉阻断引起的肝脏缺血/再灌注有关,而肝功能不全引起的炎症机制及细胞因子释放、全身血流动力学改变、继发脓毒症以及功能性肾脏灌注异常等均会造成 AKI^[8-9]。本研究中患者术后发生 AKI 接受 CRRT 治疗同时合并急性肝功能不全的比例约为 62.7%,表明术后肝功能不全发生时需高度警惕 AKI 的发生,功能性血流动力学治疗、避免肾毒性药物及造影剂损伤成为预防关键所在。本研究着重讨论 RCA 在肝切除术后 AKI 进行 CRRT 中的应用,因此未对肝切除术后 AKI 的危险因素进一步分析。

CRRT 是 AKI 治疗的重要手段,其能稳定血流动力学、清除细胞因子及炎性介质、保持水和电解质及酸碱平衡以及内环境稳定,成为危重患者治疗的一把利器^[10],良好的抗凝治疗是保证 CRRT 持续有效的最基本条件。肝切除术后多存在不同程度的凝血功能紊乱,术后创面渗血及出血风险较高,特别是在肝功能不全时尤为明显,此时并发 AKI 进行 CRRT 治疗选择合适的抗凝方式成为临床治疗的难点。

KDIGO 指南推荐,对于无使用禁忌的患者进行 CRRT 治疗时首选 RCA。RCA 为体外局部抗凝,其通过螯合血液中的游离钙形成螯合物,降低体外循环管路中的 Ca^{2+} 水平,进而影响凝血过程的多个环节,达到抗凝效果;同时,螯合物进入体内在肝脏、肾脏及骨骼肌的线粒体中代谢,通过三羧酸循环重新释放出 Ca^{2+} 及 HCO_3^- ,进而达到体内血钙的再平衡及碱基的释放,因此,对于人体的凝血功能基本无影响。多项研究显示,使用 RCA 能显著延长 CRRT 滤器使用时间,降低出血风险,节省治疗费用^[11-13]。Schilder 等^[14]进行了一项多中心随机对照研究,发现 AKI 接受 CVVH 治疗过程中 RCA 的滤器使用时间明显长于肝素抗凝(h: 46 比 32),同时 72 h 内治疗费用显著低于肝素抗凝。本研究中 RCA 组滤器使用时间显著长于 LMHA 组及 NA 组,而对于 SCr 及尿素的清除效果亦显著优于其他两组,这与体外良好的抗凝效果有关,同时滤器更换次数明显减少,

无形中也降低了频繁操作增加的感染风险。RCA 由于不影响机体的凝血功能,因此出血风险较其他抗凝方式显著降低。一项荟萃分析证实, RCA 能显著减少 CRRT 治疗过程中的出血,建议对于高出血风险患者进行 CRRT 治疗时首选 RCA^[15];本研究同样证实 RCA 组出血发生率显著低于 LMHA 组和 NA 组,因此 RCA 值得临床推荐。

RCA 独特的代谢原理使得抗凝治疗过程中存在相应的并发症,酸碱平衡及电解质紊乱是最常见的不良事件,这主要与 RCA 能否在体内代谢有关。RCA 主要通过三羧酸循环在肝脏、肾脏及骨骼肌的线粒体中代谢,同时也可通过氨基酸合成及糖异生等生化途径代谢^[16]。过量输注枸橼酸会产生过多的 HCO_3^- 造成代谢性碱中毒,同时螯合 Ca^{2+} 较多会引起高钙血症^[17]。有研究显示, RCA 时约有 50% 的患者发生代谢性碱中毒,较 LMHA 显著增加^[18]。本研究中 RCA 引起代谢性碱中毒发生率较低,这与严密的血气监测实时调整降低枸橼酸输注速度有关,但同时需注意匹配血流速度以避免影响抗凝效果。此外,本中心在 CRRT 治疗中使用含钙置换液进行治疗,补充了因废液而丢失的血钙,在治疗过程中并未常规补充钙剂。同时,我们在研究过程中发现,是否补充钙剂与基线血钙水平及超滤量有密切关系。当 TCa 水平较低时,需注意初始降低枸橼酸的输注速度,同时超滤量的增多也无形中造成血钙的丢失。枸橼酸代谢主要与肝脏线粒体功能、氧代谢及组织灌注等因素有关^[19]。肝切除术由于术中肝门静脉的阻断、缺血/再灌注损伤以及肝脏实质机械伤,术后肝脏功能受损、线粒体功能失衡,尤其在肝功能不全时,线粒体功能尤为低下,表现为 Lac 清除能力下降,此时 RCA 螯合 Ca^{2+} 进入线粒体后无法完全代谢,会产生严重酸中毒及高钙血症,严重时会造成枸橼酸蓄积而威胁生命,因此,肝功能不全是 RCA 的相对禁忌。既往有研究显示,肝功能不全时,枸橼酸清除率显著降低,并发症发生率显著增加^[20];但近来越来越多的研究表明,急性肝功能不全时使用 RCA 安全可行,未发现并发症增多^[21-22],这可能与 RCA 通过肝外途径(肾脏与骨骼肌)代谢有关。本研究显示, RCA 在 AKI 并急性肝功能不全的治疗中枸橼酸蓄积发生率为 11.1% (2/18),与既往研究结果一致。目前多采用 TCa/iCa²⁺ 比值 > 2.5 定义存在枸橼酸蓄积^[23],此时通过降低枸橼酸输注速度或增加超滤量等方式可改善。多中心前瞻性观

察性研究表明,不同肝功能分级(正常、轻毒及重度)患者进行RCA时未出现酸碱钙的失衡及蓄积发生,在CRRT治疗中安全有效^[21]。本研究因病例数偏少,并未对肝切除术后AKI并急性肝功能不全患者进行亚组分析。此外我们发现,体重指数较低、营养状态较差的老年人即使不存在肝功能不全,发生RCA不良事件的概率亦显著升高,这可能与代谢功能较差有关,需进一步研究证实。

本研究存在一定局限性:①本研究为回顾性研究,病例数有限,分组依靠时间段的不同(本中心2013至2015年采用NA及LMHA,2015至2018年采用LMHA及RCA);同时,主治医师的抗凝经验亦影响抗凝方式的选择,研究结果还需前瞻性多中心随机对照研究进一步评价。②针对肝功能不全的病例未能进行亚组分析。

综上所述,RCA应用于肝切除术后AKI患者的CRRT治疗安全有效,能显著降低出血风险,值得外科临床推荐使用,但在治疗过程中需严密监测动脉血气来调整枸橼酸的输注速度、补钙及置换液处方,避免不良事件的发生。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120 (4): c179-184. DOI: 10.1159/000339789.
- [4] Slankamenac K, Breitenstein S, Held U, et al. Development and validation of a prediction score for postoperative acute renal failure following liver resection [J]. *Ann Surg*, 2009, 250 (5): 720-728. DOI: 10.1097/SLA.0b013e3181b8d840.
- [5] Tomozawa A, Ishikawa S, Shiota N, et al. Perioperative risk factors for acute kidney injury after liver resection surgery: an historical cohort study [J]. *Can J Anaesth*, 2015, 62 (7): 753-761. DOI: 10.1007/s12630-015-0397-9.
- [6] Jarnagin WR, Gonen M, Fong Y, et al. Improvement in perioperative outcome after hepatic resection: analysis of 1803 consecutive cases over the past decade [J]. *Ann Surg*, 2002, 236 (4): 397-406, discussion 406-407. DOI: 10.1097/01.SLA.0000029003.66466.B3.
- [7] Imamura H, Seyama Y, Kokudo N, et al. One thousand fifty-six hepatectomies without mortality in 8 years [J]. *Arch Surg*, 2003, 138 (11): 1198-1206, discussion 1206. DOI: 10.1001/archsurg.138.11.1198.
- [8] Golriz M, Majlesara A, El Sakka S, et al. Small for size and flow (SFSF) syndrome: an alternative description for posthepatectomy liver failure [J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40 (3): 267-275. DOI: 10.1016/j.clinre.2015.06.024.
- [9] Wang F, Pan KT, Chu SY, et al. Preoperative estimation of the liver graft weight in adult right lobe living donor liver transplantation using maximal portal vein diameters [J]. *Liver Transpl*, 2011, 17 (4): 373-380. DOI: 10.1002/lt.22274.
- [10] 戴甜,曹书华,杨晓龙.连续性肾脏替代治疗与间歇性血液透析对脓毒症急性肾损伤的临床疗效比较[J]. *中华危重病急救*

医学, 2016, 28 (3): 277-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.017.

Dai T, Cao SH, Yang XL. Comparison of clinical efficacy between continuous renal replacement therapy and intermittent haemodialysis for the treatment of sepsis-induced acute kidney injury [J]. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (3): 277-280. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.03.017.

- [11] 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 trials [J]. *Crit Care*, 2016, 20 (1): 144. DOI: 10.1186/s13054-016-1299-0.
- [12] Bai M, Zhou M, He L, et al. Citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an updated meta-analysis of RCTs [J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41 (12): 2098-2110. DOI: 10.1007/s00134-015-4099-0.
- [13] Gattas DJ, Rajbhandari D, Bradford C, et al. 危重患者持续肾脏替代治疗过程中局部枸橼酸钠与局部肝素抗凝的比较: 一项多中心随机对照临床研究 [J]. 喻文, 罗红敏, 译. *中华危重病急救医学*, 2016, 28 (3): 284. 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]. Yu W, Luo HM, trans. *Chin Crit Care Med*, 2016, 28 (3): 284.
- [14] Schilder L, Nurmohamed SA, Bosch FH, et al. Citrate anti-coagulation versus systemic heparinisation in continuous venovenous hemofiltration in critically ill patients with acute kidney injury: a multi-center randomized clinical trial [J]. *Crit Care*, 2014, 18 (4): 472. DOI: 10.1186/s13054-014-0472-6.
- [15] 王佳, 余毅, 孙淑清, 等. 局部枸橼酸体外抗凝在高危出血风险患者持续肾脏替代治疗中的应用 [J]. *中国血液净化*, 2015, 14 (7): 404-407. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2015.07.006. Wang J, Yu Y, Sun SQ, et al. Application of continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation in patients at high risk of bleeding [J]. *Chin J Blood Purif*, 2015, 14 (7): 404-407. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2015.07.006.
- [16] Oudemans-van Straaten HM, Kellum JA, Bellomo R. Clinical review: anticoagulation for continuous renal replacement therapy: heparin or citrate? [J]. *Crit Care*, 2011, 15 (1): 202. DOI: 10.1186/cc9358.
- [17] Davenport A, Tolwani A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy (CRRT) in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit [J]. *NDT Plus*, 2009, 2 (6): 439-447. DOI: 10.1093/ndtplus/sfp136.
- [18] Morgera S, Scholle C, Voss G, et al. Metabolic complications during regional citrate anticoagulation in continuous venovenous hemodialysis: single-center experience [J]. *Nephron Clin Pract*, 2004, 97 (4): c131-136. DOI: 10.1159/000079171.
- [19] Khadzhynov 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.
- [20] Lahmer T, Messer M, Rasch S, et al. Sustained low-efficiency dialysis with regional citrate anticoagulation in medical intensive care unit patients with liver failure: a prospective study [J]. *J Crit Care*, 2015, 30 (5): 1096-1100. DOI: 10.1016/j.jcrc.2015.06.006.
- [21] 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.
- [22] Schultheiß C, Saugel B, Phillip V, et al. Continuous venovenous hemodialysis with regional citrate anticoagulation in patients with liver failure: a prospective observational study [J]. *Crit Care*, 2012, 16 (4): R162. DOI: 10.1186/cc11485.
- [23] Bakker AJ, Boerma EC, Keidel H, et al. Detection of citrate overdose in critically ill patients on citrate-anticoagulated venovenous haemofiltration: use of ionised and total/ionised calcium [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2006, 44 (8): 962-966. DOI: 10.1515/CCLM.2006.164.

(收稿日期: 2018-05-23)