

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.20.025

对比分析局部枸橼酸抗凝与全身低分子肝素抗凝在重症结核病患者 CRRT 中的临床效果与安全性*

麦吾兰·托胡提¹ 阿不力米提·买买提² 张文涛¹ 蔺益红¹ 买尔旦·阿不来^{1Δ}

(新疆维吾尔自治区传染病医院 1 重症医学科; 2 急诊科 新疆 乌鲁木齐 830000)

摘要 目的:对比分析局部枸橼酸抗凝与全身低分子肝素抗凝在重症结核病患者连续性肾脏替代治疗(CRRT)中的临床效果与安全性。**方法:**选取我院 2021 年 10 月到 2023 年 9 月 60 例采取 CRRT 治疗的重症结核病患者,分为观察组(局部枸橼酸抗凝)与对照组(全身低分子肝素抗凝),各 30 例。对比两组的血常规、肝肾功能指标、预后水平,及并发症。**结果:**治疗后两组患者 PLT 水平均降低,INR、APTT 水平均升高,具有统计学意义($P<0.05$);治疗后两组患者 Scr、BUN 水平、SOFA、APACHE II 评分均降低,且观察组与对照组比较有差异($P<0.05$);观察组过滤器使用寿命高于对照组,出血发生率低于对照组($P<0.05$)。**结论:**针对重症结核病患者采取局部枸橼酸抗凝效果较好,同时采取局部枸橼酸抗凝可在提升抗凝效果的同时,改善肾功能,改善患者预后水平,提升过滤器使用寿命,降低出血发生率。

关键词:局部枸橼酸抗凝;全身低分子肝素抗凝;重症结核病;连续性肾脏替代治疗

中图分类号:R52 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)20-3900-03

Comparative Analysis of Clinical Efficacy and Safety of Local Citrate Anticoagulation and Systemic Low-molecular-weight Heparin Anticoagulation in CRRT of Patients with Severe Tuberculosis*

Maiwulan·Tuohuti¹, Abulimiti·Maimaiti², ZHANG Wen-tao¹, LIN Yi-hong¹, Maierdan·Abulati^{1Δ}

(1 Department of Critical Care Medicine; 2 Emergency Department,

Infectious Diseases Hospital of Xinjiang Uygur Autonomous Region, Urumqi, Xinjiang, 830000, China)

ABSTRACT Objective: To compare the clinical efficacy and safety of local citrate anticoagulation and systemic low-molecular-weight heparin anticoagulation in CRRT for patients with severe tuberculosis. **Methods:** From October 2021 to September 2023, 60 patients with severe tuberculosis who were treated with CRRT in our hospital were selected and divided into the observation group (local citrate anticoagulation) and the control group (systemic low-molecular-weight heparin anticoagulation), 30 patients in each group. Compare the blood routine, liver and kidney function indicators, prognosis level, and incidence of complications between the two groups. **Result:** After treatment, PLT levels decreased in both groups of patients, while INR and APTT levels increased, with statistical significance ($P<0.05$); After treatment, the Scr, BUN levels, SOFA, and APACHE II scores of both groups of patients decreased, and there was a significant difference between the observation group and the control group ($P<0.05$); The service life of the observation group filter was higher than that of the control group, and the incidence of bleeding was lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusion:** For severe tuberculosis patients, local citrate anticoagulation is better, while local citrate anticoagulation can improve the renal function, improve the prognosis of patients, improve the service life of the filter, and reduce the incidence of bleeding.

Key words: Local citrate anticoagulation; Whole body low molecular weight heparin anticoagulation; Severe tuberculosis; Continuous renal replacement therapy

Chinese Library Classification(CLC): R52 **Document code:** A

Article ID:1673-6273(2024)20-3900-03

前言

结核病由结核杆菌感染引起,以肺结核最常见,威胁人体健康。重症结核病散播可导致机体系统性结核病,治疗难度高^[1]。CRRT 可调节重症患者酸碱、电解质水平,清除有害质,

稳定内环境,利于肾功能恢复^[2]。然而,CRRT 会出现体外循环回路凝血情况。因此需抗凝治疗,预防体外循环回路过早凝血,平衡凝血与出血风险^[3]。全身低分子肝素是 CRRT 治疗过程中的常用抗凝方案,但存在一定出血风险^[4]。研究显示^[5],急性肾损伤患者在 CRRT 治疗期间采取局部枸橼酸抗凝效果优于全身

* 基金项目:省部共建中亚高发病因与防治国家重点实验室开放课题项目(SKL-HIDCA-2021-BF6)

作者简介:麦吾兰·托胡提(1983-),男,本科,主治医师,研究方向:重症肺结核相关,E-mail: MAI_wl723@163.com

Δ 通讯作者:买尔旦·阿不来(1975-),男,本科,主任医师,研究方向:重症结核病,E-mail: 331529099@qq.com

(收稿日期:2024-03-13 接受日期:2024-04-10)

低分子肝素,但该方法是否适用于重症结核患者 CRRT 治疗尚无确切定论。因此,为了进一步探究针对重症结核患者 CRRT 治疗过程中更合理的抗凝治疗方案,本研究分析局部枸橼酸抗凝与全身低分子肝素抗凝的效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取我院 2021 年 10 月到 2023 年 9 月 60 例采取 CRRT 治疗的重症结核病患者,分为观察组与对照组,各 30 例。对照组男 17 例,女 13 例;平均年龄(61.02±2.52)岁。观察组男 18 例,女 12 例;平均年龄(61.41±2.61)岁。两组患者一般资料对比无差异($P>0.05$)。经伦理委员会批准。

1.2 纳排标准

纳入标准:需要持续肾脏替代治疗的重症结核病患者;年龄 ≥ 18 周岁;使用低分子肝素、枸橼酸钠均无特殊禁忌者;无肝损伤患者;无明显出血倾向或 1 周内无大手术者。

排除标准:无结核病及无需做持续肾脏替代治疗的患者;年龄 <18 周岁;对低分子肝素、枸橼酸钠有特殊禁忌者;肝损伤患者;有明显出血倾向患者或 1 周内有大手术者。

1.3 方法

所有患者均建立血管通路,留置静脉导管,采取连续静脉血液滤过前稀释治疗。采用普通肝素 4250 IU 与 0.9% 500 mL 氯化钠注射液进行管路预冲洗,行 CRRT 治疗,日本旭化成 AHC-10 仪器,150~180 mL/min 流速,并采取聚砜膜过滤器。对照组:全身低分子肝素抗凝治疗,具体方法为:在进行血液透析前 30 min,采用低分子肝素(常州千红生化制药股份有限公司;

H32022088)进行静脉滴注,首次为 1500~3000 U,间隔 5 h 追加 25 U/kg,最大剂量低于 18000 U。观察组:采取局部枸橼酸抗凝治疗,具体方法为:在血滤器前端泵入 150~200 mL/h 4% 枸橼酸钠,并微量选择性泵入 8~12 mL/h 10%的葡萄糖酸钙,治疗过程中依照血滤器后游离钙离子含量适当调整葡萄糖酸钙注入速度,需确在 0.2~0.4 mmol/L,维持钙离子 0.9~1.0 mmol/L。

1.4 观察指标

(1)治疗前、后 24 h 抽取空腹静脉血 6 mL,采用自动凝血分析仪检测 PLT、INR、APTT 水平,评价患者凝血功能。INR =PT 病人 /PT 正常人 isi。

(2)治疗前、后 24 h 抽取患者空腹静脉血,离心测总胆红素(TBIL)、血肌酐(Scr)、尿素氮(BUN)肝肾功能指标。

(3)治疗前、后 24 h 采用 SOFA 评分、APACHE II 评价两组患者预后水平,SOFA 包括 6 个项目,每项 0-3 分,总分为 0-18 分,分数与预后成反比^[6]。APACHE II 评价患者疾病严重程度,总分 71 分,分数与病情成反比^[7]。

(4)观察并记录两组患者过滤器使用寿命与出血、酸碱平衡失调、电解质紊乱等并发症发生情况。

1.5 统计学方法

采取 SPSS 23.0,计数资料以率表示, χ^2 检验;计量资料用($\bar{x}\pm s$)表示,采用 t 检验;以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能对比

治疗后两组患者 PLT 水平均降低,INR、APTT 水平均升高,具有统计学意义,见表 1。

表 1 凝血功能对比($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison of coagulation function($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	PLT($\times 10^9/L$)		INR		APTT(s)	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	30	165.18±20.16	122.11±15.12*	0.85±0.25	1.22±0.31*	34.04±8.37	44.50±9.52*
Matched group	30	166.19±21.21	91.12±10.16*	0.81±0.22	2.13±0.41*	34.68±6.27	61.62±10.83*
t		0.378	0.892	0.386	0.381	0.314	4.242
P		0.707	0.321	0.701	0.705	0.755	<0.001

Note: compared with Pretherapy, * $P<0.05$, the same below.

2.2 肝肾功能指标对比

治疗后两组 TBIL 无明显变化;Scr、BUN 降低,观察组较

对照组低, $P<0.05$,见表 2。

表 2 肝肾功能指标对比($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Comparison of liver and kidney function indicators($\bar{x}\pm s$)

Groups	n	TBIL($\mu\text{mol/L}$)		Scr($\mu\text{mol/L}$)		BUN(mmol/L)	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	30	15.75±3.25	15.58±4.12	512.23±79.35	293.62±41.24*	17.83±3.37	9.16±1.42*
Matched group	30	15.78±2.37	15.36±3.15	513.11±81.52	316.25±57.32*	17.31±4.36	10.31±1.37*
t	-	0.795	1.421	0.381	2.027	0.256	3.686
P	-	0.427	0.121	0.705	0.046	0.799	0.001

2.3 预后水平对比

两组治疗后 SOFA、APACHE II 评分降低,且观察组与低

于对照组, $P < 0.05$, 见表 3。

表 3 预后水平对比($\bar{x} \pm s$, 分)
Table 3 Comparison of Prognostic Levels ($\bar{x} \pm s$, portion)

Groups	n	SOFA		APACHE II	
		Pretherapy	Post-treatment	Pretherapy	Post-treatment
Observation group	30	10.83±2.68	6.01±1.39*	21.36±6.22	13.73±3.37 *
Matched group	30	10.95±2.61	7.28±2.53*	21.33±5.36	15.26±4.73 *
<i>t</i>	-	0.089	4.276	0.015	5.827
<i>P</i>	-	0.929	0.001	0.988	0.001

2.4 过滤器使用寿命及并发症对比

观察组过滤器使用寿命为 (28.34±5.25)h 高于对照组 (19.53±2.67)h, 出血发生率为 6.67% 低于对照组 30.00% ($P < 0.05$), 酸碱平衡和电解质紊乱发生率无显著性差异。

3 讨论

据统计,我国结核病发病率居全世界第二,严重影响肺功能。抗结核药的使用导致急性肾损伤,严重威胁患者生命安全,目前关于此类研究报道较少^[8]。当前临床上针对重症结核急性肾损伤尚无特效药物,CRRT 治疗已成临床共识。然而,CRRT 治疗极易发生体外循环凝血,需抗凝处理。普通肝素操作简便、抗凝效果好,但会增加出血风险,临床应用受到限制^[9]。因此,本研究对比两种抗凝手段的有效性与安全性,以期为临床提供参考意见。

本研究结果显示,两组患者治疗后 PLT 水平降低,INR、APTT 水平升高,且观察组与对照组比较有差异 ($P < 0.05$),证明局部枸橼酸抗凝效果优于全身低分子肝素抗凝,与 Zhou Z 等^[10]研究结果相符。分析原因,低分子肝素体内外均可产生抗凝作用,选择性地与抗凝血酶 III 高度结合,增强了抗凝血酶 III 对某些凝血因子的抑制活性。但低分子肝素抗凝效果与剂量相关,可能会存在出血风险。而局部枸橼酸能够与血液中的钙离子形成可溶性的复合物,降低血浆中的游离钙浓度,减少钙离子可以有效抑制血液凝固^[11]。所以,应用枸橼酸抗凝可产生局部抗凝作用,降低凝血风险。本研究结果显示,治疗后两组患者 Scr、BUN 水平均降低,且观察组低于对照组 ($P < 0.05$),与 Buccione E 等^[12]研究结果部分一致。主要是,采取局部枸橼酸抗凝能够为 CRRT 治疗创造有利条件,同时能够进一步促进患者尿量恢复,改善其肾功能水平。本研究显示,两组患者治疗后 SOFA、APACHE II 评分降低,且观察组与对照组比较有差异 ($P < 0.05$),证明枸橼酸抗凝可进一步改善患者预后水平。本研究结果显示,观察组过滤器使用寿命高于对照组,出血发生率低于对照组 ($P < 0.05$),与 Aldairi N 等^[13]研究结果一致。分析原因为过滤器使用寿命与抗凝效果存在一定关系,若抗凝不足会降低滤器使用寿命。另外 Zhang W 等^[14]研究显示,采取局部枸橼酸抗凝与全身低分子肝素抗凝相比可降低低钙血症发生率,但对于出血发生率无明显影响,与本研究结果具有一定差

异。这可能是因为本研究样本量较小。但关于本研究患者出血发生率减少情况,我们认为多与局部枸橼酸抗凝可降低血小板消耗,降低出血风险相关。

综上,重症结核病患者采取局部枸橼酸抗凝效果较优,同时采取局部枸橼酸抗凝可在提升抗凝效果的同时,改善肾功能,改善患者预后水平,提升过滤器使用寿命,降低出血发生率。

参考文献 (References)

- [1] 万秋,余秋昂,唐莉歆.德拉马尼治疗耐多药结核病研究进展[J].中国药业,2023,32(20):152-155.
- [2] Yin F, Zhang F, Liu S, et al. The therapeutic effect of high-volume hemofiltration on sepsis: a systematic review and meta-analysis [J]. Ann Transl Med, 2020, 8(7): 488.
- [3] Chander S, Luhana S, Sadarat F, et al. Mortality and mode of dialysis: meta-analysis and systematic review[J]. BMC Nephrol, 2024, 25(1): 1.
- [4] 李宁. 比伐芦定在溶栓后转运 PCI 的 STEMI 患者中应用疗效和安全性分析[D]. 吉林大学, 2022.
- [5] Zhu D, He J, Xiao Z, et al. Citrate and low-dose heparin combined anticoagulation in pediatric continuous renal replacement therapy [J]. Sci Rep, 2024, 14(1): 13504.
- [6] 冯长福,周森,邢柏.可溶性 CD73 联合 SOFA 评分对脓毒症相关性肾损伤患者 28 d 死亡风险的预测价值[J].中国急救医学,2022,42(1):13-18.
- [7] 宁利佳,袁雪.血清血管细胞黏附分子 1,Th1/Th2 细胞因子急性生理学及慢性健康状况评分与小儿支气管肺炎病情和预后相关性分析[J].陕西医学杂志,2023,52(1):79-82.
- [8] 杨佳奇.2016-2020 年石家庄市结核病流行病学特征及时间序列预测研究[D].华北理工大学,2022.
- [9] 宋海彬,孙琰,刘敏.比伐芦定与普通肝素在急性心肌梗死患者 PCI 术中的应用效果及安全性对比[J].中外医疗,2023,42(07):140-143+148.
- [10] Zhou Z, Liu C, Yang Y, et al. Anticoagulation options for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials [J]. Crit Care, 2023, 27(1): 222.
- [11] 孙晓云,唐林军,陈德勇,等.枸橼酸钠局部抗凝在危重症患者连续性肾脏替代治疗中的应用效果分析[J].内科,2019,14(03):278-281.
- [12] Buccione E, Bambi S, Rasero L, et al. Regional Citrate Anticoagulation and Systemic Anticoagulation during Pediatric Continuous Renal Replacement Therapy: A Systematic Literature Review[J]. J Clin Med, 2022, 11(11): 3121.

3 讨论

类风湿关节炎发病的病理基础是滑膜间质处炎性细胞浸润对患者关节的软骨和骨组织破坏^[7]。类风湿关节炎通常病程较长,随着病程的进展可能并发骨质疏松症^[8]。本研究发现骨质疏松组患者血清 SOST、SIK2 水平均高于非骨质疏松组,推测 SOST 通过对 Wnt 信号通路的抑制,能够使得患者的成纤维样滑膜细胞被激活,出现异常的增殖分化,并且使得患者的成骨细胞、破骨细胞间的平衡态被打乱,成骨细胞合成被抑制,破骨细胞占据优势地位,进而使得类风湿关节炎患者的骨量丢失和骨质破坏,导致疾病进展^[9,10]。在类风湿关节炎患者中,SIK2 高表达可影响患者的细胞自噬过程,促进自噬体的成熟和自噬反应的形成,加重对患者关节及软骨细胞的损伤程度^[11],进而导致骨质疏松的发生。进一步经多因素分析显示,血清 SOST、SIK2 升高是类风湿关节炎合并骨质疏松症的危险因素,主要是因为 SOST 水平的升高使得患者的成骨细胞和破骨细胞间平衡态失调,破骨细胞大量分泌,导致患者骨质减少,骨量丢失,骨质疏松症更易发生^[12]。SIK2 上调后可通过调节细胞自噬和促进炎症反应促使类风湿关节炎患者骨代谢过程异常,最终导致骨质疏松症的发生,SIK2 还可调节巨噬细胞的活性,参与炎症反应的发生,作为一种促炎因子可激活巨噬细胞的活化,介导炎症因子的大量释放,使得类风湿关节炎患者炎症反应水平上调,进一步加重类风湿关节炎患者的炎症反应^[13,14],导致患者发生骨质疏松的风险增加。

综上所述,类风湿关节炎合并骨质疏松患者中血清 SOST、SIK2 水平异常升高,且血清 SOST、SIK2 水平升高是类风湿关节炎发生骨质疏松症的危险因素,表明血清 SOST、SIK2 可作为诊断类风湿关节炎合并骨质疏松症的潜在生物学标志物。

参考文献(References)

- [1] Lin YJ, Anzaghe M, Schülke S. Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 880.
- [2] 方霖楷,黄彩鸿,谢雅,等. 类风湿关节炎患者实践指南 [J]. *中华内*

科杂志, 2020, 59(10): 772-780.

- [3] Martí nez-Gil N, Roca-Ayats N, Cozar M, et al. Genetics and Genomics of SOST: Functional Analysis of Variants and Genomic Regulation in Osteoblasts[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(2): 489.
- [4] Elijevich F, Kleyman TR, Laffer CL, et al. Immune Mechanisms of Dietary Salt-Induced Hypertension and Kidney Disease: Harry Goldblatt Award for Early Career Investigators 2020 [J]. *Hypertension*, 2021, 78(2): 252-260.
- [5] 中华医学会风湿病学分会. 2018 中国类风湿关节炎诊疗指南[J]. *中华内科杂志*, 2018, 32(4): 242-251.
- [6] 张智海,刘忠厚,李娜,等. 中国人骨质疏松症诊断标准专家共识(第三稿·2014 版)[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2014, 20(9): 1007-1010.
- [7] Cush JJ. Rheumatoid Arthritis: Early Diagnosis and Treatment [J]. *Rheum Dis Clin North Am*, 2022, 48(2): 537-547.
- [8] Baker R, Narla R, Baker JF, et al. Risk factors for osteoporosis and fractures in rheumatoid arthritis [J]. *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2022, 36(3): 101-113.
- [9] 赵会荣,李思源,李军,等. 新疆绝经后 2 型糖尿病女性 SOST 蛋白表达在骨质疏松中诊断价值的研究 [J]. *中国骨质疏松杂志*, 2021, 27(1): 31-35.
- [10] 张卫华,刘才楨,田俊容,等. 血清中 IL-7、PGLYRP-1、SOST 的表达水平对类风湿性关节炎的诊断价值[J]. *转化医学杂志*, 2021, 10(6): 362-365.
- [11] Lombardi MS, Gilliéron C, Berkelaar M, et al. Salt-inducible kinases (SIK) inhibition reduces RANKL-induced osteoclastogenesis [J]. *PLoS One*, 2017, 12(10): e0185426.
- [12] 庄新华,潘丹英,顾春妹. MHR、LPR-5 和 SOST 对 2 型糖尿病骨质疏松患者发生骨折的预测价值[J]. *检验医学与临床*, 2023, 20(9): 1244-1248, 1254.
- [13] 高艳超,王岩,柳越,等. 绝经后骨质疏松患者血清 SIK2、SMURF1 表达水平及其与骨代谢、骨密度指标的相关性研究[J]. *现代检验医学杂志*, 2023, 38(4): 110-115.
- [14] 王晓旭. SIK2 在类风湿关节炎患者血清中的表达[D]. 中国医科大学, 2015.

(上接第 3902 页)

- [13] Aldairi N, Al Ali AS, Alabdulqader M, et al. Efficacy of Prostacyclin Anticoagulation in Critically Ill Patients Requiring Extracorporeal Support: A Systematic Review and Meta-Analysis [J]. *Cureus*, 2023, 15(6): e39967.

- [14] Zhang W, Bai M, Yu Y, et al. Continuous renal replacement therapy without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding: A systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Dial*, 2021, 34(3): 196-208.