

· 短篇论著 ·

# 枸橼酸钠用于连续性血液净化抗凝治疗的 Meta 分析

杨楠 彭民 步怀恩 尹立群 王泓午 窦昊颖

连续性血液净化(CBP)已被广泛地应用于危重疾病的救治。由于需要将血液引至体外,且治疗时间长,因此,抗凝是保证 CBP 顺利进行的关键环节。目前 CBP 中最常用的抗凝剂是肝素,但肝素用于全身抗凝时易产生或加重出血、过敏性休克、血小板减少等副反应<sup>[1]</sup>。近年的研究发现,枸橼酸钠可与钙离子结合,起到局部抗凝的效果,而且枸橼酸钠进入体内后即进入三羧酸循环而被代谢,不会产生全身抗凝的作用,是血液透析抗凝治疗的一种非常理想的方法,尤其适用于有出血倾向的患者<sup>[2]</sup>。我们收集了采用枸橼酸钠与肝素抗凝的随机对照试验(RCT)进行 Meta 分析,比较两者对 CBP 患者的感染率、出血率和病死率的影响,为枸橼酸钠的临床应用提供循证医学依据。

### 一、资料与方法

1. 资料: 纳入的 RCT 中研究对象为选择维持性血液净化长期留置导管者,不限制血液净化的类型及枸橼酸钠的浓度。枸橼酸钠组每次治疗结束后用枸橼酸钠溶液封管,肝素组用肝素钠溶液封管。主要结局指标为患者的感染率、出血率和病死率。排除动物实验、重复发表文献以及结局不相符的文献。

2. 方法: 采用计算机检索,由 2 名评价员独立检索文献、提取资料并交叉核对,若有分歧则通过讨论或征求第三方协助解决。时限为建库至 2012 年 8 月,从中国知网(CNKI)、万方、维普、Pubmed、Cochrane 等数据库中,以“(枸橼酸钠或 sodium citrate)和(肝素钠或 heparin sodium)”为检索策略,同时追查灰色文献、会议文献以及

纳入文献的参考文献,对于数据不全文章,通过联系作者获取。根据 Cochrane 手册中 RCT 的质量评价标准进行质量评估,内容涵盖:随机方法、分配隐藏、盲法以及退出。

3. 统计学处理: 对入选文献的结局指标采用 Review Manager 5.0 统计软件进行 Meta 分析,以优势比(OR)及其 95%CI 作为效应测量值。同时对各研究效应量进行异质性检验, $I^2 < 50%$  为无异质性,采用固定效应模式进行合并分析; $I^2 > 50%$  为有异质性,采用随机效应模式进行合并分析,并对异质性产生的原因进行分析。

### 二、结果

1. 检索结果: 根据检索策略共获得 417 篇文章,通过阅读文题和摘要得到相关文献 44 篇。经阅读全文后,最终纳入 9 篇 RCT<sup>[3-11]</sup>。纳入文献分别来自美国<sup>[11]</sup>、加拿大<sup>[5]</sup>、英国<sup>[7]</sup>和中国<sup>[3-4, 6, 8-10]</sup>, 病例总数为 1451 例,其中枸橼酸钠组 765 例,肝素组 686 例。根据质量评价标准对文献进行质量评估,3 篇<sup>[5, 7, 11]</sup>为 A 级,5 篇<sup>[3, 4, 6, 8-10]</sup>为 B 级,1 篇<sup>[3]</sup>为 C 级。

### 2. Meta 分析结果:

(1) 感染率: 纳入的 9 篇文献中有 4 项研究<sup>[4-6, 11]</sup> ( $n = 1012$ ) 报道了两组患者的感染例数,各研究间无统计学异质性。Meta 分析结果显示:与肝素组相比,枸橼酸钠组患者感染率降低,两组比较差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。见图 1。

(2) 出血率: 5 项研究<sup>[3, 6, 8-10]</sup> ( $n = 268$ ) 报道了两组患者的出血例数,各研究间有统计学异质性。Meta 分析结果显示:与肝素组相比,枸橼酸钠组患者的出血率下降,

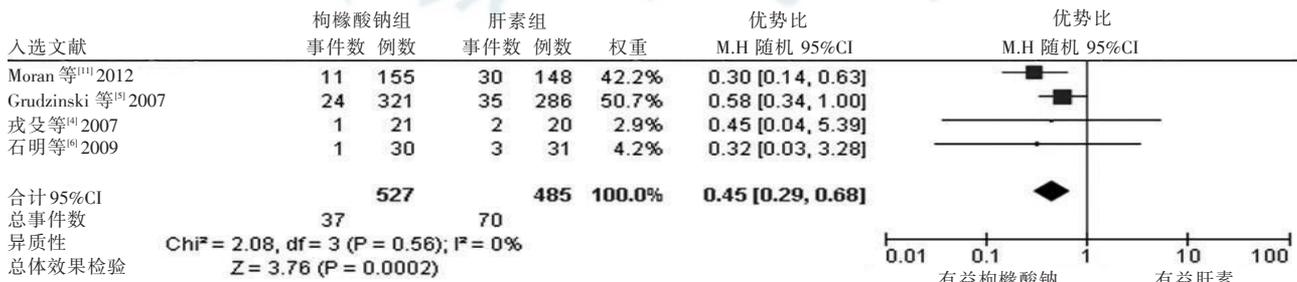


图 1 两组患者感染率比较的 Meta 分析结果

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-7097.2013.06.013

基金项目: 天津市科技攻关项目(033113211)

作者单位: 300193 天津中医药大学护理学院(杨楠、窦昊颖); 天津医科大学总医院重症医学科(彭民); 天津中医药大学中学院(步怀恩、王泓午), 公共卫生教研室(尹立群)

通信作者: 窦昊颖, Email: douhaoying@eyou.com

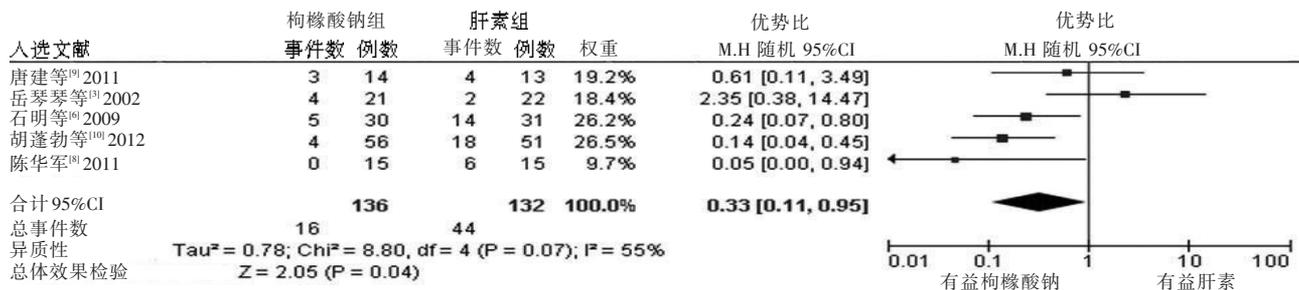


图 2 两组患者出血率比较的 Meta 分析结果

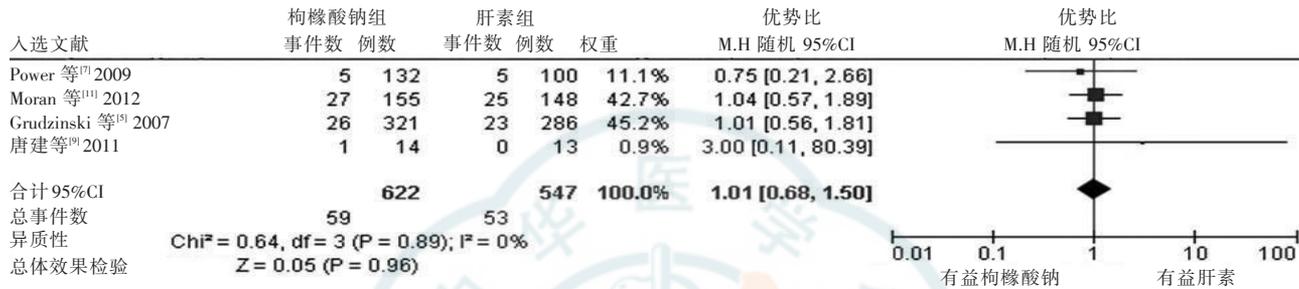


图 3 两组患者病死率比较的 Meta 分析结果

两组比较差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。见图 2。

(3) 病死率: 4 项研究 ( $n = 1169$ ) 报道了患者的病死例数<sup>[5, 7, 9, 11]</sup>, 各研究间无统计学异质性。Meta 分析结果显示: 两组患者病死率的差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见图 3。

(4) 发表偏倚: 以纳入研究的感染率做漏斗图分析, 结果显示左右分布基本对称, 提示不存在发表偏倚。见图 4。

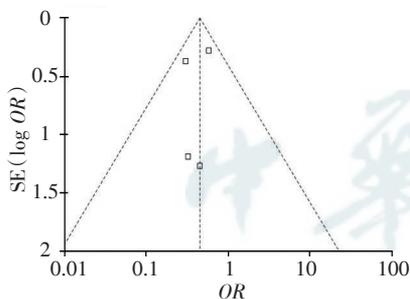


图 4 两组患者感染率差异比较的漏斗图

### 三、讨论

枸橼酸钠抗凝具有体外局部抗凝效果好, 对系统凝血功能无影响并且可以预防感染等优点, 尤其适用于有高危出血倾向的患者<sup>[2]</sup>。本研究采用 Meta 分析的方法来评价枸橼酸钠与肝素对 CBP 患者结局的影响。Meta 分析结果表明, CBP 中应用枸橼酸钠能够有效降低患者的感染率及出血率, 说明枸橼酸钠对患者在接受 CBP 时具有良好的抗凝作用。但应用枸橼酸钠并不能降低 CBP 患者的病死率。在对两组患者出血率的对比分析时发现, 各研究间有异质性, 故进行了敏感性分析。发现剔除 1 篇文献<sup>[1]</sup>,

剩余 4 篇文献<sup>[6, 8-10]</sup> 合并后无异质性, 通过对原始文献的对比研究, 造成异质性的原因可能是中心静脉置管位置存在差异, 其中剔除文献采用股静脉留置导管, 而其他文献均采用颈内静脉留置导管。在对两组患者的感染率进行分析时, Moran 等<sup>[11]</sup> 试验组采用的是在 4% 的枸橼酸钠抗凝剂中加入 320 mg/L 的庆大霉素, 考虑到混合抗生素的盐水可以降低导管的相关性感染<sup>[12]</sup>, 故剔除该篇文献, 进行了敏感性分析, 合并后无异质性 ( $P = 0\%$ ) 且差异有统计学意义 ( $P = 0.03$ ), 因此, 得出枸橼酸钠能够降低患者感染率的结论。

本研究是首次针对枸橼酸钠和肝素对 CBP 患者的影响进行了 Meta 分析, 使用的检索策略较全面, 并对证据进行了质量评价, 制定了纳入和排除标准, 研究来源广泛。但是仍存在以下不足: (1) 纳入的 9 个 RCT 的研究数量、随机对照方法、分配隐藏等方面存在缺陷, 这可能造成实施偏倚或者测量偏倚; (2) 虽然本研究来源广泛, 但是对于一些重要结局指标, 如活化凝血时间、尿素、肌酐、血流速度和静脉压等, 纳入文献没有给出测量值或者仅以图表形式表明变化趋势, 无法进行合并分析。

综上所述, 现有证据提示: 与肝素组对比, CBP 患者采用枸橼酸钠抗凝可以提高抗凝效果, 尤其是在改善患者的感染率和出血率方面效果显著, 但是对病死率的影响两组无差异。鉴于本次纳入文献的样本量相对较少, 证据强度较低, 因此有待于更多高质量、大样本的 RCT 提供更可靠的证据。

### 参 考 文 献

[1] 张莉, 孙雪峰, 张冬, 等. 不同抗凝剂对血液透析过程凝血

- 状态的影响. 中华肾脏病杂志, 2009, 25: 335-340.
- [2] Macrae JM, Dojcinovic I, Djurdjev O, et al. Citrate 4% versus heparin and the reduction of thrombosis Study (CHARTS). Clin J Am Soc Nephrol, 2008, 3: 369-374.
- [3] 岳琴琴, 陈小波, 祁华, 等. 血透中枸橼酸钠和肝素对静脉穿刺留置导管封管的比较研究. 现代护理, 2002, 8: 831.
- [4] 戎戈, 叶朝阳, 孙丽君, 等. 46.7%枸橼酸钠溶液在血液透析患者长期留置导管封管的应用. 中华肾脏病杂志, 2007, 23: 110-112.
- [5] Grudzinski L, Quinan P, Kwok S, et al. Sodium citrate 4% locking solution for central venous dialysis catheters—an effective, more cost-efficient alternative to heparin. Nephrol Dial Transplant, 2007, 22: 471-476.
- [6] 石明, 邱昌建, 刘红燕, 等. 4%枸橼酸钠溶液在中心静脉置管血液透析患者中的应用. 临床肾脏病杂志, 2009, 9: 211-213.
- [7] Power A, Duncan N, Singh SK, et al. Sodium citrate versus heparin catheter locks for cuffed central venous catheters: a single-center randomized controlled trial. Am J Kidney Dis, 2009, 53: 1034-1041.
- [8] 陈华军. 连续肾替代治疗两种抗凝药物的临床比较分析. 北方药学, 2011, 8: 17-18.
- [9] 唐建, 伍秋容, 刘小芳, 等. 枸橼酸钠用于维持性血液透析留置导管封管的临床观察. 海南医学, 2011, 22: 25-27.
- [10] 胡蓬勃, 姜海明, 杜绪强, 等. 枸橼酸钠局部抗凝在血液灌流中的应用. 国际移植与血液净化杂志, 2012, 10: 32-34.
- [11] Moran J, Sun S, Khababa I, et al. A randomized trial comparing gentamicin/citrate and heparin locks for central venous catheters in maintenance hemodialysis patients. Am J Kidney Dis, 2012, 59: 102-107.
- [12] Yahav D, Rozen-Zvi B, Gafer-Gvili A, et al. Antimicrobial lock solutions for the prevention of infections associated with intravascular catheters in patients undergoing hemodialysis: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. Clin Infect Dis, 2008, 47: 83-93.

(收稿日期: 2012-10-17)

(本文编辑: 孙玉玲)

· 读者·作者·编者 ·

## 中华医学会杂志社对一稿两投问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投问题的处理声明如下:

(1) 本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管2篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿以及在一种刊物发表过摘要或初步报道而将全文投向另一种期刊的文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2) 如1篇文稿已以全文方式在某刊物发表,除非文种不同,否则不可再将该文投寄给他刊。(3) 请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(4) 凡来稿在接到编辑部回执后满3个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编辑部联系并申述理由。(5) 编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核对后再通知作者,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(6) 一稿两投一经证实,将择期在杂志中刊出其作者单位和姓名以及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2年内将拒绝在中华医学会系列杂志上发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社