

应用血栓弹力图评价血液透析患者肝素剂量

杨松涛¹, 吴 虹¹, 高晓云², 胡 军¹, 肖跃飞^{1△}

(航天中心医院暨北京大学航天临床医学院 1. 肾内科, 2. 输血科, 北京 100049)

[摘要] **目的:** 用血栓弹力图 (thromboelastograph, TEG) 评价维持性血液透析 (maintenance hemodialysis, MHD) 患者凝血功能, 依据 TEG 判断血液透析中肝素剂量是否合理。 **方法:** 选择 MHD 患者 30 例, 根据血液透析过程中肝素应用总量不同, 分为低剂量组 16 例 (总量 < 80 u/kg) 和高剂量组 14 例 (总量 ≥ 80 u/kg)。检测血液透析前患者血红蛋白 (hemoglobin, Hb)、血小板计数 (platelet, PLT) 及常规凝血功能等。血液透析前及血液透析后在管路动脉端, 血液透析 2 h 时在管路静脉端采血, 检测 TEG 及活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)。 **结果:** 低剂量组肝素首剂为 (26.6 ± 6.2) u/kg, 追加剂量为 (13.7 ± 5.1) u/(kg · h); 高剂量组肝素首剂为 (42.3 ± 8.2) u/kg, 追加剂量为 (18.2 ± 4.3) u/(kg · h)。血液透析前, 两组 Hb、PLT 及常规凝血功能检查无明显差别。低剂量组血液透析 2 h 时 APTT 明显延长, 血液透析后较血液透析前无差别。血液透析 2 h 及血液透析后 TEG R 值延长, 血液透析后 CI 负值增大。高剂量组血液透析 2 h 及血液透析后 APTT 均明显延长, 血液透析 2 h 时 R 值明显延长, 血液透析后 R 值、K 值延长, MA 值缩小, CI 负值明显增大。两组间比较, 血液透析 2 h 时高剂量组 APTT 较低剂量组明显延长, 差异有统计学意义, 血液透析后高剂量组较低剂量组仍有延长, 但差异无统计学意义。两组间血液透析 2 h 时的 R 值及血液透析后 R 值、K 值、MA 值、CI 值差异均有统计学意义。血液透析后 APTT 与肝素剂量无相关性, 而 R 值与肝素剂量呈正相关 ($r=0.403, P=0.041$)。两组患者透析中跨膜压、静脉压、滤器凝血等无差异。 **结论:** 低剂量肝素即可达到充分抗凝, TEG 比常规凝血功能检测更敏感地反映患者凝血功能状况, 可以为血液透析患者的抗凝治疗提供指导。

[关键词] 血栓弹力描记术; 肾透析; 肝素

[中图分类号] R459.52 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1671-167X(2013)04-0625-05

doi: 10.3969/j.issn.1671-167X.2013.04.026

Evaluation of optimal dosage of heparin in hemodialysis patients by thromboelastograph

YANG Song-tao¹, WU Hong¹, GAO Xiao-yun², HU Jun¹, XIAO Yue-fei^{1△}

(1. Department of Nephrology, 2. Department of Blood Transfusion, Aerospace Central Hospital & Aerospace Clinical Medical College of Peking University, Beijing 100049, China)

ABSTRACT Objective: To assess the blood coagulation function and investigate the appropriate dose of unfractionated heparin by thromboelastograph in maintenance hemodialysis (MHD) patients. **Methods:** Thirty MHD patients were enrolled in this study and divided into two groups. The total dose of unfractionated heparin was below 80 u/kg in the low-dose group (LH, $n=16$), while it exceeded 80 u/kg in the high-dose group (HH, $n=14$). Blood routine tests and conventional coagulation examinations were measured before hemodialysis. TEG and activated partial thromboplastin time (APTT) were examined at the beginning and the end of hemodialysis at the arterial circuit, and the second hour (h 2) at the venous circuit. **Results:** The initial bolus dose of unfractionated heparin for LH and HH groups were (26.6 ± 6.2) u/kg vs. (42.3 ± 8.2) u/kg and the repeated maintenance dose for both the groups were (13.7 ± 5.1) u/(kg · h) vs. (18.2 ± 4.3) u/(kg · h). No significant difference was noticed in results from blood routine tests and conventional coagulation parameters between the two groups. In LH group, the increase of APTT at h 2 of hemodialysis was significant compared with the baseline, while it recovered partly at the end of hemodialysis. R value prolonged at h 2 and the end of hemodialysis. CI value was more negative at the end of hemodialysis. In HH group, APTT obviously prolonged at h 2 and the end of hemodialysis. R value also obviously prolonged at h 2 of hemodialysis. At the end of hemodialysis, R and K values prolonged, MA value reduced, and CI value was more negative. APTT was significantly different between the two groups at h 2 of hemodialysis. At the end of hemodialysis, APTT was still extended in HH group, but there was no significant difference. R value at h 2, and R, K, MA, CI values at the end of hemodialysis were significantly different between the two groups. R values at the end of hemodialysis had a direct correlation with the dose of unfractionated heparin ($r=0.403, P=0.041$), but APTT had

△ Corresponding author's e-mail, xyf01_2012@163.com

网络出版时间:2013-7-16 9:44:38 网络出版地址: <http://www.cnki.net/kcms/detail/11.4691.R.20130716.0944.010.html>

not. There was no significant difference in transmembrane pressure, venous pressure and filter clotting between the two groups. **Conclusion:** Low-dose heparin is effective and safe as anticoagulant in hemodialysis. TEG shows that the blood coagulation function is more sensitive than conventional coagulation parameters and is useful to anticoagulant therapy in MHD patients

KEY WORDS Thrombelastography; Renal dialysis; Heparin

血液透析是慢性肾功能衰竭最主要的治疗方法,作为一种体外循环治疗,血液透析大多数情况下需要应用抗凝剂,以防止透析器和血管通路凝血。普通肝素是血液透析最常用的抗凝剂,但是目前肝素的剂量、应用方法等仍以经验治疗为主,各透析中心对肝素的应用剂量看法不尽相同^[1],因而有必要对适宜的肝素剂量进行探讨。本研究用血栓弹力图(thromboelastograph, TEG)对维持性血液透析(maintenance hemodialysis, MHD)患者凝血功能进行评价,依据 TEG 判断血液透析中肝素抗凝治疗的剂量是否合理,以为个体化抗凝治疗提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选择 2012 年 4 月在北京航天中心医院血液净化中心行 MHD 的患者。入选标准:(1)慢性肾功能衰竭,年龄 > 18 岁;(2)规律血液透析治疗 3 个月以上;(3)以动静脉内瘘作为血管通路;(4)透析时应用普通肝素抗凝。排除标准:(1)应用华法令、阿司匹林等抗凝及抗血小板药物治疗者;(2)体内保留临时或长期导管需肝素封管者;(3)既往合并血栓、栓塞性疾病;(4)肝功能异常者。共入选患者 30 例,透析时间 5 ~ 178 个月,平均 40.6 个月。患者原发病为慢性肾小球肾炎 13 例,糖尿病肾病 9 例,高血压肾动脉硬化 4 例,间质性肾炎 1 例,原因不明 3 例。根据患者透析过程中肝素应用总量不同,分为低剂量组和高剂量组。低剂量组 16 例,透析过程肝素总量 < 80 u/kg;高剂量组 14 例,透析过程肝素总量 ≥ 80 u/kg。肝素给予首剂剂量后,透析过程中持续泵入,透析结束前 1 h 停止使用。

本研究经北京航天中心医院医学伦理委员会批准,所有入选患者签署知情同意书。

1.2 透析方法

应用德国费森尤斯 4008B 血液透析机,瑞典金宝公司 14 L 透析器,膜面积 1.4 m²,透析器及血管路一次性使用,标准碳酸氢盐透析液,每周透析 3 次,每次 4 h,血流量 250 ~ 300 mL/min,透析液流量 500 mL/min。普通肝素为常州千红生化制药股份有限公司生产的普通肝素钠注射液。

1.3 观察指标及实验室检测

MHD 患者透析前采血,全自动血液分析仪检测血红蛋白(hemoglobin, Hb)、血小板计数(platelet, PLT)。自动血凝分析仪检测凝血功能,包括凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血浆纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)、D-二聚体(D-dimer),全自动生化分析仪检测肾功能等生化指标。

MHD 患者分别于血液透析前在管路动脉端、血液透析开始 2 h 在管路静脉端、血液透析结束时在管路动脉端采血,检测 TEG 及 APTT。管路动脉端血液检测结果反映患者体内凝血功能状况,管路静脉端血液检测结果反映患者体外循环凝血功能状况。TEG 检测采用 TEG5000 型凝血分析仪(美国 Haemoscope 公司),标本采血后 2 h 内完成测定。

记录透析过程中跨膜压、静脉压,如果透析结束后透析器出现明显血迹记为滤器凝血。透析充分性评估应用尿素清除指数(KT/V)方法,其中, K 为透析器的尿素清除率(L/min), T 为透析时间(min), V 为尿素的分布容积(L)。记录穿刺点压迫时间及透析中、透析结束后 24 h 有无出血。

1.4 TEG 检测

TEG 各参数示意图见图 1,各参数的意义如下:(1)反应时间(reaction time, R 时间),指血样置入 TEG 分析仪开始到第 1 块纤维蛋白凝块形成(振幅达 2 mm)所用的时间,反应参加凝血启动过程的凝血因子的综合作用,如果 R 值超过正常上限,表示低凝,低于下限表示高凝;(2)凝血时间(kinetic time, K 时间),指从 R 时间结束到振幅达 20 mm 所用的时间,反映血凝块形成的速率,以纤维蛋白的功能为主,但当患者凝血很差时,往往开口不能达到 20 mm,因此还需要另一参数 α 角;(3)α 角,指从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度做切线与水平线的夹角,与 K 值的意义相同,在极度低凝(振幅达不到 20 mm)时,α 角比 K 值更加直观;(4)血栓最大弹力度(maximum amplitude, MA),即最大振幅,是临床检测血小板质量和数量的一个指标,反映血小板聚集功能;(5)凝血指数(coagulation index, CI 值),即综合凝血指数,在以上 4 个参数的基础上产

生,反映血样在各种条件下的凝血综合状态,可以在第一时间判断出低凝、高凝状态,其正常值在-3到3之间,高于3是高凝,小于-3是低凝。

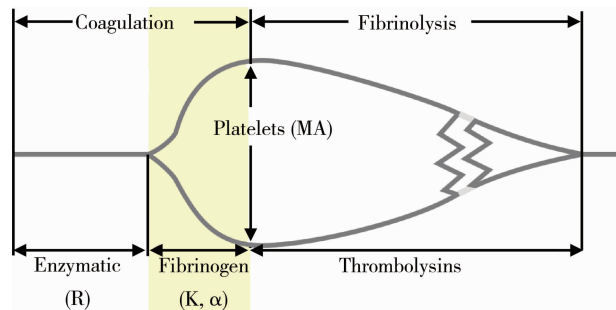


图1 血栓弹力图参数示意图

Figure 1 Diagram of thromboelastograph parameters

1.5 统计学方法

应用 SPSS 13.0 统计软件进行分析。符合正态分布计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较用 t 检验;不符合正态分布计量资料用中位数表示,组间比较采用非参数秩和检验。计数资料比较用 Fisher 确切概率法检验,变量间相关性采取 Spearman 相关分析

法。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 透析前 Hb、PLT 及常规凝血功能检查

低剂量组首剂肝素量 (26.6 ± 6.2) u/kg,追加肝素量 (13.7 ± 5.1) u/(kg · h);高剂量组首剂肝素量 (42.3 ± 8.2) u/kg,追加肝素量 (18.2 ± 4.3) u/(kg · h)。两组透析前 Hb、PLT 及常规凝血功能检查差异无统计学意义(表 1)。

2.2 透析过程中 APTT 变化

低剂量组透析 2 h 时 APTT 明显延长,与透析前相比差异有统计学意义,透析后 APTT 较透析前仍有延长,但差异无统计学意义;高剂量组透析 2 h 及透析后 APTT 均明显延长,与透析前相比差异具有统计学意义(表 2)。两组患者透析前 APTT 差异无统计学意义,透析 2 h 时高剂量组 APTT 较低剂量组明显延长,差异有统计学意义,透析后高剂量组 APTT 较低剂量组仍有延长,但两组间差异无统计学意义(表 2)。Spearman 相关分析显示透析后 APTT 与肝素剂量无相关性($P = 0.081$)。

表 1 两组患者 Hb、PLT 及常规凝血功能比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of Hb, PLT and conventional coagulation parameters between the two groups ($\bar{x} \pm s$)

Group	Hb/(g/L)	PLT/($\times 10^9$ /L)	PT/s	APTT/s	INR	Fib/(g/L)	D-dimer/(μ g/L)
Low-dose ($n = 16$)	102.4 ± 22.6	122.1 ± 39.8	11.1 ± 0.7	34.3 ± 3.1	1.0 ± 0.1	3.1 ± 0.7	330.6 ± 255.3
High-dose ($n = 14$)	117.6 ± 22.0	146.4 ± 32.5	11.1 ± 0.8	32.7 ± 2.6	1.0 ± 0.1	3.8 ± 0.9	285.1 ± 116.7
<i>P</i>	0.098	0.104	0.852	0.163	0.847	0.155	0.750

Hb, hemoglobin; PLT, platelet; PT, prothrombin time; APTT, activated partial thromboplastin time; INR, international normalized ratio; Fib, fibrinogen.

表 2 两组患者 APTT 比较

Table 2 Comparison of APTT between the two groups

Group	APTT/s, median (range)		
	Before hemodialysis	Hemodialysis 2 h	After hemodialysis
Low-dose ($n = 16$)	33.8 (27.5, 40.1)	95.4 (36.3, 204.1) *	53.8 (29.3, 65.2)
High-dose ($n = 14$)	32.6 (28.9, 39.1)	179.4 (88.5, >400) *#	88.7 (46.4, 109.5) *

APTT, activated partial thromboplastin time. * $P < 0.05$, vs. baseline (before hemodialysis); # $P < 0.05$, vs. low-dose group.

2.3 透析过程中 TEG 变化(表 3, 4)

两组患者透析前 TEG 检测 R 值、K 值、MA 值、CI 值差异均无统计学意义。低剂量组透析 2 h 时和透析后 R 值延长,透析后 CI 负值加大,与透析前相比差异有统计学意义;透析后 K 值、MA 值较透析前差异无统计学意义。高剂量组透析 2 h 时 R 值明显延长,透析后 R 值和 K 值延长,MA 值缩小,CI 负值明显加大,与透析前比,差异均有统计学意义。两组

间透析 2 h 时 R 值及透析后 R 值、K 值、MA 值、CI 值差异均有统计学意义。因部分患者透析 2 h 时 R 值显著延长,故无法比较透析 2 h 时 K 值、MA 值及 CI 值。Spearman 相关分析显示透析后 R 值与肝素剂量具有正相关性($r = 0.403, P = 0.041$)。

2.4 其他指标

两组患者透析过程中跨膜压、静脉压、滤器凝血及透析充分性等差异无统计学意义(表 5),穿刺点

压迫时间亦无明显区别,且在透析中、透析后 24 h 均无出血事件发生。

表 3 两组患者 TEG 中 R 值比较

Table 3 Comparison of R value in TEG between the two groups

Group	R value/min, median (range)		
	Before hemodialysis	Hemodialysis 2 h	After hemodialysis
Low-dose (n = 16)	7.4 (5.7, 10.5)	23.1 (10.7, 71.8) *	13.7 (6.8, 23.9) *
High-dose (n = 14)	8.2 (6.2, 12.1)	59.5 (30.4, 77.4) **	32.3 (13.9, 55.6) **

* $P < 0.05$, vs. baseline (before hemodialysis); # $P < 0.05$, vs. low-dose group.

表 4 两组患者 TEG 中 K 值、MA 值和 CI 值比较

Table 4 Comparison of K value, MA value and CI value in TEG between the two groups

Group	K value/min, median (range)	
	Before hemodialysis	After hemodialysis
Low-dose (n = 16)	1.8 (1.2, 3.6)	3.0 (1.8, 17.0)
High-dose (n = 14)	1.7 (1.1, 3.4)	17.1 (4.4, 24.6) **
Group	MA value/mm, median (range)	
	Before hemodialysis	After hemodialysis
Low-dose (n = 16)	60.2 (49.3, 71.2)	54.2 (45.7, 67.6)
High-dose (n = 14)	62.5 (48.6, 74.8)	41.8 (19.8, 55.2) **
Group	CI value, median (range)	
	Before hemodialysis	After hemodialysis
Low-dose (n = 16)	-1.3 (-4.6, 1.1)	-8.0 (0, -17.2) *
High-dose (n = 14)	-1.6 (-5.6, 1.6)	-32.5 (-15.6, -39.7) **

* $P < 0.05$, vs. baseline (before hemodialysis); # $P < 0.05$, vs. low-dose group.

3 讨论

普通肝素带有强负电荷,主要通过与抗凝血酶 III 结合,增强后者对活化的 II、IX、X、XI 和 XII 凝血因子的抑制作用,从而发挥抗凝作用^[2]。肝素具有抗

凝有效、过量有相应拮抗药物、半衰期短、易于监测、价格低廉、使用方便等特点,是目前临床上血液透析最常用的抗凝剂。但是,肝素也有其潜在的副作用,如出血、肝素诱导的血小板减少症^[3],长期应用会加重透析患者的脂质代谢紊乱和骨质疏松等^[4]。另外,肝素还可以阻断晚期糖基化终产物(advanced glycosylation end products, AGE)与其单核细胞表面受体的结合,从而干扰体内 AGE 的清除,经 AGE 修饰的蛋白质即丧失生理功能,而且这种阻断作用具有剂量依赖性,随肝素浓度增高,阻断作用增强^[5]。因而,在血液透析过程中,应尽可能用最低的抗凝剂量达到有效的抗凝效果。

本研究结果显示,对于透析前凝血功能正常的患者,在透析中跨膜压、静脉压、滤器凝血及透析充分性等方面均无差异的情况下,较低剂量肝素即可达到充分抗凝。根据本组结果,可以应用肝素首剂 25 u/kg,追加 15 u/(kg·h)。以体重 60 kg 的患者为例,整个透析过程中需肝素 4 200 u 左右。由于慢性肾衰患者肝素的半衰期延长至 60~90 min,本组患者在透析结束前 1 h 即停止追加肝素,但患者透析结束时凝血功能仍明显异常,尤其是高剂量组,存在出血危险。

表 5 两组患者跨膜压、静脉压、滤器凝血、透析充分性比较

Table 5 Comparison of transmembrane pressure, venous pressure, filter clotting and KT/V between the two groups

	Transmembrane pressure/mmHg, $\bar{x} \pm s$	Venous pressure/mmHg, $\bar{x} \pm s$	Filter clotting, n	KT/V, $\bar{x} \pm s$
Low-dose (n = 16)	123 ± 26	119 ± 23	2	1.3 ± 0.3
High-dose (n = 14)	128 ± 31	116 ± 27	1	1.3 ± 0.2
P	0.746	0.835	1.000	0.659

1 mmHg = 0.133 kPa. KT/V, urea clearance index. K, the dialyzer clearance of urea; T, the duration of the dialysis treatment; V, the volume of distribution of urea in the body.

临床常规的凝血功能检查,如 PT、APTT、凝血酶时间、Fib 等仅能反映血浆或某一主要成分在一个阶段的表现,缺乏连续的凝血纤溶过程分析,只能显示患者的凝血状态,不能判断其凝血功能异常的

原因,无法进行有针对性的治疗^[6]。本研究对比了高、低剂量肝素组患者透析过程中 APTT 的变化,研究发现低剂量组透析后 APTT 较透析前有所延长,但差异无统计学意义,与高剂量组相比,透析后

APTT 差异亦无统计学意义。而且,相关分析显示透析后 APTT 与肝素剂量无相关性,这些均提示常规凝血功能检查敏感性低,APTT 不能用来检测肝素剂量是否合理。美国胸科医师学会发布的第 8 版循证临床实践指南——抗栓溶栓治疗中指出,肝素浓度为 0.3 u/mL 的标本使用不同试剂在凝血仪上测定时,APTT 范围竟有 48 ~ 108 s 的差异^[7]。

TEG 原理是把承载血液标本的测试杯以 4°45' 的角度和每 9 秒 1 周的速度匀速转动,一旦血栓形成,置于血标本检测杯中的金属探针受到标本形成的切应力作用,随之出现左右旋转,金属针在旋转过程中由于切割磁力线而产生电流,经电脑软件处理后,便形成了 TEG 曲线^[8]。TEG 描述了从最初的纤维蛋白形成到纤维蛋白网并与血小板结合直至血块消融的整个过程,即凝血到纤溶的过程。通过测量各阶段的凝血情况可以分析出凝血系统是否平衡。TEG 是以图形的方式动态检测血液凝固过程的变化,能够反映患者的凝血全貌,提供凝血状态异常的确切原因,从而指导临床用药。

本研究中 TEG 检测结果显示,两组患者透析过程中 R 值明显延长,且 R 值与肝素剂量具有正相关性。R 值延长说明凝血因子活性受到抑制,这与已知的肝素抗凝机制相一致,因而 R 值可以用来反映肝素的影响。以往研究也表明,R 值对于判断肝素效果最为敏感和特异^[9],透析后管路动脉端 R 值延长,说明透析结束时在患者体内仍然存在肝素作用。高剂量组透析后 K 值延长,提示由于肝素间接抑制凝血酶活性,从而抑制纤维蛋白的凝结。MA 值缩小,提示高剂量肝素影响血小板质量或数量,导致血小板聚集功能下降,这与以往研究结果相符^[10]。

本研究不足之处是样本量较少,无法用 TEG 检测结果提供适宜肝素剂量具体值,建议可根据 TEG

结果调整肝素剂量至透析中 R 值延长 1 ~ 2 倍,透析后 R 值正常或接近正常且滤器无明显凝血为宜。

综上所述,本研究结果显示,对于常规凝血功能正常的患者,低剂量肝素即可达到充分抗凝的效果,较高剂量肝素增加出血风险等副作用。TEG 比常规凝血功能检测能更敏感地反映患者凝血功能状况,而且能够进行床边即时检测,可以为血液透析尤其是导入期患者的抗凝治疗提供指导。

参考文献

- [1] 孙雪峰,肖青,王禹,等. 七个血液净化中心 842 例血液透析患者抗凝方法的流行病学调查及分析 [J]. 中华医学杂志, 2009, 89(9): 577 - 581.
- [2] 王质刚. 血液净化学 [M]. 3 版. 北京: 北京科学技术出版社, 2011: 101.
- [3] Bartholomew JR, Begelman SM, Almahameed A. Heparin-induced thrombocytopenia: principles for early recognition and management [J]. Cleve Clin J Med, 2005, 72(Suppl 1): 31 - 36.
- [4] Lever R, Mulloy B, Page CP. Heparin—a century of progress [M]. Heidelberg: Springer, 2012: 213.
- [5] 任昊,侯凡凡,张训. 肝素对血液透析病人单核细胞表面晚期糖基化终产物受体的影响 [J]. 中华内科杂志, 2002, 41(1): 43 - 46.
- [6] Niksic L, Saudan P, Boehlen F. Anticoagulation in patient with chronic renal failure [J]. Rev Med Suisse, 2006, 2(55): 586 - 588, 590 - 592.
- [7] Hirsh J, Bauer KA, Donati MB, et al. Parenteral anticoagulants: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) [J]. Chest, 2008, 133(Suppl 6): 141 - 159.
- [8] Chandler WL. The thromboelastography and the thromboelastograph technique [J]. Semin Thromb Hemost, 1995, 21(Suppl 4): 1 - 6.
- [9] Artang R, Frandsen NJ, Nielsen JD. Application of basic and composite thrombelastography parameters in monitoring of the antithrombotic effect of the low molecular weight heparin dalteparin: an *in vivo* study [J/OL]. Thromb J, (2009-11-10) [2012-11-17]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2777119/>.
- [10] Warkentin TE. Platelet count monitoring and laboratory testing for heparin-induced thrombocytopenia [J]. Arch Pathol Lab Med, 2002, 126(11): 1415 - 1423.

(2012-12-25 收稿)

(本文编辑:赵 波)