



[DOI]10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.022

http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.03.022

· 继续教育园地 ·

简化枸橼酸抗凝在血液透析中的应用进展

王炜 李月红 张少岩 武向兰 杨画

【摘要】 血液透析中肝素或低分子肝素抗凝不适用于有出血风险的患者。局部枸橼酸抗凝(RCA)出血风险小、应用广泛,但因操作复杂、监测频繁等限制了其在血液透析中的应用。简化RCA操作简便,使用了含钙透析液,因此无需额外补充钙剂,同时对游离钙监测次数少,亦可满足透析充分性,适合临床推广。

【关键词】 枸橼酸; 血液透析; 抗凝

【中图分类号】 R459.5 **【文献标识码】** A

维持性血液透析是主要肾脏替代治疗方式,抗凝剂的使用必不可少。常用抗凝剂有肝素或低分子肝素,具有出血风险,少部分患者可发生肝素诱导的血小板减少症,不适用于有出血风险或进行有创操作的患者^[1]。而局部枸橼酸抗凝(RCA)可用于有出血风险的患者^[2-3],在连续性肾脏替代治疗(CRRT)中已应用成熟^[4],在维持性血液透析中应用较少。RCA为在透析管路中泵入枸橼酸,螯合血液中的钙离子,阻断凝血级联反应,起到局部抗凝作用。

一、RCA的机制和优势

针对高出血风险患者,常用的抗凝方式:无肝素抗凝、普通肝素+鱼精蛋白对抗和RCA,不同抗凝剂优缺点见表1。无肝素抗凝需频繁使用生理盐水冲洗管路,增加透析时入液量,透析清除率降低,透析不充分,且凝血风险较高^[5]。应用鱼精蛋白存在过敏可能,剂量调控不足或过量易引起出血或滤器凝血,透析结束后有反弹性出血的风险。

RCA是在透析管路中动脉端泵入枸橼酸,体外循环中枸橼酸根离子与血液中游离钙离子(Ca^{2+})螯合形成枸橼酸钙复合物,阻断凝血级联反应,达到抗凝作用。枸橼酸钙复合物一部分被透析器清除,一部分回输体内后解体,同时在管路静脉端输入葡萄糖酸钙或氯化钙,维持体内钙离子水平不变,从而实现局部透析管内抗凝的目的。具有抗凝效果满意,不增加出血风险的双重优势,是较为理想的抗凝方式。

二、RCA血液透析现状

Ljubljana大学医学中心曾完成10 000例RCA血液透析治疗^[6],但需使用无钙透析液,保证其与血液中 Ca^{2+} 充分螯合,同时在静脉管路端泵入葡萄糖酸钙,维持体内 Ca^{2+} 稳定^[7]。为避

表1 不同抗凝剂优缺点比较

抗凝剂	优点	缺点
普通肝素	应用普遍;抗凝效果确切	出血风险;有肝素诱导的血小板减少症(HIT)风险;加重脂代谢或骨代谢紊乱
低分子肝素	应用方便;抗凝效果确切;适用血栓栓塞性疾病患者;对脂代谢和骨代谢影响较小	出血风险;无有效拮抗药;有HIT风险
无肝素抗凝	不影响凝血;可用于有出血风险患者	需频繁生理盐水冲洗;增加容量负荷;透析清除率低;抗凝有效率低
肝素+鱼精蛋白对抗	可用于有出血风险患者	鱼精蛋白过敏;出血或滤器凝血;反弹性出血
RCA	用于有出血风险患者;抗凝效果好	操作繁琐、监测频繁;代谢性碱中毒、低钙血症、高钠血症等并发症
简化RCA	用于有出血风险患者;操作简单、监测次数少;无需额外补充钙剂	代谢性碱中毒、低钙血症、高钠血症等并发症
奈莫司他	半衰期短;可谨慎用于出血风险患者	高钾血症、过敏;无有效拮抗药

免低钙血症、枸橼酸过量和碱中毒等并发症,透析中需频繁监测 Ca^{2+} 及枸橼酸浓度等,根据游离 Ca^{2+} 浓度调整枸橼酸及静脉端钙的泵入速度,因操作繁琐,临床未能广泛应用。

普通血液透析每次4 h,相对CRRT长时间治疗,抗凝需求较低。将传统RCA操作简化,用于血液透析,又称简化RCA血液透析(RCA-HD)。目前常用的简化RCA-HD为从管路动脉端(单段式)或同时在静脉壶前(两段式)输入枸橼酸盐抗凝剂,使用含钙透析液,不额外补充钙剂,通过检测滤器后游离钙水平,调整枸橼酸用量,达到有效抗凝目的。相比传统枸橼酸抗凝,简化RCA-HD操作简便,减轻了医护工作负担。我们对相关文献进行总结(见表2),探讨简化RCA-HD的安全性、有效性和透析充分性等,为临床应用推广提供参考。

三、简化RCA-HD操作及参数设定

根据枸橼酸泵入位置,简化RCA-HD分为单段式和两段

基金项目:首都卫生发展科研专项(2022-3-2243);北京市医院管理中心临床医学发展专项经费资助项目(YGLX202332)

作者单位:102218 北京,清华大学附属北京清华长庚医院肾内科 清华大学临床医学院

通讯作者:李月红, E-mail:liyuehong0616@163.com

表 2 不同 RCA 在血液透析中应用的研究比较

研究者	年份 (年)	分段	血流速 (ml/min)	透析液流速 (ml/min)	透析液钙水平 (mmol/L)	枸橼酸浓度	枸橼酸速度 (ml/h)	人/例次	抗凝有效率	不良反应	透析充分性 (Kt/V)	
Lim 等 ^[8]	2018	1	150 ~ 250	300 ~ 500	0	是	13%	60 ~ 100	25/25	100%	-	-
张东亮等 ^[9]	2016	2	200 ~ 250	300/500	1.25	否	4%	314.6 ± 14.2/ 53.5 ± 6.3	19/133	97%	低钙性抽搐 3 例次	1.38 ± 0.31
杨松涛等 ^[10]	2017	2	200 ~ 300	500	1.25	否	4%	120 ~ 170/ 60 ~ 80	30/87	97.7%	-	1.20 ± 0.30
朱淑华等 ^[11]	2017	1 2	200 ~ 280	500	1.5	否	15%	40 40/10	13/37 29/129	75.7% 98.4%	无	-
郁丽霞等 ^[12]	2017	1	200 ~ 220	500	1.5	否	30% 4%	48 ~ 72 330 ~ 380	15/30 17/32	100% 100%	面部麻木 1 例	1.49 ± 0.20 1.50 ± 0.21
席春生等 ^[13]	2018	2 1	150 200	300	1.25	否	4%	225/15 250	49/180 40/120	96.8% 69.6%	口周麻木 1 例 口周麻木、肌肉抽搐 2 例	-
邱德俊等 ^[14]	2020	1	200 ~ 250	500	1.5	否	4%	250 ~ 300	16/16	100%	口唇麻木 1 例	1.33 ± 0.16
庄峰等 ^[15]	2020	1	200 ~ 250	500	0	是	8 g/L	280 ~ 330	26/1 612	99.31%	口周麻木 3 例, 肌肉痉挛 1 例	-
张少岩等 ^[16]	2020	1	150	300	1.25	否	4%	300 ~ 375	64/400	99%	无	0.94 ± 0.02
柯小苏等 ^[17]	2021	2	200	500	1.5	否	4%	200/200	24/67	97%	无	-
水光兴等 ^[5]	2021	2	200 ~ 250	500	1.5	否	4%	150 ~ 180/ 40 ~ 60	19/45	95.6%	无	1.19
席春生等 ^[18]	2021	1	140 ~ 220	300	不明	否	4%	血流速 1 ~ 2 倍	139/326	98.7% (透析器) 75.5% (静脉壶)	轻微口周麻木 3 例	-
Tang 等 ^[19]	2022	2	150	300	1.25 ~ 1.5	否	4%	240 ~ 260/ 80 ~ 100	80/110	99.09% (滤器) 97.27% (静脉壶) 100.00% (动脉壶)	面部麻木及一过性低 血压各 2 例次	1.12 ± 0.34
Fan 等 ^[20]	2024	1	190.58 ± 22.04	-	1.5	否	4%	253.49 ± 28.98	98/362	92%	嘴唇麻木 2 例次, 低 钙血症及一过性低血 压各 1 例次	1.06 ± 0.24

式。单段式仅在管路动脉端,即透析器前输入;两段式在管路动脉端和透析器后静脉壶前均输入。多个研究表明单段式简化 RCA-HD 抗凝有效率在 90% 以上^[12,14]。因超过 60% 的枸橼酸盐可经透析器清除^[21],静脉壶处枸橼酸浓度显著下降, Ca²⁺ 水平升高^[22]。席春生等^[18] 研究结果显示单段式简化 RCA-HD 未能完成透析治疗的主要原因为静脉壶凝血(占 95.1%)。相比单段式,有研究显示两段式静脉壶抗凝有效率更高(96.8% 比 69.6%, *P* < 0.001),透析器抗凝有效率无显著差异^[13]。

枸橼酸浓度从 4% ~ 30% 不等。有学者用 4% 与 30% 枸橼酸抗凝剂进行血液透析,比较发现两组抗凝安全性、有效性无显著差异,认为高浓度枸橼酸盐更经济、简便^[12]。但高浓度枸橼酸盐具有腐蚀性且未商品化,不易获得,故大部分血液透析中心选择 4% 枸橼酸盐。枸橼酸盐的输入速度需同时考虑抗凝效果及安全性。抗凝效果取决于体外循环中 Ca²⁺ 水平, Ca²⁺ 水平主要取决于枸橼酸输注速度、血钙水平、透析液钙水平、血流速和透析液流速等。目前常用的动脉端泵入速度(ml/h)为血流速(ml/min)的 1.2 ~ 2.0 倍(4% 枸橼酸盐)^[12,14,16]。有两项研究将动脉端泵速设定为血流速的 0.75 ~ 1.2 倍(4% 枸橼酸盐),其中两段式组有效抗凝率佳,单段式组静脉壶有效抗凝率显著降低,考虑与动脉端枸橼酸盐泵速较低相关^[8,11]。对于两段式简化 RCA-HD,静脉端枸橼酸盐输入速度常设定为动脉端的 1/15 ~ 1/6^[9-11,13]。也有研究在静脉壶前、后设定各 200 ml/h 的较高枸橼酸输注速度,未见严重不良反应^[17]。

四、透析液钙选择及游离钙的监测

为减少透析液钙对抗凝效果的影响,传统 RCA 常使用无钙透析液。有研究采用无钙透析液,透析过程中仅检查两次透析器后游离钙水平^[8],或通过动力学补钙模型简化监测和补钙流程^[23],结果发现凝血和电解质相关的不良反应发生率低。但我国没有商品化无钙透析液,且需额外静脉补钙,限制其应用。改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)指南建议大多数血液透析患者应使用 1.25 ~ 1.50 mmol/L 的含钙透析液。含钙透析液可减少低钙血症,部分研究使用 1.5 mmol/L 含钙透析液^[5,12,14,17],席春生及朱文芳等^[9,13] 则使用 1.25 mmol/L 含钙透析液,能保证 4 h 透析时长;1.5 mmol/L 含钙透析液研究中,透析后患者体内 Ca²⁺ 在 1.0 mmol/L 以上。局部 Ca²⁺ 只有降低到一定程度才能实现抗凝效果。CRRT 治疗中建议体外循环中滤器后 Ca²⁺ 水平维持在 0.25 ~ 0.35 mmol/L 左右^[24],简化 RCA-HD 中尚无统一建议。有研究表明,透析后 2 h 滤器后(采血点为滤器后静脉端) Ca²⁺ 0.76 ± 0.16 mmol/L 可实现充分抗凝^[9]。

五、简化 RCA-HD 的透析充分性

简化 RCA-HD 可实现较好的透析充分性,大部分患者 Kt/V 能够达到 2015 年 KDOQI 血液透析指南^[25] 更新的推荐要求。国内有研究中 200 ~ 300 ml/min 血流速,500 ml/min 透析液流速可使 Kt/V 达到 1.2 以上^[9-10,14],也有报道可达 1.4 以上^[12],

显著优于无肝素透析,接近普通肝素血液透析水平。部分研究中 Kt/V 值较低(0.94 ± 0.02),考虑与较低血流速和透析液流速有关^[14]。较高的血流速及透析液流速可提升透析充分性,但可能导致枸橼酸用量及相关并发症发生率增加。

六、RCA-HD 相关不良反应及并发症

枸橼酸与钙所形成复合物的半衰期仅 2~3 min,枸橼酸抗凝并发症主要与血浆 Ca²⁺ 水平下降相关,当其 <0.9 mmol/L 时,易出现明显的低钙症状和低血压^[26],该过程是可逆的,予静脉补钙可纠正。简化 RCA-HD 中低钙血症相关不良反应主要有肌肉抽搐、面部麻木等(见表 2),不良反应率在 0%~6%,程度较轻,可通过静脉补钙快速纠正^[27]。治疗前后凝血指标、Hb、血钙、血磷、血钾、血钠、血氯等无显著变化。有研究表明 RCA 可引起镁离子下降,导致镁的损耗^[28],但该过程是可逆的,可以通过补钙纠正。

进入体内的枸橼酸通过柠檬酸丙酮酸循环等途径代谢,每分子枸橼酸根代谢为 3 个碳酸氢根,并释放所螯合的 Ca²⁺,代谢时间在 15~20 min 左右。当枸橼酸用量较大时可能出现代谢性碱中毒、高钠血症、枸橼酸中毒等并发症。在肝硬化患者中,枸橼酸代谢减少一半。低氧血症时体内枸橼酸大量蓄积,不能代谢为二氧化碳和水^[29-30]。因此 RCA 应用禁忌证有:严重肝功能障碍或肝硬化、脓毒症休克、酸中毒、低氧血症等。规范治疗方案,密切监测并及时调整剂量,可预防相关并发症,甚至可用于严重肝病等患者^[23]。Collart 等^[31]对有慢性出血风险的患者采用 RCA 抗凝后,平均随访 10 个月,发现无复发出血及与枸橼酸盐相关的并发症。庄峰等^[15]研究维持性血液透析患者连续 3~6 个月应用 RCA-HD,结果发现治疗前后患者总血钙、血磷、脂蛋白、碱性磷酸酶、甲状旁腺激素水平平均无显著变化。证实了枸橼酸长期应用的安全性。

七、简化 RCA-HD 的优势及未来发展

RCA 除有抗凝作用外,还可减少血液透析诱导的炎症反应。有研究表明将枸橼酸注入体外循环,可有效抑制补体激活;以浓度依赖性方式影响 PLT 和 WBC 活化和黏附,枸橼酸浓度在 5.6 mmol/L 时细胞活化程度最低;在一定范围内可改善生物相容性^[32]。此外,还可充当 pH 缓冲剂和能量及相关电解质的来源。

总之,RCA 具有血液透析理想抗凝剂的优点,简化 RCA-HD 是一种简便、安全、有效的局部抗凝方式,适用于有出血风险的血液透析患者,可满足透析充分性,有很好的临床应用前景。针对枸橼酸盐泵入速度调节、透析液钙水平选择、体外游离钙控制范围及长期透析的充分性保障等,需要进一步研究。

参 考 文 献

[1] Kumar R, Bhandari S, Singh SRK, et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in solid malignancy: An analysis of the National Inpatient Sample Database [J]. *Brit J Haematol*, 2020, 189(3): 543-550.

[2] Ho KH, van Hove M, Leng G. Trends in anticoagulant prescribing: a review of local policies in English primary care [J]. *BMC Health Serv Res*, 2020, 20(1): 279.

[3] 王娟, 张丽萍, 丁童, 等. 局部枸橼酸抗凝血液净化技术在 ICU 造血干细胞移植后弥漫性肺泡出血患者治疗中应用价值 [J]. *临床军医杂志*, 2023, 51(5): 522-524.

[4] 辛萌, 王红, 王圣刚, 等. 枸橼酸局部抗凝对连续性肾脏替代治疗连接体外膜氧合时滤器的影响 [J]. *中国医药*, 2022, 17(4): 568-571.

[5] 王光兴, 邹峰, 贺丹, 等. 简化枸橼酸抗凝在血液透析高危出血倾向患者中的临床应用研究 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(3): 237-239.

[6] Buturovic-Ponikvar J. Is regional citrate anticoagulation the future of hemodialysis [J]. *Ther Apher Dial*, 2016, 20(3): 234-239.

[7] Monchi M. Citrate pathophysiology and metabolism [J]. *Transfus Apher Sci*, 2017, 56(1): 28-30.

[8] Lim EK, Seow YT, Chen SE, et al. Simple citrate anticoagulation protocol for low flux haemodialysis [J]. *BMC Nephrol*, 2018, 19(1): 16.

[9] 张东亮, 张潘, 张周沧. 分段枸橼酸抗凝进行含钙透析液高通量血液透析的临床观察 [J]. *中国血液净化*, 2016, 15(12): 686-690.

[10] 杨松涛, 赵娜, 胡军, 等. 应用普通含钙透析液局部枸橼酸抗凝血液透析的临床观察 [J]. *中国血液净化*, 2017, 16(7): 474-476 + 487.

[11] 朱淑华, 樊蓉, 徐斌, 等. 简化枸橼酸抗凝无肝素透析的疗效观察 [J]. *肾脏病与透析肾移植杂志*, 2017, 26(4): 323-327.

[12] 郁丽霞, 叶建明, 陈文君, 等. 不同浓度的枸橼酸盐在常规血液透析中的局部抗凝应用 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2017, 37(6): 904-907.

[13] 席春生, 刘飞, 刘同存, 等. 高出血风险患者两段法枸橼酸抗凝血液透析的临床观察 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2018, 18(3): 141-144.

[14] 邱德俊, 李新伦, 高卓, 等. 简化法局部枸橼酸与阿加曲班抗凝在高出血风险血液透析患者中的对比观察 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 2(6): 449-453.

[15] 庄峰, 毕道, 丁峰, 等. 长时间枸橼酸抗凝在维持性血液透析患者中的疗效观察 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2020, 20(9): 740-744.

[16] 张少岩, 李月红, 杨画, 等. 简化枸橼酸抗凝血液透析治疗方案在高出血风险患者血液透析中的应用 [J]. *临床内科杂志*, 2021, 38(1): 34-36.

[17] 柯小苏, 李玉微, 骆丽霞. 高剂量分段枸橼酸对高通量血液透析抗凝效果临床观察 [J]. *临床肾脏病杂志*, 2021, 21(8): 677-680.

[18] 席春生, 刘同存, 方春天, 等. 影响简化局部枸橼酸抗凝有效性的多因素分析 [J]. *中国中西医结合肾病杂志*, 2021, 22(1): 55-57.

[19] Tang X, Chen D, Zhang L, et al. Application of regional citrate anticoagulation in patients at high risk of bleeding during intermittent hemodialysis: a prospective multicenter randomized controlled trial [J]. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2022, 23(11): 931-942.

[20] Fan Y, Wu F, Zou M, et al. An individualized regional citrate anticoagulation protocol for hemodialysis: a real-world retrospective study [J]. *Int Urol Nephrol*, 2024, 56(1): 295-302.

[21] Kozik-Jaromin J, Nier V, Heemann U, et al. Citrate pharmacokinetics and calcium levels during high-flux dialysis with regional citrate anticoagulation [J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2009, 24(7): 2244-2251.

[22] Lin T, Song L, Huang RW, et al. Modified regional citrate anticoagulation is optimal for hemodialysis in patients at high risk of bleeding: a prospective randomized study of three anticoagulation strategies [J]. *BMC Nephrol*, 2019, 20(1): 472.

[23] Robert T, Bureau C, Lebourg L, et al. A simple and novel technique for regional citrate anticoagulation during intermittent hemodialysis may obviate the need for calcium monitoring [J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(12): 1927-1928.

[24] Borg R, Ugboma D, Walker DM, et al. Evaluating the safety and efficacy of regional citrate compared to systemic heparin as anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: A service evaluation following a change in practice [J]. *J Intensive Care Soc*, 2017, 18(3): 184-192.

[25] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guideline for hemodialysis adequacy: 2015 update [J]. *Am J Kidney Dis*, 2015, 66(5): 884-930.

[26] Hartmann J, Strobl K, Fichtinger U, et al. In vitro investigations of citrate clearance with different dialysis filters [J]. *Int J Artif Organs*, 2012, 35(5): 352-359.

[27] Gubensek J, Orsag A, Ponikvar R, et al. Calcium mass balance during citrate hemodialysis: A randomized controlled trial comparing normal and low ionized calcium target ranges [J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168593.

[28] Zakharchenko M, Leden P, Rulisek J, et al. Ionized magnesium and regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy [J]. *Blood Purif*, 2016, 41(1-3): 41-47.

[29] Sik G, Demirbuga A, Annayev A, et al. Regional citrate versus systemic heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill children [J]. *Int J Artif Organs*, 2020, 43(4): 234-241.

[30] Poh CB, Tan PC, Kam JW, et al. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy—a safe and effective low dose protocol [J]. *Nephrology (Carlton)*, 2020, 25(4): 305-313.

[31] Collart F, Wens R, Dratwa M. Regional anticoagulation with sodium citrate: chronic utilization in the hemodialysis patient [J]. *Nephrologie*, 1993, 14(3): 151-154.

[32] Gubensek J, Strobl K, Harm S, et al. Influence of citrate concentration on the activation of blood cells in an in vitro dialysis setup [J]. *PLoS One*, 2018, 13(6): e0199204.

(收稿日期:2022-07-23)

(本文编辑:李昊阳)