

低分子肝素在重型肝炎血浆置换中的应用

潘业 欧宏杰 曾建勇 吴晓鹭 刘家俊 郭峰

【摘要】 目的 探讨低分子肝素在重型肝炎血浆置换中的应用。**方法** 回顾性分析本院 92 例重型肝炎患者行 322 次血浆置换(PE)中肝素(HS)及低分子肝素(LMWH)的应用情况,比较二者对患者凝血功能的影响以及安全性。**结果** 治疗后 HS 组凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、凝血活酶时间(APTT)均较 LMWH 组升高,血小板(PLT)计数较 LMWH 组下降,以上指标两组比较均具有统计学意义($P < 0.05$);另外,LMWH 组在血浆分离器中凝血发生率及安全性方面优于 HS 组。**结论** 低分子肝素安全性高、抗凝效果好且不增加出血倾向,适合在重型肝炎患者血浆置换中应用。

【关键词】 肝素;低分子肝素;肝炎,重型;血浆置换

Clinical application of low-molecular-weight heparins in the treatment with plasma exchange of severe hepatitis PAN Ye, OU Hong-jie, ZENG Jian-yong, WU Xiao-lu, LIU Jia-jun, GUO Feng. The First Affiliated Hospital of Xiamen University, Xiamen 361003, China
Corresponding author: GUO Feng, Email: guofengdream@126.com

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical application of low-molecular-weight heparins in the treatment with plasma exchange of severe hepatitis. **Methods** The data of clinical application of heparin sodium(HS) and low-molecular-weight heparins (LMWH) in severe hepatitis by plasma exchange were analyzed, retrospectively. **Results** The results of prothrombin function (PT, TT and APTT) and PLT of the two groups were compared, with significant difference ($P < 0.05$). The incidence of coagulation in membrane plasma separator in LMWH group were superior to that of HS group. **Conclusions** The plasma exchange in the treatment with low-molecular-weight heparins has safer and better curative effect in severe hepatitis.

【Key words】 Heparin sodium; Low-molecular-weight heparins; Severe hepatitis; Plasma exchange

虽然人工肝治疗已成为治疗重型肝炎的重要方法,单纯血浆置换治疗具有简便易行、疗效肯定等特点,是目前国内应用最广的非生物型人工肝脏支持疗法。抗凝措施是血浆置换顺利进行的关键,既往较多采用普通肝素(heparin sodium, HS)作为抗凝剂,但因重型肝炎患者本身存在凝血机制障碍,普通肝素(HS)用量不易掌握且容易引起出血或者透析器管路凝血,影响治疗后临床出血指标的检测。肝素类物质可分为未分馏肝素类和低分子量肝素类物质,其中使用未分馏肝素类物质时必须进行治疗监测和剂量调整,可导致约 3% 的患者发生肝素诱导的血小板减少症(可导致血栓形成并提高病死率)和骨质疏松症,但低分子量肝素类物质的此项不良反应发生率要低得多^[1]。低分子肝素(low molecular weight heparins, LMWH)与普通肝素联合使用目前已广泛应用于血液透析治疗中,重型肝炎

患者血浆置换(plasma exchange, PE)治疗全程中仅使用低分子肝素(LMWH)抗凝(除治疗前管路及分离器予普通肝素生理盐水预冲外)尚未见报道,本研究观察其对凝血功能的影响及不良反应的发生,以更好地指导临床治疗,现报道如下。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析 2004 年 4 月至 2011 年 1 月于本院 ICU 及感染科肝病区接受共 322 次血浆置换(PE)治疗的 92 例重型肝炎患者临床资料;其中男性 32 例,女性 16 例;年龄 20~68 岁,平均(38.0 ± 8.8)岁;其中采用低分子肝素(LMWH)抗凝者 52 例,应用普通肝素(HS)抗凝者 40 例。重型肝炎诊断标准符合 2000 年修订的《病毒性肝炎防治方案》^[2],两组患者年龄、性别和病情等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),故具有可比性。

二、方法

1. 治疗方法:所有患者均给予基础治疗包括卧床休息,补充能量和维生素,静脉滴注还原型谷胱甘

肽及血制品等;注意维持水电平衡,预防并发症。血浆置换治疗应用瑞典 GAMBRO-PRISMA 床旁血滤机升级版(CRRT + TPE)和膜式血浆分离系统(面积 0.35 m^2),采用 TPE 2000 血浆分离器及配套管路,治疗前管路及分离器全部予普通肝素(HS)生理盐水(肝素 100 mg 加入预充液 2000 ml)预冲。置换液全部采用新鲜冰冻血浆和(或)普通冰冻血浆在 37°C 水浴溶浆机内复温后应用,置换血浆用量 $2800 \sim 3200 \text{ ml/次}$,予等量置换血浆,分离血浆速度为 $1500 \sim 1800 \text{ ml/h}$ ($25 \sim 30 \text{ ml/min}$),血液流速 $100 \sim 200 \text{ ml/min}$,置换时间为 $100 \sim 120 \text{ min/次}$ 。治疗时外周静脉滴注“ 5% 葡萄糖盐水 $500 \text{ ml} +$ 维生素 $\text{C } 3.0 \text{ g} +$ 维生素 $\text{B}_6 0.3 \text{ g}$ ”,同时予“ 10% 葡萄糖注射液 $30 \text{ ml} + 10\%$ 葡萄糖酸钙 20 ml ”微量泵 1 h 内缓慢泵入,以预防低血压发生,保持静脉路通畅及预防大量输注冰冻血浆以免引起低钙血症发生。治疗前后检查血生化、血常规和凝血功能(PT、APTT、TT 和 FIB),治疗过程中密切观察病情、心电监护监测生命体征,观察并记录动静脉压值的变化、血浆分离器的跨膜压及肝素泵的泵入速度。治疗结束时给予 1 次“呋塞米 20 mg ”静注预防脑肺水肿-失衡综合征,之后予静脉补充人血白蛋白 20 g 。两次血浆置换(PE)治疗间隔根据病情和肝功能、凝血指标间隔 $48 \sim 72 \text{ h}$ 。

抗凝剂应用:观察组术前 0.5 h 按患者体重一次性于腹部脐周皮下注射低分子肝素钠(法安明,辉瑞制药有限公司产品,规格 $0.2 \text{ ml}:5000 \text{ U}$),按体重 $< 50 \text{ kg}$ 、 $50 \sim 70 \text{ kg}$ 和 $> 70 \text{ kg}$ 分别予以 0.1 ml 、 0.2 ml 和 0.3 ml ;机器肝素泵上低分子肝素生理盐水 20 ml (生理盐水 $19.5 \text{ ml} +$ 法安明 0.5 ml ,浓度 250 U/ml)备用,根据跨膜压和动静脉压值变化及血浆分离器的凝血情况决定是否泵入和调整泵入速度;对照组采用肝素钠注射液(南京新百药业有限公司产品,规格 $2 \text{ ml}:12500 \text{ U}:100 \text{ mg}$),用法:为减少出血风险,不用首剂冲击,机器肝素泵上普通肝素生理盐水 20 ml (生理盐水 $18 \text{ ml} +$ 肝素钠注射液 $100 \text{ mg}/12500 \text{ U}$,稀释后浓度 $625 \text{ U}/5 \text{ mg/ml}$),开始血浆置换时以 1 ml/H (625 U/H) 速度泵入,根据跨膜

压和动静脉压值变化及血浆分离器的凝血情况调整泵入速度,在治疗停止前 0.5 h 停止追加肝素钠。

2. 观察指标:(1)凝血功能变化:检测两组血浆置换前后凝血酶原时间(PT)、凝血酶时间(TT)、凝血活酶时间(APTT)、血小板计数(PLT)等凝血指标并进行比较。(2)肝素抗凝效果:能否顺利完成 2 h 内的血浆置换。血浆分离器的凝血情况:Ⅰ级为无凝血,Ⅱ级为数条纤维凝血($< 5\%$),Ⅲ级为成束纤维凝血($> 5\%$),Ⅳ级为完全凝血^[3]。(3)安全性:是否有新出血情况,原有临床症状是否加重。

三、统计学处理

实验结果数据输入统计学软件包 SPSS 13.0 中建立数据库进行分析和处理,采用卡方检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

结 果

一、两组患者治疗前后凝血功能比较

HS 组与 LMWH 组治疗前各项指标比较,差异无统计学意义;治疗后,HS 组 PT、TT 和 APTT 水平均较 LMWH 组升高,PLT 水平较 LMWH 组下降,均具有统计学意义($P < 0.05$);HS 组治疗前后各指标比较差异均有统计学意义($P < 0.05$);LMWH 组治疗前后各指标无显著变化。

二、两组患者治疗过程中抗凝效果比较

两组患者共进行 322 次血浆置换(PE),平均 3.5 次/人。LMWH 组 52 例患者共顺利完成血浆置换 234 次(平均 4.5 次/人),血浆分离器均为Ⅰ~Ⅱ级凝血,无Ⅲ级以上凝血发生;2 例($< 0.01\%$)出现分离器中凝血及跨膜压升高,开动肝素泵短时泵入低分子肝素生理盐水至跨膜压正常即停用。HS 组 40 例患者共完成 88 次(平均 2.2 次)血浆置换,顺利完成置换过程 86 次,因血浆分离器堵塞导致接近治疗结束时中断治疗者 2 例(0.02%);Ⅰ~Ⅱ级凝血 32 次(36.36%);Ⅲ级以上凝血 12 次(13.63%);除中断治疗 2 次外,其余 86 次均通过调整肝素泵的流速完成治疗,结果表明 LMWH 组抗凝效果显著优于 HS 组。

表 1 两组患者治疗前后凝血功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	PT(s)	TT(s)	APTT(s)	PLT($\times 10^9/\text{L}$)
HS 组				
治疗前	28.41 ± 13.85	28.73 ± 4.95	60.29 ± 22.01	130.2 ± 23.8
治疗后	20.01 ± 4.47^a	41.39 ± 9.11^a	71.79 ± 23.44^a	88.82 ± 26.3^a
LMWH 组				
治疗前	31.73 ± 21.79	28.97 ± 5.44	64.61 ± 23.78	127.1 ± 14.01
治疗后	18.31 ± 3.98^b	27.59 ± 9.83^b	63.19 ± 23.42^b	129.1 ± 19.5^b

注: ^a表示同组患者治疗前后比较 $P < 0.05$, ^b表示 SH 组与 LMWH 组治疗前后比较 $P < 0.05$

三、安全性比较

HS 组术后有 15 例次(17.05%)出现穿刺插管部位皮肤渗血,予以压迫止血后好转;LMWH 组未出现术后出血现象。所有患者治疗后均未使用鱼精蛋白中和肝素,无消化道出血等并发症。

讨 论

随着重型肝炎的发病率不断升高,人工肝治疗显得越来越重要,包括非生物人工肝和生物人工肝治疗,非生物人工肝治疗技术比较成熟,在临床工作中被广泛应用。血浆置换能改善重型肝炎症状,去除血液中毒性物质,提高重型肝炎早中期好转及治愈率,已成为国内非生物人工肝治疗应用最多且最广泛的方法^[4]。

肝脏是凝血因子的合成场所,重型肝炎常导致肝细胞合成凝血因子功能损害,血小板质和量的改变,从而引起凝血功能障碍,部分患者存在出血倾向。血浆置换是将患者血浆通过血浆分离器分离弃去,换以人血白蛋白或新鲜冷冻血浆,其中抗凝剂的应用是关键环节之一。

目前国内人工肝治疗多采用普通肝素(HS)抗凝,其用量不一,往往根据经验或参考血液透析的用量。HS 分子量为 4000~40000 U,是一种酸性蛋白多糖,由 D-葡萄糖胺和己糖醛酸交替排列而成,生物活性不稳定,生物利用度 30%,其分子量大,可以与 PLT 或 PF4(PLT 第 4 因子)结合,导致凝血或出血,并可引起血小板减少,进一步加重凝血功能障碍。重型肝炎患者本身存在凝血功能障碍,肝素用量难以把握,用量过大可加重肝炎患者出血倾向,加之血浆置换(PE)本身可致血小板一过性减少,更加重了出血危险性,甚至发生大出血,且肝素可加重 APTT 的变化,更增加了出血风险;而用量过小则会引起管路发生凝血,影响治疗进展。本研究发现 HS 治疗组患者治疗后 PT、TT 和 APTT 水平均较治疗前升高,PLT 较治疗前下降,治疗前后差异均具有统计学意义($P < 0.05$),表明 HS 在重型肝炎血液置换中的应用存在一定风险。

低分子肝素(LMWH)是由 UFH 解聚得到的凝血酶间接抑制剂,分子量为 4000~7000 U,生物利用度高达 95%,半衰期长(皮下注射约 3.5~4.0 h,静脉注射约 2 h,持续时间达 24 h,较肝素持续时间长 2~4 倍),具有剂量依赖性清除机制。鱼精蛋白不能完全灭活 LMWH,LMWH-抗凝血酶Ⅲ复合物不能通过透析清除^[5],是一种抗凝血酶Ⅲ依赖性的新型抗血栓药。低分子肝素可刺激内皮细胞释放组织因

子纤溶酶原活化物和凝血酶原抑制物,协同血栓溶解,抑制体内外及动静脉血栓形成。主要通过抗 Xa 因子活性而抗凝,抗凝血酶活性弱,对 APTT 影响小,危险性低,加上其用量小,不易与 PLT 或 PF4 结合,对 PLT 无显著影响,不会诱发或加重出血危险^[6],是一种安全的抗凝剂,可以起到较好的体外抗凝效果,在血浆置换中逐渐体现出优势^[7]。本研究发现 LMWH 组患者治疗前后各项凝血指标无显著变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),提示 LMWH 是一种较好的重型肝炎血液置换抗凝剂。

综上所述,本研究表明低分子肝素(LMWH)在血浆置换(PE)前根据患者情况予皮下注射,可保持一定的抗凝和纤溶作用,既可防止血浆置换(PE)过程中的血浆分离器及配套管路内严重凝血,又可防止血小板进一步消耗。低分子肝素(LMWH)具有半衰期长、抗凝作用强、对凝血活酶时间和凝血酶影响小的特点,既具有普通肝素的抗凝效果又不易加重出血倾向;具有使用方便、安全性好,皮下注射具有生物利用度高、抗凝效果稳定、持续时间长、不增加出血风险、对血小板无显著影响等优点,可按体重给药,不影响 APTT 和 TT 的监测,无需鱼精蛋白中和,应用于 PE 中较普通肝素(HS)更有效、安全、方便,值得临床上在重型肝炎血浆置换中推广应用。

参 考 文 献

- 1 Huo MH, James M. Extended thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparins after hospital discharge in high-risk surgical and medical patients: A review. Clin Ther, 2009, 31(6): 1129-1141.
- 2 中华医学会传染病与寄生虫病学分会、肝病学分会. 病毒性肝炎防治方案. 中华肝脏病杂志, 2000, 8(6): 324-329.
- 3 Sagedal S, Hartmann A, Sundstrom K, et al. A single dose of dalteparin effectively prevents clotting during haemodialysis. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(8): 1943-1947.
- 4 叶卫江, 李兰娟, 俞海燕, 等. 血浆置换联合血液滤过治疗慢性乙型肝炎的临床研究. 中华肝脏病杂志, 2005, 13(5): 370-373.
- 5 Hetzel GR, Sucker C. The heparin: all a nephrologist should know. Nephrol Dial Transplant, 2005, 20(10): 2036-2042.
- 6 Fanno P, Soumalainen O, Rehnberg V, et al. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee orthoplasty. A comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. Am Bone Joint Surg, 1994, 76(12): 1814-1818.
- 7 Segubzel H, Berghoff K, Beuermann I, et al. Anticoagulation with low-molecular-weight heparin (dalteparin) in plasmapheresis therapy: initial experience. Transfusion, 2006, 46(4): 624-629.

(收稿日期: 2011-10-12)

(本文编辑: 孙荣华)