

枸橼酸抗凝在肝衰竭患者进行人工肝血液净化治疗的安全性

袁占渝, 张丽*

新疆医科大学第一附属医院, 新疆 乌鲁木齐

收稿日期: 2023年2月21日; 录用日期: 2023年3月16日; 发布日期: 2023年3月24日

摘要

肝功能衰竭仍缺乏有效的治疗方法, 人工肝是当前治疗主流形式; 人工肝支持系统过程中必然涉及到体外循环, 抗凝是其顺利进行的重要保证。目前枸橼酸抗凝因其诸多优势受到关注, 当前, 有关文献报道其在肝衰竭患者中安全运用, 这预示着今后枸橼酸抗凝在肝衰竭中运用的普遍性。

关键词

肝衰竭, 人工肝, 枸橼酸

Safety of Citrate Anticoagulation in Patients with Liver Failure Undergoing Artificial Liver Hemodialysis

Zhanyu Yuan, Li Zhang*

The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang

Received: Feb. 21st, 2023; accepted: Mar. 16th, 2023; published: Mar. 24th, 2023

Abstract

There is still a lack of effective treatment for liver failure, artificial liver is the mainstream form of current treatment; extracorporeal circulation must be involved in the process of artificial liver support system, and anticoagulation is an important guarantee for its smooth progress. At present, citrate anticoagulation has received attention because of its many advantages. At present, it is re-

*通讯作者。

ported in the relevant literature that it is safely used in patients with liver failure, which indicates the universality of citrate anticoagulation in liver failure in the future.

Keywords

Liver Failure, Artificial Liver, Citric Acid

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 肝衰竭定义

肝衰竭是多种因素引起的严重肝脏损害, 导致合成、解毒、代谢和生物转化功能严重障碍或失代偿, 出现以黄疸、凝血功能障碍、肝肾综合征、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群[1]。肝衰竭在没有肝移植的情况下是致命的[2], 目前对肝功能衰竭仍缺乏有效的治疗方法, 肝移植由于供肝短缺、成本高、技术要求高, 术后长期免疫抑制剂的应用等原因, 限制了其在临床上的应用因而不是大多数患者的首选治疗方法, 为了缓解该临床矛盾, 受“人工肾”血液透析的启发, 开展了治疗肝功能衰竭的新方法——“人工肝”[3]。1956年 Sorrentino 等研究人员首次提出“人工肝脏”的概念以来, 为肝衰竭的救治带来了新的生机, 也成为了当前治疗的主流形式[4]。然而抗凝是人工肝血液净化技术在体外循环中的重要保证。

2. 抗凝剂的选择

对于行人工肝治疗的患者, 既要保证治疗过程中的抗凝效果也要避免抗凝不够引起的滤器堵塞或是抗凝剂量过多所引起的出血风险, 尤其对于肝功能衰竭的患者, 其分泌凝血因子出现障碍, 使用肝素及低分子肝素等抗凝在 IX、X、XI、XII 等因子缺乏的情况下可能会大大增加其出血风险, 维持循环管路较枸橼酸短。低分子肝素可被内皮细胞吸收, 促进纤维蛋白原分解, 及其代谢动力学不明确等情况, 故不作为选择。无肝素抗凝易发生凝血堵管、患者容量负荷增大、血流动力学不稳定与护理工作负荷大等问题。而枸橼酸具有局部抗凝并且可降低其出血风险、生物相容性好, 抑制补体激活等优点[5]越来越受到人们的关注, 因此也成为研究的热点。

3. 枸橼酸的抗凝机制及代谢原理

枸橼酸又名柠檬酸, 是体内的代谢中间产物, 其最早被应用于血液保存, 后于 1961 年外国学者 Morita Y 首次尝试将其应用于血液透析[6]。随后 Palsson [7]将其应用于连续性静脉血液滤过(CVVH)。近年来研究深入逐渐被广泛应用于高危出血病人的血液净化治疗。在机体凝血机制的多个步骤中, 其必不可少的条件是血清离子钙, 枸橼酸钠络合血液中的钙离子生成复合物枸橼酸钙, 它是难以解离的络合物, 致使血液中钙离子减少, 从而使凝血酶原转化为凝血酶发生障碍, 进而妨碍了血液凝血过程, 但这种作用是乎是可逆转的, 只要再加入适当的血清离子钙, 凝血机制就能恢复正常。利用此特点, 研究者们将其应用于血液净化治疗中, 即在体外循环中加入枸橼酸钠, 显著降低局部血清离子钙浓度, 有效阻碍凝血过程, 但当血液回输至体内后, 通过透析液或含钙溶液或钙泵补充适当血清离子钙, 因此体内钙离子浓度保持不变, 使机体凝血功能恢复正常。这样既可起到体外循环抗凝作用, 又不至于影响体内凝血功能。枸橼酸钠的半衰期约为 5 分钟, 枸橼酸钠进入体内后, 参与三羧酸循环, 主要在肝脏、骨骼肌及肾皮质

代谢为 HCO_3^- , 而无任何残留, 当停止输入枸橼酸钠 30 分钟后, 机体能将其完全代谢, 使体内离子钙及 HCO_3^- 浓度恢复正常[8] [9] [10]。

4. 枸橼酸抗凝在肝衰竭患者中运用

枸橼酸钠代谢主要在肝脏、骨骼肌[11]及肾皮质, 代谢方式主要为三羧酸循环循环代谢, 当出现肝衰竭时, 枸橼酸在肝脏中代谢缓慢, 考虑到枸橼酸潜在的蓄积和后续的代谢并发症, 既往 KDIGO 指南[12]、国外学者[13] [14]将肝功能受损视为枸橼酸禁忌症, 近年来对于枸橼酸钠是否应用于肝衰竭患者行人工肝治疗进行了探索与研究, 随着枸橼酸研究的深入, Qin G [15]及 Larsen FS [16]认为肝衰竭患者仍然具有一定程度代谢枸橼酸的能力, 国外学者 Honore 等[17] [18]认为枸橼酸代谢较少依赖于肝功能本身, 而更依赖于人体的整个微循环, Tolwani [13]和 Slowinsk [14]的研究也提出了类似的研究结论, 并分别表明枸橼酸蓄积的发生率为 2.99%, 并指出枸橼酸蓄积是由细胞呼吸功能严重衰竭引起的。柠檬酸体内积累事件在肝衰竭患者中罕见, 这是因为肝功能状态并不导致柠檬酸体内积累, 真正导致柠檬酸体内积累是因为缺氧, 细胞内低氧状态或其他抑制细胞呼吸的状态导致柠檬酸代谢受损。因此, 足够的细胞呼吸才是柠檬酸代谢的必要条件。SIK [19]观察到 RCA 组的代谢性碱中毒率为 7.01%, 与肝素组相比, 两组之间未检测到显著区别。Slowinski [14]等完成的前瞻性多中心观察研究纳入了 133 例危重症伴或不伴不同严重程度肝病行 CVVHD 治疗的患者, 严重肝功能异常患者有 42 例, 总钙/游离钙 ≥ 2.5 发生了 3 例, 但最终结局均好转。国外学者 Lahmer [20]完成的前瞻性观察研究 24 例危重症合并急性肝衰竭且行持续缓慢血液透析治疗, 发生总钙/游离钙 ≥ 2.5 的患者仅 1 例, 所有患者体内的酸碱状态无明显改变。国内学者, 单楠楠[21]在 50 例 ICU 肝功能障碍并实施 CVVH 治疗患者中研究表明局部枸橼酸钠抗凝技术在 ICU 肝功能障碍患者 CVVH 治疗期间具有较高的安全性, 降低患者预后不良风险, 可以安全、有效地应用于肝功能障碍患者。章颖[22]通过 41 例肝衰竭患者顺利完成 108 例次枸橼酸钠抗凝治疗, 提出了在连续性静脉血液滤过治疗中应用枸橼酸抗凝是可行性的。综合国内外学者研究间接反应了枸橼酸在肝衰竭患者中的有一定安全性。2021 年王林旭等人[23]研究表明运用 RCA 行 DPMAS 联合低置换量血浆置换治疗慢加急性肝衰竭患者具有一定安全性及可行性。Yuanji Ma Fang Chen [24]等在一项前瞻性非随机对照初探性研究中, 研究了 HBV-ACLF 患者在 DPMAS 加 PE 治疗(未进行滤过或透析)期间 RCA 与 HA 的安全性和疗效, 研究结果表明, RCA 在接受血浆吸附加 PE 治疗而未接受透析和滤过的 ACLF 患者中可能是安全有效的。对于许多肝衰竭患者普遍存在肝素禁忌症或高出血风险。RCA 方法可能为存在肝素禁忌症或高出血风险这类患者提供一种替代抗凝方法, 但需要进一步研究。

另以白浪等[25]为代表的专家共识提出, 人工肝组合模式的运用, 其中 DPMAS 与 CVVHDF 联合适用于重症肝病以高胆红素血症为主要表现, 同时合并重症感染、肾功能不全、肝性脑病的患者, 但其安全性目前尚无报道需进一步随机对照前瞻性大样本研究。

总之, 目前最理想的体外循环抗凝方法是局部枸橼酸钠, 由于其对凝血机制没有影响, 不会导致出血并发症, 可广泛应用于高危出血风险的患者。既往肝衰竭为枸橼酸抗凝剂运用的禁忌症, 但随着近几年研究发现, 在肝衰竭患者只要合理地运用并监测患者生命体征、内环境状态、血气分析, 总钙水平、总钙/游离钙等水平等情况下实施枸橼酸抗凝, 虽然给少数肝衰竭患者带来一定的枸橼酸负荷, 但是在延长体外循环管路使用时间和寿命, 可以带来比较明确的抗凝效果的同时, 具有一定安全性和可行性。

参考文献

- [1] 陈佳佳, 范林骁, 李兰娟. 《肝衰竭诊治指南(2018 版)》指南解读[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(11): 1279-1282.
- [2] Rademacher, S., Oppert, M. and Jörres, A. (2011) Artificial Extracorporeal Liver Support Therapy in Patients with Se-

- vere Liver Failure. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **5**, 591-599. <https://doi.org/10.1586/egh.11.59>
- [3] 邹龙, 等. 非生物型人工肝的治疗新进展[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2017, 24(5): 634-637.
- [4] Di Campi, C., et al. (2005) Catholic University Experience with Molecular Adsorbent Recycling System in Patients with Severe Liver Failure. *Transplantation Proceedings*, **37**, 2547-2550. <https://doi.org/10.1016/j.transproceed.2005.06.048>
- [5] Kutsogiannis, D.J., et al. (2000) Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemodiafiltration. *American Journal of Kidney Diseases*, **35**, 802-811. [https://doi.org/10.1016/S0272-6386\(00\)70248-4](https://doi.org/10.1016/S0272-6386(00)70248-4)
- [6] Morita, Y., et al. (1961) Regional Anticoagulation during Hemodialysis Using Citrate. *The American Journal of the Medical Sciences*, **242**, 32-43. <https://doi.org/10.1097/00000441-196107000-00005>
- [7] Palsson, R. and Niles, J.L. (1999) Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemofiltration in Critically Ill Patients with a High Risk of Bleeding. *Kidney International*, **55**, 1991-1997. <https://doi.org/10.1046/j.1523-1755.1999.00444.x>
- [8] Chappell, J.B. (1964) The Oxidation of Citrate, Isocitrate and Cis-Aconitate by Isolated Mitochondria. *Biochemical Journal*, **90**, 225-237. <https://doi.org/10.1042/bj0900225>
- [9] 龚德华. 枸橼酸三钠抗凝在血液净化中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2003(3): 286-289.
- [10] 乐伟波, 龚德华. 枸橼酸的代谢动力学及其在连续性血液净化中的应用[J]. 肾脏病与透析肾移植杂志, 2009, 18(4): 363-366.
- [11] Shum, H.P., Yan, W.W. and Chan, T.M. (2014) Risks and Benefits of Citrate Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy. *Hong Kong Medical Journal*, **21**, 149-154. <https://doi.org/10.12809/hkmj144330>
- [12] Khwaja, A. (2012) KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clinical Practice*, **120**, c179-c184. <https://doi.org/10.1159/000339789>
- [13] Tolwani, A. and Wille, K.M. (2012) Advances in Continuous Renal Replacement Therapy: Citrate Anticoagulation Update. *Blood Purification*, **34**, 88-93. <https://doi.org/10.1159/000342378>
- [14] Slowinski, T., et al. (2015) Safety and Efficacy of Regional Citrate Anticoagulation in Continuous Venovenous Hemodialysis in the Presence of Liver Failure: The Liver Citrate Anticoagulation Threshold (L-CAT) Observational Study. *Critical Care*, **19**, 349. <https://doi.org/10.1186/s13054-015-1066-7>
- [15] Qin, G., et al. (2014) Artificial Liver Support System Improves Short- and Long-Term Outcomes of Patients with HBV-Associated Acute-on-Chronic Liver Failure: A Single-Center Experience. *Medicine (Baltimore)*, **93**, e338. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000338>
- [16] Larsen, F.S., et al. (2016) High-Volume Plasma Exchange in Patients with Acute Liver Failure: An Open Randomised Controlled Trial. *Journal of Hepatology*, **64**, 69-78. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2015.08.018>
- [17] Honore, P.M., et al. (2020) In Severe Liver Disease, Citrate Can Be Used Safely: The Question Remains—by Which Mechanism. *Critical Care*, **24**, Article No. 63. <https://doi.org/10.1186/s13054-020-2801-2>
- [18] Honore, P.M., et al. (2019) Inducible Metabolic Pathway for Citrate Metabolism in Case of Major Liver Dysfunction: Fact or Fiction? *Critical Care*, **23**, Article No. 166. <https://doi.org/10.1186/s13054-019-2432-7>
- [19] Sik, G., et al. (2020) Regional Citrate versus Systemic Heparin Anticoagulation for Continuous Renal Replacement Therapy in Critically Ill Children. *The International Journal of Artificial Organs*, **43**, 234-241. <https://doi.org/10.1177/0391398819893382>
- [20] Lahmer, T., et al. (2015) Sustained Low-Efficiency Dialysis with Regional Citrate Anticoagulation in Medical Intensive Care Unit Patients with Liver Failure: A Prospective Study. *Journal of Critical Care*, **30**, 1096-1100. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2015.06.006>
- [21] 单楠楠. 分析局部枸橼酸钠抗凝技术在重症监护病房(ICU)肝功能障碍患者连续静脉-静脉血液滤过(CVVH)中的安全性、有效性[J]. 中国医药指南, 2020, 18(16): 69-71.
- [22] 章颖, 明芳, 薛红. 局部枸橼酸抗凝在肝衰竭患者连续性静脉-静脉血液滤过治疗中的应用[J]. 交通医学, 2021, 35(4): 380-383.
- [23] 王临旭, 等. 局部枸橼酸抗凝在 DPMAS 联合低置换量血浆置换治疗慢加急性肝衰竭患者中的应用[J]. 现代生物医学进展, 2021, 21(14): 2748-2752, 2800.
- [24] Ma, Y., et al. (2019) Safety and Efficacy of Regional Citrate Anticoagulation during Plasma Adsorption plus Plasma Exchange Therapy for Patients with Acute-on-Chronic Liver Failure: A Pilot Study. *Blood Purification*, **48**, 223-232. <https://doi.org/10.1159/000500408>
- [25] 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版) [J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(4): 767-775.