

华法林和阿司匹林预防血液透析长期静脉

留置导管血栓栓塞的研究^①

刘焕皓¹, 吕宇基², 聂雨³, 梁雨¹, 喻小清¹

(1. 广西梧州市人民医院肾内科, 广西 梧州 543001 E-mail: 441965402@qq.com;

2. 广东省封开县汤国华医院内科, 广东 封开 526500;

3. 广西苍梧县人民医院肾内科, 广西 苍梧 543100)

摘要: **目的** 评价长期口服华法林和阿司匹林对血液透析长期静脉留置导管通畅率的影响。**方法** 选取行留置带袖套静脉导管(TCC)作为血管通路的终末期肾病透析患者 120 例, 随机分为华法林组(A 组)、阿司匹林组(B 组)和对照组(C 组), 各 40 例。阿司匹林组患者在 TCC 置入后口服阿司匹林 100 mg, 每日 1 次; 华法林组患者在 TCC 置入后 24 h 口服华法林, 维持 INR 在 1.5~2.5 之间; 对照组在 TCC 置入后不接受任何抗凝或抗血小板药物。记录并比较三组患者的导管失功发生率, 尿激酶干预次数和出血事件发生人数。**结果** 华法林组、阿司匹林组和对照组导管功能不良的发生率分别为 1.99%、3.26% 和 3.46%, 华法林组和阿司匹林组、对照组比较 ($P < 0.05$), 阿司匹林组和对照组比较 ($P > 0.05$)。华法林组出现 1 例主要出血事件, 2 例次要出血事件, 阿司匹林组和对照组无出血事件 ($P < 0.05$)。**结论** 华法林比阿司匹林更能有效预防透析患者 TCC 的血栓栓塞, 但由华法林引起的出血事件也应当引起足够重视。

关键词: 华法林; 阿司匹林; 肾透析; 终末期肾病; 带袖套静脉导管; 血栓栓塞

中图分类号: R459.5

文献标识码: A

文章编号: 1001-5817(2016)05-0478-04

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2016.05.007

Warfarin and aspirin in prevention of thromboembolism induced by long-term dwelling venous catheters during hemodialysis

Liu Huanhao¹, Lü Yuji², Nie Yu³, Liang Yu¹, Yu Xiaoqing¹

(1. Department of Nephrology, Guangxi Wuzhou People's Hospital, Wuzhou 543001, Guangxi, China E-mail: 441965402@qq.com; 2. Department of Internal Medicine, Guangdong Fengkai County Tangguohua Hospital, Fengkai 526500, Guangdong, China; 3. Department of Nephrology, Guangxi Cangwu County People's Hospital, Cangwu 543100, Guangxi, China)

Abstract: **Objective** To investigate the effects of warfarin and aspirin on thromboembolism of long-term dwelling tunneled cuffed catheters (TCC) during hemodialysis. **Methods** We selected 120 patients with end-stage renal disease who received TCC as vascular pathway during hemodialysis in this study; they were randomly divided into 3 groups, 40 cases in each group. Twenty-four hours after TCC was installed, patients in warfarin group (group A) received oral warfarin therapy to maintain INR between 1.5 and 2.5, while patients in aspirin group (group B) received oral aspirin 100mg daily, and patients in control group (group C) received neither anticoagulant nor antiplatelet drugs. The incidence rate of the catheter malfunction, the times of intervention with urokinase, and the number of people suffered bleeding event were recorded and compared.

Results In our study, the incidence rate of the catheter malfunction was 1.99%, 3.26% and 3.46% for warfa-

① 基金项目:梧州市科技局经费自筹项目(201202042)

rin group, aspirin group and control group, respectively, comparing warfarin group to aspirin group and control group ($P < 0.05$), comparing aspirin group to control group ($P > 0.05$). And one major bleeding events, two minor bleeding events occurred in warfarin group ($P < 0.05$). **Conclusion** These results suggested that warfarin is more effective in preventing TCC thromboembolism than aspirin, but the bleeding events caused by warfarin ought to be cautioned.

Key words: warfarin; aspirin; hemodialysis; end-stage renal disease; tunneled cuffed venous catheters; thromboembolism

血液透析是维持终末期肾病(end-stage renal disease)患者生命的有效治疗措施。而一些患者血管条件差,内瘘手术反复失败的或堵塞患者或老年患者心功能差不能耐受瘘管者,则需留置带袖套静脉导管(tunneled-cuffed catheter, TCC)作为长期的血液透析通路^[1]。TCC 的留置使患者免于反复穿刺,给需要长期血液透析的患者带来了便利。然而除了导管相关感染外,还因导管腔内血栓和导管尖端纤维鞘形成导致导管的失功给其临床应用带来麻烦。尽管近年来采用一些维持导管通畅的治疗措施如尿激酶,导管尖端纤维袖套剥脱术和组织型纤维蛋白酶原激活物的使用,TCC 一年通畅率仍在 70% 以下,其中一些预防措施还可能导致严重的出血并发症^[2-3]。有报道称一些抗凝药物和抗血小板药物如华法林和阿司匹林能够改善血管通路通畅性难题^[4]。而此两种药物对透析患者留置导管的通畅性维持方面的研究尚属少见。本研究拟评价长期服用华法林和阿司匹林对带袖套透析导管通畅率的影响。

1 研究对象与方法

1.1 研究对象 选取自 2012 年 1 月~2015 年 5 月期间在梧州市人民医院肾内科行 TCC 置管作为血管通路的终末期肾病透析患者 120 例,随机分为华法林组、阿司匹林组和对照组,各 40 例。其中华法林组男 25 例,女 15 例,年龄(50.72 ± 12.83)岁;阿司匹林组男 27 例,女 13 例,年龄(53.92 ± 13.91)岁;对照组男 24 例,女 16 例,年龄(51.77 ± 9.75)岁。纳入标准:行 TCC 置管行血液透析的患者,年龄介于 18~70 岁之间,排除患有凝血系统疾病、免疫系统疾病,3 个月内的急性心血管事件,和有口服抗凝/抗血小板药物史的患者;在本次实验过程中出现需要住院处理的出血事件或因其他意外情况需要终止 TCC 置管透析的患者将被退出本研究。本研究已被梧州市科技局伦理委员会审查通过,所有患者进入实验流程之前均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 透析及导管操作方法 各组所有患者均经右侧颈内静脉入路,导管尖端位于上腔静脉与右心房交界处(第三、四肋间,术中打开 C 臂经 X 线透视确定),所有患者均接受一周 2~3 次透析治疗,每次治疗后按标准程序采用肝素溶液(5 000 U/ml)封管。

1.2.2 药物服用方法 阿司匹林组患者在 TCC 置入后口服阿司匹林 100 mg,每日 1 次;华法林组患者在 TCC 置入后 24 h 口服华法林 3 mg/d,并检测其国际标准化比值(international normalized ratio, INR),调整剂量使其稳定在 1.5~2.5 之间。之后每 2 周测量 INR 值;对照组在导管置入后不接受任何抗凝或抗血小板药物,在导管失功后立即予尿激酶溶栓处理。

1.2.3 观察指标 在 TCC 导管置入后的 6 个月内记录各组患者导管失功发生率,尿激酶干预次数;需要住院处理的出血事件数,主要出血事件:脑出血、上消化道出血或其他重要脏器出血;次要出血事件:皮肤、黏膜、牙龈出血。导管失功定义为透析前动脉端和(或)静脉端回抽不畅,平均透析血流量 $< 250 \text{ ml/min}$ ^[5],排除机械因素和导管尖端移位。

1.2.4 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对资料进行统计学分析,数据以($\bar{x} \pm s$)的方式表示。组间计量资料比较采用方差分析,计数资料采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

三组患者的年龄、性别构成、血浆白蛋白浓度、血肌酐、红细胞比容、尿素清除指数在 TCC 导管置入前组间比较差异无统计学意义(见表 1)。华法林组、阿司匹林组和对照组分别用肝素盐水封管 1 105 次、1 092 次和 1 126 次,导管功能不良的发生率分别为 1.99%、3.26% 和 3.46%,华法林组和阿司匹林组、对照组比较差异有统计学意义($P < 0.05$),阿司匹林组和对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。华法林组和阿司匹林组、对照组比较尿激酶干预次数减少($P < 0.05$),阿司匹林组和对照组比较差异无统计学意义($P > 0.05$)(见表 2)。华法林组有 1 例出现上消

化道出血,停用华法林后经治疗后好转,1 例出现皮下瘀斑,1 例出现牙龈出血。阿司匹林组和对照组无一例出现出血事件($P<0.05$)。

表 1 三组患者基线资料比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁)	性别 (男/女)	白蛋白 (g/L)	血肌酐 (μmol/L)	红细胞比容 (%)	尿素清除 指数(KT/V)
华法林组	40	50.72±12.83	25/15	35.89±7.01	962.33±231.45	35.29±5.28	1.11±0.44
阿司匹林组	40	53.92±13.91	27/13	37.92±8.53	957.21±241.35	33.05±9.12	1.21±0.53
对照组	40	51.77±9.75	24/16	36.67±10.76	982.31±228.71	34.46±8.17	1.16±0.24
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 三组患者导管功能情况

组别	<i>n</i>	封管	导管功能	尿激酶
		次数	不良(次)	干预(次)
华法林组	40	1105	22(1.99)	16(1.44)
阿司匹林组	40	1092	36(3.29) ^{ab}	30(2.75) ^{ab}
对照组	40	1126	39(3.46) ^a	32(2.84) ^a

注:与华法林组比较,a: $P<0.05$;与对照组比较,b: $P>0.05$

3 讨论

随着血液透析技术治疗终末期肾病的逐渐成熟,因血管条件差,心功能不能耐受,老年患者等原因而依靠留置长期带涤纶袖套静脉导管作为透析血管通路的患者逐年增多^[6-7]。然而导管作为异物长期留置于血管内,容易造成导管相关性感染等并发症。并且,血液直接与非血管的导管异物表面接触,容易引发凝血系统的激活造成血栓阻塞导管,致使导管失功。而感染和血栓的发生又通常互为因果^[8]。早期 TCC 失功(<2 周)有 1%~9% 的发生率,通常是因为导管尖端移位和导管缠结;而晚期失功(>2 周)98% 是由于 TCC 管内血栓形成,或者纤维鞘形成堵塞管口所致^[9]。TCC 管腔内的血栓可以很容易被吸入进注射器和推入静脉,也能被溶栓剂溶解。通常情况下,管腔内的血栓和管外的纤维袖套连接,当移除 TCC 管的时候,其表面的纤维鞘被剥夺留在静脉内,故临床上很难见到管外纤维袖套。通常采用尿激酶封管的方法复通导管,但这种方法通常效果短暂,因为尿激酶可能只溶解了导管尖端小部分的纤维鞘,短时间内纤维鞘又蔓延堵塞导管尖端。还有采用组织性纤溶酶原激活物和导管剥脱或更换的方法使血管通路复通,但此方法花费很高。因此很多研究采用口服华法林和阿司匹林预防导管堵塞。

华法林为间接作用的双香豆素类口服抗凝药,能抑制肝脏线粒体内羧基化酶,使凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、

X、蛋白 S 和蛋白 C 合成减少,而维生素 K 拮抗药诱导蛋白质增多,从而达到抗凝效应。阿司匹林是最早被应用于抗栓治疗的抗血小板药物,其通过水解释放乙酰基,与血小板内的环氧化酶(COX)中的 COX-1 活性部位多肽链 530 位丝氨酸残基的羟基发生不可逆的乙酰化,导致 COX 失活,继而阻断了花生四烯酸转化为血栓素 A2 的途径,抑制了血小板的聚集,可防止血栓形成。临床上常将其作为心脑血管疾病的预防性用药。一些研究也将华法林和阿司匹林作为预防 TCC 透析导管血栓形成药物并发现它们可以延长导管通畅时间^[10-11]。然而华法林和阿司匹林两种药物对 TCC 透析导管通畅时间的对比研究尚属少见,我们比较两组的导管失功发生率,尿激酶干预次数;需要住院处理的出血事件,并与对照组进行了比较。我们发现采用华法林将 INR 维持在 1.5~2.5 之间和每日口服阿司匹林 100 mg 相比,华法林组的导管失功发生率、尿激酶干预次数均低于阿司匹林组和对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),而阿司匹林组与对照组差异无统计学意义($P>0.05$),与 Obialo 等^[12]的研究不同,推测可能与阿司匹林的剂量(325 mg/d)不同有关。

我们同时观察了三组患者出血事件发生率,我们发现服用华法林较阿司匹林和对照组增加了出血事件的发生。我们观察到的出血事件以上消化道出血为主和一些小出血事件,这和以往的一些研究结果相似^[10-11]。本研究中的消化道出血患者停止抗凝药物治疗,经输血,应用维生素 K₁ 等对症治疗好转。这一结果应当引起临床重视。

我们的研究也存在一些局限性,如研究样本数量较少,且没有把感染引起的管道失功包括在内。综上所述,口服华法林,可以增加透析患者 TCC 管道通畅率,减少尿激酶的干预,但由这种药物引起的出血事件的发生也应当引起足够重视。更为安全有效地提高导

管通畅率的药物尚需进一步的研究。

参考文献:

[1] Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS[J]. Kidney Int,2002,61(1):305—316.

[2] Meers C, Toffelmire EB. Urokinase efficacy in the restoration of hemodialysis catheter function[J]. J CANNT, 1998,8(2):17—19.

[3] Johnstone RD, Stewart GA, Akoh JA, et al. Percutaneous fibrin sleeve stripping of failing hemodialysis catheters[J]. Nephrol Dial Transplant,1999,14(3):688—691.

[4] Mokrzycki MH, Jean—Jerome K, Rush H, et al. A randomized trial of minidose warfarin for the prevention of late malfunction in tunneled cuffed hemodialysis catheters[J]. Kidney Int,2001,59(5):1935—1942.

[5] 叶朝阳. 血液透析血管通路技术与临床应用(第二版)[M]. 上海:复旦大学出版社有限公司,2010:55—56.

[6] Ibeas—Lopez J. New technology: heparin and antimicrobial—coated catheters[J]. J Vasc Access,2015,16 (Sup-

pl 9):48—53.

[7] 尧国胜,李军,黄高,等. 急性重症中毒血液净化治疗的进展[J]. 右江民族医学院学报, 2015,37(1):131—134.

[8] Twardoski ZJ. High—dose intradialytic urokinase to restore the patency of permanent central vein hemodialysis catheters[J]. Am J Kidney Dis,1998, 31(5):841—847.

[9] National Kidney Foundation. III. NKF—K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access update 2000[J]. Am J Kidney Dis,2001,37(suppl):s137—s181.

[10] Kawabata C, Kinugasa S, Kamijo Y, et al. Correction of peritoneal catheter obstruction using a neonatal bronchoscope[J]. Perit Dial Int, 2015,35(1):101—103.

[11] 黄剑华、覃秀先. 口服华法林预防血透患者长期留置中心静脉导管血栓复发的观察[J]. 右江民族医学院学报,2014,36(2):205—206.

[12] Obialo CI, Conner AC, Lebon LF. Maintaining patency of tunneled hemodialysis catheters—efficacy of aspirin compared to warfarin[J]. Scand J Urol Nephrol,2003, 37(2):172—176.

收稿日期:2016—07—29;修回日期:2016—09—07

(上接第 474 页)

[2] 中华医学会呼吸病学分会感染学组. 成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识[J]. 中华结核和呼吸杂志,2010,33(9): 643—645.

[3] 张延国. 阿奇霉素联合左氧氟沙星治疗肺炎支原体感染的临床观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2016,16(1): 136,139.

[4] 付晓华. 阿奇霉素联合左氧氟沙星治疗肺炎支原体感染临床分析[J]. 中国保健营养月刊,2012,22(4):280—281.

[5] 李广旭. 阿奇霉素联合左氧氟沙星治疗肺炎支原体感染的疗效观察[J]. 医药,2015(4):152—152.

[6] 郝建,宋勇,赵敏,等. 阿奇霉素联合左氧氟沙星治疗肺炎支原体感染者的临床研究[J]. 临床肺科杂志,2009,14 (10):1330—1331.

[7] 韦桂姬. 阿奇霉素序贯治疗小儿肺炎 70 例效果分析[J]. 右江民族医学院学报,2014,36(1):49—51.

[8] Liu Y, Ye X, Zhang H, et al. Antimicrobial susceptibility of Mycoplasma pneumoniae isolates and molecular analysis of macrolide—resistant strains from Shanghai, China[J]. Antimicrobial Agents & Chemotherapy,2009, 53(5):2160—2162.

[9] 辛德莉,马红秋. 难治性肺炎支原体肺炎的发病机制[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(4):233.

[10] Okada T, Morozumi M, Tajima T, et al. Rapid effectiveness of minocycline or doxycycline against macrolide—resistant Mycoplasma pneumoniae infection in a 2011 outbreak among Japanese children[J]. Clinical Infectious Diseases,2012,55(12):1642—1649.

[11] 何秀娇. 多西环素联合大环内酯类治疗难治性肺炎支原体肺炎疗效观察[J]. 中国中西医结合儿科学,2015,7 (2):139—141.

收稿日期:2016—09—13;修回日期:2016—10—12