

国产低分子肝素钙用于血液透析的抗凝作用

卞维静* 谭昭 赵丽 付芳婷
(友好血液净化中心)

摘要 目的: 验证国产低分子肝素钙(立迈青)用于血液透析(血透)抗凝的疗效和安全性。**方法:** 15例患者作自身前后交叉对照观察, 每例患者各使用立迈青或法安明(低分子肝素钠)进行血透5次, 于血透开始时静脉推注立迈青或法安明5 000抗FXa IU, 不用维持量。**结果:** 2组患者顺利完成血透各75例次; 透析器容量(BCV)减少率、透析1h尿素即刻清除率、白陶土部分凝血活酶时间、血小板及抗FXa活性等2组间均无显著性差异($P > 0.05$)。**结论:** 立迈青作为血透抗凝剂的疗效和安全性与法安明一致。

主题词 肾功能衰竭, 慢性 低分子肝素 血液透析

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN HOME-MADE FOR ANTICOAGULATION DURING HEMODIALYSIS (HD)

Bian Weijing, Tan Zhao, Zhao Li, et al 1999; 13(1):33
(Friendship Center of Blood Purification)

Abstract Objective: To compare the efficacy and safety of home-made low molecular weight heparin (Livaracine) with that of Fragmin. **Methods:** Fifteen hemodialysis patients were studied in a randomized crossover fashion. All patients were randomized into Livaracine and Fragmin in five times HD. Livaracine or Fragmin was given at the initiation of hemodialysis in a single bolus dose of 5 000 anti-FXa IU without maintainent dose. **Results:** Seventy five dialysis procedures with either Livaracine or Fragmin were performed successfully; blood compartment volume of dialyzers, 1 hour clearance of urea, activated partial thromboplastin time, blood platelets count, anti-FXa levels were comparable between these two groups ($P > 0.05$). **Conclusion:** Livaracine was effective and safe like as Fragmin.

Subject headings: kidney failure, chronic; low molecular weight heparin; hemodialysis

近年来, 低分子肝素由于具有抗凝作用强、出血危险性小、生物利用度高及使用方便等优点, 而被大量用于血液透析的抗凝治疗, 取得了满意的效果。目前, 临床上应用的进口低分子肝素价格昂贵, 国内无同类产品; 本文为验证国产低分子肝素钙(立迈青)用于血液透析(简称血透)抗凝的疗效和安全性, 对15例血透患者作了自身前后交叉对照观察。

1 资料与方法

1.1 病例选择

1997年11~1997年12月慢性肾功能不全

维持性血透患者15例, 男性5例、女性10例; 年龄33岁~68岁、平均54.1岁; 透析时间4个月~91个月, 平均30.8个月; 15例患者中原发病为慢性肾小球肾炎7例、高血压肾小动脉硬化3例、先天性多囊肾3例、糖尿病肾病1例、结缔组织病1例; 所有患者符合入选标准, 自愿受试。

排除以下病例: 妊娠妇女或哺乳者; 血小板计数(blood platelets count, BPC) $< 80 \times 10^9/L$; 糖尿病增生性视网膜病变者; 凝血酶原时间 $< 50\%$; 已知包括在其它药物临床试验中的病例; 已知对立迈青或法安明(低分子肝素钠)过

敏的病例；任何不能安全履行治疗方案的病例；每周透析>3次者。

1.2 治疗方法

1.2.1 药品来源

受试药品：立迈青，合肥兆峰科大药业有限公司提供，规格为2500抗FXa IU/支，批号：961230。

对照药品：法安明，瑞典法玛西亚公司生产，规格为10000抗FXa IU/支，批号：17578 A 51。

1.2.2 给药方法

每次透析开始时，从静脉推注立迈青或法安明5000抗FXa IU，不用维持量；血透前以5mg/100ml标准肝素生理盐水150ml预充透析器和管路。

1.2.3 验证方法

15例患者随机分为A、B组，作自身前后对照观察。A组第1次~第5次用法安明；第6次~第8次用标准肝素；第9次~第13次用立迈青。B组第1次~第5次用立迈青；第6次~第8次用标准肝素；第9次~第13次用法安明。每次4h。

使用低通透量透析器JMS 1680（日本JMS公司生产，血仿膜），血流量200ml/min~250ml/min，碳酸氢盐透析液流量为500ml/min；透析结束时，回输生理盐水100ml，在透析器静脉端反复加压3次~5次，冲洗透析器；透析器重复使用4次，测量每次血透前、血透后透析器的容量（blood compartment volume, BCV），若血透后BCV低于血透前BCV的85%则更换透析器。

1.3 观察指标

测量每次血透前、血透后的BCV，计算BCV减少的百分数；检测两组第1、5次透析1h的尿素即刻清除率（血流平稳，在动、静脉端同时采血测定尿素氮，计算清除率），透析前及透析4h白陶土部分凝血活酶时间（activated

partial thromboplastin time, APTT）；透析前Hb、BPC、WBC、AST/ALT、BIL；检测两组第1、5次透析前、15min、4h抗FXa活性及第2、3、4次透析15min、4h抗FXa活性；记录不良反应。

1.4 疗效评定

显效 给药后能顺利完成4h血液透析，透析后BCV减少<10%，透析中抗FXa活性较透析前有显著性差异。

有效 给药后能顺利完成4h血液透析，透析后BCV减少10%~15%，透析中抗FXa活性较透析前有显著性差异。

无效 给药后不能维持4h血液透析即发生透析器血液凝固。

1.5 统计学分析

资料采用配对或非配对t检验。

2 结果

2.1 观察结果

15例患者各使用立迈青和法安明进行血液透析75例次，总透析器容量变化两组间无显著性差异（P>0.05），表1）。

立迈青组第5次透析1h尿素即刻清除率（160.75±8.20ml/min）与第1次透析（169.21±7.19ml/min）相比下降（P<0.05）；法安明组（165.07±10.18ml/min比168.01±4.95ml/min）无明显下降（P>0.05），两组间无显著性差异（P>0.05）。

2组透析4h与血透前比较APTT明显延长（P<0.05），2组间无显著性差异（P>0.05，表2）。

表1 2组透析器容量减少率的比较 %

组别	例次	< 10%		10% ~ 15%		> 15%	
		例次	%	例次	%	例次	%
立迈青	75	60	80.0	8	10.7	7	9.3
法安明	75	57	76.0	12	16.0	6	8.0

表2 两组第1、5次透析前后APTT的比较 s $\bar{x} \pm s$

组别	第1次		第5次	
	透析前	透析4h	透析前	透析4h
立迈青	26.75±8.46	36.41±10.12	30.13±5.64	40.05±7.63
法安明	30.87±6.77	41.36±10.66	27.96±10.27	41.23±14.37

表 3 2 组第 1、5 次透析前各项指标的比较

 $\bar{x} \pm s$

组别	透析 序数	Hb g/L	BPC $\times 10^9/L$	WBC $\times 10^9/L$	AST IU/L	ALT IU/L	BiL mg/dl
立迈青	第 1 次	98.1 \pm 18.5	147.07 \pm 42.98	5.25 \pm 1.89	13.53 \pm 8.34	17.40 \pm 5.34	0.49 \pm 0.14
	第 5 次	100.7 \pm 18.7	149.33 \pm 41.89	6.31 \pm 0.98	15.60 \pm 8.38	16.87 \pm 6.19	0.49 \pm 0.20
法安明	第 1 次	96.7 \pm 17.7	144.80 \pm 37.17	6.57 \pm 2.80	13.53 \pm 6.20	17.80 \pm 4.30	0.53 \pm 0.13
	第 5 次	98.9 \pm 21.1	153.60 \pm 58.99	6.53 \pm 2.37	15.20 \pm 9.29	16.33 \pm 4.22	0.47 \pm 0.18

表 4 血浆肝素活性抗 FXa 水平的变化

IU/ml $\bar{x} \pm s$

透析次数	立迈青			法安明		
	透析前	透析 15 min	透析 4 h	透析前	透析 15 min	透析 4 h
第 1 次	0.37 \pm 0.21	1.29 \pm 0.26	0.65 \pm 0.22	0.33 \pm 0.15	0.90 \pm 0.42	0.42 \pm 0.17
第 2 次		1.29 \pm 0.18	0.94 \pm 0.37		1.20 \pm 0.18	0.75 \pm 0.28
第 3 次		1.24 \pm 0.09	0.93 \pm 0.31		1.26 \pm 0.24	0.58 \pm 0.35
第 4 次		1.20 \pm 0.35	1.05 \pm 0.24		1.13 \pm 0.37	0.86 \pm 0.27
第 5 次		1.20 \pm 0.12	0.92 \pm 0.21		1.14 \pm 0.37	0.61 \pm 0.31

2 组第 1、5 次透析前 Hb、BPC、WBC、AST/ALT、BiL 组内及组间皆无显著性差异 ($P > 0.05$, 表 3)。

立迈青组每次透析的 15 min 及 4 h 抗 FXa 水平增加与用药前比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 4 h 抗 FXa 活性与 15 min 比较第 1、2、3、5 次透析下降有显著性差异 ($P < 0.05$), 第 4 次透析无显著性差异 ($P > 0.05$); 法安明组第 1 次透析的 15 min 和第 2、3、4、5 次的 15 min 及 4 h FXa 水平增加与用药前比较有显著性差异 ($P < 0.05$), 第 1 次透析的 4 h FXa 水平与用药前比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 每次透析 4 h 抗 FXa 活性下降与 15 min 比较皆有显著性差异 ($P < 0.05$); 2 组透析 15 min 的抗 FXa 活性比较第 1 次有显著性差异 ($P < 0.05$), 第 2、3、4、5 次无显著性差异 ($P > 0.05$), 2 组透析 4 h 的抗 FXa 活性比较第 1、4、5 次有显著性差异 ($P < 0.05$), 第 2、3 次无显著性差异 ($P > 0.05$) (表 4)。

2.2 疗效分析

所有病例给药后均能完成 4 h 透析, 并且抗 FXa 活性较透析前有显著性差异, 抗凝治疗有效。立迈青组显效率达 80%, 有效率达 10.7%, BCV 减少 $> 15\%$ 者占 9.3%, 法安明组显效率达 76%, 有效率达 16%, BCV 减少 $> 15\%$ 者占 8%, 2 组间无显著性差异。

2.3 不良反应

所有病例用药后未发现过敏反应, 无穿刺部位出血渗血, 无恶心、呕吐等其它不适主诉。

3 讨论

3.1 国产低分子肝素用于血液透析抗凝疗效肯定

低分子肝素是从标准肝素分离或降解而来, 具有标准肝素的抗凝效果, 但克服了标准肝素的副作用。大量实验证明: 低分子肝素是通过抑制凝血因子 Xa 来发挥抗凝作用的, 对 APTT、BPC 功能影响小, 因而出血的危险性相对减低^[1-3]。目前进口低分子肝素价格昂贵不能普及使用, 我们旨在通过与进口低分子肝素的比较, 验证国产低分子肝素的抗凝效果和安全性。

验证结果显示: 使用立迈青和法安明抗凝透析 15 min 及结束时血浆抗 FXa 活性增加均较用药前有显著性差异 ($P < 0.05$), 而 2 组间相同时间的抗 FXa 活性比较无显著性差异 ($P > 0.05$), 说明低分子肝素是通过抑制凝血因子 Xa 来发挥抗凝作用的, 两者作用相同; 使用立迈青和法安明顺利完成 4 h 的血液透析各 75 例次, 未因透析器凝血而中断透析, 且透析器的容量变化、透析 1 h 尿素即刻清除率 2 组间无显著性差异 ($P > 0.05$), 说明立迈青与法安明一致, 抗凝效果肯定。

由于低分子肝素对 APTT 影响小, 以 APTT 水平来调整低分子肝素的用量是不合适的, 而应以血浆抗 FXa 活性为依据。文献报道控制血浆抗 FXa 水平 $> 0.4 \text{ u/ml}$, 才能起到较好的体外抗凝效果^[4]; 我们观察的结果显示: 2 组血浆抗 FXa 水平 $> 0.4 \text{ u/ml}$, 临床观察体外循环抗凝效果满意, 本文观察 2 组透析 4 h APTT 与血透前

比较有明显延长,可能由于试验误差导致,但2组间无显著性差异。

3.2 不良反应

所有病例用药后未发现过敏反应,无穿刺部位出血、渗血,无恶心、呕吐等不良反应。

3.3 低分子肝素的长期疗效

文献报道长期应用低分子肝素,对于高甘油三酯血症的患者,可使甘油三酯明显下降;血脂正常的患者,使用低分子肝素0.5 a后,血脂水平无明显变化^[5]。由于本组患者用药时间短,长期疗效尚不能肯定。

立迈青作为国产低分子肝素,抗凝效果肯定,使用安全、简便,与进口同类产品相当。

4 参考文献

- 1 Hirsh T, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood*, 1992; 79: 1
- 2 李学旺, 杨军, 刘彤, 等. 低分子肝素用于血液透析抗凝. 肾脏病与透析肾移植杂志, 1996; 5 (3): 32
- 3 朱兰英, 吴永贵, 毛海萍, 等. 单剂量低分子肝素在血液透析抗凝中的应用. *中华肾脏病杂志*, 1996; 12 (1): 32
- 4 Gran E, Siguenza F, Madiell F, et al. Low molecular weight heparin (CY-216) versus unfractionated heparin in chronic hemodialysis. *Nephron*, 1992; 62: 13
- 5 Schmitt Y, Schneider H. Low molecular weight heparin; influence on blood lipids in patients on chronic hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant*, 1993; 8 (5): 438

(1998-07-29 收稿 1998-10-05 修回)

病例报告

微小嗜铬细胞瘤 1 例

章少华 刘霞

(国际医疗部 病理科)

患者男性 67 岁 病案号 985663

患者高血压病史 1 a, 血压最高 21.3/12 kPa; 糖尿病史 5 a, 长期服用降糖药。因发作性双侧颞部头痛 1 a, 于 1997 年 10 月 13 日入院。查体: Bp 18.6/9.3 kPa, 除腕、踝关节以下浅感觉异常外, 余未见阳性体征。实验室检查: 空腹血糖 8.3 mmol/L, 餐后 2 h 血糖 11.6 mmol/L; 血浆儿茶酚胺水平示: 去甲肾上腺素、肾上腺素和多巴胺均显著升高, 卧、立位肾素均偏低; 血管紧张素 II 及醛固酮水平基本正常, 无低血钾、碱中毒。腹部 B 超未见异常; 腹部 CT 发现左侧肾上腺内上方有一约 2.2 cm×1.5 cm 大小的肿块。行左肾上腺占位切除术, 术后病理诊断左肾上腺髓质微小嗜铬细胞瘤 (图 1~图 3)。患者术后复查血浆儿茶酚胺水平及血糖均明显下降, 血压维持在正常水平。

讨论 本病患者临床上常呈阵发性或持续性高血压、

头痛、多汗及代谢紊乱综合征。本例患者头痛发作时血压未见升高, 血压亦无明显的阵发性波动升高现象, 血糖升高类似糖尿病, 但糖尿病其它症状不明显。该患者嗜铬细胞瘤体较小, 其儿茶酚胺转化率比瘤体大者为高, 儿茶酚胺大量释放, 患者血浆中儿茶酚胺浓度明显升高。虽然嗜铬细胞瘤在高血压患者中发病不足 0.1%, 但在临床上除有高血压症状, 还有代谢紊乱综合征表现的患者, 应考虑继发性高血压的可能。通过检测血浆或尿中游离儿茶酚胺或尿中儿茶酚胺代谢产物的水平, 结合应用 CT、MRI 或¹³¹I 间位碘苯甲基胍等扫描技术, 有助于嗜铬细胞瘤的诊断。

(本文图 1~图 3 见封二)

(1998-02-03 收稿 1998-09-07 修回)