

尿毒症血液透析患者首次内瘘术后应用罂粟碱联合前列地尔的 临床观察^Δ

梁 静^{1*}, 张 渊², 孟祥龙¹, 王 莉^{2#}(1.四川省人民医院城东病区肾脏科, 成都 610110; 2.四川省人民医院肾脏科, 成都 610072)

中图分类号 R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2017)08-1069-03

DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2017.08.17

摘要 目的:观察罂粟碱联合前列地尔对尿毒症血液透析患者首次内瘘术后凝血指标及并发症的影响。方法:将2015年2—6月我院118例拟行首次内瘘术的尿毒症血液透析患者按随机数字表法分为对照组和观察组,各59例。两组患者术前3 d至术后10 d给予血透内瘘修护仪局部照射30 min, tid。对照组患者术后即刻给予前列地尔注射液10 μg, iv, qd;观察组患者在对照组基础上加用注射用盐酸罂粟碱30 mg, iv, qd。两组患者均治疗10 d。比较两组患者瘘口血流量、透析血流量及首次透析时间,并观察两组患者治疗前后血浆凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)及C反应蛋白(CRP)水平,观察两组患者术后并发症发生情况。结果:观察组患者瘘口血流量、透析血流量显著高于对照组,首次透析时间显著短于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。治疗前,两组患者PT、APTT、Fib、PLT、CRP水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组患者APTT、CRP水平显著升高,Fib显著降低,且观察组患者上述指标变化显著优于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组患者PT、PLT水平组间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组患者治疗后内瘘感染、伤口出血量 > 10 mL发生率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);观察组患者内瘘闭塞、瘘口血栓发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论:尿毒症血液透析内瘘术后应用罂粟碱联合前列地尔,能有效预防内瘘术后炎症反应,防止内瘘血栓形成及内瘘闭塞,促进内瘘成熟。

关键词 罂粟碱;前列地尔;动静脉内瘘;血液透析;凝血指标;并发症

Clinical Observation of the Application of Alprostadil Combined with Papaverine in Uremic Hemodialysis Patients after Initial Arteriovenous Fistula

LIANG Jing¹, ZHANG Yuan², MENG Xianglong¹, WANG Li²(1. Dept. of Nephrology, East Branch, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610110, China; 2. Dept. of Nephrology, Sichuan Provincial People's Hospital, Chengdu 610072, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To observe the effects of alprostadil combined with papaverine on blood coagulation indexes and complications in uremic hemodialysis patients after initial arteriovenous fistula. **METHODS:** One hundred and eighteen uremic hemodialysis patients undergoing initial arteriovenous fistula in our hospital during Feb.-Jun. 2015 were divided into control group and observation group according to random number table, with 59 cases in each group. Both groups received local irradiation with hemodialysis internal fistula repair instrument 30 min, tid, from 3 days before surgery to 10 days after surgery. Control group was treated with Alprostadil injection 10 μg, iv, qd, immediately after surgery. Observation group was additionally treated with Papaverine injection 30 mg, iv, qd, on the basis of control group. Both groups received treatment for 10 d. The orificium fistulae blood flow, hemodialysis blood flow and the time of initial hemodialysis were compared between 2 group. The plasma prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fib), platelet count (PLT) and C-reactive protein (CRP) levels were observed in 2 groups before and after surgery. The occurrence of postoperative complications was observed. **RESULTS:** The orificium fistulae blood flow and hemodialysis blood flow of observation group were significantly higher than those of control group, and initial hemodialysis time was significantly shorter than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). Before surgery, there was no statistical significance in PT, APTT, Fib, PLT and CRP between 2 groups ($P > 0.05$). After surgery, APTT and CRP of 2 groups were increased significantly, Fib was decreased significantly; the above indexes of observation group was significantly better than that of control group, with statistical significance ($P < 0.05$). There was no statistical significance in PT, PLT between 2 groups ($P > 0.05$). There was no statistical significance in the incidence of internal fistula infection and postoperative wound bleeding volume > 10 mL between 2 groups ($P > 0.05$). The incidence of internal fistula occlusion and orificium fistulae thrombus in observation group were significantly lower than control group, with statistical significance ($P < 0.05$). **CONCLUSIONS:** The application of alprostadil combined papaverine on uremic hemodialysis patients after initial arteriovenous fistula can effectively prevent inflammation reaction, fistula thrombus formation and fistula occlusion, and improve the maturation of fistula.

Δ 基金项目:四川省卫生厅科研项目(No. 110238)

* 主治医师, 硕士。研究方向:慢性肾功能衰竭及肾纤维化治疗。电话:028-88424512。E-mail:245243266@qq.com

通信作者:主任医师, 教授, 博士。研究方向:慢性肾病的防治。电话:028-87393321。E-mail:scwangli62@163.com

of alprostadil combined papaverine on uremic hemodialysis patients after initial arteriovenous fistula can effectively prevent inflammation reaction, fistula thrombus formation and fistula occlusion, and improve the maturation of fistula.

KEYWORDS Papaverine; Alprostadil; Arteriovenous fistula; Hemodialysis; Blood coagulation index; Complication

维持性血液透析是尿毒症终末期最主要的肾替代治疗方式,自体动静脉内瘘是目前维持性血液透析患者首选的永久性血管通路,被称为患者的“生命线”^[1]。内瘘失去功能或闭塞,都将使血液透析无法顺利进行,鉴于自体血管的有限性,传统方法往往在原有内瘘基础上给予内瘘再造、溶栓和取栓等,不仅增加了患者的痛苦,也增加了患者经济负担。因此,如何尽可能避免内瘘手术失败,并保护患者自体内瘘,防止内瘘血栓形成和闭塞是血液透析质量改进的重点内容。因此,本研究观察了罂粟碱联合前列地尔对尿毒症血液透析患者首次内瘘术后凝血指标及并发症的影响。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)经彩色多普勒超声检查均存在血管腔细小(血管内径<1.8 mm)和/或动脉粥样硬化者;(2)首次进行动静脉内瘘手术;(3)术前检查均无活动性肝病和顽固性高血压;(4)行Allen试验和血管彩超检查符合造瘘血管标准者。

排除标准:(1)术前凝血功能障碍或近期有服用抗凝药物者;(2)存在本研究相关药物过敏史者;(3)合并严重感染、出血、心力衰竭、精神疾病、重度房室传导阻滞和帕金森病者;(4)术前血管彩超发现造瘘侧肢体血管病变狭窄者。

1.2 研究对象

选取2015年2—6月我院拟行首次内瘘术尿毒症血液透析的患者118例。按照随机数字表法分为对照组和观察组,各59例。其中,对照组患者男性39例,女性20例;平均年龄(48.32±6.17)岁;平均体质量(62.58±11.25)kg;平均病程(3.14±1.17)年。观察组患者男性37例,女性22例;平均年龄(50.15±5.62)岁;平均体质量(65.95±10.13)kg;平均病程(3.28±1.35)年。两组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究方案经医院医学伦理委员会审核批准,患者均知情同意并签署知情同意书。

1.3 治疗方法

两组患者首次行内瘘术,且术前3 d至术后10 d给予血透内瘘修护仪局部照射30 min,tid。对照组患者术后即刻给予前列地尔注射液(北京泰德制药股份有限公司,批准文号:国药准字H10980023,规格:1 mL:5 μg)10 μg,iv,qd;观察组患者在对照组基础上加用注射用盐

酸罂粟碱(河南辅仁怀庆堂制药有限公司,批准文号:国药准字H20080531,规格:30 mg)30 mg加至0.9%氯化钠注射液100 mL中,iv,qd。两组患者均治疗10 d。

1.4 观察指标

(1)观察两组患者术后瘘口血流量、透析血流量及首次透析时间。(2)观察两组患者治疗前后凝血酶原时间(PT)、凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fib)、血小板计数(PLT)及C反应蛋白(CRP)水平。(3)记录两组患者治疗后并发症(内瘘感染、伤口出血量>10 mL、内瘘闭塞和瘘口血栓等)的发生情况。

1.5 统计学方法

采用SPSS 18.0软件对数据进行统计分析。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 t 检验;计数资料以例或率表示,采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者术后瘘口血流量、透析血流量及首次透析时间比较

观察组患者瘘口血流量、透析血流量均显著高于对照组,首次透析时间显著短于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$),详见表1。

表1 两组患者术后瘘口血流量、透析血流量及首次透析时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	瘘口血流量,mL/min	首次透析时间,d	透析血流量,mL/min
观察组	59	862.65±65.07	39.90±7.57	236.50±29.25
对照组	59	668.55±58.41	51.65±6.17	198.55±21.83
<i>t</i>		9.93	-5.38	4.65
<i>P</i>		<0.01	<0.01	<0.01

2.2 两组患者治疗前后凝血指标及CRP情况比较

治疗前,两组患者PT、APTT、Fib、PLT、CRP水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者APTT、CRP显著升高,Fib显著降低,且观察组患者上述指标变化显著优于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$);两组患者PT、PLT水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),详见表2。

2.3 两组患者并发症发生率比较

治疗后,两组患者内瘘感染、伤口出血量>10 mL发生率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组患者

表2 两组患者治疗前后凝血指标及CRP水平比较($\bar{x}\pm s$)

Tab 2 Comparison of blood coagulation indexes and CRP level between 2 groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	<i>n</i>	时期	PT,s	APTT,s	Fib,g/L	PLT, $\times 10^9 L^{-1}$	CRP,g/L
观察组	59	治疗前	12.32±0.24	38.75±1.59	3.62±0.37	165.25±36.72	3.15±1.04
		治疗后	12.47±0.30**	41.40±2.12**	3.37±0.28**	168.10±34.57	5.00±1.75**
对照组	59	治疗前	12.50±0.37	38.88±1.73	3.70±0.38	162.50±31.66	3.05±1.08
		治疗后	12.59±0.43	39.18±1.90 [#]	3.51±0.33 [#]	156.40±28.91	8.70±2.18 [#]

注:与对照组比较,* $P<0.05$;与治疗前比较,[#] $P<0.05$

Note: vs. control group,* $P<0.05$;vs. before surgery,[#] $P<0.05$

内瘘闭塞、瘘口血栓发生率显著低于对照组,差异均有统计学意义($P < 0.05$),详见表3。

表3 两组患者并发症发生率比较[例(%)]

Tab 3 Comparison of the incidence complications between 2 groups[case(%)]

组别	n	内瘘感染	伤口出血量>10 mL	内瘘闭塞	瘘口血栓
观察组	59	2(3.39)	6(10.17)	2(3.39)	4(6.78)
对照组	59	4(6.78)	5(8.47)	8(13.56)	12(20.34)
χ^2		0.70	0.10	3.93	4.63
P		0.40	0.75	0.04	0.03

3 讨论

血液透析是终末期肾替代治疗的有效方法,自体动静脉内瘘是目前最为理想的血液透析血管通路。随着透析质量的提高,透析患者存活时间逐渐延长,但由于自体血管不断耗竭,血管通路的问题越来越突出^[2]。因此,保护并延长内瘘的使用寿命具有重要的意义。

血栓形成是动静脉内瘘最常见的并发症,是导致动静脉内瘘失去功能或闭塞的主要原因,内瘘术后血管内皮损伤、炎症介质释放、微炎症状态和炎症反应导致蛋白C抗凝系统抗凝效果减弱,血栓形成的危险性增加^[3-4]。因此,内瘘患者术后高凝状态和炎症反应是导致内瘘术后血栓闭塞及内瘘发育不良的重要原因^[5-6]。

前列地尔的主要活性成分是前列腺素E1(PGE1),是一种血管活性药物,具有扩张血管、抑制血小板聚集的作用^[7],同时能改善微循环及内皮细胞功能、提高纤溶活性^[8]。目前,对前列地尔的研究集中在心脑血管疾病和糖尿病肾病方面。付饶等^[9]研究发现,前列地尔可通过扩张肾血管、改善肾血流量、保护血管内皮功能和抑制血栓形成,降低早期糖尿病肾病患者血浆血管性血友病因子(vWF)和血浆内皮素-1(ET-1)水平,还能调节血管活性因子的产生及平衡,使损伤的血管内皮细胞合成释放生物活性因子的功能得到恢复,从而具有保护血管内皮细胞,减轻内皮细胞损伤作用。对其在动静脉内瘘手术中的应用也有报道:张晓苹等^[10]发现,前列地尔能改善红细胞的变形性,抑制白细胞的激活,并且能溶解血栓,减轻血液高凝状态,使血液透析患者血管细小合并动脉硬化等因素的复杂内瘘术得以成功,同时可缓解由于血管痉挛导致的早期血管闭塞。

罂粟碱是一种阿片类生物碱,是一种非特异性平滑肌解痉药,由于其对磷酸二酯酶有很强的抑制作用,可增加组织内环磷酸腺苷的含量,并轻度阻止血管平滑肌细胞膜的钙内流,因此对血管、支气管、胃肠道等平滑肌都有松弛作用^[11],临床上主要用于外周动脉栓塞性疾病,亦可用于断肢再植及脑缺血等治疗。有研究报道了动静脉内瘘术后血管痉挛是导致手术失败、血栓形成的重要原因^[12]。基于上述药物机制,为了尽可能减少内瘘术后血栓形成及血管痉挛发生,本研究在内瘘术后采用前列地尔联合罂粟碱治疗。结果显示,两药联合使用不仅能显著延长患者APTT时间,降低Fib水平,还能显著

升高术后CRP水平,减轻内瘘炎症反应。血管彩超显示,观察组患者较对照组血栓形成明显减少,提示两药联合使用可改善微循环、发挥抗血栓的作用。本研究还显示,两药联合使用安全性好,虽显著延长APTT时间,降低Fib水平,但并不增加出血风险,无患者因术后伤口明显出血(>20 mL)而退出本研究。同时,通过对患者随访观察发现,观察组内瘘成熟时间明显缩短($P < 0.05$),透析时内瘘血流量亦明显增加($P < 0.05$),可能与两药联合使用可减轻内瘘局部炎症反应及改善血液循环有关。

综上所述,尿毒症血液透析内瘘术后应用罂粟碱联合前列地尔,能有效预防内瘘术后炎症反应,防止内瘘血栓形成及闭塞,促进内瘘成熟。但本研究样本量较小,观察时间不够,有待增加样本量的长期研究的进一步验证。

参考文献

- [1] 陈久贵.糖尿病肾病血液透析患者动静脉内瘘的护理[J].现代医药卫生,2014,30(2):268-269.
- [2] 王质刚.血液净化学[M].3版.北京:科学技术出版社,2010:128.
- [3] 潘月娟,卢方平.自体动静脉内瘘成熟不良发病机制及相关影响因素研究进展[J].中国血液净化,2016,15(1):36-38.
- [4] Allon M, Litovsky S, Young CJ, et al. Medial fibrosis, vascular calcification, intimal hyperplasia, and arteriovenous fistula maturation[J]. *Am J Kidney Dis*, 2011, 58(3): 437-443.
- [5] 许焱,黄雯,翟艳琴.动静脉内瘘血栓形成与可溶性内皮细胞蛋白C受体的关系[J].中华肾脏病杂志,2010,26(9):714-715.
- [6] 崔燕,王慧敏,董雪竹,等.维持性血液透析患者动静脉内瘘血栓形成与C反应蛋白的关系[J].中国慢性病预防与控制,2012,20(4):467-468.
- [7] 包晗,卢毅,陶晨.丹参酮Ⅱ_A磺酸钠联合前列地尔治疗急性脑梗死的疗效观察[J].中国药房,2015,26(23):3287-3289.
- [8] 陈灏珠.实用内科学[M].12版.北京:人民卫生出版社,2005:1034.
- [9] 付饶,刘渤,张桂红.前列地尔对早期糖尿病肾病患者血管内皮功能的影响[J].中国中西医结合肾病杂志,2015,16(5):446-447.
- [10] 张晓苹,池艳春,张玺.前列地尔联合局部理疗在动静脉内瘘术中的应用[J].透析与人工器官,2011,22(1):38-40.
- [11] 杨荣梅.罂粟碱注射液治疗缺血性肠病的疗效观察[J].实用心肺血管病杂志,2014,22(10):127-128.
- [12] 芮国华,潘荣华,熊敏.盐酸罂粟碱在动静脉人工内瘘术中的应用体会[J].中国中西医结合肾病杂志,2012,13(6):535-537.

(收稿日期:2016-04-23 修回日期:2016-10-09)

(编辑:黄欢)