

## 常态尿激酶肝素封管在维护血透导管功能、预防感染中的应用评价

李文宏<sup>1)</sup>, 乔丽<sup>1)</sup>, 杨敏<sup>1)</sup>, 时薇<sup>1)</sup>, 陈浩<sup>1)</sup>, 叶吉云<sup>2)</sup>

(1) 昆明医科大学附属院延安医院肾病学科, 云南昆明 650051; 2) 昆明医科大学, 云南昆明 650500)

**[摘要]** **目的** 研究长期规律应用尿激酶 (urokinase, UK) 加肝素封管对临时血透导管功能、相关性感染 (CRI) 的影响, 阐明长期规律应用尿激酶 (UK) 加肝素封管临床应用意义. **方法** 选取使用右颈内静脉临时导管作为血管通路维持血透 (MHD) 的患者 100 例分成 2 组 (实验组和对照组, 每组 50 例), 给予 2 组不同的封管方案, 比较 2 组导管功能障碍、血栓、导管相关性菌血症、凝血指标情况. **结果** 实验组可以降低导管功能障碍、腔内及尖端血栓、导管相关菌血症发生率 ( $P < 0.05$ ), 实验组和对照组附壁血栓发生率差异无统计学意义 ( $P = 0.420$ ), 实验方案对凝血指标 (血小板、凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原凝血酶原、国际标准化比值) 无影响 ( $P > 0.05$ ). **结论** 长期规律应用尿激酶加肝素封管对维持临时性血透导管功能、减少管内血栓发生率、预防导管相关性菌血症安全有效.

**[关键词]** 尿激酶; 导管功能; 预防感染; 评价

**[中图分类号]** R491.5 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 2095-610X (2014) 12-0066-04

## Application and Evaluation of Normal Urokinase Heparin Tube Sealing in Maintenaning Hemodialysis Catheter Function and Prevention of Infection

LI Weng-hong<sup>1)</sup>, QIAO Li<sup>1)</sup>, YANG Min<sup>1)</sup>, SHI Wei<sup>1)</sup>, CHEN Hao<sup>1)</sup>, YE Ji-yun<sup>2)</sup>

(1) Dept. of Nephropathy, The Affiliated Yan'an Hospital of Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650051; 2), Kunming Medical University, Kunming Yunnan 650500, China)

**[Abstract]** **Objective** To research the influence of regular application of urokinase (UK), heparin seal tube on temporary hemodialysis catheter function, related infections, so as to find out the clinical application significance of regular application of urokinase (UK) and heparin seal tube. **Methods** We selected 100 patients using right internal jugular vein catheter as temporary maintain hemodialysis (MHD) vascular access, and randomly divided them into two groups (experimental group and control group, each group of 50 patients). The catheter dysfunction, blood clots, catheter-related bacteremia, coagulation indexes were compared between the two groups. **Results** The incidence rates of catheter dysfunction, cavity and tip thrombosis, catheter-related bacteremia were significantly lower in experimental group than those in control group ( $P < 0.05$ ), the incidence rates of mural thrombus had no significant difference between experimental group and control group ( $P = 0.420$ ), the experimental scheme had no influence on coagulation indexes (Platelet, prothrombin time, prothrombin time, activated partial thromboplastin time, fibrinogen, prothrombin, international normalized ratio) ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Regular application of urokinase (UK) and heparin seal tube is safe and effective in maintaining temporary hemodialysis catheter function, reducing tube thrombosis and prevention of catheter-related bacteremia.

**[Key words]** Urokinase; Catheter function; Prevention of infection; Evaluation

**[基金项目]** 云南省应用基础研究基金资助项目 (2011FB150)

**[作者简介]** 李文宏 (1969~), 男, 云南楚雄州人, 医学学士, 副主任医师, 主要从事肾脏病临床工作.

**[通讯作者]** 叶吉云. E-mail: enjunye@126.com

近年来,随着各种医疗保障机制的逐步建立与完善,血液透析(hemodialysis, HD)技术的应用达到了空前的规模。在我国特别是我省,诊疗意识欠缺,技术条件有限,绝大部分患者仍然临时性中心静脉置管(TCVC)作为首次透析通路,且较长时间留置使用。导管功能障碍是 TCVC 的严重并发症,因为导管功能障碍住院所花时间占终末期肾病患者总住院天数的大部分<sup>[1]</sup>,严重影响了(maintaining hemodialysis, MHD)患者的生存质量。临时性血透导管的建立、维护及并发症的预防成为了顺利完成透析、提高透析质量的关键。本研究对使用 TCVC 作为血管通路的 MHD 患者应用尿激酶(urokinase, UK)加肝素进行长期规律封管,评价其应用价值,有非常重要的现实意义。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取昆明医科大学附属延安医院2010年10月至2014年5月使用临时性右颈内静脉导管作为血管通路维持性血透患者100例,入选标准:(1)达到慢性肾衰需长期维持血透;(2)使用临时性右颈内静脉导管作为血管通路维持透析2周以上;排除标准:(1)频繁使用抗生素者、长期应用免疫抑制剂;(2)留置导管期间置管附近新发感染者、未按每周2~3次进行导管护理及未按实验要求进行封管者;(3)有凝血机制异常者、对肝素及UK过敏者。

### 1.2 实验分组

采用密封信件把符合研究标准并由本人或委托代理人签署知情同意书的100名患者随机分成2组(实验组,对照组;每组各50例),具体方法如下:用50张卡片写实验组,50张卡片写上对照组,把所有卡片装入100个信封,在接诊符合入选标准并愿意参加实验组患者时打开信封,按照信封情况进行分组,患者退出实验(控制失访率在10%以内),就加相应的患者进入该组,直到2组都达到50个患者结束实验。

### 1.3 实验过程

2组患者除右侧颈内静脉置管手术、导管日常管理、封管操作均由本院有资质医护人员按《血液净化标准操作规程》<sup>[2]</sup>外,对照组每次透析后采用肝素钠1250 U/mL+生理盐水溶液封管(动脉端1.2 mL,静脉端1.3 mL),实验组每次透析后照常单纯肝素封管,每2周最后1次透析结束后改为肝

素钠1250 U/mL+UK 2万 U/mL+生理盐水溶液封管(动脉端1.2 mL,静脉端1.3 mL)。

### 1.4 观察指标

导管功能障碍判定:导管功能不良:导管抽吸困难或连续3次血流量 $< 200 \text{ mL/min}$ <sup>[3]</sup>。导管功能丧失:反复尿激酶溶栓后导管仍不通畅或因严重导管感染需拔管。血栓事件判断:拔管时行彩色多普勒超声检查是否存在血栓(附壁血栓、腔内及尖端血栓)。导管相关性菌判断血症的判定<sup>[4]</sup>:患者出现寒战、发热、中毒症状,无其他明确感染灶,导管血培养细菌阳性和/或拔除的导管细菌培养阳性,拔除导管抗感染治疗后热退。出血判断:记录2组在透析间期是否有出血(鼻衄、牙龈出血、皮下出血、置管管周渗血),2组定期抽血化验凝血功能状态(PLT、PT、APTT、PT-INR、Fbg)指标。

### 1.5 统计学方法

采用SPSS统计软件包进行统计学分析,基本描述采用:均数 $\pm$ 标准差、率及相关图表表示,假设检验采用:完全随机设计资料的 $t$ 检验、方差分析、 $q$ 检验等, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

## 2 结果

采用两独立样本 $t$ 检验:2组患者年龄: $t = -0.547$ , $P = 0.586$ ;eGFR: $F = -0.423$ , $P = 0.673$ 。2组患者年龄、eGFR均无统计学差异,可以认为2组患者年龄、eGFR均数相同,见图1。

采用两独立样本 $t$ 检验:实验组和对照组凝血指标(血小板、凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原凝血酶原、国际标准化比值)差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),可以认为2组患者治疗前凝血指标均数相同,见表1。

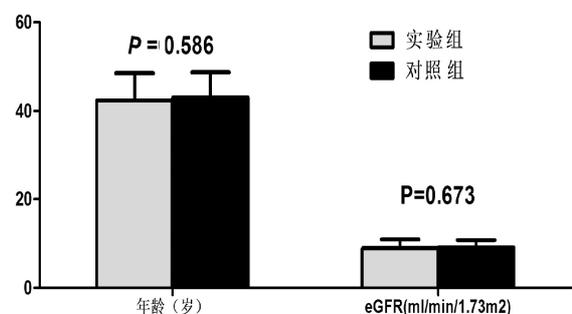


图1 实验组和对照组一般情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Fig. 1 Comparison of general data of patients between experimental group and control group ( $\bar{x} \pm s$ )

采用四表格  $\chi^2$  检验：导管功能障碍、腔内及尖端血栓、导管相关菌血症均差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )，可以认为实验组导管功能障碍、腔内及尖端血栓、导管相关菌血症发生率比对照组低；附壁血栓 ( $P = 0.420$ ) 无统计学差异，可以认为实验组和对照组附壁血栓发生率相同，见表 2。

采用配对  $t$  检验：实验组治疗前后凝血指标（血小板、凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原凝血酶原、国际标准化比值）差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )，可以认为长期性尿激酶加肝素封管对凝血功能无影响，见表 3。

表 1 2 组患者治疗前凝血指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 1 Comparison of coagulation index of patients between two groups before treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	plt ( $\times 10^9/L$ )	PT (s)	TT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	INR (s)
实验组	210.66 $\pm$ 44.50	12.38 $\pm$ 1.64	17.44 $\pm$ 3.41	27.85 $\pm$ 2.16	3.68 $\pm$ 1.05	1.32 $\pm$ 0.20
对照组	208.62 $\pm$ 51.79	11.78 $\pm$ 1.80	16.76 $\pm$ 3.00	27.42 $\pm$ 2.14	3.77 $\pm$ 1.03	1.25 $\pm$ 0.22

表 2 2 组患者导管功能、感染情况比较 (次)

Tab. 2 Comparison infection and catheter function of patients between two groups (time)

分 组	结果	
	发生	未发生
导管功能障碍		
实验组	10**	40*
对照组	37	23
附壁血栓		
实验组	20	30
对照组	24	26
腔内及尖端血栓		
实验组	4**	46*
对照组	13	37
导管相关菌血症		
实验组	5**	45*
对照组	15	35

与对照组比较，\* $P < 0.05$ ，\*\* $P < 0.01$ 。

表 3 实验组治疗前后凝血指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

Tab. 3 Comparison of coagulation index of patients in experimental group between before and after treatment ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	plt ( $\times 10^9/L$ )	PT (s)	TT (s)	APTT (s)	FIB (g/L)	INR (s)
治疗前	210.66 $\pm$ 44.50	12.38 $\pm$ 1.64	18.44 $\pm$ 3.41	27.85 $\pm$ 2.16	3.68 $\pm$ 1.05	1.32 $\pm$ 0.20
治疗后	216.94 $\pm$ 38.26	12.51 $\pm$ 1.54	18.29 $\pm$ 3.37	26.47 $\pm$ 2.68	3.78 $\pm$ 1.03	1.32 $\pm$ 0.19

### 3 讨论

全世界每年新增大约有三、四百万台颈内静脉导管置管术<sup>[5]</sup>，Lenz 等报道启动透析时 CVC 使用率高达 92.3%<sup>[6]</sup>。导管功能不良是影响导管寿命的主要原因<sup>[7]</sup>。导管功能障碍影响因素主要为血栓形成及感染，特别是血栓形成，有报道，发生在 2 周以后的导管功能丧失中，导管相关静脉血栓发

生率可达 1% ~ 38.5% 不等<sup>[8]</sup>。USRDS 对 4 005 例成人 ESRD 进行长达 7 a 的综合性研究发现，深静脉留置导管是透析患者败血症的独立因素<sup>[9]</sup>。维护导管功能、减少并发症，更有利血液透析顺利、有效地进行，尽可能的保护有限的血管资源，避免过早过快的耗竭，有重要现实意义。本研究选择以右颈内静脉 TCVC 作为血管通路的维持血透病人为研究对象，得出尿激酶规律长期应用可减少导管管内血

栓事件、导管相关菌血症事件的发生率, 显著改善导管功能障碍, 而对管外血栓事件没有显著效果(附壁血栓), 对有效维护导管的使用是寿命有积极的作用, 导管留置时间是感染的高危因素, 导管功能障碍、感染、反复更换导管, 使有限的血管资源过早过快的耗竭。尿激酶直接作用于内源性纤维蛋白溶解系统, 能催化裂解纤溶酶原成纤溶酶, 不仅能降解纤维蛋白凝块, 亦能降解血循环中的纤维蛋白原、凝血因子 V 和凝血因子 VIII 等, 从而发挥溶栓作用抑制 ADP 诱导的血小板聚集, 预防血栓形成。笔者认为导管功能障碍、血栓形成及导管相关性菌血症可能有着相似的病理基础, 本研究应用 UK 常态化的对 TCVC 序贯封管, 可能干扰及延缓了纤维蛋白鞘及生物被膜的形成, 从而有效地维护了导管功能, 减少了相关事件的发生, 对有效保护血管资源起到了重要作用, 操作简单, 经济易行, 安全可靠, 值得推广。

#### [参考文献]

- [1] GOLESTANEH L, MOKRZYCKI M H. Vascular access in therapeutic apheresis: updat 2013 [J]. *J Clin Apher*, 2013, 28(1): 64 - 72.
- [2] 陈香美. 血液净化标准操作规程[M]. 北京: 人民军医出版社, 2010: 50 - 70.
- [3] DOGRA G K, HERSON H, HUTCHISON B, et al. Prevention of tunneled hemodialysis catheter-related infections using catheter-restricted filling with gentamicin and citrate: A randomized controlled study [J]. *Jam Soc Nephrol*, 2002, 13: 2 133 - 2 139.
- [4] MERMEL A, FARR B, SHERERTZ R, et al. Guidelines for the management of intravascular catheter-related infections [J]. *Infect Control Hosp Epidemiol*, 2001, 22(4): 222 - 242.
- [5] RIELLA M C, ROY-CHAUDHURY P. Vascular access in haemodialysis: strengthening the Achilles' heel [J]. *Nat Rev Nephrol*, 2013, 7(4): 1 038 - 1 040.
- [6] LENZ O, SADHU S, FORNONI A, et al. Overutilization of central venous catheters in incident hemodialysis patients: reasons and potential resolution strategies [J]. *Semin Dial*, 2006, 19: 543 - 550.
- [7] HILLEMANN D, CAMPBELL J. Efficacy, safety, and cost of thrombolytic agents for the management of dysfunctional hemodialysis catheters: a systematic review [J]. *Pharmacotherapy*, 2011, 31(10): 1 031 - 1 040.
- [8] AMERASEKERA SSH, JONES C, M, PATEL R, et al. Imaging of the complications of peripherally inserted central venous catheters [J]. *Clinical Radiology*, 2009, 64: 832 - 840.
- [9] POWE N R, JAAR B, FURTH S L, et al. Septicemia in dialysis patients: Incidence, risk factors and prognosis [J]. *Kidney Int*, 1999, 55: 1 081 - 1 090.

(2014 - 09 - 07 收稿)