



## 国产与进口低分子肝素在血液透析中抗凝作用的比较

肝素是血液透析中使用最广泛的一种抗凝剂。然而，肝素的抗凝作用会增加出血的危险性[1]，长期使用可导致骨质疏松和高脂血症[2][3]。低分子肝素(相对分子质量为4 000~6 000)是从肝素分离或降解而来，其半衰期长、生物利用度高。我们对重庆医药工业研究所研制的低分子肝素进行II期临床验证，并同时与进口同类产品进行比较，现报告如下。

### 1 对象和方法

#### 1.1 研究对象

60例慢性肾功能衰竭维持性血液透析患者，男38例、女22例，年龄21~64岁，平均44.7岁。所有患者近期末使用过除肝素外的其他抗凝、抗血小板聚集和抗纤溶药物，无严重出血性病变和出血倾向，无肝功能不全。将60例患者随机分为两组，每组30例，分别以国产低分子肝素和进口同类产品速避凝(法国塞诺菲药厂生产)为抗凝剂，使用醋酸纤维素膜透析器和碳酸氢盐透析液，血流量200~250 ml/min，每周透析3次，每次4 h。

#### 1.2 抗凝药物的使用

血液透析开始前以普通肝素1 250 U预充管道和透析器，弃去预充液。国产低分子肝素(4 100 IU/ 0.4 ml)按平时个体化给予；速避凝则在血液透析前一次性静脉注射4 100 IU。

#### 1.3 观察指标

透析0、2、4 h时取血检测部分凝血活酶时间(aPTT)、凝血酶时间(TT)、凝血酶原时间(PT)及因子Xa水平，其中血浆因子Xa水平检测采用生色底物法，法国DIAGNOSTICA STAGO试剂盒。透析结束后观察透析器及管道凝血情况(0级：无凝血；I级：透析器凝血；II级：透析管道凝血)和动脉穿刺点压迫止血时间。

#### 1.4 统计学处理

计量资料采用两样本t检验，计数资料采用 $\chi^2$ 检验。统计软件为SPSS 8.0。

### 2 结果

全部病人试验期间病情稳定，均无出血倾向，尿素清除指数(Kt/V)维持在允许水平。

#### 2.1 穿刺点压迫时间

透析后两组病人均无出血征象。穿刺点压迫时间速避凝组为(11.42±4.16) min，国产低分子肝素组为(11.33±3.41) min，两组无显著差异(P>0.05)。

#### 2.2 体外循环凝血情况

两组病人均顺利完成透析，透析过程中静脉压无明显升高，透析器均复用4次。经 $\chi^2$ 检验，体外循环凝血

情况无显著差异(表1,  $P>0.05$ )。

表 1 体外循环凝血情况

Tab.1 Clotting in extracorporeal circuit during investigation of the 2 groups of patients

| Group       | n   | Levels |    |    |
|-------------|-----|--------|----|----|
|             |     | 0      | I  | II |
| Fraxiparine | 120 | 100    | 19 | 1  |
| DLMWH       | 120 | 103    | 17 | 0  |

$\chi^2=1.155, P=0.561$ . DLMWH: Domestic low-molecular-weight heparin; 0: No coagulation; I : Coagulation in the dialyzer; II : Coagulation in the tube

### 2.3 对血浆因子Xa、aPTT、TT、PT的影响

由表2可见, 两组病人血液透析2、4 h时, 血浆因子Xa、aPTT、TT、PT的水平均无显著差别( $P>0.05$ ), 表明两种抗凝剂在透析过程中对血浆因子Xa、APTT、TT、PT的影响基本相同。

表 2 血液透析过程中 Xa、aPTT、TT、PT 的变化

Fig.2 Changes in factor Xa activity, aPTT, TT, and PT during hemodialysis in the cases

| Item      | Fraxiparine       | DLMWH             | P     |
|-----------|-------------------|-------------------|-------|
| Factor Xa |                   |                   |       |
| 0 h       | 0                 | 0                 |       |
| 2 h       | 0.627 0±0.065 5   | 0.630 5±0.055 6   | 0.723 |
| 4 h       | 0.508 5±0.063 4   | 0.522 0±0.064 6   | 0.249 |
| aPTT      |                   |                   |       |
| 0 h       | 23.720 0±6.293 2  | 22.615 0±7.126 9  | 0.447 |
| 2 h       | 39.935 0±10.43 95 | 36.260 0±13.626 5 | 0.223 |
| 4 h       | 24.785 0±5.211 7  | 27.155 0±10.082 0 | 0.294 |
| TT        |                   |                   |       |
| 0 h       | 14.170 0±3.903 9  | 14.470 0±3.574 6  | 0.237 |
| 2 h       | 25.585 0±8.127 3  | 28.035 0±16.234 8 | 0.742 |
| 4 h       | 21.155 0±8.737 6  | 19.485 0±11.070 4 | 0.456 |
| PT        |                   |                   |       |
| 0 h       | 11.575 0±0.697 3  | 11.880 0±1.250 5  | 0.237 |
| 2 h       | 12.230 0±0.749 1  | 12.165 0±0.917 8  | 0.742 |
| 4 h       | 11.755 0±0.913 9  | 11.715 0±0.764 5  | 0.838 |

aPTT: Active partial thromboplastin time; TT: Thrombin time;

### 3 讨论

普通肝素的抗凝作用主要是通过抑制凝血酶活性来完成的,同时伴有血小板降低,因而凝血时间显著延长,临床出血倾向明显。低分子量肝素与抗凝血酶亲和力强,抗因子Xa活性强,对凝血酶IXa、XIa抑制作用弱[2]。低分子量肝素相对分子质量低于5 000时,几乎单一地抑制因子Xa,而不明显延长aPTT、TT[4]。从而减轻了普通肝素抗凝时容易并发出血的副作用,大大降低了血液透析病人出血的危险性。普通肝素血浆半衰期为1~2 h,透析时需每小时追加1次。低分子肝素半衰期为4.4 h,单剂量即能抗凝,且抗凝效果比普通肝素满意[5]。本研究观察了国产低分子肝素在血液透析中的抗凝效果及其出血危险性,通过与进口同类药品比较,结果表明透析2、4 h时,两组血浆肝素活性抗因子Xa水平相当,对aPTT、TT、PT的影响无显著差异。综上所述,国产与进口低分子肝素的疗效和安全性无显著差异,国产低分子肝素可替代进口国外同类产品。

#### 参考文献:

- [1] Leitiene P, Fouque Q, Rigal D, et al. Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(10): 1631-7.
  - [2] Cavdar C, Camsari IS, Gonenc S, et al. Effects of heparin and enoxaparin on lipids and oxidant system during a single hemodialysis session[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 82(1): 81-3.
  - [3] Yang C, Wu T, Huang C. Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis[J]. *Am J Nephrol*, 1998, 18(5): 384-90.
  - [4] Leu JG, Chiang SS, Lin SM, et al. Low molecular weight heparin in hemodialysis patients with a bleeding tendency[J]. *Nephron*, 2000, 86(4): 499-501.
  - [5] 李文歌, 陈香美. 低分子量肝素在血液透析中的应用[J]. *肾脏病与透析移植杂志*, 1995, 4(3):274.
- Li WG, Chen XM. Application of low molecular weight heparins in hemodialysis[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1995, 4(3):274.

#### 参考文献:

- [1] Leitiene P, Fouque Q, Rigal D, et al. Heparins and blood polymorphonuclear stimulation in haemodialysis: an expansion of the biocompatibility concept[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2000, 15(10): 1631-7.
- [2] Cavdar C, Camsari IS, Gonenc S, et al. Effects of heparin and enoxaparin on lipids and oxidant system during a single hemodialysis session[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 1999, 82(1): 81-3.
- [3] Yang C, Wu T, Huang C. Low molecular weight heparin reduces triglyceride, VLDL and cholesterol/HDL levels in hyperlipidemic diabetic patients on hemodialysis[J]. *Am J Nephrol*, 1998, 18(5): 384-90.
- [4] Leu JG, Chiang SS, Lin SM, et al. Low molecular weight heparin in hemodialysis patients with a bleeding tendency[J]. *Nephron*, 2000, 86(4): 499-501.

[5] 李文歌, 陈香美. 低分子量肝素在血液透析中的应用[J]. 肾脏病与透析移植杂志, 1995, 4(3):274.

Li WG, Chen XM. Application of low molecular weight heparins in hemodialysis[J]. Nephrol Dial Transplant, 1995, 4(3):274.

---

[回结果列表](#)