

前列地尔联合双嘧达莫对尿毒症患者内瘘术后的影响

高召, 秦永芳*, 袁海

(襄阳市中心医院肾内科, 湖北文理学院附属医院, 湖北 襄阳 441021)

【摘要】目的: 观察前列地尔联合双嘧达莫对尿毒症患者内瘘的影响。**方法:** 将 55 例非透析尿毒症患者实施动静脉内瘘手术, 术后分为对照组和治疗组。对照组给予双嘧达 (25 mg, 3 次/日) 治疗, 治疗组在对照组基础上联合前列地尔 (10 μ g, 1 次/日) 治疗 2 周。治疗过程中, 观察 2 组患者凝血功能、纤维蛋白原及血液黏滞度; 比较 2 组患者内瘘成熟时间、血流量及内瘘狭窄率。**结果:** 2 组患者凝血功能较治疗前均有所延长 ($P < 0.05$), 但组间比较无差异。治疗组血液黏滞度较对照组显著下降 ($P < 0.05$)。与对照组相比, 治疗组内瘘成熟时间显著缩短, 且首次透析时内瘘血流量显著增加 ($P < 0.05$)。治疗组内瘘狭窄率与对照组相比显著下降 ($P < 0.05$)。**结论:** 前列地尔联合双嘧达莫可促进尿毒症患者内瘘成熟, 减少内瘘狭窄发生。

【关键词】 前列地尔; 双嘧达莫; 尿毒症; 内瘘; 狭窄

【中图分类号】 R318.16; R973

【文献标志码】 A

【文章编号】 1672-3384(2015)02-0059-03

doi:10.3969/j.issn.1672-3384.2015.02.014

Clinical efficacy of co-administration of alprostadil and dipyridamole on postoperative period of arteriovenous fistula in non-dialysis uremic patients

GAO Zhao, QIN Yong-fang*, YUAN Hai

(Department of Nephrology, Xiangyang Central Hospital affiliated to Hubei University of Arts and Science, Xiangyang 441021, China)

【Abstract】Objective: To observe the effect of co-administration of alprostadil and dipyridamole on arteriovenous fistula in non-dialysis uremic patients. **Methods:** 55 non-dialysis uremia patients were performed arteriovenous fistula operation, and after operation, they were divided into the treatment group and control group. The patients in control group were received dipyridamole (25 mg, three times a day). The patients in treatment group were administered with alprostadil (10 μ g, once a day for 2 weeks) and dipyridamole (25 mg, three times a day). During the course of treatment, coagulation, fibrinogen and blood viscosity were measured in both groups. Clinical therapeutic effects were observed, including fistula maturation time, blood flow and the rate of arteriovenous fistula stenosis. **Results:** After the treatment, coagulation time in two groups was longer than those before the treatment. Blood viscosity in the treatment group were significantly decreased compared with that in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in blood viscosity in the control group compared with that before treatment. The maturation time and blood flow of arteriovenous fistula in treatment group were better than those in control group ($P < 0.05$). The rate of fistula stenosis in treatment group was decreased significantly compared with that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion:** Co-administration of alprostadil and dipyridamole can promote arteriovenous fistula maturation and reduce the rate of arteriovenous fistula stenosis in uremic patients.

【Keywords】 alprostadil; dipyridamole; uremia; arteriovenous fistula; stenosis

尿毒症患者需要进行肾脏替代治疗维持生命, 而血液透析是治疗尿毒症患者最重要治疗措施之一。要实施长期血液透析需要建立良好的血液透析通路, 它已成为长期维持性血透患者的生命线。随着血液净化技术的发展, 透析患者的生存期显著延

长, 建立和维护血管通路成为临床关注的重要问题。自体动静脉内瘘 (arteriovenous fistula, AVF) 是维持性血透患者最佳、最主要的血管通路, 其失功是血透人群透析不充分、死亡和住院率高的主要原因之一^[1]。瘘管成熟需足够的血流量维持血管床和

[收稿日期] 2014-10-29

[作者简介] 高召, 男, 主治医师, 研究方向: 慢性肾衰竭治疗, Tel:15997200016, E-mail: gaozhao1648@163.com

[通讯作者] * 秦永芳, 女, 副主任医师, 研究方向: 血液透析与血管通路, Tel:13197176298, E-mail: 13197176298@163.com

防止血栓形成,内瘘吻合口处狭窄、血栓形成则是造瘘失败的主要原因,也是直接影响透析患者生存的重大障碍^[2]。

如何保护透析患者的AVF及延长其使用寿命,是血液净化工作者一直探索的方向。据文献^[3-4]报道,单独应用前列地尔对新发尿毒症患者AVF有保护作用,为此笔者在临床工作中采用前列地尔联合双嘧达莫对尿毒症AVF进行治疗,取得了较好的临床效果。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2013年3月—2014年3月在襄阳市中心医院肾内科住院确诊尿毒症患者。纳入标准:慢性肾脏病终末期;有明确的肾脏替代治疗指征;血管彩超证实前臂血管无狭窄、堵塞;无慢性感染、心力衰竭、脑血管意外并发症;在我院首次行AVF术。排除标准:有出血倾向;活动性消化道溃疡;有抗凝治疗禁忌。纳入研究患者55例,原发病为慢性肾炎35例,糖尿病肾病13例,多囊肾病3例,高血压病肾损害2例,狼疮性肾炎2例。患者中男性32例,女性23例,年龄35~69岁,平均 (53.2 ± 8.6) 岁。将患者分为对照组(双嘧达莫组)和治疗组(前列地尔联合双嘧达莫)。对照组27例,男性13例,女性14例;治疗组28例,男性15例,女性13例,2组患者在年龄、性别及基础并发症等方面无统计学差异($P=0.46$),具有可比性。该研究经本院伦理委员会批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方案

2组患者基础治疗相同,包括控制血压、纠正贫血等治疗。适时安排AVF术,术前所有患者行血管彩色多普勒超声检查,手术均由肾内科富有经验的同一位医师施行,采用桡动脉、头静脉端侧吻合方法。术后对照组予以双嘧达莫片(山西亚宝药业集团)25 mg,3次/日,治疗组在对照组基础上联合前列地尔注射液(北京泰德制药有限公司)10 μ g,1次/日,加入莫非氏壶中,100 mL生理盐水静滴,连用2周。

1.3 观察指标

分别于治疗前、用药治疗后第14天清晨空腹抽血,分别检测全血黏度下的高切变率、低切变率、纤维蛋白原、凝血功能。当可触及显著震颤及听诊

响亮内瘘杂音时,测定内瘘成熟时血管初次血液透析使用的时间,透析机监测内瘘血流量,多普勒超声评价内瘘狭窄发生率,以超声发现内瘘血栓判定为内瘘狭窄。

1.4 统计方法

应用SPSS 13.0统计软件包分析处理数据。试验数据以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,2组之间的比较采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能及血液流变学

2组患者凝血时间较治疗前均有所延长($P<0.05$),但组间无差异($P>0.05$)。2组患者纤维蛋白原治疗前后无差异。2组患者全血黏滞度较治疗前均有所下降,对照组与治疗前比较下降无差异($P>0.05$),治疗组与对照组相比下降显著($P<0.05$),结果见表1。

2.2 内瘘功能指标

治疗组内瘘成熟时间及内瘘狭窄率较对照组显著下降($P<0.05$)。治疗组初次透析时内瘘血流量较对照组显著增加($P<0.05$),结果见表2。

2.3 药物不良反应

对照组有3例患者出现术后内瘘渗血,经局部换药后症状缓解。治疗组有5例患者出现术后内瘘渗血,经局部换药后症状缓解;2例患者出现轻度静脉炎,经硫酸镁湿敷症状缓解。

表1 2组患者治疗前后的血液流变学变化 $\cdot \bar{x} \pm s$

组别	例数 /n	高切黏滞 度/mPa·s	低切黏滞 度/mPa·s	FIB/g·L ⁻¹	PT/s	APTT/s
对照组	27					
治疗前		3.56 \pm 0.16	6.43 \pm 0.27	3.48 \pm 0.14	15.38 \pm 2.64	32.62 \pm 3.65
治疗后		3.49 \pm 0.15	6.39 \pm 0.22	3.42 \pm 0.15	22.45 \pm 3.45 ^a	47.36 \pm 5.22 ^a
治疗组	28					
治疗前		3.54 \pm 0.18	6.45 \pm 0.24	3.45 \pm 0.13	15.42 \pm 2.51	33.24 \pm 4.42
治疗后		3.22 \pm 0.16 ^{ab}	6.14 \pm 0.34 ^{ab}	3.43 \pm 0.14	23.36 \pm 3.72 ^a	48.62 \pm 5.64 ^a

注:与治疗前比较,^a $P<0.05$;与对照组比较,^b $P<0.05$ 。

表2 2组患者治疗后内瘘情况比较 $\cdot \bar{x} \pm s$

组别	例数 /n	初次使用时间 /d	内瘘血流量 /mL·min ⁻¹	内瘘狭窄率 n/%
对照组	27	38.56 \pm 6.42	276.48 \pm 25.43	6 (22.22)
治疗组	28	29.45 \pm 5.68 ^a	314.56 \pm 28.54 ^a	2 (7.14) ^a

注:与对照组比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨论

自体动静脉内瘘是目前永久性血液透析首选的血管通路,也是终末期肾病患者生命的重要血管通道。国外报道^[5]从1991年到2001年血管通路相关问题发生率升高22%,通路问题导致临时导管高使用率和透析不充分的发生。自体内瘘失功分早期内瘘未成熟和迟发内瘘狭窄闭塞。早期内瘘未成熟主要为吻合口狭窄和早发血栓;迟发内瘘狭窄部位在不同通路类型中有所差异。导致内瘘失功原因常见于对过于细小的动脉和静脉进行吻合缺乏手术经验,过早的静脉穿刺及过度的内膜增生等情况,但其具体机制目前尚不明确。近年来研究^[6]主要关注尿毒症患者自身血管条件、内膜增生、异常血管重构、局部血流动力学改变等。

研究^[7]发现前列地尔具有扩张血管、抗血小板聚集等作用。其主要机制为前列地尔能够激活平滑肌细胞内腺苷酸环化酶(cAMP)和血小板膜内腺苷酸环化酶,同时抑制血管平滑肌细胞内 Ca^{2+} 的交换,舒张血管平滑肌细胞,促使血管扩张,增加血流量,改善微循环。前列地尔还能够改善血液流变学,主要通过调节红细胞体积,增加细胞变形能力,使其能够通过狭窄的微小血管,改善缺血组织的血氧供应^[8]。此外前列地尔还可通过抑制血小板释放血栓烷 $\text{A}_2(\text{TXA}_2)$,使前列环素(PGI_2)/ TXA_2 比值增高,血小板聚集性降低,防止微血栓的形成,保持微循环通畅^[9]。双嘧达莫作为抗凝剂广泛应用于肾脏疾病治疗,研究^[10]发现其具有抑制血小板聚集和扩血管作用。其机制为抑制血小板摄取腺苷,而腺苷是一种血小板反应抑制剂;抑制磷酸二酯酶,使血小板内环磷酸腺苷增多,舒张血管平滑肌,扩张血管;抑制 TXA_2 形成, TXA_2 可激活血小板活性;增强内源性 PGI_2 ,扩张血管。研究^[6]发现瘘管成熟需足够的血流量维持血管床和防止血栓形成,而血流量维持需吻合动脉、静脉适当的重构和扩张。

为充分发挥前列地尔和双嘧达莫扩血管和抗血

栓作用,本试验中尿毒症患者内瘘术后采用前列地尔联合双嘧达莫进行干预。试验中观察到治疗组全血黏滞度显著下降,与先前报道^[8]一致。治疗组内瘘成熟时间缩短,内瘘狭窄率下降,血流量显著增加,使内瘘成功率增加。虽然观察到治疗组出现内瘘渗血及静脉炎等不良反应,但在可控范围内,经对症处理不影响治疗。以上结果表明前列地尔具有改善血液流变学、扩张血管、抗血栓形成、增加血流量的作用,促进内瘘的提早成熟和使用,并且不引起内瘘术后严重的并发症。

综上所述,前列地尔联合双嘧达莫可改善尿毒症患者内瘘血流量,促进内瘘成熟,降低内瘘狭窄发生,为一种安全有效的治疗方法。

【参考文献】

- [1] Vascular Access Work Group. Clinical practice guidelines for vascular access [J]. Am J Kidney Dis, 2006, 48(Suppl 1): s248-273.
- [2] Roy-Chaudhury P, Sukhatme V P, Cheung A K. Hemodialysis vascular access dysfunction: a cellular and molecular viewpoint[J]. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(4):1112-1127.
- [3] 张晓苹,池艳春,张堃. 前列地尔联合局部理疗对动-静脉内瘘的影响[J]. 临床肾脏病杂志, 2011, 11(8):363-364.
- [4] 曹微,刘剑华,张磊,等. 前列地尔注射液对终末期肾病患者动静脉内瘘成形术后血凝状态的影响[J]. 山东医药, 2014, 54(1):63-64.
- [5] Besarab A. Access monitoring is worthwhile and valuable[J]. Blood Purif, 2006, 24(1):77-89.
- [6] 华参. 维持性血液透析血管通路失功的临床监测和实验研究[D]. 上海: 第二军医大学, 2008: 59-61.
- [7] Chang Y N, Hsu H T, Hung M S, et al. Effects of PGE1 on platelet deformability[J]. Chin J Physiol, 1990, 33(1):31-40.
- [8] Salganicoff L, Russo M A. An hypothesis on the consolidation and PGE1-induced deconsolidation of a platelet plug [J]. Platelets, 2003, 14(7/8):463-471.
- [9] Iyu D, Juttner M, Glenn J R, et al. PGE1 and PGE2 modify platelet function through different prostanoid receptors[J]. Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2011, 94(1/2):9-16.
- [10] 彭卫平,汪明星,黄永红,等. 罂粟碱联合潘生丁对动静脉内瘘早期血栓的防治效果观察[J]. 海南医学, 2012, 23(7):66-67.