

甲磺酸萘莫司他在高出血风险患者连续性血液净化中的抗凝应用效果观察

卢文婷¹, 向淑麟^{1,2}, 任彦文¹, 胡琨琳¹, 庞静¹, 莫丽¹, 熊滨^{1,2}

基金项目: 广西医疗卫生适宜技术开发与推广应用项目(编号:S2022016); 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(编号:Z-A20220174); 广西科技基地和人才专项(编号:桂科 AD22035101)

作者单位: 1. 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)重症医学科, 南宁 530021; 2. 广西壮族自治区人民医院(广西医学科学院)传染病与急危重症救治研究所, 南宁 530021

第一作者: 卢文婷, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 危重症救治。E-mail: luwenting23@163.com

通信作者: 熊滨, 大学本科, 医学学士, 主任医师, 硕士研究生导师, 研究方向: 危重症及重大传染病救治。E-mail: icuxiong@sina.com

【摘要】目的 观察甲磺酸萘莫司他(NM)在高出血风险患者连续性血液净化(CBP)中的抗凝应用效果。

方法 回顾性收集 2023 年 1 月至 3 月广西壮族自治区人民医院重症医学科收治的 34 例需要进行 CBP 的有高出血风险重症患者的临床资料, 根据抗凝剂使用情况将其分为 NM 组(10 例)、枸橼酸钠组(10 例)和低分子量肝素组(14 例)。比较三组滤器寿命以及临床显著出血事件和其他不良事件发生情况。结果 NM 组、枸橼酸钠组和低分子量肝素组的滤器寿命分别为 40.00(17.00, 51.00)h、36.00(22.00, 60.00)h 和 51.00(45.00, 61.50)h, 三组比较差异无统计学意义($H=2.096, P=0.351$)。在抗凝过程中, NM 组无临床显著出血事件发生, 枸橼酸钠组和低分子量肝素组分别有 3 例(30.00%)和 4 例(28.57%)患者发生临床显著出血事件, 三组临床显著出血事件发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=14.171, P=0.001$)。低分子量肝素组发生继发性血小板减少 6 例。NM 组未发生过过敏反应、高钾血症和粒细胞缺乏症等 NM 输注相关的不良反应。枸橼酸钠组未发生枸橼酸蓄积、枸橼酸中毒等不良反应。三组患者均未观察到血栓栓塞事件。结论 NM 的抗凝效果与枸橼酸钠、低分子量肝素抗凝效果相当, 且临床显著出血事件发生率更低, 在高出血风险患者中应用的安全性良好。

【关键词】甲磺酸萘莫司他; 枸橼酸钠抗凝剂; 低分子量肝素; 连续性血液净化; 滤器寿命; 出血

【中图分类号】R 459.5 【文献标识码】A 【文章编号】1674-3806(2024)01-0074-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2024.01.13

Observation on the anticoagulant application effect of nafamostat mesilate on continuous blood purification in patients with high bleeding risk LU Wenting¹, XIANG Shulin^{1,2}, REN Yanwen¹, HU Kunlin¹, PANG Jing¹, MO Li¹, XIONG Bin^{1,2}. 1. Department of Critical Care Medicine, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China; 2. Research Center of Communicable and Severe Diseases, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region (Guangxi Academy of Medical Sciences), Nanning 530021, China

【Abstract】Objective To observe the anticoagulant application effect of nafamostat mesilate(NM) on continuous blood purification(CBP) in patients with high bleeding risk. Methods The clinical data of 34 critically ill patients with high bleeding risk who needed CBP treatment in the Department of Critical Care Medicine of the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region from January 2023 to March 2023 were retrospectively collected. The patients were divided into NM group(10 cases), sodium citrate group(10 cases) and low molecular weight heparin group(14 cases) according to the use of anticoagulants. The filter service life and the occurrence of clinically significant bleeding events and other adverse events were compared among the three groups. Results The filter service life was 40.00(17.00, 51.00)hours, 36.00(22.00, 60.00) hours and 51.00(45.00, 61.50)hours in the NM group, the sodium citrate group and the low molecular weight heparin group, respectively, and there was no significant difference among the three groups($H=2.096, P=0.351$). During the anticoagulation process, there were no clinically significant bleeding events in the NM group, while there were 3 cases(30.00%) and 4 cases(28.57%) of clinically significant bleeding events in the sodium

citrate group and the low molecular weight heparin group, respectively. The difference in the incidence of clinically significant bleeding events among the three groups was statistically significant($\chi^2 = 14.171, P = 0.001$). Six cases of secondary thrombocytopenia occurred in the low molecular weight heparin group. The adverse reactions related to NM infusion, such as allergic reactions, hyperkalemia and agranulocytosis did not occur in the NM group. There were no adverse reactions such as accumulation of citric acid and citric acidosis in the sodium citrate group. Thromboembolic events were not observed in the patients in the three groups. **Conclusion** The anticoagulant effect of NM is comparable to that of sodium citrate and low molecular weight heparin, and the incidence of clinically significant bleeding events of NM is lower, so the safety of application of NM in the patients with high bleeding risk is good.

[**Key words**] Nafamostat mesilate(NM); Sodium citrate anticoagulant; Low molecular weight heparin; Continuous blood purification(CBP); Filter service life; Hemorrhage

重症患者合并急性肾损伤或器官功能不全的发生率高达 25%^[1]。目前,连续性血液净化(continuous blood purification,CBP)已成为重症医学科肾功能衰竭治疗、器官功能替代、清除毒素等的重要方法,血液净化时长也由原来的“间歇性”转变为“连续性”^[2]。在进行 CBP 期间,需要使用抗凝剂以减少过滤器凝血导致的非计划性撤机^[3]。而长时间使用抗凝剂会增加患者的出血风险,导致发生抗凝相关性出血事件,故需要额外的止血和输血干预,严重者甚至影响预后^[4]。在入住重症加强护理病房(intensive care unit,ICU)的重症患者中,约 5.6% 存在大出血风险,9.75%~31.00% 存在血栓形成风险^[5]。Parzy 等^[6]认为,提高抗凝目标水平可降低高凝患者在接受体外生命支持时发生血栓形成的风险。而 Pratt 等^[7]的研究结果显示,接受体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)治疗的病毒肺炎患者的出血事件发生率高于血栓事件,且出血事件与患者总体生存率下降相关。对于有高出血风险及体外管路容易形成血栓的重症患者,抗凝不足会导致管路凝血,频繁更换滤器也会影响治疗效果,而全身抗凝又可能进一步促进出血事件的发生,甚至影响患者预后。因此,有必要探索更加安全且有效的抗凝方案

来进行 CBP。甲磺酸萘莫司他(nafamostat mesilate, NM)是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂,半衰期较短(约 8 min),具有体外抗凝而对体内凝血功能影响较小的优点^[8]。有研究显示,NM 作为有出血风险患者 CBP 期间的抗凝剂,可减少出血相关并发症的发生^[9],且在合并急性肾损伤(acute kidney injury,AKI)情况下,不增加危重患者的出血风险^[10]。Hoffmann 等^[11]的研究发现,NM 不仅具有抗凝作用,而且具有潜在的抗炎和抗病毒作用。本研究旨在探讨 NM 应用于高出血风险患者 CBP 的抗凝效果,分析患者的获益情况,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料 回顾性收集 2023 年 1 月至 3 月我院重症医学科收治的 34 例需要进行 CBP 的有高出血风险重症患者的临床资料,根据抗凝剂使用情况将其分为 NM 组(10 例)、枸橼酸钠组(10 例)和低分子量肝素组(14 例),三组性别比较差异有统计学意义($P < 0.05$),其余基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1,可比性较好。本研究获广西壮族自治区人民医院医学伦理委员会批准(批号:KY-SY-2023-37 号)。

表 1 三组基线资料比较[$M(P_{25},P_{75}),n(\%)$]

组 别	例数	性别		年龄 (岁)	体质量 (kg)	APACHE II 评分 (分)	SOFA 评分 (分)
		男	女				
NM 组	10	3(30.00)	7(70.00)	62.50(37.00,74.50)	52.50(50.00,61.25)	24.50(21.50,27.50)	9.00(6.75,11.75)
枸橼酸钠组	10	7(70.00)	3(30.00)	70.05(62.25,75.50)	60.00(52.50,64.25)	24.00(20.50,27.85)	10.00(7.50,11.50)
低分子量肝素组	14	11(78.57)	3(21.43)	66.50(57.75,72.75)	63.50(60.00,68.75)	27.00(25.00,29.50)	13.00(10.00,13.75)
χ^2/H		6.234		0.951	1.841	1.943	3.036
P		0.044		0.622	0.398	0.379	0.219

组 别	例数	疾病类型					
		神经系统疾病	心血管系统疾病	呼吸系统疾病	胃肠道系统疾病	肾脏系统疾病	其他
NM 组	10	0(0.00)	1(10.00)	7(70.00)	1(10.00)	1(10.00)	0(0.00)
枸橼酸钠组	10	1(10.00)	0(0.00)	7(70.00)	0(0.00)	2(20.00)	0(0.00)
低分子量肝素组	14	0(0.00)	1(7.14)	10(71.43)	0(0.00)	2(14.29)	1(7.14)
χ^2/H		7.488					
P		0.679					

续表

组 别	例数	合并凝血功能障碍	合并脓毒症	PLT(10 ⁹ /L)	APTT(s)	D-二聚体(mg/L)
NM 组	10	3(30.00)	7(70.00)	217.50(139.50,293.00)	40.00(39.00,71.25)	4.49(2.49,8.01)
枸橼酸钠组	10	3(30.00)	6(60.00)	145.00(118.25,185.25)	53.91(38.39,52.50)	4.35(3.10,6.05)
低分子量肝素组	14	4(28.57)	7(50.00)	122.50(59.00,255.50)	54.50(50.75,64.50)	4.10(2.30,9.05)
χ^2/H		0.008	0.843	2.441	4.571	0.137
P		0.996	0.656	0.295	0.102	0.934

注:APACHE II 为急性生理和慢性健康评估 II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II);SOFA 为序贯器官衰竭估计(Sequential Organ Failure Assessment);PLT 为血小板(platelet);APTT 为活化部分促凝血酶原激酶时间(activated partial thromboplastin time)

1.2 纳入与排除标准 纳入标准:(1) APACHE II 评分≥15 分的重症患者;(2) 年龄>18 岁;(3) 需进行 CBP 治疗;(4) 有高出血风险^[12]。排除标准:(1) 存在导致循环不稳定的活动性出血而选择无抗凝血液净化者;(2) 存在严重凝血功能障碍而无法接受抗凝者;(3) 接受治疗后第 1 个滤器未凝血,但因其他因素终止治疗者。

1.3 治疗方法 利用 CBP 装置进行血液净化,模式均为连续性静脉-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)。(1) NM 组在血液净化开始运转时将 20 mg 的 NM(江苏杜瑞制药有限公司,批号 2220703)快速推到血液滤过器之前的管路内,随后每 4~6 h 监测 APTT,根据目标延长到 50~80 s 以调整 NM 持续泵入的速度。(2) 枸橼酸钠组:将抗凝血用枸橼酸钠溶液(成都青山利康药业股份有限公司,批号 2013B02329)经输液泵连接在血滤管路的动脉端,抗凝目标为控制滤器后游离钙水平在 0.2~0.4 mmol/L。将含钙置换液补充至血滤管路的静脉端,使回到体内的血液游离钙维持在正常水平。(3) 低分子量肝素组:首剂将低分子量肝素钠注射液(齐鲁制药有限公司,批号 2K0612C08)按照 30 IU/kg 静脉注入,维持剂量为 3~5 IU/(kg·h),根据抗凝目标(维持 APTT 在 50~80 s)来进行剂量调整。

1.4 临床资料收集 通过医院 HIS 系统、飞利浦 IntelliSpace 重症监护及麻醉(IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, ICCA)临床信息系统、电子病历系统收集患者临床资料,包括年龄、性别、体质量、SOFA 评分^[13]、APACHE II 评分^[14]、VTE 风险评估结果、出血风险评估结果以及血常规、凝血功能检测结果等。

1.5 观察指标 (1) 滤器寿命:从体外循环开始运行至因体外回路凝血而终止治疗的时间。若血液净化连续进行 72 h 仍未发生凝血,也应更换滤器,滤器寿命记为 72 h。(2) 临床显著出血事件发生情况:临床显著出血定义为需要输注 2 个单位或以上红细

胞或伴有血红蛋白水平下降≥2 g/dL 的出血事件^[15]。(3) 其他不良事件发生情况。

1.6 统计学方法 应用 SPSS 20.0 统计软件进行数据分析。不符合正态分布的计量资料以中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以例数(百分率)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组滤器寿命比较 NM 组、枸橼酸钠组和低分子量肝素组的滤器寿命分别为 40.00(17.00,51.00)h、36.00(22.00,60.00)h 和 51.00(45.00,61.50)h,三组比较差异无统计学意义($H=2.096, P=0.351$)。

2.2 三组临床显著出血事件发生情况比较 在抗凝过程中, NM 组无临床显著出血事件发生。枸橼酸钠组有 3 例(30.00%)患者发生临床显著出血事件,其中消化道出血 2 例,穿刺点出血 1 例,转为无抗凝治疗。低分子量肝素组有 4 例(28.57%)发生临床显著出血事件,其中脑出血 1 例,消化道出血 2 例,穿刺点出血 1 例,转为无抗凝治疗。三组临床显著出血事件发生率比较差异有统计学意义($\chi^2=14.171, P=0.001$)。

2.3 其他不良事件发生情况 低分子量肝素组发生继发性血小板减少 6 例。NM 组未发生过过敏反应、高钾血症和粒细胞缺乏症等 NM 输注相关的不良反应。枸橼酸钠组的主要不良反应为枸橼酸蓄积、枸橼酸中毒,在使用过程中严密监测内环境和血钙水平以调整枸橼酸钠用量,未发生相关不良事件。三组患者均未观察到血栓栓塞事件。

3 讨论

3.1 目前, CBP 技术已经广泛应用于危重症患者临床救治,随着技术不断发展,其已扩展到对多脏器衰竭、严重创伤、严重感染、急性胰腺炎、重度中毒等非肾性危重病的救治应用^[16],而上述这类危重症患者往往存在凝血功能障碍或高出血风险。CBP 过程

中,血液和人工材料表面接触可导致凝血级联反应激活,造成滤器和管路凝血。通过对血液进行抗凝,可有效避免凝血发生,保证血液净化顺利实施^[17]。如何在有效抗凝的同时避免出血相关并发症,一直是 CBP 领域研究的热点及难点。

3.2 本研究结果显示,NM 的抗凝效果与其他抗凝剂相当,且临床显著出血事件发生率更低,提示对低分子量肝素、枸橼酸钠等传统抗凝剂存在抗凝禁忌的患者,在体外循环中使用 NM 进行抗凝是安全有效的。本研究开展期间,科室收治的绝大多数患者合并新型冠状病毒感染,其凝血功能紊乱,表现为高凝状态。当这种高凝状态未得到及时纠正时,凝血因子大量消耗可能导致机体进入极低凝期,出现显性弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation,DIC)的典型表现^[18-19]。D-二聚体升高是凝血和纤溶激活过程的一个标志物,也是新型冠状病毒感染者高凝状态的典型表现^[20]。有研究发现,入院 D-二聚体 $\geq 2.0 \mu\text{g/mL}$ 是新型冠状病毒感染者院内死亡的独立预测因子^[21],且死亡病例在住院晚期的 D-二聚体水平较入院时显著升高^[22]。对这类患者进行血液净化时,既需要考虑充分有效地抗凝,又要预防出血事件的发生。本研究也证实,在高出血风险且 D-二聚体显著升高的患者中使用 NM 进行抗凝是安全且有效的。NM 在临床上还用于治疗 DIC,总有效率达到 61.8%^[23]。

3.3 重症患者,如脓毒症患者、肝功能衰竭患者、DIC 患者,常合并凝血功能障碍,甚至已经存在临床显著出血,无法进行全身抗凝。在这种情况下,指南推荐使用枸橼酸钠进行血液净化期间的抗凝^[24]。然而,该抗凝方案也受到诸多限制:(1)枸橼酸钠抗凝可能导致低钙血症和代谢性碱中毒,且需要频繁监测血气指标以了解有无枸橼酸中毒或枸橼酸蓄积。(2)需要频繁检测体内及管路中游离钙离子浓度以调整枸橼酸钠用量。(3)枸橼酸钠经肝脏代谢,无法用于肝功能不全或血乳酸明显升高的患者。

3.4 NM 是人工合成的蛋白酶抑制剂,对凝血酶、胰蛋白酶、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶等具有很强的选择性抑制作用。NM 分子量低,体内半衰期仅约 8 min,达到类似体外抗凝的效果,这使得它适用于高出血风险患者 CBP 期间体外回路中抗凝。在本研究中,NM 组的滤器寿命中位数为 40.00 h,较 Maruyama 等^[25]和 Hwang 等^[26]的报告结果(分别为 21.8 h、24.3 h)更长。NM 常见的不良反应包括粒细胞缺乏症、高钾血症和过敏反应,在本研究中未观察

到相关的不良事件,提示 NM 作为抗凝剂可以安全地应用于有出血倾向的患者。

3.5 本研究局限性:(1)为单中心研究,样本量较小,结论仍需多中心、大样本量的研究数据提供支持。(2)未能纳入血流量、置换液流量、导管插入位置等指标进行分析,可能对滤器寿命有一定的影响。(3)未能对合并凝血功能不全的患者、脓毒症患者、肝功能不全的患者进行亚组分析,为临床不同疾病患者提供更优的抗凝方案参考。

综上所述,使用 NM 作为 CBP 的抗凝剂,可安全用于高出血风险的患者,滤器寿命与使用传统枸橼酸钠、低分子量肝素抗凝剂者相当。

参考文献

- [1] World Kidney Day Steering Committee 2013. Acute kidney injury: global health alert[J]. Transplantation, 2013,95(5):653-657.
- [2] Uchino S, Bellomo R, Ronco C. Intermittent versus continuous renal replacement therapy in the ICU: impact on electrolyte and acid-base balance[J]. Intensive Care Med, 2001,27(6):1037-1043.
- [3] Oudemans-van Straaten HM, Wester JPJ, de Pont ACJM, et al. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy: can the choice be evidence based? [J]. Intensive Care Med, 2006,32(2):188-202.
- [4] 李广波,厉洪江,刘翠华. 无肝素抗凝连续性肾脏替代治疗在高出血风险急性肾损伤患儿中的疗效[J]. 中国临床新医学, 2018,11(12):1212-1215.
- [5] Minet C, Potton L, Bonadona A, et al. Venous thromboembolism in the ICU: main characteristics, diagnosis and thromboprophylaxis[J]. Crit Care, 2015,19(1):287.
- [6] Parzy G, Daviet F, Puech B, et al. Venous thromboembolism events following venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 based on CT scans[J]. Crit Care Med, 2020,48(10):e971-e975.
- [7] Pratt EH, Stokes JW, Fan E. Bleeding and clotting while supported with ECMO: time to move forward[J]. Intensive Care Med, 2022,48(8):1059-1061.
- [8] Uchiba M, Okajima K, Abe H, et al. Effect of nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, on tissue factor-factor VIIa complex activity [J]. Thromb Res, 1994,74(2):155-161.
- [9] Baek NN, Jang HR, Huh W, et al. The role of nafamostat mesilate in continuous renal replacement therapy among patients at high risk of bleeding[J]. Ren Fail, 2012,34(3):279-285.
- [10] Choi JY, Kang YJ, Jang HM, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial[J]. Medicine(Baltimore), 2015,94(52):e2392.
- [11] Hoffmann M, Schroeder S, Kleine-Weber H, et al. Nafamostat mesilate blocks activation of SARS-CoV-2: new treatment option for COVID-19 [J]. Antimicrob Agents Chemother, 2020,64(6):e00754-20.
- [12] Decousus H, Tapson VF, Bergmann JF, et al. Factors at admission

- associated with bleeding risk in medical patients: findings from the IMPROVE investigators[J]. *Chest*, 2011,139(1):69-79.
- [13] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-Related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine[J]. *Intensive Care Med*, 1996,22(7):707-710.
- [14] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985,13(10):818-829.
- [15] Wu MY, Hsu YH, Bai CH, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Am J Kidney Dis*, 2012,59(6):810-818.
- [16] 谢 健,卢一郡.连续性血液净化在非肾性危重病治疗中的应用[J]. *中国临床新医学*,2011,4(4):378-382.
- [17] 赵宇亮,买红霞,付 平.血液净化抗凝方式的选择[J]. *临床肾脏病杂志*,2018,18(4):196-199.
- [18] 宋景春,王 岗,张 伟,等.新型冠状病毒肺炎重症患者相关凝血功能障碍诊疗专家共识[J]. *解放军医学杂志*,2020,45(4):335-344.
- [19] 梅 恒,胡 豫.新型冠状病毒肺炎(COVID-19)患者出凝血功能障碍病因分析及诊治策略[J]. *中华血液学杂志*,2020,41(3):185-191.
- [20] Wool GD, Miller JL. The Impact of COVID-19 disease on platelets and coagulation[J]. *Pathobiology*, 2021,88(1):15-27.
- [21] Levi M, Thachil J, Iba T, et al. Coagulation abnormalities and thrombosis in patients with COVID-19[J]. *Lancet Haematol*, 2020,7(6):e438-e440.
- [22] Arachchillage DRJ, Laffan M. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia[J]. *J Thromb Haemost*, 2020,18(5):1233-1234.
- [23] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation(DIC) according to four DIC guidelines[J]. *J Intensive Care*, 2014,2(1):15.
- [24] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012,120(4):c179-c184.
- [25] Maruyama Y, Yoshida H, Uchino S, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous veno-venous hemodialysis: a three-year retrospective cohort study[J]. *Int J Artif Organs*, 2011,34(7):571-576.
- [26] Hwang SD, Hyun YK, Moon SJ, et al. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy[J]. *Int J Artif Organs*, 2013,36(3):208-216.
- [收稿日期 2023-08-25][本文编辑 余 军 韦 颖]

本文引用格式

卢文婷,向淑麟,任彦文,等.甲磺酸萘莫司他在高出血风险患者连续性血液净化中的抗凝应用效果观察[J]. *中国临床新医学*,2024,17(1):74-78.