

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2026.14.010
文章编号: 1005-8982 (2026) 14-0060-08

临床药学·论著

甲磺酸萘莫司他在高出血风险患者连续性肾脏替代治疗中的应用*

张辉, 王国乙, 史淑敏, 庄凌, 吴其晶, 费冰茹, 王云, 张丽琴, 周惠

(南京医科大学附属淮安第一医院 肾内科, 江苏 淮安 223300)

摘要: **目的** 探讨甲磺酸萘莫司他(NM)在高出血风险患者连续性肾脏替代治疗(CRRT)中应用的有效性和安全性。**方法** 回顾性分析2024年2月—2025年1月在南京医科大学附属淮安第一医院接受CRRT的高出血风险的111例患者的透析资料。根据不同抗凝方式分为NM组、枸橼酸盐组和无肝素组, 分别有41、34、36例。主要观察指标为CRRT时长、滤器及管路凝血情况。次要观察指标为CRRT前后的血红蛋白、血小板、凝血指标[凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)、D-二聚体]情况, 比较各组资料的差异性。**结果** 各组患者年龄、体质指数、性别构成、血管通路类型构成、高出血风险原因构成、白蛋白、甘油三酯、空腹血糖、血红蛋白、血小板、PT、INR、APTT和TT比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。无肝素组FIB水平高于枸橼酸盐组, NM组D-二聚体水平高于无肝素组($P<0.05$)。各组患者CRRT时长、CRRT滤器凝血分级、CRRT总体凝血比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$), 各组患者CRRT抗凝、CRRT管路凝血比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者滤器使用数量比较, 差异有统计学意义($P<0.05$)。NM组和枸橼酸盐组患者CRRT前后血红蛋白、血小板计数、PT、INR、APTT、TT、FIB、D-二聚体比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$); 无肝素组患者CRRT前后血红蛋白、血小板计数、INR、APTT、TT、FIB比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 无肝素组CRRT后PT较CRRT前下降, D-二聚体较CRRT前升高($P<0.05$)。各组患者CRRT前血红蛋白、血小板计数、PT、INR、APTT、TT比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$), 各组患者CRRT前FIB、D-二聚体比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组患者CRRT后血红蛋白、血小板计数、INR、APTT、TT、D-二聚体比较, 差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者CRRT后PT、FIB比较, 差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** NM在高出血风险患者的CRRT治疗中可发挥良好的抗凝作用, 且安全性好, 不会增加出血风险。

关键词: 萘莫司他; 连续性肾脏替代治疗; 抗凝

中图分类号: R973.1; R459.5

文献标识码: A

The application of nafamostat mesylate in continuous renal replacement therapy for patients with a high risk of bleeding*

Zhang Hui, Wang Guo-yi, Shi Shu-min, Zhuang Ling, Wu Qi-jing, Fei Bing-ru, Wang Yun, Zhang Li-qin, Zhou Hui

(Department of Nephrology, The Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University, Huai'an, Jiangsu 223300, China)

Abstract: Objective To explore the efficacy and safety of nafamostat mesylate (NM) in continuous renal

收稿日期: 2025-11-07

* 基金项目: 国家自然科学基金青年项目(82405287)

[通信作者] 周惠, E-mail: zhouhui_903@163.com

replacement therapy (CRRT) for patients at high risks of bleeding. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the dialysis data of 111 patients at a high risk of bleeding who underwent CRRT at The Affiliated Huai'an No.1 People's Hospital of Nanjing Medical University between February 2024 and January 2025. According to the anticoagulation strategy used, patients were divided into the NM group ($n = 41$), citrate anticoagulation group ($n = 34$), and no-heparin group ($n = 36$). The primary outcomes were CRRT duration and filter/circuit clotting events. Secondary outcomes included changes in hemoglobin, platelet count, and coagulation parameters before and after CRRT, including prothrombin time (PT), international normalized ratio (INR), activated partial thromboplastin time (APTT), thrombin time (TT), and levels of fibrinogen (FIB) and D-dimer. The differences among the groups were compared. **Results** There were no significant differences among the three groups in age, body mass index (BMI), sex distribution, vascular access type, causes of bleeding risks, albumin, triglycerides, fasting blood glucose, hemoglobin, platelet count, PT, INR, APTT, or TT (all $P > 0.05$). The no-heparin group had significantly higher fibrinogen levels than the citrate group, whereas the NM group had significantly higher D-dimer levels than the no-heparin group (both $P < 0.05$). CRRT duration, filter clotting grade, and overall clotting incidence differed significantly among the three groups (all $P < 0.05$). However, no significant differences were found in anticoagulation efficacy or circuit clotting rates (all $P > 0.05$). The number of filters used differed significantly among the three groups according to Fisher's exact test ($P < 0.05$). In the NM group, comparisons of hemoglobin, platelet count, PT, INR, APTT, TT, and levels of FIB and D-dimer before and after CRRT using the Z test showed no statistically significant differences (all $P > 0.05$). Similarly, in the citrate group, no significant differences were observed in hemoglobin, platelet count, PT, INR, APTT, TT, or levels of FIB and D-dimer before and after CRRT (all $P > 0.05$). In the no-heparin group, no significant differences were found in hemoglobin, platelet count, INR, APTT, TT, or FIB levels before and after CRRT (all $P > 0.05$), while PT was significantly lower after CRRT than before CRRT ($P < 0.05$), and D-dimer levels were significantly increased after CRRT compared with pre-CRRT levels ($P < 0.05$). Before CRRT, there were no significant differences among the three groups in hemoglobin, platelet count, PT, INR, APTT, TT, or levels of FIB and D-dimer (all $P > 0.05$). After CRRT, hemoglobin, platelet count, INR, APTT, TT, and D-dimer levels remained comparable among the three groups, with no statistically significant differences (all $P > 0.05$). However, significant differences were observed among the three groups in post-CRRT PT and FIB levels (both $P < 0.05$). **Conclusion** NM provides effective anticoagulation during CRRT in patients at high risk of bleeding and demonstrates a favorable safety profile without increasing the risk of bleeding.

Keywords: nafamostat; continuous renal replacement therapy; anticoagulation

连续性肾脏替代治疗 (continuous renal replacement therapy, CRRT) 因其对血流动力学影响较小, 清除毒素、炎症因子及潴留水分的作用较为温和, 已成为危重症患者尤其是血流动力学不稳定患者首选的肾脏替代治疗方式^[1-2]。抗凝是 CRRT 顺利完成的必备条件之一, 选择合适的抗凝剂可以保持良好的体外循环状态, 预防由体外循环引发的凝血活化造成的机体并发血栓性疾病的风险, 减少血细胞与透析膜接触诱发的炎症反应, 提高生物相容性, 保证 CRRT 治疗的有效进行^[1,3]。

目前, 临床上最常用的抗凝剂为肝素, 但其与诱发血小板减少和增加出血风险相关^[4]。对于高出血风险患者的 CRRT 抗凝, 临床上常使用枸橼酸盐或无肝素抗凝, 枸橼酸盐抗凝被推荐为血液透析治疗首选抗凝剂^[5], 但枸橼酸盐有导致低钙血症、乳酸酸中毒的可能, 且治疗过程中需多次监

测血气, 操作复杂。无肝素抗凝会增加体外循环凝血风险, 导致透析成本增加、CRRT 治疗提前停止。

甲磺酸萘莫司他 (nafamostat mesylate, NM) 作为一种新型抗凝剂, 是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 最初用于治疗胰腺炎^[6]。其主要作用是直接抑制凝血酶、活化的凝血因子 X 和 XII 及纤溶酶, 从而抑制血小板聚集, 具有良好的抗凝活性。在日本 36 年的持续临床使用中, NM 已成为主要的体外循环抗凝剂^[7]。然而, 由于 NM 在我国应用时间不长, 对于高出血风险患者进行 CRRT 治疗时, 将 NM 作为抗凝选择的相关研究, 在有效性和安全性方面较少。本研究旨在研究 NM 在高出血风险患者 CRRT 过程中的有效性及安全性, 以期为临床应用提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

本研究为单中心回顾性研究,选取2024年2月—2025年1月在南京医科大学附属淮安第一医院接受CRRT治疗的高出血风险患者的相关资料。根据不同抗凝方式将研究分为NM组、枸橼酸盐组和无肝素组。本研究已获得南京医科大学附属淮安第一医院医学伦理委员会批准(KY-2024-058-01)。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①年龄 ≥ 18 周岁,不限性别;②接受CRRT治疗;③有高出血风险,包括出血事件、血小板减少(血小板 $< 90 \times 10^9/L$)、凝血功能异常、围手术期。

1.2.2 排除标准 ①重要数据缺失;②因治疗需要使用其他抗凝剂;③妊娠期及哺乳期女性;④非凝血事件导致治疗提前终止。

1.3 方法

1.3.1 透析方案 患者均使用一次性滤器,透析血流量为150~200 mL/min,置换液速度为3 L/h,CRRT治疗6~8 h,如出现滤器或管路凝血,由治疗人员根据治疗时间、凝血情况等综合评估治疗是否终止,治疗模式均为连续性血液透析滤过。

1.3.2 抗凝方法 NM组:将NM 250 mg溶解后注入5%葡萄糖注射液25 mL中,抽取4 mL配液溶于500 mL生理盐水中,预冲血液体外循环回路。体外循环开始后,将NM溶解后以20~50 mg/h的速度,通过抗凝剂泵入管持续泵入。枸橼酸盐组:最初以208 mL/h的速度泵入4%枸橼酸盐溶液,葡萄糖酸钙以12 mL/h的速度从回路静脉端泵入,2 h检查1次血气,根据钙离子浓度调整枸橼酸盐剂量,使滤后游离钙维持在0.25~0.35 mmol/L水平,体内钙离子水平维持在1.1~1.2 mmol/L水平。无肝素组:采用密闭式预冲方法进行预冲,按血流向安装透析管路,连接生理盐水,预冲量800~1 000 mL,CRRT过程中每间隔1 h用100 mL生理盐水冲洗管路和滤器,观察患者凝血情况。

1.3.3 数据收集 收集患者一般资料、滤器及管路凝血情况和CRRT前后相关检验数据,包括性别、年龄、体质指数(body mass index, BMI)、高出血风险原因、血管通路类型、血清白蛋白、甘油三酯、空腹血糖、透析前后的血红蛋白、血小

板、凝血功能[凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)、纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)、D-二聚体]。透析前的血红蛋白、血小板及凝血功能相关数据,选取距离透析时间最近的数据;透析后的相关指标则为透析结束时抽取的血液,所有标本均来自外周静脉血。

1.3.4 观察指标 ①主要观察指标:透析结束时各组患者CRRT时长、滤器凝血分级、管路凝血、总体凝血情况。滤器及管路凝血分级标准如下。0级,无凝血或数条纤维凝血;Ⅰ级,少于10%纤维凝血或成束纤维凝血;Ⅱ级,少于50%纤维凝血或严重凝血;Ⅲ级,多于50%纤维凝血、静脉压明显升高或需要更换滤器。其中0级和Ⅰ级表示抗凝效果好,记为有效,Ⅱ级和Ⅲ级记为无效。②次要观察指标:各组患者透析前后的血红蛋白、血小板、凝血指标变化情况。

1.4 统计学方法

数据分析采用SPSS 26.0统计软件。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(下四分位数,上四分位数)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,比较用单因素方差分析或非参数秩和检验,用Bonferroni方法进行事后两两比较;计数资料以构成比或率(%)表示,比较用 χ^2 检验或Fisher确切概率法;等级资料以等级表示,比较用非参数秩和检验,使用配对样本秩和检验比较透析前后的差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者的基线特征比较

根据入选标准,本研究共收集173例患者资料,其中62例符合排除标准(均因重要数据缺失被排除),最终入组111例患者。其中NM组41例,枸橼酸盐组34例,无肝素组36例。各组患者年龄、BMI、性别构成、血管通路类型构成、高出血风险原因构成、白蛋白、甘油三酯、空腹血糖、血红蛋白、血小板、PT、INR、APTT和TT比较,经 F/χ^2 /Fisher检验,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。各组患者FIB、D-二聚体比较,经 F/χ^2 检验,差异

均有统计学意义 ($P<0.05$), 无肝素组 FIB 水平高 ($P<0.05$)。见表 1。
于枸橼酸盐组, NM 组 D-二聚体水平高于无肝素组

表 1 各组患者的基线特征比较

组别	<i>n</i>	年龄/(岁, $\bar{x} \pm s$)	BMI/(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	男/女/例	高出血风险原因 例(%)			
					血小板减少	出血事件	围手术期	凝血异常
NM 组	41	67.02 $\pm$ 14.11	24.42 $\pm$ 3.79	24/17	16(39.02)	11(26.83)	14(34.15)	0(0.00)
枸橼酸盐组	34	62.12 $\pm$ 14.09	23.51 $\pm$ 3.73	8/26	8(23.53)	11(32.35)	15(44.12)	0(0.00)
无肝素组	36	62.69 $\pm$ 15.87	24.71 $\pm$ 5.17	22/14	9(25.00)	10(27.78)	16(44.44)	1(2.78)
$F/\chi^2/H/Fisher$ 值		1.285	0.750	2.952			—	
P 值		0.281	0.475	0.228			0.611	

组别	血管通路类型 例(%)		白蛋白/[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	甘油三酯/[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	空腹血糖/[mmol/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
	内瘘	导管			
NM 组	6(14.63)	35(85.37)	33.00(27.20, 36.35)	1.49(0.96, 1.96)	5.61(4.07, 7.82)
枸橼酸盐组	9(26.47)	25(73.53)	34.40(31.00, 37.60)	1.23(0.78, 2.08)	6.78(4.57, 11.15)
无肝素组	4(11.11)	32(88.89)	33.15(27.33, 36.08)	1.09(0.78, 1.54)	5.40(4.28, 9.07)
$F/\chi^2/H/Fisher$ 值		3.190	2.842	3.705	2.752
P 值		0.203	0.241	0.157	0.253

组别	血红蛋白/[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	血小板/[$\times 10^9$, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	PT/[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	INR [M(P ₂₅ , P ₇₅)]
NM 组	80.00(69.00, 94.50)	115.00(65.50, 184.50)	14.40(13.20, 16.00)	1.11(1.05, 1.26)
枸橼酸盐组	88.00(73.00, 106.25)	100.00(64.75, 145.00)	14.60(13.28, 16.20)	1.21(1.07, 1.32)
无肝素组	83.50(74.00, 97.75)	149.50(83.25, 209.75)	14.85(13.28, 15.73)	1.17(1.07, 1.27)
$F/\chi^2/H/Fisher$ 值		2.596	3.222	0.418
P 值		0.273	0.200	0.812

组别	APTT/[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	TT/[s, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	FIB/[g/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]	D-二聚体/[mg/L, M(P ₂₅ , P ₇₅)]
NM 组	37.80(33.45, 41.80)	18.00(17.00, 20.00)	4.42(2.92, 5.67)	3.75(1.59, 7.83)
枸橼酸盐组	37.00(32.90, 42.08)	17.75(16.48, 19.10)	3.52(2.38, 4.26)	2.56(0.59, 6.66)
无肝素组	38.50(33.58, 42.70)	18.00(16.43, 21.23)	4.72(3.02, 6.55)	1.47(1.04, 2.14)
$F/\chi^2/H/Fisher$ 值		0.274	1.751	6.173
P 值		0.872	0.417	0.046

2.2 各组患者主要观察指标比较

各组患者 CRRT 时长、CRRT 滤器凝血分级、CRRT 总体凝血比较, 经 $F/H/\chi^2$ 检验, 差异均有统计学意义 ($P<0.05$), NM 组 CRRT 时长长于无肝素组 ($P<0.05$)。各组患者 CRRT 抗凝、CRRT 管路凝血比

较, 经 χ^2/H 检验, 差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

各组患者滤器使用数量比较, 经 $Fisher$ 检验, 差异有统计学意义 ($P=0.000$)。见表 3。

表 2 各组患者主要观察指标比较

组别	<i>n</i>	CRRT 时长/(h, $\bar{x} \pm s$)	CRRT 滤器凝血分级 例(%)				CRRT 抗凝 例(%)	
			0 级	I 级	II 级	III 级	有效	无效
NM 组	41	7.98 $\pm$ 1.11	29(70.73)	4(9.76)	8(19.51)	0(0.00)	33(80.49)	8(19.51)
枸橼酸盐组	34	7.59 $\pm$ 0.85	21(61.76)	5(14.71)	4(11.76)	4(11.76)	26(76.47)	8(23.53)
无肝素组	36	7.21 $\pm$ 1.56	11(30.56)	11(30.56)	6(16.67)	8(22.22)	22(61.11)	14(38.89)
$F/H/\chi^2$ 值		3.854		12.812			3.198	
P 值		0.024		0.000			0.202	

续表 2

组别	CRRT管路凝血 例(%)				CRRT总体凝血 例(%)			
	0级	I级	II级	III级	0级	I级	II级	III级
NM组	34(82.93)	3(7.32)	4(9.76)	0(0.00)	28(68.29)	4(9.76)	9(21.95)	0(0.00)
枸橼酸盐组	26(76.47)	2(5.88)	3(8.82)	3(8.82)	20(58.82)	6(17.65)	4(11.76)	4(11.76)
无肝素组	23(63.89)	4(11.11)	5(13.89)	4(11.11)	9(25.00)	13(36.11)	6(16.67)	8(22.22)
$F/H/\chi^2$ 值	4.182				11.431			
P 值	0.124				0.003			

表 3 各组患者滤器使用数量比较 例(%)

组别	n	1个	2个
NM组	41	41(100.00)	0(0.00)
枸橼酸盐组	34	32(94.12)	2(5.88)
无肝素组	36	30(83.33)	6(16.67)

2.3 各组患者CRRT前后次要观察指标比较

NM组和枸橼酸盐组患者CRRT前后血红蛋白、血小板计数、PT、INR、APTT、TT、FIB、D-二聚体比较,经 Z 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。无肝素组患者CRRT前后血红蛋白、血小板计数、INR、APTT、TT、FIB比较,经 Z 检验,差异均无统计学意义

($P>0.05$)。无肝素组患者CRRT前后PT、D-二聚体比较,经 Z 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$);无肝素组CRRT后PT较CRRT前下降,D-二聚体较CRRT前升高。各组患者CRRT前血红蛋白、血小板计数、PT、INR、APTT、TT比较,经 H 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者CRRT前FIB、D-二聚体比较,经 H 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$)。各组患者CRRT后血红蛋白、血小板计数、INR、APTT、TT、D-二聚体比较,经 H 检验,差异均无统计学意义($P>0.05$)。各组患者CRRT后PT、FIB比较,经 H 检验,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表4。

表 4 各组患者CRRT前后次要观察指标比较 $M(P_{25},P_{75})$

组别	血红蛋白/(g/L)			
	CRRT前	CRRT后	Z 值	P 值
NM组	80.00(69.00,94.50)	76.00(69.50,93.75)	-1.126	0.260
枸橼酸盐组	88.00(73.00,106.25)	83.00(72.25,99.75)	-1.902	0.057
无肝素组	83.50(74.00,97.75)	80.00(72.00,94.00)	-1.531	0.126
H 值	2.596	1.901		
P 值	0.273	0.386		

组别	血小板计数/($\times 10^9$)			
	CRRT前	CRRT后	Z 值	P 值
NM组	115.00(65.50,184.50)	115.50(59.75,176.75)	-0.435	0.663
枸橼酸盐组	100.00(64.75,145.00)	89.00(78.75,152.25)	-0.491	0.623
无肝素组	149.50(83.25,209.75)	151.00(71.00,206.00)	-1.163	0.245
H 值	3.222	1.993		
P 值	0.200	0.369		

组别	PT/s			
	CRRT前	CRRT后	Z 值	P 值
NM组	14.40(13.20,16.00)	14.70(13.85,15.55)	-0.733	0.464
枸橼酸盐组	14.60(13.28,16.20)	14.00(12.70,15.58)	-0.769	0.442
无肝素组	14.85(13.28,15.73)	13.50(12.00,14.90)	-2.288	0.022
H 值	0.418	7.255		
P 值	0.812	0.027		

续表 4

组别	INR			
	CRRT 前	CRRT 后	Z 值	P 值
NM 组	1.11(1.05,1.26)	1.16(1.10,1.26)	-0.887	0.375
枸橼酸盐组	1.21(1.07,1.32)	1.12(1.08,1.29)	-0.938	0.348
无肝素组	1.17(1.07,1.27)	1.10(1.04,1.19)	-1.752	0.080
H 值	1.369	4.730		
P 值	0.504	0.094		

组别	APTT/s			
	CRRT 前	CRRT 后	Z 值	P 值
NM 组	37.80(33.45,41.80)	38.70(33.50,47.35)	-0.771	0.441
枸橼酸盐组	37.00(32.90,42.08)	34.40(31.08,42.9)	-0.250	0.802
无肝素组	38.50(33.58,42.70)	35.10(31.90,40.30)	-1.152	0.249
H 值	0.274	4.544		
P 值	0.872	0.103		

组别	TT/s			
	CRRT 前	CRRT 后	Z 值	P 值
NM 组	18.00(17.00,20.00)	17.50(16.55,20.25)	-1.549	0.121
枸橼酸盐组	17.75(16.48,19.10)	16.80(16.18,18.30)	-1.702	0.089
无肝素组	18.00(16.43,21.23)	17.00(16.20,18.30)	-1.113	0.266
H 值	1.751	2.089		
P 值	0.417	0.352		

组别	FIB/(g/L)			
	CRRT 前	CRRT 后	Z 值	P 值
NM 组	4.42(2.92,5.67)	4.25(3.17,5.15)	-0.084	0.933
枸橼酸盐组	3.52(2.38,4.26)	3.33(2.43,4.23)	-0.393	0.694
无肝素组	4.72(3.02,6.55)	4.41(3.59,6.41)	-0.902	0.367
H 值	6.173	10.142		
P 值	0.046	0.006		

组别	D-二聚体/(mg/L)			
	CRRT 前	CRRT 后	Z 值	P 值
NM 组	3.75(1.59,7.83)	4.29(1.73,8.66)	-0.512	0.608
枸橼酸盐组	2.56(0.59,6.66)	2.91(2.16,6.56)	-0.568	0.570
无肝素组	1.47(1.04,2.14)	2.73(1.54,5.79)	-2.210	0.027
H 值	8.830	1.675		
P 值	0.012	0.433		

3 讨论

对于接受 CRRT 治疗且具有高出血风险的患者, 需选取适宜的抗凝方式, 以降低因抗凝引发出血而产生的不良事件。对于此类患者, 临床常用的抗凝方式包括无肝素透析、枸橼酸盐抗凝。然而, 无肝素透析虽然能顺利进行, 但仍存在血

栓形成的危险。局部枸橼酸盐抗凝的优点是无全身抗凝作用, 其机制是通过螯合钙离子抑制凝血级联反应, 从而发挥抗凝作用, 已被研究证实可以减少出血风险^[8]。但枸橼酸盐抗凝可能会导致体内枸橼酸蓄积、引起代谢性碱中毒, 在肝功能衰竭和灌注不足的患者中, 这种风险明显增加^[9]。且

由于其抗凝作用机制为螯合钙离子,枸橼酸盐抗凝可能会诱发低钙血症,CRRT治疗过程中需频繁监测血钙水平,操作繁琐,增加了工作量。无肝素透析避免了增加出血风险。但由于无抗凝剂,凝血风险也大大增加,本研究中无肝素组患者透析后D-二聚体较透析前明显升高,提示有潜在的血栓形成风险。

NM是丝氨酸蛋白酶抑制剂,除了具有抗凝活性外,还可直接抑制激肽释放酶,抑制补体活化,故可明显抑制体外循环引起的炎症反应。此外有研究表明,NM在急性肾损伤、神经保护、病毒感染等方面也显示出新的潜在治疗作用^[10-12]。NM在血液中和肝脏代谢,半衰期5~8 min,血液透析可清除40%,在体内很快被肝脏的羧酸酯酶分解,不会在体内蓄积^[13-14]。由于NM半衰期更短,因此选择合适剂量由血液透析管路动脉端输入,可达到滤器充分抗凝目标;药物输入体内后,经稀释和快速代谢,不影响体内的凝血功能。基于以上特点,NM已逐渐应用于血液透析抗凝,尤其适用于高出血风险或活动性出血的患者。两项关于NM和枸橼酸盐在CRRT中抗凝效果的回顾性研究显示,两者具有相当的疗效^[15-16]。多项对NM作为血液透析抗凝剂的研究显示,其作为透析抗凝药物,对患者的血红蛋白、血小板没有明显影响,优于普通抗凝药物^[6,17-18]。另外有研究显示,与对照组相比,NM组的滤器有更长的寿命、滤过率更优,患者CRRT治疗后30、90 d存活率高于对照组^[19],提示选择NM作为CRRT抗凝剂对患者有更好的预后,这可能与NM本身有抑制炎症反应的作用有关。然而最近一项研究得出了与其他研究相反的结论,该研究比较了枸橼酸盐和NM在重症成人患者CRRT治疗中的抗凝疗效和安全性,结果显示,在滤器寿命和非计划终止CRRT方面,枸橼酸盐要优于NM^[20]。本研究中,因CRRT治疗时间为6~8 h,所用滤器均为一次性,治疗结束后即作为医疗废物处理,滤器使用时间未达到其真实寿命水平,故未能对3组滤器平均使用寿命进行观察比较,但与无肝素组相比,NM组的CRRT时间更长,且未出现更换滤器情况,间接表明NM组的滤器寿命更长。

本研究结果显示,NM组与枸橼酸盐组、无肝

素组相比,其0级凝血比例更高,且未出现Ⅲ级凝血,表明NM作为高出血风险患者的CRRT抗凝方式,有着良好的抗凝作用。虽然3组在抗凝有效性方面比较无差异,但这与本研究将0级和Ⅰ级凝血定义为抗凝有效,导致数据合并后所占比例重新分布有关,且从数值上看,NM组抗凝有效性比例更高,尽管并无统计学差异。各组患者治疗前后的血红蛋白、血小板均未出现显著变化,提示3种抗凝方式均未发生严重的出血事件,NM组在治疗前后的血小板未出现明显变化,PT、APTT、INR等凝血指标也无明显变化,虽然NM的抗凝机制决定了其会使APTT延长,但因其半衰期很短,仅5~8 min,且在CRRT过程中可被滤过膜清除一部分,最终在体内且具有抗凝活性的含量极少,故NM只在体外循环中发挥抗凝作用而不影响患者的体内凝血功能,这也与前人的研究结果一致。故从出血角度来看,NM与枸橼酸盐、无肝素均有较好的抗凝安全性。

本研究仍然有一些局限性。第一,本研究是单中心回顾性研究,样本量少,易产生偏倚。第二,本研究仅收集了血常规、凝血功能等少量实验室指标,对出血事件、不良反应等未进行收集和分析,用药安全性分析存在一定限制。第三,对NM用药剂量未进行记录及亚组分析。未来仍需进行更大规模的多中心随机对照试验来进一步验证。同时分析不同给药剂量的效果,为临床应用提供更可靠的数据支撑。

综上所述,NM在高危出血风险患者的CRRT治疗中可发挥良好的抗凝作用,且安全性好,不会增加出血风险。

参考文献:

- [1] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. *Ann Intensive Care*, 2020, 10(1): 32.
- [2] Hu C M, Shui P F, Zhang B, et al. How to safeguard the continuous renal replacement therapy circuit: a narrative review[J]. *Front Med (Lausanne)*, 2024, 11: 1442065.
- [3] Kovvuru K, Velez J C Q. Complications associated with continuous renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 489-494.
- [4] Gould D W, Doidge J, Sadique M Z, et al. Heparin versus citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in intensive care: the RRAM observational study[J]. *Health Technol Assess*, 2022, 26(13): 1-58.

- [5] Rovin B H, Adler S G, Barratt J, et al. Executive summary of the KDIGO 2021 Guideline for the Management of Glomerular Diseases[J]. *Kidney Int*, 2021, 100(4): 753-779.
- [6] Lee Y K, Lee H W, Choi K H, et al. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study[J]. *PLoS One*, 2014, 9(10): e108737.
- [7] Abe M, Shiga H, Tatsumi H, et al. Results of the 2018 Japan Society for Blood Purification in critical care survey: current status and outcomes[J]. *Ren Replace Ther*, 2022, 8(1): 58.
- [8] Liu C, Mao Z, Kang H J, et al. Regional citrate versus heparin anticoagulation for continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials[J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 144.
- [9] Teixeira J P, Neyra J A, Tolwani A. Continuous KRT: a contemporary review[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2023, 18(2): 256-269.
- [10] Xie P, Liu H J, Huo X L, et al. Nafamostat mesylate regulates glycosylation to alleviate aristolochic acid induced kidney injury[J]. *Toxins (Basel)*, 2025, 17(3): 145.
- [11] Zhang D P, Wang W Z, Han S W, et al. Nano-fiber/net artificial bionic dura mater promotes neural stem cell differentiating by time sequence external-oral administration to repair spinal cord injury[J]. *Theranostics*, 2025, 15(6): 2579-2596.
- [12] Fraser B J, Wilson R P, Ferková S, et al. Structural basis of TMPRSS11D specificity and autocleavage activation[J]. *Nat Commun*, 2025, 16(1): 4351.
- [13] Willers A, Arens J, Mariani S, et al. New trends, advantages and disadvantages in anticoagulation and coating methods used in extracorporeal life support devices[J]. *Membranes (Basel)*, 2021, 11(8): 617.
- [14] 共识专家组. 抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识(2023年版)[J]. *中华肾脏病杂志*, 2023, 39(2): 155-164.
- [15] Liu D, Zhao J, Xia H, et al. Nafamostat mesylate versus regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a retrospective single-center study[J]. *Eur J Med Res*, 2024, 29(1): 72.
- [16] Miyaji M J, Ide K, Takashima K, et al. Comparison of nafamostat mesilate to citrate anticoagulation in pediatric continuous kidney replacement therapy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(11): 2733-2742.
- [17] Lin Y, Shao Y M, Liu Y C, et al. Efficacy and safety of nafamostat mesilate anticoagulation in blood purification treatment of critically ill patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1263-1279.
- [18] Kamijo H, Mochizuki K, Nakamura Y, et al. Nafamostat mesylate improved survival outcomes of sepsis patients who underwent blood purification: a nationwide registry study in Japan[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(8): 2629.
- [19] Choi J Y, Kang Y J, Jang H M, 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.
- [20] Zeng X, Cai X Q, Liao Z H, et al. Effect of nafamostat mesylate anticoagulation and regional citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy in critically ill patients: a retrospective study of efficacy and safety[J]. *Ren Fail*, 2025, 47(1): 2580058.

(李科 编辑)

本文引用格式: 张辉, 王国乙, 史淑敏, 等. 甲磺酸萘莫司他在高出血风险患者连续性肾脏替代治疗中的应用[J]. *中国现代医学杂志*, 2026, 36(14): 60-67.

Cite this article as: Zhang H, Wang G Y, Shi S M, et al. The application of nafamostat mesylate in continuous renal replacement therapy for patients with high risk of bleeding[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2026, 36(14): 60-67.