·短篇论著·

甲磺酸萘莫司他与枸橼酸钠在连续性肾脏替代治疗中的抗凝效果比较

Comparison of anticoagulant effects of nafamostat mesilate and sodium citrate in continuous renal replacement therapy

张秀娇，李国福
（中国医科大学附属盛京医院重症医学科，沈阳 110004）

摘要 比较甲磺酸萘莫司他与枸橼酸钠在连续性肾脏替代治疗（CRRT）中的抗凝效果与使用安全性。收集我院重症医学科2021年1月至2023年10月收治的148例使用甲磺酸萘莫司他或枸橼酸钠进行抗凝的CRRT患者的临床资料，包括患者的一般临床指标、血液指标与CRRT治疗相关指标。比较甲磺酸萘莫司他与枸橼酸钠的抗凝效果及使用安全性。结果显示，与枸橼酸钠组（n = 126）相比，甲磺酸萘莫司他组（n = 22）患者的出血发生率和过滤器凝血发生率显著降低，过滤器使用时间显著延长（均P < 0.05）。因此认为在CRRT中使用甲磺酸萘莫司他较枸橼酸钠能更有效降低出血及过滤器凝血风险，延长过滤器使用时间，具有更好的抗凝效果。

关键词 甲磺酸萘莫司他；枸橼酸钠；连续性肾脏替代治疗；抗凝效果
中图分类号 R969.4 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646（2025）07-0661-03
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20250704.1631.016
DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.07.016

肾脏替代治疗是重症患者发生急性肾损伤或肾功能衰竭时的重要支持手段。连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）因其持续性、缓和性和对血流动力学影响小等优势，已成为危重症患者肾脏替代治疗的首选[1-2]。甲磺酸萘莫司他是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂，通过抑制凝血酶等多种凝血因子实现抗凝作用[3]。枸橼酸钠则通过螯合钙离子来降低钙浓度，抑制凝血级联反应，从而实现抗凝[4]。枸橼酸钠已经广泛应用于CRRT中，近些年甲磺酸萘莫司他也逐渐在CRRT中应用，但二者在抗凝效果、安全性、操作复杂性等方面存在差异[5]。目前，关于甲磺酸萘莫司他与枸橼酸钠在CRRT中抗凝效果比较研究相对较少。本研究对甲磺酸萘莫司他和枸橼酸钠在CRRT中的应用效果进行比较，旨在为临床抗凝方案的优化提供参考依据。

基金项目：辽宁省民生科技计划项目（2021JH2/1030097）
作者简介：张秀娇（1986-），女，护师，本科.
通信作者：李国福，E-mail：ligf@sj_hospital.org
收稿日期：2024-12-06
网络出版时间：2025-07-07 10:01:22

1 材料与方法

1.1 临床资料及分组

收集2021年1月至2023年10月我院重症医学科住院的CRRT患者的临床资料。纳入标准：（1）使用甲磺酸萘莫司他或枸橼酸钠进行抗凝治疗；（2）年龄≥18岁。排除标准：（1）使用普通肝素等普通抗凝药物；（2）存在活动性出血或血红蛋白（hemoglobin，Hb）持续性下降；（3）临床资料不完整；（4）需要同时进行体外膜肺氧合（extracorporeal membrane oxygenation，ECMO）或主动脉内球囊反搏（intra-aortic balloon pump，IABP）患者。共纳入148例，其中使用甲磺酸萘莫司他22例（NM组），使用枸橼酸钠126例（CA组）。本研究获得中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准（批号2023PS1324K），所有患者或家属均签署知情同意书。

1.2 抗凝方法

所有患者均使用Prismaflex血液透析机（瑞典金宝百特公司），采用后稀释CVVH模式进行连续性静脉-静脉血液滤过治疗，基础血液流速为130 mL/min。

1.2.1 NM组：在血液滤过前将20 mg甲磺酸萘莫司他（江苏杜瑞制药有限公司，国药准字H20203509）

溶解于2~5 mL的5%葡萄糖注射液后注入500 mL生理盐水中。然后用此溶液清洗、填充血液透析回路。血液滤过开始后，将甲磺酸萘莫司他溶解于5%葡萄糖注射液中，按照20~50 mg/h通过抗凝剂输注管线持续输注，并根据活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）适度增减，维持APTT为45~60 s。

1.2.2　CA组：血液滤过开始时将4%枸橼酸钠溶液（成都青山利康药业股份有限公司，国药准字H20045612；160~180 mL/h）泵入血管通路动脉端；10%葡萄糖酸钙（10 mL/h）输入外周静脉。同时监测患者体内酸碱平衡、体内钙离子浓度以及过滤器血液回路出口端钙离子浓度。过滤器血液回路出口端钙离子浓度应维持在0.25~0.4 mmol/L，若未达标，则调整枸橼酸钠泵入速度，每次调整5~10 mL/h。体内钙离子浓度应维持在1.0~1.1 mmol/L，不达标时调整葡萄糖酸钙输注速度，每次调整0.5~1.0 mL/h。

1.3　检测指标

（1）一般临床指标，包括患者年龄、性别、身高、体重、急性生理学与慢性健康状况评分系统Ⅱ（Acute Physiology and Chronic Health Evaluation Ⅱ，APACHEⅡ）评分、是否为术后患者以及转入重症监护病房原因等。（2）血液指标，包括凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、APTT、D-二聚体、国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）、抗凝血酶（antithrombin，AT）、电解质（钠、钾、氯）以及血常规（血小板计数、Hb）、肝功能（总胆红素、直接胆红素）、肾功能（尿素氮、肌酐）指标。（3）CRRT治疗相关指标，包括过滤器使用时间[从开始使用至过滤器凝结或选择性停止（如CT检查或手术）的时间]、更换率、血栓发生率，管路凝血，患者临床显著出血（需要输注≥2 U红细胞或伴有Hb下降≥2 g/dL的出血）发生率、住院期间死亡率。

1.4　统计学分析

使用SPSS 23.0软件进行统计分析，符合正态分布计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，2组比较采用独立样本t检验；计数资料以率（%）表示，2组比较采用χ^2检验或Fisher精确概率法，$P<0.05$为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　2组一般临床指标、CRRT前后血液指标、临床显著出血发生率及住院期间死亡率比较

结果显示，NM组CRRT 66次，CA组CRRT 333次，可见部分患者进行多次CRRT。2组性别、年龄、APACHEⅡ评分等一般临床指标及治疗前血液指标比较差异均无统计学意义（均$P>0.05$），具有可比性，见表1。

CRRT后NM组无临床显著出血病例，CA组25例（19.8%）出现临床显著出血，差异有统计学意义（$P=0.03$），而其他相关指标比较差异无统计学意义（均$P>0.05$），见表2。

表1　2组一般临床指标及CRRT前血液指标比较

项目	NM组（$n=22$）	CA组（$n=126$）	P
男/女	17/5	72/54	0.08
年龄（岁）	56.43±18.40	52.95±24.22	0.44
身高（cm）	173.18±5.33	170.27±7.02	0.07
体重（kg）	72.14±7.05	69.54±6.94	0.11
转入ICU原因[n（%）]			
腹腔肿瘤	3（13.6）	8（6.3）	0.45
休克	7（31.8）	39（31.0）	1.00
急性重症胰腺炎	1（4.5）	10（7.9）	0.91
血液系统疾病	2（9.1）	12（9.5）	1.00
其他	9（40.9）	57（45.2）	0.89
术后患者[n（%）]	3（13.6）	38（30.2）	0.11
Hb（g/L）	101.95±33.02	95.92±31.09	0.41
血小板（$\times 10^9$/L）	138.09±73.37	140.06±102.10	0.93
APTT（s）	44.10±36.92	41.57±26.99	0.70
PT（s）	17.15±6.02	19.94±20.47	0.53
总胆红素（μmol/L）	26.46±29.98	52.49±126.71	0.34
直接胆红素（μmol/L）	13.58±19.10	27.45±57.93	0.27
尿素氮（mmol/L）	17.10±12.36	18.70±18.35	0.70
肌酐（μmol/L）	246.37±209.41	497.82±1 655.60	0.48
APACHEⅡ评分	16.86±3.80	16.21±6.34	0.64

2.2　2组CRRT过程中体外回路相关指标比较

结果显示，NM组过滤器使用时间显著长于CA组（$P=0.04$），NM组过滤器凝血发生率显著低于CA组（$P<0.01$），见表3。

3　讨论

枸橼酸钠是CRRT中广泛应用的区域抗凝剂，具有抗凝效果好、出血风险低等优点；但枸橼酸钠使用复杂，对肝功能和电解质平衡要求较高[6]。甲磺酸萘莫司他半衰期短、起效快、对肝肾功能依赖较小，在日本等国家已较多应用于临床[7]。

表2　2组临床显著出血、住院期间死亡情况及CRRT后血液指标比较

项目	NM组（n = 22）	CA组（n = 126）	P
临床显著出血[n（%）]	0（0）	25（19.8）	0.03
住院死亡[n（%）]	9（40.9）	35（27.8）	0.34
Hb（g/L）	97.50 ± 29.42	91.53 ± 25.32	0.32
血小板（$\times 10^9$/L）	140.55 ± 85.47	151.35 ± 88.07	0.59
APTT（s）	48.27 ± 29.61	45.18 ± 21.07	0.55
PT（s）	18.77 ± 7.16	18.60 ± 15.05	0.96
INR	1.48 ± 0.52	2.33 ± 6.34	0.53
D-二聚体（mg/L）	6 568.00 ± 13 153.83	3 977.91 ± 8 245.67	0.22
AT（%）	60.68 ± 25.75	55.49 ± 27.05	0.40
总胆红素（μmol/L）	22.37 ± 18.74	43.57 ± 89.32	0.27
直接胆红素（μmol/L）	11.36 ± 16.79	23.68 ± 47.95	0.24
血清钠（mmol/L）	143.78 ± 36.36	139.67 ± 58.83	0.75
血清钾（mmol/L）	3.74 ± 3.82	3.81 ± 4.53	0.95
血清氯（mmol/L）	110.24 ± 29.47	101.93 ± 51.23	0.46

表3　2组CRRT过程中体外回路相关指标比较

项目	NM组（n = 22）	CA组（n = 126）	P
CRRT次数	3.00 ± 2.02	2.64 ± 2.27	0.49
过滤器使用时间（h）	43.40 ± 20.26	33.55 ± 19.76	0.04
CRRT期间的血流速度（mL/min）	123.18 ± 4.77	123.57 ± 5.29	0.75
过滤器失效原因[n（%）]			
过滤器凝血	1（4.5）	54（42.9）	<0.01
连续跨膜压力> 200 mmHg	3（13.6）	10（7.9）	0.41
血管通路失败	1（4.5）	2（1.6）	0.39
因影像检查等治疗中断	1（4.5）	3（2.4）	0.48
改为间歇透析	7（31.8）	31（24.6）	0.60
患者死亡	5（22.7）	18（14.3）	0.34
其他	4（18.2）	8（6.3）	0.08

本研究结果显示，与枸橼酸钠比较，甲磺酸萘莫司他可降低临床显著出血风险，与MIYAJI等[8]研究结果一致。可见甲磺酸萘莫司他与肝素类抗凝剂或枸橼酸钠比较，出血风险降低，因此尤其适用于高出血风险人群。此外，甲磺酸萘莫司他可直接抑制凝血因子及补体活化，具有双重抗凝及抗炎作用，可能在防止微血管血栓形成方面发挥积极作用[9]。本研究结果显示，与CA组比较，NM组的过滤器使用时间显著延长（P = 0.04），过滤器凝血发生率明显降低（P < 0.01），提示甲磺酸萘莫司他能延长过滤器使用时间，从而减少过滤器更换频率与治疗中断。这不仅有助于保证CRRT连续性和效率，也在一定程度上降低了医疗成本和工作负担。局部抗凝作用是甲磺酸萘莫司他最大的优势之一。在体外循环中，甲磺酸萘莫司他仅在回路内部发挥抗凝作用，减少了体内发生出血等风险[10]。甲磺酸萘莫司他能够提供足够的过滤器使用时间，即使在APTT延长的情况下，也能确保CRRT的持续进行。这种特性使它成为抗凝治疗，尤其是存在出血风险患者的理想选择[5]。

综上所述，甲磺酸萘莫司他在CRRT中具有良好的抗凝效果，特别适用于存在高出血风险患者。其简便的使用方式也为临床CRRT抗凝策略的优化提供了新的选择。本研究亦存在一定局限性：（1）样本量相对较少，可能存在选择偏倚；（2）未纳入肝功能障碍、电解质紊乱等特殊人群；（3）未评估2种抗凝策略对患者长期预后的影响。因此，未来需多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证。

参考文献：

[1] RACHOIN JS，WEISBERG LS. Renal replacement therapy in the ICU [J]. Crit Care Med，2019，47（5）：715-721. DOI：10.1097/CCM.0000000000003701.

[2] GAUDRY S，GROLLEAU F，BARBAR S，et al. Continuous renal replacement therapy versus intermittent hemodialysis as first modality for renal replacement therapy in severe acute kidney injury：a secondary analysis of AKIKI and IDEAL-ICU studies [J]. Crit Care，2022，26（1）：93. DOI：10.1186/s13054-022-03955-9.

[3] DOI K，NISHIDA O，SHIGEMATSU T，et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016 [J]. J Intensive Care，2018，6：48. DOI：10.1186/s40560-018-0308-6.

[4] DAVENPORT A，TOLWANI A. Citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy（CRRT）in patients with acute kidney injury admitted to the intensive care unit [J]. NDT Plus，2009，2（6）：439-447. DOI：10.1093/ndtplus/sfp136.

[5] 卞志翔，苏晓璇，汪想想，等. 甲磺酸萘莫司他抗凝在维持性血液透析中的效果研究[J]. 世界临床药物，2023，44（6）：599-603. DOI：10.13683/j.wph.2023.06.014.

[6] KINDGEN-MILLES D，BRANDENBURGER T，DIMSKI T. Regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy [J]. Curr Opin Crit Care，2018，24（6）：450-454. DOI：10.1097/MCC.0000000000000547.

[7] LIM JY，KIM JB，CHOO SJ，et al. Anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation：nafamostat mesilate versus heparin [J]. Ann Thorac Surg，2016，102（2）：534-539. DOI：10.1016/j.athoracsur.2016.01.044.

[8] MIYAJI MJ，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. DOI：10.1007/s00467-022-05502-8.

[9] 孙献坤，王芳，陈志文，等. 甲磺酸萘莫司他抗凝在连续性肾脏替代治疗的应用进展[J]. 中国血液净化，2022，21（11）：827-830. DOI：10.3969/j.issn.1671-4091.2022.11.009.

[10] 黄姗珊，魏洪福，王寒雪，等. 甲磺酸萘莫司他的合成及药理作用研究进展[J]. 化工时刊，2023，37（2）：45-48. DOI：10.16597/j.cnki.issn.1002-154x.2023.02.012.

（编辑　武玉欣）