甲磺酸萘莫司他抗凝在维持性血液透析中的效果研究

卞志翔，苏晓璇，汪想想，朱中苏，朱 蕊*，陈舜杰*
（上海市第四人民医院肾脏内科，上海 200434）

摘要：目的 评价维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）过程中使用甲磺酸萘莫司他作为抗凝方案的效果及安全性。**方法** 在上海市第四人民医院肾脏内科 MHD 患者中，选取 30 例高危出血者作为观察组，应用甲磺酸萘莫司他抗凝方案，另 30 例常规 HD 患者作为对照组，应用普通肝素抗凝方案。分别观察两组 MHD 前后血常规、肝肾功能、血脂情况、动脉穿刺点的压迫止血时间、体内及体外活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）及凝血酶时间（thrombin time，TT）等生化指标变化。**结果** 两组在 MHD 后的血尿素、血肌酐均较透析前明显下降（$P < 0.05$）。观察组 HD 后体内 APTT 指标无明显延长，但体外 APTT 指标显著延长（$P < 0.05$），对照组体内、体外 APTT、TT 指标均显著延长（$P < 0.05$）。在机械性凝血观察方面，观察组 MHD 动脉穿刺压迫止血时间较对照组显著缩短（$P < 0.05$）。**结论** 甲磺酸萘莫司他作为高危出血的 MHD 患者的抗凝方案安全且有效。

关键词：甲磺酸萘莫司他；血液透析；高危出血；凝血功能
中图分类号：R973 ＋ .2；R453.9；R692 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）06-0599-05
DOI：10.13683/j.wph.2023.06.014

Study on the anticoagulation effects of nafamostat mesylate in maintenance hemodialysis

BIAN Zhixiang, SU Xiaoxuan, WANG Xiangxiang, ZHU Zhongsu, ZHU Rui*, CHEN Shunjie*
(*Department of Nephrology, Shanghai Fourth People's Hospital, Shanghai 200434, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of nafamostat mesylate as an anticoagulant regimen in maintenance hemodialysis(MHD). ***Methods*** 30 patients with high risk of bleeding in the department of nephrology, Shanghai fourth people's hospital were selected as the observation group, receiving the anticoagulant regimen of nafamostat mesylate, and 30 patients with MHD were selected as the control group, receiving the anticoagulant regimen of ordinary heparin. Blood routine, liver and kidney function, blood lipid status, compression hemostasis time of arterial puncture point, and activated partial thromboplastin time(APTT), prothrombin time(PT) and thrombin time(TT) *in vitro* and *in vivo* were observed before and after MHD in the two groups. ***Results*** The levels of blood urea and creatinine after MHD in both groups were significantly lower than those before dialysis($P<0.05$). In the observation group, APTT index *in vivo* was not significantly prolonged after HD, but APTT index *in vitro* was significantly prolonged($P<0.05$). In the control group, APTT and *TT index in vivo* and *in vitro* were significantly prolonged($P<0.05$). In terms of mechanical coagulation observation, the compression hemostasis time of MHD artery puncture in the observation group was significantly shorter than that in the control group($P<0.05$). ***Conclusion*** Nafamostat mesylate is a safe and effective anticoagulant regimen for MHD patients at high risk of bleeding.

Key words: nafamostat mesylate; hemodialysis; high risk of bleeding; coagulation function

收稿日期：2022-04-15；**修回日期：**2023-01-12
作者简介：卞志翔，副主任医师，硕士，研究方向：终末期肾病的一体化治疗。
通信作者：陈舜杰，主任医师，博士，研究方向：围透析期患者的整体干预。
朱蕊，主管护师，研究方向：血管通路精准护理。
基金项目：上海市第四人民医院学科助推计划(SY-XKZT-2021-2007)

目前，全球终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）发病率及患病率呈跨快速增长趋势。全球ESRD患者数量由1990年的42.6万例激增至2020年的400余万例[1—2]，我国成人慢性肾脏病（chronic kidney disease，CKD）患病率为13.1%[3]，2022年，我国有ESRD患者290万例，预计至2030年将突破400万例[4]。

维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）是目前治疗ESRD的主要方法之一。但接受MHD的ESRD患者目前总体生存率仍较低，主要并发症为心脑血管疾病、活动性出血等，其中炎症因素、凝血功能障碍至关重要[6]。而与MHD过程中应用抗凝剂相关的凝血功能障碍是上述并发症的诱因之一[7]。

最新专家共识指出，重度出血风险及活动性出血患者可使用甲磺酸萘莫司他[8]。甲磺酸萘莫司他是一种合成的短效丝氨酸蛋白酶抑制剂，主要作用为抑制凝血酶、凝血因子Ⅶa、Xa、Ⅻa、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶、补体和血小板活化[9]，其主要经肝脏和血液代谢[10]。由于其代谢迅速且可被透析器部分清除，类似局部抗凝的作用减少出血风险。但因其价格较高，无有效拮抗剂，需进一步增加循证医学的证据。现观察甲磺酸萘莫司他在高危出血患者MHD抗凝应用中的有效性及安全性，及其对肝肾功能、血常规、血脂和凝血功能的影响，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择2019年9月至2021年12月于上海市第四人民医院血液净化中心进行MHD且具有高危出血的ESRD患者作为研究对象。所有患者签署知情同意书。本研究经本院伦理委员会批准（2019-0036）。

以患者凝血功能为主要疗效指标，根据$n_1 = n_2 = (\mu_\alpha + \mu_\beta)^2 \times 2\sigma^2/\delta^2$，取$\alpha = 0.05$，$\beta = 0.1$，则$\mu_\alpha = 1.96$，$\mu_\beta = 1.28$，按前期研究设定$\sigma = 25$，$\delta = 22$，得$n_1 = n_2 = 27$，按样本量较多要求收集，并考虑10%～20%的脱落率，故选择每组样本量$n = 30$，即每组需纳入30例，两组共60例。

纳入标准：①长期在本中心接受MHD。②年龄18岁以上，性别不限。③生活自理。④生命体征平稳。⑤高危出血，其中高危出血定义为存在活动性出血或出血倾向[11]。排除标准：①急性炎症、感染或其他急性并发症患者。②精神障碍。③急性肾功能不全。④严重肝功能不全。

1.2 方法

采用随机数字表产生随机分配序列，在高危出血的MHD患者中随机选取30例为观察组，应用注射用甲磺酸萘莫司他（50 mg/瓶，20203509，江苏杜瑞制药有限公司）抗凝方案，另随机选取30例常规MHD患者为对照组，应用肝素钠注射液（2 ml∶1.25万IU，32022088，常州千红生化制药股份有限公司）抗凝方案。两组患者均每周接受3次MHD治疗，每次4 h，透析器为尼普洛聚醚砜膜透析器（ELISIO-15M）。

观察组抗凝方案：0.9%氯化钠溶液500 ml中加入20 mg甲磺酸萘莫司他（0.04 mg/ml），配置液体预充透析管路及透析器至排出后立即上机。另于治疗开始后给予静脉注射甲磺酸萘莫司他20～50 mg/h至结束。对照组抗凝方案：在0.9%氯化钠溶液500 ml中加入20 mg肝素钠注射液（0.04 mg/ml），配置液体预充透析管路和透析器后至排出立即上机，上机同时静脉注射普通肝素，首次剂量为0.3～0.5 mg/kg，另于治疗开始后从体外循环管道动脉端持续以5～10 mg/h的剂量追加普通肝素，于治疗结束前1 h停止追加。

1.3 观察指标

主要观察指标：治疗前后活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）。

次要观察指标：治疗前后血常规、肾功能、血清白蛋白、总胆固醇（total cholesterol，TC）、三酰甘油（triglyceride，TG）、高密度脂蛋白胆固醇（high density lipoprotein cholesterol，HDL-Ch）、血浆纤维蛋白原（fibrinogen，FIB）浓度、D-二聚体（D-dimer，

D-D)、载脂蛋白 (apolipoprotein，Apo)A1 和 ApoB、血管性血友病因子 (von Willebrand factor，vWF)、超敏 C 反应蛋白 (hypersensitive C-reactive protein，hs-CRP) 等生化指标。

观察记录透析器内凝血分级情况，通过估计凝血纤维占比进行凝血程度分类，少于 10% 的纤维凝血为Ⅰ级凝血，少于 50% 的纤维凝血为Ⅱ级凝血，多于 50% 的纤维凝血为Ⅲ级凝血。并观察两组患者透析后动脉穿刺点压迫止血时间有无差异[5—8]。观察有无与甲磺酸萘莫司他、肝素钠注射液相关不良反应。

1.4 统计学方法

采用 SPSS26.0 软件分析研究数据，符合正态分布的计量资料以 ($\bar{x}\pm s$) 表示，两组间比较采用 t 检验；不符合正态分布，采用非参数检验。计数资料以 n(%) 表示，两组间比较采用 χ^2 检验。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

所有 60 例患者中年龄范围 21 ～ 72 岁，平均 (50.72±19.29) 岁，女 32 例，男 28 例，透析龄中位时间为 27 个月，范围 6 ～ 99 个月。原发病包括糖尿病肾病 17 例、CKD16 例、良性小动脉肾硬化 23 例及其他病因 4 例。两组入组时在性别、年龄、透析龄、血尿素氮 (blood urea nitrogen，BUN)、血肌酐 (serum creatinine，Scr)、尿素清除指数或残余肾功能等差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，具有可比性，见表 1。

2.2 实验室检查比较

治疗前，两组血常规、血清白蛋白、D-D、FIB、凝血功能、血脂状况、肝功能、肾功能、vWF 和 hs-CRP 水平等的基线值差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。治疗后，两组血常规、肝功能及血脂较前差异均无统计学意义 ($P>0.05$)，BUN、Scr 较前明显下降 ($P<0.05$)。观察组体内 APTT 无明显延长，但体外 APTT 有显著延长 ($P<0.05$)，对照组体内及体外 APTT、TT 均显著延长 ($P<0.05$)，见表 2。

2.3 抗凝效果比较

观察组透析器内凝血分级整体比例较对照组优秀，但差异无统计学意义 ($P>0.05$)。观察组动脉穿刺压迫止血时间较对照组显著缩短 ($P<0.05$)，见表 3。

3 讨论

临床上高危出血且需紧急血液透析的危重患者较常见，顺利进行 MHD 治疗的必备条件之一即是安全、有效的抗凝方案。普通肝素抗凝方案是一种全身抗凝技术，在停药后仍会存在长达数小时的全身效应，且其可能会导致或加重活动性出血及血小板减少，严重者甚至可危及生命，既往各项指南对于高危出血患者均禁用普通肝素抗凝方案。

甲磺酸萘莫司他抗凝机制不依赖于抗凝血酶，能强效抑制已被激活的多种凝血因子，发挥非抗凝血酶Ⅲ介导的抗凝作用[12—13]。另外其对溶血酶、激肽释放酶也存在抑制作用，还可抑制血小板系统、

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	观察组(n=30)	对照组(n=30)	χ^2/t值	P值
年龄/岁	51.03±17.54	50.25±18.96	0.035	0.972
性别/男/女/例	14/16	14/16	0.073	0.787
透析龄/个月	28.00(6.00～98.00)	25.00(7.00～99.00)	0.585	0.561
BUN/mmol·L^{-1}	16.40±4.90	15.90±6.50	0.969	0.337
Scr/μmol·L^{-1}	511.60±101.70	515.90±99.30	0.308	0.759
尿素清除指数	2.02±1.29	1.99±1.18	0.063	0.897
内生肌酐清除率/L·周$^{-1}$	63.70±14.60	64.30±15.20	0.127	0.899

表 2 两组实验室检查比较

Table 2 Comparison of laboratory tests between the two groups

项目	观察组（n=30）		对照组（n=30）		χ^2值	P值
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗后组间比较	治疗后组间比较
TC/mmol·L^{-1}	5.78±1.41	4.69±1.57	5.71±1.56	4.59±1.36	0.293	0.589
TG/mmol·L^{-1}	1.98±0.77	1.57±0.64	1.84±0.68	1.52±0.75	0.487	0.487
HDL-Ch/mmol·L^{-1}	1.55±0.82	1.27±0.64	1.52±0.86	1.21±0.88	0.114	0.909
ApoA1/g·L^{-1}	1.37±0.79	1.01±0.91	1.34±0.83	1.07±0.72	1.560	0.120
ApoB/g·L^{-1}	1.02±0.73	0.99±0.51	1.11±0.71	1.01±0.74	0.063	0.897
白蛋白/g·L^{-1}	33.81±9.14	32.13±10.57	34.69±11.38	33.21±12.92	0.127	0.899
丙氨酸氨基转移酶/U·L^{-1}	20.75±21.67	19.04±17.87	21.37±18.73	20.35±11.72	0.933	0.352
门冬氨酸氨基转移酶/U·L^{-1}	21.57±16.43	20.84±15.78	22.46±17.85	20.57±14.37	0.035	0.972
PT/s	11.40±2.60	13.30±1.80	10.70±2.50	14.90±1.90	0.073	0.787
体内APTT/s	31.90±4.20	40.70±7.30	31.30±10.20	72.20±10.50*	12.532	0.001
体外APTT/s	32.30±4.40	73.50±9.20*	31.80±11.40	75.00±10.70*	13.724	0.001
TT/s	15.40±3.30	20.50±6.80	14.60±2.90	25.90±7.30*	11.586	0.001
血红蛋白/g·L^{-1}	101.40±23.70	99.80±21.30	102.80±22.80	100.50±20.10	0.585	0.561
血小板/×10^9·L^{-1}	159.60±37.10	135.30±29.80	161.90±39.20	131.90±27.40	0.969	0.337
FIB/μg·ml^{-1}	3.61±0.92	3.72±1.24	3.91±1.22	3.85±0.87	1.541	0.129
BUN/mmol·L^{-1}	16.40±4.90	10.20±5.60*	15.90±6.5	9.80±6.10*	5.657	0.024
Scr/μmol·L^{-1}	511.60±101.70	309.70±104.40*	515.90±99.30	297.90±101.40*	6.097	0.020
D-D/μg·L^{-1}	1.17±0.85	1.11±0.56	1.14±0.91	1.19±1.35	1.137	0.260
vWF/%	146.00±41.00	145.00±33.00	139.00±27.00	135.00±26.00	0.620	0.538
hs-CRP/mg·L^{-1}	1.57±0.72	1.51±0.84	1.49±0.66	1.47±0.73	0.286	0.766

注：较治疗前，*P < 0.05。

Note: *vs* before treatment, *P < 0.05.

表 3 两组抗凝效果比较

Table 3 Comparison of anticoagulant effects between the two groups

项目	观察组（n=30）	对照组（n=30）	P值
动脉穿刺点压迫止血时间/min	17.70±3.30	27.80±7.60	0.002
透析器凝血分级/n（%）			
Ⅰ级	27（90.00）	24（80.00）	0.095
Ⅱ级	3（10.00）	6（20.00）	0.121
Ⅲ级	0	0	0.875

补体系统活化。甲磺酸萘莫司他在血液中可被肝脏及血液中的羧酸酯酶迅速降解[14]。基于其抗凝血活性和半衰期短的药理生理特性，甲磺酸萘莫司他既能在体外循环回路中发挥抗凝作用，同时也具备在体内迅速失活的特性。

Pak 等[15]已证实，在高危出血 MHD 患者整个治疗过程中，甲磺酸萘莫司他药物浓度和抗凝活性均安全、稳定，同时在治疗结束后其抗凝活性迅速下降。另有研究证实，使用甲磺酸萘莫司他作为抗凝方案的透析器的使用时间明显长于使用普通肝素者（24.3 h *vs* 17.5 h）[16]，提示甲磺酸萘莫司他较普通肝素作为连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）抗凝方案能显著降低出血并发症发生率（3.3% *vs* 27.0%）。应用甲磺酸萘莫司他作为体外膜肺氧合患者 CRRT 的抗凝方案，其出血性并发症发生率较使用普通肝素抗凝方案显著降低，且不增加血栓或栓塞发生率[19]。

本研究结果显示，治疗后两组 BUN、Scr 较前明显下降（P < 0.05），观察组体内 APTT 无明显延长，但体外 APTT 有显著延长，对照组体内及体外 APTT、TT 均显著延长，与上述研究结果相近，进一步说明在高危出血的 MHD 患者中应用甲磺酸萘莫

司他作为抗凝方案，对高危出血 MHD 患者治疗后体内凝血系统无不良影响，甲磺酸萘莫司他仅作用于体外循环，故体内各项凝血功能指标透析前后均无明显变化。

Choi 等[18]提出，使用甲磺酸萘莫司他抗凝的急性肾损伤患者较无抗凝剂组，其透析器平均使用寿命更长（31.7 h *vs* 19.5 h）。本研究结果显示，观察组透析器内凝血分级整体比例较对照组优秀，观察组动脉穿刺压迫止血时间较对照组显著缩短。观察组透析器凝血情况整体优于对照组，抗凝效果基本一致，无透析器严重凝血情况发生，说明两组不同抗凝方案均能有效抗凝。

4 结论

综上，甲磺酸萘莫司他对于高危出血 MHD 患者是一种有效、安全的抗凝方案，具有相当的临床应用价值。期待今后开展更多大规模、多中心的随机对照研究，以提供更有价值的循证医学证据。

参考文献：

[1] Apsner R, Buchmayer H, Lang T, *et al*. Simplified citrate anticoagulation for high-flux hemodialysis[J]. Am J Kidney Dis, 2001, 38(5): 979-987.

[2] J Buturovic-Ponikvar, Cerne S, Gubensek J, *et al*. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis: calcium-free *vs* calcium containing dialysate-a randomized trial[J]. Int J Artif Organs, 2008, 31(5): 418-424.

[3] 白雪莲, 张佳宜, 项国梁, 等. 中国成人慢性肾脏病患病率的meta分析[J]. 中国医药科学, 2022, 12(9): 49-53.

[4] 徐佳莹, 于洗河. 肾脏替代治疗的应用与效益研究进展[J]. 卫生经济研究, 2023, 40(3): 24-28.

[5] Chan CT, Blankestijn PJ, Dember LM, *et al*. Dialysis initiation, modality choice, access, and prescription: conclusions from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) controversies conference[J]. Kidney Int, 2019, 96(1): 37-47.

[6] Evenepoel P, Maes B, Vanwalleghem J, *et al*. Regional citrate anticoagulation for hemodialysis using a conventional calcium-containing dialysate[J]. Am J Kidney Dis, 2002, 39(2): 315-323.

[7] Mahmood D, Stegmayr BG. Haemodialysis with tinzaparin versus dialysate citrate as anticoagulation[J]. Blood Purif, 2018, 46(3): 257-263.

[8] 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.

[9] 北村伸哉, 张凌. 甲磺酸萘莫司他在连续性肾脏替代治疗中的抗凝应用[J]. 华西医学, 2018, 33(7): 801-805.

[10] Davenport A. What are the anticoagulation options for intermittent hemodialysis?[J]. Nat Rev Nephrol, 2011, 7(9): 499-508.

[11] Swartz RD, Port FK. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional versus low-dose heparin[J]. Kidney Int, 1979, 16(4): 513-518.

[12] J Moran, Sun S, Khababa I, *et al*. A randomized trial comparing gentamicin/citrate and heparin locks for central venous catheters in maintenance hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2012, 59(1): 102-107.

[13] 车勇, 王斌, 纪国业, 等. 不同抗凝药对血液灌流脓毒症兔动物模型的比较研究[J]. 安徽医药, 2012, 16(9): 1232-1236.

[14] Hao PP, Chen YG, Wang JL, *et al*. Meta-analysis of the role of high-dose statins administered prior to percutaneous coronary intervention in reducing major adverse cardiac events in patients with coronary artery disease[J]. Clin Exp Pharmacol Physiol, 2010, 37(4): 496-500.

[15] Pak K, Shirasu A, Okino K, *et al*. Effectiveness of FUT-175, protease inhibitor, as an anticoagulant to hemodialysis[J]. Hinyokika Kiyo, 1988, 34(6): 1077-1081.

[16] 刘志艳, 向倩, 崔一民. 甲磺酸萘莫司他临床应用的研究现状[J]. 中国临床药理学杂志, 2020, 36(15): 2368-2372.

[17] 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.

[18] 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.

（编辑：虞 瑛）