1 例甲磺酸萘莫司他在低分子肝素诱发血小板减少症应用并文献复习

庞 韦，葛勤敏*
（上海交通大学医学院附属新华医院急诊医学科，上海 200092）

摘要：回顾性分析我院 1 例因急性心功能不全、慢性肾功能不全急性加重入院的 85 岁女性患者的临床资料。接受连续性肾脏替代治疗过程中，其血小板计数（platelet count，PLT）从 115×10^9/L 降至 46×10^9/L，根据临床评分系统考虑肝素诱发的血小板减少症（heparin induced thrombocytopenia，HIT），故将低分子肝素改为甲磺酸萘莫司他（nafamostat mosilate，NM）继续抗凝治疗。2 周后患者 PLT 恢复正常。该病例提示 NM 作为一种广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂可为 HIT 新增一种治疗方案。

关键词：甲磺酸萘莫司他；低分子肝素；血小板减少症；连续性肾脏替代治疗
中图分类号：R558.2 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188（2023）10-1090-04
DOI：10.13683/j.wph.2023.10.012

Application of nafamostat mosilate in heparin induced thrombocytopenia: a case report and literature review

PANG Wei, GE Qinmin*
(*Department of Emergency Medicine, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200092, China*)

Key words: nafamostat mosilate; low molecular weight heparin; thrombocytopenia; continuous renal replacement therapy

在低分子肝素（low molecular weight heparin，LMWH）或肝素引起的不良反应中，最严重的为肝素诱导的血小板减少症（heparin induced thrombocytopenia，HIT）。LMWH 主要通过抑制 Xa 因子活性而发挥抗凝作用，降低出血风险，但用于连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）体外抗凝时，单位时间内给药量微小，临床上常忽视其不良反应，从而引发严重后果。随着肾小球滤过率的下降，LMWH 排泄减少，可能导致在体内蓄积。LMWH 较普通肝素对血小板功能影响较小，HIT 发生率较低，但仍禁用于 HIT 的治疗。

甲磺酸萘莫司他（nafamostat mosilate，NM）不依赖抗凝血酶即可对凝血因子、激肽释放酶及溶血酶等起到抑制作用，亦可抑制补体和血小板的活化，其在具有高出血风险的患者的 CRRT 中可延长滤器使用寿命，安全性较高，但价格昂贵，临床应用受限。对有出血倾向的重症患者和术后患者，日本首选抗凝剂为 NM，出血并发症发生率可显著降低[1]。目前，尚无 NM 应用于 HIT CRRT 的报道，故对 2021 年 12 月 8 日我院 1 例 HIT 患者的诊治过程进行回顾，并对相关文献进行分析。

1 临床资料

患者，女，85 岁，因“胸闷 1 个月余，加重伴尿量减少 3 d”于 2021 年 12 月 8 日收入我院。入院查体：体温 36.8 ℃，心率（heart rate，HR）51 次 /min，呼吸 21 次 /min，血压 99/55 mmHg。双肺可闻及湿啰音，HR 45 次 /min，律不齐，心房颤动（atrial fibrillation，AF）的 HR，二尖瓣可闻及病理性杂音，

收稿日期：2022-07-24；**修回日期：**2023-03-12
作者简介：庞韦，主治医师，硕士，研究方向：急性肾损伤、多脏器功能不全、呼吸道感染、泌尿系统感染以及高血压等综合诊治。
通信作者：葛勤敏，主任医师，硕士生导师，研究方向：急性肾损伤、多脏器功能不全、呼吸道感染、泌尿系统感染以及高血压等综合诊治。

双下肢浮肿明显。既往有二尖瓣关闭不全、AF、高血压、糖尿病（diabetes mellitus，DM）、慢性肾功能不全（chronic renal insufficiency，CRI）史。

入院时，血气分析示：pH 7.24，血氧分压 9.12 kPa，二氧化碳分压 8.49 kPa，钠 113.4 mmol/L，钾 5.19 mmol/L，钙 1.02 mmol/L，血糖 7.3 mmol/L，乳酸 1.01 mmol/L，血红蛋白 87.71 g/L，抗原 4.00 mmol/L，碱剩余 −1.33 mmol/L，碳酸氢根 −26.60 mmol/L。血常规示：白细胞正常，血小板计数（platelet count，PLT）正常低限 115×10^9/L，C 反应蛋白 23 mg/L（正常值＜ 8×10^9/L）。凝血功能示：凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、部分凝血活酶时间、纤维蛋白降解产物、纤维蛋白原正常，D-D 二聚体 1.07 mg/L（正常值 0 ～ 0.5 mg/L）。心功能示：肌钙蛋白 I 0.264 ng/ml（正常值＜ 0.034 ng/ml），N 端脑钠肽前体 26 827 pg/ml（正常值＜ 265 pg/ml），肌酐 193.5 μmmol/L（正常值 46 ～ 92 μmol/L）。尿常规示：白细胞 20 ～ 22 个 /HP（正常值 0 ～ 5 个 /HP）。入院前影像学示心脏增大，心包积液。临床诊断为：心功能不全，心功能分级Ⅳ级、Ⅱ型呼吸衰竭（respiratory failure，RF）、CRI 急性加重、重度低钠血症、高血压病 1 级、2 型 DM、右侧陈旧性股骨颈骨折、AF、下肢动脉栓塞个人史、肾性贫血以及泌尿道感染。

2 诊治过程

患者入院后全身浮肿明显，伴尿量减少，血气分析提示代谢性酸中毒、高钾血症，予以右颈内静脉置管行 CRRT 治疗，模式为连续性静脉 - 静脉血液滤过（continuous veno-venous hemofiltration，CVVH），减轻液体负荷，纠正水电解质紊乱。CRRT 过程中，予达肝素钠抗凝治疗，此时 PLT 为 115×10^9/L。患者于 12 月 8 日、12 月 9 日、12 月 15 日行 3 次 CRRT 治疗，该患者体质量 60 kg，故在 CRRT 开始前先予 0.2 ml（5 000 IU）达肝素钠，根据凝血情况每 4 ～ 6 h 追加 30 ～ 40 U/kg 达肝素钠。患者既往有下肢动脉栓塞史，此次入院长期卧床，未行 CRRT 期间予以 LMWH 常规抗凝治疗。

患者入院后 D7，CRRT 置管处渗血，当天 PLT 46×10^9/L，PT 11.60 s，国际标准化比值 1.01，D-D 二聚体 2.32 mg/L，予以停用抗凝药物。根据 HIT 临床评分系统 4T's 标准，评分 7 分，高度可疑 HIT，立即停用 LMWH 并改用 NM 继续 CRRT 抗凝治疗。本例 NM（江苏杜瑞制药公司）使用方法：在 CRRT 体外循环开始前，将 NM 20 mg 以 5% 葡萄糖 20 ml 溶解，加入生理盐水 500 ml 中，预充血液体外循环回路。体外循环开始时，NM 100 mg 溶解于 5% 葡萄糖 25 ml 中，以 20 ～ 50 mg/h 的速度，通过抗凝剂注入管持续注入。本例患者从静脉端管路采血检测活化凝血时间（activated clotting time，ACT）评估抗凝治疗的有效性。NM 持续泵入速度为 20 mg/h，CRRT 期间每 2 h 监测 ACT，静脉端 ACT 值为 140 s，CRRT 可顺利进行。每次 CRRT 中 NM 使用剂量约 200 mg，具体根据 CRRT 时间调整剂量。治疗模式为连续性静脉 - 静脉血液透析结合 CVVH，血流量 180 ml/h，治疗剂量为 35 ml/kg·h^{-1}。每小时超滤率根据患者临床表现、生命体征、尿量以及实验室指标进行个体化调整。

患者于 12 月 30 日局麻下行右颈内静脉带涤纶套半永久血液透析导管置入，2022 年 1 月 4 日 PLT 恢复至正常范围（105×10^9/L），且 CRRT 进行顺利，并于 1 月 4 日病情平稳后转出监护室。

3 讨论

HIT 指应用肝素或其他类似物治疗 5 ～ 10 d 内，发生 PLT 下降超过 50% 或发生血栓事件，与血小板因子（platelet factor，PF）4 和肝素复合物抗体引起的一种免疫并发症相关。肝素暴露后，通常 PF4/ 肝素抗体复合物产生，极少致敏患者进展为危及生命的并发症 [2—3]。4T's 是一种被广泛使用的评估 HIT 可能性评分系统，对于 HIT 的诊治意义重大 [4]。本病例 4T's 评分为 7 分，对应 HIT 高度可疑。HIT 的治疗从疑似疾病即可开始，中止所有肝素来源，积极抗凝。

NM 是一种人工合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂，最初用于胰腺炎的治疗，由于蛋白水解酶抑制剂从开发阶段被认定对凝血功酶、溶血酶等凝血相关物质有抑制作用，故作为弥散性血管内凝血治疗药物和体外循环抗凝剂亦受到关注。NM 半衰期短且抗纤溶活性强，其作为出血性并发症较少的抗凝剂于 1989 年在日本发售[5]。Miyatake 等[6]发现，CRRT 时以 20 mg/h 的初始速度持续泵入 NM、静脉端 ACT 延长至 262 s 以上时，患者出血性并发症发生率升高。日本血液净化手册改订第 3 版将静脉端 ACT 的值设定为 180 ～ 250 s，并根据出血并发症、凝血程度调整剂量。

本例患者静脉端 ACT 为 140 s 时，CRRT 可顺利进行，关于 ACT 监测 NM 抗凝效果的检测部位、具体数值等值得进一步研究。NM 主要抑制凝血因子、血小板、激肽释放酶及补体系统，发挥非抗凝血酶 III介导的抗凝作用，通过抑制活化糖蛋白 II a/ II b 表达，抑制血小板聚集。因体内肝素小片段清除较大片段缓慢，而较小片段主要抑制 Xa 因子活性，故肝素在停药后有数小时的全身反应，而 NM 分子量为 540 D，能被 CRRT 部分清除，且半衰期短，可在肝脏、血液中迅速代谢，使其抗凝作用局限于体外循环[7]。

Choi 等[8]纳入有高出血风险、需行 CRRT 的急性肾功能不全的患者，对比使用 NM 抗凝和无抗凝剂患者的过滤器的寿命及出血并发症发生情况，结果示 NM 组过滤器寿命延长 42.2%，但输血、消化道出血发生率差异不显著。Han 等[9]纳入因急性心力衰竭或 RF 而接受体外膜氧合器（extracorporeal membrane oxygenator，ECMO）治疗的患者，结果示 NM 抗凝组氧合器的使用寿命明显高于肝素抗凝组。Kamijo 等[10]发现 NM 组脓毒症患者住院死亡率、重症监护室死亡率明显低于常规治疗组。NM 常见不良反应为高钾血症，有报告指出使用 NM 进行 CRRT 治疗时，若有呼吸困难、血压下降、瘙痒感等过敏情况，须即刻停用 NM。此外，由于带有负电荷 AN69ST 膜的血液净化装置可吸附 NM 并影响抗凝管理，故 NM 可能需额外剂量[11]。

本病例和其他 HIT 病例报告中不同之处在于采用了 NM 作为替代抗凝药物，最终疗效较佳。对有出血倾向和术后患者，NM 安全性高；对合并严重肝功能障碍、低血氧、组织灌注不足以及乳酸高的患者，NM 是潜在的优势抗凝剂。本例 HIT 患者在 CRRT 期间，使用 LMWH 抗凝后发生 PLT 进行性下降，改用 NM 继续抗凝后，PLT 逐渐恢复正常水平，疗效佳且未出现出血等不良反应。

综上，对 HIT 患者选择合适的抗凝剂以减少 PLT 下降和相关并发症发生十分必要。NM 这种广谱的丝氨酸蛋白酶抑制剂的出现，为 HIT 的治疗增加了一种新的选择。

参考文献：

[1] Makino S, Egi M, Kita H, *et al*. Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy[J]. Int J Artif Organs. 2016, 39(1): 16-21.

[2] Hogan M, Berger JS. Heparin-induced thrombocytopenia (HIT): review of incidence, diagnosis, and management[J]. Vasc Med, 2020, 25(2): 160-173.

[3] Smythe MA, Koerber JM, Mattson JC. The incidence of recognized heparin-induced thrombocytopenia in a large, tertiary care teaching hospital[J]. Chest, 2007, 131(6): 1644-1649.

[4] Lo GK, Juhl D, Warkentin TE, *et al*. Evaluation of pretest clinical score(4T's) for the diagnosis of heparin-induced thrombocytopenia in two clinical settings[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(4): 759-765.

[5] 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.

[6] Miyatake Y, Makino S, Kubota K, *et al*. Association between intra-circuit activated clotting time and incidence of bleeding complications during continuous renal replacement therapy using nafamostat mesilate: a retrospective pilot observational study[J]. Kobe J Med Sci, 2017, 63(1): E30-E36.

[7] Kawamoto S, Kusudo E, Fukuda K. Use of argatroban in

combination with nafamostat mesilate in open-heart surgery for a pediatric patient with heparin-induced thrombocytopenia type Ⅱ: a case report[J]. JA Clin Rep, 2020, 6(1): 3.

[8] 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.

[9] Han SJ, Kim HS, Kim KI, *et al*. Use of nafamostat mesilate as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Korean Med Sci, 2011, 26(7): 945-950.

[10] 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.

[11] Hirayama T, Nosaka N, Okawa Y, *et al*. AN69ST membranes adsorb nafamostat mesylate and affect the management of anticoagulant therapy: a retrospective study[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 46.

（编辑：虞　瑛）

（上接第1089页）

[11] Madariaga L, Amurrio C, Martin G, *et al.* Detection of anti-interferon-gamma autoantibodies in subjects infected by *Myeobacterium tuberculosis*[J]. Int J Tuberc Lung Dis, 1998, 2(1): 62-68.

[12] 孔晓飞. 非HIV感染的获得性免疫缺陷[J/CD]. 中华实验和临床感染病杂志:电子版, 2013, 7(4): 484-486.

[13] Guo J, Ning XQ, Ding JY, *et al.* Anti-IFN-γ autoantibodies underlie disseminated Talaromyces marnefei infections[J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190502.

[14] Qiu Y, Pan M, Yang Z, *et al*. Talaromyces marnefei and *Mycobacterium tuberculosis* co-infection in a patient with high titer anti-interferon-γ autoantibodies: a case report[J]. Bio Med Central Infect Dis, 2022, 22(1): 98-103.

[15] Browne SK1, Burbelo PD, Chetchotisakd P, *et al.* Adult-onset immunodeficiency in Thailand and Taiwan[J]. N Engl J Med, 2012, 367(8): 725-734.

[16] Guo J, Ning X-Q, Ding J-Y, *et al.* Anti-IFN-γ autoantibodies underlie disseminated *Talaromyces marneffei* infections[J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190502.

[17] Liew WK, Thoon KC, Chong CY, *et al*. Juvenile-Onset immunodeficiency secondary to anti-interferon-gamma autoantibodies[J]. J Clin Immunol, 2019, 39(5): 512-518.

[18] Guo J, Ning XQ, Ding JY, *et al.* Anti-IFN-γ autoantibodies underlie disseminated alaromyces marneffei infections[J]. J Exp Med, 2020, 217(12): e20190502.

[19] Krisnawati DI, Liu YC, Lee YJ, *et al.* Functional neutralization of anti-IFN-γ autoantibody in patients with nontuberculous *Mycobacteria* infection[J]. Sci Rep, 2019, 9(1): 5682.

[20] Chi CY, Chu CC, Liu JP, *et al.* Anti-IFN-gamma autoantibodies in adults with disseminated nontuberculous *Mycobacterial* infections are associated with HLA-DRB1*16:02 and HLA-DQB1*05:02 and the reactivation of latent varicella-zoster virus infection[J]. Blood, 2013, 121(8): 1357-1366.

（编辑：沈　盈）