甲磺酸萘莫司他在行人工肝支持系统治疗的肝衰竭高胆红素血症患者中的应用

郭 玥，段连香，刘文瑞，刘子洋，路建饶，胡 静*
（上海市第七人民医院肾病科，上海 200137）

摘要：目的 评估甲磺酸萘莫司他（nafamostat mesylate，NM）在行人工肝支持系统（artificial liver support system，ALSS）治疗的肝衰竭（hepatic failure，HF）高胆红素血症患者中的有效性及安全性。**方法** 选取 2020 年 9 月至 2023 年 3 月于我院接受 ALSS 的 HF 患者 54 例，其中 28 例以 NM 抗凝，26 例以低分子肝素（low molecular weight heparin，LMWH）抗凝。所有患者接受 2 次治疗，每次治疗时间为 3 h。观察并检测透析器凝血情况、出血并发症、不良反应、总胆红素（total bilirubin，TBil）下降率，以及 30、90 d 生存率。**结果** 治疗时，两组血液流速差异无统计学意义（$P > 0.05$）。治疗后，NM 组 TBil 下降率较 LMWH 组差异无统计学意义［(60.43±6.29)% *vs* (61.27%±6.45)%，$P > 0.05$］。两组透析器凝血情况、输注红细胞、低血压、30、90 d 生存率及恶心呕吐情况差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。NM 组无胃肠道出血的情况，LMWH 组出现 4 例胃肠道出血，差异有统计学意义（$P < 0.05$）。**结论** NM 较 LMWH 不增加行 ALSS 的 HF 患者的出血风险，是一种安全、有效的抗凝剂。

关键词：甲磺酸萘莫司他；人工肝支持系统；肝衰竭；高胆红素血症；低分子肝素；抗凝剂
中图分类号：R575.3 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2024)04-0397-06
DOI：10.13683/j.wph.2024.04.009

Application of nafamostat mesylate in hyperbilirubinemia patients with hepatic failure treated by artificial liver support system

GUO Yue, DUAN Lianxiang, LIU Wenrui, LIU Ziyang, LU Jianrao, HU Jing*
(*Department of Nephrology, Shanghai Seventh People's Hospital, Shanghai 200137, China*)

Abstract: ***Objective*** To evaluate the efficacy and safety of nafamostat mesylate (NM) in hyperbilirubinemia patients with hepatic failure (HF) treated with artificial liver support system (ALSS). ***Methods*** A total of 54 HF patients who received ALSS in our hospital from September 2020 to March 2023 were selected, of which 28 were treated with NM anticoagulation and 26 were treated with low molecular weight heparin (LMWH). All patients received two treatments, each lasting 3 hours. Hemodialyzer coagulation, bleeding complications, adverse reactions, total bilirubin (TBil) reduction rate, 30, 90 days survival rate were observed and measured. ***Results*** There was no significant difference in blood flow rate between the two groups ($P>0.05$). After treatment, there was no significant difference in the reduction rate of TBil in the NM group compared with the LMWH group［(60.43±6.29)% *vs* (61.27%±6.45)%, $P>0.05$］. There were no significant differences in dialyzer coagulation, red blood cell transfusion, hypotension, 30, 90 days survival rate and nausea and vomiting between the two groups ($P>0.05$). There was no gastrointestinal bleeding in the NM group, and 4 cases in the LMWH group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). ***Conclusion*** Compared with LMWH, NM does not increase the risk of bleeding in HF patients undergoing ALSS, and is a safe and effective anticoagulant.

收稿日期：2024-01-10
作者简介：郭玥，主治医师，研究方向：中西医结合防治慢性肾脏病。
通信作者：胡静，主任医师，研究方向：中西医结合防治慢性肾脏病。
基金项目：国家自然科学基金项目(82304921)；中医高峰学科(YC-2023-0602)

Key words: nafamostat mesylate; artificial liver support system; hepatic failure; hyperbilirubinemia; low molecular weight heparin; anticoagulant

肝衰竭（hepatic failure，HF）是指由多种因素引起肝脏严重受损，造成肝细胞大量坏死，进而出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病（hepatic encephalopathy，HE）、腹水等为主要表现的一组临床症候群。HF 进展迅速，患者短期病死率高，目前疗法主要包括内科综合治疗、人工肝治疗及肝移植[1]。胆红素是血液中红细胞血红素代谢后的废弃物，血清中胆红素过高可能为肝脏病变或胆管阻塞等的信号。

人工肝支持系统（artificial liver support system，ALSS）以血液净化为基础，通过体外机械、理化及生物装置，清除血液中有害物质，补充有益成分，稳定机体内环境。在我国，人工肝血液净化技术在 HF 治疗中已得到广泛应用，但各地区对治疗的时机、模式及抗凝剂等尚未统一[2]。在血液净化治疗期间，需使用抗凝剂以减少过滤器凝血发生，帮助延长过滤器寿命，但多数 HF 患者存在出血风险。因此，替代抗凝方式如低分子肝素（low molecular weight heparin，LMWH）、前列环素、枸橼酸盐及甲磺酸萘莫司他（nafamostat mesylate，NM），已被提出作为有出血性风险的肾病患者的抗凝剂[2—3]。NM 代谢迅速且可被透析器部分清除，帮助降低出血发生率[3]。少数研究显示，NM 作为肝素替代品对出血高危的透析患者有效[4—5]，但目前关于 NM 的临床应用经验仍有限。现评估行人工肝治疗的 HF 高胆红素血症患者使用 NM 的有效性和安全性，旨在为临床提供参考，报道如下。

1 资料与方法

1.1 病例选择

选择 2020 年 9 月至 2023 年 3 月于我院肿瘤内科、消化内科及肝胆外科住院、转入血液净化中心、接受双重血浆分子吸附系统（double plasma molecular adsorption system，DPMAS）治疗的 HF 患者 54 例。本研究经我院伦理委员会批准（2019-IRBQYYS-022）。

样本量计算：根据前期研究结果，NM 组抗凝良好率为 75.5%，普通肝素组为 28.6%[6]，设双侧 $\alpha = 0.05$，把握度为 90%，根据两组率差异样本量计算公式：$n = 2pq(Z_\alpha + Z_\beta)^2/(p_1 - p_2)^2$，每组 $n \approx 24$，两组至少 48 例，最终纳入 54 例。

纳入标准：①符合 2012 年《HF 诊疗指南》[7]，包括总胆红素（total bilirubin，TBil）＞ 120 μmol/L，出现消瘦、厌食、呕吐及腹胀，出现 II 级以上 HE 症状，体质量 45 ～ 80 kg。②患者及家属同意 ALSS 并签署知情同意书。排除标准：①合并人类免疫缺陷病毒感染。②自身免疫性肝病、酒精性肝病。③因药物中毒引起的 HF。④合并严重心脏、肾疾病及精神障碍。⑤严重感染、败血症、多脏器功能衰竭。⑥存在活动性出血或弥散性血管内凝血。⑦血流动力学指标不稳定，即因心脑供血不充足，出现胸闷、头晕、血压不平稳、心律失常等。⑧合并消化道出血。

1.2 分组及方法

应用随机数字表，摘录 54 个 0 ～ 9 随机数字，规定 0 ～ 4 为治疗组，5 ～ 9 为对照组。根据患者进入临床观察先后顺序选择相应的随机编号，其中对照组（$n = 26$）和治疗组（$n = 28$）。

受试者入院后均给予控制血压、血糖、保肝降酶、营养支持等基础治疗。治疗组采用 NM 抗凝（50 mg/ 支，2230101，江苏杜瑞制药有限公司），60 mg 预冲管路后追加 35 mg/h，总计 165 mg；对照组采用 LMWH 抗凝（4 100 IU/ 支，F0402220403，河北常山生化药业股份有限公司），剂量为 0.5 ～ 1 mg/kg。两组均给予 DPMAS，每次 3 h，共治疗 2 次。

过程中，保持血液流速在 120 ～ 150 ml/min，血浆分离速度 25 ml/min。若观察到透析器凝血，治疗组追加 NM 5 mg/h，对照组追加 LMWH 0.1 mg/kg。

上机后测量血压，治疗期间每小时量定 1 次上肢动脉血压，血压低于 90/60 mmHg 定义为低血压。抗凝目标为将活化凝血时间（activated clotting time，ACT）维持于约 150 s 或活化部分凝血酶原时间（activated partial thromboplastin time，APTT）为基线的 1.5 ～ 2.5 倍 [3]。

涉及仪器包括血液净化装置（HF440，英富迈有限公司）、体外循环管路（BAIN-BL-046，贝恩医疗设备有限公司）、血浆分离器（LF-050-00，德朗医疗设备有限公司），一次性使用血浆胆红素吸附器（BS330，珠海健帆生物科技股份有限公司）、一次性使用树脂血液灌流器（HA330- Ⅱ，珠海健帆生物科技股份有限公司）。

1.3 观察指标

主要指标：抗凝良好率。抗凝良好率＝抗凝良好数 / 同期需抗凝的标本总数 ×100%。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、静脉压明显增高或需要更换透析器。透析器 0 级或Ⅰ级为抗凝良好 [15]。

次要指标：①一般资料，包括年龄、性别、体质量、病因、急性生理学和慢性健康状况评分系统（acute physiology and chronic health evaluation，APACHE）Ⅱ评分。APACHE Ⅱ由急性生理学评分（0 ～ 60 分）、年龄评分（0 ～ 6 分）和慢性健康评分（并发症＋手术类型，0/2/5 分）构成。最高分为 71 分，分值越高，表示病情越重，预后越差，病死率越高 [8]。②重要体征，包括血压、心率。③实验室指标，次日晨采空腹静脉血 5 ml，包括白细胞（white blood cell，WBC）、血红蛋白（hemoglobin，Hb）、血小板计数（platelet count，PLT）、凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、APTT、ACT、天冬氨酸氨基转移酶（aspartate transaminase，AST）、丙氨酸氨基转移酶（alanine aminotransferase，ALT）、TBil、直接胆红素（direct bilirubin，DBil）及白蛋白（albumin，ALB）。希森美康 XN-1000 血液分析仪检测血常规；日本 SEKISUI 积水 CP3000 全自动凝血分析仪检测 PT、APTT；雅培血液分析仪检测 ACT；日立全自动生化分析仪检测 AST、ALT 采用速率法。④血液流速、TBil 下降率，TBil 下降率＝TBil 下降值 / 治疗前 TBil 值。⑤不良反应，包括胃肠道出血及需输血的情况。⑥ 30 及 90 d 生存率。生存分析的终点事件是患者死亡。生存率＝存活人数 / 总人数 ×100%。

1.4 统计与方法

采用 SPSS21.0 统计分析数据，符合正态分布的计量资料采用 $(\bar{x}\pm s)$ 进行描述，使用连续变量独立样本 t 检验；不符合正态分布则采用中位数（四分位数间距）进行描述，采用秩和检验。分类变量以频数和构成比表示，组间比较采用 χ^2 检验。使用 Kaplan-Meier、对数秩检验进行生存分析。以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

治疗组男 18 例，女 10 例，年龄 43 ～ 77 岁；对照组男 16 例，女 10 例，年龄 43 ～ 78 岁。经检验两组计量资料符合正态分布，一般资料差异无统计学意义（$P>0.05$），具有可比性，见表 1。

2.2 临床结果与安全性比较

治疗组血液流速（145.71±6.90）ml/min，对照组（145.00±8.12）ml/min；治疗组 TBil 下降率（60.43±6.29）%，对照组（61.27±6.45）%。两组临床结果差异无统计学意义（$P>0.05$）。

治疗组无透析器凝血发生；对照组透析器凝血 2 例，其中 1 例为Ⅱ级凝血，1 例为Ⅲ级凝血。治疗组抗凝良好率为 100%，对照组为 92.86%。两组临床结果差异无统计学意义（$\chi^2=0.519, P>0.05$）。

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

项目	治疗组（n=28）	对照组（n=26）	χ^2/t值	P值
年龄/岁	62.82±7.96	60.92±9.07	0.819	0.417
性别（男/女）/n（%）	18（64.29）/10（35.71）	16（61.54）/10（38.46）	0.044	0.836
体质量/kg	61.61±9.47	58.96±8.65	1.070	0.290
APACHEⅡ评分/分	12.21±4.99	11.65±4.81	0.419	0.677
收缩压/mmHg	117.71±15.10	116.92±15.76	0.188	0.851
舒张压/mmHg	65.89±7.31	66.85±6.94	−0.490	0.626
心率/bpm	79.96±11.84	75.69±11.87	1.323	0.191
WBC/×10^9·L^{-1}	6.89±2.94	7.27±2.56	−0.495	0.992
Hb/g·L^{-1}	104.64±19.82	102.12±19.58	0.471	0.640
PLT/×10^9·L^{-1}	168.96±68.86	178.62±61.36	−0.542	0.590
PT/s	16.12±7.01	17.92±8.22	−0.899	0.373
APTT/s	43.73±12.54	43.14±10.73	0.208	0.836
ACT/s	107.18±19.42	105.02±19.82	0.414	0.680
ALT/U·L^{-1}	216.62±38.43	210.81±38.28	0.558	0.579
AST/U·L^{-1}	204.86±37.78	199.6±34.69	0.530	0.598
TBil/μmol·L^{-1}	276.40±121.78	302.52±122.67	−0.785	0.436
DBil/μmol·L^{-1}	217.70±96.24	244.68±99.19	−1.016	0.314
ALB/g·L^{-1}	31.08±4.20	29.89±3.10	1.178	0.244
HF病因/n（%）				
病毒性肝炎	10（35.71）	7（26.92）	0.483	0.487
肝脏肿瘤	10（35.71）	9（34.61）	0.007	0.933
胆道疾病	6（21.43）	8（30.77）	0.612	0.434
其他原因	2（7.14）	2（7.69）	0.006	0.939

治疗组输注红细胞 1 例，无胃肠道出血的发生；对照组透析器凝血 2 例，输注红细胞 3 例，胃肠道出血 4 例。胃肠道出血差异有统计学差异（χ^2 = 4.652，P < 0.05）。

治疗组恶心、呕吐 2 例，低血压 5 例；对照组恶心、呕吐 2 例，低血压 6 例。两组不良反应差异无统计学意义（P > 0.05）。以上均见表 2。

2.3 生存资料比较

建立 Kaplan-Meier 生存模型，并行 log-rank 检验。结果示，治疗组 30 d 生存率为 78.6%，90 d 生存率为 71.4%；对照组 30 d 生存率为 69.2%，90 d 生存率为 57.7%。组间 30、90 d 生存率差异均无统计学意义（P > 0.05），见图 1。

表 2 临床结果与安全性比较

Table 2 Comparison of clinical results and safety

项目	治疗组（n=28）	对照组（n=26）	P值
临床结果			
血液流速/ml·min^{-1}	145.71±6.90	145.00±8.12	0.732
TBil下降率/%	60.43±6.29	61.27±6.45	0.628
安全性指标			
透析器凝血	0（0.00）	2（7.69）	0.471
输注红细胞	1（3.57）	3（11.54）	0.548
胃肠道出血	0（0.00）	4（15.38）	0.047
不良反应			
恶心、呕吐	2（7.14）	2（7.69）	1.004
低血压	5（17.86）	6（23.08）	0.743

3 讨论

ALSS 是一种清除毒素的体外支持系统，国内

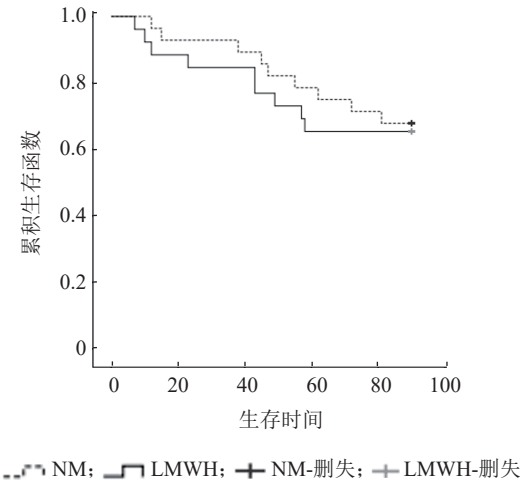


图 1 两组生存资料比较

Figure 1 Comparison of survival data between the two groups

主要采用血浆置换、血浆吸附两种方式。我院血液净化中心采用 DPMAS 治疗 HF 患者，其能吸附胆红素、清除炎症介质，改善高胆红素，抑制 HF 发生发展 [9—11]。

HF 患者常伴明显凝血功能异常，如 APTT、PT 延长，血浆纤维蛋白原含量降低，凝血因子减少，抗凝血酶水平降低等，故治疗时应评估出血风险，选择合理的抗凝剂。其中枸橼酸盐存在枸橼酸蓄积风险，可选择 NM 等半衰期短且易被透析清除的抗凝剂。对于 PLT 显著降低、APTT 明显延长且无条件使用局部抗凝的患者，亦可尝试无抗凝剂抗凝 [2—3]。

LMWH 半衰期为 2 ～ 4 h，主要由肾脏清除，在肾功能不全及透析患者中代谢明显延长，过量使用存在一定出血风险 [2]。NM 主要抑制凝血酶、凝血因子、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶、补体及血小板活化等，其主要代谢途径为肝脏和血液，半衰期 8 min，40% 可被透析清除。由于 NM 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了出血风险。一项研究纳入接受血液净化的患者，治疗模式包括 CRRT、间歇性血液透析、血液灌流、双重滤过血浆置换、单纯血浆置换以及血浆吸附等，而 NM 使用率高达 84.9%，其次为普通肝素（11.5%）和 LMWH（2.4%）[12]。日本研究证实，NM 可保证足够滤器寿命，受试者并未出现相关严重出血并发症 [13]；国内关于 NM 在透析中的应用报道较少，有学者观察到 NM 组平均剂量为 43.9 mg/h，抗凝有效率为 97.2%，肝素钠组两项指标分别为 35.4 mg/h、98.2%，两组抗凝有效率差异不显著 [14—15]。

在设置 NM 抗凝剂量时，应综合考虑治疗模式、出凝血风险、血管通路及疾病情况 [16]。可分为高剂量（40 ～ 50 mg/h）、中剂量（30 ～ 40 mg/h）以及低剂量组（20 ～ 30 mg/h）。本研究采用 DPMAS 模式治疗 HF 患者，并采用中等剂量抗凝。治疗过程中，治疗组有 3 次跨膜压升高发生，予追加 5 mg/h NM 后改善，无透析器凝血发生。

本研究中，两组 TBil 下降率无显著差异，表明两种抗凝剂对透析充分性无影响；在安全性方面，对照组发生 2 次透析器凝血，可能与 LMWH 使用量不足有关；治疗组无胃肠道出血发生，对照组有 4 例胃肠道出血，差异显著；两组均无皮疹、皮肤瘙痒、发热、心悸、过敏、过敏性休克、高钾血症以及低钠血症等不良反应发生。上述结果提示，对于 HF 高出血风险患者，NM 抗凝安全性更高，这可能与 NM 半衰期短且可被透析清除相关，与前述研究结论大致吻合。

NM 于我国临床治应用时间尚短，既往本中心常规使用 LMWH、肝素拮抗鱼精蛋白等抗凝方式进行 ALSS 治疗，故本研究纳入样本量较少。此外，由于 ALSS 治疗时间较短，无法观察 NM 对于滤器寿命的影响，今后亟待扩大样本量，并于治疗前完善出血风险等级评估，进一步深入探讨 NM 抗凝于血液净化中的安全性、有效性。

4 结论

综上所述，NM 是一种安全、有效的抗凝剂，其较 LMWH 不增加行 ALSS 的 HF 患者的出血风险。

参考文献：

[1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2019, 22(2): 164-171.

[2] 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 人工肝血液净化技术临床应用专家共识(2022年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2022, 25(3): 457-468.

[3] 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.

[4] Du L, Ma Y, Zhou S, *et al*. A prognostic score for patients with acute-on-chronic liver failure treated with plasma exchange-centered artificial liver support system[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 1469.

[5] 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.

[6] 王新月, 周莉, 董金玲, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭患者应用甲磺酸萘莫司他与肝素抗凝有效性与安全性比较研究[J]. 实用肝脏病杂志, 2023, 26(6): 843-846.

[7] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2012年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2012, 5(6): 321-327.

[8] 江学成. 危重疾病严重程度评分临床应用和意义[J]. 中国危重病急救医学, 2000, 4: 195-197.

[9] 许开亮, 雷鸣, 袁维方, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭高胆红素患者疗效研究[J]. 创伤与急危重病医学, 2020, 8(2): 91-93.

[10] 张媛, 朱雨亭, 许艳艳, 等. 双重血浆分子吸附系统治疗肝衰竭高胆红素患者的疗效评价[J]. 临床和实验医学杂志, 2023, 22(10): 1069-1072.

[11] 李静, 刘俊铎, 王允彦, 等. 血浆置换联合双重血浆分子吸附系统序贯治疗终末期肝病肝功能衰竭的临床观察[J]. 空军军医大学学报, 2022, 43(4): 325-330.

[12] Arimura T, Abe M, Shiga H, *et al*. Clinical study of blood purification therapy in critical care in Japan: results from the survey research of the Japan Society for Blood Purification in Critical Care in 2013[J]. J Artif Organs, 2017, 20(3): 244-251.

[13] 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.

[14] 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.

[15] 庄冰, 叶红, 曹红娣, 等. 注射用甲磺酸萘莫司他用于血液透析抗凝治疗的多中心随机对照研究[J]. 中国血液净化, 2022, 21(10): 739-743.

[16] 丁小强, 毛永辉. 甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识[J]. 上海医学, 2024, 2024: 1-35.

（编辑：虞 瑛）