甲磺酸萘莫司他抗凝在心血管外科术后高危出血风险患者连续性肾脏替代治疗中应用

周 炜[1,2]，陶 芸[2]，韩 林[2]，徐志云[2]，李白翎[2*]，程 浩[2*]
（1. 上海市东方医院重症医学科，上海 200120；2. 海军军医大学第一附属医院心血管外科，上海 200433）

摘要：目的 探讨心血管外科术后高危出血风险患者接受连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）时使用甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂的应用效果。**方法** 纳入海军军医大学第一附属医院心血管外科 2021 年 8 月至 2022 年 4 月的心血管外科术后需接受 CRRT 且存在高危出血风险的患者 27 例，根据患者接受 CRRT 时抗凝剂的不同，将其分为抗凝组（甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂，n = 12）和无抗凝组（n = 15），对比两组治疗期间不良事件发生率及滤器使用寿命等，并进一步对照分析抗凝组治疗期间凝血指标等。**结果** 抗凝组第一套管路体外循环寿命明显长于无抗凝组［(31.82±10.84)h *vs* (21.64±12.26)h，P = 0.033］，CRRT 期间的滤器平均使用寿命亦明显长于无抗凝组（P < 0.05），且整个治疗期间未发生出血等不良事件。**结论** 在心血管外科术后高出血风险患者 CRRT 过程中，使用甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂安全且有效，能有效延长滤器使用时间，且在整个治疗期间并未增加出血事件的发生风险。

关键词：甲磺酸萘莫司他；心血管外科；连续性肾脏替代治疗
中图分类号：R973^{+}.2；R654 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2022)09-1143-05
DOI：10.13683/j.wph.2022.09.011

Effects of nafamostat mesilate anticoagulant on continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding after cardiovascular surgery

ZHOU Wei [1,2], TAO Yun [2], HAN Lin [2], XU Zhiyun[2], LI Bailing[2*], CHENG Hao[2*]
(*1. Department of Critical Care Medicine, Shanghai East Hospital, Shanghai 200120, China; 2. Department of Cardiovascular Surgery, First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients at high risk of bleeding after cardiovascular surgery undergoing continuous renal replacement therapy (CRRT). ***Methods*** Twenty-seven patients with high risk of bleeding who underwent CRRT after cardiovascular surgery in the first affiliated hospital of naval medical university from August 2021 to April 2022 were enrolled. According to the different anticoagulants, the patients were divided into anticoagulant group (nafamostat mesilate as anticoagulant, n=12) and non-anticoagulant group (n=15). The incidence of adverse events and the service life of the filter were compared between the two groups, and the coagulation indexes of the anticoagulation group during the treatment were further analyzed. ***Results*** The life of cardiopulmonary bypass through the first cannula was significantly longer than that in the non-anticoagulation group［(31.82±10.84)h *vs* (21.64±12.26)h, P=0.033］. The average service life of the filter during CRRT were also significantly longer than those in the non-anticoagulation group (P<0.05), Also, the incidence of bleeding events in the anticoagulation group was no increase throughout the treatment period. ***Conclusion*** It is safe and effective to use nafamostat mesilate as an anticoagulant in patients with high bleed risk after cardiovascular surgery during CRRT, which can effectively prolong the use time of the filter and no increase in the incidence of hemorrhagic complications.

Key words: nafamostat mesilate; cardiovascular surgery; continuous renal replacement therapy

收稿日期：2022-04-18；**修回日期：**2022-09-02
作者简介：周炜，主治医师，主治硕士，研究方向：重症医学，心脏重症。
通信作者：李白翎，主任医师，硕士，研究方向：重症医学，心脏重症。
程浩，主治医师，研究方向：胸心外科疾病的诊治。

大多心血管外科手术需体外循环辅助，且围术期需大量输血，故术后发生急性肾损伤的风险极高，其中约 2% ～ 15% 的患者需接受连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）[1]，与预后转归密切相关。CRRT 的重大局限性即需使用抗凝剂，避免滤器发生阻塞。目前，我国临床上常规选择肝素抗凝或枸橼酸钠抗凝，但存在导致血小板减少或出血等严重并发症的风险 [2-3]。

心血管外科术后部分存在高危出血风险的患者在接受 CRRT 时无法接受全身肝素给药，对于此类患者使用无抗凝方案，但滤器堵塞的风险亦较高 [4]。甲磺酸萘莫司他作为一种新型抗凝剂，是合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂，为无升压活性前列环素类似物 [5]，在日本被大量应用于 CRRT 抗凝的替代方案，但在我国应用极少。现评估甲磺酸萘莫司他在心血管外科术后高危出血风险患者 CRRT 中的抗凝效果，旨在为临床治疗提供一定参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

纳入 2021 年 8 月至 2022 年 4 月海军军医大学第一附属医院心血管外科的心血管外科术后需接受 CRRT 且存在高危出血风险的患者。纳入标准：①年龄≥ 18 岁。②研究时间在术后 48 h 内。③血小板低于 60×10^9/L 或术后早期胸液引流液较多。④临床医生根据围术期情况［如术前凝血酶原时间（prothrombin time，PT）、活化部分 PT（activated partial thromboplastin time，APTT）异常升高，术前口服华法林、阿司匹林等抗凝药物或术中存在止血困难等］，判断患者存在高危出血风险。⑤知情同意本研究并签署同意书。排除标准：①术后顽固性止血困难。②过敏体质，对本研究药物过敏者。本研究经海军军医大学第一附属医院伦理委员会批准（NO.SMMUEC2022-012）。

1.2 研究方法

根据接受 CRRT 时抗凝剂选择的不同，将纳入患者分为抗凝组和无抗凝组。抗凝组：体外循环开始前，将注射用甲磺酸萘莫司他 20 mg（10 mg/ 瓶，H20203509，江苏杜瑞制药有限公司）以 2 ～ 5 ml 的 5% 葡萄糖注射液溶解，后注入 0.9% 氯化钠注射液 500 ml 中进行管路预冲；开始治疗后，将注射用甲磺酸萘莫司他 200 mg（50 mg/ 瓶，H20203509，江苏杜瑞制药有限公司）溶于 50 ml 5% 葡萄糖注射液，按照药液 25 mg/h 滤器后持续微泵给药；治疗期间，每 4 h 抽取动脉端管路中的血液，测定激活全血凝固时间（activated clotting time of whole blood，ACT），根据 ACT 值动态调节泵入药物速率，如管路内 ACT 值延长＞初始值 120%，则泵入速度降至 12.5 mg/h，如管路内 ACT 值延长＞初始值 150%，则暂停 2 h，并进一步根据最新测量值调节泵速。无抗凝组：不添加任何抗凝药物，以 0.9% 氯化钠注射液预冲管路，治疗期间根据管路凝血状态冲洗管路和滤器。

1.3 效果观察

主要观察指标为住院死亡率，次要观察指标为不良事件、滤器使用寿命等，进一步分析接受甲磺酸萘莫司他抗凝治疗的患者治疗前后的血常规［血红蛋白（hemoglobin，Hb）、白细胞计数、血小板计数及红细胞压积（hematocrit，HCT）等］和凝血功能指标［国际标准化比值（international normalized ratio，INR）、APTT、ACT、凝血酶时间（thrombin time，TT）及纤维蛋白原等］的变化情况。

1.4 统计与方法

采用 SPSS19.0 软件分析研究数据，计量资料如符合正态分布以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，采用 t 检验，偏态分布以中位数和四分位数间距［M（IQR）］表示，使用 Wilcoxon 秩和检验；计数资料以 n（%）表示，采用 Fisher 确切概率法；组间比较使用成组 t 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

共纳入 27 例患者。抗凝组 12 例，男性 6 例，女性 6 例，平均年龄为（48.52±12.47）岁，体质量指数（body mass index，BMI）为（22.54±5.48）kg/m^2；

无抗凝组 15 例，男性 7 例，女性 8 例，平均年龄为（54.07±11.62）岁，BMI 为（22.32±4.01）kg/m^2。两组性别、年龄、体质量指数等基线资料差异无统计学意义（$P > 0.05$），具有可比性。见表 1。

2.2 两组临床结果对比

抗凝组出血事件明显低于无抗凝组（0% *vs* 13.33%），但 $P > 0.005$，两组治疗期间均未发生过敏反应或高血钾事件；整个 CRRT 期间，抗凝组第一套管路体外循环寿命明显长于无抗凝治疗组［(31.82±10.84)h *vs* (21.64±12.26)h，$P = 0.033$］，滤器平均使用寿命也明显优于无抗凝组（$P < 0.05$），虽然抗凝组院内死亡率低于无抗凝组，但两组数据差异无统计学意义（16.67% *vs* 33.3%，$P = 0.408$）。见表 2。

2.3 抗凝组的血常规、凝血功能指标治疗前后对比

整个治疗后，抗凝组的血常规指标（如 Hb、红细胞计数、血小板计数等）和凝血功能指标（如 INR、APTT 及 ACT 等）较治疗前差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。见表 3、4。

3 讨论

在重症疾病治疗领域中，经常使用 CRRT 对肾功能衰竭的患者进行液体管理，其可将体内有害物质及代谢产物清除，保持机体酸碱度及电解质平衡，从而维持机体内环境稳定，利于危重患者病情恢复[6]。对于血流动力学不稳定的患者，从“间歇性”到“连续性”的肾脏替代治疗变化过程是必然的，此时就需合适的抗凝剂以延长滤器使用寿命，尽可能降低治疗期间出血事件等并发症的发生率。

心血管外科手术大多需体外循环辅助及肝素化，围术期极易发生高危出血，当出现急性肾损伤需行 CRRT 治疗时，最常见的导致治疗中断的原因即体外循环管路凝血，这不仅降低了疗效，亦增加了治疗

表 1 两组基线资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics between the two groups

变量	抗凝组（n=12）	无抗凝组（n=15）	χ^2/t值	P值
性别（男/女）/n（%）	6（50.00）/6（50.00）	7（46.67）/8（53.33）	–	1.000
年龄/岁	48.52±12.47	54.07±11.62	1.194	0.244
BMI/kg·m^{-2}	22.54±5.48	22.32±4.01	0.121	0.905
高血压/n（%）	2（16.67）	4（26.67）	–	0.662
尿素氮/μmol·L^{-1}	17.52±2.31	18.31±2.18	0.911	0.371
白蛋白/g·L^{-1}	39.21±4.17	38.55±4.53	0.389	0.700
血肌酐/μmol·L^{-1}	256.45±68.21	268.34±56.23	0.497	0.624
白细胞计数/×10^{12}·L^{-1}	14.56±4.68	13.88±3.68	0.427	0.673
胆红素/μmol·L^{-1}	15.34±6.28	17.32±8.18	0.690	0.496
脑钠肽/pg·ml^{-1}	234.34±46.54	223.12±65.34	0.501	0.621

表 2 两组临床结果对比

Table 2 Comparison of clinical results between the two groups

变量	抗凝组（n=12）	无抗凝组（n=15）	χ^2/t值	P值
不良事件/n（%）	–	–	–	–
出血事件	0（0）	2（13.33）	–	0.487
第一套管路体外循环寿命/h	31.82±10.84	21.64±12.26	2.255	0.033
滤器平均使用寿命/h	18.62±2.44	15.44±2.84	3.074	0.005
滤器平均更换次数/次	14.50±6.50	17.60±7.20	1.160	0.257
院内死亡率/n（%）	2（16.67）	5（33.33）	–	0.408

表 3 抗凝组血常规变化

Table 3 Changes of blood routine in anticoagulation group

变量	治疗前	治疗后	*t*值	*P*值
Hb/g·L^{-1}	94.56±15.86	93.58±12.80	0.167	0.869
HCT/%	28.42±12.24	27.34±13.46	0.206	0.839
红细胞计数/×10^{12}·L^{-1}	2.54±0.78	2.32±0.68	0.736	0.469
白细胞计数/×10^{12}·L^{-1}	14.56±4.68	15.78±0.56	0.897	0.380
中性粒细胞分类/%	87.52±2.31	88.31±2.18	0.862	0.398
血小板计数/×10^{12}·L^{-1}	49.21±15.17	48.55±14.53	0.109	0.914

表 4 抗凝组凝血功能变化

Table 4 Coagulation function changes in anticoagulation group

变量	治疗前	治疗12 h	治疗24 h	*F*值	*P*值
PT/s	14.01±1.82	15.79±2.37	14.12±2.03	2.744	0.079
INR	1.36±0.14	1.39±0.23	1.38±0.17	0.083	0.921
APTT/s	58.46±14.26	59.48±12.24	57.42±14.46	0.068	0.934
TT/s	17.56±5.27	18.62±4.52	18.70±2.44	0.269	0.766
ACT/s	142.12±15.24	145.22±9.45	146.26±8.78	0.419	0.661
纤维蛋白原/g·L^{-1}	3.07±2.14	2.67±2.57	3.36±1.94	0.289	0.751

注：此统计是对3组数据对比分析得到的*F*值；多组间总体比较，得到*P*>0.05，差异无统计学意义

Note: this statistic was *F* value obtained by comparative analysis of three groups of data; the overall comparison among multiple groups showed *P*>0.05, and the difference was not statistically significant

成本[7]。另外，肝素等抗凝剂极易由于剂量过大而导致出血性并发症的发生。现阶段对于存在高危出血风险的患者，枸橼酸被推荐为首选抗凝剂[8]，但长时间使用亦会带来相关代谢性并发症，尤其以低钙血症、代谢性酸中毒为主[9-10]，进一步加重患者病情。因此，我院采购部自2021年8月根据临床需求，临时引进了甲磺酸萘莫司他作为心血管外科术后高危出血风险患者行CRRT的抗凝剂。相关研究显示，对于有出血倾向的重症患者及术后患者，甲磺酸萘莫司他较肝素抗凝能有效降低出血性并发症发生风险，从原来的64%降至4%[11]。尤其对于心血管外科术后的患者，使用甲磺酸萘莫司他较肝素作为抗凝剂时出血性并发症明显减少[12]。本研究中，我们亦发现对于心血管外科术后存在高危出血风险并行CRRT的患者，将甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂组在整个治疗期间并未导致出血事件的发生。

重症患者需行CRRT治疗时，病情一般相对较重，经济压力亦较大，更好的抗凝剂可有效改善滤器凝血，延长滤器使用时间，从而降低治疗成本。本研究中，使用甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂时，第1套滤器的使用时间明显长于无抗凝组；整个CRRT期间，滤器平均使用寿命明显长于无抗凝组，从而有效降低了滤器更换频率，节约患者医疗费用。心血管外科术后患者由于体外循环、术后抗凝需要等行CRRT时，应关注其凝血功能。故本研究中，我们进一步监测了抗凝组治疗期间血常规和凝血功能指标，结果显示，相关指标在12 h、24 h的监测值及初始值未见明显改变，这主要得益于甲磺酸萘莫司他超短的半衰期（8 min），进入体内后由肝脏的羧酸酯酶迅速分解，亦通过透析或滤过被清除，仅在体外循环回路内发挥抗凝作用[11]，故可作为心血管外科术后高危出血风险患者CRRT理想的抗凝剂。

相关研究显示，甲磺酸萘莫司他的常见不良反应为高钾血症和过敏反应[12-13]，但在本研究中，可能由于样本量较小，暂未发生不良事件，当然，这亦是本研究的局限因素之一，且未与枸橼酸作为对

照开展研究，希望今后能开展大样本量、与枸橼酸作为对照的研究。

4 结论

综上所述，心血管外科术后高出血风险患者CRRT过程中使用甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂安全且有效，不仅能有效延长滤器使用时间，且在整个治疗期间并未导致出血事件的发生。

参考文献：

[1] D'Onofrio A, Cruz D, Bolgan I, *et al*. RIFLE criteria for cardiac surgery-associated acute kidney injury: risk factors and outcome[J]. Congest Heart Fail, 2010, 16(Suppl 1): S32-S36.

[2] Webb AR, Mythen MG, Jacobson D, *et al*. Maintaining blood flow in the extracorporeal circuit: Hemostasis and anticoagulation[J]. Intensive Care Med, 1995, 21(1): 84-93.

[3] van de Wetering J, Westendorp RG, van der Hoeven JG, *et al*. Heparin use in continuous renal replacement procedures: the struggle between filter coagulation and patient hemorrhage[J]. J Am Soc Nephrol, 1996, 7(1): 145-150.

[4] Tan HK, Baldwin I, Bellomo R. Continuous veno-venous hemofiltration without anticoagulation in high-risk patients[J]. Intensive Care Med, 2000, 26(11): 1652-1657.

[5] Aoyama T, Ino Y, Ozeki M, *et al*. Pharmacological studies of FUT-175, nafamstat mesylate. I. Inhibition of protease activity in *in vitro* and *in vivo* experiments[J]. Jpn J Pharmacol, 1984, 35(3): 203-227.

[6] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 32.

[7] Fernández SN, Santiago MJ, López-Herce J, *et al*. Citrate anticoagulation for CRRT in children: comparison with heparin[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 786301.

[8] Kidney Disease: Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. Kidney Int Suppl, 2012, 2(1): 1-138.

[9] Okuda A, Uchino S, Shibasaki T, *et al*. Experience of the continuous hemodialysis with citrate anticoagulation[J]. Nihon Shuchu Chiryo Igakukai Zasshi, 2013, 20(4): 653-654.

[10] Bianchi NA, Altarelli M, Eckert P, *et al*. Complications of regional citrate anticoagulation for continuous renal replacement therapy: an observational study[J]. Blood Purif, 2020, 49(5): 567-575.

[11] Ohtake Y, Hirasawa H, Sugai T, *et al*. Nafamostat mesylate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration[J]. Contrib Nephrol, 1991, 93: 215-217.

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

[13] Kim HS, Lee KE, Oh JH, *et al*. Cardiac arrest caused by nafamostat mesilate[J]. Kidney Res Clin Pract, 2016, 35(3): 187-189.

（编辑：虞 瑛）