甲磺酸萘莫司他用于维持性血液透析合并肝素诱导血小板减少症 1 例并文献复习

朱羽佳[1,2]，王雪洁[2]，王子秋[2]，杜 雯[1,2]，杨振华[1]，高琛妮[1,2]*
（1. 上海交通大学医学院附属瑞金医院肾脏内科，上海 200025；2. 上海交通大学医学院附属瑞金医院卢湾分院肾脏内科，上海 200020）

摘要：回顾性分析我院 1 例维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）患者临床资料，患者为老年女性，使用低分子肝素抗凝后出现血小板计数（platelet count，PLT）明显降低，考虑肝素诱导血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT），免疫比浊法检测 HIT 抗体结果阳性。患者使用甲磺酸萘莫司他抗凝后，PLT 恢复正常。4 个月后，随访 PLT 稳定。该病例提示甲磺酸萘莫司他可作为合并 HIT 的 MHD 患者的抗凝新选择。

关键词：甲磺酸萘莫司他；维持性血液透析；肝素诱导血小板减少症
中图分类号：R692.5 **文献标志码：**A **文章编号：**1672-9188(2025)06-0629-003
引用：朱羽佳, 王雪洁, 王子秋, 等. 甲磺酸萘莫司他用于维持性血液透析合并肝素诱导血小板减少症 1 例并文献复习[J]. 世界临床药物, 2025, 46(6): 629-631. DOI：10.13683/j.wph.2025.06.015

Application of nafamostat mesilate in a maintenance hemodialysis patient with heparin-induced thrombocytopenia: a case report and review of literature

ZHU Yujia[1,2], WANG Xuejie[2], WANG Ziqiu[2], DU Wen[1,2], YANG Zhenhua[1], GAO Chenni[1,2]*
(*1. Department of Nephrology, Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200025, China; 2. Department of Nephrology, Luwan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200020, China*)

Key words: nafamostat mesilate; maintenance hemodialysis; heparin-induced thrombocytopenia

目前，终末期肾病（end-stage renal disease，ESRD）全球发病率、患病率均呈快速增长趋势。作为 ESRD 的主要治疗方式，维持性血液透析（maintenance hemodialysis，MHD）患者常需使用肝素类抗凝剂，但其可能引发肝素诱导血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT），表现为血小板计数（platelet count，PLT）降低、血栓形成风险增加，严重影响预后。甲磺酸萘莫司他可直接抑凝血因子、凝血酶、激肽释放酶及血纤维蛋白溶酶，亦具有抑制血小板活化和聚集的作用，可用于有高危出血风险 MHD 患者的治疗。为提高对该疾病的认识，现报道 1 例使用 NM 抗凝的 MHD 合并 HIT 患者的临床资料，并对相关文献进行分析。

1 病历资料

患者，女，79 岁，因“MHD 1 月余，发现 MHD 后血小板计数降低 3 周”，于 2024 年 7 月 12 日收入我院肾脏内科。患者于 1 个多月前因血清肌酐（serum creatinine，Scr）升高伴尿量减少于外院就诊，确诊“原发性肾小球肾炎，慢性肾脏病 5 期”。2024 年 5 月 22 日，行右侧颈内半永久血透管置管及左前臂内瘘成形术，开始接受 MHD 并使用普通肝素抗凝。7 月初，常规检查时发现 MHD 后 PLT 降低明显。7 月 8 日、10 日，分别使用依诺

收稿日期：2024-12-28；**修回日期：**2025-04-12
作者简介：朱羽佳，主管护师，研究方向：肾内科疾病诊治。
通信作者：高琛妮，副主任医师，研究方向：肾内科疾病诊治。

肝素钠、磺达肝癸钠抗凝，两次 MHD 前后 PLT 分别为 129×10^9/L、60×10^9/L，以及 113×10^9/L、50×10^9/L。患者遂至我院进一步就诊。患者有高血压病史数年（予苯磺酸氨氯地平），否认糖尿病、冠状动脉粥样硬化性心脏病、乙型肝炎、结核病史；否认过敏史；否认吸烟、饮酒史。

入院体格检查：神情，精神可，血压 147/80 mmHg。全身皮肤未见瘀斑瘀点，左前臂内瘘处可及震颤。双下肢等粗，未见明显浮肿。入院后实验室检查：白细胞计数 5.31×10^9/L，PLT 100×10^9/L，血红蛋白 121 g/L；活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time，APTT）24.5 s，凝血酶时间 19.2 s，凝血酶原时间 12.2 s，纤维蛋白原 3.76 g/L，D- 二聚体 2.84 mg/L；Scr 483.2 μmol/L，尿酸 324.2 μmol/L。双下肢动静脉多普勒超声检查未见明显血栓形成。

2 诊治经过

患者入院后继续予 MHD 治疗。7 月 13 日，行 MHD 治疗时予甲磺酸萘莫司他抗凝，预冲剂量 30 mg，追加剂量 30 mg/h。7 月 15 日，复查 PLT 179×10^9/L。7 月 17 日，行 MHD 治疗时予相同剂量甲磺酸萘莫司他抗凝，MHD 前后的 PLT 分别为 207×10^9/L、112×10^9/L。7 月 20 日，行 MHD 治疗时使用那屈肝素钙 2 000 IU 抗凝，期间 0.9% 氯化钠注射液 200 ml 冲管 1 次，MHD 前后的 PLT 分别为 182×10^9/L、58×10^9/L。患者 4T 评分为 6 分，7 月 20 日回报免疫比浊法检测 HIT 抗体结果呈阳性，1.1 U/ml（阴性为＜ 1.0 U/m），HIT 诊断明确。7 月 24 日，行 MHD 治疗时继续予甲磺酸萘莫司他抗凝，MHD 前后的 PLT 分别为 142×10^9/L、124×10^9/L。变化趋势详见图 1。

住院期间，复查凝血功能处于正常范围，MHD 过程顺利，无透析器或管路凝血，血小板计数稳定，遂予以出院，回当地继续 MHD 治疗。4 个月后进行电话随访，患者继续以甲磺酸萘莫司他为抗凝剂进行一周 2 次的 MHD 治疗，MHD 前后的 PLT 维持稳定。

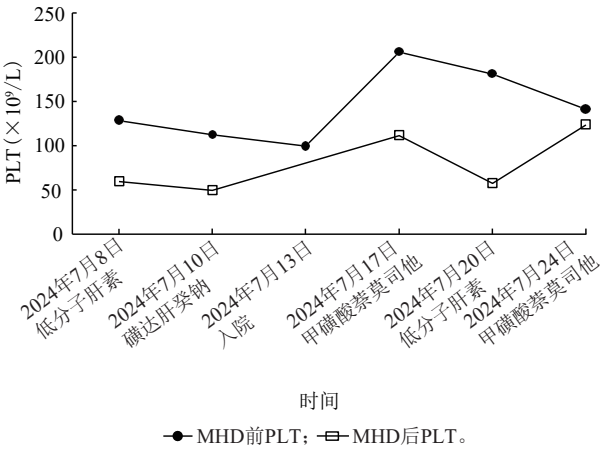


图 1 MHD 前后使用不同抗凝剂时患者 PLT 变化
Figure 1 Changes of PLT in patients using different anticoagulants before and after MHD

3 讨论

肝素、低分子肝素是目前 MHD 患者最常用的抗凝药物，而 HIT 则是肝素相关最严重的药物不良反应之一。HIT 根据发病机制可分为Ⅰ型和Ⅱ型：Ⅰ型为良性过程，表现为 PLT 轻度减少，一般不低于 100×10^9/L，与免疫介导无关，不合并血栓栓塞事件；Ⅱ型则与免疫相关，肝素分子结合血小板因子（platelet factor，PF）4 形成免疫复合物，并激活血小板[1]，促使凝血酶释放，增加血栓栓塞事件发生风险[2]。

HIT 可发生于肝素暴露后的任何时间，包括 MHD 开始时或规律 MHD 一段时间后，但对于既往未接受过肝素治疗的患者，开始 MHD 的数周内发生 HIT 的风险更大[3]，发生率可高达 8%[4]。对于 MHD 后出现不明原因的 PLT 下降，或发生血栓栓塞事件的患者，都需考虑 HIT 的可能。4T 评分可作为 HIT 初步筛查工具[5]，确诊则依靠实验室检测 PF4/ 肝素免疫复合物（即 HIT 抗体）。

本例患者在接受 MHD 治疗前无肝素或低分子肝素用药史；MHD 治疗开始约 1 个月后，观察到 PLT 下降，特别是在使用低分子肝素进行抗凝治疗后，HIT 症状更为显著。经临床评估，患者 4T 评

分为 6 分，同时 HIT 抗体检测呈阳性，符合Ⅱ型肝素诱导性 HIT 诊断标准。

HIT 的临床处理首要应立即停用所有肝素类制剂，同时需选择适当的替代抗凝方案以防止血栓事件发生。目前，尚缺乏直接比较性研究评估非肝素类抗凝药物在需行肾脏替代治疗的 HIT 患者中的安全性和疗效。临床常用的肝素替代抗凝药物主要包括：阿加曲班（直接凝血酶抑制剂）、比伐卢定（凝血酶特异性抑制剂）、达那肝素（类肝素物质）以及磺达肝癸钠（Xa 因子抑制剂）等 [6]。

甲磺酸萘莫司他是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂，抑制凝血酶、Ⅶa、Ⅹa 和Ⅻa 因子活性，半衰期仅为 5 ～ 8 min，可在体外循环中发挥局部抗凝作用，适用于出血风险高及活动性出血的患者 [7]。甲磺酸萘莫司他可用于高出血风险的 MHD 患者，进行 MHD 后体内 APTT 无明显延长，具有良好安全性 [8]。对于需接受双重血浆分子吸附系统治疗的肝衰竭合并高胆红素血症患者，采用甲磺酸萘莫司他抗凝相比低分子肝素能更有效地降低出血风险 [9]。甲磺酸萘莫司他还具有抗血小板活性作用，可抑制血小板聚集并加速聚集血小板解聚 [10]。研究 [11] 显示，对于合并Ⅱ型 HIT 的 MHD 患者，使用甲磺酸纳莫他酯代替肝素作为抗凝剂，虽在完全预防 HIT 相关 PLT 减少及体外循环凝血方面存在局限，但临床疗效较佳。庞韦等 [12] 曾报道，将甲磺酸萘莫司他用于接受连续性肾脏替代治疗（continuous renal replacement therapy，CRRT）的 HIT 患者的抗凝，在 CRRT 治疗 2 周后 PLT 恢复正常。

4 结语

本报道是国内首个新型抗凝药物甲磺酸萘莫司他用于合并 HIT 的老年 MHD 患者的案例，随访 4 个月仍有较好的安全性及有效性，证实该方案值得推广。为进一步验证甲磺酸萘莫司他在合并 HIT 的 MHD 患者中的临床应用价值，未来期望开展更大样本量、更高质量的临床研究。

参考文献：

[1] AREPALLY GM, CINES DB. Pathogenesis of heparin-induced thrombocytopenia[J]. Transl Res, 2020, 225: 131-140.

[2] LINKINS LA, DANS AL, MOORES LK, *et al*. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American college of chest physicians evidence - based clinical practice guidelines[J]. Chest, 2012, 141(2 Suppl): e495S-e530S.

[3] POLLAK U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: review of the literature and alternative anticoagulants[J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(10): 1608-1622.

[4] 黄馥菡, 施向东. 100例尿毒症血液透析患者肝素诱导的血小板减少症发病率及临床特点[J]. 浙江实用医学, 2011, 16(4): 259-261.

[5] SAMHOURI Y, TELFAH M, KOUIDES R, *et al*. Utilization of 4T score to determine the pretest probability of heparin-induced thrombocytopenia in a community hospital in upstate New York[J]. J Community Hosp Intern Med Perspect, 2016, 6(4): 32522.

[6] HAMADI R, SAKR F, ARIDI H, *et al*. Heparin-induced thrombocytopenia in chronic hemodialysis patients[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2023, 29: 1-11.

[7] 胡家昌, 谢烨卿, 沈波, 等. 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, 47(3): 129-144.

[8] 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.

[9] 郭玥, 段连香, 刘文瑞, 等. 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[J]. 世界临床药物, 2024, 45(4): 397-402.

[10] MIYATA M, SHIRAKAWA T, ACHARYA B, *et al*. Effects of nafamostat mesilate on ADP-induced platelet aggregation and disaggregation in hemodialysis patients[J]. ASAIO J, 2006, 52(3): 272-275..

[11] TAKAHASHI H, MUTO S, NAKAZAWA E, *et al*. Combined treatment with nafamostat mesilate and aspirin prevents heparin-induced thrombocytopenia in a hemodialysis patient[J]. Clin Nephrol, 2003, 59(6): 458-462..

[12] 庞韦, 葛勤敏. 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[J]. 世界临床药物, 2023, 44(10): 1090-1093.

（编辑：虞 瑛）