

甲磺酸萘莫司他在尿毒症患者不同稀释方式连续性静脉-静脉血液滤过治疗中的抗凝效果评价^Δ

沈莉^{1*}, 张尧¹, 王军², 朱虹², 覃勇², 汤跃武², 杜妮^{2#}(1. 重庆大学附属三峡医院药学部, 重庆 404010; 2. 重庆大学附属三峡医院肾病学科, 重庆 404010)

中图分类号 R969.4; R692.5 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)03-0350-06
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.13



摘要 目的 评价甲磺酸萘莫司他(NM)在高出血风险尿毒症患者不同稀释方式(前/后稀释)连续性静脉-静脉血液滤过(CVVH)治疗中的抗凝有效性及安全性。方法 选取2023年7月至2024年9月在重庆大学附属三峡医院肾病学科行CVVH治疗的高出血风险尿毒症患者130例,按随机数字表法分为前稀释组和后稀释组,每组65例。2组患者均在NM抗凝下接受CVVH治疗,前稀释组采用前稀释置换方式,后稀释组采用后稀释置换方式。比较2组患者滤器及透析管路静脉壶的凝血情况、压力情况及使用时长,CVVH治疗1、4、7 h时肝素泵前、滤器后及治疗结束20 min时外周静脉血凝血酶原时间(PT)、凝血酶原时间国际标准化比值(P_T-INR)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)的变化情况,单室尿素清除指数(spKt/V)、 β_2 -微球蛋白(β_2 -MG)清除率以及药物不良反应发生率。结果 前、后稀释组各有60例患者完成研究。后稀释组患者滤器和静脉壶Ⅱ~Ⅲ级凝血发生率、跨膜压和静脉压报警干预人数均显著高于或多于前稀释组($P < 0.05$),滤器和透析管路使用时间均显著短于前稀释组($P < 0.05$)。后稀释组患者CVVH治疗1、4、7 h时的肝素泵前APTT以及滤器后PT、APTT均显著长于前稀释组($P < 0.001$);2组患者治疗结束20 min时的PT、P_T-INR、APTT、FIB差异均无统计学意义($P > 0.05$)。后稀释组患者的spKt/V、 β_2 -MG清除率均显著高于前稀释组($P < 0.001$)。2组患者药物不良反应发生率的差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 NM作为抗凝剂应用于高出血风险尿毒症患者CVVH治疗时,后稀释方式相较于前稀释方式,滤器及透析管路静脉壶的凝血发生率更高,滤器和透析管路使用时间更短,对体外抗凝影响更大,但具有更高的溶质清除率。临床上可根据患者的不同治疗需求选择CVVH的不同稀释方式。

关键词 甲磺酸萘莫司他;连续性静脉-静脉血液滤过;置换液稀释方式;连续性肾脏替代治疗;抗凝;出血风险;尿毒症

Evaluation of the anticoagulant effect of nafamostat mesylate in continuous veno-venous hemofiltration with different dilution methods for uremic patients

SHEN Li¹, ZHANG Yao¹, WANG Jun², ZHU Hong², QIN Yong², TANG Yuewu², DU Ni²(1. Dept. of Pharmacy, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404010, China; 2. Dept. of Nephrology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404010, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To evaluate the anticoagulant efficacy and safety of nafamostat mesylate (NM) in the treatment of uremic patients at high risk of bleeding undergoing continuous veno-venous hemofiltration (CVVH) with different methods (pre-dilution and post-dilution). **METHODS** A total of 130 uremic patients at high risk of bleeding who underwent CVVH treatment in the nephrology department of Chongqing University Three Gorges Hospital from July 2023 to September 2024 were selected. They were divided into pre-dilution group and post-dilution group according to the random number table method, with 65 cases in each group. Both groups of patients received CVVH treatment under NM anticoagulation. The pre-dilution group adopted the pre-dilution replacement method, while the post-dilution group adopted the post-dilution replacement method. The coagulation, pressure, and usage duration of the filter and dialysis circuit venous reservoirs were compared between the two groups. The changes in prothrombin time (PT), prothrombin time-international normalized ratio (PT-INR), activated partial thromboplastin time (APTT), and fibrinogen (FIB) in the peripheral venous blood before the heparin pump and after the filter at 1, 4 and 7 h of CVVH treatment, as well as 20 min after the end of treatment, were compared between the two groups. The single-compartment urea clearance rate (spKt/V), β_2 -microglobulin (β_2 -MG) clearance rate and the incidence of adverse reactions were compared between the two groups. **RESULTS** Both the pre-

^Δ 基金项目 重庆市技术创新与应用发展专项面上项目(No. cstc2024jcsx-kjfpX0021);重庆市万州区科卫联合医学科研项目(No. wzstc-kw2023002)

* 第一作者 主管药师。研究方向:临床药学。E-mail: Shenli122913@163.com

通信作者 主治医师,硕士。研究方向:肾脏病学。E-mail: duni2007@foxmail.com

dilution and post-dilution groups had 60 patients who completed the study. The incidence of grade II - III coagulation of the filter and venous reservoirs, as well as the number of patients with transmembrane and venous pressure alarm intervention in the post-dilution group were significantly higher or more than those in the pre-dilution group ($P < 0.05$), while usage time of the filter and the pipeline in the post-dilution group was significantly shorter than that in the pre-dilution group ($P < 0.05$). The APTT values before the heparin pump as well as PT and APTT values after the filter at 1 h, 4 h, and 7 h of CVVH treatment in the post-dilution group were significantly higher than those in the pre-dilution group ($P < 0.001$). There were no significant differences in PT, PT-INR, APTT and FIB between the two groups of patients 20 min after the end of treatment ($P > 0.05$). The spKt/v and β_2 -MG clearance rates in the post-dilution group were significantly higher than those in the pre-dilution group ($P < 0.001$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **CONCLUSIONS** When NM is used as an anticoagulant in the CVVH treatment of uremic patients at high risk of bleeding, compared with the pre-dilution treatment method, the post-dilution treatment method has a higher incidence of filter and dialysis tubing venous reservoir, a shorter usage time of the filter and pipeline, and a greater impact on extracorporeal coagulation, but has a higher solute clearance rate. Clinically, different dilution methods can be selected according to the different treatment needs of patients.

KEYWORDS nafamostat mesylate; continuous veno-venous hemofiltration; dilution method of replacement fluid; continuous renal replacement therapy; anticoagulation; bleeding risk; uremia

连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)是救治危重症患者的关键技术之一。其通过持续清除代谢废物、调节内环境稳定,对急性肾损伤及多器官功能障碍综合征的治疗具有重要作用。连续性静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)因操作简便、血流动力学稳定,成为最常用的CRRT模式^[1]。目前,体外循环凝血是CRRT实施中的主要挑战之一,频繁的凝血不仅会缩短滤器寿命、增加治疗成本,还可能影响疗效并导致患者血液损失^[2]。因此,抗凝策略的合理选择至关重要,应综合考虑抗凝药物选择和技术参数(如置换液稀释方式)等因素。传统抗凝剂(如肝素和枸橼酸)在临床应用中存在局限性,如代谢并发症、出血风险等^[3]。以往采用传统抗凝剂进行CVVH治疗的相关研究表明,置换液的不同稀释方式(前/后稀释)具有不同的治疗特性——前稀释可减少血流阻力、降低抗凝剂用量,但溶质清除率较低;后稀释虽溶质清除率高,但易因血液浓缩增加凝血风险,因此需要更大剂量的抗凝剂^[4]。甲磺酸萘莫司他(nafamostat mesilate, NM)作为一种短效、高选择性的丝氨酸蛋白酶抑制剂,因半衰期短(仅8 min)、体外抗凝效果显著且全身出血风险低,逐渐成为高出血风险患者的优选抗凝剂^[5]。目前,NM在不同稀释方式CVVH中的抗凝有效性及安全性尚缺乏系统研究,尤其缺乏中国人群的前瞻性研究数据。基于此,本研究拟通过一项随机对照试验,系统评价NM在前稀释和后稀释CVVH治疗中的抗凝应用情况,旨在为高出血风险的尿毒症患者提供个体化抗凝方案,并为CRRT精准化治疗提供循证依据。

1 资料与方法

1.1 样本量估算

本研究使用PASS 15.0软件估算所需样本量,参考重庆大学附属三峡医院(以下简称“我院”)肾病学科血液净化中心前、后稀释CVVH顺利完成的患者比例(分

别为99.9%、85.0%),设定检验水准 α 为0.025、检验效能为0.8,计算得每组需纳入59例患者,2组共118例;同时,考虑研究中10%的脱落率,最终确定纳入130例患者,以保证研究具备足够的统计效能。

1.2 纳排标准

本研究的纳入标准为:(1)年龄18~80岁;(2)慢性肾脏病5期且已行规律血液透析;(3)CVVH已治疗8 h;(4)符合出血风险标准(满足以下任意1项)——血小板计数(platelet count, PLT) $< 100 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) $> 60 \text{ s}$ 、凝血酶原时间国际标准化比值(prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR) > 2.0 、存在活动性出血、近48 h内做过手术^[6];(5)自愿参与本研究并签署知情同意书。本研究的排除标准为:(1)PT-INR > 2.5 或PLT $< 20 \times 10^9 \text{ L}^{-1}$ 或严重活动性出血者;(2)肝衰竭、不可逆性呼吸衰竭、重度脑水肿伴有脑疝等危重症患者;(3)同时接受其他抗凝治疗者;(4)CVVH治疗期间输注红细胞/新鲜冰冻血浆/血小板者;(5)对NM过敏者;(6)妊娠期或哺乳期女性。本研究经我院医学伦理委员会审核批准[审查意见号为2023年科研第(65)号]。

1.3 研究对象

将2023年7月至2024年9月于我院肾病学科接受CVVH治疗的高出血风险尿毒症患者130例,按照随机数字表法分为前稀释组与后稀释组,各65例。

1.4 治疗方法

1.4.1 CVVH治疗

所有患者使用的CRRT机均为贝朗Diapact CRRT持续血液净化机(德国贝朗公司),治疗模式为CVVH。采用膜面积 1.5 m^2 的Acute-M型聚砜膜滤器,配套Diapact 7210657型透析管路实施血液净化操作;血管通路均采用股静脉留置GDHK-1325型Gamcath双腔导管,血流量为180 mL/h。置换液为成品含钙置换液;体外抗

凝剂为注射用甲磺酸萘莫司他(江苏杜瑞制药有限公司,国药准字H20203509,规格50 mg)。所有CVVH治疗操作均由血液净化专科护士完成。

前、后稀释组患者的置换液分别在滤器前、后输入,分别经三通输液管从血液透析管路动、静脉壶输入,输注速率均为2 L/h。2组治疗前均采用NM预冲溶液预冲体外循环管道和滤器;治疗开始后将NM抗凝溶液以30 mg/h的维持剂量持续经肝素泵泵入,直至治疗结束。

1.4.2 NM预冲和抗凝溶液的配制

(1)NM预冲溶液的配制:取50 mg NM,用20 mL无菌注射器抽吸5%葡萄糖注射液5 mL溶解;取配制好的溶液2 mL(含NM 20 mg)加入0.9%氯化钠注射液500 mL中,配制成NM 0.9%氯化钠预冲溶液(NM质量浓度为0.04 mg/mL)。

(2)NM抗凝溶液的配制:取200 mg NM,用20 mL无菌注射器抽吸5%葡萄糖注射液20 mL溶解,配制成NM抗凝溶液(NM质量浓度为10 mg/mL)。

1.5 观察指标

1.5.1 患者基线资料

CVVH治疗前,收集并比较2组患者的年龄、性别、血压、APTT、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、PT-INR、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)等基线资料。

1.5.2 滤器/静脉壶凝血情况、压力情况及使用时长

CVVH治疗结束时,统计2组患者滤器及血液透析管路静脉壶的凝血情况。滤器和静脉壶凝血分级标准^[6]详见表1。将滤器和静脉壶0~I级凝血定义为有效抗凝^[7];滤器及静脉壶II级及以上凝血定义为凝血事件。同时,统计2组患者跨膜压/静脉压报警干预人数及滤器/透析管路使用时间。

表1 滤器和静脉壶凝血分级标准

凝血分级	滤器凝血情况	静脉壶凝血情况
0级	无凝血	无凝血
I级	凝血不超过50%	无凝血
II级	凝血超过50%	有血块
III级	凝血超过90%	有大血块

1.5.3 凝血指标

于CVVH治疗前和治疗1、4、7 h时分别从肝素泵前、滤器后采集患者血液样本(采血点详见图1、图2),并于治疗结束20 min时从患者外周静脉采集血液样本,检测并记录血液中PT、PT-INR、APTT、FIB值。

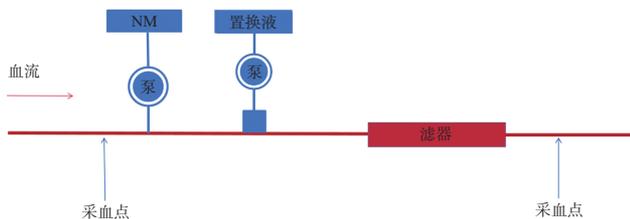


图1 前稀释组患者的肝素泵前及滤器后采血点

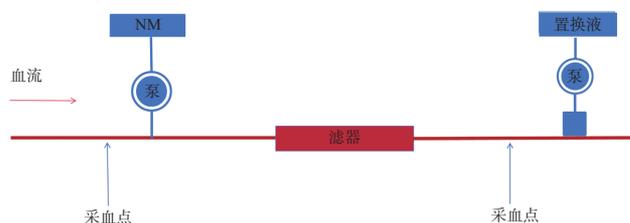


图2 后稀释组患者的肝素泵前及滤器后采血点

1.5.4 透析充分性指标

采用单室尿素清除指数(spKt/V)评估CVVH治疗对小分子溶质的清除水平,采用 β_2 -微球蛋白(β_2 -microglobulin, β_2 -MG)清除率评估CVVH治疗对中分子毒素的清除水平^[7]。spKt/V = $-\ln(R - 0.008t) + (4 - 3.5R) \times ABW/BW$ 。上式中,R为透析后尿素氮/透析前尿素氮比值,t为治疗时间(h),ABW为超滤量(L),BW为透析后患者体重(kg)。在CVVH治疗前、治疗结束时分别采集患者外周静脉血,检测血液中尿素氮及 β_2 -MG含量,记录患者治疗时间、超滤量、体重,计算spKt/V及 β_2 -MG清除率。

1.5.5 药物不良反应

观察并记录2组患者CVVH治疗过程中出血、过敏、高钾血症、心律失常等药物不良反应的发生情况。

1.6 统计分析

采用SPSS 31.0软件进行数据分析。符合正态分布的连续变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本t检验,组内比较采用配对样本t检验;非正态分布的连续变量以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验,组内比较采用Wilcoxon符号秩检验;2组患者在不同时间点的数据比较采用重复测量方差分析(组别为组间因素、时间为重复测量因素),对显著效应的事后两两比较采用Bonferroni法校正。分类变量以例数或率(%)表示,采用卡方检验或Fisher精确检验进行组间比较。检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

2 结果

2.1 2组患者基线资料比较

研究期间,前稀释组有5例患者脱落(4例患者住院随访期间撤回知情同意,拒绝继续参与研究;1例患者因低血压不能耐受CVVH治疗而退出研究),后稀释组有5例患者脱落(均为住院随访期间撤回知情同意,拒绝继续参与研究)。最终120例患者完成本研究,其中前稀释组60例、后稀释组60例。2组患者的年龄、血压、性别、出血病例数、超滤率、肝肾功能指标、血红蛋白、血小板、血脂指标、凝血指标等基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。结果详见表2。

2.2 2组患者滤器/静脉壶凝血情况、压力情况及使用时间比较

后稀释组患者滤器II~III级凝血发生率、静脉壶II~III级凝血发生率、跨膜压报警干预人数、静脉压报警干预人数均显著高于或多于前稀释组($P < 0.05$),滤

表2 2组患者基线资料比较

指标	前稀释组(n=65)	后稀释组(n=65)	<i>t</i> / <i>Z</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
年龄[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]/岁	61.00(53.50, 68.00)	63.00(59.00, 69.00)	1.821	0.069
收缩压[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]/mmHg	135.00(128.00, 149.00)	138.00(128.00, 151.50)	0.976	0.329
舒张压[M(<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]/mmHg	85.00(80.00, 93.00)	86.00(80.50, 93.00)	0.417	0.676
性别/例(%)			0.135	0.714
女	24(36.92)	22(33.85)		
男	41(63.08)	43(66.15)		
出血病例/例(%)			0.085	0.770
胃肠道出血	59(90.77)	58(89.23)		
颅内出血	6(9.23)	7(10.77)		
超滤率($\bar{x} \pm s$)/(mL/h)	226.15 ± 61.15	235.38 ± 52.83	-0.921	0.359
谷丙转氨酶($\bar{x} \pm s$)/(U/L)	24.91 ± 2.58	25.08 ± 1.78	-0.428	0.670
谷草转氨酶($\bar{x} \pm s$)/(U/L)	21.87 ± 2.58	22.66 ± 2.71	-1.714	0.089
血红蛋白($\bar{x} \pm s$)(g/L)	83.75 ± 8.50	84.02 ± 9.40	-0.166	0.868
血小板($\bar{x} \pm s$)/ $\times 10^9 L^{-1}$	235.35 ± 34.99	226.49 ± 28.14	1.591	0.114
总胆固醇($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	1.97 ± 0.41	2.08 ± 0.51	-1.358	0.177
甘油三酯($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	1.90 ± 0.31	1.96 ± 0.35	-1.071	0.286
血尿素氮($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	26.07 ± 2.31	26.76 ± 2.78	-1.551	0.123
血肌酐($\bar{x} \pm s$)(mmol/L)	822.08 ± 133.77	826.46 ± 150.74	-0.175	0.861
PT($\bar{x} \pm s$)/s	13.10 ± 1.70	13.68 ± 2.38	-1.596	0.113
PT-INR($\bar{x} \pm s$)	1.20 ± 0.17	1.23 ± 0.17	-1.065	0.289
APTT($\bar{x} \pm s$)/s	22.64 ± 1.41	22.98 ± 1.23	-1.473	0.143
FIB($\bar{x} \pm s$)(g/L)	3.29 ± 1.08	3.12 ± 0.62	1.085	0.280

注: 1 mmHg=0.133 kPa。

器和透析管路使用时间均显著短于前稀释组($P < 0.05$)。结果详见表3。

表3 2组患者滤器及透析管路凝血情况、压力情况及使用时长比较

指标	前稀释组(n=60)	后稀释组(n=60)	<i>t</i> / <i>χ</i> ²	<i>P</i>
滤器凝血/例(%)			6.405	0.011
0~I级凝血	59(98.33)	50(83.33)		
II~III级凝血	1(1.67)	10(16.67)		
静壶凝血/例(%)			8.627	0.003
0~I级凝血	59(98.33)	48(80.00)		
II~III级凝血	1(1.67)	12(20.00)		
跨膜压报警人数/人			9.624	0.002
跨膜压报警干预	6	20		
无跨膜压报警干预	54	40		
静脉压报警人数/人			8.044	0.005
静脉压报警干预	10	24		
无静脉压报警干预	50	36		
滤器使用时间($\bar{x} \pm s$)/h	8.00 ± 0.02	7.89 ± 0.26	3.167	0.002
透析管路使用时间($\bar{x} \pm s$)/h	7.98 ± 0.15	7.73 ± 0.58	3.252	0.002

2.3 2组患者凝血指标比较

前稀释组患者的肝素泵前PT、PT-INR、APTT在CVVH治疗1、4、7 h时均呈显著升高或延长趋势($P < 0.001$), FIB在治疗期间无显著变化($P > 0.05$)。后稀释组患者的肝素泵前PT-INR、APTT、FIB在CVVH治疗1、4、7 h时均呈显著升高或延长趋势($P < 0.001$), PT在治疗期间无显著变化($P > 0.05$)。2组患者的滤器后PT、PT-INR、APTT、FIB在CVVH治疗1、4、7 h时均呈显著升高或延长趋势($P < 0.001$)。后稀释组患者的肝素泵前、滤器后APTT以及滤器后PT在CVVH治疗1、4、7 h

时均显著长于前稀释组($P < 0.001$)。2组患者在CVVH治疗1、4、7 h时的肝素泵前、滤器后的其余指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2组患者治疗结束20 min时的外周静脉血PT、PT-INR、APTT、FIB比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结果详见表4。

表4 2组患者在不同取样时间点的凝血指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	前稀释组(n=60)	后稀释组(n=60)	<i>t</i>	<i>P</i>
治疗1 h的肝素泵前PT/s	13.09 ± 1.77	13.73 ± 2.40	-1.668	0.098
治疗4 h的肝素泵前PT/s	13.29 ± 1.73	13.79 ± 2.37	-1.320	0.189
治疗7 h的肝素泵前PT/s	14.14 ± 1.64	14.06 ± 1.64	0.267	0.790
治疗结束20 min时的PT/s	13.21 ± 1.67	13.36 ± 1.89	-0.449	0.654
<i>F</i>	26.863	0.988		
<i>P</i>	<0.001	0.325		
治疗1 h的肝素泵前PT-INR	1.21 ± 0.18	1.24 ± 0.16	-0.913	0.363
治疗4 h的肝素泵前PT-INR	1.22 ± 0.17	1.25 ± 0.17	-0.885	0.378
治疗7 h的肝素泵前PT-INR	1.33 ± 0.07	1.33 ± 0.07	0.526	0.600
治疗结束20 min时的PT-INR	1.23 ± 0.18	1.28 ± 0.17	-1.490	0.139
<i>F</i>	28.768	17.708		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		
治疗1 h的肝素泵前APTT/s	25.31 ± 2.88	31.47 ± 4.67	-8.702	<0.001
治疗4 h的肝素泵前APTT/s	28.83 ± 3.19	33.50 ± 4.08	-6.970	<0.001
治疗7 h的肝素泵前APTT/s	32.07 ± 2.02	34.19 ± 3.59	-3.998	<0.001
治疗结束20 min时的APTT/s	27.76 ± 1.76	27.16 ± 2.10	-1.139	0.257
<i>F</i>	248.187	176.244		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		
治疗1 h的肝素泵前FIB/(g/L)	3.31 ± 1.09	3.15 ± 0.63	0.946	0.346
治疗4 h的肝素泵前FIB/(g/L)	3.57 ± 1.20	3.22 ± 0.67	1.974	0.051
治疗7 h的肝素泵前FIB/(g/L)	3.56 ± 0.45	3.54 ± 0.43	0.293	0.770
治疗结束20 min时的FIB/(g/L)	3.26 ± 1.13	3.08 ± 1.64	1.103	0.273
<i>F</i>	1.957	8.346		
<i>P</i>	0.156	<0.001		
治疗1 h的滤器后PT/s	13.47 ± 1.71	14.36 ± 2.30	-2.405	0.018
治疗4 h的滤器后PT/s	13.75 ± 1.48	14.38 ± 1.48	-2.301	0.023
治疗7 h的滤器后PT/s	15.21 ± 1.23	15.96 ± 1.52	-2.981	0.003
治疗结束20 min时的PT/s	13.21 ± 1.67	13.36 ± 1.89	-0.449	0.654
<i>F</i>	34.183	21.118		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		
治疗1 h的滤器后PT-INR	1.24 ± 0.17	1.28 ± 0.17	-1.258	0.211
治疗4 h的滤器后PT-INR	1.26 ± 0.14	1.31 ± 0.16	-1.720	0.088
治疗7 h的滤器后PT-INR	1.42 ± 0.07	1.41 ± 0.06	0.609	0.544
治疗结束20 min时的PT-INR	1.23 ± 0.18	1.28 ± 0.17	-1.490	0.139
<i>F</i>	38.137	21.699		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		
治疗1 h的滤器后APTT/s	25.50 ± 2.88	32.23 ± 4.63	-9.564	<0.001
治疗4 h的滤器后APTT/s	43.89 ± 2.41	56.30 ± 5.00	-17.324	<0.001
治疗7 h的滤器后APTT/s	57.72 ± 8.08	67.90 ± 6.52	-7.592	<0.001
治疗结束20 min时的APTT/s	27.76 ± 1.76	27.16 ± 2.10	-1.139	0.257
<i>F</i>	861.652	1216.341		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		
治疗1 h的滤器后FIB/(g/L)	3.38 ± 1.01	3.17 ± 0.60	1.440	0.153
治疗4 h的滤器后FIB/(g/L)	4.27 ± 0.83	4.49 ± 1.12	-1.203	0.231
治疗7 h的滤器后FIB/(g/L)	4.43 ± 0.74	4.63 ± 0.55	-1.663	0.099
治疗结束20 min时的FIB/(g/L)	3.26 ± 1.13	3.08 ± 1.64	1.103	0.273
<i>F</i>	29.274	75.712		
<i>P</i>	<0.001	<0.001		

2.4 2组患者透析充分性指标比较

后稀释组患者的spKt/V、 β_2 -MG清除率均显著高于前稀释组($P < 0.001$)。结果详见表5。

表5 2组患者透析充分性指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	前稀释组(n=60)	后稀释组(n=60)	t	P
spKt/V	1.38±0.10	1.50±0.12	-6.069	<0.001
β_2 -MG清除率/%	26.37±4.78	37.63±2.53	-16.129	<0.001

2.5 2组患者药物不良反应比较

前稀释组共有2例患者发生药物不良反应,包括嗜酸性粒细胞计数异常1例、血小板计数降低1例,不良反应发生率为3.3%(2/60)。后稀释组共有3例患者发生药物不良反应,包括嗜酸性粒细胞计数异常2例、皮疹1例,不良反应发生率为5%(3/60)。2组患者不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。2组患者均未发生严重药物不良事件。

3 讨论

NM是一种人工合成的蛋白酶抑制剂,通过抑制凝血酶、凝血因子(VIIa、Xa、XIIa)、激肽释放酶、纤溶酶,补体系统(C1r、C1s)及血小板活化而发挥抗凝作用^[8]。NM主要通过血液、肝脏双通道代谢,其在血中的半衰期仅为8 min,且约有40%可被透析清除^[8]。这些药动学特征带来了更低的出血风险,因此国内外指南均推荐其用于具有出血风险患者的体外循环抗凝。在CVVH治疗中,除需要选择合适的抗凝药物外,置换液稀释方式的选择同样关键。研究证实,前稀释与后稀释方式对滤器及体外透析管路的凝血情况均具有显著影响,可能影响透析及抗凝效果^[4,9]。研究发现,前稀释方式虽可延长滤器寿命,但会降低溶质清除率;后稀释方式的溶质清除率较高,但可能会增加滤器凝血、堵塞的风险^[4,10-11]。

本研究结果显示,后稀释组患者滤器及静脉壶II~III级凝血的发生率均显著高于前稀释组,静脉压及跨膜压报警干预人数均显著多于前稀释组,滤器和透析管路使用时间均显著短于前稀释组。在CRRT治疗过程中,透析管路凝血是血液净化非计划停止的主要原因^[12],发生率高达67.6%~74.6%^[13],其中绝大多数凝血出现在滤器和静脉壶中,而静脉压及跨膜压水平升高提示静脉壶及滤器凝血风险增加^[14]。Guirao等^[15]研究发现,在CRRT治疗过程中,床旁血液滤过机的静脉体外循环管路压力与配套管路及滤器使用时间呈负相关。由此可知,NM采用前稀释方式进行CVVH治疗时具有更好的抗凝效果及滤器保护作用。

本研究通过APTT评估NM的抗凝效果,治疗前和治疗过程中于外周静脉或体外循环的肝素泵前采血,以评估NM对体内凝血功能的影响;于滤器后或外周静脉采血,以监测NM的体外抗凝效果^[12]。结果显示,2组患者治疗前的APTT无显著差异;治疗1、4、7 h时,2组患

者的肝素泵前APTT均较治疗前逐渐延长,其中前稀释组肝素泵前APTT延长至治疗前的1.1~1.4倍,后稀释组肝素泵前APTT延长至治疗前的1.4~1.5倍。经CVVH治疗后,相同时间点的后稀释组患者肝素泵前APTT虽显著长于前稀释组,但基本处于现有研究所推荐的1.2~1.5倍范围内^[16],说明出血风险较为安全可控。同时,本研究通过测定并对比2种稀释方式下CVVH治疗前后PT、APTT、PT-INR、FIB的变化,评估NM对患者全身凝血功能的影响,发现2组患者在CVVH治疗1、4、7 h时的肝素泵前、滤器后PT、PT-INR、FIB水平上,以及治疗结束20 min时外周静脉血中的PT、PT-INR、APTT及FIB水平上均无显著差异。这提示,NM在前、后2种稀释方式的CVVH治疗中具有相似的安全性,稀释方式不会改变NM对全身凝血功能的影响。

本研究结果显示,CVVH治疗1、4、7 h时,2组患者滤器后APTT均较治疗前显著延长,且较相同时间点肝素泵前APTT明显延长。前稀释组滤器后APTT维持在治疗前的1.1~2.5倍,后稀释组滤器后APTT维持在治疗前的1.4~2.9倍;同时,相同时间点的后稀释组滤器后PT、APTT均显著长于前稀释组。这提示NM用于CVVH治疗时,采用后稀释方式比前稀释方式对体外抗凝的影响更大。现有结论指出,滤器后APTT应维持于治疗前的1.5~2.5倍^[16-17]。本研究中,虽然CVVH治疗1、4、7 h时,后稀释组均较前稀释组的滤器后APTT显著延长,甚至治疗7 h时的滤器后APTT是治疗前的3.0倍,超过推荐范围(1.5~2.5倍),但治疗结束20 min时的APTT较治疗前无明显差异,这进一步证实NM的抗凝作用局限于体外循环,具有良好的安全性。

本研究结果还显示,后稀释组患者的spKt/V及 β_2 -MG清除率均显著高于前稀释组,且spKt/V>1.2、 β_2 -MG清除率>30%,已达到血液透析充分性评价标准^[7]。杨玉佩等^[4]、张敏等^[8]研究显示,在无肝素抗凝或枸橼酸钠抗凝条件下进行CVVH治疗时,后稀释组患者的尿素、肌酐及乳酸水平均较治疗前显著下降,且均显著低于前稀释组,这提示后稀释对溶质的清除率更高。本研究结果提示,后稀释组患者尿素氮、 β_2 -MG的清除率均显著高于前稀释组,与既往研究结果一致。这可能与前稀释组患者的血液被置换液稀释后,清除效率降低有关。

本研究中,2组患者间的药物不良反应发生率差异无统计学意义,发现的主要药物不良反应为嗜酸性粒细胞计数异常、血小板计数降低及皮疹。既往报道的心律失常、发热、转氨酶升高、高钾血症等药物不良反应^[19]在本研究中并未发现。

本研究具有一定的局限性:(1)本研究未检测NM血药浓度,缺乏对NM血药浓度与抗凝目标间量效关系的研究,这可能影响研究结果的准确性;(2)本研究为单

中心、小样本研究,可能存在系统偏倚。未来亟待开展NM血药浓度与抗凝量效关系的多中心、大样本随机对照试验,以进一步验证NM的抗凝效果。

综上所述,NM作为抗凝剂应用于CVVH治疗时,相较于前稀释方式,采用后稀释方式时的滤器及透析管路静脉壶凝血的发生率更高,滤器和透析管路的使用时间更短,对体外凝血的影响更大,但具有更高的溶质清除率。NM在高出血风险尿毒症患者不同稀释方式的CVVH治疗中均具有良好的安全性,临床可根据该类患者的不同治疗需求选择CVVH的不同稀释方式。

参考文献

[1] 连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整共识专家组,中国药学会医院药专业委员会,中国医药教育协会感染疾病专业委员会.连续性肾替代治疗抗菌药物剂量调整专家共识:2024年版[J].中华肾脏病杂志,2024,40(2):158-174.

[2] 中华医学会肾脏病学分会专家组,陈江华,付平,等.连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南[J].中华肾脏病杂志,2022,38(11):1016-1024.

[3] 《抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识》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] 杨玉佩,张刘会,高业兰.3种稀释方式在连续静脉-静脉血液滤过治疗中的应用比较[J].中国血液净化,2022,21(3):186-190.

[5] 急性出血性凝血功能障碍诊治专家共识组,邵勉,薛明明,等.急性出血性凝血功能障碍诊治专家共识[J].中华急诊医学杂志,2020,29(6):780-787.

[6] 中国医师协会肾脏病医师分会血液透析充分性协作组.中国血液透析充分性临床实践指南[J].中华医学杂志,2015,95(34):2748-2753.

[7] 丁家荣,张欢,湛卫,等.甲磺酸萘莫司他在高危出血风险连续肾脏替代治疗患者的抗凝应用[J].临床肾脏病杂志,2024,24(2):96-102.

[8] 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.

[9] BRAIN M, WINSON E, ROODENBURG O, et al. Non-anti-coagulant factors associated with filter life in continuous renal replacement therapy (CRRT): a systematic

review and meta-analysis[J]. BMC Nephrol, 2017, 18(1):69.

[10] VAN DER VOORT P H J, GERRITSEN R T, KUIPER M A, et al. Filter run time in CVVH: pre-versus post-dilution and nadroparin versus regional heparin-protamine anticoagulation[J]. Blood Purif, 2005, 23(3):175-180.

[11] UCHINO S, FEALY N, BALDWIN I, et al. Pre-dilution vs. post-dilution during continuous veno-venous hemofiltration: impact on filter life and azotemic control[J]. Nephron Clin Pract, 2003, 94(4):c94-c98.

[12] 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.

[13] 查丽玲,周松,王婧,等. ICU患者持续性肾脏替代治疗非计划性下机相关因素的研究[J]. 护理学杂志, 2017, 32(13):31-34.

[14] LEE Y K, LEE H W, CHOI K H, et al. Ability of nafamostat mesilate to prolong filter patency during continuous renal replacement therapy in patients at high risk of bleeding: a randomized controlled study[J]. PLoS One, 2014, 9(10):e108737.

[15] GUIRAO MOYA A, ESTEBAN SÁNCHEZ M E, FERNÁNDEZ GAUTE N, et al. Pressure monitoring in continuous renal replacement therapy[J]. Enferm Intensiva, 2010, 21(1):28-33.

[16] 胡家昌,谢焯卿,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.

[17] 敖广宇,黄兰,陈亭宇,等.血液透析中甲磺酸萘莫司他抗凝的血药浓度与抗凝有效性观察[J].中国血液净化,2023,22(8):579-583.

[18] 张敏,段棣飞,张凌,等.2种不同稀释方式在连续性静脉-静脉血液透析滤过治疗中应用效果分析[J].中国血液净化,2019,18(12):822-825.

[19] KIM J H, PARK J Y, JANG S H, et al. Fatal anaphylaxis due to nafamostat mesylate during hemodialysis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(3):517-519.

(收稿日期:2025-09-28 修回日期:2026-01-08)

(编辑:胡晓霖)