

早期CRRT联合甲磺酸萘莫司他用于SA-AKI的临床疗效分析[△]

李欣慧*, 辛 娜(青海省人民医院重症医学科, 西宁 810001)

中图分类号 R973+2 文献标志码 A 文章编号 1001-0408(2026)03-0356-05
DOI 10.6039/j.issn.1001-0408.2026.03.14



摘要 **目的** 探讨早期连续性肾脏替代治疗(CRRT)联合甲磺酸萘莫司他(NM)对脓毒症相关性急性肾损伤(SA-AKI)患者的临床结局、安全性及炎症反应和氧化应激的影响。**方法** 收集2023年1月至2025年1月我院重症医学科收治的诊断为SA-AKI后48 h内启动CRRT的153例患者资料,根据CRRT期间所用抗凝药物的不同,将其分为对照组(75例)和观察组(78例)。CRRT启动后,对照组患者给予枸橼酸钠,观察组患者给予NM。比较两组患者的临床结局指标[机械通气时间、重症医学病房(ICU)住院时间以及治疗前后的急性生理学和慢性健康评估(APACHE II)评分、序贯器官衰竭评估(SOFA)评分]、肾功能指标[血肌酐(Scr)、血尿素氮(BUN)、血清胱抑素C(CysC)]、炎症指标[C反应蛋白(CRP)、降钙素原(PCT)、白细胞介素6(IL-6)]、氧化应激指标[丙二醛(MDA)、超氧化物歧化酶(SOD)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)]及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,观察组患者的机械通气时间和ICU住院时间均显著短于对照组($P<0.05$);两组患者的APACHE II评分、SOFA评分、肾功能指标、炎症指标、MDA水平均显著低于同组治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$);两组患者的SOD、GSH-Px水平均显著高于同组治疗前($P<0.05$),且观察组显著高于对照组($P<0.05$)。两组患者的不良反应总发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 与早期CRRT联合枸橼酸钠相比,早期CRRT联合NM可改善SA-AKI患者的肾功能,减轻炎症反应与氧化应激程度,缩短ICU住院时间,且安全性相当。

关键词 脓毒症相关性急性肾损伤;连续性肾脏替代治疗;甲磺酸萘莫司他;抗凝;炎症反应;氧化应激

Analysis of clinical efficacy of early CRRT combined with nafamostat mesylate for SA-AKI

LI Xinhui, XIN Na(Dept. of Critical Care Medicine, Qinghai Provincial People's Hospital, Xining 810001, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE** To investigate the effects of early continuous renal replacement therapy (CRRT) combined with nafamostat mesylate (NM) on clinical outcomes, safety, inflammatory reaction, and oxidative stress in patients with sepsis-associated acute kidney injury (SA-AKI). **METHODS** Patients' data were gathered from 153 cases admitted to the intensive care unit of the our hospital between January 2023 and January 2025, who initiated CRRT within 48 hours after being diagnosed with SA-AKI. These patients were divided into control group (75 cases) and observation group (78 cases) according to different anticoagulant drugs used during CRRT. After CRRT, control group was given sodium citrate, while observation group was given NM. The clinical outcomes [the duration of mechanical ventilation, length of stay in the intensive care unit (ICU)] as well as Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score, Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score, renal function indexes [serum creatinine (Scr), blood urea nitrogen (BUN), cystatin C (CysC)], inflammatory indexes [C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), interleukin-6 (IL-6)], oxidative stress markers [malondialdehyde (MDA), superoxide dismutase (SOD), glutathione peroxidase (GSH-Px)] and the occurrence of adverse drug reactions before and after treatment were compared between the two groups. **RESULTS** After treatment, the observation group had significantly shorter mechanical ventilation duration and ICU length of stay compared to the control group ($P<0.05$). APACHE II scores, SOFA scores, renal function indexes, inflammatory indexes and MDA levels of two groups were significantly lower than those before treatment within the same group ($P<0.05$), and the observation group were significantly lower than the control group ($P<0.05$). The levels of SOD and GSH-Px were significantly higher than those before treatment within the same group ($P<0.05$), and the observation group were significantly higher than the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the overall incidence of adverse events between the two groups ($P>0.05$). **CONCLUSIONS** Compared with early CRRT combined with sodium citrate, early CRRT combined with NM can significantly improve renal function in patients with SA-AKI, alleviate the degree of inflammatory reaction and oxidative stress, shorten ICU stay length, and demonstrate favorable safety.

KEYWORDS sepsis-associated acute kidney injury; continuous renal replacement therapy; nafamostat mesylate; anticoagulation; inflammation reaction; oxidative stress

脓毒症是由感染诱发的宿主免疫反应失调导致的多器官功能障碍,是重症医学领域中病死率较高的疾病之一^[1]。肾脏是最易受累的靶器官之一,在脓毒症患者

中肾损伤发生率显著升高。研究显示,约30%~50%的脓毒症患者病程中会出现不同程度的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI),显著增加了患者的住院费用和死亡风险^[2]。脓毒症所致的AKI通常又称为脓毒症相关性急性肾损伤(sepsis-associated acute kidney injury, SA-AKI),具有起病急、进展快、治疗复杂、预后不良等

[△]基金项目 青海省科技计划项目(No.2024-SF-132)

* 第一作者 主治医师,硕士。研究方向:高原医学。E-mail: 15309759555@163.com

特点,发病机制涉及肾脏灌注不足、系统性炎症反应失控、免疫功能紊乱、微循环障碍、氧化应激及肾小管上皮细胞损伤等多种病理过程^[3]。因此,改善肾功能、控制炎症反应并维持内环境稳定是治疗SA-AKI的核心目标。对于重症SA-AKI患者还需实施连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)以维持内环境稳定、清除代谢废物和炎症介质、改善液体滞留状态^[4]。然而,CRRT过程高度依赖抗凝治疗,若抗凝不充分,易导致滤器凝血或回路阻塞和治疗中断;若抗凝过度,则可能会增加出血和电解质紊乱风险,进而影响疗效和安全性^[5]。

枸橼酸钠是一种常用的局部抗凝药,通过螯合离子钙(ionized calcium, iCa)来抑制凝血酶原复合物的形成,从而在体外循环通路中实现抗凝;其主要在肝脏代谢,对全身凝血功能影响相对较小^[6]。基于这一特性,枸橼酸钠被广泛用于CRRT。然而,其在临床应用中仍存在一定局限性,如可能引起低钙血症、代谢性碱中毒及枸橼酸蓄积等不良反应,尤其在合并肝功能不全、乳酸水平升高或钙代谢异常的重症患者中,上述风险更为突出^[6-7]。这些不良反应虽不直接参与SA-AKI的病理过程,但可能通过影响CRRT连续性、治疗参数稳定性及患者内环境稳态,从而间接影响疗效及预后评估。因此,探索在CRRT过程中兼具安全性与有效性的抗凝方案具有重要意义。

甲磺酸萘莫司他(nafamostat mesylate, NM)是一种合成的短效丝氨酸蛋白酶抑制剂,已被批准用于治疗弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、急性胰腺炎治疗及血液净化^[8]。NM通过抑制凝血酶、纤溶酶等丝氨酸蛋白酶发挥抗凝作用,具有抗炎、抗氧化及稳定血管内皮功能等多重生物学效应^[9]。尽管已有研究初步证实了NM在CRRT过程中的抗凝可行性^[10],但其是否能改善SA-AKI患者在CRRT过程中的临床结局,尚缺乏系统研究。此外,SA-AKI的发生与发展具有明显的时间依赖性,在疾病早期阶段,虽然患者的全身炎症反应、内皮功能障碍及氧化应激水平迅速升高,但细胞凋亡或坏死通路尚未被激活,肾脏及其他器官损伤尚具有一定的可逆性,此时启动CRRT,不仅有助于维持有效循环血容量与内环境稳态,还可能通过清除炎症介质、减轻氧化应激反应而延缓疾病进程^[11]。在这一阶段,CRRT的连续性与稳定性对疗效尤为关键,抗凝方案的选择可能对临床结局产生重要影响。为此,本研究回顾性分析了早期CRRT联合NM对SA-AKI患者临床结局、安全性及炎症反应和氧化应激的影响,旨在为SA-AKI患者抗凝策略的优化提供依据。

1 资料与方法

1.1 纳入与排除标准

纳入标准:(1)符合《第三版脓毒症与感染性休克定义国际共识》^[12]中脓毒症的诊断标准,且同时满足《2012年KDIGO急性肾损伤临床实践指南》^[13]中AKI的诊断标准;(2)接受CRRT时间 ≥ 24 h,且在明确诊断为SA-

AKI后48 h内启动CRRT;(3)CRRT的抗凝药物为枸橼酸钠或NM;(4)急性生理学和慢性健康评估II(Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II, APACHE II)评分 ≥ 15 分;(5)序贯器官衰竭评估(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分 ≥ 2 分;(6)年龄 ≥ 18 岁;(7)临床资料完整。

排除标准:(1)合并慢性肾脏病3期及以上者;(2)存在活动性出血或严重凝血功能障碍者;(3)合并重度肝功能不全或恶性肿瘤者;(4)妊娠期或哺乳期妇女。

1.2 资料来源

本研究为单中心回顾性队列研究。收集2023年1月至2025年1月我院重症医学科收治的诊断为SA-AKI后48 h内启动CRRT的153例患者资料,根据CRRT期间所用抗凝药物的不同,将患者分为对照组($n=75$)与观察组($n=78$)。本研究方案获得医院伦理委员会批准(审批编号:2025-237)。

1.3 治疗方法

两组患者均在标准抗感染、液体复苏、血流动力学维持、营养支持及多器官功能维护等综合治疗的基础上接受CRRT,治疗模式为连续性静脉-静脉血液滤过,血液通路经颈内静脉或股静脉双腔导管建立,采用血液滤过基础置换液,设定血流量为120~150 mL/min、滤过速率为25~35 mL/(kg·h),每次治疗时间 ≥ 24 h,具体疗程依据病情调整。

在对照组患者CRRT启动前,将肝素钠注射液(南京新百药业有限公司,国药准字H32025851,规格2 mL:12 500单位)2 mL,溶于0.9%氯化钠注射液[吉林省都邦药业股份有限公司,国药准字H20083770,规格100 mL:0.9 g(250 mL瓶装)]3 000 mL中,用于预冲血液通路及管路系统。CRRT启动后,使用抗凝血用枸橼酸钠溶液(四川南格尔生物科技有限公司,国药准字H20058912,规格200 mL:8.0 g)进行局部抗凝,并根据血流量(120~150 mL/min),将枸橼酸钠溶液的泵速控制在150~200 mL/h,以维持目标回路抗凝血用枸橼酸钠浓度约3.0 mmol/L。然后通过经血液通路的静脉回输端持续滴注10%葡萄糖酸钙注射液[山东齐鲁药业有限公司,国药准字H20234420,规格10 mL:1 g(按 $C_{12}H_{22}CaO_{14}$ 计)]以补充枸橼酸螯合iCa所致的全身iCa浓度下降,初始滴注速率为10 mL/h;CRRT启动30~60 min后采集患者血样,检测系统性iCa浓度;稳定期每4 h复测1次,维持系统性iCa浓度为0.90~1.10 mmol/L,并根据检测结果动态调整葡萄糖酸钙滴注速率。其具体调整方案如下:当iCa浓度 < 0.80 mmol/L时,在当前滴注速率的基础上增加20%或增加2 mL/h;当iCa浓度为0.80~0.89 mmol/L时,在原滴注速率的基础上增加10%或增加1 mL/h;当iCa浓度为0.90~1.10 mmol/L时,维持原滴注速率;当iCa浓度为1.11~1.30 mmol/L时,在原滴注速率的基础上减少10%;当iCa浓度 > 1.30 mmol/L时,暂停或减少葡萄糖酸钙滴注,并评估枸橼酸蓄积、机体乳酸代谢及

酸碱平衡状态。每次调整后30~60 min,复测iCa浓度,达标后继续动态监测iCa浓度。若iCa浓度难以纠正且伴有总钙/iCa比值升高、乳酸增高或肝功能异常时,考虑为枸橼酸蓄积,应及时换用其他抗凝方案。

在观察组患者CRRT启动前,将注射用甲磺酸萘莫司他(江苏杜瑞制药有限公司,山东裕欣药业有限公司,国药准字H20203509,规格50 mg)50 mg,溶于10%葡萄糖酸钙注射液(武汉久安药业有限公司,国药准字H42020909,规格10 mL:1 g)10 mL和0.9%氯化钠注射液(厂家信息同对照组)500 mL中,用于预冲血液通路及管路系统。CRRT启动后,将配制好的NM抗凝液置于注射泵中,经输注延长管连接于CRRT体外循环管路动脉端,以0.4 mg/(kg·h)持续泵注NM,最大剂量不超过150 mg/24 h。

1.4 观察指标

1.4.1 临床结局指标

本研究的临床结局指标包括机械通气时间、重症医学病房(intensive care unit, ICU)住院时间、治疗前后的APACHE II评分和SOFA评分。APACHE II评分由急性生理评分、年龄评分及慢性健康评分构成,用于评估患者的疾病严重程度及预后风险;评分范围为0~71分,分值越高,表示病情越重、预后越差、病死率越高^[14]。SOFA评分包括呼吸、凝血、肝脏、心血管、中枢神经和肾脏6个方面,用于评估患者的器官功能障碍严重程度;评分范围为0~24分,分值越高,表示预后越差^[15]。

1.4.2 肾功能指标

分别于CRRT前及CRRT后24 h清晨,采集患者外周静脉血5 mL(若患者外周静脉条件不佳,则通过中心静脉导管回路采血,采血时先弃血5 mL),以3 000 r/min离心10 min,取上清。使用7600型全自动生化分析仪(日本日立高新技术株式会社)检测血肌酐(serum creatinine, Scr)、血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)、血清胱抑素C(cystatin C, CysC)水平。

1.4.3 炎症指标

分别于CRRT前及CRRT后24 h清晨,采集患者外周静脉血5 mL(采集和血清分离方法同“1.4.2”项)。使用ARCHITECT i2000SR型全自动免疫分析仪(美国Abbott公司),采用化学发光法检测血清中C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(procalcitonin, PCT)、白细胞介素6(interleukin-6, IL-6)水平。

1.4.4 氧化应激指标

分别于CRRT前及CRRT后24 h清晨,采集患者外

周静脉血5 mL(采集和血清分离方法同“1.4.2”项)。采用硫代巴比妥酸法检测血清中丙二醛(malondialdehyde, MDA)水平;采用黄嘌呤氧化酶法检测血清中超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平;采用比色法检测血清中谷胱甘肽过氧化物酶(glutathione peroxidase, GSH-Px)水平。上述指标均采用UV-2600型紫外分光光度计(日本岛津公司)检测,所用试剂盒均由南京建成生物工程研究所提供。

1.4.5 不良反应

记录CRRT期间及CRRT后48 h内患者的不良反应发生情况,包括出血、高钾血症、低钙血症、代谢性碱中毒、血小板减少、胃肠道症状及过敏反应等。

1.5 统计学方法

采用SPSS 25.0软件对数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用重复测量方差分析;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组内比较采用Wilcoxon符号秩检验,组间比较采用Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数和百分比表示,组间比较采用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组患者的一般资料比较

两组患者的性别、年龄、体重及CRRT启动时间(进入ICU后开始CRRT的天数)等一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。结果见表1。

2.2 两组患者的临床结局指标比较

治疗前,两组患者的APACHE II评分及SOFA评分比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组患者的APACHE II评分和SOFA评分均显著低于同组治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。观察组患者的机械通气时间、ICU住院时间均显著短于对照组($P<0.05$)。结果见表2。

2.3 两组患者治疗前后的肾功能指标比较

治疗前,两组患者的肾功能指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的肾功能指标均显著低于同组治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表3。

2.4 两组患者治疗前后的炎症指标比较

治疗前,两组患者的炎症指标比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。治疗后,两组患者的炎症指标均显著低于同组治疗前($P<0.05$),且观察组显著低于对照组($P<0.05$)。结果见表4。

表1 两组患者的一般资料比较结果

组别	n	男性/女性/例	年龄($\bar{x} \pm s$)/岁	体重($\bar{x} \pm s$)/kg	感染部位/例							主要病原体/例					主要抗菌药物/例			主要血管活性药物/例		CRRT启动时间 [$M(P_{25}, P_{75})$]/d
					肺部	泌尿系统	腹腔	血液系统	胆道系统	皮肤软组织	其他	肺炎克雷伯菌	大肠埃希菌	金黄色葡萄球菌	铜绿假单胞菌	鲍曼不动杆菌	β -内酰胺类	氨基糖苷类	喹诺酮类	去甲肾上腺素	多巴胺	
对照组	75	46/29	63.47±11.25	66.82±9.57	36	16	11	9	3	4	1	27	21	14	12	7	34	29	18	40	18	1.5(1.0, 2.0)
观察组	78	49/29	64.13±10.92	67.25±10.04	38	15	12	10	4	5	2	29	22	15	13	8	37	27	19	42	20	1.4(1.0, 2.0)

注:患者可能同时存在多部位感染、感染多种病原体或使用多种抗菌药物。

表2 两组患者的临床结局指标比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	机械通气时间/d	ICU住院时间/d	APACHE II评分/分		SOFA评分/分	
				治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	7.86 ± 2.43	16.52 ± 3.74	27.36 ± 3.75	16.13 ± 3.58 ^a	14.84 ± 2.51	11.28 ± 1.71 ^a
观察组	78	6.25 ± 2.18 ^b	14.76 ± 3.19 ^b	26.57 ± 3.62	13.46 ± 3.23 ^{ab}	15.06 ± 2.46	9.11 ± 1.53 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b: 与对照组同期比较, $P < 0.05$ 。

表3 两组患者治疗前后的肾功能指标比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	Scr/($\mu\text{mol/L}$)		BUN/(mmol/L)		CysC/(mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	222.75 ± 38.63	121.36 ± 16.44 ^a	15.83 ± 4.07	13.75 ± 2.62 ^a	2.52 ± 0.41	1.33 ± 0.35 ^a
观察组	78	218.24 ± 36.19	97.42 ± 13.73 ^{ab}	16.04 ± 4.11	9.68 ± 1.25 ^{ab}	2.40 ± 0.37	1.03 ± 0.24 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b: 与对照组同期比较, $P < 0.05$ 。

表4 两组患者治疗前后的炎症指标比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	CRP/(mg/L)		PCT/(ng/mL)		IL-6/(pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	135.47 ± 22.61	116.53 ± 18.44 ^a	34.82 ± 8.37	27.21 ± 5.06 ^a	10 752.18 ± 3 972.74	382.35 ± 27.86 ^a
观察组	78	131.86 ± 19.10	105.28 ± 15.62 ^{ab}	35.96 ± 9.42	23.45 ± 6.84 ^{ab}	11 149.73 ± 4 381.92	243.92 ± 24.31 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b: 与对照组同期比较, $P < 0.05$ 。

2.5 两组患者治疗前后的氧化应激指标比较

治疗前, 两组患者的氧化应激指标比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后, 两组患者的MDA水平均显著低于同组治疗前($P < 0.05$), 且观察组显著低于对照组($P < 0.05$); 两组患者的SOD、GSH-Px水平均显著高于同组治疗前($P < 0.05$), 且观察组显著高于对照组($P < 0.05$)。结果见表5。

表5 两组患者治疗前后的氧化应激指标比较结果($\bar{x} \pm s$)

组别	n	MDA/(nmol/mL)		SOD/(U/mL)		GSH-Px/(U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
对照组	75	10.82 ± 2.14	7.79 ± 1.38 ^a	38.94 ± 5.73	59.62 ± 23.88 ^a	123.45 ± 25.12	141.36 ± 32.21 ^a
观察组	78	10.37 ± 2.41	6.42 ± 1.07 ^{ab}	39.61 ± 4.89	72.73 ± 24.02 ^{ab}	125.62 ± 28.26	155.82 ± 35.44 ^{ab}

a: 与同组治疗前比较, $P < 0.05$; b: 与对照组同期比较, $P < 0.05$ 。

2.6 两组患者不良反应比较

两组患者的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。结果见表6。

表6 两组患者的不良反应发生率比较[例(%)]

组别	n	出血	高钾血症	低钙血症	代谢性碱中毒	血小板减少	胃肠道症状	过敏反应	总发生率
对照组	75	5(6.67)	0(0)	2(2.67)	3(4.00)	5(6.67)	3(4.00)	0(0)	18(24.00)
观察组	78	6(7.69)	1(1.28)	0(0)	0(0)	6(7.69)	4(5.13)	0(0)	17(21.79)

3 讨论

SA-AKI是重症脓毒症患者常见且预后较差的并发症之一, 尤其在接受CRRT的患者中更为多见, 具有起病急骤、进展迅速、病死率高等特点^[16]。CRRT是SA-AKI患者主要的支持治疗方式, 而抗凝方案的合理选择对于CRRT的顺利实施和患者预后至关重要。NM与枸橼酸钠均是CRRT过程中临床常用的抗凝药物, 二者在作用机制、药物代谢动力学特征及对炎症反应的调控方面存在明显差异。NM主要通过抑制凝血酶、凝血因子、激肽释放酶、胰酶等多种丝氨酸酶类活性, 阻断凝血级联反应, 进而实现高效、可控的回路内抗凝, 具有起效快、半衰期短、代谢对肝肾功能依赖性较低等特点^[17]。同时, NM还可抑制补体级联反应, 减少白细胞激活及炎症因

子释放, 从而缓解脓毒症所致的免疫功能紊乱和器官损伤^[18]。枸橼酸钠则主要通过螯合血液中的iCa, 阻断钙依赖性凝血级联反应, 从而实现体外循环回路的局部抗凝, 但其代谢依赖肝脏功能, 若监测或调整不当可能使得系统性iCa浓度下降, 而引发低钙血症及代谢性碱中毒等并发症。尤其是在肝功能不全或代谢能力受损的患者中, 上述风险更为突出^[19]。

本研究结果显示, 与对照组比较, 观察组患者的机械通气时间及ICU住院时间更短, APACHE II评分及SOFA评分更低。这提示, CRRT联合NM在改善多器官功能状态方面具有一定优势。既往研究指出, NM可选择性抑制凝血系统, 减少DIC的发生; 同时其还可抑制血管内皮细胞损伤、改善微循环灌注, 缓解脓毒症患者的器官低灌注状态, 使患者更早脱离有创支持治疗与ICU依赖, 从而减轻患者的病情严重程度, 延长生存时间^[20]。本研究中, 观察组患者的肾功能指标均显著低于对照组。这提示, CRRT联合NM有助于促进患者肾功能恢复。其潜在机制为: NM通过抑制炎症因子介导的肾小管上皮细胞凋亡, 维持肾小球微血管完整性^[21]; 同时, NM在CRRT过程中的清除率较低, 可维持稳定的抗凝作用, 从而降低管路凝堵及CRRT中断频率, 延长滤器使用寿命, 提高毒素清除效率, 促进肾功能恢复^[22]。

脓毒症状态下炎症级联激活可加剧内皮损伤与肾小管坏死, 控制炎症反应是SA-AKI治疗的关键环节^[23]。尽管CRRT本身可通过滤器对部分炎症因子进行非特异性清除, 然而本研究发现, 两组患者均接受CRRT治疗后, 观察组患者的炎症指标水平降幅较对照组更大。这提示, 在相同血液净化基础上, NM抗凝方案能更充分地改善炎症反应。相关研究显示, NM通过抑制多种丝氨酸蛋白酶活性, 减少中性粒细胞和单核-巨噬细胞活化, 减少滤器表面与血液接触时的细胞激活及炎症因子释放, 从而降低炎症反应强度^[24]。这也提示了两组患者的炎症指标差异可在一定程度上归因于抗凝药物自身的生物学作用。

活性氧的大量生成以及机体抗氧化能力下降是细胞损伤和多器官功能障碍的核心机制之一^[25]。本研究结果显示, 观察组患者MDA水平显著低于对照组, SOD及GSH-Px水平均显著高于对照组。这提示, CRRT联合NM可有效改善患者的氧化应激状态。研究表明, NM可通过抑制中性粒细胞脱颗粒及氧化酶活性, 阻断活性氧释放, 保护线粒体功能, 减少自由基介导的脂质过氧化反应及细胞膜损伤, 从而实现更好的器官功能保护作用^[26]。因此, 两组患者氧化应激指标差异的主要因素可能与NM具有改善氧化应激作用有关。

安全性方面, 本研究结果显示, 两组患者的不良反应总发生率比较, 差异无统计学意义。这提示, 两种抗凝方案的整体安全性相当。NM具有作用时间短、起效快的特点, 主要在血浆内分解且不依赖肝肾代谢, 可避

免药物蓄积引发的不良反应,更适用于凝血功能异常或肝肾功能受损患者^[27]。

综上所述,与早期CRRT联合枸橼酸钠相比,早期CRRT联合NM可改善SA-AKI患者的肾功能,减轻炎症反应与氧化应激程度,缩短ICU住院时间,且安全性相当。本研究存在的局限性如下:(1)本研究为单中心回顾性研究,样本量有限,存在一定的选择偏倚;(2)缺乏长期随访数据,无法评估不同抗凝策略对远期肾功能恢复、生活质量及28 d死亡率的影响;(3)未统计脱离CRRT的患者比例、出血事件及其分级,以及输血需求等终点指标,观察到的炎症反应和氧化应激改善结果仅能反映短期指标变化。因此,本研究所得结论尚需多中心、大样本、前瞻性研究进一步验证。

参考文献

[1] WHITE K C, SERPA-NETO A, HURFORD R, et al. Sepsis-associated acute kidney injury in the intensive care unit: incidence, patient characteristics, timing, trajectory, treatment, and associated outcomes. A multicenter, observational study[J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(9): 1079-1089.

[2] KUWABARA S, GOGGINS E, OKUSA M D. The pathophysiology of sepsis-associated AKI[J]. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2022, 17(7): 1050-1069.

[3] ZARBOCK A, NADIM M K, PICKKERS P, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: consensus report of the 28th Acute Disease Quality Initiative Workgroup[J]. *Nat Rev Nephrol*, 2023, 19(6): 401-417.

[4] 刘彩虹, KOYNER J, 赵宇亮, 等. 《第28届急性疾病质量倡议工作组共识报告:脓毒症相关急性肾损伤》解读[J]. *中华肾脏病杂志*, 2024, 40(3): 237-244.

[5] LEGRAND M, TOLWANI A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(6): 416-422.

[6] 童双, 林乔轩, 王敏敏, 等. 连续性肾脏替代治疗枸橼酸盐置换液研究进展[J]. *中国血液净化*, 2025, 24(1): 49-53.

[7] 强靖雅, 唐雪, 王芳, 等. 含钙透析液和置换液的简化枸橼酸抗凝技术在连续性肾脏替代治疗中的前瞻性研究[J]. *中国血液净化*, 2025, 24(1): 31-34.

[8] 宁立娟, 杨发奋, 谭军华. 甲磺酸萘莫司他的体外抗凝研究进展[J]. *临床医学研究与实践*, 2024, 9(4): 191-194.

[9] LEE J H, PARK J H, JANG J H, et al. The role of nafamostat mesilate as a regional anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Acute Crit Care*, 2022, 37(2): 177-184.

[10] 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.

[11] PAIS T, JORGE S, LOPES J A. Acute kidney injury in sepsis[J]. *Int J Mol Sci*, 2024, 25(11): 5924.

[12] SINGER M, DEUTSCHMAN C S, SEYMOUR C W, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock: sepsis-3[J]. *JAMA*, 2016, 315

(8): 801-810.

[13] PALEVSKY P M, LIU K D, BROPHY P D, et al. KDOQI US commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury[J]. *Am J Kidney Dis*, 2013, 61(5): 649-672.

[14] KNAUS W A, DRAPER E A, WAGNER D P, et al. APACHE II: a severity of disease classification system[J]. *Crit Care Med*, 1985, 13(10): 818-829.

[15] 张孟媛, 朱勇. 降钙素原清除率及序贯器官衰竭估计评分对脓毒症患者预后的预测价值[J]. *临床荟萃*, 2022, 37(3): 225-229.

[16] 杨洋, 唐雯, 郭竣炘, 等. 脓毒症相关急性肾损伤病理机制及生物标志物的研究进展[J]. *重庆医学*, 2025, 54(1): 231-236.

[17] 上海市医学会肾脏病专科分会, 《甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识》编写组. 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.

[18] HE Q L, WEI Y L, QIAN Y Q, et al. Pathophysiological dynamics in the contact, coagulation, and complement systems during sepsis: potential targets for nafamostat mesilate[J]. *J Intensive Med*, 2024, 4(4): 453-467.

[19] 潘鑫, 谢攀, 卓燕, 等. 枸橼酸钠抗凝在不同血液净化模式中的应用[J]. *中国血液净化*, 2020, 19(8): 543-546.

[20] TAKAHASHI W, YONEDA T, KOBA H, et al. Potential mechanisms of nafamostat therapy for severe COVID-19 pneumonia with disseminated intravascular coagulation[J]. *Int J Infect Dis*, 2021, 102: 529-531.

[21] GUO W L, WANG Y, WU Y X, et al. Integration of transcriptomics and metabolomics reveals the molecular mechanisms underlying the effect of nafamostat mesilate on rhabdomyolysis-induced acute kidney injury[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 931670.

[22] 施晨, 熊万鹏, 谭莹莹, 等. 新型抗凝剂甲磺酸萘莫司他在急诊连续性肾脏替代治疗中的临床应用研究[J]. *临床和实验医学杂志*, 2024, 23(9): 934-937.

[23] AGUILAR M G, ALHUSSEN H A, GANDHI P D, et al. Sepsis-associated acute kidney injury: pathophysiology and treatment modalities[J]. *Cureus*, 2024, 16(12): e75992.

[24] LANG Y H, ZHENG Y, QI B C, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate during extracorporeal life support[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 366: 71-79.

[25] 闫娅婷, 谭睿敏, 付优, 等. 脓毒症相关急性肾损伤发病机制的研究进展[J]. *疑难病杂志*, 2024, 23(8): 1006-1010.

[26] MIAO M G, CHEN Z L. Impact of nafamostat mesilate combined with continuous renal replacement therapy on clinical outcomes, immune function, and oxidative stress markers in patients with sepsis-associated acute kidney injury[J]. *Br J Hosp Med*, 2025, 86(2): 1-13.

[27] 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.

(收稿日期:2025-08-25 修回日期:2026-01-16)

(编辑:陈宏)