

甲磺酸萘莫司他在血液透析患者中的疗效观察

王李洁¹ 高 琼² 瞿玲玲³ 李永杰² 高 烽^{2*}

1.武警上海市总队医院检验科 上海 201103; 2.武警上海市总队医院特一科 上海 201103;

3.武警上海市总队医院卫生防疫科 上海 201103

【摘要】目的 探讨甲磺酸萘莫司他在血液透析患者中的疗效观察。方法 选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月在我院行血液透析,且存在出血风险的尿毒症患者共 24 例作为研究对象,随机分为观察组(甲磺酸萘莫司他抗凝, $n=12$)和对照组(无肝素透析, $n=12$)。分别比较两组患者抗凝有效率、透析前后凝血指标、不良反应的发生情况。结果 甲磺酸萘莫司他组抗凝有效率明显优于无肝素透析组(91.7% vs 75.0%),且两组患者透析前后的凝血指标及不良反应发生率没有明显统计学差异($P > 0.05$)。结论 甲磺酸萘莫司他具有较好的抗凝效果,且对凝血功能的影响较小,在具有出血风险的血液透析患者中具有较好的临床运用价值。

【关键词】甲磺酸萘莫司他; 无肝素透析; 血液透析; 出血风险

随着我国经济水平与医疗技术的不断提高,人们的生活质量与平均寿命也在不断提升,人口老龄化的进程正在逐步加剧。慢性肾脏病(chronic kidney disease, CKD)也伴随着人口老龄化的进展,越来越受到医疗领域的重视^[1]。国内有关调查研究显示,我国 18 岁以上的成年人群中,慢性肾脏病的患病率为 10.8%,据此估计,我国现有 CKD 患者可能达到 1.2 亿,其中约有 2% 患者会进入终末期肾脏病(end-stage renal disease, ESRD)阶段,可能长期需要通过透析治疗来维持生命^[2]。血液透析是目前终末期肾脏病患者最常用的治疗方式,但是随着血液透析时间的延长,各类并发症逐步增加,其中透析患者的出血倾向严重的影响了透析治疗的效果与安全性^[3,4]。消化道出血、脑出血、血小板减少、凝血功能异常等情况均制约了血液透析的顺利开展。甲磺酸萘莫司他是一种合成的蛋白酶抑制剂,对凝血酶、胰蛋白酶、激肽释放酶、血纤维蛋白溶酶以及补体系统经典途径的 C1r、C1s 等胰蛋白酶样丝氨酸蛋白酶有很强的选择性抑制作用,对磷脂酶 A2 也有抑制作用,具有较强的抗凝和抗纤维活性^[5]。该药物最早在日本受到广泛使用,目前在国内主要用于预防血液体外循环时的血液凝固,受到广大肾内科医生的关注^[6]。为进一步明确甲磺酸萘莫司他对存在出血风险的尿毒症患者抗凝效果及安全性如何,本研究针对存在出血风险的尿毒症患者分别采用甲磺酸萘莫司他抗凝及无肝素透析,并对两组患者的抗凝效果及安全性做一比较。

1. 材料与方法

1.1 一般资料

选取 2022 年 2 月至 2024 年 2 月在我院行血液透析,且存在出血风险的尿毒症患者共 24 例作为研究对象,随机分为观察组(甲磺酸萘莫司他抗凝, $n=12$)和对照组(无肝素透析, $n=12$)。观察组患者男性 8 人,女性 4 人,平均年龄 62.78 ± 8.66 岁,其中尿毒症合并脑出血患者 5 例,消化道出血患者 2 例,咯血患者 1 例。对照组患者男性 7 人,女性 5 人,平均 61.73 ± 10.95 岁,其中尿毒症合并脑出血患者 2 例,消化道出血患者 5 例,泌尿道出血患者 1 例。排除标准包括:1) 存在血液系统疾病;2) 合并感染、肿瘤、自身免疫性疾病等全身性疾病患者;3) 患者或家属表示拒绝的人群。两组患者在性别、年龄基线特征比较上无显著性差异($P > 0.05$)。

1.2 方法

所有患者均采用日机装血液透析机 DBB-27C 进行血液透析模式治

疗,透析器型号 F14,山东威高血液净化制品股份有限公司,透析时间 3-4h,血流量 180-200ml/min,超滤量根据患者干体重调整。

1.2.1 抗凝方法

两组患者抗凝治疗方案如下:(1) 观察组:予以甲磺酸萘莫司他(江苏杜瑞制药有限公司, H20203509) 25mg+500ml 生理盐水预冲,后甲磺酸萘莫司他 50mg 加入 5%葡萄糖水 50ml 微泵维持(25-35ml/h);(2) 对照组:予以依诺肝素钠注射液(常州千红生化制药股份有限公司, H20153098) 4000u 加入管路中预冲,后予以生理盐水冲洗管路。

1.2.2 两组患者抗凝有效率比较

根据患者透析器内凝血情况,分别判断两组患者的抗凝效果,其中凝血情况达到 0、I 级的为有效抗凝,抗凝效果较好,II、III 级的为抗凝效果欠佳。透析器凝血情况判断标准如下:0 级 无凝血或条状纤维凝血;I 级 小于 10% 的纤维或束状纤维凝血;II 级 少于 50% 纤维凝血或严重凝血;III 级 多于 50% 纤维凝血、静脉压明显升高或需要更换透析器。

1.2.3 两组患者透析前后凝血指标的比较

分别与透析前半小时、透析后半小时内抽取患者外周血液,进行凝血指标检查,对比两组患者凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、国际标准化比值(INR)。

1.2.4 两组患者不良反应的比较

分别比较两组患者皮疹、恶心、头晕、心悸、腹泻、发热、胸闷、呼吸困难等不良反应的发生情况。

1.3 统计学方法

采用 SPSS18.0 进行统计学分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差表示,采用 t 检验比较,计数资料以 $n(\%)$ 表示,采用卡方检验比较,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2. 结果

2.1 两组患者在透析器凝血状态中存在明显差异

两组患者在抗凝有效率比较中存在明显差异,其中萘莫司他组抗凝有效率为 91.7%,其中透析器凝血情况 0 级和 I 级的比例分别为 6 例与 5 例,无肝素抗凝组抗凝有效率为 75.0%,其中透析器凝血情况 0 级和 I 级的比例分别为 4 例与 5 例,两组之间存在统计学差异($P < 0.05$),详见表 1。

2.2 两组患者治疗前后,凝血指标无明显差异

两组患者透析前后凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血酶原时间（APTT）、凝血酶时间（TT）、国际标准化比值（INR）等凝血指标比较

表1 甲磺酸萘莫司他组和无肝素透析组在透析器凝血状态中的比较

组别	0级	I级	II级	III级	有效率
观察组 (甲磺酸萘莫司他组)	6	5	1	0	91.7%*
对照组 (无肝素透析组)	4	5	2	1	75.0%*

注：*与*两组患者抗凝有效率相比具有统计学意义（P < 0.05）。

表2 两组患者透析前后凝血指标的比较

组别	PT（s）		APTT（s）		TT（s）		INR	
	透析前	透析后	透析前	透析后	透析前	透析后	透析前	透析后
观察组	11.9 ± 1.2	12.5 ± 1.1	28.5 ± 9.1	30.1 ± 10.2	20.5 ± 7.2	22.1 ± 6.1	1.0 ± 0.4	0.9 ± 0.5
对照组	12.2 ± 0.9	12.0 ± 1.6	27.5 ± 10.2	28.8 ± 9.3	22.3 ± 6.3	21.3 ± 7.3	0.9 ± 0.5	0.9 ± 0.5

注：两组患者

各项凝血指标相比无统计学意义（P > 0.05）。

2.3 两组患者不良反应发生情况无统计学差异

统计两组患者皮疹、恶心、头晕、心悸、腹泻、发热、胸闷、呼吸困难等不良反应的发生情况，其中甲磺酸萘莫司他组患者中出现皮疹情况1例，无肝素透析组患者中出现胸闷不适1例，两组患者不良事件发生率相比无明显统计学差异（P > 0.05）。

3. 讨论

随着尿毒症患者的逐年增加，血液透析患者的人数也在不断攀升。血液透析是终末期肾脏病治疗的主要方法之一，其透析效果较为充分，超滤量可控性较好，在很长一段时间内受到广大医护人员的肯定^[7, 8]。由于透析技术的不断完善，尿毒症患者的透析龄越来越长，从而导致透析相关并发症的发生率也逐步增加。在血液透析治疗中，由于患者长期肝素化，出血性并发症越来越多，主要表现为脑出血、消化道出血、泌尿道出血、牙龈出血、皮肤出血、血小板异常等情况^[9, 10]。血液透析患者一旦出现各类出血情况，就极大的限制了血透技术的运用。以往针对存在出血风险的透析患者大多采用改为腹膜透析、枸橼酸透析、无肝素透析等几种方式。但是上述方式均存在一定的局限性，腹膜透析对患者身体情况及腹膜功能具有一定的要求，枸橼酸透析较为复杂，监测项目较多，而无肝素透析则凝血概率较高，透析时间较难保证^[11, 12]。甲磺酸萘莫司他是近几年来新出现的一种合成的蛋白酶抑制剂，主要在血液及肝脏中代谢，从血中迅速消失，半衰期约5-8分钟，对人体凝血情况影响较小。国内外多项研究均表明，该药品具有起效快、半衰期短、代谢快、抗凝效果好的优点^[13, 14]。本研究表明，甲磺酸萘莫司他与无肝素透析相比，其抗凝效果更好（91.7% vs 75.0%），且两组患者透析前后的凝血指标及不良反应发生率没有明显统计学差异。这进一步表明甲磺酸萘莫司他在血透患者中可以达到较好的体外抗凝效果，延长透析时间，减少管路凝血的发生情况，且该药物对体内的凝血情况影响较小，减少具有出血倾向的患者进一步加重出血的风险，较为安全可靠。综上所述，甲磺酸萘莫司他具有较好的体外抗凝效果，可以较好的运用于具有出血风险的血液透析患者，降低管路凝血的发生率，扩大血液透析的运用范围，且不良反应较少，在临床中具有较好的运用价值。当然，本研究收集的病例较少，需要进一步增加研究病例的数量，提高研究结果的可靠性。

参考文献：

- [1]王琳，简桂花，程东生等.上海长桥社区65岁以上老年慢性肾脏病危险因素分析[J].中国中西医结合肾病杂志，2020，21（01）：55-57.
 - [2]刘春芳，李冰.腹膜转运特性对糖尿病肾病腹膜透析患者生存率的影响[J].医学综述，2020，19（11）：772-774.
 - [3]邱德俊，李新伦，高卓等.简化法局部枸橼酸与阿加曲班抗凝在高危出血风险血液透析患者中的对比观察[J].临床肾脏病杂志，2020，20（06）：449-453.
 - [4]许水英，邵莉萍.血液透析和腹膜透析患者严重出血风险的前瞻性队列研究[J].中国血液净化，2022，21（06）：428-431.
 - [5]刘志艳，向倩，崔一民.甲磺酸萘莫司他临床应用的研究现状[J].中国临床药理学杂志，2020，36（15）：2368-2372.
 - [6]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 multicenter 随机对照研究[J].中国血液净化，2022，21（10）：739-743.
 - [7]尚春娥，刘冬梅，师璟等.血液透析串联不同时机血液灌流在维持性血液透析病人中的应用[J].护理研究，2023，37（04）：746-749.
 - [8]刘颖，孙艳玲，胡静雅等.不同血液净化模式对尿毒症患者短期并发症及预后的影响[J].中华肾脏病杂志，2022，38（3）：203-210.
 - [9]李楠，刘思秀，赵敏等.维持性血液透析患者并发脑出血的预后分析[J].南京医科大学学报（自然科学版），2022，42（03）：393-396.
 - [10]曾庆义，周才芳，曾秀琴等.维持性血液透析并发上消化道出血的危险因素分析[J].中国临床医生杂志，2021，49（9）：1036-1040.
 - [11]阳柳，吴欣，李晓颖等.两段式枸橼酸抗凝在普通血液透析的效果[J].实用医学杂志，2020，36（23）：3260-3263，3268.
 - [12]黄美春，庄耀宁，陈敏敏等.无肝素连续性肾脏替代治疗血液透析导管堵塞临床征象及相关因素分析[J].全科护理，2021，19（22）：3089-3094.
 - [13]Miyaji MJ, Ide K, Takashima K, et al.Comparison of nafamostat mesilate to citrate anticoagulation in pediatric continuous kidney replacement therapy[J]. Pediatr Nephrol, 2022, 37（11）：2733-2742.
 - [14]Lee JH, Park JH, Jang JH, et al.The role of nafamostat mesilate as a regional anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation[J].Acute Crit Care, 2022, 37（2）：177-184.
- 作者简介：王李洁，本科学历，主管技师。