

奈莫司他在有出血风险患者连续性肾脏替代治疗中的效果

汤小芳¹, 章旭¹, 蒋春明¹, 章喜俊², 唐澎², 李康峰²

1. 南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院肾内科, 江苏 南京 210046;

2. 南京江北医院肾内科, 江苏 南京 210048

摘要: **目的** 比较肝素-鱼精蛋白中和、局部枸橼酸钠及甲磺酸奈莫司他运用于出血风险患者连续性肾脏替代治疗(CRRT)的效果。**方法** 回顾性选择南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院肾内科及南京江北医院肾内科自2018年1月至2024年1月65例终末期肾脏病(ESRD)患者为研究对象,患者皆因活动性出血或伴有出血倾向以肝素-鱼精蛋白中和或局部枸橼酸钠抗凝或持续奈莫司他泵入行日间CRRT。根据抗凝方案将65例ESRD患者分为3组,采用肝素-鱼精蛋白中和抗凝的22例患者为A组,采用局部枸橼酸钠抗凝的22例患者为B组,采用持续奈莫司他泵入的21例患者为C组。记录3组患者治疗前后电解质、肝功能、血肌酐、动脉血气、部分活化凝血活酶时间(APTT)、血小板计数以及滤器后 Ca^{2+} 变化,并观察3组滤器及管路凝血情况,计算补碱量。**结果** 3组血小板计数、丙氨酸氨基转移酶、胆红素比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3组治疗后血肌酐均显著降低($P<0.05$),且达到日间CRRT临床要求。3组APTT比较差异有统计学意义($P<0.05$),C组治疗后APTT均较治疗前延长($P<0.05$)。**结论** 三种不同抗凝方式用于有出血风险患者的CRRT,相对于肝素-鱼精蛋白中和、局部枸橼酸钠方法,奈莫司他持续泵入抗凝方法操作简单,并发症较少。

关键词: 连续性肾脏替代治疗; 甲磺酸奈莫司他; 出血风险; 抗凝; 肝素; 鱼精蛋白; 枸橼酸钠

中图分类号: R459.5 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2025)04-0588-05

Effect of nafamostat in continuous renal replacement therapy for patients at risk of bleeding

TANG Xiaofang*, ZHANG Xu, JIANG Chunming, ZHANG Xijun, TANG Peng, LI Kangfeng

* *Department of Nephrology, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital, Affiliated Hospital of Medicine School of Nanjing University, Nanjing, Jiangsu 210046, China*

Corresponding author: LI Kangfeng, E-mail: lkf0916@sina.com

Abstract: **Objective** To compare the effectiveness of heparin-protamine neutralization, or local citrate anticoagulation, and continuous infusion of nafamostat in continuous renal replacement therapy (CRRT) for patients at risk of bleeding. **Methods** A retrospective study was conducted on 65 patients with end-stage renal disease (ESRD) who received CRRT due to active bleeding or a tendency to bleed, from January 2018 to January 2024 at the Department of Nephrology, Taikang Xianlin Drum Tower Hospital and Nanjing Jiangbei Hospital. All patients received daytime CRRT with heparin-protamine neutralization, or local citrate anticoagulation, or continuous infusion of nafamostat. According to the anticoagulation regimen, the 65 ESRD patients were divided into three groups: 22 patients in group A received heparin-protamine neutralization, 22 patients in group B received local citrate anticoagulation, and 21 patients in group C received continuous infusion of nafamostat. Pre- and post-treatment electrolyte levels, liver function, blood creatinine, arterial blood gas, activated partial thromboplastin time (APTT), platelet count, and post-filter calcium ion changes

were recorded. The occurrence of clotting in the filter and tubing was observed, and the base correction dose was calculated. **Results** There was no statistically significant difference in platelet count, alanine aminotransferase (ALT), and bilirubin levels among the three groups ($P>0.05$). Post-treatment blood creatinine levels were significantly reduced in all three groups ($P<0.05$), meeting the clinical requirements for daytime CRRT. There were statistically significant differences in APTT among the three groups ($P<0.05$). In group C, APTT was prolonged post-treatment compared to pre-treatment ($P<0.05$). **Conclusion** The use of three different anticoagulation methods in CRRT for patients at risk of bleeding shows that continuous infusion of nafamostat is simpler to operate, and results in fewer complications compared to heparin-protamine neutralization and local citrate anticoagulation.

Keywords: Continuous renal replacement therapy; Nafamostat mesilate; Bleeding risk; Anticoagulation; Heparin; Protamine; Sodium citrate

Fund program: Jiangsu Province Science and Technology Plan Project (YKK18275)

终末期肾脏病患者(end stage renal disease, ESRD)逐年增多,截至 2023 年底中国研究数据服务平台(CNRDS)登记的血液透析患者为 91.6 万人,2023 年新增血液透析患者数为 18.5 万人。出血风险及心脑血管疾病是影响 ESRD 患者透析充分性和生存时间的重要因素^[1]。伴有出血倾向(指活动性出血、围手术期、凝血功能异常)的 ESRD 患者肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)抗凝方式选择既要考虑 RRT 治疗的充分性,又要保证最低的出血风险,是 ESRD 患者治疗的重点和难点。本研究回顾性选择两家透析中心日间连续性 RRT(CRRT)患者为研究对象,采用 12 h 的治疗模式^[2],保证 RRT 治疗充分的情况下分析不同抗凝方式对于伴有出血倾向的 ESRD 患者行日间 CRRT 中的内环境评估及安全性的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性选择南京大学医学院附属泰康仙林鼓楼医院肾内科及南京江北医院肾内科自 2018 年 1 月至 2024 年 1 月 65 例 ESRD 患者为研究对象,患者皆因活动性出血或伴有出血倾向以肝素-鱼精蛋白中和或局部枸橼酸抗凝或持续茶莫司他泵入行日间 CRRT。纳入标准:(1)均行日间 CRRT 治疗;(2)有活动性出血或出血倾向;(3)抗凝方式包括肝素-鱼精蛋白中和、局部枸橼酸抗凝及持续茶莫司他泵入;(4)患者动脉血气乳酸 <3.0 mmol/L,非吸氧状态下氧分压 >60 mmHg,丙氨酸氨基转移酶(ALT) <100 u/L,总胆红素 <65 μ mol/L,处于肝功能代偿范围;(5)临床资料完整。排除标准:(1)合并其他恶性肿瘤;(2)伴有精神神经系统障碍等。本研究经医院伦理审查委员会审批通过。

65 例患者中,男性 32 例,女性 33 例,年龄为(59.51 ± 10.94)岁,透析时间为(7.09 ± 1.64)年。出血

原因:脑出血 16 例,多囊肾出血 13 例,普外科围手术期 11 例,消化道出血 10 例,痔疮活动性出血 7 例,月经期经量大 5 例,血液系统凝血功能障碍 3 例。RRT 治疗用血管通路:自体血管内瘘 52 例,临时深静脉导管 7 例,移植血管内瘘 3 例,右颈部涤纶套深静脉导管 3 例。

1.2 分组 根据抗凝方案将 65 例 ESRD 患者分为 3 组,采用肝素-鱼精蛋白中和抗凝的 22 例患者为 A 组,采用局部枸橼酸抗凝的 22 例患者为 B 组,采用持续茶莫司他泵入的 21 例患者为 C 组。

1.3 方法 3 组均采用日间 CRRT 治疗模式,选择连续性血液透析透析滤过模式,前置换,CRRT 治疗剂量根据患者原发病及合并症病情的不同,治疗剂量为 20~30 mL/(kg·h)。采用百特 17R 高通量滤器。3 组均选用同种成品置换基础液 4 000 mL/L,置换液配方无碱基,主要成分为:葡萄糖、氯化钠、氯化镁、氯化钙,其中 Ca^{2+} 1.60 mmol/L, Na^{+} 113 mmol/L。3 组还需于管路回血端或静脉端补充 5%碳酸氢钠注射液,治疗时间为 12 h 不间断。血流量为自身干体重的 3~4 倍,为 180~240 mL/min,根据与血流量的比例补充 5%碳酸氢钠。

A 组选用肝素-鱼精蛋白体外中和抗凝^[3],具体方法:肝素钠 100 mg(12 500 u)加入生理盐水 500 mL 行 CRRT 管路及滤器闭路循环 30 min 形成后预充液。滤器前动脉端肝素钠以 10~12 mg/h 持续泵入,管路滤器后鱼精蛋白 10~12 mg/h 持续泵入[肝素:鱼精蛋白为 1:(1~1.2)],管路引血后于静脉端排空预充液。B 组采用 4% 500 mL/袋的枸橼酸钠体外抗凝,管路静脉回路持续泵入氯化钙或葡萄糖酸钙纠正枸橼酸钠体外抗凝被螯合的 Ca^{2+} (根据实验室检查调节氯化钙泵入速度,滤器后 $\text{Ca}^{2+}<0.25$ mmol/L^[3])。C 组选用甲磺酸莫茶司他体外抗凝:莫茶司他 50 mg 加入 5%葡萄糖 5~10 mL 作为溶

媒后充分溶解加入生理盐水 500 mL 行 CRRT 管路及滤器闭路循环 30 min 形成后预充液。日间 CRRT 甲磺酸莫奈司他 500 mg 加入 5% 葡萄糖 100 mL 后以 35~45 (40.25±3.18) mg/h 持续泵入抗凝,上机后管路引血后于静脉端排空预充液。

1.4 研究指标 分别于治疗前,治疗 4 h、8 h、12 h 取外周血行血常规(血小板计数)、生化(ALT、胆红素、肌酐、尿素氮、血 Ca²⁺、血 Na⁺)、动脉血气、凝血指标检测[活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)],以及透析管路上滤器后 Ca²⁺(开始治疗前滤器后 Ca²⁺ 约等于外周血×45%^[4])及滤器后凝血指标 APTT。

1.5 统计学方法 采用 SPSS 21.0 软件分析数据。正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本 *t* 检验;不同时间点数据的比较采用重复测量资料的方差分析及两两比较的 LSD-*t* 检验。计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验比较。*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 一般资料比较 3 组性别、年龄、体质量、过敏史、透析时间等一般资料比较差异无统计学意义(*P*>

0.05)。见表 1。

2.2 动脉血气比较 3 组碱剩余、Na⁺、外周 Ca²⁺ 水平比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。3 组间 pH、HCO₃⁻ 及滤器后 Ca²⁺ 水平差异有统计学意义(*P*<0.05)。除外周 Ca²⁺ 外,3 组治疗前后 pH、Na⁺、滤器后 Ca²⁺ 及 HCO₃⁻、碱剩余水平比较差异有统计学意义(*P*<0.05)。见表 2。

2.3 其他实验室指标的比较 3 组间血小板计数、ALT、胆红素比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。3 组治疗后血肌酐均显著降低(*P*<0.05),且达到日间 CRRT 临床要求。3 组间 APTT 比较差异有统计学意义(*P*<0.05),C 组 APTT 治疗 4 h、8 h、12 h 均较治疗前延长(*P*<0.05)。见表 3。

2.4 不良反应情况 B 组患者治疗期间发生 2 例口唇麻木、低钙抽搐等临床不适症状,经加大碱基输注及氯化钙注射及泵入速度,减慢枸橼酸钠输注速度,临床症状均改善,同时完成目标治疗计划。B、C 两组在 12 h 日间 CRRT 治疗结束时发现各出现 1 例滤器 I 级凝血,管路无凝血,但未影响日间 CRRT 治疗效果。3 组采用额外补充 5% 碳酸氢钠纠正治疗中酸碱失衡,B 组碱基补充少于 A、C 组。

表 1 3 组一般资料比较
Tab. 1 Comparison of general data among the three groups

组别	例数	男性[例(%)]	年龄(岁, $\bar{x}\pm s$)	体质量(kg, $\bar{x}\pm s$)	过敏史[例(%)]	透析时间(年, $\bar{x}\pm s$)
A 组	22	12(54.55)	57.68±10.30	60.43±10.12	1(4.54)	7.14±1.95
B 组	22	11(50.00)	60.09±9.92	59.78±10.32	1(4.54)	7.09±1.55
C 组	21	11(52.38)	60.81±11.70	60.03±9.92	1(4.76)	7.05±1.39
χ^2/F 值		0.091	0.541	0.023	0.002	0.016
<i>P</i> 值		0.955	0.601	0.977	0.999	0.984

表 2 3 组动脉血气指标比较 ($\bar{x}\pm s$)
Tab. 2 Comparison of arterial blood gas indexes among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	pH	碱剩余 (mmol/L)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)	Na ⁺ (mmol/L)	外周 Ca ²⁺ (mmol/L)	滤器后 Ca ²⁺ (mmol/L)
A 组	治疗前	7.23±0.07	-5.31±0.56	19.78±2.55	135.23±3.42	2.26±0.23	1.00±0.08
	治疗 4 h	7.28±0.04	-4.02±0.61	22.52±1.48	136.95±2.03	2.24±0.24	1.01±0.08
	治疗 8 h	7.39±0.03	0.70±1.25	23.57±2.99	137.05±1.65	2.25±0.24	1.02±0.08
	治疗 12 h	7.40±0.01	1.98±0.69	25.90±1.25	137.09±1.54	2.25±0.23	1.01±0.10
B 组	治疗前	7.26±0.05	-5.61±0.78	20.49±1.38	135.55±3.14	2.21±0.24	0.99±0.10
	治疗 4 h	7.31±0.04	-4.23±0.70	21.76±0.94	136.83±3.09	2.21±0.20	0.27±0.73
	治疗 8 h	7.40±0.03	1.03±1.46	24.83±2.60	137.90±3.56	2.20±0.18	0.30±0.06
	治疗 12 h	7.41±0.04	2.50±1.41	27.28±3.35	142.18±5.39	2.22±0.24	0.28±0.06
C 组	治疗前	7.26±0.05	-5.64±0.72	20.92±1.07	135.57±3.22	2.20±0.23	0.99±0.10
	治疗 4 h	7.30±0.04	-4.28±0.69	21.67±1.47	137.16±2.07	2.21±0.20	0.99±0.09
	治疗 8 h	7.38±0.02	0.04±1.28	22.39±1.54	137.73±2.71	2.20±0.20	0.99±0.07
	治疗 12 h	7.41±0.03	2.97±1.25	24.79±2.54	137.23±2.36	2.23±0.24	1.00±0.08
<i>F/P</i> 时间 值		247.262/<0.001	978.575/<0.001	98.008/<0.001	29.216/<0.001	0.561/0.602	357.996/<0.001
<i>F/P</i> 组间 值		3.724/0.030	0.439/0.647	4.699/<0.013	2.581/0.084	0.298/0.743	405.341/<0.001
<i>F/P</i> 交互 值		0.986/0.422	3.882/0.004	4.262/<0.001	9.760/<0.001	0.252/0.932	386.782/<0.001

表 3 3 组其他实验室指标比较 ($\bar{x}\pm s$)

Tab. 3 Comparison of other laboratory indexes among the three groups ($\bar{x}\pm s$)

组别	时间	血小板 计数($\times 10^9/L$)	APTT (s)	血肌酐 ($\mu\text{mol/L}$)	ALT (u/L)	总胆红素 (mmol/L)
A 组	治疗前	192.00 $\pm$ 84.79	31.99 $\pm$ 5.67	879.66 $\pm$ 205.83	20.65 $\pm$ 9.79	14.78 $\pm$ 6.25
	治疗 4 h	190.57 $\pm$ 72.52	31.47 $\pm$ 4.98	687.66 $\pm$ 185.94 ^a	20.73 $\pm$ 10.50	15.05 $\pm$ 6.78
	治疗 8 h	183.14 $\pm$ 71.94	30.53 $\pm$ 4.60	521.40 $\pm$ 145.22 ^a	20.74 $\pm$ 10.51	15.37 $\pm$ 6.74
	治疗 12 h	181.86 $\pm$ 67.80	30.55 $\pm$ 5.55	335.89 $\pm$ 74.80 ^a	22.33 $\pm$ 9.62	15.95 $\pm$ 6.20
B 组	治疗前	187.52 $\pm$ 100.80	32.85 $\pm$ 5.97	740.20 $\pm$ 281.48	19.40 $\pm$ 8.62	14.31 $\pm$ 7.54
	治疗 4 h	178.50 $\pm$ 92.33	32.98 $\pm$ 5.80	568.95 $\pm$ 215.81 ^a	19.30 $\pm$ 10.57	14.71 $\pm$ 7.91
	治疗 8 h	176.09 $\pm$ 92.46	32.79 $\pm$ 5.15	425.10 $\pm$ 170.75 ^a	19.75 $\pm$ 9.44	14.44 $\pm$ 7.67
	治疗 12 h	174.36 $\pm$ 89.18	33.03 $\pm$ 6.98	309.58 $\pm$ 126.83 ^a	19.82 $\pm$ 9.76	14.58 $\pm$ 7.22
C 组	治疗前	192.21 $\pm$ 100.81	30.68 $\pm$ 5.79	774.48 $\pm$ 135.21	19.18 $\pm$ 8.71	14.04 $\pm$ 6.60
	治疗 4 h	182.62 $\pm$ 92.52	35.98 $\pm$ 5.84 ^a	594.52 $\pm$ 105.63 ^a	19.65 $\pm$ 8.76	14.47 $\pm$ 6.40
	治疗 8 h	182.71 $\pm$ 91.89	36.50 $\pm$ 5.86 ^a	445.909 $\pm$ 93.36 ^a	20.13 $\pm$ 9.53	13.99 $\pm$ 7.26
	治疗 12 h	178.48 $\pm$ 89.20	36.97 $\pm$ 6.17 ^a	299.28 $\pm$ 84.11 ^a	19.14 $\pm$ 7.74	14.56 $\pm$ 7.90
F/P 时间 值		7.936/0.002	3.286/0.022	541.755/<0.001	0.158/0.812	0.214/0.839
F/P 组间 值		0.030/0.971	3.420/0.039	2.256/0.013	0.294/0.746	0.044/0.998
F/P 交互 值		0.092/0.964	6.071/<0.001	2.456/0.026	0.180/0.931	0.231/0.795

注:与本组治疗前比较,^a $P<0.05$ 。

3 讨 论

目前采用日间 CRRT 技术于日间非急诊、危重症患者的急性肾损伤、慢性肾功能衰竭的 RRT 以及多脏器功能衰竭患者的日间支持治疗^[5],对于伴有活动性出血及出血倾向的患者,局部枸橼酸体外抗凝已被纳入危重患者 CRRT 治疗首选的抗凝方法,无论患者是否存在出血倾向及活动性出血。

本研究选用肝素-鱼精蛋白是在体外对抗完成 CRRT 治疗作为标准组,但是肝素-鱼精蛋白结合体在体内能够自行解体为原型,无疑增加治疗后出血风险。笔者曾经分析过高浓度枸橼酸钠与局部肝素体外抗凝在血液净化伴出血倾向患者中运用的效果,发现 1:1.2 肝素-鱼精蛋白可以一定程度减少出血风险,但是需要临床操作中于滤器前动脉段持续泵入肝素,于滤器后静脉端持续泵入相应的鱼精蛋白。近年来鱼精蛋白注射液更是临床稀缺用药,该方法不仅繁琐,而且临床难以正常开展。

尽管改善全球肾脏整体预后组织(KDIGO)指出枸橼酸钠被首选为 CRRT 治疗的抗凝方式^[6],但是受制于肝功能异常及低氧血症导致枸橼酸钠蓄积。Khadzhynov 等^[7]发现在肝脏功能衰竭的患者中发生枸橼酸蓄积显著增高,其中高钠及碱血症随治疗时间延长会愈发明显,尤其是高浓高度如 30% 枸橼酸钠抗凝的碱血症及高钠血症几乎不可避免^[8]。枸橼酸钠抗凝是通过螯合作用降低凝血因子Ⅳ浓度、阻断因子Ⅳ参与机体凝血。该作用可逆,只要再加入足量的钙离子,凝血功能则能立即恢复正常^[4,7]。枸橼酸钠

同时也是缓冲剂,1 分子的枸橼酸钠通过肝脏、肌肉等组织经过三羧酸循环可代谢为 3 分子的碳酸氢钠^[9]。故枸橼酸运用于日间 CRRT 治疗易于诱发低钙、高钠、碱血症等并发症的出现。临床为了避免上述枸橼酸钠抗凝并发症,多采用低浓度枸橼酸钠(目前临床所采用的枸橼酸钠多为 3% 的血液保存液、4% 枸橼酸钠注射液以及上海长征医院自主研发的 30% 和 46.7% 的高浓度枸橼酸钠注射液),但是仍需要定时检测血气中 pH、Na⁺、Ca²⁺变化,并根据检验结果调节血流量及枸橼酸钠输注速度。上述操作在日间 CRRT 治疗中显得繁琐、增加医疗消耗成本。

奈莫司他早在 30 年前由日本学者研发,属于蛋白酶抑制剂,初期用于治疗胰腺炎,至今临床仍在运用。奈莫司他近期于新冠疫情中被关注,它能够抑制跨膜丝氨酸蛋白酶 2,从而阻上病毒的入侵宿主。奈莫司他在低浓度即能阻止病毒复制及入侵人类宿主^[10]。进一步研究发现,奈莫司他是特有强效的丝氨酸蛋白酶抑制剂,经过其代谢途径后血液中代谢速度快。甲磺酸奈莫司他具有良好的抗凝作用,抗凝靶目标在于抑制凝血过程中的各种酶而发挥抗凝作用,对凝血因子Ⅻa、凝血酶、Ⅹa、Ⅶa、补体系统 C1r、C1s 激肽释放酶、纤维蛋白溶酶均有抑制作用^[11]。所以自新型冠状病毒感染疫情暴发以来,该药在抗病毒、血液系统治疗中可能发挥重要作用,尤其是在血液体外循环抗凝血研究中具有潜在价值^[12-13]。

2023 版《抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识》指出,重度出血风险及活动性出血患者可使用甲磺酸奈莫司他,而且是安全有效的^[14]。

本研究发现,甲磺酸萘莫司他组对于出血风险患者的日间 CRRT 相对于肝鱼精蛋白体外中和局部枸橼酸钠抗凝是安全有效的。在行日间 CRRT 治疗中,根据治疗剂量不同,有 30%~40% 的甲磺酸萘莫司他被滤器清除。敖广宇等^[15]研究发现 20~40 mg/h 的甲磺酸萘莫司他剂量可以延长透析过程中体外循环血液的凝血时间,确保滤器及管路无凝血,而对患者体内的凝血时间无明显影响。进一步研究发现即使处于肝功能异常,但出于代偿阶段的患者肝脏的羧酸酯酶快速分解,在 CRRT 治疗过程中也通过透析/滤过被清除,萘莫司他在血中半衰期仅有 6~8 min^[16],故其潜在出血风险明显降低,可保证血液净化充分性^[17-18]。

本组研究发现,甲磺酸萘莫司他抗凝行日间 CRRT 治疗剂量为中位数为 40.25 mg/h,对比敖广宇等^[15]研究的 20~40 mg/h 剂量略显偏大,但亦未见临床副作用。庄冰等^[19]研究发现普通维持性血液透析的患者以甲磺酸萘莫司他抗凝的剂量中位数为 43.9 mg/h。

综上所述,相较于肝素-鱼精蛋白中和及局部枸橼酸钠抗凝,甲磺酸萘莫司他持续泵入是一种低风险的全身抗凝方法,更是安全有效的日间 CRRT 抗凝选择模式,值得临床推广。但是甲磺酸莫沙司他运用日间 CRRT 及 CRRT 剂量目前尚无定论,且既往文献报道的萘莫司他临床运用相关不良反应如过敏、心律失常、血小板计数下降等^[20],在本回顾性研究未见,可能源于研究样本量有限,还需大规模临床研究加以验证。

利益冲突 无

参考文献

- [1] 高艳,房艳辉,郜同心,等.血液透析充分性的影响因素分析[J].临床肾脏病杂志,2020,20(7):567-572.
- [2] 李康峰,汤小芳,陈欢,等.不同浓度枸橼酸钠用于日间连续性肾脏替代治疗的抗凝效果比较[J].国际泌尿系统杂志,2022,42(6):1089-1093.
- [3] 洪冬梅,周玉坤,李康峰,等.高浓度枸橼酸钠与局部肝素体外抗凝在血液净化伴出血倾向患者中运用的效果[J].解放军护理杂志,2016,33(12):71-73.
- [4] 李康峰,汤小芳,陈欢,等.4%枸橼酸钠运用于不同持续性血液净化模式的抗凝分析[J].临床肾脏病杂志,2023,23(2):119-123.
- [5] 崔庆宏,孙峰,刘树元,等.急诊连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝应用情况的调查研究[J].中华危重病急救医学,2020,32(5):595-600.
- [6] Khwaja A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4): e179-e184.
- [7] Khadzhyunov D, Dahlinger A, Schelter C, et al. Hyperlactatemia, lactate kinetics and prediction of citrate accumulation in critically ill patients undergoing continuous renal replacement therapy with regional citrate anticoagulation[J]. Crit Care Med, 2017, 45(9): e941-e946.
- [8] 唐小琰,张凌,付平.局部枸橼酸抗凝在间歇性血液透析中的应用进展[J].中国血液净化,2021,20(6):387-390.
- [9] Legrand M, Tolwani A. Anticoagulation strategies in continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 416-422.
- [10] Kamijo H, Mochizuki K, Nakamura Y, et al. Nafamostat mesylate improved survival outcomes of sepsis patients who underwent blood purification: a nationwide registry study in Japan[J]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2629.
- [11] 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.
- [12] 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.
- [13] Wang ML, Cao RY, Zhang LK, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) *in vitro*[J]. Cell Res, 2020, 30(3): 269-271.
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] Doi K, Nishida O, Shigematsu T, et al. The Japanese Clinical Practice Guideline for acute kidney injury 2016[J]. J Intensive Care, 2018, 6: 48.
- [17] Karkar A, Ronco C. Prescription of CRRT: a pathway to optimize therapy[J]. Ann Intensive Care, 2020, 10(1): 32.
- [18] Kovvuru K, Velez JCQ. Complications associated with continuous renal replacement therapy[J]. Semin Dial, 2021, 34(6): 489-494.
- [19] 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多中心随机对照研究[J].中国血液净化,2022,21(10):739-743.
- [20] Kim JH, Park JY, Jang SH, et al. Fatal anaphylaxis due to nafamostat mesylate during hemodialysis[J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(3): 517-519.

收稿日期:2024-11-22 修回日期:2024-12-15 编辑:李方