



上海医学
Shanghai Medical Journal
ISSN 0253-9934, CN 31-1366/R

《上海医学》网络首发论文

题目：甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识
作者：胡家昌，谢焯卿，沈波，许佳瑞
收稿日期：2024-03-05
网络首发日期：2024-03-23
引用格式：胡家昌，谢焯卿，沈波，许佳瑞. 甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识[J/OL]. 上海医学. <https://link.cnki.net/urlid/31.1366.R.20240322.1522.002>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

• 共识与指南 •

甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识

Expert consensus on application of nafamostat mesilate in anticoagulation for
blood purification

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

Society of Nephrology, Shanghai Medical Association

*Expert consensus on application of nafamostat mesilate in anticoagulation for
blood purification Writing Group*

通信作者：丁小强，电子邮箱为 ding.xiaoqiang@zs-hospital.sh.cn。毛永辉，电子邮箱为 maoyonghui0214@bjhmoh.cn

【摘要】安全有效的抗凝是血液净化治疗成功的先决条件。甲磺酸萘莫司他（简称萘莫司他）是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂，具有多靶点抗凝效应，作用于凝血酶、VIIa、Xa 和XIIa 等关键凝血因子，可用于体外循环的抗凝。萘莫司他在体外循环中注入血液后即开始降解，血液净化还通过弥散、对流和吸附等方式清除相当比例的萘莫司他，少量进入体内后则通过肝脏和血液快速降解，半衰期仅 5~8 min，对体内凝血功能影响较小，因而具有体外局部抗凝特性。与其他抗凝剂应用于全身抗凝相比，萘莫司他显著降低出血发生率，不仅适用于常规血液净化抗凝，还适用于存在出血风险和活动性出血的患者。目前，萘莫司他已应用于除活性炭吸附以外的所有血液净化模式。尽管，萘莫司他作为血液净化抗凝剂在国外已经使用 30 余年，但其国内应用时间尚短，亟须专家意见指导临床规范应用。本专家共识主要依据临床证据和专家经验形成，注重引领性、指导性和实用性，旨在推进萘莫司他的临床实践规范，提高血液净化治疗的安全性和有效性，促进我国血液净化的高质量发展。

【关键词】血液净化；抗凝；血液透析；连续性肾脏替代治疗；甲磺酸萘莫司他

【基金项目】上海市肾脏疾病临床医学研究中心（22MC1940100）；上海市临床重点专科项目(shslczdk02501)；上海申康医院发展中心“上海市肾脏内科专科联盟”项目（SHDC22022309）；上海市肾脏疾病与血液净化重点实验室(20DZ2271600)

中图分类号 R692

充分抗凝从而避免体外循环凝血是血液净化安全、有效进行的先决条件。对于活动性出血或存在出血风险的患者，如何进行体外抗凝，且不影响体内凝血功能，是临床面临的巨大挑战。甲磺酸萘莫司他（nafamostat mesilate, NM）是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂，最初作为急性胰腺炎的防治药物，因其具有强效的抗凝活性而被应用于血液净化体外循环的抗凝。NM半衰期为5~8 min，对体内凝血功能影响较小，因此其成为在体外循环中发挥局部抗凝作用的新型抗凝剂，尤其适用于存在出血风险和活动性出血的患者。本专家共识的制订主要依据现有临床证据和专家经验，注重引领性、指导性和实用性，旨在促进NM在血液净化抗凝治疗中的规范应用，从而推动我国血液净化治疗的高质量发展。

本共识的撰写工作自2021年9月启动，邀请行业专家共同参与，成立《甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识》编写组。根据临床实际情况和专家经验，明确须纳入共识的相关问题，对此进行文献检索。在国内外数据库（Pubmed、Web of Science、Cochrane library、Embase、OVID、J-STAGE、万方医学网和中国知网等）中检索以下关键词：“nafamostat mesilate、nafamostat mesylate、FUT-175、メシル酸ナファモスタット、甲磺酸萘莫司他、blood purification、continuous renal replacement、hemodialysis、hemodiafiltration、hemoperfusion、plasma exchange、extracorporeal membrane oxygenation、anticoagulation、thrombocytopenia、血液净化、连续性肾脏替代治疗、血液透析、血液透析滤过、血液灌流、血浆置换、体外膜肺氧合、抗凝、血小板减少症”。纳入的文献类型包括临床实践指南、专家共识、综述、荟萃分析、临床研究和病例报告等。执笔组完成相关文献的查阅、专家意见的收集和共识条目初稿的撰写。按照分级推荐评估、制订和评价（grading

of recommendations assessment, development, and evaluation, GRADE) 分级系统对所纳入的文献进行证据质量分级(表 1)。缺乏文献证据的意见由专家组成员根据临床经验进行判断,组织专家讨论后达成共识。初稿完成后,提交《甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识》编写组全体成员审阅、讨论。本共识制订期间,共组织全国本领域知名专家经过 6 次线下、线上相结合的会议讨论,对存在争议的共识条目深入讨论并修改完善,形成了涵盖 8 个方面问题的 25 项共识推荐意见。

表 1 GRADE 分级系统证据质量分级标准和推荐强度

项目	分级	描述	符合/数字
证据分级	高级	非常确信真实的效应值接近效应估计	A
	中级	对效应估计值有中等程度信心: 真实值有可能接近估计值, 但仍存在两者不同的可能性	B
	低级	对效应估计值的确信程度有限: 真实值可能与估计值不同	C
	极低级	对效应估计值几乎没有信心: 真实值很可能与估计值不同	D
推荐强度	强	明确显示干预措施利大于弊或弊大于利	1
	弱	利弊不确定或无论质量高低的证据均显示利弊相当	2

1 NM 药理学和药代动力学特点

1.1 NM 药理作用 NM 是一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 分子量为 539.58。NM 药理作用包括: ①抗凝作用, 通过抑制凝血酶、VIIa、Xa 和 XIIa 因子活性而发挥抗凝作用^[1]; ②抗纤溶作用, 可与纤维蛋白溶解酶结合, 延长纤维蛋白溶解时间^[2]; ③抗血小板活性, 抑制血小板聚集, 并可促进聚集的血小板解聚^[3]; ④抑制胰蛋白酶作用, 对游离胰蛋白酶及与 α 2-巨球蛋白结合的胰蛋白酶、磷脂酶 A2 都具有抑制作用^[4]; ⑤其他, 抑制激肽释放酶-激肽系统和补体系统等^[1]。

1.2 NM 药代动力学

1.2.1 肝脏和血液代谢 NM 在体内迅速被代谢、降解，其半衰期为 5~8 min^[5-6]。一般情况下，80%和 20%的 NM 分别经肝脏和血液清除^[7]，血液清除中约 90%的 NM 经红细胞降解^[8]。

1.2.2 血液净化清除 血液净化可通过弥散、对流和吸附在体外清除部分 NM。间歇性血液透析治疗时经透析器可清除约 40%的 NM^[9]，进入体内的 NM 不足 4%^[10]。虽然，行连续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)时，单位时间内经弥散清除的 NM 有所减少，但部分滤器可同时通过吸附机制清除 NM，如聚丙烯腈膜材（包括 AN69、AN69ST 和 Oxiris[®]等），此类膜材对 NM 的吸附力高于聚砜、聚甲基丙烯酸甲酯和三醋酸纤维素膜^[11-14]，滤器后 NM 的浓度显著降低^[11]。

1.3 注意事项 NM 不良反应发生率较低，但仍应注意识别。偶见恶心、呕吐、血小板减少、白细胞减少、嗜酸性粒细胞增多、高钾血症、低钠血症、肝功能异常等，在极少数情况下需停止给药。NM 罕有过敏反应，个案病例报道显示其可导致休克^[15]、呼吸困难^[16]，甚至心脏骤停^[17]等，应立即停药并避免再次使用。

2 NM 临床适应证

推荐意见 1(1B) 适应证 NM 适用于血液净化疗法的体外循环抗凝治疗，包括 CRRT、间歇性血液透析、血液滤过、血液透析滤过、血浆置换、双重滤过血浆置换、血浆吸附、血液灌流和多种技术组合的杂合模式等。

NM 适用于除活性炭吸附以外的各种血液净化模式的体外循环抗凝^[18-19]，其具有以下抗凝特性。①抗凝效果确切，量效关系稳定：NM 可作用于凝血酶、XIIa、Xa、VIIa 因子等多靶点^[1]，且抗凝作用不受抗凝血酶 III 水平和活性的影响。②体外局部抗凝，显著降低出血风险：大部分 NM 在体外循环中经血液降解和血液净化清除，少量进入体内后被快速降解^[5]，停止给药后抗凝作用迅速消失，对体内凝血功能影响较小^[20-21]，与全身抗凝剂相比显著降低出血发生率^[22]。③抑制血小板活化和聚集，且不产生抗血小板抗体，故对血小板的影响较小^[23]。④不易导致

或加重电解质紊乱、酸碱失衡和容量过负荷等。⑤与其他局部抗凝技术相比操作相对简便。NM 与其他血液净化常用抗凝剂的比较，见表 2。

表 2 NM 与其他血液净化常用抗凝剂的比较

抗凝剂类型	抗凝机制	半衰期	分类及监测	适用情况	优点	缺点
普通肝素	与抗凝血酶 III 结合，抗凝血酶活性高于抗 Xa 因子活性	45~60 min	全身抗凝；监测 ACT 或 APTT	低危出血风险	监测方便；有拮抗剂	抗凝效果受抗凝血酶 III 活性等影响；可导致 HIT；出血风险；影响脂代谢和骨代谢
低分子肝素	与抗凝血酶 III 结合，抗 Xa 因子活性高于抗凝血酶活性	90~120 min	全身抗凝；监测抗 Xa 因子活性	低中危出血风险	使用方便；抗栓效果好	肾功能受损时半衰期延长；出血风险；监测困难；可导致 HIT
阿加曲班	直接抑制凝血酶	39~51 min	全身抗凝；监测 ACT 或 APTT	低中危出血风险	抗凝效果好，不依赖抗凝血酶 III，HIT 时首选	肝功能受损时慎用；无拮抗剂；出血风险
局部枸橼酸	螯合钙离子	18~54 min	局部抗凝；监测体内外血钙水平和血气分析值	伴或不伴出血风险及活动性出血	抗凝效果好；体内凝血影响小；降低出血风险	导致低钙血症和代谢性碱中毒等内环境紊乱；容量过负荷；肝功能受损时等可出现枸橼酸蓄积；监测复杂
NM	丝氨酸蛋白酶抑制剂，多靶点抑制凝血酶、VIIa、Xa 和 XIIa 等关键因子	5~8 min	局部抗凝；监测 ACT 或 APTT	伴或不伴出血风险及活动性出血	抗凝效果确切，量效关系稳定；局部抗凝优势，降低出血风险；对血小板影响小；内环境稳定；操作简便	体外循环时间过长时可能需要额外追加剂量

ACT 为活化凝血时间。APTT 为活化部分凝血酶时间。HIT 为肝素诱导的血小板减少症

3 NM 使用方案、抗凝监测和剂量调整

推荐意见 2 (1B) 预冲液配制和预冲剂量 NM 粉剂须以 5% 葡萄糖注射液溶解，待其完全溶解后加入 0.9% 氯化钠注射液配制预冲液；预冲液 NM 浓度为 20~40 mg/L，预冲液用量一般为 1~3 L。具体用量根据不同血液净化模式决定。

商品 NM 为粉剂，配制 NM 预冲液时，须以 5% 葡萄糖注射液溶解。取不少

于 5% 葡萄糖注射液 1 mL 加入规格 10 mg 的 NM 药瓶中，或取不少于 5% 葡萄糖注射液 5 mL 加入规格 50 mg 的 NM 药瓶中，使其完全溶解。不宜使用灭菌注射用水、0.9% 氯化钠注射液（NS）或含无机盐类注射液直接溶解本品，以免出现浑浊或析出结晶。溶解后取适量 NM 抽吸至注射器内，注入 1 000 mL NS 中，配成含 NM 20 或 40 mg/L 的预冲液。一般先进行 NS 预冲，再使用含 NM 的预冲液预冲，治疗开始前无需再使用 NS 冲洗。

推荐意见 3（1B） 泵注液配制和初始剂量 采用 5% 葡萄糖注射液溶解并配制 NM 泵注液；体外循环开始的同时通过抗凝剂注入管持续推注，初始剂量一般为 20~50 mg/h。具体剂量根据患者情况决定。

配制泵注液时，采用 5% 葡萄糖注射液溶解适量 NM，最终配制成含 NM 3~10 mg/mL 的泵注液 20~50 mL，根据治疗时间和维持剂量计算所需 NM 总量，配制的泵注液于室温下需在 24 h 内使用^[24]。各适用治疗模式的预冲剂量，见表 3。

在设置 NM 抗凝剂量时，应综合考虑治疗模式和膜材料特性，并根据出血和凝血风险、血管通路^[25]、肝功能情况，以及疾病状态等情况决定，可参考以下使用范围。①高剂量（40~50 mg/h）：如血液灌流（活性炭吸附除外）、双重滤过血浆置换、血浆吸附等治疗模式；或存在无法纠正的高凝状态等情况。②中剂量（30~40 mg/h）：如血液透析、CRRT、血浆置换、双重血浆分子吸附系统、合并胰腺炎或弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）等。③低剂量（20~30 mg/h）：存在非危及生命的活动性出血、中高危及出血风险、严重贫血、肝功能受损等情况时选择，但应避免剂量过低导致抗凝不充分。④超低剂量（15~20 mg/h）：部分活动性出血、同时接受抗凝或抗栓治疗、肝衰竭或其他原因导致的严重凝血功能障碍等。⑤超高剂量（>50 mg/h）：当出现严重高凝状态、红细胞压积>50%、血液净化治疗过程中频繁输注血制品、体外循环时间过长或进行多种技术组合的杂合模式^[26-27]等情况时，常规剂量可能达不到有效抗凝效果，需要提高 NM 剂量至 50~60 mg/h^[27-28]。文献^[29]报道的最高剂量达 2.0 mg/（kg h）。超高剂量使用 NM 时必须严密监测体内外凝血时间和出血情况，

并及时调整剂量。各适用治疗模式的抗凝剂量和调整范围，见表 3。

表 3 NM 抗凝初始剂量及调整范围建议

适用治疗模式	预冲剂量	抗凝剂量
间歇性血液透析	NM 20 mg 加入 NS 1 000 mL	30~50 mg/h, 初始 40 mg/h
血液滤过或血液透析滤过	NM 20 mg 加入 NS 1 000 mL	30~50 mg/h, 初始 45 mg/h
CRRT (AN69 膜材)	NM 40 mg 加入 NS 1 000 mL	30~50 mg/h, 初始 35 mg/h
CRRT (非 AN69 膜材)	NM 20 mg 加入 NS 1 000 mL	25~50 mg/h, 初始 30 mg/h
血浆置换	NM 40 mg 加入 NS 1 000 mL	30~50 mg/h, 初始 35 mg/h
双重滤过血浆置换	NM 40 mg 加入 NS 2 000 mL	30~50 mg/h, 初始 40 mg/h
双重血浆分子吸附系统	NM 60 mg 加入 NS 3 000 mL	30~45 mg/h, 初始 0.5 mg/(kg h)
免疫吸附等血浆吸附	NM 40 mg 加入 NS 2 000 mL	30~50 mg/h, 初始 40 mg/h
血液灌流	NM 50 mg (或普通肝素 100 mg) 先加入吸附柱中浸泡 20 min, 再以 80 mg NM 加入 2 000 mL NS 预冲	40~50 mg/h, 初始 45 mg/h
血液净化联合 ECMO	在普通肝素预冲后随即给予 NM	30~50 mg/h, 初始 0.6 mg/(kg h)

ECMO 为体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation)

推荐意见 4(1B) 抗凝监测指标 建议通过监测 ACT(硅藻土法)或 APTT 评估 NM 的抗凝效果和安全性。

NM 对凝血酶、VIIa、Xa 和XIIa 等凝血因子具有广泛的抑制作用^[1], 推荐监测 ACT, 用于指导调整 NM 剂量。临床研究^[30]发现, NM 血药浓度低于 540 ng/mL 时对 ACT 影响极小, NM 血药浓度超过 540 ng/mL 时, ACT 急剧延长, 此时 NM 浓度与 ACT 呈现稳定的量效关系。血液透析的 NM 以 40 mg/h 的速度给药 1 h 后, 透析器前 NM 血药浓度可达 7 400~10 300 ng/mL, ACT 延长至 2.0 倍以上, 但体内 NM 浓度仅为 330~624 ng/mL, 且治疗结束后的 15 min 体内 NM 血药浓度下降至 (27±20) ng/mL, 治疗全程体内 ACT 几乎不受影响^[20, 31]。

监测 ACT 推荐使用硅藻土 (不推荐高岭土) 作为活性剂, 因为高岭土会产生对药物的吸附而不能准确反映 NM 的抗凝作用^[32]。亦可监测 APTT 评估 NM

抗凝效果。

推荐意见 5 (1C) 抗凝监测方案和采血部位 建议在首次使用或剂量调整后常规监测凝血功能，并制订个体化监测方案。治疗前和治疗过程中应于外周静脉或体外循环的动脉端采血，评估 NM 对体内凝血功能的影响。治疗过程中于透析器后或静脉端采血，监测体外抗凝效果。必要时也可在透析器前采血。

对于首次使用 NM 的患者，均建议常规监测凝血时间，可在治疗前、治疗开始后的 2~4 h 内进行监测。在活动性出血、中高危出血风险、高凝状态，以及大剂量使用 NM 等情况时，应增加监测频率（如每 4~6 h 监测），治疗稳定后监测间隔可延长至 12~24 h；在低出血风险且治疗顺利时，可酌情减低监测频率。

在活动性出血和中高危出血风险时，需重点关注 NM 对体内凝血功能的影响，治疗前和治疗过程中均推荐外周静脉采血。不建议经导管采血，因其可能受肝素封管液的影响^[33]。当外周静脉采血存在困难时，也可在体外循环的动脉端采血，以评估 NM 抗凝的安全性。

NM 体外循环抗凝充分性的评估目前尚未有一致意见。一般选择透析器后或静脉端采血点^[20]，也有学者建议进行其他位置采血^[34]。与全身抗凝剂不同的是，NM 抗凝时不同采血点的凝血时间相差较大，从长到短依次为：透析器前、透析器后、静脉壶、静脉端和动脉端，外周静脉采血凝血时间最短^[35]，因此应选择在体外循环的固定点采血，并制订对应的抗凝目标，但对于部分机型在透析器前采血可能存在困难。此外，即使固定采血点，凝血时间的延长程度也受到膜材的吸附性、透析器面积、治疗模式、治疗剂量和血流速度等影响，如使用 AN69 膜材时，透析器前采血可能更能反映 NM 的体外抗凝效果。因此，判断监测结果时应充分考虑以上因素的影响。

推荐意见 6 (1C) 抗凝目标和剂量调整 治疗过程中需根据体外循环和透析器使用情况（使用寿命、凝血分级和压力监测等）、基础疾病和疾病状态、出血风险和活动性出血的动态演变（出血风险增加、新发出血或原有出血加重等）、体内和体外凝血功能监测等综合考虑，并进行动态调整。一般每次剂量调整的幅度为 5~10 mg/h。

目前，尚无统一的 NM 抗凝目标范围，多数学者认为体内 ACT 或 APTT 与治疗前相比应无明显延长^[20-21]，或不超过治疗前的 1.2~1.5 倍^[36-37]；透析器后或静脉端 ACT 或 APTT 维持于治疗前的 1.5~2.5 倍^[9, 38-39]，或 ACT 维持于 150~250 s^[40-41]、APTT 维持于 50~70 s^[42]。若使用 AN69 等对 NM 高吸附的膜材时，可考虑以透析器前 ACT 或 APTT 维持在治疗前的 1.5~2.5 倍为抗凝目标，由于 NM 被大量吸附，透析器后凝血时间不能反映 NM 的体外抗凝效果^[11-14]，但此种情况的抗凝目标有待进一步验证。

治疗过程中若出现以下情况，需要上调剂量：①体外循环凝血。治疗过程中跨膜压进行性上升，既往治疗中透析器寿命过短、Ⅱ级以上的透析器凝血、静脉壶大血块，以及导管反复堵塞等。②血细胞丢失。血红蛋白或血小板水平进行性下降，且可排除其他因素。③需要发挥 NM 对体内的抗凝或治疗作用。体内血栓形成无法应用全身抗凝剂、合并胰腺炎或 DIC 等需发挥 NM 的双重治疗作用等。

当出现以下情况时，应酌情下调剂量：①体内凝血时间明显延长，伴或不伴活动性出血加重或新发出血。②NM 体内代谢延缓，如肝功能衰竭。③其他原因导致的凝血功能障碍，使用全身抗凝剂或凝血因子丢失等。④拟接受高危出血风险的手术或操作。

一般剂量调整幅度为 5~10 mg/h，建议调整后每 2~4 h 监测体内外凝血时间，同时观察出血情况和体外循环凝血情况，情况稳定后再酌情减少监测频次。但若治疗顺利且仅体外凝血时间延长超过目标时，应避免过于强调体外凝血时间延长的目标范围而进行不必要的频繁监测和剂量调整。因为，体外采血监测凝血功能易受到诸多因素的影响，常导致采样和监测的误差^[43]，应注意鉴别。NM 监测和剂量调整流程，见图 1。

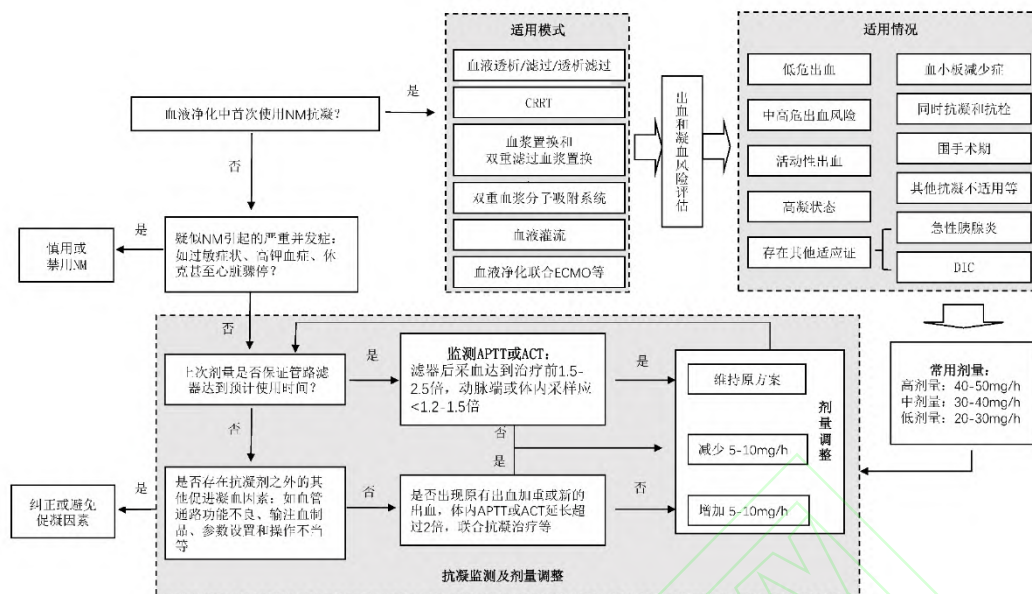


图 1 NM 监测与剂量调整流程图

4 出血和凝血风险评估

推荐意见 7 (1B) 出血风险评估 出血是制约血液净化抗凝安全实施的重要因素，治疗前需根据基础疾病、创伤或手术、药物治疗、凝血功能和出血情况等对抗凝治疗的出血风险进行评估，并明确风险等级。

所有接受血液净化治疗的患者均需进行出血风险评估。评估内容包括：①基础疾病，包括控制不良的高血压、消化性溃疡、肝硬化、支气管扩张等^[44]；②创伤、手术或有创性操作；③同时接受抗凝或抗栓治疗，包括抗血小板药物、抗凝药物和溶栓药物等；④凝血时间延长或凝血因子缺乏；⑤血小板减少或功能缺陷；⑥活动性出血和出血控制情况等。

确定出血风险等级是制订抗凝方案的重要依据，血液净化患者出血风险的评估可参考现有的出血风险评分标准，如 Swartz^[45]、HAS-BLED、mOBRI、HEMORR₂HAGES 和 ATRIA 等^[46]，其中 Swartz 分级最为常用。Swartz 分级纳入活动性出血、手术、创伤和时间参数，可分为 4 类^[45]：①极高危，有活动性出血（颅内、消化道、腹腔、胸腔、心包出血，以及灼伤等）；②高危，活动性出

血停止或手术、创伤后<3 d; ③中危, 活动性出血停止或手术、创伤后 3~7 d;
④低危, 活动性出血停止或手术、创伤后>7 d。

推荐意见 8 (1B) 凝血风险评估 治疗前应根据患者的基础疾病、血栓栓塞史、凝血功能和既往血液净化治疗时凝血情况等因素, 明确是否存在高凝风险, 并对体外循环的凝血风险进行全面评估和预测。

体外循环凝血影响治疗的有效性和安全性, 其影响因素包括: 抗凝策略、自身疾病、血管通路功能、治疗模式、膜材特性、治疗处方、医源性因素等^[47-48]。应对患者自身疾病因素全面评估, 包括: ①基础疾病, 如抗磷脂抗体综合征、骨髓增生性疾病、活动性恶性肿瘤、肾病综合征等; ②血栓栓塞性疾病既往史; ③内源性抗凝蛋白缺乏, 如抗凝血酶Ⅲ、蛋白 C 和蛋白 S 等水平或活力下降; ④促凝血蛋白水平升高和凝血时间缩短, 如纤维蛋白原、D-二聚体或 VIII 因子水平升高^[49], APTT 缩短^[50]等; ⑤其他因素, 如血容量不足、红细胞压积过高、高脂血症、高球蛋白血症和高粘滞血症等。此外, 既往血液净化体外循环的凝血分级和使用寿命也是高凝状态的重要参考。

5 NM 在不同程度出血风险和高凝状态中的应用

推荐意见 9 (1C) 低危出血风险 NM 可作为常规抗凝剂, 适用于低危出血风险时体外循环的抗凝。

低危出血风险患者主要包括: ①接受间歇性血液透析、近期病情稳定的终末期肾病患者; ②病情相对稳定、病因明确且已经有效控制的需肾脏替代治疗的急性肾损伤患者; ③非肾脏替代指征、接受血液净化治疗的低危出血风险患者。上述患者可选用 NM 抗凝治疗。2013 年日本的一项队列研究^[18]纳入 2 227 例接受血液净化治疗的患者, 治疗模式包括 CRRT、间歇性血液透析、血液灌流、双重滤过血浆置换、单纯血浆置换、血浆吸附等, NM 使用率高达 84.9%, 其次为普通肝素 (11.5%) 和低分子肝素 (2.4%), 可见 NM 已作为常规抗凝剂广泛使用。

低危出血风险时可选用 NM 体外抗凝, 但仍需注意: ①目前尚无针对血液净化抗凝时出血风险的量化评分标准, 出血风险的判定多基于临床医师的综合判断, 结果受多种因素影响; ②应注意出血风险的动态演变, 患者存在接受有创操作或

手术、跌倒或创伤、需要接受抗凝或抗栓治疗等情况时，可能转而判定为高危出血风险，甚至出现活动性出血。

推荐意见 10 (1B) 中高危出血风险 可采用 NM 体外局部抗凝，其与其他抗凝剂的全身抗凝技术相比可减少出血风险，在体外循环的抗凝更充分，且较其他体外局部抗凝技术操作相对简便，从而更好地兼顾抗凝的安全性和有效性。

高危出血风险时，血液净化可考虑的传统抗凝策略包括无肝素抗凝或体外局部抗凝，如局部枸橼酸抗凝（regional citrate anticoagulation, RCA）和肝素-鱼精蛋白局部抗凝，而中危出血风险时除了以上 2 种抗凝策略，还可考虑选择抗栓作用强于抗凝的药物（如低分子肝素），或者半衰期相对短的抗凝剂（如阿加曲班、小剂量普通肝素等）。NM 作为体外局部抗凝剂，适用于中高危出血风险患者，尤其适用于传统抗凝策略使用受限的情况，包括：①无肝素抗凝在同时存在出血和高凝风险的患者中常难以实施。前瞻性随机对照研究^[51-52]和荟萃分析^[53]对出血风险患者行 CRRT 治疗时使用 NM 抗凝和无抗凝剂进行比较，均证实 NM 抗凝可显著延长滤器寿命，且不增加出血并发症的发生率和输血量。②RCA 在肝衰竭、休克、低氧血症和酸碱失衡等情况下需慎用，而 NM 对肝功能和内环境影响较小，且局部抗凝效果与 RCA 相当^[40]。③肝素-鱼精蛋白局部抗凝操作复杂，常难以避免对体内凝血功能产生影响，还可引起心律失常和血压下降等严重不良反应，现已很少使用。④低分子肝素选择性作用于 Xa 因子，但其对 IIa 因子作用较弱，常用于中危出血风险患者。研究^[54-55]认为低分子肝素引起的出血并发症发生率与普通肝素相当，并显著高于 NM 抗凝^[22]。⑤阿加曲班半衰期约 39~51 min，肝衰竭时延长，无拮抗剂，主要用于肝素诱导的血小板减少症，目前多数中心不将其作为常规抗凝剂。⑥小剂量普通肝素也用于中危出血患者的抗凝，但有研究^[41]认为其引起的出血并发症发生率显著高于 NM。

推荐意见 11 (2C) 活动性出血（极高危出血风险） 危及生命和重要部位的活动性出血，在出血的急性期可考虑无抗凝治疗，但若出血得到有效控制或无抗凝治疗难以实施时，可在严密监测下采用 NM 体外局部抗凝；对于非危及生命且易控制和监测的出血，建议采用 NM 体外局部抗凝。

NM 虽然对体内凝血影响较小，但并不能完全避免加重活动性出血，因此在以下几种情况下可优先考虑无抗凝的血液净化治疗：①危及生命的大出血；②重要部位的出血，如颅内出血等；③出血虽不致命，但可能致残，且治疗手段受限的关键部位，如眼内出血和脊髓出血等。但是活动性出血往往与高凝状态并存，此时无抗凝剂治疗常难以实施。无抗凝治疗的局限性包括：①影响治疗充分性，透析器和管路的使用寿命短；②需定时 NS 冲洗，血流动力学不稳定时难以纠正容量过负荷；③频繁更换透析器不但导致医疗费用增加，而且导致红细胞、血小板和凝血因子的大量损耗，加重贫血、凝血功能障碍和血小板减少。

活动性出血并不是 NM 抗凝的绝对禁忌证，对于以下几种活动性出血的情况，可考虑 NM 体外局部抗凝：①危及生命或重要部位的活动性出血基本控制后^[56]；②非危及生命的活动性出血，皮肤黏膜出血、手术切口表浅出血等；③对于可监测、控制且相对稳定的活动性出血，如消化道出血、已引流的胸腹腔和心包出血等，尤其在无抗凝治疗难以实施时，也可考虑 NM 体外局部抗凝。但以上情况需严密监测体内外凝血功能、出血情况和透析器管路使用情况等，并及时调整剂量。

推荐意见 12 (1C) 高凝状态 合并低危出血风险时可选用 NM 体外局部抗凝；若合并中危以上出血风险，建议采用 NM 体外局部抗凝。

存在高凝状态时可出现体外循环反复凝血，不仅可导致治疗中断和充分性下降，还可导致凝血因子、血小板和红细胞消耗，引起凝血功能障碍、血小板减少和贫血，因此抗凝剂选择和剂量调整尤为重要。

高凝状态合并不同的出血风险时 NM 的初始剂量推荐：①低危出血风险时，NM 初始高剂量(40~50 mg/h)，治疗顺利一般无需减量，透析器后 ACT 或 APTT 应达到治疗前的 2.0~2.5 倍，体内 ACT 或 APTT 不超过治疗前的 1.2~1.5 倍^[36-37]，以进行充分、有效的抗凝；②中高危出血风险时，NM 初始中剂量(30~40 mg/h)，主要关注体内凝血功能和透析器使用情况，并及时酌情作剂量调整；③非危及生命的活动性出血时，NM 初始低剂量(20~30 mg/h)，重点监测出血情况和体内凝血功能，若仍不能达到有效抗凝，在严密监测下可谨慎以 2.5~5.0

mg/h 的幅度进行调整。此外，存在严重高凝状态时，必要时 NM 剂量可超过 50 mg/h，需严密监测体内凝血功能和出血情况，制订个体化抗凝方案。

6 NM 在特定临床情况中的应用

推荐意见 13 (1B) 血小板减少症 建议采用 NM 体外局部抗凝。NM 在发挥抗凝作用的同时可以抑制血小板活化和聚集，促进解聚，从而减少血小板的消耗。

血小板减少症可分为原发性和获得性。原发性血小板减少症多以血液疾病为主，获得性血小板减少症的病因包括创伤、手术、感染、药物、放射治疗（简称放疗）、肝病、免疫紊乱和营养障碍等众多疾病。急危重症患者治疗期间血小板减少症的发生率可达 14%~44%^[57]。尤应重视的是肝素类抗凝剂可引起肝素诱导的血小板减少症，此时应改用不依赖抗凝血酶 III 的抗凝剂，如阿加曲班、NM、磺达肝癸钠或直接口服抗凝剂等^[58]。对于肝素诱导的血小板减少症，有学者认为 NM 较阿加曲班等全身抗凝剂在减少出血并发症方面更具优势，因为此时常合并高危出血风险甚至活动性出血^[10, 59]。

一般认为若出现以下情况应尽早选用或改用 NM 抗凝：①血液净化治疗前血小板计数 $<100\times 10^9/L$ ，尤其是血小板计数 $<50\times 10^9/L$ 时；②临床高度怀疑发生肝素诱导的血小板减少症^[60]；③透析器管路反复凝血导致血小板消耗，不排除肝素抵抗等；④其他不明原因的血小板进行性减少，使用全身抗凝剂出血风险增加。由于 NM 具有抑制血小板活化和聚集的作用，在剂量足够时还可促进聚集血小板的解聚^[3]。因此，相对于传统抗凝剂，NM 抗凝在各种原因引起的血小板减少症中具有更优的安全性和有效性。在 NM 使用过程中出现的血小板减少多与 NM 剂量不足导致血小板损耗有关，应注意鉴别。需要关注的是，当血小板计数 $<10\times 10^9/L$ 时行血液净化治疗的出血风险极大，选用 NM 抗凝应慎重，或减少剂量，加强监测和评估。

推荐意见 14 (1B) 正在接受抗凝和抗栓治疗的患者 血液净化治疗的同时使用全身抗凝剂可能增加出血风险，可采用 NM 体外局部抗凝，并严密观察出血情况和凝血功能等。

使用抗凝、抗血小板聚集和溶栓药物等治疗均可引起皮下出血、消化道出血甚至颅内出血，造成致死或致残的不良后果^[61]。接受血液净化治疗的患者常因基础疾病已经接受抗凝和抗栓药物治疗，此时其多已出现凝血因子缺乏、凝血时间延长或血小板功能下降等凝血障碍，需慎重选择抗凝剂，并调整剂量，建议行体外抗凝治疗。对于有高危出血风险的患者既往多选用 RCA^[62]，但研究^[63]提示，已经接受抗凝和抗栓治疗时，RCA 仍可显著增加出血风险。NM 可与普通肝素^[64]、抗血小板药^[65]、华法林^[66]、阿加曲班^[67]等联合应用，以降低血液净化治疗患者出血风险并预防体内血栓形成。对于正在接受抗凝和抗栓药物治疗的患者，NM 在血液净化中的抗凝更容易通过剂量调整达到治疗目的，并可降低出血风险。

推荐意见 15 (1C) 围手术期 围手术期若需行血液净化治疗，建议采用 NM 体外局部抗凝。

围手术期存在一定的出血风险，在围手术期可考虑应用 NM 体外局部抗凝。特别是涉及高度血管化的器官（如肾脏、肝脏，以及大多数血管和心胸手术）或封闭空间（如颅脑和脊髓的神经外科手术）的手术。有报道将 NM 用于间歇性血液透析患者心脏手术后血液净化治疗的抗凝，以减少术后出血并发症^[68]。亦有研究^[69]显示，对接受肺切除术的患者，在其术后第 2 天使用 NM 可以安全地进行血液透析的抗凝。

推荐意见 16 (1C) 肝素抵抗 肝素抵抗时，普通肝素和低分子肝素不能达到有效抗凝，可采用 NM 体外局部抗凝。

肝素抵抗表现为高凝状态且常规剂量的肝素类抗凝无效。文献^[70]报道，肝素抵抗可见于 4%~26% 的接受体外循环抗凝的患者。若需要每天静脉注射普通肝素的总剂量超过 35 000 U 方使 APTT 比正常值延长 1.5~2.0 倍^[71]，或一次性需静脉注射普通肝素超过 500 U/kg 使 ACT 达到 400~480 s^[72]，应考虑存在肝素抵抗。肝素抵抗的主要机制是抗凝血酶Ⅲ缺乏^[73]，除罕见的遗传性抗凝血酶Ⅲ缺陷外，临床上常见获得性抗凝血酶Ⅲ缺乏，包括^[74]：①合成不足，肝脏疾病、营养不良等；②丢失过多，肾病综合征、失血等；③消耗过多，脓毒症、DIC、休克、急性血栓形成、肝素抗凝、接受心肺转流或 ECMO 等。此外，肝素抵抗还与血

小板、VIII因子和纤维蛋白原水平的升高^[75-76]和低蛋白血症^[72]等因素有关。

当出现肝素抵抗时，仅上调普通肝素剂量易导致出现出血并发症或加重原有出血，如抗凝血酶III活性<50%，需要适当补充抗凝血酶或新鲜血浆以改善肝素类抗凝效果，或者选用不依赖抗凝血酶III的抗凝剂，如NM、阿加曲班或比伐卢定等。NM具有多靶点抗凝机制，出血风险相对较低，可作为优先考虑。已有文献^[77-79]报道，对于心外科术后肝素抵抗的患者，使用NM进行体外循环抗凝安全、有效。因此，NM可作为肝素抵抗状态下的优先选择。

推荐意见 17(1C) 其他抗凝方法不适用时 存在低灌注、休克、低氧血症、内环境紊乱和肝衰竭等情况时，需慎用RCA，建议采用NM体外局部抗凝。

RCA作为常用的局部抗凝方法，在存在出血风险的血液净化治疗患者中应用广泛，可延长透析器寿命并减少出血并发症^[80]。但RCA也有明显的局限性：①易引起内环境紊乱，主要包括酸碱失衡和电解质紊乱；②易出现枸橼酸蓄积和高乳酸血症^[81]，特别是存在肝功能衰竭、低灌注、休克、低氧血症和高龄时；③增加液体容量和容量负荷，影响血流动力学。在上述情况下，可考虑采用NM体外局部抗凝。有研究^[40]比较了NM（日本队列）和RCA（美国队列）在儿童CRRT中的抗凝作用，结果显示NM组的滤器的中位寿命更长，而两组在严重出血的发生率方面无显著差异。由于NM监测和剂量调整相对简单、易行，在RCA等局部抗凝方法不适用时，NM体外局部抗凝具有优势。

7 NM在不同血液净化模式中的应用

推荐意见 18(1B) 间歇性血液透析、血液滤过和血液透析滤过 使用含NM 20 mg/L的预冲液 1 L 预冲，初始剂量 40 mg/h。存在控制不良的高血压、同时抗凝和抗栓治疗、血小板减少症、围手术期和近期活动性出血等情况时酌情减少剂量。

根据HAS-BLED评分（包括高血压、肝肾功能异常、脑卒中、出血、INR过度波动、年龄≥65岁、药物或嗜酒等指标），有相当比例的终末期肾病患者存在出血风险，NM用于此类患者可在不增加出血风险的同时降低透析器凝血的发生率^[82]。相较应用普通肝素等全身抗凝剂行血液透析治疗的脑出血患者，应用NM

的该类患者血肿改善率显著增高^[56]。日本卒中协会的 2021 年卒中治疗指南推荐 NM 应用于血液透析的抗凝，以降低颅内出血发生率^[83]。与普通肝素组相比，在透析结束时动静脉内瘘穿刺针拔出后，NM 组的止血时间显著缩短^[84]。临床研究^[85]显示，NM 以 40 mg/h 的起始剂量给药，在治疗中经调整后最终输注剂量为 30~69 mg/h，则可为超过 90% 的治疗例次提供充分的抗凝。此外，血液滤过或血液透析滤过治疗时提高滤过分数可增加凝血风险^[86]，应酌情提高 NM 的维持剂量。

推荐意见 19 (1B) CRRT 选用高吸附膜材 (AN69 膜) 时，使用含 NM 40 mg/L 的预冲液 1 L 预冲，初始剂量 35 mg/h，而其他膜材 (如聚砜膜等) 则使用含 NM 20 mg/L 的预冲液 1 L 预冲，初始剂量 30 mg/h。根据出凝血风险、体外抗凝效果和体内外凝血功能等调整剂量。

40% 以上的急危重症患者可发生凝血功能障碍，合并凝血功能障碍的重症患者出血发生率、输血量 and 病死率增高 4 倍以上^[44]。对于须行 CRRT 的急危重症患者使用 NM 抗凝不但可达到有效的体外循环局部抗凝，而且可降低出血风险，同时其在内环境紊乱、容量过负荷、肝功能衰竭、休克等情况下较其他局部抗凝剂具有明显的优势。

在决策 CRRT 患者使用 NM 抗凝的剂量时，需综合考虑以下几方面因素。

①不同滤器膜材：使用聚砜膜等对 NM 吸附性较低的滤器时，初始剂量可考虑 30 mg/h^[22]，若选择 AN69-ST 或 Oxiris[®]等高吸附滤器时，初始剂量需提高至 35 mg/h^[12, 87]。②治疗参数：以滤过为主的模式，尤其是选择后置换和高滤过分数时，需增加 NM 剂量。③患者出凝血风险：权衡出血和凝血的风险与利弊，结合体内外凝血监测结果，动态调整剂量。④医源性因素：NM 抗凝时应尽量避免输注血小板、丙种球蛋白、红细胞悬液等血制品，以及脂肪乳等，因其可增加凝血风险或诱导溶血反应^[88]。⑤既往治疗情况：包括滤器和管路使用寿命、凝血分级和血细胞丢失情况等。

Ohtake 等^[89]对比了 43 例行 CRRT 的患者应用普通肝素、低分子肝素和 NM 作为抗凝剂对出血事件的影响，其出血率分别为 67%、29% 和 4%，提示相比肝

素类抗凝剂，NM 显著降低该类患者的出血发生率。Choi 等^[51]在 55 例高出血风险的 CRRT 患者中对比了 NM 与无抗凝治疗的效果，结果显示 NM 组的滤器使用寿命较无抗凝剂组时间延长 42.2%。Baek 等^[90]研究发现，无抗凝治疗组的院内死亡率显著高于 NM 组（64.6%比 41.9%， $P=0.003$ ）。Kamijo 等^[91]比较了日本 42 家医院的 1 216 例患者应用 NM 和常规抗凝的临床预后，发现 NM 组患者的死亡率显著低于常规抗凝组（住院死亡率：29.5%比 40.3%， $P=0.009$ 。重症监护室死亡率：18.3%比 26.9%， $P=0.017$ ）。提示 NM 作为抗凝剂在改善 CRRT 患者预后中具有一定优势。

推荐意见 20（1C） 血浆置换和双重滤过血浆置换 血浆置换使用含 NM 40 mg/L 的预冲液 1 L 预冲，初始剂量 35 mg/h。双重滤过血浆置换使用含 NM 20 mg/L 的预冲液 2 L 预冲，初始剂量 40 mg/h。根据出凝血风险、体外抗凝效果和体内凝血功能调整剂量。

接受血浆置换和双重滤过血浆置换治疗的患者常伴有出血风险，治疗过程中还伴有凝血因子丢失和血小板消耗。研究显示，对有出血倾向或活动性出血的患者^[92]和合并血小板减少的 ABO 血型不相容肾移植患者^[93]，在血浆置换治疗中使用 NM 抗凝均表现出良好的安全性和有效性。双重滤过血浆置换时由于分离的血浆在体外循环时间延长，较血浆置换可能需要更大剂量的 NM，必要时可向分离出来的血浆中再次给药。有研究^[94]对恒河猴（Rhesus, Rh）血型系统不合导致胎儿贫血的孕妇进行干预，从妊娠期的 13 周至 35 周期间每周或每两周行 1 次 NM 抗凝的双重滤过血浆置换，治疗期间未见任何出血并发症。目前，已有不少中心在双重滤过血浆置换治疗中常规选择 NM 抗凝，采用含 NM 20 mg/L 的预冲液 2 L 预冲，维持剂量 40~45 mg/h，取得了良好的抗凝效果和安全性^[95]。

推荐意见 21（2C） 双重血浆分子吸附系统等人工肝疗法 使用含 NM 20 mg/L 的预冲液 3 L 预冲，初始剂量 0.5 mg/（kg h）。根据出凝血风险、体外抗凝效果和体内凝血功能调整剂量。

肝衰竭常存在高危出血风险，抗凝治疗是人工肝治疗的技术难点和重点。双重血浆分子吸附系统是目前较常用的人工肝疗法，其胆红素吸附柱的配体带正电

荷，用于吸附负电荷的胆红素；而 NM 带正电荷，胆红素吸附柱相对吸附较少，因此，NM 可用于胆红素吸附的抗凝剂^[96-97]，尤其当合并血小板减少和凝血时间明显延长时。需要强调的是，肝功能衰竭时体内 NM 半衰期延长，上调 NM 剂量需慎重，一般调整幅度为 2.5~5.0 mg/h。

推荐意见 22(2C) 血液灌流 预冲前先用 50 mg NM 浸泡吸附柱 20 min，再使用含 NM 40 mg/L 的预冲液 2 L 预冲，初始剂量 45 mg/h。根据出凝血风险、对吸附柱的抗凝效果和体内凝血功能调整剂量。

除了使用活性炭的血液灌流，NM 可用于其他全血血液灌流或吸附疗法的体外循环抗凝。需紧急灌流的急性中毒患者常进行洗胃等有创操作，毒物或药物还可能引起凝血障碍、消化道损伤甚至穿孔等，因此常伴有出血风险或活动性出血，建议采用 NM 进行体外局部抗凝。

在血液灌流中应用 NM 须注意：①NM 在全血中的代谢速度是血浆的 10 倍^[8]，全血灌流的 NM 剂量应高于血浆吸附，初始剂量建议 45 mg/h 以上；②在血液灌流联合血液透析时，应将吸附柱置于透析器之后，以防止吸附柱对 NM 的吸附影响其在透析器的抗凝效果；③血液灌流和吸附技术在脓毒症患者中应用较为普遍，以吸附内毒素、炎症因子减轻全身炎症反应综合征，诸如多粘菌素 B 固定纤维柱^[98-99]、CytoSorb 吸附柱、国产吸附柱（CA330 吸附柱）等^[100-101]。鉴于上述吸附柱材料清除 NM 的代谢动力学特征仍待明确，以及相对复杂的临床应用背景，应用 NM 的抗凝经验仍需积累。

推荐意见 23 (2B) 血液净化联合 ECMO 技术 建议初始剂量 0.6 mg/(kg h)，根据出凝血风险、体外抗凝效果和体内外凝血功能调整剂量。

ECMO 治疗既往多选择普通肝素或直接凝血酶抑制剂等全身抗凝剂，而血液净化一般无需额外抗凝。近年来，国外学者认为对于活动性出血或高危出血风险患者，抗凝时可选择 NM，以降低出血风险，并有望提前撤机，改善预后^[102]。ECMO 使用 NM 抗凝时，患者体内的 APTT 显著短于体外采样的 APTT^[103]。荟萃分析表明，对于活动性出血或高出血风险的 ECMO 患者，使用 NM 抗凝的平均剂量范围为 0.46~0.67 mg/(kg·h)^[42]，也有研究^[26]显示应超过 1.0 mg/(kg·h)。

研究^[104]显示,对于 CRRT 联合 ECMO 的患者,NM 抗凝有助于改善出凝血功能,减少出血并发症和红细胞输注量。因此,对于血液净化联合 ECMO 的患者,如不适合采用普通肝素或阿加曲班等行全身抗凝时,建议选择 NM 抗凝。

8 合并临床适用疾病时 NM 的应用

推荐意见 24 (2C) 急性胰腺炎 急性胰腺炎是 NM 治疗的适应证,且常伴随出血风险和高凝风险,如需血液净化治疗,建议采用 NM 抗凝。

NM 最初作为蛋白分解酶抑制剂被研发,并用于急性胰腺炎的预防和治疗已有数十年。NM 的预防应用可使 ERCP 后急性胰腺炎的发生率从 7.4%~9.1%降低至 2.8%~3.9%^[105-107],可减轻急性胰腺炎的严重程度,并改善预后^[108]。急性胰腺炎患者常出现急性肾损伤并接受 CRRT 治疗。此外,血脂清除术、炎症因子吸附治疗等血液净化疗法也可应用于急性胰腺炎的救治。急性胰腺炎常合并活动性出血(出血坏死性胰腺炎)、存在出血风险^[109]或高凝状态^[110],此时采用 NM 抗凝具有明显的优势。研究^[111-112]显示,在 CRRT 预防和治疗严重急性胰腺炎患者时,NM 抗凝可显著改善其存活率。

推荐意见 25 (2C) DIC NM 兼具抗凝和抗纤溶作用, DIC 是 NM 的适应证,如需血液净化治疗,建议采用 NM 抗凝。

NM 对凝血和纤溶系统包括凝血酶、XIIa、Xa、VIIa 因子和纤维蛋白溶酶等具有广泛而强大的抑制作用,兼具抗凝和抗纤溶活性,NM 与纤维蛋白溶解酶的亲和力甚至高于凝血酶^[2]。因此,NM 适用于 DIC 的治疗,尤其适用于纤溶亢进型 DIC,在合并出血时与普通肝素相比优势更加明显^[113]。脓毒症是最常见的 DIC 病因,30%~40%的脓毒症休克患者合并急性肾损伤,血液净化治疗选择 NM 抗凝可能改善脓毒症预后^[91]。文献^[114]报道显示,NM 在合并 DIC 需要血液净化治疗的患者中可发挥体外循环抗凝和治疗 DIC 的双重作用。

9 结语与展望

在国外,NM 作为抗凝剂用于血液净化治疗已有 30 余年,其展示了良好的体外抗凝特性,在高出血风险患者中的应用优势显著。但目前国内外高质量的循证医学证据较少,因此,本次专家共识的制订更多基于回顾性研究、病例报道和

专家经验，相关推荐意见更加注重引领性、指导性和实用性。相信随着 NM 被国内血液净化中心和 ICU 的进一步认识与应用，必将产生更多高质量的研究证据，NM 抗凝在包括血液净化在内的体外循环抗凝领域必将得到更广泛的认可，迎来良好的应用前景。

共识编写组

执笔 胡家昌（复旦大学附属中山医院）、谢焯卿（复旦大学附属中山医院）、沈波（复旦大学附属中山医院）、许佳瑞（复旦大学附属中山医院）

通信作者 丁小强（复旦大学附属中山医院）、毛永辉（北京医院）

专家组成员（按姓氏笔画排序） 丁小强（复旦大学附属中山医院）、于珮（天津医科大学朱宪彝纪念医院）、王俭勤（兰州大学第二医院）、毛永辉（北京医院）、毛慧娟（江苏省人民医院）、叶智明（广东省人民医院）、付平（四川大学华西医院）、白云凯（昆明医学院第一附属医院）、冯哲（解放军总医院）、邢昌赢（江苏省人民医院）、吕文律（复旦大学附属中山医院）、伦立德（解放军空军特色医学中心）、庄永泽（解放军联勤保障部队第九〇〇医院）、闫铁昆（天津医科大学总医院）、许钟镐（吉林大学第一医院）、孙世仁（空军军医大学西京医院）、孙晶（山东第一医科大学附属省立医院）、李文歌（中日友好医院）、李贵森（四川省医学科学院·四川省人民医院）、李冀军（解放军总医院第四医学中心）、杨向东（山东大学齐鲁医院）、杨琼琼（中山大学附属第一医院）、吴广礼（解放军白求恩国际和平医院）、吴永贵（安徽医科大学第一附属医院）、何娅妮[陆军军医大学陆军特色医学中心（大坪医院）]、汪年松（上海交通大学医学院附属第六人民医院）、张克勤（重庆医科大学第二附属医院）、张春（华中科技大学同济医学院附属协和医院）、张凌（四川大学华西医院）、张臻（复旦大学附属中山医院）、陈孟华（宁夏医科大学总医院）、陈钦开（南昌大学第一附属医院）、陈崑（中山大学附属第一医院）、邵凤民（河南省人民医院）、林珊（天津医科大学总医院）、林洪丽（大连医科大学第一附属医院）、周竹（昆明医科大学第一附属医院）、周华（中国医科大学附属盛京医院）、周

晓玲（宁夏医科大学总医院）、周晓霜（山西省人民医院）、於佳炜（复旦大学附属中山医院）、姜物华（复旦大学附属中山医院）、倪兆慧（上海交通大学医学院附属仁济医院）、郭志勇[海军军医大学第一附属医院（上海长海医院）]、崔文鹏（吉林大学第二医院）、梁馨苓（广东省人民医院）、蒋更如（上海交通大学医学院附属新华医院）

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突



参考文献

- [1] KOSHIYAMA Y, OZEKI M, MOTOYOSHI A, et al. Pharmacological studies of FUT-175, nafamostat mesilate. IV. Effects on coagulation, platelets and fibrinolysis [J]. Nihon Yakurigaku Zasshi, 1984, 84(5): 417-428.
- [2] MATSUOKA S, FUTAGAMI M, OHNO H, et al. Inhibitory effects of ONO-3307 on various proteases and tissue thromboplastin *in vitro* and on experimental thrombosis *in vivo* [J]. Jpn J Pharmacol, 1989, 51(4): 455-463. DOI: 10.1016/s0021-5198(19)40071-1.
- [3] 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. DOI: 10.1097/01.mat.0000209224.94089.bc.
- [4] IWAKI M, INO Y, MOTOYOSHI A, et al. Pharmacological studies of FUT-175, nafamostat mesilate V. effects on the pancreatic enzymes and experimental acute pancreatitis in rats [J]. Jpn J Pharmacol, 1986, 41(2): 155-162. DOI: 10.1254/jjp.41.155.
- [5] OKAJIMA K, UCHIBA M, MURAKAMI K. Nafamostat mesilate [J]. Cardiovasc Drug Rev, 2007, 13(1): 51-65. DOI: 10.1111/j.1527-3466.1995.tb00213.x.
- [6] NAKAE H, TAJIMI K. Pharmacokinetics of nafamostat mesilate during continuous hemodiafiltration with a polyacrylonitrile membrane [J]. Ther Apher Dial, 2003, 7(5): 483-485. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2003.00088.x.
- [7] CAO Y G, CHEN Y C, HAO K, et al. An *in vivo* approach for globally estimating the drug flow between blood and tissue for nafamostat mesilate: The main hydrolysis site determination in human [J]. Biol Pharm Bull, 2008, 31(11): 1985-1989. DOI: 10.1248/bpb.31.1985.
- [8] YAMAORI S, FUJIYAMA N, KUSHIHARA M, et al. Involvement of human blood arylesterases and liver microsomal carboxylesterases in nafamostat hydrolysis [J]. Drug Metab Pharmacokinet, 2006, 21(2): 147-155. DOI: 10.2133/dmpk.21.147.
- [9] MATSUO T, KARIO K, NAKAO K, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate, a synthetic protease inhibitor, in hemodialysis-patients with a bleeding risk [J]. Haemostasis, 1993, 23(3): 135-141. DOI: 10.1159/000216866.
- [10] MATSUO T, WANAKA K. Management of uremic patients with heparin-induced

- thrombocytopenia requiring hemodialysis [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2008, 14(4): 459-464. DOI: 10.1177/1076029607309184.
- [11] NAKAMURA Y, HARA S, HATOMOTO H, et al. Adsorption of nafamostat mesilate on AN69ST membranes: a single-center retrospective and *in vitro* study [J]. Ther Apher Dial, 2017, 21(6): 620-627. DOI: 10.1111/1744-9987.12587.
- [12] INAGAKI O, NISHIAN Y, IWAKI R, et al. Adsorption of nafamostat mesilate by hemodialysis membranes [J]. Artif Organs, 1992, 16(6): 553-558. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1992.tb00551.x.
- [13] HIRAYAMA T, NOSAKA N, OKAWA Y, et al. AN69ST membranes adsorb nafamostat mesilate and affect the management of anticoagulant therapy: a retrospective study [J]. J Intensive Care, 2017, 5: 46. DOI: 10.1186/s40560-017-0244-x.
- [14] YOSHIMOTO Y, SHIBAMOTO T, SANO N, et al. Kinetics of anticoagulant binding to continuous hemofilter membranes [J]. J Artif Organs, 2002, 5(2): 136-140. DOI: 10.1007/s100470200024.
- [15] OOKAWARA S, ITO K, MORISHITA Y. Sustained deterioration of hepatic oxygenation after nafamostat mesilate-induced anaphylactic shock during hemodiafiltration [J]. Artif Organs, 2018, 42(6): 674-675. DOI: 10.1111/aor.13097.
- [16] KIM J H, PARK J Y, JANG S H, et al. Fatal anaphylaxis due to nafamostat mesilate during hemodialysis [J]. Allergy Asthma Immunol Res, 2021, 13(3): 517-519. DOI: 10.4168/aair.2021.13.3.517.
- [17] KIM H S, LEE K E, OH J H, et al. Cardiac arrest caused by nafamostat mesilate [J]. Kidney Res Clin Pract, 2016, 35(3): 187-189. DOI: 10.1016/j.krcp.2015.10.003.
- [18] ARIMURA T, ABE M, SHIGA H, et al. Clinical study of blood purification therapy in critical care in Japan: results from the survey research of the Japan Society for Blood Purification in Critical Care in 2013 [J]. J Artif Organs, 2017, 20(3): 244-251. DOI: 10.1007/s10047-017-0968-3.
- [19] 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. DOI: 10.1016/j.ijcard.2022.07.022.
- [20] 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.
- [21] HIRAIISHI M, YAMAZAKI Z, ICHIKAWA K, et al. Plasma collection using nafamostat mesilate and dipyridamole as an anticoagulant [J]. *Int J Artif Organs*, 1988, 11(3): 212-216.
- [22] LIN Y, SHAO Y, LIU Y, et al. Efficacy and safety of nafamostat mesilate anticoagulation in blood purification treatment of critically ill patients: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ren Fail*, 2022, 44(1): 1263-1279. DOI: 10.1080/0886022X.2022.2105233.
- [23] FUSE I, HIGUCHI W, TOBA K, et al. Inhibitory mechanism of human platelet aggregation by nafamostat mesilate [J]. *Platelets*, 1999, 10(4): 212-8. DOI: 10.1080/09537109976040.
- [24] HERNÁNDEZ-MITRE M P, WON H, WALLIS S C, et al. Stability of nafamostat in intravenous infusion solutions, human whole blood and extracted plasma: implications for clinical effectiveness studies [J]. *Bioanalysis*, 2023, 15(12): 673-681. DOI: 10.4155/bio-2023-0040.
- [25] 中国重症血液净化协作组. 重症血液净化血管通路的建立与应用中国专家共识 (2023) [J]. *中华医学杂志*, 2023, (17): 1280-1295.
- [26] HAN S J, KIM H S, KIM K I, et al. Use of nafamostat mesilate as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Korean Med Sci*, 2011, 26(7): 945-950. DOI: 10.3346/jkms.2011.26.7.945.
- [27] 伊藤 博, 内藤 周, 林 洋, などなど. プラスマフェレーシスにおける抗凝固薬としての FUT-175 の使用経験 -ヘパリン非適応例に対する使用について [J]. *日本透析療法学会雑誌*, 1988, 21(10): 919-923. DOI: 10.4009/jsdt1985.21.919.
- [28] YAMAZATO T, OYAMA N, FUJII T, et al. Aggressive early surgical strategy in patients with intracranial hemorrhage: a new cardiopulmonary bypass option [J]. *Gen Thorac Cardiovasc*

Surg, 2022, 70(7): 602-610. DOI: 10.1007/s11748-021-01743-w.

- [29] KAMINISHI Y, HIRAMATSU Y, WATANABE Y, et al. Effects of nafamostat mesilate and minimal-dose aprotinin on blood-foreign surface interactions in cardiopulmonary bypass [J]. Ann Thorac Surg, 2004, 77(2): 644-650. DOI: 10.1016/S0003-4975(03)01513-3.
- [30] IWAMA H, WATANABE K, OBARA S. *In vitro* relationship between the blood nafamostat concentration and activated coagulation time [J]. Can J Anaesth, 2003, 50(6): 621-622. DOI: 10.1007/Bf03018658.
- [31] 森河浄, 田村克彦, 児島弘臣, などなど. 蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の血液透析への応用 [J]. 人工臓器, 1983, 12(1): 75-78.
- [32] 児島弘臣, 秋沢忠男, 北岡建樹, などなど. 短時間作用性透析用抗凝固薬の評価 凝固時間測定法の問題点 [J]. 日本透析療法学会雑誌, 1988, 21(7): 621-627.
- [33] IDDAWELA S, SWAMY P, MEMBER S, et al. Venous or arterial samples for activated clotting time measurements: a systematic review [J]. Perfusion, 2021, 36(8): 845-852. DOI: 10.1177/0267659120967836.
- [34] HU Z J, IWAMA H, SUZUKI R, et al. Time course of activated coagulation time at various sites during continuous haemodiafiltration using nafamostat mesilate [J]. Intensive Care Med, 1999, 25(5): 524-527. DOI: 10.1007/s001340050892.
- [35] KONISHI K, INOUE S, KAWAGUCHI M. Evaluation of the pharmacokinetics of nafamostat mesylate during continuous renal replacement therapy [J]. OJEM, 2022, 10(04): 157-167. DOI: 10.4236/ojem.2022.104014.
- [36] HWANG S D, HYUN Y K, MOON S J, et al. Nafamostat mesilate for anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. Int J Artif Organs, 2013, 36(3): 208-216. DOI: 10.5301/IJAO.5000191.
- [37] MARUYAMA Y, YOSHIDA H, UCHINO S, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous veno-venous hemodialysis: a three-year retrospective cohort study [J]. Int J Artif Organs, 2011, 34(7): 571-576. DOI: 10.5301/IJAO.2011.8535.
- [38] MATSUO T, MATSUO M, KARIO K, et al. Effect of an anticoagulant (heparin *versus*

- nafamostat mesilate) on the extrinsic coagulation pathway in chronic hemodialysis [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1998, 9(4): 391-393. DOI: 10.1097/00001721-199806000-00014.
- [39] SHINODA T. Anticoagulation in acute blood purification for acute renal failure in critical care [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 119-125. DOI: 10.1159/000314861.
- [40] MIYAJI M J, 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. DOI: 10.1007/s00467-022-05502-8.
- [41] MAKINO S, EGI M, KITA H, et al. Comparison of nafamostat mesilate and unfractionated heparin as anticoagulants during continuous renal replacement therapy [J]. *Int J Artif Organs*, 2016, 39(1): 16-21. DOI: 10.5301/ijao.5000465.
- [42] SANFILIPPO F, CURRÒ J M, LA VIA L, et al. Use of nafamostat mesilate for anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. *Artif Organs*, 2022, 46(12): 2371-2381. DOI: 10.1111/aor.14276.
- [43] LIPPI G, SALVAGNO G L, MONTAGNANA M, et al. Quality standards for sample collection in coagulation testing [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2012, 38(6): 565-575. DOI: 10.1055/s-0032-1315961.
- [44] 宋景春, 张伟, 张磊, 等. 重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(2): 107-117. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.02.0107.
- [45] SWARTZ R D, PORT F K. Preventing hemorrhage in high-risk hemodialysis: regional *versus* low-dose heparin [J]. *Kidney Int*, 1979, 16(4): 513-518. DOI: 10.1038/ki.1979.157.
- [46] PELLETIER R, NAGGE J, GAMBLE J M. Variation in bleeding risk estimates among online calculators: cross-sectional study of apps used by and for patients with atrial fibrillation [J]. *Can Fam Physician*, 2022, 68(4): e127-e135. DOI: 10.46747/cfp.6804e127.
- [47] TSUJIMOTO Y, MIKI S, SHIMADA H, et al. Non-pharmacological interventions for preventing clotting of extracorporeal circuits during continuous renal replacement therapy [J/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 9(9): CD013330[2024-03-05]. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013330.pub2>.

- [48] ZHANG W, BAI M, ZHANG L, et al. Development and external validation of a model for predicting sufficient filter lifespan in anticoagulation-free continuous renal replacement therapy patients [J]. *Blood Purif*, 2022, 51(8): 668-678. DOI: 10.1159/000519409.
- [49] SUDUSINGHE D, RIDDELL A, GANDHI T, et al. Increased risk of dialysis circuit clotting in hemodialysis patients with COVID-19 is associated with elevated FVIII, fibrinogen and D-dimers [J]. *Hemodial Int*, 2022, 27(1): 38-44. DOI: 10.1111/hdi.13046.
- [50] LIPETS E N, ATAULLAKHANOV F I. Global assays of hemostasis in the diagnostics of hypercoagulation and evaluation of thrombosis risk [J]. *Thromb J*, 2015, 13(1): 4. DOI: 10.1186/s12959-015-0038-0.
- [51] CHOI J Y, KANG Y J, JANG H M, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk [J/OL]. *Medicine*, 2015, 94(52): e2392[2024-03-05]. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002392>.
- [52] 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/OL]. *Plos One*, 2014, 9(10): e108737[2024-03-05]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108737>.
- [53] ZHANG W, BAI M, YU Y, et al. Continuous renal replacement therapy without anticoagulation in critically ill patients at high risk of bleeding: a systematic review and meta-analysis [J]. *Semin Dial*, 2021, 34(3): 196-208. DOI: 10.1111/sdi.12946.
- [54] PALAMANER SUBASH SHANTHA G, KUMAR A A, SETHI M, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin compared to unfractionated heparin for chronic outpatient hemodialysis in end stage renal disease: systematic review and meta-analysis [J/OL]. *PeerJ*, 2015, 3: e835.[2024-03-05]. <https://doi.org/10.7717/peerj.835>.
- [55] LAZRAK H H, RENE E, ELFTOUH N, et al. Safety of low-molecular-weight heparin compared to unfractionated heparin in hemodialysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMC Nephrol*, 2017, 18(1): 187. DOI: 10.1186/s12882-017-0596-4.
- [56] YANG J W, HAN B G, KIM B R, et al. Superior outcome of nafamostat mesilate as an

- anticoagulant in patients undergoing maintenance hemodialysis with intracerebral hemorrhage [J]. *Ren Fail*, 2009, 31(8): 668-675. DOI: 10.3109/08860220903180616.
- [57] WILLIAMSON D R, LESUR O, TÉTRAULT J P, et al. Thrombocytopenia in the critically ill: prevalence, incidence, risk factors, and clinical outcomes [J]. *Can J Anaesth*, 2013, 60(7): 641-651. DOI: 10.1007/s12630-013-9933-7.
- [58] CUKER A, AREPALLY G M, CHONG B H, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Blood Advances*, 2018, 2(22): 3360-3392. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024489.
- [59] MATSUO T. Role of newly developed technology in blood coagulation disorders [J]. *Rinsho Byori*, 2002, 50(5): 506-512.
- [60] MATSUO T, MATSUO M, OUGA-MARUYAMA S. Can nafamostat mesilate be used for temporary management of hemodialysis in a patient with heparin-induced thrombocytopenia (HIT)? [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(4): 1115-1116.
- [61] 刘晓辉, 宋景春, 张进华, 等. 中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(12): 1169-1179. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2022.12.1169.
- [62] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury [J]. *Nephron Clin Pract*, 2012, 120(4): c179-c184. DOI: 10.1159/000339789.
- [63] KOSKA A, KIRWAN C J, KOWALIK M M, et al. Filter life span in postoperative cardiovascular surgery patients requiring continuous renal replacement therapy, using a postdilution regional citrate anticoagulation continuous hemofiltration circuit [J]. *Cardiol J*, 2022, 29(1): 53-61. DOI: 10.5603/CJ.a2020.0039.
- [64] DOI S, AKASHI Y J, TAKITA M, et al. Preventing thrombosis in a COVID-19 patient by combined therapy with nafamostat and heparin during extracorporeal membrane oxygenation [J/OL]. *Acute Med Surg*, 2020, 7(1): e585[2024-03-05]. <https://doi.org/10.1002/ams2.585>.
- [65] 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. DOI: 10.5414/cnp59458.

- [66] IGAKI N, MATSUDA T, YATANI H, et al. A case of heparin-induced thrombocytopenia complicated by repeated clotting of the dialyzer and extracorporeal circuit in a diabetic hemodialysis patient [J]. *J Nihon Toseki Igakkai Zasshi*, 2003, 36(8): 1337-1342.
- [67] KAWAMOTO S, KUSUDO E, FUKUDA K. Use of argatroban in combination with nafamostat mesilate in open-heart surgery for a pediatric patient with heparin-induced thrombocytopenia type II: a case report [J]. *JA Clin Rep*, 2020, 6(1): 3. DOI: 10.1186/s40981-020-0310-6.
- [68] HOSHINO R, OKUBO T, KANEKO K, et al. Cardiac surgery in hemodialysis patients [J]. *Nihon Kyobu Geka Gakkai Zasshi*, 1993, 41(7): 1143-1148.
- [69] MAEDA S, OKADA Y, KONDO T. Lung resection for lung cancer patients on hemodialysis [J]. *Kyobu Geka*, 2012, 65(8): 724-727.
- [70] KAWATSU S, SASAKI K, SAKATSUME K, et al. Predictors of Heparin Resistance Before Cardiovascular Operations in Adults [J]. *Ann Thorac Surg*, 2018, 105(5): 1316-1321. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2018.01.068.
- [71] LEITHAUSER B, SCHUMACHER J, LENDEMANS S, et al. Antithrombin attenuates microvascular leakage and leukocyte-endothelial interaction in response to endotoxin [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2002, 28 (Suppl 1): 87-94. DOI: 10.1055/s-2002-30201.
- [72] CHAN T, HWANG N C, LIM C H. A statistical analysis of factors predisposing patients to heparin resistance [J]. *Perfusion*, 2006, 21(2): 99-103. DOI: 10.1191/0267659106pf855oa.
- [73] FINLEY A, GREENBERG C. Review article: heparin sensitivity and resistance: management during cardiopulmonary bypass [J]. *Anesth Analg*, 2013, 116(6): 1210-1222. DOI: 10.1213/ANE.0b013e31827e4e62.
- [74] LEVY J H, CONNORS J M. Heparin resistance : clinical perspectives and management strategies [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(9): 826-832. DOI: 10.1056/NEJMra2104091.
- [75] THOTA R, GANTI A K, SUBBIAH S. Apparent heparin resistance in a patient with infective endocarditis secondary to elevated factor VIII levels [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2012, 34(1): 132-134. DOI: 10.1007/s11239-012-0692-z.

- [76] BEUN R, KUSADASI N, SIKMA M, et al. Thromboembolic events and apparent heparin resistance in patients infected with SARS-CoV-2 [J]. *Int J Lab Hematol*, 2020, 42 Suppl 1(Suppl 1): 19-20. DOI: 10.1111/ijlh.13230.
- [77] NAGAYA M, FUTAMURA M, KATO J, et al. Application of a new anticoagulant (nafamostat mesilate) to control hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation : a preliminary report [J]. *J Pediatr Surg*, 1997, 32(4): 531-535. DOI: 10.1016/S0022-3468(97)90701-6.
- [78] KIKURA M, TANAKA K, HIRAIWA T, et al. Nafamostat mesilate, as a treatment for heparin resistance, is not associated with perioperative ischemic stroke in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2012, 26(2): 239-244. DOI: 10.1053/j.jvca.2011.09.002.
- [79] KITAURA A, IWAMOTO T, HAMASAKI S, et al. Successful nafamostat mesilate administration for andexanet α -induced heparin resistance [J/OL]. *Cureus*, 2023, 15(8): e44003[2024-03-05]. <https://doi.org/10.7759/cureus.44003>.
- [80] OSTERMANN M, BELLOMO R, BURDMANN E A, et al. Controversies in acute kidney injury: conclusions from a kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Conference [J]. *Kidney Int*, 2020, 98(2): 294-309. DOI: 10.1016/j.kint. 2020.04.020.
- [81] TAN J N, HAROON S W P, MUKHOPADHYAY A, et al. Hyperlactatemia predicts citrate intolerance with regional citrate anticoagulation during continuous renal replacement therapy [J]. *J Intensive Care Med*, 2019, 34(5): 418-425. DOI: 10.1177/0885066617701068.
- [82] LEE Y K, G K S, OH J, et al. Low-dose nafamostat mesilate in hemodialysis patients at high bleeding risk [J]. *Kidney Res Clin Pract*, 2011, 30(1): 61-66.
- [83] MIYAMOTO S, OGASAWARA K, KURODA S, et al. Japan Stroke Society Guideline 2021 for the treatment of stroke [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(9): 1039-1049. DOI: 10.1177/17474930221090347.
- [84] AKIZAWA T, KOSHIKAWA S, OTA K, et al. Nafamostat mesilate: a regional anticoagulant for hemodialysis in patients at high-risk for bleeding [J]. *Nephron*, 1993, 64(3): 376-381. DOI:

10.1159/000187357.

- [85] 越川昭三, 秋沢忠男, 関口孝, などなど. 合成蛋白分解酵素阻害剤 FUT-175 の血液透析への応用-多施設共同試験 [J]. 薬理と治療, 1988, 16(1): 153-170.
- [86] XU Q, JIANG B, LI J, et al. Comparison of filter life span and solute removal during continuous renal replacement therapy: convection versus diffusion : a randomized controlled trial [J]. Ther Apher Dial, 2022, 26(5): 1030-1039. DOI: 10.1111/1744-9987.13787.
- [87] SHIBATA M, MIYAMOTO K, KATO S. Comparison of the circulatory effects of continuous renal replacement therapy using AN69ST and polysulfone membranes in septic shock patients: a retrospective observational study [J]. Ther Apher Dial, 2020, 24(5): 561-567. DOI: 10.1111/1744-9987.13462.
- [88] FUJITA H, SAKUMA R, FUJIMOTO S, et al. Nafamostat mesilate, a noncalcium compound, as an anticoagulant, induces calcium-dependent haemolysis when infused with packed erythrocytes [J]. Transfus Med, 2012, 22(3): 186-191. DOI: 10.1111/j.1365-3148.2012.01154.x.
- [89] OHTAKE Y, HIRASAWA H, SUGAI T, et al. Nafamostat mesylate as anticoagulant in continuous hemofiltration and continuous hemodiafiltration [J]. Contrib Nephrol, 1991, 93: 215-217. DOI: 10.1159/000420222.
- [90] BAEK N N, JANG H R, HUH W, et al. The role of nafamostat mesylate in continuous renal replacement therapy among patients at high risk of bleeding [J]. Ren Fail, 2012, 34(3): 279-285. DOI: 10.3109/0886022x.2011.647293.
- [91] 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/OL]. J Clin Med, 2020, 9(8): 2629[2024-03-05]. <https://doi.org/10.3390/jcm9082629>.
- [92] 遠藤善裕, 沼謙司, 谷徹, などなど. 出血傾向を有する症例に対する血漿交換時の抗凝固剤としての nafamostat mesilate の有用性 [J]. 人工臓器, 1988, 17(1): 306-309.
- [93] LIM E, KIM Y, JEONG J C, et al. Clinical analysis of single filtration plasmapheresis using continuous renal replacement therapy machines in kidney transplantation [J]. Kidney Res Clin

- Pract, 2017, 36(2): 192-199. DOI: 10.23876/j.krep.2017.36.2.192.
- [94] KAMEI K, YAMAGUCHI K, SATO M, et al. Successful treatment of severe rhesus D-incompatible pregnancy with repeated double-filtration plasmapheresis [J]. J Clin Apher, 2015, 30(5): 305-307. DOI: 10.1002/jca.21372.
- [95] 谢焯卿, 於佳炜, 徐夏莲, 等. 双重滤过血浆置换联合利妥昔单抗的早期全程 B 细胞耗竭方案对增殖性狼疮性肾炎的短期疗效[J]. 上海医学, 2023, 46(9): 594-600. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2023.09.005.
- [96] TAKENAKA Y. Bilirubin adsorbent column for plasma perfusion [J]. Ther Apher, 2007, 2(2): 129-133. DOI: 10.1111/j.1744-9987.1998.tb00090.x.
- [97] MORIMOTO T, MATSUSHIMA M, SOWA N, et al. Plasma adsorption using bilirubin-adsorbent materials as a treatment for patients with hepatic failure [J]. Artif Organs, 1989, 13(5): 447-452. DOI: 10.1111/j.1525-1594.1989.tb01556.x.
- [98] MATSUNO N, IKEDA T, IKEDA K, et al. Changes of cytokines in direct endotoxin adsorption treatment on postoperative multiple organ failure [J]. Ther Apher, 2001, 5(1): 36-39. DOI: 10.1046/j.1526-0968.2001.005001036.x.
- [99] SHIMIZU T, MIYAKE T, KITAMURA N, et al. Endotoxin adsorption: direct hemoperfusion with the polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) [J]. Transfus Apher Sci, 2017, 56(5): 682-688. DOI: 10.1016/j.transci.2017.08.015.
- [100] STOCKMANN H, THELEN P, STROBEN F, et al. Cytosorb rescue for COVID-19 patients with vasoplegic shock and multiple organ failure: a prospective, open-label, randomized controlled pilot study [J]. Crit Care Med, 2022, 50(6): 964-976. DOI: 10.1097/Ccm.0000000000005493.
- [101] RODEIA S C, MARTINS F L, FORTUNA P, et al. Cytokine adsorption therapy during extracorporeal membrane oxygenation in adult patients with COVID-19 [J]. Blood Purif, 2022, 51(9): 791-798. DOI: 10.1159/000518712.
- [102] PARK S J, KIM J B, JUNG S H, et al. Outcomes of extracorporeal life support for low cardiac output syndrome after major cardiac surgery [J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2014,

- 147(1): 283-289. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2012.11.006.
- [103] 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. DOI: 10.4266/acc.2021.01312.
- [104] KIM H S, HA S O, HAN S J, et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in trauma *versus* nontrauma patients with noninfectious acute respiratory failure [J]. *Artif Organs*, 2017, 41(5): 431-439. DOI: 10.1111/aor.12794.
- [105] CHOI C W, KANG D H, KIM G H, et al. Nafamostat mesylate in the prevention of post-ERCP pancreatitis and risk factors for post-ERCP pancreatitis [J]. *Gastrointest Endosc*, 2009, 69(4): E11-E18. DOI: 10.1016/j.gie.2008.10.046.
- [106] YOO K S, HUH K R, KIM Y J, et al. Nafamostat mesilate for prevention of post-endoscopic retrograde cholangiopancreatography pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2011, 40(2): 181-186. DOI: 10.1097/MPA.0b013e3181f94d46.
- [107] YU G, LI S, WAN R, et al. Nafamostat mesilate for prevention of post-ERCP pancreatitis [J]. *Pancreas*, 2015, 44(4): 561-569. DOI: 10.1097/Mpa. 00000000 00000310.
- [108] KIM J S, LEE S H, PARK N, et al. The effect of nafamostat mesilate infusion after ERCP for post-ERCP pancreatitis [J]. *BMC Gastroenterol*, 2022, 22(1): 271. DOI: 10.1186/s12876-022-02345-3.
- [109] ZHAN X B, GUO X R, YANG J, et al. Prevalence and risk factors for clinically significant upper gastrointestinal bleeding in patients with severe acute pancreatitis [J]. *J Dig Dis*, 2015, 16(1): 37-42. DOI: 10.1111/1751-2980.12206.
- [110] YANG D J, LI M, YUE C, et al. Development and validation of a prediction model for deep vein thrombosis in older non-mild acute pancreatitis patients [J]. *World J Gastrointest Surg*, 2021, 13(10): 1258-1266. DOI: 10.4240/wjgs. v13.i10.1258.
- [111] ODA S, HIRASAWA H, SHIGA H, et al. Management of intra-abdominal hypertension in patients with severe acute pancreatitis with continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter [J]. *Ther Apher Dial*, 2005, 9(4): 355-361. DOI:

10.1111/j.1744-9987.2005.00297.x.

- [112] ABE R, ODA S, SHINOZAKI K, et al. Continuous hemodiafiltration using a polymethyl methacrylate membrane hemofilter for severe acute pancreatitis [J]. *Contrib Nephrol*, 2010, 166: 54-63. DOI: 10.1159/000314852.
- [113] ASAKURA H. Diversity of disseminated intravascular coagulation and selection of appropriate treatments [J]. *Int J Hematol*, 2020, 113(1): 10-14. DOI: 10.1007/s12185-020-03030-5.
- [114] TANAKA A, ITO Y. Successful hemodialysis initiation in a patient with chronic disseminated intravascular coagulation [J]. *J Integr Nephrol Androl*, 2014, 1(2): 76.

(收稿日期: 2024-03-05)

(本文编辑: 潘天昶)