

甲磺酸萘莫司他在凝血功能障碍患者连续肾脏替代治疗中的应用研究

卢自文¹, 郑祥德^{2*}

¹川北医学院麻醉系, 四川 南充

²达州市中心医院重症医学科, 四川 达州

收稿日期: 2023年2月15日; 录用日期: 2023年3月10日; 发布日期: 2023年3月17日

摘要

凝血功能障碍患者实施体外血液净化时, 应用肝素常规抗凝, 可增加消化道、肺和颅内出血等风险; 应用枸橼酸体外抗凝, 由于重症患者常合并肝肾不全, 可导致枸橼酸蓄积、代谢性酸中毒等一系列并发症而受到限制; 应用不抗凝方式, 则可出现循环管路血栓和滤器使用时间缩短等不良事件。因此, 在合并凝血功能障碍的危重症患者实施体外血液净化时, 选择合适的抗凝方案至关重要。目前国内有少量文献报道指出, 对于凝血功能障碍患者实施体外血液净化时选用甲磺酸萘莫司他进行体外抗凝。甲磺酸萘莫司他是一种分子量较小、作用时间短的抗凝剂, 它在体外循环回路中发挥抗凝作用, 同时在体内迅速失活, 在体外循环回路中抗凝, 较其他传统抗凝剂具有出血并发症低、易于机体清除和便于管理等优势, 已在日本应用30余年。而在中国和欧美等国家中, 甲磺酸萘莫司他应用于体外血液净化抗凝的临床报道较少, 相关研究文献较少。本文从甲磺酸萘莫司他的作用机制、临床应用、监测方法和不良反应等方面进行综述, 阐明甲磺酸萘莫司他体外抗凝的优越性及安全性, 为凝血功能障碍患者实施体外血液净化提供抗凝新方案。

关键词

甲磺酸萘莫司他盐, 连续肾脏替代治疗, 出血, 凝血功能监测

Study of the Application of Nafamostat Mesylate in Continuous Renal Replacement Therapy in Patients with Coagulation Dysfunction

Ziwen Lu¹, Xiangde Zheng^{2*}

*通讯作者。

文章引用: 卢自文, 郑祥德. 甲磺酸萘莫司他在凝血功能障碍患者连续肾脏替代治疗中的应用研究[J]. 临床医学进展, 2023, 13(3): 3808-3814. DOI: 10.12677/acm.2023.133546

¹Department of Anesthesiology, North Sichuan Medical College, Nanchong Sichuan

²Department of Critical Care Medicine, Dazhou Central Hospital, Dazhou Sichuan

Received: Feb. 15th, 2023; accepted: Mar. 10th, 2023; published: Mar. 17th, 2023

Abstract

When patients with coagulation dysfunction undergo extracorporeal blood purification, routine anticoagulation with heparin may increase the risk of gastrointestinal, pulmonary and intracranial hemorrhage; the application of citrate *in vitro* anticoagulation is limited, because severe patients often combined with liver and kidney dysfunction, which can lead to a series of complications such as citric acid accumulation and metabolic acidosis; with non-anticoagulation, adverse events such as circulate thrombosis and reduced filter use time may occur. Therefore, it is important to select an appropriate anticoagulation when performing extracorporeal blood purification in critically ill patients with coagulation dysfunction. At present, a small number of domestic literature reports point out that nafmostat mesylate is selected for extracorporeal anticoagulation when purifying blood *in vitro* in patients with coagulation dysfunction. Nafmostat mesylate is an anticoagulant with small molecular weight and short action time, it plays an anticoagulant role in the extracorporeal circulate, and at the same time is rapidly inactivated in the body, anticoagulation in the extracorporeal circulation circuit, and has the advantages of low bleeding complications, easy body clearance and easy management than other traditional anticoagulants, and has been used in Japan for more than 30 years. In China, Europe and the United States and other countries, there are fewer clinical reports of nafmostat mesylate *in vitro* blood purification and anticoagulation, and there are few related research literature. This article reviews the mechanism, clinical application, monitoring methods and adverse reactions of nafmostat mesylate, clarifies the superiority and safety of nafmostat mesylate *in vitro* anticoagulation, and provides a new anticoagulation scheme for patients with coagulation dysfunction to purify extracorporeal blood.

Keywords

Nafmostat Mesylate, Continuous Renal Replacement Therapy, Bleeding, Coagulation Function Monitoring

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

连续肾脏替代治疗(Continuous renal replacement therapy, CRRT)是指每天连续 24 h 或接近 24 h 的一种长时间、连续的体外血液净化疗法以替代受损的肾脏功能, 该技术已被广泛应用于急性肾功能衰竭、肝功能衰竭、中毒等疾病[1], 是 ICU 重症患者治疗的重要手段。凝血功能障碍是指, 凝血酶原时间(Prothrombin time, PT) > 15 s, 活化部分凝血活酶时间(Activated partial thromboplastin time, APTT) > 45 s, 血小板计数(PLT) < $50 \times 10^9/L$, 或伴有全身其他部位的活动性出血, 如消化道、肺和颅内等部位出血。凝血功能障碍的患者中实施床旁 CRRT 治疗时, 出血性并发症的发生率比凝血功能正常患者的高, 所以抗凝药物的选择和剂量的调整至关重要。近几十年来, CRRT 使用了不同的抗凝策略, 合适的治疗方案和监测原则是安全有效地进行 CRRT 的前提[2]。有关抗凝剂的选择和使用方法均未达成完全共识, 现有

研究表明, 出血风险较高的患者行 CRRT 抗凝时, 大多采用不抗凝或者枸橼酸抗凝[3]。但是, 在无抗凝 CRRT 的治疗过程中, 存在滤器平均寿命明显缩短、凝血功能障碍和自发性出血等, 使 CRRT 被迫中断, 降低了治疗效果, 增加医疗工作量和医疗成本等[4]。因此, 在凝血功能障碍患者中实施 CRRT 治疗急需寻找更加安全、理想的抗凝药物。甲磺酸萘莫司他(Nafamostat mesilate, NM)被认为是一种能减少出血并发症的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 已在日本广泛应用于 CRRT 中的抗凝, 但在凝血功能障碍的患者中尚未广泛应用。因此, 本文就萘莫司他应用于凝血功能障碍患者 CRRT 抗凝治疗的研究进展进行综述。

2. 甲磺酸萘莫司他的作用机制

甲磺酸萘莫司他是一种合成的丝氨酸蛋白酶抑制剂, 相对分子质量为 539 Da, 血液中的有效半衰期(β 相)为 23.1 分钟。2022 年 Zhou Y 等人在萘莫司他结构的研究中指出, 甲磺酸萘莫司他及其水解物均能抑制一系列丝氨酸蛋白酶的活性, 如(A-C)N M(A)、GBA(B)和 6A2N(C)对尿激酶型纤溶酶原激活物(Urokinase-type plasminogen activator, uPA)活性的抑制作用表明 NM 是一种高效的丝氨酸蛋白酶抑制剂。(D-G)NM 对 muPA(D)、FXIa(E)、FXIIa(F)和基质蛋白酶(G)活性的抑制作用表明 NM 是一种广谱丝氨酸蛋白酶抑制剂[5]。甲磺酸萘莫司他因具有抑制胰蛋白酶、凝血酶、弹性蛋白酶等胰腺来源相关水解酶和 C1 酯酶的作用, 从而抑制凝血级联反应中的 XIIa、Xa 和 IIa 因子以及补系统中的多种丝氨酸蛋白酶[6], 对凝血酶表现出显著的抑制作用而在日本被广泛应用于抗凝。分子量大、高蛋白结合率高或体内分布量大的药物很难被 CRRT 清除[7], 由于 NM 分子量小, 能被患者肝脏的羧酸酯酶迅速降解而不影响凝血功能, 能够通过透析或者滤过被清除[8], 具有在体外循环回路中发挥抗凝作用、在体内迅速失活的优势, 从而能够实现 CRRT 抗凝治疗的安全管理[9]。NM 在体外循环回路中发挥着较强的抗凝作用, 且兼有较强抗纤溶活性, 具有其独特的药效学优势, 因其出血性并发症较少, 从 1989 年在日本广泛应用至今, 应用率达 84.3% [10]。

3. 甲磺酸萘莫司他在 CRRT 中的应用

3.1. 甲磺酸萘莫司他与肝素在 CRRT 中的应用比较

近年来, 凝血功能障碍患者, 在重症监护室(Intensive care unit, ICU)进行 CRRT 抗凝治疗的过程中, 出血往往是 CRRT 治疗的常见并发症, 甚至是死亡的主要原因[11]。肝素(Unfractionated heparin, UFH)是 CRRT 最常用的抗凝剂[12], 具有成本低、易于监测和易逆转的优点。但使用肝素抗凝时, 可能存在肝素诱导的 II 型血小板减少症(Heparin-induced thrombocytopenia, HIT-II)的风险, 从而导致出血并发症的发生率增高。在如休克、肝功能障碍和围手术期出血的病人中, 抗凝血酶 III (Antithrombin III, AT III)可能缺乏, 从而导致肝素抵抗, 即需要大剂量的肝素达到抗凝效果。有研究表明, 存在 HIT-II 时, 每天需使用至少 35,000 单位肝素, 以达到正常值 1.5 至 2 倍的目标 APTT, 因此, 肝素用于凝血功能障碍患者 CRRT 抗凝时, 可能增加出血风险, 在确认 HIT-II 的情况下, 应避免使用所有肝素产品[13]。一项前瞻性随机对照研究显示, 高出血风险的患者进行 CRRT 时, 使用 NM 与普通肝素抗凝对比, 使用 NM 抗凝与出血低风险显著相关(NM: 3.3% vs. UFH: 27%; OR: 0.09; $p = 0.04$) [14]。如前所述, 甲磺酸萘莫司他具有抑制大部分凝血因子和血小板的作用, 且其半衰期显著短于肝素, 能被患者肝脏的羧酸酯酶迅速降解而不影响凝血功能, 并且 NM 由于分子量小, 可通过透析/滤过被清除, 仅在体外循环回路中发挥抗凝作用却在体内迅速失活, 因此 CRRT 使用萘莫司他抗凝时, 其出血并风险可能低于肝素, 表现出抗凝管理方便、安全性更高的优点。所以当存在肝素诱导的 II 型血小板减少症或者有肝素使用禁忌症时, 萘莫司他可以作为一种较理想的抗凝剂。

3.2. 萘莫司他与枸橼酸盐在 CRRT 中的应用比较

2021 年 KDIGO 临床实践指南建议, 对有枸橼酸盐禁忌症和出血风险较高的 CRRT 患者, 不予抗凝处理[15], 但在不使用抗凝剂时常遇到多种问题, 如平均滤器寿命明显缩短, 凝血导致的回路故障、血液丢失、疗效降低、医疗工作量和成本增加等[16], 指南也建议在 CRRT 中使用局部枸橼酸盐抗凝, 但证据水平质量较低[12]。尽管大多数需要 CRRT 的患者都有出血的风险, 但仍需要抗凝来优化过滤器的使用寿命。对于有高出血风险、肝素诱导血小板减少或某些特定情况, 包括胃肠道出血和主动脉夹层的患者, 禁止使用肝素进行全身抗凝, 而使用局部柠檬酸盐抗凝、前列环素、丝氨酸蛋白酶抑制剂(如甲磺酸萘莫司他)等进行替代抗凝治疗, 观察指标应包括抗凝效果、滤器使用寿命和并发症等, 但报道这些抗凝剂的临床疗效差异较大[4] [17]。枸橼酸盐通过整合离子钙来达到局部抗凝的目的, 离子钙是凝固过程所必需的, 因此需在 CRRT 时通过输注含钙溶液或使用含钙透析液/置换液来逆转枸橼酸盐的抗凝作用、恢复凝血能力并降低出血风险。然而, 这一过程常带来许多问题, 如高钙血症和血液酸碱平衡改变, 可能导致肌无力、心律失常、骨骼健康和呼吸问题等[18]。在透析过程中, 未被清除的枸橼酸钙在肝脏、肾脏和肌肉中进入三羧酸循环, 即 Krebs 循环。在肝功能障碍、休克或中毒患者 Krebs 循环受损时, 未被机体代谢或者滤器清除的枸橼酸钙会留在血液中引起枸橼酸蓄积, 从而可能导致代谢性酸中毒等一系列问题[19], 故在重度肝功能衰竭等凝血功能障碍的疾病中枸橼酸盐存在使用禁忌或无法长期使用, 但基于现有的少数临床试验和荟萃分析, 使用枸橼酸盐抗凝的确切效果和预后未被充分证实, 仍有必要进行甲磺酸萘莫司他与枸橼酸盐随机对照试验[20], 以验证甲磺酸萘莫司他是否是优于枸橼酸盐, 从而为凝血功能障碍患者 CRRT 时探索出更为安全的抗凝方案。而现有证据表明, 甲磺酸萘莫司他被认为是目前较为安全的持续 CRRT 抗凝药物。

3.3. 萘莫司他与不抗凝在 CRRT 中的应用比较

对于 CRRT 患者, 直接对比抗凝与不抗凝的临床随机试验数据很少。对 2019 年 9 月以来 Cochrane 的相关数据进行回顾性研究, 没有发现任何枸橼酸盐与无抗凝药物的随机临床试验, 只发现了肝素与无抗凝剂的一次小规模($n = 10$)分析, 该项回顾性研究表明, 现有的证据暂不支持任何抗凝剂相对于另一种抗凝剂的总体优越性[21]。但该项回顾性研究并未进行甲磺酸萘莫司他和其余抗凝药物或者不抗凝的对比。甲磺酸萘莫司他作为抗凝剂已在日本广泛应用逾 30 年, 在凝血功能障碍患者的 CRRT 治疗中, 其优势突出。多篇研究中均指出[14] [17] [22] [23] [24], NM 作为抗凝剂在危重症患者 CRRT 治疗中较为安全。其中 Choi 等人的一项随机对照试验中, 在伴有高出血风险的急性肾损伤(AKI)患者在 CRRT 期间, 高出出血的 AKI 患者被随机分为 NM 组和无抗凝剂(NA)组, 临床医生根据实际情况使用 NM 作为抗凝剂, 从 20 mg/h 开始, 调整剂量范围在 10~30 mg/h, 并与不使用抗凝剂比较发现, NM 治疗可降低滤器凝血的概率, NM 组血液滤器比 NA 组的滤器平均使用时间长 42.2%, 延长滤器的使用寿命而不产生任何副作用(NM 组: 31.7 h vs NA 组: 19.5 h, $p = 0.035$) [17]; 一项回顾性的研究中, 在没有抗凝的情况下开始 CRRT, 如果血液过滤器的使用寿命小于 12 小时, 则使用 NM。研究的结果显示, NM 组的血液过滤器寿命从输注药物后的 10.2 (7.5~13.0)小时延长到 19.8 (12.6~26.6)小时($p < 0.001$), 两组之间每 CRRT 日输注的红细胞单位的中位数也没有差异[0.7 (0.5~1.0)单位/天与 0.7 个(0.4~1.1)单位/日; $p = NS$], 即在需要 CRRT 的高出血风险患者中使用 NM 可有效延长滤器使用时间, 而不会增加红细胞输注量[22]。另外, 在 Hwang, S.D 和 LEE, Y 等的研究中均指出, 在出血高风险患者中使用 NM 均未发现与其相关的不良事件, 甲磺酸萘莫司他方案具有较高的安全性[14] [24]。因此, 应用萘莫司他进行 CRRT 抗凝时, 初始剂量 20 mg/h, 根据患者的情况进行剂量调整, 维持在 10~30 mg/h, 并未发现明显的并发症, 表现出了良好的安全性。

4. 应用萘莫司他抗凝的监测方法

在 CRRT 治疗过程中使用抗凝剂时, 确定最佳剂量和监测抗凝效果至关重要。萘莫司他在日本应用广泛, 在欧美或其余国家应用较少, 活化凝血时间(Activated clotting time, ACT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)已广泛应用于心血管手术和体外循环手术患者的凝血功能监测, 但在使用萘莫司他作为抗凝剂时, ACT 和 APTT 是否可作为常规监测指标, 其报告仍有限。根据 Iwama 等人研究 NM 在体内代谢的结果表明, 注入的 NM 在体内代谢的血药浓度降低到 300 ng/mL 左右时, 动脉血的 ACT 的数值可以作为 CRRT 安全进行的评判标准, 但是在较低 NM 血药浓度下, ACT 值与 NM 血药浓度之间不存在线性趋势[25]。此种情况下当监测 CRRT 期间使用 NM 的抗凝效果时, 测量滤前 ACT 可能不是最佳选择。此后在一项观察性研究中提出, 滤过后时间加权平均激活凝血时间(tw-ACT)可能是甲磺酸萘莫司他在 CRRT 期间预测出血并发症的良好指标, 但仍需要对大量队列进行进一步的研究[26]。除此之外, 内在凝血途径始于血液与胶原蛋白或异物接触时, 该途径与因子 XII、XI、IX、VIII、X、V、凝血酶原和纤维蛋白原均有关, 在这过程中凝血酶和活化因子 IX, X, XI 和 XII 起丝氨酸蛋白酶的作用, 而萘莫司他作为一种丝氨酸蛋白酶抑制剂, 与凝血过程中内在凝血途径相关[27], 因 APTT 反映内在凝血的激活途径, 所以可将 APTT 作为萘莫司他抗凝效果的监测指标。总之, 使用 NM 抗凝时可以常规通过监测 APTT 和 ACT 来监测凝血功能, 但仍需要通过寻找 NM 抗凝更为合适的监测指标, 达到减少出血并发症和延长滤器使用寿命的目的。

5. 萘莫司他在 CRRT 治疗中不良反应

由于甲磺酸萘莫司他半衰期短, 在日本通常应用于血液透析期间有出血倾向的患者。然而也有报道使用 NM 的不良反应, 如发热、高钾血症、粒细胞缺乏症和过敏反应等, 严重时可引起过敏性休克等[28]。早期识别萘莫司他所致的不良反应, 特别是过敏反应应引起重视, 及时停药和给予相应处理是极为重要的。现有学者提出采用药物淋巴细胞刺激试验(Drug lymphocyte stimulation test, DLST)和嗜碱性细胞活化试验(Basophil activation test, BAT)来判断 NM 的过敏反应。但在一例血液透析期间怀疑甲磺酸萘莫司他引起的心肺骤停的病例报道中, 患者的过敏症状仅在使用 NM 的血液透析期间出现, 停用 NM 之后立即消失, 但其 DLST 和 BAT 测试结果均为阴性, 且该患者缺乏皮肤症状, 如风疹或红斑, 从而导致确诊为 NM 引起的过敏反应的诊断困难[28]。根据 M. Aiso 等研究显示, DLST 的准确性很容易受到药物浓度、测量时间和伴随用药的影响, 尽管 NM 的 DLST 广泛用于诊断, 但当怀疑发生过敏反应时, 该试验的敏感性较低[29]。而 BAT 是一种基于流式细胞术的检测 IgE 介导的过敏反应的方法, 在用过敏原刺激后, 测量嗜碱性粒细胞表面上活化标记物如 CD63 和 CD203c 的表达, 相比于 DLST, BAT 是可靠和安全的, 在没有更好的诊断方法时可以选用[30]。发生过敏事件时, 皮肤黏膜的表现最为直观, 缺乏皮肤过敏反应的表现易导致漏诊。在以往报道中, 80%~90%的过敏事件与皮肤黏膜症状有关。但是根据 Kim 等人报告, 在 NM 诱发的过敏反应中, 有皮肤表现的发生率低, 仅有 29.8% [31], 远远低于既往过敏事件中皮肤黏膜出现症状的发生率, 这使萘莫司他引起的过敏反应容易被临床漏诊, 从而延误了最佳诊治时间。因此, 在使用 NM 进行血液透析期间, 需警惕 NM 可能引起的过敏反应。

6. 小结与展望

甲磺酸萘莫司他是一种具有抗凝活性强、半衰期短、出血并发症较少等优点的抗凝药物, 在外科手术患者、外伤、脑出血、蛛网膜下腔出血等有出血风险的患者, 以及 ICU 脓毒症、重症急性胰腺炎、肝功能衰竭等凝血功能异常的患者中几乎都适用。萘莫司他作为一种未被广泛应用且具有潜在应用价值的抗凝剂, 在凝血功能障碍患者不适合应用肝素或者枸橼酸抗凝时, 萘莫司他是一种理想的选择, 但仍需

要大量前瞻性实验和研究来验证。目前由于奈莫司他价格相对较高, 临床应用受到一定限制, 而对于凝血功能正常的患者, 不推荐应用。

参考文献

- [1] 孙菲菲, 吉挺. 低分子肝素抗凝在连续肾脏替代治疗中的应用效果[J]. 护理研究, 2022, 36(17): 3116-3120.
- [2] Roe, N.A., Wiss, A.L., Volgas, S., *et al.* (2022) Review of Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy. *Critical Care Nursing Quarterly*, **45**, 144-155. <https://doi.org/10.1097/CNQ.0000000000000397>
- [3] Shindo, M., Ookawara, S., Kitano, T., *et al.* (2019) Sustained Severe Intestinal Edema after Nafamostat Mesilate-Associated Anaphylactic Reaction During Hemodialysis. *Nefrología (English Edition)*, **39**, 202-204. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2019.02.005>
- [4] Legrand, M. and Tolwani, A. (2021) Anticoagulation Strategies in Continuous Renal Replacement Therapy. *Seminars in Dialysis*, **34**, 416-422. <https://doi.org/10.1111/sdi.12959>
- [5] Zhou, Y., Wu, J., Xue, G., *et al.* (2022) Structural Study of the uPA-Nafamostat Complex Reveals a Covalent Inhibitory Mechanism of Nafamostat. *Biophysical Journal*, **121**, 3940-3949. <https://doi.org/10.1016/j.bpj.2022.08.034>
- [6] Lang, Y., Zheng, Y., Qi, B., *et al.* (2022) Anticoagulation with Nafamostat Mesilate During Extracorporeal Life Support. *International Journal of Cardiology*, **366**, 71-79. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.07.022>
- [7] Tandukar, S. and Palevsky, P.M. (2019) Continuous Renal Replacement Therapy: Who, When, Why, and How. *CHEST*, **155**, 626-638. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.004>
- [8] Minakata, D., Fujiwara, S.-I., Ikeda, T., *et al.* (2019) Comparison of Gabexate Mesilate and Nafamostat Mesilate for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Hematological Malignancies. *International Journal of Hematology*, **109**, 141-146. <https://doi.org/10.1007/s12185-018-02567-w>
- [9] Hirayama, T., Nosaka, N., Okawa, Y., *et al.* (2017) AN69ST Membranes Adsorb Nafamostat Mesilate and Affect the Management of Anticoagulant Therapy: A Retrospective Study. *Journal of Intensive Care*, **5**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1186/s40560-017-0244-x>
- [10] Arimura, T., Abe, M., Shiga, H., *et al.* (2017) 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. *Journal of Artificial Organs*, **20**, 244-251. <https://doi.org/10.1007/s10047-017-0968-3>
- [11] Murdeshwar, H.N. and Anjum, F. (2022) Hemodialysis. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [12] Zarbock, A., Kullmar, M., Kindgen-Milles, D., *et al.* (2020) Effect of Regional Citrate Anticoagulation vs Systemic Heparin Anticoagulation during Continuous Kidney Replacement Therapy on Dialysis Filter Life Span and Mortality Among Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, **324**, 1629-1639. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.18618>
- [13] Singh, S. (2020) Anticoagulation during Renal Replacement Therapy. *Indian Journal of Critical Care Medicine*, **24**, S112-S116. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10071-23412>
- [14] Lee, Y.K., Lee, H.W., Choi, K.H. and Kim, B.S. (2014) Ability of Nafamostat Mesilate to Prolong Filter Patency during Continuous Renal Replacement Therapy in Patients at High Risk of Bleeding: A Randomized Controlled Study. *PLOS ONE*, **9**, e108737. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0108737>
- [15] Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerular Diseases Work Group (2021) KDIGO 2021 Clinical Practice Guideline for the Management of Glomerular Diseases. *Kidney International*, **100**, S1-S276. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2021.05.021>
- [16] Zhang, W., Bai, M., Yu, Y., *et al.* (2021) Continuous Renal Replacement Therapy without Anticoagulation in Critically Ill Patients at High Risk of Bleeding: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Seminars in Dialysis*, **34**, 196-208. <https://doi.org/10.1111/sdi.12946>
- [17] Choi, J.-Y., Kang, Y.-J., Jang, H.-M., *et al.* (2015) Nafamostat Mesilate as an Anticoagulant during Continuous Renal Replacement Therapy in Patients with High Bleeding Risk: A Randomized Clinical Trial. *Medicine*, **94**, e2392. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002392>
- [18] Li, L., Bai, M., Zhang, W., *et al.* (2022) Regional Citrate Anticoagulation versus Low Molecular Weight Heparin for CRRT in Hyperlactatemia Patients: A Retrospective Case-Control Study. *The International Journal of Artificial Organs*, **45**, 343-350. <https://doi.org/10.1177/03913988211003586>
- [19] 张琪, 丁峰. 连续性肾脏替代治疗中局部枸橼酸抗凝的临床监测及风险评估[J]. 华西医学, 2022, 37(7): 1088-1093.
- [20] 北村伸哉, 张凌. 甲磺酸奈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.

-
- [21] Tsujimoto, H., Tsujimoto, Y., Nakata, Y., *et al.* (2020) Pharmacological Interventions for Preventing Clotting of Extracorporeal Circuits during Continuous Renal Replacement Therapy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **3**, Article ID: CD12467. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012467.pub2>
- [22] Baek, N.N., Jang, H.R., Huh, W., *et al.* (2012) The Role of Nafamostat Mesylate in Continuous Renal Replacement Therapy among Patients at High Risk of Bleeding. *Renal Failure*, **34**, 279-285. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2011.647293>
- [23] Makino, S., Egi, M., Kita, H., *et al.* (2016) Comparison of Nafamostat Mesilate and Unfractionated Heparin as Anticoagulants during Continuous Renal Replacement Therapy. *The International Journal of Artificial Organs*, **39**, 16-21. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000465>
- [24] Hwang, S.D., Hyun, Y.K., Moon, S.J., Lee, S.C. and Yoon, S.Y. (2013) Nafamostat Mesilate for Anticoagulation in Continuous Renal Replacement Therapy. *The International Journal of Artificial Organs*, **36**, 208-216. <https://doi.org/10.5301/ijao.5000191>
- [25] Iwama, H., Watanabe, K. and Obara, S. (2003) *In Vitro* Relationship between the Blood Nafamostat Concentration and Activated Coagulation Time. *Canadian Journal of Anesthesia*, **50**, 621-622. <https://doi.org/10.1007/BF03018658>
- [26] Yamada, S. and Asakura, H. (2011) Therapeutic Strategies for Disseminated Intravascular Coagulation Associated with Aortic Aneurysm. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article No. 1296. <https://doi.org/10.3390/ijms23031296>
- [27] Miyatake, Y., Makino, S., Kubota, K., Egi, M. and Mizobuchi, S. (2017) 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. *Kobe Journal of Medical Sciences*, **63**, E30-E36.
- [28] Shioya, N., Inoue, N., Sato, H., *et al.* (2022) Cardiopulmonary Arrest Caused by Nafamostat Mesylate during Hemodialysis. *Clinical Case Reports*, **10**, e6140. <https://doi.org/10.1002/ccr3.6140>
- [29] Aiso, M., Takikawa, H., Tsuji, K., *et al.* (2019) Analysis of 307 Cases with Drug-Induced Liver Injury between 2010 and 2018 in Japan. *Hepatology Research*, **49**, 105-110. <https://doi.org/10.1111/hepr.13288>
- [30] Santos, A.F., Alpan, O. and Hoffmann, H.-J. (2021) Basophil Activation Test: Mechanisms and Considerations for Use in Clinical Trials and Clinical Practice. *Allergy*, **76**, 2420-2432. <https://doi.org/10.1111/all.14747>
- [31] Kim, J.-H., Park, J.Y., Jang, S.H., *et al.* (2021) Fatal Anaphylaxis due to Nafamostat Mesylate during Hemodialysis. *Allergy, Asthma & Immunology Research*, **13**, 517-519. <https://doi.org/10.4168/aaair.2021.13.3.517>