

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

**作者贡献声明** 张月高：专利设计和样品制作、专利申请、专利的临床应用和论文撰写；张博音：直接参与研究设计，专利样品制作与优选，文献查阅和论文撰写；王涛：研究设计、论文审阅和修改；陈好、陈琳琳、邢沁蕊：病例选择、数据收集和整理，工作支持

#### 参 考 文 献

- [1] LeBlanc K, Campbell KE, Wood E, et al. Best practice recommendations for prevention and management of skin tears in aged skin: an overview[J]. J Wound Ostomy Continence Nurs, 2018, 45(6): 540-542. DOI: 10.1097/WON.0000000000000481.
- [2] Agency for Healthcare Quality and Research. HCUPnet: Information on ED visits from the HCUP Nationwide Emergency Department Sample(NEDS)[EB/OL]. 2016 [2024-07-10]. <http://hcupnet.ahrq.gov/>.
- [3] Rosenthal E, Craven MJ. As Hospital Prices Soar, A Single Stitch Tops \$500. (cover story)[J]. New York Times, 2013.
- [4] 中国创伤救治联盟, 国家创伤医学中心, 北京大学人民医院创伤救治中心. 急诊开放性伤口清创缝合术专家共识. 中华医学杂志, 2020, 100(21): 1605-1610. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20191125-02560.
- [5] 白祥军, 李占飞. 创伤救治体系与能力的高质量发展 [J]. 中华急诊医学杂志, 2024, 33(5): 591-593. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.05.001.
- [6] van de Kar AL, Koolbergen DR, van Avendonk JPH, et al. Comparison of wound closure techniques in Median sternotomy scars in children: subcuticular suture versus Steri-Strip™ S[J]. J Plast Surg Hand Surg, 2019, 53(3): 161-166. DOI: 10.1080/2000656X.2019.1566737.
- [7] Tandon S, Smale M, Pacilli M, et al. Tissue adhesive and adhesive tape for pediatric wound closure: a systematic review and meta-analysis[J]. J Pediatr Surg, 2021, 56(5): 1020-1029. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2020.07.037.
- [8] Xie CX, Yu CQ, Wang W, et al. A novel zipper device versus sutures for wound closure after surgery: a systematic review and meta-analysis[J]. Int Wound J, 2020, 17(6): 1725-1737. DOI: 10.1111/iwj.13460.
- [9] McQuillan TJ, Vora M, Hawkins J, et al. Adhesive taping shows better cosmetic outcomes than tissue adhesives for sutured upper extremity incisions: a single-blind prospective randomized controlled trial[J]. Orthopedics, 2022, 45(1): e42-e46. DOI: 10.3928/01477447-20211101-08.
- [10] Raj M, Raj G, Sheng TK, et al. Use of cyanoacrylate tissue adhesives for wound closure in the head and neck region: a systematic review[J]. J Plast Reconstr Aesthet Surg, 2022, 75(1):183-198. DOI:10.1016/j.bjps.2021.08.015.

(收稿日期：2023-09-28)

(本文编辑：姜宇婷)

## 甲磺酸萘莫司他抗凝在急诊血液净化治疗患者中的应用 1 例

刘韶瑜 田园超 徐定华 路颖 葛洪霞

北京大学第三医院急诊科, 分子心血管学教育部重点实验室, 北京 100191

通信作者: 葛洪霞, Email: ghx781122@163.com

基金项目: 国家临床重点专科建设项目(2022)专项资金(301-2305)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.09.017

随着急诊医学的发展, 血液净化技术已成为救治危重患者的重要手段。但与常规透析患者相比, 急诊患者病情更为危重复杂, 合并凝血功能障碍、血小板减少、肝功能衰竭十分常见; 还有部分患者存在出血倾向或活动性出血, 使急诊危重患者血液净化的抗凝治疗面临很大挑战。

理想的抗凝药物应具有抗凝效果确切、出血风险小、易于监测、半衰期短、抗凝活性易于逆转等特点。目前临床常用的抗凝药物如普通肝素、低分子肝素、枸橼酸盐等, 各有优缺点, 无法完全满足急诊血液净化的抗凝需求。而

无抗凝剂会增加管路内凝血风险, 造成不必要的血液丢失及血小板消耗, 使输血需求增加<sup>[1-2]</sup>。

甲磺酸萘莫司他(Nafamostat Mesylate, NM)是一种合成的小分子新型抗凝药物, 具有半衰期短、抗凝效果确切的优点, 在日本和韩国广泛应用于血液净化的抗凝治疗, 尤其是出血高风险患者<sup>[3-5]</sup>。国内2022年发表的《连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南》(简称“抗凝指南”)中提到NM可用于出血高危患者<sup>[6]</sup>; 最新《抗凝技术在危重症肾脏替代治疗应用的中国专家共识2023版》(简称“2023

版共识”中，已经推荐 NM 用于重度出血风险、活动性出血及肝衰竭的患者<sup>[2]</sup>，但 NM 在急诊领域的实际应用和经验非常有限。

本院急诊科救治一例肝功能衰竭、消化道出血合并急性肾衰竭的患者，在血液净化治疗过程中应用了 NM 抗凝，取得满意的抗凝效果。现对其临床资料总结如下，旨在对急诊危重患者血液净化的抗凝治疗提供参考。

## 1 资料与方法

### 1.1 病例资料

患者男性，41 岁，因“腹泻、纳差 10 d，皮肤巩膜黄染 3 d”于 2023 年 3 月就诊于急诊科。既往 8 年前因酒精性肝硬化于外院行肝移植术，术后反复出现吻合口狭窄、梗阻性黄疸，多次于本院行 ERCP 下胆管支架术，术后胆红素可恢复正常；长期口服他克莫司、吗替麦考酚酯、熊去氧胆酸等药物；此次发病前 10 d 出现腹泻，黄稀便 7~8 次/d，伴呕吐、纳差，进食量明显减少，3 d 前家属发现患者皮肤巩膜黄染，尿色加深，1 d 前出现嗜睡，精神萎靡，遂就诊于本院急诊科。入院查体心率 95 次/min，血压 76/46 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)，SpO<sub>2</sub> 100%，嗜睡，皮肤巩膜黄染，腹部膨隆，无压痛，移动性浊音阳性，血气分析无呼吸衰竭，乳酸 3 mmol/L，完善化验检查提示存在重度贫血 [血红蛋白 (hemoglobin, Hb) 51 g/L]、血小板减少 ( $62 \times 10^9/L$ )、黄疸 [总胆红素 (total bilirubin, T-Bil) 280.4 μmol/L，结合胆红素 (direct bilirubin, D-Bil) 246.2 μmol/L]、低蛋白血症 (白蛋白 23.4 g/L)、肾功能不全 (血肌酐 215 μmol/L)、肝性脑病 (血氨 209 μmol/L)、凝血功能障碍 [凝血酶原时间 22.5 s，凝血酶原活动度 (prothrombin time activity, PTA) 38%，部分活化凝血酶原时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 正常，纤维蛋白原 1.89 g/L，纤维蛋白降解产物 28.8 μg/mL，D 二聚体 2.94 μg/mL]。

入院后给予积极抗感染、抗休克、保肝、降血氨、输红细胞及血浆等治疗，患者肌酐逐渐下降至 157 μmol/L，但胆红素持续升高，T-Bil 升至 334 μmol/L，凝血功能障碍未见明显改善，完善腹部 CT、肝脏 MRI 等检查，未发现胆道梗阻证据，碱性磷酸酶和 γ-谷氨酰转氨酶正常，亦不支持胆道梗阻。综合考虑患者存在慢性肝病基础，短期内出现肝功能失代偿表现：包括进行性加重的黄疸 (超过 10 倍上限)、凝血功能障碍 (PTA<40%)、肝性脑病等，急性肝功能衰竭诊断成立。

经积极治疗，入院 1 周后患者肾功能恢复正常，肝性脑病纠正；考虑入院时肾功能不全为容量不足导致肾前性

因素可能性大；但凝血功能持续维持于 PTA 35%~40% 左右；黄疸进行性加重，T-Bil 最高 527 μmol/L，由本院肾内科行床旁胆红素吸附治疗 3 次；治疗后患者胆红素可降至 200 μmol/L 左右，但停止治疗后胆红素再次升高至 400 μmol/L，同时出现上腹痛，联系消化科行 ERCP 术，术中见胆管吻合口轻度狭窄，胆总管结石，行取石术+胆管支架植入；但术后胆红素仍无下降，消化科再次行 ERCP，放置鼻胆管引流，同时拔除胆管支架；胆红素仍波动于 300~450 μmol/L。

入院 1 个月左右，患者肌酐逐渐升高，由正常升至 200 μmol/L 左右，考虑肝肾综合征可能性大，给予特利加压素等治疗，尿量正常，但肌酐无明显下降。

入院第 40 天，患者突发呕血约 500 mL，后迅速出现休克，心率 120 次/min，血压 80/40 mmHg 左右，Hb 降至 44 g/L，急诊胃镜提示食管胃底静脉曲张破裂出血，内镜下无法止血，行三腔二囊管压迫后仍有活动性出血，遂于当日晚间行急诊介入手术止血治疗。术后患者休克纠正，未再出现活动性出血，Hb 稳定于 70 g/L 左右；但肾功能进一步恶化，肌酐逐渐升高，术后第 4 天升至 417 μmol/L，尿量逐渐减少至无尿，并出现呼吸困难、无法平卧、双肺湿啰音等心衰表现，血二氧化碳结合力 6.6 mmol/L。考虑患者肾功能衰竭合并少尿、心衰、代谢性酸中毒，开始急诊床旁血液滤过治疗。

### 1.2 血液净化治疗的实施

血液净化通路采取股静脉置管，置管过程中，发现患者血液处于高凝状态，穿刺针及注射器内迅速形成血栓。患者活动性消化道出血，存在肝素禁忌；肝功能衰竭，应用枸橼酸存在较大的蓄积风险；首次血滤时，尝试采取无抗凝剂策略，但上机 2 h 即出现滤器内及静脉壶内血栓形成，不得不更换滤器和管路重新开始治疗。后续的血液净化治疗，选择了 NM (江苏杜瑞制药，50 mg/支，粉针剂) 作为抗凝剂。

具体方法为，NM 100 mg 用 5% 葡萄糖注射液 5ml 溶解后，加入 0.9% 氯化钠注射液 15 mL，配成 5 mg/mL 溶液，滤器前持续泵入进行抗凝。上机前第一次管路预充采用盐水，第二次使用盐水 500 mL 加入 NM 20 mg (先用葡萄糖溶解) 对血液回路进行预充<sup>[2]</sup>。肾脏替代治疗选择 CVVH 模式，血流速 150~180 mL/min，超滤率 200~300 mL/h，治疗时长 8~12 h/次，根据患者血流动力学状态及水负荷情况由临床医生决定。使用 NM 抗凝后，滤器及管路内未再出现血栓形成，未出现过敏反应、高钾血症等文献报道的常见副作用。

治疗过程中，NM 初始剂量 15 mg/h 泵入，无负剂量；

治疗第 3 次时,患者出现暗红色血便量约 100 mL,未调整药物治疗情况下未再便血,Hb 稳定,考虑无活动性大出血证据,继续 NM 抗凝,但调整剂量为 10 mg/h 泵入。治疗期间监测 APTT 及激活全血凝固时间 (active clotting time, ACT),治疗前及治疗后 30 min APTT 值均正常,治疗期间滤器后 APTT 值为 59~91 s,ACT 值 141~170 s。

经过 40 余天床旁血滤治疗,患者肾功能开始恢复,肌酐水平从 300  $\mu\text{mol/L}$  左右开始下降,最低降至 137  $\mu\text{mol/L}$ ,尿量逐渐增加至 800~1 200 mL/d,遂延长血滤间隔并逐渐脱离血滤治疗。后患者转外院行二次肝移植。

## 2 讨论

### 2.1 NM 抗凝机制和应用现状

NM 是一种合成的强效丝氨酸蛋白酶抑制剂,相对分子质量 540,在肝脏和血液中迅速代谢,其半衰期仅 8 min,40% 经透析/滤过被清除,类似局部抗凝,减少出血风险<sup>[2]</sup>。

NM 对凝血纤溶系统(凝血酶、XII a、X a、VII a、纤维蛋白溶酶)、激肽释放酶、补体系统及胰酶、磷脂酶 A2 等具有很强的抑制作用,可延长凝血时间,抑制血小板聚集。

NM 在日韩被广泛应用于血液净化治疗的抗凝,2016 年日本急性肾损伤临床实践指南就已经推荐 NM 用于出血风险高的患者<sup>[5]</sup>;2018 年日本重症监护血液净化协会登记处的数据显示最常用的抗凝剂是 NM (78.6%)<sup>[3]</sup>;发表于 2022 年的一项针对日本儿科 ICU 的横断面调查显示所有机构都使用 NM 抗凝,而使用肝素的机构不足 70%<sup>[4]</sup>。除了血液净化,NM 在日韩还被用于体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)的抗凝<sup>[7-9]</sup>。

2023 版共识已经推荐 NM 作为出血高风险或活动性出血、以及肝衰竭患者血液净化中抗凝治疗的一个选择<sup>[2]</sup>,但国内实际应用经验有限,仅有少量小样本的研究被发表<sup>[10-13]</sup>。本文是国内首次在活动性出血合并肝功能衰竭患者的急诊血液净化治疗中应用 NM 抗凝的报道。2024 年 3 月,《甲磺酸萘莫司他的血液净化抗凝应用专家共识》发表,对于推进 NM 在临床规范应用必将起到指导作用<sup>[14]</sup>。

### 2.2 NM 用于血液净化治疗抗凝的有效性和安全性

国内外很多学者,分别对比了血液净化治疗使用 NM 抗凝与无抗凝剂、肝素抗凝和枸橼酸抗凝的效果,都证实了 NM 抗凝的有效性和安全性。国内的研究显示,不管是常规血液透析患者、ICU 患者、还是心血管术后出血高危患者、以及脓毒症合并急性肾损伤患者,NM 均安全有效,未增加出血事件的发生率<sup>[10-13]</sup>。来自韩国的一个单中心前瞻性随机对照研究显示,在急性肾损伤高危出血患者的连

续性肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)期间,使用 NM 与无抗凝剂相比,滤器使用寿命延长 42.2%,输血次数和大出血次数差异无统计学意义,提示 NM 可以在不增加出血风险的情况下获得足够的滤器使用时间<sup>[15]</sup>。Lin 等<sup>[16]</sup>的 Meta 分析同样证实了 NM 抗凝安全有效并可延长滤器寿命。Miyaji 等<sup>[17]</sup>的研究比较了日本和美国儿童患者应用 NM 与枸橼酸抗凝剂的数据,结果显示二者抗凝效果满意,且在大出血发生率上无差异。

除抗凝作用外,NM 可能还具有抗炎作用。研究者在动物试验中发现使用 NM 抗凝可降低促炎因子 IL-1 $\beta$  的表达<sup>[7]</sup>。在接受血液净化治疗的严重脓毒症或脓毒症休克的成年患者中,应用 NM 抗凝组相比常规治疗组,病死率显著降低<sup>[18]</sup>。

现阶段的研究,还缺乏大规模、前瞻性的随机对照试验,仍需要高质量的临床数据进一步评估。

### 2.3 NM 抗凝的剂量和监测

NM 抗凝目前的临床应用较少,标准处方和有效剂量、监测方法等尚未形成指南推荐,还需要实践来验证。2022 年抗凝指南给出的推荐为首剂 0.1~0.5 mg/kg,维持剂量为 0.1~0.5 mg/(kg·h)<sup>[6]</sup>;2023 版共识推荐剂量为间歇性血液透析 20~50 mg/h,CRRT 时 0.1~0.5 mg/(kg·h),无首剂负荷<sup>[2]</sup>。2024 年最新发表的共识中推荐的初始剂量为 20~50 mg/h,并根据患者情况进行调整<sup>[14]</sup>。本病例中,NM 剂量为 0.2~0.3 mg/(kg·h),未给负荷剂量,抗凝效果满意。

研究还发现,不同的膜材对 NM 的吸附性不同,聚乙烯亚胺包覆聚丙烯(AN69ST)膜、聚酯膜对 NM 有较高的吸附性<sup>[19]</sup>;oXiris 滤器对 NM 具有吸附作用<sup>[20]</sup>。因此在采用不同膜材的滤器进行血液净化治疗时,可能需要根据膜吸附性的不同,调整 NM 的剂量。2024 年发表的 NM 共识也推荐在采用不同膜材进行治疗时,NM 预充和初始剂量需要做出相应调整<sup>[14]</sup>。

NM 抗凝过程中多采用 ACT、APTT 来监测抗凝活性,但具体范围仍有争议;监测的时间间隔和监测后如何根据指标调整 NM 的剂量也没有推荐意见。2022 年抗凝指南推荐维持 APTT 延长至基础值的 1.2~1.5 倍或达到 45~60 s<sup>[6]</sup>;2023 版共识推荐间歇性血液透析时维持 ACT 140~180 秒或 APTT 基线 1.5~2.0 倍;CRRT 时维持 ACT 180~250 s 或 APTT 基线 2.0~2.5 倍<sup>[2]</sup>。也有研究者在 NM 用于 ECMO 抗凝的动物实验中采用了血栓弹力图指标<sup>[7]</sup>。考虑到 NM 对凝血、纤溶系统作用广泛,这些指标是否能够真实的反映抗凝效果并预测出血风险,仍有待于验证。

总之,NM 虽然抗凝效果确切,也取得了部分临床数据支持,但在剂量和监测方面仍有许多悬而未决的问题,

需要进一步研究。

## 2.4 NM 抗凝用于血液净化治疗的局限性

NM 抗凝的不足之处在于缺乏有效的拮抗剂,亦无过量时有效的解救手段。但其半衰期短,在体内迅速代谢,可能可以弥补此项不足。庄冰等<sup>[10]</sup>的研究证实使用 NM 在透析结束后对体内凝血指标几乎没有影响。本团队实践中也观察到血滤结束后,患者 APTT 值迅速恢复正常。

NM 抗凝的最主要担忧在于过敏问题,既往文献报道了从瘙痒、荨麻疹、肠黏膜水肿,到休克,甚至出现心脏骤停的不同过敏表现,这些病例分别通过皮肤点刺试验或皮内试验阳性、IgE 升高、对 NM 的嗜碱性粒细胞激活试验阳性等手段证实为 NM 过敏<sup>[21-23]</sup>。至于是否可通过皮内试验识别过敏患者,减少过敏风险,目前尚无相关研究。

NM 的另一个副作用在于引起高钾血症,Okajima 等<sup>[24]</sup>报告了 4 例在使用 NM 治疗 COVID-19 期间出现高钾血症的案例,并指出 NM 可以引起尿钾排泄减少。在本病例的治疗过程中,未观察到上述不良反应,但仍需要更多的临床实践来证实。

关于 NM 抗凝治疗的成本方面,安琪等<sup>[25]</sup>的研究发现,当调整 NM 单价低于 110.82 元/支时,NM 和普通肝素相比更具经济性。而笔者所应用的 NM,单价为 44.23 元/支,已经具有比普通肝素更优的卫生经济学效应。

考虑到急诊血液净化治疗的危重患者,常常存在凝血功能紊乱、血小板减少、活动性出血、肝功能衰竭等,抗凝方案面临很大挑战。NM 作为一种新型抗凝药物,具有抗凝效果确切、出血风险小、半衰期短等优势,给急诊血液净化患者的抗凝治疗带来新的选择,但仍需要进一步增加循证医学的证据。

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

## 参 考 文 献

- [1] 血液净化急诊临床应用专家共识组. 血液净化急诊临床应用专家共识[J]. 中华急诊医学杂志, 2017, 26(1): 24-36. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2017.01.007.
- [2] 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. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220809-00815.
- [3] Abe M, Shiga H, Tatsumi H, et al. Results of the 2018 Japan Society for Blood Purification in Critical Care survey: current status and outcomes[J]. Ren Replace Ther, 2022, 8(1): 58. DOI: 10.1186/s41100-022-00445-0.
- [4] Haga T, Ide K, Tani M. Characteristics of pediatric continuous renal replacement therapies in hospitals with pediatric intensive care units in Japan[J]. Ther Apher Dial, 2023, 27(3): 562-570. DOI: 10.1111/1744-9987.13958.
- [5] Doi K, Nishida O, Shigematsu T, et al. The Japanese clinical practice guideline for acute kidney injury 2016[J]. Clin Exp Nephrol, 2018, 22(5): 985-1045. DOI: 10.1007/s10157-018-1600-4.
- [6] 中华医学会肾脏病学分会专家组. 连续性肾脏替代治疗的抗凝管理指南[J]. 中华肾脏病杂志, 2022, 38(11): 1016-1024. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20220620-00149.
- [7] Han SJ, Han W, Song HJ, et al. Validation of nafamostat mesilate as an anticoagulant in extracorporeal membrane oxygenation: a large-animal experiment[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2018, 51(2): 114-121. DOI: 10.5090/kjtcs.2018.51.2.114.
- [8] Han W, San Bok J, Cho HJ, et al. Single-center experience of extracorporeal membrane oxygenation mainly anticoagulated with nafamostat mesilate[J]. J Thorac Dis, 2019, 11(7): 2861-2867. DOI: 10.21037/jtd.2019.06.30.
- [9] 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. DOI: 10.4266/acc.2021.01312.
- [10] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.10.008.
- [11] 张艳, 殷娜, 丁皓妹. 甲磺酸萘莫司他抗凝对外科重症监护病房患者连续性肾脏替代治疗有效性及安全性回顾性研究[J]. 世界临床药物, 2022, 43(9): 1148-1153. DOI: 10.13683/j.wph.2022.09.012.
- [12] 周炜, 陶芸, 韩林, 等. 甲磺酸萘莫司他抗凝在心血管外科术后高危出血风险患者连续性肾脏替代治疗中应用[J]. 世界临床药物, 2022, 43(9): 1143-1147. DOI: 10.13683/j.wph.2022.09.011.
- [13] 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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2024.09.010.
- [14] 胡家昌, 谢焯卿, 沈波, 等. 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. DOI: 10.19842/j.cnki.issn.0253-9934.2024.03.001.
- [15] Choi JY, Kang YJ, Jang HM, et al. Nafamostat mesilate as an anticoagulant during continuous renal replacement therapy in patients with high bleeding risk: a randomized clinical trial[J]. Medicine, 2015, 94(52): e2392. DOI: 10.1097/MD.0000000000002392.
- [16] Lin Y, Shao YM, Liu YC, 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.
- [17] 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. DOI: 10.1007/s00467-022-05502-8.
- [18] 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. DOI: 10.3390/jcm9082629.
- [19] 孙献坤, 王芳, 陈志文, 等. 甲磺酸奈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. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4091.2022.11.009.
- [20] 李江涛, 王立瑞, 李馨, 等. oXiris 滤器 - 连续性肾脏替代治疗应用甲磺酸奈莫司他抗凝 1 例体会 [J]. *中华肾脏病杂志*, 2022, 38(8): 731-733. DOI: 10.3760/cma.j.cn441217-20211209-00105.
- [21] Kim HS, Lee KE, Oh JH, 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.
- [22] 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. DOI: 10.4168/aaair.2021.13.3.517.
- [23] Shindo M, Ookawara S, Kitano T, et al. Sustained severe intestinal edema after nafamostat mesilate-associated anaphylactic reaction during hemodialysis[J]. *Nefrologia*, 2019, 39(2): 202-204. DOI: 10.1016/j.nefro.2018.05.012.
- [24] Okajima M, Takahashi Y, Kaji T, et al. Nafamostat mesylate-induced hyperkalemia in critically ill patients with COVID-19: four case reports[J]. *World J Clin Cases*, 2020, 8(21): 5320-5325. DOI: 10.12998/wjcc.v8.i21.5320.
- [25] 安琪, 经天宇, 查镜凯, 等. 基于决策树模型的甲磺酸奈莫司他与普通肝素用于连续肾脏替代治疗抗凝的最小成本分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2023, 23(2): 139-146.

(收稿日期: 2023-10-09)

(本文编辑: 姜宇婷)

## 肝移植术后继发鼻 - 眶 - 脑毛霉菌病 1 例

王昊 卢太坤 赵灵敏 梁艳琴 侯艺伟 曲垠梦

吉林大学白求恩第一医院神经内科和神经科学中心, 长春 130021

通信作者: 曲垠梦, Email: xiaoniuyym@163.com

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2024.09.018

毛霉菌病是一种可致命的侵袭性真菌感染, 多见于免疫力低下的人群<sup>[1]</sup>。毛霉菌病具有高发病率和高病死率的特点, 人类主要通过吸入孢子获得感染<sup>[2]</sup>。根据感染的解剖部位通常划分为以下 6 类: 鼻 - 眶 - 脑型、肺型、皮肤型、胃肠道型、播散型、少见型<sup>[3]</sup>。鼻 - 眶 - 脑毛霉菌病 (Rhino-orbito-cerebral mucormycosis, ROCM) 是临床最常见的类型, 可造成鼻腔、鼻窦、颈部间隙、眼眶以及颅内结构的感染<sup>[4]</sup>, 目前国内的相关报道较少。笔者通过回顾 1 例肝移植术后多器官功能不全继发 ROCM 的患者资料, 分析总结毛霉菌病的危险因素、临床表现、诊断及治疗措施, 提高临床工作者对于毛霉菌病的重视程度。

### 1 病例资料

患者, 女, 61 岁, 于 2022 年 7 月 26 日突然出现间断性上腹部憋胀, 伴有全身乏力、食欲低下及双下肢浮肿, 8 月 15 日在外院诊断为“肝硬化失代偿期、肝功能衰竭”,

为求进一步诊治转入本院。患者发病以来精神差、食欲欠佳、体重下降。既往乙型病毒性肝炎病史 10 余年, 平素间断服用保肝药物而未系统抗病毒治疗。

入院后患者查体显示皮肤巩膜黄染, 血常规提示白细胞  $0.8 \times 10^9/L$ , 中性粒细胞  $0.35 \times 10^9/L$ , 红细胞  $2.35 \times 10^{12}/L$ , 血小板  $32 \times 10^9/L$ 。患者血象呈三系减少, 血液科会诊考虑与肝炎病毒感染抑制骨髓造血及脾功能亢进破坏血细胞等原因相关。由于粒细胞缺乏容易加重感染, 故给予吉粒芬以升高白细胞, 同时亚胺培南西司他丁钠、万古霉素及氟康唑联合抗感染治疗, 余对症支持。后骨髓穿刺术结果报告患者为继发性贫血、继发性白细胞减少及巨核成熟障碍。考虑患者肝衰竭预后不佳, 积极联系肝移植供体, 并于 8 月 26 日将患者转入肝移植科。此时检验科回报尿培养出尿肠球菌, 痰培养出白色念珠菌, 肺孢子菌核酸 (+), 烟曲霉 IgG (+), 因此使用复方磺胺甲噁唑联合头孢曲松抗感染治疗, 将氟康唑替换为伏立康唑。8 月 27 日患者在全麻