

• 论著 •

阿加曲班用于体外膜肺氧合支持患者的病例对照研究

张紫萱^{1,2} 唐晓¹ 王睿¹ 李绪言¹ 李影¹ 童朝晖¹ 孙兵¹

¹首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科 北京呼吸疾病研究所 北京市呼吸与肺循环疾病重点实验室 北京市呼吸与危重症诊治工程技术研究中心(北京朝阳医院), 北京 100020; ²北京市第六医院呼吸内科, 北京 100007

通信作者: 孙兵, Email: sunbing@mail.ccmu.edu.cn

【摘要】 目的 评估存在普通肝素(UFH)禁忌证并接受体外膜肺氧合(ECMO)支持危重症患者应用阿加曲班抗凝的安全性、有效性和抗凝剂量。**方法** 收集 2013 年 7 月 1 日至 2022 年 2 月 28 日北京朝阳医院呼吸重症监护病房(RICU)收治的接受 ECMO 支持并应用阿加曲班抗凝的 14 例患者(阿加曲班组), 其中 2 例初始应用阿加曲班抗凝, 其余 12 例均为 UFH 抗凝后改用阿加曲班抗凝; 根据人口学特征匹配应用 UFH 抗凝的 28 例患者(UFH 组)。主要观察终点为 ECMO 相关血栓事件发生率。次要观察终点为血栓事件类型、ECMO 相关出血事件发生率、出血部位、ICU 病死率、ECMO 使用期间病死率、肝肾功能、血栓弹力图、输血情况、阿加曲班使用剂量、阿加曲班抗凝治疗前 4 d 和治疗后 7 d 凝血指标的变化趋势。**结果** 阿加曲班组和 UFH 组中, 采用静脉-静脉 ECMO(VV-ECMO)患者分别为 8 例和 23 例, 采用静脉-动脉 ECMO(VA-ECMO)患者分别为 2 例和 3 例, 采用静脉-动脉-静脉 ECMO(VAV-ECMO)患者分别为 4 例和 2 例。终点事件方面, 阿加曲班组 ECMO 相关血栓事件发生率略高于 UFH 组(28.6% 比 21.4%), ECMO 支持时间略长于 UFH 组[$d: 16(7, 21)$ 比 $13(8, 17)$], ECMO 相关出血事件发生率和 ECMO 期间病死率略低于 UFH 组(28.6% 比 32.1%, 35.7% 比 46.4%), 但两组间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。阿加曲班组血小板输注量显著高于 UFH 组[$U: 7.7(0, 10.0)$ 比 $0.8(0, 1.0)$]; 血栓弹力图中凝血反应时间(R 值)显著长于 UFH 组[$\min: 9.3(7.2, 10.8)$ 比 $8.8(6.3, 9.7)$], 最大宽度值(MA 值, $\text{mm}: 48.4(40.7, 57.9)$ 比 $52.6(45.4, 61.5)$]和血栓生成率[α 角($^\circ$): $54.1(45.4, 62.0)$ 比 $57.9(50.2, 69.0)$]均显著低于 UFH 组(均 $P < 0.05$)。阿加曲班组患者从 UFH 更换为阿加曲班后 APTT 延长[$s: 63.5(58.4, 70.6)$ 比 $56.7(53.1, 60.9)$], PLT 水平在 UFH 抗凝治疗过程中呈降低趋势, 更换为阿加曲班后逐渐升高; 在更换阿加曲班抗凝时 D-二聚体水平为 $19.1(7.0, 28.7) \text{ mg/L}$, 之后不再呈升高趋势; 纤维蛋白原(FIB)水平在 UFH 抗凝治疗过程中呈降低趋势(最低为 23.6 g/L), 更换阿加曲班后波动在 $16.8 \sim 26.2 \text{ g/L}$ 。阿加曲班起始剂量为 $0.049(0.029, 0.103) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 其中 VV-ECMO 患者的起始剂量最高[$0.092(0.049, 0.165) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$], VAV-ECMO 患者起始剂量最低[$0.026(0.013, 0.041) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$], 但比较差异无统计学意义($P > 0.05$); 阿加曲班维持剂量为 $0.033(0.014, 0.090) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 其中 VV-ECMO 患者维持剂量显著高于 VA-ECMO 和 VAV-ECMO 患者[$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}: 0.102(0.059, 0.127)$ 比 $0.036(0.026, 0.060)$, $0.013(0.004, 0.022)$, $P < 0.05$]。**结论** 对存在 UFH 抗凝禁忌证的 ECMO 患者, 应用阿加曲班可保持 ECMO 稳定运行, 维持较为稳定的血小板水平, 同时未增加血栓及出血事件发生率。

【关键词】 体外膜肺氧合; 阿加曲班; 抗凝管理; 普通肝素; 成人

基金项目: 北京市医院管理中心临床技术创新项目(XMLX202105); 北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究及转化应用(Z201100005520030); 北京市呼吸疾病研究所改革与发展项目

DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220701-00621

Application of argatroban in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation support: a case-control study

Zhang Zixuan^{1,2}, Tang Xiao¹, Wang Rui¹, Li Xuyan¹, Li Ying¹, Tong Zhaohui¹, Sun Bing¹

¹Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chao-Yang Hospital, Capital Medical University; Beijing Institute of Respiratory Medicine; Beijing Key Laboratory of Respiratory and Pulmonary Circulation Disorders; Beijing Engineering Research Center for Diagnosis and Treatment of Respiratory and Critical Care Medicine (Beijing Chaoyang Hospital), Beijing 100020, China; ²Department of Respiratory Medicine, The Sixth Hospital of Beijing, Beijing 100007, China
Corresponding author: Sun Bing, Email: sunbing@mail.ccmu.edu.cn

【Abstract】 Objective To evaluate the safety and efficacy of argatroban applied as alternative anticoagulant in critical illness patients underwent extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) with contraindications of unfractionated heparin (UFH), and to further explore the effective dose of argatroban. **Methods** From July 1, 2013 to February 28, 2022, there were 14 patients who admitted in the respiratory intensive care unit (RICU) of Beijing

Chao-Yang Hospital received ECMO and used argatroban for anticoagulation (argatroban group). Two of them received argatroban as the initial anticoagulant. The remaining 12 patients used UFH at first, and then switched to argatroban. UFH group included 28 patients who received UFH for anticoagulation after matching the demographic characteristics. Primary endpoint was the prevalence of ECMO-related thrombotic events. Secondary endpoints included the type of thrombotic events, prevalence of ECMO-related major bleeding events, bleeding sites, ICU mortality, mortality during ECMO, liver and kidney function, thrombelastogram, blood transfusion, dosage of argatroban, the dynamic changes of coagulation variables 4 days before and 7 days after argatroban treatment. **Results** In argatroban group, there were 8 patients received veno-venous ECMO (VV-ECMO), 2 patients with veno-arterial ECMO (VA-ECMO), and 4 patients with veno-arterio-venous ECMO (VAV-ECMO). In UFH group, VV-ECMO was applied in 23 patients, VA-ECMO and VAV ECMO was established in 3 patients and 2 patients, respectively. In endpoint events, the incidence of ECMO related thrombotic events in argatroban group was slightly higher than that in UFH group (28.6% vs. 21.4%). The ECMO running time in argatroban group was slightly longer than that in UFH group [days: 16 (7, 21) vs. 13 (8, 17)]. The incidence of ECMO-related bleeding events (28.6% vs. 32.1%) and mortality during ECMO (35.7% vs. 46.4%) in argatroban group were slightly lower than those in UFH group. However, the differences were not statistically significant (all $P < 0.05$). The platelet transfusion in argatroban group was significantly higher than that in UFH group [U: 7.7 (0, 10.0) vs. 0.8 (0, 1.0)]. The coagulation reaction time (R value) in thrombelastography in argatroban group was significantly longer than that in UFH group [minutes: 9.3 (7.2, 10.8) vs. 8.8 (6.3, 9.7)]. The maximum width value [MA value, mm: 48.4 (40.7, 57.9) vs. 52.6 (45.4, 61.5)] and blood clot generation rate [α -Angle (deg): 54.1 (45.4, 62.0) vs. 57.9 (50.2, 69.0)] in the argatroban group were significantly lower than those in the UFH group (all $P < 0.05$). The activated partial thromboplastin time (APTT) was prolonged after changing from UFH to argatroban in the argatroban group [seconds: 63.5 (58.4, 70.6) vs. 56.7 (53.1, 60.9)]. The PLT level showed a decreasing trend during UFH anticoagulation therapy, and gradually increased after changing to argatroban. D-dimer level was 19.1 (7.0, 28.7) mg/L after switching to argatroban, and then no longer showed an increasing trend. The level of fibrinogen (FIB) showed a decreasing trend during the anticoagulant therapy of UFH (the lowest was 23.6 g/L), and fluctuated between 16.8 and 26.2 g/L after changing to argatroban. The median initial dose of argatroban was 0.049 (0.029, 0.103) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, which the highest dose was in VV-ECMO patients of [0.092 (0.049, 0.165) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$]. The initial dose of VAV-ECMO was the lowest [0.026 (0.013, 0.041) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$], but without significant difference ($P > 0.05$). The maintenance dose of argatroban was 0.033 (0.014, 0.090) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, VV-ECMO patients was significantly higher than those in VA-ECMO and VAV-ECMO patients [$\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$: 0.102 (0.059, 0.127) vs. 0.036 (0.026, 0.060), 0.013 (0.004, 0.022), both $P < 0.05$]. **Conclusion** Argatroban appears to be a feasible, effective and safety alternative anticoagulant for patients with contraindications to UFH who undergoing ECMO support.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Argatroban; Anticoagulation management; Unfractionated heparin; Adult

Fund program: Clinical Technology Innovation Project of Beijing Hospital Authority (XMLX202105); Clinical Diagnosis and Treatment Technology Research and Transformation Application of Beijing Municipal Science and Technology Commission (Z201100005520030); Reform and Development Program of Beijing Institute of Respiratory Medicine
DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20220701-00621

目前,体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为挽救性措施常用于极重度循环或呼吸衰竭的危重患者^[1-2],而抗凝管理是ECMO管理过程中最重要的组成部分之一^[3]。尽管新型抗凝药物不断问世,普通肝素(unfractionated heparin, UFH)仍是ECMO抗凝的首选药物^[4-5]。然而,UFH需要结合抗凝血酶(antithrombin, AT)来抑制凝血因子活性从而达到抗凝作用。因此,当ECMO支持治疗过程中由于各种原因导致AT缺乏时,UFH将无法达到有效的抗凝作用^[6]。肝素诱导血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)是使用UFH的禁忌证之一^[7]。另外,由于其他原因导致的血小板减少也使得临床医生在选用UFH抗凝时格外慎重。

阿加曲班作为一种直接凝血酶抑制剂,是一类新型短效抗凝药物,可直接进入血栓内部,灭活已

经与纤维蛋白结合的凝血酶,因此极低浓度的阿加曲班即可抑制由凝血酶诱导的血小板凝集反应^[8]。在患者存在HIT、AT缺乏等使用UFH禁忌的情况下,阿加曲班可作为替代药物进行抗凝治疗^[9-10]。然而,目前关于阿加曲班在ECMO抗凝管理中的应用证据有限,多为回顾性病例队列研究或个案报道,国内尚无相关报道;而且其有效剂量及抗凝管理策略仍有待进一步研究。本研究拟通过回顾性病例对照研究,分析阿加曲班应用于存在UFH抗凝禁忌的成人ECMO患者的安全性及有效性,并初步探索阿加曲班在成人ECMO抗凝中的管理策略。

1 资料与方法

1.1 研究对象:纳入2013年7月1日至2022年2月28日北京朝阳医院呼吸重症监护病房(respiratory intensive care unit, RICU)接受ECMO支持治疗并用阿加曲班抗凝的14例患者(阿加曲班组),按照人

口学特征匹配(1:2)应用 UFH 抗凝的 28 例患者(UFH 组)。本研究已通过首都医科大学附属北京朝阳医院伦理委员会批准(审批号:2021-科-423),知情同意书由患者本人或法定监护人签署。

1.2 抗凝方法:按体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)相关指南^[11-12]适应证及禁忌证确定合适患者并建立 ECMO,选择 HLS 插管套装进行血管内置管,选择 21 Fr 导管行股静脉置管引血,17 Fr 导管行颈内静脉置管回血;或选择 15 Fr/17 Fr 导管行股动脉置管回血;连接 PLS 系统或 Cadiohelp 系统进行呼吸或循环支持,在置入血管内导管时推注 50~100 U/kg UFH。

UFH 组在 ECMO 过程中应用 UFH 抗凝,初始泵入速度 $7.5 \sim 20.0 \text{ U} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$;阿加曲班组患者因存在 UFH 禁忌证选用或换用阿加曲班(规格为 2 mL:10 mg)抗凝,初始泵入速度 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 。活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)维持在基线值 1.5 倍为目标^[4-5],动态调节 UFH 或阿加曲班泵入速度。

1.3 观察终点:① 主要观察终点:ECMO 相关血栓事件发生率。② 次要观察终点:血栓事件类型及例数、ECMO 相关出血事件发生率、出血部位及例数、ICU 病死率、ECMO 使用期间病死率、肝肾功能、血栓弹力图、输血情况、阿加曲班使用剂量及抗凝治疗前 4 d 和治疗后 7 d 凝血指标动态监测〔包括血小板计数(platelet count, PLT)、APTT、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、D-二聚体〕。

1.4 判断标准

1.4.1 血栓事件:① 患者相关静脉血栓事件:症状性肺栓塞、颈内静脉和下肢深静脉血栓形成;② ECMO 相关静脉血栓事件:氧合器和(或)循环管路内血栓形成,需要更换氧合器和(或)循环管路。

1.4.2 出血事件:① 明显出血,伴有 24 h 内血红蛋白(hemoglobin, Hb)下降 $>10 \text{ g/L}$,出血量 $>20 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$;或在相同时间内红细胞输注量 $>10 \text{ mL/kg}$;② 腹膜后出血、肺出血或中枢神经系统出血,或出血需要外科干预。

1.5 统计学方法:采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行分析。计量资料均不符合正态分布,以中位数(四分位数)[$M(Q_L, Q_U)$]表示,多组间比较采用非参数 Kruskal-Wallis H 检验,两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以频数和比例表示,组间比较采用 Fisher 精确概率法。随时间变化的数

据采用重复测量方差分析。所有统计均取双侧检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料(表 1):阿加曲班组中 2 例患者在 ECMO 建立前因 $\text{PLT} < 35 \times 10^9/\text{L}$,初始即应用阿加曲班抗凝;其余 12 例为 UFH 治疗后改用阿加曲班抗凝(包括 HIT 2 例、AT 缺乏 3 例、免疫性血小板减少性紫癜 1 例,原因未明的血小板减少 6 例),更换阿加曲班前 UFH 使用时间中位数为 4(2, 11)d。两组性别、年龄、序贯器官衰竭评分(sequential organ failure assessment, SOFA)、急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)、原发病、并发症比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组实验室检查指标比较(表 1):阿加曲班组患者基线的 PLT 显著低于 UFH 组($P < 0.001$);APTT 和 D-二聚体水平略高于 UFH 组, FIB 略低于 UFH 组,但比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 两组终点事件比较(表 2)

2.3.1 主要终点事件比较:阿加曲班组血栓事件发生率略高于 UFH 组,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3.2 次要观察终点比较:阿加曲班组 ECMO 相关出血事件发生率略低于 UFH 组,差异无统计学意义($P > 0.05$);阿加曲班组血小板输注量多于 UFH 组,血栓弹力图的凝血反应时间(R 值)长于 UFH 组,最大宽度值(MA 值)和血块生成率(α 角)均低于 UFH 组(均 $P < 0.05$)。另外,阿加曲班组 ECMO 支持时间虽略长于 UFH 组,但 ECMO 期间病死率低于 UFH 组,两组比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.4 阿加曲班组 12 例同时接受 UFH 治疗患者凝血指标变化趋势(图 1):UFH 抗凝时 APTT 中位数为 56.7(53.1, 60.9)s,更换阿加曲班后 APTT 升高为 63.5(58.4, 70.6)s($P = 0.073$);PLT 水平在 UFH 抗凝治疗过程中呈降低趋势,更换为阿加曲班后逐渐升高($P = 0.056$)。阿加曲班抗凝后 D-二聚体水平中位数为 19.1(7.0, 28.7)mg/L,不再呈上升趋势($P = 0.016$);FIB 水平在 UFH 抗凝时呈降低趋势,平均值最低 23.6 g/L,更换后波动在 16.8~26.2 g/L($P = 0.009$)。

2.5 阿加曲班用量(图 2):阿加曲班组阿加曲班起始剂量为 $0.049(0.029, 0.103) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,其中静脉-静脉 ECMO(veno-venous ECMO, VV-ECMO)组起始剂量最高〔为 $0.092(0.049, 0.165) \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 〕,静脉-动脉-静脉 ECMO(veno-arterio-venous ECMO,

VAV-ECMO) 患者起始剂量最低〔为 0.026(0.013, 0.041) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 〕, 但两组比较差异无统计学意义 ($P=0.056$)。阿加曲班组阿加曲班维持剂量为 0.033(0.014, 0.090) $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, VV-ECMO 组

维持剂量显著高于静脉-动脉 ECMO (veno-arterial ECMO, VA-ECMO) 组和 VAV-ECMO 组〔 $\mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$: 0.102(0.059, 0.127) 比 0.036(0.026, 0.060)、0.013(0.004, 0.022), $P<0.001$ 〕。

表 1 不同抗凝方式两组 ECMO 支持患者的基础临床资料及实验室检查指标比较

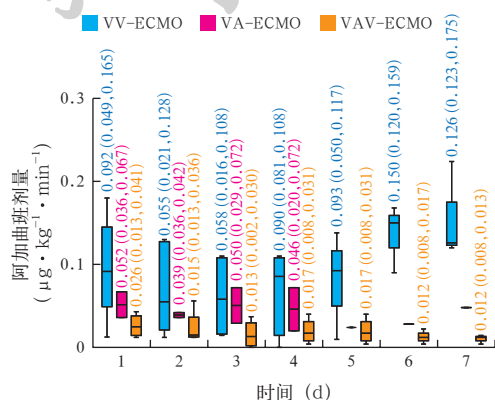
指标	阿加曲班组 ($n=14$)	UFH 组 ($n=28$)	χ^2/Z 值	P 值
男性〔例 (%)〕	11 (78.6)	21 (75.0)	0.066	1.000
年龄〔岁, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	50 (36, 65)	49 (37, 62)	-0.400	0.702
SOFA 评分〔分, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	10 (8, 12)	9 (8, 10)	-1.584	0.121
APACHE II 评分〔分, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	18 (12, 25)	19 (12, 25)	-0.125	0.928
ECMO 模式〔例 (%)〕			3.834	0.129
VV-ECMO	8 (57.1)	23 (82.1)	1.000	0.317
VA-ECMO	2 (14.3)	3 (10.7)	0.000	1.000
VAV-ECMO	4 (28.6)	2 (7.1)	0.000	1.000
原发病〔例 (%)〕			-0.083	0.945
ARDS	10 (71.4)	18 (64.3)	-0.307	0.814
心源性休克	3 (21.4)	3 (10.7)	-1.029	0.533
间质性肺炎	1 (7.1)	6 (21.4)	-1.606	0.367
肺出血肾综合征	0 (0)	1 (3.6)	-1.211	0.589
并发症〔例 (%)〕				
急性肾损伤	9 (64.3)	9 (32.1)	-1.531	0.195
肝损伤	11 (78.6)	19 (67.9)	-0.472	0.688
血常规〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕				
WBC ($\times 10^9/\text{L}$)	8.5 (4.7, 15.4)	13.1 (8.6, 16.3)	-1.765	0.080
Hb (g/L)	101.9 (88.3, 123.3)	101.7 (83.0, 117.0)	-0.112	0.916
PLT ($\times 10^9/\text{L}$)	55.3 (23.3, 78.0)	157.2 (108.5, 201.3)	-4.069	0.000
血生化检查〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕				
ALT (U/L)	50.3 (27.5, 51.8)	211.8 (28.0, 71.3)	-0.650	0.531
AST (U/L)	125.7 (53.8, 200.0)	340.4 (38.0, 130.0)	-0.664	0.512
TbIL ($\mu\text{mol/L}$)	36.9 (13.3, 50.7)	20.9 (12.5, 25.1)	-1.021	0.312
SCr ($\mu\text{mol/L}$)	119.6 (63.2, 169.9)	117.3 (59.0, 154.9)	-0.294	0.772
BUN (mmol/L)	12.3 (8.0, 13.5)	10.4 (6.4, 13.4)	-1.205	0.237
ALB (g/L)	26.6 (21.4, 29.8)	26.9 (23.4, 30.9)	-0.154	0.879
血气分析〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕				
pH 值	7.34 (7.26, 7.47)	7.39 (7.34, 7.44)	-1.065	0.298
PaCO ₂ (mmHg)	47.3 (37.0, 52.0)	45.6 (38.0, 52.7)	-0.042	0.967
PaO ₂ (mmHg)	62.1 (50.5, 70.5)	65.2 (51.3, 68.9)	-0.336	0.750
Lac (mmol/L)	4.3 (1.6, 6.5)	2.4 (1.2, 2.6)	-1.556	0.123
PaO ₂ /FiO ₂ (mmHg)	88.8 (53.5, 72.5)	81.2 (51.0, 73.5)	-0.224	0.826
凝血功能〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕				
PT (s)	15.0 (13.1, 16.2)	15.8 (12.4, 15.6)	-1.248	0.220
APTT (s)	49.3 (29.0, 67.8)	43.7 (32.8, 58.4)	-0.126	0.901
FIB (g/L)	27.3 (12.7, 43.0)	31.4 (20.7, 42.8)	-1.285	0.207
D-二聚体 (mg/L)	16.3 (6.6, 27.5)	13.2 (4.0, 18.4)	-1.040	0.303
FDP (mg/L)	78.4 (19.5, 106.1)	47.1 (12.4, 74.9)	-1.147	0.263

注: ECMO 为体外膜肺氧合, UFH 为普通肝素, SOFA 为序贯器官衰竭评分, APACHE II 为急性生理学及慢性健康状况评分 II, VV-ECMO 为静脉-静脉 ECMO, VA-ECMO 为静脉-动脉 ECMO, VAV-ECMO 为静脉-动脉-静脉 ECMO, ARDS 为急性呼吸窘迫综合征, WBC 为白细胞计数, Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, ALT 为丙氨酸转氨酶, AST 为天冬氨酸转氨酶, TBil 为总胆红素, SCr 为血肌酐, BUN 为血尿素氮, ALB 为白蛋白, PaCO₂ 为动脉血二氧化碳分压, PaO₂ 为动脉血氧分压, Lac 为血乳酸, PaO₂/FiO₂ 为氧合指数, PT 为凝血酶原时间, APTT 为活化部分凝血活酶时间, FIB 为纤维蛋白原, FDP 为纤维蛋白原降解产物; 1 mmHg $\approx$ 0.133 kPa

表 2 不同抗凝方式两组 ECMO 支持患者的结局事件比较

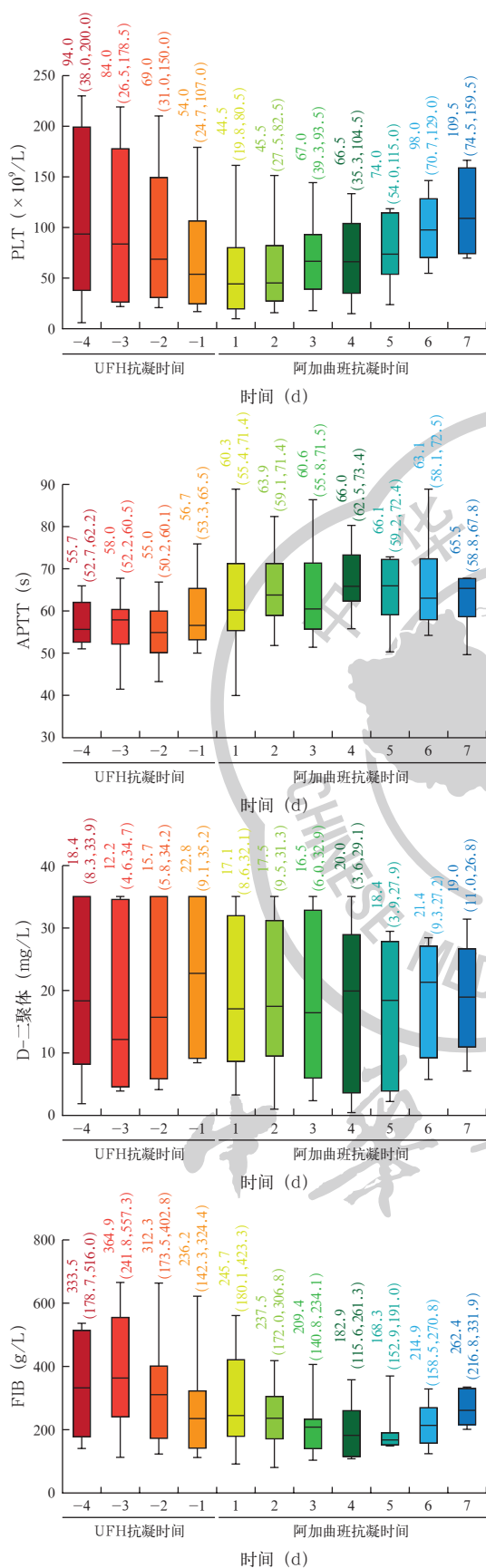
指标	阿加曲班组 ($n=14$)	UFH 组 ($n=28$)	χ^2/Z 值	P 值
总死亡人数〔例 (%)〕	6 (42.8)	15 (53.6)	-0.437	0.709
ECMO 期间死亡人数〔例 (%)〕	5 (35.7)	13 (46.4)	-0.472	0.688
ICU 住院时间〔d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	31 (16, 44)	32 (14, 35)	-0.347	0.732
ECMO 支持时间〔d, $M(Q_L, Q_U)$ 〕	16 (7, 21)	13 (8, 17)	-0.112	0.932
ECMO 期间 CRRT 〔例 (%)〕	7 (50.0)	9 (32.1)	-1.309	0.272
出血事件〔例 (%)〕	4 (28.6)	9 (32.1)	-0.303	0.462
消化道	3 (21.4)	8 (28.6)	-1.003	0.439
鼻腔	0 (0)	1 (3.6)	-1.211	0.589
胸腔	1 (7.2)	0 (0)	-0.062	0.989
血栓事件〔例 (%)〕 ^a	4 (28.6)	6 (21.4)	-0.640	0.648
氧合器功能障碍	1 (7.1)	2 (7.1)	-1.000	1.000
下肢静脉血栓	2 (14.3)	3 (10.7)	-1.000	1.000
颈静脉血栓	2 (14.3)	1 (3.6)	-1.000	1.000
肺血栓栓塞	0 (0)	1 (3.6)	-1.000	1.000
输血事件〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕				
红细胞输注量 (U)	10 (4, 12)	7 (1, 12)	-1.298	0.119
血小板输注量 (U)	7.7 (0, 10.0)	0.8 (0, 1.0)	-2.446	0.028
血浆输注量 (mL)	2 491 (1 075, 3 750)	2 163 (400, 3 600)	-0.762	0.461
FIB 补充量 (g)	3.3 (3.0, 17.0)	5.2 (0, 7.5)	-1.408	0.183
血栓弹力图〔 $M(Q_L, Q_U)$ 〕				
R 值 (min)	9.3 (7.2, 10.8)	8.8 (6.3, 9.7)	-3.255	0.001
MA 值 (mm)	48.4 (40.7, 57.9)	52.6 (45.4, 61.5)	-2.415	0.016
α 角 ($^\circ$)	54.1 (45.4, 62.0)	57.9 (50.2, 69.0)	-2.809	0.005

注: ECMO 为体外膜肺氧合, UFH 为普通肝素, ICU 为重症监护病房, CRRT 为连续性肾脏替代治疗, FIB 为纤维蛋白原, R 值为凝血反应时间, MA 为最大宽度值, α 角为血块生成率; ^a 阿加曲班组及 UFH 组均有 1 例患者同时出现颈内静脉及下肢深静脉血栓



注: ECMO 为体外膜肺氧合, VV-ECMO 为静脉-静脉 ECMO, VA-ECMO 为静脉-动脉 ECMO, VAV-ECMO 为静脉-动脉-静脉 ECMO; - 代表无此数

图 2 阿加曲班组不同 ECMO 模式支持患者的用量变化趋势



注: ECMO 为体外膜肺氧合, PLT 为血小板计数, APTT 为活化部分凝血活酶时间, FIB 为纤维蛋白原

图1 阿加曲班组 ECMO 支持患者凝血相关指标变化趋势

3 讨论

本研究基于行 ECMO 支持治疗的极危重症患者,在国内首次回顾分析了当患者存在 UFH 禁忌时,应用阿加曲班作为替代抗凝药物在 ECMO 抗凝管理中的安全性及有效性。结果显示,与 UFH 相比,阿加曲班抗凝未增加 ECMO 患者血栓及出血事件发生率,且能保持较为稳定的 PLT 和 APTT 范围。不同 ECMO 支持方式患者的阿加曲班使用剂量存在差异,VV-ECMO 患者的维持剂量显著高于其他支持方式。本研究显示,UFH 抗凝后出现 PLT 显著降低的 ECMO 患者更换为阿加曲班抗凝后,出血及血栓事件发生率不增加。目前,关于阿加曲班与 UFH 抗凝治疗后出血事件发生率研究的结论尚不统一。多项研究显示,阿加曲班组血栓事件发生率(20.5%~28.0%)略高于 UFH 组(10.3%~17.0%)^[13-14],同本研究结果类似。但 Cho 等^[15]分析了 35 例接受 ECMO 支持的患者,发现阿加曲班组血栓发生率低于肝素组(55%比 63%),最常见的血栓类型为 ECMO 管路内血栓。还有研究显示,使用阿加曲班与肝素患者的血栓事件发生率相同^[16]。但上述研究结果均无明显差异,可能提示与 UFH 相比,阿加曲班未增加 ECMO 患者血栓事件发生风险。出血事件上,Ge 等^[17]对 13 个使用阿加曲班抗凝的临床研究进行了分析,发现其出血事件发生率为 11.0%~72.7%。与 UFH 相比,阿加曲班在出血事件的发生率上更低^[14-16],同本研究结论一致。Neissen 等^[16]分析了血小板减少症患者更换阿加曲班前后的出血事件发生率,发现在更换阿加曲班后出血率较前降低。说明与 UFH 相比,合适剂量的阿加曲班可能不会增加出血风险。

目前指南推荐在 HIT 患者中首选阿加曲班进行替代治疗^[18]。与 UFH 相比,阿加曲班半衰期短,可直接与凝血酶的活性部位结合,其药代动力学不受年龄、性别及肾脏功能的影响^[19]。因此表现出更可预测的药代动力学优势和较强的降低凝血酶生成的特点^[9, 20-21],而且在 AT 活性低或波动的患者中具有更可靠的抗凝作用^[8]。有研究显示,阿加曲班比 UFH 能更快达到目标 APTT,且在目标范围内的 APTT 治疗率更高^[15]。在 UFH 禁忌人群中,更换为阿加曲班 3~5 h 即可达到目标 APTT。但在抗凝治疗前 2 d 阿加曲班剂量调整更加频繁^[14, 22],随着时间推移剂量调整逐渐减少,这可能与患者临床状态有关。而且通常是逐渐减量,同本研究结论一致。

研究表明,器官衰竭程度是 ECMO 患者阿加曲班需求量的重要决定因素,随着器官衰竭数量的增加,需要逐步减少阿加曲班的剂量^[23-24]。Dingman 等^[23]还发现,接受 VA-ECMO 患者阿加曲班的初始需求量较接受 VV-ECMO 者更低,但差异无统计学意义。本研究显示,除 VA-ECMO 组初始剂量低于 VV-ECMO 组外, VAV-ECMO 组初始阿加曲班需求量最低。多项研究表明, ECMO 患者中阿加曲班起始剂量范围为 $0.05 \sim 0.30 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 维持剂量范围为 $0.10 \sim 0.26 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$, 且通常不需要使用负荷剂量^[15, 23-26]。本研究结果与国外的研究结果基本相同,但低于国外文献报道的剂量,可能归因于人种(患者特征)、临床状态及目标 APTT 的不同。

本研究还有一些局限性。首先,本研究为单中心回顾性病例对照研究,且样本量较小,存在不可避免的选择偏倚;其次,本研究时间跨度较长,期间 ECMO 材料及技术革新以及对抗凝管理认知程度提高,均对血栓和出血事件的发生存在一定程度的影响。因此,需要设计更为严谨的前瞻性随机对照研究进一步证实阿加曲班在 ECMO 抗凝管理中的安全性及有效性。

综上所述,存在 UFH 抗凝禁忌证的 ECMO 患者应用阿加曲班,可维持较为稳定的 PLT 水平,保持 ECMO 稳定运行,同时并未增加血栓及出血事件发生率;阿加曲班维持剂量需根据不同 ECMO 支持方式进行相应选择及调整。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Goligher EC, Tomlinson G, Hajage D, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome and posterior probability of mortality benefit in a post hoc bayesian analysis of a randomized clinical trial [J]. JAMA, 2018, 320 (21): 2251-2259. DOI: 10.1001/jama.2018.14276.
- [2] 侯晓彤, 杨峰, 童朝晖, 等. 中国开展成人体外膜肺氧合项目建议书 [J]. 中华危重病急救医学, 2014, 26 (11): 769-772. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2014.11.001.
- [3] Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, et al. Anticoagulation management and antithrombin supplementation practice during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a worldwide survey [J]. Anesthesiology, 2020, 132 (3): 562-570. DOI: 10.1097/ALN.0000000000003044.
- [4] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines [J]. ASAIO J, 2022, 68 (3): 303-310. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001652.
- [5] 中国医师协会呼吸医师分会危重症医学专业委员会, 中华医学会呼吸病学分会危重症医学学组. 体外膜式氧合治疗成人重症呼吸衰竭推荐意见 [J]. 中华结核和呼吸杂志, 2019, 42 (9): 660-684. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-0939.2019.09.006.
- [6] Martucci G, Panarello G, Occhipinti G, et al. Anticoagulation and transfusions management in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: assessment of factors associated with transfusion requirements and mortality [J]. J Intensive Care Med, 2019, 34 (8): 630-639. DOI: 10.1177/0885066617706339.
- [7] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会, 《中华医学杂志》编辑委员会. 肝素诱导的血小板减少症中国专家共识 (2017) [J]. 中华医学杂志, 2018, 98 (6): 408-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003.
- [8] Young G. Anticoagulants in children and adolescents [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2015, 2015: 111-116. DOI: 10.1182/asheducation-2015.1.111.
- [9] Colarossi G, Maffulli N, Trivellas A, et al. Superior outcomes with Argatroban for heparin-induced thrombocytopenia: a Bayesian network meta-analysis [J]. Int J Clin Pharm, 2021, 43 (4): 825-838. DOI: 10.1007/s11096-021-01260-z.
- [10] Lewis BE, Wallis DE, Berkowitz SD, et al. Argatroban anticoagulant therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia [J]. Circulation, 2001, 103 (14): 1838-1843. DOI: 10.1161/01.cir.103.14.1838.
- [11] Lorusso R, Shekar K, MacLaren G, et al. ELSO interim guidelines for venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in adult cardiac patients [J]. ASAIO J, 2021, 67 (8): 827-844. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001510.
- [12] Tonna JE, Abrams D, Brodie D, et al. Management of adult patients supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation (VV ECMO): guideline from the extracorporeal life support organization (ELSO) [J]. ASAIO J, 2021, 67 (6): 601-610. DOI: 10.1097/MAT.0000000000001432.
- [13] Fisser C, Winkler M, Malfetherner MV, et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study [J]. Crit Care, 2021, 25 (1): 160. DOI: 10.1186/s13054-021-03581-x.
- [14] Menk M, Briem P, Weiss B, et al. Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support [J]. Ann Intensive Care, 2017, 7 (1): 82. DOI: 10.1186/s13613-017-0302-5.
- [15] Cho AE, Jerguson K, Peterson J, et al. Cost-effectiveness of argatroban versus heparin anticoagulation in adult extracorporeal membrane oxygenation patients [J]. Hosp Pharm, 2021, 56 (4): 276-281. DOI: 10.1177/0018578719890091.
- [16] Neissen E, Rohrbach S, Oswald I, et al. ECLS and ECMO in HIT II patients: is direct thrombin-antagonism a safe strategy? [J]. Thorac Cardiovasc Surg, 2019, 67 (S01): S1-S100. DOI: 10.1055/s-0039-1679008.
- [17] Geli J, Capoccia M, Maybauer DM, et al. Argatroban anticoagulation for adult extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review [J]. J Intensive Care Med, 2022, 37 (4): 459-471. DOI: 10.1177/0885066621993739.
- [18] Coughlin MA, Bartlett RH. Anticoagulation for extracorporeal life support [J]. ASAIO J, 2015, 61 (6): 652-655. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000273.
- [19] Swan SK, Hursting MJ. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction [J]. Pharmacotherapy, 2000, 20 (3): 318-329. DOI: 10.1592/phco.20.4.318.34881.
- [20] Salter BS, Weiner MM, Trinh MA, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a comprehensive clinical review [J]. J Am Coll Cardiol, 2016, 67 (21): 2519-2532. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.073.
- [21] Keegan SP, Gallagher EM, Ernst NE, et al. Effects of critical illness and organ failure on therapeutic argatroban dosage requirements in patients with suspected or confirmed heparin-induced thrombocytopenia [J]. Ann Pharmacother, 2009, 43 (1): 19-27. DOI: 10.1345/aph.1L224.
- [22] Treichl B, Bachler M, Lorenz I, et al. Efficacy of argatroban in critically ill patients with heparin resistance: a retrospective analysis [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41 (1): 61-67. DOI: 10.1055/s-0034-1398382.
- [23] Dingman JS, Smith ZR, Coba VE, et al. Argatroban dosing requirements in extracorporeal life support and other critically ill populations [J]. Thromb Res, 2020, 189: 69-76. DOI: 10.1016/j.thromres.2020.02.021.
- [24] Phillips MR, Khoury AI, Ashton RF, et al. The dosing and monitoring of argatroban for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation: a word of caution [J]. Anaesth Intensive Care, 2014, 42 (1): 97-98. DOI: 10.1177/0310057X1404200117.
- [25] Sattler LA, Boster JM, Ivins-O'Keefe KM, et al. Argatroban for anticoagulation in patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation in coronavirus disease 2019 [J]. Crit Care Explor, 2021, 3 (9): e0530. DOI: 10.1097/CCE.0000000000000530.
- [26] Kim YS, Lee H, Yang JH, et al. Use of argatroban for extracorporeal life support in patients with nonheparin-induced thrombocytopenia: analysis of 13 consecutive patients [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (47): e13235. DOI: 10.1097/MD.00000000000013235.

(收稿日期: 2022-07-01)