

新型抗凝药物在体外膜肺氧合中的应用进展

周健 管翔 陈志远 李庆国

【摘要】 体外膜肺氧合(ECMO)在危重症患者抢救中的应用日益广泛,ECMO 支持期间需要常规使用普通肝素(UFH)抗凝,但是抗凝不当可导致出血及血栓并发症。新型抗凝药物比伐卢定、阿加曲班等发展迅速,已有多项研究表明其替代 UFH 的潜在可能性。该文主要介绍 ECMO 支持期间凝血系统的改变、不同的抗凝监测手段,阐述 ECMO 支持期间 UFH 及新型抗凝药物应用现况,以进一步评估新型抗凝药物的安全性及发展前景。

【关键词】 新型抗凝药物;比伐卢定;阿加曲班;体外膜肺氧合

doi:10.3969/j.issn.1673-6583.2021.06.008

体外膜肺氧合(ECMO)作为一种便携式心肺旁路,能够支持危重患者与难治性心肺衰竭患者保持循环与氧合稳定数周^[1]。主要适应证包括心脏骤停、心源性休克、心脏切开后休克、难治性室性心动过速以及紧急侵入性手术后的并发症^[2]。目前普通肝素(UFH)仍是国际公认的标准抗凝药物,由于个体差异较大,缺乏大规模临床数据用来制定通用的抗凝指南,各中心的抗凝策略趋于个性化。有文献表明,即使各中心根据既往经验采取常用剂量和监测方法,抗凝治疗期间的出血仍然是导致患者死亡的主要原因^[3]。密歇根大学发表的40年2 000例ECMO患者的连续数据表明,在出血与血栓性事件的发生率上,后20年相较于前20年并未得到明显改善^[4]。UFH的应用并没有降低ECMO相关的出血及血栓性事件的发生率,患者死亡率依然居高不下。比伐卢定、阿加曲班等新型抗凝药已用于冠状动脉介入治疗患者,部分中心发现其在ECMO抗凝治疗中的可行性,但安全性及具体用法需要进一步探讨。

1 ECMO 支持期间凝血改变

在ECMO支持期间,血液暴露于非内皮化的人工表面会引起凝血级联反应,激活凝血因子Ⅹ。活化的凝血因子Ⅹ将凝血酶原转化为凝血酶后,纤维蛋白原裂解为纤维蛋白,促进血凝块的形成。研究

证实在ECMO膜式氧合器(主要是聚甲基戊烷氧合器)中存在纤维蛋白原^[5]、血管性血友病因子(vWF)^[6]、白细胞^[6]、红细胞及血小板^[7]等血液成分的吸附现象,但是这些血液成分具体如何吸附到氧合器表面仍有待研究。

2 ECMO 抗凝监测

在ECMO支持期间,抗凝需要达到出血与血栓之间的平衡,应掌握出血与血栓的安全用药区间。大多数ECMO中心采用活化部分凝血活酶时间(APTT)作为首选的抗凝监测工具,部分中心选择激活全血凝固时间(ACT)监测抗凝强度,也有中心使用更为特异的标记物(例如抗凝血酶Ⅲ、抗Ⅹa因子和血栓弹力图)来监测凝血系统。一项连续6年的成人患者静脉-动脉ECMO(VA-ECMO)的回顾性队列研究表明,接受ACT和APTT指导的肝素抗凝方案治疗的VA-ECMO患者在出血或血栓形成发生率上没有明显差异,但是接受ACT指导抗凝策略的患者需要输注更多的血液制品,提示以ACT为指导的抗凝方案出血量更多^[8]。部分研究表明抗Ⅹa因子和APTT监测相较于ACT,与体内UFH剂量的对应关系更加紧密^[9],基于抗Ⅹa因子的肝素管理可减少输血次数^[10]。已有多中心随机对照试验证实,基于血栓弹力图指导ECMO抗凝方案与基于APTT相比,肝素用量更少^[11]。7(9.5~15.3)IU·kg⁻¹·h⁻¹对15.7(10.9~21.3)IU·kg⁻¹·h⁻¹, $P=0.03$,而且根据血栓弹力图结果,临床医生能够更及时地调整抗凝强度,出血与血栓等事件的发生率并未增加^[11]。此项研究样本量较小,得出的结论有限,仍需要大规模

基金项目:国家自然科学基金(81670421);江苏省社会发展重点研发专项(BE2016798)

作者单位:210000 南京医科大学第二附属医院心血管中心

通信作者:李庆国,E-mail:Lqg0235062@163.com

的随机对照试验进一步确定血栓弹力图在指导抗凝工作中的优先等级。

虽然目前抗凝监测手段多样,但彼此间相关性较差,如何评估这些监测指标的优先等级仍有争论。临床工作中更偏向于综合各项检查指标,结合患者有无出血倾向及复查结果,通过小剂量调整抗凝药物以达到理想的抗凝强度。

3 ECMO 常用抗凝药物

3.1 肝素

临床上 ECMO 首选的抗凝药物是 UFH,其价格低廉且易被鱼精蛋白中和。但使用 UFH 抗凝也存在很多弊端,对 UFH 剂量的调整在很大程度上取决于所使用的凝血监测方法,这使个体间差异较为明显。UFH 主要通过抗凝血酶发挥抗凝作用,然而应用 ECMO 的重症患者可能存在抗凝血酶缺乏,从而导致肝素抵抗,造成抗凝效果不佳。也有报道指出 UFH 可与血小板因子 4 结合后形成抗原,导致血小板激活和 IgG 抗体释放,从而导致极为严重的肝素诱导的血小板减少症(HIT),这可能引起血栓性并发症^[12-13]。ECMO 支持期间的重症患者是否可以调整 UFH 的用法,或者使用 UFH 合适的替代品,成为各中心关注的重点。

有研究尝试在 VA-ECMO 支持的患者中不进行常规抗凝,结果表明在缺乏常规全身抗凝治疗时泵衰竭或血栓并发症的发生率和死亡率并未增加。在没有其他抗凝适应证的情况下,接受 VA-ECMO 的患者可以尝试在治疗期间不进行抗凝治疗^[14]。但 ECMO 支持期间不进行抗凝的尝试目前仅局限于零星的临床报道,而且风险较高,指南中并无明确说明,临床效果可能存在偏倚,需要更多的前瞻性临床对照研究证实。也有研究指出,接受静脉-静脉 ECMO(VV-ECMO)支持的 61 例患者在仅接受皮下低分子肝素(40 mg/d)预防性抗凝的情况下,只有 4 例因血栓阻塞导致泵停止工作,其中 3 例在紧急换泵后存活。期间无患者发生致命性出血事件,且平均输血量明显少于国际标准^[15]。这提示 ECMO 支持期间的抗凝手段并不唯一,较低的抗凝强度有可能满足 ECMO 治疗患者的抗凝需求。

3.2 比伐卢定

直接凝血酶抑制剂比伐卢定作为非肝素类替代品在急性冠脉综合征中成功应用,表明此类药物在平衡出血和血栓形成中的独特优势^[16-17]。与 UFH 通过形成肝素-抗凝血酶Ⅲ复合物从而达到抗

凝效果不同,比伐卢定通过直接附着并抑制结合纤维蛋白的凝血酶或直接抑制游离凝血酶发挥抗凝作用,因此不会导致 HIT 的发生^[18]。对于需要紧急行冠状动脉介入手术或围手术期的 HIT 患者,比伐卢定是重要的抗凝剂替代品。

ECMO 支持期间应用比伐卢定的研究和病例报告的数量有限,一项纳入 58 例患者的系统评价比较了使用比伐卢定抗凝和肝素抗凝的患者,发现两组患者并发症发生率没有明显差异,但是各中心使用的凝血监测方法不同,且要求的目标抗凝强度不同。较大的 2 项研究在没有负荷剂量下比伐卢定以 $0.028 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 输注,而在其他 3 项使用负荷剂量的研究中,比伐卢定的输注剂量达到了 $0.4 \sim 0.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,患者均获得较好的抗凝效果^[19]。

另一项病例对照研究表明,在采用 ECMO 联合肾脏替代治疗的患者中,达到 APTT 目标值 45~60 s 所需的比伐卢定中位剂量仅为 $0.041 (0.028 \sim 0.05) \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$,使用比伐卢定的患者出血及血栓事件、体外循环时间、死亡率、抗凝稳定性等预后指标与使用 UFH 的患者相比均无明显差异^[20]。比伐卢定主要在血液中被蛋白酶降解,约 20% 由肾脏清除,因此在肾功能不全的患者中需要适当降低剂量^[20-21],而采用肾脏替代治疗的患者需要适当增加剂量^[20],在原有剂量基础上增加 75%~125%^[22]。对于无法接受肝素治疗的重症患者,比伐卢定可作为替代方案,然而因患者实际病情不同,比伐卢定剂量需求差异较大,这在一定程度上限制了比伐卢定的使用。

3.3 阿加曲班

阿加曲班是另一种替代抗凝剂,与比伐卢定依赖肾脏的代谢途径不同,其半衰期与肝功能有密切关系,在肝功能受损的情况下其半衰期明显延长^[23],因此肝功能不全的患者应用谨慎用药,以预防出血风险。指导阿加曲班应用的文献不多,一项单中心队列研究记录了接受 ECMO 支持的肝功能 B 级患者与急性冠脉综合征患者使用阿加曲班的情况,结果表明在阿加曲班 $0.3 \sim 0.5 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 的剂量下,无论患者是否同期接受肾脏替代治疗,均能使 APTT 维持在基线的 1.5~2.5 倍,ECMO 组比急性冠脉综合征组有着更低的最小剂量和更低的平均剂量需求,但是需要更频繁地调整剂量^[24],阿加曲班的出血与血栓性事件发生率与 UFH 无明显差异。对于合并器

官功能衰竭患者,阿加曲班的剂量需求仅为 $0.26 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,明显低于美国食品与药物管理局批准的阿加曲班用于预防和治疗初始剂量 $2 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ ^[25]。一项对存在 UFH 抵抗的危重症患者的研究表明,阿加曲班在 24 h 达到足够抗凝强度和维持整个治疗过程中 APTT 稳定性方面,比单纯增加肝素剂量效果更好^[26]。阿加曲班在 ECMO 支持期间的剂量需根据病情及时做出调整,目前应用阿加曲班的临床研究样本量小,尚需要更多的临床证据支持。

4 总结与展望

目前 ECMO 支持期间出血及血栓事件仍是造成患者预后不良的主要原因,在普遍应用 UFH 抗凝的情况下,国际上并未形成统一的共识。有报道指出,确诊 HIT 的患者在改用比伐卢定抗凝治疗(3.3 ± 2.8)d,平均剂量维持在 $(0.27 \pm 0.37) \text{mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的情况下能使血小板数量提升,明显提高了合并 HIT 患者的生存率^[27]。需要注意的是目前比伐卢定缺少相应的拮抗剂,尚不能完全取代 UFH 在临床抗凝中的地位。应用 ECMO 的危重症患者有部分合并多脏器功能衰竭,因此对于抗凝药物的使用需要更加谨慎,阿加曲班在较低的剂量下能达到理想的抗凝稳定性,对于此类危重症患者意义重大。临床常见的 UFH 耐药问题,也可以通过改用新型抗凝药物来解决,但是在换药或调整剂量过程中需要注意不同药物的半衰期,以防抗凝过量引起脑血管意外发生。

使用新型抗凝药物可能是解决危重患者 ECMO 抗凝的可行方案。尽管新型抗凝药物已普遍用于复杂心脏手术,但相关研究仍局限于数量较少的前瞻性和回顾性研究。新型抗凝药物在 ECMO 支持期间的应用仍有待多中心前瞻性的大规模临床研究,以进一步确定其有效性及安全性。

参考文献

- [1] Rajan S, Wissenberg M, Folke F, et al. Association of bystander cardiopulmonary resuscitation and survival according to ambulance response times after out-of-hospital cardiac arrest[J]. *Circulation*, 2016, 134(25):2095-2104.
- [2] Guglin M, Zucker MJ, Bazan VM, et al. Venoarterial ECMO for adults; JACC scientific expert panel[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2019, 73(6):698-716.
- [3] Crowther M, Crowther M. Management of bleeding in patients on antithrombotics: maintaining the balance between thrombosis and hemorrhage[J]. *Expert Rev Hematol*, 2009, 2(4):357-360.
- [4] Winkler AM. Managing the precarious hemostatic balance during extracorporeal life support: implications for coagulation laboratories[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(3):291-299.
- [5] Dornia C, Philipp A, Bauer S, et al. Visualization of thrombotic deposits in extracorporeal membrane oxygenation devices using multidetector computed tomography: a feasibility study[J]. *ASAIO J*, 2013, 59(4):439-441.
- [6] Wilm J, Philipp A, Müller T, et al. Leukocyte adhesion as an indicator of oxygenator thrombosis during extracorporeal membrane oxygenation therapy[J]. *ASAIO J*, 2018, 64(1):24-30.
- [7] Lehle K, Philipp A, Gleich O, et al. Efficiency in extracorporeal membrane oxygenation-cellular deposits on polymethylpentene membranes increase resistance to blood flow and reduce gas exchange capacity[J]. *ASAIO J*, 2008, 54(6):612-617.
- [8] Mazzeffi MA, Tanaka K, Roberts A, et al. Bleeding, thrombosis, and transfusion with two heparin anticoagulation protocols in venoarterial ECMO patients[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2019, 33(5):1216-1220.
- [9] Hohlfelder B, Kelly D, Hoang M, et al. Activated clotting times demonstrate weak correlation with heparin dosing in adult extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Am J Ther*, 2019.
- [10] Belk KW, Laposata M, Craver C. A comparison of red blood cell transfusion utilization between anti-activated factor X and activated partial thromboplastin monitoring in patients receiving unfractionated heparin[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(11):2148-2157.
- [11] Panigada M, E Iapichino G, Brioni M, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study[J]. *Ann Intensive Care*, 2018, 8(1):7.
- [12] Sakr Y. What's new about heparin-induced thrombocytopenia type II[J]. *Intensive Care Med*, 2015, 41(10):1824-1827.
- [13] Linkins LA, Dans AL, Moores LK, et al. Treatment and prevention of heparin-induced thrombocytopenia: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2 Suppl): e495S-e530S.
- [14] Wood KL, Ayers B, Gosev I, et al. Venoarterial-extracorporeal membrane oxygenation without routine systemic anticoagulation decreases adverse events[J]. *Ann Thorac Surg*, 2020, 109(5):1458-1466.
- [15] Krueger K, Schmutz A, Zieger B, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with prophylactic subcutaneous anticoagulation only: an observational study in more than 60 patients[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(2):186-192.

(下转第 359 页)

- [20] Bellezza I, Giambanco I, Minelli A, et al. Nrf2-Keap1 signaling in oxidative and reductive stress [J]. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Res*, 2018, 1865(5):721-733.
- [21] El-Emam SZ, Soubh AA, Al-Mokaddem AK, et al. Geraniol activates Nrf-2/HO-1 signaling pathway mediating protection against oxidative stress-induced apoptosis in hepatic ischemia-reperfusion injury [J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2020, 393(10):1849-1858.
- [22] Tan Y, Zhang Z, Zheng C, et al. Mechanisms of diabetic cardiomyopathy and potential therapeutic strategies: preclinical and clinical evidence[J]. *Nat Rev Cardiol*, 2020, 17(9):585-607.
- [23] Babukumar S, Vinothkumar V, Sankaranarayanan C, et al. Geraniol, a natural monoterpene, ameliorates hyperglycemia by attenuating the key enzymes of carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *Pharm Biol*, 2017, 55(1):1442-1449.
- [24] Qian P, Tian H, Wang Y, et al. A novel oral glucagon-like peptide 1 receptor agonist protects against diabetic cardiomyopathy via alleviating cardiac lipotoxicity induced mitochondria dysfunction [J]. *Biochem Pharmacol*, 2020, 182:114209.
- [25] Kim KS, Lee IS, Kim KH, et al. Activation of intestinal olfactory receptor stimulates glucagon-like peptide-1 secretion in enteroendocrine cells and attenuates hyperglycemia in type 2 diabetic mice[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):13978.
- [26] Kamble SP, Ghadyale VA, Patil RS, et al. Inhibition of GLUT2 transporter by geraniol from *Cymbopogon martinii*: a novel treatment for diabetes mellitus in streptozotocin-induced diabetic rats[J]. *J Pharm Pharmacol*, 2020, 72(2):294-304.
- [27] de Menezes-Filho JE, Gondim AN, Cruz JS, et al. Geraniol blocks calcium and potassium channels in the mammalian myocardium; useful effects to treat arrhythmias [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 115(6):534-544.

(收稿:2020-10-21 修回:2021-07-28)

(本文编辑:程雪艳)

(上接第 351 页)

- [16] Steg PG, van't Hof A, Hamm CW, et al. Bivalirudin started during emergency transport for primary PCI[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(23):2207-2217.
- [17] Stone GW, Mehran R, Goldstein P, et al. Bivalirudin versus heparin with or without glycoprotein II b/III a inhibitors in patients with STEMI undergoing primary percutaneous coronary intervention; pooled patient-level analysis from the HORIZONS-AMI and EUROMAX trials [J]. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65(1):27-38.
- [18] Bates SM, Weitz J. The mechanism of action of thrombin inhibitors[J]. *J Invasive Cardiol*, 2000, 12(Suppl F):27-32.
- [19] Sanfilippo F, Asmussen S, Maybauer DM, et al. Bivalirudin for alternative anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation; a systematic review[J]. *J Intensive Care Med*, 2017, 32(5):312-319.
- [20] Pieri M, Agracheva N, Bonaveglia E, et al. Bivalirudin versus heparin as an anticoagulant during extracorporeal membrane oxygenation; a case-control study [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2013, 27(1):30-34.
- [21] Gladwell TD. Bivalirudin; a direct thrombin inhibitor[J]. *Clin Ther*, 2002, 24(1):38-58.
- [22] Walker EA, Roberts AJ, Louie EL, et al. Bivalirudin dosing requirements in adult patients on extracorporeal life support with or without continuous renal replacement therapy[J]. *ASAIO J*, 2019, 65(2):134-138.
- [23] Keyl C, Zimmer E, Bek MJ, et al. Argatroban pharmacokinetics and pharmacodynamics in critically ill cardiac surgical patients with suspected heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(6):1081-1089.
- [24] 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.
- [25] 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.
- [26] Bachler M, Hell T, Bösch J, et al. A prospective pilot trial to assess the efficacy of Argatroban (Argatra®) in critically ill patients with heparin resistance[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4):963.
- [27] Zhong H, Zhu ML, Yu YT, et al. Management of bivalirudin anticoagulation therapy for extracorporeal membrane oxygenation in heparin-induced thrombocytopenia; a case report and a systematic review[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11:565013.

(收稿:2021-01-23 修回:2021-05-17)

(本文编辑:胡晓静)