

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2024.01.007

文章编号: 1005-8982 (2024) 01-0044-06

实验研究·论著

## 兔心脏骤停体外心肺复苏模型不同抗凝策略比较\*

续国武, 王晋祥, 靳衡, 柴艳芬, 李大明

(天津医科大学总医院 急诊医学科, 天津 300052)

**摘要:** **目的** 比较不同抗凝策略(比伐卢定与普通肝素)在兔心脏骤停体外心肺复苏模型中的安全性和有效性。**方法** 采用随机数字表法将12只健康雄性新西兰兔分为比伐卢定组和普通肝素组, 每组6只。复制窒息型心脏骤停模型, 随后启动体外心肺复苏, 并分别给予比伐卢定和普通肝素抗凝治疗。收集实验动物实验前基线资料、体外膜肺氧合后12和24 h血小板及凝血功能指标、血栓及出血情况, 计算活化部分凝血活酶时间 (APTT) 变异系数和APTT达标率。通过比较相关结果验证不同抗凝策略的安全性和有效性。**结果** 两组动物实验前基线心率、平均动脉压、血小板计数、凝血酶原时间、凝血酶原时间-国际标准化比值、APTT、纤维蛋白原及D-二聚体比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。两组动物ECPR后12、24 h血小板及凝血功能指标比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 两组动物出血及血栓发生率比较, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 与普通肝素组相比, 比伐卢定组APTT变异系数降低 ( $P < 0.05$ ), APTT达标率升高 ( $P < 0.05$ )。**结论** 兔心脏骤停体外心肺复苏模型中, 比伐卢定抗凝策略的有效性较普通肝素高, 安全性差异不显著, 可作为普通肝素的一种新型替代物。

**关键词:** 心脏骤停; 体外心肺复苏; 兔; 普通肝素; 比伐卢定

**中图分类号:** R654.1

**文献标识码:** A

## Comparison of different anticoagulation strategies in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation model of rabbit cardiac arrest\*

Xu Guo-wu, Wang Jin-xiang, Jin Heng, Chai Yan-fen, Li Da-ming

(Department of Emergency Medicine, Tianjin Medical University General Hospital, Tianjin 300052, China)

**Abstract:** **Objective** To compare the safety and effectiveness of different anticoagulation strategies (bivalirudin and unfractionated heparin) in a rabbit extracorporeal cardiopulmonary resuscitation (ECPR) model of cardiac arrest. **Methods** Twelve healthy male New Zealand rabbits were randomly assigned to the bivalirudin group and the unfractionated heparin group, with 6 rabbits in each group. An asphyxial cardiac arrest model was replicated, followed by initiation of ECPR, and bivalirudin and unfractionated heparin anticoagulation treatments were administered. Baseline data before the experiment, platelet and coagulation function indicators at 12 and 24 hours after ECPR, and information on thrombosis and bleeding were collected. The coefficient of variation (CV) and the rate of achieving the activated partial thromboplastin time (APTT) standard were calculated. The safety and effectiveness of different anticoagulation strategies were verified by comparing the relevant results. **Results** There were no statistically significant differences in baseline heart rate, mean arterial pressure, platelet count, prothrombin time, prothrombin time-international normalized ratio, APTT, fibrinogen, and D-dimer between the two groups before the experiment ( $P > 0.05$ ). There were no statistically significant differences in platelet and coagulation function indicators at 12 and 24 hours after ECPR between the two groups ( $P > 0.05$ ). There were no statistically significant differences in bleeding and thrombosis between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with the

收稿日期: 2023-07-31

\* 基金项目: 天津市教委科研项目(No: 2021KJ211)

[通信作者] 王晋祥, E-mail: wangjx\_192@tmu.edu.cn; Tel: 13920252953

unfractionated heparin group, the bivalirudin group showed a lower APTT CV ( $P < 0.05$ ) and a higher APTT achievement rate ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** In a rabbit ECPR model of cardiac arrest, the effectiveness of the bivalirudin anticoagulation strategy is higher than that of unfractionated heparin, and the safety difference is not significant. Bivalirudin can be considered as a new alternative to unfractionated heparin.

**Keywords:** cardiac arrest; extracorporeal cardiopulmonary resuscitation; rabbit; unfractionated heparin; bivalirudin

体外心肺复苏(extracorporeal cardiopulmonary resuscitation, ECPR),又称静动脉体外膜肺氧合(venoarterial extracorporeal membrane oxygenation, VA-ECMO)辅助下的心肺复苏,是心脏骤停患者经传统心肺复苏而无法恢复自主循环时的抢救性治疗策略,可明显提高心脏骤停患者的自主循环恢复率、出院生存率及神经功能预后良好率<sup>[1-3]</sup>。心脏骤停时搏动性血流的消失、凝血功能的激活、VA-ECMO自体血液与异体人工回路的相互作用、血泵产生的高剪切力、ECMO动静脉置管对血管内皮的损伤及自主循环恢复时微小血栓的再分布使ECPR期间的抗凝治疗至关重要,但抗凝同时面临的出血状况也严重影响患者的预后<sup>[4-5]</sup>。普通肝素是目前ECMO中最常用的抗凝剂,但因其抗凝效应个体差异较大,易触发肝素诱导的血小板减少症、肝素抵抗等原因,其临床应用有一定的局限性<sup>[6-7]</sup>。比伐卢定作为一种直接凝血酶抑制剂,因其特异性强、半衰期短、安全性高,日益受到人们的关注<sup>[8]</sup>,但其在ECPR中的研究有限。本研究以兔心脏骤停ECPR模型为基础,比较比伐卢定与普通肝素在ECPR中抗凝的有效性与安全性,为ECPR中抗凝策略的选择提供参考。

## 1 材料与方法

### 1.1 一般资料

**1.1.1 实验动物与分组** 健康雄性新西兰兔12只,兔龄3~4个月,体重2~3 kg,由易生源基因科技(天津)有限公司提供,实验动物使用许可证号:SYXK(津)2021-0003。于SPF级动物房饲养,实验前晚禁食不禁水。采用随机数字表法将其分为比伐卢定组和普通肝素组,每组6只。比伐卢定由江苏豪森药业集团有限公司生产,规格:250 mg/支,国药准字:H20140057;普通肝素由天津生物化学制药有限公司生产,规格:1万IU/支,国药准字:H12020505。本研究方案经医院实验动物伦理委员

会审核批准(编号:YSY-DWLL-2022182)。

**1.1.2 实验设备** 小动物ECMO系统,包括:蠕动泵、膜式氧合器、热交换器、外周循环管路、动静脉插管(保定申辰泵业有限公司,LabV1/YZ1515x),心电监护仪(迈瑞医疗国际有限公司,umec12vet),动物实验用呼吸麻醉一体机(迈瑞医疗国际有限公司,VETA5),除颤仪(深圳施诺华生物科技有限公司,DM8A-II),手术操作台、吊塔吊灯、便携式超声仪[飞利浦(中国)投资有限公司,Affiniti30],高频电刀及电凝设备(上海沪通电子有限公司,GD350-B),外科手术器械。

**1.1.3 麻醉及术前准备** 实验兔称重后予戊巴妥钠30 mg/kg肌内注射麻醉,成功后连接心电监护仪,置入3.0号小儿气管插管行机械通气(潮气量10 mL/kg,呼吸频率30~40次/min,维持呼末二氧化碳分压35~45 mmHg),以1%~3%异氟烷持续吸入麻醉。左股动脉置管监测平均动脉压(mean arterial pressure, MAP)。耳缘静脉持续静脉补液,乳酸钠林格及5%葡萄糖氯化钠注射液10~15 mL/(kg·h)交替输注。

**1.1.4 ECMO** 安装由蠕动泵、膜式氧合器、外周循环管路构成的ECMO系统。应用0.9%无菌生理盐水20~25 mL进行ECMO管路预充。对实验兔进行备皮、无菌消毒等操作后,切开暴露右股动脉及右颈静脉分别作为ECMO置管的动脉端和静脉端,置入小动物动静脉插管。床旁超声评估颈静脉置管尖端位于右心房入口。确认插管位置后妥善封管缝合固定。

### 1.2 方法

**1.2.1 复制心脏骤停模型** 完成术前准备操作后于呼气末夹闭气管插管7~8 min至心脏骤停。心脏骤停判断标准:①MAP<20 mmHg;②心室颤动、机械分离或心室停搏;③心尖区听诊心音消失,股动脉置管处动脉搏动消失;④兔皮肤、黏膜发绀。无干预观察3 min,随后启动ECPR。

**1.2.2 ECPR 的实施** 达到规定时间仍心脏骤停则启动 ECPR。胸外按压, 按压位置为胸骨正中, 按压频率为 150 bpm, 按压深度为胸廓前后径的 1/3; 呼吸机辅助通气,  $FiO_2$  为 1.0, 通气频率为 30 次/min, 潮气量 15 ~ 20 ml/kg; 按压同时静脉推注肾上腺素 0.2 mg/kg; 如出现心室颤动, 每 2 min 给予 10 J 能量除颤。ECPR 时间为 6 min, 如自主循环恢复, 则重复心脏骤停模型复制过程; 如持续心脏骤停, 则启动 ECMO 治疗。自主循环恢复标准: ①心电图恢复正常; ②MAP  $\geq$  60 mmHg 维持 10 min 以上; ③可触及明显的心脏搏动; ④兔皮肤、黏膜发绀明显减轻。初始 ECMO 流速 60 mL/min, 根据 MAP 水平调整流速水平; 初始气流量 80 ~ 100 mL/min, 根据氧分压及血氧饱和度监测调整气流量水平。ECMO 治疗维持 24 h。全过程持续补液并维持内环境稳定。

**1.2.3 不同抗凝策略的干预** ECPR 前比伐卢定组弹丸式静脉注射比伐卢定 0.75 mg/kg 并 1.75 mg/(kg·h) 静脉滴注维持; ECPR 前普通肝素组弹丸式静脉注射普通肝素 100 IU/kg 并 8 IU/(kg·h) 静脉滴注维持。将活化部分凝血活酶时间 (partial thromboplastin time, APTT) 维持 40 ~ 60 s 作为目标抗凝范围滴定抗凝药物速度。APTT 每 2 ~ 4 h 测定 1 次。

**1.2.4 标本采集及指标检测** 测定所有动物的心率 (heart rate, HR)、MAP、血小板计数 (platelet count, PLT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、凝血酶

原时间 - 国际标准化比值 (prothrombin time-international normalized ratio, PT-INR)、APTT、纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 及 D-二聚体。所有动物实验前、ECPR 后 12、24 h 分别取 2.0 mL 静脉血测定血小板及凝血功能指标, 均由易生源基因科技 (天津) 有限公司检测。ECPR 后 APTT 间隔 2 ~ 4 h 测定 1 次, 计算 APTT 变异系数和 APTT 达标率。APTT 变异系数: 标准差与均数的比值; APTT 达标率: ECMO 维持期间 APTT 在 40 ~ 60 s 目标范围内的百分比。通过比较 APTT 变异系数及 APTT 达标率评估抗凝效果的稳定性及抗凝药物的有效性。ECPR 后 24 h 通过观察 ECMO 管路、膜式氧合器及兔皮下出血、皮下瘀斑、插管处渗血、血管内血栓、脏器出血等评估出血及血栓情况, 以评估药物安全性。

### 1.3 统计学方法

数据分析采用 SPSS 25.0 统计软件。计量资料用均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 比较采用 *t* 检验或 *t'* 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 比较采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。P < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组动物实验前的 HR、MAP、PLT、PT、PT-INR、APTT、FIB 及 D-二聚体比较, 经 *t* 检验, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 1。

表 1 两组基线资料比较 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	HR/(次/min)	MAP/mmHg	PLT/( $\times 10^9/L$ )	PT/s	PT-INR	APTT/s	FIB/(g/L)	D-二聚体/( $\mu g/L$ )
比伐卢定组	250.17 $\pm$ 13.11	98.17 $\pm$ 4.17	217.17 $\pm$ 13.89	9.53 $\pm$ 0.79	0.80 $\pm$ 0.12	24.94 $\pm$ 2.10	2.33 $\pm$ 0.08	104.58 $\pm$ 3.46
普通肝素组	250.50 $\pm$ 7.12	96.50 $\pm$ 4.76	218.67 $\pm$ 18.48	9.57 $\pm$ 0.98	0.82 $\pm$ 0.10	24.62 $\pm$ 1.88	2.34 $\pm$ 0.06	106.47 $\pm$ 2.77
<i>t</i> 值	0.055	0.645	0.159	0.065	0.287	0.279	0.319	1.044
<i>P</i> 值	0.957	0.533	0.877	0.950	0.780	0.786	0.756	0.321

### 2.2 两组 ECPR 后 12 h 的血小板及凝血功能比较

两组 ECPR 后 12 h 的 PLT、PT、PT-INR、APTT、FIB 及 D-二聚体比较, 经 *t* 检验, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 2。

### 2.3 两组 ECPR 后 24 h 的血小板及凝血功能比较

两组 ECPR 后 24 h 的 PLT、PT、PT-INR、APTT、FIB 及 D-二聚体比较, 经 *t* 检验, 差异均无统计学意义 (P > 0.05)。见表 3。

### 2.4 两组 ECPR 后的 APTT 变异系数和 APTT 达标率比较

两组动物各检测 APTT 11 次, 其中, 比伐卢定组达标 9 次, 普通肝素组达标 3 次。两组 ECPR 后的 APTT 变异系数比较, 经 *t'* 检验, 差异有统计学意义 ( $t'=3.927, P=0.003$ ); 两组的 APTT 达标率比较, 经 Fisher 确切概率法, 差异有统计学意义 (P = 0.030)。见表 4。

表 2 两组 ECPR 后 12 h 的血小板及凝血功能比较 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	PLT/( $\times 10^9/L$ )	PT/s	PT-INR	APTT/s	FIB/(g/L)	D-二聚体/( $\mu g/L$ )
比伐卢定组	169.82 $\pm$ 22.10	13.38 $\pm$ 2.33	1.10 $\pm$ 0.14	47.01 $\pm$ 4.53	2.10 $\pm$ 0.76	891.93 $\pm$ 50.39
普通肝素组	171.00 $\pm$ 26.89	13.00 $\pm$ 2.53	1.08 $\pm$ 0.14	47.22 $\pm$ 4.65	2.04 $\pm$ 0.64	853.42 $\pm$ 50.38
<i>t</i> 值	0.083	0.273	0.273	0.077	1.598	1.324
<i>P</i> 值	0.936	0.790	0.790	0.940	0.141	0.215

表 3 两组 ECPR 后 24 h 的血小板及凝血功能比较 ( $n=6, \bar{x} \pm s$ )

组别	PLT/( $\times 10^9/L$ )	PT/s	PT-INR	APTT/s	FIB/(g/L)	D-二聚体/( $\mu g/L$ )
比伐卢定组	120.43 $\pm$ 18.65	13.28 $\pm$ 3.56	1.17 $\pm$ 0.15	55.93 $\pm$ 5.60	1.91 $\pm$ 0.13	946.96 $\pm$ 52.86
普通肝素组	128.42 $\pm$ 20.01	14.84 $\pm$ 3.73	1.22 $\pm$ 0.17	58.44 $\pm$ 5.61	1.94 $\pm$ 0.17	958.71 $\pm$ 63.84
<i>t</i> 值	0.716	0.741	0.515	0.776	0.405	0.347
<i>P</i> 值	0.491	0.476	0.618	0.456	0.694	0.736

表 4 两组 ECPR 后的 APTT 变异系数和 APTT 达标率比较 ( $n=6$ )

组别	APTT 变异系数 ( $\bar{x} \pm s$ )	APTT 达标率/%
比伐卢定组	0.076 $\pm$ 0.019	81.81
普通肝素组	0.229 $\pm$ 0.128	27.27

## 2.5 两组 ECPR 后 24 h 出血及血栓情况比较

两组 ECPR 后 24 h 出血及血栓发生率比较, 经 Fisher 确切概率法, 差异均无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。见表 5。

表 5 两组 ECPR 后 24 h 出血及血栓情况比较 [ $n=6$ , 例(%)]

组别	出血	血栓
比伐卢定组	1(16.67)	1(16.67)
普通肝素组	3(50.00)	4(66.67)
<i>P</i> 值	0.545	0.242

## 3 讨论

第 7 届中国医师协会体外生命支持年会 (CSECLS 2023) 关于 2022 中国 ECMO 调查报告显示, 我国 2022 年成人 ECPR 患者达 2 767 例, 较前明显增加。同期, 国际体外生命支持组织 (ELSO) 全球注册数据显示, 截至 2023 年 6 月, 全球成年 ECPR 患者达 15 247 例<sup>[9]</sup>。在 ECPR 发展如火如荼的态势下, ECPR 并发症受到人们关注。出血和血栓是 ECPR 的主要并发症。其中, 由于凝血功能紊乱和抗凝剂的应用, 出血最常见<sup>[10-11]</sup>, 而 Virchow 三要素解释

ECMO 血栓形成的原因<sup>[5]</sup>。近年来, BHATTARAI 等<sup>[12]</sup>从临床简化角度提出了诊断出血性疾病的 3 个组成部分: 血管内皮、血小板和凝血因子, 进一步佐证了研究 ECPR 规范抗凝的重要性。普通肝素主要通过抗凝血酶 III (AT-III) 结合, 灭活活化的凝血因子 II、IX、X、XI、XII 抑制内源性凝血通路发挥抗凝作用, 但普通肝素只能抑制游离型凝血酶, 不能抑制与纤维蛋白结合的凝血酶, 而结合性凝血酶在血栓形成中起主要作用, 这使普通肝素抗凝作用较弱。比伐卢定是一种直接凝血酶抑制剂, 通过与凝血酶末端 12 个氨基酸序列的高亲和力结合来抑制凝血酶, 此外, 比伐卢定较普通肝素半衰期短, 抑制凝血酶作用可逆, 可降低出血事件的风险并具有较高的安全性<sup>[13]</sup>。本研究发现, 比伐卢定与普通肝素相比, ECPR 前基线资料、ECPR 后 12、24 h 血小板和凝血功能指标差异均无统计学意义, 提示 ECPR 后短期内 ( $\leq 24$  h) 比伐卢定或普通肝素对血小板和凝血功能指标的影响差异并不显著。同时, 两组 ECPR 后 24 h 出血及血栓发生率差异无统计学意义, 这与 MACIELAK 等<sup>[14]</sup>和 SHERIDAN 等<sup>[15]</sup>的研究结果相一致。TONG 等<sup>[16]</sup>认为, 比伐卢定与普通肝素可取得同样的抗凝目标, 主要出血事件发生率更低, 且不增加血栓形成风险。而 LI 等<sup>[17]</sup>发现, 比伐卢定可为成年 ECMO 患者提供生存获益并减少血栓形成, 但在出血事件方面并无显著差异。RIVISECCHI 等<sup>[18]</sup>发现比伐卢定可减少 ECMO 回路相关血栓事件的发生, 并显著减少输血用量。GENCPINAR 等<sup>[19]</sup>通过复制兔颈动脉损伤再狭窄模

型发现,比伐卢定可减少颈动脉内皮细胞增殖、防止血管内膜增生、降低血栓形成风险。这可能为比伐卢定代替普通肝素抗凝提供了理论基础。本研究相关结果差异无统计学意义的原因可能与ECPR时间较短有关。

本研究发现,比伐卢定组APTT变异系数低于普通肝素组,APTT达标率高于普通肝素组,提示比伐卢定较普通肝素抗凝效果更加稳定、波动性更小,抗凝过程中因抗凝不稳定而发生血栓或出血事件的可能性更低,这与KASEER等<sup>[20]</sup>的研究结果相一致。本研究出血及血栓发生率比较,差异无统计学意义,两者抗凝安全性差异不显著,但这是否与实验动物数量较少或出/凝血监测时间较短有关,有待大规模长时程实验进一步验证。HASEGAWA等<sup>[8]</sup>通过荟萃分析发现比伐卢定可显著降低短期病死率。SEELHAMMER等<sup>[21]</sup>通过回顾性研究发现比伐卢定可降低成年ECMO患者的住院病死率。长期以来,比伐卢定应用受限的主要原因可能与药物成本费用相关。比伐卢定单价较高,HAMZAH等<sup>[22]</sup>通过整合抗凝剂、实验室检查及AT-Ⅲ等成本费用发现,比伐卢定抗凝的总成本显著低于普通肝素(494美元/d vs 1 184美元/d),但实验动物因异质性不能与人类直接类比,影响了该方面的评估。

综上所述,本研究发现,兔心脏骤停体外心肺复苏模型的抗凝过程中,与普通肝素相比,比伐卢定的APTT变异系数更低、APTT达标率更高,具有更高的抗凝稳定性与有效性,但出血及血栓情况发生率差异无统计学意义,安全性差异不显著。本研究结果提示比伐卢定有可能是ECPR抗凝策略的新选择,是普通肝素的新型替代物。本研究的局限性在于实验动物数量较少、ECPR时间较短,需要进一步大规模、前瞻性深入研究来进一步验证实验结果。

#### 参 考 文 献 :

- [1] XU G W, WANG J X, ZHOU W J, et al. Clinical practice of emergency department-initiated extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for cardiac arrest in adults[J]. Chin Med J (Engl), 2023, 136(2): 224-226.
- [2] CIULLO A L, TONNA J E. ECPR may be the most effective intervention for refractory cardiac arrest-ever[J]. Resuscitation, 2022, 179: 18-20.
- [3] RICHARDSON A S C, TONNA J E, NANJAYYA V, et al. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation in adults. interim guideline consensus statement from the extracorporeal life support organization[J]. ASAIO J, 2021, 67(3): 221-228.
- [4] KIM H J, MICHAEL K, WEE J H, et al. Coagulation measures after cardiac arrest (CMACA) [J]. PLoS One, 2023, 18(1): e0279653.
- [5] ZEIBI SHIREJINI S, CARBERRY J, MCQUILTEN Z K, et al. Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients[J]. Thromb J, 2023, 21(1): 11.
- [6] MCMICHAEL A B V, RYERSON L M, RATANO D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. ASAIO J, 2022, 68(3): 303-310.
- [7] 王焕莹, 卢安东, 潘晨亮, 等. 比伐卢定在体外膜肺氧合中的应用进展[J]. 中国急救医学, 2022, 42(7): 625-630.
- [8] HASEGAWA D, SATO R, PRASITLUMKUM N, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin for anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2023, 69(4): 396-401.
- [9] ELSO. ELSO live registry dashboard of ECMO patient data[EB/OL]. [2023-02-15]. <https://www.else.org/registry/elsoliveregistrydashboard.aspx>.
- [10] ZHANG L, LIN C W, LIU L N, et al. A systematic review and meta-analysis of anticoagulation practices and mortality in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. Asian J Surg, 2022, 45(12): 3003-3004.
- [11] KUMAR K M. ECPR-extracorporeal cardiopulmonary resuscitation[J]. Indian J Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 37 (Suppl 2): 294-302.
- [12] BHATTARAI A, SHAH S, BAGHERIEH S, et al. Endothelium, platelets, and coagulation factors as the three vital components for diagnosing bleeding disorders: a simplified perspective with clinical relevance[J]. Int J Clin Pract, 2022, 2022: 5369001.
- [13] GIULIANO K, BIGELOW B F, ETCHILL E W, et al. Extracorporeal membrane oxygenation complications in heparin- and bivalirudin-treated patients[J]. Crit Care Explor, 2021, 3(7): e0485.
- [14] MACIELAK S, BURCHAM P, WHITSON B, et al. Impact of anticoagulation strategy and agents on extracorporeal membrane oxygenation therapy[J]. Perfusion, 2019, 34(8): 671-678.
- [15] SHERIDAN E A, SEKELA M E, PANDYA K A, et al. Comparison of bivalirudin versus unfractionated heparin for anticoagulation in adult patients on extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2022, 68(7): 920-924.
- [16] TONG Y W, ROUZHAHONG J L T, ZHOU W T, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin in adult extracorporeal membrane oxygenation anticoagulant therapy: a retrospective case-control study[J]. Int J Artif Organs, 2023, 46(3): 162-170.
- [17] LI D H, SUN M W, ZHANG J C, et al. Is bivalirudin an alternative anticoagulant for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients? A systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2022, 210: 53-62.
- [18] RIVOCSECCI R M, ARAKELIANS A R, RYAN J, et al.

- Comparison of anticoagulation strategies in patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: heparin versus bivalirudin[J]. Crit Care Med, 2021, 49(7): 1129-1136.
- [19] GENCPINAR T, BAYRAK S, BILEN C, et al. Effect of bivalirudin on neointimal hyperplasia and endothelial proliferation in rabbit[J]. Gen Thorac Cardiovasc Surg, 2021, 69(3): 425-433.
- [20] KASEER H, SOTO-ARENALL M, SANGHAVI D, et al. Heparin vs bivalirudin anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation[J]. J Card Surg, 2020, 35(4): 779-786.
- [21] SEELHAMMER T G, BOHMAN J K, SCHULTE P J, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin for maintenance systemic anticoagulation during adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Med, 2021, 49(9): 1481-1492.
- [22] HAMZAH M, JARDEN A M, EZETENDU C, et al. Evaluation of bivalirudin as an alternative to heparin for systemic anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. Pediatr Crit Care Med, 2020, 21(9): 827-834.
- (张蕾 编辑)
- 本文引用格式:** 续国武, 王晋祥, 靳衡, 等. 兔心脏骤停体外心肺复苏模型不同抗凝策略比较[J]. 中国现代医学杂志, 2024, 34(1): 44-49.
- Cite this article as:** XU G W, WANG J X, JIN H, et al. Comparison of different anticoagulation strategies in extracorporeal cardiopulmonary resuscitation model of rabbit cardiac arrest[J]. China Journal of Modern Medicine, 2024, 34(1): 44-49.