

## 小剂量阿加曲班与低分子肝素在李氏人工肝治疗中抗凝疗效及安全性比较

邹鹏飞<sup>1</sup> 屠明敏<sup>2</sup> 戴霞红<sup>1</sup> 楼丹峰<sup>1</sup> 高海女<sup>1</sup> 陈月美<sup>1</sup> 刘元春<sup>1</sup> 朱梦飞<sup>1</sup>

<sup>1</sup>树兰(杭州)医院感染科 310022; <sup>2</sup>树兰(杭州)医院检验科 310022

通信作者:朱梦飞, Email: 13706513269@126.com

**【摘要】 目的** 观察阿加曲班在李氏人工肝(Li's artificial liver support system, Li-ALSS)治疗中抗凝疗效及安全性。**方法** 收集 2018 年 7 月 1 日至 11 月 30 日在树兰(杭州)医院行 Li-ALSS 治疗的 32 例肝衰竭患者的临床资料。阿加曲班抗凝组 19 例,进行 ALSS 治疗 62 例次,低分子肝素(Low molecular weight heparins, LMWH)组 13 例,进行 ALSS 治疗 47 例次,观察两组患者每次行 ALSS 治疗前、治疗后 4 h、治疗结束后 12 h 的国际标准化比值(INR)、活化部分凝血酶原时间(APTT)、血红蛋白(Hb)及血小板计数(PLT)。超声检查人工肝治疗专用深静脉导管局部置管处血管内血栓形成情况。**结果** 治疗后 4 h 较治疗前,两组 APTT 均明显延长( $Z = -3.36$  和  $-2.36$ ,  $P < 0.05$ ),但组间差异无统计学意义( $Z = -0.25$ ,  $P > 0.05$ )。治疗结束后 12 h 较治疗前,阿加曲班组 INR、APTT、Hb 变化差异无统计学意义( $Z = -0.03$ 、 $-1.33$  和  $-1.85$ ,  $P$  值均  $> 0.05$ ),PLT 变化差异有统计学意义( $Z = -3.39$ ,  $P < 0.05$ );LMWH 组 INR、APTT、Hb、PLT 变化差异有统计学意义( $Z = -3.36$ 、 $-3.57$ 、 $-4.78$  和  $-3.78$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ )。阿加曲班组 INR、APTT 变化更小,组间差异有统计学意义( $Z = -2.14$  和  $-2.62$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ ),Hb 下降更少,组间差异有统计学意义( $Z = -2.61$ ,  $P < 0.05$ ),PLT 下降幅度值更小,但组间差异无统计学意义( $Z = -1.06$ ,  $P > 0.05$ )。拔管时人工肝管置管处血管内血栓发生比例两组患者无统计学意义(57% 比 60%,  $P > 0.05$ )。**结论** 小剂量阿加曲班在抗凝效果方面不劣于 LMWH,且对外周血血红蛋白和血小板的影响更小,更加安全,可作为一种新的抗凝方式在 ALSS 治疗中推广。

**【关键词】** 阿加曲班; 低分子肝素; 人工肝支持系统; 抗凝方式

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.008

### Comparison of anticoagulation efficacy and safety between small dose argatroban and low molecular weight heparin applied in Li's artificial liver support system

Zou Pengfei<sup>1</sup>, Tu Mingmin<sup>2</sup>, Dai Xiaohong<sup>1</sup>, Lou Danfeng<sup>1</sup>, Gao Hainv<sup>1</sup>, Chen Yuemei<sup>1</sup>, Liu Yuanchun<sup>1</sup>, Zhu Mengfei<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Department of Infectious Diseases, Shulan (Hangzhou) Hospital, Hangzhou 310022, China; <sup>2</sup>Clinical Laboratory, Shulan(Hangzhou)Hospital, Hangzhou 310022, China

Corresponding author: Zhu Mengfei, Email: 13706513269@126.com

**【Key words】** Argatroban; Low molecular weight heparin; Artificial liver support system; Anticoagulation mode

DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.008

李氏人工肝支持系统(Li's artificial liver support system, Li-ALSS),简称李氏人工肝,是暂时替代肝脏部分功能的体外支持系统,用于肝衰竭、终末期肝病及严重胆汁淤积性肝病患者的救治,可以

有效降低病死率,延长患者生存时间或等待机会肝移植的治疗方法。Li-ALSS 是利用模块式、组合式的方式对肝衰竭患者进行治疗<sup>[1-2]</sup>。抗凝方式是 Li-ALSS 顺利进行的关键。目前常用的抗凝剂有普通肝素及低分子肝素(LMWH)。普通肝素作为抗凝血酶的辅助因子,能提高凝血酶与抗凝血酶反应的速度<sup>[3-4]</sup>,其优点是使用方便,价格便宜,使用过量可用鱼精蛋白快速中和;但用量个体差异大,剂量掌

引用格式:邹鹏飞,屠明敏,戴霞红,等.小剂量阿加曲班与低分子肝素在李氏人工肝治疗中抗凝疗效及安全性比较[J].中华临床感染病杂志,2019,12(3):201-205. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2019.03.008.

握不当时易造成出血及体外循环管路堵塞<sup>[5]</sup>。LMWH 可特异性抑制活化 X 因子的作用,在保证凝血酶、凝血因子 IXa、凝血因子 XIa 不受到明显影响的同时,抑制体外循环凝固物纤维的形成、降低血浆纤维蛋白 A 肽的水平,可在一定程度上降低患者出血征象;但半衰期长,具有剂量依赖性清除机制,仅部分可被鱼精蛋白中和<sup>[6]</sup>。肝素可结合血小板第 4 因子(Platelet factor 4, PF4),导致 PF4 新抗原表位暴露,刺激机体产生肝素-PF4-IgG 免疫复合物,进一步激活血小板释放 PF4 及微颗粒,促进凝血反应,最终导致肝素诱导的血小板减少症(Heparin induced thrombocytopenia, HIT)发生。因 HIT 导致患者截肢或死亡的比例仍高达 20%~30%<sup>[7-8]</sup>。

因此抗凝方式的选择是 Li-ALSS 治疗中的一个研究热点和难点。阿加曲班是一种选择性凝血酶抑制剂,在肝脏代谢,对凝血酶有高度亲和力,在肾脏血液净化治疗中已有一定程度应用<sup>[4]</sup>,但在肝衰竭患者的人工肝替代治疗中使用阿加曲班抗凝国内鲜见报道。本研究采用前瞻性队列研究,比较阿加曲班和 LMWH 对肝衰竭患者在 Li-ALSS 抗凝过程中凝血功能、血红蛋白(Hb)、血小板(PLT)的影响,置管局部出血、凝血等情况,评估其抗凝效果及安全性。

## 1 对象与方法

1.1 研究对象 选择 2018 年 7 月 1 日至 2018 年 11 月 30 日树兰(杭州)医院感染科及重症感染监护室完成 Li-ALSS 治疗的肝衰竭患者 32 例,共 109 例次。肝衰竭诊断标准符合 2018 年发布的《肝衰竭诊治指南》<sup>[1]</sup>。根据 Li-ALSS 治疗时抗凝方式,将患者分为 LMWH 组及阿加曲班组。本研究经医院伦理委员会批准(20180628),所有患者均签署知情同意书。

1.2 人工肝血浆用量 血浆置换量(L) = 体质量(kg) × (1 - 红细胞压积)0.08 × 0.7 - 0.5。

1.3 治疗方法 所有病例均在内科综合治疗基础上,行 Li-ALSS 治疗,模式为血浆置换联合血液滤过(Plasma exchange with hemofiltration, PERT)。Li-ALSS 采用治疗仪器(日本旭化成 Plasauto Σ)、血液滤过器(意大利 Bellco S. r. l 公司 BLS-816SD)、膜型血浆成分分离器(日本旭化成医疗株式会社 EC-40W)、人工肝治疗专用深静脉导管(美国 BARD Access Systems 公司 5553200)、连续性血液净化专用管路(日本旭化成医疗株式会社 CHDF-21)。血浆置换方法:置换液全部采用新鲜冰冻血浆及 4%

白蛋白 500 mL,将置换液置入在 37℃ 水浴箱内复温后应用,血浆分离速度为体外血液流量的 20%,体外血液流速度为 100~120 mL/min。血液滤过方法:血液滤过置换基础液 16 000 mL(成都青山利康药业有限公司生产,国药准字 H20080452),体外血液流速度为 180~200 mL/min,治疗期间根据血气分析及电解质情况调整相应的电解质输入,并监测血常规、凝血功能,血气分析、电解质、肝肾功能等,并密切观察病情,生命体征,人工肝治疗仪跨膜压和动、静脉压,体外管路凝血、溶血等情况。

1.4 抗凝方法 LMWH 组采用克赛(北京赛诺菲安万特制药公司生产,国药准字 J20090094,规格为 0.4 mL/支),体外静脉端一次给予 0.4 mL。阿加曲班组采用诺保思泰(日本三菱制药株式会社生产,进口药注册证号 H20100714,规格为 2 mL:10 mg),首剂量 65 μg/kg,维持剂量为 15 μg · kg<sup>-1</sup> · h<sup>-1</sup>,活化部分凝血酶原时间(APTT) > 3 倍正常上限则停用阿加曲班抗凝。

1.5 观察指标 对两组患者 Li-ALSS 治疗前、治疗开始后 4 h、治疗结束后 12 h 监测以下指标:凝血功能包括 INR、APTT、Hb 及 PLT,人工肝治疗专用深静脉导管置管处局部渗血、血肿,全身皮肤黏膜淤血、淤斑、出血,拔管时人工肝治疗专用深静脉导管局部置管处血管内血栓形成情况。

1.6 统计学方法 采用 SPSS 20.0 软件对数据进行统计分析。非正态的剂量资料以中位数(*M*)和上、下四分位数间距(*P*<sub>25</sub>, *P*<sub>75</sub>)表示,配对资料间比较采用 Wilcoxon 检验,组间比较采用 Mann-Whitney *U* 检验。计数资料以例数(百分比)表示,采用  $\chi^2$  检验,以 *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

2.1 两组患者基本资料 两组患者在年龄、性别、基础疾病、肝衰竭类型、病情危重程度及治疗前的 Hb、PLT、凝血功能方面差异均无统计学意义(*P* > 0.05)(表 1)。

2.2 两组患者抗凝效果比较 两组患者共行 109 次 Li-ALSS 治疗,阿加曲班组 62 次,平均 3.26 次/人;LMWH 组 47 次,平均 3.62 次/人。阿加曲班组和 LMWH 组治疗后 4 h 较治疗前相比,INR 变化差异无统计学意义(*Z* = -1.42 和 -1.12, *P* > 0.05),APTT 变化差异有统计学差异(*Z* = -3.36 和 -2.36, *P* < 0.05),INR、APTT 组间差异无统计学意义(*Z* = -0.20 和 -0.25, *P* > 0.05)(表 2)。

表 1 两组患者一般资料比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

相关指标	阿加曲班组( $n=19$ )	低分子肝素组( $n=13$ )	$\chi^2/Z$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	52(37,64)	43(37.5,60)	-0.50	>0.05
性别[例(%)]			0.38	>0.05
男性	15(78.9)	9(69.2)		
女性	4(21.1)	4(30.8)		
基础疾病[例(%)]			0.57	>0.05
乙型肝炎硬化	9(47.4)	7(53.8)		
酒精性肝硬化	4(21.1)	2(15.4)		
其他肝病	6(31.6)	4(30.8)		
肝衰竭类型[例(%)]			0.81	>0.05
慢加急性肝衰竭	14(73.7)	11(84.6)		
亚急性肝衰竭	1(5.2)	1(7.7)		
急性肝衰竭	4(21.1)	1(7.7)		
MELD 评分(分)	21.02(17.35,27.11)	26.9(15.63,28.12)	-0.10	>0.05
血浆用量(mL)	1 370(1 005,1 520)	1 430(1 230,1 430)	-0.77	>0.05
血红蛋白(g/L)	108(91,128)	120(100,136)	-1.36	>0.05
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	96(74,131)	74(59,117)	-1.15	>0.05
凝血功能				
国际标准化比值	2.03(1.51,2.58)	1.70(1.50,3.05)	-0.40	>0.05
活化部分凝血活酶时间(s)	38.5(33.70,58.20)	50.1(36.90,66.20)	-1.06	>0.05
凝血酶时间(s)	18.9(17.50,23.10)	18.7(16.70,21.40)	-0.62	>0.05
纤维蛋白原(g/L)	1.75(1.18,2.44)	1.56(1.32,2.68)	-0.12	>0.05
D-二聚体( $\mu g/L$ )	1 224(685,2 826)	731(237,1 855)	-1.17	>0.05

表 2 两组患者治疗前与治疗开始后 4 h INR、APTT 比较[ $M(P_{25}, P_{75})$ ]

组别	例次	INR				APTT(s)			
		治疗前	治疗开始后 4 h	Z 值	P 值	治疗前	治疗开始后 4 h	Z 值	P 值
阿加曲班组	62	1.81(1.53,2.17)	2.24(1.79,2.76)	-1.42	>0.05	38.5(34.20,51.25)	60.10(46.78,70.33)	-3.36	<0.05
低分子肝素组	47	2.11(1.40,2.80)	1.73(1.52,2.21)	-1.12	>0.05	49.2(35.80,57.00)	60.05(39.68,87.23)	-2.36	<0.05
Z 值	-	-0.78	-0.20	-	-	-1.74	-0.25	-	-
P 值	-	>0.05	>0.05	-	-	>0.05	>0.05	-	-

注：“-”：无相关数据；INR：国际标准化比值；APTT：活化部分凝血酶原时间

2.3 两组患者安全性行比较 结束后 12 h 较治疗前相比,阿加曲班组 INR、APTT、Hb 变化差异无统计学意义( $Z = -0.03$ 、 $-1.33$  和  $-1.85$ ,  $P$  值均  $> 0.05$ ),PLT 变化差异有统计学意义( $Z = -3.39$ ,  $P < 0.05$ ),LMWH 组 INR、APTT、Hb、PLT 变化差异有统计学意义( $Z = -3.36$ 、 $-3.57$ 、 $-4.78$  和  $-3.78$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ );INR、APTT、Hb 组间差异有统计学意义( $Z = -2.14$ 、 $-2.62$  和  $-2.61$ ,  $P$  值均  $< 0.05$ ),PLT 组间差异无统计学意义( $Z = -1.06$ ,  $P > 0.05$ )(表 3)。

2.4 深静脉导管局部置管处血管内血栓形成情况比较 两组患者全身皮肤黏膜淤血、淤斑、出血及人工肝治疗专用深静脉导管置管处局部渗血、血肿均未发生。阿加曲班组和 LMWH 组人工肝置管发

生血栓比例分别为 57% (8/14) 及 60% (6/10),无统计学差异( $\chi^2 = 0.02$ ,  $P > 0.05$ )。

### 3 讨论

肝脏是几乎所有凝血因子及内源性凝血抑制剂的产生部位,肝功能障碍使促凝血和抗凝血作用均减弱<sup>[3]</sup>。ALSS 在临床广泛使用并被证明是行之有效的体外肝脏支持方法<sup>[2]</sup>。目前国内人工肝治疗多采用普通肝素或 LMWH 抗凝。本研究在肝衰竭行 ALSS 治疗的患者中第一次应用阿加曲班抗凝,研究显示小剂量阿加曲班有不劣于 LMWH 的抗凝效果。阿加曲班对凝血功能、Hb 及 PLT 影响更小,说明阿加曲班可以安全的应用于行人工肝治疗的肝衰竭患者中。肝衰竭患者预后受多种因素影响,故

表 3 两组患者治疗前与治疗结束后 12 h 各项指标比较 [  $M(P_{25}, P_{75})$  ]

组别	例次	INR		Z 值	P 值	APTT(s)		Z 值	P 值
		治疗前	治疗结束后 12 h			治疗前	治疗结束后 12 h		
阿加曲班组	62	1.81(1.53, 2.17)	1.84(1.57, 2.17)	-0.03	>0.05	38.50(34.20, 51.25)	40.25(35.48, 53.18)	-1.33	>0.05
低分子肝素组	47	2.11(1.40, 2.80)	1.92(1.30, 2.70)	-3.36	<0.05	49.20(35.80, 57.00)	40.65(35.00, 48.00)	-3.57	<0.05
Z 值	-	-0.78	-2.14	-	-	-1.74	-0.26	-	-
P 值	-	>0.05	<0.05	-	-	>0.05	<0.05	-	-

  

组别	例次	Hb(g/L)		Z 值	P 值	PLT( $\times 10^9/L$ )		Z 值	P 值
		治疗前	治疗结束后 12 h			治疗前	治疗结束后 12 h		
阿加曲班组	62	101.50(78.25, 116.25)	95.50(76.00, 116.00)	-1.85	>0.05	83.50(53.25, 115.00)	72.00(49.25, 107.00)	-3.39	<0.05
低分子肝素组	47	116.00(101.00, 134.00)	113.00(97.00, 122.00)	-4.78	<0.01	79.00(50.00, 112.00)	52.00(41.00, 104.00)	-3.78	<0.01
Z 值	-	-3.08	-2.61	-	-	-0.82	-1.06	-	-
P 值	-	<0.05	<0.05	-	-	>0.05	>0.05	-	-

注：“-”：无相关数据；INR：国际标准化比值；APTT：活化部分凝血酶原时间；Hb：血红蛋白；PLT：血小板计数；Hb：治疗前有统计学差异，与表 1 中所示阿加曲班组第一次人工肝治疗前 Hb 基础值低相关

本研究不以预后判断阿加曲班治疗效果。

阿加曲班主要通过肝脏代谢，在肝功能障碍患者中半衰期将明显延长，可延长至 181 min。肝功能中等损害患者阿加曲班清除率较肝功能正常患者下降 4 倍，半衰期却相对增加了 3 倍，所以我们的研究中将阿加曲班剂量减少为正常剂量的 1/4<sup>[9]</sup>。依据 2010 版《血液净化标准操作规程》<sup>[10]</sup>，对非肝衰竭患者血液净化时阿加曲班的推荐剂量为首剂 0.25 mg/kg，追加剂量 0.12 mg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>，本研究患者均为严重肝功能障碍者，故阿加曲班首剂为 65 μg/kg，维持剂量 15 μg·kg<sup>-1</sup>·h<sup>-1</sup>。本研究显示，小剂量阿加曲班与同期 Li-ALSS 治疗应用 LMWH 抗凝获得了同样的良好体外抗凝效果且治疗后凝血功能恢复更快，安全性更好，产生的原因可能下列因素有关：(1)阿加曲班半衰期短，可直接灭活凝血酶，对凝血酶的产生没有影响，能阻断凝血过程的正反馈，间接抑制凝血酶的产生，且其作用不直接依赖抗凝血酶，且这一过程完全可逆<sup>[11]</sup>；(2)阿加曲班由动脉端输入，可快速达到滤器并充分抗凝，回输人体内后可快速代谢；(3)阿加曲班对体内的凝血过程有轻度影响，净化膜对其清除有限，不需频繁调整剂量<sup>[4, 12]</sup>。

根据作用机制，治疗剂量的阿加曲班对 PLT 无影响<sup>[13]</sup>，且本研究中阿加曲班剂量仅为正常剂量的 1/4，推测两组病例在 Li-ALSS 后 PLT 下降应有差异，高出血风险患者行 Li-ALSS 治疗时，阿加曲班更加优于 LMWH，既能达到良好的体外抗凝效果，也能使出血风险最低化。但研究显示两组病例在 Li-ALSS 治疗后，阿加曲班组 PLT 下降幅度更少，但无

统计学意义，这可能与下列因素有关：(1)体外治疗过程中由于机械性破坏因素有关；(2)LMWH 可诱导 HIT 相关；(3)慢性肝病中，高达 75% 的患者出现轻度 PLT 减少症；(4)肝衰竭患者的总感染率高达 30%<sup>[14]</sup>，明显的败血症或低水平的内毒素血症会损害肝硬化患者的血小板功能。

阿加曲班能阻碍凝血酶的促纤维蛋白形成作用，抑制天然抗凝剂蛋白酶 C、凝血因子 V、Ⅶ和Ⅻ的活化，使 PLT 难以聚集而达到抗凝血目的。不管凝血酶是游离态还是存在于血凝块中，阿加曲班对 PLT 聚集和释放的抑制作用都不受影响<sup>[15]</sup>。其分子量较小，能直接进入血栓内部<sup>[16]</sup>，所以阿加曲班除了具有对全身血液高凝状态的抑制作用外，还对局部血栓有抗凝作用，对溶解血栓起辅助作用。本研究显示人工肝置管处血管内发生血栓比例无差异，但可推测阿加曲班血栓发生比例可能低于 LMWH。

综上所述，在 Li-ALSS 治疗中小剂量阿加曲班具有良好的体外抗凝作用，出血风险小，对血红蛋白及血小板影响小，可作为一种新的抗凝方式推广。但本研究为非随机对照，对抗凝效果的评估仅 1 个时间点，病例数较少，在样本量扩大后患者组间年龄、MELD 评分有可能不一致，后续还将设计随机对照试验，同时增加观察时间点进行进一步验证。

**利益冲突** 本文未接受任何基金项目费用资助，与医疗设备及药品公司无任何利益往来。参与本课题论文的作者均无任何学术异议。

**作者贡献声明** 邹鹏飞：课题设计、技术实施、病例观察及论文撰写；高海女、朱梦飞：论文审阅；屠明敏、戴霞红、楼丹峰、陈月美及刘元春：数据采集、分析。

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组, 中华医学会肝病学会重型肝病与人工肝学组. 肝衰竭诊治指南(2018 年版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(6):401-410. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001.  
Liver Failure and Artificial Liver Group, Society of Infectious Diseases, Chinese Medical Association; Severe Liver Disease and Artificial Liver Group, Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guideline for diagnosis and treatment of liver failure (2018 edition)[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2018, 11(6):401-410. DOI:10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2018.06.001. (in Chinese)
- [2] 中华医学会感染病学分会肝衰竭与人工肝学组. 非生物型人工肝治疗肝衰竭指南(2016 版)[J]. 中华临床感染病杂志, 2016, 9(2):97-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.02.001.  
Liver Failure and Artificial Liver Group, Branch of Infectious Diseases, Chinese Medical Association. Guideline for non-bioartificial liver support systems in treatment of liver failure; 2016 update[J]. Chin J Clin Infect Dis, 2016, 9(2):97-103. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-2397.2016.02.001. (in Chinese)
- [3] Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease[J]. J Hepatol 48:1000, 2008. DOI:10.1016/j.jhep.2008.03.009.
- [4] 毕智敏, 余毅. 血液净化抗凝治疗的新进展[J]. 中华临床医师杂志: 电子版, 2015, 9(13):2469-2472. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.13.004.  
Bi ZM, Yu Y. Recent progress of anticoagulation for blood purification[J]. Chin J Clinicians (Electronic Edition), 2015, 9(13):2469-2472. DOI:10.3877/cma.j.issn.1674-0785.2015.13.004. (in Chinese)
- [5] Saltissi D, Morgan C, Westhuyzen J, et al. Comparison of low-molecular-weight heparin (enoxaparin sodium) and standard unfractionated heparin for haemodialysis anticoagulation[J]. Nephrol Dial Transplant, 1999, 14(11):2698.
- [6] Grouzi E. Update on argatroban for the prophylaxis and treatment of heparin-induced thrombocytopenia type II[J]. J Blood Med, 2014, 5: 131-141. DOI:10.2147/IBM.S38762.
- [7] Ho G, Leblanc K, Selby R, et al. Use of fondaparinux for circuit patency in hemodialysis patients[J]. Am J Kidney Dis, 2013, 61(3):525-526. DOI:10.1053/j.ajkd.2012.09.015.
- [8] 中国医师协会心血管内科医师分会血栓防治专业委员会. 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, 2(6):408-417. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003.  
Chinese College of Cardiovascular Physicians. Chinese expert consensus on the heparin induced thrombocytopenia[J]. Natl Med J China, 2018, 2(6):408-417. DOI:10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.06.003. (in Chinese)
- [9] 袁莉娟, 刘爱民, 刘蕾. 新型凝血酶抑制剂阿加曲班[J]. 中国新药杂志, 2005, 14(2):230-234. DOI:10.3321/j.issn:1003-3734.2005.02.034.  
Yuan LJ, Liu AM, Liu L. Argatroban, a new direct thrombin inhibitor[J]. Chinese Journal of New Drugs, 2005, 14(2):230-234. DOI: 10.3321/j.issn:1003-3734.2005.02.034. (in Chinese)
- [10] 陈香美. 血液透析. 血液净化标准操作规程(2010 版)[M]. 北京人民军医出版社, 2010:58-59.  
Chen XM. Hemodialysis. blood purification standard operating procedure (2010 edition) [M]. Beijing: People's Military Medical Publisher, 2010:58-59. (in Chinese)
- [11] Jeske WP, Fareed J, Hoppenstaeed DA, et al. Pharmacology of argatroban[J]. Expert Rev Hematol, 2010, 3(5):527-539. DOI: 10.1517/13543784.8.5.625.
- [12] 曹芳芳, 张海涛, 冯雪, 等. 阿加曲班在肾脏替代治疗中应用的 Meta 分析[J]. 中国医学科学院学报. 2013, 35(6):667-671. DOI:10.3881/j.issn.1000-503X.2013.06.015.  
Cao FF, Zhang HT, Feng X, et al. Meta-analysis of the role of argatroban in renal replacement therapy[J]. Acta Acad Med Sin, 2013, 35(6): 667-671. DOI: 10.3881/j.issn.1000-503X.2013.06.015. (in Chinese)
- [13] 张子彦, 张宏卫. 阿加曲班研究进展[J]. 国际内科学杂志, 2007, 34(8):483-485.  
Zhang ZY, Zhang HW. Research progress of argatroban[J]. Int J Intern Med, 2007, 34(8):483-485. (in Chinese)
- [14] Matsuo T, Yameda T, Yamanashi T, et al. Anticoagulant therapy with MD805 of a hemodialysis patient with heparin induced thrombocytopenia[J]. Thromb Res, 1990, 58(6):663-666.
- [15] Nutescu EA, Shapiro NL, Chevalier A. New anticoagulant agents: direct thrombin inhibitors[J]. Cardiol Clin, 2008, 26(2):169-187. DOI:10.1016/j.jcc.2007.12.005.
- [16] Hantaga RR, Jerome WG, Hursting MJ. No effect of clotageor thrombolysis on argatroban's inhibition of thrombin[J]. Blood, 1998, 92(6):2064-2074.

(收稿日期:2019-03-07)

(本文编辑:彭芳)