

· 论 著 ·

DOI: 10.13498/j.cnki.chin.j.ecc.2021.02.05

比伐卢定在体外膜氧合抗凝中的有效性和安全性的 Meta 分析

通耀威,周旺涛,王于强,叶斯力·哈力木别克,宋云林

[摘要]:目的 评价比伐卢定在体外膜氧合(ECMO)抗凝中的有效性和安全性。方法 计算机检索 CNKI、PubMed 等数据库在 2020 年 9 月之前公开发表的相关文献,并对获得文献进行严格的筛选和质量评价,提取相关数据,采用 Rev Man 5.3 软件进行统计分析。结果 纳入九个研究,共计 551 人,其中比伐卢定组 215 人,肝素组 336 人。Meta 分析结果显示:与肝素相比,比伐卢定不能降低病死率($RR=1.01, 95\%CI:0.78\sim 1.2, P=0.96$),不能减少 ECMO 辅助时间($MD=-12.07, 95\%CI:-48.57\sim -24.39, P=0.52$),但可以减少显著出血事件发生率[$RR=0.38, 95\%CI(0.19, 0.73), P=0.004$],有减少患者血栓形成发生率($RR=0.61, 95\%CI:0.36\sim 1.02, P=0.06$)及 ECMO 管路干预发生率($RR=0.66, 95\%CI:0.42\sim 1.05, P=0.08$)的趋势。结论 比伐卢定在降低 ECMO 患者病死率及 ECMO 辅助时间方面,但并不优于肝素,在减少显著出血事件发生率方面,效果优于肝素;比伐卢定还可能会减少患者血栓形成和 ECMO 管路干预事件的发生。

[关键词]: 体外膜氧合;比伐卢定;肝素;抗凝;Meta 分析;血栓形成;出血

Efficacy and safety of bivalirudin in anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis

Tong Yaowei, Zhou Wangtao, Wang Yuqiang, Yesili Halimubieke, Song Yunlin

*Department of Intensive Care Unit, The First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumchi 830054, China**Corresponding author: Song Yunlin, Email:17929294@qq.com*

[Abstract]: Objective To evaluate the efficacy and safety of bivalirudin in anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). **Methods** Relevant studies published in CNKI, PubMed and other databases from inception up to September 2020 were systematically searched. Two reviewers strictly screened studies, extracted data, and assessed the methodological quality. Then, meta-analysis was performed by using RevMan 5.3 software. **Results** A total of 551 patients were involved in 9 studies, including 215 patients in the bivalirudin group and 336 patients in the heparin group. Compared with the heparin group, bivalirudin could not reduce the mortality of ECMO patients[relative risk (RR) = 1.01, 95% confidence interval (95%CI) (0.78, 1.2), $P=0.96$] or the duration of ECMO [mean difference (MD) = -12.07, 95%CI (-48.57, -24.93), $P=0.52$], but could reduce the incidence of major bleeding [RR=0.38, 95%CI (0.19, 0.73), $P=0.004$]. The incidence of thrombosis [RR=0.61, 95%CI (0.36, 1.02), $P=0.06$] and the incidence of ECMO circuit interventions [RR=0.66, 95%CI (0.42, 1.05), $P=0.08$] showed a decreasing tendency in bivalirudin group. **Conclusion** Bivalirudin is no better than heparin in reducing the duration of ECMO and the mortality, while it is better than heparin at reducing the incidence of major bleeding events. In addition, the use of bivalirudin in anticoagulation might also reduce the incidence of thrombosis and ECMO circuit interventions.

[Key words]: Extracorporeal membrane oxygenation; Bivalirudin; Heparin; Anticoagulation; Meta-analysis; Thrombosis; Bleeding

项目基金:新疆医科大学教育改革项目(YG2019096)

作者单位:830054 乌鲁木齐,新疆医科大学第一附属医院重症医学中心

通信作者:宋云林,Email: 17929294@qq.com

近年来,随着体外生命支持(extracorporeal life support, ECLS)技术的蓬勃发展,体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)被越来越多应用于严重心肺衰竭的患者^[1-2]。自 1990 年以来,ECMO 的使用在全球范围内增加了近 10 倍,截至

2020 年 7 月,ECMO 支持患者累计 133 371 例,生存率达 70%^[3],我国 ECMO 支持例数也呈猛增趋势^[4-5]。ECMO 体外循环的非生物表面刺激炎症和凝血级联反应的激活,需进行抗凝预防血栓形成^[6-7],而抗凝又会增加出血风险^[8],合理选用抗凝剂维持最佳抗凝治疗对患者预后至关重要。肝素具备起效快、成本低以及抗凝效果肯定等特点,是目前最常用的抗凝剂^[9],但可能导致肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)。比伐卢定作为新型直接抗凝血酶抑制剂,直接与凝血酶的活性位点结合,有更可预测的药代动力学,并且不会导致 HIT^[10]。尽管已有临床研究表现出了比伐卢定的优势,但对其与肝素在 ECMO 抗凝中的疗效是否存在明显差异尚不明确,本研究通过系统检索文献,对相关研究进行 Meta 分析,评价比伐卢定在 ECMO 抗凝中的有效性和安全性。

1 资料与方法

1.1 文献选择

1.1.1 纳入标准 ①研究对象:应用 ECMO 的患者;②研究设计类型:已公开发表的队列研究,语种限定为中文或英文,重复发表文献仅纳入数据最完整者;③干预措施:试验组仅采用比伐卢定,对照组仅采用肝素;④主要观察指标:病死率;次要观察指标:ECMO 辅助时间、显著出血事件发生率、患者血栓形成发生率和 ECMO 管路干预发生率。

1.1.2 排除标准 ①动物试验;②非队列研究,如病例报告、横断面研究等;③无法获取试验数据或重复发表的文献;④原始数据记录不完整以至于统计分析时无法转化且未能从作者处获得详细资料。

1.1.3 检索策略 根据 PICOS (Participants, Intervention/Comparison, Outcome, Study design) 原则以体外膜氧合、体外生命支持、比伐卢定等为检索词,检索中国知网、万方数据、维普、中国生物医学文献系统;以 extracorporeal membrane oxygenation、extracorporeal life support、bivalirudin 等为检索词,检索 PubMed 数据库、Embase、Cochrane 图书馆、Web of Science 平台等,截止至 2020 年 8 月 30 日。此外,在中国临床试验注册中心及美国临床试验注册中心也进行相关试验检索,并通过人工检索完成补充。本研究已在 PROSPERO 平台注册(注册号:CRD42020206572)。

1.2 文献筛选及数据提取

1.2.1 文献筛选 由两名研究员独立进行文献筛选,根据上述检索策略获取初检文献,浏览入选文献

后剔除重复文献,阅读题目及摘要后,剔除与本研究无关的文献,对可能符合纳入标准的文献通读全文后以确定是否纳入。如遇分歧,则与第三名研究员共同讨论解决。

1.2.2 数据提取 提取文献相关数据以数据库形式规范记录,所有筛选出的文献均用 Endnote X9 进行管理。如文献数据不全,联系原作者以获取相关数据。

1.3 文献质量评价

1.3.1 偏倚风险评估 采用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS) 进行方法学质量评估。量表按研究人群选择、组间可比性、结果等分别进行评价,评价方式采用了分级系统的半定量化原则,满分为 9 分,6 分以上为高质量文献。

1.3.2 异质性评估 纳入研究间的异质性评估采用 I^2 检验,当 $<50\%$ 时,表示研究试验间具有同质性,采用固定效应模型分析;当 $\geq 50\%$ 时,表示研究试验间具有异质性,通过敏感性分析,判断异质性来源,剔除具有异质性的研究结果后,再次采用固定效应模型分析。

1.3.3 报告偏倚评估 通过绘制漏斗图进行报告偏倚评估。通过漏斗图中的不对称性验证可能存在的报告偏倚。

1.4 统计学分析 采用 Rev Man 5.3 软件对文献数据进行 Meta 分析。对二分类变量采用 Mantel-Haenszel 法获取风险比(risk ratio, RR) 及 95% 可信区间(credibility interval, CI);对连续性变量采用逆方差法获取均数差(mean difference, MD) 及 95% CI;检验水准为 $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索结果 根据检索策略初步检索共获得文献 297 篇,剔除重复文献 84 篇,排除 130 篇综述、系统评价和个案报告;阅读摘要,排除 70 篇动物实验、研究内容不吻合、干预措施/对照措施不一致或无法获取数据的文献,排除 2 篇研究方法不吻合和结局指标不一致及 2 篇阅读全文数据记录不全的文献,最终纳入 9 篇文献^[11-19]。

2.2 纳入文献基本特征及质量评价 共纳入 9 篇研究文献^[11-19],均为回顾性队列研究,共 551 例,其中试验组 215 例,对照组 336 例。纳入研究的临床结局指标有:①病死率;②ECMO 辅助时间;③显著出血事件发生率;④患者血栓形成发生率;⑤ECMO 管路干预发生率。5 个临床结局指标全部涵盖的文献有 6 篇^[11-13,17-19],文献[14]指标有①②④⑤、文

献[15]有②⑤、文献[16]有②。纳入的 9 篇研究在文献质量评价量表(Newcastle-Ottawa scale, NOS)的评分中有 6 篇 NOS 评分为 8 分^[11-16], 3 篇 NOS 评分为 7 分^[17-19], 文献方法学质量较高。

2.3 统计分析结果

2.3.1 病死率 共有 7 项研究^[11-14, 17-19]比较了两组的病死率, 其中比伐卢定组共 148 例, 肝素组共 194 例, 各研究间无明显统计学异质性($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应进行合并分析, 结果表明两组间差异无统计学意义($RR = 1.01$, 95%CI 为 0.78~1.29, $P = 0.96$)。因此, 与肝素相比, 应用比伐卢定抗凝不能降低 ECMO 患者病死率。

2.3.2 ECMO 辅助时间 共有 9 项研究^[11-19]比较了两组的 ECMO 辅助时间, 但只有 3 项研究^[11, 13, 16]给出均值和标准差, 其中比伐卢定组共 67 例, 肝素组共 136 例, 各研究间存在异质性($P = 0.07$, $I^2 = 62\%$), 排除 1 项可能存在发表偏倚的研究^[11]后, 各研究间无明显统计学异质性($P = 0.76$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应进行合并分析(MD = -12.07, 95%CI 为 -48.57~24.39, $P = 0.52$)。因此, 与肝素相比, 应用比伐卢定抗凝不能减少 ECMO 辅助时间。

2.3.3 显著出血事件发生率 共有 6 项研究^[11-13, 17-19]比较了两组的显著出血事件发生率, 其中比伐卢定组共 116 例, 肝素组共 129 例, 各研究间存在异质性($P = 0.04$, $I^2 = 56\%$), 排除 1 项可能存在发表偏倚的研究^[13]后, 各研究间无明显统计学异质性($P = 0.72$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应进行合并分析($RR = 0.38$, 95%CI 为 0.19~0.73, $P = 0.004$)。因此, 与肝素相比, 应用比伐卢定抗凝可以减少 ECMO 患者显著出血事件发生率。

2.3.4 患者血栓形成发生率 共有 7 项研究^[11-14, 17-19]比较了两组的血栓形成发生率, 其中比伐卢定组共 149 例, 肝素组共 195 例, 各研究间无明显统计学异质性($P = 0.86$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应进行合并分析($RR = 0.61$, 95%CI 为 0.36~1.02, $P = 0.06$)。提示与肝素组相比, 应用比伐卢定抗凝有减少 ECMO 患者血栓形成发生率的趋势。

2.3.5 ECMO 管路干预发生率 共有 8 项研究^[11-15, 17-19]比较了两组的 ECMO 管路干预发生率, 其中比伐卢定组共 205 例, 肝素组共 236 例, 各研究间无明显统计学异质性($P = 0.93$, $I^2 = 0\%$), 采用固定效应进行合并分析($RR = 0.66$, 95%CI 为 0.42~1.05, $P = 0.08$)。提示与肝素相比, 应用比伐卢定抗凝有减少 ECMO 管路干预发生率的趋势。

2.3.6 敏感性分析 对病死率、患者血栓形成发生

率、ECMO 管路干预发生率分析的文献分别进行敏感性分析, 无任何一篇文献对各自 Meta 分析结果造成较大影响, 各研究间同质性较好。对 ECMO 辅助时间的文献进行敏感性分析, 文献^[11]对结果造成较大影响; 对显著出血事件发生率的文献进行敏感性分析, 文献^[13]对结果造成较大影响, 剔除具有异质性的研究后, 采用固定效应进行 Meta 分析。

2.3.7 发表偏倚 漏斗图分析显示, 有关病死率、患者血栓形成发生率和 ECMO 管路干预发生率的研究未发现明显发表偏倚; 有关 ECMO 辅助时间和显著出血事件发生率的研究各有一项^[11, 13]可能存在发表偏倚。见图 1。

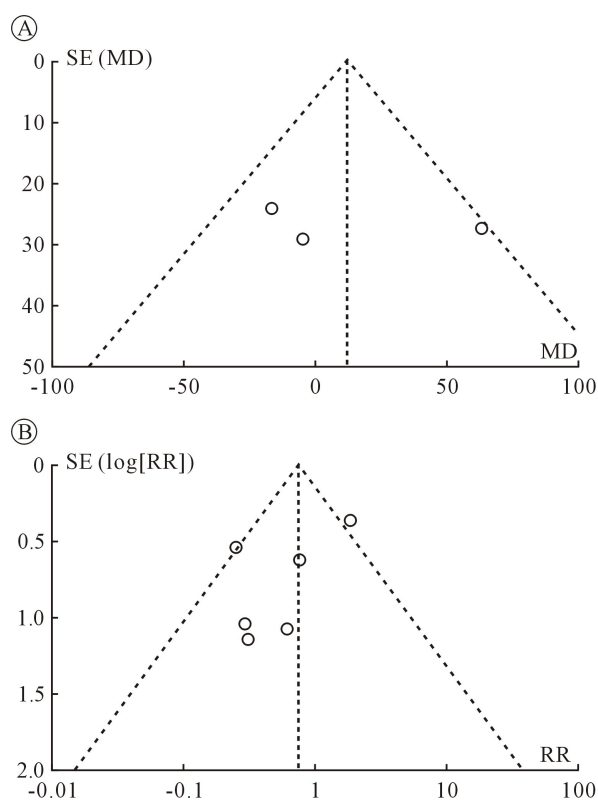


图 1 比伐卢定在 ECMO 抗凝中的有效性和安全性 Meta 分析的纳入文献发表偏倚漏斗图
注:A:ECMO 辅助时间;B:显著出血事件发生率

3 讨论

ECMO 辅助期间血液处于持续高凝状态, 易造成血栓栓塞, 发生率高达 20%, 但抗凝又会增加出血风险^[8], 如何平衡出血与凝血仍是目前研究的重点与难点。肝素是目前首选的抗凝剂, 但会导致 HIT 以及潜在威胁生命的免疫紊乱, 其特征是血小板计数下降或肝素诱导的血小板减少伴血栓形成综合征 (heparin-induced thrombocytopenia with throm-

bosis syndrome, HIT)^[20]。血小板减少是 ECMO 患者发生出血并发症的最常见诱因,与预后不良有关^[21]。研究发现^[22],接受 ECMO 患者使用肝素抗凝, HIT 发生率为 6.4% (19/298), 其中 89.5% (17/19) 发生血栓事件。此外,肝素需与抗凝血酶Ⅲ (antithrombin Ⅲ, ATⅢ) 形成复合物发挥抗凝作用, 会因体内 ATⅢ水平不足而产生肝素抵抗。比伐卢定是一种直接凝血酶抑制剂, 相比于肝素的优点: ①可直接与血液循环中的凝血酶以及与凝块结合的凝血酶结合, 抗凝效果更佳; ②抗凝效应是独立的抗凝血酶, 允许更一致和可预测的效应, 并且不受抗凝血酶的快速消耗或合成减少影响; ③不与血小板因子 4 结合, 避免 HIT; ④半衰期更短, 主要通过蛋白水解代谢。比伐卢定已被推荐用于经皮冠状动脉介入/血管成形术以及心脏手术的 HIT/HITT 患者术中抗凝^[23]。Zhong 等^[24]报道了我国首例应用比伐卢定进行 ECMO 抗凝并成功撤机的 HIT 患者, 系统评价结果显示, 比伐卢定是应用 ECMO 的 HIT 患者抗凝的最佳选择。随着应用范围的不断扩大, 比伐卢定正在成为一种合理、安全的替代方案, 本研究中主要针对比伐卢定在 ECMO 抗凝中的有效性和安全性进行 Meta 分析, 以期为该药物的临床应用提供有效证据。

本次 Meta 分析显示, 应用比伐卢定进行 ECMO 抗凝对患者病死率的影响与肝素相比差异无统计学意义。可能原因: 首先, 截至目前, 比伐卢定用于 ECMO 抗凝尚无统一的剂量及用法推荐, 也没有统一的监测指标及标准, 纳入的研究中存在较大差异。未来研究中需对比伐卢定初始剂量和随后剂量调整用法以及监测指标和标准给予规范。其次, 随着 ECLS 技术的不断发展, ECMO 的应用指征也在拓宽, 不同时期、不同地区可能存在差异, 应在循环和/或呼吸衰竭造成多器官损伤之前及时启用, 目前仍需严谨的前瞻性研究进一步明确。再者, ECMO 作为生命支持的“终极武器”, 患者病情往往极为危重, 病死率高, 其预后受多种因素影响, 各中心对于 ECMO 的运用及管理、并发症的防治等临床诊治水平的差异也可能导致病死率不同。

本次 Meta 分析显示, 两组 ECMO 辅助时间差异无统计学意义, 去除可能存在发表偏倚的 1 项研究后, 结果仍是如此。可能原因: 首先, 尽管比伐卢定相比于肝素有理论上的药效学优势, 但纳入的 2 项研究中, 患者出血及血栓形成并发症发生率并无明显差异, 而 ECMO 辅助时间又受多种因素影响, 还需前瞻性、多中心随机试验进一步明确。其次, 目

前 ECMO 患者并没有统一的撤机时机和指征^[25], 应在患者自身心肺功能基本恢复时尽早撤机, 各中心之间的评估标准尚无规范。

本次 Meta 分析显示, 两组患者显著出血发生率差异无统计学意义, 去除可能存在发表偏倚的 1 项研究后, 与肝素组相比, 比伐卢定可以减少 ECMO 患者显著出血事件发生率。可能原因: 首先, 纳入研究中, 肝素组在启用 ECMO 后血小板计数呈下降趋势, 可能与非免疫介导的血小板减少症有关, 导致出血风险增加, 而比伐卢定组血小板计数并无明显下降。其次, 比伐卢定具有更短的半衰期, 更为稳定地药代动力学特征, 能够更好的维持凝血监测指标在治疗范围, 而肝素组剂量调整频率更高, 这可能与更高的出血风险相关。

本次 Meta 分析显示, 相比于肝素, 比伐卢定有减少患者血栓形成以及 ECMO 管路干预发生率的趋势。可能原因: 首先, 比伐卢定能够同时抑制游离和结合形式的凝血酶, 抗凝效率更高。其次, 比伐卢定表现出更为稳定地药效学, 治疗性部分活化凝血活酶时间占比更高, 而肝素组在很大程度上低于治疗值, 可能有更高的血栓形成风险。再者, 肝素对凝血因子和血小板的消耗会导致消耗性凝血病, 对凝血酶的抑制不足可能会产生血管内和血管外血栓。此外, 由于体积分布增加, 体外回路对药物的药代动力学有影响, 药物在回路不同部件上的吸附通常难以估计, 增加了药代动力学参数的复杂性, 需要连续剂量滴定^[26], 半衰期更短以及药效学更稳定也可能是比伐卢定组 ECMO 管路干预发生率更低的原因。

本研究的局限性: ①纳入研究均为单中心回顾性队列研究, 且样本量较小, 缺乏多中心大样本设计良好的随机对照试验。②各研究的异质性可能由于临床中心资源、应用 ECMO 指征、ECMO 团队管理经验以及比伐卢定的给药剂量、抗凝治疗的目标参数等存在差异所致。③纳入研究中, 仅 2 项研究对患者进行随机分配, 其余研究中应用肝素或比伐卢定均由患者病情及医师决定, 可能导致偏倚, 对结果造成影响。

总之, 本研究表明比伐卢定并不能降低 ECMO 患者病死率, 不能减少 ECMO 辅助时间, 但可以显著减少出血事件的发生率。此外, 还可能会减少患者血栓形成发生率以及 ECMO 管路干预发生率, 需前瞻性研究以明确比伐卢定对 ECMO 患者的潜在益处。

参考文献:

- [1] Karagiannidis C, Brodie D, Strassmann S, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation; evolving epidemiology and mortality [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(5): 889-896.
- [2] Brodie D, Vincent JL, Brochard LJ, *et al*. Research in Extracorporeal Life support; A call to action [J]. *Chest*, 2018, 153(4): 788-791.
- [3] Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Registry report [R/OL]. (2020) [2020-10-16]. <https://www.else.org/Registry/Statistics/InternationalSummary.aspx>
- [4] 李呈龙, 侯晓彤, 黑飞龙, 等. 2018 中国体外生命支持情况调查分析 [J]. *中华医学杂志*, 2019, 99(24): 1911-1915.
- [5] 中国生物医学工程学会体外循环分会. 2019 年中国心外科手术和体外循环数据白皮书 [J]. *中国体外循环杂志*, 2020, 18(4): 193-196.
- [6] Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, *et al*. Adult extracorporeal membrane oxygenation; an international survey of transfusion and anticoagulation techniques [J]. *Vox Sang*, 2017, 112(5): 443-452.
- [7] Murphy DA, Hockings LE, Andrews RK, *et al*. Extracorporeal membrane oxygenation - hemostatic complications [J]. *Transfus Med Rev*, 2015, 29(2): 90-101.
- [8] Mandawat A, Rao SV. Percutaneous mechanical circulatory support devices in cardiogenic shock [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017, 10(5): e004337.
- [9] 中国医师协会体外生命支持专业委员会. 成人体外膜氧合循环辅助专家共识 [J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(12): 886-894.
- [10] Burstein B, Wieruszewski PM, Zhao YJ, *et al*. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation [J]. *World J Crit Care Med*, 2019, 8(6): 87-98.
- [11] Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, *et al*. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Crit Care*, 2011, 15(6): R275.
- [12] 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.
- [13] Berei TJ, Lillyblad MP, Wilson KJ, *et al*. Evaluation of systemic heparin versus bivalirudin in adult patients supported by extracorporeal membrane oxygenation [J]. *ASAIO J*, 2018, 64(5): 623-629.
- [14] Bohman JK, Yi L, Seelhammer T. Observational Case-Control Comparison of Bivalirudin Versus Heparin Anticoagulation for Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation (ECMO) [J]. *Am J Respir Crit Care Med*, 2018, 197:A5114. www.atsjournals.org
- [15] Ryan M Rivosecchi, Melissa Grayson, Penny L Sappington. Comparison of bivalirudin versus heparin-based anticoagulation for extracorporeal membrane oxygenation [C]. *ASAIO Journal*, 2018, September 13-16; 22.
- [16] 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.
- [17] 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.
- [18] Schill MR, Douds MT, Burns EL, *et al*. Is anticoagulation with bivalirudin comparable to heparin for pediatric extracorporeal life support? results from a high-volume center [J]. *Artif Organs*, 2020. [Epub ahead of print].
- [19] Hamzah M, Jarden AM, 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.
- [20] Lee GM, Arepally GM. Heparin-induced thrombocytopenia [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2013, 2013: 668-674.
- [21] Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, *et al*. Platelets and extracorporeal membrane oxygenation in adult patients; a systematic review and meta-analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2020, 46(6): 1154-1169.
- [22] Arachchillage DRJ, Laffan M, Khanna S, *et al*. Frequency of thrombocytopenia and heparin-induced thrombocytopenia in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation compared with cardiopulmonary bypass and the limited sensitivity of pretest probability score [J]. *Crit Care Med*, 2020, 48(5): e371-e379.
- [23] Shore-Lesserson L, Baker RA, Ferraris V, *et al*. STS/SCA/AMSECT clinical practice guidelines; anticoagulation during cardiopulmonary bypass [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2018, 50(1): 5-18.
- [24] 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.
- [25] Lüsebrink E, Stremmel C, Stark K, *et al*. Update on weaning from veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(4): 992.
- [26] Kato C, Oakes M, Kim M, *et al*. Anticoagulation strategies in extracorporeal circulatory devices in adult populations [J]. *Eur J Haematol*, 2020. [Epub ahead of print].

(收稿日期:2020-10-19)

(修订日期:2020-11-18)