[6] 申昆玲, 邓力, 李云珠, 等. 支气管舒张剂在儿童呼吸道常见疾病中应用的专家共识[J]. 临床儿科杂志, 2015, 33(4): 373-377.
[7] 张镭, 谭玲, 陆进. 超说明书用药专家共识[J]. 药物不良反应杂志, 2015, 17(2): 101-103.
[8] 申昆玲, 张国成, 尚云晓, 等. 重组人干扰素-α1β 在儿科的临床应用专家共识[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2015, 30(16): 1214-1219.
[9] HARTLING L, BIALY L M, VANDERMEER B, et al. Epinephrine for bronchiolitis [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 15(6): CD003123.
[10] BJORNSON C, RUSSELL K F, VANDERMEER B, et al. Nebulized epinephrine for croup in children [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2011, 16(2): CD006619.
[11] 月钮, 朱晓东, 陆国平. 儿童雾化吸入技术[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2018, 33(6): 415-418.
[12] 杜平. 我院门诊儿科糖皮质激素合理使用情况分析[J]. 海峡药学, 2017, 29(8): 237-238.
[13] 胡雪, 张月明, 陈秋燃, 等. 我院儿科急诊处方雾化吸入型糖皮质激素用药分析[J]. 儿科药学杂志, 2019, 25(5): 32-35.
[14] IKEDA T, ANISUZZAMAN A S, YOSHIKI H, et al. Regional quantification of muscarinic acetylcholine receptors and β-adrenoceptors in human airways [J]. Br J Pharmacol, 2012, 166(6): 1804-1814.
[15] 中华人民共和国政策法规司. 中华人民共和国医师法: 中华人民共和国主席令(第 94 号)[EB/OL]. (2021-08-20). http://scjgj.yibin.gov.cn/ sy/xxgk/zcwj/202108/t202108231633851.html.
[16] 刘鉴峰, 刘金刚, 褚丽萍, 等. 雾化吸入干扰素 α1b 在兔体内的分布及代谢途径[J]. 医药导报, 2013, 32(1): 1-5.
[17] 尚云晓, 黄英, 刘恩梅, 等. 雾化吸入重组人干扰素 α1b 治疗小儿急性毛细支气管炎多中心研究[J]. 中国实用儿科杂志, 2014, 29(11): 840-844.
[18] 靳秀红, 汤昱, 梁利红, 等. 重组人干扰素 α1b 不同给药方式治疗儿童病毒性肺炎的临床观察[J]. 中国药房, 2014, 25(28): 2607-2610.
[19] 《中国国家处方集》编委会. 中国国家处方集: 化学药品与生物制品卷(儿童版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 415.
[20] 申昆玲, 洪建国, 于广坤, 等. 儿童雾化中心管理指南[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 22.
[21] 金小宁, 李杨, 吴汴汴, 等. 肾上腺素联合布地奈德雾化吸入对小儿急性喉炎的疗效分析[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(4): 475-478.
[22] 林睦祥, 周健铖, 李尚珠. 肾上腺素联合普米克令舒雾化吸入治疗小儿急性喉炎疗效观察[J]. 临床合理用药杂志, 2020, 13(6): 68-69.
[23] 陈学锋, 伍雄英. 小儿急性感染性喉炎应用布地奈德和盐酸肾上腺素雾化吸入联合治疗对时间指标和疗效影响[J]. 北方药学, 2020, 17(6): 30-31.
[24] PAMECHA P, MANDOR S A. Randomized controlled trial of nebulized epinephrine versus nebulized hypertonic saline in infants with acute bronchiolitis [J]. International journal of contemporary pediatrics, 2021, 8(7): 1176.

(编辑:邓境)
(收稿日期:2022-08-21 修回日期:2022-09-15)

doi:10.13407/j.cnki.jpp.1672-108X.2024.01.012

· 论著 ·

比伐卢定与肝素用于儿童及青少年体外膜肺氧合抗凝的有效性与安全性比较的 Meta 分析

常媛媛[1],杨芳媛[2],冯皓轩[3](1.西安医学院第一附属医院,西安 710082;2.宝鸡市中心医院,陕西宝鸡 721000;3.西安交通大学附属红会医院,西安 710000)

[摘要]**目的**:系统评价比伐卢定与肝素用于儿童及青少年体外膜肺氧合(ECMO)抗凝的有效性与安全性。**方法**:计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、EMBase、万方、中国知网(CNKI)及维普(VIP)等数据库,搜集有关比伐卢定与肝素用于儿童及青少年 ECMO 抗凝的临床研究,检索时限均为建库至 2022 年 9 月 5 日,由 2 名研究者独立筛选文献、提取资料并采用纽卡斯尔-渥太华量表(NOS)对纳入文献进行质量评估,采用 Rev Man 5.4 软件进行 Meta 分析。**结果**:共纳入 6 篇回顾性队列研究,包括 246 例患儿。Meta 分析结果显示,与肝素比较,比伐卢定显著降低儿童及青少年 ECMO 抗凝患儿的出血事件(RR=0.30,95%CI 0.15~0.64,P=0.002)及卒中率(RR=0.39,95%CI 0.18~0.84,P=0.02),但病死率(RR=0.95,95%CI 0.70~1.28)、血栓形成发生率(RR=0.94,95%CI 0.34~2.61)、ECMO 管路干预发生率(RR=1.08,95%CI 0.53~2.19)、生存率(RR=1.16,95%CI 0.90~1.49)比较差异均无统计学意义。**结论**:比伐卢定可以显著降低儿童及青少年 ECMO 抗凝患儿的出血事件和卒中率,在改善病死率、血栓形成发生率、ECMO 管路干预发生率、生存率方面优势不明显。由于纳入的研究均为回顾性队列研究,因此本 Meta 分析的证据水平较低,不可避免存在异质性,迫切需要更高质量的随机双盲对照研究予以验证。

[关键词]体外膜肺氧合;比伐卢定;肝素;抗凝;儿童;青少年;Meta 分析
[中图分类号]R720.5 [文献标识码]A [文章编号]1672-108X(2024)01-0045-06

作者简介:常媛媛(1992.02-),女,硕士,主管药师,主要从事抗凝药物基础与临床研究,E-mail: changwyy@126.com。
通信作者:冯皓轩(1991.02-),男,硕士,医师,主要从事骨科临床工作,E-mail: fenghaoxuan0102@163.com。

Meta-Analysis on Efficacy and Safety of Bivalirudin and Heparin for Anticoagulation in Extracorporeal Membrane Oxygenation in Children and Adolescents

Chang Yuanyuan[1], Yang Fangyuan[2], Feng Haoxuan[3] (1. *The First Affiliated Hospital of Xi' an Medical University, Xi' an* 710082, *China*; 2. *Baoji Central Hospital, Shaanxi Baoji* 721000, *China*; 3. *Honghui Hospital Affiliated to Xi' an Jiaotong University, Xi' an* 710000, *China*)

[**Abstract**] **Objective**: To systematically evaluate the efficacy and safety of bivalirudin and heparin for anticoagulation in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in children and adolescents. **Methods**: PubMed, the Cochrane Library, EMBase, Wanfang, CNKI and VIP databases were retrieved for collecting clinical studies of bivalirudin and heparin for anticoagulation in ECMO in children and adolescents. The retrieval time was from the establishment of the database to Sept. 5th, 2022. Two researchers independently screened literature, extracted data, and assessed the quality of included studies through the Newcastle-Ottawa Scale (NOS), and Meta-analysis was performed through Rev Man 5.4 software. **Results**: Six retrospective cohort studies including 246 patients were enrolled. Meta-analysis results indicated that compared with heparin, bivalirudin significantly reduced bleeding events (RR = 0.30, 95% CI from 0.15 to 0.64, P = 0.002) and stroke rates (RR = 0.39, 95% CI from 0.18 to 0.84, P = 0.02) in children and adolescents undergoing ECMO for anticoagulation, yet there were no statistically significant differences in mortality rate (RR = 0.95, 95% CI from 0.70 to 1.28), incidence of thrombosis (RR = 0.94, 95% CI from 0.34 to 2.61), circuit intervention rate of ECMO (RR = 1.08, 95% CI from 0.53 to 2.19), and survival rate (RR = 1.16, 95% CI from 0.90 to 1.49). **Conclusion**: Bivalirudin significantly reduces bleeding events and stroke rates in children and adolescents undergoing ECMO, yet the advantages in improving mortality rate, incidence of thrombosis, circuit intervention rate of ECMO and survival rate are not evident. As the included studies were retrospective cohort studies, the evidence level of the Meta-analysis is relatively low, inevitably leading to heterogeneity. Further high-quality randomized double-blind controlled studies are urgently needed for validation.

[**Keywords**] extracorporeal membrane oxygenation; bivalirudin; heparin; anticoagulation; children; adolescents; Meta-analysis

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane pulmonary oxygenation, ECMO)是治疗心源性休克、呼吸衰竭、严重败血症等的一种重要的体外生命支持系统[1-3]。体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization, ELSO)报告称,自 1990 年以来,ECMO 累计实施 154 106 次,其中新生儿和儿童分别占 29.4% 和 20.1%[4]。Dalton H J 等[5]研究显示,高达 70.2%的新生儿和儿童 ECMO 患者出现颅内出血,37.5%的患者发生电路血栓和脑梗死并发症。在体外循环中,暴露于外源性表面导致血液凝固的激活[6]。因此,在 ECMO 治疗过程中,为保持电路畅通,预防血栓形成,抗血栓治疗是必要的,同时最大限度地减少出血风险。

肝素通过与抗凝血酶Ⅲ结合使凝血酶失活,具有成本低、易于监测、和鱼精蛋白可逆性结合的特点,是 ECMO 患者应用最广泛的抗凝剂[7-8]。然而,新生儿或危重儿童患者的抗凝血酶浓度通常较低,可影响肝素的抗凝活性[9]。此外,肝素可导致肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)和肝素耐药,前者是一种危及生命的并发症,在接受治疗剂量肝素的患者中 0.3%~2.6%发生 HIT[10-12]。比伐卢定是一种人工合成的直接凝血酶抑制剂,与凝血酶活性位点可逆结合,且不与其他血浆蛋白结合,因此其活性可预测。目前被批准用于接受经皮冠状动脉介入治疗(percutaneous coronary intervention, PCI)的患者[13],或具有 HIT 高风险以及肝素诱导血小板减少伴血栓综合征(heparin-induce thrombcytopenia with thromosis syndrome, HITTS)的患者。其半衰期(25 min)明显短于普通肝素,过量使用时持续时间短,能有效地限制出血扩大[1]。尽管 ELSO 指南推荐 ECMO 期间使用抗凝剂,但具体药物的选择仍存在争议[4]。因此,本研究旨在通过 Meta 分析比较肝素和比伐卢定的有效性和安全性,从而为儿童及青少年 ECMO 抗凝治疗提供依据。

1　资料与方法

1.1　纳入标准与排除标准

1.1.1　研究类型　随机对照试验、队列研究、观察性研究。

1.1.2　研究对象　年龄≤18 岁接受 ECMO 治疗的儿童及青少年。

1.1.3　干预措施　试验组使用比伐卢定抗凝,对照组使用肝素抗凝。

1.1.4　结局指标　有效性指标:病死率、血栓形成发生率、ECMO 管路干预发生率、卒中发生率、生存率;安全性指标:显著出血事件发生率。研究涉及以上任一项即可纳入。

1.1.5　排除标准　(1)综述、病例报告、系统评价以及无法获得全文的文献;(2)临床资料不完整的研究,无法提取原始数据文献;(3)重复发表的文献;(4)非中、英文文献。

1.2　文献检索策略

计算机检索 PubMed、the Cochrane Library、EMBase、万方、中国知网(CNKI)及维普(VIP)等数据库,搜集有关比伐卢定与肝素用于儿童及青少年 ECMO 抗凝的临床研究,检索时间从各数据库建库至 2022 年 9 月 5 日。中文检索词包括“比伐卢定”“肝素”“体外膜肺氧合”“体外生命支持”“ECMO”;英文检索词包括“extracorporeal

membrane oxygenation”“ECMO”“bivalirudin”“heparin”。

1.3 纳入研究的数据提取及质量评估

由 2 名研究人员按照纳入标准与排除标准独立地筛选文献、提取数据并交叉核对，如果意见不一致，通过与第 3 名研究者讨论解决。资料提取主要内容包括第一作者、出版时间、国家、研究类型、样本量、年龄、性别、干预措施的具体细节、ECMO 类型、ECMO 持续时间、激活全血凝固时间（ACT）和活化部分凝血活酶时间（APTT）范围、结局指标及结果数据。由 2 位研究者分别采用纽卡斯尔渥太华（Newcastle-Ottawa，NOS）量表对文献进行质量评估，包括研究人群选择、可比性、结局评价，共 9 分。NOS 评分为 1~3 分、4~6 分、7~9 分时分别代表低、中、高质量研究[14]。

1.4 统计学方法

使用 Rev Man 5.4 进行 Meta 分析。采用 Mantel-Haenszel 法计算风险比（RR）和 95%CI。采用 I^2 检验和 Q 检验评价各研究结果间的异质性，如 $I^2>50\%$ 且 $P\leqslant 0.10$ 时，各研究间存在统计学异质性，采用随机效应模型；如 $I^2\leqslant 50\%$ 或 $P>0.10$ 时，表示各研究间异质性小，采用固定效应模型。$P<0.05$ 为差异有统计学意义。将纳入的研究逐项剔除进行敏感性分析，以判断研究结果的稳定性。发表偏倚通过绘制漏斗图和 Begg’s 及 Egger’s 检验进行评估。

2 结果

2.1 文献检索结果

初检共获得文献 356 篇，其中英文文献 325 篇，中文文献 31 篇。去除重复文献 140 篇，阅读题目和摘要排除 151 篇，精读全文后排除 59 篇，最终纳入研究 6 篇，检索流程见图 1。

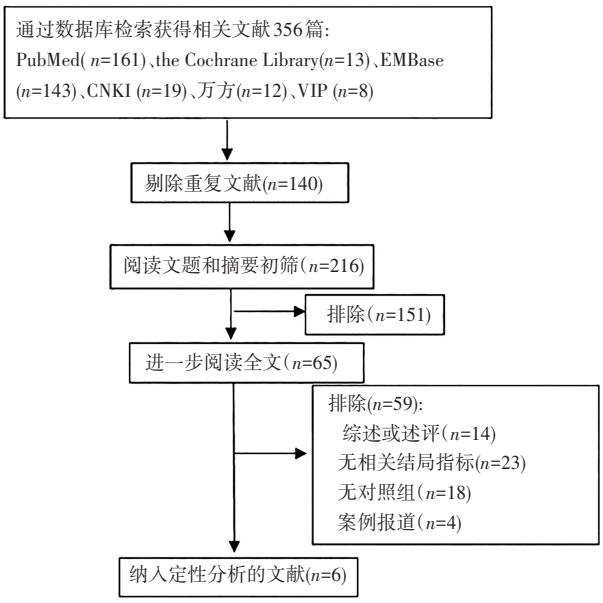


图 1 文献筛选流程

2.2 纳入研究的基本特征及质量评价

共纳入 6 篇文献[15-20]，均为回顾性队列研究，共 246 例患者，其中比伐卢定组 85 例，肝素组 161 例，均为英文文献（5 篇来自美国，1 篇来自意大利）。NOS 质量评价结果显示，1 篇文献为中等质量[20]（评分 6 分），其余文献均为高质量[15-19]（评分 7~8 分）。纳入研究的基本特征见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征

作者及发表年份	干预措施		监测指标		样本量/例（T/C）	ECMO 类型（VA/VV）/例	年龄		男性/例（T/C）	ECMO 持续时间/h（T/C）
	T	C	T	C			T	C		
Ranucci M,等[15]2011	0.03~0.05 μg/(kg·h)	5~10 IU/(kg·h)	ACT 160~180 s,APTT 50~80 s	ACT 160~180 s,APTT 50~80 s	5/5	0/10	13.9 岁	13.9 岁	-	142.8/80.0
Hamzah M,等[16]2020	0.15~0.30 mg/(kg·h)，根据肌酐清除率	30~50 U/(kg·h)	APTT 58~78 s	ACT 180~200 s,APTT 60~80 s,抗 Xa 0.3~0.7 IU/mL	16/16	29/3	31 个月	59 个月	6/8	98.8/114.0
Seelhammer T G,等[17]2021	0.02~0.15 mg/(kg·h)，根据肌酐清除率和是否行 CRRT	15~20 U/(kg·h)	APTT 60~80 s	ACT 180~220 s,APTT 60~90 s	24/65	81/8	1~17 岁	1~17 岁	13/35	127.2/172.8
Machado D S,等[18]2021	0.01~0.30 mg/(kg·h)	0.01~0.30 mg/(kg·h)	-	-	18/14	30/1	36 个月	39.8 个月	7/9	166.6/154.8
Schill M R,等[19]2021	0.075~0.150 mg/(kg·h)，根据肌酐清除率和是否行 CRRT	20 U/(kg·h)	APTT 60~95 s，存在循环凝血时，提高 APTT 值，有出血的情况下降低	抗 Xa 0.3~0.7 IU/mL，抗 Xa 0.3~0.5 IU/mL（高出血风险）	14/34	32/16	5.0 个月	16.3 个月	-	264.0/79.2
Kaushik S,等[20]2021	0.5 mg/(kg·h)	10~20 U/(kg·h)	ACT 180~200 s,APTT 60~90 s	ACT 200~240 s,APTT 60~90 s	8/27	31/4	0.6 个月	4.0 个月	3/15	288/144

注：T 为比伐卢定治疗组，C 为肝素对照组，CRRT 为连续性肾脏替代治疗，V-V 为静脉到静脉，V-A 为静脉到动脉

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 病死率 6 项研究[15-20]报道了病死率（比伐卢定组 84 例，对照组 160 例）。各研究间无统计学异质性（$P=0.21$，$I^2=30\%$），采用固定效应模型进行效应分析，结果显示，比伐卢定组病死率与对照组比较差异无统计学意义（RR=0.95，95% CI 0.70~1.28，$P=0.72$）。见图 2。

2.3.2 血栓形成发生率 6 项研究[15-20]报道了血栓形成发生率。各研究间存在异质性（$P=0.006$，$I^2=69\%$），采用随机效应模型进行效应分析，结果显示，比伐卢定组血栓形成发生率与对照组比较差异无统计学意义（RR=0.94，95%CI 0.34~2.61，$P=0.91$）。见图 3。

2.3.3 ECMO 管路干预发生率 4 项研究[16-18,20]报道了 ECMO 管路干预发生率（比伐卢定组 66 例，对照组 122 例）。各研究间无统计学异质性（$P=0.38$，$I^2=1\%$），采用固定效应模型进行效应分析，结果显示，比伐卢定组

ECMO 管路干预发生率与对照组比较差异无统计学意义（RR = 1.08，95% CI 0.53 ~ 2.19，P = 0.84）。见图 4。

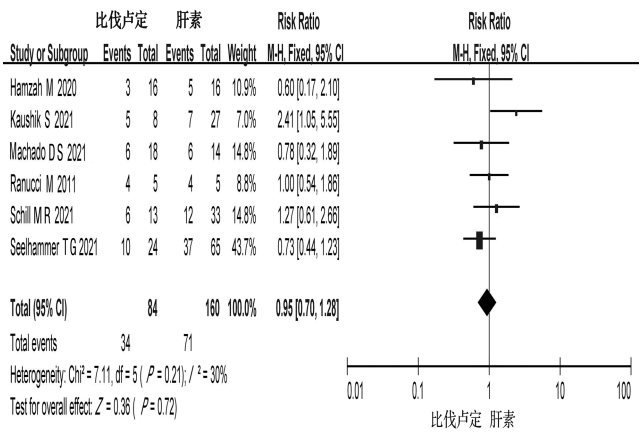


图 2　两组患儿病死率的 Meta 分析森林图

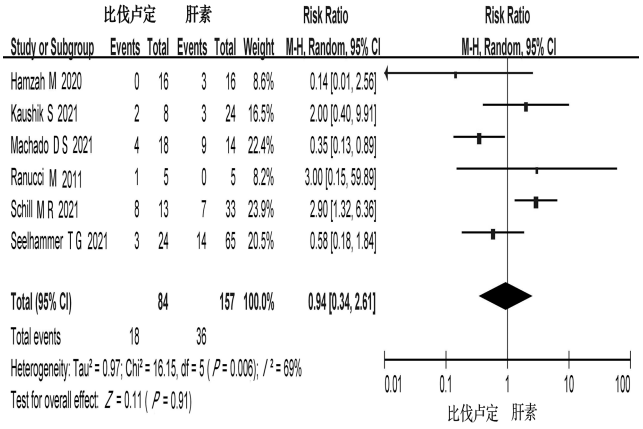


图 3　两组患儿血栓形成发生率的 Meta 分析森林图

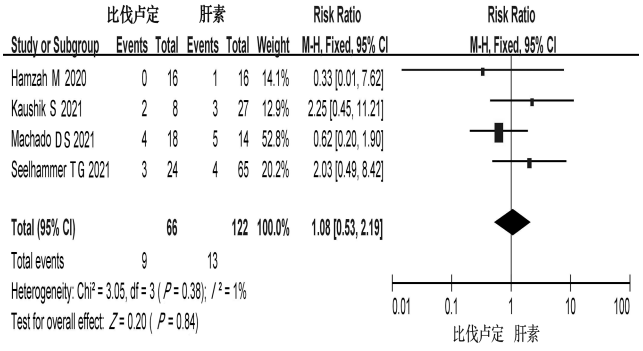


图 4　两组患儿 ECMO 管路干预发生率的 Meta 分析森林图

2.3.4　卒中发生率　4 项研究[16-19]报道了卒中发生率（比伐卢定组 72 例，对照组 129 例）。各研究间无统计学异质性（P = 0.43，I^2 = 0%），采用固定效应模型进行效应分析，结果显示，比伐卢定组卒中发生率显著低于对照组，差异有统计学意义（RR = 0.39，95% CI 0.18 ~ 0.84，P = 0.02）。见图 5。

2.3.5　生存率　3 项研究[16,18-19]报道了生存率（比伐卢定组 48 例，对照组 63 例）。各研究间无统计学异质性（P = 0.24，I^2 = 31%），采用固定效应模型进行效应分析，结果显示，比伐卢定组生存率与对照组比较差异无统计学意义（RR = 1.16，95% CI 0.90 ~ 1.49，P = 0.27）。见图 6。

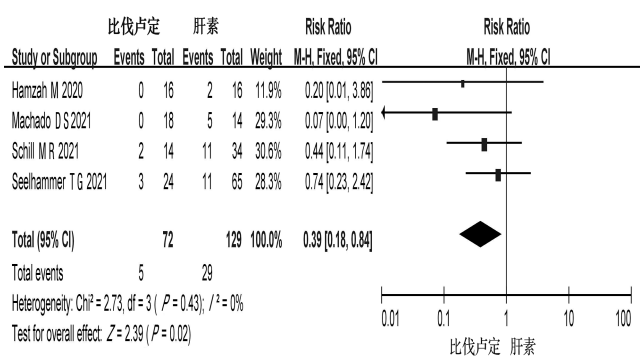


图 5　两组患儿卒中发生率的 Meta 分析森林图

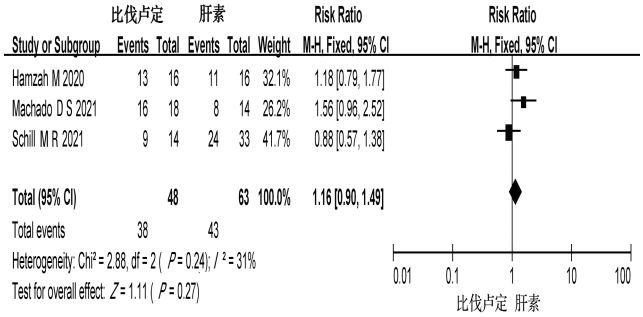


图 6　两组患儿生存率的 Meta 分析森林图

2.3.6　显著出血事件发生率　4 项研究[16,18-20]报道了显著出血事件发生率（比伐卢定组 55 例，对照组 90 例）。各研究间无统计学异质性（P = 0.89，I^2 = 0%），采用固定效应模型进行效应分析，结果显示，比伐卢定组显著出血事件发生率低于对照组（RR = 0.30，95% CI 0.15 ~ 0.64，P = 0.002）。见图 7。

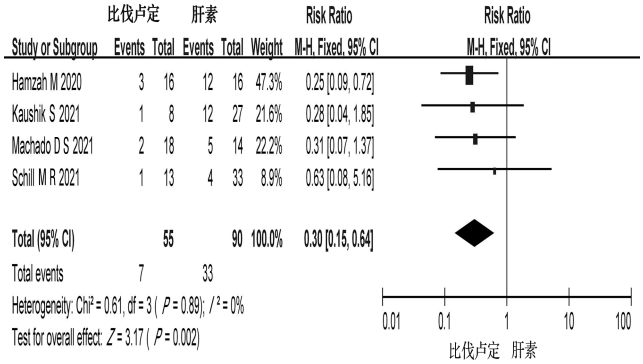


图 7　两组患儿显著出血事件发生率的 Meta 分析森林图

2.4　发表偏倚

以病死率为指标，绘制漏斗图，结果显示各点基本以中间线对称，Egger's 和 Begg's 秩相关检验 P 均 > 0.05，提示无明显发表偏倚，见图 8。

3　讨论

目前 ECMO 主要应用于重度心力衰竭和（或）肺衰竭的抢救治疗，ECMO 技术日益受到临床重视[21]。但 ECMO 作为一种高风险的操作技术合并多种并发症，其中最常见的并发症是 ECMO 管路内、患者体内血栓形成以及出血事件[22-23]。尽管 ECMO 系统、动静脉插管和管路采用了组织相容性优异的涂层，但血液与非内皮表面

的接触可导致炎性反应、血小板激活，继发血栓形成。因此 ECMO 期间抗凝成为预防血栓的必要措施，然而抗凝过度可能会增加出血并发症的发生。

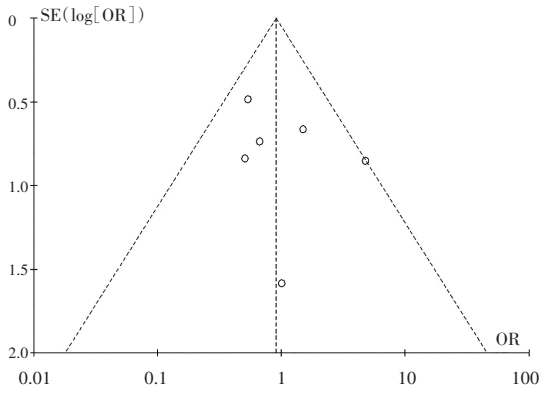


图 8　两组患儿病死率倒漏斗图

Ma M 等[24]纳入 10 项 RCT 的 Meta 分析中发现，与肝素相比，比伐卢定可显著降低成人大出血的发生率（OR = 0.87，95% CI 0.46 ~ 1.62）。Liu L 等[25] Meta 分析结果显示，比伐卢定可显著降低线路内血栓形成风险、血栓形成率和出血风险，但该研究并未将成人和儿童进行亚组分析。本 Meta 分析结合最新文献，首次系统性评价比伐卢定与肝素用于儿童及青少年 ECMO 抗凝的安全性和有效性。结果显示，比伐卢定与肝素抗凝在病死率、血栓形成发生率、ECMO 管路干预发生率、生存率方面比较差异无统计学意义。Li D H 等[26]的一项纳入 10 篇文献，包含 997 例 ECMO 患者的 Meta 分析发现，比伐卢定治疗组和肝素治疗组在住院死亡率方面比较差异无统计学意义（OR = 0.81，95% CI 0.54 ~ 1.22，P = 0.32）；在儿科亚组分析中，两组患儿在生存率方面比较差异无统计学意义（OR = 1.30，95% CI 0.47 ~ 3.56，P = 0.61），与本研究结果一致。

另外，本研究结果表明，比伐卢定在降低显著出血事件发生率及卒中发生率方面优于肝素。Li M J 等[27] Meta 分析也得出类似结果，与肝素组相比，比伐卢定组可降低显著出血事件（RR = 0.32，95% CI 0.22 ~ 0.49）和卒中发生率（RR = 0.52，95% CI 0.29 ~ 0.95）。这可能是由于比伐卢定与凝血酶可逆结合，产生短暂和可逆的抗凝作用，有助于降低出血风险[28]。肝素触发组织因子凝血途径抑制物（TFPI）的释放，结合并灭活 Xa 因子，从而间接促进抗凝作用。Ray M J 等[29]研究报道，与比伐卢定相比，肝素在经皮冠状动脉介入治疗（PCI）期间和术后立即释放 TFPI。ECMO 患者也可能因肝素过度抗凝而增加出血风险。尽管低剂量肝素可能降低大出血的风险，而不会增加血栓形成的风险，但其不适用于 HIT 和肝素抵抗患者[30-31]。ECMO 管路采用肝素涂层是降低肝素剂量的一种途径，可减少凝血激活和炎症反应，提高生物相容性，避免全身高剂量肝素化。然而根据研究报道，即使管路中释放少量的肝素也可能导致 HIT 的发生[32]。此外，Hamzah M 等[16]发现比伐卢定组达到目标抗凝水平的时间比肝素组短，出血事件更少。Kaseer H 等[33]报道，肝素组 APTT 在治疗范围内的时间百分比为 50.0%，而比伐卢定组为 85.7%（P = 0.007），治疗性 APTT 范围的时间百分比越大，抗凝治疗的质量指标越好。比伐卢定虽然无特异的抗凝拮抗剂[34]，但其半衰期短，当减少或停止用药后，抗凝效果快速消失。因此，对于 HIT、肝素抵抗、出血并发症高危的儿科患者，比伐卢定可能是一种适合和安全的选择。

Hamzah M 等[16]比较了肝素和比伐卢定的成本差异，包括抗凝血剂、实验检测和抗凝血酶费用，结果显示，肝素抗凝治疗的总费用显著高于比伐卢定（1 184 美元/天 *vs.* 494 美元/天，P = 0.03）。Ranucci M 等[15]分析了成人和儿童患者的费用差异，比伐卢定组的费用在成人患者中有降低的趋势，在儿科患者中显著降低。尽管比伐卢定的成本高于肝素，但肝素的使用需要更多的实验室监测、血小板输注和纯化抗凝血酶。Li D H 等[26] Meta 分析进行了成本-效果分析，结果显示使用比伐卢定不会导致更高的成本。因此，比伐卢定在成本方面提供了一种替代方案。

本研究有一定的局限性：（1）纳入的研究都是回顾性观察研究，目前尚无高质量的随机对照试验；（2）各研究间存在一定的异质性，比如各研究间比伐卢定和肝素的剂量不同、抗凝监测目标标准不同、ECMO（VA-ECMO 和 VV-ECMO）类型有差别，这些都是导致异质性的原因；（3）比伐卢定的剂量可能与肌酐清除率有关，不同肾功能的患者可能会导致异质性。

综上所述，在儿童及青少年 ECMO 抗凝期间，比伐卢定与肝素在病死率、血栓形成发生率、ECMO 管路干预发生率、生存率比较差异无统计意义，但比伐卢定可降低显著出血事件及卒中发生率。受纳入研究数量和质量限制，上述结论尚需更多高质量的随机双盲对照研究予以验证，因此比伐卢定在儿童及青少年 ECMO 抗凝治疗中应慎用。

参考文献：

[1] CARIDI-SCHEIBLE M, NICHOLS K, GALLAGHER J. Bivalirudin in venovenous extracorporeal membrane oxygenation: moving forward in the real world [J]. Crit Care Med, 2021, 49(7): 1208-1210.

[2] GATTINONI L, VASSALLI F, ROMITTI F, et al. Extracorporeal gas exchange: when to start and how to end? [J]. Crit Care, 2019, 23 (Suppl 1): s203.

[3] SCHOPFER K, DOUGLAS S D. Function of leukocytes and immunologic studies in children with protein malnutrition [J]. Internist, 1977, 18(9): 467-473.

[4] ECLS Registry Report [EB/OL]. (2022-02-27). https://www.elso.org/Portals/0/Files/Reports/2021_October/International%20Report%20October_page1.pdf.

[5] DALTON H J, REEDER R, GARCIA-FILION P, et al. Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation [J]. Am J Respir Crit Care

Med, 2017, 196(6): 762-771.
[6] CHANDLER W L. Coagulation activation during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. Thromb Res, 2022, 211: 154-160.
[7] COLMAN E, YIN E B, LAINE G, et al. Evaluation of a heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature [J]. J Thorac Dis, 2019, 11(8): 3325-3335.
[8] MURPHY D A, HOCKINGS L E, ANDREWS R K, et al. Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications [J]. Transfus Med Rev, 2015, 29(2): 90-101.
[9] NIEBLER R A, CHRISTENSEN M, BERENS R, et al. Antithrombin replacement during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Artif Organs, 2011, 35(11): 1024-1028.
[10] CHAUDHRY R, WEGNER R, ZAKI J F, et al. Incidence and outcomes of heparin-induced thrombocytopenia in patients undergoing vascular surgery [J]. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2017, 31(5): 1751-1757.
[11] MARTEL N, LEE J, WELLS P S. Risk for heparin-induced thrombocytopenia with unfractionated and low-molecular-weight heparin thromboprophylaxis: a Meta-analysis [J]. Blood, 2005, 106(8): 2710-2715.
[12] TO L, ATTAR D, LINES B, et al. Incidence of heparin-induced thrombocytopenia in patients with newly implanted mechanical circulatory support devices [J]. Ann Pharmacother, 2022, 56(5): 565-571.
[13] STONE G W, WITZENBICHLER B, GUAGLIUMI G, et al. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction [J]. N Engl J Med, 2008, 358(21): 2218-2230.
[14] STANG A. Critical evaluation of the Newcastle-Ottawa scale for the assessment of the quality of nonrandomized studies in Meta-analysis [J]. Eur J Epidemiol, 2010, 25(9): 603-605.
[15] 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.
[16] 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.
[17] 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.
[18] MACHADO D S, GARVAN C, PHILIP J, et al. Bivalirudin may reduce the need for red blood cell transfusion in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation [J]. ASAIO J, 2021, 67(6): 688-696.
[19] SCHILL M R, DOUDS M T, BURNS E L, et al. Is anticoagulation with bivalirudin comparable to heparin for pediatric extracorporeal life support? Results from a high-volume center [J]. Artif Organs, 2021, 45(1): 15-21.
[20] KAUSHIK S, DERESPINA K R, CHANDHOKE S, et al. Use of bivalirudin for anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) [J]. Perfusion, 2023, 38(1): 58-65.
[21] SAVARIMUTHU S, BINSAEID J, HARKY A. The role of ECMO in COVID-19: can it provide rescue therapy in those who are critically ill? [J]. J Card Surg, 2020, 35(6): 1298-1301.
[22] WILLERS A, SWOL J, KOWALEWSKI M, et al. Extracorporeal life support in hemorrhagic conditions: a systematic review [J]. ASAIO J, 2021, 67(5): 476-484.
[23] KATO C, OAKES M, KIM M, et al. Anticoagulation strategies in extracorporeal circulatory devices in adult populations [J]. Eur J Haematol, 2021, 106(1): 19-31.
[24] MA M, LIANG S, ZHU J, et al. The efficacy and safety of bivalirudin versus heparin in the anticoagulation therapy of extracorporeal membrane oxygenation: a systematic review and Meta-analysis [J]. Front Pharmacol, 2022, 13: 771563.
[25] LIU L, LIU F, TAN J, et al. Bivalirudin versus heparin in adult and pediatric patients with extracorporeal membrane oxygenation therapy: a systematic review and Meta-analysis [J]. Pharmacol Res, 2022, 177: 106089.
[26] 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.
[27] LI M J, SHI J Y, ZHANG J H. Bivalirudin *vs.* heparin in paediatric and adult patients on extracorporeal membrane oxygenation: a Meta-analysis [J]. Br J Clin Pharmacol, 2022, 88(6): 2605-2616.
[28] LEE C J, ANSELL J E. Direct thrombin inhibitors [J]. Br J Clin Pharmacol, 2011, 72(4): 581-592.
[29] RAY M J, JUNEJA M, BETT N, et al. A comparison of anticoagulation with bivalirudin and provisional GP Ⅱb/Ⅲa inhibition with unfractionated heparin and mandatory GP Ⅱb/Ⅲa inhibition during percutaneous coronary intervention in relation to platelet activation and the inhibition of coagulation [J]. Euro Intervention, 2009, 5(3): 330-335.
[30] CARTER K T, KUTCHER M E, SHAKE J G, et al. Heparin-sparing anticoagulation strategies are viable options for patients on veno-venous ECMO [J]. J Surg Res, 2019, 243: 399-409.
[31] WOOD K L, 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.
[32] PAPPALARDO F, MAJ G, SCANDROGLIO A, et al. Bioline heparin-coated ECMO with bivalirudin anticoagulation in a patient with acute heparin-induced thrombocytopenia: the immune reaction appeared to continue unabated [J]. Perfusion, 2009, 24(2): 135-137.
[33] 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.
[34] BURSTEIN B, WIERUSZEWSKI P M, ZHAO Y J, et al. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation [J]. World J Crit Care Med, 2019, 8(6): 87-98.

（编辑：杨丹）
（收稿日期：2022-09-21　修回日期：2023-01-12）