



Outcome” (PICO) framework; systematic searches were conducted in CJFD, PubMed, Embase and other databases. Relevant evidence from randomized controlled trials, cohort studies and systematic reviews were included and synthesized. Evidence quality was assessed using the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, and recommendations were formulated through three rounds of Delphi surveys and expert consensus meetings. **RESULTS & CONCLUSIONS** Seven clinical questions were ultimately selected (with a consensus rate exceeding 90%), resulting in the formulation of seven recommendations on the use of parenteral DTIs in special populations, including children, pregnant women, patients with hepatic or renal impairment, patients with mesenteric venous thrombosis, and individuals with thrombophilia. These recommendations clarify the preferred agents, dosing ranges, monitoring parameters, and safety management strategies for parenteral DTIs in these special populations. This expert consensus, which is formulated based on the best available evidence, provides evidence-based guidance for standardized and individualized use of parenteral DTIs in special populations.

**KEYWORDS** parenteral direct thrombin inhibitors; special populations; thromboembolism; anticoagulation therapy; hemostatic strategies; expert consensus

血栓栓塞性疾病是临床危重及慢性疾病患者的重要致死致残原因,抗凝治疗是其核心干预手段<sup>[1]</sup>。从传统肝素类制剂到新型口服抗凝药,抗凝治疗已历经多代发展,其中胃肠外直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitors, DTIs)因作用直接且高效、无需辅助因子、与凝血酶结合可逆,而在抗凝治疗中展现出不可替代的临床价值。目前,DTIs的代表药物阿加曲班、比伐芦定已在我国获批上市,用于肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)、成人择期经皮冠脉介入术(percutaneous coronary intervention, PCI)等场景。然而,DTIs的临床应用仍面临巨大挑战,尤其在特殊人群的抗凝管理领域。特殊人群通常指由于年龄、生理状态、器官功能或特定病理状态等因素,在药物选择、剂量调整及安全性评估等方面与一般成人患者存在明显差异的人群。例如,妊娠期患者需平衡母体抗凝需求与胎儿安全性;肾脏替代治疗(renal replacement therapy, RRT)患者因排泄途径改变需调整剂量<sup>[2]</sup>;肝功能异常者因代谢障碍而可能导致DTIs的出血风险增加<sup>[3]</sup>;儿童患者需考虑药动学(pharmacokinetics, PK)/药效学(pharmacodynamics, PD)与成人的显著差异<sup>[4]</sup>;易栓症患者的病因异质性强,其使用DTIs的实践经验较少<sup>[5]</sup>;肠系膜静脉血栓(mesenteric venous thrombosis, MVT)患者病情隐匿,确诊时多已合并组织缺血,相对罕见但致命性高,且肝素类制剂治疗无效时DTIs替代治疗的证据仍较匮乏<sup>[6]</sup>。基于此,本共识结合抗凝治疗决策复杂及循证证据相对不足的特点,将儿童、妊娠期妇女、肝肾功能异常患者等传统特殊人群,以及部分具有特殊病理生理背景且临床证据相对匮乏的血栓性疾病患者纳入讨论范围。

尽管药品说明书与临床试验为胃肠外DTIs的使用提供了部分参考,但在妊娠期DTIs停用时机、儿童患者起始剂量、肝肾功能不全者监测频率、易栓症以及MVT患者抗凝药物选择等方面仍无定论,故而各临床实践中不同患者的用药方案差异大,潜在的用药不当可能增加血栓或出血的发生风险。临床医师及药师在胃肠外

DTIs的剂量优化、监测解读及不良反应防控中具有关键作用,但目前缺乏聚焦特殊人群的专家共识,难以支撑标准化临床路径和药学监护。为此,四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)药学部牵头成立共识制订工作组,在系统检索与评价现有最佳证据的基础上,制定了《胃肠外直接凝血酶抑制剂在特殊人群中的临床应用专家共识》。

## 1 共识目的与适用范围

本共识聚焦于胃肠外DTIs在特殊人群中的临床应用问题,针对相关抗凝治疗策略提供指导。通过系统梳理现有循证证据、临床实践经验及用药建议,围绕适应证选择、剂量调整、治疗监测及风险管理等关键问题提出推荐意见,旨在为特殊人群使用胃肠外DTIs进行抗凝治疗提供规范化参考,以提升临床胃肠外DTIs应用的合理性、安全性及有效性。

## 2 共识的制订单位与注册

本共识由四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)药学部发起,由中国心胸血管麻醉学会心血管药学会分会和成都药学会血栓与止血专委会委员组成指导委员会,提供方法学与证据支持。本共识的制订参考了《世界卫生组织指南制订手册》<sup>[7]</sup>、《临床实践指南的制订方法与步骤》<sup>[8]</sup>、《STAR指南评级提高检验医学指南与共识的科学性、透明性和适用性》<sup>[9]</sup>及其他指南<sup>[10]</sup>的要求与格式等。本共识制订工作组在制订初期撰写了计划书,并在国际实践指南注册与透明化平台(<http://www.guidelines-registry.cn>)进行了注册(注册编号PREPARE-2026CN112)。

## 3 共识制订工作组

本共识制订工作组由首席专家、指导委员会、共识专家组、证据评价组、方法学组、秘书组以及外审专家组构成。首席专家负责统筹共识制订工作,确保共识顺利成稿。指导委员会包含妇科、心脏外科、产科、药学、循证医学、指南方法学等多个领域的专家,主要职责是确定共识主题和范围,组建其他小组,管理相关人员的利益声明并最终批准推荐意见与共识全文。共识专家组

主要职责是讨论并确定共识的临床问题,并为初稿的撰写提供意见。证据评价组主要负责对纳入的文献证据进行质量评估。方法学组主要负责设计共识制定方案,确定检索策略以及纳入文献的人群、干预措施、对照和结局。秘书组主要负责撰写共识初稿并收集各组的人员名单和讨论结果,确保工作顺利开展。外审专家组主要负责从外部视角对共识草案进行审阅,提供客观、公正的反馈意见,确保共识的广泛适用性和接受度。

## 4 共识制定

### 4.1 专家组遴选标准

本研究采用目的性抽样法,结合代表性原则遴选咨询专家。纳入专家为长期从事特殊人群抗凝、血栓与止血管理相关工作的多学科专家、外科专家和药学专业人员。其中,多学科专家主要来自心血管内科、肾内科、消化内科、妇产科及儿科;外科专家来源于普通外科、肝胆外科、心血管外科等手术科室;药学专业人员由临床药学(抗凝专业、肾病专业、儿科专业、妇产科专业、消化专业药师)专家构成,以确保针对特殊人群复杂抗凝问题实施全程管理。

专家的纳入应符合以下标准中的至少2项:(1)具有副高级及以上专业技术职称或同等资历;(2)近10年内持续从事特殊人群相关临床实践(抗凝或血栓与止血管理);(3)在胃肠外DTIs应用或特殊人群抗凝相关领域取得一定学术成果(发表过高质量学术论文、参与过相关指南/共识制定或承担过相关科研课题);(4)具有特殊人群抗凝管理路径、用药流程设计或质量控制等方面的实践经验。

### 4.2 临床问题调研与遴选

本共识以“人群-干预-对照-结局”(Population-Intervention-Comparison-Outcome, PICO)框架作为最小分析单元,结合以下4项标准,对候选问题进行系统评分与筛选:(1)临床重要性,即对特殊人群抗凝、血栓与止血管理相关临床结局或医疗决策的影响程度;(2)不确定性,即在临床实践中,现有证据或指南尚未给出明确推荐,存在争议或空白;(3)可行性,即拟纳入研究类型与证据预期可获得;(4)用户优先级,即临床医师和药师投票得分 $\geq 4$ 分(5分制)的问题视为高优先级。为确保共识的科学价值与临床实用性,本共识最终仅纳入了同时符合高临床重要性(评分 $\geq 4$ 分)、高不确定性、高优先级的候选问题。

本共识的临床问题按照以下步骤进行遴选:(1)系统检索并阅读血栓与抗凝领域相关文献,结合前期针对国内从事血栓防治工作的临床医师及药师开展的调研与访谈结果,初步拟定6个临床问题。(2)通过在线问卷的形式,邀请纳入专家对上述6个临床问题的重要性进行评分(专家可在问卷中补充其认为重要但尚未被纳入的临床问题)。首次问卷共收集到来自13个省/直辖市

19家医院的37份有效问卷。(3)由于部分候选问题的重要性评分未达到预设的高优先级标准,且专家对问题分类及核心关注点存在一定分歧,因此召开专家组会议,结合首轮问卷调研结果及回收的新增问题,对问题的界定及优先级进行讨论与确认,就6个临床问题开展第二轮问卷调研,并对两轮问卷结果进行综合讨论与评估,最终确定本共识所关注的7个临床问题。

### 4.3 证据检索与筛选

将7个临床问题按照PICO原则进行结构化。其中,“P”为特殊人群(儿童、肝肾功能不全者等);“I”为使用胃肠外DTIs抗凝治疗;“C”指对照组采用肝素类制剂或安慰剂;“O”为抗凝治疗的安全性结局(如大出血、临床相关非大出血、任何出血事件及全因死亡)及有效性结局(有无新发血栓情况及血栓清除率)。以上述PICO框架为基础,证据评价组系统检索各数据库自建库起至2025年12月收录的胃肠外DTIs在特殊人群中应用的相关文献。中文数据库包括中国期刊全文数据库、中文科技期刊数据库、万方医学数据库、中国生物医学文献数据库;英文数据库包括PubMed、Web of Science、Medline和Embase。中文检索词包括“直接凝血酶抑制剂”“胃肠外直接凝血酶抑制剂”“阿加曲班”“比伐芦定”“血栓”等;英文检索词包括“parenteral direct thrombin inhibitors”“argatroban”“bivalirudin”“thrombosis”等。文献类型包括随机对照研究(randomized controlled trials, RCTs)、队列研究、病例对照研究、系统评价、Meta分析、病例报告等。

文献的纳入标准包括——(1)研究对象:各类疾病人群(含儿童、肝肾功能不全等特殊人群);(2)研究内容:胃肠外DTIs的选用、药学监护相关循证证据;(3)数据要求:含明确用药方案、监护指标或疗效/安全性数据。文献的排除标准包括——(1)药物类型不符:聚焦口服抗凝药、肝素类制剂等非胃肠外DTIs的文献;(2)内容无关:仅探讨药物作用机制、无临床用药/监护数据的基础研究;(3)重复发表的文献及存在质量缺陷的文献(无同行评议、数据残缺、结论矛盾的文献);(4)未报告伦理审批信息或缺乏安全性数据的妊娠期相关文献。由2位证据评价组成员独立进行文献筛选;如存在分歧,则通过共同讨论确定。筛除数据来源不全、与特殊人群无关、重复的文献后,最终纳入51篇符合具体临床问题的文献。

### 4.4 证据质量评价

对检索到的文献进行质量评价:对系统评价使用多系统评价(Assessment of Multiple Systematic Reviews, AMSTAR)工具,对RCTs使用Cochrane工具,对观察性研究使用Newcastle-Ottawa量表<sup>[10-11]</sup>。证据质量评价过程由2位证据评价组成员独立完成;如存在分歧,则通过共同讨论决定。

使用推荐意见分级的评估、制订及评价(Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation, 即GRADE)系统对每个临床问题的证据质量和推荐意见强度进行分级(具体标准见表1)<sup>[12-13]</sup>。对于尚无证据支持的临床问题,本共识将依据专家临床经验,形成基于专家共识的推荐意见,即良好实践主张<sup>[14]</sup>。当证据质量有限时,共识制订工作组将进一步从临床紧迫性、药理学合理性、替代方案情况等角度讨论强推荐意见的核心依据,以增强推荐强度与证据等级之间的逻辑衔接。

表1 GRADE证据质量分级标准及推荐强度

证据等级	描述	研究类型
高(A)	非常确信估计的效应值接近真实的效应值,进一步研究也 不可能改变该估计效应值的可信度	RCTs、质量升高2级的观察性研究
中(B)	估计的效应值确信程度中等,估计值有可能接近真实值, 但仍存在二者不相同的可能性,进一步研究有可能改变该 估计效应值的可信度	质量降低1级的RCTs、升高1级的观察 性研究
低(C)	估计的效应值的明确程度有限,估计值与真实值可能大不 相同,进一步研究极有可能改变该估计效应值的可信度	质量降低2级的RCTs、观察性研究
极低(D)	对估计的效应值几乎没有信心,估计值与真实值很可能完 全不同,对效应值的任何估计都很不确定	质量降低3级的RCTs、质量降低1级的 观察性研究、系列病例观察、个案报道

质量升高(降低)*X*级:指在GRADE系统框架下,根据偏倚风险、结果不一致性、间接性、不精确性和发表偏倚等降级因素,对起始证据质量下调相应等级;或根据较大效应量、剂量-反应关系、偏倚倾向减弱真实效应等升级因素,对起始证据质量上调相应等级;*X*表示上调或下调的级数(一般为1~3级),调整后证据质量最终划分为高(A)、中(B)、低(C)或极低(D)。

#### 4.5 推荐意见的形成

本共识推荐意见的形成基于规范流程:在形成推荐意见过程中,共识制订工作组综合参考了与各临床问题相关的国内外循证证据评价结果。对于部分证据有限的问题,适当参考既往相关指南或专家共识中的证据,并结合我国临床实践情况,综合考虑我国患者的偏好与价值观,以及干预措施的成本、可及性及潜在获益与风险等因素。在此基础上,经共识制订工作组讨论形成推荐意见初稿。随后,采用德尔菲法开展3轮专家咨询:第一轮,邀请共识专家组对推荐意见草案的表述清晰度、临床相关性及推荐方向进行评价并提出修改意见;第二轮,邀请共识专家组对修订后的相关推荐意见进行投票表决;第三轮,由证据评价组补充提供完整的证据总结和推荐理由说明,并结合国内外循证医学证据,形成针对临床问题的总结释义及证据质量分级。经共识专家组进一步讨论和修订后,最终确定推荐意见。

所有推荐意见均按照预先设定的推荐强度标准进行分级:“强推荐(1)”表示干预措施的获益明显大于风险或风险明显大于获益,通常适用于大多数患者;“弱推荐(2)”表示干预措施的利弊尚不明确或总体相当,临床决策时需结合患者具体情况进行判断。最终,7个临床问题的推荐意见专家共识率均超过90%(共识率=同意推荐的专家人数/专家总人数×100%),以共识率>80%作为达成共识的标准。

## 5 共识的推荐意见

### 5.1 胃肠外DTIs在妊娠期伴血栓患者中使用的有效性和安全性

**推荐意见1:**(1)对于妊娠期合并静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism, VTE)的患者,如发生HIT或因有HIT病史而不适用肝素类制剂,建议可选择胃肠外DTIs治疗,首选阿加曲班,也可考虑比伐芦定(2C)。(2)对于围产期停用阿加曲班、比伐芦定但可安全进行计划分娩的患者,停用时间尚不确定,建议停用后每2 h复测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT),待APTT恢复正常后再进行正常分娩(2C)。

妊娠期患者使用DTIs的证据主要来源于相关病例报告,目前尚无高质量临床研究评估其安全性和有效性。Sagaram等<sup>[15]</sup>针对美国15万例妊娠期患者的大型回顾性队列研究显示,仅25例患者接受DTIs治疗急性深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT)或肺栓塞(pulmonary embolism, PE)合并HIT;其中,12例患者单独接受阿加曲班治疗,1例患者接受比伐芦定治疗,治疗期间均未发生动脉血栓、截肢或死亡事件,安全性较高。在1项针对围产期需要体外膜氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)治疗患者的回顾性病例系列研究中,1例患者在HIT伴溶血性贫血的情况下,使用比伐芦定后出现卒中后出血转化<sup>[16]</sup>。在3例围产期使用DTIs的病例报告中,2例计划引产者使用阿加曲班,停用时间分别为2 h<sup>[17]</sup>、7 h<sup>[18]</sup>;另1例使用比伐芦定患者于剖宫产术前2.5 h停用<sup>[18]</sup>。可见,现有研究关于围产期停用胃肠外DTIs的具体时间尚无统一意见。

2013年及2015年发表的2篇系统综述分别纳入了3、12例因使用低分子肝素或普通肝素治疗VTE后发生HIT并需进行抗栓治疗的妊娠期患者,均有3例改用阿加曲班治疗<sup>[19-20]</sup>。2013年的系统综述中,3例患者均成功分娩活婴,2例无并发症,但其中1例新生儿发生先天性室间隔缺损和卵圆孔未闭;2015年的系统综述中,3例患者的HIT均得到缓解,但由于许多产科并发症在健康妊娠期妇女中也较为常见,故该研究无法确定HIT本身及其余治疗手段对产科并发症的具体影响。在纳入的所有病例报告中,妊娠期使用比伐芦定或阿加曲班进行肝素替代治疗的患者均顺利生产,除上文提及的先天性异常新生儿外,其余患者及婴儿均无并发症发生<sup>[17-20]</sup>。

需要强调的是,当前妊娠期应用胃肠外DTIs属于超说明书用药,可获得的研究证据主要来自病例报告和小样本回顾性分析,整体证据质量较低,尚缺乏前瞻性RCTs支持。因此,仅在发生或高度怀疑HIT且缺乏其他安全、可行抗凝替代方案的情形下,在多学科诊疗(multi-disciplinary team, MDT)框架内综合评估母胎获益-风险比,并在充分向患者及家属说明证据局限性和潜在风险、取得知情同意后,于严密监测下谨慎使用。

## 5.2 胃肠外DTIs在RRT患者中使用的有效性和安全性

**推荐意见2:对于接受RRT的透析患者,为预防透析回路血栓形成,建议推荐首选阿加曲班,可将比伐芦定作为替代选择(1C)。**

### 5.2.1 阿加曲班

DTIs主要用于血液透析(hemodialysis, HD)和连续肾脏替代治疗(continuous renal replacement therapy, CRRT)。对于有出血倾向的肾功能衰竭患者,推荐采用无抗凝剂方案或选用阿加曲班<sup>[21]</sup>。在肾脏移植中,DTIs仅作为HIT患者围手术期的短期桥接抗凝策略。尽管大量透析患者因各种指征需使用全身抗凝剂,但关于非肝素全身抗凝药物的证据主要来自针对HIT或危重患者的研究<sup>[22]</sup>。

阿加曲班主要经肝脏代谢,因此肾功能不全患者无需调整剂量<sup>[23]</sup>。Tang等<sup>[23]</sup>研究评估了5例已知或疑似HIT的患者在接受RRT期间持续输注阿加曲班的PK/PD特征。结果显示,在4例HD患者与1例连续静脉-静脉血液滤过(continuous veno-venous hemofiltration, CVVH)患者中,透析器清除率分别为 $(1.5 \pm 0.4)$ 、 $0.9$  L/h。阿加曲班的血药浓度在RRT期间保持稳定,透析过滤器对阿加曲班的清除率在临床上无显著意义;RRT前和RRT开始后2 h的平均APTT、平均活化凝血时间(activated clotting time, ACT)均无明显波动,提示阿加曲班的抗凝效果未受RRT显著影响。因此,肾功能不全患者的PK/PD未受明显影响,阿加曲班是HIT患者接受RRT时安全有效的抗凝选择。

有关阿加曲班在RRT时的剂量及调整方案研究较少。1项回顾性病例系列研究<sup>[24]</sup>与1项前瞻性观察性PK/PD研究<sup>[23]</sup>分别分析了47例需接受HD治疗的HIT合并肾功能衰竭患者以及5例肾功能不全患者在接受阿加曲班抗凝治疗期间的安全性和有效性。这些患者在停用肝素后,均予以阿加曲班起始剂量 $2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 治疗,2 h后测量APTT,并根据患者的基线APTT调整剂量[不超过 $10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ],调整目标为APTT维持基线的1.5~3倍。这2项研究均认为,阿加曲班在肾功能不全合并或疑似HIT患者中具有良好的安全性和抗凝效果,且无需因RRT方式调整剂量。Murray等<sup>[25]</sup>进行了1项前瞻性、随机化、交叉研究,针对13例接受使用高通量膜的3或4 h HD的终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD)患者,分别给予以下任一种阿加曲班方案[负荷 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,允许2 h后额外追加 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射;负荷 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,随后以 $2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的速度持续输注,透析结束前1 h停止;透析前4 h以 $2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的恒定速度持续输注]治疗。该研究中,13例ESRD患者共完成38次透析;所有方案均能有效抗凝,且后2个方案能更稳定地维持抗凝水平,更有效地防止纤维蛋白丝形成——透析60 min时,后2个方案患者的ACT、APTT均更高,ACT超基线140%的患者比例达70%(第1个方案仅8%)。Raina等<sup>[26]</sup>建议,HD患者阿

加曲班的起始剂量为 $2 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,同时监测APTT维持在基线的1.5~2倍。另有3项阿加曲班用于行RRT肾损伤患者的研究建议,CRRT者应予负荷剂量 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,随后以 $0.5\sim 2.0$ 或 $1 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 输注;或者予负荷剂量 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,随后以 $0.5$ 或 $1.0 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 输注,均可达到APTT为基线1.5~3.0倍这一目标<sup>[26-28]</sup>。

由此可见,对于RRT者,若透析前阿加曲班已经达到稳态,则建议无需给予负荷剂量,推荐起始剂量为 $2.0 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,根据基线APTT调整剂量[最大剂量 $\leq 10 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ],目标APTT为基线的1.5~3.0倍;若同时启动阿加曲班及RRT,则推荐负荷剂量方案。对于HD患者,推荐予负荷剂量 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射,继以 $2.0 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 维持,目标APTT为基线的1.5~2.0倍。对于CRRT患者,应予负荷剂量 $250 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,维持剂量 $0.5\sim 2.0 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ;或负荷剂量 $100 \mu\text{g}/\text{kg}$ ,维持剂量 $0.5\sim 1.0 \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,目标APTT为基线的1.5~3.0倍。

### 5.2.2 比伐芦定

相比之下,比伐芦定主要通过肾脏排泄。轻度肾功能不全患者的清除率不变,而中重度肾功能不全患者则需减少剂量并接受抗凝状况监测<sup>[2,29]</sup>。Kiser等<sup>[2]</sup>对55例不同肾功能状态伴HIT患者的回顾性队列研究显示,比伐芦定剂量与肌酐清除率显著相关( $R^2=0.37, P<0.0001$ ),并根据肾功能水平进行个体化调整;同时,对于HD治疗者的推荐起始剂量为 $0.15\sim 0.2 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 。该研究中,最终仅1例患者发生新发血栓事件,2例发生临床显著性出血,表明比伐芦定安全性与疗效良好,适用于CRRT患者抗凝。Al-Ali等<sup>[29]</sup>对5例HIT抗体阳性并反复发生体外血栓事件的门诊HD患者进行了1项平均治疗时长 $(4.6 \pm 2.19)$ 个月、共 $(66 \pm 24)$ 次透析的比伐芦定抗凝前瞻性病例系列研究,其中比伐芦定的初始剂量为 $0.02 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,首剂后2 h采集基线APTT,然后每2 h采集1次,直至APTT在治疗范围内,再每周测定1次。该研究指出,在高出血风险情况下,APTT调整目标为正常值的1.5~2.5倍;在高凝风险或HIT患者中,APTT调整目标为正常值的2.0~2.5倍。当APTT实测值与正常值的比值 $< 1.2$ 时,可增加剂量20%;当该比值为 $1.2\sim 1.4$ 时,可增加剂量10%;当该比值为 $1.5\sim 2.5$ 时,无需调整剂量,按计划测定APTT;当该比值为 $2.6\sim 4.4$ 时,可减少剂量20%;当该比值 $> 4.5$ 时,需停药至上述比值 $< 3.5$ ,然后减量重新给药;需在剂量调整2 h后再次测定APTT。

基于上述研究结果,对于HD患者,比伐芦定的推荐初始剂量为 $0.02 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,建议评估血栓与出血风险,根据血栓/出血风险调整APTT目标(当出血风险较高时,目标APTT为正常值的1.5~2.5倍;当合并高凝风险或HIT时,目标APTT为正常值的2.0~2.5倍)。对于CRRT患者,比伐芦定的推荐起始剂量为 $0.03\sim 0.05 \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,目标APTT为基线值的1.5~2.5倍。

需注意,阿加曲班和比伐芦定均可导致APTT剂量依赖性延长。两种药物均需通过监测APTT来调整剂量,首次监测应在开始治疗2 h后进行,并在任一剂量调整2 h后复测。

### 5.3 胃肠外DTIs在静脉血栓伴肝功能异常患者中使用的有效性和安全性

**推荐意见3:**对于伴有肝功能异常(包括中度或重度肝功能损害,Child-Pugh B级及以上)的HIT患者,建议使用比伐芦定作为肝素替代抗凝药物,但需以低剂量启动,并密切监测、调整APTT至基线值的1.5~2.5倍,以确保治疗的安全性与有效性(2C)。同时,也可推荐使用阿加曲班,并密切监测APTT(目标值为基线值的1.5~3倍)(2C)。

有研究明确指出,比伐芦定主要通过肾脏排泄,肝功能异常患者通常无需进行剂量调整,这使得比伐芦定特别适合于伴有肝功能异常的患者<sup>[30]</sup>。1项针对18例合并肝或肾功能不全的HIT危重症患者的回顾性队列研究显示,其中4例伴有中度或重度肝功能不全(Child-Pugh B级及以上)的患者接受了比伐芦定治疗,起始剂量为0.03~0.05 mg/(kg·h)(远低于常规推荐剂量),并通过调整剂量至APTT目标范围(1.5~2.5倍基线值)。上述患者获得了良好的抗凝疗效,且未出现严重出血或新的血栓事件<sup>[31]</sup>。

阿加曲班半衰期在肝功能异常患者体内明显延长。1项前瞻性开放标签研究显示,12例肝功能异常者的阿加曲班清除率降低幅度约为12例健康者的1/4,半衰期增加约2~3倍,因此对于肝功能受损的患者应调整剂量<sup>[32]</sup>。美国FDA药品说明书指出,由于阿加曲班的PK变化,建议对于Child-Pugh B级或C级的肝硬化患者,初始剂量应减至0.5 μg/(kg·min),治疗监测通常包括APTT或抗IIa因子活性检测<sup>[33]</sup>。1项单中心回顾性队列研究纳入了130例患者,其中25%的患者存在肝功能损害,中、重度肝功能不全者的阿加曲班初始剂量分别为0.5、0.25 μg/(kg·min),其中大多数患者的APTT达到目标值,仅13%的患者初始APTT测量值低于治疗范围<sup>[34]</sup>。1项回顾性队列研究纳入82例肝功能正常和34例肝功能异常的HIT患者,结果显示,APTT达到治疗范围所需的阿加曲班剂量通常超过0.5 μg/(kg·min),遂建议初始使用0.5 μg/(kg·min)这一保守剂量,并加强相关指标监测<sup>[3]</sup>。另有1项病例报告描述了1例严重肝功能不全合并HD依赖的肾功能衰竭患者,在初始使用极低剂量阿加曲班0.2 μg/(kg·min)后仍出现APTT明显延长,最终需降至极低维持剂量0.05 μg/(kg·min)方能达到目标APTT(60~85 s),提示严重肝损害患者需大幅降低阿加曲班起始剂量<sup>[35]</sup>。目前,胃肠外DTIs在肝功能不全患者中的研究较少且多为小样本研究,未来需要更多更大规模的研究以提供其用于肝功能不全患者的高质量证据。

### 5.4 胃肠外DTIs在儿童血栓患者中的有效性和安全性

**推荐意见4:**对于患有血栓性疾病的儿童,胃肠外DTIs具有良好的安全性和耐受性,尤其适用于肝素耐药或肝素诱导的HIT儿童患者,可推荐其作为肝素类制剂的替代抗凝方案(1C)。

#### 5.4.1 胃肠外DTIs在儿童血栓性疾病中的应用概况

胃肠外DTIs目前在儿童血栓性疾病中的常规使用频率并不高,多作为肝素类制剂耐药或是存在HIT时的替代治疗。早在2004年就有学者报道了有HIT病史的儿童患者安全使用阿加曲班的案例<sup>[36]</sup>,后续多项前瞻性研究也证实了胃肠外DTIs在儿童血栓防治中的良好安全性和有效性<sup>[37-39]</sup>。

#### 5.4.2 比伐芦定在儿童患者中的临床研究证据

对于比伐芦定,2项前瞻性研究分别纳入了50例接受小儿开胸心脏手术的儿童(1~12岁)<sup>[37]</sup>与110例接受心导管插入术的儿童<sup>[39]</sup>。前项研究中的患儿均未发生不良事件;后项研究中仅有2例出现出血事件(轻微血肿),8例发生血栓事件(仅2例需要治疗),表明比伐芦定抗凝疗效确切且出血风险较小。此外,2022年的2项分别涉及847例患者(包括130例儿童患者)<sup>[40]</sup>和1501例患者(包括210例儿童患者)<sup>[41]</sup>的系统评价和Meta分析进一步证实,与肝素相比,比伐芦定显著降低了总体出血风险[(odds ratio, OR)=0.36, 95%置信区间(confidence interval, CI):0.14~0.91; P=0.031],并显著降低了儿童患者重大出血事件的风险(OR=0.17, 95%CI:0.04~0.66; P=0.01)。

#### 5.4.3 阿加曲班在儿童患者中的临床研究证据

对于阿加曲班,2020年的1项RCT纳入了84例先天性胆道闭锁患儿,并随机使用肝素和阿加曲班以预防活体肝移植术后早期血栓并发症的发生<sup>[38]</sup>。结果显示,普通肝素组患儿术后的早期血栓并发症发生率为4.76%,而阿加曲班组为0,提示阿加曲班可能具有较好的抗凝疗效。

#### 5.4.4 胃肠外DTIs在ECMO等复杂支持治疗中的应用

胃肠外DTIs在儿童ECMO等复杂支持治疗中的应用也有相应临床证据。1项儿科回顾性队列研究分析了2014—2018年16例接受肝素治疗和16例接受比伐芦定治疗的ECMO患儿,结果显示,比伐芦定组患儿达到目标抗凝治疗水平的时间显著短于肝素组(11 h vs. 29 h, P=0.01),同时出血事件更少,治疗总成本更低(比伐芦定494美元/d vs. 肝素1184美元/d, P=0.03);但两组患儿的脱离ECMO成功率(62% vs. 56%, P=0.62)和血栓事件发生率(所有血栓事件均发生在肝素组)比较,差异均无统计学意义(P>0.05)<sup>[42]</sup>。2011年Ranucci等<sup>[43]</sup>的1项回顾性队列研究纳入9例接受心脏切开术的ECMO患儿,结果显示,与接受肝素抗凝治疗的患儿相比,接受比伐芦定抗凝治疗患儿的出血量显著减少,且治疗总成本更低。2023年1项儿科回顾性病例系列研究纳入5例接受静脉-动脉ECMO治疗且经肝素抗凝失败的患儿,

其换用阿加曲班抗凝治疗后,存活出院3例、死亡2例,均未发生与阿加曲班直接相关的严重出血或血栓事件;该研究推荐的儿童初始剂量为 $0.1\sim 0.4\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,并建议根据凝血指标和体重变化进行动态调整<sup>[44]</sup>。

2019—2024年的多项儿童心室辅助装置(ventricular assist device, VAD)抗凝相关研究对比了胃肠外DTIs与肝素的疗效及安全性。其中,2019年北美10家医疗机构的43例儿童VAD患者的病例系列研究显示,胃肠外DTIs可作为一线或肝素治疗失败后的替代方案,比伐芦定、阿加曲班起始剂量分别为 $0.3(0.1\sim 1.4)$ 、 $0.5(0.2\sim 0.7)\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,最大剂量分别为 $1.0(0.1\sim 3.9)$ 、 $4.0(2.2\sim 5.3)\text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ;所有患儿均行APTT监测,其大出血事件发生率为16%,卒中事件发生率为12%(均低于其他方案);88%的患儿存活至移植或撤机<sup>[45]</sup>。2023年的2项回顾性队列研究表明,比伐芦定较肝素能更快达到治疗性抗凝(比伐芦定达到预设治疗性抗凝水平的中位时间为5.7 h,肝素为69.5 h,  $P<0.001$ ),治疗稳定性更高(治疗范围内治疗时间占比分别为67%、32%,  $P<0.001$ )<sup>[46]</sup>,且患儿住院死亡率更低[26% vs. 32%, 亚分布风险比(sub-distribution hazard ratio, SHR)=0.57,  $P=0.003$ ],移植成功率更高(66% vs. 54%, SHR=1.75,  $P<0.001$ ),虽药品费用较高,但总体住院成本更具效益(成本-效益比0.87)<sup>[47]</sup>。2024年95例VAD植入儿童患者的回顾性队列研究证实,比伐芦定可显著降低患儿的血栓栓塞风险[风险比(hazard ratio, HR)=0.30,  $P=0.01$ ]<sup>[48]</sup>。

上述证据均表明,比伐芦定和阿加曲班作为胃肠外DTIs,在各类儿童血栓性疾病患者中均表现出良好的安全性和耐受性,但仍需警惕个别出血事件。例如,早期研究报道了比伐芦定相关血尿,但多在停药或减量后缓解<sup>[49-50]</sup>。

#### 5.4.5 儿童DTIs的剂量策略与PK/PD特征

剂量选择方面,美国FDA已批准阿加曲班用于儿童血栓合并HIT的治疗,推荐起始剂量为 $0.1\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ;应在用药2 h后监测APTT并滴定,目标APTT为正常值的1.5~2.5倍,但应避免 $\text{APTT}>100\ \text{s}$ <sup>[39]</sup>。Madabushi等<sup>[4]</sup>的1项多中心、开放标签研究纳入18例刚出生至16岁的儿童患者,采用群体建模方法分析其PK/PD特征,结果发现,儿童患者阿加曲班的清除率仅为成人的50%,但其APTT受药物影响则与成人相似,其呈浓度依赖性。因此,血浆浓度-APTT关系可用于制定儿童患者的安全起始剂量和滴定方案。该研究模拟分析表明,儿童患者 $0.75\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的起始剂量与成人 $2.0\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的起始剂量在达到目标APTT和出血风险方面的性能相当,故推荐将此作为儿童患者的初始剂量;对于给予初始剂量后APTT未达目标范围的儿童患者,临床可按每次 $0.25\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 进行剂量递增。此外,由于阿加曲班主要经肝脏代谢,其在肝功能受损患儿中的清除率显著降低(20 kg普通患儿 $3.1\ \text{L/h}$  vs. 胆红素升高患儿 $0.6\ \text{L/h}$ ),此类患儿起始剂量应减至 $0.2\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,并动

态调整以达到目标APTT。

比伐芦定在儿童中的PK/PD特征与成人一致。1项纳入106例患儿的前瞻性研究显示,比伐芦定负荷剂量为 $0.75\ \text{mg}/\text{kg}$ ,随后以 $1.75\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ 输注,患儿的大出血发生率为1.8%,血栓发生率为8.2%<sup>[39]</sup>。其他研究建议,比伐芦定防治静脉血栓、用于心导管术或体外循环时的负荷剂量分别为 $0.125\sim 0.25$ 、 $0.5\sim 1\ \text{mg}/\text{kg}$ ,维持剂量分别为 $0.125\sim 0.25$ 、 $0.25\sim 2.5\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,抗凝目标分别为APTT达基线值的1.5~2.5倍或ACT达400~500 s<sup>[51-53]</sup>。

目前研究提示,儿童阿加曲班推荐起始剂量为 $0.75\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,并按 $0.25\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 调整,肝功能受损患儿应减量至 $0.2\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,均以APTT为目标进行监测;在静脉血栓防治中,比伐芦定的推荐负荷剂量为 $0.125\sim 0.25\ \text{mg}/\text{kg}$ ,维持剂量为 $0.125\sim 0.25\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,用于心导管术或体外循环时负荷剂量为 $0.5\sim 1\ \text{mg}/\text{kg}$ 、维持剂量为 $0.25\sim 2.5\ \text{mg}/(\text{kg}\cdot\text{h})$ ,分别以APTT达基线值的1.5~2.5倍或ACT达400~500 s为抗凝目标,均需在给药2 h后开始监测并个体化滴定。此外,肝功能受损患儿应慎用阿加曲班,需进行个体化剂量调整;6岁以下儿童(尤其是接受复杂心脏手术或ECMO支持儿童)应慎用比伐芦定,仅在无替代方案时使用。目前关于儿童人群应用胃肠外DTIs的研究总体较成人更为有限,现有证据主要来源于以心外科术后、ECMO、VAD等特定病种为对象的回顾性队列研究、小样本前瞻性研究及病例系列研究,研究设计和样本量存在一定局限。多数研究在方案设计中已对年龄或体重进行分层,如区分新生儿、婴幼儿、儿童及青少年,或按 $<10$ 、 $10\sim 30$ 、 $>30\ \text{kg}$ 等体重区间给出给药和监测建议,但不同研究间具体分层标准并不完全一致。本共识在总结既往研究的基础上,仅对不同年龄段或体重段的用药方案进行提示,属于基于有限证据和临床经验的弱推荐,临床仍需结合患儿具体病情、器官功能和监测条件,由经验丰富的团队进行个体化决策。

#### 5.5 胃肠外DTIs在MVT患者中使用的有效性和安全性

**推荐意见5:对于MVT患者,肝素类制剂治疗无效时,可考虑将阿加曲班作为替代治疗(2D)。**

全身抗凝是MVT的主要治疗方法,可以防止血栓蔓延、促进肠系血管缺血再灌注,降低MVT的发病率和死亡率。目前,胃肠外DTIs用于MVT的高质量研究匮乏,相关证据多为阿加曲班治疗的回顾性病例和个案报道,尚无比伐芦定的相关研究。1项纳入18例MVT患者的小型回顾性病例系列研究证实,阿加曲班治疗MVT具有血栓溶解快、症状改善迅速、肠切除及出血并发症发生率低、病死率低等优点<sup>[54]</sup>。其中,16例无肝功能障碍者的阿加曲班剂量为 $(1.57\pm 0.34)\ \mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ ,平均持续时间为 $(12.2\pm 3.7)\ \text{d}$ ,APTT提高到基线值的 $(1.95\pm 0.26)$ 倍;另外,2例肝功能障碍者的阿加曲班用

药剂量仅为前者的25%,分别为0.41、0.46  $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ , APTT分别提高至基线值的1.68和1.62倍。结果显示,94%的患者( $n=17$ )临床改善,而88%的患者( $n=16$ )增强CT示血栓部分或完全溶解;安全性方面,11%的患者( $n=2$ )有出血不良反应,但未见大出血或死亡;2年随访的总体病死率为6%,复发率为11%。综上,现有证据表明,阿加曲班可能是MVT患者安全、有效的抗凝选择。

## 5.6 胃肠外DTIs在易栓症患者中使用的有效性和安全性

**推荐意见6:对于缺乏抗凝血酶Ⅲ的易栓症患者,可推荐阿加曲班和比伐芦定进行抗凝治疗(2C)。**

胃肠外DTIs用于易栓症患者的抗凝有效性和安全性证据有限,多为回顾性研究和个案报道。1项纳入80例行HD的抗凝血酶Ⅲ缺乏症患者的回顾性病例系列研究显示,阿加曲班能显著改善其透析器及管路残留血,升高抗凝血酶Ⅲ活性,且安全性良好(66例均未发生不良事件)<sup>[6]</sup>。该研究证明,阿加曲班可能是抗凝血酶Ⅲ缺乏症患者HD有效、安全的抗凝剂。2项个案报道分别针对使用阿加曲班和比伐芦定治疗的抗凝血酶Ⅲ缺乏症患者,结果均为抗凝有效,患者均好转出院<sup>[55-56]</sup>。由于现有临床证据不足,因此需要更多的高质量证据才能全面评估胃肠外DTIs在易栓症患者中的抗凝有效性和安全性。

## 5.7 胃肠外DTIs在临床使用中致出血的止血策略

**推荐意见7:(1)立即停药并评估患者状况——建议在胃肠外DTIs致出血事件发生时,临床应立即停药,并评估患者的凝血功能、出血部位、出血量及末次给药时间和剂量(1D)。(2)尝试逆转出血或行HD——目前尚无针对阿加曲班和比伐芦定的特异性拮抗剂,建议临床可尝试使用凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrates, PCCs)、活化凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrates, aPCCs)、醋酸去氨加压素(desmopressin acetate, DDAVP)、重组人凝血因子Ⅶa(recombinant activated factor Ⅶa, rFⅦa)等凝血因子制品进行逆转;严重出血或肾功能障碍者可考虑行HD以加速药物清除(2C)。**

有研究建议,使用胃肠外DTIs(如阿加曲班)时,临床应密切观察不同部位出血的发生,一旦发现异常情况应立即停药,并进行适当处理。在使用胃肠外DTIs的过程中,临床应评估患者凝血功能指标:对于阿加曲班,推荐使用APTT,目标值为基线值的1.5~3.0倍且小于100 s;APTT应在用药2 h后监测,必要时调整剂量;监测应每天进行,并在剂量发生变化2 h后进行<sup>[57]</sup>。对于比伐芦定,建议使用ACT为指标<sup>[58]</sup>。由于两药的半衰期相对较短,可能对相关解毒剂的需求也较少<sup>[59]</sup>,因此,关注患者最后一次给药的时间和剂量很重要。

有研究指出,虽然阿加曲班和比伐芦定没有可用的特效解毒剂,但可尝试PCCs、aPCCs及DDAVP等进行逆转,aPCCs使用剂量为25~50 U/kg静脉注射,DDAVP

使用剂量为0.3  $\mu\text{g}/\text{kg}$ 静脉注射<sup>[60]</sup>,但不推荐使用rFⅦa或新鲜冰冻血浆治疗<sup>[61]</sup>。然而,1项体外研究发现,rFⅦa在血栓弹力图测量的抗凝作用下,能显著缩短部分APTT,效果优于安慰剂。这项研究提示,rFⅦa可逆转阿加曲班和比伐芦定的抗凝作用,对于与这些抗凝剂相关的过度出血患者可考虑使用<sup>[62]</sup>。

目前关于胃肠外DTIs相关出血的停药时机及逆转治疗启动标准,主要由专家依据药物PK特征、给药时间、肾功能状况及出血严重程度等因素进行综合判断,可获得的证据多为回顾性研究、小样本病例研究,尚缺乏前瞻性RCTs和统一量化的决策标准。因此,本共识仅提供一般性原则:轻、中度出血可考虑暂缓或停药并观察,重度或危及生命的出血需立即停药并评估是否启动血液净化、补充凝血因子或应用逆转措施等。需要强调的是,目前尚无公认的一致推荐路径,具体处置方案应在MDT框架内,结合患者个体出血风险、血栓风险及监测条件进行综合评估和个体化决策。

## 6 结语与展望

本共识虽基于当前可获得的最佳证据为特殊人群胃肠外DTIs应用提供指导,但在部分领域缺乏高质量研究数据,仅依赖小样本研究,未来需更多高质量RCTs验证特殊人群的PK/PD特征,进一步优化胃肠外DTIs的用药策略。针对特殊人群,需继续开展PK/PD研究,建立个体化给药模型,制订胃肠外DTIs的精准、安全、有效剂量策略。建议在未来临床研究中建立更特异、更稳定的监测指标,以更精准地指导用药剂量调整,平衡血栓与出血风险。此外,在当前医疗资源有限的背景下,需开展基于我国医疗环境和医保政策的药物经济学研究,比较胃肠外DTIs与传统抗凝方案(肝素类制剂)的成本效益,为卫生决策提供依据。后续还需通过多渠道推广该共识,并结合新证据定期更新。同时,共识制订工作组鼓励国内学者针对本共识建议开展合作,共同促进胃肠外DTIs在临床实践中的合理应用。

## 7 基金资助与利益冲突声明

本共识所受课题资助经费仅用于文献检索、资料购置、会议组织等工作,资助机构未参与共识制定,无潜在利益冲突。所有工作组成员均填写了《利益冲突声明表》,均声明不存在与本共识相关的利益冲突,亦无相关经济或学术利益冲突。

### 《胃肠外直接凝血酶抑制剂在特殊人群中的临床应用专家共识》制订工作组

#### 首席专家

边原[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]

#### 指导委员会

赵荣生(北京大学第三医院)、李晋奇[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、武新安(兰州大学第一医院)、张毕奎(中南大学湘雅二医

院)、左笑丛(中南大学湘雅三医院)、史琛(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、卢晓阳(浙江大学医学院附属第一医院)、王建华(新疆医科大学第一附属医院)、刘东(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、陈剑鸿(陆军军医大学第一附属医院)、陈维红[山西白求恩医院(山西医学科学院)]、吴逢波(四川大学华西医院)、张健(上海交通大学医学院附属新华医院)、郑英丽(中国医学科学院阜外医院)、邱峰(重庆医科大学附属第一医院)、姜玲[中国科学技术大学附属第一医院(安徽省立医院)]、葛卫红(南京大学医学院附属鼓楼医院)、陈孝(中山大学附属第一医院)、林阳(首都医科大学附属北京安贞医院)、周颖(北京大学第一医院)、林厚文(上海交通大学医学院附属仁济医院)

#### 共识专家组

丁征(中国医学科学院阜外医院)、于涛[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、田文杰[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、刘声野(兰州大学第一医院)、刘胜中[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、向波[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、张矛[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、张进华(福建省妇幼保健院)、张青霞(北京市丰台区妇幼保健院)、张勇[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)]、张莉(西安交通大学第二附属医院)、张喆(陆军军医大学第二附属医院)、张雅慧(山东第一医科大学附属省立医院)、李萍(西安交通大学第二附属医院)、杨波(首都医科大学附属北京安贞医院)、肖培林(重庆医科大学附属第二医院)、周庆(南京大学医学院附属鼓楼医院)、周洋(首都医科大学附属北京安贞医院)、周颖(北京大学第一医院)、庞明辉[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、芦小燕(宁波市第二医院)、邹朗(陆军军医大学第二附属医院)、陈雅琴(中南大学湘雅二医院)、胡扬(中国医学科学院北京协和医院)、赵林(重庆医科大学附属第一医院)、徐航(南京大学医学院附属鼓楼医院)、顾智淳(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭璐[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、都丽萍(中国医学科学院北京协和医院)、傅卫军(南方医科大学南方医院)、彭文星(首都医科大学附属北京安贞医院)、曾钰(重庆医科大学附属第一医院)、韩毅[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)]、黄友金[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、黄克力[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、董淑杰(北京大学第三医院)

#### 证据评价组

韩丽珠[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、尹琪楠[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、雷洋[四川省医

学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、康凤娇(新疆医科大学附属中医医院)、宋学武[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、王胡霖(电子科技大学医学院)、梁淑红(郑州大学第一附属医院)、万子梦(岳阳市中心医院)、魏安华(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、黄璐瑶(西藏自治区人民政府驻成都办事处医院)、赵丹洁[成都市双流区第一人民医院(四川大学华西空港医院)]、王琳(成都市第七人民医院)、邵英(成都医学院第一附属医院)、向云霞(新疆医科大学第一附属医院)、唐利(四川省第四人民医院)、严郁(四川大学华西医院)、许静(重庆医科大学附属大学城医院)、李芹(西南医科大学附属医院)、刘会娟(三六三医院)、胡宝荣(哈尔滨医科大学附属第一医院)、肖桂荣(四川大学华西医院)、王易(四川大学华西医院生物治疗全国重点实验室)

#### 方法学组

边原[四川省医学科学院·四川省人民医院(电子科技大学附属医院)]、曾力楠(四川大学华西第二医院)、李波霞(兰州大学第一医院)

#### 秘书组

王胡霖(电子科技大学医学院)、王银(电子科技大学医学院)、何昌礼(电子科技大学医学院)、李丝甜(电子科技大学医学院)、姚芯(电子科技大学医学院)、武刘芸(成都市第三人民医院)、陈咏楠(川北医学院药学院)、王迪(川北医学院药学院)、蒋明玉(川北医学院药学院)、李玥(四川大学华西天府医院)

#### 外审专家组(代表)

徐萍(中南大学湘雅二医院)、郑萍(南方医科大学南方医院)、黄毅岚(西南医科大学附属医院)、苏强(首都医科大学附属北京安贞医院南充医院·南充市中心医院)、余江平(绵阳市中心医院)、张雅慧(山东第一医科大学附属省立医院)、牟燕[山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)]、韩勇(华中科技大学同济医学院附属协和医院)

#### 参考文献

- [1] MACKMAN N, BERGMEIER W, STOUFFER G A, et al. Therapeutic strategies for thrombosis: new targets and approaches[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2020, 19(5): 333-352.
- [2] KISER T H, BURCH J C, KLEM P M, et al. Safety, efficacy, and dosing requirements of bivalirudin in patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(9): 1115-1124.
- [3] LEVINE R L, HURSTING M J, MCCOLLUM D. Argatroban therapy in heparin-induced thrombocytopenia with hepatic dysfunction[J]. *Chest*, 2006, 129(5): 1167-1175.
- [4] MADABUSHI R, COX D S, HOSSAIN M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for effective argatroban dosing in pediatrics[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011, 51(1): 19-28.

- [ 5 ] OTA K. Effects of argatroban as an anticoagulant for haemodialysis in patients with antithrombin III deficiency[J]. *Nephrol Dial Transplant*, 2003, 18(8):1623-1630.
- [ 6 ] YOKOTA Y, YOSHIOKA T, SENOH M, et al. Successful intravenous administration of argatroban in the management of heparin-resistant and surgery-resistant mesenteric vein thrombosis[J]. *BMJ Case Rep*, 2019, 12(8):e228427.
- [ 7 ] SHANNATH M, SERGE R, BEDRI K A, et al. WHO handbook for guideline development: 2nd edition[EB/OL]. (2014-12-18) [2025-10-28]. <https://www.who.int/publications/i/item/9789241548960>.
- [ 8 ] 陈耀龙, 罗旭飞. 临床实践指南的制订方法与步骤[J]. *中华传染病杂志*, 2019, 37(9):523-526.
- [ 9 ] STAR 检验医学专科委员会. STAR 指南评级提高检验医学指南与共识的科学性、透明性和适用性[J]. *中华检验医学杂志*, 2025, 48(1):20-27.
- [10] 中华医学会消化内镜学分会儿科协作组, 中国医师协会内镜医师分会儿科消化内镜专业委员会. 中国儿童消化道异物管理指南: 2021[J]. *中国循证医学杂志*, 2022, 22(1):2-18.
- [11] 中华医学会临床药学会《磺达肝癸钠药理学实践专家共识》编写工作组. 磺达肝癸钠药理学实践专家共识[J]. *医药导报*, 2022, 41(11):1571-1581.
- [12] GUYATT G H, OXMAN A D, VIST G E, et al. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations[J]. *BMJ*, 2008, 336(7650):924-926.
- [13] BALSHEM H, HELFAND M, SCHÜNEMANN H J, et al. GRADE guidelines: 3: rating the quality of evidence [J]. *J Clin Epidemiol*, 2011, 64(4):401-406.
- [14] GUYATT G H, ALONSO-COELLO P, SCHÜNEMANN H J, et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group[J]. *J Clin Epidemiol*, 2016, 80:3-7.
- [15] SAGARAM D, SIDDIQ Z, EISENBERGER A B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia during obstetric hospital admissions[J]. *Am J Perinatol*, 2018, 35(9):898-903.
- [16] WONG R W, SEASELY A R, GONGORA E, et al. Strategies and outcomes of extracorporeal membrane oxygenation use in peripartum patients: a single institution experience[J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2024, 37:2355293.
- [17] EKBATANI A, ASARO L R, MALINOW A M. Anticoagulation with argatroban in a parturient with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2010, 19(1):82-87.
- [18] YOUNG S K, AL-MONDHIRY H A, VAIDA S J, et al. Successful use of argatroban during the third trimester of pregnancy: case report and review of the literature[J]. *Pharmacotherapy*, 2008, 28(12):1531-1536.
- [19] TANG A W, GREER I. A systematic review on the use of new anticoagulants in pregnancy[J]. *Obstet Med*, 2013, 6(2):64-71.
- [20] CHAUDHARY R K, NEPAL C, KHANAL N, et al. Management and outcome of heparin-induced thrombocytopenia in pregnancy: a systematic review[J]. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem*, 2015, 13(2):92-97.
- [21] 周才芳, 姚筱. 高出血风险的血液透析患者抗凝方案优化[J]. *中华保健医学杂志*, 2021, 23(5):438-440.
- [22] CLAUDEL S E, MILES L A, MUREA M. Anticoagulation in hemodialysis: a narrative review[J]. *Semin Dial*, 2021, 34(2):103-115.
- [23] TANG I Y, COX D S, PATEL K, et al. Argatroban and renal replacement therapy in patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(2):231-236.
- [24] REDDY B V, GROSSMAN E J, TREVINO S A, et al. Argatroban anticoagulation in patients with heparin-induced thrombocytopenia requiring renal replacement therapy[J]. *Ann Pharmacother*, 2005, 39(10):1601-1605.
- [25] MURRAY P T, REDDY B V, GROSSMAN E J, et al. A prospective comparison of three argatroban treatment regimens during hemodialysis in end-stage renal disease[J]. *Kidney Int*, 2004, 66(6):2446-2453.
- [26] RAINA R, CHAKRABORTY R, DAVENPORT A, et al. Anticoagulation in patients with acute kidney injury undergoing kidney replacement therapy[J]. *Pediatr Nephrol*, 2022, 37(10):2303-2330.
- [27] 唐莲, 李晓英, 庄智伟, 等. 阿加曲班用于连续性肾脏替代治疗期间抗凝治疗分析[J]. *医药导报*, 2019, 38(4):517-521.
- [28] LINK A, GIRNDT M, SELEJAN S, et al. Argatroban for anticoagulation in continuous renal replacement therapy [J]. *Crit Care Med*, 2009, 37(1):105-110.
- [29] AL-ALI F S, ELSAYED M, KHALIFA S, et al. Successful use of a bivalirudin treatment protocol to prevent extracorporeal thrombosis in ambulatory hemodialysis patients with heparin-induced thrombocytopenia[J]. *Hemodial Int*, 2016, 20(2):204-207.
- [30] DI NISIO M, MIDDELDORP S, BÜLLER H R. Direct thrombin inhibitors[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(10):1028-1040.
- [31] KISER T H, FISH D N. Evaluation of bivalirudin treatment for heparin-induced thrombocytopenia in critically ill patients with hepatic and/or renal dysfunction[J]. *Pharmacotherapy*, 2006, 26(4):452-460.
- [32] SWAN S K, HURSTING M J. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of argatroban: effects of age, gender, and hepatic or renal dysfunction[J]. *Pharmacotherapy*, 2000, 20(3):318-329.
- [33] US FDA. Argatroban injection prescribing information [EB/OL]. [2025-10-17]. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2020/203049s007lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2020/203049s007lbl.pdf).
- [34] KISER T H, MANN A M, TRUJILLO T C, et al. Evaluation of empiric versus nomogram-based direct thrombin inhibitor management in patients with suspected heparin-

- induced thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2011, 86(3):267-272.
- [35] YARBROUGH P M, VAREDI A, WALKER A, et al. Argatroban dose reductions for suspected heparin-induced thrombocytopenia complicated by Child-Pugh class C liver disease[J]. *Ann Pharmacother*, 2012, 46(11):e30.
- [36] CETTA F, GRAHAM L C, WRONA L L, et al. Argatroban use during pediatric interventional cardiac catheterization[J]. *Cathet Cardio Intervent*, 2004, 61(1):147-149.
- [37] HASIJA S, TALWAR S, MAKHIJA N, et al. Randomized controlled trial of heparin versus bivalirudin anticoagulation in acyanotic children undergoing open heart surgery [J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2018, 32(6):2633-2640.
- [38] LI N, HAN J D. Clinical study of argatroban for preventing vascular thrombosis in the early period after pediatric living-related donor liver transplantation[J]. *Pediatr Transplant*, 2020, 24(2):e13654.
- [39] FORBES T J, HIJAZI Z M, YOUNG G, et al. Pediatric catheterization laboratory anticoagulation with bivalirudin [J]. *Cathet Cardio Intervent*, 2011, 77(5):671-679.
- [40] MA M, LIANG S C, ZHU J B, 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.
- [41] LIU L Y, LIU F, TAN J X, 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] 刘桂良, 王敏, 庞小容, 等. 阿加曲班抗凝在儿童 VA-ECMO 中的应用效果分析[J]. *中国临床新医学*, 2023, 16(7):684-689.
- [45] VANDERPLUYM C J, CANTOR R S, MACHADO D, et al. Utilization and outcomes of children treated with direct thrombin inhibitors on paracorporeal ventricular assist device support[J]. *ASAIO J*, 2020, 66(8):939-945.
- [46] FRENIERE V, SALERNO D M, CORBO H, et al. Bivalirudin compared to heparin as the primary anticoagulant in pediatric berlin heart recipients[J]. *ASAIO J*, 2023, 69(5):e205-e211.
- [47] BURSTEIN D, KIMMEL S, PUTT M, et al. Cost-effectiveness of bivalirudin in pediatric ventricular assist devices[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2023, 42(3):390-397.
- [48] ADDERLEY J, PIDBOROCHYNSKI T, BUCHHOLZ H, et al. Risk factors for thromboembolic events in pediatric patients with ventricular assist devices[J]. *JTCVS Open*, 2024, 20:132-140.
- [49] YOUNG G, TARANTINO M D, WOHRLEY J, et al. Pilot dose-finding and safety study of bivalirudin in infants < 6 months of age with thrombosis[J]. *J Thromb Haemost*, 2007, 5(8):1654-1659.
- [50] RAYAPUDI S, TORRES A Jr, DESHPANDE G G, et al. Bivalirudin for anticoagulation in children[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2008, 51(6):798-801.
- [51] 刘奉琴, 陈星. 儿童肺血栓栓塞症的抗凝治疗进展[J]. *医学综述*, 2021, 27(6):1157-1164.
- [52] BUCK M L. Bivalirudin as an alternative to heparin for anticoagulation in infants and children[J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2015, 20(6):408-417.
- [53] O' BRIEN S H, YEE D L, LIRA J, et al. UNBLOCK: an open-label, dose-finding, pharmacokinetic and safety study of bivalirudin in children with deep vein thrombosis [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(9):1615-1622.
- [54] ZENG Q, FU Q N, LI F H, et al. Early initiation of argatroban therapy in the management of acute superior mesenteric venous thrombosis[J]. *Exp Ther Med*, 2017, 13(4):1526-1534.
- [55] WU H X, TANG Y J, XIONG X F, et al. Successful application of argatroban during VV-ECMO in a pregnant patient complicated with ARDS due to severe tuberculosis: a case report and literature review[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:866027.
- [56] JYOTI A, MAHESHWARI A, DANIEL E, et al. Bivalirudin in venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Extra Corpor Technol*, 2014, 46(1):94-97.
- [57] JESKE W P, FAREED J, HOPPENSTEADT D A, et al. Pharmacology of argatroban[J]. *Expert Rev Hematol*, 2010, 3(5):527-539.
- [58] SCIULLI T M, MAURO V F. Pharmacology and clinical use of bivalirudin[J]. *Ann Pharmacother*, 2002, 36(6):1028-1041.
- [59] GREINACHER A, THIELE T, SELLENG K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments[J]. *Thromb Haemost*, 2015, 113(5):931-942.
- [60] KOSCIELNY J, RUTKAUSKAITE E, SUCKER C, et al. How do I reverse oral and parenteral anticoagulants? [J]. *Hamostaseologie*, 2020, 40(2):201-213.
- [61] LEVI M, LEVY J H, ANDERSEN H F, et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials [J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(19):1791-1800.
- [62] YOUNG G, YONEKAWA K E, NAKAGAWA P A, et al. Recombinant activated factor VII effectively reverses the anticoagulant effects of heparin, enoxaparin, fondaparinux, argatroban, and bivalirudin *ex vivo* as measured using thromboelastography[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(6):547-553.

(收稿日期:2025-11-09 修回日期:2026-03-17)

(编辑:张元媛)