doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.17.034

阿加曲班抗凝对连续血液净化患儿凝血功能及单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平的影响 *

雷智贤 周莉蓉 王 琪 麦碧薇 朱乃云

（海南省妇女儿童医学中心儿童重症医学科 海南 海口 570206）

摘要 目的：探讨阿加曲班抗凝治疗连续血液净化患儿的疗效及对凝血功能及单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平的影响。**方法：**选取从 2017 年 3 月至 2018 年 10 月于我院儿童重症医学科接受连续血液净化治疗的患儿 86 例进行研究，将其按照随机抽签法分成研究组与对照组。对照组予以普通肝素抗凝治疗，研究组予以阿加曲班抗凝治疗。分别比较两组的 28 d 死亡率、治疗前后凝血功能血小板计数（PLT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、纤维蛋白原（FIB）和单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平、治疗过程中滤器与管路凝血程度、使用寿命以及穿刺部位出血情况的差异。**结果：**研究组 28d 死亡率（2.33%）比对照组（9.30%）低，但差异无统计学意义（x^2=0.849，*P*=0.357）。治疗后研究组 APTT（31.61± 1.26）s、FIB 水平（6.61± 1.80）g/L 较对照组的（27.92± 1.44）s、（5.58± 1.72）g/L 明显更高（t=12.646、2.713，*P*=0.000、0.008）。研究组治疗过程中滤器与管路凝血程度 0 级人数占比（93.02%）相比对照组（76.74%）较高，而Ⅱ级人数占比（0.00%）相比对照组（9.30%）较低（x^2=4.440、4.195，*P*=0.035，0.041）。研究组穿刺部位出血等级为 0 级人数占比（93.02%）高于对照组（74.42%），而Ⅱ级人数占比（0.00%）低于对照组（9.30%）（x^2=5.460，4.195；*P*=0.019，0.041）。研究组管路、滤器使用寿命（18.73± 7.74）h、（20.84± 8.01）h 相比对照组的（14.57± 6.88）h、（16.20± 7.15）h 均较长（t=2.634、2.834，*P*=0.010，0.006）。治疗后研究组单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平为（4.72± 1.39）、（3.22± 0.82），均低于对照组的（8.30± 1.44）、（5.11± 0.94）（t=11.729、9.936，*P*=0.000、0.000）。**结论：**阿加曲班抗凝应用于连续血液净化患儿中的疗效相比普通肝素抗凝更佳，且有利于改善凝血功能和单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平，能够降低滤器或管路凝血发生风险，同时有效降低穿刺部位出血风险，增加管路、滤器使用寿命。

关键词：连续血液净化；阿加曲班；肝素；凝血功能；TLR2rMnX；TLR4rMnX

中图分类号：R459.5 **文献标识码：**A **文章编号：**1673-6273(2020)17-3349-05

The Effect of Argatroban Anticoagulation on Coagulation Function and Expression Levels of TLR2rMnX and TLR4rMnX in Monocytes*

LEI Zhi-xian, ZHOU Li-rong, WANG Qi, MAI Bi-wei, ZHU Nai-yun

(Department of Pediatric Critical Medicine, Hainan Women and Children Medical Center, Haikou, Hainan, 570206, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the therapeutic effect of argatroban anticoagulant therapy on continuous blood purification in children and its effect on coagulation function and expression levels of TLR2rMnX and TLR4rMnX in monocytes. **Methods:** 86 children who received continuous blood purification from March 2017 to October 2018 in the Department of pediatric critical care medicine of our hospital were selected for the study, they were divided into study group and control group according to the random lottery method. The control group was given ordinary heparin anticoagulant treatment, the study group was given argatroban anticoagulant treatment. The 28d mortality rate, platelet count(PLT), activated partial thromboplastin time(APTT), fibrinogen(FIB) and TLR2rMnX, TLR4rMnX levels in monocytes before and after treatment, the degree of coagulation, service life between filters and pipelines and differences in bleeding conditions at puncture sites during treatment were compared between the two groups. **Results:** The 28d mortality rate（2.33%）in the study group was lower than that in the control group（9.30%), but there was no significant difference (x^2=0.849, *P*=0.357). After treatment, APTT(31.61± 1.26)s, FIB levels(6.61± 1.80)g/L in the study group were obvious higher than the control group(27.92± 1.44)s, (5.58± 1.72)g/L (t=12.646，2.713, *P*=0.000, 0.008). The number of level 0 degree of blood coagulation in filters and pipelines in the process of coagulation treatment in the study group（93.02%）higher than in the control group（76.74%), while level Ⅱ （0%）was lower than the control group(9.30%)(x^2=4.440, 4.195, *P*=0.035, 0.041). The number of level 0 puncture bleeding in study group(93.02%) was much higher than the control group（74.42%), while level Ⅱ number （0.00%）was lower than the control group （9.30%)(x^2=5.460, 4.195, *P*=0.019, 0.041). The service life of pipeline and filter in the study group （18.73± 7.74)h,(20.84± 8.01)h was longer than those in the control group （14.57± 6.88)h,(16.20± 7.15)h （t=2.634, 2.834, *P*=0.010, 0.006). The expression levels of TLR2rMnX and TLR4rMnX in monocytes of the study group were (4.72± 1.39), (3.22 ± 0.82), which were lower than those of the control group (8.30±

* 基金项目：海南省自然科学基金项目（813245）

作者简介：雷智贤（1969-），男，本科，副主任医师，研究方向：儿童重症医学，E-mail: leizhixian1969@163.com

（收稿日期：2019-12-28 接受日期：2020-01-23）

1.44), (5.11± 0.94) (t=11.729, 9.936, *P*=0.000, 0.000). **Conclusion:** Argatroban anticoagulation in children with continuous blood purification is more effective than heparin anticoagulation and it is conducive to improving coagulation function and TLR2rMnX, TLR4rMnX levels in monocytes, it can reduce the risk of coagulation in filters or pipelines and it can effectively reduce the risk of bleeding at the puncture site, increase the service life of pipelines and filters.

Key words: Continuous blood purification; Argatroban; Heparin; Coagulation function; TLR2rMnX; TLR4rMnX

Chinese Library Classification(CLC): R459.5 Document code: A

Article ID: 1673-6273(2020)17-3349-05

前言

随着近年来人类疾病谱的不断改变，危急重症患者人数日益增多，该类患者普遍具有发病急、病情危重的特点，加之原发疾病较为复杂，易导致多种器官功能受损，甚至死亡[1]。目前，临床上主要是通过连续血液透析治疗危急重症患者，可获得显著的临床治疗效果[2]。然而，由于血液净化属于体外循环技术之一，在治疗过程中往往需要持续的抗凝剂治疗，一方面发挥充分抗凝作用，防止体外循环血液凝固以及凝血激活的炎性反应，另一方面则是避免过度抗凝所导致的出血事件的发生，以改善患者预后[3,4]。因此，如何选择合理有效的抗凝剂显得尤为重要，亦是临床连续血液透析治疗过程中所研究的热点。既往，临床上主要采用普通肝素或低分子肝素等药物进行抗凝治疗，但效果并不十分理想[5]。阿加曲班属于化学合成药物之一，属于直接凝血酶抑制剂，相比普通肝素或低分子肝素等药物存在明显的差异，其发挥作用不依赖抗凝血酶III[6]。目前，阿加曲班在成人血液净化治疗中的应用日益广泛，但关于其在儿童血液净化治疗中的应用尚且存在一定的争议[7]。鉴于此，本文通过对比阿加曲班及普通肝素抗凝治疗连续血液净化患儿的疗效及对血小板计数(PLT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)水平和单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平的影响，旨在为临床连续血液净化患儿提供一种更加安全有效的抗凝治疗方案，以促进患儿的早日康复，现作以下报道。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取从 2017 年 3 月至 2018 年 10 月于我院接受连续血液净化治疗的患儿 86 例进行研究，纳入标准[8]：(1)所有患儿均接受连续性静 - 静脉血液滤过透析(CVVHDF)；(2)年龄在 0.6～12 岁之间；(3)入院前均未接受任何相关抗凝治疗。排除标准：(1)合并活动性出血疾病、恶性肿瘤疾病以及严重凝血功能障碍者；(2)对本研究相关药物过敏者；(3)研究过程中因各种原因退出者。将患儿按照随机抽签法分成研究组与对照组各 43 例。研究组包括男性 25 例，女性 18 例，年龄 0.8～11 岁，平均年龄(6.32± 1.27)岁；原发疾病：急性肾损伤 17 例、脓毒症 13 例、中毒 3 例，呼吸窘迫综合症 4 例，其他 6 例。对照组包括男性 26 例，女性 17 例，年龄 1～12 岁，平均年龄(6.34± 1.29)岁；原发疾病：急性肾损伤 18 例、脓毒症 14 例、中毒 4 例，呼吸窘迫综合症 3 例，其他 4 例。两组上述各项指标对比，差异无统计学意义(*P*＞0.05)，具有可比性。本次研究已经医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

(1)连续血液透析：使用仪器包括日本旭化成 Plasauto 血液净化机、旭化成 EXCELFLO 持续徐缓式血液滤过器。通过颈内或股静脉或锁骨下静脉留置管建立血管通路。维持血流量在 3～5 mL/(kg·min)范围内，置换液选用改良的 Port 配方。通过前稀释法，维持超滤量为 0～5 mL/kg·h；(2)抗凝治疗：对照组在进行连续血液净化治疗时予以普通肝素抗凝(江苏万邦生化医药集团有限责任公司，批准文号：国药准字 H32020612)治疗，初始剂量为 15～20 U/kg，追加剂量 5.0～15 U/(kg·h)，按照 APTT 变化情况以及血管路动静脉压变化、管路和滤器凝血情况合理调整剂量。研究组予以阿加曲班(天津药物研究院药业有限责任公司，批准文号：国药准字 H20050918)抗凝治疗，初始剂量为 50～250 μg/kg，追加剂量 50～200 μg /(kg·h)，按照 APTT 变化情况以及血管路动静脉压变化、管路和滤器凝血情况合理调整剂量。

1.3 观察指标及判定标准

分别比较两组在疗效，治疗前后 PLT、APTT、FIB 水平，治疗过程中滤器与管路凝血程度，穿刺部位出血，管路、滤器使用寿命，治疗前后单核细胞 TLR2/4 蛋白表达水平等方面的差异。(1)疗效评价主要是考察 28d 死亡率[9]。(2)采用全自动血细胞分析仪检测 PLT 水平，采用全自动凝血分析仪分别测定 APTT、FIB。(3) 治疗过程中滤器与管路凝血程度判定标准如下：透析器无凝血或仅有数条纤维凝血记为 0 级；透析器存在部分凝血或成熟纤维凝血记为Ⅰ级；透析器严重凝血活存在 50%以上纤维凝血，且血透管道静脉壶内可见明显的凝血块记为Ⅱ级；透析中静脉压显著升高或需更换透析器记为Ⅲ级[10]。穿刺部位出血评价标准：穿刺部位无皮下血肿即为 0 级；穿刺部位皮下有明显血肿即为Ⅰ级；穿刺部位皮下血肿扩大或穿刺部位渗血即为Ⅱ级。(4)统计管路、滤器使用寿命情况。(5)单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平主要是通过流式细胞术进行检测。

1.4 统计学方法

采用 SPSS20.0 软件对所有数据进行统一处理，分别用[n(%)]表示计数资料，其比较选择 x^2 检验。用($\bar{x}$± *s*)表示计量资料，其比较选择 t 检验，*P*＜0.05 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿 28d 死亡率对比

研究组 28d 死亡率为 2.33%(1/43)，比对照组的 9.30%(4/43)降低，但结果无统计学意义(x^2=0.849，*P*=0.357)。

2.2 治疗前后两组凝血功能对比

治疗后研究组 APTT、FIB 水平明显升高且较对照组明显更高(均 *P*＜0.05)，治疗后两组 PLT 比较无统计学差异(*P*>0.05)，见表 1。

表 1 治疗前后两组 PLT、APTT、FIB 水平($\bar{x}\pm s$)

Table 1 The levels of PLT, APTT and FIB in the two groups before and after treatment ($\bar{x}\pm s$)

Groups	Cases	PLT(s)		APTT(s)		FIB(g/L)	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Study group	43	72.44± 10.23	72.05± 10.15	24.51± 1.22	31.61± 1.26*	4.54± 1.64	6.61± 1.80*
Control group	43	72.95± 10.20	71.67± 10.17	24.48± 1.24	27.92± 1.44*	4.60± 1.62	5.58± 1.72*
t	-	0.231	0.173	0.113	12.646	0.171	2.713
P	-	0.818	0.863	0.910	0.000	0.865	0.008

Note: Comparing with before treatment, *$P<0.05$.

2.3 两组治疗过程中滤器与管路凝血程度对比

研究组治疗过程中滤器与管路凝血程度 0 级人数占比相比对照组较高，而Ⅱ级人数占比相比对照组较低（均 $P<0.05$），见表 2。

表 2 两组治疗过程中滤器与管路凝血程度 n(%)

Table 2 Degree of blood coagulation in filters and pipelines in the two groups during treatment n(%)

Groups	Cases	Level 0	Level Ⅰ	Level Ⅱ	Level Ⅲ
Study group	43	40(93.02)	3(6.98)	0(0.00)	0(0.00)
Control group	43	33(76.74)	5(11.63)	4(9.30)	1(2.33)
x^2	-	4.440	0.551	4.195	1.012
P	-	0.035	0.458	0.041	0.314

2.4 两组穿刺部位出血情况对比

研究组穿刺部位出血等级为 0 级人数占比高于对照组，而Ⅱ级人数占比低于对照组（均 $P<0.05$），见表 3。

表 3 两组穿刺部位出血情况 n(%)

Table 3 The bleeding situation at the puncture site in the two groups n(%)

Groups	Cases	Level 0	Level Ⅰ	Level Ⅱ
Study group	43	40(93.02)	3(6.98)	0(0.00)
Control group	43	32(74.42)	7(16.28)	4(9.30)
x^2	-	5.460	1.811	4.195
P	-	0.019	0.178	0.041

2.5 两组管路、滤器使用寿命情况对比

研究组管路、滤器使用寿命相比对照组均延长（均 $P<0.05$），见表 4。

表 4 两组管路、滤器使用寿命情况($\bar{x}\pm s$)

Table 4 Service life of pipelines and filters in the two groups($\bar{x}\pm s$)

Groups	Cases	Service life of pipelines(h)	Service life of filters(h)
Study group	43	18.73± 7.74	20.84± 8.01
Control group	43	14.57± 6.88	16.20± 7.15
t	-	2.634	2.834
P	-	0.010	0.006

2.6 治疗前后两组单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平对比

治疗后研究组单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平降低且低于对照组（均 $P<0.05$），见表 5。

3 讨论

血液净化是临床上应用于抢救危重症患者的有效措施之一，尤其是在急性肾衰竭、重症胰腺炎以及多器官功能障碍等疾病的治疗中应用较为广泛[11,12]。作为体外循环技术，连续血液

净化治疗过程中需予以抗凝治疗，其抗凝主要目标囊括以下两点[13,14]：（1）尽量抑制血滤器的膜与血路对凝血系统的激活作用，长期维持血滤器与血路的有效性；（2）最大程度上降低全身出血的发生风险。连续性血液净化能否安全顺利实施的关键在于抗凝治疗，目前临床上应用较为广泛的抗凝剂囊括枸缘酸钠、普通肝素、低分子肝素以及阿加曲班等[15-17]。其中肝素抗凝在儿童连续血液净化中的应用最为广泛，但肝素抗凝可能会增加患儿出血的风险，甚至会引发血小板减少等并发症[18]。而阿加曲班在儿童连续性血液净化中的应用效果，国内外相关报道较少。由此，本文通过对比阿加曲班及普通肝素抗凝应用于连续血液净化患儿中的效果，旨在为阿加曲班在连续血液净化患儿抗凝。

表 5 治疗前后两组单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平（$\bar{x}\pm s$）

Table 5 Expression level of TLR2rMnX and TLR4rMnXin monocytes before and after treatment（$\bar{x}\pm s$）

Groups	Cases	TLR2rMnX		TLR4rMnX	
		Before treatment	After treatment	Before treatment	After treatment
Study group	43	21.32± 6.34	4.72± 1.39*	16.23± 6.02	3.22± 0.82*
Control group	43	21.39± 6.38	8.30± 1.44*	16.11± 6.05	5.11± 0.94*
t	-	0.051	11.729	0.092	9.936
P	-	0.959	0.000	0.927	0.000

Note: Comparing with before treatment, *$P<0.05$.

本文结果显示，研究组 28 d 死亡率相比对照组较低，这与谢欢、何志婷等人的报道类似[19,20]，说明了阿加曲班应用于连续血液透析患儿中可提高临床疗效。但也许是本研究样本量较少，死亡病例也较少，结果差异并无统计学意义。阿加曲班属于一种高选择性直接凝血酶抑制剂，可通过和凝血酶催化活性位点结合，灭活凝血酶，有利于抑制纤维蛋白的形成与血小板聚集，同时可对凝血因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅻ与蛋白 C 的活性产生抑制作用，继而发挥抗凝作用[21,22]。此外，治疗后研究组 APTT、FIB 水平相比对照组较高，这表明了相比普通肝素，阿加曲班应用于连续血液透析患儿中的抗凝效果更加明显。究其原因，阿加曲班抑制凝血酶活性不依赖与抗凝血酶Ⅲ以及肝素辅助因子Ⅱ的参与，其不仅可有效灭活游离的凝血酶，而且有利于抑制和纤维蛋白结合的凝血酶，进一步有效对血栓形成产生抑制作用[23,24]。与此同时，阿加曲班和肝素抗体间难以发生相互作用，继而有效防止了血小板计数的减少[25]。另外，研究组治疗过程中滤器与管路凝血程度 0 级人数占比相比对照组较高，而Ⅱ级人数占比相比对照组较低，这表明了阿加曲班抗凝可显著降低滤器或管路凝血发生率。研究组穿刺部位出血等级为 0 级人数占比高于对照组，而Ⅱ级人数占比低于对照组。这表明了阿加曲班抗凝有效预防穿刺部位出血。其中主要原因可能与阿加曲班具有更加明显的抗凝效果有关[26]。本文结果还显示了研究组管路、滤器使用寿命相比对照组均较长。这提示了阿加曲班抗凝可明显延长管路、滤器使用寿命。究其原因可能是血凝块形成会促使膜压力过高，继而增加了更换管路和滤器的概率，而阿加曲班抗凝可有效避免血凝块的形成[27,28]。国内用于儿童患儿连续血液净化抗凝治疗资料不多，尚需进一步深入进行相关研究。治疗后研究组单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平均低于对照组。这提示了研究组治疗方式可有效改善患者单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平，这可能是该治疗方式的重要机制之一。即通过下调 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达，进一步抑制机体亢进的非特异性免疫功能，从而达到治疗的目的[29,30]。

综上所述，阿加曲班应用于连续血液净化患儿中的抗凝效果相比普通肝素抗凝更佳，有效节约了相对更昂贵的管路和滤器，延长使用寿命，减低出血风险，改善了凝血功能和单核细胞 TLR2rMnX、TLR4rMnX 表达水平。

参考文献（References）

[1] Ankawi G, Neri M, Zhang J, et al. Extracorporeal techniques for the treatment of critically ill patients with sepsis beyond conventional blood purification therapy: the promises and the pitfalls[J]. Crit Care, 2018, 22(1): 262-262

[2] Putzu A, Fang MX, Boscolo Berto M, et al. Blood purification with continuous veno-venous hemofiltration in patients with sepsis or ARDS: a systematic review and meta-analysis[J]. Minerva Anestesiol, 2017, 83(8): 867-877

[3] 杨佳,冯雁明,刘彬,等.阿加曲班与肝素类药物在维持性血液净化抗凝治疗中的作用比较[J].中外医学研究, 2018, 16(30): 156-158

[4] 唐莲,陆灏迪,许晓文,等.小剂量阿加曲班在连续性肾脏替代治疗中的疗效和安全性分析[J].中国医院药学杂志, 2018, 38(6): 626-629

[5] Nahain AA, Ignjatovic V, Monagle P, et al. Heparin mimetics with anticoagulant activity[J]. Med Res Rev, 2018, 38(5): 1582-1613

[6] 陈琴珍,朱丽,王春花,等.阿加曲班联合生理盐水冲洗在血液透析治疗中的应用[J].实用临床护理学电子杂志, 2017, 2(51): 147-149

[7] Radulescu VC. Anticoagulation Therapy in Children. Semin Thromb Hemost[J]. 2017, 43(8): 877-885

[8] 韦杏,姚明超,张黎美,等.阿加曲班与肝素在血液透析抗凝治疗中作用的比较分析[J].中国中西医结合肾病杂志, 2014, 15(2): 138-140

[9] 贾凤玉,任红旗,龚德华, 等.连续性血液净化治疗在重度烧伤患者救治中的应用[J].肾脏病与透析肾移植杂志, 2016, 25(1): 30-34

[10] 赵明,李向东,李毅,等.维持性血液透析患者肝素诱导的血小板减少症的临床观察[J].临床肾脏病杂志, 2014, 14(12): 730-733

[11] Sharma M, Hegde P, Hiremath K, et al. Purification, characterization and fine sugar specificity of a N-Acetylgalactosamine specific lectin from Adenia hondala[J]. Glycoconj J, 2018, 35(6): 511-523

[12] 彭卓,白郑海,王海, 等.连续性血液净化治疗重症急性胰腺炎的临床疗效分析[J].现代生物医学进展, 2017, 17(22): 4369-4371, 4390

[13] Li WB, Yin LY, Zhang XQ, et al. Evaluation of safety and efficacy of different continuous blood Purification methods in treating infantile sepsis[J]. J Biol Regul Homeost Agents, 2018, 32(3): 663-667

[14] Beiderlinden M, Werner P, Bahlmann A, et al. Monitoring of argatroban and lepirudin anticoagulation in critically ill patients by conventionallaboratory parameters and rotational thromboelastometry - a prospectively controlled randomizeddouble-blind clinical trial [J]. BMC Anesthesiol, 2018, 18(1): 18

[15] Scaravilli V, Di Girolamo L, Scotti E, et al. Effects of sodium citrate, citric acid and lactic acid on human blood coagulation [J]. Perfusion, 2018, 33(7): 577-583

[16] Tuerdi B, Zuo L, Sun H, et al. Safety and efficacy of regional citrate anticoagulation in continuous blood purification treatment of patients with multiple organ dysfunction syndrome [J]. Braz J Med Biol Res, 2017, 51(1): 6378-6379

[17] Recio-Boiles A, Veeravelli S, Vondrak J, et al. Evaluation of the safety and effectiveness of direct oral anticoagulants and low molecular weight heparin in gastrointestinal cancer-associated venous thromboembolism[J]. World J Gastrointest Oncol, 2019, 11(10): 866-876

[18] Greinacher A, Selleng K, Warkentin TE. Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia [J]. J Thromb Haemost, 2017, 15 (11): 2099-2114

[19] 谢欢,刘洋,罗磊,等.阿加曲班与低分子肝素在血液透析中应用的Meta分析[J].中国血液净化, 2018, 17(8): 534-538

[20] 何志婷,刘琼,梁维,等.尿激酶联合阿加曲班对维持性血液透析患者长期血管通路急性血栓形成后溶栓治疗及预防的效果[J].疑难病杂志, 2018, 17(9): 909-913

[21] Van Cott EM, Roberts AJ, Dager WE. Laboratory Monitoring of Parenteral Direct Thrombin Inhibitors [J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43(3): 270-276

[22] Laliberte B, Reed BN. Use of an argatroban-based purge solution in a percutaneous ventricular assist device [J]. Am J Health Syst Pharm, 2017, 74(9): e163-e169

[23] 桑艳芳. 阿加曲班替代低相对分子质量肝素行抗凝治疗对床旁血液透析患者凝血功能、滤器使用寿命及出血性并发症的影响[J].血栓与止血学, 2017, 23(4): 644-645

[24] Sun Z, Lan X, Li S, et al. Comparisons of argatroban to lepirudin and bivalirudin in the treatment of heparin-induced thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis [J]. Int J Hematol, 2017, 106(4): 476-483

[25] Dai Y, Dai S, Xie X, et al. Immobilizing argatroban and mPEG-NH2 on a polyethersulfone membrane surface to prepare an effective non-thrombogenic biointerface[J]. J Biomater Sci Polym Ed, 2019, 30(8): 608-628

[26] Fernandes P, O'Neil M, Del Valle S, et al. A 24-hour perioperative case study on argatroban use for left ventricle assist device insertion during cardiopulmonary bypass and veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation[J]. Perfusion, 2019, 34(4): 337-344

[27] Guy S, Kitchen S, Van Veen JJ. Argatroban is stable in citrated whole blood for 24 hours[J]. Int J Lab Hematol, 2018, 40(4): 484-487

[28] Mindlina I, Nelmes E, Sharp M, et al. Argatroban to achieve therapeutic anticoagulation in two patients with acute thrombosis and heparin resistance[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2019, 30(8): 426-428

[29] Fujiwara M, Anstadt EJ, Flynn B, et al. Enhanced TLR2 responses in multiple sclerosis[J]. Clin Exp Immunol, 2018,193(3): 313-326

[30] Bahramabadi R, Dabiri S, Iranpour M, et al. TLR4: An Important Molecule Participating in Either Anti-Human Papillomavirus Immune Responses or Development of Its Related Cancers[J]. Viral Immunol, 2019, 32(10): 417-423

(上接第 3366 页)

[23] Kang SW, Kim SK, Han YR, et al. Promoter Polymorphism (-308G/A) of Tumor Necrosis Factor-Alpha (TNF-α) Gene and Asthma Risk: An Updated Meta-Analysis[J]. Genet Test Mol Biomarkers, 2019, 23(6): 363-372

[24] Lipińska-Ojrzanowska A, Wiszniewska M, Walusiak-Skorupa J. Cough-variant asthma: a diagnostic dilemma in the occupational setting[J]. Occup Med (Lond), 2015, 65(2): 165-168

[25] Aron JL, Akbari O. Regulatory T cells and type 2 innate lymphoid cell-dependent asthma[J]. Allergy, 2017, 72(8): 1148-1155

[26] Zhao ST, Wang CZ. Regulatory T cells and asthma [J]. J Zhejiang Univ Sci B, 2018, 19(9): 663-673

[27] 王一旻, 纪明锁, 宋士更, 等. 苏黄止咳胶囊联合氨溴索治疗慢性阻塞性肺疾病急性加重期的临床研究 [J]. 现代药物与临床, 2019, 34(8): 2381-2385

[28] 孙佳, 柳成分. 苏黄止咳胶囊联合卡介菌多糖核酸治疗咳嗽变异性哮喘的临床研究[J].现代药物与临床, 2019, 34(8): 2376-2380

[29] 惠朋利, 李英, 贺鹏. 苏黄止咳胶囊联合噻托溴铵治疗慢性阻塞性肺疾病 46 例[J].西部中医药, 2018, 31(12): 80-82

[30] 任君清. 苏黄止咳胶囊对慢性阻塞性肺疾病急性加重期患者肺功能、血气分析及血清 PCT、CRP 的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(13): 1442-1445