

刘天文,刘晓程,韩志富,等. 一种新型心室辅助装置植入术后抗凝治疗管理 [J]. 中国比较医学杂志, 2019, 29(7): 86-91.
Liu TW, Liu XC, Han ZF, et al. Management of anticoagulant therapy after implantation of a new ventricular assist device [J]. Chin J Comp Med, 2019, 29(7): 86-91.
doi: 10.3969/j.issn.1671-7856. 2019.07.014

一种新型心室辅助装置植入术后抗凝治疗管理

刘天文¹, 刘晓程¹, 韩志富², 刘志刚¹, 陈铁男¹, 李 军¹, 许 剑², 王 帆¹,
赵廷彪², 张杰民^{1*}

(1.泰达国际心血管病医院, 天津 300457; 2.航天泰心科技有限公司, 天津 300457)

【摘要】 目的 通过对左心辅助羊术后抗凝的药物管理,摸索行之有效的抗凝治疗方案。**方法** 6例雄性成年绵羊, (80.0±5.0) kg,分别植入同一型号的左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)。术后前2周,每日清晨采血1次;之后,每周采晨血1次。术后每日口服华法林,检测凝血全项,持续观察10周,对抗凝效果做出评价。**结果** 6例实验动物的生理状态下的国际标准化比率(international normalized ratio, INR)为1.265±0.146,活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)为(41.017±12.530) s,乳酸脱氢酶(lactate dehydrogenase, LDH)为(411±119) U/L。术后1~3 d,应用肝素和口服华法林,控制INR和APTT分别为基值的1.4和1.7倍。待实验动物可以平稳进食后,停止使用肝素。持续监测INR,调整华法林用量。术后2周内,使用华法林(7.96±5.45) mg/d,测得INR为1.89±0.53。术后10周内,使用华法林(11.44±7.80) mg/d,测得INR为2.01±0.91; LDH为(509±92) U/L。在研究过程中,6例HeartCon均未出现泵内血栓,实验动物未见消化道出血等迹象。**结论** 术后早期应用肝素抗凝是必要的。在不改变饮食结构的前提下,两周内基本可以制定每例个体的抗凝治疗标准。单一使用华法林,可以达到预期的抗凝效果。

【关键词】 心力衰竭;心室辅助装置;血栓形成;抗凝剂;绵羊

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2019) 07-0086-06

Management of anticoagulant therapy after implantation of a new ventricular assist device

LIU Tianwen¹, LIU Xiaocheng¹, HAN Zhifu², LIU Zhigang¹, CHEN Tienan¹, LI Jun¹, XU Jian², WANG Fan¹,
ZHAO Tingbiao², ZHANG Jiemin^{1*}

(1. TEDA International Cardiovascular Hospital, Tianjin 300457, China. 2. Rocket Heart Technology Co. Ltd, Tianjin 300457)

【Abstract】 Objective To determine an effective anticoagulant treatment program by the management of anticoagulants after the implantation of a new left ventricular assist device (LVAD) in sheep. **Methods** Six male healthy sheep weight 80±5 kg were implanted with the same type of LVAD. Blood was collected once a day in the first two weeks and once a week thereafter. The sheep were observed and evaluated for 10 weeks. **Results** The physiological state of the six experimental animals: the international normalized ratio (INR) was 1.265±0.146; activated partial thromboplastin time (APTT) was 41.017±12.530 s; lactate dehydrogenase (LDH) level was 411±119 U/L. One to three days after operation, the control of INR and APTT by heparin and warfarin were 1.4 and 1.7 times higher. Heparin was stopped when

【基金项目】 国家重点研发计划<有源植入人工器官质量评价方法和平台研究>(2016YFC0103203)。

【作者简介】 刘天文(1987—),男,兽医师,研究方向:心血管内外科动物实验及实验动物麻醉。E-mail: 573648765@qq.com

【通信作者】 张杰民(1957—),男,主任医师,研究方向:心血管外科治疗及第三代心室辅助装置研究。E-mail: zzzjnm126@126.com

the animal could eat again. INR was monitored continuously and the warfarin dosage was adjusted. Two weeks after operation, warfarin 7.96 ± 5.45 mg/d was used and the INR was 1.89 ± 0.53 . Ten weeks after operation, warfarin 11.44 ± 7.80 mg/d was used, the INR was 2.01 ± 0.91 and the level of LDH was 509 ± 92 U/L. During the study, no thrombus caused by the pump was found, and no gastrointestinal bleeding was found in experimental animals. **Conclusions** It is necessary to apply heparin early after the operation. Under the premise of not changing the diet structure, the anticoagulant treatment standard for each individual is established within 2 weeks. The use of warfarin only can achieve the expected anticoagulant effect.

【**Keywords**】 left ventricular assist device(LVAD); heart failure; thrombosis; anticoagulants; sheep

根据美国疾病控制中心的数据,心力衰竭仍然是一种普遍的疾病,发病率和死亡率居高不下,影响到美国 580 万人和全世界 2300 万人^[1]。在等待心脏移植,尚未发展为多器官衰竭前,左心室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)已成为终末期心力衰竭患者的一种常用治疗方法^[2]。

HeartCon 是航天泰心科技有限公司独立研发,拥有自主知识产权的磁液悬浮离心式心室辅助装置。本研究,根据前期实验结果,以药物管理依从性更好的绵羊为研究对象^[3],观察其应用华法林的抗凝效果,为临床应用提供安全、有效的数据参考。

1 材料和方法

1.1 实验动物

清洁级成年雄性小尾寒羊 8 只, (15 ± 1) 月龄, (80.0 ± 5.0) kg, 由西安迪乐普生物医学有限公司提供[SCXK(陕)2014-004]。隔离、饲养 2 周, 临床表征及血液学检查无异常。本研究在泰达国际心血管病医院动物实验中心执行[SYXK(津)2016-0004]。本研究通过泰达国际心血管病医院实验动物伦理委员会审查(决议编号为 TICH-JY-20171107-10, 并按实验动物使用的 3R 原则给予人道的关怀。

1.2 主要试剂与仪器

陆眠宁(吉林华牧动物保健品有限公司)、丙泊酚注射液(西安立邦制药有限公司)、利多卡因注射液(上海和丰药业有限公司)、肝素(常州千红生化制药股份有限公司)、氯化钾注射液(天津药业焦作有限公司)、维库溴铵(哈尔滨三联药业)、注射用青霉素钠(华北制药股份有限公司)、依诺肝素钠注射液(Sanofi Winthrop Industrie)、华法林(Orion, 芬兰)。

HeartCon LVAD: HeartCon 采用了无源磁悬浮和动液压浮技术, 是泵机一体化的离心式血泵, 重 185 g, 最大辅助流量 10 L/min ^[4-6]。经过多次改进与试验, 设计出一套完整的 HeartCon 系统。主要包

括: HeartCon 血泵、心室缝合环、血管保护架、经皮导线牵引装置、心室打孔器、电池及控制器等硬件^[7-10]。还包括自主研发的 HeartCon 后台监测系统, 可以实时反馈 HeartCon 的电压、电流、动物的心率和辅助流量。通过设置报警阈值, 可以及时发现 HeartCon 及左心辅助对象的异常状况。多参数电生理记录仪(BIOMAP, 美国)、呼吸机(Servoi 通用型, 西门子)、插件式生命体征监护仪、ACT 测量仪及耗材(ACT II, 美国美敦力)、负压吸引器(天津同业科技发展有限公司)、心外科手术器械、抗凝管(BD 公司, 美国)、3-0 聚酯不可吸收缝合线(Ethibond, 美国强生公司)、引流瓶(7A-230, 鱼跃医疗)等。

1.3 实验方法

实验前, 对 8 只绵羊进行血液学检测、胸片和超声心动图检查。随机抽选 6 只为研究对象, 若术中发生意外大量失血或术后出现低蛋白症, 另 2 只为献血羊。术前禁食 24 h, 禁水 16 h。肌注陆眠宁 0.6 mg/kg 后, 完成气管插管, 并肌松。FiO₂ 50%、I:E=1:2、PEEP=8 cm H₂O、潮气量 8 mL/kg 、呼吸频率 20 次/min。完成颈静脉和耳动脉穿刺, 进行中心静脉压、动脉血压监测及心电和体温监测。在左侧第五、六肋间, 逐层切开组织后进胸。建立左心室→HeartCon-Pump→人工血管→降主动脉通路^[6]。启动控制软件, 进行左心室辅助。监测 HeartCon 参数及动物的生命指征。

手术当日, 静脉泵入肝素, 监测并调整激活全血凝固时间(activated clotting time, ACT)至 $(180 \pm 20) \text{ s}$ 。待动物转移至监护室后, 采用皮下注射克赛配合口服华法林钠进行预防性抗凝治疗。每日采晨血, 应用 Sysmex CS-5100 检测 INR 和 APTT, 适时调整药物。待抗凝效果满意后, 每周采晨血 1 次, 并监测 LDH。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 17.0 对本研究中的实验数据进行整

理分析,数据以平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,以 $P < 0.05$ 为差异有显著性。

2 结果

实验羊生理状态的 INR、APTT 和 LDH 详见表 1。

测得 APTT 为 (41.017 ± 12.530) s, 与 Saeed 等^[11]所述的 (41.7 ± 8.7) s 相一致。在后期抗凝治疗过程中,将以 1.265 为 INR 的基值。通过调整药物剂量,争取控制 APTT、INR 在基值的 1.5~2 倍。

2.1 术后早期克赛配合华法林的抗凝效果

按实验计划,术中应用肝素 0.5 mg/kg 进行抗凝。术后前 3 天,根据口服华法林情况及 INR 水平,调整克赛的使用剂量,每日两次(BID)。详见表 2。

测得相应的 INR 和 APTT,记录如表 3。

从表 2、3 中可知:术后前 3 天,华法林的口服剂量为 (5.33 ± 2.684) mg/d,其中羊_a与羊_e、羊_c与羊_e和羊_f相比用药量均有极显著差异 $P < 0.01$,分别为 0.008、0.005、0.008;羊_a与羊_f、羊_b与羊_c相比均有显著差异 $P < 0.05$ 。克赛平均使用 1.5 d,4000 IU。INR 为 1.78 ± 0.6 (1.21~3.24),其中羊_c与羊_b和羊_e相比均有显著差异 $P < 0.05$ 。APTT 为 (69.99 ± 29.54) s,其中羊_d与羊_b和羊_f相比均有显著差异 $P < 0.05$ 。术后 3 天内的药物治疗,可以使得 INR 和 APTT 的平均水平达到术前基值的 1.4 和 1.7 倍。

2.2 单一使用华法林的抗凝效果

在实验动物能自主进食后,调整饲料结构,尽量避免饲、饮影响抗凝效果。停用克赛,单一口服华法林进行抗凝治疗。

表 1 实验羊生理状态 INR、APTT 和 LDH
Table 1 INR, APTT and LDH of the experimental sheep in physiological state

检测指标 Test items	实验羊的编号 Number of the experimental sheep						$\bar{x} \pm s$
	a	b	c	d	e	f	
INR	1.15	1.24	1.06	1.44	1.4	1.3	1.265±0.146
APTT(s)	34.5	40.4	28.5	62.3	48.3	32.1	41.017±12.530
LDH(U/L)	426	339	322	303	619	460	411±119

表 2 实验羊术后前 3 天抗凝治疗记录
Table 2 Anticoagulant treatment records of the experimental sheep in the first 3 days after surgery

术后时间 (d) Post-operation days	实验羊的编号 Number of the experimental sheep											
	a		b		c		d		e		f	
	华法林 Warfarin	克赛 Clexane	华法林 Warfarin	克赛 Clexane	华法林 Warfarin	克赛 Clexane	华法林 Warfarin	克赛 Clexane	华法林 Warfarin	克赛 Clexane	华法林 Warfarin	克赛 Clexane
1	3 mg	0.4 mL, BID	3 mg	0.4 mL, BID	0	0.4 mL, BID	6 mg	0.4 mL, BID	6 mg	0.4 mL, BID	6 mg	0.4 mL, BID
2	3 mg	0	6 mg	0.4 mL, BID	4.5 mg	0.4 mL, BID	6 mg	0	9 mg	0	7.5 mg	0
3	3 mg	0	9 mg	0.4 mL, BID	3 mg	0	3 mg	0	9 mg	0	9 mg	0
$\bar{x} \pm s$	3± 0.00	0.13± 0.23	6± 3.00	0.4± 0.00	2.5± 2.29	0.27± 0.23	5± 1.73	0.13± 0.23	8± 1.73	0.13± 0.23	7.5± 1.50	0.13± 0.23

表 3 实验羊术后前 3 天抗凝效果记录
Table 3 Record of anticoagulation effect of the experimental sheep in the first 3 days after surgery

术后时间 (d) Post-operation days	实验羊的编号 Number of the experimental sheep											
	a		b		c		d		e		f	
	INR	APTT (s)	INR	APTT (s)	INR	APTT (s)	INR	APTT (s)	INR	APTT (s)	INR	APTT (s)
1	1.91	74.7	1.34	54.4	1.42	102.9	1.5	84.8	1.59	63.7	1.65	45.1
2	1.99	58.2	1.21	73.5	2.76	62.3	1.82	65.8	1.37	62.5	1.59	40
3	1.41	52.3	1.29	48.1	3.24	62	3.02	170	1.58	86.5	1.42	53
$\bar{x} \pm s$	1.77± 0.31	61.73± 11.61	1.28± 0.07	58.67± 13.27	2.47± 0.94	75.73± 23.53	2.11± 0.80	106.87± 55.50	1.51± 0.12	70.90± 13.52	1.55± 0.12	46.03± 6.55

2.2.1 术后 2 周内抗凝效果

每日清晨,通过颈静脉采血,进行凝血检测。通过当日检测的 INR 水平,调整华法林的给药剂量。记录如表 4、5。

从表 4、表 5 中可知:术后第 4~14 天,华法林的口服剂量为(7.96±5.45)mg/d,最小值为 0,最大值为 27 mg/d。其中羊_b与羊_a、羊_d和羊_f相比均有显著差异 $P<0.05$;羊_c与羊_a、羊_d、羊_e和羊_f相比均有极显著差异 $P<0.01$;羊_d与羊_e和羊_f相比均有极显著差异 $P<0.01$ 。INR 为 1.89±0.53(1.18~3.96),其中羊_a和羊_f相比有显著差异 $P<0.05$ 。术后第 6 d 与第 11 d 的华法林日用药量有显著差异 $P<0.05$,其他日均用量无差异。抗凝效果稳定,INR 的平均水平为基值的 1.5 倍。根据该装置的监测系统反馈和实验动物的临床表现,无血栓形成和过度抗凝迹象。该装置运行正常。

2.2.2 第 3~10 周的抗凝效果

结合术后早期 2 周内的抗凝效果和每例动物 HeartCon 反馈系统的记录,决定从术后第 3 周开始,每周采血 1 次,检测凝血全项。记录如表 6、7。

从表 6、表 7 中可知:术后 10 周内,华法林的口服剂量为(11.44±7.80)mg/d,最小值为 0,最大值为 33 mg/d。其中羊_a与羊_b、羊_c、羊_d和羊_e相比均有显著差异 $P<0.05$;羊_c与羊_d相比具有极显著差异 $P=0.008<0.01$;羊_f与羊_b、羊_c、羊_d和羊_e相比均有极显著差异 $P<0.01$ 。INR 为 2.01±0.91(1.20~5.97),6 例实验未见差异。经过 10 周的抗凝治疗与观察,每周的日均用量,无差异。各例实验羊的华法林应用剂量,确实存在较大差异。术后第 6 周,INR 出现明显波动,与更换饲料相关。随后及时调整药量,INR 的平均水平为基值的 1.6 倍。该装置正常运行,监控系统未出现报警。达到预防性抗凝治疗的目的。

表 4 实验羊术后 2 周内华法林使用记录 (mg)
Table 4 Warfarin use records of the experimental sheep within 2 weeks after surgery (mg)

术后时间(d) Post-operation days	实验羊的编号 Number of the experimental sheep						$\bar{x} \pm s$
	a	b	c	d	e	f	
4	4.5	12	3	3	7.5	9	6.5±3.63
5	4.5	10.5	6	0	6	7.5	5.75±3.47
6	10.5	0	6	0	6	6	4.75±4.07
7	10.5	6	6	0	7.5	9	6.50±3.63
8	12	7.5	6	0	7.5	9	7.00±3.98
9	13.5	6	6	3	9	12	8.25±4.00
10	15	6	4.5	6	9	12	8.75±4.07
11	18	5	4.5	0	10.5	15	8.83±6.88
12	21	6	3	3	12	13.5	9.75±7.05
13	24	6	4.5	3	12	12	10.25±7.73
14	27	6	6	3	13.5	12	11.25±8.68
$\bar{x} \pm s$	14.59±7.35	6.45±3.05	5.05±1.21	1.91±2.02	9.14±2.55	10.64±5.45	7.96±5.45

表 5 实验羊术后 2 周内 INR 水平记录
Table 5 INR level of the experimental sheep in 2 weeks after surgery

术后时间(d) Post-operation days	实验羊的编号 Number of the experimental sheep						$\bar{x} \pm s$
	a	b	c	d	e	f	
4	1.56	1.55	2.34	2.71	2.02	1.75	1.99±0.46
5	1.24	2.32	1.82	3.28	2.45	1.90	2.17±0.69
6	1.33	3.96	1.89	3.52	2.28	2.11	2.52±1.01
7	1.48	1.68	1.96	3.01	1.56	1.50	1.87±0.59
8	1.31	1.84	1.94	2.42	1.74	1.59	1.81±0.37
9	1.42	1.99	2.19	1.85	1.42	1.55	1.74±0.32
10	1.35	1.93	2.36	1.63	1.67	1.69	1.77±0.34
11	1.27	2.09	2.01	2.17	1.41	1.60	1.76±0.38
12	1.32	1.94	2.58	1.70	1.40	1.87	1.80±0.45
13	1.18	1.84	1.58	1.72	1.82	2.02	1.69±0.29
14	1.51	1.85	1.56	1.80	1.47	1.71	1.65±0.16
$\bar{x} \pm s$	1.36±0.12	2.09±0.65	2.02±0.32	2.35±0.69	1.75±0.36	1.75±0.20	1.89±0.53

2.3 LDH 的观察结果

LDH 是监测连续流左室辅助装置血栓形成的标准指标^[12~14]。Bartoli 等^[15]在临床研究发现: LVAD 支持引起亚临床溶血时, LDH 会在短时间内显著升高; 发生 LVAD 血栓的患者与未发生 LVAD 血栓的患者相比较, LDH 水平也有显著差异。6 例实验动物, 从术后 3 周起开始密切关注 LDH 变化趋

势, 记录如表 8。从表 8 中可知: 术后 10 周内, LDH 均值为 (509 ±92) U/L, 最小值为 351 U/L, 最大值为 799 U/L。其中羊_b 与羊_e、羊_d 与羊_a 和羊_f 相比均有显著差异 $P<0.05$; 羊_d 与羊_e 相比有极显著差异 $P=0.002<0.01$ 。从术后第 4 周开始, LDH 随后逐步恢复至术前水平。同时临床观察, 没有溶血迹象^[14, 17]。

表 6 术后 10 周内华法林使用记录 (mg)
Table 6 The records of warfarin used within 10 weeks after surgery (mg)

术后时间(周) Post-operation weeks	实验羊的编号 Number of the experimental sheep						$\bar{x} \pm s$
	a	b	c	d	e	f	
3	30	7.5	6	6	13.5	15	13.00±9.18
4	33	7.5	3	9	6	18	12.75±11.13
5	33	7.5	3	12	6	21	13.75±11.32
6	24	0	4.5	9	6	15	9.75±8.58
7	15	4.5	4.5	6	6	18	9.00±5.92
8	15	6	3	9	6	18	9.50±5.82
9	18	4.5	6	12	12	18	11.75±5.72
10	15	6	6	12	12	21	12.00±5.69
$\bar{x} \pm s$	22.88±8.17	5.44±2.53	4.50±1.39	9.38±2.50	8.44±3.40	18.00±2.27	11.44±7.80

表 7 实验羊术后 10 周内 INR 水平记录
Table 7 INR level of the experimental sheep in 10 weeks after surgery

术后时间(周) Post-operation weeks	实验羊的编号 Number of the experimental sheep						$\bar{x} \pm s$
	a	b	c	d	e	f	
3	1.74	1.73	1.95	1.57	1.83	1.28	1.68±0.23
4	1.44	1.83	3.17	1.39	3.23	1.32	2.06±0.90
5	1.72	1.75	1.55	1.52	1.91	1.34	1.63±0.20
6	2.61	4.18	1.96	2.84	1.70	5.97	3.21±1.61
7	1.60	1.63	1.73	3.92	1.86	1.48	2.04±0.93
8	2.35	1.62	2.68	1.22	1.41	1.65	1.82±0.57
9	1.55	2.95	1.31	1.28	1.38	1.60	1.68±0.64
10	3.29	1.20	2.38	1.68	1.57	1.59	1.95±0.76
$\bar{x} \pm s$	2.04±0.65	2.11±0.97	2.09±0.62	1.93±0.95	1.86±0.59	2.03±1.60	2.01±0.91

表 8 术后 10 周内 LDH (U/L) 记录
Table 8 LDH (U/L) records within 10 weeks after surgery

术后时间(周) Post-operation weeks	实验羊的编号 Number of the experimental sheep						$\bar{x} \pm s$
	a	b	c	d	e	f	
3	537	422	593	456	530	799	556±134
4	588	401	502	433	504	733	527±120
5	442	406	552	423	560	670	509±103
6	484	426	551	414	500	576	492±65
7	513	398	521	399	545	502	480±64
8	513	548	448	411	614	588	520±79
9	491	511	483	431	623	530	512±64
10	462	508	351	397	668	494	480±110
$\bar{x} \pm s$	503±45	453±60	500±75	421±20	568±61	612±112	509±92

3 讨论

本次研究过程中,对实验动物科学饲养管理,严格控制饮食结构,尽力保证个体饲料成分不变、自由饮水。并加强日常观察,制定了必要的应急预案。截至投稿时,文中所报 6 例实验羊仍健康生活。

此项研究中使用的羊,运送到动物实验中心前,为群居圈养。而运达后,为单笼饲养,生活环境发生了改变;且与实验动物生产单位相距千里,饲料与水质也有差异。在进行实验前,管理人员观察记录每例个体的饮食喜好,以保证后期成功投药。针对不同个体,应用纸包药片、玉米粒混拌药片等办法投药。临床实验亦是如此^[16],在患者饮食结构相对稳定的基础上,制定相应的抗凝治疗方案,可更好地实现药物的依从性。

目前,尚没有预防 LVAD 患者血栓栓塞的最佳抗凝标准;且没有足够的数据证明,多种抗凝药物合用的有效性^[18]。甚至药物合用,会在个体中出现副作用^[17]。而 Yoshioka 等^[19]提出,华法林抗凝治疗是 LVAD 术后的关键。在此项研究中,植入 HeartCon 的实验羊应用华法林抗凝,安全有效。早期使用克赛是为等待华法林的起效时间。单一使用华法林,可达到满意的抗凝效果,与 Bitar A^[20]的研究结果一致。在监测 INR 变化的同时,也应密切关注 LDH 的变化。及时调整华法林剂量,控制抗凝效果,避免了血栓栓塞和出血的风险^[21-22]。对于像羊_a和羊_f疑似华法林耐药的个体,将持续密切观察其凝血指标,根据 INR 的变化及时调整药量。本次实验中,虽然 6 例实验羊的术后抗凝方案行之有效,但难以形成规范,仍需大样本的实验去验证。

参考文献:

- [1] Cai AW, Islam S, Hankins SR, et al. Mechanical circulatory support in the treatment of advanced heart failure[J]. Am J Transplant, 2017, 17(12): 3020-3032.
- [2] Combes A. Mechanical circulatory support for end-stage heart failure[J]. Metabolism, 2017, 69: 30-35.
- [3] Lara-Pezzi E, Menasché P, Trouvin JH, et al. Guidelines for translational research in heart failure[J]. J Cardiovasc Transl Res, 2015, 8(1): 3-22.
- [4] 姜洋, 高航, 王伟, 等. 磁液悬浮式离心血泵实验研究[J]. 北华航天工业学院学报, 2012, 22(6): 4-6.
- [5] 张杰民, 刘晓程, 刘志刚, 等. 磁液双悬浮离心血泵左心辅助的动物实验[J]. 中华医学杂志, 2014(22): 1740-1743.
- [6] 刘天文, 张杰民, 刘志刚, 等. 磁液悬浮离心式心室辅助装置实验研究[J]. 中华生物医学工程杂志, 2015, 21(3): 242-246.
- [7] 姜洋, 王伟, 苏静静, 等. Percutaneous guide line traction

- device of artificial assisted heart, CN 103623473 A[P]. 2014.
- [8] 姜洋, 王伟, 苏静静, 等. 人工辅助心脏经皮导线牵引装置, Artificial heart percutaneous wire traction device, CN 103623473 B[P]. 2016.
- [9] 刘晓程, 张杰民, 李翼鹏, 等. 左心室缝合环, CN202620331U [P]. 2012.
- [10] 姜洋, 刘晓程, 许剑, 等. 一种外科手术用开孔钻头, CN203506831U[P]. 2014.
- [11] Saeed D, Fukamachi K. *In vivo* preclinical anticoagulation regimens after implantation of ventricular assist devices[J]. Artif Organs, 2010, 33(7): 491-503.
- [12] Gavalas MV, Breskin A, Yuzefpolskaya M, et al. Discriminatory performance of positive urine hemoglobin for detection of significant hemolysis in patients with continuous-flow left ventricular assist devices[J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36(1): 59-63.
- [13] Akin S, Soliman OI, Constantinescu AA, et al. Haemolysis as a first sign of thromboembolic event and acute pump thrombosis in patients with the continuous-flow left ventricular assist device HeartMate II[J]. Neth Heart J, 2016, 24(2): 134-142.
- [14] Rimsans J, Sylvester KW, Connors JM. Direct thrombin inhibitor for LVAD thrombosis: a closer look [J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2017, 23(5): 405-409.
- [15] Bartoli CR, Zhang D, Kang J, et al. Clinical and *in vitro* evidence that subclinical hemolysis contributes to LVAD thrombosis [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 105(3): 807-814.
- [16] Martinez BK, Yik B, Tran R, et al. Meta-analysis of time in therapeutic range in continuous-flow left ventricular assist device patients receiving warfarin [J]. Artif Organs, 2018, 42(7): 700-704.
- [17] Ghodsizad A, Badiye A, Zerrouh M, et al. Pump thrombosis following HeartMate II left ventricular assist device implantation in a patient with aspirin and plavix resistance [J]. Heart Surg Forum, 2016, 19(6): E284-E285.
- [18] Bergh WMVD, Lansink-Hartgring AO, Duijn ALV, et al. Thromboembolic stroke in patients with a HeartMate-II left ventricular assist device - the role of anticoagulation [J]. J Cardiothorac Surg, 2015, 10: 128.
- [19] Yoshioka D, Toda K, Hidaka T, et al. Anticoagulation therapy for a LVAD patient with acquired warfarin resistance[J]. J Artif Organs, 2017, 20(3): 260-262.
- [20] Bitar A, Vijayakrishnan R, Lenneman A, et al. The use of eptifibatide alone or in combination with heparin or argatroban for suspected thrombosis in patients with left ventricular assist devices [J]. Artif Organs, 2017, 41(12): 1092-1098.
- [21] Boehme AK, Pamboukian SV, George JF, et al. Anticoagulation control in patients with ventricular assist devices [J]. ASAIO J, 2017, 63(6): 759-765.
- [22] Welden CV, Truss W, McGwin G, et al. Clinical predictors for repeat hospitalizations in left ventricular assist device (LVAD) patients with gastrointestinal bleeding [J]. Gastroenterol Res, 2018, 11(2): 100-105.

[收稿日期]2018-12-11