

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二〇年十月刊
October, 2020

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p14

 Featured Article
文献精读 | p28

 Original Article Reading
文献原文 | p37

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

联合主编 朱勇 博士
Co-Editor-in-Chief Dr. Yong Zhu

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

专刊编辑 李小林 博士 孙其岭 博士 杨艳 博士
Special Editor Dr. Jerry Li Dr. Qiling Sun Dr. Yan Yang

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 吴涛明
Audit Editor Taoming Wu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室
Guangdong Enterprise Key Laboratory of
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDX, Inc.

联系方式 yxsc@improve-medical.com
Contact Us

 **阳普医疗**
IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

本期的文献导读是一篇关于《华法林疗效监测与血栓弹力图》的综述，文章介绍了华法林的发展史和效果机制，总结了华法林作为口服抗凝药物的局限性，表示华法林作为抗凝药物管理存在挑战性，在临床使用时需要仔细监测。因此本文着重分析比较了传统凝血监测 INR 等参数和新型凝血检测工具血栓弹力图在监测华法林的抗凝效果的作用。最后总结得出：两种方式各有利弊，血栓弹力图具有华法林疗效监测的意义，但仍需要更进一步的研究。

华法林疗效监测与血栓弹力图

华法林的起源与发展

20 世纪 20 年代，有人发现牛吃了发霉的甜三叶草后死于轻微外伤后出血。针对这一发现，威斯康辛大学校友研究基金会（WARF）资助了这项研究，因而后来便将这个新发现的化合物就称为华法林（warfarin）。在很长一段时间里，华法

林主要用作老鼠药^[1]。口服抗凝血的历史始于 1939 年双乌马罗的分离^[2]。该药物成为各种口服香豆素衍生生物的原型，具有抗凝血特性，如华法林和苯丙库仑。香豆素类抗凝剂，也被称为维生素 K 拮抗剂（VKA），通过抑制维生素 K 还原酶的作用起到抗凝的效果。



华法林是 VKA 的一种，在体内有对抗维生素 K 的作用（维生素 K 拮抗剂）。VKA 的结构与维生素 K 相似，可竞争性的抑制维生素 K 环氧化物还原酶，阻止其还原成氢醌型维生素 K，妨碍维生素 K 的循环再利用，干扰维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的活化而产生抗凝作用，但对已经活化的凝血因子无影响。停药后因各种凝血因子的形成尚需一定的时间，故起效慢，作用时间较持久^[3]。

华法林作为一种抗凝药物，由于其良好的抗凝效果和成本概况^[4-6]，随着时间的推移，华法林在临床环境中越来越受欢迎，现已成为世界卫生组织的基本药物^[7]之一，也是全世界最常用的抗凝药物之一。尽管华法林有相当大的益处，但开处方的频率却低于应有水平，因为华法林的不良事件发生率相对较高，且治疗难度较大。使用 VKA 作为口服抗凝药物的局限性有以下几点：

(1) 食物与药物之间的相互作用较大。食用维生素 K 丰富的食物对药效影响大，目前已证实超过 120 种食物会与药物产生相互作用^[8]。

(2) VKA 存在较大的个体间剂量反应差异，需要进行频繁监测，这种差异与 VKA 的基因多态性有关。CYP2C9 和 VKORC1 已被确定为华法林给药的重要遗传决定因素。研究表明，VKORC1 基因能解释 16% ~ 30% 的华法林个体剂量差异。所有民族中最常见的 CYP2C9 基因型是 CYP2C9*1，大约 80% 的白种人和 93% 的韩国人都有这种基因型。Lindh^[9]等人

证实了 CYP2C9*2 和 CYP2C9*3 等位基因的携带者比野生型 CYP2C9*1 基因型携带者需要更少的华法林剂量。

(3) 不良事件发生率相对较高，如小出血、大出血、出血性卒中、增加血管钙化等。早在 90 年代中期就已经有实验证实 VKA 会增加血管钙化，随后相关研究也逐渐增多。Schurgers 等^[10]选取 266 例患者进行研究，与不使用 VKA 患者比较，使用 VKA 明显增加冠状动脉钙化斑块，同时对 apoE/小鼠给予 4 w 的华法林，与对照组相比较，华法林组明显增加内膜钙化数量和面积。

表 2. 维生素 K 拮抗剂的优缺点

优点	缺点
强效抗凝剂影响多种凝血因子（II、VII、IX、X）	由于起效和初始促凝活性的延迟，通常需要亲代抗凝血剂进行桥接。
高生物利用度	延迟起效（60 ~ 72 小时）和长半衰期（36 ~ 42 小时）。
可通过 INR 准确监测抗凝效果	治疗范围狭窄。
无肾功能衰竭禁忌症	对剂量和非固定剂量方案的可变反应。
维生素 K 可逆转抗凝作用	需经常利用 INR 监测药物相互作用（磺酰胺，抗生素，营养补品，胺碘酮）及食物与药物的相互作用（富含维生素 K 的食物）；老年人、肝功能衰竭、营养不良、充血性心力衰竭需特别注意。

虽然华法林不良事件发生率较高，但在临床上是可以逆转的，并且有完善的逆转协议，而不同国家的情况可能不同^[11]。例如，2014 AHA/ASA 卒中二级预防指南中指出，接受华

法林治疗的患者，将 INR 控制在 2.0 ~ 3.0（平均 2.5）范围内，有助于以最小出血风险为代价获取最为有效的预防血栓栓塞事件的效果。

表 1. 华法林逆转

华法林逆转：美国胸科医师学会指南			
INR	No Bleeding	Requires Urgent Reversal	Life Threatening Bleeding
<4.5	Hold warfarin until INR in range	Hold warfarin	Hold warfarin
		Consider Vitamin K 2.5 mg PO	Vitamin K 10 mg IV over 30 min 4U FFP or Kcentra
4.5–10	Hold warfarin	Hold warfarin	Hold warfarin
	Consider 2.5 mg vitamin K PO	Vitamin K 2.5 mg PO or 1 mg IV	Vitamin K 10 mg IV over 30 min 4U FFP or Kcentra
>10	Hold warfarin	Hold warfarin	Hold warfarin
	Vitamin K 2.5 mg PO or 1–2 mg IV over 30 min. Repeat Vitamin K every 24 h as required	Vitamin K 1–2 mg IV over 30 min. Repeat every 6–24 h as required	Vitamin K 10 mg IV over 30 min 4U FFP or Kcentra
Note: 1. If INR 1.5–3.9, use 25 units/kg, maximum 2500 units; 2. If INR 4–6, use 35 units/kg, maximum 3500 units; 3. If INR > 6, use 50 units/kg, maximum 5000 units. FFR: fresh frozen plasma; INR: International normalized ratio; IV: intravenously; PO: per os (by mouth); U: unit.			

VKA 以上的这些缺点，导致在近年来开发了直接靶向活化因子 X 和凝血酶的口服抗凝药物，其与 VKA 的作用机制区别如图 1 所示。这些新型口服抗凝剂（NOAC）也称为直接口服抗凝剂（DOAC），靶向特定口服抗凝剂（TSOA）或非维

生素 K 拮抗剂口服抗凝剂（NOAC），是可逆地结合因子活性位点 Xa 或凝血酶的小型合成化合物^[12-17]。迄今为止，已批准将三种 NOAC 用于特定患者组：Xa 因子抑制剂阿哌沙班和利伐沙班，以及凝血酶抑制剂达比加群^[18]。

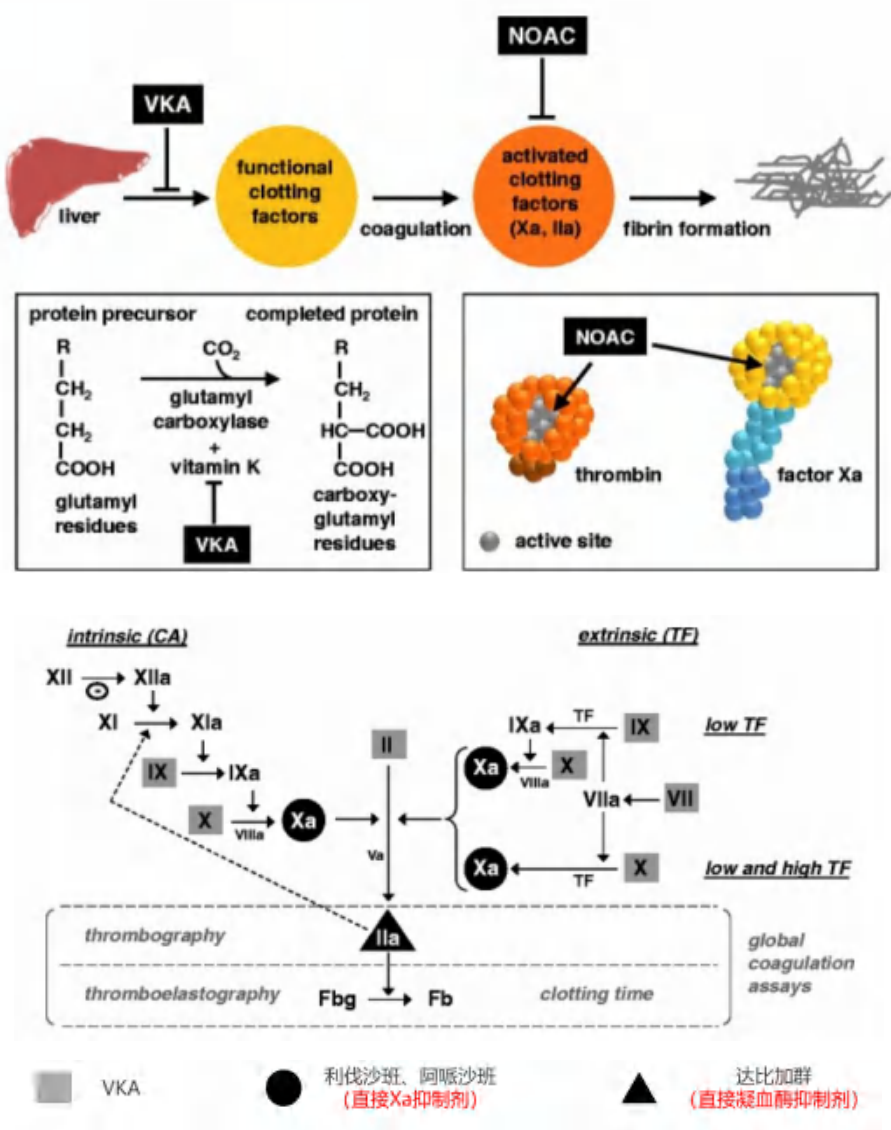


图 1. 口服抗凝治疗：作用机制和场所

表 3. 华法林与新型口服抗凝药的比较

华法林（传统）	新型口服抗凝药
作用于多个凝血因子	作用于 Xa 或 IIa
治疗窗窄	治疗窗宽
频频监测，频繁调整剂量	不需频繁调整剂量
半衰期长，起效/失效慢	半衰期短，起效/失效快
明显食物相互作用	基本无食物相互作用
价格低	价格高

华法林疗效监测

从华法林作为抗凝药物的局限性中可以看出，患者的临床特征，如年龄、性别、体重、同步用药、饮食、共患病情况和患者依从性水平等均对华法林剂量有较大影响，因此有必要通过合理的检测手段对其疗效进行频繁监测。一项跟踪研究显示^[19]，在接受房颤透析治疗的 5730 名老年人中，15.5%接受华法林治疗，在其中 2906 例的高危出血患者中，12.7%采用华法林。此外，在 4824 名中风高危患者中，14.9%开始使用华法林，其中 46.8%的华法林使用者在 8.6 个月 after 停止使用华法林。该研究的结果反映了华法林管理存在挑战性，在临床使用时需要仔细监测和调整剂量。

目前，对于维生素 K 拮抗剂的疗效监测，使用最广泛的全血凝固试验是凝血时间。用 TF 触发的试验称为凝血酶原时间（PT），以接触因子激活物触发的试验称为活化部分凝血活酶时间（APTT）。由于存在各种各样的凝血活性不一致的凝血活酶，国际上为了协调不论在何种试剂或仪器下使用 VKA 抗凝血浆获得的 PT 结果，便引入了国际标准化比率（INR）这一参数^[20]。PT 和 APTT 的缺点是只能测量凝血时间。一旦形成可见的凝块，凝血酶和纤维蛋白就会继续形成，直到产生最大强度的凝块并抑制凝血过程为止。因此，PT 和 APTT 不记录初始凝血以外的过程。PT 和 APTT 的另一个缺点是无法监测对纤维蛋白网络形成的细胞贡献^[21]。这些缺点受到更先进的全血测定法（包括血栓弹力图/旋转血栓弹力测定法和凝血酶生成测定法）的挑战。

血栓弹力图（thromboelastography, TEG）是监测体内凝血功能的新方法，是一种以细胞学为基础的凝血检测模式。血栓弹力图能够从凝血因子激活到血小板-纤维蛋白血凝块形成，再到血凝块溶解的全过程的进行动态监测，然后将血凝块形成的速度和弹性强度转化成直观的曲线，如下图 3 所示。血栓弹力图可以检测多种凝血参与组分的整体功能，其中包括凝血因子、血小板、纤维蛋白原以及纤溶系统（抗凝系统）^[22]。

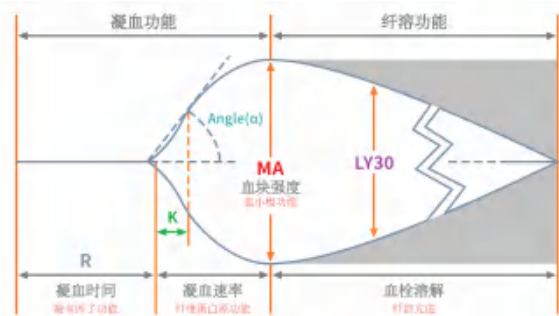


图 2. 血栓弹力图结果显示及参数

血栓弹力图中的变量相互依赖，可测量全血中凝血级联反应和血小板的相互作用，而不是离心血浆样品中的特定终点。与实验室凝血测试相比，可以在更短的时间内进行易于进行的凝血分析，从而提供了有用且迅速的凝血障碍识别方法^[23]。一些研究报告称，与六种常见测试（血细胞比容、血小板计数、纤维蛋白原、PT、APTT 和纤维蛋白分裂降解）相比，TEG 是一种有用的研究工具^[24]，表明两者之间存在很强的联系。在血栓弹力图和 Kang 等人进行的标准凝血实验室测试之间发现了相似的结果^[25]，表明 R 时间与 APTT 之间存在良好的相关性。

目前，关于血栓弹力图进行华法林疗效监测的应用价值，普遍还存在着一些争议。有研究指出使用血栓弹力图监测华法林的疗效不可靠，也有研究指出血栓弹力图在华法林用药监测方面具有一定的参考价值。Brinkman^[2]研究了服用 VKA 等口服抗凝药物后，对凝血检测结果的影响（图 3）。从图中可以看出，服用 VKA 后，血栓弹力图 R 时间和 K 时间结果均有一定的上升，此结果与 PT、APTT 的变化趋势相一致。此外，他还比较了 PT、APTT、凝血酶生成测定（TGA）和 TEG 对利用凝血酶原复合体浓缩物（PCC）逆转 VKA（INR 3.6）的监测作用。其研究结果表明，PT/INR 仍然是监测 VKA 抗凝逆转的首选检测方法，TGA 和 TEG/TEM 在这方面可能很有用，但这需要进一步探索。

Assay	Parameter	Oral anticoagulant			
		VKA	Apixaban	Rivaroxaban	Dabigatran
PT-Quick	Clotting time	↑	—	↑	↑
PT-Owren	Clotting time	↑	—	↑	↑
APTT	Clotting time	↑	—	↑	↑
TGA-TF	Lag time	↑	↑	↑	↑
	Peak	↓	↓	↓	↓
	AUC	↓	↓	↓	↓
TEG/TEM-TF	R/CT	↑	↑/-	↑	↑
	K/CFT	↑	—	—	—
	MA/MCF	↓	—	—	—
TEG/TEM-CA*	R/CT	↑/-	↑/-	↑	↑
	K/CFT	—	—	—	—
	MA/MCF	—	—	—	↓/-

图 3. 抗凝治疗后凝血检测的变化

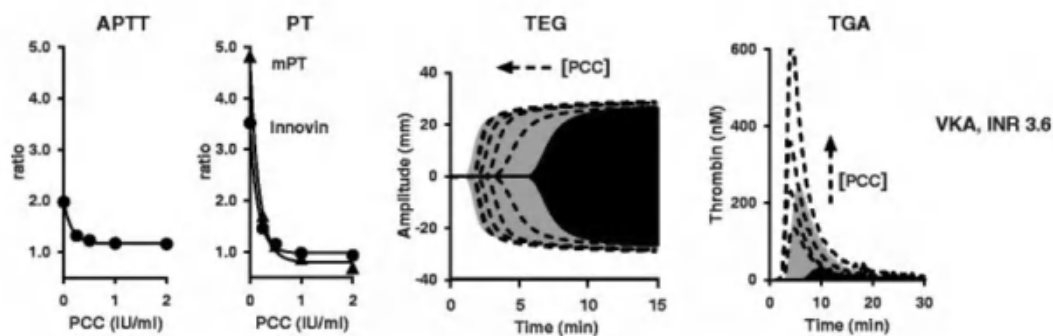


图 4. PCC 在体外逆转 VKA 的抗凝作用

一名患有病态肥胖的 51 岁男性患者，因评估胆石性胰腺炎和胆道疾病的手术治疗而住院。先前规定的华法林治疗由于多发性凝血病和 INR 升高而暂停（INR 5.1）。住院第 6 天行部分胆囊切除术后，患者出现脓毒症，并应用美罗培南和达普霉素治疗。华法林治疗在胆囊切除术后恢复，于第 12 天再次停止。在达普霉素治疗的第 8 天，INR 再次升高（INR 2.6），尽管患者在 9 天内没有接触华法林。入院第 21 天，血

栓弹力图（TEG）显示正常的凝血功能。其他抗凝指标正常化，但 INR 一直升高，直到达普霉素停止。达普霉素治疗似乎会导致一名接受华法林治疗的患者出现虚假和间接的 INR 升高。血栓弹力图结果提示 INR 升高是药物与实验室相互作用的产物，并不代表抗凝状态。利奈唑类药物替代达普霉素后，患者的 INR 恢复正常^[26]。由此可见，血栓弹力图检测在一定程度上可以弥补 INR 假阳性的局限性。

Coagulation Values During Hospital Stay ^a									
Hospital Day	PT (sec)	INR	aPTT (sec)	Warfarin Sodium Dose (mg)	Agents Affecting Coagulation	Heparin Route	VRE Treatment	Medications Interacting With Warfarin	
1	53.6	5.1	...	None	Phytonadione 10 mg p.o., FFP 2 units	Subcut.	None	None	
2	33.3	3.4	...	None	FFP 1 unit	Subcut.	None	Metronidazole, ciprofloxacin	
3	25.4	2.4	...	None	Phytonadione 10 mg i.v.	Subcut.	None	Metronidazole, ciprofloxacin	
4	18.1	1.6	35.9	None	None	I.V.	None	Metronidazole, ciprofloxacin	
5	14.8	1.2	36.8	None	None	I.V.	None	Metronidazole, ciprofloxacin	
6	15.0	1.2	75.0	None	PRBCs 2 units	I.V.	None	Metronidazole, ciprofloxacin	
7	15.0	1.2	100.5	None	None	I.V.	None	Metronidazole, ciprofloxacin	
8	15.4	1.3	53.2	7.5	None	I.V.	None	Metronidazole	
9	16.1	1.3	61.0	7.5	None	I.V.	None	None	
10	17.0	1.4	66.3	7.5	None	I.V.	None	None	
11	19.6	1.7	83.5	7.5	None	I.V.	None	None	
12	24.8	2.3	177.2	7.5	None	None	None	None	
13	28.7	2.8	...	None	None	None	None	None	
14	38.5	4.1	...	None	None	None	Daptomycin	None	
15	51.5	6.0	...	None	Phytonadione 10 mg i.v.	None	Daptomycin	None	
16	28.2	2.6	...	None	FFP 1 unit	None	Daptomycin	None	
17	24.1	2.2	...	None	None	None	Daptomycin	None	
18	25.5	2.4	...	None	FFP 1 unit	None	Daptomycin	None	
19	30.5	3.0	...	None	None	None	Daptomycin	None	
20	27.4	2.6	...	None	None	Subcut.	Daptomycin	None	
21	27.1	2.6	46.9	None	None	Subcut.	Daptomycin	None	

图 5. 患者入院后凝血检测检测结果

Thromboelastography Results on Hospital Day 21^a

Parameter	Clot Characteristic Measured	Reference Range	Patient Value
Reaction time (R)	Time to initial fibrin formation	5–10 min	4.8 min
Kinetic time (K)	Time to achieve set level of clot strength	1–3 min	1.2 min
α Angle	Rate of clot formation	43–72°	73.4°
Maximum amplitude (MA)	Overall stability and strength of clot	50–70 mm	65.0 mm
Shear elastic modulus strength (G)	Clot strength and overall platelet function	4.5–11.0 kdyn/sec	9.3 kdyn/sec

^aOn day 21, International Normalized Ratio was 2.6, with last warfarin dose given on day 12.

图 6. 入院第 21 天血栓弹力图检测结果

有学者认为^[27]，心房颤动（房颤，AF）带来血栓形成的风险，与口服抗凝药物和肾损害有关，且这两个过程可能存在联系，因为终末期肾衰会出现改变的纤维蛋白凝块结构。他们假设肾功能的逐渐恶化与全血和纤维蛋白凝块性质的改变和纤溶有关，采用血栓弹力图（TEG）、微板法（MPA）和国际标准化比值（INR）对 200 例使用华法林治疗的 AF 患者进行血栓形成和纤溶检查，以肌酐清除率和两种肾小球滤过率（eGFR）测定肾功能。结果显示，独立反映血栓形成的两项 TEG 指数与肌酐清除率相关（ $p < 0.001$ ），而反映凝块强度的

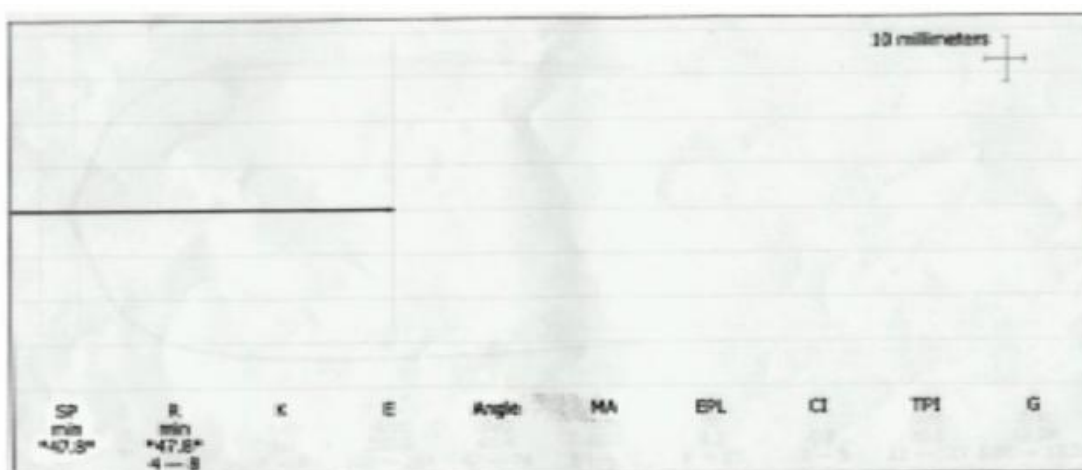
第三项指标与 eGFR 相关（ $p < 0.001$ ）。血小板发生和凝血密度的 MPA 指数（ $p < 0.001$ ）和纤维蛋白溶解指数（ $p < 0.001$ ）与 eGFR 有关。50%的纤维蛋白凝块至液化的时间与肌酐清除率有关（ $p = 0.001$ ）。INR 与任何肾功能指数无关，CHA2DS2VASc 评分与任何指标无关。该研究表明，使用华法林治疗的 AF 患者中，肾功能与全血凝块和纤维蛋白凝块的形成、结构和溶解有关，但对 INR 没有影响。INR 不能与肾功能或凝块指数相关，提示 TEG 和/或 MPA 在决定一个人血栓形成和/或出血的风险方面可能有一席之地。

表 4. 凝血指数与肾脏指数的相关性

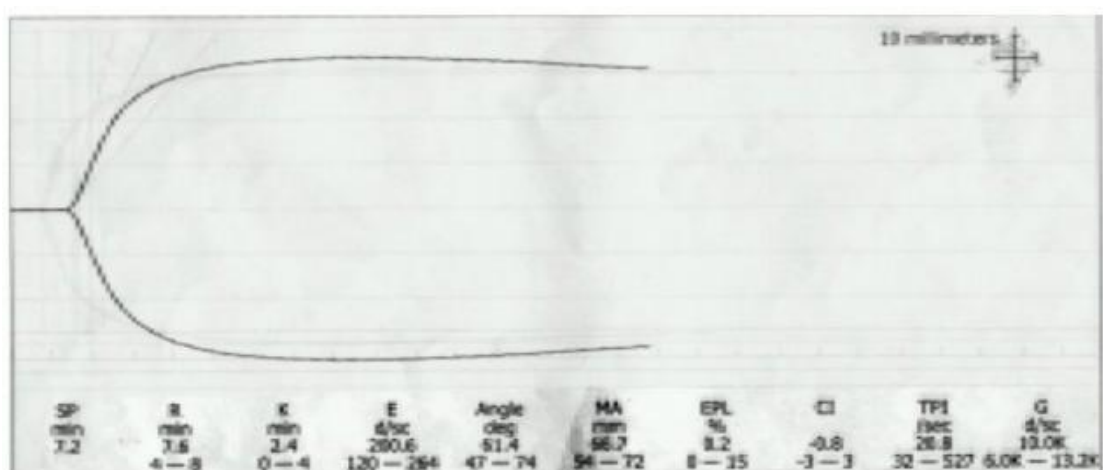
Feature	eGFR by CKD-EPI		eGFR by MDRD		Creatinine clearance	
	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>	<i>r</i>	<i>p</i>
INR	0.121	0.088	0.071	0.319	0.056	0.428
TEG indices						
R time	0.018	0.802	0.039	0.582	0.095	0.180
K time	0.254	<0.001	0.380	<0.001	0.452	<0.001
Angle	−0.334	<0.001	−0.414	<0.001	−0.487	<0.001
MA	−0.248	<0.001	−0.425	<0.001	−0.495	<0.001
LY30	0.001	0.991	−0.039	0.580	−0.002	0.975
MPA indices						
L time	−0.074	0.296	−0.063	0.372	−0.031	0.662
RCF	−0.308	<0.001	−0.332	<0.001	−0.338	<0.001
MOD	−0.364	<0.001	−0.332	<0.001	−0.320	<0.001
RCD	−0.350	<0.001	−0.365	<0.001	−0.342	<0.001
T50	0.209	0.003	0.233	0.001	0.264	<0.001

Gupta 等人^[28]的研究显示，血栓弹力图对手术中华法林的疗效监测以及改良手术后患者预后有一定的价值。腹主动脉瘤（AAA）破裂是与高死亡率相关的致命事件，如果患者使用抗凝药物，风险会增加。Gupta 等人的研究中描述了一例 81 岁男性 AAA 患者，曾经拒绝手术，现出现了 AAA 破裂需紧急手术。患者曾接受冠状动脉旁路移植术（CABG）和主动脉瓣置换术（AVR），每天定期接受口服抗凝药物华法林钠（2 mg）和阿司匹林（75 mg）的治疗。患者在手术当天服用华法林钠 2 mg，手术前 4 小时开始禁食。手术前进行血栓弹力图

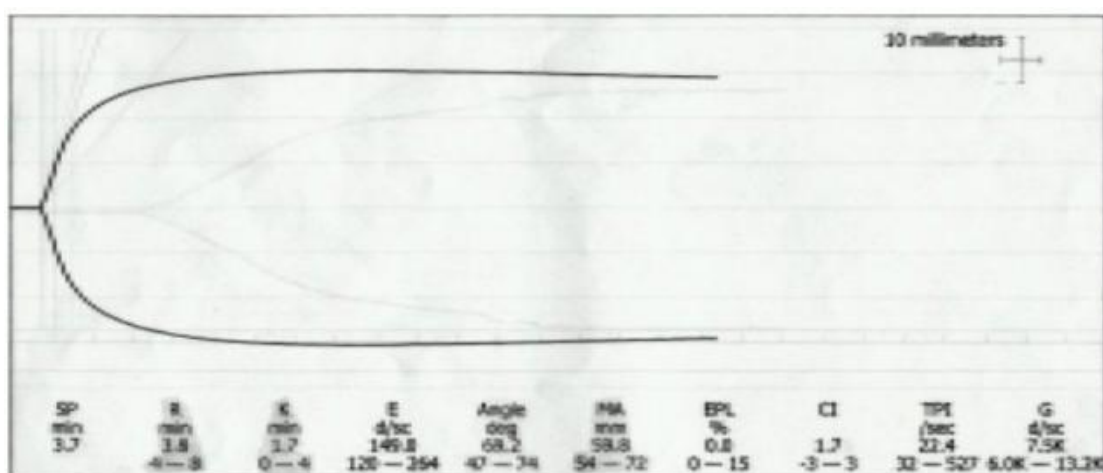
检测（图 7-a），发现凝血异常。输注 10 单位新鲜冷冻血浆（FFP），重复 TEG 检测（图 7-b），凝血功能恢复正常。在手术过程中，主动脉被夹紧 2 小时。术中代谢性酸中毒通过静脉 50 mL 碳酸氢钠进行纠正，并在主动脉夹具释放前再给予 50 mL。在手术结束时基础过剩是 1.8。术中出血量约 1800 mL，代之以 6 单位全血和 3 L 生理盐水。另外再以 4 个单位的 FFP 和 1 单位血小板进行凝血校正。在主动脉夹持释放之前，再进行一组 TEG 检测，R 时间 3.8 min，MA 值 59.8 mm（图 7-c），显示凝血因子和血小板的功能基本正常。



a. 手术前



b. 输注血液制剂后



c. 主动脉夹持释放之前

图 7. 血栓弹力图检测结果

在另一项研究中,研究者使用血栓弹力图(TEG)来确定接受华法林和硬膜外镇痛的患者的凝血状态^[29]。他们对 52 例接受膝关节置换术并接受华法林和硬膜外镇痛的 ASA II 和 III 型身体状况的患者进行研究,通过血栓弹力图确定患者的术前和术后凝血状态,每天获取 TEG 参数,直到移除硬膜外导管为止。在拔除导管的那一天,R 时间比术前值显著增加($p < 0.0001$),但仍保持在正常范围内。凝血指数(CI)没有变化。但是,与硬膜外导管拔除当天的术前值相比,INR 异常且显著升高($INR = 1.48 \pm 0.3$; $p < 0.0001$)。拆除硬膜外导管后,尽管 INR 升高(平均 $INR < 1.5$),但通过血栓弹力图测量的总体凝血状态,在接受小剂量华法林预防的患者中仍处于正常范围内。该研究表明,血栓弹力图在这些患者中可能具有潜在价值,尤其是当需要全面评估凝血功能时,例如在患有凝血功能障碍的患者中,或在接受一种以上干扰凝血级联的药物患者中。未来需要进行更大样本量的研究,并且应探讨血栓弹力图在补充抗凝患者的 INR 中的作用。

此外,别的研究也表明,CI 值在华法林疗效监测中具有

一定的应用价值。机械循环支持装置(MCSD)植入后,血栓栓塞(TE)事件和出血并发症仍是常见的不良事件和死亡原因。为了平衡移植术后多因素高凝状态,抗血栓治疗给予后必须个别量身定做,以保持病人充分抗凝,但正常凝血。Volod 等人^[30]评价了血栓弹力图血小板图试验(TEG PM)在确定 MCS 患者抗凝血剂(华法林)和抗血小板药物“正常凝血能力”中的作用。从 2012 到 2014 年,纳入了 98 例 MCSD 患者接受了 TEG PM 检测,并进行了回顾性分析。11 名(11.2%)受试者在研究期间至少发生了一次 TE 事件。13 例 TE 事件中,8 例发生在完全型人工心脏(TAT)。对最接近事件的或当病人在临床上被充分抗凝时的 TEG 参数,及相应的国际标准化比率(INR)进行测量。血栓弹力图凝血指数(CI)似乎是最具统计学意义的单一参数,可用于指定病人为可正常凝血的患者。根据该研究的结果,II 型心脏病(HM II)和心脏器具(HW)的患者应保持在小于或等于 1.5 的 CI 值,而有 TAA 设备的患者应保持在 CI 小于或等于 1.2。CI 应与维生素 K 依赖的凝血因子抑制程度相关,这种抑制作用是通过装置特异性目标 INR 范围实现的。

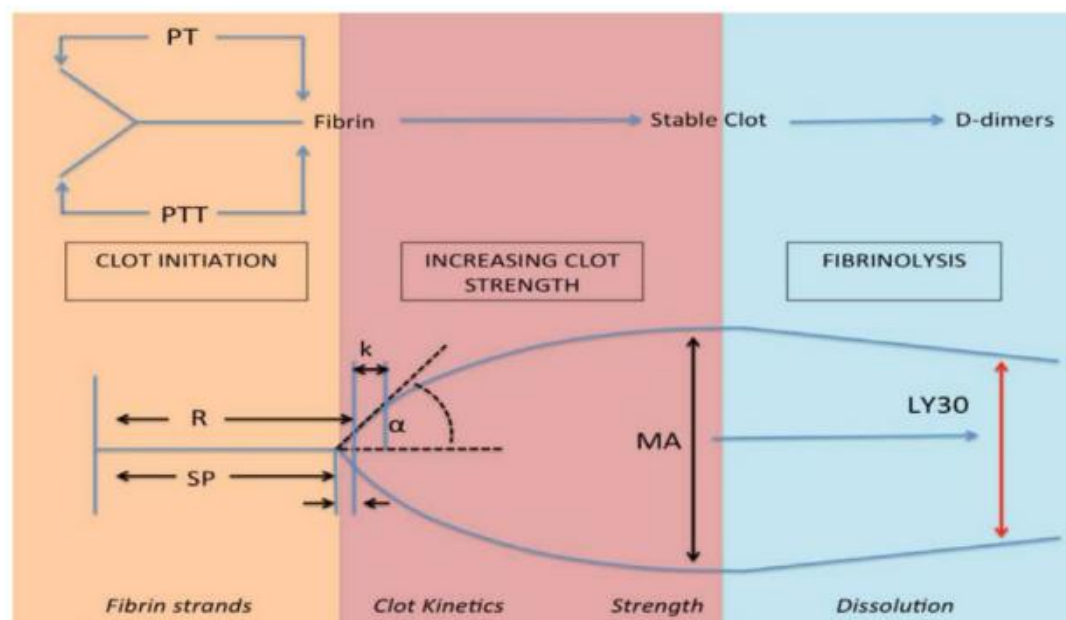


图 8. 正常凝血酶产生与血栓弹力图描记图和参数的关系

以上的这些研究均表明,血栓弹力图在华法林疗效监测的应用方面,具有一定的应用价值,建议可以在华法林疗效监测的过程中引入血栓弹力图检测,以弥补 INR 监测华法林疗效的局限性。但也有一些学者持不同的看法,他们认为使用血栓弹力图监测华法林疗效的可信度不高,需大量的临床研究来探讨其实用性。Dunham 等人^[31]纳入了 22 例进行选择心脏复律并接受华法林治疗的患者作为研究对象,在心脏复律前,采集血液进行 INR、凝血酶原时间(PT)、TEG 和快速

TEG 检测。INR 结果: 2.8 ± 0.5 ($1.6 \sim 4.2$)。PT 结果: 19.1 ± 2.2 ($13.9 \sim 24.3$)。TEG 结果(参考范围): R 时间, 8.3 ± 2.7 ($2 \sim 8$); K 时间, 2.1 ± 1.4 ($1 \sim 3$); Angle 角, 62.5 ± 10.3 ($55 \sim 78$); MA 值, 63.2 ± 10.3 ($51 \sim 69$); G 值, 9.4 ± 3.5 ($4.6 \sim 10.9$); R 时间在正常范围的,有 10 例(45.5%)患者 INR 结果为 2.9 ± 0.3 ; INR 和 5 个 TEG 变量的相关性均不显著($p > 0.05$)。快速 TEG 结果(参考范围): ACT, 132 ± 58 ($86 \sim 118$); K 时间, 1.2 ± 0.5 ($1 \sim$

2) ; Angle 角, 75.4 ± 5.2 (64 ~ 80) ; MA 值, 63.4 ± 5.1 (52 ~ 71) ; G 值, 8.9 ± 2.0 (5.0 ~ 11.6) ; ACT 在正常范围内的, 有 9 例 (40.9%) 患者 INR 结果为 2.7 ± 0.5 ; INR 和 5 个快速 TEG 变量的相关性均不显著 ($p > 0.05$)。从结果看

出, 接近一半服用华法林的患者 TEG 和快速 TEG 检测的结果是正常的, 但却具有治疗性的 INR。TEG 和快速 TEG 检测出现假阴性的概率较大, 作者认为使用 TEG 或快速 TEG 进行华法林治疗凝血病的检测不可靠。

表 5. 发生和未发生 TE 事件患者的 TEG PM 检测平均值

Mean	Normal Range	TE Events TAH (n = 8)	TE Events Others (n = 5)	TE Total (n = 13)	Non TE Events (n = 87)			
					TAH (n = 28)	HM II (n = 30)	HW (n = 23)	BiVAD (n = 6)
R	5-10	6.24 ± 1.00	5.90 ± 0.94	6.11 ± 0.94	7.53 ± 2.54	6.43 ± 1.39	6.30 ± 1.56	6.30 ± 0.50
p-value					0.009*	0.38	0.50	0.48
α angle	53-72	76.00 ± 2.39	76.24 ± 1.98	76.09 ± 2.16	73.29 ± 5.07	71.91 ± 4.01	72.57 ± 3.14	71.83 ± 3.66
p value					0.074	0.0009*	0.001*	0.007*
MA	50-70	75.70 ± 5.21	76.24 ± 2.73	75.91 ± 4.29	72.43 ± 7.04	71.51 ± 4.87	71.06 ± 4.53	70.38 ± 4.89
p value					0.109	0.014*	0.009*	0.027*
G	4.5-11	16.48 ± 4.77	16.24 ± 2.40	16.38 ± 3.90	14.69 ± 5.47	13.05 ± 3.09	12.74 ± 3.11	12.30 ± 3.03
p value					0.17	0.014*	0.009*	0.023*
CI	-5.3-1.5	2.79 ± 0.97	3.12 ± 0.90	2.92 ± 0.92	1.14 ± 2.45	1.74 ± 1.27	1.70 ± 1.08	1.72 ± 0.99
95% C		1.98-3.60	2.00-4.24	2.36-3.47	0.19-2.09	1.27-2.22	1.23-2.17	0.67-2.76
					0.009†	0.005†	0.005†	0.003†
MA-AA	50-72	52.11 ± 10.93	48.30 ± 16.17	50.53 ± 12.81	48.82 ± 16.60	45.59 ± 19.78	46.96 ± 17.62	47.10 ± 23.40
p value					> 0.99	0.50	0.51	0.96
MAADP	50-72	67.36 ± 8.50	58.26 ± 13.09	63.57 ± 11.12	61.68 ± 16.28	52.94 ± 12.71	57.72 ± 10.76	48.66 ± 13.64
p value					0.99	0.017*	0.118	0.083*
INR	2.0-3.0	2.40	2.40	2.40	2.40	2.20	2.40	2.43
p value	or 2.5-3.5				0.96	0.80	0.35	0.39

表 6. INR、TEG、快速 TEG 检测结果

Parameter	Mean $\pm$ SD	Reference range
INR	2.8 ± 0.5	< 1.5
TEG R-Time	8.3 ± 2.7	2-8
TEG K-Time	2.1 ± 1.4	1-3.0
TEG alpha-angle	62.5 ± 10.3	55-78
TEG MA	63.2 ± 10.3	51-69
TEG G-value	9.4 ± 3.5	4.6-10.9
rTEG ACT	132 ± 57.7	86-118
rTEG K-Time	1.2 ± 0.5	1-2.0
rTEG alpha-angle	75.4 ± 5.2	64-80.0
rTEG MA	63.4 ± 5.1	52-71.0
rTEG G-value	8.9 ± 2.0	5.0-11.6

另外一项研究几乎得出了相同的结论。Nascimento 等人^[32]纳入 219 例创伤患者, 入院时检测 INR、TEG 及所有维生素 K 依赖性凝血因子 (VitK-CF) 相关测试, 并对人口特征、实验室检测、用药史、输血和严重程度评分进行分析。诊断 VitK-CF 缺乏 ($\leq 50\%$) 的 INR (≥ 1.3 和 ≥ 1.5) 和 TEG-R (> 8 分钟) 的特异性、敏感度、阳性预测值 (PPV) 以及阴

性预测值 (NPV) 均被计算, 其次还得出 INR 和 TEG 的检测结果。研究的结果表明, 服用华法林的患者高岭土活化的 TEG 结果是正常的, 但却具有治疗性的 INR。在 8 例使用华法林并具有治疗性 INR 值的患者中, 只有 1 例患者存在 TEG 异常。

TABLE 3. Ability of INR of 1.3 or greater to detect VitK-CF deficiency in trauma*			
INR cutoffs	VitK-CF ≤ 50%	VitK-CF > 50%	Total
INR ≥ 1.3	18	11	29
INR < 1.3	6	184	190
Total	24	195	219
Sensitivity, 75% (95% CI, 53%-90%)	Specificity, 94% (95% CI, 90%-97%)		PPV, 62% (95% CI, 42%-79%) NPV, 97% (95% CI, 93%-99%)

TABLE 4. Ability of INR of 1.5 or greater to detect VitK-CF deficiency in trauma*			
INR cutoffs	VitK-CF ≤ 50%	VitK-CF > 50%	Total
INR ≥ 1.5	16	3	19
INR < 1.5	8	192	200
Total	24	195	219
Sensitivity, 67% (95% CI, 45%-84%)	Specificity, 98% (95% CI, 96%-99.7%)		PPV, 84% (95% CI, 60%-97%) NPV, 96% (95% CI, 92%-98%)

TABLE 5. Ability of TEG-R to detect VitK-CF deficiency in trauma*			
TEG-R cutoffs	VitK-CF ≤ 50%	VitK-CF > 50%	Total
TEG-R > 8 minutes	8	9	17
Normal TEG-R	16	186	202
Total	24	195	219
Sensitivity, 33% (95% CI, 16%-55%)	Specificity, 95% (95% CI, 91%-98%)		PPV, 47% (95% CI, 23%-72%) NPV, 92% (95% CI, 87%-95%)

图 9. TEG 与 INR 的比较（敏感的、特异性、PPV、NPV）

讨论

众所周知，口服抗凝药物维生素 K 拮抗剂对于预防血栓栓塞事件是非常有效的，但 VKA 同样会导致严重的出血并发症，部分患者甚至会致残或致死。这个非常现实的风险也是许多房颤患者未能充分利用 VKA 的原因。VKA 是通过阻碍维生素 K 和它的 2,3-环氧化酶（维生素 K 环氧化酶）间的作用以实现抗凝效果的。这一抑制过程最终可导致维生素 K 依赖的凝血因子缺陷（凝血因子 II、VII、IX 和 X）。华法林作为维生素 K 拮抗剂的一种，是国际上应用最广的口服抗凝药物。该药在口服后，迅速且几乎是完全由胃肠道吸收。华法林的安全性和有效性与抗凝药物所达到的反应密切相关。由于华法林的剂量-反应之间关系在个体间存在很大差异，因此对于个体的应用剂量必须进行严密的监测以防用药过量或剂量不足。

测定 INR 在目前仍是监测华法林用量及疗效的首选方法。INR 是患者 PT 与正常对照凝血酶原时间之比的 ISI 次方（ISI：国际敏感度指数；试剂出厂时由厂家标定），是校正凝血活酶试剂差异对凝血酶原时间测值进行标准化报告的方

法。因此 INR 的本质就是 PT，PT 是外源性凝血系统的筛选试验，其测定值的长短主要取决凝血因子 II、V、VII、X 和纤维蛋白原的水平。由此可见，PT 检测能够反映 4 个维生素 K 依赖因子中的 3 个（凝血因子 II、VII 和 X）^[33]。

血栓弹力图是一种基于全血进行的凝血检测方式，检测结果中不同的参数有着不同的意义，R 时间反映凝血因子功能状况，Angle 和 K 时间均是纤维蛋白原的功能的表达参数，MA 值主要反映血小板的功能情况，而 CI 值作为一个非直接参数（由 R、Angle、K 和 MA 计算而得）反映的是凝血过程的综合状态，对血栓和出血风险具有预测价值。有文献指出^[34]，TEG 对各种凝血因子缺乏敏感并不相同（图 10），硅土激活的 TEG 试验不能反映 VII 因子缺乏，组织因子激活的 TEG 试验不能反映 VIII、IX、XI、XII 因子缺乏。除此之外，硅土激活的 TEG 试验对 V 因子缺乏敏感度最低。根据这一研究结果，我们可以看出，血栓弹力图对于一些凝血因子缺乏的凝血状态监测是不敏感的，此外它作用综合反映凝血过程的监测手段，对于维生素 K 的依赖因子也不存在强烈的针对性。

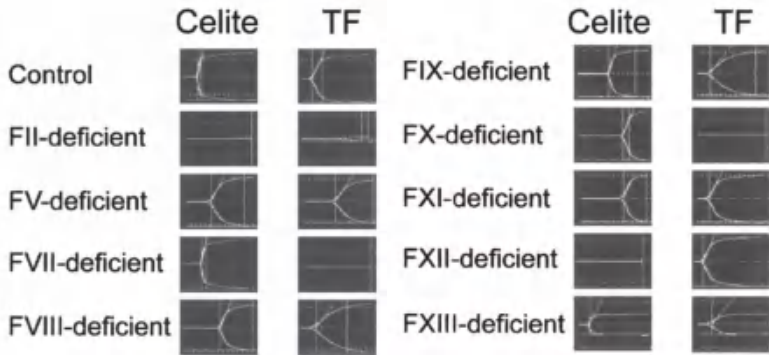


图 10. TEG 对不同凝血因子的敏感性

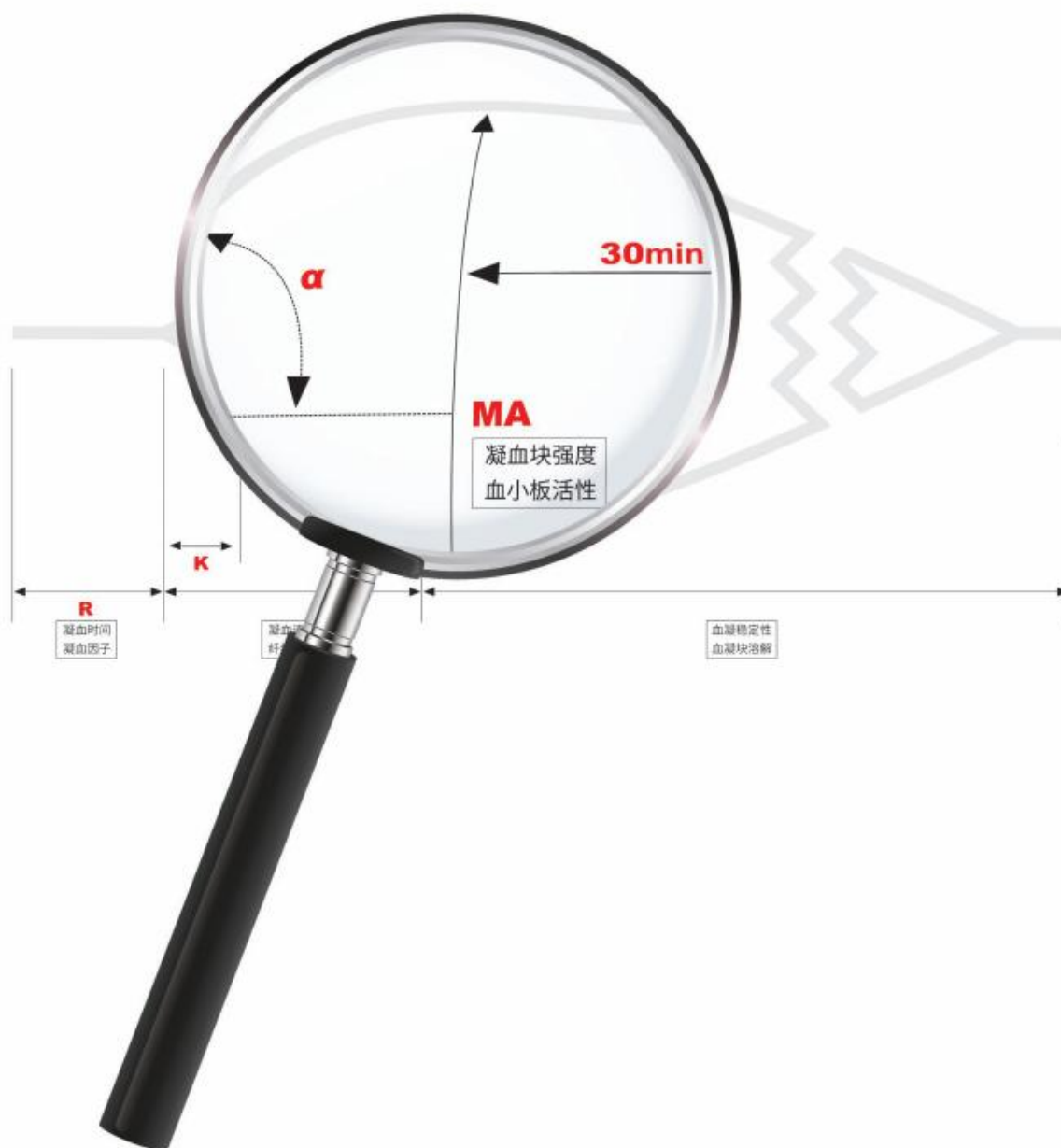
根据以上的分析对比,我们可以了解到,由于 PT 检测能够反映维生素 K 拮抗剂中 4 个依赖因子的 3 个,而血栓弹力图只针对凝血的综合状态做判断,对单因子的针对性不强,因此在实际的工作中,针对华法林疗效监测的研究出现了 TEG 是正常的但却具有治疗性 INR 的结果,这是能够解析的。然而,从另外的角度来看,正是因为 INR 对华法林疗效监测的针对性太强,因此它的检测结果可能是片面的。血栓弹力图虽然对单因子不敏感导致在某种程度上对华法林疗效监测的不敏感,但它能够综合考虑凝血过程的方方面面,对于用药后发生血栓和出血的风险仍具有一定的预测价值。综上所述,作者认为,血栓弹力图对华法林疗效监测的意义,现有的研究结果仍不够充分,对于血栓弹力图的价值,仍需要更进一步的研究来进行解释。

参考文献

1. Wardrop D., Keeling D. The story of the discovery of heparin and warfarin. *Br. J. Haematol.* 2008;141:757-763.
2. Brinkman HJ. Global assays and the management of oral anticoagulation. *Thromb J.* 2015;13:9.
3. 周艳玲. 影响华法林疗效诸因素的综合分析[J]. 微量元素与健康研究,2013,30(06):66-68.
4. Kitchens J.M. Stroke prevention by aspirin or warfarin for atrial fibrillation. *Circulation.* 1991;115:527-539.
5. Gage B.F., Cardinalli A.B., Owens D.K. The effect of stroke and stroke prophylaxis with aspirin or warfarin on quality of life. *Arch. Intern. Med.* 1996;156:1829-1836.
6. Gage B.F., Cardinalli A.B., Albers G.W., Owens D.K. Cost-effectiveness of warfarin and aspirin for prophylaxis of stroke in patients with nonvalvular atrial fibrillation. *JAMA.* 1995;274:1839-1845.
7. World Health Organization; 2015. [(accessed on 10 July 2015)]. 19th WHO Model List of Essential Medicines. Available online: http://www.who.int/medicines/publications/essentialm-edcines/EML2015_8-May-15.pdf.
8. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26:103-14.
9. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, et al. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements--a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Apr;65(4):365-75.
10. Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM, et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One.* 2012;7:e43229.
11. Joppa SA, Saliccioli J, Adamski J, et al. A Practical Review of the Emerging Direct Anticoagulants, Laboratory Monitoring, and Reversal Agents. *J Clin Med.* 2018;7(2):29.
12. Perzborn E, Roehrig S, Straub A, Kubitz D, Misselwitz F. The discovery and development of rivaroxaban, an oral, direct factor Xa inhibitor. *Nat Rev Drug Discov.* 2011;10:61-75.
13. Wong PC, Pinto DJ, Zhang D. Preclinical discovery of apixaban, a direct and orally bioavailable factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2011;31:478-492.
14. Eisert WG, Haeucl N, Stangier J, Wienen W, Clemens A, van Ryn J. Dabigatran: an oral novel potent reversible nonpeptide inhibitor of thrombin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2010;30:1885-1889.
15. Gustafsson D, Antonsson T, Bylund R, Eriksson U, Gyzander E, Nilsson I, et al. Effects of melagatran, a new low-molecular-weight thrombin inhibitor, on thrombin and fibrinolytic enzymes. *Thromb Haemost.* 1998;79:110-118.
16. Furugohri T, Isobe K, Honda Y, Kamisato-Matsumoto C, Sugiyama N, Nagahara T, et al. DU-176b, a potent and orally active factor Xa inhibitor: in vitro and in vivo pharmacological profiles. *J Thromb Haemost.* 2008; 6: 1542-1549.
17. Zhang P, Huang W, Wang L, Bao L, Jia ZJ, Bauer SM, et al. Discovery of betrixaban (PRT054021), N-(5-chloropyridin-2-yl)-2-(4-(N, N-dimethylcarbamimidoyl)benzamido)-5-methoxybenzamide, a highly potent, selective, and orally efficacious factor Xa inhibitor. *Bioorg Med Chem Lett.* 2009;19:2179-2185.
18. Babilonia K, Trujillo T. The role of prothrombin complex concentrates in reversal of target specific anticoagulants. *Thromb J.* 2014;17(12):8.
19. Tan J, Bae S, Segal JB, et al. Treatment of atrial fibrillation with warfarin among older adults with end stage renal disease. *J Nephrol.* 2017;30(6):831-839.
20. Loeliger EA, International Committee for Standardization in Haematology, International Committee on Thrombosis and Haemostasis ICSH/ICTH recommendations for reporting prothrombin time in oral anticoagulant control. *Thromb Haemost.* 1985;53:155-6.
21. Wolberg AS. Plasma and cellular contributions to fibrin network formation, structure and stability. *Haemophilia.* 2010;6(Suppl 3):7-12.
22. Lancé MD. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thrombosis journal.* 2015, 13(1): 1.
23. Ruttmann T. Coagulation for the clinician. *South African Journal of Surgery.* 2006;44(1):22-30.
24. Kang YG, Martin DJ, Marquez J. Intraoperative changes in blood coagulation and thrombelastographic monitoring in liver transplantation. *Anesthesia and Analgesia.* 1985;64(9):888-896.
25. Howland WS, Schweizer O, Gould P. A comparison of intraoperative measurements of coagulation. *Anesthesia and Analgesia.* 1974;53(5):657-663.
26. Smith SE, Rumbaugh KA. False prolongation of International Normalized Ratio associated with daptomycin. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75 (5):269-274.
27. Lau YC, Xiong Q, Lip GY, et al. Effect of renal function on whole blood and fibrin clot formation in atrial fibrillation patients on warfarin. *Annals of Medicine.* 2016 ;48 (4): 275-281.
28. Gupta AK, Narani KK, Sood J. Leaking abdominal aortic aneurysm on anticoagulants-thromboelastography assisted management. *Indian J Anaesth.* 2009;53(3):335-9.

29. David L. Hepner, MD,* Mercedes Concepcion, et al. Coagulation Status Using Thromboelastography in Patients Receiving Warfarin Prophylaxis and Epidural Analgesia. *Clinical Anesthesia*. 2002;14:405-410.
30. Volod O, Lam LD, Lin G, et al. Role of Thromboelastography Platelet Mapping and International Normalized Ratio in Defining "Normocoagulability" During Anticoagulation for Mechanical Circulatory Support Devices: A Pilot Retrospective Study. *ASAIO Journal*. 2017;Jan/Feb (1): 24-31.
31. Dunham CM, Rabel C, Hileman BM, et al. TEG® and RapidTEG® are unreliable for detecting warfarin-coagulopathy: a prospective cohort study. *Thromb J*. 2014;12(1):4.
32. Nascimento B, Al Mahoos M, Callum J, et al. Vitamin K-dependent coagulation factor deficiency in trauma: a comparative analysis between international normalized ratio and thromboelastography. *Transfusion*. 2012 Jan;52(1):7-13.
33. 门剑龙. 凝血紊乱[M]. 天津: 天津科技翻译出版公司, 2009: 186.
34. Nielsen VG, Cohen BM, Cohen E. Effects of coagulation factor deficiency on plasma coagulation kinetics determined via thromboelastography: critical roles of fibrinogen and factors II, VII, X and XII. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Feb;49(2):222-31.

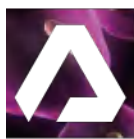




阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪, 数据胜于雄辩!



阳普医疗ImproClot® 血栓弹力图仪



Article Abstract Collection

文献摘要

本期的文献摘要，选取了上篇文献综述中若干重要的引用文献和关于华法林治疗相关的其他最新研究文献。这些文献主题主要包括以下方面：不同凝血检测仪器在监测华法林的药物疗效，指导预后，指导相关并发症的治疗等方面的应用。

参考文献摘要翻译

1. David L. Hepner, MD,* Mercedes Concepcion, et al. Coagulation Status Using Thromboelastography in Patients Receiving Warfarin Prophylaxis and Epidural Analgesia. *Clinical Anesthesia*. 2002;14:405-410

摘要

研究目的：应用血栓弹力图测定术后华法林硬膜外镇痛患者的凝血状态

设计：前瞻性，观察性，临床研究

单位：某大学医院骨科术后科

患者：52 例 ASAII、III 级患者行膝关节置换术，并接受预防性华法林和硬膜外镇痛。

干预措施：用血栓弹力图测定患者术前和术后凝血状态。每天获取血栓弹力图参数，直到取下硬膜外导管。血栓弹力图参数包括反应时间（R 时间或直至第一个明显的可检测凝块形成）、K 时间（凝块坚固性）、最大振幅（MA 凝块强度）、 α 角（凝块增长）和凝血指数（总体凝血）。此外，根据我们的常规做法，每天获取国际标准化比率（INRs）。

主要结果：拔管当天反应时间较术前明显延长（ $p < 0.0001$ ），但仍在正常范围内。凝血指标无变化。然而，与术前相比，术后拔管当天 INR 异常明显升高（ $\text{INR} = 1.48 \pm 0.3$ ； $p < 0.0001$ ）。

结论：当硬膜外导管被移除时，由血栓弹力图测定的总体凝血状态，尽管 INR 升高（平均 $\text{INR} < 1.5$ ），在接受低剂量华法林预防的患者中仍保持在正常范围内。



2. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17:R76.

摘要

简介：通过基于证据的建议，对急性出血性创伤患者进行治疗指导。当这些建议得到实施时，患者的预后可能会得到改善。

方法：创伤出血高级救治多学科特别工作组成立于 2005 年，目的是为严重创伤后出血的管理制定指导方针。本文件是该工作组于 2007 年发布，并于 2010 年更新的指南的更新版本。建议的制定采用了一种名义上的分组过程，即建议评估的等级、证据的发展和评估

(GRADE) 等级, 并基于对已发表文献的系统审查。

结果: 本版指南包含的主要变化包括关于适当使用血管加压剂和肌力药物的新建议, 并反映了人们对使用抗血小板药物和/或口服抗凝剂治疗的广大患者人数不断增加的认识。目前的指南还包括对所有创伤后患者的血栓预防策略的建议和讨论。最重要的补充是一个新的章节, 讨论了每个机构制定、实施和遵守循证临床方案管理创伤患者的必要性。其余建议已根据自上一版指南以来发表的文献重新评估和评分。还考虑到在这段时间内, 由于新的证据、相关药物和技术的普遍可用性的变化, 临床实践发生了变化。

结论: 一个全面的、多学科的创伤治疗方法和确保既定治疗方案得到一致执行的机制, 将确保整个欧洲及其他地区的统一和高标准的治疗。



3. **Görlinger K, Pérez-Ferrer A, Dirkmann D, et al. The role of evidence-based algorithms for rotational thromboelastometry-guided bleeding management. Korean J Anesthesiol. 2019;72(4):297-322.**

摘要

旋转血栓弹性测定法 (ROTEM) 是一种床旁监测血液粘弹性方法, 能够在各种临床环境下评估全血粘弹性曲线。ROTEM 指导下的出血管理已成为患者血液管理 (PBM) 的重要组成部分, 是提高患者安全性的重要概念。在这里, 应该将 ROTEM 测试和止血干预措施与基于证据的, 针对具体情况的算法相结合, 以确保适应于医院的特定患者群体和止血干预措施的可用性。因此, ROTEM 指导的算法在围手术期出血管理中实现了个性化或精确医学的概念 (“theranostic” 方法)。ROTEM 指导下的 PBM 在减少出血、输血需求、并发症发生率和医疗费用等方面具有良好的效果。因此, 一些随机对

照试验、荟萃分析和健康技术评估提供了证据, 证明在出血患者中使用 ROTEM 指导算法可以提高患者的安全性和预后, 包括围手术期的发病率和死亡率。但是, 在 PBM 概念中, 实施 ROTEM 需要足够的技术和培训、教育和后勤, 以及跨学科交流和协作。

4. **Ninivaggi M, Apitz-Castro R, Dargaud Y, de Laat B, Hemker HC, Lindhout T. Whole-blood thrombin generation monitored with a calibrated automated thrombogram-based assay. Clin Chem. 2012;58:1252-529.**

摘要

背景: 血浆中的校准自动血栓图 (CAT) 分析是一种多功能的工具, 用于研究低凝或高凝状态的患者。目的是使该方法适用于全血检测。

方法: 薄层技术和以罗丹明 110 为基础的凝血酶底物的使用似乎是在全血中进行可靠的凝血酶生成 (TG) 测定的必要条件。利用这些, 我们开发了一种基于全血猫的检测方法。

结果: 结果表明, 全血 CAT 法是一种灵敏、快速的筛选方法, 可以在比血浆 TG 法更接近生理条件下评价止血系统的功能。在低组织因子浓度 (0.5 pmol/L) 和 50% 稀释血液条件下, 凝血酶谱参数中内源性凝血酶电位和凝血酶峰高检测的变异系数分别为 6.7% 和 6.5%。批间 CVs 分别为 12% 和 11%。40 名健康志愿者内源性凝血酶电位的平均个体间差异 (SD) 为 633 (146) nmol·min/L, 凝血酶峰值的平均个体间差异 (SD) 为 128 (23) nmol/L。出乎意料的是, 对于最佳 TG 而言, 红细胞对促凝血细胞膜的贡献超过血小板。血友病 A 患者血液循环 VIII 因子浓度与内源性凝血酶电位 ($r = 0.62$) 和凝血酶峰高 ($r = 0.58$) 有显著性差异 ($p < 0.001$), 且有潜在的临床意义。

结论: 我们建立了一种测定全血 TG 的可靠方法。该分析可在一滴血中进行, 并可在比血浆更为生理条件下提供有用的 TG 测量。

5. **Brinkman HJ. Global assays and the management of oral anticoagulation. Thromb J. 2015;13:9.**

摘要

凝血试验范围从整体或从整体试验到针对单个凝血因子及其抑制剂的特异性分析。特定的试验是否受口服抗凝

剂的影响取决于试验原理和口服抗凝剂的类型。了解适用于监测口服抗凝药物和逆转的凝血试验是研究潜在逆转剂或在临床环境中管理抗凝药物的先决条件。基于残余激活因子 X (Xa) 或凝血酶活性检测的特殊试验, 例如, 对于测定新一代直接因子 Xa 和凝血酶抑制剂的浓度非常有效, 但这些试验不适用于凝血酶原复合物浓缩物 (PCC) 和重组 VIIa 因子 (FVIIa) 等非特异性促凝血药物的抗凝逆转评价。在这方面, 全凝血分析似乎更为合适。本文综述了全凝血试验 PT、APTT、凝血酶生成和血栓弹力图在维生素 K 拮抗剂、直接因子 Xa 和凝血酶抑制剂口服抗凝治疗中的应用现状。虽然所有的全测试都受到这两种抗凝剂的影响, 但并非所有的测试都有助于监测抗凝和逆转抗凝。许多(预)分析条件会影响分析读数, 包括口服抗凝剂本身、分析试剂浓度以及血小板和血细胞等其他元素的存在。因此, 分析标准化仍然是一个重要的问题。

6. Korpálová B, Samoš M, Bolek T, et al. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018;24(8):1199-1207.

摘要

采用粘弹性法监测凝血功能, 血栓弹性图和旋转血栓弹性法可检测细胞和血浆成分对止血的贡献。这些方法可以克服传统实验室测试的一些严重局限性。粘弹性测试可以在手术期间和手术后重复进行, 从而提供这些期间凝血过程的动态图像。在心血管手术中使用这些方法的一些经验已经被报道, 但是在评估抗血小板治疗的血小板反应和长期服用达比加群治疗的患者的凝血方面, 有可能更频繁地使用这些方法。本文综述了血栓弹力图和旋转血栓弹性法在心血管疾病治疗中的作用和前景。

7. Steiner ME, Bomgaars LR, Massicotte MP; Berlin Heart EXCOR Pediatric VAD IDE study investigators. Antithrombotic Therapy in a Prospective Trial of a Pediatric Ventricular Assist Device. *ASAIO J*. 2016;62(6):719-727.

摘要

儿童有效的心室辅助装置 (VAD) 支持取决于成功的抗血栓治疗。本文阐述了 EXCOR 儿科 VAD 研究器械豁免 (IDE) 研究中抗血栓治疗的经验。研究对象包括了

2007 年 5 月 9 日至 2010 年 12 月 10 日在北美注册的 68 名儿童。提供埃德蒙顿抗凝和血小板抑制方案作为管理指南。回顾了监测参数、药物剂量、针对性的严重不良事件和泵的更换。43% 的受试者出现大出血, 大多数发生在植入后 14 天内。出血事件可能/肯定与 24% 的抗血栓治疗相关。28% 的受试者出现神经事件, 9% 的受试者可能/肯定与抗血栓治疗强度有关。大多数神经事件发生在植入术后 4 ~ 30 天, 之后偶尔发生。56% 的受试者出现泵改变。在这项多中心研究中, 对入选受试者使用抗血栓方案是可能的。当与 VADs 挽救生命效益相平衡时, 显著出血和血栓栓塞事件的发生率是可接受的。需要进一步的研究来优化这类病人的抗血栓管理。



8. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma*. 2009;67(2):266-276.

摘要

目标: 探讨危重症、非出血性创伤患者的止凝血情况。我们假设在严重创伤后早期患者存在高凝状态, 烧伤和非烧伤创伤患者凝血和纤溶的模式相似。

材料和方法: 登记伤后 24 小时内进入外科或烧伤重症监护室的患者。从当天到第 7 天抽取血样。实验室检查包括凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APTT)、活化因子 XI (FXIa)、D-二聚体、蛋白 C 百分比活性、抗凝血酶 III (AT III) 活性和血栓弹力图。

结果: 研究对象从 2004 年 4 月 1 日至 2005 年 5 月 31 日登记, 包括非烧伤创伤患者 (n = 33)、烧伤患者 (n = 25) 和健康 (对照) 受试者 (n = 20)。尽管有进行积

极的血栓预防, 但仍有 3 名受试者 (2 名烧伤和 1 名非烧伤创伤患者 (6%)) 在住院期间有肺栓塞。与对照组相比, 所有患者均延长了 PT 和 APTT ($p < 0.05$)。与对照组相比, 凝块形成率 (α 角) 和最大凝块强度均高于对照组 ($p < 0.05$), 显示高凝状态。受伤的病人也有较低的蛋白 C 和 AT III 的活性和较高的纤维蛋白原水平 ($p < 0.05$)。38% 的患者 FXIa 升高 (对照组的 FXIa 水平不可检测)。

讨论: 全血血栓弹力图分析显示患者处于高凝状态, 血浆 PT 和 APTT 均未检测到高凝状态。肺栓塞的高发生率表明, 我们目前的预防方案可以得到改善。

9. Ray B, Keyrouz SG. Management of anticoagulant-related intracranial hemorrhage: an evidence-based review. *Crit Care*. 2014;18(3):223. Published 2014 May 23.

摘要

抗凝剂在预防和治疗血栓栓塞性疾病中的应用增加, 导致在西方老龄人群中抗凝剂相关性颅内出血 (AICH) 的发病率上升。这种形式的出血性中风伴随着高死亡率, 并且长期的严重后遗症令人逐渐衰弱, 困扰着幸存者。虽然对这类出血的管理指南可用于老一代抗凝剂, 但对于越来越受医生欢迎的较新药物, 它们无法管理。支持性护理, 包括血压控制和抗凝逆转, 仍然是急性 AICH 治疗的基石。凝血酶原复合物浓缩物已超过新鲜冷冻血浆, 越来越受欢迎, 并且用于新型抗凝剂的逆转剂也正在开发中。手术干预是充满并发症的选择, 并且要根据具体情况决定。目前对这种情况, 我们的了解和管理还不够。这种缺陷需要更多的基于人群的研究和治疗试验, 以更好地评估 AICH 的危险因素, 并预防和治疗 AICH。



10. Brummel-Ziedins KE, Wolberg AS. Global assays of hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2014;21(5):395-403.

摘要

评价目的: 在我们对凝血过程的生理学的理解与将这种理解转化为用于临床应用的有用检测之间, 存在着一种不平衡。随着技术的进步, 合并这两个领域的的能力已经变得更加可行。全血分析已经使我们对凝血过程的动力学的理解超越了终点测定法, 并处于临床应用的前沿。

近期发现: 我们将回顾全血主要检测方法的最新进展, 重点是凝血酶的产生, 这些方法具有潜在的临床应用价值。这些分析包括直接 (血栓图、全血、净化系统) 和间接经验测量值 (血栓弹力图) 和基于该机制的计算模型, 这些模型使用个体的血浆成分数据生成凝血酶生成曲线。

总结: 经验性凝血酶生成分析 (直接和间接) 和凝血酶生成的计算模型极大地提高了我们对止血平衡的理解。在临床上实施这些类型的检测和可视化方法可能会为个体化病人诊疗的发展提供基础。经验性和计算性整体检测方法的进展, 使预测个体止凝血的危机变化的目标更近了一步。

11. Gupta AK, Narani KK, Sood J. Leaking abdominal aortic aneurysm on anticoagulants-thromboelastography assisted management. *Indian J Anaesth*. 2009;53(3):335-339.

摘要

腹主动脉瘤破裂 (AAA) 是一种与高死亡率相关的致死事件。此外, 如果患者使用抗凝剂, 风险也会增加。由于近年来在麻醉、手术和术后护理方面的进展, 患者如果能从急诊中恢复, 长期存活率很高。我们描述了一位老年男性在抗凝治疗中出现 AAA 破裂的麻醉处理。

12. Lau YC, Xiong Q, Lip GY, et al. Effect of renal function on whole blood and fibrin clot formation in atrial fibrillation patients on warfarin. *Annals of Medicine*. 2016 ;48 (4): 275-81.

摘要

目标: 心房颤动 (AF) 可导致血栓形成, 需要口服抗凝剂, 并与肾功能损害有关。这两个过程可能是相互联系

的，因为终末期肾功能衰竭时存在纤维蛋白凝块结构的改变。我们假设，肾功能的逐渐恶化与全血和纤维蛋白凝块特性的改变和纤溶有关。

方法：采用血栓弹力图、微板法测定（MPA）和国际标准化比值（INR）评价 200 例华法林治疗的房颤患者的血栓形成和纤溶。肾功能由肌酐清除率和估计肾小球滤过率（eGFR）的两个指标反映。

结果：两个独立反映血栓形成的血栓弹力图参数与肌酐清除率相关（ $p < 0.01$ ），而第三个反映血栓强度的血栓弹力图参数与 eGFR 相关（ $p < 0.001$ ）。MPA 的血栓形成指数和血栓密度（ $p < 0.001$ ）和纤溶指数（ $p < 0.001$ ）与 eGFR 有关。50% 的纤溶时间与肌酐清除率有关（ $p = 0.001$ ）。INR 与肾功能指标无关，CHA2DS2-VASc 评分与肾功能指标无关。

结论：在华法林治疗的房颤患者中，肾功能与全血凝块和纤维蛋白凝块的形成、结构和溶解有关，但对 INR 无影响。尽管口服抗凝剂，房颤患者仍然遭受中风和静脉血栓栓塞。华法林治疗的房颤患者肾功能的影响尚不清楚，可能是血栓形成和/或出血过多的原因。使用两种不同的实验室方法，我们的数据指出肾功能对血栓结构和功能的影响独立于华法林的作用。

13. Smith SE, Rumbaugh KA. False prolongation of International Normalized Ratio associated with daptomycin. *Am J Health Syst Pharm.* 2018;75(5):269-274.

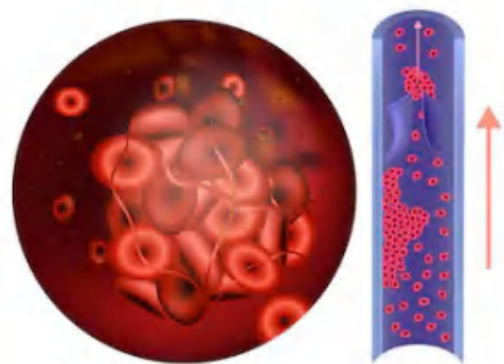
摘要

目的：本文报道一例接受达托霉素治疗的患者凝血酶原时间（PT）和国际标准化比值（INR）持续升高的病例。

总结：一位病态肥胖的 51 岁男性住院，接受手术治疗胆石性胰腺炎和胆道梗阻的评估。先前处方的华法林治疗因疑似凝血障碍和 INR 升高（5.1）而被取消，华法林开始被逆转。在医院第 6 天接受部分胆囊切除术后，患者出现败血症，使用美罗培南静脉注射和达托霉素治疗耐万古霉素肠球菌感染。胆囊切除术后恢复华法林治疗，在第 12 天再次停止。在接受达托霉素治疗的第 8 天，即使患者 9 天没有接触华法林，INR 仍然升高（2.6）。入院第 21 天，血栓弹力图显示全血凝固正常。其他抗凝标记物恢复正常，但在达托霉素停药前 INR 仍升高。当使用特定的实验室试剂进行 PT 和 INR

检测时，达托霉素已被证实会假性地延长 INR，但在这种情况下使用特定试剂以前并未涉及。

结论：在接受华法林治疗的患者中，达托霉素治疗似乎导致了一个假性的 INR 升高。血栓弹力图结果提示 INR 升高是药物与实验室相互作用的产物，并不代表抗凝状态。当使用利奈唑胺替代达托霉素后，患者的 INR 则恢复正常。



14. Volod O, Lam LD, Lin G, et al. Role of Thromboelastography Platelet Mapping and International Normalized Ratio in Defining “Normocoagulability” During Anticoagulation for Mechanical Circulatory Support Devices: A Pilot Retrospective Study[J]. *ASAIO Journal.* 2017;Jan/Feb (1): 24-31.

摘要

机械循环支持装置（MCS）植入后，血栓栓塞（TE）事件和出血并发症仍然是常见的不良事件和死亡原因。为了平衡这种多因素导致的高凝状态，给予后抗凝治疗的患者必须个体化，以保持患者既能充分抗凝，同时又能正常抗凝。先前描述不同抗凝方案的研究并未定义 MCS 患者的正常抗凝性。我们评估了血栓弹力图血小板图检测在确定 MCS 患者抗凝（华法林）和抗血小板药物“正常凝血性”中的作用。对我院 2012 ~ 2014 年 98 例接受血栓弹力图血小板图检测的 MCS 患者进行回顾性分析。在研究期间，11 名（11.2%）受试者至少出现一次 TE 事件。在 13 例 TE 事件中，8 例发生在全人工心脏（TAH）患者中。测定患者在临床上已充分抗凝的血栓弹力图参数，并测定相应的国际标准化比值（INR）。血栓弹力图凝血指数（CI）似乎是唯一最具统计学意义的参数，可用于指定患者为正常凝血。根据我们的研究结果，使用 HeartMate II（HM II）和 Heart Ware（HW）设备的

患者的 CI 值应保持在小于或等于 1.5, 而 TAH 设备的患者的 CI 值应保持在小于或等于 1.2。CI 应与维生素 K 依赖性凝血因子抑制的程度相关, 该抑制是通过使用设备特定的目标 INR 范围实现的。最近的一项改进, 血栓弹力图血小板图检测评估抗血小板药物的效果。最大振幅花生四烯酸 (MA-AA) < 50 和最大振幅二磷酸腺苷 (MA-ADP) < 50 是正常凝血状态所需的。



15. Lau YC, Blann A, Lip GY. Effect of warfarin and rivaroxaban on clot structure. *Europace*. 2014;16:Suppl 3 iii8.

摘要

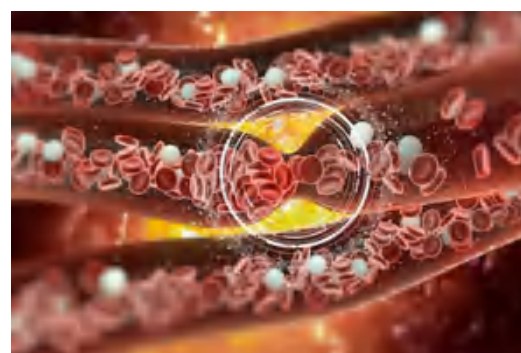
简介: 在房颤 (AF) 患者中, 口服抗凝剂 (OAC) 是预防卒中的主要治疗方法。然而, 不同的 OAC 对血栓形成和出血风险的保护程度不同, 这可能是由于对纤维蛋白凝块结构的影响不同。血栓弹力图可评估凝血和纤溶。

方法: 收集 29 例服用华法林患者 (平均 INR 2.41, SD 0.58)、18 例服用利伐沙班患者 (每日剂量 20 mg) 和 18 例抗血小板药物 (如阿司匹林 75 mg) 的血样, 用血栓弹力图进行分析。收集 65 例房颤患者的人口统计学资料。所有结果均采用单因素方差 (ANOVA) 统计方法进行分析。

结果: 纤维蛋白凝块形成的延迟证明了利伐沙班在阻止凝血方面的疗效。华法林和利伐沙班使用者与抗血小板使用者之间的 R 时间相似 (8.3 min vs. 9.1 min vs. 5.9 min, $p = 0.039$)。在所有三组之间, 凝块的最大振幅或强度 G (Kd/SC) 没有显著差异。然而, 与华法林相比, 利伐沙班和抗血小板药导致 α 角变陡 (65.58 vs. 65.88 vs. 59.08, $p = 0.026$), 60 分钟时纤维蛋白凝块自溶的百分比更高 (3.8% vs. 4.2% vs. 2.1%, $p = 0.002$), 并有缩短 K-时间的趋势 (1.8 min vs. 1.7 min vs. 2.4

min, $p = 0.051$)。三组在年龄、性别、体重指数、体重等方面均无显著性差异。

结论: 利伐沙班阻止凝血的作用可以通过延迟纤维蛋白凝块的形成来证明。然而, 华法林的 α 角变陡, K-时间变短, 这可能是由于其对 Xa 因子的独特抑制作用, 并没有降低纤维蛋白生成率。在该组中使用华法林导致血栓的形成, 对纤溶反应较低 (60 分钟时较低的溶解), 这可能解释了为什么利伐沙班相比华法林严重出血风险 (颅内出血, 危及生命的出血) 大大降低。



16. Schurgers LJ, Joosen IA, Laufer EM, et al. Vitamin K-antagonists accelerate atherosclerotic calcification and induce a vulnerable plaque phenotype. *PLoS One*. 2012;7:e43229.

摘要

背景: 维生素 K 拮抗剂 (VKA) 是静脉血栓形成和血栓栓塞风险患者的首选治疗和标准护理。在实验动物模型和人类中, VKA 已被证明能促进内弹力细胞钙质沉着。由于血管钙化被认为是斑块不稳定的独立危险因素, 我们在动脉粥样硬化的 ApoE(-/-)模型中研究了 VKA 对患者冠状动脉钙化和动脉粥样硬化斑块钙化的影响。

方法/主要发现: 共有 266 名患者 (133 名 VKA 患者和 133 名性别和 Framingham 危险评分匹配的非 VKA 患者) 接受了 64 层 MDCT 来评估冠状动脉疾病 (CAD) 的程度。与非 VKA 患者相比, VKA 患者的冠状动脉钙化斑块明显增多。载脂蛋白 e(-/-)小鼠 (10 周) 接受 12 周的西式饮食 (WTD), 之后喂饲添加维生素 K(1) (VK(1), 1.5 mg/g) 或维生素 K(1) 和华法林 (VK(1) & W; 1.5 mg/g & 3.0 mg/g) 的 WTD 1 或 4 周, 然后处死小鼠。华法林显著增加血管钙化的频率和程度。此外, 斑块钙化包括内膜层的微钙化。此外, 华法林治疗降低

了钙化调节蛋白羧基化基质 Gla 蛋白的斑块表达,增加了细胞凋亡,令人惊讶的是,斑块外部重塑,而不影响整体斑块负荷。

结论/意义: VKA 的使用与疑似 CAD 患者的冠状动脉斑块钙化有关,并导致 ApoE(-/-)小鼠的斑块形态学改变,具有斑块易损性特征。我们的发现强调了不干扰维生素 K 循环的替代抗凝剂的必要性。

17. Nascimento B, Al Mahoos M, Callum J, et al. Vitamin K-dependent coagulation factor deficiency in trauma: a comparative analysis between international normalized ratio and thromboelastography. *Transfusion*. 2012 Jan;52(1):7-13.

摘要

背景: 使用国际标准化比率 (INR) 诊断创伤中维生素 K 依赖的凝血因子 (VitK-CF) 缺乏有局限性 (无法预测出血和较长的周转时间)。血栓弹力图 (TEG) 评估整个凝血过程。使用 TEG, 反应时间 (TEG-R) 用于评估总体凝血因子活性, 耗时不到 10 分钟。与 INR 相比, 我们评估了 TEG-R 检测创伤中 VitK-CF 缺乏症的能力。

研究设计和方法: 共有 219 例创伤患者, 包括 INR、TEG 和入院时测得的所有 VitK-CF。分析了人口统计学和实验室检查, 药物, 输血和严重程度的评分。计算了诊断 VitK-CF 缺陷 ($\leq 50\%$) 的 INR (≥ 1.3 和 ≥ 1.5) 和 TEG-R (> 8 分钟) 的特异性, 敏感性, 阳性预测值 (PPV) 和阴性预测值 (NPV)。次要结果包括 INR 和 TEG 结果的时间。

结果: 总体而言, TEG-R 表现比 INR 差。TEG-R 的敏感性为 33% (95% CI, 16% ~ 55%), 特异性为 95% (95% CI, 91% ~ 98%), PPV 为 47% (95% CI, 23% ~ 72) 和 NPV 为 92% (95% CI, 87% ~ 95%)。INR 大于或等于 1.5 时灵敏度为 67% (95% CI, 45% ~ 84%), 特异性为 98% (95% CI, 96% ~ 99.7%), PPV 为 84% (95% CI, 60% ~ 97%) 和 NPV 的 96% (95% CI, 92% ~ 98%)。INR 为 1.3 或更高也具有更好的灵敏度, PPV 和 NPV。对于使用华法林的患者, INR 结果和 TEG 完成时间分别为 58 (± 23) 分钟和 92 (± 40) 分钟 ($p = 0.07$)。仅一名华法林患者 TEG-R 异常。

结论: 我们的研究表明, TEG-R 在识别 VitK-CF 缺乏症方面不优于 INR。



18. Dunham CM, Rabel C, Hileman BM, et al. TEG[®] and RapidTEG[®] are unreliable for detecting warfarin-coagulopathy: a prospective cohort study. *Thromb J*. 2014;12(1):4.

摘要

背景: Thromboelastography[®] (TEG) 利用高岭土 (一种内源性途径激活剂) 来评估凝血功能。最近发表的研究表明, 尽管国际标准化比率 (INR) 升高, 接受华法令的患者的 TEG 结果通常正常。由于 RapidTEG[™] 包括组织因子, 外在途径激活剂以及高岭土, 因此我们假设 RapidTEG 在检测华法林效应时会更加敏感。

方法: 这项前瞻性研究包括 22 例接受选择性心脏复律和华法林治疗的患者。在心脏复律之前, 采集血液以评估 INR, 凝血酶原时间, TEG 和 RapidTEG。

结果: INR 结果: 2.8 ± 0.5 (1.6 ~ 4.2)。凝血酶原时间结果: 19.1 ± 2.2 (13.9 ~ 24.3)。TEG 结果 (参考范围): R 时间: 8.3 ± 2.7 (2 ~ 8); K-时间: 2.1 ± 1.4 (1 ~ 3); 角度: 62.5 ± 10.3 (55 ~ 78); MA: 63.2 ± 10.3 (51 ~ 69); G: 9.4 ± 3.5 , (4.6 ~ 10.9); R-Time 在正常范围内: 10 (45.5%), INR 2.9 ± 0.3 ; INR 的相关系数与 5 个 TEG 变量中的每一个无关紧要 ($p > 0.05$)。Rapid TEG 结果 (参考范围): ACT: 132 ± 58 (86 ~ 118); K 时间: 1.2 ± 0.5 (1 ~ 2); 角度: 75.4 ± 5.2 (64 ~ 80); MA: 63.4 ± 5.1 (52 ~ 71); G: 8.9 ± 2.0 (5.0 ~ 11.6); ACT 在正常范围内: 9 (40.9%), INR 2.7 ± 0.5 ; INR 和 5 个 Rapid TEG 变量中的每一个的相关系数均不显著 ($p > 0.05$)。

结论: 尽管 INR 增加, 但是在相当一部分华法林患者中, 使用高岭土激活的 TEG 和使用高岭土和组织因子

激活的 Rapid TEG 是正常的。用这两种方法检测华法林凝血病的假阴性率是不可接受的。INR 与所有 TEG 和 Rapid TEG 组件之间缺乏相关性, 进一步表明这些方法对华法林的作用不敏感。发现表明内在途径激活可以减轻对外在途径凝血病的检测。



19. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, et al. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care*. 2013;17: R76.

摘要

简介: 需要基于证据的建议来指导出血性创伤患者的急性治疗。当这些建议得到实施时, 患者的预后可能会得到改善。

方法: 创伤出血高级护理多学科工作组成立于 2005 年, 目的是为严重创伤后出血的管理制定指导方针。本文档代表了该小组于 2007 年发布并于 2010 年更新的指南的更新版本。指南是根据一种名义上的分组流程, 建议评估的等级、证据的发展和评估等级, 并基于对已发表文献的系统审查来制定的。

结果: 本版指南包含的主要变化包括关于适当使用升压药和肌力药物的新建议, 并反映了人们对使用抗血小板药物和/或口服抗凝剂治疗的广大患者人数不断增加的认识。目前的指南还包括对所有创伤后患者的血栓预防策略的建议和讨论。最重要的补充是一个新的章节, 讨论了每个机构制定、实施和遵守循证临床方案管理创伤患者的必要性。其余建议已根据自上一版指南以来发表的文献重新评估和评分。还考虑到在这段时间内, 由于新的证据和相关药物和技术的普遍可用性的变化, 临床实践发生了变化。

结论: 全面, 多学科创伤护理方法和机制可确保一致地实施既定规程, 从而可确保整个欧洲乃至整个欧洲获得统一和高质量的护理。

20. Christina L Fanola. Current and emerging strategies in the management of venous thromboembolism: benefit-risk assessment of dabigatran. *Vasc Health Risk Manag*. 2015; 11: 271-282.

摘要

静脉血栓栓塞症 (VTE) 是一种疾病, 具有很高的发病率和死亡率, 并且是住院和整形外科患者中可预防的死亡的已知原因。VTE 有许多可识别的危险因素, 但是多达一半的 VTE 事故病例没有可识别的危险因素, 并且具有很高的复发可能性, 这可能导致治疗时间延长。多年来, 肠胃外未分级肝素, 低分子量肝素, 磺达肝素和口服维生素 K 拮抗剂 (VKAs) 一直是 VTE 管理中的护理标准。但是, 当前药物治疗选择的局限性导致治疗效果欠佳, 因此在 VTE 治疗和预防方面都需要快速起效, 固定剂量的新型口服抗凝剂。口服 VKAs 历来在临床实践中一直面临挑战, 因为它们的治疗范围狭窄, 剂量反应无法预测, 并且药物之间, 药物和食物之间的相互作用也很多。因此, 最近也需要具有较少局限性的新型抗凝疗法。达比加群酯是一种固定剂量的口服直接凝血酶抑制剂, 可用于 VTE 的急性和长期治疗以及高危整形外科患者的预防。在这篇综述中, 我们讨论了达比加群在 VTE 管理中的风险和整体利益, 特别强调了临床试验数据及其在一般临床实践和特殊患者人群中的应用。还讨论了 VTE 管理和达比加群抗凝作用逆转监测中的最新疗法。



21. Tan J, Bae S, Segal JB, et al. Treatment of atrial fibrillation with warfarin among older adults with end stage renal disease. *J Nephrol*. 2017;30(6):831-839.

摘要

背景：越来越多的证据质疑在患有终末期肾病（ESRD）的老年人中使用华法林治疗房颤（AF）。我们评估了在美国这些患者中华法林利用的模式和决定因素。

方法：我们收集了一组从 2007 年 7 月至 2011 年 11 月从美国肾脏数据系统（USRDS）进行 AF 透析的老年人（年龄 ≥ 65 岁）。我们使用描述性统计量来表征房颤出院后 30 天内的华法林利用情况，并进行逻辑回归以量化与华法林起始相关的患者特征。

结果：在 5730 名因房颤而接受透析的老年人中，有 15.5% 的人开始服用华法林。在 2906 名高出血风险患者中，有 12.7% 的患者开始服用华法林。在 4824 名中风高危患者中，有 14.9% 开始使用华法林。在根据患者特征进行调整后，年龄较大的患者 [华法林起始剂量[OR] = 每 10 年增加 0.74, 95% 置信区间 (CI) 0.66 ~ 0.83] 和患有糖尿病的患者 (OR = 0.75, 95% CI 0.63 ~ 0.90)，心肌梗塞 (OR = 0.64, 95% CI 0.50 ~ 0.80) 或出血 (OR = 0.63, 95% CI 0.50 ~ 0.80)。性别，种族或透析方式与华法林引发之间没有关联。在开始使用华法林的患者中，有 46.8% 的患者在中位治疗时间为 8.6 个月后停止使用华法林。

结论：尽管 ESRD 患者华法林治疗的益处尚不清楚，出血风险增加，但在美国，发生出血风险高的房颤透析成年患者中，有八分之一会使用华法林进行治疗。停用后华法林治疗发生改变的情况很常见。



22. Shameem R, Ansell J. Disadvantages of VKA and requirements for novel anticoagulants. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2013;26:103-14.

摘要

维生素 K 拮抗剂已被广泛使用 70 多年。华法林是最常

用的维生素 K 拮抗剂，已显示在治疗和预防血栓形成方面非常有效。尽管如此，华法林具有许多缺点，这导致了针对指定为特定靶标口服抗凝剂（TSOAs）的特定凝血因子的新型口服抗凝剂的开发。TSOA 包括凝血酶抑制剂（达比加群）和 Xa 因子抑制剂（利伐沙班，阿哌沙班）。本章回顾了华法林的优缺点，并评估了新型口服抗凝剂的优点和缺点。



23. Lindh JD, Holm L, Andersson ML, et al. Influence of CYP2C9 genotype on warfarin dose requirements-a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009 Apr;65(4):365-75.

摘要

目的：量化常见细胞色素 P450 2C9（CYP2C9）多态性对华法林剂量需求的影响。

方法：系统评价和荟萃分析，计算与五种最常见的 CYP2C9 基因型相关的华法林剂量减少。

结果：荟萃分析包括 39 项研究（7,907 例患者）。与 CYP2C9 * 1/* 1 基因型相比，CYP2C9 * 1/* 2, CYP2C9 * 1/* 3, CYP2C9 * 2/* 2, CYP2C9 * 2/* 3 和 CYP2C9 * 3/* 3 需要华法林剂量分别降低了 19.6（95% 置信区间 17.4、21.9），33.7（29.9、48.1），36.0（29.9、42.0），56.7（49.1、64.3）和 78.1%（72.0、84.3）。在没有相互作用药物的患者中，CYP2C9 基因型的影响更大。

结论：先前的研究很少能确定特定 CYP2C9 基因型对华法林剂量需求的定量影响。我们汇总分析的结果可能是迄今为止最准确的，并且该方法可以作为未来药物遗传学荟萃分析的模型。

24. Schmidt D E, Holmström M, Majeed A, et al. Detection of elevated INR by thromboelastometry and thromboelastography in warfarin treated patients and healthy controls[J]. Thrombosis research, 2015, 135(5): 1007-1011.

摘要

介绍：血栓弹力图（TEG®）和旋转血栓弹力测定法（ROTEM®）检测华法林引起的 INR 升高的诊断潜力仍然难以捉摸。

方法：在 107 名华法令患者和 89 名健康对照者中进行了粘弹性测试。用高岭土激活 TEG，用鞣花酸（INTEM）或组织因子（EXTEM）激活 ROTEM。

结果：粘弹性测试显示，对照组和华法林治疗的患者之间的凝血曲线存在显著差异。与健康对照组相比，华法林治疗的患者 EXTEM 凝血和 TEG 反应时间延长（ $p < 0.001$ ），两者均超出了参考范围。INR 值增加与 EXTEM CT（Spearman $\rho = 0.87$ ）和 TEG R-time（ $\rho = 0.73$ ）相关。EXTEM CT 的敏感性和特异性分别为 0.89 和 1.00，可检测到高于 1.2 个单位的 INR，阳性和阴性预测值（PPV 和 NPV）分别为 1.00 和 0.88。同样，TEG R-time 的敏感性和特异性分别为 0.86 和 0.87，PPV 为 0.89，NPV 为 0.83。对于 EXTEM CT，曲线下相应的接收器操作特征区域为 0.99（95%置信区间 [CI]，0.99 ~ 1.00），对于 TEG R-time，为 0.94（95%CI，0.91 ~ 0.97）。

结论：组织因子激活的粘弹性试验（EXTEM）显示，华法林诱导的 INR 升高的个体准确，而通过内在途径激活的 TEG 诊断价值尚可接受。与其他 PPV 和 NPV 较差的混合患者人群相比，需要进一步研究以评估粘弹性测试相对于标准实验室测试的诊断潜力。

25. Ali J T, Daley M J, Vadieli N, et al. Thromboelastogram does not detect pre-injury anticoagulation in acute trauma patients[J]. The American journal of emergency medicine, 2017, 35(4): 632-636.

摘要

目的：已推荐使用血栓弹力图（TEG）来表征创伤后凝血病，但尚无研究评估损伤前抗凝（AC）对 TEG 变量的影响。我们假设接受 AC 损伤的患者与未经 AC 的患

者相比，TEG 上的凝血病发生率更高。

方法：这项回顾性图表审查评估了从 2011 年 2 月至 2014 年 9 月在市区一级创伤中心收治的所有创伤患者，他们在头 24 小时内接受了 TEG。如果患者入院前记录的药物包括华法林，达比加群或抗 Xa（aXa）抑制剂（阿哌沙班或利伐沙班），则将患者分为受伤前 AC 或无 AC。通过超出当地实验室参考标准定义了 TEG 或常规测定法中是否存在凝血病。

结果：总共纳入了 54 位患者 [AC， $n = 27$ （华法令 $n = 13$ ，达比加群 $n = 6$ ，aXa 抑制剂 $n = 8$ ）与无 AC， $n = 27$]。各组之间的基线特征相似，包括年龄（ 72 ± 13 岁 vs. 72 ± 15 ； $p = 0.85$ ），男性（70% vs. 74%； $p = 0.76$ ）和钝性损伤机制（100% vs. 100%； $p = 1$ ）。确定患有 TEG 凝血病的患者人数没有差异（AC 11% vs. AC 15%； $p = 0.99$ ）。包括国际归一化比率（INR）和活化的部分凝血活酶时间（aPTT）在内的常规测试在高比例的抗凝患者中发现了凝血病（无 AC 22% vs. AC 85%； $p < 0.01$ ）。

结论：TEG 在评估损伤前 AC 的存在方面临床应用有限。药物性凝血病的传统标志物应指导逆转决定。



26. Franchi F, Hammad J S, Rollini F, et al. Role of thromboelastography and rapid thromboelastography to assess the pharmacodynamic effects of vitamin K antagonists[J]. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2015, 40(1): 118-125.

摘要

血栓弹力图（TEG）通过评估体外凝块形成的粘弹性来评估整体功能性凝血状态，从而测量抗血栓形成剂的作用。近来，已经提出了快速 TEG（r-TEG），其除标准高岭土外还使用组织因子来加速凝血级联的活化，以

获得更直接的结果。维生素 K 拮抗剂 (VKA) 治疗的患者中 TEG 或 r-TEG 的结果与国际归一化比率 (INR) 之间的相关性尚未探索, 这是本研究的目的。接受前瞻性药效学研究的患者包括接受 VKA 长期治疗的患者 ($n = 100$)。TEG 参数之间的相关性, 特别是血栓生成的标记 [反应时间 (R), 最大血栓生成速率 (MRTG) 和达到最大血栓生成速率的时间 (TMRTG)], 以及 INR 值以及这些参数和治疗 INR 范围之间的一致性进行了评价。另外, 在一组受试者 ($n = 17$) 中, 还评估了 r-TEG 参数与 TEG 参数和 INR 值的相关性。在血栓生成的 INR 和 TEG 参数之间, 尤其是在 INR 和 R ($r = 0.189$, $p = 0.06$), MRTG ($r = -0.027$, $p = 0.79$) 和 TMRTG ($r = 0.188$, $p = 0.06$)。此外, 在这些参数和推荐的 INR 范围之间没有发现一致性。发现 INR 与激活的凝血时间之间有明显的 Spearman 相关性 ($r = 0.546$, $p < 0.001$), r-R ($r = 0.572$, $p = 0.017$) 和 r-TMRTG ($r = 0.510$, $p = 0.037$), 但没有 r-MRTG ($r = 0.131$, $p = 0.617$)。用 TEG 和 r-TEG 分别在 24 ± 6 分钟和 12 ± 4 分钟内获得结果 ($p < 0.001$)。与标准 INR 测量相比, 在接受慢性 VKA 治疗的患者中, TEG 并不是评估 VKA 抗凝作用的有效工具。然而, r-TEG 参数与 INR 水平相关, 这表明该测定法可能在更快速地测量抗凝治疗效果中发挥作用。



27. Dias J D, Norem K, Doorneweerd D D, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants[J]. Archives of Pathology and Laboratory Medicine, 2015, 139(5): 665-673.

摘要

背景: 临床上新的口服抗凝剂 (NOAC) 的引入刺激了开发测试以量化这些药物的作用并管理与使用它们相关的并发症。直到最近, 在骨科手术患者中预防静脉血栓栓塞以及在房颤患者中预防中风和全身性栓塞的唯一治疗选择是维生素 K 拮抗剂, 抗血小板药物以及普通和低

分子量肝素。随着 NOAC 的批准, 治疗选择和随之而来的诊断挑战得到了扩展。

目的: 研究血栓弹力图 (TEG) 在监测和区分目前批准的两类 NOAC 中的实用性: 直接凝血酶抑制剂 (达比加群) 和 Xa 因子抑制剂 (利伐沙班和阿哌沙班)。

设计: 在存在和不存在 ecarin 的情况下, 将健康志愿者的血样掺入每种 NOAC, 并评估其对 TEG 的影响。

结果: 与对照样品相比, 高岭土测试反应时间 (R 时间) 和达到最大血栓形成速率的时间均延长, 并证明了阿哌沙班 (R 时间在正常范围内) 和达比加群的剂量反应。Rapid TEG 激活的凝血时间测试允许为所有 3 种 NOAC 创建剂量反应曲线。在存在抗 Xa 抑制剂的情况下, ecarin 试验可促进高岭土 R 时间显著缩短至高凝范围, 而在存在直接凝血酶抑制剂的情况下, 仅观察到较小的且与剂量成比例的 R 时间缩短。

结论: Rapid TEG 活化凝血时间测试和高岭土测试似乎能够检测和监测 NOAC。ecarin 试验可用于区分 Xa 抑制剂和直接凝血酶抑制剂。因此, TEG 可能是对接受 NOAC 的患者研究止血和逆转策略的有效工具。

28. Schmidt D E, Chaireti R, Bruzelius M, et al. Correlation of thromboelastography and thrombin generation assays in warfarin-treated patients[J]. Thrombosis research, 2019, 178: 34-40.

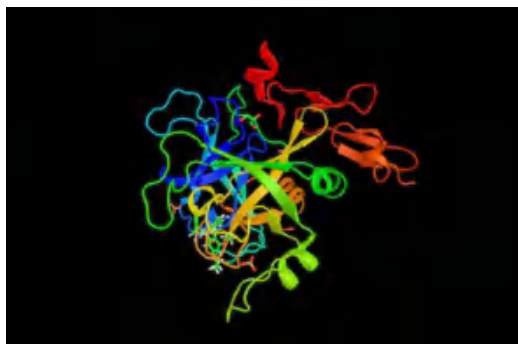
摘要

每年 1000 人中共约有 1 人会受静脉血栓栓塞症 (VTE) 的影响。尽管越来越多的患者接受直接口服抗凝剂治疗, 但许多患者仍继续接受维生素 K 拮抗剂 (VKA) 进行抗凝治疗。出血和再次发生 VTE 的风险作为 VKA 治疗期间重要的不良事件很难预测。全血凝血全貌检测, 例如凝血酶生成测定和血栓弹力图 (TEG) 和旋转血栓弹力测定法 (ROTEM), 可以对止血进行全面评估, 并可能预测此类副作用。

在本研究中, 我们比较了 84 名华法林治疗的原发性或复发性 VTE 患者和 87 名健康对照的凝血酶生成结果 (校准的自动血栓图和 Innovance ETP 分析) 以及 TEG 和 ROTEM 的结果。VKA 处理导致滞后时间延长和总凝血酶生成降低, 这与 INR 密切相关 (分别为 Pearson $r = 0.89$ 和 $r = -0.85$)。组织因子激活的 ROTEM (EXTEM) 凝血时间延长 (vs. CAT lagtime, $r = 0.87$)

可准确反映出 VKA 治疗患者的凝血酶生成减少。凝血酶的生成仅对血块强度或血凝块形成动力学产生微弱的影响。内在途径激活的 TEG 或 ROTEM (INTEM) 对凝血酶的生成减少不敏感。

总之, VTE 后用 VKA 抗凝的患者血浆凝血酶生成减少, 这可以通过组织因子激活的 ROTEM 准确反映出来。ROTEM 为凝血酶的产生提供了更多信息, 包括血凝块形成动力学和强度。



29. Nascimento J C R, Marinho D S, Escalante R D, et al. Monitoring of coagulation by intraoperative thromboelastometry of liver transplantation in a patient using warfarin-case report[J]. *Revista brasileira de anestesiologia*, 2018, 68(6): 645-649.

摘要

介绍: 除广泛公认的出血并发症外, 晚期肝病还可能发生血栓事件。我们描述了一例服用华法令的肝硬化患者, 其肝移植过程中的凝血管理由血栓弹力测定法 (ROTEM®) 指导。

病例报告: 一名 56 岁的男性患者, 经华法令 (2.5 mg/day) 诊断为酒精性肝硬化, 导致部分门静脉血栓形成, 国际标准化比率 (INR) 为 2.14。手术开始时, ROTEM® 参数均正常。在肝期, EXTEM 和 INTEM 保持正常, 但 FIBTEM 在 10 分钟后显示振幅降低和最大凝块硬度。最后, 在新肝期, 除了显著校正了 HEPTTEM 中的凝血时间 (CT) 以外, 与 INTEM 的 CT 相比, EXTEM, INTEM 和 FIBTEM 的大多数参数的低凝性都有轻微的改变。因此, 该患者在手术期间和术后均未接受任何输血产品, 术后第 8 天出院。

讨论: 肝硬化引起的凝块不足会扭曲 INR, 因为 INR 是抗凝充分性的参数, 并且是输血需求的决定因素。因此, 血栓弹力测定可以为患者管理提供重要信息。

30. Nilsson C U, Strandberg K, Reinstrup P. Warfarin monitoring with viscoelastic haemostatic assays, thrombin generation, coagulation factors and correlations to Owren and Quick prothrombin time[J]. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 2018, 78(5): 358-364.

摘要

通常使用凝血酶原时间 (PT) 监测抗凝华法令的疗效。粘弹性止血试验 (VHA) 主要用于急性出血的情况, 以指导止血治疗。许多研究集中在新口服抗凝剂的 VHA 监测上。然而, 许多患者仍使用华法令抗凝, 华法令抗凝对 VHA 的作用尚不确定。这项研究的目的是评估三种不同 VHA 上的华法令抗凝作用, 并将这些发现与凝血酶原时间 (PT), 凝血因子分析和凝血酶生成测定 (TGA) 进行比较。从 80 名接受常规 PT-INR Owren 治疗的患者中抽取柠檬化全血。使用 ROTEM (EXTEM, INTEM 和 FIBTEM), ReoRox (Fibscreen 1 和 2) 和 Sonoclot (gbACT +) 进行 VHA 分析。还抽取了血液用于 PT (PT-INR Owren 和 PT Quick), TGA 以及血浆中 I, II, VII, IX 和 X 的血浆分析。外源激活的 VHA, 包括 ROTEM EXTEM 和 FIBTEM 凝血时间 (CT) 和 ReoRox Fibscreen1 和 2 的血凝块起始时间 1 与 PT-INR 的相关性中等, r 为 0.66 ~ 0.71。在 PT-INR Owren ≥ 1.2 的患者中, 这四个变量可能会延长至参考区间以上。两名 ROTEM CT 正常的患者 Owren PT-INR > 1.5 。华法令影响初始凝结的外部激活的 VHA 变量。VHA 在计划进行有创手术 (例如脊柱/硬膜外麻醉) 的患者中的临床决策中的作用需要进一步研究。最近有关区域麻醉的指南均未包含 VHA 测试可以指导达到止血效果。



31. Akhter M, Morotti A, Cohen A S, et al. Timing of INR reversal using fresh-frozen plasma in warfarin-associated intracerebral hemorrhage[J]. *Internal and emergency medicine*, 2018, 13(4): 557-565.

摘要

出现华法林相关性脑出血 (WAICH) 并发症的患者建议快速逆转凝血病。但是, 尚未证明快速校正 INR 可以改善临床效果, 并且新鲜冰冻血浆 (FFP) 的校正率并不确定。我们试图确定用 FFP 更快逆转 INR 是否与减少的血肿扩大和改善的结局有关。我们对前瞻性收集的 2000 年至 2013 年间在城市三级医院就诊的连续 WAICH 患者进行了回顾性分析。基线 INR > 1.4 的患者接受 FFP 和维生素 K 治疗。主要结局是发生血肿扩大, 出院监测改良兰金量表 (mRS) 和 30 天死亡率。用 logistic 回归分析研究 INR 逆转的时机, ICH 的扩张和预后之间的关系。120 名受试者符合入选标准 (平均年龄 76.9, 男性 57.5%)。INR 的中位数为 2.8 (IQR 2.3 ~ 3.4)。血肿扩张与 INR 逆转较慢无关 [INR 逆转的中位时间为 9 (IQR 5 ~ 14) h vs. 10 (IQR 7 ~ 16) h, $p = 0.61$]。最终结果较差的患者比预后良好的患者接受更快的 INR 逆转 [9 (IQR 6 ~ 14) h vs. 12 (8 ~ 19) h, $p = 0.064$]。我们没有证据显示更快的 INR 逆转与减少的血肿扩展或更好的结局之间存在关联。

32. Krylov A I, Shulutko A M, Prasolov N V, et al. Coagulological aspects of treatment of complications of prolonged therapy with warfarin[J]. *Angiologiya i sosudistaia khirurgiya= Angiology and vascular surgery*, 2016, 22(3): 33-41.

摘要

作者分析了总共 116 例长期华法林治疗的各种并发症的治疗结果 (68 例男性和 48 例女性, 年龄 20 至 84 岁, 平均年龄 59.5 ± 15.5 岁)。各种心脏病和下肢深静脉血栓形成导致了华法林长时间治疗的处方。并发症发作时

的抗凝治疗持续时间不同, 并取决于潜在疾病。纳入研究的大多数患者服用华法林已超过一年, 其中近一半 (48.1%) 的患者服用华法林超过 5 年。对患者进行的检查包括临床、仪器和实验室研究, 其中我们确定了止血的标准实验室参数 [活化部分凝血活酶时间 (APTT), 国际标准化比率 (INR), 凝血酶原指数, 凝血酶原时间, 凝血酶时间, 纤维蛋白原等] 和整体测试 (血栓动力学测试和血栓弹力图)。在长期使用华法林治疗的并发症中, 有 10 例发生了各种血栓性并发症, 通过定位和严重出血被诊断为 106 例。研究获得的结果表明, 任何血栓形成并发症的发生都是在低凝不足的背景下载发生的, 并且通常仅需要校正华法林疗法即可。而华法林治疗不充分的背景下形成的血栓需要手术治疗。一旦出现出血并发症, 除了适当校正华法林疗法外, 还必须进行凝血病的校正, 这需要通过不同的药物和治疗方案来进行, 其选择应基于评估临床发现 (出血的部位和严重程度) 和实验室指标, 其中主要是局部凝血学检测以及整体检测。在高凝和低凝的背景下, 血栓动力学测试被证明对评估下肢深静脉血栓形成患者血浆止血状态和预测发生静脉血栓栓塞并发症的危险非常有效。





阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪
呵护你的健康!



阳普医疗ImproClot® 血栓弹力图仪



本研究主要分析了 MCSD 的患者在植入过程中经历血栓栓塞事件与没有发生血栓栓塞事件的患者止血状态，评估了 TEG 与 INR 在抗凝治疗充分性的上的差异，确定了在 MCS 患者抗凝和抗血栓治疗期间定义“正常凝血功能”的 TEG 参数。得出血栓弹力图凝血指数 (CI) 似乎是可用于将患者定义为正常凝血的唯一最具有统计学意义的参数的结论。

血栓弹力图血小板图检测和国际标准化比率在定义机械循环支持装置抗凝过程中的“正常凝血性”中的作用：一项初步回顾性研究

摘要

机械循环支持装置 (MCS) 植入后，血栓栓塞 (TE) 事件和出血并发症仍然是常见的不良事件和死亡原因。为了平衡这种植入后的多因素高凝状态，植入后的抗血栓治疗必须单独定制，以保持患者充分抗凝但不致凝固。过去所研究的各种不同的抗凝方案没有定义 MCS 患者的正常凝血能力。我们评估了血栓弹力图血小板图检测 (TEG PM) 在定义抗凝药物 (华法林) 和抗血小板药物对 MCS 患者“正常凝血性”中的作用。回顾性分析了 2012 年至 2014 年间在我院接受 TEG PM 检测的 98 例 MCS 患者。11 名 (11.2%) 受试者在研究期间至少发生了一次 TE 事件。在 13 例心脏事件中，8 例发生在全人工心脏患者 (TAH)。测量最接近事件或患者在临床上已充分抗凝的 TEG 参数，并测量相应的国际标准化比 (INR)。血栓弹力图凝血指数 (CI) 似乎是可用于将患者定义为正常凝血的唯一最具有统计学意义的参数。根据我们的结果，HeartMate II (HM II) 和 Heart Ware (HW) 设备的患者的 CI 值应保持小于或等于 1.5，而 TAH 设备的患者的 CI 值应保持小于或等于 1.2。CI 应与维生素 K 依赖性凝血因子抑制程度相关，该抑制程度是使用特定设备的目标 INR 范围实现的。用于评估抗血小板药物效果的 TEG PM 是 TEG 的一项新改进。对于正常凝血状态，需要最大振幅花生四烯酸 (MA-AA) < 50 和最大振幅二磷酸腺苷 (MA-ADP) < 50。

关键词：血栓弹力图血小板图检测；机械循环支持装置；抗凝方案；单一机构；正常凝血性定义

目前，美国有 500 多万人受到心力衰竭的影响，而且这个数字还在逐年增加^[1,2]。在过去 10 年中，机械循环支持装置 (MCS) 已成为终末期心力衰竭患者的一种可行治疗选择或心脏移植的桥梁。然而，这种治疗有明显的副作用。

由于全身炎症反应的激活，植入 MCS 创造了血栓前状态。尽管如此，与手术失血相关的出血并发症、导致胃肠道出血的动静脉畸形和获得性血管假性血友病综合征是常见的不良事件^[3,4]。要管理止血谱的两端，需要针对患者当前的凝血状态定制预防性抗血栓治疗，从而在血栓前环境下提供正常的凝血状态。

目前存在多种抗凝和抗血小板策略来治疗 MCS 病患者

^[5-8]。这些策略侧重于抗凝的充分性和针对血栓栓塞 (TE) 事件的保护，而不是实现“正常凝血”。因此，该领域的专家对于患者的最佳治疗方案以及评估任何给定治疗方案的适当性的最佳方法仍然存在不确定性。

1994 年，经典的止血级联模型受到了基于细胞的止血模型的挑战，该模型显示了组织因子 (TF) 的重要性以及表达该因子作为凝血引发剂的细胞以及血小板在此过程中的作用^[9]。分析全血以准确表征凝血病的必要性已经导致粘弹性分析及其在各种临床环境中的应用的复兴和兴趣。血栓弹力图 (TEG, Haemonetics) 是一种在低剪切应力条件下测量全血凝块形成和溶解的整体粘弹性的装置。与常规凝血筛选试验不

同，如活化部分凝血活酶时间（APTT）和凝血酶原时间（PT）以及相应的国际标准化比值（INR），后者仅测量血浆中凝血因子水平的充分性，EG 利用全血并实时评估凝血因子、血小板、纤维蛋白溶解、各种抗凝药物和抗血小板药如何影响全血的粘弹性。TEG 试验的一个改进，TEG 血小板图分析，提供了一种评估抗血小板药物对血小板功能影响的方法。TEG 和 TEG PM 共同提供了一个有价值的工具，可用于定制抗凝和抗血栓治疗，以确定植入 MCS 的患者的正常凝血性。

这项研究的主要目的是使用 TEG 和 TEG PM 参数回顾性地表征和比较植入 MCS 的患者在植入过程中经历 TE 事件与没有发生 TE 事件的患者的止血状态。第二个目的是确定在

MCS 患者抗凝和抗血栓治疗期间定义“正常凝血性”的 TEG 参数。

方法

对 2012 年 1 月 1 日至 2014 年 11 月 1 日在我院植入 MCS 的 98 例患者的 TEG 检测结果进行回顾性分析。该研究仅包括植入了长期 MCS 的患者，例如 SynCardia 全人工心脏（TAH），Thoratec PVAD 双心室辅助设备（BiVAD），Thoratec HeartMate II（HM II）和 Heart Ware（HW）。根据接受的 MCS 的类型和至少一种类型的抗血小板药物（如阿司匹林或双嘧达莫）（根据我们的设备使用方案给药），所有患者接受华法林治疗的目标 INR 为 2.0~3.0 或 2.5~3.5（表 1）。

表 1. 基于 MCS 类型的抗凝和抗血小板目标

MCS 的类型	华法林 INR 目标	阿司匹林基线剂量（mg）
硬件	2.0 ~ 3.0	325
HM II	2.0 ~ 3.0	81
TAH（2013 ~ 2014）	2.0 ~ 3.0	81
TAH（2012 ~ 2013）	2.5 ~ 3.5	81
BiVAD	2.5 ~ 3.5	81

BiVAD: 双心室辅助装置; HM II: Heart Mate II; HW: Heart Ware; INR: 国际标准化比率; MCS: 机械循环支持装置; TAH: 全人工心脏; TE: 血栓栓塞。

样本的实验室设置和处理

使用全血样品进行 TEG 和 TEG PM 分析。样品收集在 3.2%柠檬酸钠和肝素锂试管中；人工运送到凝血实验室中，并在收集后 30 分钟内进行检测。根据制造商的说明（TEG，Haemonetics Corporation, Braintree, MA）对血液进行了分析，并使用了制造商的试剂。柠檬酸盐抗凝作用通过向 TEG 杯中加入氯化钙来逆转。高岭土是一种活化剂，按照制造商的说明加入以引发凝结。根据 CLIA 和 CAP 指南，每 8 小时对 TEG 分析仪进行一次质量控制。血栓弹力图和血栓弹力图血小板图检测由血液病理学家解释。

血栓弹力图概述和参数定义

血栓弹力图的原理。将 340 微升柠檬酸化血液与 20 微升氯化钙（克服柠檬酸盐）和高岭土（激活内在凝血途径）一起放入加热的（37℃）检测杯中。这些试剂将产生最大的凝块。血栓弹力图是通过在充满血液的有限弧度（每 10 秒 ± 4°45'）中移动杯子来进行，当血栓形成时，血液会与探针/导

线转导系统接合。当纤维蛋白凝块开始在检测杯和检测探针之间形成时，在探针处检测到传递的旋转，并产生反应曲线，反应曲线的大小与凝块的强度直接相关。随着测试的进行，纤维蛋白溶解阶段开始分解凝块，从而减小了曲线的大小。图 1 再现了典型的正常凝血酶生成的 TEG 描记图。



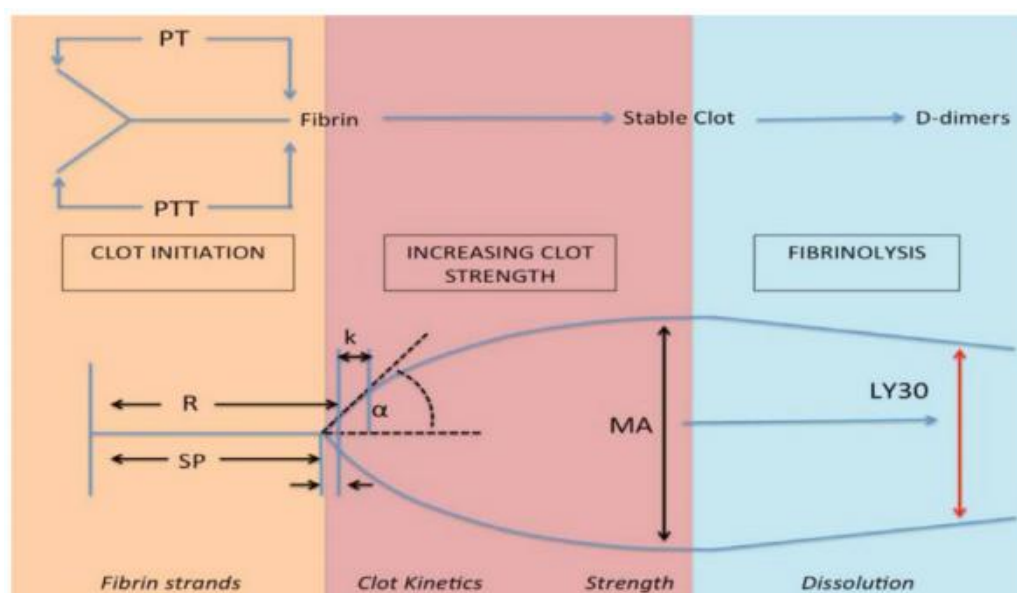


图 1. 正常凝血酶生成的 TEG 轨迹和参数。 α ，角度； k ，凝块动力学；LY30，达到 MA 后 30 分钟血块分解率；MA，最大振幅。PT，凝血酶原时间；PTT，部分凝血活酶时间；R，反应时间；SP，分裂点；TEG，血栓弹力图。未描述的有：G，凝块强度；以及 CI，凝块指数（计算值）。有关 TEG 参数的说明，请参见表 2。

使用高岭土活化的样品，TEG 不会显示出血小板抑制剂对血小板的抑制作用。这是由于血液样本中产生了凝血酶，这导致血小板的最大激活作用超过其他受抑制的血小板受体位点，从而去表明如果患者不使用任何抗血小板药物，其潜在的止血作用将是什么样的。

确定抗血小板药物的效果：血小板图检测（PM）。 TEG PM 可以揭示通过腺苷二磷酸（ADP）和花生四烯酸（AA）受体位点产生的血小板抑制程度。血小板图测量了血小板抑制的存在，使用肝素抑制凝血酶，激活剂 F 代替凝血酶将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，并使用 ADP 或 AA 测定每个受体部位的抑制量。TEG PM 检测包括四个独立的检测：

- 基线杯，其中最大止血活性通过用柠檬酸盐（MA-CK）处理的高岭土活化全血样品来测量。
- 活化剂杯，肝素抑制天然凝血酶活性，活化剂（代替凝血酶）将纤维蛋白原激活转化成纤维蛋白，并将 FXIII 转化成 FXIIIa。通过灭活血小板，我们可以检测纤维蛋白对血凝块的贡献。
- ADP 杯，包括形成纤维蛋白凝块的激活剂和通过 GP IIb/IIIa 受体激活非抑制血小板的 ADP [这可以测量服用抗血小板药物（ADP 或 GP IIb/IIIa 受体抑制剂）的患者体内残余血小板活性（如果有的话）的二磷酸腺

苷最大振幅（MA-ADP）]。

- AA 杯，包括激活剂（用于纤维蛋白凝块）和激活血栓烷 A₂ 途径的 AA，血栓烷 A₂ 途径导致血小板聚集，这可以在阿司匹林花生四烯酸最大振幅（MA-AA）上测量患者的残余血小板活性。

使用以下公式计算对激动剂的血小板抑制作用：

$$\left[\frac{(\text{MA}_{\text{ADP}} - \text{MA}_{\text{纤维蛋白}})}{(\text{MA}_{\text{凝血酶}} - \text{MA}_{\text{纤维蛋白}})} \times 100 \right]$$

$$\text{抑制率} (\%) = (100\% - \text{聚集率})$$

血小板抑制是一个派生的百分比数值，分别针对 ADP 和 TxA₂ (AA) 受体抑制率进行计算。

血栓弹力图/血栓弹力图血小板图检测参数。 本研究中直接测量的 TEG/TEG PM 参数包括：分裂点（SP，分钟）；从测试开始到 2 毫米凝块生长的反应时间（R，分钟），主要作用是观察因子功能的；Angle（°），从 SP 测量到曲线的切线的角度，主要观察纤维蛋白原功能；K 时间（分钟），观察凝块从 2 mm 生长到 22 mm 的动力学；最大振幅（MA，mm），观察血小板功能（MA-AA，mm）（MA-ADP）；G 值（dynes/cm²）和凝血指数（CI，CI = 0.6516 Rc - 0.3772Kc + 0.1224Mac + 0.0759ac - 7.7922）都是计算出来的参数（与直接测量相比）（图 1，表 2）。

表 2. TEG PM 参数 (改编自 TEG5000 系统用户手册)

SP	分钟	从测试开始到描记 (或 “曲线”) 分离的时间。	它代表纤维蛋白原转化为第一个可检测的纤维蛋白。
R	分钟	从测试开始到振幅达到 2 mm 的时间, 代表凝血因子酶促反应, 即起始阶段。	评估全血中所有凝血因子的相互作用。抗凝剂因子缺乏会增加 R。
K =动力学	秒	血块强度达到一定水平所需的时间 (振幅为 20 mm) ; 即放大阶段	我们的研究中未评估此参数。
Angle	度	SP 和 K 之间的斜率	测量纤维蛋白积聚的速度, 从而评估凝块形成的速率; 即凝血酶爆发阶段 (功能性纤维蛋白原) 。
MA	mm	GPIIb/IIIa 受体对纤维蛋白和血小板相互作用的动态特性的直接作用。	代表最大血小板功能。
G	Kdynes/cm ²	由血小板和纤维蛋白计算的值是凝块强度 (G, 利用 Kdynes/cm ² 测量) 。	凝块强度是两个因素的结果: 纤维蛋白的适度贡献和血小板的显著贡献。大约 80% 的 MA 来自血小板, 20%来自纤维蛋白。
MA-AA MA-ADP	mm	TEG PM 的值代表患者体内残留的血小板活性。	
CI	指数	CI 是根据 R, K, Angle 和 MA 计算得出的, 并描述了患者的整体凝血状态。高岭土 CI 方程: $CI = -0.6516Rc - 0.3772Kc + 0.1224MAc + 0.0759ac - 7.7922。$	

CI: 凝血指数; MA-AA: 花生四烯酸最大振幅; MA-ADP: 二磷酸腺苷最大振幅; SP: 分裂点; TEG PM: 血栓弹力图血小板图检测。

在我们的研究中, 为了确定血小板抑制的充分性, 我们使 应性, 而不是抑制百分比 (图 2)。
用了 TEG PM 的 MA-AA 和 MA-ADP 值来反映残余的血小板反

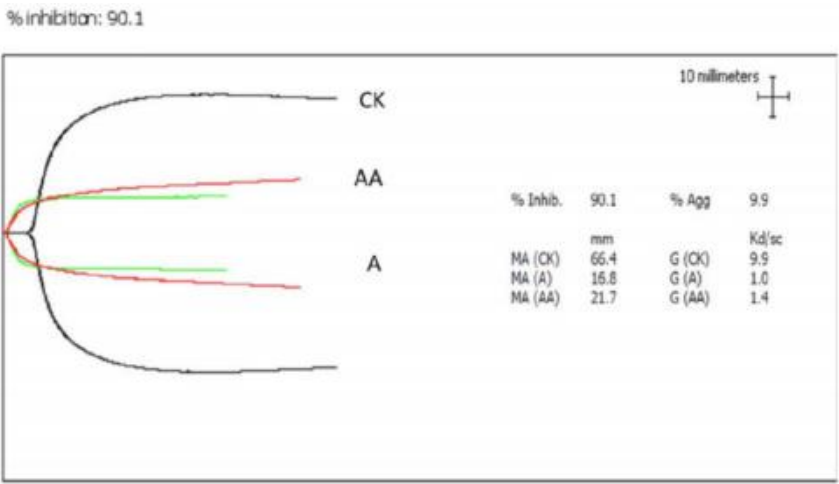


图 2. TEG PM 描记图和显示阿司匹林反应的参数。MA-CK (66.4 mm) , 基线描记; MA-A (16.8 mm) , 活化剂描记 (仅血纤维蛋白凝块) ; MA-AA (21.7 mm) , 阿司匹林抑制血小板的残留活性。MA-AA: 花生四烯酸最大振幅; TEG PM, 血栓弹力图血小板图。

血栓弹力图/血栓弹力图血小板图与常规凝血筛查试验的区别
血小板功能分析仪 (PFA-100) 。PFA-100 设计用于在高
剪切条件下模拟受损的内皮 (使用胶原蛋白涂层柱) 来测量血
小板的粘附和聚集功能。PFA-100 取代了出血时间, 被认为
是一种可以评估原发性止血的方法。PFA 测试结果取决于血小

板数量和功能、血浆纤维蛋白原、血管性血友病因子水平和血小板比容。PFA-100 对阿司匹林的存在敏感，但并不是阿司匹林检测的充分条件。

凝血酶原时间和活化部分凝血活酶。PT 和 APTT 决定乏血小板血浆中凝血因子水平的充分性。INR 是基于 PT 计算得到的结果，用于监测正在接受华法林（Coumadin）治疗的个体。

血栓弹力图/血栓弹力图血小板图的局限性

血管性血友病（血小板粘附于内皮表面的缺陷）无法评估，因为在当前版本的检测中没有内皮成分（胶原蛋白）。

TEG PM 和 INR 每天进行一次。TEG PM 重复样本在验证研究期间被测试并被发现是可接受的，因此，无需对患者进行重复采样。

这种类型的分析性能在很大程度上依赖于操作 TEG PM 仪器的培训程度，并考虑到分析前变量和解释专业知识。我们有一个由 8 名实验室科学家组成的团队，他们受过仪器制造商的培训。在使用 TEG PM 之前，实验室内进行了广泛的验证过程，并特别注意分析前或血液采集变量。为了最大限度地减少分析前变量，制定了以下指南：立即抽血并手工运送到实验室，剔除采血不足的样本，在采集后 30 分钟内进行血液测试，由具有凝血专业知识的病理学家使用既定指南进行解释。

分析计划

选择 INR 进行分析是因为它用于监测正在接受华法林（Coumadin）治疗的个体。在发生至少一次 TE 事件和未发生任何 TE 事件的受试者之间，对血栓弹力图参数和 INR 进行比

较。对于发生 TE 事件的受试者，获得了与每个 TE 事件发生日期最接近的 TEG 参数和 INR。由于未将 TEG 分析作为监测 MCS 装置患者的初始方案的一部分，因此，TE 事件发生前的 TEG 监测与 TE 事件之间的时间中位数为 7 天，平均值为 18.2 ± 18.3 （平均值 $\pm$ 标准差）。TE 事件后 TEG 分析与 TE 事件发生日期之间的时间中位数为 1 天，平均值为 1.4 ± 1.4 天。对于那些没有发生任何 TE 事件的患者，在临床上充分抗凝的情况下，收集 TEG 和 INR 检测结果。使用 Wilcoxon 秩和检验分析所获得的数据。

数据源

所有研究数据均直接从电子病历中获取。收集的数据包括 MCS 装置的类型、植入日期、TE 和非 TE 事件的类型以及 TE 和非 TE 事件的日期。还获得了最接近事件发生日期或患者接受临床充分抗凝治疗时的 INR 和 TEG 数据。

机构审查委员会和人类研究委员会审查并批准了回顾性研究的所有方面，包括数据收集和分析。

结果

该研究包括 98 名合格患者（图 3）。符合入选标准的受试者根据 TE 事件和 MCS 设备的类型进行分类。在 TE 事件组中分析了最接近 TE 事件的血栓弹力图数据和 INR（中位数为 1 天；平均值 $\pm$ SD 为 1.42 ± 1.44 天），而在非 TE 事件组中分析了 TEG 数据和充分抗凝期间的 INR。非 TEG 事件组的受试者按 MCS 装置的类型进一步分类。

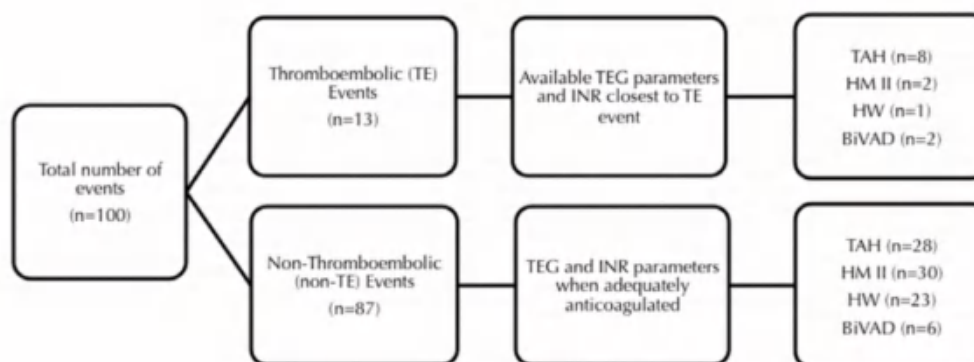


图 3. 研究人群中的 MCS 类型。TE：血栓栓塞；MCS：机械循环支持；HW：HeartWare；HM II：Heart Mate II；TAH：全人工心脏；BiVAD：双心室辅助装置；n：受试者数。

血栓栓塞事件

在所有研究受试者中，11 名（11.2%）受试者在研究期间发生了至少一次 TE 事件，两名患者经历了两次 TE 事件。

就 MCS 装置的类型而言，TE 组中 7 例（63.6%）患 TAH，2 例（18.2%）患 HM II，1 例（9.1%）患 BiVAD，1 例（9.1%）患 HW。如表 3 所示，在非 TE 组中，TAH 为 28

(32.2%)，HM II 为 23 (26%)，BIVAD 为 6 (6.9%)，HW 为 30 (34.4%)。

表 3. 按 MCSD 类型分类的 TE 和非 TE 患者数量

MCS	TE 患者 (n = 11)	非 TE 患者 (87 例)
HW	1 (9.1%)	30 人 (34.4%)
HM II	2 (18.2%)	23 人 (26.4%)
TAH	7 (63.6%)	28 人 (32.2%)
BiVAD	1 (9.1%)	6 (6.9%)

BiVAD: 双心室辅助装置; HM II: Heart Mate II; HW: HeartWare; MCS: 机械循环支持装置; n: 患者人数; 非 TE: 非血栓栓塞; TAH: 全人工心脏; TE: 血栓栓塞。

就事件类型而言，共审查了 100 个事件，包括 13 个 (13%) TE 事件和 87 个 (87%) 非 TE 事件。在这 87 例非 TE 事件中，TAH 患者发生 28 例 (32.2%)，HM II 患者发生 23 例 (26.4%)，HW 患者发生 30 例 (34.5%)，BiVAD 患者发生 6 例 (6.9%)。在这 13 项 TE 事件中，TAH 患者发生了 8 (61.5%) 事件，BiVAD 患者发生了 2 (15.4%)，HM II 患者发生了 2 (15.4%)，HW 患者发生了 1 (7.7%)。TE 事件包括脑血管意外 (61.5%)，短暂性脑缺血意外 (7.7%)，RVAD 血栓形成 (23.1%) 和急性冠脉事件 (7.7%)。

血栓弹力图和血栓弹力图血小板图参数

测量所有 TEG 参数的平均值 (R, α , MA) 或计算得出 (G, CI)，并根据 MCS 装置的类型在有 TE 事件和无 TE 事件 (充分抗凝时) 之间进行比较 (表 4)。在所有四种类型的 MCS

装置中，TE 组中的 CI 均显著高于非 TE 组 (TAH 3.12 vs. 1.12，HM II 2.79 vs. 1.74，HW 2.79 vs. 1.70，BiVAD 2.79 vs. 1.72)。CI 值表示患者的总体凝血状态，它是由凝块发育动力学参数 (R、K、Angle) 与凝块强度 (MA) 计算获得的， $CI = 0.6516Rc - 0.3772Kc + 0.1224MAc + 0.0759ac - 7.7922$ 。高于该范围的正值表示总体高凝状态，而低于该范围的负值表示总体低凝状态。CI 的正常范围是根据我们对实验室的验证研究计算得出的。发现正常 CI 范围为 -5.3 ~ 1.5。该范围是从正常供体发展而来。表 4 列出了针对植入了不同 MCS 装置但未发生 TE 事件的患者计算的 CI 值范围。

在 TE 事件期间，与非 TE 事件的时期相比，观察到更高的 G 和 α ，与 HW，HM II 和 BIVAD 的那些相比有显著差异。与非 TE 组相比，TE 组观察到 α ，MA，G 和 MA-ADP 升高的趋势。两组之间的 MA-AA 和 INR 没有显著差异 (表 4)。

表 4. 发生 TE 事件和无 TE 事件的受试者之间 TEG PM 参数的平均值

平均值	正常范围	TE 事件 TAH (n = 8)	TE 事件： 其他事件 (n = 5)	TE 事件		非 TE 事件 (n = 87)		
				总数 (n = 13)	TAH (n = 28)	HM II (n = 30)	HW (n = 23)	BiVAD (n = 6)
R <i>p</i> 值	5 ~ 10	6.24* ± 1.00	5.90* ± 0.94	6.11* ± 0.94	7.53 ± 2.54 0.009*	6.43 ± 1.39 0.38	6.30 ± 1.56 0.50	6.30 ± 0.50 0.48
α 角 <i>p</i> 值	53 ~ 72	76.00* ± 2.39	76.24* ± 1.98	76.09* ± 2.16	73.29 ± 5.07	71.91 ± 4.01 0.0009*	72.57 ± 3.14 0.001*	71.83 ± 3.66 0.007*
MA <i>p</i> 值	50 ~ 70	75.70* ± 5.21	76.24* ± 2.73	75.91* ± 4.29	72.43 ± 7.04 0.109	71.51 ± 4.87 0.014*	71.06 ± 4.53 0.009*	70.38 ± 4.89 0.027*
G <i>p</i> 值	4.5 ~ 11	16.48* ± 4.77	16.24* ± 2.40	16.38* ± 3.90	14.69 ± 5.47 0.17	13.05 ± 3.09 0.014*	12.74 ± 3.11 0.009*	12.30 ± 3.03 0.023*
CI	5.3 ~ 1.5	2.79 [‡] ± 0.97	3.12 [‡] ± 0.90	2.92 [‡] ± 0.92	1.14 ± 2.45	1.74 ± 1.27	1.70 ± 1.08	1.72 ± 0.99
95% C		1.98 ~ 3.60	2.00 ~ 4.24	2.36 ~ 3.47	0.19 ~ 2.09 0.009 [‡]	1.27 ~ 2.22 0.005 [‡]	1.23 ~ 2.17 0.005 [‡]	0.67 ~ 2.76 0.003 [‡]

表 4. 发生 TE 事件和无 TE 事件的受试者之间 TEG PM 参数的平均值 (续)

平均值	正常范围	TE 事件 TAH (n = 8)	TE 事件: 其他事件 (n = 5)	TE 事件		非 TE 事件 (n = 87)			
				总数 (n = 13)	TAH (n = 28)	HM II (n = 30)	HW (n = 23)	BiVAD (n = 6)	
MA-AA p 值	50 ~ 72	52.11 ± 10.93	48.30 ± 16.17	50.53 ± 12.81	48.82 ± 16.60 > 0.99	45.59 ± 19.78 0.50	46.96 ± 17.62 0.51	47.10 ± 23.40 0.96	
MA _{ADP} p 值	50 ~ 72	67.36* ± 8.50	58.26* ± 13.09	63.57* ± 11.12	61.68 ± 16.28 0.99	52.94 ± 12.71 0.017*	57.72 ± 10.76 0.118	48.66 ± 13.64 0.083*	
INR p 值	2.0 ~ 3.0 或者 2.5 ~ 3.5	2.40	2.40	2.40	2.40 0.96	2.20 0.80	2.40 0.35	2.43 0.39	

* 在某些 MCS D 中具有统计显著意义的重要趋势。
† TEG PM 参数均值 ± 标准差, 所有 MCS D 均具有统计显著性值。对于所有四种类型的 MCS D, 针对 TE 组 (n = 13) 和非 TEG 组计算 p 值。
95%CI: 95%置信区间。
α: 角度, 即 Angle; BiVAD: 双心室辅助装置; CI: 凝血指数; G: G 值; HM II: Heart MateII; HW: Heart Ware; INR: 国际标准化比率;
MA: 最大振幅。MA-AA: 花生四烯酸最大振幅; MA-_{ADP}: 二磷酸腺苷最大振幅; MCS D: 机械循环支持装置; n: 事件数量; R: 反应时间;
TAH: 全人工心脏; TE: 血栓栓塞; TEG PM: 血栓弹力图血小板图。

患者的结果

在 87 名非 TE 患者中:

- 26/87 (30%) 接受过移植手术, 14/87 (16.1%) 接受移植手术大于 1 年以上。
- 23/87 (26.4%) 接受过移植手术移植, 13/87 (14.9%) 接受移植手术满 1 年。

在 11 名发生 TE 事件的患者中:

- 5/11 (45.5%) 接受过移植手术, 2/11 (18.2%) 接受移植手术大于 1 年以上。
- 5/11 (45.5%) 接受过移植手术, 1/11 (9.1%) 接受移植手术满 1 年。

讨论

TAH 的一项最大研究描述了抗凝方案, 其神经系统不良事件发生率极低 (0.016 事件/患者/月), 其成功归因于所有所谓的“La Pitie”抗凝方案, 所有护理医师均应遵循^[5]。根据该协议, 通过许多凝血分析对患者的止血状态进行了分析, 从而可以进行非常具体的抗凝管理。

我们在 TAH 上的亲身体验始于 2012 年, 当时我们的机构植入了第一只 TAH 心脏, 该机构是提供最新外科手术服务的四级护理教学中心, 术后重症监护室和专门的凝血实验室。我们的 MCS D 团队包括经验丰富的外科医生、心脏病学家、

麻醉师、血液肿瘤学家、凝血专家 (血液病理学家)、药剂师、医师助理和护士, 以及通过服务轮换的住院医师和研究员。 在我们手中, TEG PM 似乎是整体凝血变化 (包括纤维蛋白溶解增加) 的最有效的实时测定方法。但是, 尽管 MCS D 团队进行了连续而深入的关于如何解释 TEG PM 的培训, 但很难使用所有描述的参数来决定如何调整抗凝和抗血小板治疗。

血栓弹力图 (TEG, Haemonetics) 是一种可在一项测试中测量全血凝块形成和溶解的整体粘弹性的设备。目前, 该技术已广泛用于大手术、外伤、产科并发症以及深静脉血栓形成的止血监测, 而其另一项检测技术 TEG PM 可用于监测抗血小板药的活性^[10,11]。

这种使用全血的分析更好地模拟了基于细胞的止血模型中描述的体内止血过程。表达 TF 的细胞、血小板、凝血因子和抑制剂的相互作用构成了止血平衡的基础。因此, TEG 与 TEG PM 可能是针对患有严重血栓形成或出血事件高风险的 MCS D 患者量身定制治疗的更有价值的工具。

血栓弹力图血小板测定导向抗凝方案

尽管数据显示其临床效用, 并且由于其解释多个变量的复杂性, 最初建议的基于 TEG PM 的抗凝方案并没有被所有参与 MCS D 患者护理的人所遵循。对一些患者来说, TEG PM 是偶尔进行的, 或者仅在血栓形成或出血事件后立即进行。即

使在我们的中心，有专门的凝血实验室和凝血专家，也无法进行深层凝血测定（血栓调节蛋白，血小板因子 4），或者只能在预定的日期进行（血小板凝集测定，抗凝血酶 III）。

这些限制正是导致了这一试点研究缘由，其目的是开发一种个性化的抗凝方案，该方案具有成本效益，并且标准化，具有一套简单易行的既定目标参数。概述的方案仅包含每天使用两个测定（TEG PM 和 INR）执行的四个参数（CI，INR，MA-AA 和 MA-ADP）。

如图 4 所示，植入 MCS 可诱导全身炎症反应，通常会导致正常的止血状态不断发生改变。在术后和恢复期（尤其是前 2 周），TEG PM 检测可能是一种有用的工具，可用于预防预防具有耐用 MCS 装置（例如 HW，HM II 和 TAH）的患者发生 TE 和/或出血事件。一旦患者稳定下来（图 5），TEG PM 即可每周执行一次或两次直至出院，并且仅在出院后必要时（在有出血和/或凝血事件的情况下）进行。根据我们的经验，很少观察到高 MA-A 值的 TEG PM 需要另一种方法来评估阿司匹林反应（血小板聚集率）。

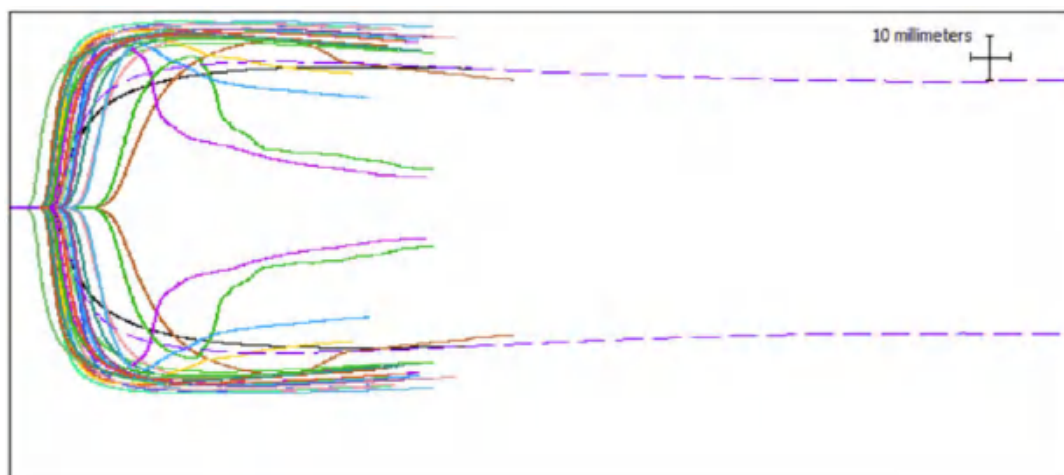


图 4. TAH 植入术后 4 个月的 TEG 分析显示止血状态的变化。基线术前 TEG（黑色）显示总体止血正常。术后第 9 天（紫色）、第 10 天（绿色）和第 11 天（深蓝色）显示纤维蛋白溶解的 TEG 发生在植入的第一天，而显示较高的 MA（黄色、浅绿色和粉红色）的 TEG 结果发生在患者接受该装置后。

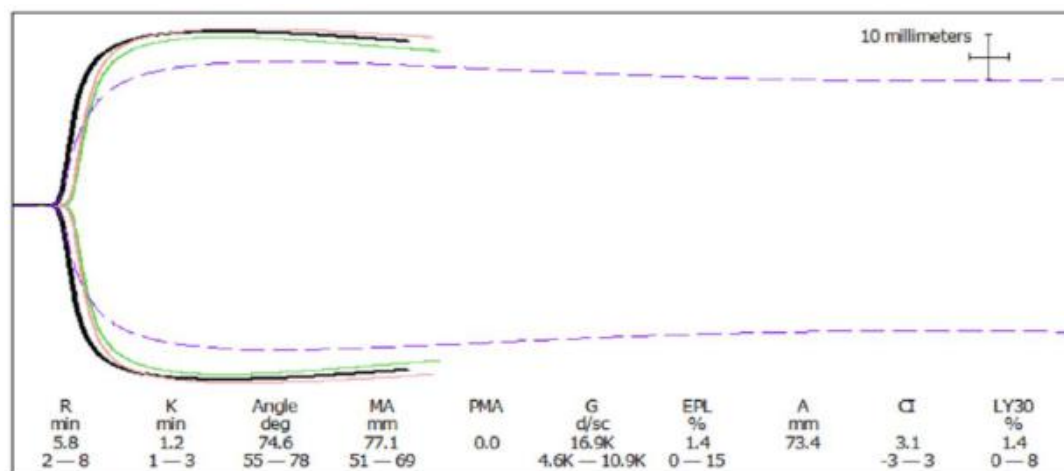


图 5. 门诊 TEG 分析显示 6 个月内止血稳定。粉色 = 植入后 2.5 个月，黑色 = 植入后 3.5 个月，绿色 = 植入后 10 个月。TEG：血栓弹力图。

抗凝治疗充分性的评估

在我们的研究中，用于定义总体正常可凝性的唯一最具有统计意义的 TEG 参数是 CI，它是根据高岭土激活的 TEG 分析的 R、K、 α 和 MA 值计算得出的。我们的结果支持了其他关于 CI 参数用于将患者维持在可正常定范围内且没有 TE 事

件的效用的发现^[7]。亚利桑那大学小组使用未激活的血液样本进行 TEG 分析（天然 TEG）以监测其 MCS 患者。他们的 MCS 患者正常凝血能力的 CI 范围经计算为 0.29 ~ 3.66^[12]。从正常供体确定的 CI 值范围为 5.3 ~ 1.5（平均 1.9 ± 1.7），与制造商建议的范围 3 ~ 3 不同。由于 MCS 患者的潜在止血

异常具有高凝性，因此在我们的初步研究中，正常凝血状态（无血栓形成事件）对于 TAH 为 0.19 ~ 2.09，对于 BiVAD 为 0.67 ~ 2.76，对于 HM II 为 1.27 ~ 2.22，对于 HW 组为 1.23 ~ 2.17。根据我们的结果，HM II 和 HW 设备的患者应维持 CI 值 ≤ 1.5 ，而 TAH 设备的患者应保持 CI 值 ≤ 1.2 。由于装置的设计，HM II 和 HW 患者由于血管性血友病因子多聚体损失而处于较高的出血并发症风险^[3,4]。因此，其目标 CI 值高于植入 TAH 的患者。建议值的有效性需要在更多的研究中进行评估。

两组之间的 INR 均无显著差异，这表明不需要以 TEG R 为靶点进行抗凝治疗。相反，应将患者保持在设备特定的 INR 目标范围内，以实现足够的维生素 K 依赖性因子抑制作用。

当 INR > 3.5 时，所有四个因子的活性水平通常低于 30%，低于止血范围^[13]。华法林剂量的进一步增加可能会导致对维生素 K 依赖性因子（VII，II，IX 和 X）的显著抑制，但对血纤蛋白原和 VIII 因子没有影响，它们都是急性期反应物，通常升高而导致。尽管 INR 延长，但 TEG R 值仍正常。如果 CI 升高但 INR 具有治疗性，则可能需要复查其他 TEG 参数以获得可能的高凝状态，例如（感染，炎症），因此应予以治疗。

抗血小板治疗充分性的评估

由于 TE 事件（脑血管意外），反应性血小板增多症和血小板功能亢进的主要性质，应将重点放在稳定其与抗血小板药的反应性上。因为在凝血酶产生的高岭土测定中，MA-AA 和 MA-ADP 的值（50 mm）提供了正常范围内 MA 的最低值，因此，MA-AA 和 MA-ADP 的基准值小于 50 似乎可以确定所有 MCS 患者的正常凝血能力。根据我们的经验，当 MA-A 值升高到 40 mm 以上时，无法评估抗血小板治疗的充分性，可以使用血小板凝集法代替。

出血评估

血栓弹力图是一种实时的全面止血分析方法，尤其是在复杂的凝血病情况下。它允许更广泛的检测范围，以帮助识别出血原因（各种因素，包括纤维蛋白原、血小板或其组合），并在术中指导适当的血液制品输血。

纤维蛋白溶解，无论是原发性的还是继发性的（在 MCSD 患者中均可以看到），在临床上都表现为出血，需要

不同的方法来处理，但在常规凝血试验中并不明显。血栓弹力图可用基于 LY 30 参数检测纤维蛋白溶解率，LY30 参数是指 MA 确定后 30 分钟时的溶解量。

如果在 MA-AA 和 MA_{ADP} 是治疗性的并且 TEG 诊断位正常的患者出现胃肠道出血，则应通过适当的处理排除获得性血管假性血友病，因为 TEG 对检测这种缺陷不敏感。

本研究的局限性

这项研究有几个局限性，包括样本量小（n = 98）和无 TE 事件的受试者（n = 87）与至少有 1 例 TE 事件的受试者（n = 11）不成比例。由于发生 TE 事件的患者数量有限，我们对结果的解释仅基于 13 个 TE 事件的总数。因此，无法基于 MCS 的类型在两组之间进行一对一比较；相反，TE 事件组包括所有类型的 MCS 装置，而非 TE 事件组则根据 MCS 的类型进行分类。我们研究的另一个局限性是，一些发生 TE 事件的患者在 TE 事件发生之前或当天未收集其 TEG PM 分析。结果，这些患者的 TEG PM 分析可能无法在事件发生时准确反映其高凝状态的真实性质。我们的机构将进行更大规模的研究，以评估此既定协议的有效性。

总结

管理 MCS 患者的医疗团队通常包括不同专业的医生、药剂师、医生助理和护士。因此，标准化但个性化定制的抗凝方案对于患者的成功治疗至关重要。评估抗凝充分性的实验室试验必须易于解释，且具有成本效益，并已确定了正常可凝性的目标参数。根据我们的初步研究结果，CI、MA-AA 和 MA-ADP 这三个参数是最低需求。需要评估 TEG PM 参数并将其与特定于设备的 INR 范围相关联，以帮助个性化 MCS 患者的抗血小板和抗凝治疗。



Role of Thromboelastography Platelet Mapping and International Normalized Ratio in Defining “Normocoagulability” During Anticoagulation for Mechanical Circulatory Support Devices: A Pilot Retrospective Study

Oksana Volod,* Lee D. Lam,† Gloria Lin,§¶ Clarice Kam,§¶ Kristica Kolyouthapong,§¶ Jessica Mac,§¶ James Mirocha,¶ Peter J. Ambrose,§¶ † Lawrence S. C. Czer,‡ and Francisco A. Arabia‡

Thromboembolic (TE) events and hemorrhagic complications continue to remain as frequent adverse events and causes of death after mechanical circulatory support device (MCS) implantation. To counterbalance this postimplant multifactorial hypercoagulable state, antithrombotic therapy given postimplant must be individually tailored to keep patient adequately anticoagulated yet normocoagulable. Prior studies describing different anticoagulation protocols do not define normocoagulability for patients on MCSs. We evaluated the role of thromboelastography platelet mapping (TEG PM) in defining “normocoagulability” for MCS patients on anticoagulant (warfarin) and antiplatelet agents. Ninety-eight MCS patients who underwent TEG PM assay at our institution from 2012 to 2014 were included for retrospective analysis. Eleven (11.2%) subjects developed at least one TE event during the study period. Of the 13 TE events, 8 occurred in patients with total artificial heart (TAH). TEG parameters closest to the event or when patient was clinically adequately anticoagulated and corresponding international normalized ratio (INR) were measured. Thromboelastography coagulation index (CI) appears to be the single most statistically significant parameter that can be used to designate a patient as normocoagulable. Based on our results, patients with HeartMate II (HM II) and Heart Ware (HW) devices should be maintained at a CI value of less than or equal to 1.5 whereas patients with TAH devices should be maintained at a CI less than or equal to 1.2. The CI should be correlated with the degree of Vitamin K-dependent coagulation factor inhibition that is achieved using device-specific goal INR ranges. A recent modification, TEG PM assesses the effects of antiplatelet drug. Maximal amplitude arachidonic acid (MA-AA) < 50 and maximal amplitude adenosine diphosphate (MA-ADP) < 50

are desired for normocoagulable state. *ASAIO Journal* 2017; 63:24–31.

Key Words: thromboelastography platelet mapping, mechanical circulatory support devices, anticoagulation protocol, single institutional, normocoagulability definition

Currently, more than five million people in the United States are affected by heart failure and this number continues to increase every year.^{1,2} Over the past 10 years, mechanical circulatory support devices (MCSs) have become a viable treatment option for patients with end-stage heart failure or as a bridge to heart transplantation. However, the treatment comes with significant side effects.

The implantation of a MCS creates a prothrombotic environment because of the activation of systemic inflammatory response. Despite this, hemorrhagic complications associated with surgical blood loss, arteriovenous malformation leading to GI bleeding, and acquired von Willebrand syndrome are common adverse events.^{3,4} The need to manage both ends of the hemostatic spectrum requires a prophylactic antithrombotic therapy that is customized to the patient's current hemostatic status that results in providing a normocoagulable state in the presence of a prothrombotic environment.

A variety of anticoagulant and antiplatelet strategies exist to treat patients with a MCS.^{5–8} These strategies have focused on the adequacy of anticoagulation and protection from thromboembolic (TE) events *versus* achieving “normocoagulability.” Thus, there is still uncertainty in the experts in the field regarding the optimal treatment regimen for patients and the best way to assess the adequacy of any given treatment regimen.

In 1994, the classic hemostasis cascade model was challenged by the introduction of a cell-based model of hemostasis showing the importance of tissue factor (TF) and the cells expressing it as the initiators of coagulation and the role of platelets in this process.⁹ The necessity to analyze whole blood to accurately characterize coagulopathies have led to the revival and interest in viscoelastic assays and its utility in a variety of clinical settings. The thromboelastograph (TEG, Haemonetics) is a device that measures the global viscoelas-

From the *Department of Pathology, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California; ‡Cedars-Sinai Comprehensive Transplant Center, Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California; §School of Pharmacy, University of California, San Francisco, California; and ¶Cedars - Sinai Research Institute (CSRI), Cedars Sinai Medical Center, Los Angeles, California.

†Deceased.

Submitted for consideration December 2015; accepted for publication in revised form September 2016.

Disclosures: Oksana Volod is a consultant for Haemonetics. Fran-

measure the adequacy of coagulation factor levels in plasma, TEG utilizes whole blood and assesses how clotting factors, platelets, fibrinolysis, various anticoagulation medications and antiplatelet agents affect the viscoelastic properties of whole blood in the real-time. A modification of the TEG test, the TEG Platelet Mapping (TEG PM) assay, provides a way to assess the effects of antiplatelet agents on platelet function. Together, the TEG and TEG PM provide a valuable tool that can be used to tailor anticoagulant and antithrombotic therapies to define normocoagulability in patients implanted with a MCS.

The primary objective of this study was to use the TEG and TEG PM parameters to retrospectively characterize and compare the hemostatic status of patients implanted with a MCS who experienced a TE event during implantation *versus* patients without a TE event. A second objective was to identify the TEG parameters significant in defining “normocoagulability” during anticoagulation and antithrombotic therapy in MCS patients.

Methods

A retrospective analysis of the TEG assay results from 98 patients implanted with a MCS between January 1, 2012 and November 1, 2014 at our institution. Only patients implanted with long-term MCSs, such as the SynCardia Total Artificial Heart (TAH), Thoratec PVAD biventricular assist device (BiVAD), Thoratec HeartMate II (HMII), and Heart Ware (HW) were included in the study.

All patients received warfarin dosed to a target INR of 2.0–3.0 or 2.5–3.5, based on the type of MCS received and at least one type of antiplatelet agent such as aspirin or dipyridamole (dosed based on our device protocol) (Table 1).

Laboratory Setting and Processing of Specimen

The TEG and TEG PM analysis was performed using whole blood samples. Samples were collected in a 3.2% sodium citrate and lithium heparin tubes; hand carried to the coagulation laboratory and ran within 30 minutes of collection. Blood was analyzed according to manufacturer's instructions (TEG, Haemonetics Corporation, Braintree, MA) and using manufacturer's reagents. Citrate anticoagulation was reversed by adding calcium chloride to the TEG cup. Kaolin, an activator was added to initiate coagulation per manufacturer's instructions. Quality controls were performed on the TEG analyzers every 8 hours per CLIA and CAP guidelines. Thromboelastography and TEG PM tracings were interpreted by the hematopathologist.

Table 1. Anticoagulation and Antiplatelet Goals Based on Type of MCS

Type of MCS	Warfarin INR Goals	Aspirin Baseline Dose (mg)
HW	2.0–3.0	325
HMII	2.0–3.0	81
TAH (2013–2014)	2.0–3.0	81
TAH (2012–2013)	2.5–3.5	81
BiVAD	2.5–3.5	81

BiVAD, biventricular-assisted device; HM II, Heart Mate II; HW, HeartWare; INR, international normalized ratio; MCS, mechanical circulatory support device; TAH, total artificial heart; TE, thromboembolic.

Thromboelastography Overview and Parameter Definitions

Principle of thromboelastography. Three hundred and forty microliters of citrated blood is placed into the heated cup (37°C) with 20 µl calcium chloride (to overcome the citrate) and kaolin (to activate the intrinsic coagulation pathway). These reagents will produce a maximum clot. Thromboelastography operates by moving a cup in a limited arc (±4°45' every 10 seconds) filled with blood that engages a pin/wire transduction system as clot formation occurs. As the fibrin clot begins to form between the cup and pin, the transmitted rotations are detected at the pin and a reaction curve is generated, the magnitude of which is directly related to the strength of the clot. As the test proceeds, the fibrinolytic phase begins to break down the clot, reducing the size of the curve. **Figure 1** reproduces a typical, normal thrombin generated TEG tracing.

The inhibition of platelets by platelet inhibitor will not be revealed by the TEG using a kaolin-activated sample. This is due to thrombin generation in the blood sample, which results in maximum activation of platelets that overrides other inhibited platelet receptor sites, demonstrating what the underlying hemostasis would be if the patient was not on any antiplatelet agents.

Determining effect of antiplatelet agents: platelet mapping (PM). TEG PM can demonstrate the degree of platelet inhibition produced via the adenosine diphosphate (ADP) and arachidonic acid (AA) receptor sites. Platelet mapping measures the presence of platelet inhibition using heparin to suppress thrombin, activator F, to replace thrombin in converting fibrinogen into fibrin and ADP or AA to determine the amount of inhibition at each receptor site. The TEG PM assay involves four separate assays performed:

- A baseline cup, where the maximal hemostatic activity is measured by a kaolin-activated whole blood sample treated with citrate (MA-CK).
- The activator cup, in which heparin suppresses native thrombin activity, and an activator (in place of thrombin) cleaves fibrinogen to fibrin and converts FXIII to FXIIIa. By inactivating platelets, we can examine the contribution of fibrin to the clot (MA-A).
- The ADP cup includes activator to form the fibrin clot and ADP to activate noninhibited platelets via the GP IIb/IIIa receptor (this allows measuring residual platelet activity, if any, in a patient on antiplatelet drugs (ADP or GP IIb/IIIa receptor inhibitors) maximal amplitude adenosine diphosphate (MA-ADP).
- The AA cup, includes activator (for fibrin clot) and AA to activate the thromboxane A2 pathway that leads to platelet aggregation and this allows to measure residual platelet activity in a patient on aspirin maximal amplitude arachidonic acid (MA-AA).

The platelet inhibition in response to the agonist is calculated using following equation:

$$\left[\frac{(\text{MAADP} - \text{MA fibrin})}{(\text{MA thrombin} - \text{MA fibrin})} \times 100 \right] \\ \text{and \%inhibition} = (100\% - \% \text{aggregation}).$$

Platelet inhibition is a derived percentage and is computed separately for ADP and TxA2 (AA)-receptor inhibition.

Thromboelastography/thromboelastography platelet mapping parameters. The directly measured parameters from TEG/TEG PM included in this study were the split point (SP, minutes),

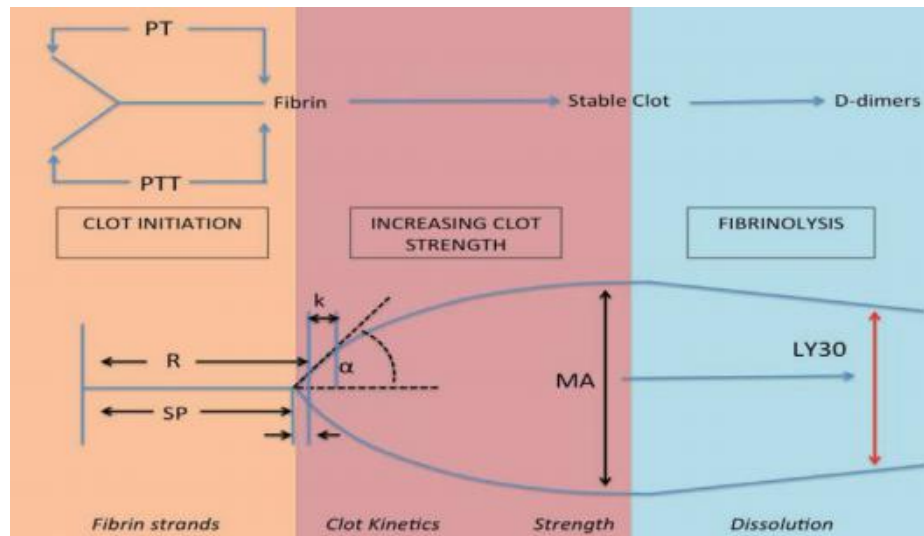


Figure 1. Depiction of normal thrombin generated TEG tracings and parameters. α , angle; k , clot kinetics; LY30, clot break down 30 minutes after MA is achieved; MA, maximal amplitude; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; R, reaction time; SP, split point; TEG, thromboelastography. Not depicted are G, clot strength, and CI, coagulation index (calculated values). Refer to **Table 2** for TEG parameters description [\[full color online\]](#)

the reaction time (R, minutes) from start of test to 2mm clot growth and looks at factor function, angle ($^{\circ}$) measured from SP to the tangent of the curve and looks at mostly fibrinogen function, (K minutes) looks at the kinetics of the clot from 2mm of growth to 22mm of growth, maximal amplitude (MA, mm) and looks at the platelet function (MA-AA, mm) (MA-ADP). G value (G dynes/cm²) and coagulation index (CI) = $-0.6516Rc - 0.3772Kc + 0.1224MAc + 0.0759\alpha c - 7.7922$ are both calculated parameters (*versus* directly measured) (**Figure 1**, **Table 2**).

In our study, to determine adequacy of platelet inhibition, we used MA-AA and MA-ADP values of TEG PM that reflect residual platelet reactivity, instead of percentage of inhibition (**Figure 2**).

How Thromboelastography/Thromboelastography Platelet Mapping Differs from Conventional Coagulation Screening Assays

Platelet function analyzer (PFA-100). The PFA-100 is designed to measure platelet adhesion and aggregation under high shear conditions, mimicking injured endothelium (using collagen coated cartridge). The PFA-100 has replaced bleeding times and is considered to be an assay that assesses primary hemostasis. The PFA test result is dependent on platelet number and function, plasma fibrinogen, von Willebrand Factor level, and hematocrit. The PFA-100 is sensitive to the presence of aspirin but not the adequacy of aspirin.

Prothrombin time and activated partial thromboplastin. PT and aPTT determine the adequacy of coagulation factor levels in platelet poor plasma. The INR is a calculation based on results of a PT and is used to monitor individuals who are being treated with warfarin (Coumadin).

Thromboelastography/Thromboelastography Platelet Mapping Limitations

Von Willebrand disease (defect in the adhesion of platelets to the endothelial surface) cannot be assessed, because there

is no endothelial component (collagen) in the current version of the assay.

Thromboelastography PM and INR were performed once a day. Thromboelastography PM duplicate samples were tested and found to be acceptable during validation studies, such that, patient duplicate sampling was not warranted.

This type of assay performance relies significantly on the proper training in operating the TEG PM instrument as well as taking into consideration preanalytical variables and interpretation expertise. We have a team of eight laboratory scientists who are trained by the Manufacturer. An extensive validation process was undertaken within the laboratory before TEG PM usage and special attention was given to preanalytical or blood collection variables. To minimize preanalytical variables, the following guidelines were established: blood drawn and hand carried to the laboratory immediately, underfilled specimens are rejected, blood tested within 30 minutes of collection, and interpretation performed by a pathologist with expertise in coagulation using established guidelines.

Plan of Analysis

The INR was chosen for the analysis because it is used to monitor individuals who are being treated with warfarin (Coumadin). Thromboelastography parameters and INR were compared between subjects who developed at least one TE event and subjects who did not develop any TE events. For subjects who developed TE events, TEG parameters and INR closest to each TE event date were obtained. Because TEG analysis was not considered as part of the initial protocol for monitoring MCS device patients, the time between TEG monitoring before a TE event and the TE event was a median of 7 days with a mean of 18.2 ± 18.3 (mean $\pm$ SD). The time between TEG analysis after a TE event and the TE event date was a median of 1 day and mean of 1.4 ± 1.4 days. For those who did not develop any TE events, TEG parameters and INR were collected when patients were clinically adequately anticoagulated. Numerical data were analyzed using Wilcoxon rank sum test.

Table 2. TEG PM Parameters (Adapted from TEG 5000 System User Manual)

SP	Minutes	The time from the start of the test to the split of the tracing (or "curve")	It represents the conversion of fibrinogen to the first detectable fibrin
R	Minutes	The time from test start to amplitude = 2 mm and represents coagulation factors enzymatic reaction, <i>i.e.</i> , initiation	Assess interaction of all coagulation factors in the whole blood. <i>R</i> will be increased by anticoagulants and factor deficiency
<i>K</i> = kinetics	Seconds	Time taken to achieve a level of clot strength (amplitude of 20 mm); <i>i.e.</i> , amplification	Parameter was not evaluated in our study
Angle	Degrees	Slope between SP and <i>K</i>	Measures the speed at which fibrin build up takes place, hence assesses the rate of clot formation; <i>i.e.</i> , thrombin burst (functional fibrinogen)
MA	MM	Direct function of the maximal dynamic properties of fibrin and platelet interaction <i>via</i> GPIIb/IIIa receptors	Represents maximal platelet function
<i>G</i>	Kdynes/cm ²	A value calculated from platelet and fibrin is the clot strength (<i>G</i> , measured Kdynes/cm ²)	Clot strength is the result of two components—the modest contribution of fibrin and the much more significant contribution of platelets. Approximately 80% of MA is from platelets, and 20% from fibrin
MA-AA	MM	Values of TEG PM represent residual platelet activity in a patient	
MA-ADP	Index	CI is calculated from <i>R</i> , <i>K</i> , angle, and MA and describes the patient's overall coagulation status. Kaolin CI equation: $CI = -0.6516Rc - 0.3772Kc + 0.1224MAc + 0.0759ac - 7.7922$.	

CI, coagulation index; MA-AA, maximal amplitude arachidonic acid; MA-ADP, maximal amplitude adenosine diphosphate; SP, split point; TEG PM, thromboelastography platelet mapping.

Data Sources

All study data were obtained directly from extraction of electronic medical records. The data collected included types of MCS devices, dates of implant, types of TE and non TE events, and dates of TE and non TE events. INR and TEG parameters closest to the date of event or when patient was clinically and adequately anticoagulated were also obtained.

The Institutional Review Board and the Committee on Human Research reviewed and approved all aspects of the retrospective study including data collection and analysis.

Results

The study included 98 eligible patients (Figure 3). Subjects that met the inclusion criteria were categorized based

on presence of TE event and type of MCS device. Thromboelastography parameters and INR closest to the TE event were analyzed in the TE events group (median of 1 day; mean + SD of 1.42 + 1.44 days), while TEG parameters and INR during adequate anticoagulation were analyzed in the non TE events group. Subjects in the non TEG events group were further classified by type of MCS device.

Thromboembolic Events

Among all study subjects, 11 (11.2%) subjects developed at least one TE event during the study period and two patients' experienced two TE events.

In terms of types of MCS devices, among the TE group, 7 (63.6%) patients had TAH, 2 (18.2%) had HM II, 1 (9.1%) had

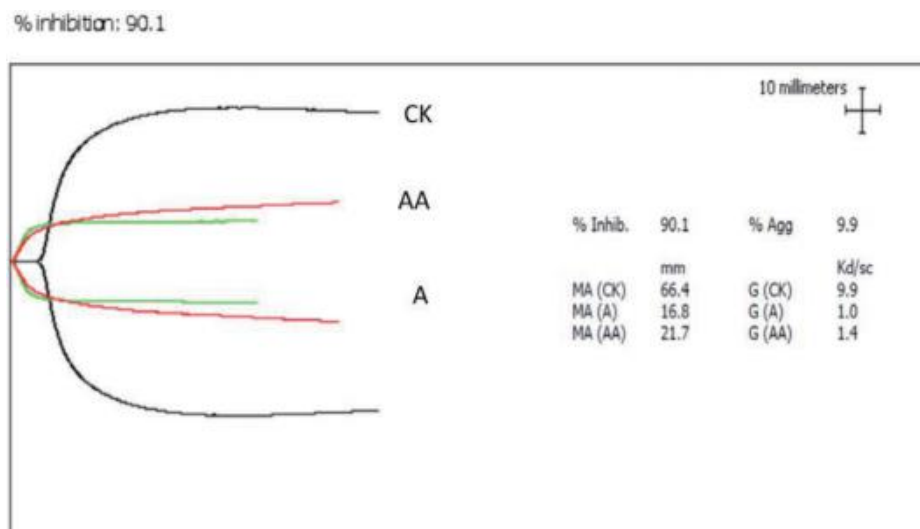


Figure 2. TEG PM tracing and parameters showing aspirin response. MA-CK (66.4 mm), baseline tracing; MA-A (16.8 mm), activator tracing (fibrin clot only); MA-AA (21.7 mm), residual activity of platelets inhibited by aspirin. MA-AA, maximal amplitude arachidonic acid; TEG PM, thromboelastography platelet mapping.

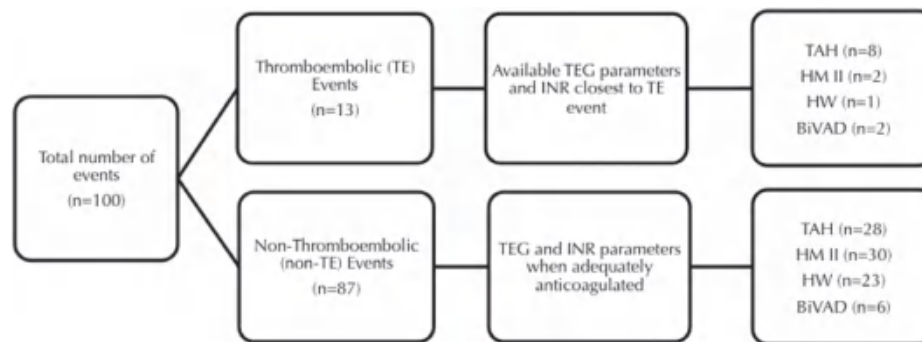


Figure 3. MCS type in study population. TE, thromboembolic; MCS, mechanical circulatory support; HW, HeartWare; HM II, Heart Mate II; TAH, total artificial heart; BiVAD, biventricular assisted device; n, number of subjects. [full color online](#)

BiVAD, and 1 (9.1%) had HW. Among the non-TE group, 28 (32.2%) had TAH, 23 (26%) had HM II, 6 (6.9%) had BiVAD, and 30 (34.4%) had HW as shown on **Table 3**.

In terms of types of events, a total of 100 events were reviewed, including 13 (13%) TE events and 87 (87%) non TE events. Of the 87 non TE events, 28 (32.2%) occurred in patients with TAH, 30 (34.5%) in those with HM II, 23 (26.4%) in those with HW, and 6 (6.9%) in those with BiVAD. Of the 13 TE events, 8 (61.5%) events occurred in patients with TAH, 2 (15.4%) in those with BiVAD, 2 (15.4%) in those with HM II, and 1 (7.7%) in those with HW. The TE events included cerebral vascular accidents (61.5%), transient ischemic accident (7.7%), RVAD thrombosis (23.1%) and acute coronary event (7.7%)

Thromboelastography and Thromboelastography Platelet Mapping Parameters

The mean of all TEG parameters were either measured (R , α , MA) or calculated (G , CI) and compared between subjects with TE events and without TE events (when adequately anticoagulated) based on the type of MCS device (**Table 4**). A significantly higher CI was observed in the TE group compared

with the non TE group in all four types of MCS devices (TE versus non-TE mean for TAH 3.12 vs. 1.12, HM II 2.79 vs. 1.74, HW 2.79 vs. 1.70 and for BiVAD 2.79 vs. 1.72). The CI value provides an indication of the global hemostatic state of a patient. It is derived and calculated from a linear combination of the kinetic parameters of clot development (R , K , angle) and clot strength (MA) $CI = -0.6516Rc - 0.3772Kc + 0.1224MAc + 0.0759\alpha c - 7.7922$. Positive values above the range suggest overall hypercoagulability, whereas negative values below the range suggest overall hypocoagulability. The normal range for CI was calculated based on our validation studies for the laboratory. The normal CI range was found to be from -5.3 to 1.5 . This range was developed from normal donors. The range of the CI values calculated for patients implanted with the different MCS devices without a TE event are presented in **Table 4**.

During TE events, a higher G and α were observed when compared with periods of non-TE events, with significant differences for those with HW, HM II, and BiVAD. A trend toward higher α , MA, G , and MA-ADP were observed in the TE group compared with the non TE group. There were no significant differences seen in MA-AA and INR between the two groups (**Table 4**).

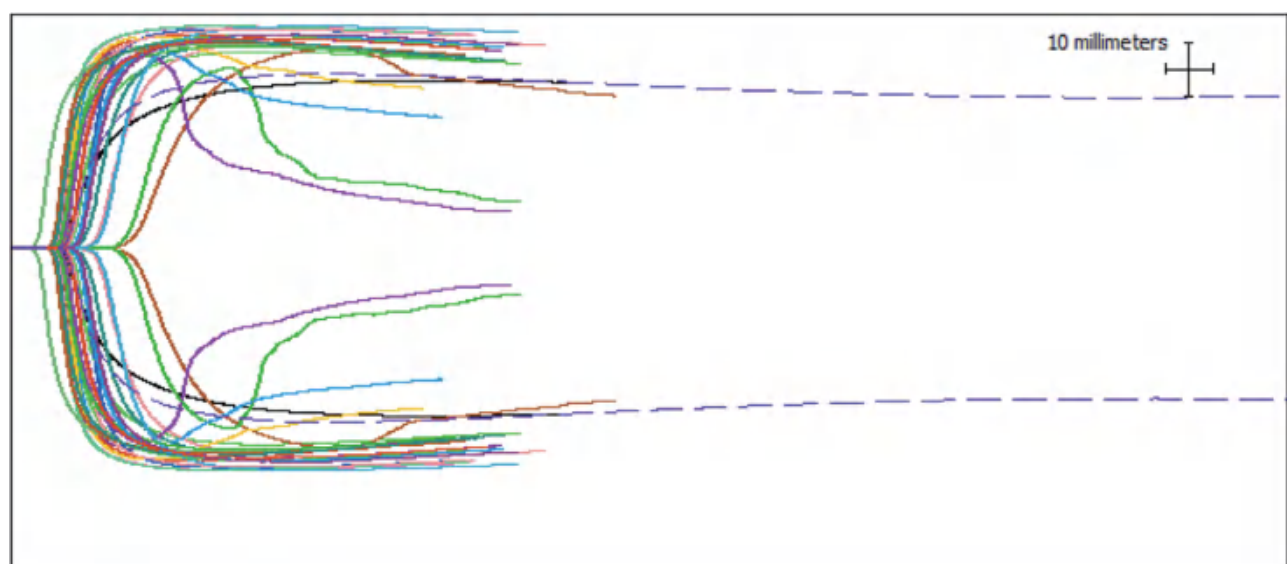


Figure 4. TEG Analysis After TAH Implantation Over 4 Month Period Showing Hemostasis Status Adjustment. Baseline preoperative TEG (black) showing overall normal hemostasis. Postoperative day 9 (purple), 10 (green) and 11(navy) TEGs showing fibrinolysis occurred during the first days of implantation, whereas the ones demonstrating a high MA (yellow, light green and pink) were after the patient accepted the device. [full color online](#)

Table 3. Number of TE and Non TE Patients Categorized by Type of MCS

MCS	TE Patients (n = 11)	Non TE Patients (n = 87)
HW	1 (9.1%)	30 (34.4%)
HMII	2 (18.2%)	23 (26.4%)
TAH	7 (63.6 %)	28 (32.2%)
BiVAD	1 (9.1%)	6 (6.9%)

BiVAD, biventricular-assisted device; HM II, Heart Mate II; HW, HeartWare; MCS, mechanical circulatory support device; n, number of patients; non TE: non thromboembolic; TAH, total artificial heart; TE, thromboembolic.

Patient's Outcome

Of the 87 non TE patients

- 26/87 (30%) were transplanted and 14/87 (16.1%) expired by > 1 year point.
- 23/87 (26.4%) were transplanted and 13/87 (14.9%) expired by 1 year point.

Of the 11 with TE patients

- 5/11 (45.5%) were transplanted and 2/11 (18.2%) expired by > 1 year point.
- 5/11 (45.5%) were transplanted and 1/11 (9.1%) expired by 1 year point

Discussion

One of the largest TAH study describing anticoagulation protocol with a very low neurologic adverse event rate (0.016

event/patient-month) attributed their success to the single so-called "La Pitie" anticoagulation protocol that was required to be followed by all physicians taking care of device patients.⁵ According to that protocol, hemostatic status of a patient was analyzed through many coagulation assays that allows for very specific anticoagulation management.

Our hands-on experience with TAH started in 2012, when the first TAH heart was implanted at our Institution, which is quaternary care teaching center with state of art surgery service, postoperative intensive care units, and a specialized coagulation laboratory. Our MCS team included experienced surgeons, cardiologists, anesthesiologists, hematologist-oncologist, coagulation expert (hematopathologist), pharmacist, physician assistants, and nurses as well as residents and fellows rotating through the service. In our hands TEG PM appeared to be single most useful real time assay of overall hemostasis changes including increased fibrinolysis. But despite continuous and in depth MCS team training on how to interpret TEG PM, it was very difficult to decide how to adjust anticoagulation and antiplatelet therapy using all the described parameters.

Thrombelastography (TEG, Haemonetics) is a device that measures global viscoelastic properties of whole blood clot formation and lysis in one test. Currently, this technology has been used extensively in hemostasis monitoring during major surgeries, trauma, obstetrical complications, and management of deep vein thrombosis whereas its other assay, TEG PM, is used to monitor antiplatelet agent's activity.^{10,11}

This type of assay that uses whole blood better mimics the *in vivo* hemostatic processes that are described in the cell-based model of hemostasis. Interaction of TF expressing cells, platelets, coagulation factors, and inhibitors form the basis of

Table 4. Mean of TEG PM Parameters Between Subjects with TE Events and Subjects Without TE Events

Mean	Normal Range	TE Events TAH (n = 8)	TE Events Others (n = 5)	TE Total (n = 13)	Non TE Events (n = 87)			
					TAH (n = 28)	HM II (n = 30)	HW (n = 23)	BiVAD (n = 6)
R	5–10	6.24* ± 1.00	5.90* ± 0.94	6.11* ± 0.94	7.53 ± 2.54	6.43 ± 1.39	6.30 ± 1.56	6.30 ± 0.50
p-value					0.009*	0.38	0.50	0.48
α angle	53–72	76.00* ± 2.39	76.24* ± 1.98	76.09* ± 2.16	73.29 ± 5.07	71.91 ± 4.01	72.57 ± 3.14	71.83 ± 3.66
p value					0.074	0.0009*	0.001*	0.007*
MA	50–70	75.70* ± 5.21	76.24* ± 2.73	75.91* ± 4.29	72.43 ± 7.04	71.51 ± 4.87	71.06 ± 4.53	70.38 ± 4.89
p value					0.109	0.014*	0.009*	0.027*
G	4.5–11	16.48* ± 4.77	16.24* ± 2.40	16.38* ± 3.90	14.69 ± 5.47	13.05 ± 3.09	12.74 ± 3.11	12.30 ± 3.03
p value					0.17	0.014*	0.009*	0.023*
CI	–5.3–1.5	2.79† ± 0.97	3.12† ± 0.90	2.92† ± 0.92	1.14 ± 2.45	1.74 ± 1.27	1.70 ± 1.08	1.72 ± 0.99
95% C		1.98–3.60	2.00–4.24	2.36–3.47	0.19–2.09	1.27–2.22	1.23–2.17	0.67–2.76
					0.009†	0.005†	0.005†	0.003†
MA-AA	50–72	52.11 ± 10.93	48.30 ± 16.17	50.53 ± 12.81	48.82 ± 16.60	45.59 ± 19.78	46.96 ± 17.62	47.10 ± 23.40
p value					> 0.99	0.50	0.51	0.96
MAADP	50–72	67.36* ± 8.50	58.26* ± 13.09	63.57* ± 11.12	61.68 ± 16.28	52.94 ± 12.71	57.72 ± 10.76	48.66 ± 13.64
p value					0.99	0.017*	0.118	0.083*
INR	2.0–3.0	2.40	2.40	2.40	2.40	2.20	2.40	2.43
p value	or 2.5–3.5				0.96	0.80	0.35	0.39

*Important trends with statistically significant values in certain MCSs.

†TEG PM parameter mean ± SD with statistically significant values across all MCSs. p value is calculated for TE group (n = 13) and non TEG group for all four types of MCSs. 95% C (confidence interval) is reported for CI (coagulation index).

α, angle; BiVAD, biventricular assist device; CI, coagulation index; G, G value; HM II, HeartMate II; HW, Heart Ware; INR, international normalized ratio; MA, maximal amplitude; MA-AA, maximal amplitude arachidonic receptors; MA-ADP, maximal amplitude adenosine diphosphate receptors; MCS, mechanical circulatory support device; n, number of events; R, reaction time; TAH, total artificial heart; TE, thromboembolic; TEG PM, thrombelastography platelet mapping.

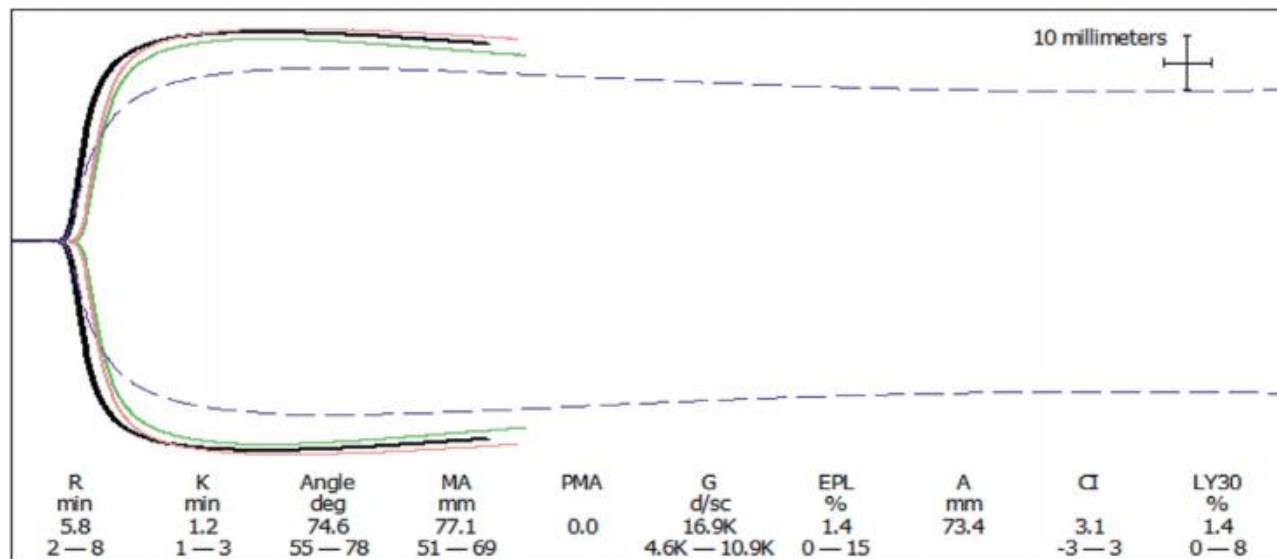


Figure 5. Outpatient TEG Analysis Showing Hemostatic Stability Over 6 Month Period. Pink = 2.5 months post implant, Black = 3.5 months post implant, Green = 10 months post implant. TEG, thromboelastography. full color online

the hemostatic balance. Therefore, we speculate that the TEG with TEG PM can be a more valuable tool in tailoring therapy for MCS D patients who have a high risk of developing major thrombosis or bleeding events.

Thromboelastography Platelet Mapping-Guided Anticoagulation Protocol

Despite data showing its clinical utility and because of its complexity in interpreting multiple variables, the initially suggested TEG PM-based anticoagulation protocol, was not followed by all who were involved in the MCS D patients care. For some of the patients, TEG PM was performed either sporadically or only immediately after a thrombotic or bleeding event. Even in our center, with specialized coagulation laboratory and a coagulation expert, esoteric coagulation assays are either not performed (thrombomodulin, platelet factor 4) or are available only on scheduled days (platelet aggregometry, antithrombin III).

These limitations have led to this pilot study with the objective of developing an individually-tailored anticoagulation protocol that is cost effective and standardized with a simple and easy to follow set of defined target parameters. The outlined protocol includes only four parameters (CI, INR, MA-AA, and MA-ADP) performed daily with two assays (TEG PM and INR).

The implantation of an MCS D induces a systemic inflammatory response that often leads to daily alterations of normal hemostasis as it is depicted in **Figure 4**. During the immediate postoperative and recovery period (especially during the first 2 weeks), the TEG PM assay may be a useful tool in preventing TE and or bleeding events in patients with durable MCS devices such as HW, HMII, and TAH. Once the patient is stabilized (**Figure 5**), TEG PM can be performed once or twice per week until discharge, and only if necessary (in case of bleeding and or clotting event) after the discharge. In our experience, infrequently observed TEG PM with high MA-A value requires another assay to assess aspirin response (platelet aggregometry).

Assessment of Anticoagulation Therapy Adequacy

The single most statistically significant TEG parameter in our study used to define overall normocoagulability is the CI, which is calculated from the R, K, α , and MA values from a kaolin-activated TEG assay. Our results support what others have found about the utility of the CI parameter for maintaining a patient within the normocoagulable range and free from a TE event.⁷ The University of Arizona group used nonactivated blood samples for TEG analysis (native TEG) to monitor their MCS D patients. The CI range for normocoagulability for their MCS D patients was calculated to be from 0.29 to +3.66.¹² Their range was also shifted from the reference range provided by manufacturer. At our institution Kaolin-activated TEG analysis is performed. The range of CI values determined from normal donors was from -5.3 to 1.5 (mean -1.9 ± 1.7), which is different from manufacturer suggested range from -3 to 3. With the underlying hemostatic abnormality for MCS D patients being hypercoagulable, the range for a normocoagulable state (free from thrombotic events) in our pilot study was 0.19–2.09 for TAH, 0.67–2.76 for BiVAD, 1.27–2.22 for HM II, and 1.23–2.17 for HW groups. Based on our results, patients with HM II and HW devices should be maintained at a CI value ≤ 1.5 , whereas patients on TAH devices should be maintained at a value ≤ 1.2 . Because of the design of devices, patients with HM II and HW are at higher risk of hemorrhagic complications owing to von Willebrand factor multimer loss.^{3,4} For this reason, their targeted CI value is higher than for patients implanted with TAH. The validity of the proposed values will be evaluated in a larger study.

There was no significant difference observed in INR between the two groups, signifying that aggressive TEG R-targeted titration of anticoagulant therapy is not necessary. Instead, the patient should be kept within device-specific INR goal ranges to achieve adequate Vitamin K-dependent factors inhibition.

At an INR of >3.5 , the activity levels of all four factors are usually less than 30%, which is below the hemostatic range.¹³ Further increase in warfarin dose may cause significant inhibition of Vitamin K-dependent factors (VII, II, IX, and X), but will have no effect on fibrinogen and factor VIII, both of which are

acute phase reactants and are usually elevated leading to normal TEG R values despite a prolonged INR. In cases of elevated CI but therapeutic INR, it may be helpful to review other TEG parameters for possible hypercoagulable states such as (infection, inflammation) and should be treated accordingly.

Assessment of Antiplatelet Therapy Adequacy

Because of the predominant nature of TE events (cerebrovascular accidents), reactive thrombocytosis and platelet hyperactivity, focus should be on stabilization of their reactivity with antiplatelet agents. Because an MA-AA and MA-ADP value of 50 provides the lowest number for the normal range of MA in a thrombin-generated kaolin assay, an MA-AA and MA-ADP benchmark value of less than 50 appears to define normocoagulability in all MCS patients. In our experience, adequacy of the antiplatelet therapy cannot be assessed when MA-A value is elevated above 40mm, platelet aggregometry may be used instead.

Assessment of Bleeding

Thromboelastography is a useful real time assay of overall hemostasis, especially in cases of complex coagulopathies. It allows a wider scope of detection to help identify bleeding cause (factors, including fibrinogen, platelets, or their combination) and guide appropriate blood products transfusion intraoperatively.

Fibrinolysis, either primary or secondary (both can be seen in patients on MCS), presents clinically as bleeding and requires different approaches to manage, but it is not apparent with conventional coagulation assays. Thromboelastography can be used to help in detection of fibrinolysis based on the LY30 parameter, which is the amount of lysis seen 30 minutes after MA.

If the patient develops a GI bleed when MA-AA and MA-ADP are therapeutic and TEG is normocoagulable, acquired von Willebrand disease should be ruled out with appropriate work up, because TEG is not sensitive to detect this defect.

Study Limitations

There were several limitations of this study including the small sample size ($n = 98$) and the disproportionate amount of subjects without TE events ($n = 87$) compared with those with at least 1 TE event ($n = 11$). With the limited number of patients who developed TE events, the interpretations of our results were only based on a total number of 13 TE events. For this reason, a one-to-one comparison between two groups based on types of MCS could not be performed; rather the TE events group included all types of MCS devices, while non-TE events group was categorized based on the type of MCS. Another limitation of our study was that some of the patients with TE events did not have their TEG PM assays collected before or on the day of the TE event. As a result, the TEG PM assay for these patients may not accurately reflect the true nature of their hypercoagulability at the time of the event. A larger study will be conducted at our Institution to evaluate the validity of this established protocol.

Summary

The healthcare team involved with the management of MCS patients normally comprises doctors of different subspecialties, pharmacists, physician assistants, and nurses. Therefore, a standardized yet individually-tailored anticoagulation protocol is imperative for successful patient outcomes. Laboratory tests that assess anticoagulation adequacy must be simple to interpret, cost effective, and have defined target parameters for normocoagulability. Based on our pilot study results, the CI, MA-AA, and MA-ADP are minimally required. Thromboelastography PM parameters that need to be assessed and correlated with device-specific INR ranges to help individualize a MCS patient's antiplatelet and anticoagulation therapy.

Acknowledgment

The authors thank Mike Miller, Manager Haemonetics Hemostasis clinical resources, for his help in describing TEG and TEG PM Parameters.

References

1. Shannon D, Hallinan W, Massey HT, Ackerman MH: Mechanical circulatory support devices. *AACN Adv Crit Care* 17: 368–372, 2006.
2. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al: Heart disease and stroke statistics—2014 update: A report from the American Heart Association. *Circulation*. 129: e28–e292, 2014.
3. Crow S, Chen D, Milano C, et al: Acquired von Willebrand syndrome in continuous-flow ventricular assist device recipients. *Ann Thorac Surg* 90: 1263–9; discussion 1269, 2010.
4. Crow S, John R, Boyle A, et al: Gastrointestinal bleeding rates in recipients of nonpulsatile and pulsatile left ventricular assist devices. *J Thorac Cardiovasc Surg* 137: 208–215, 2009.
5. LePrince P, Bonnet N, Rama A, et al: Bridge to transplantation with the Jarvik-7 (CardioWest) total artificial heart: A single-center 15-year experience. *J Heart Lung Transplant* 22: 1296–1303, 2003.
6. Szefer J: Control and treatment of hemostasis in cardiovascular surgery. The experience of La Pitié Hospital with patients on total artificial heart. *Int J Artif Organs* 18: 633–648, 1995.
7. Copeland J, Copeland H, Nolan P, Gustafson M, Slepian M, Smith R: Results with an anticoagulation protocol in 99 SynCardia total artificial heart recipients. *ASAIO J* 59: 216–220, 2013.
8. Baumann Kreuziger LM, Kim B, Wieselthaler GM: Antithrombotic therapy for left ventricular assist devices in adults: A systematic review. *J Thromb Haemost* 13: 946–955, 2015.
9. Hoffman M, Monroe DM 3rd: A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost* 85: 958–965, 2001.
10. Dai Y, Lee A, Critchley LA, White PF: Does thromboelastography predict postoperative thromboembolic events? A systematic review of the literature. *Anesth Analg* 108: 734–742, 2009.
11. Cattano D, Altamirano AV, Kaynak HE, et al: Perioperative assessment of platelet function by Thromboelastograph Platelet Mapping in cardiovascular patients undergoing non-cardiac surgery. *J Thromb Thrombolysis* 35: 23–30, 2013.
12. Copeland JG, Arabia FA, Tsau PH, et al: Total artificial hearts: Bridge to transplantation. *Cardiol Clin* 21: 101–113, 2003.
13. Gulati G, Hevelow M, George M, Behling E, Siegel J: International normalized ratio versus plasma levels of coagulation factors in patients on vitamin K antagonist therapy. *Arch Pathol Lab Med* 135: 490–494, 2011.



阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪, 架设健康的桥梁!



阳普医疗ImproClot® 血栓弹力图仪

广州阳普医疗科技股份有限公司出版
仅供阳普医疗内部使用。
本刊所连载及翻译文章, 版权属原作者及
阳普医疗所有, 请勿用于其他用途!

MKD-134
2020年10月1日

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 广州阳普医疗科技股份有限公司
GUANG ZHOU IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS CO., LTD

地址：广州市经济技术开发区科学城开源大道102号

服务热线：4001-300030

电话：+86 20-3231-2666

传真：+86 20-3231-2667

网站：www.improve-medical.com

邮编：510530