

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二〇年十二月刊
December, 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

IMPROVE 陽普醫療
IMPROVE MEDICAL

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p11

 Featured Article
文献精读 | p24

 Original Article Reading
文献原文 | p31

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

 **陽普醫療**
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献



老年人的凝血功能与血栓弹力图的应用

一、老年人凝血特点

随着年龄增长,人体器官功能逐渐老化,老年人的慢性疾病的发病率显著增高。而慢性疾病中又以高血压、冠心病、脑血管疾病、恶性肿瘤及糖尿病的发病率较高。这些疾病可能会导致老年人凝血功能异常,血小板黏附增加,止凝血平衡向高凝方向倾斜。

有报道显示^[1],相比于非老年人来说,老年人的凝血酶原时间(PT)和活化部分凝血活酶时间(APTT)略有缩短,而凝血酶(TT)时间未改变。凝血因子 I, VII, VIII: C, X, HMW 激肽原和前激肽释放酶等的浓度升高,而凝血抑制剂抗凝血酶 III(ATIII)降低。在纤溶方面,纤溶酶原和 α -2 抗纤溶酶不受年龄的影响,但是球蛋白部分纤溶酶原激活物较低。凝血因子的这种改变使得老年人纤维蛋白形成增强和纤维蛋白溶解延迟,伴随着血瘀和血管壁损伤,止血平衡的变化导致老年人血栓栓塞性疾病的发病率更高。

年龄的增加对凝血功能改变的研究,Scarpelini 等人^[2]研究了 118 名健康志愿者的血栓弹力图检测结果,表明健康女性的高凝状态发生率明显高于男性,但是这种高凝状态与年龄没有关系。但是他们的研究对象年龄都在 48 岁以内,严格意义上讲,并不能归为老年人的范畴。实际上,更多数据显示,老年人的血栓弹力图数据和年轻患者的血栓弹力图数据之间有显著性差异。Roeloffzen 等^[3]的研究表明,血栓弹力图的检测值可能会随着年龄的增长而变化,提示老年患者可能更容易高凝。

正因这种高凝风险,老年人群中大部分人都在服用抗血小板药物,由于增龄所致器官功能衰竭,若抗血小板药物使用过

量,往往会有出血风险。除此之外,老年患者基础疾病多,临床用药繁杂,其他药物与抗血小板药物相互作用,可能会引起血小板抵抗,影响抗血小板治疗疗效。

所以,鉴于老年人群的特殊性,及早进行凝血功能的全面筛查,识别高危人群,优化抗栓策略,提供个体化的用药指导方案尤为重要。

二、血栓弹力图

血栓弹力图(Thrombelastography)是 1948 年由德国人 Hartert^[4]发明,用于连续观察血液凝固的全过程,伴随整个凝血纤溶进程,是从血液开始凝固、凝固以及纤溶的全过程的动态变化,其血液粘弹性也会随之变化。其评估观察的内容包括:(1)凝固过程开始时形成凝血酶原酶的时间;(2)纤维蛋白和凝血酶生成的速度;(3)凝固过程最终形成的凝血块的弹力度和坚固性;(4)纤溶过程中纤维蛋白溶解所需的时间;(5)纤维蛋白溶解的速率。与常规检测方法相比,血栓弹力图更加快捷、精确,操作也更为方便,而且能整体观察血液从开始凝固到血小板和纤维蛋白相互交织聚集形成稳固的血凝块,直至最后凝块纤溶的整个动态过程,是从整体角度上来评价凝血功能障碍的一个敏感性试验,对出血性与血栓疾病具有一定诊断意义^[5,6]。所以,目前血栓弹力图广泛的应用于指导监测术中输血、监测及纠正血液的高凝状态、创伤性病人的救治、评估患者凝血全貌以及对于凝血机制的深度研究等多个方面^[7-9]。

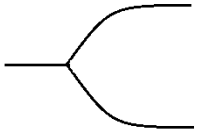
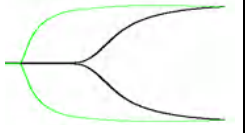
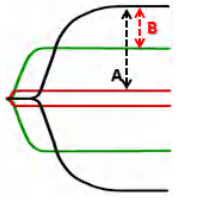
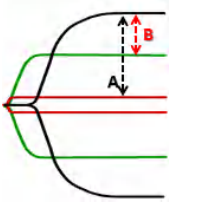
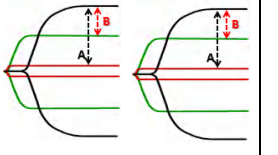
血栓弹力图已在多个国家的临床中使用,常见于心脑血管疾病、围术期、创伤救治、抗凝治疗等,用来监测人体凝血过程^[10-17]。在国内,该仪器广泛应用在许多三甲医院的麻醉科、

ICU、体外循环、器官移植科等。2006 年，血栓弹力图仪作为凝血检测的筛选和补充应用于检验科中，输血科将其主要用于血制品的管理，在临床中通过该仪器选择并使用正确种类以及剂量的血制品，降低血制品的用量，以及减小输血传染疾病的风险^[18]。2004 年，血小板图试剂的出现能够帮助临床监测血小板聚集功能，2006 年初血小板图试剂在国内上市，开创我国抗血小板药物检测的新方法，并在心脑血管疾病的诊断中使

用该方法。使我国临床观察抗血小板药物的疗效有了有效的检测方法，并且，它也能应用于预防血栓、进行血栓分层等。

目前市场上的血栓弹力图仪主要是由设备、软件、试剂组成的检测系统。试剂通常有六种，临床根据不同的临床需求和使用目的选择其中一种或多种试剂组合进行检测，达到诊断和监测疗效的目的（表 1）。

表 1. 血栓弹力图的检测项目及临床应用

检测项目	试剂盒名称	报告参数	图形	主要作用
普通分析	活化凝血检测试剂盒	R、K、Angle、MA、LY30、EPL		1. 评估凝血全貌，判断凝血状态（各个科室的患者） 2. 区分原发和继发纤溶亢进（存在纤溶风险）
快速分析	凝血激活检测试剂盒	ACT、K、Angle、MA、LY30、EPL		3. 评估血栓发生概率，预防血栓发生（血栓风险者） 4. 指导成分输血（手术科室，血液疾病、重症等）
肝素酶对比	肝素酶包被试剂杯	$R' = R$ （普通杯）-R（肝素酶杯）		1. 评估肝素、低分子肝素以及类肝素药物疗效（使用肝素抗凝者） 2. 评估服用肝素的患者手术前出血风险（使用肝素抗凝者） 3. 评估使用鱼精蛋白后中和肝素的效果
血小板图试验（AA 途径）	血栓弹力试验（血小板-AA）试剂	AA 抑制率（%）		1. 测定单独或联合使用阿司匹林类抗血小板药物的疗效（服用抗血小板药物者） 2. 评估使用抗血小板药物后的出血原因（心外科术后等） 3. 服用抗血小板药物的病人手术前，手术中出血的风险评估（手术科室）
血小板图试验（ADP 途径）	血栓弹力试验（血小板-ADP）试剂	ADP 抑制率（%）		1. 测定单独或联合使用氯吡格雷类药物的抗血小板药物的疗效（服用抗血小板药物者） 2. 评估使用抗血小板药物后的出血原因（心外科术后等） 3. 服用抗血小板药物的病人手术前，手术中出血的风险评估（手术科室）
血小板图试验（AA 及 ADP 途径）	血栓弹力试验（血小板-AA 及 ADP）试剂	AA 抑制率（%） ADP 抑制率（%）		1. 测定单独或联合使用阿司匹林、波立维，GPIIb/IIIa 受体拮抗剂药物的疗效（服用抗血小板药物者） 2. 评估使用抗血小板药物后的出血原因（心外科术后等） 3. 服用抗血小板药物的病人手术前，手术中出血的风险评估（手术科室）

三、围术期老年人的凝血特点与血栓弹力图的应用

对于需要接受大型手术的老年人来说，术中的风险及预后情况可能是他们关注的重点。虽然目前的证据表明，接受心脏手术的老年患者的总体生存率良好^[19]，但有一种倾向认为，由于存在与高龄相关的基础性疾病，老年患者的预后可能比年轻患者差^[20]。除了肺、肾和心血管系统的年龄相关改变外，在止血方面也可能存在差异。对于那些计划进行复杂心脏手术（如联合血管和瓣膜手术）以及术后出现（炎性）并发症的老年患者来说，这一点尤为重要。在一项对 601 名 80 岁老人进行各种心脏手术的回顾性研究中，5.7% 的病人因出血需要再次探查，而 70 岁以下的病人只有 3.6% 需要再次探查（ $p < 0.006$ ）^[21]。同样在 Mador B 等人^[22]分析了 628 例患者的损伤和复苏数据、实验室值、血栓弹力图结果后表明，老年创伤患者在进入创伤中心后更需要接受血液制品，老年患者的创伤性凝血病反应有所改变，部分原因是老年患者中抗凝药和抗血小板药物的使用增加。

对围术期心脏和骨科手术患者的研究^[23]表明，即使在

控制了已有的凝血病或抗凝药物之后，年轻人和老年人之间基于血栓弹力图的凝血功能结果也存在差异。进一步的数据也支持老年患者凝血系统的激活作用的增强^[24,25]。因此在围术期对老年人凝血功能持续监测对预测术中术后出血风险极为重要。

此外，基于年龄的血栓弹力图差异在围术期患者中也有些其他研究，但是结论存在一些矛盾。Boldt J 等人^[26]的研究表明，与 60 岁以下的年轻患者相比，80 岁以上的心脏手术患者总体上表现出更多的止血（低凝性）改变。而在 Kim C J 等人^[27]的研究中显示，45 名 65 岁以上并计划进行大型骨科手术的患者手术前的血栓弹力图结果为：R 时间和 K 时间显著缩短，而 α 角，最大振幅（MA）和 CI 指数显著增加（ $p < 0.05$ ），A60，CL30 和 CL60 也增加（ $p < 0.05$ ），表明纤维蛋白溶解降低，血液偏高凝状态。Ng 等人^[28]研究了 132 名接受骨折修复矫形外科手术的不同年龄的患者在麻醉诱导前的血栓弹力图结果，发现四种血栓弹力图变量（R、K、MA 和 α ）与年龄显著相关。高凝倾向与年龄增加有关（图 1）。因此，对于血栓弹力图检测围术期老年人的凝血功能变化估计还需要更多的研究。

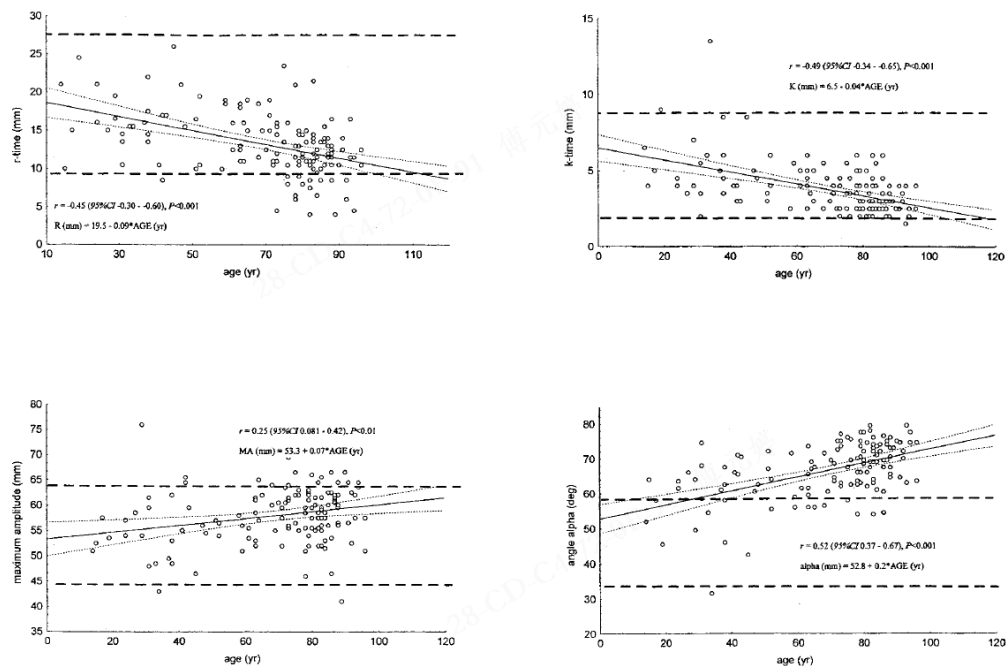


图 1. 年龄与 R 时间（R）、K 时间（K）、最大振幅（MA）、角度（ α ）的相关性与线性回归。r：皮尔逊相关系数；CI：置信区间。每个图中都显示了单个回归方程。细的虚线是回归方程的 95% 置信限，粗虚线为正常参考范围。

四、老年糖尿病的凝血特点与血栓弹力图的应用

糖尿病是临床常见的内分泌疾病，是由于胰岛素分泌不足或作用缺失引起以高血糖为特征的代谢紊乱综合征。随着生活水平提高，人口老龄化进展，生活方式改变，我国糖尿病的发病率呈快速上升趋势^[29,30]。据估计，在 70 岁以前的男性和女性中，由 2 型糖尿病（T2DM）和血栓栓塞性心血管疾病引起

的过早死亡率高达 43%。

曲邵春等^[31]人通过对 100 例糖尿病病人进行研究，分为 A 组单纯糖尿病组，B 组糖尿病合并脑血栓、冠心病病人组，进行血栓弹力图测定，并对 B 组病人进行低分子肝素治疗后测定血栓弹力图，结果显示糖尿病病人存在明显血液高凝，低分子肝素具有很强的抗凝作用，可以纠正糖尿病时的微循环障

碍,降低血液凝固性,表明血栓弹力图不仅是检测高凝状态的一种有效手段,对于指导与监测药糖糖尿病病人药物治疗方面也有一定意义。田晓红等人^[32]的文章指出 T2DM 患者的凝血功能处于明显亢进状态,对于此类患者积极有效的控制血糖可改善患者的高凝状态。血栓弹力图可全面反映 T2DM 患者凝血过程中各凝血因子之间的作用,利于评估患者的凝血状态,并指导抗栓治疗。

Randeria 等人^[33]分析了平均年龄在 64 岁的 38 名 T2DM 患者与平均年龄在 58 岁的 36 名正常老年人患者的凝血功能,结果显示对照组和 T2DM 组经血栓弹力图测得的参数有显著性差异 ($p < 0.05$)。在 T2DM 标本中观察到血块反应时间 (R 值) 和血块动力学 (K 值) 降低,表明血栓形成的初始速度加快,凝块扩增增加。此外, α 角值呈上升趋势,表明糖尿病患者纤维蛋白积累和交联率升高,这可能主要是因为与健康老年人相比,老年 T2DM 患者的凝血酶有升高。同样,在 T2DM 中,最大凝块振幅 (MA) 显著增加,最大血栓生成率

(MRTG) 升高,表明血栓形成的速度明显加快。整体显著变化表明糖尿病血块的整体强度和稳定性高于健康对照组。观察到的异常参数表明 T2DM 存在高凝状态,这在文献^[34-36]也有证实。他们认为调节失调的循环分子可能是导致 T2DM 患者高凝状态和血管功能障碍的部分原因。他们进一步提出,在制定治疗方案和跟踪患者健康状况时,个性化方法可能具有重要价值,寻找新的炎症和凝血检测方式可能至关重要。

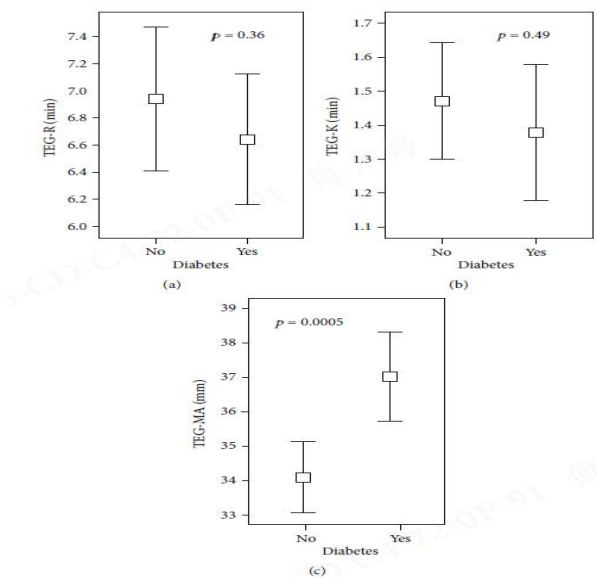
糖尿病患者主要表现为高血糖与高血脂,其中晚期糖基化终末产物形成是慢性高血糖状态的主要原因,其可以引起凝血因子水平升高和血小板高反应性从而导致内皮功能紊乱,患者表现为血液高凝状态^[37]。

Maatman^[38]的数据显示,糖尿病与去血小板的血浆中纤维蛋白凝块强度 (TEG-MA) 升高显著相关 (见表 2, 图 2), 后者是冠心病患者血栓形成风险的标志。糖化血红蛋白升高所定义的血糖控制差与血浆 TEG-MA 呈中度相关,而与胰岛素的使用或剂量无统计学意义的相关性 (见表 3, 图 3)。

表 2. 血栓弹力图结果

	无糖尿病 ($n = 202$)	糖尿病 ($n = 152$)	p 价值
血浆 TEG-R (min)	6.9 ± 3.8	6.6 ± 3.0	0.36
血浆 TEG-K (min)	1.47 ± 1.2	1.38 ± 1.3	0.49
血浆 TEG-MA (mm)	34.1 ± 7.5	37.0 ± 8.1	< 0.001
全血 TEG-R (min)	5.1 ± 2.2	5.6 ± 1.6	0.26
全血 TEG-K (min)	1.5 ± 0.5	1.58 ± 0.5	0.45
全血 TEG-MA (mm)	66 ± 5.8	66.6 ± 5.6	0.61

TEG-R = 纤维蛋白形成的时间; TEG-K = 血栓形成时间; TEG-MA = 最大血栓强度。血浆 TEG: $n = 354$ 。全血 TEG: $n = 74$ 。



(a) TEG-R: 纤维蛋白形成的时间; (b) TEG-K: 血栓形成时间; (c) TEG-MA: 最大纤维蛋白凝块强度; 均值 $\pm$ 95%置信区间。

图 2. 血小板缺乏血浆中糖尿病患者和非糖尿病患者之间的血栓弹力图值比较

表 3. 血栓弹力图结果：胰岛素依赖型与非胰岛素依赖型糖尿病

	胰岛素依赖性糖尿病 (n=50)	非胰岛素依赖性糖尿病 (n=102)	p 值
血浆 TEG-R (min)	6.3 ± 2.3	6.8 ± 3.3	0.37
血浆 TEG-K (min)	1.12 ± 0.6	1.5 ± 1.4	0.08
血浆 TEG-MA (mm)	38.1 ± 9	36.5 ± 8	0.27

TEG-R = 纤维蛋白形成的时间；TEG-K = 血栓形成时间；TEG-MA = 最大纤维蛋白凝块强度。

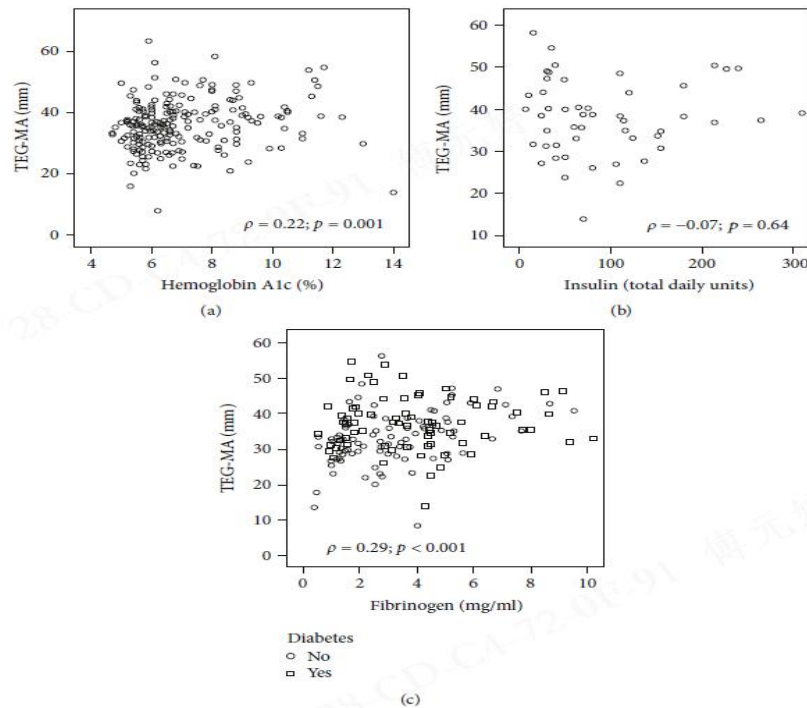


图 3. 显示最大血浆纤维蛋白凝块强度 (TEG-MA)、血红蛋白 A1c (a)、胰岛素每日总剂量 (单位) (b) 和纤维蛋白原 (c) 的散点图

糖尿病与心血管疾病息息相关，但是目前关于糖尿病患者心血管疾病一级预防的建议还没有包括以减少凝血酶形成和纤维蛋白稳定为目标的治疗方法。COMPASS^[39]研究的最新结果表明，与单独使用阿司匹林的患者相比，每天服用两次 2.5 mg 利伐沙班的稳定心血管疾病患者的心血管死亡/心肌梗死或中风显著减少 (HR: 0.76; 95%可信区间: 0.66 ~ 0.86)。利伐沙班对糖尿病亚组的风险降低更为显著 (HR: 0.74; 95%可信区间: 0.61 ~ 0.9)。未来的研究将需要评估糖尿病患者的血栓弹力图参数是否可以用于风险分层，并为患有已知或疑似心血管疾病的糖尿病患者制定治疗策略。

五、老年慢性肾病患者凝血功能与血栓弹力图的应用

慢性肾病 (Chronic Kidney Disease, CKD) 目前已成为世界性公共卫生问题，患病人数呈全球性增加，64 岁以上人群患病率约为 23% ~ 36%^[40]。已有报道^[41-43]肾功能不全 (chronic

renal insufficiency, CRI) 与心血管疾病事件和心血管疾病死亡率相关。CRI 患者的炎症标志物 C 反应蛋白 (CRP)、白细胞介素-6 (IL-6) 和纤维蛋白原水平显著升高，而可溶性粘附分子 ICAM-1 水平在两组中无显著差异。较高的促凝指标也与肾功能不全相关：凝血因子 VIIc、VIIIc、纤溶酶-抗纤溶酶蛋白复合物 (PAP) 和 D-二聚体水平均显著升高。当分析所有 8 个生物标志物进入以肾功能不全为结局的多元 logistic 回归模型时，只有促凝指标 PAP、因子 VIIc 和因子 VIIIc 与肾脏显著相关。因此，他们指出炎症和高凝状态似乎在肾脏疾病早期就存在，并可能促进动脉粥样硬化和血栓形成。这些机制可以部分解释肾功能不全患者心血管事件的高发生率和终末期肾病 (ESRD) 患者心血管疾病的高患病率。

Huang 等人^[44]对应用血栓弹力图对 CKD 患者的凝血全貌进行了动态观察，研究发现，血栓弹力图数据提示 CKD 患者凝血的各个方面都有增加，包括初始纤维蛋白的形成、纤维蛋

白与血小板的相互作用和血小板的定性功能。然而，在校正相关影响因素后，发现 CKD 患者与健康对照者的血栓弹力图参数（R、K、MA 和 α 角）并无显著性差异，如图 4。血液透析患者受血液动力学因素和凝血剂使用的影响，凝血功能的变化更为复杂，与非透析的 CKD 患者不同^[45]。因此，血栓弹力图能否有效地评价非透析 CKD 患者的综合凝血功能尚需进一步验证。

有研究^[46]比较了不同 CKD 分期组和正常对照组间常规凝血试验和血栓弹力图的指标（表 4），发现不同 CKD 分期组与对照组间比较，仅 CKD 5 期非血液透析患者的 APTT 较对

照组显著延长，而凝血酶原时间和国际标准化比值的比较差异无统计学意义。作为传统的凝血指标，ATPP，凝血酶原时间和国际标准化比值仅反映凝血功能，并不适合评估凝血的真实状态^[47]。

此外，根据 MA 值将 CKD 患者分为高凝组和非高凝组，结果显示高凝组血小板计数明显高于非高凝组，血小板与 MA 呈正相关，当患者血小板计数与临床表现不符时，可进行血栓弹力图检测辅助诊断。因此他们指出，血栓弹力图较常规凝血功能检测能更早的发现 CKD 患者的凝血异常，CKD 患者存在血凝块形成速度加快及强度增加，表现出高凝状态。

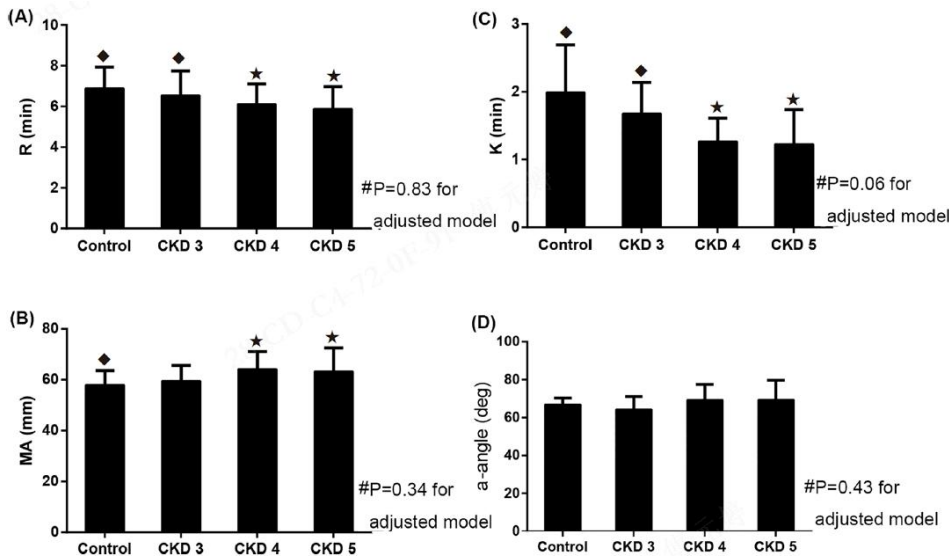


图 4. 健康对照组和 CKD 患者的血栓弹力图参数对比。(A) R 值。(B) K 值。(C) MA 值。(D) α 角度值。#*p* 值，用于校正模型。数据根据年龄、性别、糖尿病史、冠心病史、吸烟状况、MAP、BMI、血红蛋白、血清白蛋白、胆固醇、甘油三酯和 UACR 进行调整。**p* 未调整值与对照组比较，差异有显著性意义 ($p < 0.05$)，未调整值组与 CKD 5 组比较差异有显著性意义。BMI，体重指数；CHD，冠心病；CKD，慢性肾病；MA，最大振幅；MAP，平均动脉压；TEG，血栓弹力图成像；UACR，尿白蛋白与肌酐比值。

表 4. CKD 患者与对照组凝血功能比较

Parameter	Control	CKD 1-2	CKD 3-4	CKD 5 non-hemodialysis	CKD 5 hemodialysis	P
PT (s)	10.30 (9.45, 11.20)	10.00 (9.60, 10.75)	10.10 (9.40, 10.50)	10.50 (9.70, 11.60)	10.10 (9.50, 12.00)	0.156
INR	0.91 (0.84, 0.98)	0.88 (0.85, 0.95)	0.89 (0.83, 0.92)	0.93 (0.86, 1.02)	0.89 (0.84, 1.05)	0.131
Fib (g/L)	2.45 (2.25, 2.89)	3.16 (2.58, 3.98) ^a	3.82 (2.95, 4.84) ^a	4.34 (3.26, 5.19) ^{ab}	3.43 (2.83, 4.03) ^a	<0.01
APTT (s)	27.30 (24.65, 29.60)	27.90 (25.90, 32.45)	27.40 (25.30, 30.60)	31.40 (27.90, 34.80) ^a	29.20 (25.10, 34.60)	<0.01
D-Dimer (μ g/L)	0.16 (0.12, 0.24)	0.41 (0.31, 0.56) ^a	0.50 (0.24, 0.94) ^a	0.96 (0.56, 2.65) ^{abc}	0.96 (0.41, 1.48) ^a	<0.01
AT-III (%)	100.70 (94.55, 107.45)	92.70 (84.80, 104.10)	103.50 (81.70, 109.40)	95.10 (85.30, 106.70)	80.40 (74.60, 102.80) ^a	0.015
R (min)	4.60 (3.50, 5.45)	4.40 (2.85, 4.80)	2.80 (2.15, 3.60) ^{ab}	2.80 (2.20, 3.40) ^{ab}	2.40 (1.80, 3.40) ^{ab}	<0.01
K (min)	1.70 (1.30, 2.20)	1.30 (0.95, 1.70)	0.90 (0.80, 1.55) ^a	0.80 (0.80, 1.00) ^{ab}	0.80 (0.80, 1.00) ^{ab}	<0.01
α -angle (deg)	68.50 (60.95, 70.35)	68.90 (65.05, 76.00)	77.20 (69.95, 79.30) ^{ab}	77.30 (75.30, 79.60) ^{ab}	78.00 (74.90, 79.70) ^{ab}	<0.01
MA (mm)	55.65 $\pm$ 5.32	62.01 $\pm$ 7.48 ^a	65.85 $\pm$ 7.08 ^a	68.67 $\pm$ 5.95 ^{ab}	69.72 $\pm$ 5.52 ^{ab}	<0.01
CI	0.70 (-1.05, 1.80)	1.30 (0.50, 3.55)	4.10 (2.20, 5.00) ^{ab}	4.30 (3.40, 5.10) ^{ab}	4.60 (3.50, 5.50) ^{ab}	<0.01

CKD：慢性肾病；PT：凝血酶原时间；INR：国际标准化比值；Fib：血浆纤维蛋白原；APTT：活化部分凝血酶原时间；AT-III：血浆抗凝血酶 III；R：反应时间；K：K 时间；MA：最大振幅；CI：凝血指数。^a $p < 0.05$ vs. 对照组；^b比较组：^b $p < 0.05$ vs. CKD 1-2 组；^c $p < 0.05$ vs. CKD3-4 组。

目前的研究^[48]认为血小板功能异常是 CKD 患者发生出血、凝血障碍的主要原因。临床上合理应用抗血小板药物可显著降低 CKD 患者严重心脑血管事件的发生。但应用抗血小板药物可能会增加 CKD 的患者出血风险,此外,部分 CKD 患者存在对抗血小板药物的抵抗,又可能增加血栓的风险。

Aksu 等^[49]研究发现阿司匹林抵抗在稳定型冠状动脉疾病合并 CKD 的患者中发生率为 30.04%,尤其在 $eGFR < 45 \text{ mL/min} \cdot 1.73 \text{ m}^2$ 的患者和透析患者中,阿司匹林抵抗的发生率明显升高^[50]。Kilickesmes 等人研究^[51]发现对于存在阿司匹林抵抗的终末期肾病患者,其发生心梗、不稳定心绞痛和死亡的可能性明显增加。Maruyama 等人^[52]研究发现合并 CKD 的非心源性卒中患者发生氯吡格雷抵抗的比例明显高于不合并 CKD 的患者。有研究发现对于合并 CKD 的 2 型糖尿病和/或冠状动脉疾病患者持续给予阿司匹林和氯吡格雷治疗后,CKD 本身与氯吡格雷对血小板的低反应性有关。研究证实,CKD 患者对抗血小板药物的抵抗是其引发心脑血管不良预后事件的独立危险因素。因此有效的凝血监测方法来判断合并 CKD 患者服用抗血小板药物后药物的反应性和抵抗程度十分重要。

对于正在服用抗血小板药物的患者,如何准确评估是否有药物抵抗可以运用血栓弹力图血小板图检测。有研究^[53]发现,用血栓弹力图的血小板图试验检测阿司匹林耐药 (AR) 与传统的光透射聚集 (LTA) 检测中具有良好的相关性和一致性,它们检测的结果代表了 AR 患病率的真实衡量标准。

血栓弹力图配有七种检测试剂盒,其中血小板图试剂盒有三种,即 AA 血小板图试剂盒、ADP 血小板图试剂盒和 AA & ADP 血小板图试剂盒。它们通过用诱导剂花生四烯酸 (AA) 或/和磷酸二酯酶 (ADP) 激活血小板,使其发生聚集,在临床上可以分别对阿司匹林和氯吡格雷或替格瑞洛的血小板抑制作用做出快速分析和准确检测,血栓弹力图这种个性化的作用机制能够明确地对抗血小板药物“抵抗”做出区分,对采取针对性的个体化抗血小板治疗具有重要的临床指导意义。

血栓弹力图有两个重要的参数可以用于临床抗栓效果的评价。一方面,在 TEG 检测过程中,诱导剂 AA 和 ADP 介导的血小板聚集在凝血级联反应中所发挥的作用可以通过公式分别被量化:血小板聚集抑制率 = $[1 - (MA_{AA/ADP} - MA_{fibrin}) / (MA_{thrombin} - MA_{fibrin})] \times 100\%$,即可直接得到抗血小板药物阿司匹林与氯吡格雷或替格瑞洛对血小板聚集率的影响。若用 $2 \mu\text{mol/LADP}$ 诱导,血小板聚集率 $> 70\%$,即抑制率 $\leq 30\%$,则称氯吡格雷抵抗;若用 1 mmol/LAA 诱导,血小板聚集率 $>$

70% ,即抑制率 $\leq 50\%$,则称阿司匹林抵抗^[54]。另一方面,血栓弹力图所描记的最大振幅 (Maximum amplitude, MA) 可以预测临床缺血事件的发生,如 $MA_{ADP} > 47 \text{ mm}$ 对于长期缺血事件的发生具有较好的预测价值,显著优于其他检测方法;而 $MA_{ADP} < 31 \text{ mm}$ 具有预测出血事件的价值。

六、其他应用

关于与血栓弹力图在其他一些老年人疾病的应用价值也有很多研究,比如,血栓弹力图可应用于检测阿尔茨海默病 (AD) 患者凝血异常与认知能力的关系。有研究^[55]发现,在凝血紊乱程度较高的患者中检测到更高的脑脊液 NF-L 水平 (NF-L 水平的检测是 AD 领域相对较新的进展,这一生物标志物被认为可以跟踪患者和动物模型中发生的神经退行性变的进展)。因此他们提出对诊断为轻度认知障碍 (MCI) 患者的凝血状态进行调查将是非常有用的,因为 MCI 患者在先前的报告中并未显示出明显的脑脊液 NF-L 升高^[56]。最近发表的一项研究^[57]还分析了 TEG 对痴呆症患者的凝血特性,这项工作的结果表明,患有脓毒症的阿尔茨海默病型痴呆症患者的血小板血浆具有促凝作用。此外对于血栓弹力图预测老年人血栓及出血风险的研究中发现,用血栓弹力图参数对老年人群的出血和梗阻的预测性分别为较差和适度。通过 ROC 曲线分析确定的最佳临界值可提高对血管阻塞和出血的预测能力^[58]。

总结

综上所述,随着老年人的慢性疾病的患病率增高,基础体征降低等一些因素,老年人的凝血平衡更容易发生异常。因此,时刻监测老年人的凝血功能,特别是一些有基础疾病的患者,尤为重要。血栓弹力图作为一种新型的凝血功能检测设备,能够提供完整、全面的凝血功能信息,可以辅助临床筛查出血原因,指导成分输血,检测药物疗效,是对传统的凝血检测很好的补充,未来将会有更多的研究探讨血栓弹力图在老年人疾病中的应用。

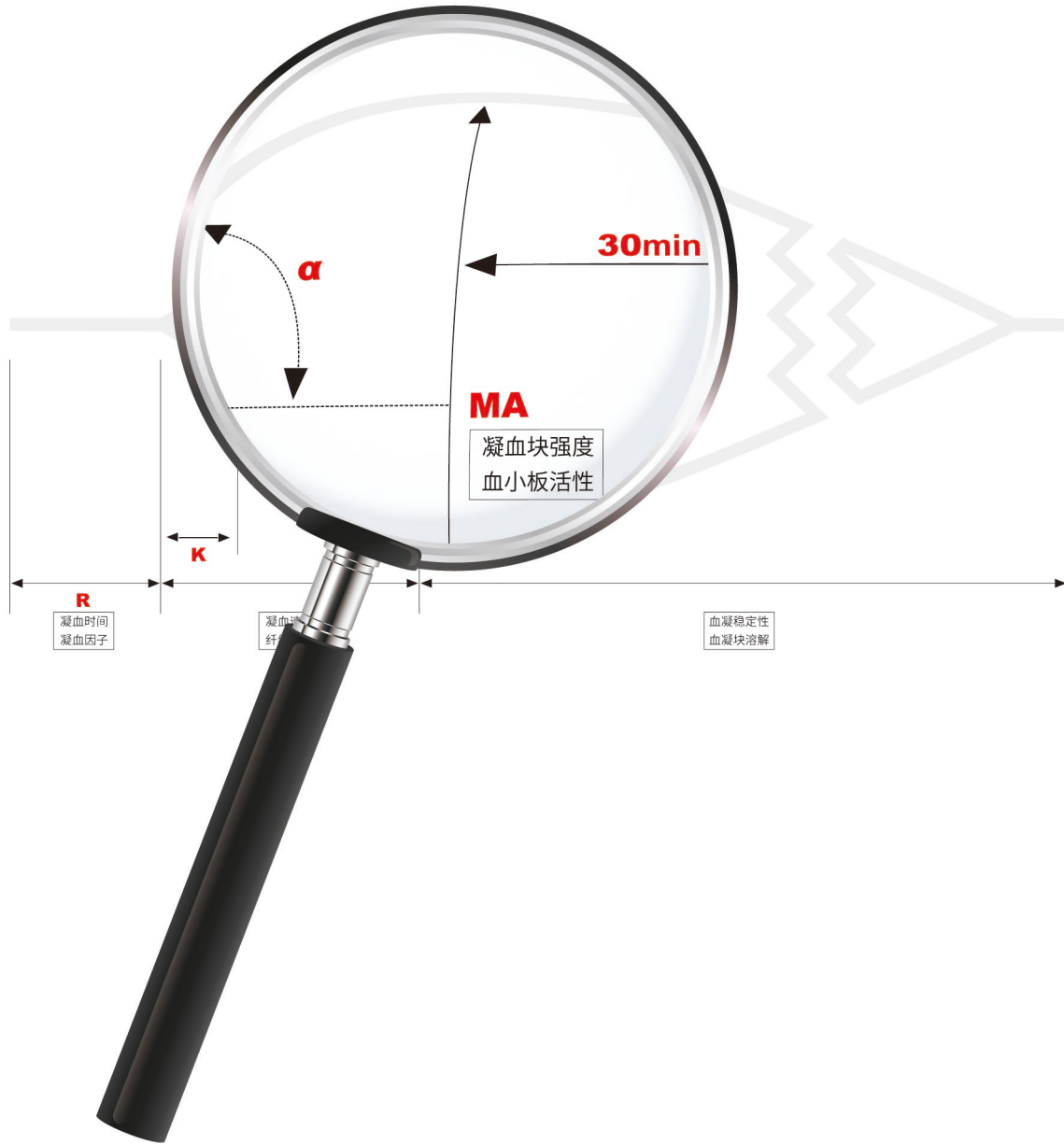


参考文献

- Hager K, Setzer J, Vogl T, et al. Blood coagulation factors in the elderly [J]. Archives of Gerontology & Geriatrics, 1989, 9(3):277-282.
- Spalding G J, Hartrumpf M, Sierig T, et al. Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of 'bedside' thrombelastography (ROTEM) [J]. European journal of cardio-thoracic surgery, 2007, 31(6): 1052-1057.
- Scarpelini S, Rhind S G, Nascimento B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers [J]. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica. [et al.], 2009, 42(12):1210-1217.
- Shore-Lesserson L, Manspeizer H E, DePerio M, et al. Thromboelastography-guided transfusion algorithm reduces transfusions in complex cardiac surgery. Anesthesia & Analgesia, 1999, 88(2): 312-319.
- Zongbao Liu, Erqing Chai, Hecheng Chen, et al. Comparison of Thrombelastography (TEG) in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction. Medical Science Monitor. 2018; 24: 6466-6471.
- Zahr Eldeen F1, Roll GR, Derosas C, et al. Preoperative thromboelastography as a sensitive tool predicting those at risk of developing early hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation. Transplantation. 2016, 100(11): 2382-2390.
- S.-C.Wang, J.-F.Shieh, K.-Y.Chang, et al. Thromboelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. Transplantation Proceedings. 2010, 42(7):2590-2593.
- Walsh M, Thomas SG, Howard JC, et al. Blood Component Therapy in Trauma Guided with the Utilization of the Perfusionist and Thromboelastography. J Extra Corpor Technol. 2011, 43(3): 162-167.
- Bolliger DI, Seeberger MD, Tanaka KA. Principles and Practice of Thromboelastography in Clinical Coagulation Management and Transfusion Practice. Transfus Med Rev. 2012, 26(1):1-13.
- Da Luz L T, Nascimento B, Rizoli S. Thrombelastography (TEG®): practical considerations on its clinical use in trauma resuscitation. Scand J Trauma Resusc Emerg Med, 2013, 21:29.
- Strauss T, Rozenzweig N, Rosenberg N, et al. Surfactant impairs coagulation in-vitro: A risk factor for pulmonary hemorrhage? Thrombosis Research, 2013, 132(5):599-603.
- Ustuner Z, Meltem Akay O, Keskin M, et al. Evaluating coagulation disorders in the use of bevacizumab for metastatic colorectal cancer by thrombelastography. Medical Oncology, 2012, 29(5):3125-3128.
- Sumann G, Kampfl A, Wenzel V, et al. Early intensive care unit intervention for trauma care: what alters the outcome? Curr Opin Crit Care, 2002, 8 (6):587-592.
- Armand R, Hess J R. Treating coagulopathy in trauma patients. Transfusion medicine reviews, 2003, 17(3): 223-231.
- Fries D, Innerhofer P, Streif W, et al. Coagulation monitoring and management of anticoagulation during cardiac assist device support [J]. The Annals of thoracic surgery, 2003, 76(5): 1593-1597.
- Ratel D, Glazier G, Provençal M, et al. Direct-acting fibrinolytic enzymes in shark cartilage extract: potential therapeutic role in vascular disorders[J]. Thrombosis research, 2005, 115(1): 143-152.
- Cerutti E, Stratta C, Romagnoli R, et al. Thromboelastogram monitoring in the perioperative period of hepatectomy for adult living liver donation[J]. Liver transplantation, 2004, 10(2): 289-294.
- Roeloffzen W W, Kluin-Nelemans H C, Mulder A B, et al. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography [J]. Anesthesia and Analgesia, 2010, 110(4):987-994.
- Zaidi A M, Fitzpatrick A P, Keenan D J M, et al. Good outcomes from cardiac surgery in the over 70s [J]. Heart, 2000, 83(2):134-7.
- Vincent J L. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 1994[J]. 1994.
- Craver J M, Puskas J D, Weintraub W W, et al. 601 octogenarians undergoing cardiac surgery: outcome and comparison with younger age groups.[J]. Annals of Thoracic Surgery, 1999, 67(4):1104.
- Mador B, Nascimento B, Hollands S, et al. Blood transfusion and coagulopathy in geriatric trauma patients[J]. Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine, 2017, 25(1):33.
- Engels P T, Rezende-Neto J B, Mahroos M A, et al. The natural history of trauma-related coagulopathy: implications for treatment.[J]. Journal of Trauma and Acute Care Surgery, 2011, 71(5 Suppl 1):448-455.
- Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. Arch Intern Med. 2002;162 (20):2333-2341.
- Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. Am J Med. 2009;122(7):605-613.
- Boldt J, Günther Haisch, Kumle B, et al. Does coagulation differ between elderly and younger patients undergoing cardiac surgery? [J]. Intensive Care Medicine, 2002, 28(4):466.
- Kim C J, Ryu K H, Park S C, et al. Perioperative Changes in Thromboelastogram in Elderly Patients Receiving Major Orthopedic Surgery[J]. Korean Journal of Anesthesiology, 2006, 50(4):422.
- Ng KF. Changes in thrombelastograph variables associated with aging. Anesth Analg 2004; 99: 449-454.
- Jin QH, Lou YF, Li TL, et al. Serum galectin 3: a risk factor for vascular complications in type 2 diabetes mellitus [J]. Chin Med J, 2013, 126(11): 2109-2115.
- Palmer AJ, Mount Hood 5 Modeling Group, Clarke P, et al. Computer modeling of diabetes and its complications: a report on the Fifth Mount Hood challenge meeting [J]. Value Health, 2013, 16 (4): 670-685.
- 王强, 王心童, 曲邵春等. 糖尿病病人血栓弹力图临床检测研究. 中国实验诊断学, 2014, 1(8): 97-98.

32. 田晓红, 李佩娟. 血栓弹力图对 2 型糖尿病患者凝血状态的评价分析[J]. 血栓与止血学, 2020, 26(05): 812-813.
33. Randeria S N, Greig J A, Thomson, et al. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation[J]. Cardiovascular Diabetology, 2019, 18(72):1-15.
34. Pretorius E, Page M J, Engelbrecht L, et al. Substantial fibrin amyloidogenesis in type 2 diabetes assessed using amyloid-selective fluorescent stains[J]. Cardiovascular Diabetology, 2017, 16(1).
35. Pretorius E, Mbotwe S, Kell DB. Lipopolysaccharide-binding protein (LBP) reverses the amyloid state of fibrin seen in plasma of type 2 diabetics with cardiovascular comorbidities. Sci Rep. 2017; 7(1):9680.
36. Waal GM, Engelbrecht L, Davis T, de Villiers WJS, Kell DB, Pretorius E. Correlative light-electron microscopy detects lipopolysaccharide and its association with fibrin fibres in Parkinson's Disease, Alzheimer's Disease and Type 2 Diabetes Mellitus. Sci Rep. 2018;8(1):16798.
37. Barros F, Neto R, Vaz R, et al. Anemia in Chronic Kidney Disease: from facts to clinical practice[J]. Acta Med Port. 2011;12(24): 869-874.
38. Maatman B T, Glen S, Kreutz R P. Fibrin Clot Strength in Patients with Diabetes Mellitus Measured by Thrombelastography [J]. Journal of Diabetes Research, 2018, (2018-2-4), 2018, 2018:1-8.
39. Eikelboom J W, Connolly S, Bosch J et al. Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease.[J]. New England Journal of Medicine, 2017, 2(9):2-12.
40. Molnar A O, Bota S E, Garg A X, et al. The Risk of Major Hemorrhage with CKD.[J]. Journal of the American Society of Nephrology Jasn, 2016:2825.
41. Mann JF, Gerstein HC, Pogue J, et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. Ann Intern Med. 2001;134:629-636.
42. Shlipak MG, Simon JA, Grady D, et al. Renal insufficiency and cardiovascular events in postmenopausal women with coronary heart disease. J Am Coll Cardiol. 2001;38:705-711.
43. Shlipak M, Fried L, Crump C, Bleyer A, Manolio T, Tracy R, et al. Elevations of inflammatory and procoagulant biomarkers in elderly persons with renal insufficiency. Circulation. 2003;107(1):87-92.
44. Huang M J, Wei R B, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study[J]. Bmj Open, 2017, 7(5):e014294.
45. Darlington A, Ferreira JL, Ueno M, et al. Haemostatic profiles assessed by thromboelastography in patients with end-stage renal disease. Thromb Haemost 2011;106:67-74.
46. Wu S, Yuan H, Zhou Y, Long Z, Peng Y, Peng F. [Thromboelastography-based assessment of coagulation function in patients with chronic kidney disease and the risk factors of hypercoagulability]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2020 Apr 30; 40 (4):556-561.
47. Min H, Rob W, Yan W, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study [J]. Bmj Open, 2017, 7(5): e014294-305.
48. Marc S, Boutros K, Geovani F, et al. Is kidney function affecting the management of myocardial infarction? A retrospective cohort study in patients with normal kidney function, chronic kidney disease stage III-V, and ESRD [J]. Int J Nephrol Renovasc Dis, 2016, 9:5-10.
49. Aksu HU, Oner E, Erturk M, et al. Aspirin resistance in patients with impaired renal functions[J]. Kardiol Pol, 2014;72(4):331-388.
50. Siddiqi OK, Smoot KJ, Dufour AB, et al. Outcomes with prolonged clopidogrel therapy after coronary stenting in patients with chronic kidney disease [J]. Heart, 2015, 101(19): 1569-1576.
51. Kilickesmez KO, Kocas C, Abaci O et al. Follow-up of aspirin-resistant patients with end-stage kidney disease [J]. Int Urol Nephrol, 2013, 45(4): 1097-1102.
52. Maruyama H, Fukuoka T, Deguchi I, et al. Response to clopidogrel and its association with chronic kidney disease in noncardiogenic ischemic stroke patients. [J]. Intern Med, 2014, 53(3): 215-219.
53. Li X, Fan L, Cao J, Wang Q, Liu L, Hu G, Hu Y, Wang Y, Wu R. [Prevalence of laboratory aspirin resistance in 431 old patients]. Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2012 Apr; 37(4):338-42.
54. Aradi D, Storey R F, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention[J]. European Heart Journal. 2014, 35(4): 209-215.
55. Suidan G L, Singh P K, Patel-Hett S, et al. Abnormal clotting of the intrinsic/contact pathway in Alzheimer disease patients is related to cognitive ability [J]. Blood advances, 2018, 2(9):954.
56. Bacioglu M, Maia LF, Preische O, et al. Neurofilament light chain in blood and CSF as marker of disease progression in mouse models and in neurodegenerative diseases [published correction appears in Neuron 2016;91(2):494-496]. Neuron. 2016;91(1):56-66.
57. Bester J, Soma P, Kell DB, Pretorius E. Viscoelastic and ultrastructural characteristics of whole blood and plasma in Alzheimer-type dementia, and the possible role of bacterial lipopolysaccharides (LPS). Oncotarget. 2015;6(34):35284-35303.
58. Zheng Q, Fu S, Chen D, Li X, Li Y, Li Y, Yu J, Gong M, Bai J. Predicting hemorrhage and obstruction in the elderly population using thromboelastographic indices. Clin Interv Aging. 2013; 8: 1405-12.





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

参考文献摘要翻译

1. Wu S, Yuan H, Zhou Y, Long Z, Peng Y, Peng F. [Thromboelastography-based assessment of coagulation function in patients with chronic kidney disease and the risk factors of hypercoagulability]. Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao. 2020 Apr 30;40(4):556-561. Chinese.

摘要

目的：应用血栓弹力图（TEG）评价慢性肾脏病（CKD）患者凝血指标的变化，探讨 CKD 患者高凝状态的危险因素。

方法：选取 2018 年 8 月至 2019 年 5 月湖南省人民医院收治的慢性肾脏病患者 128 例。比较慢性肾病患者和 21 名健康对照成人的常规凝血试验和 TEG 试验结果。慢性肾脏病患者分为高凝状态组和（MA > 68 mm, n = 66）和非高凝组（MA ≤ 68 mm, n = 62）。比较各组间的实验室指标，分析影响慢性肾病患者高凝状态的因素。

结果：慢性肾脏病患者不同阶段的纤维蛋白原和 D-二聚体水平较对照组明显升高（ $p > 0.05$ ）。在慢性肾脏病患者中，无论有无血液透析，3 ~ 4 期和 5 期患者的 R 时间和 K 时间均较对照组明显缩短，而 MA、 α 角和 CI 值均较对照组显著升高（ $p > 0.05$ ）。估计的肾小球滤过率（eGFR）、糖尿病患者百分比、中风史、中性粒细胞百分比、中性粒细胞-淋巴细胞比率、红细胞计数、血红蛋白水平、血小板计数、血清肌酐、血清胱抑素 C、血清白蛋白和脂蛋白在高凝组和非高凝组之间均有显著差异（ $p > 0.05$ ）。表皮生长因子受体、血小板计数和血红蛋白水平被认为是影响慢性肾病患者高凝状态的独立因素（ $p > 0.05$ ）。

结论：慢性肾脏病患者的高凝状态随着病情的进展而逐渐恶化，表皮生长因子受体、血小板计数和血红蛋白水平都是慢性肾脏病患者高凝状态的危险因素。

2. Huang M J, Wei R B, Wang Y, et al. Blood coagulation system in patients with chronic kidney disease: a prospective observational study[J]. Bmj Open, 2017, 7(5):e014294.

摘要

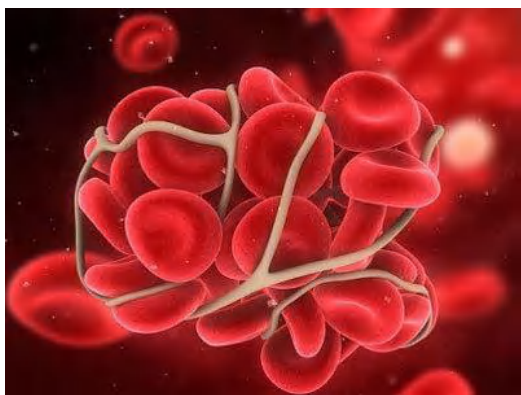
目的：血栓栓塞事件是影响慢性肾脏病（CKD）患者预后的主要因素。止血功能改变是导致这些并发症的可能原因，但它们的作用仍不甚明了。在前瞻性观察研究中，我们调查了慢性肾病患者整个凝血过程，以阐明其高血栓栓塞风险的机制。

方法：2015 年 9 月至 2016 年 3 月连续招募符合纳入标准的慢性肾病患者 95 例，健康对照 20 例。对慢性肾病患者和对照组进行血小板计数、血小板聚集、血管性血友病因子抗原（vWF: Ag）、vWF 组培素辅助因子活性（vWF: Rco）、纤维蛋白原、因子 V（FV）、FVII、FVIII、抗凝血酶 III、蛋白 C、蛋白 S、D-二聚体、标准凝血试验和血栓弹力图测定。使用多变量线性回归测试估计的肾小球滤过率（eGFR）和止血生物标志物之间的相关性。

结果：慢性肾病患者 vWF: Ag、vWF: RCo、纤维蛋白原、FVII、FVIII 和 D-二聚体的调整和未调整水平显著高于健康对照组，并随着慢性肾病的进展而升高。然而，在调整基线差异后，慢性肾病患者和健康对照组之间的血小板聚集和血栓弹力图参数没有显著差异。在相关分析

中, vWF: Ag、vWF: RCo 和 FVIII 与表皮生长因子受体呈负相关 ($r = -0.359, p < 0.001$; $r = -0.391, p < 0.001$; $r = -0.327, p < 0.001$)。在 1 年的随访中, CKD 5 期患者发生了一次心血管事件, 而 CKD 3、4 期患者和对照组未发生血栓栓塞事件。

结论: 慢性肾脏病患者的特点是内皮功能障碍和凝血功能增强, 尤其是 FVIII 活性。异常的止血特征可能导致血栓形成事件的风险升高, 但仍需要进一步的大样本长期研究, 以更精确地确定促凝血因子升高与临床结果之间的关系。



3. Shi Z, Zheng WC, Fu XL, Fang XW, Xia PS, Yuan WJ. Hypercoagulation on Thromboelastography Predicts Early Neurological Deterioration in Patients with Acute Ischemic Stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2018;46(3-4):125-131.

摘要

背景: 血栓弹力图 (TEG) 提供了凝血功能的综合测量, 并已被报道为预测心血管疾病患者临床结局的有用工具。我们旨在研究入院时应用 TEG 预测急性缺血性卒中患者早期神经功能恶化及其与缺血性病演变变的潜在相关性。

方法: 在 2016 年 1 月 1 日至 2017 年 9 月 31 日期间连续入院的患者中, 在卒中发作后 24 小时内出现轻度和中度急性缺血性卒中 (国立卫生研究院卒中量表评分 ≤ 14) 的患者被识别并纳入本研究。入院第一天进行 TEG 检测。终点被定义为入院后 72 小时内 NIHSS 子项增加 ≥ 1 或出现新症状。根据是否出现终点, 对人口统计学、实验室检测结果和 TEG 值进行比较。然后建立多元逻辑回归模型, 研究 TEG 对终点的预测能力。然后受试者工作特征曲线 (ROC), 以评估最佳截止值。

结果: 在 246 名符合条件的患者中 (平均年龄 65.3 ± 12.9 岁, 73.6% 为男性), 有 72 名 (29.3%) 患者确诊为终末期肾病。患有终末期肾病的患者对应于更高比例的女性、更普遍的糖尿病史、更高的基线 NIHSS 评分、更高的血清高敏 C 反应蛋白 (hsCRP) 水平和显著更短的 TEG-R 时间 (4.0 ± 1.0 vs. 4.7 ± 1.2 分钟, $p < 0.001$)。在按年龄分层的进一步比较中, 发现年龄越小的女性和年龄越大的女性之间有显著的趋势, 并且在随访磁共振成像中更有可能表现出扩散加权成像的进展。在对女性、基线 NIHSS 评分、糖尿病和 hsCRP 进行调整后, R 时间的下限 ($R \leq 3.8$ 分钟) 与终点密切相关 (OR: 3.556, 95% 可信区: 1.165 ~ 10.856, $p < 0.001$)。ROC 分析表明, $R \leq 3.45$ min 对终点的预测值最好, 敏感性为 87.9%, 特异性为 40.3%。

结论: 急性缺血性卒中患者入院时的休息时间减少与 3 天内的终点相关。

4. Rusak T, Misztal T, Rusak M, Branska-Januszewska J, Tomasiak M. Involvement of hyperglycemia in the development of platelet procoagulant response: the role of aldose reductase and platelet swelling. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2017 Sep;28(6):443-451.

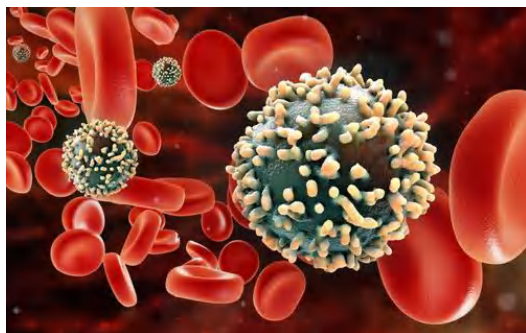
摘要

背景: 平均血小板体积 (MPV) 的增加已被证明与血小板反应性的增加有关。在糖尿病患者中, 建议增加 MPV 以增加血栓并发症的风险。因此, 本研究的目的是研究在高血糖条件下, 醛糖还原酶 (AR) 介导的山梨醇形成和相关的细胞体积增加, 是否会导致血小板过度活化。

方法: 血小板取自 30 名健康志愿者和 13 名糖尿病患者。我们评估了血小板大小的变化、它们的反应性 (通过聚集和分泌测量) 以及葡萄糖引起的山梨醇含量。测量促凝血活性和血栓弹力图, 以评估高血糖如何影响凝血。

结果: 我们发现, 将血小板与葡萄糖 (> 10 毫摩尔/升) 孵育会导致 MPV 增加、胶原诱导的血小板聚集、分泌和促凝血反应增强 (通过血小板依赖性凝血酶生成和磷脂酰丝氨酸表达来测量)。葡萄糖处理的血小板具有较高的山梨醇含量, 并显示出增强的微管蛋白聚合。所有上述现象在阻断肾上腺素受体或长春新碱 (微管破坏

剂)后均有所减少。血栓弹力图测量表明高血糖与凝血时间减少和 α 角增加(反映血小板活化)有关。加入山梨醇(AR抑制剂)或长春新碱归一化R时间和 α 角。高血糖状态可能通过激活多元醇途径、增强微管蛋白聚合并伴随血小板体积的增加而加速血小板相关凝血酶的产生。



5. Yürekli BP, Özcebe OI, Kirazlı S, Gürlek A. Global assessment of the coagulation status in type 2 diabetes mellitus using rotation thromboelastography. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2006 Oct; 17(7): 545-549.

摘要

背景：通过临床和流行病学的观察，提出了2型糖尿病中促凝状态的概念。本研究旨在利用旋转血栓弹性检测(ROTEM)来确定2型糖尿病患者的凝血状态，该方法可测量交互式动态凝血过程。

方法：招募了51名(30名女性，21名男性)2型糖尿病患者(平均年龄56.1岁)和40名年龄匹配、性别匹配和体重指数匹配的健康个体。糖尿病组中有27例出现糖尿病血管并发症。使用不同激活剂的ROTEM对凝血级联的内源性和外源性途径(内源性检测TEM-INTEM、外源性检测TEM-EXTEM、FIBTEM)进行检测，测量凝血时间(CT)、凝块形成时间(CFT)、 α 角(α)和最大凝块硬度(MCF)。

结果：两组间凝血酶原时间、部分凝血活酶时间、凝血酶时间、纤维蛋白原和血小板计数无显著差异。糖尿病组的INTEM-CT和INTEM-CFT及EXTEM-MCF均显著高于对照组(p 分别为0.012、0.007和0.029)。糖尿病组的INTEM- α 显著低于对照组($p=0.001$)。所有其他参数，包括INTEM-MCF、EXTEM-CT、EXTEM-CFT、EXTEM- α 、FIBTEM-CT、FIBTEM-CFT、FIBTEM-MCF和FIBTEM- α ，在两组之间相似。

结论：考虑到这些数据，我们的结论是，2型糖尿病的凝血级联的外在途径存在微妙的激活，同时凝血级联的内在途径也在减少。导致这些变化的确切潜在机制及其对糖尿病并发症的影响仍有待确定。

6. Habizal NH, Abdul Halim S, Bhaskar S, Wan Bebakar WM, Abdullah JM. Prevalence of aspirin resistance in diabetic patients and its associated factors. *Malays J Med Sci*. 2015 Jan-Feb;22(1):50-7.

摘要

背景：阿司匹林抵抗已经成为预防心血管疾病和中风的主要难题。有许多因素与阿司匹林抵抗有关。在这些因素中，糖尿病的炎症过程和血糖控制与阿司匹林抵抗显著相关。我们的研究评估了阿司匹林抵抗的患病率及其相关因素。

方法：这是一项横断面的干预性研究，于2012年10月至11月在马来西亚大学附属医院(HUSM)实施。69名服用阿司匹林的糖尿病患者被纳入研究。测定这些患者的糖化血红蛋白(HbA1c)和C反应蛋白(CRP)水平。血栓弹力图(TEG)检测由训练有素的技术人员使用标准方法使用TEG机器进行测量。对获得的变量进行阿司匹林抵抗患病率、HbA1c、CRP和TEG水平分析。卡方检验(和费希尔精确检验，如适用)用于评估阿司匹林抵抗与血糖控制(HbA1c)和炎症标志物(CRP)之间的关系。

结果：阿司匹林抵抗患病率为17.4%(95%CI: 9.3 ~ 28.4)。血糖控制(HbA1c)和炎症标志物(CRP)与阿司匹林抵抗无关。阿司匹林抵抗在我们的研究人群中很普遍，与其他研究相当。阿司匹林抵抗组的平均HbA1c为8.9%，而阿司匹林敏感组的平均HbA1c为8.6%。

结论：两组间糖化血红蛋白无明显差异。CRP水平与阿司匹林抵抗之间没有显著相关性。

7. Wang X, Shi A, Huang J, Chen Y, Xue W, Zhang J. Assessment of hypercoagulability using thromboelastography predicts advanced status in renal cell carcinoma. *J Clin Lab Anal*. 2020 Jan;34(1):e23017. doi: 10.1002/jcla.23017. Epub 2019 Aug 22.

摘要

背景：血栓弹力图（TEG）已被确立为评估整个凝血过程的敏感方法。本研究的目的是评估 TEG 对肾脏肿块患者高凝状态的诊断意义。

方法：将 478 例经组织病理学检查确诊为肾肿瘤的患者分为三组。A 组：良性肾肿瘤 79 例；B 组：317 例肾细胞癌（RCC、Fuhrman I 和 II 级）；C 组：82 例高危肾细胞癌（Fuhrman III 和 IV 级）。根据 TMN 分类对恶性肾肿瘤患者进行亚组分析。回顾临床资料、全血 TEG 和常规凝血试验。

结果：亚组之间在常规凝血试验方面没有统计学显著差异。C 组根据 TEG 参数标记高凝状态。升高的血小板和纤维蛋白原与肾肿瘤的高凝状态有关。纤维蛋白原与毫安值呈正相关（ $r = 0.663$, $p < 0.05$ ）。肿瘤病理分期也与 TEG 参数相关。

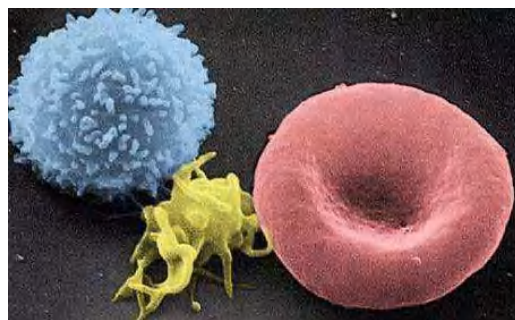
结论：晚期肾癌患者存在高凝状态，可通过 TEG 进行鉴别。MA 值可作为检测高等级肾细胞癌的潜在诊断指标。

8. Francis JL, Francis DA, Gunathilagan GJ. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thromb Res.* 1994 May 15;74(4):335-46.

摘要

癌症患者血栓形成和异常止血的发生率增加，这可以通过复杂的实验室测试来检测。这种高灵敏度检测中的异常是否与出血或血栓形成临床相关尚不清楚。血栓弹力图（TEG）和 Sonoclot 分析仪可评估全血的凝血过程，因此可能比单独的止血成分检测更具有生理意义。从健康志愿者和患有乳腺癌、结肠直肠癌或良性疾病的患者中收集血液，并在 TEG 和 Sonoclot 分析仪中进行测试。将癌症组的结果与适当性别匹配的对照组进行比较。结直肠癌 TEG 参数 R（ $p < 0.02$ ）、 α （ $p < 0.05$ ）和 MA（ $p < 0.001$ ）异常；高达 8/17（47%）的患者被评估为高凝状态。乳腺癌中 R（ $p < 0.05$ ）、 α （ $p = 0.05$ ）和 MA（ $p < 0.001$ ）异常；2/21（9%）患者有异常结果。在 Sonoclot 分析仪中，11/17（64%）结直肠癌患者凝块率显著增加（ $p < 0.001$ ），而 2/17 患者的 SonACT 缩短（ $p = 0.05$ ）。4/21（19%）乳腺癌患者凝块率显著增加（ $p < 0.001$ ），SonACT 缩短（ $p = 0.05$ ）。血小板和纤维蛋白原水平通常正常，只有一名

患者有血栓形成的临床证据。良性结肠或乳腺疾病患者的凝血功能无明显变化。总之，通过这两种技术在高比例的乳腺癌和结肠直肠癌患者中检测到高凝状态。TEG 和声凝块的凝块率显著相关，但后者在更大比例的癌症患者中是异常的。



9. Zhou Y, Guo Y, Cui Q, Dong Y, Cai X, Zhang Z, Wu X, Yi K, Zhang M. Application of Thromboelastography to Predict Lung Cancer Stage. *Technol Cancer Res Treat.*

摘要

目的：肺癌常伴有高凝状态。血栓弹力图提供了全血中凝块形成的综合信息。这项研究探讨了血栓弹力图和肺癌之间的可能关系。

方法：根据肿瘤、淋巴结和转移（TNM）分类系统对肺癌进行分期。比较不同疾病阶段的血栓弹力图参数。血栓弹力图对分期预测的价值由受试者操作特征曲线分析下的面积决定。

结果：共纳入 182 例肺癌患者。血栓弹力图参数，包括动力学时间、 α 角和最大振幅，在转移性和局限性肺癌患者之间有显著差异（ $p < 0.05$ ）。与 III 期和 IV 期肿瘤相比，I 期和 II 期肿瘤的动力学时间显著缩短，最大振幅显著增加（ $p < 0.05$ ）。TNM 期与动力学时间呈显著负相关（ $r = -0.186$ ），与 α 角（ $r = 0.151$ ）和最大振幅（ $r = 0.251$ ）呈显著正相关（均 $p < 0.05$ ）。I 期癌症患者动力学时间曲线下面积为 0.637（ $p < 0.05$ ），II 期大于 0.623（ $p < 0.05$ ）。III 期和 IV 期癌的最大振幅曲线下面积分别为 0.650 和 0.605（均 $p < 0.05$ ）。与整个肺癌人群相比，肺癌患者的血栓弹力图参数与 TNM 分期的关系更为密切。

结论：本研究确定了血栓弹力图参数对肺癌患者肿瘤分期的诊断价值。血栓弹力图可作为肺癌严重程度的独立预测参数。

10. Stravitz RT. Potential applications of thromboelastography in patients with acute and chronic liver disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*. 2012 Aug; 8(8):513-20.

摘要

根据标准止血试验的异常结果，急性和慢性肝病患者长期以来被认为具有出血倾向。然而，最近的研究表明，肝病患者的止血处于再平衡状态，其中促止血驱动因素的缺陷通过抗凝血驱动因素的相应变化来补偿。标准的止血分析不能评估这种潜在的再平衡状态，因为它们只评估凝块形成的成分，因此可能提供关于出血风险的误导性信息，可能导致临床医生施用不必要的甚至有害的促止血因子。血栓弹力图（TEG）是一种商业上可获得的快速床旁检测方法，可评估全血中的凝块形成，包括血浆和细胞成分。对肝硬化和急性肝衰竭患者使用 TEG 的研究表明，许多患者存在再平衡止血，即使存在血小板减少症和凝血酶原时间/国际标准化比率升高。TEG 还被用于研究再平衡止血的机制和肝病特定并发症的发病机制，如静脉曲张再出血和感染。最后，TEG 已被广泛用于指导肝移植过程中的因子补充和纤溶治疗。目前的临床综述将总结 TEG 在肝病患者中的潜在应用。

11. Suidan GL, Singh PK, Patel-Hett S, Chen ZL, Volfson D, Yamamoto-Imoto H, Norris EH, Bell RD, Strickland S. Abnormal clotting of the intrinsic/contact pathway in Alzheimer disease patients is related to cognitive ability. *Blood Adv*. 2018 May 8;2(9):954-963.

摘要

阿尔茨海默病（AD）是一种以细胞外 β 淀粉样蛋白沉积为特征的神经退行性疾病。虽然 AD 有外周炎症和脑血管病理的报道，但该领域缺乏血浆生物标志物。因为接触系统是在患者血浆中触发的，我们假设止凝血的改变可能是阿尔茨海默病的一种新的生物标志物。在这里，我们评估了阿尔茨海默病患者和年龄匹配的对照组血浆中的凝血特征。利用临床相关分析、血栓弹力图和活化部分凝血活酶时间，我们发现阿尔茨海默病患者血浆中的凝块形成和形成率受损。这些凝血终点与脑脊液神经丝光水平和认知相关，在年轻的阿尔茨海默病患者中更为明显。表达人淀粉样前体蛋白（APP）的 AD 小鼠血浆的离体内在凝血也以年龄依赖的方式延迟，这表明这种表型与淀粉样 β 蛋白的母体蛋白 APP 有关。对人

血浆中凝血因子的进一步分析表明，阿尔茨海默病血浆中因子 XII 和 XI 的内源性抑制剂导致了这种延迟凝血。这些数据共同表明，年轻 AD 患者的凝血延迟是一种新的生物标志物，旨在纠正这种表型的疗法可能对该患者群体有益。需要在更多 AD 患者队列中进行后续研究，以进一步评估这些发现。



12. Liu C, Guan Z, Xu Q, et al. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients[J]. *Medicine*, 2016, 95(24):e3934.

摘要

背景：骨折在老年人中很常见，快速评估凝血状态很重要。血栓弹力图（TEG）试验可以给出一系列凝血参数，在临床上得到广泛应用。在这项研究中，我们观察了 60 岁以上的骨折患者，并将他们的 TEG 结果与健康对照组进行了比较。由于将 TEG 评估与常规凝血试验进行比较的研究很少，我们旨在阐明 TEG 值与常规凝血试验给出的值之间的关系。

方法：40 名 60 岁以上的骨折患者（27 名股骨和 13 名肱骨）被纳入研究。骨折后 4 小时内，通过手术前 TEG 评估其凝血状态的变化。与对照组相比，分析 TEG 参数的变化。还获得了患者的常规凝血试验结果，包括活化部分凝血活酶时间（APTT）、国际标准化比值（INR）、纤维蛋白原和血小板，并用 TEG 参数进行了相关性分析，测量了凝血级联的类似方面。此外，还分析了 TEG 参数检测纤维蛋白原水平升高的敏感性和特异性。

结果：老年骨折患者的凝血时间和反应时间均低于对照组。与对照组相比， α 、MA 和 CI 均有所升高，表明处于高凝状态。相关分析表明，纤维蛋白原与纤维蛋白原/角度、血小板与纤维蛋白原、APTT 与纤维蛋白原呈显著正相关。纤维蛋白原与 K 呈显著负相关。此外，K 时

间对检测纤维蛋白原浓度升高的敏感性和特异性优于 α 角和 MA 值。

结论：老年骨折患者往往处于高凝状态，这可以通过 TEG 试验得到有效反映。TEG 参数与相应的常规试验存在相关性。K 值可以更好地预测老年骨折患者纤维蛋白原水平的升高。



13. Mador B , Nascimento B , Hollands S , et al. Blood transfusion and coagulopathy in geriatric trauma patients[J]. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 2017, 25(1): 33.

摘要

背景：创伤复苏经历了范式转变，新的重点是早期使用血液制品和增加血浆和血小板的比例。然而，尚不清楚这一策略是如何应用的，也不清楚它在老年人口中的效果如何。这项研究的目的是确定老年人输血实践和创伤凝血病的差异。

方法：在一级创伤中心前瞻性收集所有符合创伤激活标准的连续患者的数据。数据字段包括患者人口统计、并发症、损伤和复苏数据、实验室值、血栓弹力图（TEG）结果和结果测量。老年患者被定义为 55 岁及以上的患者。对接受血液制品输血的患者完成倾向评分匹配分析。患者按性别、机制、损伤严重程度评分（ISS）、头部损伤和受伤时间进行匹配。

结果：共纳入 628 例患者，其中 142 例（23%）为老年人。老年患者更有可能是女性（41% vs. 24%），遭受钝性外伤（96% vs. 80%），ISS 评分较高（平均 25.4 分 vs. 21.6 分）和死亡率（19% vs. 8%）。老年患者接受输血的可能性明显更高（42% vs. 30%），专门针对红细胞和血浆。倾向匹配分析没有导致红细胞输注或死亡率的差异。尽管匹配的队列之间有广泛的相似性，但通过

TEG 测量的创伤凝血障碍在老年人中不太常见。

讨论：我们的结果表明，老年创伤患者入院时更有可能接受血液制品，尽管这可能是由于分流不足。结果还表明，老年人群中抗凝剂和抗血小板药物使用的增加部分影响了对创伤性损伤的凝血反应的改变。

结论：目前尚不清楚创伤性急性凝血病是否等同于老年患者，因此需要进一步研究。

14. Dias, João D, Sauaia A , Achneck H E , et al. Thromboelastography-guided therapy improves patient blood management and certain clinical outcomes in elective cardiac and liver surgery and emergency resuscitation: A systematic review and analysis[J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2019.

摘要

背景：血栓弹力图（TEG）是一个床旁护理系统，旨在实时监控和分析整个凝血过程。TEG 导向疗法已被证明在各种外科手术中价值。

目标：对已发表的临床试验进行分析，以评估 TEG 导向输血在围手术期出血管理中对患者预后的影响。

患者/方法：我们在 MEDLINE（PubMed）和 EMBASE 上搜索了报道在围手术期使用 TEG 与对照进行研究的原始文章，以纳入本系统综述。我们在两个选择性手术环境（心脏手术和肝脏手术）中确定了九个合格的随机对照试验，但在急诊环境中只有一个 RCT 试验。

结果：在择期手术研究荟萃分析中，与对照组相比，TEG 引导输血可降低血小板（ $p = 0.004$ ）、血浆（ $p < 0.001$ ）和红细胞输注（ $p = 0.14$ ）、手术室住院时间（LoS）（ $p = 0.005$ ）、重症监护病房 LoS（ $p = 0.04$ ）和出血率（ $p = 0.002$ ）。虽然血液制品的使用减少了，但 TEG 组和对照组的死亡率仍然相当。在紧急情况评估中，RCT 报告 TEG 组的死亡率低于对照组（ $p = 0.049$ ）。此外，与对照组相比，TEG 组血小板和血浆输注显著减少（ p 分别为 0.04 和 0.02），无呼吸机天数增加（ $p = 0.10$ ）。

结论：该系统综述和分析表明，TEG 引导的止血治疗可以加强血液制品管理，改善关键患者的预后，包括 LoS、出血率和死亡率。



15. Luo C, Hu H, Gong J, et al. The Value of Thromboelastography in the Diagnosis of Sepsis-Induced Coagulopathy [J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2020, 26(1):1.

摘要

背景：血栓弹力图（TEG）经常用于监测脓毒症患者的凝血系统异常。然而，目前尚不清楚 TEG 参数是否与脓毒症诱导的凝血病（SIC）有关。因此，我们旨在评估 TEG 对 SIC 的诊断价值。

方法：回顾性地分析了 2016 年 1 月至 2016 年 12 月接受 TEG 的患者的医疗记录。将患者分为脓毒症组和非脓毒症组。比较患者基线特征和凝血功能指标。采用收件人操作特征曲线分析来确定 SIC 的预测因素。

结果：共纳入 167 例患者，其中 84 例为脓毒症。脓毒症组血栓形成速度（K）明显高于非脓毒症组（ $p < 0.001$ ），最大振幅（MA）和 α 角显著低于非脓毒症组（ $p < 0.001$ ）。脓毒症患者的脓毒症相关器官功能衰竭评估评分高于非脓毒症患者（ $p < 0.001$ ）。诊断 SIC 的 K 值的曲线下面积为 0.910。排除 SIC 的 α 角和 MA 的曲线下面积分别为 0.895 和 0.882。因此，TEG 参数对 SIC 具有良好的诊断价值。

16. Sugawara J, Hayashi K, Kurachi S, Tanaka T, Yokoi T, Kurachi K. Age-related effects of regular physical activity on hemostatic factors in men. *J Thromb Thrombolysis*. 2008 Dec;26(3):203-10.

摘要

背景：与年龄有关的血液凝固和纤维蛋白溶解因子的变化与血栓事件的风险增加有关。本研究的目的是评估年龄、经常性的有氧运动和排异对男性血液凝固和纤维蛋

白溶解因子的影响。

方法：首先，对 41 名久坐不动的男性和 42 名身体活跃男性（20 ~ 64 岁）进行凝血和纤维蛋白溶解因子的血浆水平分析。然后对 12 名久坐的男性进行 16 周的有氧运动训练，随后进行 2 周的排异训练。他们在休息时采集的血样检测凝血酶、凝血因子（F）V、VII、VIII、IX、X、XI 和 XIII、抗凝血酶 III、蛋白 C 和凝血酶原的活性水平，以及纤维蛋白原、凝血酶原片段 1 + 2（F1 + 2）、FIX、蛋白 C、组织型凝血酶原激活物（tPA）、凝血酶原激活物抑制剂 1（PAI-1）和 tPA/PAI-1 复合物的抗原水平。

结果：大多数凝血因子的血浆水平，特别是纤维蛋白原和 FIX 抗原以及 FXIII 的活性，在久坐的男性中随着年龄的增长而显著增加，而在身体活跃的男性中这种趋势消失了。通过运动训练，除凝血酶和 FIX 外，大多数血液凝固因子的血浆抗原和/或活性水平下降。然而，这些训练效应在脱训后消失，在某些情况下甚至回升到比训练前更高的水平。tPA、PAI-1 和 tPA/PAI-1 复合物的血浆抗原水平随着训练的进程而降低，甚至在脱训后仍保持较低水平。

结论：定期的有氧运动对止血因子的表达有复杂的影响，总体上有利于止血平衡，减少血栓形成，部分抵消了年龄的影响。

17. Chakrabarti R, Brozovic M, North WR, Stirling Y, Meade TW. Effects of age on fibrinolytic activity and factors V, VII and VIII. *Proc R Soc Med*. 1975 Apr;68(4):267-8.

摘要

我们对年龄与血栓和止血机制的各种成分之间的关系特别感兴趣，这源于对动脉疾病的前瞻性研究（Meade, 1973 年），在这项研究中，我们试图通过引入对纤维蛋白溶解和血小板活性以及凝血因子的直接测量来改善对临床动脉疾病的个体预测。如果纤维蛋白溶解活性是以后临床动脉疾病的决定因素，那么随着年龄的增长，它将会减少；根据同样的假设，凝血因子可能会增加。另一方面，年龄的增长可能会导致相关蛋白的细胞制造功能逐渐受损。对于纤维蛋白溶解活性来说，净效应将取决于激活剂和抑制剂之间的平衡。对于凝血因子来说，净影响将取决于产生的总量以及激活的难易程度。本临时报告提供了关于纤维蛋白溶解活性和凝血因子 V、VII

和 VIII 与年龄关系的横断面数据信息。这些数据涉及 316 名男子和 104 名未服用口服避孕药的妇女；所有 420 人都是一家大型食品制造公司的伦敦雇员。

18. Boldt J, Haisch G, Kumle B, Brosch C, Lehmann A, Werling C. Does coagulation differ between elderly and younger patients undergoing cardiac surgery? *Intensive Care Med.* 2002 Apr;28(4):466-71.

摘要

目的：多方面的改进使得心脏手术在越来越老的人群中得以进行。目前仍不清楚老年患者和年轻患者的围手术期止血是否存在差异。

对象：21 名 80 岁以上的连续患者和 21 名 60 岁以下的连续患者首次接受选择性主动脉搭桥术。

方法：使用不同的激活剂 [内在 TEG (InTEG)；外在 TEG (ExTEG)；纤维蛋白原 TEG (fibTEG)] 进行修改后的血栓弹力图 (TEG)，测量凝血时间 [CT = 反应时间 (r)]、血栓形成时间 [CFT = 凝血时间 (k)] 和最大血栓牢固度 [MCF = 最大振幅 (MA)]。测量在手术前、手术结束时和手术后 5 小时在重症监护室 (ICU) 以及术后第 1 天 (POD) 上午进行。老年人的失血量略高于年轻患者。大多数 TEG 数据在基线时老年患者和年轻患者之间已经有显著差异，表明老年患者在手术前凝血功能改变 (低凝性)。手术后和 ICU 期间，老年患者的 TEG 变化与年轻患者相似 (如 InTEG-CT: 从 183 ± 21 到 239 ± 28 秒与从 146 ± 15 到 186 ± 26 秒)。在第 1 次 POD 时，大多数 TEG 数据已几乎恢复到基线值，然而，它们在老年和年轻患者之间仍然存在差异。

结论：老年心脏手术患者已出现中度心肌梗死。老年心脏手术患者在手术前已经出现了中度的凝血功能改变。因此老年患者在 ICU 上可能存在术后出现止血改变的风险。老年患者凝血功能受损的具体原因还有待确定。

19. Zheng Q, Fu S, Chen D, Li X, Li Y, Li Y, Yu J, Gong M, Bai J. Predicting hemorrhage and obstruction in the elderly population using thromboelastographic indices. *Clin Interv Aging.* 2013;8: 1405-12.

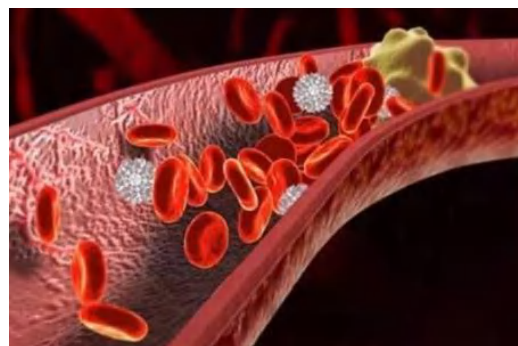
摘要

背景：受血栓弹力图 (TEG) 检查的 65 岁及以上无血

液系统疾病的患者。在招募时收集了详细的信息，包括他们的 TEG 检查结果。然后在门诊和住院期间对受试者进行随访。主要测量结果是出血和血管阻塞。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 比较 4 个 TEG 指数：反应时间 (R)、血栓形成时间 (K)、最大振幅 (MA)、 α 角 (ANGLE) 及其组合对预测出血和血管阻塞的预测价值。最大约登指数用于估计最佳截止值。ROC 曲线下的面积被用来估计总体预测准确率。

结果：共有 403 名老年患者被纳入评估范围。共有 403 名老年患者符合纳入标准并被纳入。男性 373 例，女性 30 例，平均年龄 83.0 ± 7.3 岁，范围 65 ~ 103 岁。在 2 年的随访中，25 名 (6.2%) 患者发生出血，78 名 (19.4%) 患者发生血管阻塞。目前推荐的 TEG 截止值对血管阻塞的预测性较差，对出血的预测性适中。根据最大约登指数预测血管阻塞 TEG 指数的最佳截止值为：R = 7, K = 1.5, MA = 63.5, $\alpha = 67.1$ 。四者的组合显示出最佳的预测价值 (ROC 曲线下面积为 0.60, 敏感性为 85.9%, 特异性为 34.7%)。预测出血的最佳分界值为：R = 7.8, K = 2.3, MA = 50.5, $\alpha = 53.7$ 。R 和 MA 的组合也最能预测出血 (ROC 曲线下面积 0.66, 灵敏度 60%, 特异度 71.7%)。

结论：目前采用的 TEG 指数截止值对老年人群的出血和梗阻的预测性分别较差和适度。通过 ROC 曲线分析确定的最佳截止值可提高对血管阻塞和出血的预测能力。



20. Quigley RL, Fried DW, Pym J, Highbloom RY. Off-pump coronary artery bypass surgery may produce a hypercoagulable patient. *Heart Surg Forum.* 2003;6(2):94-8.

摘要

背景：传统开胸手术后血栓栓塞事件的发生率在临床上并不显著。然而，对于不需要进行心肺分流术 (CPB)

的心脏手术，自发性血管内血栓的发生率可能与普通手术后遇到的情况相似。使这一风险更加复杂的是，许多泵外冠状动脉旁路（OPCAB）手术的病例都是为有多种合并症的老年患者保留的。迄今为止，评估 OPCAB 患者凝血状况的少数研究仅限于手术后的 24 小时内。

方法：我们前瞻性地研究了 17 名 OPCAB 和 6 名泵上患者，在 4 天内（住院过程）每天进行血栓弹力图检查。计算了患者的凝血指数（CI）（反映 R 和 K 时间、 α 角度和最大振幅 MA），患者作为自己的对照。

结果：OPCAB 患者表现出 3 天后的凝血指数。OPCAB 患者术后 3 天的凝血指数与基线相比增加了 17%。具体来说，CI 一致显示角和 MA 的升高，这两者反映了纤维蛋白原和血小板活性的增加。另一方面，术后 3 天，CPB 组的 CI 紧紧围绕各自的基线 CI 值，从术后立即显著下降中恢复过来。

结论：根据血栓弹力图，OPCAB 患者在术后第一天以后就存在高凝状态，这一发现表明，针对纤维蛋白原和血小板活性的预防性术后抗凝治疗可能适用于这些患者。



21. Sucker C, Tharra K, Litmathe J, Scharf RE, Zotz RB. Rotation thromboelastography (ROTEM) parameters are influenced by age, gender, and oral contraception. *Perfusion*. 2011 Jul;26(4):334-40.

摘要

旋转血栓弹力图（ROTEM）是一种筛查方法，可以快速

检测血浆和血小板相关的止血异常。为了更有效地使用这一程序，需要根据性别、年龄和口服避孕药来确定参考值。在这项研究中，五组健康受试者在激活凝血的外在或内在途径，或单独再凝血时，用 ROTEM 进行检查。这些队列包括 45 岁以下和 45 岁以上的男性受试者，45 岁以下的女性受试者有或没有口服避孕药，45 岁以上的女性受试者没有激素替代治疗。观察到性别、年龄和口服避孕药对 ROTEM 确定的参数有显著影响。因此，当 ROTEM 用于筛查明显的止血异常时，需要根据年龄、性别和口服避孕药进行调整。

22. Sun JB, Bian MH, Zhong T, Lu YY, Zhu BQ, Wen HQ, Hu HL. Reference values for kaolin-activated thromboelastography in volunteers of Anhui Province in China. *J Clin Lab Anal*. 2017 Nov;31(6): e22128.

摘要

背景：在中国，利用血栓弹力图（TEG）对中国人群凝血状态进行评估的报道较少，本研究旨在为中国志愿者建立高岭土活性 TEG 的可靠参考值。

方法：本研究共招募了 1681 名中国成年个体。参考个体按性别和年龄分层，在严格的质量控制基础上测定 TEG 值。采用非参数统计方法确定 95% 的参考值。

结果：与性别相关的 95% 参考值为：反应时间（R）：4.2 ~ 8.7 分钟；凝血时间（K）：1.2 ~ 3.2 分钟； α 角（ α ）：47.0° ~ 72.3°；最大振幅（MA）：49.1 ~ 70.5 mm，男性为 R：3.7 ~ 9.0 分钟；K：1.0 ~ 3.2 分钟； α ：48.4° ~ 74.4°；女性 MA：46.8 ~ 72.4 mm。另外，TEG 参数显示女性组和老年组的高凝状态相对较多。

结论：本研究建立了中国目标人群中高岭土活性 TEG 的参考值，可为临床和实验室研究提供参考。

23. Tomescu D, Popescu M. Emergency Surgery in a Critically Ill Patient with Major Drug-Induced Bleeding and Severe Ischaemic Heart Failure. *J Crit Care Med (Targu Mures)*. 2017 Feb 18; 3(1): 34-38.

摘要

背景：抗凝血剂过量的情况经常发生在老年人群中，尤其是在医疗服务匮乏的偏远地区。当需要急诊手术时，这类患者给麻醉带来重大挑战。

病例介绍：我们描述了一位因急性腹痛而被送入外科病房的老年患者，近期因急性心肌梗塞行支架手术而正在接受双重抗血小板治疗和醋硝香豆素。实验室检查显示抗凝剂严重过量，INR 无法凝固。决定同时使用光透射聚集仪（LTA）进行血小板功能检测和血栓弹力图检查来辅助围手术期止血管理，以防止严重出血和支架血栓形成。术中发现腹腔积血、肝脏肿大和肠系膜梗塞。术中失血极少，没有使用血液制品。术后病程平稳，未出现血栓性或出血性并发症，患者术后第 2 天从麻醉后监护室出院。

结论：通过目标引导下使用促凝剂和抗凝剂，聚能仪和血栓弹力图仪的使用有助于评估和管理高危患者的止血情况。



24. Li X, Fan L, Cao J, Wang Q, Liu L, Hu G, Hu Y, Wang Y, Wu R. [Prevalence of laboratory aspirin resistance in 431 old patients]. *Zhong Nan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2012 Apr;37(4):338-42. Chinese.

摘要

目的：评价实验室诊断阿司匹林耐药（AR）时光透射聚集（LTA）和血栓弹力图（TEG）的相关性和一致性，并确定 AR 在老年患者中的患病率。

方法：以北京市万寿路地区缺血性动脉血栓性疾病患者为研究对象。入选标准为年龄 ≥ 65 岁，接受过常规阿司匹林治疗（每日 75 ~ 100 mg）至少 4 周。在 LTA 检测的基础上，AR 的定义为与 AA（花生四烯酸）聚集 $\geq 20\%$ ，与 ADP（二磷酸腺苷）聚集 $\geq 70\%$ 。对阿司匹林敏感的为两项标准都符合。TEG 对 AR 的定义是通过 AA 诱导的抑制率 $\geq 50\%$ 。

结果：以 AA 为诱导剂的 LTA 有 13.69% 的阿司匹林耐

药率，以 ADP 为诱导剂的 LTA 有 30.16% 的阿司匹林耐药率，以 AA 为诱导剂的 TEG 有 23.67% 的阿司匹林耐药率。这些试验的结果显示出较差的一致性（Kappa < 0.4 ）。但是，通过以 AA 和 ADP 为诱导剂的 LTA 方法，AR 的发生率为 8.35%。通过 AA 诱导 LTA 和 AA 诱导 TEG 的方法，AR 的发生率为 8.82%。后两种方法的结果显示出良好的一致性（Kappa = 0.793）。

结论：本文所述的联合方法在 AR 的检测中具有良好的相关性和一致性，它们检测的结果代表了 AR 患病率的真实衡量标准。北京市万寿路地区老年患者 AR 的患病率约为 9%。

25. Fan L, Cao J, Liu L, Li X, Hu G, Hu Y, Zhu B. Frequency, risk factors, prognosis, and genetic polymorphism of the cyclooxygenase-1 gene for aspirin resistance in elderly Chinese patients with cardiovascular disease. *Gerontology*. 2013;59(2):122-31.

摘要

背景：心血管疾病（CVD）是全球老年患者死亡的重要原因，阿司匹林耐药在 CVD 中的报道很多。

目的：研究心血管疾病的发病率、危险因素、预后和遗传多态性。在 CVD 老年患者中，环氧酶-1（COX-1）基因的频率、危险因素、预后和阿司匹林耐药的遗传多态性尚未有报道。因此，我们进行了这项研究，以评估中国老年 CVD 患者中的这些关联。

方法：以中国老年心血管病患者为研究对象。入选了 431 名每天接受阿司匹林治疗（ ≥ 75 mg）1 个月的中国老年心血管病患者。以花生四烯酸（AA）为激活物，通过光透射聚集测定法（LTA）和血栓弹力图血小板图检测（TEG）测量血小板聚集情况。中位随访时间为 1.8 年。

结果：中位随访后，阿司匹林耐药患者与非耐药患者相比，LTA AA + TEG AA 的复合终点风险增加（23.7% vs. 9.2%， $p = 0.025$ ）。此外，Cox 比例危险回归模型显示，阿司匹林耐药和脑血管疾病与主要不良长期结局相关（阿司匹林耐药的 HR = 2.31，95%CI: 1.11 ~ 4.81， $p = 0.026$ ）。COX-1 rs1330344 的变异 G-等位基因（-1676 A/G）显著增加了 LTA AA + TEG AA 定义的阿司匹林抵抗的风险（OR = 1.82，95%CI: 1.13 ~ 2.92， $p = 0.01$ ）。

结论：由 LTA AA + TEG AA 评估的阿司匹林抵抗与中

国老年心血管病患者不良临床事件风险增加有关。
COX-1 rs1330344 的变异 G-等位基因与 LTA AA + TEG
AA 定义的阿司匹林抵抗显著相关。

26. Donkin R, Fung YL. Investigating Age Appropriate Coagulation Reference Intervals to Support Patient Blood Management in the Elderly: A Verification Study. *Ann Clin Lab Sci.* 2020 Jul;50(4):545-550.

摘要

参考区间对解释凝血结果至关重要。目前的区间范围没有年龄上限, 尽管有证据表明凝血功能随着年龄的增长而改变。本研究将年龄大于 60 岁的健康人的凝血结果与常规凝血检测和血栓弹力图 (TEG) 的成人参考区间进行比较, 以确定参考区间是否与老年人相关。来自年龄大于 60 岁的健康献血者的样本 (n = 30 名男性, n = 30 名女性) 进行了 TEG[®]6s、凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血酶时间 (APTT) 和纤维蛋白原含量测定 (FIB) 的检测。所有老年献血者 FIB 的结果都在成人参考区间内, 但女性的水平明显更高。所有的老年供体源性纤维蛋白原结果都在成人参考区间内, 但女性的水平明显较高, 一部分 TEG[®]6s 和 APTT 结果不在参考区间内。随着全球人口寿命的延长, 这些发现对老年人是否需要特定年龄的凝血参考区间提出了质疑。

27. Scarpelini S, Rhind S G, Nascimento B, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers[J]. *Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica.* [et al.], 2009, 42(12):1210-1217.

摘要

血栓弹力图 (TEG[®]) 可对凝血功能进行评估。它具有理想的创伤凝血测试的特点, 但并不常用, 部分原因是缺乏标准化技术和正常值。我们确定了我国人群的正常值, 并与制造商的正常值进行比较, 并评估了性别、年龄、血型 and 种族的影响。该技术使用柠檬酸化血样、高岭土进行检测, 并在 TEG 5000 设备上。志愿者接受了采访, 并排除了怀孕、服用抗凝剂或有出血性疾病的情况。分析的 TEG[®]参数为 R、K、 α 、MA、LY30 和凝血指数。所有超出制造商正常范围的志愿者都进行了

广泛的凝血调查。118 名健康志愿者 95% 的参考范围为: R: 3.8 ~ 9.8 分钟, K: 0.7 ~ 3.4 分钟, α : 47.8° ~ 77.7°, MA: 49.7 ~ 72.7 mm, LY30: -2.3% ~ 5.77%, 凝血指数: -5.1 ~ 3.6。大部分数值与厂家的数值有明显差异, 根据厂家参考范围应对 10 名志愿者诊断为凝血病, 然对这些志愿者进行补充调查后发现没有疾病 (特异性 81%)。健康女性的高凝性明显高于男性。衰老与高凝性无关, 东亚人种与高凝性无关。在我们的人群中, 制造商对枸橼酸血的正常值的特异性为 81%, 会错误地将 8.5% 的健康志愿者识别为凝血性。本研究支持制造商的建议, 即每个机构在采用 TEG[®]之前应确定自己的正常值, 这一程序可能不切实际。应考虑进行多机构研究, 为 TEG[®]建立广泛的标准值。

28. Türk SM, Cansu DÜ, Teke HÜ, Kaşifoğlu T, Meltem Akay O, Bilgin M, Korkmaz C. Can we predict thrombotic tendency in rheumatoid arthritis? A thromboelastographic analysis (with ROTEM). *Clin Rheumatol.* 2018 Sep;37(9):2341-2349.

摘要

类风湿关节炎 (RA) 患者动脉和静脉事件的发生率较高是公认的。我们在此的目的是通过使用旋转血栓弹力图仪 (ROTEM) 的方法来研究 RA 患者是否存在前血栓状态, 并证明疾病变量是否在此过程中发挥作用。本研究共连续纳入 85 例符合 2010 年 RA 分类标准的患者。研究中排除了一直使用抗凝血剂、抗凝血剂或非甾体抗炎药 (NSAIDs) 以及有动脉或静脉血栓栓塞病史的 RA 患者。测量他们的全血细胞计数 (CBC)、红细胞沉降率 (ESR)、C 反应蛋白 (CRP)、纤维蛋白原、D-二聚体和血脂谱, 计算 DAS-28 疾病活动评分, 并同步进行 ROTEM 分析, 以确定血栓形成的倾向性。在 ROTEM 参数中, 评估了凝血时间 (CT, s)、血栓形成时间 (CFT, s) 和最大血栓牢固度 (MCF)。与健康对照组相比, 具有较短的内在 (I) 或外在 (E) 途径的 CT 和/或 CFT 和/或较长的 MCF 被认为是“高凝性易感性”。85 名 RA 患者的平均年龄为 54.12 ± 13 岁, 77.6% 的患者为女性 (n = 66)。其中, 52.9% (n = 45) 的患者正在使用甲氨蝶呤 (MTX) $\pm$ 羟氯喹 (HCQ) $\pm$ 皮质类固醇 (CS), 43.5% (n = 37) 的患者正在使用抗肿瘤坏死因子 (TNF) $\pm$ MTX。64.7% 的患者 (n = 55) 正在使用类固醇。当根据 DAS-28 进行评估时, 在疾病活动度较高的患者中, 确定了较短的 I-CFT 和较大的 I-MCF (分别为 $p = 0.020$ 和 $p =$

0.033)。根据相关性分析,在疾病活动度较高的人群中,I-CFT 和 E-CFT 较短,I-MCF 和 E-MCF 较长,表明有较高的血栓形成倾向。利用线性回归,确定对 ROTEM 参数有主要影响的变量为 DAS-28、CRP 和血小板计数。作为文献中的第一个研究,我们发现无论使用何种药物,疾病激活是 RA 患者血栓状态最重要的危险因素。ROTEM 可以在临床实践中用于预测 RA 患者的血栓事件。

29. Korpálová B, Samoš M, Bolek T, Škorňová I, Kovář F, Kubisz P, Staško J, Mokán M. Role of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry in the Management of Cardiovascular Diseases. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2018 Nov;24(8):1199-1207.

摘要

通过粘弹性测定法和旋转血栓弹性测定法监测凝血情况,可以检测止血中细胞和血浆成分贡献。这些方法可能克服了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反复进行,因此可以提供这些时期凝血过程的动态图像。已有一些在心血管手术中使用这些方法的经验报道,但在评估血小板对抗血小板治疗的反应和评估长期接受达比加群治疗的患者的凝血过程中更频繁地使用这些检测是有前景的。本文回顾了血栓弹力图和血栓弹力测定法在心血管疾病治疗中的当前作用和未来前景。

30. Lim HY, O'Malley C, Donnan G, Nandurkar H, Ho P. A review of global coagulation assays - Is there a role in thrombosis risk prediction? *Thromb Res.* 2019 Jul;179:45-55.

摘要

正常的止血需要在出血时凝血的必要性与所有其他时间保持液相之间保持谨慎的平衡。破坏这种平衡会导致灾难性的后果,例如急性心肌梗塞和肺栓塞。然而,尽管近年来心血管医学的治疗取得了重大进展,但我们提供准确的心血管风险评估的能力仍未得到满足。常规凝血测试不能有效地止血,不能可靠地用于预测出血和血栓形成的风险。已经提出了诸如凝血弹性测试,凝血酶和血纤蛋白生成之类的整体凝血测定法作为止血功能的更好措施。这些测定法,尤其是粘弹性测定法,已越来越多地用于评估出血风险并指导创伤和大规模输血情况下

的血液制品置换。然而,这些测定法在血栓形成中的作用尚不明确,但鉴于凝血系统的复杂性,这些整体凝血测定法结合使用可在个体水平上更好地评估心血管和血栓形成的风险。因此,我们探讨了一些当前可用的全球凝血测定法的作用-粘弹性,凝血酶生成和纤维蛋白生成测试-并提供了这些测定法的当前证据的文献综述,特别是在静脉血栓栓塞和心血管疾病领域。

31. Randeria SN, Thomson GJA, Nell TA, Roberts T, Pretorius E. Inflammatory cytokines in type 2 diabetes mellitus as facilitators of hypercoagulation and abnormal clot formation. *Cardiovasc Diabetol.* 2019 Jun 4;18(1):72.

摘要

背景:2型糖尿病(T2DM)的全球负担以及该人群中存在心血管疾病的风险正在达到大流行水平。T2DM 的显著特征是慢性和全身性炎症,并伴有循环性和失调的炎症生物标记物的存在。这又与异常的血凝块形成有关。

方法:在这里,我们通过检查各种循环生物标记物,使用血栓弹力图(TEG),使用扫描电子显微镜(SEM)的血凝块超微结构和存在异常的炎症细胞因子谱,研究了异常凝血的相关性。

结果:我们的结果表明,跨越 TEG、细胞因子和脂质组的许多生物标志物在 T2DM 样品中严重失调。此外,与我们的健康样本相比,我们的 T2DM 样本的凝块曲线具有更高的高凝性,并且超微结构分析证实 T2DM 样本中的凝块结构杂乱无章。

结论:我们认为,T2DM 样本中循环分子失调可能部分与高凝状态和血管功能障碍有关。我们进一步提出,个性化方法在计划治疗方案并开始采用治疗方案后跟踪患者的健康状况时可能具有重要价值,寻找新颖的炎症和血管生物标志物可能至关重要。





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



老年创伤患者输血与凝血障碍

摘要

背景：创伤复苏已经经历了一个模式的转变，新的重点是早期血液制品使用和血浆和血小板比例的增加。然而，目前尚不清楚这一策略是如何实施的，也不清楚它在老年人中的有效性。本研究的目的是找出不同输血方式和老年人创伤后凝血功能的差异。

方法：前瞻性收集一级创伤中心所有符合创伤激活标准的患者的资料。收集的数据包括患者人口统计、共病、损伤和复苏数据、实验室值和血栓弹力图（TEG）的测量结果。老年患者定义为 55 岁及以上。对输血患者进行倾向评分配对分析。患者的性别、发病机制、损伤严重程度评分（ISS）、头部损伤和受伤时间进行匹配。

结果：共纳入 628 例患者，其中 142 例（23%）为老年人。老年患者更多的是女性（41% vs. 24%），遭受钝性创伤（96% vs. 80%），ISS 评分更高（平均 25.4 vs. 21.6），死亡率（19% vs. 8%）。老年患者更多接受输血（42% vs. 30%），特别是红细胞和血浆。倾向匹配分析发现在红细胞输注和死亡率方面没有差异。尽管在匹配的人群中有着广泛的相似性，但是 TEG 测量的外伤性凝血病在老年人中不太常见。

讨论：我们的研究表明，老年创伤患者在进入创伤中心时更可能接受血液制品，尽管这可能是由于分流不足。结果还表明，老年人群中抗凝血和抗血小板药物的使用增加部分影响了创伤后凝血反应的变化。

结论：目前尚不清楚外伤性急性凝血病在老年患者中是否具有等效性，值得进一步研究。

关键词：老年人；创伤；输血；凝血病；血栓弹力图

背景

创伤复苏在过去的十年里经历了一个模式的转变。在早期输血的优势已经被认识到，这改变了治疗急性损伤、活动性出血患者的方法^[1]。我们看到新鲜冷冻血浆（FFP）和血小板与填充红细胞（pRBC）的使用比率增加，以及制定特定的输血方案来治疗^[2-4]。尽管前瞻性数据创伤复苏的这些变化已经被广泛接受^[5]。但是关于这些新的输血策略如何影响创伤人群的特定亚群的数据更少，比如老年人。

输血方式的这种转变很大程度上是由对创伤凝血机制的理解的提高，以及发现多达四分之一的严重创伤患者将在到达医院时已经处于凝血障碍状态^[6,7]。这超出了经典的低体温、血液稀释和酸中毒的三联反应，涉及到内在机制，如组织因子和

活化蛋白 C 的加速和广泛激活^[6,7]。这导致级低凝状态和纤溶亢进，现在被认为是持续性出血和死亡率的独立预测因子^[8,9]。似乎直觉上，这种创伤凝血机制也会发生在老年人群中，尽管发生的程度还很少被研究。

为了快速诊断急性外伤性凝血病，越来越多地采用了床旁凝血试验，或血栓弹力图（TEG）和旋转血栓弹力测定法（ROTEM）。这些测试能够快速确定凝血状态，并帮助指导输血实践策略^[10-12]。然而，不知道这些测试是否在老年人群中保持同样的准确性。Scarpelini 等发现 TEG 值在年轻人和老年人之间没有差异，尽管这并不一定能适用于出创伤患者^[13]。事实上，对围手术期心脏和骨科手术患者的研究表明，即使在控制了既往存在的凝血障碍或抗凝药物后，年轻人和老年人之间基于 TEG 的仍旧凝血功能存在差异^[14,15]。对健康志愿者的

单独凝血分析显示,随着年龄的增长,凝血因子浓度增加,纤维蛋白形成增加,纤溶减少^[16]。进一步的数据也支持在虚弱的老年患者^[17,18]中凝血系统的激活增强,尽管这些变化对创伤环境的影响仍然缺乏,需要进一步的研究。

研究表明老年患者经常被分到创伤中心^[19-23]。事实上,在一项研究中,老年患者接受创伤激活的可能性是同等损伤严重程度的年轻患者的一半^[19]。尽管有证据表明大多数老年创伤患者在严重创伤后有机会获得良好的功能结果和生活质量^[24,25]。这就产生了一个问题,即老年创伤护理的其他方面是否也同样存在不足;考虑到创伤死亡率与年龄之间的相关关系,这是一个关键问题^[21]。

我们的假设是双重的。首先,我们假设老年创伤患者在输血时没有得到平等对待。具体来说,我们的研究旨在确定年龄对创伤复苏期间输血的影响。有研究表明,老年创伤患者往往没有得到充分的分类,但不确定的是他们是复苏不足还是过度复苏,因为先前存在的医疗条件和药物使用导致了误导性的生命体征^[26]。其次,我们假设创伤急性凝血病会随年龄增加而变化。我们试图明确老年人体内创伤凝血障碍的差异。

方法

回顾性分析 2007 年 2 月至 10 月在加拿大多伦多市的一个 I 级创伤中心,对 790 名符合严重创伤激活标准的患者进行回顾性分析。患者因资料不完整、拒绝同意或到达时宣布死亡而被排除在外。留下了 628 名病人作进一步分析。收集的数据包括人口统计学、损伤数据、生命体征、实验室结果(包括 TEG)的结果数据,包括住院时间(LOS)、并发症、输血和死亡率。主要并发症是与输血相关的并发症,如血栓栓塞症、感染率和急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。值得注意的是,在研究期间,在创伤患者中使用氨甲环酸并不是标准做法,也没有给任何患者服用。老年患者被定义为大于 55 岁的患者。研究研究表明,55 岁、65 岁和 70 岁之后,死亡率往往会显著增加,而且所有这些时间点(甚至更多)都已被使用文献^[21,27,28]中对老年人的定义。理想情况下,老年人的定义应以系统功能开始衰退和对创伤反应受损的生理年龄来界定。不幸的是,为每个病人定义创伤前生理年龄是不可行的。取而代之的是,我们选择了一个 55 岁的截止年龄,这符合目前美国外科学院的高级 Trauma 生命支持(ATLS)课程的创伤分类建议^[29]。在最近的一些文献中,这项建议是基于人口的数据,显示了这个年龄段创伤死亡率的一个主要拐点。基于这个原因,我们使用 65 岁的年龄段进行了预先计划的分组分析,以确认我们的条件将保持相对较低的水平。

基本描述性比较在组与组之间进行。进一步分析了常规实验室检测、血栓弹力图与输血的关系。接受至少一单位血液制

品输血的患者在性别和倾向评分(0.2 标准差内)与一名对照受试者匹配。未接受输血的患者被排除在配对分析之外,因为主要的关注人群是外伤性出血并需要输血的患者。使用以下变量计算倾向性得分:损伤机制、住院时间、损伤严重程度评分(ISS)、是否存在头部损伤(定义为头部简化损伤评分或 AIS > 0),以及是否需要手术治疗。之所以选择这些协变量,是因为它们与输血直接相关^[30],除了头部损伤,因为它对凝血病等有已知的影响,LOS 和死亡率^[31]受试者可以作为对照一次。进一步分析以确定 TEG 异常结果是否可以预测输血和输血产品的需要。越来越多的研究正在调查床旁检测仪器(如 TEG)在减少创伤患者输血中的作用^[32]。我们调查了执业医师是否会遵循 2015 年专家共识会议提出的临床实践;例如,执业临床医生在没有获得 TEG 结果的时候是否会将 FFP 输给 TEG 要求进行此类输血的患者。目的是探讨实践模式是否与早期创伤输血共识会议指南一致^[12]。

在研究过程中使用了传统的血栓弹性成像,但这些结果对参与患者护理的任何从业者都不可用,因此没有根据 TEG 结果作出临床决策。TEG 通过旋转测量血液中粘弹性变化,方法是:通过 TEG 5000 血球分析仪(血液技术公司, Niles, IL)检测血液样本。将高岭土试剂加入柠檬酸血样中,分析前保存 40 分钟。在检测期间,与 TEG 相关的过程和质量控制措施如前所述^[33]。正常 TEG 值如制造商所述[R(反应时间)3 ~ 8 min; K(动力学时间)1 ~ 3 min; α 角度(血凝块形成率)55° ~ 78°; MA(最大振幅)51 ~ 69 mm; LY30(30 min 时凝块溶解)0% ~ 8%]。所有临床决定,包括入院后血液工作由治疗医师自行决定,他们并未看到 TEG 结果。

结果

学生 T 检验用于比较连续数据,而卡方检验用于比较组间分类数据。标准化差异最初用于比较两个倾向评分组之间基线特征的平衡,其中标准化差异小于 0.1 表示平衡良好^[34]。SAS 版本 9.3(SAS Institute, Cary, NC)用于所有分析,并使用 0.05 的双尾 1 型错误率来表示统计显著性。结果 a 共有 628 例患者符合创伤激活标准和研究范围标准。其中 142 例(22.6%)为老年人,486 例(77.3%)年龄 < 55 岁为对照组。两组之间的一般比较见表 1。老年患者中更多的是女性(41% vs. 24%; $p = 0.0001$),遭受钝性创伤(96% vs. 81%; $p = 0.0005$),ISS 评分更高(平均 25.4 vs. 21.6; $p = 0.003$)。老年患者 ARDS 和肺栓塞的发生率较高,但其他主要创伤相关并发症的发生率不高。老年患者的服务水平(17.3 天 vs. 14.1 天; $p = 0.077$)和医院感染率(30% vs. 24%; $p = 0.15$)有增加的趋势,尽管这些没有达到统计学意义。总的来说,老年患者的死亡率明显高于对照组(19% vs. 8%; $p = 0.0001$)

表 1. 人口统计和医院数据

变量	对照组 (n=486)	老年人 (n=142)	p 值
年龄 (平均)	31.54	68.68	< 0.0001
男性	368 (76%)	84 (59%)	0.0001
肾透	94 (19%)	6 (4%)	0.001
ISS (平均值)	21.64	25.42	0.003
住院时间 (平均) (天)	13.09	17.30	0.08
重症监护病房	178 (37%)	51 (36%)	0.94
机械通风 (天)	175 (36%)	59 (42%)	0.23
重症监护病住院时间 (平均) (天)	6.70	6.17	0.73
手术	258 (53%)	66 (46%)	0.17
出院中心	205 (42%)	81 (57%)	0.002
死亡率	37 (8%)	27 (19%)	0.0001
医院感染	115 (24%)	42 (30%)	0.15
中风	10 (2%)	4 (3%)	0.59
急性呼吸窘迫综合征	8 (2%)	10 (7%)	0.002
急性肾功能衰竭	2 (0.4%)	2 (1%)	0.22
肺栓塞	5 (1%)	5 (4%)	0.05
心肌梗塞	0 (0%)	1 (0.7%)	0.98

ISS 损伤严重程度评分, ARDS 呼吸窘迫综合征。

输血率比较见表 2。接受输血的老年患者明显增多 (43% vs. 30%; $p = 0.012$)。老年患者接受 pRBC 和 FFP 的人数明显增多。与对照组相比, 接受血小板或冷沉淀输注的老年患者的数量没有达到统计学意义。

老年患者到达时心跳过快 (心率 > 每分钟 100 次) 明显减少, 但更多的是他们中有明显贫血, 血红蛋白水平低于 100 g/L。根据国际标准化比率 (INR) 升高, 入院时有更多的老年患者患有凝血病, 11% 的人比 3% 的对照组的 INR > 1.5 ($p =$

0.0008), 然而, 23% 的 INR > 1.5 的老年患者服用华法林, 这可以解释 INR 的发现。当老年患者与对照组比较时, 其他血小板计数、纤维蛋白原血清水平 (18.3% vs. 16.7%; $p = 0.69$) 和大多数血栓弹力图检测 (27% vs. 33%; $p = 0.18$) 在统计学上没有差异, 如表 3 所示。然而, 老年人比对照组更容易出现 MA 异常 (19% vs. 11%, $p = 0.02$), 当我们分析凝血试验异常 (TEG 或纤维蛋白原水平) 的患者输血率时, 年轻人和老年人之间没有统计差异; 结果如表 4 所示。

表 2. 输血数据

变量	对照组 (n = 486)	老年人 (n = 142)	p 值
输血	147 (30%)	59 (42%)	0.01
每 24 h 输液	97 (20%)	40 (28%)	0.04
输注 pRBC	146 (30%)	56 (39%)	0.04
输注 FFP	41 (8%)	21 (15%)	0.03
输注血小板	36 (7%)	15 (11%)	0.23
输注冷沉淀	17 (4%)	6 (4%)	0.69

pRBC: 包装红细胞; FFP: 新鲜冰冻血浆

表 3. 入院时生命体征、常规实验室检测值和 TEG 值

变量	对照组 (n = 486)	老年人 (n = 142)	p 值
心率 > 100 bpm	192 (40%)	38 (27%)	0.01
收缩压 < 100 毫米汞柱	18 (4%)	9 (6%)	0.18
温度 < 35°C	28 (6%)	7 (5%)	0.81
血红蛋白 < 100 g/L	24 (5%)	19 (13%)	0.0009
血小板计数 < $100 \times 10^9/L$	12 (3%)	3 (2%)	0.80
纤维蛋白原 < 2.0 g/L	81 (17%)	26 (18%)	0.69
INR > 1.5	15 (3%)	15 (11%)	0.0008
pH < 7.2	27 (6%)	9 (6%)	0.97
碱缺失 > 6	98 (20%)	28 (20%)	0.24
2 个以上 TEG 参数异常	60 (12%)	23 (16%)	0.23
TEG 值异常	133 (27%)	47 (33%)	0.18
异常 R	57 (12%)	11 (8%)	0.16
异常 K	51 (10%)	21 (15%)	0.18
异常 α	74 (15%)	18 (13%)	0.39
异常 MA	55 (11%)	27 (19%)	0.02
异常 LY30	10 (2%)	3 (2%)	0.98

INR: 国际标准化比值; TEG: 血栓弹力图; R: 反应时间; K: 动力学时间; MA: 最大振幅; LY30: 30 分钟后血栓溶解

表 4. 入院时 TEG 或纤维蛋白原值异常的患者

变量	对照组 (n = 486)	老年人 (n = 142)	p 值
TEG 值异常	60 (12%)	23 (16%)	0.26
有输血吗	24 (40%)	11 (48%)	0.52
输注 pRBC	24 (40%)	11 (48%)	0.52
输注 FFP	13 (22%)	4 (17%)	0.67
输注血小板	13 (22%)	4 (17%)	0.67
输注冷沉淀	7 (12%)	4 (4%)	0.33
LY30 异常	10 (2%)	3 (2%)	0.98
有输血吗	8 (80%)	2 (67%)	0.63
输注冷沉淀	6 (60%)	0 (0%)	
死亡率	6 (60%)	3 (100%)	
纤维蛋白原异常	81 (17%)	26 (18%)	0.69
有输血吗	53 (65%)	20 (77%)	0.28
输注低温沉淀物	13 (16%)	4 (15%)	0.94

TEG: 血栓弹力图; pRBC: 填充红细胞; FFP: 新鲜冰冻血浆; LY30: 30 分钟后血栓溶解

下一项调查是执业临床医生是否会根据 2015 年专家共识会议的建议，在没有获得 TEG 结果的情况下，为 TEG 测试建议输血的患者输血^[12]。在 42.2% 的患者中，任何 TEG 异常都与 pRBC 的输血有关，但只有 20.5%、20.5% 和 9.6% 的患者需要 FFP、血小板或冷沉淀。在这项研究中，我们观察到执业医师决定输注血液制品与 2015 年共识指南的建议之间存在差异，在该指南中，如果凝块强度出现异常，如 TEG MA，应输注冷沉淀^[12]。同样，入院时异常的血清纤维蛋白原水平或 TEG LY30 可预测输血（68.2%，76.9%），但不能预测冷沉淀（15.9%，46.2%），这是研究期间我们机构治疗低纤维蛋白原血症的标准治疗方法。入院时 LY30 异常的患者在年轻人群中的死亡率为 60%，在老年人群中为 100%，这与目前关于这一高死亡率群体的数据一致^[9]。

倾向匹配分析结果如表 5 和表 6 所示，其中 61 名老年人与 61 名对照受试者相匹配。调整后，对照组和老年人之间先前观察到的一些差异得到解决，包括需要 pRBC 输血、INR > 1.5、

心动过速和死亡率。死亡率结果直接在配对队列中进行比较，两组死亡原因相似，出血并发症导致的死亡比例相等。

虽然接受 FFP 治疗的 20 例老年患者中有 6 例使用香豆素，但输注 FFP 的比率增加（33% vs. 13%； $p = 0.012$ ）。较年轻的人群更可能出现碱缺失 < 6 和纤维蛋白原水平 < 2.0。老年人更可能出院到康复机构，尽管死亡率差异没有统计学意义。反应时间和 α 角的 TEG 数据异常在年轻人群中更为常见。

我们还进行了亚组分析，使用 65 岁以上的年龄来定义老年人，特别是确定我们选择的 55 岁的截止年龄是否是适当（未显示数据）。研究人员认为，队列规模不够大，无法对更具选择性的年龄分组进行有意义的比较。新的老年队列由 88 名患者组成。与 55 岁以上的相比，只有一些变化。老年人血小板输注率和住院时间的增加率在本分析中达到统计学意义。对于这个亚组的倾向匹配分析，与先前分析的唯一主要区别是老年人口死亡率的增加（36% vs. 16%， $p < 0.05$ ）。

表 5. 倾向评分与患者结果和输血数据相匹配

变量	对照组 (n = 61)	老年人 (n = 61)	p 值
重症监护病房	41 (67%)	37 (61%)	0.52
机械通风	44 (72%)	40 (66%)	0.43
出院康复中心	27 (44%)	40 (66%)	0.02
死亡率	22 (37%)	17 (28%)	0.33
医院感染	19 (31%)	30 (49%)	0.04
中风	11 (18%)	3 (5%)	0.03
急性呼吸窘迫综合征	1 (2%)	8 (13%)	0.04
急性肾功能衰竭	0 (0%)	2 (3%)	0.99
肺栓塞	0 (0%)	4 (7%)	0.98
输血	55 (90%)	57 (93%)	0.51
每 24 h 输液	31 (51%)	38 (62%)	0.20
输注 pRBC	55 (90%)	54 (89%)	0.77
输注 FFP	8 (13%)	20 (33%)	0.01
输注血小板	6 (10%)	14 (23%)	0.06
输注冷沉淀	2 (3%)	5 (8%)	0.26

pRBC: 填充红细胞; FFP: 新鲜冰冻血浆

表 6. 入院时倾向评分与生命体征、常规实验室和 TEG 值相匹配

变量	对照组 (n = 61)	老年人 (n = 61)	p 值
心率 > 100 bpm	22 (36%)	16 (26%)	0.16
收缩压 < 100 mmHg	7 (11%)	8 (13%)	0.89
温度 < 35°C	11 (18%)	5 (8%)	0.11
血红蛋白 < 100 g/L	9 (15%)	17 (28%)	0.08
血小板计数 < 100 × 10 ⁹ /L	5 (8%)	2 (3%)	0.26
纤维蛋白原 < 2.0 g/L	27 (44%)	20 (33%)	0.05
INR > 1.5	11 (18%)	11 (18%)	0.86
Ph < 7.2	11 (18%)	5 (8%)	0.09
碱缺失 > 6	28 (46%)	17 (28%)	0.01
TEG 2 个值以上异常	12 (20%)	12 (20%)	1.00
TEG 值异常	29 (48%)	22 (36%)	0.20
异常 R	14 (23%)	5 (8%)	0.03
异常 K	12 (20%)	11 (18%)	0.66
异常 α	20 (33%)	7 (11%)	0.002
异常 MA	10 (16%)	14 (23%)	0.51
异常 LY30	1 (2%)	2 (3%)	0.61

INR: 国际标准化比值; TEG: 血栓弹力图; R: 反应时间; K: 动力学时间; MA: 最大振幅; LY30: 30 分钟后血栓溶解

讨论

本研究的主要发现是，在对单一机构所有未调整的创伤激活分析中，老年患者往往更严重受伤，输血率和死亡率更高。进行倾向匹配分析，以明确分析血栓弹力图在这一人群中的作用，解决了许多组别之间的差异，同时也表明老年人急性创伤凝血病的发病率降低。

我们的研究结果支持早期的发现，特别是老年患者创伤后的临床结果更差。在并发症、康复要求和死亡率方面也是如此。然而，这需要考虑到老年患者也更严重受伤，平均损伤严重程度评分为 25.4 vs. 21.6 ($p = 0.003$)。虽然较高的 ISS 可以解释较高的死亡率，但这可能不是唯一的解释。观察到的死亡率较高的另一个解释是老年人群中血液制品的使用率增加。即使在控制损伤的情况下，较高的输血量也与创伤患者的死亡率相关^[35]，这种影响在老年患者中可能更为明显。

此外，老年人的 ISS 测量值较高，这支持了美国创伤数据库^[19-23]的研究结果，即老年患者通常未充分分诊到三级创伤中心；考虑到老年患者在非创伤中心入院时往往表现更差，这是一个主要问题。在佛罗里达州，当他们进入指定的创伤中心

时，他们的死亡率有了显著的改善^[36]。我们的数据支持即使患者有相对正常的生理学和看似良性的损伤机制，仍旧需要对老年患者进行更好的创伤分类。

就输血实践而言，老年患者似乎比年轻患者更容易被输血。ISS、INR 和贫血率在统计学上的显著差异可以解释这一点。老年患者也更有可能有更多的并发症和使用抗凝剂和/或抗血小板药物（在本研究中为 20% vs. 1%）。老年患者的生理储备下降，生命体征相对较弱^[26,37]，这一点已经得到充分证实。尽管入院时生命体征正常，但随着时间的推移，老年患者更容易出现失代偿；因此，临床医生可能会更积极地为这些患者复苏，尤其是在可靠地排除内部出血之前的时期。此外，老年患者可能由于非创伤相关基线变化（如虚弱、年龄相关性皮肤变化和并发症）而出现外部不适。这些因素有时会导致对老年人做出不恰当的输血决定。

在急性创伤人群之外，老年人凝血功能的改变已经被研究过了，尽管结论是相互矛盾的。Roeloffzen 等人的结果表明，TEG 的基线值可能会随着年龄的增长而变化，这表明老年患者更容易出现高凝状态^[38]。然而，这一基线高凝状态并没有被我们自己的研究所使用的正常受试者所证实^[13]。在围手术

期患者中，TEG 的年龄差异也被研究过，尽管数据同样是矛盾的，一项研究支持老年人低凝状态，而另一项研究支持高凝状态^[14,15]。

据我们所知，这是第一个专门研究老年人急性创伤后 TEG 变化的研究。在对性别、发病机制、受伤时间、头部损伤、损伤严重程度和手术干预的需要进行控制后，我们发现有利于年轻患者创伤凝血病早期发展的显著差异。尽管在这个倾向匹配的组别中有相似的统计数据，包括入院生命体征、输血和死亡率，年轻人在 TEG 分析中反应时间和 α 角仍然显示出更频繁的异常，纤维蛋白原水平较低。这一趋势持续到 65 岁，尽管年轻人死亡率更低。老年人在可能会明显增加凝血因子^[16]。不幸的是，我们的数据仅包括少数需要大量输血的患者，因此无法对这一高危人群输血与结局之间的关系进行评论。然而，基于我们的结果，进一步的研究似乎是有必要的。

如果我们的结果得到证实，它将对不断增长的创伤亚群的复苏实践产生重大影响。我们观察到年轻人的外伤性凝血病比老年人的药物性凝血病增加。但是，药物诱导的凝血病并不总是通过粘弹性试验来诊断，比如 TEG^[12]。这就意味着我们对老年人的治疗方法应该更加注重于获得准确的用药史和凝血酶原复合物浓缩物、维生素 K 和其他逆转剂的使用。TEG 试验已证明在肝移植、心脏手术^[39,40]和最近的创伤人群^[35]中能够减少 FFP 和血小板输注。然而，鉴于我们的研究结果，在老年创伤人群中，这些床旁检测试验的效用和潜在的缺陷尚不确定。具体地说，抗凝药物与创伤急性凝血病之间的相互作用以前没有被提及，并且有可能改变老年创伤人群的治疗。同样，心脏和肾功能衰竭等主要并发症对创伤急性凝血和 TEG 有什么影响？一项前瞻性的、多中心的研究利用 TEG 和常规的凝血试验将是进一步阐明老年创伤患者凝血障碍和后续处理的理想方法。

这项研究有许多局限性。第一，对“老年人”没有明确的定义。在 55 岁左右，我们选择了一个主要的变化来削弱病人的生理承受能力。此外，对 65 岁及以上人群的亚组分析也显示出类似的趋势，尽管样本量较小。第二，我们的数据是由一组异质的病人组成的，就像任何创伤数据库一样。倾向匹配有

助于限制群体之间的差异，但这仍然是一个难以最小化的因素。例如，骨密度的差异和其他潜在的共病并不总是在数据中明确界定。第三，关于输血的决策过程没有记录在案。我们知道，临床医生在治疗时无法获得 TEG 数据，但仍不清楚每个单元是否是根据生命体征、病史、实验室数据或其他临床信息订购的。此外，研究时采用的输血方法可能不是今天使用的方法的特点。在这段时间内实施的机构输血方案的变化包括目前在创伤出血患者中常规使用氨甲环酸、大量输血方案和质量改进措施。最后，这项研究是在一个中心进行的，只使用传统的 TEG 而不是快速 TEG 或 ROTEM，这限制了它的有效性。

尽管有其局限性，这仍然是我们所知的文献中第一个专门研究现代输血实践和老年创伤人群中基于 TEG 的凝血检测的研究。我们的研究结果显示，在我们的创伤中心，老年患者更有可能输注 pRBC 和 FFP，尽管这可能是由于分流不足和贫血率增加所致。而且，老年患者似乎不太容易发生 TEG 的改变，因此创伤引起的凝血障碍。虽然我们已经从另一个角度表明，老年患者是不同的，但在这个高危患者群体中，仍有许多空白需要填补。

结论

我们的研究表明，老年创伤患者在进入创伤中心时更有可能接受血液制品，尽管这可能是由于分流不足。目前尚不清楚外伤性凝血病的病理生理学在老年患者中是否具有同等的病理生理学特征，或因此对其进行治疗，因此需要进一步的研究。



Blood transfusion and coagulopathy in geriatric trauma patients

Brett Mador^{1*}, Bartolomeu Nascimento², Simon Hollands³ and Sandro Rizoli⁴

Abstract

Background: Trauma resuscitation has undergone a paradigm shift with new emphasis on the early use of blood products and increased proportions of plasma and platelets. However, it is unclear how this strategy is applied or how effective it is in the elderly population. The study aim is to identify differences in transfusion practices and the coagulopathy of trauma in the elderly.

Methods: Data was prospectively collected on all consecutive patients that met trauma activation criteria at a Level I trauma centre. Data fields included patient demographics, co-morbidities, injury and resuscitation data, laboratory values, thromboelastography (TEG) results, and outcome measures. Elderly patients were defined as those 55 and older. Propensity-score matched analysis was completed for patients receiving blood product transfusion. Patients were matched by gender, mechanism, injury severity score (ISS), head injury, and time from injury.

Results: Total of 628 patients were included, of which 142 (23%) were elderly. Elderly patients were more likely to be female (41% vs. 24%), suffer blunt mechanism of trauma (96% vs. 80%), have higher ISS scores (mean 25.4 vs. 21.6) and mortality (19% vs. 8%). Elderly patients were significantly more likely to receive a blood transfusion (42% vs. 30%), specifically for red cells and plasma. Propensity-matched analysis resulted in no difference in red cell transfusion or mortality. Despite the broad similarities between the matched cohorts, trauma coagulopathy as measured by TEG was less commonly observed in the elderly.

Discussion: Our results suggest that elderly trauma patients are more likely to receive blood products when admitted to a trauma centre, though this may be attributed to under-triage. The results also suggest an altered coagulopathic response to traumatic injury which is partially influenced by increased anticoagulant and antiplatelet medication use in the geriatric population.

Conclusion: It is not clear whether the acute coagulopathy of trauma is equivalent in geriatric patients, and further study is therefore warranted.

Keywords: Geriatric, Trauma, Transfusion, Coagulopathy, Thromboelastography

Background

Trauma resuscitation has undergone a paradigm shift over the past decade. The benefit of early transfusion of blood products has been realized and changed the approach to the acutely injured, actively bleeding patient [1]. We have also seen the adoption of increased ratios of fresh frozen plasma (FFP) and platelets to packed red blood cells (pRBC), and the development of specific transfusion protocols to corral these efforts [2–4]. Despite limited

prospective data there has been wide-spread acceptance of these changes in trauma resuscitation [5]. Furthermore, there is even less data on how these new strategies in transfusion have impacted specific subsets of the trauma population, such as the elderly.

This shift in transfusion practices has largely been driven by an improved understanding of the coagulopathy of trauma, and the discovery that up to a quarter of severely injured trauma patients will arrive to hospital already in a coagulopathic state [6, 7]. This goes beyond the classic triad of hypothermia, hemodilution, and acidosis and involves intrinsic mechanisms such as an accelerated and extensive activation of tissue factor and activated protein C [6, 7]. This

* Correspondence: Brett.mador@outlook.com

¹Department of Surgery, University of Alberta, 205 – 3017 66 St NW, Edmonton, AB T6K 4B2, Canada

Full list of author information is available at the end of the article

© The Author(s). 2017 **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

leads to a cascade resulting in hypocoagulability and hyperfibrinolysis, which are now recognized as independent predictors of ongoing hemorrhage and mortality [8, 9]. It seems intuitive that this mechanism of trauma coagulopathy would also occur in the elderly populations, though the degree to which this occurs has been scarcely studied.

In order to diagnose acute trauma coagulopathy expeditiously there has been increased utilization of point-of-care coagulopathy testing, or viscoelastic hemostatic assays, such as thromboelastography (TEG) and rotational thromboelastometry (ROTEM). These tests are able to provide rapid determination of coagulation status and help guide transfusion practices [10–12]. However, it is not known whether or not these tests maintain the same accuracy in the elderly population. Scarpelini et al. showed that TEG values in healthy volunteers did not differ between the young and old, though this does not necessarily extrapolate to the traumatized patient [13]. In fact, studies in peri-operative cardiac and orthopedic surgery patients have shown differences in TEG-based coagulation between the young and elderly, even after controlling for pre-existing coagulopathies or anti-coagulant medications [14, 15]. A separate coagulation analysis of healthy volunteers revealed higher concentrations of coagulation factors with age favoring increased fibrin formation and reduced fibrinolysis [16]. Further data also supports enhanced activation of the coagulation system in frail elderly patients [17, 18], though again the impact of these changes in the setting of trauma is lacking and warrants further study.

It has been shown that geriatric patients are frequently under-triaged to trauma centres [19–23]. In fact, in one study elderly patients were half as likely to undergo trauma team activation as younger patients with similar injury severity [19]. This is in spite of evidence showing that the majority of geriatric trauma patients have a chance at achieving good functional outcomes and quality of life following major trauma [24, 25]. This brings to question whether other facets of geriatric trauma care are similarly under-delivered; a critical issue given the well-documented correlation between trauma mortality and age [21].

Our hypotheses are two-fold. First, we hypothesized that geriatric trauma patients are not treated equally when it comes to transfusion of blood products. Specifically, our study aimed to determine how age impacts blood transfusion during trauma resuscitations. It has been shown that geriatric trauma patients tend to be under-triaged, but what is unclear is whether they are under-resuscitated or over-resuscitated, given misleading vital signs secondary to pre-existing medical conditions and medication use [26]. Second, we hypothesized that the acute coagulopathy of trauma varies with age. We sought to specifically identify any differences in trauma coagulopathy in-vivo in the elderly population.

Methods

A retrospective analysis was performed using prospectively collected data on 790 consecutive patients that met criteria for major trauma activation at a single Level I trauma centre in Toronto, Canada from February to October, 2007. Patients were excluded based on incomplete data, refusal of consent, or declaration of death on arrival. This left 628 patients for further analysis. Data collected included demographics, injury data, vital signs, laboratory results (including TEG), and outcome data including length of stay (LOS), complications, blood product transfusion, and mortality. Primary complications of interest were those associated with blood transfusion, such as thromboembolic disease, infection rates, and acute respiratory distress syndrome (ARDS). Of note, the use of tranexamic acid in trauma patients was not standard practice during the study period and was not administered to any patients.

Elderly was defined as being 55 years of age and older. Studies have shown that mortality tends to increase significantly after 55, 65, and 70 years, and all of these time points (and more) have been used to define elderly in the literature [21, 27, 28]. Ideally, elderly would be defined by the physiologic age at which systemic functions start to decline and response to traumatic injury is impaired. Sadly, defining pre-injury physiologic age for each individual patient is not feasible. Instead, we chose an age cutoff of 55 in compliance with the current American College of Surgeons' Advanced Trauma Life Support (ATLS) course recommendations for trauma triage [29]. This recommendation is based on population-based data showing a major inflection in trauma mortality at this age [21]. Still, some of the recent literature has moved towards age 65 to define 'elderly'. For this reason, we performed a pre-planned subgroup analysis using an age cut-off of 65, to confirm that our conclusions would remain relatively consistent when using different definitions of elderly.

Basic descriptive comparisons between groups were performed. We further analyzed the relationship between conventional laboratory tests and TEG values to blood product transfusion. Patients that received at least one unit of blood product transfusion were matched on gender and a propensity score (within 0.2 standard deviations) to one control subject. Patients that did not undergo transfusion were excluded from the matched analysis as the primary population of interest consisted of patients suffering from traumatic hemorrhage and requiring blood transfusion. The propensity score was calculated using the following variables: mechanism of injury, time to hospital, injury severity score (ISS), presence of head injury (defined as head abbreviated injury score or AIS >0), and operative management required. These covariates were chosen because they are directly correlated with blood transfusion [30], with the exception of head injury

which was included as it has known effects on important outcomes such as coagulopathy, LOS and mortality [31]. Subjects could serve as a control more than once.

Secondary analysis was performed to determine whether abnormal TEG results could predict the need for blood and blood product transfusion. A growing number of studies is investigating the role of point-of-care coagulopathy testing such as TEG in efforts to optimize transfusion of trauma patients [32]. We investigated whether blinded practitioners would follow the clinical practices as proposed by the 2015 expert consensus conference; for example, whether practicing clinicians without access to TEG results would transfuse FFP to patients in whom TEG would mandate such transfusion. The aim was to explore whether practice patterns align with consensus conference guidelines on blood transfusion in early trauma [12].

Conventional thromboelastography or TEG was utilized during the study but the results were not made available to any of the practitioners involved in the care of the patient, thus no clinical decision was made based on the TEG results. TEG measures the viscoelastic changes as blood clots by spinning a sample of blood through the TEG 5000 Hemostasis Analyzer (Haemoscope Corporation, Niles, IL). Kaolin was added to the citrated blood samples, which were held for 40 min prior to analysis. Process and quality control measures in regards to TEG during the study are as previously described [33]. Normal TEG values were as described by the manufacturer (R [reaction time] 3-8 min; K [kinetic time] 1-3 min; alpha angle [rate of clot formation] 55-78°; MA [maximum amplitude] 51-69mm; LY30 [clot lysis at 30 min] 0-8%). All clinical decisions, including post-admission blood work were done at the discretion of the treating physicians, who were blinded to the TEG results.

Student *t*-test was used to compare continuous data, while Chi-square test was used to compare categorical data between groups. Standardized differences were used initially to compare the balance of baseline characteristics between the two propensity-score matched groups, where a standardized difference less than 0.1 indicates good balance [34]. SAS version 9.3 (SAS Institute, Cary, NC) was used for all analyses and a two-tailed type 1 error rate of 0.05 was used to indicate statistical significance.

Results

A total of 628 patients met trauma activation criteria and study inclusion criteria. Of these, 142 (22.6%) were classified as elderly while 486 (77.3%) aged <55 years old were controls. General comparison between the two groups is shown in Table 1. Elderly patients were more likely to be female (41% vs. 24%; $p = 0.0001$), suffer blunt mechanism of trauma (96% vs. 81%; $p = 0.0005$) and have

Table 1 Full cohort demographics and hospital data

Variable	Control (n = 486)	Elderly (n = 142)	P value
Age (mean)	31.54	68.68	<.0001
Male Sex	368 (76%)	84 (59%)	0.0001
Penetrating Mechanism	94 (19%)	6 (4%)	0.001
ISS (mean)	21.64	25.42	0.003
LOS (mean) (days)	13.09	17.30	0.08
ICU Admissions	178 (37%)	51 (36%)	0.94
Mechanic Ventilated (days)	175 (36%)	59 (42%)	0.23
ICU LOS (mean) (days)	6.70	6.17	0.73
Procedure or Operation	258 (53%)	66 (46%)	0.17
Discharged to Rehab	205 (42%)	81 (57%)	0.002
Mortality	37 (8%)	27 (19%)	0.0001
Nosocomial Infection	115 (24%)	42 (30%)	0.15
Stroke	10 (2%)	4 (3%)	0.59
ARDS	8 (2%)	10 (7%)	0.002
Acute Renal Failure	2 (0.4%)	2 (1%)	0.22
Pulmonary Embolism	5 (1%)	5 (4%)	0.05
Myocardial Infarction	0 (0%)	1 (0.7%)	0.98

ISS injury severity score, LOS length of stay, ICU intensive care unit, ARDS acute respiratory distress syndrome

higher ISS scores (mean 25.4 vs. 21.6; $p = 0.003$). Elderly patients had a higher incidence of ARDS and pulmonary embolism, but not of other major trauma-related complications. Elderly patients showed a trend towards increased LOS (17.3 vs. 14.1 days; $p = 0.077$) and nosocomial infection rates (30% vs. 24%; $p = 0.15$), though these did not reach statistical significance. Overall, mortality was significantly higher among elderly patients compared to controls (19% vs. 8%; $p = 0.0001$).

Comparison of transfusion rates is shown in Table 2. Significantly more elderly patients received blood transfusions (43% vs. 30%; $p = 0.012$) overall. Elderly patients received significantly more pRBC and FFP. The higher number of elderly patients receiving platelet or cryoprecipitate transfusions did not reach statistical significance compared to controls.

Significantly less elderly patients were tachycardic (heart rate >100 beats per minute) on arrival but more

Table 2 Full cohort transfusion data

Variable	Control (n = 486)	Elderly (n = 142)	P value
Transfused	147 (30%)	59 (42%)	0.01
Transfused 1st 24 h	97 (20%)	40 (28%)	0.04
Transfused pRBC	146 (30%)	56 (39%)	0.04
Transfused FFP	41 (8%)	21 (15%)	0.03
Transfused Platelets	36 (7%)	15 (11%)	0.23
Transfused Cryoprecipitate	17 (4%)	6 (4%)	0.69

pRBC packed red blood cells, FFP fresh frozen plasma

of them had significant anemia with hemoglobin levels below 100g/L. More elderly patients were coagulopathic on hospital admission according to elevated international normalized ratio (INR), 11% compared to 3% of controls had INR >1.5 ($p = 0.0008$). However, 23% of the elderly patients with INR >1.5 were taking Coumadin, which could account for the INR findings. Other markers of coagulopathy such as platelet count, fibrinogen serum levels (18.3% vs. 16.7%; $p = 0.69$) and most TEG measurements (27% vs. 33%; $p = 0.18$) were not statistically different when elderly patients were compared to controls, as shown in Table 3. However, elderly were more likely to have abnormalities in MA than controls (19% vs. 11%, $p = 0.02$). When we analyzed the blood transfusion rates in patients with abnormal coagulation tests (TEG or fibrinogen levels), no statistical differences could be detected between young and elderly; results are shown in Table 4.

The next investigation was whether practicing clinicians without access to point-of-care TEG results would transfuse blood products to patients in whom the TEG test would recommend transfusion according to the recommendations of the 2015 expert consensus conference [12]. Any abnormal TEG was associated with the transfusion of pRBC in 42.2% of patients, though was associated with the need for FFP, platelets, or cryoprecipitate in only 20.5%, 20.5%, and 9.6% respectively. In this study we observed a discrepancy between the practitioner decision to transfuse blood products and the recommendations of the 2015 consensus guidelines, in which cryoprecipitate should be transfused for abnormalities in

Table 3 Full cohort vital signs, conventional laboratory and TEG values on admission

Variable	Control (n = 486)	Elderly (n = 142)	P value
Heart Rate >100 bpm	192 (40%)	38 (27%)	0.01
Systolic BP <100 mmHg	18 (4%)	9 (6%)	0.18
Temperature <35C	28 (6%)	7 (5%)	0.81
Hemoglobin <100g/L	24 (5%)	19 (13%)	0.0009
Platelet count <100x10 ⁹ /L	12 (3%)	3 (2%)	0.80
Fibrinogen <2.0 g/L	81 (17%)	26 (18%)	0.69
INR > 1.5	15 (3%)	15 (11%)	0.0008
pH <7.2	27 (6%)	9 (6%)	0.97
Base Deficit >6	98 (20%)	28 (20%)	0.24
2+ Abnormal TEG values	60 (12%)	23 (16%)	0.23
Any Abnormal TEG value	133 (27%)	47 (33%)	0.18
Abnormal R	57 (12%)	11 (8%)	0.16
Abnormal K	51 (10%)	21 (15%)	0.18
Abnormal alpha	74 (15%)	18 (13%)	0.39
Abnormal MA	55 (11%)	27 (19%)	0.02
Abnormal LY30	10 (2%)	3 (2%)	0.98

INR international normalized ratio, TEG thromboelastography, R reaction time, K kinetic time, MA maximum amplitude, LY30 clot lysis after 30 minutes

Table 4 Patients with abnormal TEG or fibrinogen values on admission

Variable	Control (n = 486)	Elderly (n = 142)	P-value
Any Abnormal TEG value	60 (12%)	23 (16%)	0.26
Any transfusion	24 (40%)	11 (48%)	0.52
Transfused pRBC	24 (40%)	11 (48%)	0.52
Transfused FFP	13 (22%)	4 (17%)	0.67
Transfused Platelets	13 (22%)	4 (17%)	0.67
Transfused Cryoprecipitate	7 (12%)	1 (4%)	0.33
Abnormal LY30	10 (2%)	3 (2%)	0.98
Any transfusion	8 (80%)	2 (67%)	0.63
Transfused Cryoprecipitate	6 (60%)	0 (0%)	
Mortality	6 (60%)	3 (100%)	
Abnormal Fibrinogen	81 (17%)	26 (18%)	0.69
Any transfusion	53 (65%)	20 (77%)	0.28
Transfused Cryoprecipitate	13 (16%)	4 (15%)	0.94

TEG thromboelastography, pRBC packed red blood cells, FFP fresh frozen plasma, LY30 clot lysis after 30 minutes

clot strength, such as TEG MA [12]. Similarly, abnormal serum fibrinogen levels or TEG LY30 on admission were predictive of any blood transfusion (68.2%, 76.9%), but not cryoprecipitate specifically (15.9%, 46.2%), which was the standard treatment for hypofibrinogenemia at our institution during the study period. Patients with abnormal LY30 on admission had mortality rates of 60% in the younger cohort and 100% in the elderly, which is consistent with current data regarding this high mortality group [9].

Propensity-matched analysis results are shown in Tables 5 and 6, where 61 elderly were matched to 61 control subjects. After adjustment, a number of the previously observed differences between controls and elderly were resolved, including need for pRBC transfusion, INR >1.5, tachycardia, and mortality. Mortality results were directly compared in the matched cohort, and causes of death were similar between groups with equal proportions of deaths being attributable to bleeding complications.

There was an increased rate of FFP transfusion (33 vs. 13%; $p = 0.012$), though 6 of the 20 elderly patients that received FFP were on Coumadin. The younger cohort were more likely to have a base deficit <6 and a fibrinogen level <2.0. The elderly were more likely to be discharged to a rehabilitation facility, though mortality differences were not statistically significant. Abnormalities in TEG data for reaction time and alpha angle were more common in the younger cohort.

Subgroup analysis using an age cut-off of 65 years to define elderly was also performed, specifically to determine whether our chosen age cut-off of 55 was

Table 5 Propensity-score matched patient outcomes and transfusion data

Variable	Control (n = 61)	Elderly (n = 61)	P-value
ICU Admissions	41 (67%)	37 (61%)	0.52
Mechanically Ventilated	44 (72%)	40 (66%)	0.43
Discharged to Rehab	27 (44%)	40 (66%)	0.02
Mortality	22 (37%)	17 (28%)	0.33
Nosocomial Infection	19 (31%)	30 (49%)	0.04
Stroke	11 (18%)	3 (5%)	0.03
ARDS	1 (2%)	8 (13%)	0.04
Acute Renal Failure	0 (0%)	2 (3%)	0.99
Pulmonary Embolism	0 (0%)	4 (7%)	0.98
Transfused	55 (90%)	57 (93%)	0.51
Transfused 1st 24 h	31 (51%)	38 (62%)	0.20
Transfused pRBC	55 (90%)	54 (89%)	0.77
Transfused FFP	8 (13%)	20 (33%)	0.01
Transfused Platelets	6 (10%)	14 (23%)	0.06
Transfused Cryoprecipitate	2 (3%)	5 (8%)	0.26

ICU intensive care unit, ARDS acute respiratory distress syndrome, pRBC packed red blood cells, FFP fresh frozen plasma

appropriate (data not shown). Cohort sizes were not felt to be large enough to allow for meaningful comparisons between more selective age subgroups. The new elderly cohort consisted of 88 patients. Only a few changes were found when compared to the 55 year cut-off. Increased rates of platelet transfusion and LOS in the elderly reached statistical significance in this analysis. For the

Table 6 Propensity-score matched vital signs, conventional laboratory and TEG values on admission

Variable	Control (n = 61)	Elderly (n = 61)	P-value
Heart Rate >100 bpm	22 (36%)	16 (26%)	0.16
Systolic BP <100 mmHg	7 (11%)	8 (13%)	0.89
Temperature <35C	11 (18%)	5 (8%)	0.11
Hemoglobin <100g/L	9 (15%)	17 (28%)	0.08
Platelet count <100x10 ⁹ /L	5 (8%)	2 (3%)	0.26
Fibrinogen <2.0g/L	27 (44%)	20 (33%)	0.05
INR > 1.5	11 (18%)	11 (18%)	0.86
pH <7.2	11 (18%)	5 (8%)	0.09
Base Deficit >6	28 (46%)	17 (28%)	0.01
2+ Abnormal TEG values	12 (20%)	12 (20%)	1.00
Any Abnormal TEG value	29 (48%)	22 (36%)	0.20
Abnormal R	14 (23%)	5 (8%)	0.03
Abnormal K	12 (20%)	11 (18%)	0.66
Abnormal alpha	20 (33%)	7 (11%)	0.002
Abnormal MA	10 (16%)	14 (23%)	0.51
Abnormal LY30	1 (2%)	2 (3%)	0.61

INR international normalized ratio, TEG thromboelastography, R reaction time, K kinetic time, MA maximum amplitude, LY30 clot lysis after 30 minutes

propensity-matched analysis of this subgroup, the only major difference from the previous analysis was an increased mortality rate in the elderly population (36 vs. 16%, $p < 0.05$).

Discussion

The main findings of the present study are that, in unadjusted analysis of all trauma activations at a single institution, elderly patients tend to be more severely injured with higher rates of blood transfusion and mortality. Propensity-matched analysis was performed to specifically analyze the role of TEG in this population and resolved many of the differences between cohorts, while also suggesting a decreased rate of acute trauma coagulopathy in the elderly.

Our results endorse earlier findings, particularly that elderly patients have worse clinical outcomes after trauma. This was true in regards to complications, rehabilitation requirements and mortality. However, this needs to be taken in light of the fact that elderly patients in our cohort were also more severely injured, with a mean injury severity score of 25.4 vs. 21.6 ($p = 0.003$). While higher ISS could account for the higher mortality, it may not be the sole explanation. Another explanation for the higher observed mortality is the increased utilization of blood products in the elderly cohort. Higher transfusion volumes have been associated with mortality in trauma patients even when controlling for injury burden [35], and this effect may be even more pronounced in older patients.

Furthermore, the higher ISS measurements in the elderly supports the findings from American trauma databases [19–23] that older patients are frequently undertriaged to tertiary trauma centres; a major problem considering that geriatric patients tend to do worse when admitted to non-trauma centres. In Florida they were able to show statistically significant improvements in mortality when admitted to a designated trauma centre [36]. Our data supports advocacy for improved triage of elderly patients, even with relatively normal physiology and seemingly benign mechanisms of injury.

In terms of transfusion practices, elderly patients seem to be transfused more readily than their younger counterparts. Statistically significant differences in ISS, INR, and anemia rates may account for this. Elderly patients are also more likely to have more co-morbidities and use of anticoagulants and/or antiplatelet agents (20% vs. 1% in this study). It has also been well established that elderly patients have decreased physiologic reserve and present with less reliable vital signs [26, 37]. Despite normal admission vitals, elderly patients are more prone to decompensation over time; clinicians may therefore more aggressively resuscitate these patients, particularly in the period before internal bleeding has been reliably

excluded. In addition, elderly patients may externally appear unwell due to non-trauma related baseline changes such as frailty, age-related skin changes, and comorbidities. At times these factors lead to inappropriate transfusion decisions in the elderly.

Outside the acutely injured population, altered coagulopathy in the elderly has been previously studied, although conclusions have been conflicting. Roeloffzen et al. showed that baseline TEG values may actually vary with age, showing that elderly patients were more hypercoagulable [38]. However, this baseline hypercoagulability was not confirmed by a larger study using normal subjects performed at our own institution [13]. Age-based differences in TEG has also been looked at in peri-operative patients, though again the data was conflicting, with one study favoring a hypo-coagulable state in the elderly versus hypercoagulability in another [14, 15].

To our knowledge this is the first study to look specifically at alterations in TEG following acute trauma in the elderly. After controlling for gender, mechanism, time from injury, head injury, injury severity, and need for operative intervention, we found a significant difference favoring the early development of trauma coagulopathy in younger patients. Despite similar statistics in this propensity-matched cohort, including admission vitals, transfusion, and mortality, the young still showed more frequent abnormalities in reaction time and alpha angle on TEG analysis, and lower fibrinogen levels. This trend persisted using an age cutoff of 65, though with a shift in mortality favoring the young. So, while elderly patients do seem to develop a similar coagulopathy after trauma, this appears less pronounced possibly due to a baseline increase in clotting factor concentration [16]. Unfortunately, our data includes only a minority of patients that required a massive transfusion and is therefore underpowered to comment on relationships between blood transfusion and outcome in this high risk group. However, based on our results further study seems warranted.

If our results are confirmed it will have significant impact on resuscitation practices in a growing trauma subpopulation. We observed an increase in trauma-induced coagulopathy in the young, compared to drug-induced coagulopathy in the elderly. Unfortunately, drug-induced coagulopathy is not always diagnosed using viscoelastic testing such as TEG [12]. This would suggest that our approach in the elderly should be more focused on obtaining accurate medication histories and the use of prothrombin complex concentrate, vitamin K, and other reversal agents. Viscoelastic hemostatic assays have proven efficacy in reducing FFP and platelet transfusions in hepatic transplantation, cardiac surgery [39, 40], and most recently trauma populations [35]. Given our results,

however, the utility and potential pitfalls of these point-of-care coagulation tests in the geriatric trauma population are uncertain. Specifically, the interaction between anti-coagulant medications and the acute coagulopathy of trauma has not been previously addressed and has the potential to alter management in the elderly trauma population. Similarly, what affect do major comorbidities such as heart and renal failure have on the acute coagulation of trauma and viscoelastic testing? A prospective, multicenter study utilizing viscoelastic and conventional coagulation testing would be ideal to further clarify coagulopathy and consequent management of the elderly trauma patient.

This study has a number of limitations. First, there is no clear definition for “elderly”. We chose 55 as a cut-off based on the understanding that physiologic changes occur around this age that impair many patient’s tolerance to major trauma. Furthermore, subgroup analysis of those aged 65 and over did reveal similar trends, albeit with a smaller sample size. Second, our data is made up of a heterogeneous group of patients, as with any trauma database. Propensity-matching helped to limit the differences between the groups, but this remains a difficult factor to minimize. For example, differences in bone density and other underlying co-morbidities are not always clearly defined in the data. Third, the decision-making process in regards to transfusion is not documented. We know that the clinicians did not have access to the TEG data at the time of treatment, but it remains unclear whether each individual unit was ordered based on vital signs, medical history, laboratory data, or other clinical information. Furthermore, the transfusion practices in place at the time of the study may not be characteristic of those used today. Changes in institutional transfusion protocols implemented over this time frame include the now routine use of tranexamic acid in bleeding trauma patients, massive transfusion protocols, and quality improvement initiatives. Finally, this study was performed at a single centre and used only conventional TEG as opposed to rapid TEG or ROTEM, which limits its external validity.

Despite its limitations, this remains the first study to our knowledge in the literature to look specifically at modern day transfusion practices and TEG-based coagulopathy in the geriatric trauma population. Our results show that elderly patients at our trauma centre are more likely to be transfused pRBC and FFP, though this may be due to undertriage and increased anemia rates. Also, elderly patients seem to be less susceptible to alterations in TEG and therefore trauma-induced coagulopathy. While we have shown, in another way, that geriatric patients are different, there are still many gaps to fill in to optimize resuscitation in this high-risk patient group.

Conclusions

Our results suggest that elderly trauma patients are more likely to receive blood products when admitted to a trauma centre, though this may be attributed to under-triage. It is not clear whether the pathophysiology of coagulopathy in trauma is equivalent in geriatric patients, or consequently its management, and further study is therefore warranted.

Abbreviations

AIS: Abbreviated injury score; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; ATLS: Advanced trauma life support; FFP: Fresh frozen plasma; ICU: Intensive care unit; INR: International normalized ratio; ISS: Injury severity score; k: Kinetic time; LOS: Length of stay; LY30: Clot lysis after 30 minutes; MA: Maximum amplitude; pRBC: packed red blood cells; R: Reaction time; ROTEM: Rotational thromboelastometry; TEG: Thromboelastography

Acknowledgements

We would like to acknowledge Sandro Scarpelini for his work on preparing the initial trauma database.

Funding

No dedicated external funding was acquired.

Availability of data and materials

The datasets generated and/or analyzed during the current study are not publicly available due to confidentiality reasons but are available from the corresponding author on reasonable request.

Authors' contributions

BM, BN, and SR contributed to study design and hypothesis development. SH performed the statistical analysis. BM prepared the manuscript. All authors contributed to manuscript revisions and approved the final version.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Consent for publication

Not applicable.

Ethics approval and consent to participate

Ethics approval for conduct of the study was obtained from both the Sunnybrook Research Ethics Board and the Toronto Academic Health Sciences Network Research Ethics Board. All information accessed was already available through the existing database so additional consent was not required, though all study investigators did sign a confidentiality agreement.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Department of Surgery, University of Alberta, 205 – 3017 66 St NW, Edmonton, AB T6K 4B2, Canada. ²Department of Surgery, Sunnybrook Health Sciences Centre, 2075 Bayview Ave, Room H171, Toronto, ON M4N 3M5, Canada. ³Institute for Clinical Evaluative Sciences, Sunnybrook Health Sciences Centre, 2075 Bayview Ave, Toronto, ON M4N 3M5, Canada. ⁴Department of Surgery, St. Michael's Hospital, 30 Bond Street, 3-074 Donnelly Wing, Toronto, ON M5B 1W8, Canada.

Received: 18 October 2016 Accepted: 15 March 2017

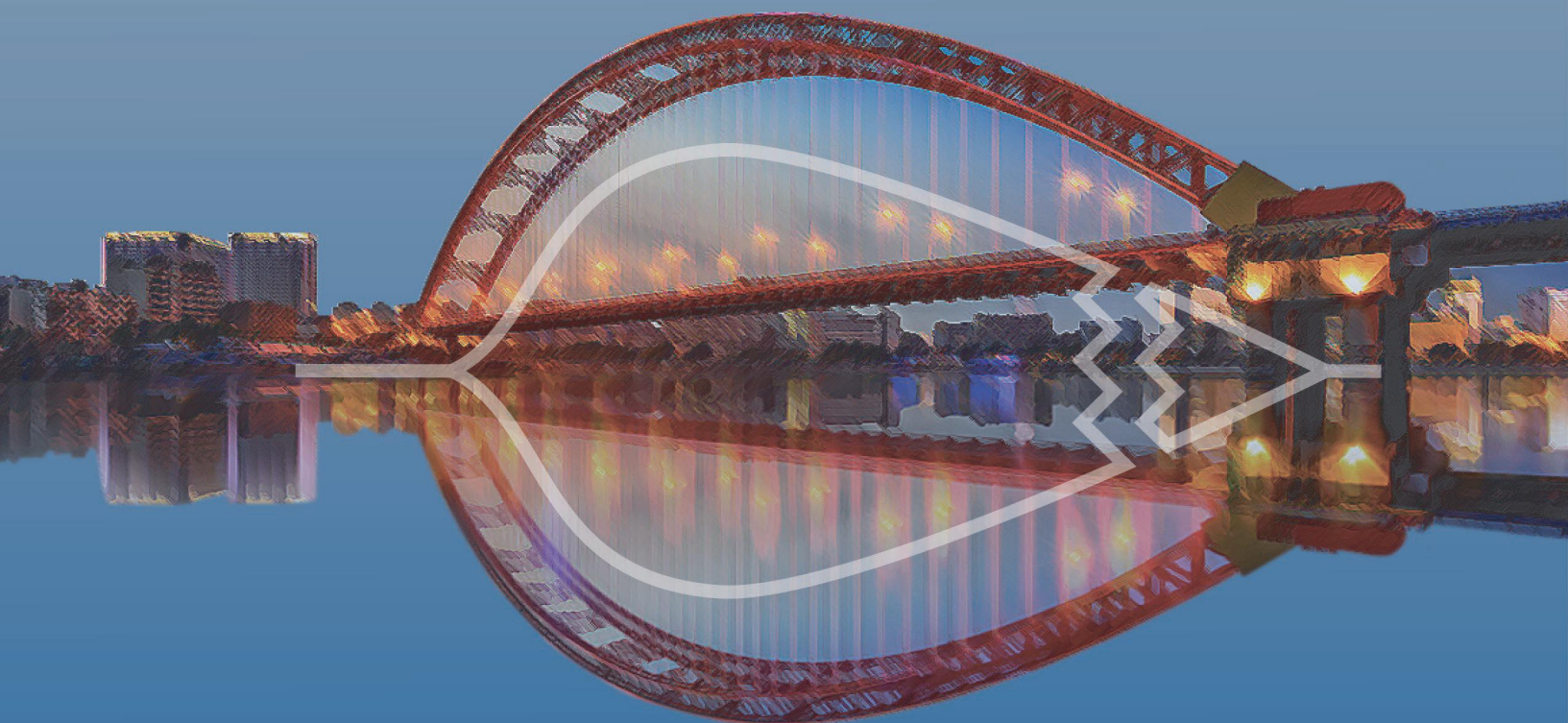
Published online: 29 March 2017

References

1. Duchesne JC, Hunt JP, Wahl G, Marr AB, Wang YZ, Weintraub S, et al. Review of current blood transfusions strategies in a mature level I trauma center: were we wrong for the last 60 years? *J Trauma*. 2008;65:272–6.
2. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG, Grathwohl KW, Repine T, Beekley AC, et al. The ratio of blood products transfused affects mortality in patients receiving massive transfusions at a combat support hospital. *J Trauma*. 2007;63:805–13.

3. Holcomb JB, Wade CE, Michalek JE, Chisholm GB, Zarzabal LA, Schreiber MA, et al. Increased plasma and platelet to red blood cell ratios improves outcome in 466 massively transfused civilian trauma patients. *Ann Surg*. 2008;248:447–58.
4. Teixeira PG, Inaba K, Shulman I, Salim A, Demetriades D, Brown C, et al. Impact of plasma transfusion in massively transfused trauma patients. *J Trauma*. 2009;66:693–7.
5. Camazine MN, Hemmila MR, Leonard JC, Jacobs RA, Horst JA, Kozar RA, Bochicchio GV, Nathens AB, Cryer HM, Spinella PC. Massive transfusion policies at trauma centers participating in the American college of surgeons trauma quality improvement program. *J Trauma*. 2015;78(6):S48–53.
6. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy. *J Trauma*. 2003;54:1127–30.
7. Engels PT, Rezende-Neto JB, Al Mohammed M, Scarpelini S, Rizoli SB, Tien HC. The natural history of trauma-related coagulopathy: implications for treatment. *J Trauma*. 2011;71:S448–55.
8. Ives C, Inaba K, Branco BC, Okoye O, Schochl H, Talving P, et al. Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma. *J Am Coll Surg*. 2012;215:496–502.
9. Cotton BA, Harvin JA, Kostousov V, Minei KM, Radwan ZA, Schochl H, et al. Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration. *J Trauma Injury Infect Crit Care*. 2012;73(2):365–70.
10. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, Radwan ZA, Wade CE, Kozar RA, et al. Admission rapid thromboelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg*. 2012;256(3):476–86.
11. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. Usefulness of thromboelastography in assessment of trauma patient coagulation. *J Trauma*. 1997;42:716–20.
12. Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, Callum J, Davenport R, Hess J, Maegele M. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation: Report of the panel. *J Trauma*. 2015;78(6):1220–9.
13. Scarpelini S, Rhind SG, Nascimento B, Tien H, Shek PN, Peng H, et al. Normal range values for thromboelastography in healthy adult volunteers. *Braz J Med Biol Res*. 2009;42(12):1210–7.
14. Boldt J, Haisch G, Kurlle B, Brosch C, Lehmann A, Werling C. Does coagulation differ between elderly and younger patients undergoing cardiac surgery? *Intensive Care Med*. 2002;28(4):466–71.
15. Kim CJ, Ryu KH, Park SC, Lee J. Perioperative changes in thromboelastogram in elderly patients receiving major orthopedic surgery. *Korean J Anes*. 2006;50(4):422–7.
16. Hager K, Setzer J, Vogl T, Voigt J, Platt D. Blood coagulation factors in the elderly. *Archives of gerontology and geriatrics*. 1989;9(3):277–82.
17. Walston J, McBurnie MA, Newman A, Tracy RP, Kop WJ, Hirsch CH, Gottdiener J, Fried LP. Frailty and activation of the inflammation and coagulation systems with and without clinical comorbidities: results from the Cardiovascular Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(20):2333–41.
18. Kanapuru B, Ershler WB. Inflammation, coagulation, and the pathway to frailty. *Am J Med*. 2009;122(7):605–13.
19. Lehmann R, Beekley A, Casey L, Salim A, Martin M. The impact of advanced age on trauma triage decisions and outcomes: a statewide analysis. *Am J Surg*. 2009;197:571–5.
20. Demetriades A, Sava J, Alo K, Newton E, Velmahos GC, Murray JA, et al. Old age as a criterion for trauma team activation. *J Trauma*. 2001;51:754–7.
21. Caterino JM, Valasek T, Werman HA. Identification of an age cutoff for increased mortality in patients with elderly trauma. *Am J Emerg Med*. 2010;28:151–8.
22. Jacobs DG. Special considerations in geriatric injury. *Curr Opin Crit Care*. 2003;9:535–9.
23. Ma MH, MacKenzie EJ, Alcorta R, Kelen GD. Compliance with prehospital triage protocols for major trauma patients. *J Trauma*. 1999;46:168–75.
24. van Aalst JA, Morris JA, Yates HK, Miller RS, Bass SM. Severely injured geriatric patients return to independent living: a study of factors influencing function and independence. *J Trauma*. 1991;31:1096–102.
25. Broos PL, D'Hooze A, Vanderschot P, Rommens PM, Stappaerts KH. Multiple trauma in elderly patients. Factors influencing outcome: importance of aggressive care. *Injury*. 1993;24:365–8.
26. Heffernan DS, Thakkar RK, Monaghan SF, Ravindran R, Adams Jr CA, Kozloff MS, et al. Normal presenting vital signs are unreliable in geriatric blunt trauma victims. *J Trauma*. 2010;69:813–20.
27. Bergeron E, Rossignol M, Osler T, Clas D. Improving the TRISS methodology by restructuring age categories and adding comorbidities. *J Trauma*. 2004;56:760–7.

- 28 Champion HR, Copes WS, Buyer D, Flanagan ME, Bain L, Sacco WJ. Major trauma in geriatric patients. *Am J Public Health.* 1989;79:1278–82.
- 29 American College of Surgeons Committee on Trauma. *Advanced Trauma Life Support Student Manual.* Chicago: American College of Surgeons Committee on Trauma; 2009.
- 30 Eastridge BJ, Malone D, Holcomb JB. Early predictors of transfusion and mortality after injury: a review of the data-based literature. *J Trauma ACS.* 2006;60(6):S20–5.
- 31 Epstein DS, Mitra B, Cameron PA, Fitzgerald M, Rosenfeld JV. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: definition, incidence and outcomes. *Br J Neurosurg.* 2015;29(1):118–22.
- 32 Johansson PI, Stensballe J, Oliveri R, Wade CE, Ostrowski SR, Holcomb JB. How I treat patients with massive hemorrhage. *Blood.* 2014;124(20):3052.
- 33 Rizoli SB, Scarpelini S, Callum J, Nascimento B, Mann KG, Pinto R, et al. Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy. *J Trauma Injury Infect Crit Care.* 2011;71:S427–34.
- 34 Austin PC, Grootendorst P, Anderson GM. A comparison of the ability of different propensity score models to balance measured variables between treated and untreated subjects: a Monte Carlo study. *Stat Med.* 2007;26(4):734–53. doi:10.1002/sim.2580.
- 35 Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, Wohlauser MV, Barnett CC, Bensard DD, Biffl WL, Burlew CC. Goal-directed hemostatic resuscitation of trauma-induced coagulopathy: a pragmatic randomized clinical trial comparing a viscoelastic assay to conventional coagulation assays. *Ann Surg.* 2016;263(6):1051–9.
- 36 Pracht EE, Langland-Orban B, Flint L. Survival advantage for elderly trauma patients treated in a designated trauma center. *J Trauma.* 2011;71(1):69–77.
- 37 Callaway DW, Wolf R. Geriatric trauma. *Emerg Med Clin North Am.* 2007;25:837–60.
- 38 Roeloffzen WW, Kluin-Nelemans HC, Mulder AB, Veeger NJ, Bosman L, de Wolf JTM. In normal controls, both age and gender affect coagulability as measured by thrombelastography. *Anesth Analg.* 2010;110(4):987–94.
- 39 Wang SC, Shieh JF, Chang KY, Chu YC, Liu CS, Loong CC, et al. Thrombelastography-guided transfusion decreases intraoperative blood transfusion during orthotopic liver transplantation: randomized clinical trial. *Transplant Proc.* 2010;42(7):2590–3.
- 40 Ak K, Isbir CS, Tetik S, Atalan N, Tekeli A, Aljodi M, et al. Thrombelastography-based transfusion algorithm reduces blood product use after elective cabg: a prospective randomized study. *J Card Surg.* 2009;24(4):404–10.



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-139
2020年12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