

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二一年八月刊

August, 2021

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p14

 Featured Article
文献精读 | p28

 Original Article Reading
文献原文 | p34

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 MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

肿瘤与血液高凝息息相关，传统的凝血检测对血栓风险的预测价值有限，血栓弹力图可以综合分析凝血全貌，辅助临床医生对肿瘤患者的高凝状态进行诊断，并且可以指导肿瘤患者输血和抗凝治疗。本文主要分析了肿瘤患者的凝血特点，并系统介绍了肿瘤患者高凝状态的机制，最后分析了血栓弹力图在不同肿瘤患者中的应用价值。

血栓弹力图在肿瘤患者中的应用

傅元婷

广州阳普医疗科技股份有限公司

摘要

肿瘤患者凝血异常一直是临床关注的热点问题。恶性肿瘤患者常伴高凝状态，血栓栓塞性疾病是肿瘤患者最常见的并发症，并且已经成为肿瘤患者的第二位死因^[1]。有研究显示多达 60% 的肿瘤患者存在高凝血症^[2]，其中 4% ~ 20% 的肿瘤患者发生静脉血栓栓塞症（Venous Thromboembolism, VTE）。近年来，在恶性肿瘤患者中，由 VTE 引发的患者死亡已经远远超过其他的致死原因^[3]。一个多世纪前，Trousseau 首次描述了血栓形成与恶性肿瘤之间的关联^[4]。在之后的研究中发现^[5]，估计有 10% ~ 20% 的胰腺癌、肺癌或胃癌患者伴有血栓栓塞性疾病，这些癌症患者更高的疾病分期和血栓风险增加息息相关。恶性肿瘤分期越晚，血液高凝状态越明显^[6]。Ahlbrecht 等人的研究显示，740 例初治或复发的实体瘤患者中，病理学分级为 G3、G4 的患者 VTE 的发生率更高^[7]。除此之外，有研究表示在诊断出原发性癌后 1 年内若发生静脉血栓会增加癌症发展为晚期的可能性^[8]。在患有实体恶性肿瘤和造血系统恶性肿瘤的患者中，尽管没有明显的临床血栓栓塞性疾病的病征，但仍显示会发生不同程度的凝血激活^[9]。

肿瘤患者高凝状态的机制

肿瘤细胞自身促凝

有许多分子和细胞参与到恶性肿瘤高凝/低纤溶的形成机制中。Falanga 等人将这些分子标记为促凝因子、可溶性介质和粘附颗粒^[9]。图 1 说明了内皮细胞、肿瘤细胞、自由漂浮的细胞和颗粒如何与这些促凝因子、可溶性介质和粘附颗粒相互作用^[10]。

1. 促凝因子包括组织因子（TF）、含 TF 的微粒、肝素酶和癌症促凝剂。TF 是一种跨膜蛋白，由包括某些癌细胞在内的各种细胞类型表达。如图 1，TF 通过与因子 VII 形成复合物来刺激因子 X 和因子 IX，进而激活凝血级联反应。内皮

细胞释放组织坏死因子（TNF）、白细胞介素-1（IL-1）和 P-选择素，从而诱导 TF 的表达^[9]。TNF 对凝血能力有多种影响，包括血栓调节蛋白（TM）下调、纤溶活性抑制和 IL-1 的进一步表达^[9]。

2. 携带 TF 的微粒是与癌症相关的促凝蛋白，可在血浆中自由漂浮并与 X 因子相互作用以激活凝血级联反应^[9,11]，并且可以刺激单核细胞产生 TF 和直接因子 X 激活剂^[9]。而且，中性粒细胞死亡被认为在高凝状态中起作用，因为它们的死亡会释放各种蛋白质，这些蛋白质会产生称为中性粒细胞胞外陷阱（NET）的染色质网^[12]。NET 与周围结构发生反应并进一步促进凝血酶生成过程^[9]。

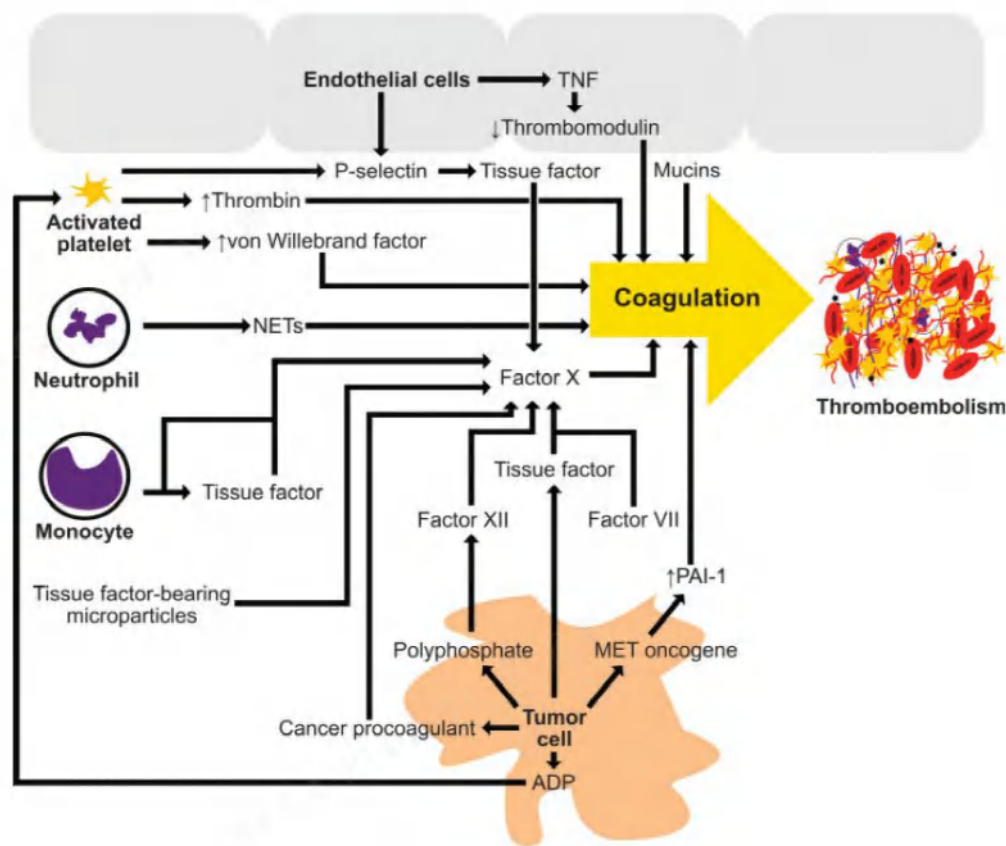


图 1. 肿瘤相关凝血病中高凝/低纤溶机制图

3. 恶性细胞可产生多种可溶性介质 [即二磷酸腺苷 (ADP)、IL-1、TNF、血管内皮生长因子、粒细胞集落刺激因子及血栓素 A₂ 等] 和粘附分子 (即血管细胞粘附分子, 细胞间粘附分子), 其具有在其他邻近细胞类型中诱导促凝状态的能力^[9,12,13]。癌症促凝剂是一种仅在恶性组织和胎儿组织中发现的分子, 如图 1 所显示的, 可以直接激活因子 X。目前尚不清楚癌症促凝剂对恶性肿瘤相关高凝状态的贡献^[9]。有研究发现 MET 癌基因在多种类型的恶性肿瘤中表达, 已被证明可以增加纤溶酶原激活剂抑制剂-1 (PAI-1) 和环氧合酶-2 的产生^[14]。多磷酸盐可激活内源性凝血途径, 如图 1 所示。在前列腺癌中发现了含有大量聚磷酸盐的囊泡, 研究显示其激活了因子 XII^[15]。乙酰肝素酶由多种癌细胞表达, 其非酶结构域通过磷酸化和作为 TF 的辅助因子来增强 TF 活性^[9]。

4. 恶性细胞释放激活剂会刺激血小板。血小板可以通过恶性细胞增加的 ADP 表达、增加的血管性血友病因子、肿瘤诱导的凝血酶产生和/或通过释放 P-选择素增加 TF 的表达来激活^[12]。例如, 粘液腺癌释放的粘蛋白存在 P-选择素和 L-选择素的情况下激活血小板^[16]。在骨髓增殖性疾病中, 血小板克隆性增加也可能导致高凝状态^[17]。此外, 在引起恶性肿瘤的肝转移或膜性肾病中, 循环抗凝血酶减少可能导致凝血酶

生成增加, 从而诱导高凝状态^[18]。

5. 肿瘤细胞通过分泌凝血酶激活的纤溶抑制物 (TAFI)、纤溶酶原激活物抑制物 (PAI) 抑制纤溶系统的激活^[19]。

6. 肿瘤细胞致抗凝物质低表达、抗凝活性降低引起高凝状态。有研究发现肿瘤患者血清中抗凝血酶 III (AT III) 水平降低, 肿瘤细胞对活化的抗凝物质蛋白 C (Protein C, PC) 存在抵抗^[20]。

肿瘤治疗相关因素^[21]

1. 化疗药物尤其是细胞毒类药物如铂类、氟尿嘧啶等损伤血管内皮细胞, 进一步管壁纤维化启动凝血;
2. 放化疗后肿瘤细胞坏死诱发炎症细胞浸润或继发感染;
3. 化疗前糖皮质激素预处理、使用内分泌治疗药物如雌激素拮抗剂三苯氧胺、抗血管生成药如贝伐珠单抗等均增加血栓风险;
4. 治疗中的有创操作, 如手术、穿刺、中心静脉置管术。

患者自身因素^[21]

1. 肿瘤患者长期卧床活动受限，致血流变慢、粘稠度增高；
2. 肿瘤病人化疗后消化道副反应如呕吐、腹泻等失水过多、纳差或补液不足所致的血液粘稠度增加；
3. 肥胖、吸烟等患者血液粘滞度高。

肿瘤患者高凝状态的诊断

肿瘤患者若发生血栓栓塞事件提示该恶性肿瘤患者预后差、生存期短^[22]。《肿瘤相关静脉血栓栓塞症预防与治疗指南（2019 版）》指出并非所有 VTE 病例均存在典型临床症状。目前临床上尚无明确监测及反映肿瘤相关血栓前状态的实验室指标。

传统凝血检测（CCT），包括凝血酶原时间/国际标准化比值（PT/INR）和活化部分凝血活酶时间（APTT），已经广泛用于监测凝血功能。CCT 对低凝状态的异常分析有一定价值，但其对高凝状态的预判作用有限。Lippi 等人^[23]的研究发现，尽管 APTT 缩短与血栓形成风险相关，但仍然有人担心此类结果与伪影、试剂差异或其他分析前问题有关。CCT 是基于血浆的分析，可分析凝血因子缺乏的静态信息^[24]。但是检测过程中无血小板和其他血细胞的参与，且单项检验只能反映凝血过程中的一个阶段，检测只是提示凝血过程的阶段性结果，无法评估血细胞对凝血功能和纤维蛋白溶解的贡献^[25]。不能全面体现凝血系统之间的动态平衡，因此无法很好地预测高凝状态期间不断变化的凝血动力学^[24]。目前肿瘤相关血栓风险也可以通过其他检测指标（如血小板计数和血浆 D-二聚体水平）以及识别循环 TF 和 P-选择素的相关检测来识别

^[26]。美国国立综合癌症网络（National Comprehensive Cancer Network, NCCN）癌症相关性 VTE 指南推荐恶性肿瘤患者采用 Khorana 风险评分来评估 VTE 风险，根据评分结果选择个体化抗凝方案。这个评分系统主要依据患者一般特征、肿瘤病理学类型、治疗方式、部分血清学标志物进行风险分层，能在一定程度上提示病患发生 VTE 的可能性^[27,28]。但是，有文献表示 Khorana 评分可能不是一级预防策略的最佳决策工具^[29]。

血栓弹力图（thromboelastography, TEG）是监测体内凝血功能的新方法，它是一种以细胞学为基础的凝血检测模式，是从凝血因子激活到血小板-纤维蛋白血凝块形成，再到血凝块溶解的全过程的动态监测，然后将血凝块形成的速度和弹性强度转化成直观的曲线，如下图 2 所示。TEG 可以检测多种凝血参与组分的整体功能，其中包括凝血因子、血小板、纤维蛋白原以及纤溶系统（抗凝系统）^[30]，具体参数及临床意义见表 1。有研究表明，TEG 在评估凝血功能方面优于常规的凝血指标，可作为检测血液凝固状态和纤溶现象的一种辅助诊断手段^[31]。TEG 的优势在于提供与凝血因子、血小板、白细胞和红细胞在凝血和纤维蛋白溶解过程的所有阶段的累积效应相关的信息^[32]。

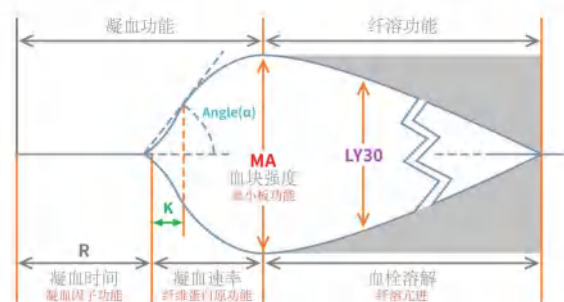


图 2. 血栓弹力图结果显示及参数

表 1. 血栓弹力图参数及其临床意义

参数	意义	临床意义	对应有凝血检测项目
R 时间 (min)	从检测开始到血凝块开始形成所需时间。反映参加凝血启动过程的凝血因子综合作用。	反映凝血因子功能	APTT、PT、TT
K 时间 (min)	从 R 时间终点至描记幅度达 20mm 所需时间。反映血凝块形成的速率，其中以纤维蛋白的功能为主。	反映纤维蛋白原功能	纤维蛋白原定量
α 角 (°)	从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角。α 参数与 K 参数相同，反映纤维蛋白和血小板在血凝块开始形成时的共同作用的结果，α 参数在极度低凝时要比 K 参数更直观。	反映纤维蛋白原功能	纤维蛋白原定量

表 1. 血栓弹力图参数及其临床意义（续）

参数	意义	临床意义	对应现有凝血检测项目
MA 值 (mm)	最大振幅，反映了血凝块的最大强度，主要受血小板及纤维蛋白原两个因素影响，其中血小板的作用约占 80%	可评估因血小板功能异常而造成的血栓或出血的风险	血小板聚集试验
CI	凝血综合指数，反映样本在各种条件下的凝血综合状态，<-3：低凝，-3< 正常 <+3，>+3：高凝	对于血栓和出血的预测具有参考价值	
LY30 (%)	最大振幅后 30 min 的振幅衰减率，反映血液溶解的程度。纤溶诊断指标。	检测纤溶的指标	纤维蛋白降解产物 D-二聚体定量

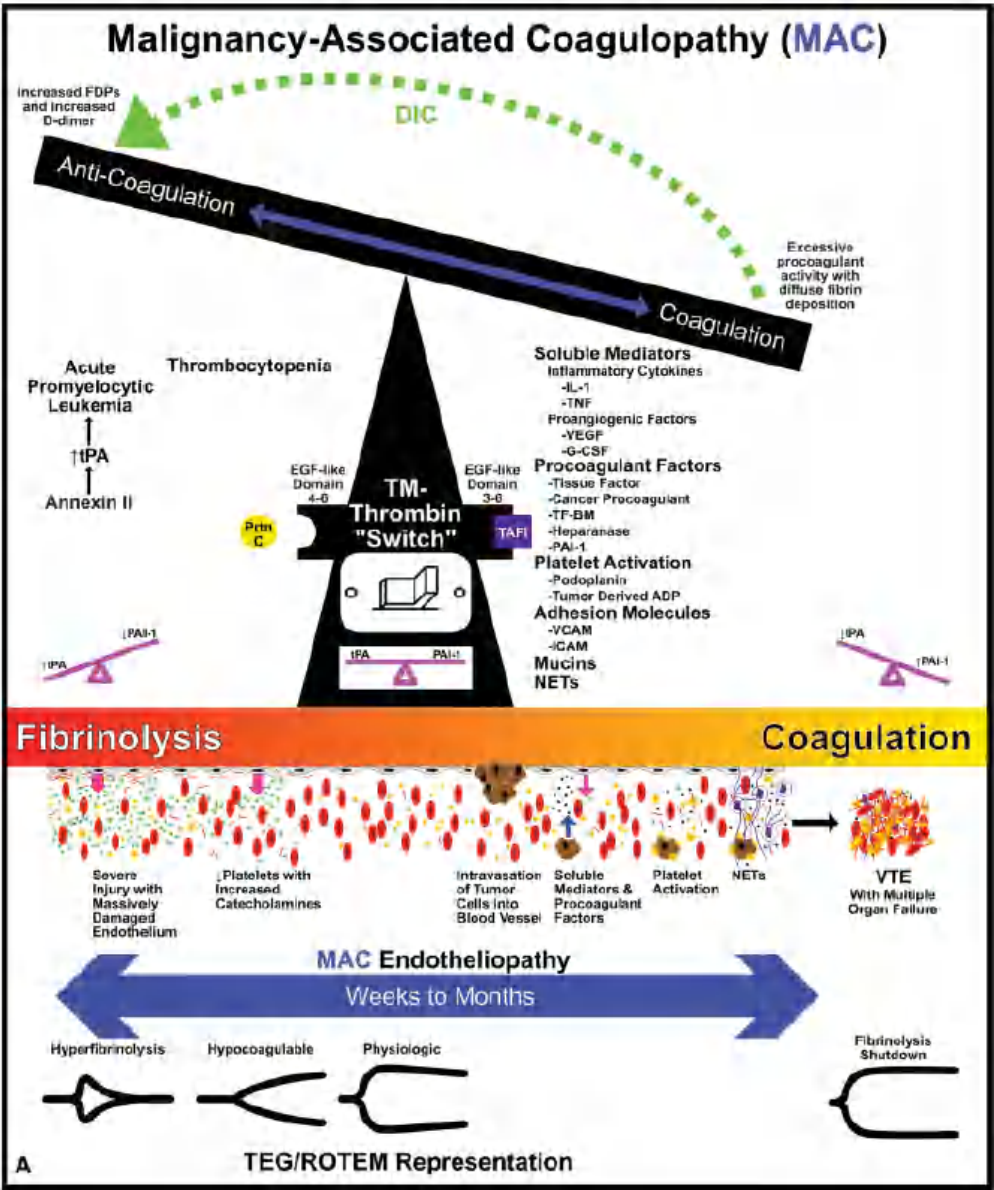


图 3. 肿瘤相关凝血病（MAC）中低凝/高纤溶和高凝/低纤溶表型之间的平衡和分子相互作用

有研究表明,粘弹性检测比如 TEG,要比 CCT 更能够评估血液的高凝状态^[33]。Hincker 和 Gary 等人^[34,35]的研究提示,TEG 或 ROTEM 可以预测 ICU 病房中患有和未患有癌症的患者术后发生静脉血栓栓塞风险。具体而言,已发现 TEG 的 MA 值可预测骨科创伤患者发生深静脉血栓形成和肺栓塞的风险^[35]。

在恶性肿瘤患者中,TEG 参数都可以预测高凝状态,具体见图 3。特别是在恶性肿瘤患者中,TEG 参数显示 R 和 K 降低,MA 增加^[11,36,37]。ROTEM 和 TEG 的检测数据可作为恶性肿瘤隐匿性凝血异常的标志物^[37,38]。

特定恶性肿瘤的高凝状态

肺癌

肺癌是最常见的癌症类型,发生缺血性卒中的风险最高^[39]。据报道,肺癌患者发生缺血性脑卒中的风险比一般人群高 1.43 倍,肺癌本身可能是缺血性脑卒中的病因,称为肺癌相关缺血性脑卒中 (LCIS)^[40]。越来越多的研究表明,癌症相关的高凝状态可能是肺癌患者缺血性卒中的主要机制^[41]。鉴于癌症治疗的发展和肺癌患者生存期的延长,LCIS 的发病

率可能会增加。一旦癌症患者发生缺血性卒中,神经系统结果会显著恶化,预后往往很差^[42]。因此,精确、及时的凝血功能监测以指导凝血管理具有重要的临床意义。

Wang 等人^[36]在 2016 年指出,肺非小细胞癌患者具有高凝状态,表现为 MA、 α 角和纤维蛋白原增加。有研究证明^[43],LCIS 患者和肺癌患者可以通过 TEG 诊断出高凝状态,表现为 R 时间和 K 时间减少,而 MA、 α 和 CI 增加。LY30 在不同组之间没有差异 (表 2),这表明在 LCIS 患者和肺癌患者中观察到的高凝状态是由于血栓形成趋势增强而不是纤溶系统活性降低所致。与 CCT 相比,PLT 计数和 FIB 与 TEG 参数显著相关,FIB 与 MA 密切相关 ($r = 0.605$) (表 3)。在 PT、APTT、TT 和 TEG 参数之间没有发现显著的相关性。并且他们通过多元逻辑回归和 ROC 分析,发现 TEG 比常规凝血检测更能识别 LCIS 患者的高凝状态。ROC 曲线显示 TEG 的曲线下面积 (AUC) 为 0.795 ± 0.047 (95% CI: $0.704 \sim 0.868$),最佳临界值为 65.9,敏感性为 60.00%,特异性为 89.4%,显著高于常规凝血检测 0.673 ± 0.059 (95% CI: $0.572 \sim 0.763$),敏感性为 62.86%,特异性为 72.7% ($p = 0.059$) (图 4 和图 5)。

表 2.3 个研究分组的 TEG 参数的比较

TEG 参数	LCIS 患者 (n = 35)	肺癌患者 (n = 35)	健康对照 (n = 35)	p
R 时间 (min)	4.2 (3.3 ~ 4.7)	4.2 (3.4 ~ 4.8)	7.8 (6.1 ~ 8.9) ^{ac}	0.000 [†]
K 时间 (min)	1.3 (1.1 ~ 2.1)	1.3 (1.0 ~ 1.7)	2.2 (2.0 ~ 3.9) ^{ac}	0.000 [†]
α 角 (°)	69.6 (65.6 ~ 71.9)	70 (57.5 ~ 74.5)	58.9 (44.5 ~ 62.7) ^{ac}	0.001 [†]
MA (mm)	69.9 (65.6 ~ 71.9)	62.1 (59.6 ~ 65.7) ^b	57.5 (51.4 ~ 61.3) ^{ad}	0.000 [†]
CI	2.1 (0.5 ~ 1.8)	2.0 (0.5 ~ 2.8)	-2.2 (-5.4 ~ 0.8) ^{ac}	0.000 [†]
LY30 (%)	0.3 (0.3 ~ 0.6)	0.2 (0.0 ~ 1.1)	0.0 (0.0 ~ 0.5)	0.234 [†]

注:数据表示为中位数(四分位距);

† Kruskal-Wallis H 检验;

a: $p < 0.01$; b: $p < 0.05$ (与 LCIS 组比较); c: $p < 0.01$, d: $p < 0.05$ (与 LC 组比较)。

表 3. TEG 参数与 CCT 试验的相关性分析

		R 时间 (min)	K 时间 (min)	α 角 (°)	MA (mm)	CI
PLT ($\times 10^9/L$)	r	-0.255	-0.274	0.251	0.570	0.336
	p	0.009	0.005	0.010	0.000	0.001
FIB (g/L)	r	-0.287	-0.340	0.298	0.605	0.388
	p	0.003	0.000	0.002	0.000	0.000

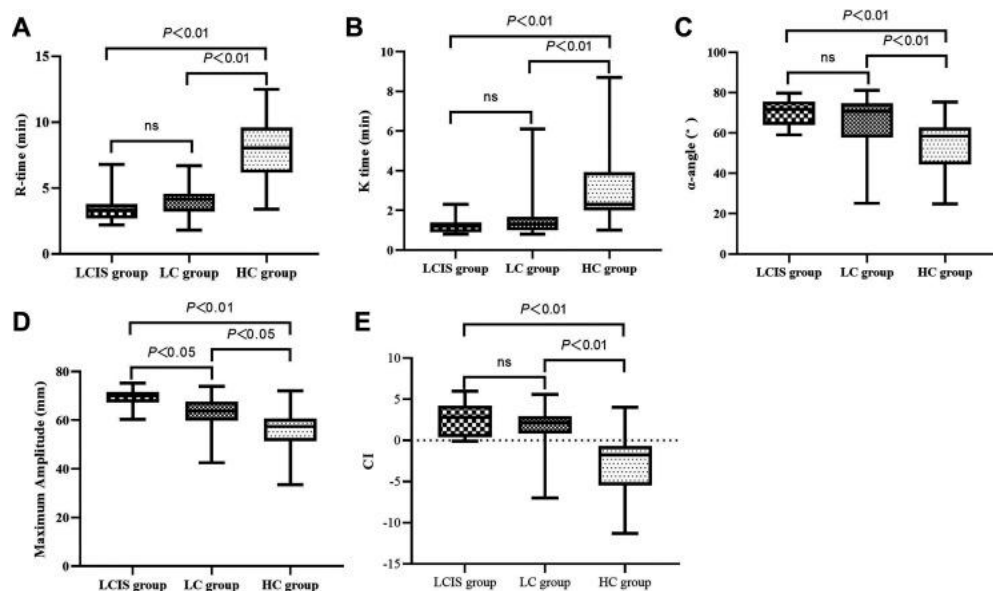


图 4. 3 个研究分组间主要 TEG 参数的比较

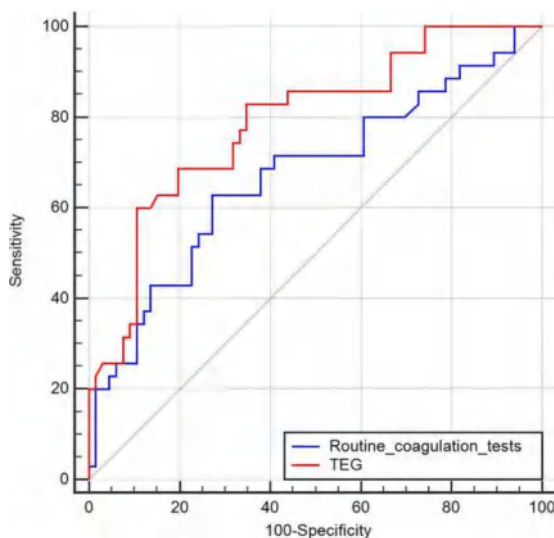


图 5. LCIS 患者 TEG 检测和 CCT 的工作特征曲线分析

在另外一项研究中^[44], 研究者发现四个肺癌分期之间没有显著差异 (图 6)。然而, 早期和晚期阶段之间存在显著差异 (I 期和 II 期归为早期, III 期和 IV 期归为晚期)。与早期组患者相比, 晚期组患者的 K 时间显著降低, MA 值显著升高 ($p < 0.05$) (图 7)。这些结果表明 TEG 检测中的 K 时间和 MA 可用于区分早期和晚期肺癌。这些结果与之前的研究一致^[45,46], 表明癌症患者血栓形成风险与肿瘤分期之间存在相关性, TEG 可能是监测肺癌进展的理想工具。此外, 肿瘤分期与 MA 最密切相关, MA 代表血小板功能和纤维蛋白原沉积的贡献, 是评估血栓栓塞风险的公认诊断标志物^[47]。

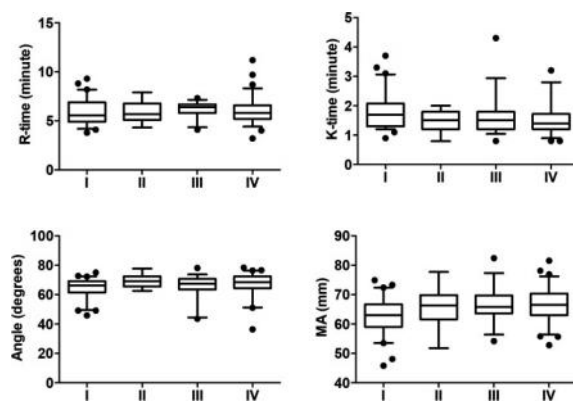


图 6. 不同阶段肺癌患者的 TEG 参数

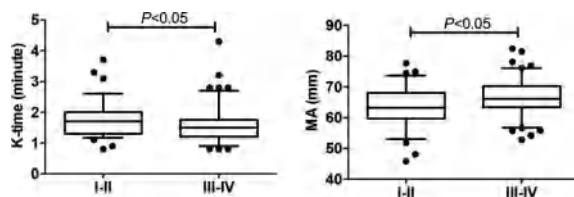


图 7. 早期 (I 期和 II 期) 以及晚期 (III 期和 IV 期) 肺癌患者的 TEG 参数

妇科恶性肿瘤

2014 年, Akay 等人^[48]对妇科恶性肿瘤进行了类似的研究, 并证明羟乙基纤维素导致妇科肿瘤患者处于低凝状态。他们发现与对照组相比, ROTEM 的 CT 和 CFT 增加, MC 减少。证明了羟乙基纤维素有可能降低妇科手术中静脉血栓栓塞的发生率。

早在之前, Francis 等人^[49]利用 TEG 评估乳腺癌的高凝状态。尽管血小板和纤维蛋白原这两项指标保持正常, 但在使用 TEG 的乳腺癌患者中检测到高凝状态的比例很高, 与正常对照组相比, 这些结果具有统计学意义。

Wehrum 等人^[50]的一项针对妇科肿瘤患者的研究发现, 与对照组相比, 妇科肿瘤患者血液呈高凝状态, 表现为 TEG 结果 R 缩短、K 值缩小、MA 值增大。该研究纳入了 25 例未接受治疗的妇科肿瘤患者, 其中所有患者均出现 R 值减小 (表 4, 表 5)。值得注意的是, 其中 5 例患者 TEG 结果所有参数均不在正常值范围内, 而她们的肿瘤分期均为 III、IV 期。这些发现与血液高凝状态一致。这意味着巨噬细胞和/或肿瘤表面多余的组织因子以及纤维蛋白原或凝血酶在这组患者中增加。这提示肿瘤患者血液高凝可能与疾病进展有关。

表 4. 与年龄匹配的对照组相比, 妇科恶性肿瘤患者的 TEG 检测值

参数	肿瘤组 (平均数 ± 标准差)	对照组 (平均数 ± 标准差)	p^*
R 时间 (min)	7.1 ± 2.1	11.8 ± 1.8	$p < 0.001$
K 时间 (min)	3.1 ± 0.9	4.6 ± 0.9	$p < 0.001$
MA 值 (mm)	64.7 ± 5.4	58.8 ± 6.1	$p = 0.001$
α 角 ($^{\circ}$)	70.6 ± 5.3	61.6 ± 4.9	$p < 0.001$

表 5. TEG 参数 95%置信区间 (CI)

参数	95% CI
R 时间 (min)	10.9 ~ 12.6
K 时间 (min)	4.2 ~ 5.0
MA 值 (mm)	56.0 ~ 61.6
α 角 ($^{\circ}$)	59.4 ~ 63.8

国内的一项研究^[51]共纳入 376 名妇科肿瘤患者进行分析,其中 9 例 (10.37%) 发生了 VTE。多因素 Logistic 回归分析显示,TEG 凝血综合指数 (CI 值)、D-二聚体、心律失常、冠心病、4 周内手术及 4 周内化疗是 VTE 的独立危险因素。CI 值的曲线下面积值为 0.71 (95% CI: 0.63 ~ 0.79, $p = 0.0001$), D-二聚体为 0.67 (95% CI: 0.58 ~ 0.76, $p = 0.0001$)。CI 值的临界值为 2.55,对 VTE 的敏感性为 53.8%,特异性为 75.4%。结果表明 CI 值可以预测妇科肿瘤患者的 VTE,建议经 TEG 诊断出具有 VTE 高风险的患者应尽快接受预防性治疗,有助于预防血栓形成等并发症的发生。

前列腺恶性肿瘤

Toukh 等人^[37]在 2014 年指出,68%的前列腺恶性肿瘤患者 TEG 结果提示高凝,表现为 R 时间缩短、 α 角增大、MA 增加和凝血综合指数增加。他们还注意到高凝状态患者体内的微粒增多。Kaur H 等^[52]发现晚期前列腺癌患者在雄激素剥夺

疗法 (ADT) 前即存在高凝状态,TEG 有助于对静脉血栓栓塞危险分层。

Wang 等人^[67]发现前列腺癌患者组与年龄匹配的对照组相比,R 值缩短,K 值降低,MA 值增加, α 角增大。此外,他们的结果表明,R、K、 α 角和 MA 与前列腺癌患者中最常用的参数 PT-INR 和 FIB 显著相关。60 名前列腺癌患者术后未出现活动性出血,其中 51 名 TEG 检测显示高凝,42 名常规凝血检测显示高凝 ($p = 0.040$)。与对照组相比,患者的纤维蛋白原 (FIB) 略高。组间任何常规凝血指标均无统计学差异。相关分析表明 R 和 K 与 PT-INR 呈正相关,与 FIB 呈负相关 ($p < 0.001$)。相反, α 角和 MA 与 PT-INR 呈负相关,但与 FIB 呈正相关 (图 8,表 6)。值得注意的是,MA 与 FIB 的相关性最强,R 与 PT-INR 的相关性最强。他们认为 TEG 对出血和血栓形成的敏感性和特异性高于常规凝血检测,因此,TEG 在评估高凝状态和检测前列腺癌患者的出血风险方面可能更胜一筹。

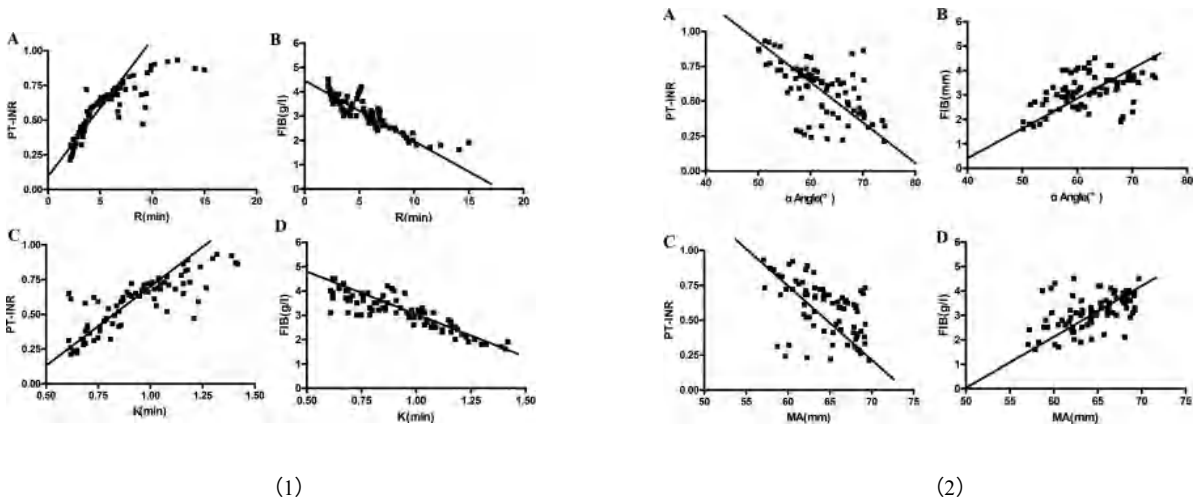


图 8. (1) R 和 K 值与 PT-INR 和 FIB 之间的相关性; (2) α 角和 MA 与 PT-INR 和 FIB 的相关性

表 6. TEG 参数与常规凝血指标之间的相关系数

	R 时间		K 时间		α 角		MA 值		CI 值		LY30	
	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p	r	p
FIB	-0.883	< 0.001	-0.878	< 0.001	0.490	< 0.001	0.520	< 0.001	0.318	< 0.05	0.186	> 0.05
PT-INR	0.844	< 0.001	0.8302	< 0.001	-0.577	< 0.001	-0.508	< 0.001	-0.329	< 0.05	0.024	> 0.05
APTT	0.149	> 0.05	0.101	> 0.05	-0.121	> 0.05	-0.119	> 0.05	-0.126	> 0.05	-0.081	> 0.05

造血系统恶性肿瘤

Gracheva 等人^[54]在 2015 年分析了多发性骨髓瘤患者的凝血状态,结果显示使用 TEG (特别是 R、K 和 MA 参数)、凝血酶生成试验和血栓动力学等检测,可以反映这些患者体内的高凝状态。之后有研究^[55]用 TEG 分析了 80 名急性淋巴细胞白血病患者患者的凝血功能,发现这些患者中,3 名 (4.3%) 患者出现有症状的 VTE,7 名 (15%) 患者出现无症状的 VTE, VTE 的总发病率 21.7%。除此之外,该研究还证明,在诱导治疗期间,R 时间缩短,并且,MA 值最初可能会减小,但随后会随时间增加。有趣的是,他们还发现 MA 似乎与血小板计数无关。Crowley 等人^[56]在 2017 年指出,多发性骨髓瘤患者的 TEG 临界 K 值缩短和 α 角增加,这反映了诱导后的疾病负担。然而,此前在 2015 年,Crowley 等人发现多发性骨髓瘤、意义不明的单克隆丙种球蛋白病和对照之间的 TEG 参数没有差异^[57]。

Flisberg 等人^[58]在 2009 年证明,在放置中心静脉端口之前给予血小板的血液系统恶性肿瘤患者中 ROTEM 的反应是 CFT 缩短和 MCF 增加。这意味着血栓弹力图检测是血液系统恶性肿瘤患者血小板输注有用且必要的检测项目。

其他

有研究^[59]发现肝癌患者较其他肝硬化患者 TEG 呈血液高凝状态,TEG 异常患者门静脉血栓发生率增高 5 倍。

Moore 等人^[60]指出,在发生静脉血栓栓塞的胰腺肿瘤患者中,有 11% 的 TEG 结果表现为 α 角增加和 LY30 降低。De Pietri 等人^[61]注意到,尽管 TEG 正常且抗凝血酶和血小板计数减少,但 PT/INR 延长,这反映了肝癌患者体内的止血平衡。

Liang 等人^[62]指出结肠癌患者的 TEG 参数表现出高凝状态,R 降低,MA 增加。术前输注 6%羟乙基淀粉 (HES 200/0.5) 可以抑制血小板活化,结果与 TEG 参数变化一致,提示可改善其体内高凝状态。

在一项研究中,Jansohn 等人^[63]注意到在胶质母细胞瘤患者的组织尖峰肿瘤样本中,凝血时间减少,局部纤维蛋白溶解得以维持。在另一项对原发性脑肿瘤患者进行的研究中^[64],根据 R、 α 角、MA 和 LY30 的变化,TEG 检测能够用于诊断患者术前和术后期间的患者凝血功能高凝和低凝状态。具体而言,无水肿的术后患者 K 值降低, α 角增加,MA 增加。相比之下,水肿患者表现出纤溶亢进,R 增加。

血栓弹力图在肿瘤治疗方面的应用

围术期中的应用

理论上,血液的高凝状态会随着恶性肿瘤切除手术得以改善,但是在 Thorson 等人^[65]的研究中发现,即使肿瘤切除术后,血液高凝并未得到立即逆转。用旋转血栓弹力图 (ROTEM) 分析 35 例恶性肿瘤患者的血样,发现术前有 14 例 (40%) 患者处于高凝状态,手术切除后的第一周,30 例 (86%) 仍然处于异常的 ROTEM 值,其中 21 例中有 17 例 (81%) 在术前具有正常的凝血功能。且 86% 的患者在 3 ~ 4 周保持着高凝状态。

McGrath DJ 等^[66]对 240 名接受不同外科手术的患者进行了研究,发现高凝状态 (表现为手术结束时 MA 增加) 与术后血栓并发症相关。另外,TEG 可以评估患者围术期的出血量及预测出血风险。在 Madsen DE 等人^[67]的研究中使用 TEG 和 CCT 评估患者术中失血量,发现 TEG 的检测参数与 K、MA 及 α 与失血量显著相关,而出血量与血凝块的纤溶阻力无关且 $\alpha > 67^\circ$ 时具有 95% 的统计确定性预测失血量小于 400 mL 甚至更少。但是 CCT 与术中出血量相关性较小。因此,建议肿瘤患者围术期进行 TEG 检测,评估术中可能出血量,做好术前准备,最大程度的保证患者围术期的安全。

围手术期大出血仍是外科手术的主要并发症,导致发病率和死亡率升高。出血可通过输血纠正,然而输血具有两面性,一方面输血可以挽救生命,另一方面存在一定的风险^[68]。

与传统凝血检测相比,使用血栓弹力图进行围术期凝血管理能较早发现凝血异常^[69],有效预测术中失血量^[70],使用其指导输血能节约 20% ~ 50% 的血制品^[71,72],在大出血时,甚至能降低死亡率^[71]。

TEG 引入国内以来,其在指导输血方面的应用也逐步被证实。例如在一项使用 TEG 和 CCT 来指导肝癌患者输血的对比研究中发现,用 TEG 指导输血率为 36.3%,而传统检测方法指导输血率为 55%,TEG 指导输血率显著低于 CCT ($p < 0.05$)。TEG 检测结果减少了近 50% 的患者输血,减少输注的血液成分以血小板最显著,其次为血浆^[72]。而在刘斌等人^[73]的研究中证实 TEG 用于血液肿瘤患者预防性输注血小板中效果显著。选择使用 TEG 的 MA ≤ 40 mm、血小板计数 $\leq 20 \times 10^9/L$ 为临界值进行血小板的输注,结果发现可以较好得改善血液肿瘤患者的血小板减少或功能异常的情况。

监测抗凝药物疗效

常规使用抗凝剂预防可以降低肿瘤患者 VTE 的发生。目前针对肿瘤高凝状态的抗凝药物主要有低分子肝素、维生素 K 拮抗剂、抗血小板药物等。低分子肝素 (LMWH) 被认为是标准化的预防方案,NCCN 指南推荐首选 LMWH 预防 VTE。

其抗凝机制主要通过抑制凝血因子 Xa 的活性来实现。此外，它可能还会影响血小板的功能、组织因子/内皮细胞相互作用和抗凝血酶。因此单独检测凝血过程中的每个变量是不切实际的。抗 Xa 活性试剂盒可检测抗 Xa 活性，但因干扰因素多、误差大等因素而不能全面反映 LMWH 的抗凝作用^[68]，且不作为临床常规检测。

Attaran 等人^[74]提倡在高凝状态患者中使用 TEG 来监测低分子肝素（LMWH）对血栓的预防。有学者研究^[75]表明使用 LMWH 治疗血栓性疾病时，R 在 10.2 ~ 16.8 min 范围内，可以达到既抗凝，又可以不出血的效果。但是该研究的样本数有限，对于这个范围的参考区间还可能还需要更多的验证。

目前国内外关于肿瘤患者静脉血栓栓塞预防给药剂量和时间的指南尚不是非常清楚。最近，TEG 在监测 LMWH 剂量方面得到验证，并且可能被验证用于监测口服抗凝剂（DOAC）^[76]。然而，仍有部分患者在接受 LMWH 治疗期间仍然发生 VTE。Louis 等^[77]进行的一项针对创伤、手术患者的前瞻性随机对照试验中发现利用 TEG 中 R 值调整 LMWH 剂量并不能减少 VTE 的发生，并提出其原理可能为血液循环中抗凝血酶 III 耗竭所致。因此 TEG 作为指导肿瘤患者预防和治疗的应用可能还需要更多的研究^[78]。

也有文献显示，单独使用肝素不太可能有效预防肿瘤患者的血栓前状态，因为它只针对凝血酶的生成而不是高纤维蛋白原血症。多种抗凝剂/血小板预防的作用在其他高危患者群体中已成为普遍做法^[79]，个性化的靶向抗凝方案将有助于降低血栓形成与出血的风险。

综上所述，TEG 可以弥补传统凝血检测的不足，完整、准确地反应肿瘤患者的凝血全貌，在监测凝血、预防血栓风险、评估手术风险、指导输血及监测抗凝药物的使用情况等方面显示出巨大的优势和潜力。检测肿瘤患者的凝血功能障碍以及手术、移植和创伤的所有领域，仍然是一个值得更多研究的开放领域，有望随着这些基于全血粘弹性检测技术的扩展而取得成果。虽然 TEG 的一些参数为对 VTE 预测效果最好的指标，但目前缺乏这些参数值临界值的共识。目前 TEG 在国内肿瘤领域的应用、研究、指南和共识也相对较少，若血栓弹力图要成为临床肿瘤诊疗的常规检测指标，发挥其在临床中的价值，可能还需要加强临床医生对血栓弹力图的认识，明确 TEG 预测血栓风险和指导抗凝治疗的各项参数的指标。

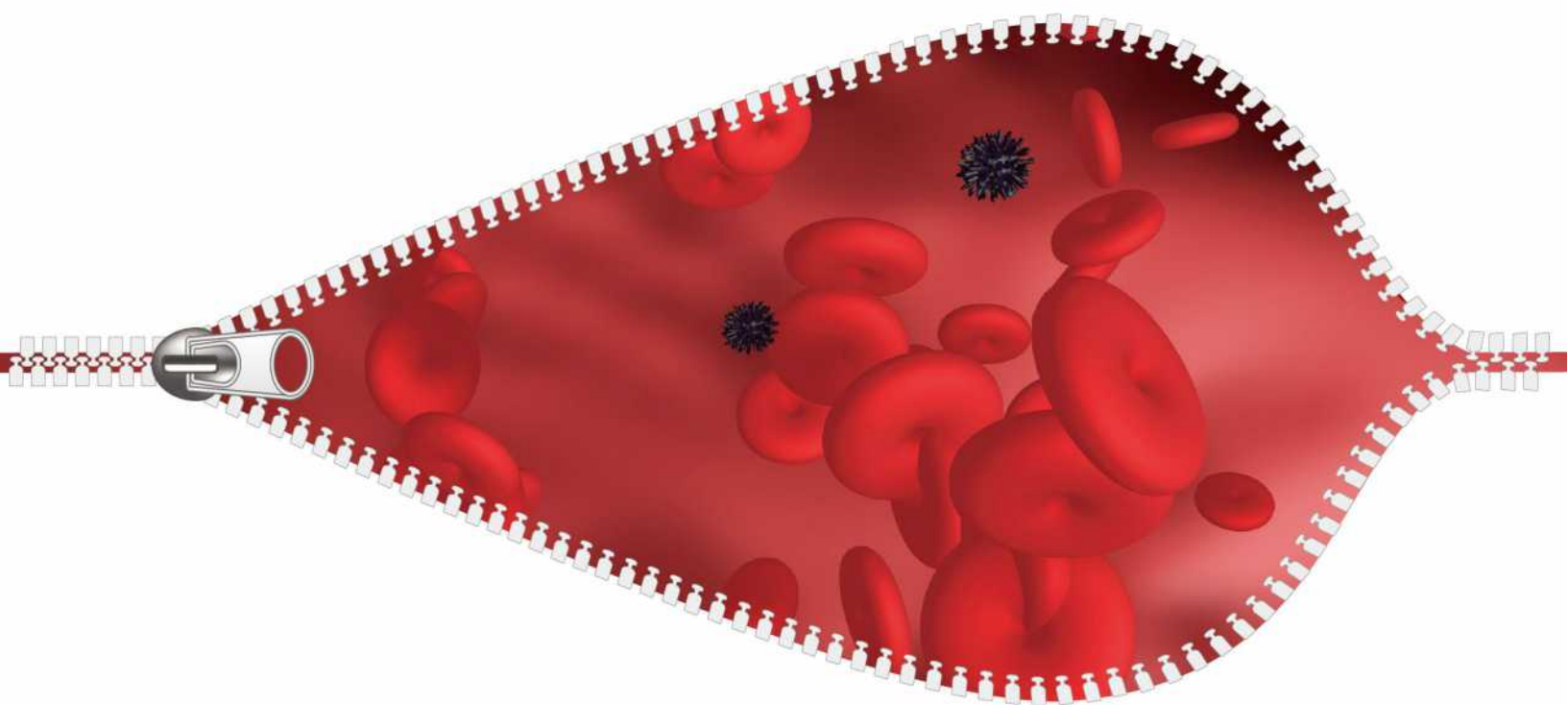
参考文献

1. Nasser NJ, Fox J, Agbarya A, et al. Potential mechanisms of cancer-related hypercoagulability [J]. *Cancers (Basel)*, 2020, 12(3):566.

2. Glassman AB, Jones E. Thrombosis and coagulation abnormalities associated with cancer [J]. *Ann Clin Lab Sci*, 1994, 24(1):1-5.
3. Khorana AA. Venous thromboembolism and prognosis in cancer [J]. *Thromb Res*, 2010, 125(6): 490-493.
4. Trousseau A. Clinique médicale de l'Hôtel-Dieu de Paris. Vol 2. Paris: Baillière; 1861.
5. Sørensen HT, Møllekjær L, Olsen JH, Baron JA. Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2000; 343 (25):1846-1850.
6. Anderson JA, Weitz JJ. Hypercoagulable states [J]. *Crit Care Clin*, 2011, 27 (4): 933-952.
7. Ahlbrecht J, Dickmann B, Ay C, et al. Tumor Grade Is Associated With Venous Thromboembolism in Patients With Cancer: Results From the Vienna Cancer and Thrombosis Study [J]. *Journal of Clinical Oncology Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 2012, 30 (31): 3870.
8. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A. Coagulation and cancer: biological and clinical aspects. *J Thromb Haemost* 2013; 11(02): 223-233.
9. Falanga A, Schieppati F, Russo D. Cancer tissue procoagulant mechanisms and the hypercoagulable state of patients with cancer. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(07): 756-764.
10. Walsh M, Moore E E, Moore H, et al. Use of Viscoelastography in Malignancy-Associated Coagulopathy and Thrombosis: A Review [J]. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2019, 45(4).
11. Toukh M, Siemens DR, Black A, et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res* 2014; 133(01): 88-95.
12. Hisada Y, Mackman N. Cancer-associated pathways and biomarkers of venous thrombosis. *Blood* 2017; 130(13): 1499-1506.
13. Pinto S, Gori L, Gallo O, Boccuzzi S, Paniccia R, Abbate R. Increased thromboxane A2 production at primary tumor site in metastasizing squamous cell carcinoma of the larynx. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 1993; 49(01): 527-530.
14. Varki A. Trousseau's syndrome: multiple definitions and multiple mechanisms. *Blood* 2007; 110 (06): 1723-1729.
15. Nickel KF, Ronquist G, Langer F, et al. The polyphosphate-factor XII pathway drives coagulation in prostate cancer-associated thrombosis. *Blood* 2015; 126 (11): 1379-1389.
16. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood* 2011; 118(15): 4015-4023.
17. Giaccherini C, Verzeroli C, Marchetti M, et al. PO-26 - Whole blood rotational thromboelastometry (ROTEM) to detect hypercoagulability in patients with myeloproliferative neoplasms (MPN). *Thromb Res* 2016; 140 (Suppl 1): S185-S18.
18. Ponticelli C. Membranous nephropathy. *J Nephrol* 2007; 20 (03): 268-287.

19. Hataji O, Taguchi O, Gabazza EC, Yuda H, D'Alessandro-Gabazza CN, Fujimoto H, Nishii Y, Hayashi T, Suzuki K, Adachi Y. Increased circulating levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in lung cancer patients[J]. *Am Hematol*, 2004, 76 (3): 214-219.
20. Lip GY, Chin BS, Blann AD. Cancer and the prethrombotic state [J]. *Lancet Oncol*, 2002, 3: 27-34.
21. 武红霞. 恶性肿瘤患者血栓弹力图与常规凝血试验的相关性研究及临床应用[D]. 山西医科大学, 2016.
22. Gadó K, Domján G. Thromboembolic events in malignant diseases [J]. *Orv Hetil*, 2012, 153(24) : 934-947.
23. Lippi G, Salvagno GL, Ippolito L, Franchini M, Favaloro EJ. Shortened activated partial thromboplastin time: causes and management. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010; 21(05): 459-463 .
24. Kashuk JL, Moore EE, Sabel A, et al. Rapid thrombelastography (r-TEG) identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic events in surgical patients. *Surgery* 2009; 146(04):764-772, discussion 772-774.
25. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients. *Ann Surg* 2012; 256 (03):476-486.
26. Ay C, Dunkler D, Marosi C, et al. Prediction of venous thromboembolism in cancer patients. *Blood* 2010; 116(24): 5377-5382.
27. Khorana A A , Kuderer N M , Culakova E , et al. Development and validation of a predictive model for chemotherapy-associated thrombosis[J]. *Blood*, 2008, 111(10): 4902-4907.
28. Ay C, Pabinger I. VTE risk assessment in cancer. Who needs prophylaxis and who does not? [J]. *Hamostaseologie*, 2015, 35(2).
29. Haltout J , Awada A , Paesmans M , et al. Predictive factors for cancer-associated thrombosis in a large retrospective single-center study[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2019.
30. Lancé M D. A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis [J]. *Thrombosis journal*, 2015, 13(1): 1.
31. Mallett S V, Chowdary P, Burroughs A K. Clinical utility of viscoelastic tests of coagulation in patients with liver disease[J]. *Liver International*, 2013, 33(7): 961-974.
32. Spiel AO, Mayr FB, Firbas C, Quehenberger P, Jilma B. Validation of rotation thrombelastography in a model of systemic activation of fibrinolysis and coagulation in humans. *J Thromb Haemost* 2006; 4(02):411-416.
33. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thrombelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009; 67 (02): 266-276 .
34. Hincker A, Feit J, Sladen RN, Wagener G. Rotational thrombelastometry predicts thromboembolic complications after major non-cardiac surgery. *Crit Care* 2014;18(05):549.
35. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, et al. Can thrombelastography predict venous thromboembolic events in patients with severe extremity trauma? *J Orthop Trauma* 2016; 30(06):294-298.
36. Wang Z-W, Ye P-J. Clinical analysis of acute cerebral infarction accompanied with lung cancer. *J Acute Dis* 2016; 5(04):307-310.
37. Toukh M, Siemens DR, Black A, et al. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res* 2014; 133(01):88-95.
38. Bagatin D, Šakić K, Bagatin T, Šturm D, Milošević M. Does rotation thrombelastometry (ROTEM) improve early prediction of coagulopathy in breast tumor? *Period Biol* 2015;117(02):291-296.
39. Zöller B, Ji J, Sundquist J, Sundquist K. Risk of haemorrhagic and ischaemic stroke in patients with cancer: a nationwide follow-up study from Sweden. *Eur J Cancer*. 2012; 48 (12):1875-1883.
40. Navi BB, Reiner AS, Kamel H, et al. Risk of arterial thromboembolism in patients with cancer. *J Am Coll Cardiol*. 2017; 70 (8):926-938.
41. Lee MJ, Chung JW, Ahn MJ, et al. Hypercoagulability and mortality of patients with stroke and active cancer: The Oasis-Cancer Study. *J Stroke*. 2017; 19 (1):77-87.
42. Nam K-W, Kim CK, Kim TJ, et al. Predictors of 30-day mortality and the risk of recurrent systemic thromboembolism in cancer patients suffering acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017; 12(3):e0172793.
43. Quan X , Qin Q , Que X , et al. Utility of Thromboelastography to Identify Hypercoagulability in Lung Cancer Related Ischemic Stroke Patients[J]. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*, 2020, 26(3): 107602962097550.
44. Zhou Y , Guo Y , Cui Q , et al. Application of Thromboelastography to Predict Lung Cancer Stage[J]. *Technology in Cancer Research & Treatment*, 2020, 19: 153303382095235.
45. Noble S, Pasi J. Epidemiology and pathophysiology of cancer-associated thrombosis. *Br J Cancer*. 2010;102(S1): S2-S9.
46. Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thromb Haemost*. 2017; 15(8):1567e1575.
47. Zohav E, Almog B, Cohen A, et al. A new perspective on the risk of hypercoagulopathy in ovarian hyperstimulation syndrome using thromboelastography. *Reprod Sci*. 2017; 24(12):1600-1606.
48. Akay MO, Bilir A, Öge T, Kuş G, Mutlu FŞ. The evaluation of hydroxyethyl starch (6% HES 130/0.4) solution's potential preventive effects on coagulation status in women with gynecologic malignancies using rotation thromboelastography. *Turk J Hematol* 2014; 31(03):261-265.
49. Francis JC, Francis DA. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the sonoclot TM and thromboelastography. *Thromb Res* 1994; 74:335-346.
50. Wehrum M J, Hines J F, Hayes E B, et al. Comparative assessment of hypercoagulability in women with and without gynecologic malignancies using the thromboelastograph coagulation analyzer.[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21(2):140-143.

51. Liu J, Wang N, Chen Y, Lu R, Ye X. Thrombelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients. *J Obstet Gynaecol Res*. 2017 Jan; 43(1):202-210.
52. Kaur H, Siemens DR, Black A, et al. Effects of androgen deprivation therapy on hypercoagulability in prostate cancer patients: A prospective, longitudinal study [J]. *Can Urol Assoc J*, 2017, 11(1-2): 33-38.
53. Wang, Zhengwei, Jing, et al. Comparison Between Thromboelastography and Conventional Coagulation Tests in Surgical Patients With Localized Prostate Cancer [J]. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis*, 2018.
54. Gracheva MA, Urnova ES, Sinauridze EI, et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma* 2015;56(12):3418-3425.
55. Ko RH, Sposto R, Goodarzian F, Carmona R, Vasquez S, Young G. Thromboelastography to detect hypercoagulability in patients with newly diagnosed acute lymphoblastic leukemia. *Blood* 2015; 126(23):1118.
56. Crowley MP, Quinn S, Coleman ET, O'Shea SI, Gilligan OM. The evolving hemostatic profile of patients with myeloma receiving treatment. *Comp Clin Pathol* 2017;26(03): 713-717.
57. Crowley MP, Quinn S, Coleman E, Eustace JA, Gilligan OM, O'Shea SI. Differing coagulation profiles of patients with monoclonal gammopathy of undetermined significance and multiple myeloma. *J Thromb Thrombolysis* 2015;39(02):245-249.
58. Flisberg P, Rundgren M, Engström M. The effects of platelet transfusions evaluated using rotational thromboelastometry. *Anesth Analg* 2009; 108(05):1430-1432.
59. Alberto Z, Marco S, Alessandro V, et al. Thromboelastometry hypercoagulable profiles and portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatocellular carcinoma[J]. *Digestive and Liver Disease*, 2016, 49(4).
60. Moore HB, Paniccia A, Lawson PJ, et al. Utility of viscoelastic assays beyond coagulation: can preoperative thrombelastography indices predict tumor histology, nodal disease, and resectability in patients undergoing pancreatectomy? *J Am Coll Surg* 2018; 227(01):55-62.
61. De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, et al. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? *Eur J Anaesthesiol* 2010;27(07):608-616.
62. Liang H, Yang CX, Li H, Wen XJ, Zhou QL, Gu MN. The effects of preloading infusion with hydroxyethyl starch 200/0.5 or 130/0.4 solution on hypercoagulability and excessive platelet activation of patients with colon cancer. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2010;21(05):406-413.
63. Jansohn E, Bengzon J, Kander T, Schött U. A pilot study on the applicability of thromboelastometry in detecting brain tumour-induced hypercoagulation. *Scand J Clin Lab Invest* 2017;77(04): 289-294.
64. Goh KY-C, Tsoi W-C, Feng C-S, Wickham N, Poon WS. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997;63(03):334-338.
65. Thorson CM, Van Haren RM, Ryan ML, et al. Persistence of hypercoagulable state after resection of intra-abdominal malignancies [J]. *J Am Coll Surg*, 2013, 216(4): 580-589.
66. McCrath DJ, Cerboni E, Frumento RJ, et al. Thromboelastography maximum amplitude predicts postoperative thrombotic complications including myocardial infarction [J]. *Anesth Analg*, 2005, 100: 1576-1583.
67. Madsen DE, Ingerslev J, Sidelmann JJ, et al. Intraoperative blood loss during orthognathic surgery is predicted by thromboelastography [J]. *J Oral Maxillofac Surg*, 2012, 70(10): e547-552.
68. 姜倩, 王侠. 血栓弹力图在恶性肿瘤中的临床应用价值[J]. *现代肿瘤医学*, 2018.
69. Agnese Ozolina, E.S., Indulis Vanags., The Predictive Value of Thrombelastography and Routine Coagulation Tests for Postoperative Blood Loss in Open Heart Surgery. *ACTA HIRURGICA LATVIENSIS*, 2010. 10(2): p. 5.
70. Deppe, A.C., et al., Point-of-care thromboelastography/thromboelastometry-based coagulation management in cardiac surgery: a meta-analysis of 8332 patients. *J Surg Res*, 2016. 203(2): p.424-33.
71. Bhardwaj, V., et al., Coagulopathies in cyanotic cardiac patients: An analysis with three point - of - care testing devices (Thromboelastography, rotational thromboelastometry, and sonoclot analyzer). *Ann Card Anaesth*, 2017. 20(2): p.212-218.
72. 申家辉, 宋士军. 血栓弹力图检测在肝癌患者输血中的应用价值[J]. *临床心身疾病杂志*, 2016, 22(005):47-49.
73. 刘斌. 血栓弹力图用于血液肿瘤患者预防性输注血小板的效果观察[J]. *实用癌症杂志*, 2020(1).
74. Attaran S, Somov P, Awad WI. Randomised high- and low-dose heparin prophylaxis in patients undergoing thoracotomy for benign and malignant disease: effect on thrombo-elastography. *Eur J Cardiothorac Surg* 2010; 37(06): 1384-1390.
75. 王春梅, 吉训明, 段建钢,等. 血栓弹力图检测低相对分子质量肝素治疗颅内静脉系统血栓形成患者的凝血状态[J]. *血栓与止血学*, 2018, 24(04):21-23.
76. Raskob GE, van Es N, Verhamme P, et al.; Hokusai VTE Cancer Investigators. Edoxaban for the treatment of cancer-associated venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2018; 378(07):615-624.
77. Louis S G, Van P Y, Riha G M, et al. Thromboelastogram-guided enoxaparin dosing does not confer protection from deep venous thrombosis: a randomized controlled pilot trial.[J]. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 2014, 76.
78. Zmuda K, Neofotistos D, Ts'ao CH. Effects of unfractionated heparin, low molecular-weight heparin, and heparinoid on thromboelastographic assay of blood coagulation. *Am J Clin Pathol* 2000; 113(05):725-731.
79. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative venous thromboembolism: a review. *Anesthesia Analgesia* 2017; 125: 403-412.



阳普医疗 ImproClot® 血栓弹力图仪，助您安全度过出血期



阳普医疗 ImproClot® 血栓弹力图仪

评估凝血功能 + 指导个性化输血 + 临床用药监测



Article Abstract Collection

文献摘要

血栓弹力图可提供与血液成分的累积效应以及凝血和纤溶全过程的相关的数据。在诊断血液高凝状态方面的价值要优于传统凝血检测。本期的文献摘要主要收集的就是血栓弹力图在肿瘤患者凝血功能检测及凝血功能纠正方面的应用。

参考文献摘要翻译

1. Goh KY, Tsoi WC, Feng CS, Wickham N, Poon WS. Haemostatic changes during surgery for primary brain tumours. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1997; 63(3):334-338.

摘要

背景：原发性脑肿瘤可能与凝血障碍有关，这会给术中和术后管理带来困难。本实验的目的是使用血栓弹力图（TEG）结合简单的实验室检查来评估接受手术的脑肿瘤患者的凝血状况。

方法：对 50 名肿瘤最大直径大于 4 cm 且无凝血功能障碍病史的成年原发性脑肿瘤患者进行了为期一年的前瞻性观察研究。术前、术中和术后测量包括血红蛋白浓度、血小板计数、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白（原）降解产物浓度、D-二聚体浓度和 TEG。

结果：11 例（22%）患者术中 TEG 异常，其中 6 例（12%）随后出现血肿，需要手术清除。凝血功能障碍在 2 例（4%）中表现为纤溶亢进，4 例（8%）中表现为弥漫性血管内凝血。非血肿组和血肿组之间血凝块形成的反应时间（R 时间）在术无差异 [(11.44 ± 3.42) min vs. (12.33 ± 2.50) min, $p = 0.4$]。然而，当比较其他术前指标时，非血肿组的 K 时间（达到 20 mm 血凝块振幅的时间）更短 [(6.72 ± 2.15) min vs. (10.56 ± 3.50) min, $p = 0.001$]，血凝块增长速度 (α) 更快 [(43.67 ± 7.53) ° vs. (27.11 ± 5.42) °, $p < 0.0001$]，血

凝块最大振幅（MA）更大 [(52.64 ± 7.85) mm vs. (40.33 ± 6.59) mm, $p < 0.001$]。术中，与血肿组 [(10.67 ± 1.58) min, $p = 0.11$] 相比，非血肿组的 R 时间明显缩短 [(7.67 ± 1.78) min, $p < 0.0001$]。

结论：尽管这些结果表明在脑肿瘤手术期间普遍存在高凝状态，但在某些情况下，甚至在手术前就可能存在低凝状态的倾向，只有通过 TEG 研究血凝块形成的物理特征时才能检测到。如果 TEG 异常，应在术中考虑明智地更换凝血因子、血小板和抗纤溶药物，无需等待实验室检查结果。

2. Moore HB, Paniccia A, Lawson PJ, Torphy RJ, Nydam TL, Moore EE, McCarter MD, Schulick RD, Edil BH. Utility of Viscoelastic Assays Beyond Coagulation: Can Preoperative Thrombelastography Indices Predict Tumor Histology, Nodal Disease, and Resectability in Patients Undergoing Pancreatectomy? *J Am Coll Surg*. 2018 Jul; 227 (1): 55-62.

摘要

背景：19 世纪 60 年代以来，高凝血性和恶性肿瘤就被联系起来。然而，人们对不同肿瘤对凝血系统多种组分的影响仍然知之甚少。血栓弹力图（TEG）能够测量凝血-纤溶全过程。我们假设在接受胰腺切除术的胰腺癌患者中，特定的 TEG 指数与高凝状态相关。

方法：在手术切口前对接受胰腺切除术的患者进行血样

采集, 并进行 TEG 检测。分析中包括 TEG 测量的四个凝血指数, 即 R 时间、 α 角、MA (最大振幅) 和 LY30。将患者的肿瘤类型、淋巴结转移情况和肿块可切除性与 TEG 指数进行对比。

结果: 在 18 个月内纳入 100 名患者。大多数患者患有腺癌 (ACA) (63%)。与其他病变相比, ACA 患者的 α 角增大 [49° ($37^\circ \sim 59^\circ$) vs. 43° ($32^\circ \sim 49^\circ$), $p = 0.011$]。排除接受新辅助治疗的患者后, ACA 患者的 R 时间更短 [13 min ($9 \sim 16$) vs. 14 min ($12 \sim 18$), $p = 0.051$], α 角更大 [49° ($40^\circ \sim 59^\circ$) vs. 43° ($32^\circ \sim 49^\circ$), $p = 0.010$], MA 值更高 [67 mm ($61 \sim 69$) vs. 62 mm ($57 \sim 67$), $p = 0.017$]。淋巴结转移与显著增大的 α 角 [49° ($42^\circ \sim 59^\circ$) vs. 40° ($32^\circ \sim 50^\circ$), $p = 0.002$] 和 MA 值 [64 mm ($61 \sim 69$) vs. 62 mm ($56 \sim 67$), $p = 0.017$] 相关。成功切除肿块的患者 R 时间更长 [14 min ($11 \sim 17$) vs. 10 min ($9 \sim 15$), $p = 0.033$], α 角更小 [44° ($35^\circ \sim 55^\circ$) vs. 58° ($45^\circ \sim 66^\circ$), $p = 0.025$]。

结论: 接受胰腺切除术的腺癌患者有多种符合高凝状态的 TEG 异常。这些 TEG 输出与肿瘤类型、结节疾病和成功切除的概率有关。术前 TEG 的使用有可能帮助外科医生和病人在切除前讨论预期疾病负担和预后。



3. Peng Y, Du J, Zhao X, Shi X, Wang Y. Effects of colloid pre-loading on thromboelastography during elective intracranial tumor surgery in pediatric patients: hydroxyethyl starch 130/0.4 versus 5% human albumin. BMC Anesthesiol. 2017 Apr 27; 17(1):62.

摘要

背景: 胶体容量替代疗法在有潜在出血风险的大型儿科手术中仍值得研究。本研究评估了 6% 羟乙基淀粉 (HES) 130/0.4 和 5% 人血白蛋白 (HA) 对小儿患者选择性颅内肿瘤手术期间血栓弹力图 (TEG) 检测凝血结果的影响。

方法: 在本随机对照试验中, 将 60 例全麻下颅内肿瘤切除术患者分为 HES 组和 HA 组 ($n = 30$), 分别在硬膜开放前给予 20 mL/kg^{-1} HES 130/0.4 和 5% HA 预负荷。主要结果为围手术期血栓弹力图检测结果以及血流动力学和血液学参数。还评估了输血、围手术期液体平衡、颅内压、死亡率、重症监护病房住院时间和住院时间。

结果: 与任一组的基线值相比, 预负荷后 TEG 参数均无差异, 但输注后最大振幅立刻降低 (HES 组, $(57.6 \pm 6.0) \text{ mm}$ vs. $(50.9 \pm 9.2) \text{ mm}$; HA 组, $(60.1 \pm 7.9) \text{ mm}$ vs. $(56.6 \pm 7.1) \text{ mm}$; $p < 0.01$), 输注后 1 h 恢复至术前水平。两组围术期液体总平衡、失血量或输血量、颅内压以及血液学和血流动力学变量相似 ($p > 0.05$)。两组的死亡率、住院时间和临床并发症相似。

结论: 这些发现表明, HES 和 HA 在小儿颅内肿瘤手术中通过 TEG 评估的凝血功能方面可能没有明显差异, 20 mL/kg 的容量预负荷可以保持稳定的血液动力学, 可能代表了小儿脑肿瘤切除术中容量治疗的新途径。

4. Golparvar M, Saghaei M, Hamidi H, Sajedi P, Kashefi P, Aghadavoudi O, Abbasi S. Comparative evaluation of the effects of hydroxyethyl starch on coagulation state of patients during brain tumor surgeries in comparison to crystalloids by thromboelastography. J Res Med Sci. 2014 Jan; 19(1):8-12.

摘要

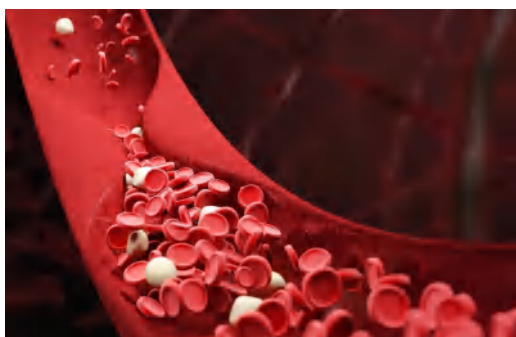
背景: 据报道, 原发性脑肿瘤存在高凝状态, 可导致血栓并发症。羟乙基淀粉是对凝血有不良影响的合成胶体溶液。本研究的目的是评估羟乙基淀粉在减少这些患者血栓栓塞事件方面的保护作用。

方法: 采用双盲临床试验, 将 60 例脑肿瘤手术患者随机分为两组, 术中给予 10 mL/kg 羟乙基淀粉或生理盐水。通过血栓弹力图 (TEG) 比较组内和组间输注这些液体前后的凝血情况。

结果: 两组患者术中出血量 ($p = 0.126$)、手术时间 (p

= 0.504)、液体消耗量 (0.09 L) 比较差异无统计学意义。晶体组中 R 时间 (R: 启动纤维蛋白形成的时间)、K 时间 (K: 衡量达到特定的血凝块强度水平所需的速度) 和 LY30 (LY30: 最大血凝块形成 30 分钟后纤维蛋白降解的百分比) 的变化百分比为 -20.61 ± 26.46 、 -30.02 ± 49.10 和 1.27 ± 22.63 , 胶体组分别为 22.10 ± 26.11 、 41.79 ± 37.15 和 59.09 ± 37 。未观察到手术期间和手术后止血情况恶化。

结论: 羟乙基淀粉组大鼠血凝块形成速度减慢、溶解速度加快。胶体组的凝固性下降。脑肿瘤切除手术中输注 10 mL/kg 羟乙基淀粉可能会降低这些患者发生深静脉血栓形成 (DVT) 和血栓栓塞事件的易感性。



5. Nielsen VG, Gharagozloo F, Matika RW, Kim S, Zelman EA, Steinbrenner EB. Thoracic tumor effects on plasmatic coagulation: role of hemoxygenase-1. *Lung Cancer*. 2014 Feb; 83(2): 288-91.

摘要

背景: 肺癌是全球重要的健康威胁, 与 3.8%~13.9% 的血栓形成相关。有趣的是, 已经发现肺癌患者通过上调血氧合酶-1 活性增加了内源性一氧化碳的产生。鉴于已经证明一氧化碳可通过形成碳氧血红蛋白原在体外和体内增强血浆凝固, 我们试图确定接受肺切除术/气囊切除术的胸部肿瘤患者是否增加了内源性一氧化碳和并发的血浆高凝状态。

方法: 对不吸烟的胸部肿瘤患者 ($n = 19$) 在术前进行碳氧血红蛋白 (一氧化碳生成量的测量) 测定, 并使用血栓弹力测定法来评估柠檬酸化血浆凝固动力学和碳氧血红蛋白原的形成。将胸部肿瘤患者的凝血动力学与正常受试者 ($n = 30$) 血浆样品进行比较。

结果和结论: 胸部肿瘤患者的碳氧血红蛋白浓度异常增加 $2.1\% \pm 0.6\%$, 表明血氧合酶-1 上调。结果发现, 84% 的

胸部肿瘤患者的血凝块强度超过了在正常受试者中观察到的 95% 置信区间值, 并且该高凝亚组中 44% 的患者形成了羧基血纤维蛋白原。有必要进一步研究血浆高凝状态和血氧合酶-1 衍生的羧基血纤维蛋白原在胸部肿瘤相关血栓形成倾向的发病机制中所起的作用。

6. Amirkhosravi M, Francis JL. Coagulation activation by MC28 fibrosarcoma cells facilitates lung tumor formation. *Thromb Haemost*. 1995 Jan; 73(1):59-65.

摘要

肿瘤细胞以各种方式与止血系统相互作用, 因此可能影响恶性肿瘤的生长和扩散。MC28 纤维肉瘤细胞具有强效促凝血活性 (PCA), 并在静脉注射后形成肺肿瘤。本研究的目的是在 MC28 模型中研究 PCA、血管内凝血和肺播散之间的关系。将 MC28 细胞注射到对照组、华法林化和肝素化的带帽 Lister 大鼠体内。通过血栓弹力图 (TEG) 和 Sonoclot 分析 (SA) 监测凝血变化, 通过光学和电子显微镜监测肺纤维蛋白形成, 通过肉眼计数监测肿瘤播散, 通过放射性标记监测肺部肿瘤细胞和血小板沉积, PCA 通过显色分析测量。MC28 PCA 的特征为组织因子-因子 VIIa 复合物, 可能在细胞培养或实体瘤的分解过程中产生。注射肿瘤细胞引起明显的凝血功能障碍, 并迅速 (30 分钟内) 随后在肺中出现纤维蛋白沉积和放射性标记的血小板聚集。肝素和华法林显著减少肺播散 ($p < 0.001$) 并减少放射性标记肿瘤细胞在肺循环中的滞留 ($p < 0.01$)。通过预先用大豆蛋白 A 治疗对细胞 PCA 的抑制显著降低了血管内凝血和肺播散。我们得出结论, MC28 细胞由于其促凝活性直接导致血管内凝血。数据表明, 肿瘤细胞与血小板和纤维蛋白形成复合物, 它们在肺中滞留足够长的时间足以发生外渗和播散。

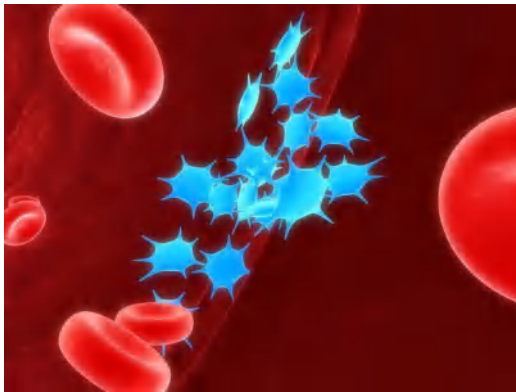


7. Raina S, Spillert CR, Greenstein SM, Lazaro EJ. Effect of surgery on tumor-induced accelerated coagulation in a rat carcinoma. *J Surg Res.* 1985 Feb; 38 (2):138-42.

摘要

据报道,在肿瘤生长的早期阶段,血栓弹力图检测到加速凝血。本研究旨在确定肿瘤完全和部分切除后肿瘤诱导的加速凝血的变化。雄性 Fisher 大鼠分为四组:

(1) 对照组; (2) 荷瘤大鼠; (3) 完全切除; (4) 部分切除。在第 2、3 和 4 组中,一块 2 ~ 3mm 的鳞状细胞癌 (NCI 11095) 被植入左腹皮下。7 天后,从肿瘤组和对照组中采集血液样本,并在血栓弹力图上进行检测,以确定肿瘤对宿主凝血的影响。首次肿瘤植入后 6 周,第 2 组进行假手术,第 3 组完全切除,第 4 组部分切除。休息 3 周后,从四组大鼠中采集血液样本并在血栓弹力图上进行检测。结果表明,荷瘤动物的凝血过程显著加速。手术对这种肿瘤诱发现象的影响取决于所进行的手术类型。完全切除可使凝血状态恢复正常,而假手术或部分切除则不然。因此,在该肿瘤模型中,血液的高凝状态表明存在残留肿瘤。



8. Nielsen VG, Nfonam VN, Matika RW, Ong ES, Jie T, Warneke JA, Steinbrenner EB. Colon and pancreas tumors enhance coagulation: role of hemeoxygenase-1. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2014 Jul; 25(5):435-8.

摘要

结肠癌和胰腺癌与显著的血栓形成倾向有关。结肠和胰腺肿瘤细胞的血氧合酶-1 (HO-1) 活性增加,血氧合酶-1 是负责一氧化碳生成的内源性酶。鉴于一氧化碳可增强血液凝固,我们确定了接受结肠和胰腺肿瘤切除术的

患者是否有内源性一氧化碳和血浆高凝状态增加。我们研究了结肠 (n = 17) 和胰腺 (n = 10) 肿瘤患者。通过测量碳氧血红蛋白 (COHb) 测定一氧化碳。利用血栓弹力图评估血浆凝固动力学和碳氧血红蛋白原 (COHF) 的形成。非吸烟的结肠和胰腺肿瘤患者的 COHb 浓度异常增加,分别为 $1.4\% \pm 0.9\%$ 和 $1.9\% \pm 0.7\%$,表明 HO-1 上调。比较两个肿瘤组的凝血分析显示,任何参数均无显著差异;因此,将肿瘤组的数据与从正常个体 (n = 30) 血浆中获得的 95% 置信区间值进行比较。70% 的肿瘤患者血凝块形成速度大于正常个体的 95% 置信区间值,其中 53% 的高凝状态组也有 COHF 形成。此外,67% 的肿瘤患者的血凝块强度超过正常个体的 95% 置信区间值,该亚组中 56% 的人有 COHF 形成。最后,63% 肿瘤患者有 COHF 形成。未来有必要对 HO-1 衍生的一氧化碳在结肠和胰腺肿瘤相关血栓形成的发病机制进行进一步研究。

9. Nielsen VG, Lemole GM Jr, Matika RW, Weinand ME, Hussaini S, Baaj AA, Steinbrenner EB. Brain tumors enhance plasmatic coagulation: the role of hemeoxygenase-1. *Anesth Analg.* 2014 May; 118 (5): 919-24.

摘要

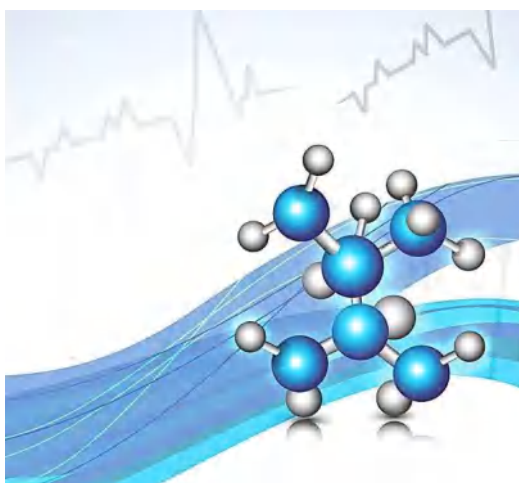
背景:脑肿瘤患者血栓形成的发病率和死亡率较高。除了通过肿瘤释放含组织因子的微粒和高纤维蛋白原血症增加凝血酶生成外,脑肿瘤和周围的正常大脑也可能通过血氧合酶-1 (HO-1) 系统生成内源性一氧化碳 (CO)。一氧化碳已被证明可以通过形成碳氧血红蛋白原 (COHF) 来增强血浆凝固。因此,我们在本研究中的目标是确定脑瘤患者是否有增加的 HO-1 上调/CO 产生、血浆高凝状态和 COHF 的形成。

方法:对接受开颅手术的脑肿瘤患者 (n = 20) 采集血液,测定作为 HO-1 活性标志的碳氧血红蛋白、血浆高凝性 (定义为血块强度 > 正常人血浆的 95% 置信区间值) 和 COHF 的形成 (通过基于血栓弹力图的分析测定)。正常受试者 (n = 30) 的血浆被用来与脑瘤患者样本进行比较。

结果:脑肿瘤患者的碳氧血红蛋白浓度为 $1.5\% \pm 0.5\%$ (平均值 $\pm$ SD),表明 HO-1 上调。与正常受试者血浆相比,脑肿瘤患者血浆具有显著 ($p < 0.0001$) 更高的血凝块形成速度 (分别为 5.2 ± 1.5 vs. 9.5 ± 2.3 dynes/cm/s) 和显著 ($p = 0.00016$) 更强的最终凝块强度

(分别为 166 ± 28 vs. 230 ± 78 dynes/cm)。10 名脑肿瘤患者的血凝块强度超过了在正常受试者中观察到的 95% 置信区间值, 12 名脑肿瘤患者有 COHF 形成。在高凝血亚组的脑肿瘤患者中, 有 5 例有 COHF 形成。最后, 5 名高凝状态患者有原发性脑瘤, 而其他 5 名患者有转移性肿瘤或炎性肿块病变。

结论: 部分脑肿瘤患者的内源性 CO 增加、血液高凝状态和 COHF 形成增加。未来需要研究 HO-1 衍生的 CO 在脑瘤相关血栓形成的发病机制中发挥的作用。



10. Zurborn KH, Bernsmeier R, Schamerowski F, Stöhr A, Bruhn HD. Gerinnungsstörungen bei Tumoren und Hämoblastosen [Coagulation disorders in tumors and hemoblastoses]. *Onkologie*. 1982 Aug; 5(4):186-90.

摘要

血栓栓塞和出血并发症在恶性疾病过程中并不罕见。通过对 61 例实体瘤患者和 60 例对照者以及 51 例白血病患者和 50 例对照者的凝血分析来研究潜在凝血障碍。作为实体瘤和白血病患者血栓形成的原因, 可以证明高凝状态 (APTT 缩短和因子 VIII 活性升高)。此外, 我们发现实体瘤患者的纤维蛋白原水平升高、纤维蛋白溶解减少 (优球蛋白溶解时间延长) 和血小板聚集增加。白血病的出血并发症主要是由血小板减少引起的。然而, 另一个原因可能是活化的纤维蛋白溶解或因子 XIII 降低导致的血凝块不稳定。讨论了肿瘤诱导凝血障碍的发病机制, 例如恶性细胞释放肿瘤细胞促凝血酶原激酶。

11. Walsh M, Kwaan H, McCauley R, Marsee M, Speybroeck J, Thomas S, Hatch J, Vande Lune S, Grisoli A, Wadsworth S, Shariff F, Aversa JG, Shariff F, Zackariya N, Khan R, Agostini V, Campello E, Simioni P, Scărlătescu E, Hartmann J. Viscoelastic testing in oncology patients (including for the diagnosis of fibrinolysis): Review of existing evidence, technology comparison, and clinical utility. *Transfusion*. 2020 Oct; 60 Suppl 6:S86-S100.

摘要

与肿瘤和血液疾病相关的凝血状态的量化不能通过常规凝血检测 (如凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原水平和血小板计数) 完全评估。这些检测提供了止血完整性成分的静态表现, 呈现了这些患者凝血的不完整图像。粘弹性测试 (VET), 例如旋转血栓弹力图 (ROTEM) 和血栓弹力图 (TEG), 作为全血分析, 可提供与血液成分的累积效应以及凝血和纤溶过程的所有阶段相关的数据。自 20 世纪 60 年代末以来, VET 在指导肝移植患者血液成分治疗方面的效用已经得到证实。从那时起, VET 的范围扩大到常规用于心脏手术、产科和外伤。在过去的十年中, VET 的广泛使用在创伤复苏中为显著。然而, 在恶性肿瘤相关凝血病 (MAC) 和血液系统恶性肿瘤患者中使用 VET 的情况正在增加。出于本叙述性综述的目的, 我们讨论了创伤性凝血病 (TIC) 与 MAC 之间的相似性。这些相似之处集中在血栓调节蛋白-凝血酶复合物上, 因为它在凝血酶可激活的纤溶抑制剂凝血途径和激活蛋白 C 抗凝途径之间切换。这会产生一系列凝血功能障碍和纤溶改变, 这在 TIC、MAC 和血液系统恶性肿瘤中很常见。关于 TEG 和 ROTEM 用于描述肿瘤和血液疾病患者止血完整性的文献越来越多, 我们在此进行综述。



12. Liu J, Wang N, Chen Y, Lu R, Ye X.

Thrombelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients. J Obstet Gynaecol Res. 2017 Jan; 43(1):202-210.

摘要

背景：静脉血栓栓塞（VTE）是妇科肿瘤患者公认的并发症，并对总体结局有影响。本研究的目的是确定血栓弹力图（TEG）是否可预测妇科肿瘤患者的 VTE。

方法：这项回顾性研究包括 2014 年 5 月至 2016 年 4 月在福建省肿瘤医院住院的妇科肿瘤患者。进行单因素和多因素 Logistic 回归分析，确定妇科肿瘤患者 VTE 的临床和实验室因素。使用接收器工作特征曲线计算预测因素的敏感性和特异性。

结果：该研究共纳入 376 名患者；39 例（10.37%）发生了 VTE。多因素 Logistic 回归分析显示，TEG 凝血综合指数（CI 值）、D-二聚体、心律失常、冠心病、4 周内手术及 4 周内化疗是 VTE 的独立危险因素。CI 值的曲线下面积值为 0.71（95% CI：0.63 ~ 0.79， $p = 0.000$ ），D-二聚体为 0.67（95% CI：0.58 ~ 0.76， $p = 0.000$ ）。CI 值的临界值为 2.55，对 VTE 的敏感性为 53.8%，特异性为 75.4%。

结论：这些结果表明 CI 值可以预测妇科肿瘤患者的 VTE。



13. Zhou Y, Guo Y, Cui Q, Dong Y, Cai X, Zhang Z, Wu X, Yi K, Zhang M. Application of Thrombelastography to Predict Lung Cancer Stage. Technol Cancer Res Treat. 2020 Jan-Dec; 19:1533033820952351.

摘要

背景：肺癌通常与高凝状态有关。血栓弹力图可提供有关全血中血凝块形成的综合信息。本研究探讨了血栓弹力图与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。血栓弹力图的分期预测值由接受者操作特征曲线分析下的面积确定。

结果：本实验共纳入 182 例确诊为肺癌的患者。转移性和局限性肺癌患者的血栓弹力图参数（包括 R 时间、 α 角和最大振幅）存在显著差异（ $p < 0.05$ ）。与 III 期和 IV 期肿瘤相比，I 期和 II 期患者的 R 时间显著缩短，最大振幅显著增加（ $p < 0.05$ ）。TNM 分期与 R 时间显著负相关（ $r = -0.186$ ），与 α 角（ $r = 0.151$ ）和最大振幅（ $r = 0.251$ ）显著正相关（均 $p < 0.05$ ）。I 期肿瘤患者 R 时间曲线下面积为 0.637（ $p < 0.05$ ），癌症 $\geq$ II 期患者的 α 角曲线下面积为 0.623（ $p < 0.05$ ）。癌症 $\geq$ III 期和 IV 期患者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，血栓弹力图参数与肺癌患者的 TNM 分期更密切相关。

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

14. Quan X, Qin Q, Que X, Chen Y, Wei Y, Chen H, Li Q, Meng C, Liang Z. Utility of Thrombelastography to Identify Hypercoagulability in Lung Cancer Related Ischemic Stroke Patients. Clin Appl Thromb Hemost. 2020 Jan-Dec; 26:1076029620975502.

摘要

肺癌相关的高凝状态可能会增加缺血性卒中的风险。常规凝血检测在评估高凝状态方面可能能力有限。本研究的目的是探讨血栓弹力图（TEG）在识别肺癌和隐性缺血性卒中（LCIS）患者高凝状态的能力。在 2016 年 1 月至 2018 年 12 月期间，LCIS 患者（ $n = 35$ ）和年龄、性别匹配的肺癌患者以及健康志愿者的枸橼酸化全血被用于进行 TEG 和常规凝血检测。比较 3 组凝血指标及临床资料。在 LCIS 患者中，有 27/35（77.14%）的 TEG 和 18/35（51.43%）的常规凝血检测提示高凝状态。TEG 对 LCIS 患者高凝状态的检出率高于常规凝血

检测 ($p = 0.018$)。与肺癌患者和健康对照组相比, LCIS 病患者的最大振幅 (MA)、纤维蛋白原和 D-二聚体明显更高。多因素分析显示, D-二聚体和 MA 与肺癌患者缺血性卒中显著相关。ROC 曲线显示, 在鉴别 LCIS 患者的高凝状态时, TEG 曲线下面积 (0.790 ± 0.048 , 95% CI: $0.697 \sim 0.864$) 显著高于常规凝血检测 (0.673 ± 0.059 , 95% CI: $0.572 \sim 0.763$) ($p = 0.04$)。因此, TEG 可以识别 LCIS 患者和健康对照者的高凝状态。通过 TEG 识别肺癌患者的高凝状态可能有助于预防 LCIS 的发生。



15. Agha AM, Gill C, Balanescu DV, Donisan T, Palaskas N, Lopez-Mattei J, Hassan S, Kim PY, Charitakis K, Cilingiroglu M, Oo TH, Kroll M, Durand JB, Hirsch-Ginsberg C, Marmagkiolis K, Iliescu C. Identifying Hemostatic Thresholds in Cancer Patients Undergoing Coronary Angiography Based on Platelet Count and Thromboelastography. *Front Cardiovasc Med*. 2020 Feb 14; 7:9.

摘要

目的: 评价血小板计数和血栓弹力图 (TEG) 在血小板减少性癌症合并疑似冠状动脉疾病 (CAD) 患者治疗中的作用。

背景: 患有 CAD 和血小板减少症的癌症患者由于认为其出血风险很高, 通常采用非侵入性治疗 (即, 当有临床指征时不进行冠状动脉造影)。我们试图基于 TEG 评估凝血功能, 并确定血小板计数和 TEG 是否可以预测接受冠状动脉造影 (CA) 的癌症患者的出血风险/死亡率。

方法: 记录接受 CA 并伴有 TEG 的癌症患者的基线人口统计学、血小板计数和 TEG 参数。进行 Logistic 回归和单因素比例危险回归分析以确定血小板计数和凝血功能

对 24 个月总生存期 (OS) 的影响。

结果: 根据 TEG 结果, 所有血小板计数 $< 20000/\text{mm}^3$ 的患者和几乎所有血小板计数为 $20000 \sim 49000/\text{mm}^3$ 的患者均为低凝状态。相比之下, 几乎所有血小板计数为 $50000 \sim 99999/\text{mm}^3$ 的患者的 TEG 结果和 OS 均与血小板计数 $\geq 100000/\text{mm}^3$ 患者相似。基于 TEG 的凝血功能与 OS 无关。然而, 与 $\geq 100000/\text{mm}^3$ 的血小板计数相比, $< 50000/\text{mm}^3$ 的血小板计数与较差的 24 个月 OS (HR = 2.76; $p = 0.0072$) 相关。所有组均未观察到严重出血并发症。

结论: 大多数血小板计数 $< 50000/\text{mm}^3$ 的癌症患者根据 TEG 呈低凝状态, 并且在 24 个月时 OS 较差。 $> 50000/\text{mm}^3$ 组中相对正常的 TEG 以及生存率提高, 表明通过适当的临床适应症和风险/收益评估, 可以考虑将 $50000/\text{mm}^3$ 血小板作为癌症患者的临界值。

16. Wang Z, Li J, Cao Q, Wang L, Shan F, Zhang H. Comparison Between Thromboelastography and Conventional Coagulation Tests in Surgical Patients With Localized Prostate Cancer. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jul;24(5):755-763.

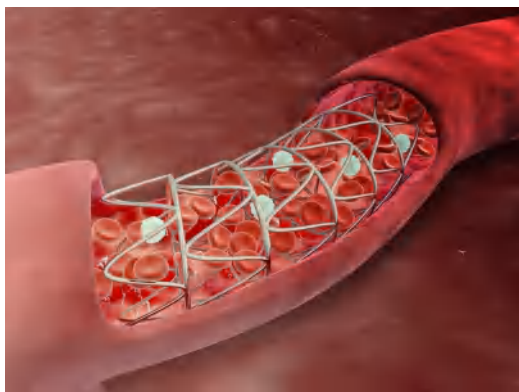
摘要

我们旨在利用血栓弹力图 (TEG) 检查前列腺癌患者的高凝状态和低凝状态, 并将 TEG 参数与常规凝血试验相关联。用 t 检验比较 TEG 参数和常规凝血结果。用 Spearman 等级相关来描述 TEG 和常规测试的关系。测定其对出血和血栓形成的敏感性、特异性、阳性预测值和阴性预测值。20 例术后有活动性出血, 其中 TEG 显示低凝的有 16 例, 常规凝血检测显示低凝的有 9 例 ($p = 0.024$)。总的来说, 60 例患者术后无活动性出血, 其中 51 例经 TEG 检测发现高凝, 42 例经常规凝血检测发现高凝 ($p = 0.040$)。值得注意的是, 患者的纤维蛋白原 (FIB) 略高于对照组。两组间常规凝血指标无统计学差异。相关分析显示, 反应时间 (R) 和凝血时间 (K) 与凝血酶原时间国际标准化比值 (PT-INR) 呈正相关, 与纤维蛋白原 (FIB) 呈负相关 ($p < 0.001$)。相反地, α 角和最大振幅 (MA) 与 PT-INR 呈负相关, 与 FIB 呈正相关。MA 与 FIB 的相关性最强, R 与 PT-INR 的相关性最强。TEG 对出血和血栓形成的敏感性和特异性均高于常规凝血检测。因此, TEG 在评估前列腺癌患者的高凝状态和检测出血风险方面可能更具优势。

17. Toukh M, Siemens DR, Black A, Robb S, Leveridge M, Graham CH, Othman M. Thromboelastography identifies hypercoagulability and predicts thromboembolic complications in patients with prostate cancer. *Thromb Res.* 2014 Jan;133(1):88-95.

摘要

与正常人群相比，癌症患者发生血栓栓塞的风险更高。这可能与肿瘤负荷和/或全身治疗增强有关。关于静脉血栓栓塞的研究比较多，但关于动脉血栓形成事件的系统研究却很少。传统凝血检测在评估凝血功能或预防性抗凝剂治疗方面能力有限。在这项试验性研究中，我们调查了使用血栓弹性成像（TEG）评估整体止血能力和量化血浆促凝血微粒子是否有助于确定前列腺癌（PCa）患者发生不良血栓事件的风险。我们事先招募了 32 名患者分为三组：11 名在明确治疗后复发的男性患者（A 组）；10 名接受雄性激素剥夺疗法（ADT）的转移性疾病患者（B 组）；以及 11 名抗去势难治性癌症患者（C 组），并进行了为期 12 个月的跟踪调查。这些患者与 8 名前前列腺活检阴性男性组成的对照组进行比较。除了进行 TEG 和血浆组织因子携带微粒（TF-MPs）基础凝血试验外，还进行血浆纤维蛋白原和 D-二聚体测定。22/32（68.8%）患者出现高凝状态。与对照组相比，B 组有明显的高凝状态。与对照组相比，患者血浆 MPs 显著升高，B 组显著升高。其他凝血试验均正常。22 例高凝状态患者中有 7 例（31.8%）在 12 个月的随访期内发生一次或多次血栓栓塞事件。这项初步研究的数据表明，PCa 患者是高凝状态，特别是那些在 ADT 上有晚期疾病的患者，这种高凝状态可以通过 TEG 来识别。虽然这需要一个更大的研究中得到验证，但数据表明 TEG 可能有助于 PCa 患者的血栓形成风险分层和确定随后的抗凝预防需要。



18. Kulkarni AP, Chaukar DA, Patil VP, Metgudmath RB, Hawaldar RW, Divatia JV. Does tranexamic acid reduce blood loss during head and neck cancer surgery? *Indian J Anaesth.* 2016 Jan;60(1):19-24.

摘要

背景：血液和血液制品的输注会带来一些危险。抗纤溶药物被用于减少围手术期的失血。我们决定评估氨甲环酸（TA）对头颈部癌症手术失血量和输血需求的影响。

方法：经机构审查委员会批准，将 240 例接受头颈部大肠癌手术的患者前瞻性随机分为 TA（10 mg/kg）组和安慰剂（P）组。诱导后，由麻醉师在不知情的情况下输注药物，输注时间为 20 分钟，每 3 小时重复一次。记录围手术期（最长 24 小时）失血、输血和液体治疗的需要。对前 100 例患者进行固定时间间隔的血栓弹力图检测（TEG）。观察患者术后并发症。

结果：219 份记录是可评估的。我们发现术中出血量没有差异 [TA-750（600 ~ 1000）mL vs. P-780（150 ~ 2600）mL, $p = 0.22$]。安慰剂组术后 24 小时失血量明显增加 [P-200（120 ~ 250）mL vs. TA-250（50 ~ 1050）mL, $p = 0.009$]，但这并未引起需要输血的患者数量增加（TA-22/108 和 P-27/111 患者, $p = 0.51$ ）。TEG 显示血栓形成加快，纤溶减少。两名患者死于与研究药物无关的原因。伤口并发症和深静脉血栓形成的发生率相似。

结论：在头颈部肿瘤手术中，TA 不能减少术中出血量和输血量。围手术期 TEG 变量相似。这可能归因于癌症患者存在的高凝状态和轻微的纤溶作用。

19. Gong C, Yu K, Zhang N, Huang J. Predictive value of thromboelastography for postoperative lower extremity deep venous thrombosis in gastric cancer complicated with portal hypertension patients. *Clin Exp Hypertens.* 2021 Feb 17;43(2):196-202.

摘要

背景：探讨血栓弹力图（TEG）对胃癌合并门脉高压患者术后下肢深静脉血栓形成（LDVT）的预测价值。

方法：172 例胃癌合并门脉高压患者被随机分为腹腔镜手术组和开腹手术组。术前 1 天、术后 1 天、3 天、5

天空腹静脉采血。

结果：手术前后 R 时间、K 时间、 α 角、MA 值无显著性差异 ($p > 0.05$)。与术前比较，术后 1、3、5 天 R 值、K 值均下降，而术后 1、3、5 天 R 值、K 值均下降 α 角和平均动脉压增加 ($p < 0.05$)。与非 LDVT 组比较，LDVT 组术后 R 值和 K 值明显降低，而术后无明显变化 α 角和 MA 明显增高 ($p < 0.05$)。术后 3 天 R 值、K 值、 α 角和 MA 值识别 LDVT 患者的 AUC 分别为 0.778、0.718、0.881 和 0.781。LDVT 最终模型的估计概率为 0.622。与估计概率比较 ≥ 0.622 组，LDVT 发生率在估计概率 < 0.622 组明显增高 ($\chi^2 = 60.128, p < 0.001$)。

结论：术后 3 天的 R 值、K 值、 α 角、MA 联合对胃癌合并门静脉高压症患者 LDVT 的发生具有中等有效的预测作用。

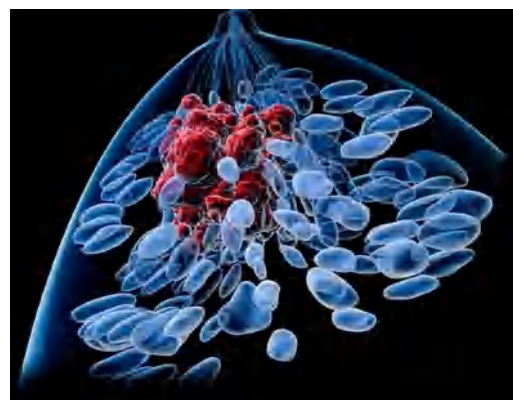


20. Francis JL, Francis DA, Gunathilagan GJ. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thromb Res.* 1994 May 15; 74(4):335-46.

摘要

癌症患者的血栓形成和异常止血的发生率增加，这些都是通过复杂的实验室检测发现的。目前尚不清楚这种高度敏感的检测结果是否与出血或血栓形成有关。血栓弹力图 (TEG) 和 Sonoclot 分析仪可评估全血中的凝血过程，因此因此可能比孤立的止血成分的检测在生理上更有意义。从健康志愿者和患有乳腺癌、结直肠癌或良性疾病的患者身上采集血液，并在 TEG 和 Sonoclot 中进行检测。癌症组的结果与适当的性别匹配的对照组进行了比较。大肠癌 TEG 参数 R 值 ($p < 0.02$)、 α 角 ($p < 0.05$) 和 MA 值 ($p < 0.001$) 异常；高达 8/17 (47%) 的患者被评估为高凝状态。乳腺癌中 R 值 ($p < 0.05$)、 α 角 ($p = 0.05$)、MA 值 ($p < 0.001$) 异常；

结果异常者 2/21 (9%)。在 Sonoclot 分析仪中，11/17 (64%) 结直肠癌患者的凝血率显著增加 ($p < 0.001$)，2/17 的 SonACT 时间缩短 ($p = 0.05$)。4/21 (19%) 乳腺癌患者凝血率显著升高 ($p < 0.001$)，SonACT 时间缩短 ($p = 0.05$)。血小板和纤维蛋白原水平基本正常，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改变。总之，这两种技术在乳腺癌和结直肠癌患者中检测到高凝状态的比例很高。TEG 和 Sonoclot 的凝血率显著相关，但后者在更大比例的癌症患者中是异常的。



21. De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, Scaglioni G, Marconi G, Reggiani A, Di Benedetto F, Aiello S, Pasetto A, Rompianesi G, Gerunda GE. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? *Eur J Anaesthesiol.* 2010 Jul;27(7):608-16.

摘要

背景：尽管有围手术期高凝状态的临床和实验室证据，但潜在出血性肿瘤手术后止血的改变很难预测。本研究旨在通过常规凝血检测和血栓弹力图 (TEG) 评估胰腺和肝脏肿瘤手术后围手术期凝血改变的实质、程度和持续时间。

方法：对 56 例接受肝脏手术 ($n = 38$) 和胰腺手术 ($n = 18$) 的患者进行研究。分别于术前、术后 1、3、5、10 天用血小板计数、凝血酶原时间-国际标准化比值、活化部分凝血活酶时间、抗凝血酶 III 和 TEG 评价凝血功能。

结果：术前凝血筛查及 TEG 均正常。在肝脏和胰腺组的术后期间，尽管凝血酶原时间-国际标准化比值增加，抗凝血酶 III 和血小板计数减少，活化部分凝血活酶时间和

纤维蛋白原正常，但 TEG 显示肝脏组的凝血能力正常，胰腺组主要倾向于低凝状态，表现为术后第 1 天到第 3 天的 R 时间和 K 时间的延长。在研究期间，在没有实验室和血栓弹力图的高凝状态证据的情况下，记录了 4 例肺栓塞，经肝素输注后解决。

结论：尽管两组的实验室检查均显示低凝状态，但在肝切除术中，TEG 显示正常凝血状态，而在接受胰腺手术的患者中明显存在短暂的血栓弹力图低凝状态。实验室值和血栓弹力图变量之间的差异在接受主要肝切除术的患者中比在次要肝切除术中更为明显。我们的研究支持血栓弹力图的作用，尽管有其局限性，但它是评估围手术期整个凝血过程和高凝状态变化的宝贵工具，并通过更好地管理抗血栓治疗来提高患者安全性。

22. Hathaway WE, Hays T. Hypercoagulability in childhood cancer. *J Pediatr Surg.* 1975 Dec;10(6):893-899.

摘要

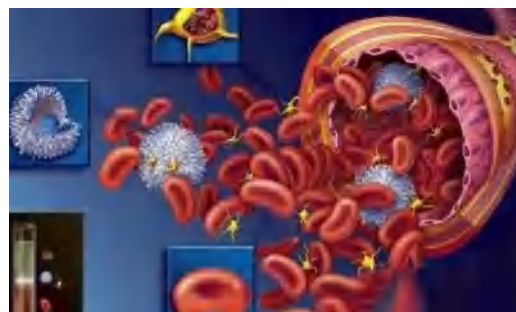
对 32 例实体瘤（淋巴瘤、纤维肉瘤、肝癌、骨肉瘤、横纹肌肉瘤、淋巴瘤、间充质瘤、肝癌、尤文氏肉瘤、网状细胞肉瘤、神经母细胞瘤、霍奇金病和脑肿瘤）患儿通过血小板计数、血小板聚集、血栓弹力图、促凝血因子和抗原性因子 VIII、纤维蛋白裂解产物和抗凝血酶 III 水平来研究凝血功能的改变。结果显示了高凝状态，表现为异常短的血栓弹力图，以及大约 1/2 的组别中第八因子水平和血小板计数升高。除 1/3 的患者纤维蛋白裂解产物增多外，几乎没有发现弥漫性血管内凝血的实验室或临床证据。正如在成人癌患者中所指出的那样，高凝状态也可能发生在儿童肉瘤患者中。

23. Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, Mutlu FS, Gulbas Z. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med Oncol.* 2009; 26(3): 358-64.

摘要

本研究的目的是利用旋转血栓弹力图（ROTEM）对实体瘤患者的高凝状态进行实验室检测，并将 ROTEM 参数与常规凝血检测相关联。共纳入 78 例未经治疗的癌症患者：28 例胃肠道系统肿瘤（第 1 组），27 例呼吸系统肿瘤（第 2 组），23 例卵巢、肾、鼻咽、间皮瘤和来历不明的其他肿瘤（第 3 组）。第 2 组的血小板计数与

第 3 组相比明显增加（ $p < 0.05$ ），第 2 组的纤维蛋白原水平与第 1 组相比明显增加（ $p < 0.05$ ）。在 TEG 参数方面，各亚组之间差异没有统计学意义。肿瘤淋巴结转移（TNM）分期与 TEG 参数均无相关性。相关分析表明，实验室参数与 ROTEM 参数之间存在显著相关性。在所有测定（INTEM、EXTEM、FIBTEM、APTEM）中，纤维蛋白原与 MCF（ $r > 0.7$ ）和 CFT 的相关性最强。血小板数量与其他 ROTEM 参数（INTEM-CFT、-MCF、EXTEM-CFT、-MCF、FIBTEM-MCF、APTEM-CFT、-MCF）之间也存在统计学上显著相关。总之，我们的数据显示实体肿瘤患者的血栓弹力图表现为高凝状态。ROTEM 能够确定纤维蛋白原和血小板对该患者群体凝血强度的贡献。

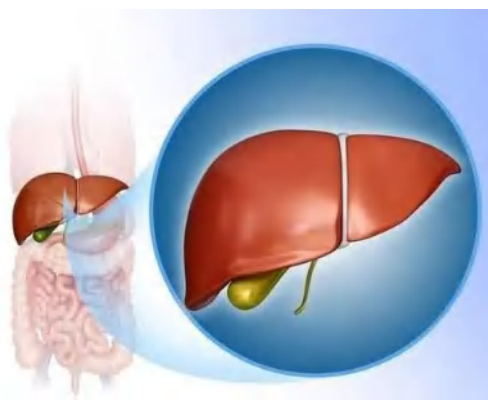


24. Weinberg L, Scurrah N, Parker FC, Dauer R, Marshall J, McCall P, Story D, Smith C, McNicol L. Markers of coagulation activation after hepatic resection for cancer: evidence of sustained upregulation of coagulation. *Anaesth Intensive Care.* 2011 Sep;39(5):847-53.

摘要

我们研究了以下可能性：尽管常规实验室凝血检查在术后出现紊乱，但在接受癌症肝切除术的患者中，凝血激活和凝血酶生成的标志物会正常或增加。除常规凝血检测凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间外，我们还对 21 名接受肝切除术的患者中的凝血激活标志物凝血酶原片段 1 和 2（PF1 + 2）、凝血酶-抗凝血酶复合物和血浆中血管性血友病因子抗原的标志物进行测量。应用血栓弹力图研究肝切除对凝血和纤溶功能的影响。所有患者术前常规凝血及肝功能检查均正常。术后第 1 天，8 例（38%）凝血酶原时间延长（16 ~ 22 s）。这些患者中，6 例（75%）血栓弹力图正常，4 例（50%）PF1+2 升高，凝血酶-抗凝血酶复合物和血管性血友病因子抗原均升高，这是急性期反应、持续凝血因子转换和活化的

证据。到术后第五天, 尽管凝血酶原时间恢复正常, 但凝血活性增加的标志物仍高于基线值的 85%。研究结果表明, 在接受肝癌切除术的患者中, 尽管常规凝血试验正常甚至延长, 但术后止血系统仍显著延长。在考虑进行治疗干预之前, 必须采取综合方法解释血液学数据与临床的相关性。



25. Papa ML, Capasso F, Pudore L, Torre S, Mango S, Russo V, Delrio P, Palaia R, Ruffolo F, d'Eufemia MD, De Lucia D, Napolitano M, Di Micco P, Parisi V. Thromboelastographic profiles as a tool for thrombotic risk in digestive tract cancer. *Exp Oncol*. 2007 Jun; 29(2): 111-115.

摘要

背景: 量化与恶性肿瘤和抗癌治疗相关的血栓形成风险, 对于指导抗凝药物的使用是必不可少的, 这些药物选择性地干扰止血机制, 保护患者免受静脉血栓栓塞 (VTE) 和可能的肿瘤进展的影响。然而, 没有一种活化-凝血标志物对单个患者血栓事件的发生有任何预测价值。目前的传统的凝血检测方法不能全面揭示血栓形成的动态过程; 相比之下, 血栓弹力图检测可明确评估全血中的整体凝血动力学及其强度。

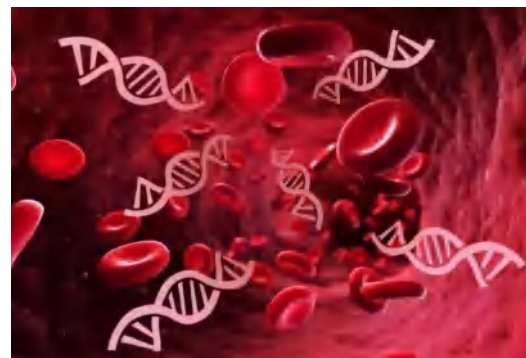
目的: 本研究的目的是评估 ROTEM 血栓弹力图最终显示的凝血活性是否可以评估外科肿瘤患者的高凝状态。

方法: 对 50 例术前 [23M, 27F, 年龄 61.5 (45 ~ 79) 岁] 消化道癌患者和 147 例健康人 (71M, 76F) 进行研究, 采用了一种新的由 Hartert 发明的血栓弹力图检测。在 ROTEM 上进行测量。将 50 min 的连续凝血数据转化为 WB 凝块形成的动态曲线。

结果: 肿瘤患者的标准参数 (CT、CFT、MCF) 与对照组相似。CT 结果在癌症患者与对照组中表现为: 女

性: 50 s (38.3 ~ 58.7) vs. 51 s (42 ~ 59), $p = 0.1210$; 男性: 50 s (42 ~ 71.2) vs. 53 s (42 ~ 74.8), $p = 0.1975$ 。CFT 结果在癌症患者与对照组中表现为: 女性: 72 s (32 ~ 92.4) vs. 78 s (62 ~ 100), $p = 0.0128$; 男性: 80 s (50.2 ~ 128.7) vs. 80 s (59 ~ 124.4), $p = 0.9384$ 。MCF 结果在癌症患者和对照组中表现为: 女性: 70 mm (59.9 ~ 82.5) vs. 69 mm (59 ~ 95.8), $p = 0.9911$; 男性: 63 mm (56 ~ 73.7) vs. 69 mm (53.6 ~ 90), $p = 0.0135$ 。通过与对照组结果比较, 我们发现癌症患者的 MaxVel 增加, 结果表现为: 女性: 19 mm/100 s (14.3 ~ 49.5) vs. 15 mm/100 s (11.8 ~ 22), $p < 0.001$; 男性: 18 mm/100 s (11 ~ 27) vs. 13 mm/100 s (10 ~ 21.8), $p < 0.001$ 。同时, 我们还发现与男性相比, 女性的 MaxVel 结果更高。癌症患者 t-MaxVel 缩短: 女性: 65 s (48.6 ~ 112.8) vs. 115 s (56.8 ~ 166), $p < 0.001$; 男性: 81 s (50.1 ~ 135.9) vs. 115 s (59.8 ~ 180.8), $p = 0.0002$ 。癌症患者 AUC 增加: 女性: 6451 mm 100 (5511 ~ 8148) vs. 5778 mm 100 (4998 ~ 6655), $p < 0.001$; 男性 5984 mm 100 (5119 ~ 6899) vs. 5662 mm 100 (4704 ~ 6385), $p = 0.0105$ 。

结论: 与其他测定凝血过程中单个成分变化的方法不同, 血栓弹力图可实时记录血凝块的连续形成, 并可为肿瘤患者术前止血提供广泛信息。

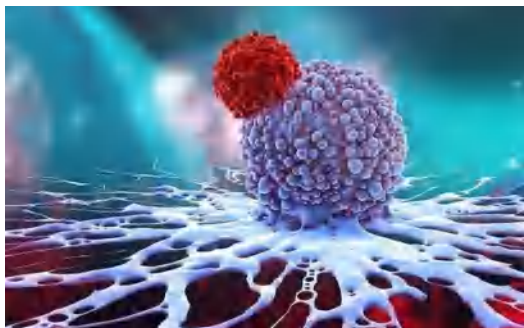


26. Ustuner Z, Akay OM, Keskin M, Kuş E, Bal C, Gulbas Z. Evaluating coagulation disorders in the use of bevacizumab for metastatic colorectal cancer by thrombelastography. *Med Oncol*. 2012 Dec; 29(5):3125-8.

摘要

本研究的目的是通过使用旋转血栓弹力图 (ROTEM) 评估接受贝伐单抗治疗的转移性结直肠癌患者的凝血功

能障碍,并将 ROTEM 参数与常规凝血检测相对比。共纳入 18 例接受贝伐单抗联合化疗的结直肠癌患者。在基线和化疗周期 4、8 和 12 的第 1 天做的血小板计数、凝血酶原时间 (PT) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT)、纤维蛋白原和 D-二聚体的结果之间差异没有统计学意义。CFT 与 INTEM 和 EXTEM 测定的基线值相比,第 12 个周期的第 1 天的值显著增加,而 CT 和 MCF 无显著性差异。相关性分析揭示了实验室参数和 ROTEM 参数之间的显著相关性。血小板计数在 INTEM ($r = 0.627$) 和 EXTEM ($r = 0.699$) 检测中与 MCF 呈正相关,而在 EXTEM ($r = -0.603$) 中与 CFT 呈负相关。INTEM ($r = -0.617$) 和 EXTEM ($r = -0.512$) 中的纤维蛋白原水平与 CFT 之间存在显著负相关。我们的数据证明 ROTEM 在评估抗血管生成剂诱导的凝血障碍方面优于传统凝血检测的价值。



27. **Goncalves JPN, de Waal GM, Page MJ, Venter C, Roberts T, Holst F, Pretorius E, Bester J. The Value of Detecting Pathological Changes During Clot Formation in Early Disease Treatment-Naïve Breast Cancer Patients. Microsc Microanal. 2021 Apr;27(2):425-436.**

摘要

乳腺癌 (BC) 是全世界女性最常见的癌症之一。临床研究表明,BC 患者发生血栓事件的风险增加,显著降低其生活质量和治疗效果。文献中对此有充分的证据,但主要集中在转移性 BC。因此,非转移性 BC 的凝血障碍尚不清楚,需要深入研究。在本研究中,使用扫描电子显微镜、血栓弹力图和激光共聚焦扫描显微镜,凝块动力学和超微结构用于研究初治、非转移性 BC 患者。结果表明,非转移性 BC 患者凝血成分的超微结构变化很小,凝血动力学无变化。然而,BC 患者使用淀粉样蛋白选择性染色,与对照组相比,纤维蛋白原蛋白结构发生改变。总之,这些发现表明,早期疾病的 BC 患者

的凝血功能障碍表现在微观水平,而不是宏观水平。这项研究提出了一种对这一特定患者群体的凝血变化更为敏感的方法的新见解,强调凝血系统可能对疾病有不同形式的反应,这取决于疾病本身的进展。

28. **Liang H, Yang CX, Li H, Wen XJ, Zhou QL, Gu MN. The effects of preloading infusion with hydroxyethyl starch 200/0.5 or 130/0.4 solution on hypercoagulability and excessive platelet activation of patients with colon cancer. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Jul;21(5):406-413.**

摘要

高凝状态和血小板过度活化是癌症患者死亡率和发病率升高的重要因素。为了验证 6%羟乙基淀粉 200/0.5 (HES 200) 或 6%羟乙基淀粉 130/0.4 (HES 130) 预负荷输注 (PLI) 能减轻结肠癌患者高凝状态,抑制血小板过度活化的假说,选择 35 例结肠癌患者行腹腔镜辅助结肠癌根治术。他们在术前 30 分钟内随机接受 HES 200 ($n = 17$) 或 HES 130 ($n = 18$) 15 mL/kg 的试验。另选取 15 名健康志愿者作为正常对照组。术前、术后、术后 1 h 用流式细胞仪检测血小板糖蛋白 IIb/IIIa 和 CD62P。结果表明,结肠癌患者存在 TEG 高凝状态和血小板过度活化。我们发现预负荷输注 HES 200/0.5 可以抑制血小板活化,这两种溶液,尤其是 HES 200/0.5,会影响 TEG 参数,表明结肠癌患者围手术期高凝状态。



29. **Wehrum MJ, Hines JF, Hayes EB, Kost ER, Hall KL, Paidas MJ. Comparative assessment of hypercoagulability in women with and without gynecologic malignancies using the thromboelastograph coagulation analyzer. Blood Coagul Fibrinolysis. 2010 Mar;21(2):140-143.**

摘要

应用血栓弹力图比较妇科恶性肿瘤患者和非妇科恶性肿瘤患者的高凝状态。对 25 例新诊断妇科恶性肿瘤患者和 21 例年龄匹配的对照组的血液标本进行了分析。高凝状态定义为短 R 值 (min)、短 K 值 (min)、最大振幅 MA 值升高 (mm) 和 α 角增大 ($^{\circ}$)。统计分析采用双尾双样本 t 检验。与年龄匹配的对照组的标本相比, 妇科恶性肿瘤患者的标本显示出与高凝状态一致的数值。具体参数以平均值 ($\pm$ SD) 表示。妇科恶性肿瘤患者的 R 值较短 [(7.1 $\pm$ 2.1 vs. 11.8 $\pm$ 1.8) min; $p < 0.001$], 短 K 值 [(3.1 $\pm$ 0.9 vs. 4.6 $\pm$ 0.9) min; $p < 0.001$], MA 值升高 [(64.7 $\pm$ 5.4 vs. 58.8 $\pm$ 6.1) mm; $p = 0.001$], α 角增大 [(70.6 $\pm$ 5.3 vs. 61.6 $\pm$ 4.9) $^{\circ}$; $p < 0.001$]。与年龄匹配的对照组相比, 在妇科恶性肿瘤患者中, 血栓弹力图检测高凝状态在统计学上更为常见。未来的研究可能会探讨血栓弹力图技术在鉴别妇科恶性肿瘤患者中的应用。

30. Velez AM, Friedman WA. Disseminated intravascular coagulation during resection of a meningioma: case report. *Neurosurgery*. 2011 Apr; 68(4):E1165-9; discussion E1169.

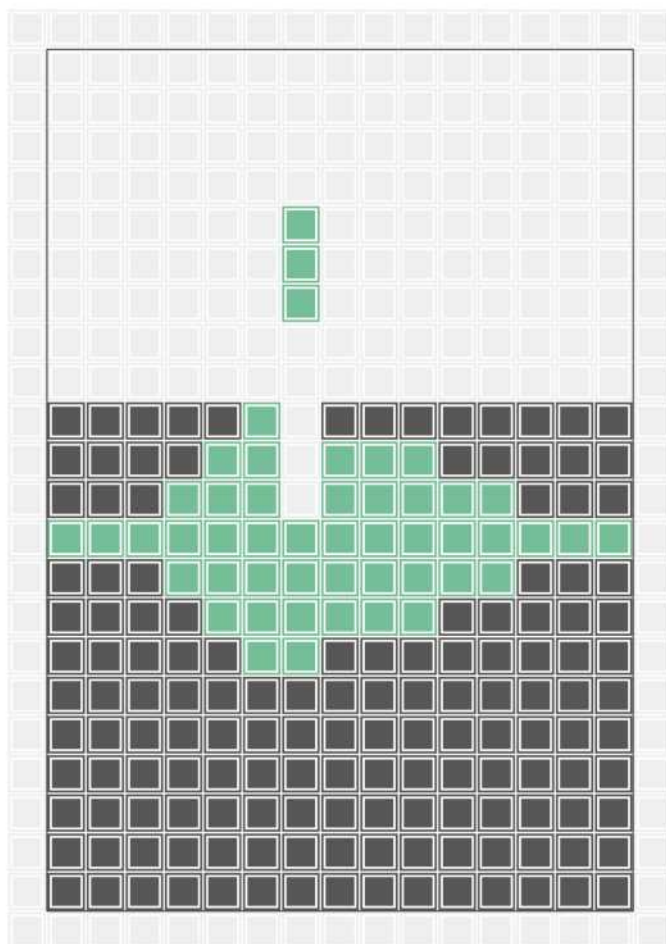
摘要

背景: 弥漫性血管内凝血是创伤、败血症、产科疾病和某些恶性肿瘤患者较常见的并发症。我们报告一例大脑膜瘤栓塞及手术后发生 DIC 的罕见病例。我们也回顾了脑肿瘤手术中凝血障碍的文献, 以及该并发症的诊断和治疗。

临床表现: 一名 62 岁女性, 有 3 周失语病史、书写困难、性格改变和右侧无力。磁共振成像显示左额叶区域内有一个 6.3 $\times$ 5.4 cm 的多叶和强烈增强的肿块。患者在术前接受了经导管 Onyx 栓塞肿瘤, 随后立即开颅手术切除肿瘤。手术因凝血功能障碍而复杂化, 导致大量失血。弥散性血管内凝血的诊断由术中血栓弹力图确定, 之后患者接受替代疗法、Amicar 和适度低血压治疗。术后一年, 患者完全康复, 无局部灶性神经功能缺损。

结论: 本病例为脑肿瘤手术后并发弥漫性血管内凝血的少数病例。这名患者的成功结果可能归因于及时认识病情和有效、及时的治疗。





阳普医疗 ImproClot® 血栓弹力图仪，补充现有凝血检测的空白



阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪

评估凝血功能 + 指导个性化输血 + 临床用药监测



众所周知，血栓弹力图能够监测凝血全貌，预测出血及血栓风险，指导输血。本篇文献精读主要讲的是血栓弹力图在监测凝血功能之外的应用。血栓弹力图参数与肿瘤类型、淋巴结疾病和成功切除的可能性相关。术前血栓弹力图的使用有可能帮助外科医生和患者在切除前讨论预期的疾病负担和预后。

TEG 除凝血检测外的应用：术前 TEG 能否预测接受胰腺切除术的患者的肿瘤组织学、淋巴结疾病和可切除性？

Hunter B Moore, MD, PhD, Alessandro Panizza, MD, Peter J Lawson, BA, Robert Torphy, MD, Trevor L Nydam, MD, Ernest E Moore, MD, FACS, Martin D McCarter, MD, FACS, Richard D Schulick, MD, MBA, FACS, and Barish H Edil, MD, FAC, 科罗拉多大学医学院外科学系

摘要

背景：19 世纪 60 年代以来，高凝血性和恶性肿瘤就被联系起来。然而，人们对不同肿瘤对凝血系统多种组分的影响仍然知之甚少。血栓弹力图（TEG）能够测量凝血-纤溶全过程。我们假设在接受胰腺切除术的胰腺癌患者中，特定的 TEG 指数与高凝状态相关。

方法：在接受胰腺切除术的患者手术切口前采集血液样本，并用 TEG 进行检测。分析中包含的 TEG 的四个指标是 R 时间、 α 角、MA（最大振幅）和 LY30。将患者肿瘤类型、淋巴结疾病和肿块可切除性与 TEG 指数进行对比。

结果：在 18 个月内招募了 100 名患者。大多数患者患有腺癌（ACA）（63%）。与其他病变相比，ACA 患者的 α 角增加 [49° (37 ~ 59) vs. 43° (32 ~ 49), $p = 0.011$]。排除接受新辅助治疗的患者后，ACA 患者的 R 时间较短 [13 min (9 ~ 16) vs. 14 min (12 ~ 18), $p = 0.051$]， α 角更大 [49° (40 ~ 59) vs. 43° (32 ~ 49), $p = 0.010$]，以及 MA 值更大 [67 mm (61 ~ 69) vs. 62 mm (57 ~ 67), $p = 0.017$]。淋巴结疾病与显著增加的 α 角 [49° (42 ~ 59) vs. 40° (32 ~ 50), $p = 0.002$] 和 MA [64 mm (61 ~ 69) vs. 62 mm (56 ~ 67), $p = 0.017$] 相关。成功切除肿块的患者具有更长的 R 时间 [14 min (11 ~ 17) vs. 10 min (9 ~ 15), $p = 0.033$] 和更小的 α 角 [44° (35 ~ 55) vs. 58° (45 ~ 66), $p = 0.025$]。

结论：接受胰腺切除术的胰腺癌患者的 TEG 多个参数提示高凝。这些 TEG 结果与肿瘤类型、淋巴结疾病和成功切除的概率有关。术前 TEG 检测有可能帮助外科医生和病人在切除前讨论预期疾病负担和预后。

小结

胰腺癌与特定的凝血变化有关。这些凝血变化可通过 TEG 检测到。除了术后肺栓塞的风险外，胰腺肿块患者的疾病程度和肿瘤可切除性与 TEG 参数相关。

引言

自从 Trousseau 观察到与恶性肿瘤相关的血栓形成以来，人们一直对确定癌症与凝血之间的联系机制感兴趣。据报道，新发双侧深静脉血栓形成的患者中有多达 40% 存在未确诊的

恶性肿瘤^[1]。已知胰腺癌患者肺栓塞的发生率很高^[2]，这些血栓并发症可能是致命的。此外，接受胰腺切除术的患者围手术期血栓并发症的发生率也有所增加，据报道超过 25%^[3]。

关于导致凝血紊乱的机制有几种推测，包括血小板活性增

加^[4]、组织因子释放^[5]、抗纤溶蛋白^[6]和炎症^[4,7]。除了改变凝血，越来越多的证据表明，血小板^[8]内皮^[9]和中性粒细胞^[9]被肿瘤相关因素影响，并在癌症转移中发挥作用。最近的数据支持了这一点，即肿瘤患者发生血栓并发症的风险与其疾病阶段相关^[10]。因此，手术前患者凝血状态的分类不仅可以预测血栓并发症，还可以作为预测疾病严重程度和可切除性的诊断指标。

识别具有血栓形成风险的恶性肿瘤患者的最大难题之一是缺乏量化高凝状态的工具。以往高凝状态的测量受限于传统的基于血浆的检测，但是近些年来发现可以通过粘弹性检测进行检测，例如创伤中使用的血栓弹力图（TEG）^[11]。这在外科肿瘤患者中也得到了认可，其中 TEG 检测到的高凝状态在结直肠癌和乳腺癌患者中得到了认可，尽管纤维蛋白原和血小板水平正常^[12]。由于已知晚期胰腺癌患者具有较高的血栓并发症发生率^[13]，我们的研究针对一组接受胰腺切除术的患者，以确定术前使用 TEG 进行凝血评估是否可以预测淋巴结疾病，患者胰腺肿块的可切除性，以及血栓并发症。我们假设与其他病变相比，与高凝状态相关的特定 TEG 参数在胰腺癌患者中更为常见。

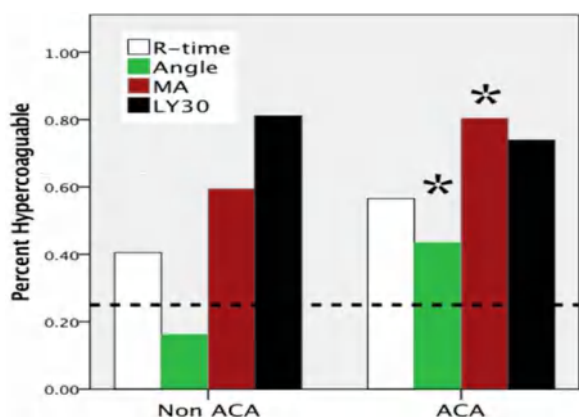


图 1. 与其他病变相比 按腺癌分级的高凝状态患者的百分比

虚线：基于健康志愿者人群的 TEG，提示高凝状态的患者预期百分比（25%）。虽然 TEG 测定的高凝状态在所有人群的四个变量中都是显著的，但与其他胰腺病变相比，胰腺癌患者只有 α 和 MA 高凝状态显著增加*。ACA 组与非 ACA 组间 $p = 0.05$ 。ACA：腺癌；MA：最大振幅；LY30：30 分钟后溶解。

方法

患者群体和样本采集

从 2016 年 1 月到 2017 年 6 月，根据科罗拉多州机构审查委员会批准的方案，接受胰腺手术切除肿块（或囊肿）的患者被前瞻性纳入 18 个月的研究。如果他们的治疗外科医生认为胰腺肿块是可切除的，则纳入研究。进行切除的决定通常是基

于科罗拉多大学多学科胰腺疾病的共识，其中包括外科肿瘤学家，放射科医生，肿瘤学家，放射肿瘤学家。病人仅限于接受胰腺切除术的病人，因为这将提供除了淋巴结疾病的存在外明确的病理诊断。这项研究是一个实用方便的研究，基于患者同意研究的意愿和研究助理收集和处理样本的可用性。在手术切口前和全麻诱导后通过动脉导管在 3.5 mL 柠檬酸盐管中采集血样。96 名健康志愿者的 TEG 数据也作为预期正常范围的对照。这些结果和患者人口统计数据之前已经报道过^[14]。

TEG 检测

柠檬酸化的血液样本都由一名技术人员（PL）进行操作，该技术人员具有进行 1000 多次 TEG 检测分析的经验。所有样本均在抽血后 2 小时内按照制造商的建议进行检测。TEG 使用天然的非活化分析，而不是高岭土或快速 TEG 进行激活，基于先前的研究表明天然 TEG 对检测高凝状态具有更高的敏感性^[14]。TEG 法测定凝血的 4 项指标分别为 R 时间（min，凝血因子）、 α 角（°，纤维蛋白原功能）、MA（mm，血小板功能）和 LY30（%，纤维蛋白溶解率）。

人口统计和结果

通过中央数据收集登记处前瞻性地记录患者的人口统计学特征和结果。人口统计学包括患者年龄、性别、肿瘤位置、术前肿瘤标志物、新辅助化疗/放疗和计划的手术干预。结果包括肿瘤类型、淋巴结疾病、转移性疾病、肿瘤分级、神经和淋巴血管侵犯、肿块可切除性、深静脉血栓形成（DVT）和肺栓塞（PE）。我们通过后期的超声或计算机断层扫描来确定患者是否有血栓性并发症（DVT，PE），而不是通过任何筛查来确定。病人的疾病程度在最终病理评估后确定。术前诊断为导管内乳头状粘液性肿瘤（IPMN）或其他囊性肿瘤并有恶性证据的患者被归类为恶性肿瘤，包括原位癌患者。如果 TEG 指数超出健康志愿者的四分位数范围（R 时间 < 13 min， α 角 > 51°，MA > 60 mm，LY30 < 0.9%），则患者被归类为高凝状态^[14]。所有患者均接受常规标准化的术后深静脉血栓预防治疗，每天 3 次皮下注射肝素，并在下肢使用序贯加压装置。

统计分析

采用 spssversion23（IBM，Armonk，NY，USA）进行统计分析。TEG 测量值描述为中位数和四分位值。用 Mann-Whitney U 检验比较肿瘤类型 [腺癌（ACA）与非腺癌（non）] 之间的 TEG 参数。进行额外的分析以对比淋巴结疾病与局部疾病、可切除与不可切除肿块、有血栓并发症与无血栓事件的患者之间的 TEG 值。然后根据是否接受新辅助治疗

和直接手术对患者进行分层，并重复相同的分析。每个 TEG 参数的高凝状态发生率按肿瘤类型描述，并且使用基于健康志愿者数据的高凝状态的预期分布（25%）的适合度测试评估显著性。疾病负担（局部、淋巴结、转移）与 Spearman 的 Rho 试验相关。用受试者操作特征（ROC）曲线对比 TEG 指数及 CA19-9 预测肿瘤可切除性的表现。虽然我们研究所并没有将 CA19-9 作为手术的临床判断因素，但已经有研究表明 CA19-9 是一个判断肿瘤是否可切除的潜在生物标志物，无论成像如何^[15]。CA19-9 与 TEG 的整体显著性由受试者操作特征（ROC）曲线下的面积决定。

结果

患者群体

在 18 个月的研究期间，186 名患者接受了胰腺切除手术，其中 100 名患者成功入选。年龄 21 ~ 82 岁，平均 66 岁，最常见的手术为胰十二指肠切除术（75%），其次为远端胰切除术（20%）和中央胰切除术（5%）。大多数患者有腺癌（63%），其余肿块的神经内分泌肿瘤（15%）、导管内乳头状粘液性肿瘤（IPMN）和 11% 的炎性/囊性肿块分布大致相同。肿瘤主要位于胰腺（89%），但也见于胆总管（9%）和十二指肠（2%）。17% 的患者采用新辅助放化疗。表 1 总结了腺癌患者与其他恶性肿瘤患者的人口统计学特征。

表 1. 患者人口统计学和肿瘤特征

变量	非 ACA	ACA
年龄, y (第 25 ~ 75 百分位)	60 (53 ~ 69)	67 (61 ~ 73)
女性, %	48	49
肿瘤部位, %		
胰腺	95	86
胆总管	5	11
十二指肠	0	3
胰腺肿块位置, %		
壶腹部	11	13
头部	46	65
身体	14	6
尾部	29	17
新辅助治疗, %	0	27
中位肿瘤大小, cm (第 25 ~ 75 百分位)	2.4 (1.6 ~ 4.7)	2.5 (1.6 ~ 3.5)
神经周围浸润, %	14	67
淋巴血管侵犯, %	22	51
淋巴结阳性疾病, %	19	67
转移性疾病, %	3	17
可切除性, %	100	83
深静脉血栓, %	12	10
肺栓塞, %	3	3

表 2. 根据肿瘤组织学分层的 TEG 参数

参数	ACA	IPMN	PNET	INFL/囊性/其他
R 时间 (min)	13 (10 ~ 16)	12 (11 ~ 16)	15 (14 ~ 20)	13 (11 ~ 17)
α 角 ($^{\circ}$)	49 (37 ~ 59)	37 (33 ~ 49)	37 (28 ~ 49)	49 (43 ~ 54)
MA (mm)	63 (58 ~ 69)	61 (57 ~ 64)	61 (54 ~ 69)	65 (56 ~ 68)
LY30 (%)	0.4 (0 ~ 1.0)	0.2 (0 ~ 0.7)	0.4 (0 ~ 0.9)	0.4 (0.1 ~ 0.6)

ACA: 腺癌; IPMN: 导管内乳头状粘液性肿瘤; LY30, 30min 裂解; MA, 最大振幅; 胰腺神经内分泌肿瘤; INFL/囊性/其他, 炎症, 囊性肿块, 或其他未提及的肿块类型。

胰腺癌患者 TEG 结果特点分析

表 2 列出了不同组织病理学诊断和 TEG 指数之间的描述性变化。恶性肿瘤 (ACA 或 PNET) 患者与非恶性肿瘤患者之间无显著差异 (R 时间: $p = 0.868$, α 角: $p = 0.380$, MA: $p = 0.396$, $p = 0.543$)。不同 TEG 测量的患者人群中高凝状态的患病率为: R 时间: 48% (与健康人相比 $p < 0.001$), α 角: 36% ($p = 0.038$), MA: 65% ($p < 0.001$), LY30: 73% ($p < 0.001$)。与其他病变相比, 胰腺癌患者的角度显著增加 [49° (37 ~ 59) vs. 43° (32 ~ 49), $p = 0.011$]。排除接受新辅助治疗的患者后, ACA 患者的 R 时间较短 [13 min (9 ~ 16) vs. 14 min (12 ~ 18), $p = 0.051$], α 角较大 [49° (40 ~ 59) vs. 43° (32 ~ 49), $p = 0.010$], 与其他病变相比, MA 更高 [67 mm (61 ~ 69) vs. 62 mm (57 ~ 67) $p = 0.017$]。与健康志愿者相比, 该患者人群的高凝状态明显更常见, R 时间: 57% ($p < 0.001$), α 角: 44% ($p < 0.001$), MA: 80% ($p < 0.001$), LY30: 74% ($p < 0.001$)。然而, 在接受胰腺切除术的患者中, ACA 患者的高凝状态仅在 α 角 (44% vs. 16%, $p = 0.009$) 和 MA (80% vs. 60%, $p = 0.036$) 方面明显高于其他病变, 而 R 时间 (57% vs. 41%, $p = 0.148$) 和 LY30 (74% vs. 81%, $p = 0.440$) 无统计学差异。在 ACA 患者中, 接受新辅助化疗的患者 MA 显著降低 [58 mm (55 ~ 65) vs. 67 mm (61 ~ 69), $p = 0.024$], 但在手术前一天抽血的其他 TEG 参数之间没有差异。

凝血功能与区域性和转移性疾病有关

在 51% 的患者中发现了淋巴结阳性疾病。在整个患者队列中, 淋巴结疾病与 α 角显著增加相关 [49° (2 ~ 59) vs. 40° (32 ~ 500) $p = 0.002$] 和 MA [64 mm (61 ~ 69) vs. 62 mm (56 ~ 67), $p = 0.017$]。这种关联只存在于 ACA 患者队列中 (α 角: $p = 0.003$; MA: $p = 0.038$, 图 2), 这与淋巴结侵犯的肿瘤 α 角较高一致 [53° (44 ~ 61) vs. 42° (35 ~ 58), $p = 0.042$]。TEG 参数与神经侵袭、组织学分级或肿瘤大小无相关性。虽然动力不足 ($n = 17$) 显示出显著差异, 但接受新辅助化疗的患者与淋巴结疾病的关系相似, α 角更大 [55° (34 ~ 59) vs. 41° (25 ~ 56), $p = 0.315$] 和更高的 MA [61 mm (54 ~ 68) vs. 57 mm (55 ~ 58), $p = 0.475$]。

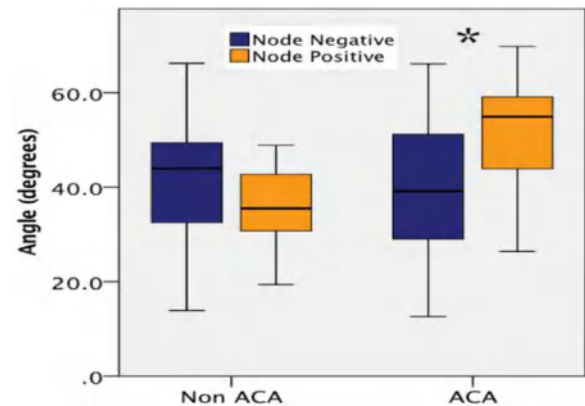


图 2. 按淋巴结阳性疾病分层的腺癌患者与非腺癌患者的 α 角差异 * $p < 0.05$ 。ACA: 腺癌。

凝血指标预测肿瘤切除成功

89% 的患者成功切除肿块, 其余 11 例因剖腹术后隐匿性转移或侵犯血管结构而流产。肿瘤切除成功的患者 R 时间较长 [14 min (11 ~ 17) vs. 10 min (9 ~ 15), $p = 0.033$], α 角较小 [44° (35 ~ 55) vs. 58° (45 ~ 66), $p = 0.025$]。当比较 TEG 参数和 CA19-9 (81 名患者术前收集) 时, ROC 曲线分析表明 R 时间 (ROCAUC 0.708, $p = 0.034$) 和 α 角 (ROCAUC 0.712, $p = 0.030$) 比 CA19-9 (ROCAUC 0.581, $p = 0.409$, 图 3) 更能预测手术成功。

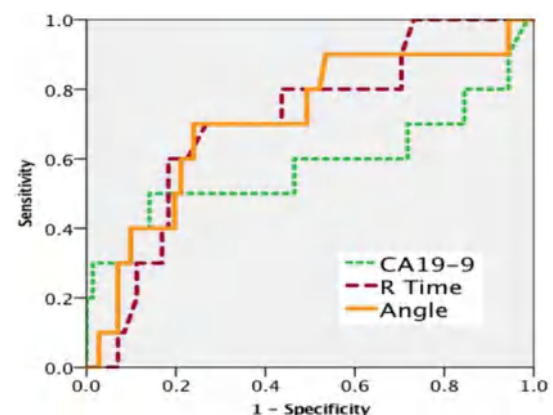


图 3. CA19-9 与 TEG 之间受试者操作特征曲线的差异, R 时间和 α 角测量预测可切除性。

血栓性结果

血栓并发症发生率为 11% (DVT 10 例, PE 3 例)。大多数 DVTs 发生在 ACA 患者 ($n = 6$), 其次是炎症/囊性 ($n = 3$) 和神经内分泌 ($n = 1$)。肺栓塞发生在 ACA ($n = 2$) 和炎症/囊性 ($n = 1$)。ACA 和 PE 患者都有 DVT, 但有炎症肿块的患者只有 PE, 没有 DVT 的迹象。在整个队列或诊断为 ACA 的患者中, 没有特定的 TEG 变量与 DVT 相关。

然而, 多个 TEG 变量与 PE 相关, 包括短 R 时间 [8 min (8 ~ 9) vs. 14 min (11 ~ 17), $p = 0.020$], 高 α 角 [57° (44 ~ 58) vs. 45° (36 ~ 56), $p = 0.044$], 低 LY30 [0% (0 ~ 0) vs. 0.4% (0 ~ 0.9), $p = 0.022$]。所有出现 PE 的患者的四个 TEG 测量值均与高凝状态一致。

讨论

在接受胰腺切除术的患者中, 术前 TEG 可确定胰腺癌患者凝血状态, 有助于淋巴结疾病和可切除性的风险分层。TEG 还发现接受胰腺切除手术的患者有肺栓塞的风险。尽管与健康志愿者相比, 该队列中所有 TEG 参数的高凝状态发生率显著增高, 但只有特定参数与肿瘤疾病负担相关。在区分 ACA 患者与其他病理类型、淋巴结阳性疾病的患者时, α 是最具预测性的变量, 并且在预测哪些患者可能接受完全手术切除方面比 CA19-9 有更好的表现。

我们的研究与先前的研究结果一致, 即 TEG 提示的术前高凝状态与实体瘤恶性程度相关 [12]。Francis 等人 [12] 报道, 与健康对照组相比, 大约一半的结直肠癌患者 ($n = 8/17$) 的 R 时间缩短, α 角增加, MA 增加。对实体恶性肿瘤患者术前高凝状态的类似观察也被 ROTEM 所重视, ROTEM 是一种不同类型的粘弹性试验 [16,17]。然而, 这些老年患者凝血功能的差异可能不是由恶性肿瘤引起的, 可能与患者年龄和其他并发症有关。我们之前的健康志愿者的平均年龄为 31 岁 (是本研究中平均年龄的两倍), 并且没有糖尿病或已知的心血管疾病 [14]。因为高龄 [18] 和糖尿病 [19] 与高凝状态和血栓风险相关。这具有重要的临床意义, 因为无论潜在的病理情况如何, 在进行重要的腹部手术之前, 患者的合并症可能是血栓形成的危险因素。更令人担忧的是, 有证据表明, 接受肝胆外科手术的患者在术后第 1 天 [20] 有高凝状态增加的趋势。这可能解释了为什么术前 TEG 测量不能确定 DVT 的风险。与 30 岁健康人群相比, 患者高凝状态的患病率更高, 这可能与他们的高龄和其他并发症有关。需要更多的患者群体来控制这些复杂因素, 以确定胰腺癌和特定的 TEG 测量是否是 DVTs 的独立预测因子。

最近一项对近 150000 名肿瘤患者的回顾性研究发现, 患者

在最初诊断时的恶性肿瘤阶段与随后发生血栓事件的风险之间存在关联 [10]。虽然缺乏联系机制, 但已有的关于新发 DVT 患者 TEG 异常的数据表明, α 角增大是这些患者中最常见的 TEG 变量 [21]。TEG 试验中的 α 角通常归因于全血的纤维蛋白原功能 [22]。先前的报告已经证实食管癌淋巴结和转移性疾病患者的纤维蛋白原水平升高 [23,24]。我们的研究与先前的描述性研究一致, 在这些描述性研究中, α 角增大与淋巴结疾病和肺栓塞相关。

我们的数据表明术前 TEG 评估在胰腺切除术患者中的作用是有益的。据报道, 目前用于诊断胰腺癌和预测肿瘤可切除性的金标准生物标记物 CA19-9 [25] 在预测肿瘤切除成功方面表现良好 [26]。然而, 目前关于可切除胰腺肿块的共识指南并不主张使用 CA19-9 来预测可切除性, 而是应该用它来决定手术切除是否对患者有利 [27]。在我们的患者中, TEG 指数 R 时间和 α 角都优于 CA19-9 预测切除率 (图 3)。术后持续监测患者凝血状态对患者的急性和长期护理也很重要。胰腺切除术与术后第 1 天获得性高凝状态相关 [20]。这种获得性高凝状态曾在更前的研究报道过, 在这项研究中, 纤溶系统受损与血栓并发症有关 [28]。这将造成一种危险的情况, 即患者在手术前纤维蛋白原功能增强, 术后纤维蛋白凝块分解能力受损。在创伤期间, 可在受伤后 2 小时内出现获得性纤溶抵抗 [29]。在我们的研究中, 术后发生肺栓塞的患者凝血时间缩短, α 角增大, LY30 降低, 这表明他们有一个多因素的过程驱动他们的凝血异常。单独使用肝素不太可能有效预防这些患者的血栓前状态, 因为它只针对凝血酶的生成而不是高纤维蛋白原血症。多种抗凝剂/血小板已经在其他高危患者群体中成为普遍做法 [30], 个性化的患者特异性靶向抗凝方案将有助于降低血栓形成与出血的风险。

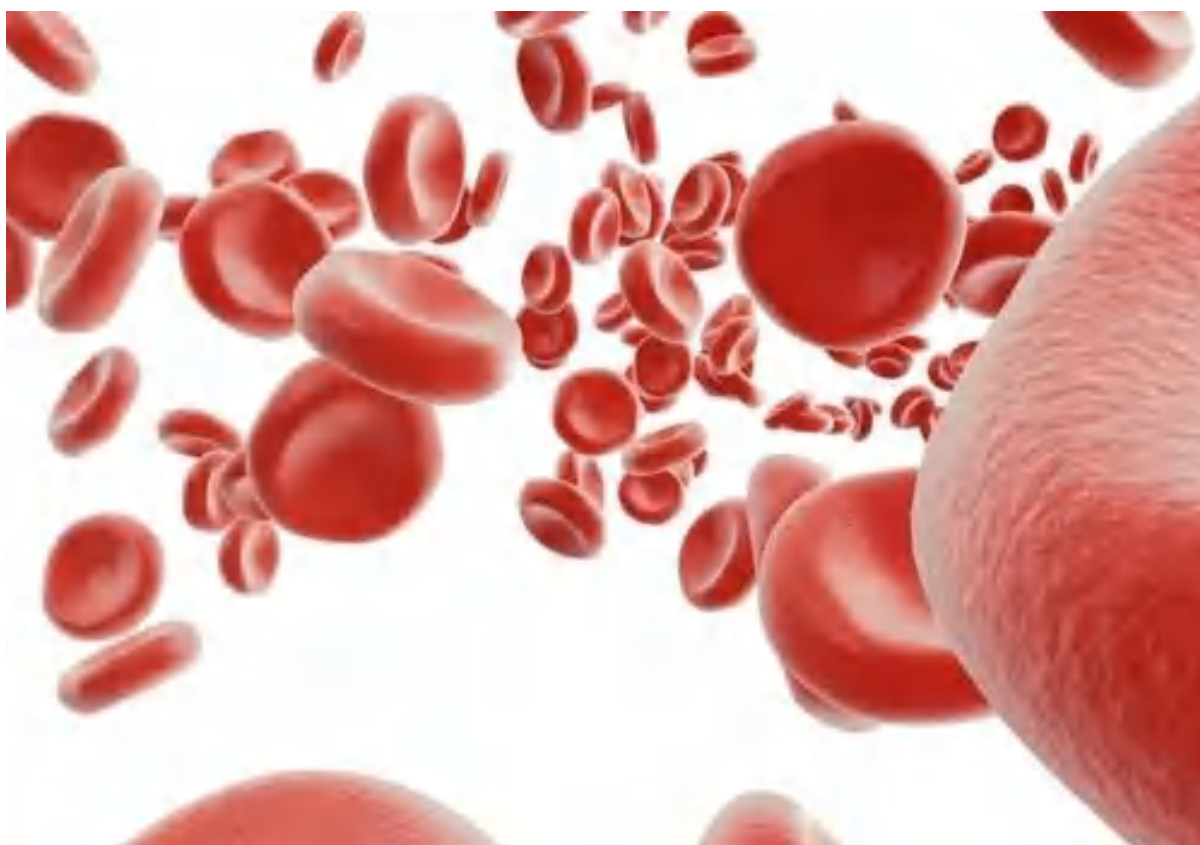
出院后, 可以继续进行 TEG 检测, 以监测因未能逆转高凝状态而导致的疾病复发。先前已经证明, CA19-9 纠正失败与早期复发和无病生存期缩短有关 [31]。TEG 检测也可能产生同样的效果。我们研究的早期数据表明, 与淋巴结疾病患者相比, 无淋巴结疾病的新辅助化疗成功的患者具有较低的 α 角和 MA。其他研究者提出, CA19-9 与凝血测定 (纤维蛋白原和 D-二聚体) 相结合有助于监测患者的复发风险 [32]。

我们的研究仅限于测量癌症患者长期治疗轨迹中的一个时间点, 缺乏癌症复发和生存的长期随访数据。此外, 在接受腹部大手术的老年患者中, 病理性高凝状态的临界点没有明确定义, 存在多种定义, 并且缺乏对可归因于血栓风险的多种混杂因素的调整 [17,20,33-35]。根据我们的健康志愿者数据, 接受胰腺切除术的患者与缺乏有相同疾病的年轻人相比, 凝血情况不同。我们用超过 25% 的临界值点来粗略描述凝血差异, 不一定要用临界值来定义血栓形成的风险。未来需要对大量患者群体进行

研究,以确定 TEG 分析高凝状态的具体病理切点,以及调整混杂因素后接受胰腺手术的患者发生血栓并发症的风险。在我们的研究中,血栓并发症的发生率不足以使多元回归分析确定 TEG 参数是否是血栓并发症的独立预测因子,因此我们的结果仅限于观察,需要后续研究验证。最后,虽然我们的患者样本人群表明纤维蛋白原可能是胰腺癌患者高凝状态的促发因素,但仍需继续研究以验证这一发现。高凝状态和胰腺癌的另一种解释是肿瘤来源的微粒导致血栓并发症^[36],而旧的数据表明肿瘤粘蛋白是血栓形成的病因^[37]。然而,这两个假说都不能解释晚期胰腺癌患者的 α 角增大的原因。 α 角的增大也可能代表对肿瘤的适应性反应。众所周知,先天免疫是从凝血系统进化而来的^[38]。其他慢性炎症状态的病理条件也与高凝状态有关,包

括原发性胆道硬化^[35]、炎症性肠病^[34]和肥胖^[33]。目前的工作需要确定胰腺癌患者 α 角增大和高凝状态的根本原因,以区分这些参数是生物标志物还是潜在疾病变化的内在因素。我们也承认,我们的研究人群仅限于一个方便的样本,对外科医生认为可以切除的患者存在选择偏差的风险,并且结果不能推广到所有到医院评估切除胰腺肿块的患者。

总之,在接受胰腺切除术的患者中,术前 TEG 除了识别肺栓塞的风险外,在对腺癌患者的疾病进行风险分层方面也有潜在的实用价值。除了确定这些凝血变化的机制外,还需要更多的研究,以在大量患者群体中验证这些发现,以适应多种复杂因素。



Utility of Viscoelastic Assays Beyond Coagulation: Can Preoperative Thrombelastography Indices Predict Tumor Histology, Nodal Disease, and Resectability in Patients Undergoing Pancreatectomy?

Hunter B Moore, MD, PhD, Alessandro Paniccia, MD, Peter J Lawson, BA, Robert Torphy, MD, Trevor L Nydam, MD, Ernest E Moore, MD, FACS, Martin D McCarter, MD, FACS, Richard D Schulick, MD, MBA, FACS, and Barish H Edil, MD, FACS
University of Colorado School of Medicine Department of Surgery, Denver, CO

Abstract

Background: Since the 1860's hypercoagulability and malignancy have been linked. However, the impact of different neoplasms on multiple components of the coagulation system remains poorly understood. Thrombelastography (TEG) enables measurement of coagulation incorporating clotting through fibrinolysis. We hypothesize that specific TEG indices are associated with hypercoagulability can be appreciated in patients with adenocarcinoma undergoing pancreatic resection.

Study Design: Blood samples were obtained in patients undergoing pancreatic resection before surgical incision and assayed with TEG. The four indices of coagulation measure by TEG included in the analysis were R time, Angle, MA (maximum amplitude) and LY30. Patient tumor type, nodal disease, and mass resectability were contrasted to TEG indices.

Results: One-hundred patients were enrolled over 18-months. The majority of patients had adenocarcinoma (ACA) (63%). Patients with ACA had increased angle compared to other lesions (49° [37-59] vs 43° [32-49] p=0.011). When excluding patients that underwent neoadjuvant therapy, patients with ACA had shorter R-times (13 min [9-16] vs 14 [12-18] p=0.051), steeper angles (49° [40-59] vs 43° [32-49] p=0.010), and higher MA (67 mm [61-69] vs 62 mm [57-67] p=0.017). Nodal disease was associated with a significantly increased angle (49° [42-59] vs 40° [32-50] p=0.002) and MA (64 mm [61-69] vs 62 mm [56-67] p=0.017). Patients who underwent

Correspondence address: Hunter B Moore, MD, hunter.moore@ucdenver.edu Phone: 303-724-2685 Fax: 303-720-2682, Mailing Address: 655 Bannock Street Denver, CO 80204.

Publisher's Disclaimer: This is a PDF file of an unedited manuscript that has been accepted for publication. As a service to our customers we are providing this early version of the manuscript. The manuscript will undergo copyediting, typesetting, and review of the resulting proof before it is published in its final citable form. Please note that during the production process errors may be discovered which could affect the content, and all legal disclaimers that apply to the journal pertain.

Disclosure Information: Nothing to disclose.

Disclosures outside the scope of this work: Drs H Moore and E Moore have shared intellectual property with Haemonetics and University of Colorado. Both Dr Moore's are co-founders of Thrombo Therapeutics Incorporated and Dr H Moore is a board member; Dr H Moore received a payment for a lecture to Instrument Laboratories.

Publisher's Disclaimer: Disclaimer: The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the NIGMS or the National Institutes of Health.

Presented at the Western Surgical Association 125th Scientific Session, Scottsdale, AZ, November 2017.

successful mass resection had longer R times (14 min [11-17] vs 10 min [9-15] $p=0.033$) and shorter angles (44 [35-55] vs 58 [45-66] $p=0.025$).

Conclusions: Patients with adenocarcinoma undergoing pancreatic resection have multiple TEG abnormalities consistent with hypercoagulability. These TEG outputs are associated with tumor type, nodal disease, and probability of a successful resection. The use of preoperative TEG has the potential to aid surgeon and patient discussions on anticipated disease burden and prognosis prior to resection.

Precis

Adenocarcinoma of the pancreas is associated with specific coagulation changes. These coagulation changes are detectable with thrombelastography. Specific thrombelastography measurements in patients with pancreatic masses correlates to disease burden and resectability, in addition to risk of postoperative pulmonary embolism.

Introduction

Since Trousseau's observation of thrombosis associated with malignancy, there has been an interest in the identifying the mechanistic links between cancer and coagulation. Patients presenting with new onset bilateral deep venous thrombosis have been reported to have an undiagnosed malignancy in as many as 40% of patients(1). These thrombotic complications can be lethal, as it is appreciated that patients with known pancreatic cancer have a high rate of pulmonary embolism(2). Furthermore, patients undergoing pancreatic resection also have an increased rate of thrombotic complications in the perioperative period, which have been reported to exceed 25%(3).

There are several speculated mechanisms on what drives the derangement in coagulation including increased activity of platelets(4), release of tissue factor(5), anti-fibrinolytic protein(6), and inflammation(4, 7). Beyond changing coagulation, growing evidence suggests that platelets(8) endothelium(9) and neutrophils(9) are modified by tumor related factors and play a role in cancer metastasis. This is supported by recent data that oncologic patients' risk of thrombotic complications correlates with their stage of disease(10). Therefore, classification of a patient's coagulation status prior to surgery may not only predict thrombotic complications, but could serve as a prognostic tool to predict the severity of disease and resectability.

One of the largest dilemmas in identifying patients at risk of thrombosis with malignancy is a lack of tools to quantify hypercoagulability. Measurement of the hypercoagulable state is limited with conventional plasma based assays, but are detectable with viscoelastic assays such as thrombelastography (TEG) employed in trauma (11). This has also been appreciated in surgical oncology patients, in which TEG detected hypercoagulability is appreciated in colorectal and breast cancer patients despite having normal fibrinogen and platelet levels(12). As advance pancreatic cancer patients are known to have high rates of thrombotic complications(13) our study targeted a cohort of patients undergoing pancreatic resection to identify if pre-operative coagulation evaluation with TEG could predict nodal disease, and resectability of the patient's pancreatic mass as well as thrombotic complications. We

hypothesize that specific TEG indices associated with hypercoagulability are more common in patients with adenocarcinoma of the pancreas compared to other lesions.

Methods

Patient Population and Sample Collection

Patients undergoing pancreatic surgery for resection of a mass (or cyst) were prospectively enrolled over an 18-month period under protocols approved by the Colorado Institutional Review Board from January 2016- June 2017. Patients were included in the study if they had a pancreatic mass deemed resectable by their treating surgeon. The decision to proceed to resection was often based on the consensus of the University of Colorado Multidisciplinary Pancreatic clinic, which includes additional surgical oncologist, radiologist, oncologists, radiation oncologists. Patient selection was limited to patients undergoing pancreatic resection as it would provide the definitive pathologic diagnosis, in addition to the presence of nodal disease. This study was a pragmatic convenient sample based on the patient's willingness to consent for research and availability of the research assistant to collect and process samples. Blood samples were obtained in 3.5 ml citrated tubes before surgical incision and after general anesthesia induction through a radial placed arterial line. Healthy volunteer native TEG data on 96 individuals was also included to serve as a control for expected normal ranges. These results and patient demographics have previously been reported(14).

Thrombelastography

Citrated blood samples were all run by a single technician (PL) with experience conducting over 1,000 TEG assays. Samples were all run within 2 hours of blood draw in accordance with manufacturers recommendations. TEGs were run as native non activated assays, rather than kaolin or rapid TEG, based on previous work demonstrating a native TEG having a higher sensitivity for detecting hypercoagulability(14). The four indices of coagulation measure by TEG included in the analysis were R time (minutes ~ coagulation factors) angle (degrees ~ fibrinogen function) MA (mm ~ platelets function) and LY30 (%~ fibrinolysis).

Demographics and Outcomes

Patient demographics and outcomes were prospectively recorded through a central data collection registry. Demographics of interest included the patients age, sex, location of tumor, pre-operative tumor markers, neoadjuvant chemotherapy/radiation, and planned operative intervention. Outcomes of interest included tumor type, nodal disease, metastatic disease, tumor grade, neuronal and lympho-vascular invasion, mass resectability, and deep vein thrombosis (DVT) and pulmonary embolism (PE). These thrombotic complications (DVT, PE) we identified if the patient had symptoms with subsequent follow up confirmatory testing with ultrasound or computed tomography, and not identified by any screening tests. The patient's disease burden was determined after final pathology assessment. Patients with a preoperative diagnosis of IPMN or other cystic neoplasm that had evidence of malignancy were categorized as having malignancy, including patients with carcinoma in situ. Patients were classified as having hypercoagulability if there TEG indices were outside of the interquartile range of healthy volunteers (R time < 13 minutes, Angle

>51%, MA> 60mm and LY30 <0.9%)(14). All patients had routine standardized post-operative deep vein thrombosis prophylaxis with three times a day subcutaneous heparin and sequential compression devices on lower extremities.

Statistical Analysis

SPSS version 23 (IBM, Armonk, NY, USA) was used for statistical analysis. TEG measurements are described as median and interquartile values. TEG indices were contrasted between tumor types [adenocarcinoma (ACA) vs non] with a Mann Whitney U test. Additional analyses were performed to contrast TEG values between patients with nodal disease vs local disease, resectable vs non resectable masses, and patients that had thrombotic complications vs non thrombotic events. Patients were then stratified based on if they recieved neoadjuvant therapy versus direct to surgery and the same analyses were repeated. The prevalence of hypercoagulability for each of the TEG indices was described per tumor type, and significance was assessed using a goodness of fitness test based on the expected distribution of hypercoagulability (25%) based on healthy volunteer data. Burden of disease (local, nodal, metastatic) was correlated with Spearman's Rho Test. Receiver operating characteristic (ROC) curves were used to contrast TEG indices performance to predict resectability compared to CA19-9. While CA19-9 is not clinically used at our institution to proceed with surgery, it is has been proposed a potential biomarker to determine if patients are resectable regardless of imaging(15). Overall model significance of CA19-9 vs TEG indices was determined by area under the curve of a receiver operator characteristic curve (ROCAUC).

Results

Patient Population

During the 18-month study period 186 patients underwent surgery for pancreatic resection, of which, 100 patients were successfully enrolled. The median age of patients was 66 years ranging from 21 to 82. The most common operation was a pancreaticoduodenectomy (75%) followed by distal pancreatectomy (20%) and central pancreatectomy (5%). The majority of patients had adenocarcinoma (63%) with the remaining masses having a roughly equal distribution of neuroendocrine tumors (15%), intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) and 11% inflammatory/cystic mass. Tumors were predominantly located in the pancreas (89%) but were also found in the common bile duct (9%) and duodenum (2%). Neoadjuvant chemo radiation was used in 17% of patients. An overview of the patient demographics in patients with adenocarcinoma versus other malignancy are summarized in Table 1.

Thrombelastography Characteristics of Patients with Adenocarcinoma

Descriptive changes between different histopathologic diagnoses and TEG indices are listed in Table 2. There was no significant difference in patients with malignant (ACA or PNET) vs nonmalignant masses (R time $p=0.868$, angle $p=.380$, MA $p=0.396$, $p=0.543$). The prevalence of hypercoagulability in the overall patient population for the different TEG measurements were; R time 48% ($p<0.001$ compared to healthy), Angle 36% ($p=0.038$), MA 65% ($p<0.001$), LY30 73% ($P<0.001$). Patients with adenocarcinoma of the pancreas

had a significantly increased angle compared to other lesions [49° (37-59) vs 43° (32-49) $p=0.011$]. When excluding patients that underwent neoadjuvant therapy, patients with ACA had shorter R-times [13 min (9-16) vs 14 (12-18) $P=0.051$], steeper angles [49° (40-59) vs 43° (32-49) $p=0.010$], and higher MA [67mm (61-69) vs 62 (57-67) $p=0.017$] compared to other lesions (Figure 1). Hypercoagulability in this patient population was significantly more common compared to healthy volunteers; R time 57% ($p<0.001$), Angle 44% ($p<0.001$), MA 80% ($p<0.001$), LY30 74% ($p<0.001$). However, within the patients undergoing pancreatic resection hypercoagulability was only significantly more prevalent in patient with ACA compared to other lesions in regards to Angle (44% vs 16% $P=0.009$) and MA (80% vs 60% $p=0.036$), while no statistical difference was appreciated with R time (57% vs 41% $p=0.148$) and LY30 (74% vs 81% $p=0.440$). Within the cohort of patient with ACA, patients that underwent neoadjuvant chemotherapy had a significantly reduced MA [58mm (55-65) vs 67mm (61-69) $p=0.024$] but no differences between other TEG indices with blood draws the day of surgery before incision.

Coagulation Measurements are Association with Regional and Metastatic Disease

Node positive disease was identified in 51% of patients. In the overall patient cohort nodal disease was associated with a significantly increased angle [49° (42-59) vs 40° (32-50) $p=0.002$] and MA [64mm (61-69) vs 62mm (56-67) $p=0.017$]. This association only existed within the cohort of patients with ACA (angle $p=0.003$ MA $p=0.038$ Figure 2), which was consistent with tumors that had lymphovascular invasion having higher angles [53 (44-61) vs 42 (35-58) $p=0.042$]. There was no association identified with TEG indices and perineural invasion, histologic grade, or tumor size. While underpowered ($n=17$) to show a significant difference, patient's who underwent neoadjuvant chemotherapy show a similar relationship with nodal disease had steeper angles [55° (34-59) vs 41° (25-56) $p=0.315$] and higher MA [61mm (54-68) vs 57mm (55-58) $p=0.475$] compared to patients with node free disease.

Coagulation Measurements Predict Successful Mass Resection

Masses were successfully resected in 89% of patients, with the remaining 11 patients having aborted resection due to evidence of occult metastatic disease after laparotomy or invasion into vascular structures. Patients whom underwent successful mass resection had longer R times [14 min (11-17) vs 10 min (9-15) $p=0.033$] and shorter angles [44 (35-55) vs 58 (45-66) $p=0.025$]. When comparing TEG indices to CA19-9 (collected on 81 patients preoperative) ROC curve analysis identified both R time (ROCAUC 0.708 $p=0.034$) and Angle (ROCAUC 0.712 $p=0.030$) as better predictors for successful resection compared to CA19-9 (ROCAUC 0.581 $p=0.409$ Figure 3).

Thrombotic Outcomes

Thrombotic complications occurred in 11% of patients (10 DVT and 3 PE). The majority of the DVTs occurred in patients with ACA ($n=6$) followed by inflammatory/cystic ($n=3$) and neuroendocrine ($n=1$). PE occurred in ACA ($n=2$) and inflammatory/cystic ($n=1$). Both patients with ACA and PE also had a DVT, but the single patient with an inflammatory mass had an isolated PE with no evidence of DVT. There were no specific TEG variables associated with DVT in the overall cohort or in patients with the diagnosis of ACA.

However, multiple TEG variables were associated with PE including a short R time [8 min (8-9) vs 14 (11-17) $p=0.020$], increased angle [57 (44-58) vs 45 (36-56) $p=0.044$], and low LY30 [0 (0-0) vs 0.4 (0-0.9) $p=0.022$]. All of the patients who developed a PE had all four TEG measurements consistent with hypercoagulability.

Discussion

Preoperative TEG in patients undergoing pancreatic resection identified patients with adenocarcinoma of the pancreas who have unique coagulation patterns that can aid in risk stratification for the presence of nodal disease and resectability. TEG also identified surgical patients undergoing a pancreatic resection at risk of pulmonary embolism. While all TEG indices in this cohort had a significantly higher rate of hypercoagulability compared to a healthy volunteer population, only specific indices were associated with oncologic burden of disease. Angle, was found to be the most predictive variable in differentiating patients with ACA versus other pathology, having node positive disease, and had better performance than CA19-9 to predict which patients could likely undergo complete surgical resection.

Our study is in agreement with previous findings that preoperative hypercoagulability measured by thrombelastography is associated with solid tumor malignancy(12). Francis et al(12) reported that roughly half of patients with colorectal cancer ($n=8/17$) had shortened R time, increased angle, and MA compared to healthy controls. Similar observations of preoperative hypercoagulability in patients with solid tumor malignancies have also been appreciated with ROTEM, a different type of viscoelastic assay(16, 17). However, coagulation differences in these older patients may not be caused by malignancy, and could be related to the patient age and comorbidities. Individuals who donated blood for our previous healthy volunteer study had a median age of 31 years (twice the age of the median age in this study) and did not have diabetes, or known cardiovascular disease(14). Advanced age(18) and diabetes(19) have been associated with hypercoagulability and thrombotic risks. This is of clinical significance as the patient's comorbidities alone could be a risk factor for thrombosis prior to a significant abdominal surgery, regardless of underlying pathology. Even more concerning, evidence suggests that patients undergoing hepatobiliary surgery have a tendency to have increased hypercoagulability on post-operative day 1(20). This may explain why preoperative TEG measurements did not identify a risk for DVT in this study. The overall patient population was had a higher prevalence of hypercoagulability compared to healthy 30 year olds, which could be related to their advanced age and comorbidities. A larger patient population would be required to control for these confounders to identify if adenocarcinoma and a specific TEG measurements are independent predictor of DVTs.

A recent retrospective study of nearly 150,000 oncologic patients identified an association between a patient's stage of malignancy at initial diagnosis and risk of subsequent thrombotic event(10). While the mechanistic link is lacking, pre-existing data on TEG abnormality in patients with new onset DVT, identified that angle was the most commonly elevated TEG variable in these patients (21). Angle in viscoelastic testing is most commonly ascribed to the fibrinogen function of whole blood(22). Previous reports have identified increased fibrinogen levels in patients with nodal and metastatic disease in esophageal

cancer(23, 24). Our study is consistent with these previous descriptive studies in which an elevated angle was associated with patients having nodal disease, and pulmonary embolism.

Our data suggests a benefit of a pre-operative role of viscoelastic assessment in patients undergoing pancreatic resection. The current gold standard biomarker CA19-9 for diagnosis of pancreatic cancer and prediction of tumor resectability(25) has been reported to perform well in predicting successful mass resection(26). However current consensus guidelines for borderline resectable pancreatic masses do not advocate using CA19-9 to predict resectability, rather it should be used to decide if surgical resection will benefit the patient(27). The TEG indices R time and angle both outperformed CA19-9 to predict resection in our patients (Figure 3). Continued monitoring of the patient coagulation status after surgery may also be important for the acute and long-term care of the patient. Pancreatic resection is associated with an acquired hypercoagulability by post-operative day one(20). This acquired hypercoagulability also been reported in an older study, in which impairment of fibrinolysis was associated with thrombotic complications(28). This would set up a dangerous scenario in which a patient has increased fibrinogen function prior to surgery, post operatively has an impaired ability to break down fibrin clot. During trauma the development of an acquired fibrinolysis resistance can occur within 2 hours of injury(29). Patients who developed post-operative pulmonary embolisms in our study has shortened clotting times, increased angles, and lower LY30s, suggesting that they had a multifactorial process driving their clotting abnormalities. Heparin alone is unlikely to be an effective prophylaxis for these patients prothrombotic state, as it only targets thrombin generation and not hyperfibrinogenemia. The role of multi anticoagulant/platelet prophylaxis is becoming common practice in other high-risk patient populations(30) and a personalized patient specific targeted anticoagulation regimen would be appealing to reduce the risk of thrombotic versus bleeding.

After discharge, continued viscoelastic testing may also be warranted to monitor for disease recurrence indicated by failure to reverse hypercoagulability. It has been previously demonstrated that failure to correct CA19-9 is associated with early recurrence and shorter disease-free survival(31). The same effect could be true with TEG measurements. Early data from our study suggests the patients who have had successful neoadjuvant chemotherapy with node free disease have lower angles and MA, compared to those with nodal disease. Others investigators have proposed that CA19-9 in combination with coagulation measurements (fibrinogen and D-Dimer) can aid in monitoring patient for risk of recurrence(32).

Our study is limited to measuring one time point in a cancer patient's long treatment trajectory, and lacks long-term follow up data for cancer recurrence and survival. In addition, the cut points for pathologic hypercoagulability in older patients undergoing major abdominal operations is not clearly defined, and multiple definitions exist and lack adjustment for multiple confounders which could be attributable to thrombotic risk(17, 20, 33–35). Based on our healthy volunteer data, patients undergoing pancreatic resection have dissimilar coagulation profiles compared to younger adults lacking medical comorbidities. We used a 25th percentile cut point to crudely describe coagulation differenced and should not necessarily be used as a cut point to define risk of thrombosis. Future studies with large

patient populations are needed to define the specific pathologic cut points for hypercoagulability with viscoelastic assays and risk for thrombotic complications in patients undergoing pancreatic surgery after adjusting for confounders. The rates of thrombotic complications in our study was not sufficient to enable a multivariate regression analysis to determine if TEG indices are independent predictors of thrombotic complications, limiting our results to an observation which require subsequent validation. Finally, while our convenient patient sample population suggests that fibrinogen is likely the contributory cause of hypercoagulability in patients with adenocarcinoma of the pancreas, ongoing investigation is needed to validate this finding. Alternative explanations for hypercoagulability and pancreatic cancer have been from tumor derived microparticles driving thrombotic complications(36), while older data suggest that mucin from tumors is an etiology of thrombosis(37). However, neither of these hypotheses would explain why angle is increased in patient with advanced pancreatic cancer. The increase in angle could also represent an adaptive response to the tumor. It has been appreciated that the innate immunity evolved from the coagulation system(38). Other pathologic conditions with chronic inflammatory states have also been associated with hypercoagulability including primary biliary sclerosis(35), inflammatory bowel disease(34) and obesity(33). Ongoing work is needed to determine the underlying cause of increased angle and hypercoagulability in patients with adenocarcinoma of the pancreas, to differentiate if these measurements are biomarkers or intrinsic to changes for the underlying disease. We also acknowledge that our study population is limited to a convenient sample and is at risk of selection bias to patients deemed resectable by the surgeon, and results cannot be generalized to all patients presenting to the hospital for evaluation of the removal of a pancreatic mass.

In conclusion, a pre-operative TEG in patients undergoing pancreatic resection has potential utility in risk stratifying patients for burden of disease for patient with adenocarcinoma, in addition to identifying patients at risk of pulmonary embolism. Ongoing investigation is needed to validate these findings in a large patient population to adjust for confounders, in addition to identifying the mechanisms of what drive these coagulation changes.

Acknowledgments

Support: This study was supported in part by National Institute of General Medical Sciences (NIGMS) grants: T32-GM008315 and department of surgery at the University of Colorado academic enrichment fund.

References:

1. Stein GY, Schwartz A, Neuman H, Rozenblat Y, Zeidman A. [Bilateral deep vein thrombosis as presenting symptom of malignancy]. *Harefuah* 2007;146:800–802, 812. [PubMed: 17990398]
2. Shinagare AB, Guo M, Hatabu H, et al. Incidence of pulmonary embolism in oncologic outpatients at a tertiary cancer center. *Cancer* 2011;117:3860–3866. [PubMed: 21319153]
3. Smoot RL, Christein JD, Farnell MB. Durability of portal venous reconstruction following resection during pancreaticoduodenectomy. *J Gastrointest Surg* 2006;10:1371–1375. [PubMed: 17175456]
4. Shao B, Wahrenbrock MG, Yao L, et al. Carcinoma mucins trigger reciprocal activation of platelets and neutrophils in a murine model of Trousseau syndrome. *Blood* 2011;118:4015–4023. [PubMed: 21860019]
5. Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. *Clin Cancer Res* 2007;13:2870–2875. [PubMed: 17504985]

6. Andren-Sandberg A, Lecander I, Martinsson G, Astedt B. Peaks in plasma plasminogen activator inhibitor-1 concentration may explain thrombotic events in cases of pancreatic carcinoma. *Cancer* 1992;69:2884–2887. [PubMed: 1591681]
7. Li YH, Kuo CH, Shi GY, Wu HL. The role of thrombomodulin lectin-like domain in inflammation. *J Biomed Sci* 2012;19:34. [PubMed: 22449172]
8. Labelle M, Begum S, Hynes RO. Platelets guide the formation of early metastatic niches. *Proc Nat Academy Sciences* 2014;111:E3053–3061.
9. Labelle M, Hynes RO. The initial hours of metastasis: the importance of cooperative host-tumor cell interactions during hematogenous dissemination. *Cancer Discov* 2012;2:1091–1099. [PubMed: 23166151]
10. Gade IL, Braekkan SK, Naess IA, et al. The impact of initial cancer stage on the incidence of venous thromboembolism: the Scandinavian Thrombosis and Cancer (STAC) Cohort. *J Thrombosis Haemostasis* 2017;15:1567–1575.
11. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time. *J Trauma* 2009;67:266–275; discussion 275–276. [PubMed: 19667878]
12. Francis JL, Francis DA, Gunathilagan GJ. Assessment of hypercoagulability in patients with cancer using the Sonoclot Analyzer and thromboelastography. *Thrombosis Res* 1994;74:335–346.
13. Tun NM, Guevara E, Oo TH. Benefit and risk of primary thromboprophylaxis in ambulatory patients with advanced pancreatic cancer receiving chemotherapy: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2016;27:270–274. [PubMed: 26963028]
14. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, et al. Viscoelastic measurements of platelet function, not fibrinogen function, predicts sensitivity to tissue-type plasminogen activator in trauma patients. *J Thrombosis Haemostasis* 2015;13:1878–1887.
15. Kilic M, Gocmen E, Tez M, et al. Value of preoperative serum CA 19–9 levels in predicting resectability for pancreatic cancer. *Can J Surg* 2006;49:241–244. [PubMed: 16948881]
16. Papa ML, Capasso F, Pudore L, et al. Thromboelastographic profiles as a tool for thrombotic risk in digestive tract cancer. *Exp Oncol* 2007;29:111–115. [PubMed: 17704742]
17. Akay OM, Ustuner Z, Canturk Z, et al. Laboratory investigation of hypercoagulability in cancer patients using rotation thrombelastography. *Med Oncol* 2009;26:358–364. [PubMed: 19021004]
18. Liu C, Guan Z, Xu Q, Zhao L, Song Y, Wang H. Relation of thromboelastography parameters to conventional coagulation tests used to evaluate the hypercoagulable state of aged fracture patients. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e3934. [PubMed: 27311005]
19. Lim HS, MacFadyen RJ, Bakris G, Lip GY. The role of hyperglycaemia and the hypercoagulable state in the pathogenesis of cardiovascular events in diabetes mellitus: implications for hypertension management. *Curr Pharm Des* 2006;12:1567–1579. [PubMed: 16729870]
20. De Pietri L, Montalti R, Begliomini B, et al. Thromboelastographic changes in liver and pancreatic cancer surgery: hypercoagulability, hypocoagulability or normocoagulability? *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:608–616. [PubMed: 20389262]
21. Spiezia L, Marchioro P, Radu C, et al. Whole blood coagulation assessment using rotation thrombelastogram thromboelastometry in patients with acute deep vein thrombosis. *Blood Coagulation Fibrinolysis* 2008;19:355–360. [PubMed: 18600082]
22. Schlomp CJ, Solomon C, Ranucci M, et al. The effectiveness of different functional fibrinogen polymerization assays in eliminating platelet contribution to clot strength in thromboelastometry. *Anesthesia Analgesia* 2014;118:269–276. [PubMed: 24445628]
23. Wayman J, O'Hanlon D, Hayes N, Shaw I, Griffin SM. Fibrinogen levels correlate with stage of disease in patients with oesophageal cancer. *Br J Surg* 1997;84:185–188. [PubMed: 9052429]
24. Takeuchi H, Ikeuchi S, Kitagawa Y, et al. Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus. *J Gastroenterol Hepatol* 2007;22:2222–2227. [PubMed: 18031385]
25. Agrawal S Potential prognostic biomarkers in pancreatic juice of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *World J Clin Oncol* 2017;8:255–260. [PubMed: 28638795]

26. Hartwig W, Strobel O, Hinz U, et al. CA19–9 in potentially resectable pancreatic cancer: perspective to adjust surgical and perioperative therapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:2188–2196. [PubMed: 23247983]
27. Bockhorn M, Uzunoglu FG, Adham M, et al. Borderline resectable pancreatic cancer: a consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery* 2014;155:977–988. [PubMed: 24856119]
28. Mellbring G, Dahlgren S, Wiman B, Sunnegardh O. Relationship between preoperative status of the fibrinolytic system and occurrence of deep vein thrombosis after major abdominal surgery. *Thrombosis Res* 1985;39:157–163.
29. Moore HB ME, Gonzalez E, Huebner BJ, et al. Reperfusion shutdown: delayed onset of fibrinolysis resistance after resuscitation from hemorrhagic shock is associated with increased circulating levels of plasminogen activator inhibitor-1 and postinjury complications. *Blood* 2016;128:206.
30. Gordon RJ, Lombard FW. Perioperative venous thromboembolism: a review. *Anesthesia Analgesia* 2017;125:403–412. [PubMed: 28640782]
31. Abdel-Misih SR, Hatzaras I, Schmidt C, et al. Failure of normalization of CA19–9 following resection for pancreatic cancer is tantamount to metastatic disease. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1116–1121. [PubMed: 21042945]
32. Cao J, Fu Z, Gao L, et al. Evaluation of serum D-dimer, fibrinogen, and CA19–9 for postoperative monitoring and survival prediction in resectable pancreatic carcinoma. *World J Surg Oncol* 2017;15:48. [PubMed: 28219450]
33. Kupcinskiene K, Trepenaitis D, Petereit R, et al. Monitoring of hypercoagulability by thromboelastography in bariatric surgery. *Med Sci Monit* 2017;23:1819–1826. [PubMed: 28411285]
34. Senchenkova E, Seifert H, Granger DN. Hypercoagulability and platelet abnormalities in inflammatory bowel disease. *Sem Thrombosis Hemostasis* 2015;41:582–589.
35. Ben-Ari Z, Panagou M, Patch D, et al. Hypercoagulability in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis evaluated by thrombelastography. *J Hepatol* 1997;26:554–559. [PubMed: 9075662]
36. Tesselaar ME, Romijn FP, Van Der Linden IK, et al. Microparticle-associated tissue factor activity: a link between cancer and thrombosis? *J Thrombosis Haemostasis* 2007;5:520–527.
37. Pratt-Thomas HR, Smith RM, McMaster KR, Earlywine GR. Intravascular mucinosis with mucin emboli and thrombosis accompanying adenocarcinomas. *Pathol Res Pract* 1980;170:328–337. [PubMed: 7220387]
38. Muta T, Iwanaga S. The role of hemolymph coagulation in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 1996;8:41–47. [PubMed: 8729445]

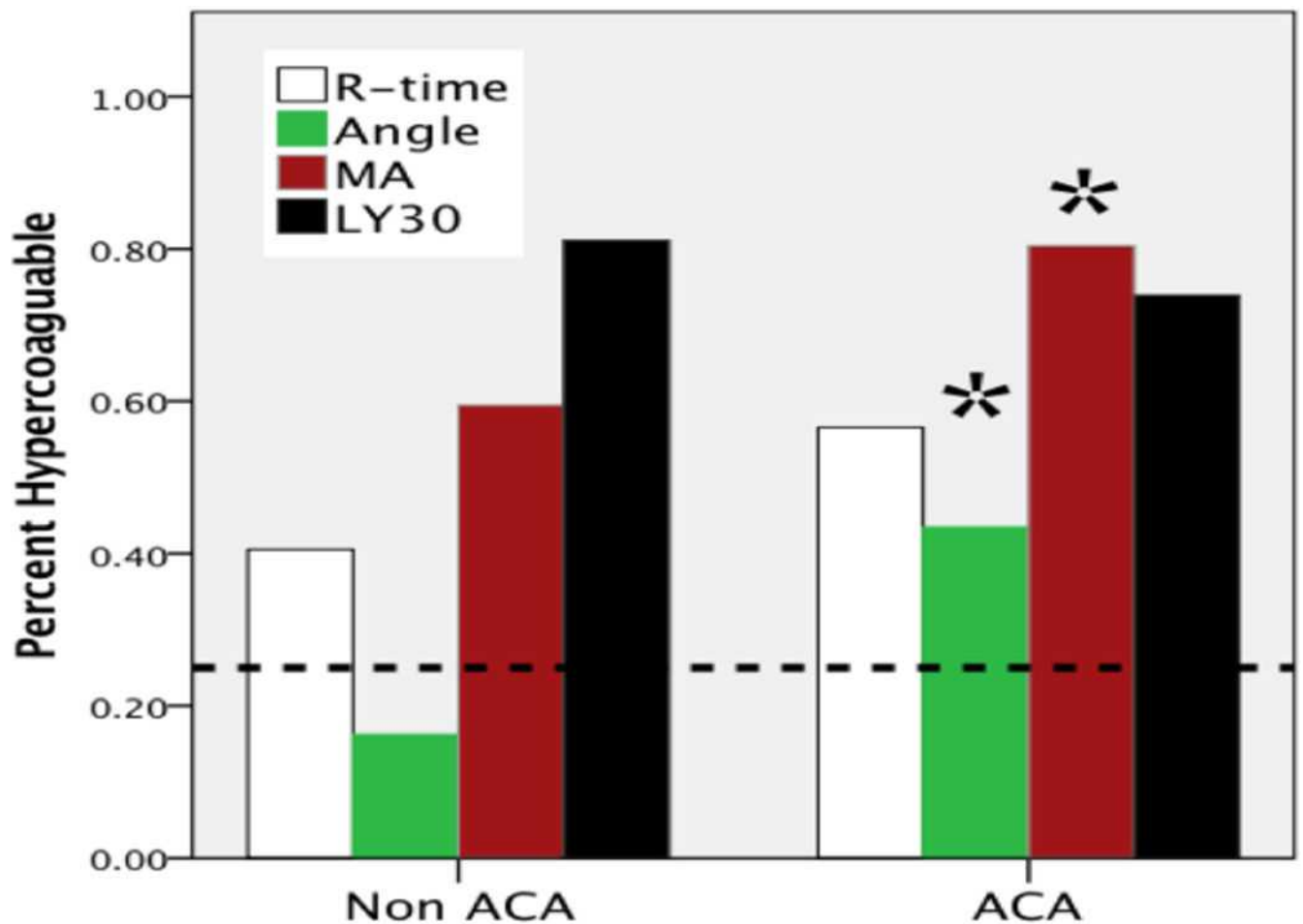


Figure 1.

Percent of patients determined to have hypercoagulability stratified by adenocarcinoma compared to other lesions. Dotted line, expected percentage of patients to have thrombelastography indices suggestive of hypercoagulability based on the healthy volunteer population (25%). While hypercoagulability determined by thrombelastography measurements was significant for all four variables in the overall population, only angle and MA hypercoagulability were significantly increased in patients with adenocarcinoma compared to other pancreatic lesions. * $p<0.05$ between ACA and non ACA. ACA, adenocarcinoma; MA, maximum amplitude; LY30, lysis at 30 minutes.

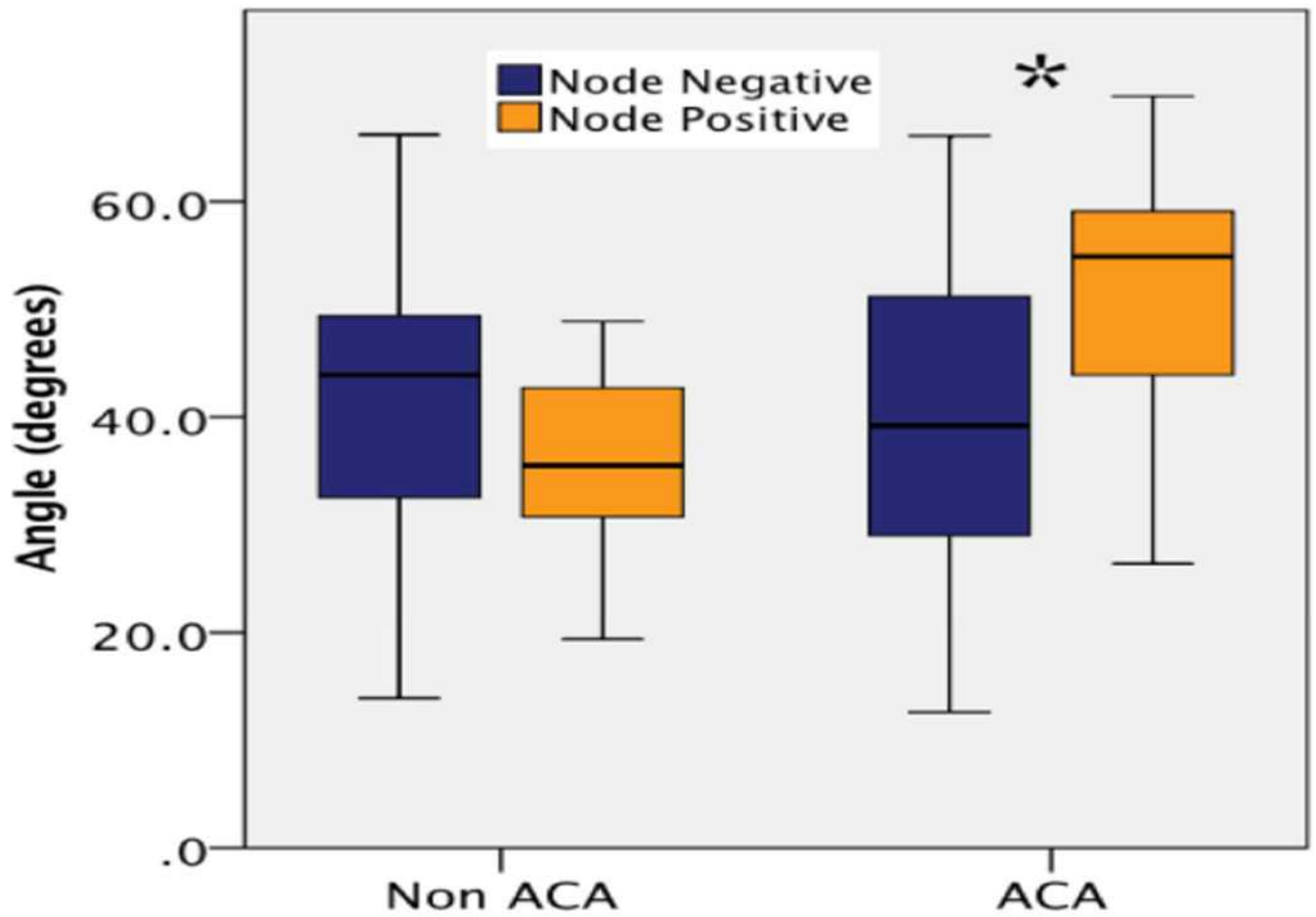


Figure 2.
Differences in angle between patients with adenocarcinoma vs non-adenocarcinoma lesions stratified by node-positive disease. * $p < 0.05$. ACA, adenocarcinoma.

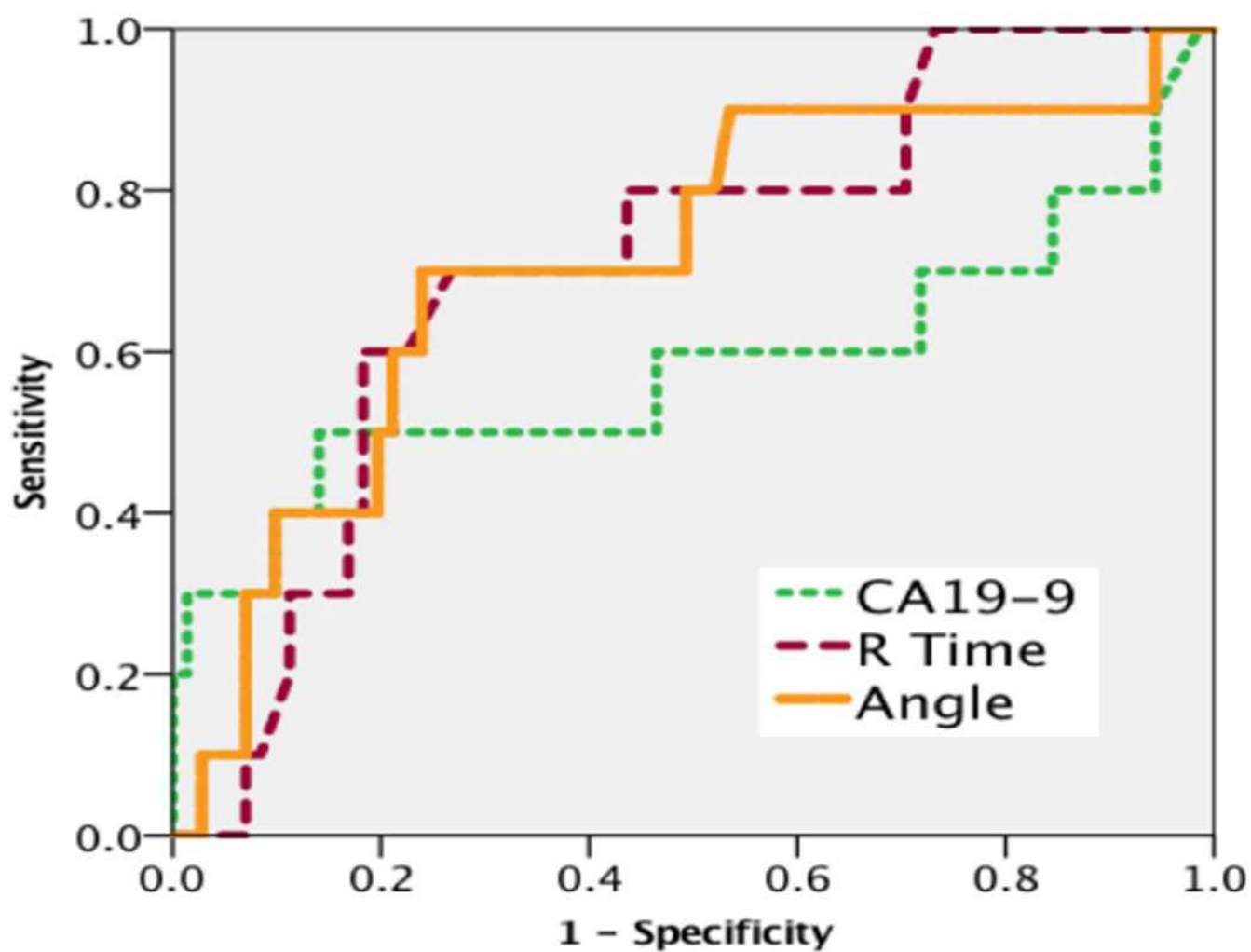


Figure 3.
Differences in receiver operating characteristic curve between CA19-9 vs
thrombelastography measurements of R time and angle to predict resectability.

Table 1.**Patient Demographics and Tumor Characteristics**

Variable	Non-ACA	ACA
Age, y (25 th -75 th percentile)	60 (53-69)	67 (61-73)
Female, %	48	49
Tumor location, %		
Pancreas	95	86
Common bile duct	5	11
Duodenum	0	3
Pancreatic mass location, %		
Ampulla	11	13
Head	46	65
Body	14	6
Tail	29	17
Neoadjuvant therapy, %	0	27
Median tumor size, cm (25 th -75 th percentile)	2.4 (1.6-4.7)	2.5 (1.6-3.5)
Perineural invasion, %	14	67
Lymphovascular invasion, %	22	51
Node positive disease, %	19	67
Metastatic disease, %	3	17
Resectable, %	100	83
Deep vein thrombosis, %	12	10
Pulmonary embolism, %	3	3

ACA, adenocarcinoma.

Table 2.**Thrombelastography Variables Stratified by Tumor Histology**

Variables	ACA	IPMN	PNET	INFL/Cystic/other
R Time, min	13 (10-16)	12 (11-16)	15 (14-20)	13 (11-17)
Angle, degree	49 (37-59)	37 (33-49)	37 (28-49)	49 (43-54)
MA, mm	63 (58-69)	61 (57-64)	61 (54-69)	65 (56-68)
LY30, %	0.4 (0-1.0)	0.2 (0-0.7)	0.4 (0-0.9)	0.4 (0.1-0.6)

Data in parentheses are 25th to 75th percentile.

ACA, adenocarcinoma; IPMN, intraductal papillary mucinous neoplasm; LY30, lysis at 30 min; MA, maximum amplitude; PNET, pancreatic neuroendocrine tumor; INFL/Cystic/other, inflammatory, cystic mass, or other mass type not mentioned.

只要你选对了方法，那么时间将会给你想要的答案



MA

凝血块强度
血小板活性

LY30

K

R

凝血时间
凝血因子

凝血速率
纤维蛋白

血凝稳定性
血凝块溶解



阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪

评估凝血功能 + 指导个性化输血 + 临床用药监测

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!

MKDAPC-B03:202108

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 广州阳普医疗科技股份有限公司
IMPROVE 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