

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二一年十月刊
October, 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

IMPROVE 陽普醫療
IMPROVE MEDICAL

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p10

 Featured Article
文献精读 | p23

 Original Article Reading
文献原文 | p31

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

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

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

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

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 吴涛明
Audit Editor Taoming Wu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

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

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDX, Inc.

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

 **阳普医疗**
IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

出血与血栓性疾病一直是血液学的重要研究方向之一。它不仅是血液病学研究的内容，还与很多严重危害人类健康的疾病密切相关，比如脑梗塞、冠心病等，对于特别严重的还很容易导致残疾甚至死亡，同时，出血与血栓性疾病也是许多重要急慢性疾病的先兆与症状。急慢性失血后凝血系统会出现功能紊乱，这是患者早期有可能死亡的主要原因，后续将进一步发展为弥漫性血管内凝血（DIC），能使多个器官功能衰竭，增加死亡的风险。因此，深入了解血液的凝固机制，掌握急慢性失血导致的凝血功能紊乱的特点，通过对各项凝血指标的检测，了解凝血指标的变化特点，对凝血功能进行定期监测，能早期识别其是否会发展成为 DIC，对提高患者救治的成功率有着至关重要的作用，同时，在其他临床应用方面也有着非常重要的价值。

急慢性失血导致的凝血功能紊乱与监测

柴燕文

广州阳普医疗科技股份有限公司

摘要

在生理条件下，凝血系统、抗凝血和纤维蛋白降解系统是相互制约，处于动态平衡状态，以维持正常的血液循环。当血管局部发生轻微损伤时，既不会出血不止，也不会因止血过度而发生血栓栓塞。但在病理情况下，任何一个系统的功能发生了异常，都有可能导出出血或血栓形成。

失血是指由于大量出血而使体内血液含量减少，可分为两种：急性失血和慢性失血。正常情况下，成人的血容量约为 75 mL/kg 体重，当出现失血时，失血的量和速度决定了机体的反应和症状。急性失血一般是由外伤或手术引起的。美国外科协会按照失血量与休克程度划分了 4 个等级：（1）I 级：轻度失血，失血量占全血量的 15% 以下，成人为 750 mL 以下，表现为心率轻度增快，但血压、脉压和呼吸均正常；（2）II 级：中度失血，失血量占全血量的 15% ~ 30%，成人为 750 ~ 1500 mL，由于心血管系统的代偿，表现为收缩压基本正常，但脉压缩小，并有心率明显增快、毛细血管充盈变慢、呼吸稍增快、焦虑等早期休克症状；（3）III 级：重度失血，失血量占全血量的 30% ~ 40%，成人为 1500 ~ 2000 mL，将会出现血压降低、脉搏细速、皮肤湿冷、毛细血管充盈缓慢、呼吸明显增快、尿量减少和烦躁不安等明显休克症状；（4）IV 级：极严重失血，短期内失血占全血量的 40% 以上，成人为 2000 mL 以上，除了上述休克症状进一步加重之外，还会出现无尿、嗜睡，甚至昏迷，如继续失血，有心脏停搏的危险，对生命构成威胁^[1-2]。

慢性失血是相对于急性失血而言的，主要表现为失血速度非常缓慢，出血量比较少，临床症状不明显或无症状。临床上比较常见的疾病包括慢性消化道出血（譬如胃癌出血、结肠癌出血、直肠癌出血等）、慢性痔疮出血、女性长期月经过多出血等，均属于慢性失血的范畴。由于慢性失血会导致红细胞长期的丢失，红细胞中的铁元素无法重新吸收与利用，最终引起缺铁性贫血。一般缺铁性贫血的人群在形态上主要表现为小细胞低色素性贫血，所以，慢性失血属于小细胞低色素性贫血，主要是缺铁性贫血^[3]。

无论是急性失血还是慢性失血，都会对机体维持正常的血液循环造成一定的损伤，所以需要更深入地了解血液的凝固机制、急慢性失血的凝血特点、实验室的常规检测及其在临床的应用等。

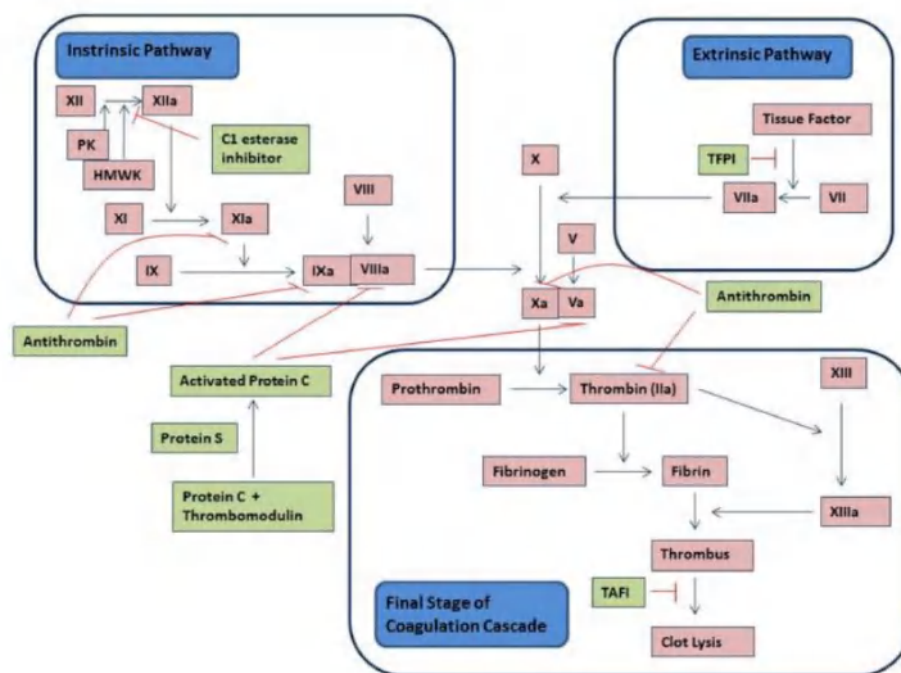


图 1. 凝血机制

一、血液凝固机制

血液凝固是指血液由流动的液体状态转变为不流动的凝胶状态。血液凝固是生理性止血功能的重要组成部分。在血液凝固过程中，共有 12 个凝血因子（Coagulation Factor, F），从 FI ~ XIII（其中因子 VI 已被废除），其中 FIV (Ca^{2+}) 为金属离子。凝血因子的止血作用分为三条途径（图 1）：

(1) 外源性凝血途径（Extrinsic Coagulation Pathway, ECP）：当组织和血管损伤后，释放出组织因子（Tissue Factor, TF）。TF 与 FVII 或激活的 FVIIa 形成复合物（TF-FVIIa），该复合物可激活 FX 和 FIXa。当发生病理性凝血时，首先启动外源性凝血途径，一旦 TF 进入血液便明显促进凝血反应过程；

(2) 内源性凝血途径（Intrinsic Coagulation Pathway, ICP）：从 FXII 被激活到 FXa 形成的过程，包括因子 XII、XI、IX、VIII、 Ca^{2+} 及激肽酶等之间的作用；

(3) 凝血共同途径（Common Coagulation Pathway, CCP）：从因子 X 的激活到纤维蛋白形成的过程，是内、外源性凝血途径共有，包括凝血酶原酶或称凝血活酶的生成、凝血酶的生成及纤维蛋白的形成 3 个阶段。

无论是内、外途径，其关键是 Xa (FXa) 的形成，三条途径的过程是个级联的放大反应。1 个分子 FXa 最终可以产生 1800 个凝血酶分子，这就是“瀑布学说”。

二、急性失血对凝血功能的影响

急性失血主要是由外伤或手术引起，这种严重创伤具有很强的爆发性，成为现代社会人类健康的重大威胁^[4,5]，全球每年因创伤而死亡的人数多达 600 万左右，其中约 300 万创伤病人死于难控性的失血^[6]。有研究发现，创伤患者在创伤后早期、接受医疗干预前，就会出现急性创伤性凝血功能障碍（Acute Traumatic Coagulopathy, ATC）^[7]。创伤后期的低体温、酸中毒、血液稀释、炎症反应等因素，可进一步恶化已有的 ATC，最终导致创伤相关凝血功能障碍（Trauma-Induced Coagulopathy, TIC 或 Trauma-Associated Coagulopathy, TAC），这属于一种难控性的出血，主要原因是内源性凝血功能障碍^[8]。

Gando 等人的研究证明在创伤最初阶段，凝血功能表现为纤溶激活亢进，为纤溶型 DIC，主要是与局部凝血功能紊乱、严重的组织损伤和组织低灌注引起系统性炎症导致免疫血栓的过度生成、t-PA 从内皮细胞释放有关，低灌注、酸中毒、血液稀释的存在加重了创伤患者的凝血功能紊乱，但在创伤后 24 ~ 48 小时，由于纤溶酶原激活物抑制物（PAI-1）的激活，创伤引起的凝血紊乱发展为血栓型 DIC^[9-11]。组织损伤后，蛋白 C 途径受损，促使凝血酶的生成并逐步增多，血液循环中组织因子的水平升高^[11]，发生内源性的低凝。同时，血小板的数量与功能也发生了变化。在一项纳入 389 例严重创伤病人的研究中，下降的血小板数量和死亡率呈密切的线性相关^[12]。Kutcher 等人^[13]发现创伤患者中血小板功能发生障碍，并

通过研究证实血小板功能障碍不仅与二磷酸腺苷（ADP）和花生四烯酸（AA）有关，还与胶原蛋白、凝血酶受体激活肽有关，这表明，所有的功能障碍是由于创伤引起，而不是因为目前使用抗血小板药物。Sillescu 等^[14]人从脑损伤和出血的猪模型中发现血小板存在明显功能障碍，发生在创伤后 15 min ~ 2 h，失血导致红细胞容量减少时伴随体内二磷酸腺苷（ADP）刺激可引起血小板选择性功能减退，红细胞通过释放 ADP 和血栓素促进血小板聚集。Cohen 等人^[9]研究表明，在入院时病人血小板数量没有减少，46%的病人血小板功能受损，至少 91.1%的病人在住院 120 小时内出现血小板功能受损。此外 Denver 团队通过血栓弹力图研究血小板功能证实，和健康志愿者相比，严重创伤的患者体内二磷酸腺苷和花生四烯酸（AA）刺激血小板的能力受损^[15]。

三、慢性失血对凝血功能的影响

慢性失血在临床上最常见的贫血，是由于长期反复出血所致的小细胞性贫血，其病因主要是机体慢性失血，如痔疮、胃十二指肠溃疡、胃肠道肿瘤、长期使用阿司匹林等，偏食习惯、膳食结构不合理、生长发育迅速而铁补充不足以及妊娠、月经过多，均可引起。慢性失血也是缺铁性贫血丢失过多的原因，因此，慢性失血所致的慢性失血性贫血本质上就是缺铁性贫血。慢性失血性贫血可分为出血性疾病（如特发性血小板减少性紫癜、血友病和严重肝病等）所致和非出血性疾病（如外伤、月中瘤、结核、支气管扩张、消化性溃疡、痔疮和妇科疾病等）所致两类。2007 年世界卫生组织公布的数据显示，全球 30%的人口存在贫血，且绝大部分为缺铁性贫血^[16]。在大多数发展中国家，约 2/3 的儿童和育龄期妇女缺铁；在发达国家，约 20%的育龄期妇女及 40%的妊娠期妇女缺铁，其中约 1/3 患缺铁性贫血^[17]。缺铁性贫血（iron deficiency anemia, IDA）是体内贮存铁缺失，造成血红素合成障碍，导致血红蛋白合成减少、红细胞浆少且体积小而引起的一种小细胞低色素性贫血^[18]。严重时粒细胞、血小板的生成也受到影响。

慢性失血除了缺铁性贫血之外，还有慢性消化道出血，这是肝硬化患者最常见的并发症，据统计约占比 33.79% ~ 42.0%，是导致患者急性死亡的最重要原因之一^[19]。肝脏是机体代谢的重要器官，在维持凝血与抗凝血平衡方面起重要作用。肝脏不仅是大部分凝血因子如凝血因子 I、II 等的合成场所，而且抗凝因子如蛋白 C、组织因子途径抑制物以及纤溶物质等也是在肝脏中合成。在肝功能受损情况下，这些环节发生障碍，即可导致各种凝血与抗凝血平衡紊乱的发生^[20,21]。肝硬化患者会出现肝细胞变性坏死、正常肝小叶结构遭到破坏，凝血及抗凝血因子合成减少，凝血系统维持平衡稳定的能力受

损，肝脏合成功能降低，多种形成低凝或高凝状态^[21,22]。肝硬化患者在凝血因子减少的同时，抗凝因子也相应减少，肝硬化造成的凝血紊乱不是单纯的凝血因子减少，而是凝血与抗凝因子均减少，导致两者间的平衡易被打破。目前也有止血再平衡概念的提出，但是这个再平衡状态并不是那么稳定，其既可向低凝方向倾斜，表现为出血，也可向高凝方向倾斜，表现为血栓形成，甚至是出血和血栓并存^[22-24]。因此，肝硬化包含一个独特的凝血障碍，患者不仅具有出血倾向，而且易出现静脉血栓形成，尤其是门静脉血栓。

（一）肝硬化患者出血风险

出血是肝硬化常见的并发症之一，出血不仅与门静脉高压程度、高动力循环导致的局部血管壁异常及内皮功能紊乱有关^[25,26]，同时也由肝硬化患者凝血功能障碍所致的低凝状态引起。这种低凝状态可能是与以下因素有关，首先，肝硬化时肝细胞严重受损，凝血因子合成下降；其次，血小板主要受血小板生成素的调节，而血小板生成素主要由肝细胞合成，肝硬化时血小板生成素减少及脾功能亢进导致血小板减少；此外，肝硬化时胆汁分泌及排出障碍，导致维生素 K 吸收减少，使维生素 K 依赖性凝血因子合成减少；还有肝素灭活能力下降，血浆中肝素水平升高；肝脏清除能力降低导致纤维蛋白溶解增加^[27,28]。

（二）肝硬化患者血栓形成风险

肝硬化失代偿期患者的凝血状态较为复杂，可以表现为出血性并发症，也可表现为血栓性并发症。肝硬化患者发生静脉血栓并不少见，尤其是门静脉系统栓塞。血管内皮损伤、血液高凝及血流动力学改变是静脉血栓形成的重要贡献者。此外，有文献报道，肝硬化的高凝状态可能与血小板高活性及凝血因子水平升高有关。肝硬化患者虽然血小板减少，但血浆中血管性血友病因子（vWF）明显升高，可刺激血小板的粘附增加。另外，肝硬化时凝血因子 VIII 合成减少，但因清除减少导致凝血因子 VIII 水平相对升高^[29-32]。

四、实验室的常规检测

（一）初筛止血的检测

初筛止血的检测一般是指血管-血小板型缺陷所致的出血病，多以皮肤/黏膜出血、女性月经过多和轻微外伤出血难止为主要表现，其实验室检测包括血小板计数（PLT）、模板刀片法出血时间（TBT）和血小板功能分析仪孔时间（CT）等检测。血小板数量明显减少时往往需做骨髓检查，以了解血小板减少的原因。血小板数量基本正常，应检查出血时间。血管异常和血小板疾病都可导致出血时间延长。在怀疑有血小板功

能异常时需使用多种诱导剂（如二磷酸腺普、花生四烯酸、胶原等）做血小板聚集试验。如血小板不聚集或聚集明显减低，则可能为血小板无力症。如聚集正常，需进一步观察瑞斯托霉素诱导的血小板凝聚（agglutination）。如该试验异常，应怀疑有血管性血友病（von Willebrand disease, vWD）的可能。

（二）二次筛查止血的检测

二次筛查止血的检测一般是指凝血因子减少或抗凝物质增多型缺陷所致的出血病检测，其实实验室检测包括：（1）凝血因子缺陷：常用活化的部分凝血活酶时间（APTT）、和凝血酶原时间（PT）；（2）病理性抗凝物质增多的筛查试验，用于筛查肝素/类肝素、FVIII/ FIX 抑制物和狼疮抗凝物等。

APTT 主要反映内源性凝血过程。在因子 VIII 与因子 IX 缺乏（血友病 A 与血友病 B），因子 XI 缺乏或严重的 vWD, APTT 常明显延长。此外，接触系统（包括因子 XII、高分子量激肽原与激肽释放酶原）的缺陷也使 APTT 延长，但临床上一概无出血倾向。PT 主要反映外源性凝血过程。因子 VII 缺乏的患者常有 PT 延长。如果 APTT 与 PT 均有延长，提示有内、外途径和/或共同途径的多因子缺乏，或者有共同途径的因子 X、因子 V、凝血酶原与纤维蛋白原中某一因子缺乏。如 PT 和/或 APTT 异常可被等量的正常人血浆纠正，提示为某个（些）凝血因子缺乏；如不能被纠正，则可能有抗凝物质存在。

病理性抗凝物质常见于肝素/类肝素物质、因子 VIII 抑制物和狼疮抗凝物质等。（1）肝素/类肝素物质：凝血酶时间（TT），TT 延长见于纤维蛋白原减少、异常纤维蛋白原血症、纤维蛋白（原）降解产物的增加或抗凝物质的存在，可被甲苯胺蓝/硫酸鱼精蛋白纠正（游离肝素测定）作为筛查试验，用抗活化因子 X（AFXa）试验作为诊断试验。（2）因子 VIII 抑制物：用混合血浆纠正试验作为筛查试验，用 FVIII:C 降低伴 Bethesda 法/Nijmegen 法测定抗体滴度增高作为诊断试验。（3）狼疮抗凝物质：用混合血浆纠正试验作为筛查试验；用狼疮抗凝物质（LA）测定作为诊断试验。

（三）纤溶活性亢进出血的检测

纤溶活性亢进性出血多见于原发性和继发性纤溶亢进症。其实实验室检测包括：（1）优球蛋白溶解时间（ELT）：是检测整个纤溶活性的一种经典方法。若试验能在 2 h 内完成则特异性较好，敏感性较差。参考范围在 90 ~ 120 min。在 ELT < 90 min 表明纤溶活性隐性增加，< 70 min 表明纤溶活性亢进，ELT > 120 min 则无临床意义；（2）纤维蛋白（原）降解产物（FDPs）和 D-二聚体（D-D）测定：理论上，FDPs 是纤溶活

性亢进降解纤维蛋白和纤维蛋白原所产生的降解产物，D-D 是纤溶活性亢进降解纤维蛋白的降解产物；实际上，纤溶活性亢进可以同时降解纤维蛋白和纤维蛋白原。

常规的是实验室检测便宜且易于实施，具有临床实用价值，但其也存在一定的缺陷。首先，PT 及 APTT 仅能检测凝血酶生成过程中的促凝成分，但促凝与抗凝血之间的平衡状况更为重要；其次，PLT 及 FIB 不能体现血小板及纤维蛋白功能的改变，只反映其数量的变化；此外常规凝血功能检测是基于离心血浆模式进行，而不是全血检测，并无血细胞参与，且只能反映凝血过程中某一阶段，而体内凝血是一个动态的复杂过程，各个组分相互作用、相互影响，因此不能真实地反映凝血全貌，且不能准确预测出血或血栓形成风险^[33]。

五、血栓弹力图检测及其在临床上的应用

随着现代科技和医学的不断发展，医学检验水平也随之提高，在目前大的市场背景下，各临床科室已开始广泛地利用凝血功能障碍检查来协助判断和诊疗，临床医生和研发人员也逐渐意识到了这项常规检查的重要性和必要性，特别是心脑血管疾病、抗凝及溶栓检测、术前检查、出血性疾病的诊断与治疗监测作用。目前，临床上常规的凝血功能检测项目具有非动态性，而血栓弹力图仪则是使用物理方法模拟人体内环境下凝血的整个过程，是从血液开始凝固、凝固以及纤溶过程的整个动态变化，其血液粘弹性也会随之变化。其评估观察的内容包括：（1）凝固过程开始时形成凝血酶原酶的时间；（2）纤维蛋白和凝血酶生成的速度；（3）凝固过程最终形成的凝血块的弹力度和坚固性；（4）纤溶过程中纤维蛋白溶解所需的时间；（5）纤维蛋白溶解的速率。与常规凝血检测方法（conventional coagulation tests, CCTs）相比，血栓弹力图更加快捷、精确，操作也更为方便，而且能整体观察血液从开始凝固到血小板和纤维蛋白相互交织聚集形成稳固的血凝块，直至最后凝块纤溶的整个动态过程，是从整体角度上来评价凝血功能障碍的一个敏感性试验，对出血性与血栓疾病具有一定诊断意义^[34,35]。因此，血栓弹力图在临床凝血检测中更具有参考意义和研究价值。

（一）在先天性出血中的应用

Chitlur 等^[36]在对 47 例选择性应用抑制剂的中重度 A 型血友病患儿进行 TEG 监测，研究得出，与严重出血倾向的患儿相比，轻度出血表型的患儿有更多的凝血酶和纤维蛋白生成，说明 TEG 可更快、更好地展示出血栓形成。Zia 等^[37]评价 TEG 技术可用于诊断儿童罕见的出血性疾病及出血表型。对照组和罕见出血性疾病组平均最大血栓生成率比较差异有统计学意义，这一参量也与出血症状高度相关。异常纤维蛋白原血

症与先天性血小板疾患患者的 TEG 曲线最大振幅和平均最大血栓生成率较低。Zia 等还认为 TEG 的结果可确诊儿童罕见出血性疾病,甚至可以预测出血表型,但因该试验纳入的患者数量有限,因此有一定局限性,尽管如此,该研究明确地表明,进一步的评估 TEG 在罕见出血性疾病临床中的应用是有益的。

(二) 在手术时机选择中的应用

通常临床医生需依据患者机体凝血功能和状况,及时选择最佳手术时机。传统凝血检测项目 APTT、PT、TT、Fbg 检测的是离体血浆和凝血级联反应中的某部分,而不是整个机体凝血状况反应,且不能确定血小板及纤溶系统是否正常^[38]。不少患者血小板 (platelet, PLT)、PT、APTT 值正常,但仍有活动性出血和凝血异常^[39,40]。TEG 可动态监测凝血功能全过程,近期的临床研究发现,心胸外科双重抗血小板治疗的患者,按 TEG 血小板抑制率测试选择接受心脏手术延迟的时间,比主观选择某特定时间,更为合理。而且,在心脏手术早期,为使血小板药物疗效达到最佳和减少静脉桥血管血栓风险,往往需要考虑使用基因检测或用床旁血小板功能检测抗血小板药物疗效,以便临床医生得到更可靠信息^[41]。也有报道 TEG 首次应用于临床即为检测肝移植病人凝血状态,指导成分输血^[42]。在肝素诱导性血小板减少症等出血性疾病、外科手术及术中输血中,TEG 常作为评估凝血状态的手段。有关文献表明^[43],TEG 可用来观察患者心脏直视手术体外循环中出、凝血情况和术后胸腔液引流量。对预防术后出血有重要意义。术中输血也可用 TEG 来鉴别凝血紊乱状态,可指导成分输血,既减少了患者的医疗费用,又减少了传染性疾病的发生。目前 TEG 已是评估外科手术患者术前、术中和术后出血及血栓风险等的可信工具^[44]。

近年来 TEG 也开始用于产科大出血监测及指导成分输血治疗,研究发现正常妊娠产妇剖宫产术中总估计失血量与 TEG 表示血凝块强度的参数即 MA 的百分比 (MA%) 呈正相关^[45]。Wikkelsoe 及其同事的研究提示 Fig 为预测剖宫产出血的关键因素^[46]。同时纤维蛋白原作为唯一与 K 值、Angle 角、CI 值相关的凝血象指标,进一步证实了其作为产后出血风险预测因子的重要地位。大量出血时产妇 TEG 表现为血凝块的稳定性和纤溶功能降低,血凝块形成速度加快,即 R、K 值缩短^[47],同时 TEG 能判断出血是因外科原因还是凝血功能障碍所引起,从而决定止血方式的选择及血液成分的补充^[48]。

(三) 在抗凝因素监测中的应用

监测体内外抗凝因素是临床诊治血栓和出血性疾病不容忽视的环节。首先,多数心胸外科手术中均需静脉输注低分子肝素

预防术中血栓,而肝素抗凝可增强抗凝血酶活性,使凝血因子和血小板促凝功能受抑制,血液综合凝血状态降低,凝集血块时间延长^[49,50]。因而,体外循环术后需去除体内多余肝素量,避免过量肝素导致术后出血,及诱导血小板减少症及肝素反跳等现象发生。肝素酶纠正的血栓弹力图与普通 TEG 相比,普通 TEG 虽可很好地判断体内鱼精蛋白中和肝素是否完全及正确判断患者是否因肝素导致出血,但无法中和过量肝素,而肝素酶纠正的血栓弹力图因在肝素酶杯上包被足量肝素酶,可中和多余肝素,从而避免这一现象发生,以帮助临床医生排除使用肝素类药物所一致的后顾之忧。其次,许多患者术后常用抗血小板药物预防血栓,但体内该类药物过量则可能产生术后出血。TEG 不能反映血小板的数量。改为:TEG 不仅能评估血小板功能,还能有效监测抗血小板药物疗效。例如:Tantray 等^[51]在用 TEG 监测经皮冠状动脉介入治疗术后患者服用氯吡格雷的个体化治疗窗中,将患者 ADP 诱导最大血块强度控制在 31 ~ 47 mm 范围内,减少了 PCI 术后患者发生血栓和出血风险,实现了个体化抗血小板治疗。

(四) 在出血原因分析中的应用

常见出血原因包括肝素残留/肝素反跳、纤溶亢进、抗血小板药物后出血等。快速 TEG 在传统 TEG 基础上加入不同激动剂,可形成多种特异性 TEG^[52],肝素酶杯与普通高岭土杯对比,可更准确判断出血原因是否与体内残余肝素有关,因肝素酶杯内壁上包被足量肝素酶,可中和患者血中 6 U/mL 的肝素。TEG 可监测 0.005 ~ 0.05 U/mL 的普通肝素,比抗-Fxa 因子活性更为敏感,更为快速^[53],普通杯 R 时间与肝素酶杯 R' 差值 > 2 min 且普通杯 R 时间 > 10 min,提示患者体内有肝素残留或肝素反跳现象,有助于判断出血^[54]。普通 TEG 显示纤溶亢进图形时,R 时间正常,LY30 > 7.5%提示为原发性纤溶亢进;而 R 时间缩短,MA 值增大,LY30 > 7.5%时,提示继发性纤溶亢进;有助于两者的区分。而用抗血小板药物也需密切监测,ADP 受体抑制剂,例如氯吡格雷、普拉格雷等都可引起 ADP 抑制率升高和 MA_{ADP}降低,当 MA_{ADP} < 31 mm,提示出血风险高。用 TEG 合理监测,可判断术后出血原因,减少不必要的二次手术几率。

(五) 在血栓栓塞风险评估中的应用

在外科手术后,需要密切关注患者机体的凝血状况,避免发生 DIC、肺栓塞之类严重的并发症。凝血病患者的死亡率是无凝血病患者的 3 ~ 4 倍,而凝血病患者伤后 24 小时内的死亡率则高达无凝血病患者的 8 倍^[55-59]。多项研究表明,可以采用 TEG 来诊断中度创伤后早发的低凝状态和迟发的高凝状态,尽管这些患者的 CCT 结果正常^[60,61]。由于凝血功能障碍

时就会重新激活凝血,使得凝血和纤溶抑制受损之间不平衡。凝血系统的组分之间的干扰增加了出血倾向,因它们都消耗凝血因子和血小板,造成了 DIC 和(微)血管血栓形成^[62]。TEG 检测可以提供早期预警信号,为了防治早期创伤性凝血病,此时若在早期输注足量 FFP、血小板和冷沉淀,可以有效预防 DIC^[63]。对于某些静脉栓塞而言,TEG 图像可直观反映,若呈高凝状态改变(R 时间缩短、MA 值增大)时,提示患者易发生血栓性疾病。已有报道提及,TEG 的 MA 值增大可以预测严重下肢创伤患者静脉血栓栓塞风险增加^[64]。快速 TEG 的 MA 值也是肺栓塞的独立预测因素^[52,65]。另外,Carroll 等人^[66]的研究显示 TEG 参数与创伤性凝血病患者的死亡率也具有相关性。

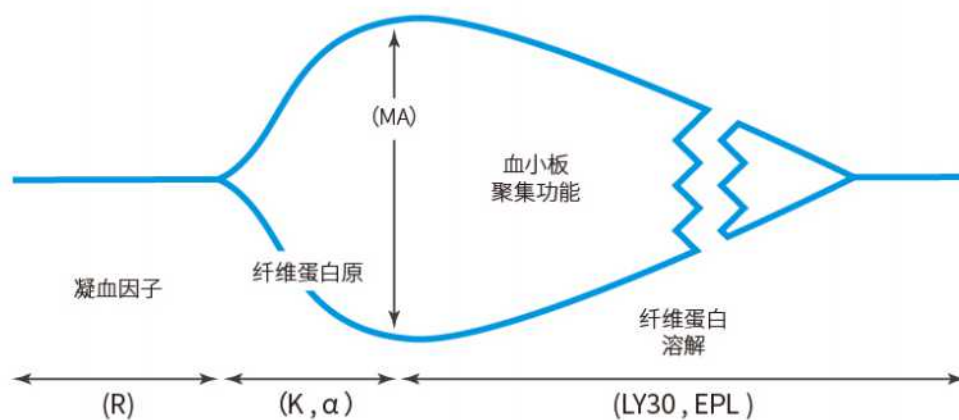
不同急慢性失血的临床表现各不同,各有特点。但最后确诊往往依赖于实验室检测。出血过筛试验简单易行,对大多数病人可做出初步诊断或提供进一步检查的线索。虽然近年来人们对“瀑布学说”有了更进一步的理解,对凝血机理的认识也更明确,虽然 APTT、PT、TT、Fbg 仍是检测凝血的内、外源性途径的基本方法,但是血栓弹力图检测也已普遍应用于血液学的研究与临床诊断,在出血性疾病特别是在血小板疾病的诊断中将发挥越来越大的作用。

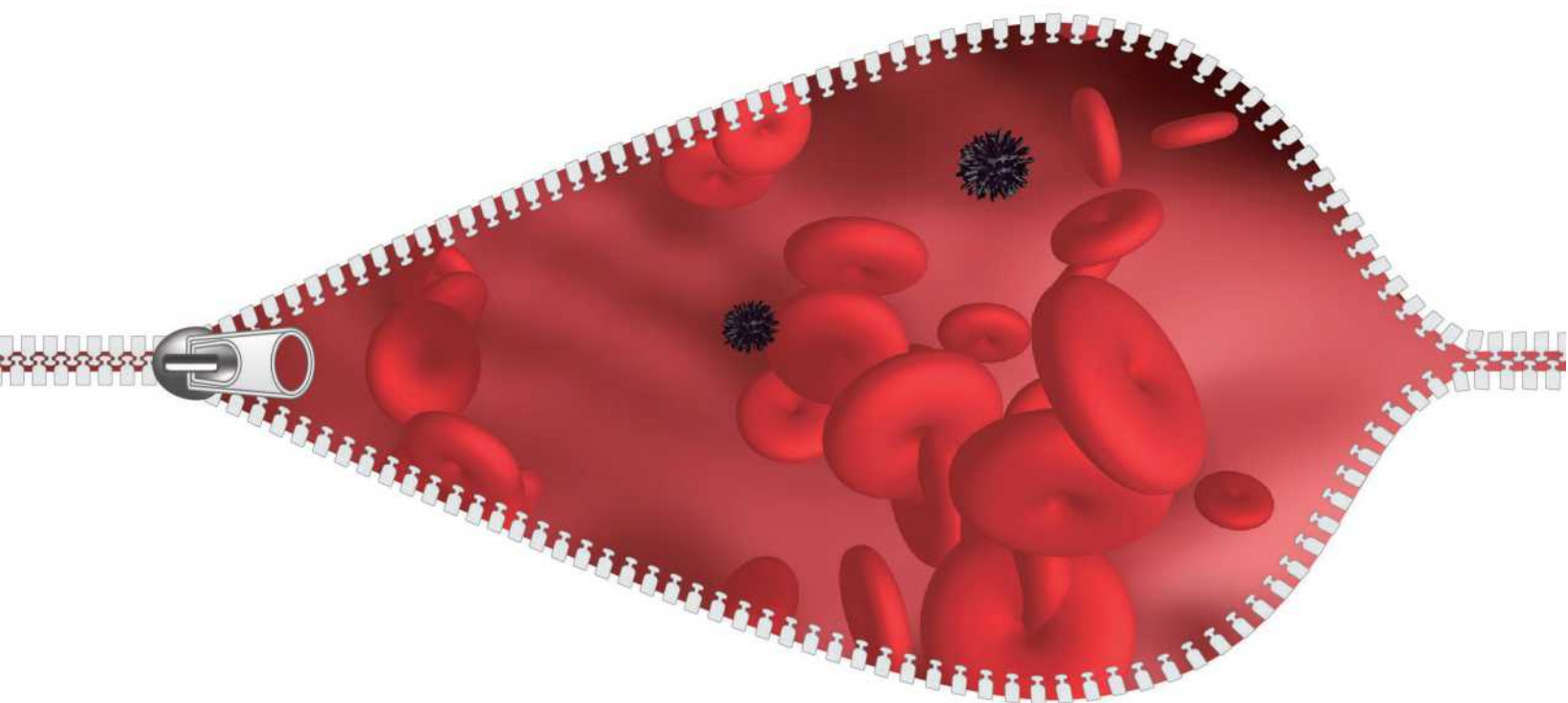
参考文献

- 赵绥民,田兆嵩.急性失血病人的成分输血[J].《中国输血杂志》,1999;12(1):45-46.
- 单闯.失血性休克的病理生理及治疗[J].《现代实用医学》,2002;14(11):620-622.
- KM Comer. Anemia as a feature of primary gastrointestinal neoplasia[J]. Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian Immun. Microbiol. infect. Dis. 1990; 13(4): 217-221.
- Norton R., Kobusingye O. Injuries[J]. N Engl J Med. 2013; 368(18): 1723-1730.
- Rhee P., Joseph B., Pandit V., Aziz H., Vercruyse G., Kulvatunyou N., Friese R. S. Increasing trauma deaths in the United States[J]. Ann Surg. 2014; 260 (1): 13-21.
- PI Johansson, AM Sørensen, CF Larsen, NA Windeløv, J Stensballe, A Perner, LS Rasmussen, SR Ostrowski. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets[J]. Transfusion. 2013; 53(12):3088-3099.
- Holcomb JB, Jenkins D, Rhee P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma[J]. Trauma. 2007; 62(2): 307-310.
- RM Durham, JJ Moran, JE Mazuski, MJ Shapiro, AE Baue, LM Flint. Multiple organ failure in trauma patients[J]. The Journal of trauma. 2003; 55(4): 608-616.
- Cohen MJ. New understandings of post injury coagulation and resuscitation[J]. International journal of surgery (London, England). 2016; 33:242-245.
- Satoshi Gando, Yasuhiro Otomo. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock [J]. Critical Care. 2015; 19: 72.
- Gando S. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy and Management of Critical Bleeding Requiring Massive Transfusion[J]. Semin Thromb Hemost. 2016; 42: 155-165.
- L.G. Stansbury, A.S. Hess, K. Thompson, et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury[J]. Transfusion. 2013; 5:34.
- Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma[J]. The journal of trauma and acute care surgery, 2012; 73(1):13-19.
- Sillesen M, Johansson PI, Rasmussen LS, et al. Platelet activation and dysfunction in a large-animal model of traumatic brain injury and hemorrhage[J]. The journal of trauma and acute care surgery. 2013; 74(5): 1252-1259.
- M.V. Wohlauer, E.E. Moore, S. Thomas, et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma[J]. J. Am. Coll. Surg. 2012; 214: 739-746.
- 刘卓刚,胡荣.我国不同人群缺铁性贫血的流行病学特点[J].中国实用乡村医生杂志,2008;15(6):5-6.
- 中华医学会.临床诊疗指南·血液学分册[M].北京:人民卫生出版社,2009:1-3.
- 黄才千,仇小强.儿童缺铁性贫血预防策略研究[J].中华疾病控制杂志,2008;12(4):391-394.
- Meng XD, Xiang GQ, He XH, et al. Etiology and clinical character of liver cirrhosis: an analysis of cases[J]. World J Digestol, 2008; 16(7): 1880-1884.
- Rodriguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most?[J]. World J Hepatol, 2015; 7(14): 1818-1827.
- Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease[J]. N Engl J Med, 2011; 365(2): 147-156.
- Cho J, Choi SM, Yu SJ, et al. Bleeding complications in critically ill patients with liver cirrhosis[J]. Korean J Intern Med, 2016; 31(2): 288-295.
- Andriulli A, Tripodi A, Angeli P, et al. Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference [J]. Dig Liver Dis, 2016; 48(5): 455-467.
- Jairath V, Burroughs AK. Anticoagulation in patients with liver cirrhosis: complication or therapeutic opportunity? [J]. Gut, 2013; 62(4): 479-482.
- Marten M, Coll M, Ezkurdia N, et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension[J]. World J Hepatol, 2010; 2(6): 208-220.
- Garbuzenko DV. The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension [J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2013; (1): 52-57.

27. 卢尧, 滕方, 孙桂香等. 肝硬化患者凝血障碍机制研究进展[J]. 中国输血杂志, 2015, 28(2): 216-220.
28. Iwakiri. Pathophysiology of portal hypertension[J]. Clin Liver Dis, 2014; 18(2): 281-291.
29. 减立娜, 刑慧慧, 王嘉菲等. 肝硬化并发门静脉血栓研究进展[J]. 实用肝脏病学杂志, 2014; 17(4): 429-432.
30. Roberts LN, Bernal W. Management of Bleeding and Thrombosis in Critically Ill Patients with Liver Disease[J]. Semin Thromb Hemost, 2015; 41(5): 520-526.
31. 胡晓, 冯立民, 王佳丽. 肝硬化患者血浆凝血因子VIII及常规凝血指标检测结果分析[J]. 实验与检验医学, 2013; 31(1): 24-26.
32. Tapper EB, Robson SC, Malik R. Coagulopathy in cirrhosis the role of the platelet in hemostasis[J]. J Hepatol, 2013; 59(4): 889-890.
33. Gand R, Chunlei H. Study on the relationship between coagulation indexes in patients with liver cirrhosis[J]. Int J Lab Med, 2013; 24(32): 3019-3020.
34. Zongbao Liu, Erqing Chai, Hecheng Chen, et al. Comparison of Thrombelastography (TEG) in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction[J]. Medical Science Monitor. 2018; 24: 6466-6471.
35. Zahr Eldeen F, Roll GR, Derosas C, et al. Preoperative thrombelastography as a sensitive tool predicting those at risk of developing early hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation[J]. Transplantation. 2016; 100(11): 2382-2390.
36. Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, et al. Thrombelastography in children with coagulation factor deficiencies[J]. Br J Haematol, 2008; 142 (2) : 250-256.
37. Zia AN, Chidur M, Rsipurkar M, et al. Thrombelastography identifies children with rare bleeding disorders and predicts phenotype[J]. Haemophilia, 2015; 21(1) : 124-132.
38. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thrombelastography and/or thrombelastometry in adults with sepsis: a systematic review[J]. Crit Care, 2014; 18(1): R30.
39. 孙云雨, 朱永亮, 华岚等. 血栓弹力图指导主动脉夹层患者术后成分输血作用的探讨[J]. 临床血液学杂志, 2015; 28(12): 1022-1024.
40. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thrombelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010; 140: 1117-1124.
41. Ferraris VA, Saha SP, Oestreich JH, et al. 2012 update to the Society of Thoracic Surgeons guideline on use of antiplatelet drugs in patients having Cardiac and noncardiac operations[J]. Ann Thoracic Surg, 2012; 94(5): 1761-1781.
42. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallets S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thrombelastography[J]. Liver Transpl, 2013; 19(8): 852-861.
43. Pekelharing J, Furck A, Banya W, et al. Comparison between thrombelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit [J]. Int J Lab Hematol, 2014; 36 (4) ; 465-471.
44. Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. Minerva Anesthesiol, 2010; 76: 383.
45. Butwick A, Ting V, Ralls LA, et al. The association between thrombelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery[J]. Anesth Analg, 2011; 112(5): 1041-1047.
46. AJ Wikkelsøe, A Afshari, J Stensballe, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial[J]. Trials, 2012; 13(1): 1-8.
47. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thrombelastography, laboratory analyses or both[J]. Int J Obstet Anesth, 2014; 23(1): 10-17.
48. Welsh KJ, Padilla A, Dasgupta A, et al. Thrombelastography is a suboptimal test for determination of the underlying cause of bleeding associated with cardiopulmonary bypass and may not predict a hypercoagulable state[J]. Am J Clin Pathol, 2014; 142(4): 492-497.
49. 赵凌, 张敏, 徐智杰, 等. 肝素酶纠正的血栓弹力图在胸心外科患者术后的应用[J]. 临床检验杂志, 2014; 32(11): 825-827.
50. 燕姿辰, 杨新春, 张新等. 用血栓弹力图评价肝素浓度变化对凝血系统的影响[J]. 沈阳药科大学学报, 2012; 29(8): 644-649.
51. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013; 62(24): 2261-2273.
52. 马璐璐, 虞雪融, 黄宇光. 快速血栓弹力图监测关节置换术患者围术期的凝血功能[J]. 中国输血杂志, 2015; 28(6): 655-657.
53. Coppell JA, Thalheimer U, Zamboni A, et al. The effect of unfractionated heparin, low molecular weight heparin and danaparoid on the thrombelastogram (TEG): an in-vitro comparison of standard and heparinase-modified TEGs with Conventional coagulation assays[J]. Blood coagulat fibrinol, 2006; 17(2): 97-104.
54. 纪宏文, 马丽, 高旭蓉等. 血栓弹力图在体外循环心血管手术的应用[J]. 中国体外循环杂志, 2011, 9(3): 170-172.
55. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy[J]. The Journal of trauma 2003; 54: 1127-1130.
56. MacLeod JB, Lynn M, McKenney MG, Cohn SM, Martha M. Early coagulopathy predicts mortality in trauma[J]. The Journal of trauma. 2003; 55: 39-44.
57. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients[J]. Injury 2007; 38: 298-304.
58. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, Matthay MA, Mackersie RC, Pittet JF. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway?[J]. Annals of surgery 2007; 245: 812-818.
59. Niles SE, McLaughlin DF, Perkins JG, et al. Increased mortality associated with the early coagulopathy of trauma in combat casualties[J]. The Journal of trauma. 2008; 64: 1459-63; discussion 63-65.

60. Kaufmann CR, Dwyer KM, Crews JD, Dols SJ, Trask AL. Usefulness of thrombelastography in assessment of trauma patient coagulation[J]. The Journal of trauma. 1997; 42:716-20; discussion 20-22.
61. 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]. The Journal of trauma. 2009; 67:266-75; discussion 75-76.
62. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thrombelastography and/or thrombelastometry in adults with sepsis: a systematic review[J]. Crit Care, 2014; 18(1):R30.
63. 文爱清, 蒋建新. “严重创伤输血专家共识”解读[J]. 中华创伤杂志, 2013; 29(8): 706-710.
64. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, et al. Can Thrombelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients with Severe Extremity Trauma ?[J]. J Orthop Trauma, 2016; 30(6): 294-298.
65. Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients[J]. Trauma Acute Care Surg, 2012; 72(6):1470-1477.
66. Carroll RC, Craft RM, Langdon RJ, et al. Early evaluation of acute traumatic coagulopathy by thrombelastography[J]. Translational research:the journal of laboratory and clinical medicine 2009; 154: 34-39.





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

许多慢性疾病都伴有出血状态异常，急性失血后引起的凝血系统功能紊乱，是患者早期死亡的主要原因。因此，对于慢性疾病的凝血功能状态监测非常重要，对 DIC 的早期识别以及提高患者救治的成功率都有着积极作用。本期文献主要收集的是相关凝血检测，重点是血栓弹力图，在监测慢性疾病患者的凝血功能方面的应用。

参考文献摘要翻译

1. **PI Johansson, AM Sørensen, CF Larsen, NA Windeløv, J Stensballe, A Perner, LS Rasmussen, SR Ostrowski. Low hemorrhage-related mortality in trauma patients in a Level I trauma center employing transfusion packages and early thromboelastography-directed hemostatic resuscitation with plasma and platelets[J]. Transfusion. 2013; 53(12):3088-3099.**

摘要

背景：出血是大多数可预防的创伤死亡的原因，目前对止血复苏的最佳策略仍有争议。

研究设计和方法：这是一项对一级创伤中心收治的成人创伤患者的前瞻性研究。包括了人口统计学、受伤严重程度评分（ISS）、输血治疗和死亡率。血液复苏是基于大量输血方案，包括输血包和血栓弹力图仪（TEG）指导的治疗。

结果：共纳入 182 名患者（75%为男性，中位年龄 43 岁；ISS 为 17，92%为钝器创伤）。28 天总的死亡率为 12%，死亡原因是失血过多（14%）、脑外伤（72%，三分之二在 24 小时内死亡）和其他（14%）。25%、16%和 15%的患者在入院后 2 小时内分别接受了红细胞（RBCs）、血浆或血小板（PLTs）治疗，24 小时内输血的患者中分别有 68%、71%和 75%在最初 2 小时内接受了相应的血液制品输注。在 24 小时内输血的患者

中，2 小时内血液制品的中位数是 5 个单位的 RBCs、5 个单位血浆和 2 个单位的 PLT 浓缩物。与幸存者相比，非幸存者的高岭土激活 TEG 和 TEG 功能性纤维蛋白原的凝结强度较低，高岭土-组织因子激活 TEG 的 α 角和 30 分钟后的 LY30 值较低。没有一个 TEG 变量是大量输血或死亡率的独立预测因素。

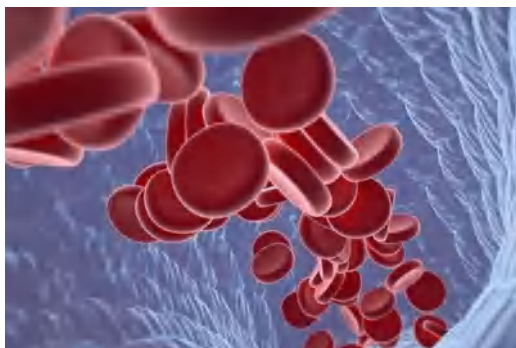
结论：四分之三的患者在 24 小时内接受了血浆或 PLTs 的输注，这些血浆或 PLTs 是在最初 2 小时内接受的。出血导致了 14%的死亡。我们医院在 10 年前引入了输血包和早期 TEG 指导的止血复苏，这可能有助于减少出血性创伤死亡。

2. **M Maegele, H Schöchl, T Menovsky, H Maréchal, N Marklund, A Buki, S Stanworth. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management[J]. The Lancet. Neurology. 2017; 16(8): 630-647.**

摘要

正常的止血依赖于出血机制和血栓形成机制之间错综复杂的平衡，而这种平衡在脑外伤（TBI）后可能会发生改变。止血功能受损有可能引发或加重出血的原发性损伤；受伤时使用抗凝剂也会导致 TBI 后的出血风险。许多创伤性脑损伤患者在进入急诊科时，常规的凝血检测会出现异常，而凝血病的存在与发病率和死亡率的增加

有关。进一步的血液检查常常显示出一系列影响血小板数量和功能、促凝或抗凝因子、纤维蛋白溶解以及凝血系统与血管内皮、脑组织、炎症机制和血流动力学之间的相互作用的变化。然而，凝血功能异常对创伤性脑损伤结果的影响程度以及它们是否是可调节的风险因素还不清楚。虽然目前主要的挑战是解决低凝血症与长期出血和出血性病进展的风险，但高凝血症与血栓形成倾向增加的风险也应考虑在其中。



3. Cohen MJ. New understandings of post injury coagulation and resuscitation[J]. *International journal of surgery (London, England)*. 2016; 33:242-245.

摘要

受伤后出现凝血功能障碍是很常见的，它预示着不良后果和死亡率的增加。几十年来，创伤中的凝血功能障碍被认为是一种人为现象，临床实践主要集中使用大量晶体液和浓缩红细胞的复苏策略。发现急性创伤性凝血病是一种独特的病理生理状态，加上向平衡状态的过渡，从根本上改变了创伤护理的模式，是目前创伤领域中最活跃的研究领域之一。在这篇综述中，我们将研究急性创伤性凝血病的机制、相关介质和生理学的发展和当前的理解，重点是激活的蛋白 C 途径的作用。我们还将回顾复苏实践的状况，包括平衡产品管理的证据和以前未被重视的血小板计数和功能的重要性。重要的是，我们强调目前在创伤性凝血病和复苏方面的知识缺陷，作为未来调查的方向，以促进对这些快速发展的领域的进一步深入了解。

4. Satoshi Gando, Yasuhiro Otomo. Local hemostasis, immunothrombosis, and systemic disseminated intravascular coagulation in trauma and traumatic shock [J]. *Critical Care*. 2015; 19: 72.

摘要

了解创伤引起的凝血功能障碍的病理生理学对严重受伤的创伤患者的管理非常重要。本综述的目的是总结我们对创伤后血栓形成和止血的最新认识，并讨论创伤早期弥散性血管内凝血（DIC）的发病机制。局部止血和血栓形成的作用分别是诱导损伤的生理性伤口愈合和创伤后对受损自我的先天性免疫反应。然而，如果被广泛的组织损伤和组织低灌注引起的全身性炎症所淹没，这两个过程都会促进与病理纤维蛋白（原）溶解有关的全身性 DIC。这被称为具有纤维蛋白溶解表型的 DIC，其特点是凝血激活、消耗性凝血病、凝血功能不足和纤维蛋白（原）溶解增加。无论微血管血栓形成与否，这种情况都显示出全身性凝血酶的产生以及它在循环中的激活和对微血管内皮的广泛损害。具有纤维蛋白溶解表型的 DIC 引起渗出型非手术出血，并极大地影响了创伤患者的预后。低温、酸中毒和血液稀释的同时存在会加重 DIC，并导致所谓的创伤诱导性凝血病。

5. Gando S. Pathophysiology of Trauma-Induced Coagulopathy and Management of Critical Bleeding Requiring Massive Transfusion[J]. *Semin Thromb Hemost*. 2016; 42: 155-165.

摘要

创伤引起的凝血功能障碍是由多种因素引起的，如贫血、血液稀释、低体温、酸中毒、休克和严重创伤本身，由于危重出血需要大量输血而影响患者的预后。由创伤和/或创伤性休克直接引起的具有纤维蛋白溶解表型的弥散性血管内凝血（DIC）已被认为是创伤引起的凝血病的主要病理生理学。控制 DIC 的关键是大力治疗基础疾病，即创伤本身和失血性休克。损伤控制复苏包括损伤控制手术、允许性低血压和止血复苏，目的是控制严重创伤和危重出血，这相当于控制 DIC 的基础疾病。然而，目前缺乏基于证据的损伤控制复苏的做法。对损伤控制复苏进行强有力的前瞻性结果研究，将具有纤维蛋白溶解表型的 DIC 视为影响患者结局的创伤诱导性凝血病的主要病理状况，对于改善治疗策略至关重要。

6. L.G. Stansbury, A.S. Hess, K. Thompson, et al. The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury. *Transfusion*. 2013; 5:34.

摘要

背景：已知入院血小板（PLT）计数与创伤中心收治的

重伤患者的全因死亡率有关。随后 PLT 计数的过程、其影响以及 PLT 治疗的效果却不太清楚。

研究设计和方法：分析了从受伤现场直接入院的创伤中心患者，在治疗的第一个小时内接受了 1 个或更多单位的非交叉配血红细胞，至少存活了 15 分钟，并且在第一个小时内测量了 PLT 计数，分析了他们入院和随后 24 小时内 PLT 计数与受伤严重程度以及出血性和中枢神经系统（CNS）院内死亡原因的关系。

结果：在 8.25 年的时间里，45849 例直接入院的创伤患者中有 1292 例符合标准。入院 PLT 计数平均为 $228 \times 10^9 \pm 90 \times 10^9/L$ ，到第二小时减少 $104 \times 10^9/L$ ，此后每小时减少 $1 \times 10^9/L$ 。入院计数与入院时间没有关系。在治疗的 24 小时内，受伤严重程度评分每增加 1 分，PLT 计数就会减少 $1 \times 10^9/L$ 。入院时的 PLT 计数与出血性和中枢神经损伤的死亡率及随后的 PLT 计数密切相关。无法确定 PLT 治疗的效果。

讨论：重伤的创伤病人入院时 PLT 计数通常是正常的，入院后下降。入院时和在创伤治疗过程中，低 PLT 计数与死亡率密切相关。

7. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma [J]. The journal of trauma and acute care surgery, 2012, 73(1):13-19.

摘要

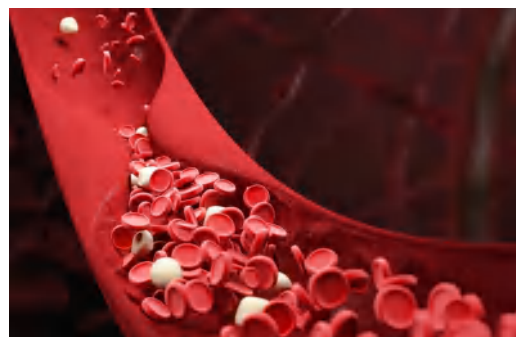
背景：与创伤后的凝血功能障碍和血小板减少有关的发病率和死亡率的增加已被充分描述。然而，对受伤后血小板的功能很少有研究评估。

方法：2010 年 11 月至 2011 年 10 月，前瞻性地收集了 101 名重伤和创伤患者到达急诊科时的血样，并在入院后连续收集了城市一级创伤重症监护室的血样，使用多电极阻抗聚集仪对二磷酸腺苷、凝血酶受体激活肽、花生四烯酸（AA）和胶原蛋白的反应性进行了功能检测。

结果：在 101 名入院患者中，46 名（45.5%）入院时对至少一种拮抗剂的血小板反应低于正常水平（血小板功能低下），92 名患者（91.1%）在重症监护室住院期间有血小板功能低下的情况。入院时血小板功能低下与格拉斯哥昏迷评分低有关，早期死亡率高出近 10 倍。逻辑回归分析确定入院格拉斯哥昏迷评分（OR, 0.819; p

$= 0.008$ ）和基数缺失（OR, 0.872; $p = 0.033$ ）是血小板功能低下的独立预测因素。入院时 AA 和胶原蛋白反应性在死亡患者中明显较低（ $p < 0.01$ ），而入院血小板计数相似（ $p = 0.278$ ）；Cox 回归证实凝血酶受体激活肽、AA 和胶原蛋白反应性是院内死亡的独立预测因素（ $p < 0.05$ ）。接受者操作特征分析确定入院 AA 和胶原蛋白反应性是 24 小时（AA 曲线下面积 [AUC], 0.874；胶原蛋白 AUC, 0.904）和院内死亡率（AA AUC, 0.769；胶原蛋白 AUC, 0.717）的负面预测因素。

结论：在这项预后性研究中，我们发现创伤后在血小板计数和标准凝血研究的情况下出现了临床上显著的血小板功能障碍，对死亡率有深远影响。多电极阻抗聚集测量法能可靠地识别受伤患者的功能障碍，入院时的 AA 和胶原蛋白反应性是早期和晚期死亡率的敏感和特殊的独立预测因素。



8. Sillesen M, Johansson PI, Rasmussen LS, et al. Platelet activation and dysfunction in a large-animal model of traumatic brain injury and hemorrhage[J]. The journal of trauma and acute care surgery. 2013; 74(5): 1252-1259.

摘要

背景：创伤性脑损伤（TBI）和出血是造成创伤相关死亡的主要原因。TBI 和出血都与凝血障碍有关，包括血小板功能障碍。我们认为血小板功能障碍可以在受伤后早期检测出来，而且这种功能障碍与早期激活有关，这可以通过血小板激活标记物的循环水平来衡量。

方法：共有 33 头猪被分配到 TBI 中，其中低血压组（ $n = 27$ ，TBI 和容量控制在 40%失血量）或对照组（ $n = 6$ ，仅麻醉和仪器治疗）。TBI/出血组的动物被置于低血压状态，定义为平均动脉压为 35 mm Hg，持续 2 小

时。在开始、受伤后 3 分钟和 15 分钟以及休克 2 小时后抽取血样。用刺激剂胶原蛋白、花生四烯酸和二磷酸腺苷 (ADP) 和血栓弹力图 (TEG) 分析样本的血小板聚集情况, 并分析血小板激活标志物转化生长因子-A (TGF-A)、CD40 配体和 sP-选择素的循环水平。

结果: 与对照组相比, 在受伤 15 分钟后 (62.4 vs. 80.4 U, $p = 0.03$) 以及低血压 2 小时后 (59.9 vs. 73.5 U, $p < 0.01$), TBI/出血组的血小板 ADP 聚集明显降低。后者与较低的 TEG 测量的凝块强度有关 (TEG-MA, 74.1 vs. 79.4 mm, $p = 0.05$)。没有观察到胶原蛋白或花生四烯酸聚集的差异。低血压 2 小时后, TBI/出血组的 TGF-A 水平明显升高 (1764 vs. 1252 pg/mL, $p = 0.01$)。没有观察到 CD40 配体或 sP-选择素水平的差异。

结论: 在这个 TBI 和出血的联合模型中, 在受伤后 15 分钟检测到 ADP 诱导的血小板聚集明显降低, 在 2 小时的休克期进一步加剧。这种功能障碍与血小板激活标志物 TGF-A 的增加有关。

9. M.V. Wohlaer, E.E.Moore, S.Thomas, et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma[J]. J. Am. Coll. Surg. 2012; 214: 739-746.

摘要

背景: 我们的目的是利用严重损伤后形成稳定血栓的终点来确定血小板功能障碍的发生率。尽管目前关于急性创伤性凝血病的争论集中在凝血因子的消耗或抑制上, 但在这种情况下早期血小板功能障碍的问题仍不清楚。

研究设计: 使用血栓弹力图的血小板功能分析对创伤患者受伤后 30 分钟内的全血样本进行检测, 以评估血小板在血栓形成及稳定过程中的功能。

结果: 研究中共有 51 名患者。创伤患者和健康志愿者之间的血小板聚集有明显的差异, 如对这些拮抗剂的聚集作用减弱。在创伤患者中, ADP 对血小板功能的抑制中位数为 86.1% (IQR 38.6% ~ 97.7%), 而健康志愿者为 4.2% (IQR 0% ~ 18.2%)。创伤后, 对花生四烯酸反应的血小板功能抑制率为 44.9% (IQR 26.6% ~ 59.3%), 而志愿者为 0.5% (IQR 0% ~ 3.02%) (Wilcoxon 非参数检验, 两项检验的 p 为 0.0001)。

结论: 在这项研究中, 我们表明血小板功能障碍在重大创伤后和大量输液或输血前就已表现出来。这些数据表

明早期血小板输注对有损伤后凝血功能障碍风险的严重受伤患者具有潜在作用。

10. Meng XD, xiang GQ, He XH, et al. Etiology and clinical character of liver cirrhosis: an analysis of cases [J]. World J Digestol, 2008, 16(7): 1880-1884.

摘要

目的: 探讨中国东北地区肝硬化的病因及其临床特征。

方法: 回顾性分析 2007 年 1 ~ 10 月我院收治的 178 例肝硬化患者的临床资料和实验室检测结果。

结果: 178 例患者中, 单纯乙型肝炎病毒感染 31 例 (34.3%); 单纯丙型肝炎病毒感染 11 例 (6.2%); 乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒重叠感染 3 例 (1.7%); 单纯酒精性肝硬化 39 例 (21.9%); 酒精性合并肝炎病毒感染 27 例 (15.2%); 其余包括原发性胆汁性肝硬化 8 例 (4.5%) 和隐源性肝硬化 29 例 (16.3%)。除了蜘蛛状毛细血管扩张症 ($\chi^2 = 4.503$, $p = 0.034$) 外, 病毒感染患者和酗酒者在其他体征和症状上没有显著差异。上消化道出血 (42.0%)、原发性肝癌 (28.7%)、继发性感染 (16.1%) 和肝性脑病是肝硬化的主要并发症。

结论: 乙型肝炎病毒感染仍是我国东北地区发生肝硬化的主要原因。门静脉高压多发于单病毒感染的患者, 肝功能损伤多发于酒精中毒患者。肝细胞癌更多发生在肝炎病毒重叠感染和酒精性合并肝炎病毒感染的病例中。

11. Rodriguez-Castro KI, Antonello A, Ferrarese A. Spontaneous bleeding or thrombosis in cirrhosis: What should be feared the most?[J]. World J Hepatol, 2015, 7(14): 1818-1827.

摘要

更先进更精准的肝硬化患者的止血再平衡状态观点正逐渐取代传统观点认为的肝硬化患者的“自动抗凝”只会增加出血风险, 但能预防血栓形成。随着对临床血栓事件及其对肝硬化自然病程影响的更多关注, 以及即时护理和全面检测的出现和使用的增加, 人们了解到: 肝硬化会导致严重的止血改变, 从而导致血栓形成以及出血并发症。尽管许多临床判断仍然基于传统的凝血参数, 如凝血酶原时间 (PT)、活化部分凝血活酶时间 (APPT) 和国际标准化比值 (INR), 但人们越来越认识到, 这些检测并不能充分地预测出血的风险, 也不能有效地指导干预措施。此外, 非传统的凝血检测试验不

应被认为是使用抗凝治疗的禁忌，尽管这种治疗或者预防方法目前还不是常规操作。胃食管静脉曲张出血一直是肝硬化和门脉高压最可怕和致命的并发症之一，但目前预防和治疗策略方面已经取得了很大的进展。终末期肝病出现的一部分出血部位的与血小板减少症的临床表现类似，常见牙龈出血和鼻衄，但幸运的是很少会发生致命性出血。相反，在肝硬化患者中很少出现软组织出血、积血等凝血因子缺乏的表现。就血栓性并发症而言，门静脉血栓形成是肝硬化患者最常见的表现，发生静脉血栓栓塞也并不罕见，这在肝硬化患者中特别是失代偿期患者有极高发病率和死亡率。未来的研究和即时检查在止血评估日渐广泛的应用，有助于临床医生在面对出血或血栓并发症患者是做出决策。

12. **Cho J, Choi SM, Yu SJ, et al. Bleeding complications in critically ill patients with liver cirrhosis [J]. Korean J Intern Med, 2016, 31(2): 288-295.**

摘要

背景/目的：肝硬化（LC）患者面临重症监护病房（ICU）发生严重事件的风险。肝硬化患者的凝血功能障碍异常复杂，可导致出血和血栓的形成。本研究的目的是调查内科重症监护病房（MICU）收治的危重患者的出血并发症。

方法：回顾性评估 2006 年 1 月至 2012 年 12 月期间所有收治于 MICU 并被诊断为 LC 的所有成年患者，在入住 MICU 时出现大出血的患者不纳入分析范围。

结果：总共 205 例患者纳入分析。患者中位年龄为 62 岁，男性占 69.3%。收治于 MICU 的最常见病因是急性呼吸衰竭（45.4%），其次是脓毒症（27.3%）。大出血患者 25 例（12.2%），胃肠道是最多发的出血部位（64%），其次是呼吸道（20%）。在多变量分析中，入住 MICU 时低血小板计数（比值比[OR]，0.98；95%置信区间[CI]，0.97 ~ 0.99）和脓毒症（比值比[OR]，8.35；95%置信区间[CI]，1.04 ~ 67.05）是大出血的独立危险因素。大出血患者的 ICU 死亡率显著更高（分别为 84.0%和 58.9%； $p = 0.015$ ）。

结论：12.2%的肝硬化危重患者在 MICU 期间发生大出血。入住 MICU 时的血小板计数低和脓毒症与 MICU 治疗期间发生大出血的风险增加相关。需要进一步的研究以更好地了解 LC 危重患者的止血情况。

13. **Andriullia A, Tripodib A, Angeli P, et al. Hemostatic balance in patients with liver cirrhosis: Report of a consensus conference [J]. Dig Liver Dis, 2016, 48(5): 455-467.**

摘要

肝硬化患者常伴止血机制改变，同时伴有促凝血因子和抗凝血因子减少，这些变化的最终结果是止血再平衡状态。意大利肝病学会（AISF）和意大利医学学会（SIMI）共同举办了一场关于肝硬化患者止血平衡的共识会议。会议根据证据质量和推荐强度对概述进行分级，并由独立陪审团批准。此次会议旨在讨论当前用于评估肝硬化患者出血和血栓风险的实验室检查的优缺点，以及这种病况下止血紊乱的病理生理机制，并概述了肝硬化患者出血和血栓的最佳治疗方法。



14. **Marten M, Coll M, Ezkurdia N, et al. Physiopathology of splanchnic vasodilation in portal hypertension [J]. World J Hepatol, 2010, 2(6): 208-220.**

摘要

在肝硬化病程中，门静脉高压引起的血流循环动力学改变会引起许多明显的临床表现，肠系膜内脏血管舒张在启动血流动力学过程起着重要的作用。大量的肝硬化患者和动物模型研究表明：这种内脏血管扩张是局部和全身血管扩张剂显著增加以及内脏血管对血管收缩剂的低反应性的结果。目前已知可能参与这种动脉血管舒张的分子和因素中，一氧化氮在这种血管改变的病理生理机制中起着关键作用。然而，没有任何一种机制被认定为单独诱因，其病因多样。另外，血管生成和血管重建过程似乎也发挥了作用。最后，交感神经系统被认为参与了与门静脉高压相关的高动力循环的发病机制，尽管其作用的性质和程度尚不完全清楚。在这篇综述中，我们讨论了已知的导致这一复杂现象的不同机制。

15. Garbuzenko DV. The mechanisms of adaptation of the vascular bed to hemodynamic changes in portal hypertension [J]. Vestn Ross Akad Med Nauk, 2013, (1): 52-57.

摘要

由门静脉高压引起的血流动力学改变引发的血管重建机制相关文献数据表明, 尽管这些改变是对血液循环恶化的代偿适应性反应, 但会促进血液循环恶化的发展, 并引发严重的并发症, 如食管胃底静脉曲张出血。

16. Iwakiri. Pathophysiology of portal hypertension [J]. Clin Liver Dis, 2014, 18(2): 281-291.

摘要

门静脉高压是与严重肝病相关的最常出现的血流动力学异常, 尽管它在各种肝外疾病中并不常见。许多肝病最致命的并发症与门静脉高压有直接关系, 包括腹水、门静脉系统性脑病和胃食管静脉曲张出血。本章讨论了目前关于在门静脉高压症循环障碍认知的概述, 主要从三方面讨论: (1) 肝血管阻力调节机制的结构; (2) 肝血管阻力调节机制的功能方面; (3) 控制高动力内脏循环的因素。

17. Roberts LN, Bernal W. Management of Bleeding and Thrombosis in Critically Ill Patients with Liver Disease [J]. Semin Thromb Hemost, 2015, 41(5): 520-526.

摘要

出血经常使终末期慢性肝病复杂化, 即使可能已经遵循了有效护理肝功能衰竭患者所需的程序。血栓形成越来越被认为是常见的、重要的和可能可预防的。常规的实验室检测对预测出血、血栓形成风险或指导治疗方面可能帮助不大, 功能检测更具帮助作用。许多患者处于止血凝血再平衡状态, 只有少数患者处于低凝状态。管理方法缺乏高质量证据的支持。在本综述中, 讨论了一种实际实用的护理方法和最小化手术相关风险的方法。一般措施包括纠正可能影响凝血状态的全身因素, 感染的预防和治疗, 以及针对特定临床情况和程序的个体化凝血支持治疗。

18. Gand R, Chunlei H. Study on the relationship between coagulation indexes in patients with liver cirrhosis [J]. Int J Lab Med, 2013, 24(32): 3019-3020.

摘要

目的: 研究肝硬化患者凝血功能, 以评估肝硬化患者肝功能损坏的严重程度。

方法: 以 68 例肝炎患者和 49 例正常健康志愿者为对照, 观察 76 例不同 Child-pugh 等级肝硬化患者凝血功能的变化, 研究凝血与 Child-pugh 分级的关联。

结果: 肝硬化、肝炎组和对对照组的 PT、APTT、TT、FIB 结果均具有统计显著性 ($p = 0.05$); 肝硬化 Child-pugh 分级标准的 A、B、C 三个等级的 PT 值有统计差异 ($p = 0.05$), C 级的 APTT、TT 和 FIB 值高于 A 级和 B 级; PT 值与 Child-pugh 分级呈正相关 ($r = 0.526, p = 0.05$)。

结论: 凝血功能在一定程度上反映了肝硬化患者的肝脏储备能力和病情严重程度, 监测肝硬化患者凝血功能对患者病情的评估、治疗具有重要的临床意义。

19. Zongbao Liu, Erqing Chai, Hecheng Chen, et al. Comparison of Thrombelastography (TEG) in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction [J]. Medical Science Monitor. 2018; 24: 6466-6471.

摘要

背景: 本研究旨在通过检测急性脑出血和脑梗死患者的血栓弹力图 (TEG) 指标, 结合发病机制, 分析 TEG 的角色作用, 为脑血管疾病的诊断和治疗找到客观的实验室指标。

资料和方法: 共收集 150 例患者的资料, 其中脑梗死组 69 例, 脑出血组 81 例。此外, 我们还选择了 50 名健康的成年人作为对照组。脑出血组按出血量分为 3 个小组: 轻度出血组、中度出血组、重度出血组。每个参与者的诊断主要是基于计算机断层扫描 (CT) 和磁共振成像 (MRI)。采用 TEG YZ5000 仪器测定 TEG 指标 [R 时间 (凝血反应时间)、K 时间 (凝血时间)、Angle 角 (反映血凝块形成速度和纤维蛋白原功能)、MA 值 (最大血栓振幅)、CI 值 (凝血指数)]。

结果: 脑梗死组 R 时间、K 时间较低, Angle 角和 CI 值较高 ($p < 0.05$)。脑出血组的 K 时间较高, 中度出血组和重度出血组的 Angle 角和 MA 值均较低 ($p < 0.05$)。在脑出血组中, Angle 角和 MA 值与脑出血量呈负相关 ($r = -0.475, r = -0.394, p < 0.05$), K 时间

与脑出血量呈正相关 ($r = 0.337, p < 0.05$)，R 时间与脑出血量无显著相关 ($r = 0.251, p > 0.05$)。脑梗死组 R 时间、K 时间显著降低，而脑出血组 Angle 角、MA 值、CI 值显著升高。

结论：K 时间、Angle 角和 MA 值可能对脑出血量的评估有重要价值。



20. **Zahr Eldeen F, Roll GR, Derosas C, et al. Preoperative thromboelastography as a sensitive tool predicting those at risk of developing early hepatic artery thrombosis after adult liver transplantation[J]. Transplantation. 2016, 100(11): 2382-2390.**

摘要

背景：虽然引起肝移植 (LT) 后肝动脉血栓形成 (HAT) 的原因很多，但早期 HAT (E-HAT) 仍然是影响移植物和患者生存的并发症。目前还没有筛选工具可以识别患 E-HAT 高风险的患者。

方法：我们分析了 LT 受者的凝血状态，通过移植前血栓弹力图 (TEG) 数据以及其他已知风险因素确定，以确定 E-HAT 的风险因素。

结果：分析了 2008 年至 2013 年间接受 LT 的 828 名成年患者。总体而言，79 名 (9.5%) 患者经历了 HAT，其中 23 名被诊断为 E-HAT，其余为“晚期”HAT。与未诊断 E-HAT 的患者相比，诊断为 E-HAT 的患者术前 TEG 的最大振幅 (MA) 显著更高 (71.2 mm vs. 57.9 mm; $p < 0.0001$)。接受者操作特征曲线 (ROC 曲线) 分析显示，MA 的截止值为 65 mm 或更大的曲线下返回面积为 0.750 ($p < 0.001$)，预测 E-HAT 的灵敏度为 70%。共有 7% 的 MA 为 65 mm 或更大的患者继续发展为 E-HAT (风险比，5.28; 95% 置信区间，2.10 ~ 12.29; $p < 0.001$)，而只有 1.2% 的 MA 小于 65 mm 的患者发展为 E-HAT。

结论：术前 TEG 可以有效地评估发生 E-HAT 的风险，并且严格的监测和抗凝预防可以避免 LT 后这种严重的并发症。

21. **Chitlur M, Warriar I, Rajpurkar M, et al. Thromboelastography in children with coagulation factor deficiencies[J]. Br J Haematol, 2008, 142 (2) : 250-256.**

摘要

血友病传统上根据凝血因子缺乏程度分为重度 (< 1%)、中度 (1% ~ 5%) 或轻度 (> 5%)。然而，众所周知，临床出血表现与因子活性并不一定相符。由于预防性治疗是预防血友病性关节炎等严重并发症的最佳方法，因此能够预测出血风险的检测将非常有益。血栓弹力图 (TEG) 使用全血来确定血栓形成特征，如血栓的起始、形成和强度，目前正在出血和血栓形成的评估中进行广泛研究。本研究试图确定 47 例中度血友病 (MH) 和重度血友病伴 (SHI) 和不伴抑制剂 (SH) 患儿的 TEG 特征，并试图将其与临床出血模式进行回顾性关联。TEG 能为预测血栓形成提供更快更好的证据，表现为轻度出血患者的最大凝血酶/纤维蛋白生成量高于有严重出血倾向的患者，此外，与因子缺乏相关的 R 时间延长。这可能是评估出血倾向，确定血友病儿童预防的必要性的一个潜在的有用的工具。

22. **Zia AN, Chidur M, Rsjpurkar M, et al. Thromboelastography identifies children with rare bleeding disorders and predicts phenotype[J]. Haemophilia, 2015, 21(1) : 124-132.**

摘要

罕见出血性疾病 (RBD) 占有先天性出血性疾病的 3% ~ 5%。典型的凝血筛查试验可能无法检测出来 RBD，实验室结果和出血表现的相关性很差。血栓弹力图 (TEG) 可以检测全血样本中的凝血情况。本研究的目的是评估 TEG 作为 RBD 诊断常规筛查试验的辅助手段的作用，并将 TEG 结果与 RBD 出血表型相关联。对 26 例 RBD 患者和 30 例正常对照组的 TEG 参数和血栓动力学与出血表型 (无症状、轻度、中度和重度) 进行比较。血栓动力学与 RBDs 和出血表型的严重程度密切相关，对照组的平均最大血栓生成率 (MRTG) 为 15.4 mm min⁻¹，而 RBDs 为 6.0 ($p < 0.0001$, Wilcoxon)。轻度症状患者的平均 MRTG 为 7.7，中度症状患者为 5.5，

重度症状患者为 4.1 ($p < 0.0001$, Kruskal-Wallis)。常规筛选试验、纤维蛋白原异常血症和血小板疾病常忽略的疾病表现出明显的 TEG 曲线, 最大振幅 (MA) 显著降低, MRTG 值较低。因子 XIII 和 PAI 缺乏患者除 MRTGs 较低外, 还表现出纤溶功能增强。所有 RBD 患者, 都有凝血异常, 这表明 TEG 可能是 RBD 的有效筛查手段。

23. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review[J]. Crit Care, 2014,18(1):R30.

摘要

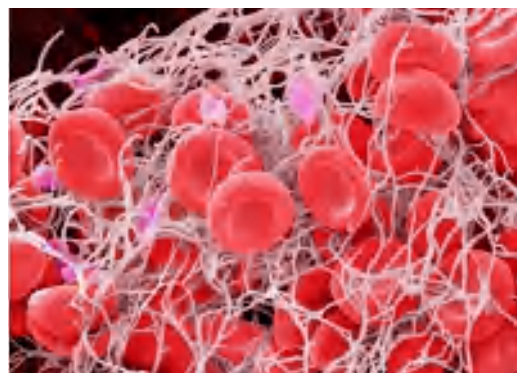
简介: 脓毒症中凝血异常是常见的。然而, 传统的凝血分析有几个局限性。人们对使用床旁检测诊断脓毒症患者的低凝和高凝状态的兴趣激增。我们对现有文献进行了系统回顾, 以确定血栓弹力图 (TEG) 和旋转血栓弹力图 (ROTEM) 与标准凝血试验在检测脓症患者高凝或低凝状态方面的价值。此外, 我们评估了 TEG/ROTEM 的价值, 以确定脓症患者可能受益的干扰凝血系统的治疗。

方法: 从 1980 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日, 对 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane 图书馆进行搜索。搜索范围仅限于成人, 语言仅限于英语。检索到的文章的参考列表被手动搜索以获得更多的研究。正在进行的试验在 www.controlled-trials.com 和 www.clinicaltrials.gov 上搜索。对 ICU 收治的成年脓症患者进行 TEG/ROTEM 测量的研究被认为是合格的。

结果: 在 680 篇筛选文章中, 纳入了 18 项研究, 其中 2 项为随机对照试验, 16 项为观察性队列研究。在脓症患者中, 结果显示高凝和低凝, 以及 TEG/ROTEM 值落在参考值内。高凝和低凝在一定程度上都与弥漫性血管内凝血有关。与常规凝血试验相比, TEG/ROTEM 可检测到纤溶受损, 这可能有助于区分脓毒症和全身炎症反应综合征 (SIRS)。低凝状态与死亡率增加有关。TEG/ROTEM 在鉴别可能从干扰凝血系统的治疗中获益的脓症患者方面的价值无法评估, 因为针对该主题的研究有限。

结论: TEG/ROTEM 是诊断脓毒症凝血功能改变的一种有潜力的工具。需要进一步研究 TEG/ROTEM 在这些患者中的价值。鉴于凝血病是一个动态过程, 需要进行连

续测量以了解脓毒症的凝血模式, TEG/ROTEM 可以做到这一点。



24. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, et al. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial[J]. J Thorac Cardiovasc Surg, 2010, 140: 1117-1124.

摘要

目的: 需要低温停循环的主动脉外科手术与止血改变和出血增加有关。在一项随机临床试验中, 我们评估了血栓弹力图检测对输血需求的影响。

方法: 56 例连续接受主动脉手术并低温停循环的患者 (25 例急性 A 型夹层) 在 6 个月的随机试验中入选。将患者随机分为治疗组 ($n = 27$) 和对照组 ($n = 29$), 治疗组采用血栓弹力图指导输血, 对照组采用常规输血方法 (临床判断引导输血, 然后根据凝血试验结果进行输血)。主要终点是累计输注同种异体血单位 (红细胞、新鲜冷冻血浆和血小板)。

结果: 血栓弹力图的异体输血显著减少: 与对照组相比, 中位 9.0 个单位 (四分位间距 2.0 ~ 30.0 个单位) vs. 16.0 单位 (9.0 ~ 23.0 单位, $p = 0.02$)。其中减少最显著的是新鲜冷冻血浆的使用 (3.0 单位, 0 ~ 12.0 单位 vs. 8.0 单位, 4.0 ~ 18.0 单位, $p = 0.005$)。两组术后失血量 (890 mL/d, 600 ~ 1250 mL/d vs. 950 mL/d, 650 ~ 1400 mL/d, $p = 0.5$) 和手术再探查率 (19% vs. 24%, $p = 0.7$) 相似。血栓弹力图指导输血显著降低了围手术期大量输血的需要 (OR, 0.45; 95% CI, 0.2 ~ 0.9; 多变量 logistic 回归分析中 $p = 0.03$)。

结论: 在主动脉手术伴循环停止的患者中, 血栓弹力图指导输血与异体血液单位的使用减少和大量输血的发生率降低有关。



25. Krzanicki D, Sugavanam A, Mallets S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography[J]. Liver Transpl, 2013, 19(8): 852-861.

摘要

肝病患者的血栓性并发症比常规凝血试验所预期的凝血病更为常见。其中一些并发症可能危及生命。在许多人群中，高凝现象与并发症有关，但肝移植受者的发病率尚不清楚。我们对 124 例接受肝移植术患者的血栓弹力图（TEG）结果进行了回顾分析。我们评估了该组高凝的患病率，并调查了 TEG 反应时间（R 时间）缩短和血凝块强度（G 值）增加的相对频率。这些发现与血栓性并发症相关。在基线检查时，普通 TEG 的高 G 值患病率为 15.53%，肝素酶 TEG 的 R 时间缩短患病率为 6.80%。胆汁淤积症患者的高凝率特别高（原发性胆汁性肝硬化 42.9%，原发性硬化性胆管炎 85.7%），但高凝在暴发性肝衰竭（50%）和非酒精性脂肪性肝炎（37.5%）患者中也常见。TEG R 时间与国际标准化比值（INR）之间的相关性很差，37.7%的 TEG 结果显示 R 时间较短，但他们的 INR > 2。6 例发生早期肝动脉血栓形成（5%）；其中 3 名患者有 TEG 证据显示 G 值较高（ $p = 0.25$ ），其中 4 例 R 时间较短（不显著）。总之，肝移植术中 TEG 高 G 值和短 R 时间的证据相对常见。目前尚不清楚这种情况对血栓性并发症有何影响。传统的凝血试验无法诊断这种情况。可以想象，如果因检测反应不出高凝状态而治疗不当，这些患者病情将更难控制。

26. Pekelharing J, Furck A, Banya W, et al. Comparison between thromboelastography and conventional coagulation tests after cardiopulmonary bypass surgery in the paediatric intensive care unit [J]. Int J Lab Hematol, 2014, 36 (4): 465-471.

摘要

背景：使用体外循环（CPB）进行儿科心脏手术后，存在术后大出血的风险。许多危险因素与术后出血有关，包括：年龄、手术的复杂性、凝血因子的稀释和消耗。我们进行了一项前瞻性分析，比较儿科 CPB 后使用的不同凝血试验，以确定重症监护病房的血栓弹力图（TEG）或常规实验室凝血试验（包括纤维蛋白原）是否能更好地评估出血和出血风险。

方法：到达儿科重症监护病房（PICU）时的检测包括：纤维蛋白原、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、全血计数和 TEG。在第一个 1 ~ 4 小时内，通过胸腔引流流量测量出血量。如果出血 ≥ 5 mL/kg/h，则被认为是严重的。

结果：107 例 PICU 患者中，23/107 被认为在第一个小时内出血。纤维蛋白原浓度与第一小时失血量的相关性最好 [$r(s) = 0.52$]，其次是 APTT [$r(s) = 0.44$] 和 [TEG MA [$r(s) = 0.34$]]。TEG 参数 TEG MA 与血小板计数 [$r(s) = 0.68$] 和纤维蛋白原 [$r(s) = 0.66$] 相关。

结论：血栓弹性成像血栓弹力图与术后出血的相关性不如常规凝血试验。TEG 参数最大振幅与血小板计数和纤维蛋白原相关。

27. Bischof D, Dalbert S, Zollinger A, et al. Thrombelastography in the surgical patient[J]. Mincrva Anesthesiol, 2010, 76:383.

摘要

外科患者的凝血障碍，即与死亡率和发病率增加相关的术中或术后出血和血栓栓塞事件，是引发围手术期主要并发症的重要因素。存在不同的方法来评估患者术前、术中和术后的凝血状态。长期以来，常规凝血试验一直被认为是临床标准。然而，这些测试有相当大的局限性。这些检测中关于血栓形成动力学、血栓强度、凝血成分相互作用、血小板功能和纤维蛋白溶解的信息几乎无法提供。此外，在获得测试结果方面存在重大延迟。相比之下，血栓弹力图（TEG）和旋转血栓弹力图（ROTEM）（两者都测量全血的粘弹性特性）允许动态评估正在形成的血栓，从纤维蛋白形成到血栓强化和血栓溶解。这两种技术越来越多地应用于日常临床实践中，以检测围手术期凝血障碍，并指导不同环境下的促凝血治疗。考虑到最近公布的数据，本文综述了 TEG

和 ROTEM 两种技术及其围手术期应用领域。

28. Butwick A, Ting V, Ralls LA, et al. The association between thromboelastographic parameters and total estimated blood loss in patients undergoing elective cesarean delivery[J]. *Anesth Analg*, 2011,112(5): 1041-1047.

摘要

背景：在本研究中，我们使用高岭土活化血栓弹力图（TEG[®]）评估了选择性剖宫产（CD）患者凝血参数与总估计失血量（EBL）之间的关系。

方法：记录 52 例择期 CD 患者术前和术后的 TEG[®]参数。在较小的子集（21 名患者）中也评估了凝血的实验室标志物（凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原）。相关和线性回归分析用于评估 TEG[®]参数、相关临床变量和总 EBL 之间的关系。二级分析包括 CD 前后 TEG[®]和凝血曲线的比较。

结果：EBL 与最大振幅的百分比变化（ $r = 0.3$ ； $p = 0.04$ ）和 CD 后血栓生成的最大速率（ $r = 0.31$ ； $p = 0.02$ ）弱相关。与基线值相比，CD 后分割点、反应时间、凝血酶生成速率最大化时间、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间的值显著增加（ $p < 0.05$ ）。与基线值相比，CD 后 α 角、最大振幅、总血栓生成量、纤维蛋白原和血小板计数显著降低（ $p < 0.05$ ）。

结论：在神经轴麻醉下进行选择性 CD 的患者中，凝块强度（通过高岭土活化 TEG[®]评估）与 EBL 之间的相关性较弱，并且在选择性 CD 后的产后早期，母体高凝状态的程度适度降低。

29. AJ Wikkelsoe, A Afshari, J Stensballe, et al. The FIB-PPH trial: fibrinogen concentrate as initial treatment for postpartum haemorrhage: study protocol for a randomised controlled trial [J]. *Trials*, 2012,13 (1):1-8.

摘要

背景：产后出血（PPH）仍然是全球孕产妇死亡的主要原因。在丹麦，2%的产妇接受输血。在出血过程中，纤维蛋白原（凝血因子 I）可能耗尽，并降至极低水平，损害止血作用，从而使持续出血恶化。产后出血早期血浆纤维蛋白原水平低于 2 g/L 与随后发生严重出血有关。纤维蛋白原浓缩物的使用允许高剂量替代，而无需

血型交叉匹配。到目前为止，尚未发表涉及产科急性出血患者的随机对照试验的出版物。本试验旨在研究早期浓缩纤维蛋白原治疗是否能减少重度 PPH 患者的输血需求。

方法/设计：在这项随机对照的双盲多中心试验中，原发性产后出血的产妇在阴道分娩后符合以下条件：人工切除胎盘（失血 ≥ 500 mL）或胎盘出生后人工探查子宫（失血 ≥ 1000 mL）。排除标准是已知的遗传性止血缺陷、产前抗血栓药物治疗、孕前期体重 < 45 kg 或拒绝接受输血。知情同意后，患者被随机分配到早期使用 2 g 浓缩纤维蛋白原或 100 mL 等渗盐水（安慰剂）进行治疗。在最初的 24 小时内，通过标准实验室凝血试验和血栓弹力图（TEG、功能性纤维蛋白原和快速 TEG）进行止血监测。主要结果是需要输血。为了调查输血需求减少 33% 的情况，总共将纳入 245 名患者。四所大学附属公立三级护理医院将在两年内收治患者。包括血栓形成在内的不良事件根据国际协调会议（ICH）良好临床实践（GCP）进行评估。

讨论：对于 PPH 患者早期纤维蛋白原替代治疗的益处，人们普遍相信这一点，这导致了非标准使用的增加。FIB-PPH 试验由研究者发起，旨在为 PPH 早期使用纤维蛋白原浓缩物的建议提供一个循证平台。



30. Karlsson O, Jeppsson A, Hellgren M. Major obstetric haemorrhage: monitoring with thromboelastography, laboratory analyses or both[J]. *Int J Obstet Anesth*, 2014,23(1):10-17.

摘要

背景：出血是产科人群发病率和死亡率的常见原因。本研究的目的是比较血栓弹力图（TEG）和实验室分析在产科大出血期间评估止血的应用。第二个目的是评估

TEG、实验室分析结果与估计失血量之间的相关性。

方法：45 例产科大出血患者和 49 例失血量 < 600 mL 的患者纳入研究。进行以下 TEG 分析：开始凝血时间（TEG-R）、血栓硬度达到 20 mm 的时间（TEG-K）、血栓生长速率（TEG-α）、血栓最大振幅（TEG-MA）和 30 分钟后的溶解（TEG-LY30）。测定血小板计数、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间、纤维蛋白原、抗凝血酶和 D-二聚体。

结果：与正常出血妇女相比，产科大出血妇女反映血栓稳定性和纤溶作用的 TEG 变量减少，而血栓形成加速。实验室分析还显示，凝血功能受损，血小板计数、纤维蛋白原浓度和抗凝血酶活性差异最为显著。纤维蛋白原和 TEG-MA 之间以及估计失血量与 TEG-MA、纤维蛋白原和抗凝血酶之间的相关性最强。

结论：TEG 和实验室分析显示，出血量估计为 2000 mL 后，发现止血功能受损。TEG 比标准实验室检查提供更快的结果，这有利于产科对持续出血的诊断。然而，实验室分析发现凝血变量的差异更大，与估计的失血量相关性更好。

31. Welsh KJ, Padilla A, Dasgupta A, et

a1. Thromboelastography is a suboptimal test for determination of the underlying cause of bleeding associated with cardiopulmonary bypass and may not predict a hypercoagulable state[J]. Am J Clin Pathol, 2014, 142(4): 492-497.

摘要

目的：接受体外循环（CPB）心脏手术的患者存在出血风险。本研究的目的是比较活动性出血患者的血栓弹力图（TEG）和标准凝血试验（凝血酶原时间[PT]、部分凝血活酶时间[APTT]、纤维蛋白原和 D-二聚体）。

方法：对行体外循环心脏手术的患者进行回顾性研究。进行第二次分析以确定 TEG R 时间缩短是否与血栓形成有关。

结果：21 例出血患者可进行配对 TEG 和标准凝血试验；在 TEG 值正常的 15 名患者和 R 时间缩短的 3 名患者中，所有患者的标准凝血试验均异常。67 例接受 CPB 手术的患者中有 18 例出现术后出血。在单变量分析中，体外循环后收集的 TEG R 时间和凝血指数、PT 和 APTT 与术后出血相关，但在多变量分析中，只有 PT

与术后出血独立相关。在第二项分析中，38 例 TEG 正常的患者中有 3 例和 43 例 R 时间缩短的患者中有 4 例在住院期间发生血栓事件（ $p = 1.00$ ）。

结论：TEG 在确定出血原因方面的作用有限，与常规凝血试验相比，TEG 不能预测心脏手术后出血。TEG R 时间缩短可能不代表高凝状态。

32. Tantry US, Bonello L, Aradi D, et al. Consensus and update on the definition of on treatment platelet reactivity to adenosine diphosphate associated with ischemia and bleeding[J]. J Am Coll Cardiol, 2013, 62(24): 2261-2273.

摘要

阿司匹林和 P2Y₁₂ 受体阻滞剂的双重抗血小板治疗是降低经皮冠状动脉介入治疗患者血小板反应性和预防血栓事件的关键策略。在早期的共识文件中，我们提出了与各种血小板功能试验（PFT）的经皮冠状动脉介入术后缺血事件相关的治疗期间血小板对二磷酸腺苷（ADP）的高反应性的临界值。更新的美国 and 欧洲实践指南发布了 PFT 的 IIb 级建议，以促进经皮冠状动脉介入治疗的选定高危患者选择 P2Y₁₂ 受体抑制剂，但不建议进行常规检测（III 级）。大量研究积累的数据强调了治疗期间血小板对 ADP 的高反应性作为预后风险因素的重要性。最近的 PFT 前瞻性随机试验未显示临床益处，因此质疑基于当前 PFT 平台结果的治疗改进是否确实能影响结果。然而，这些随机试验有很大的局限性。此外，最近的数据表明，治疗期间血小板对 ADP 的反应性较低与出血风险较高有关。因此，提出了 P2Y₁₂ 抑制剂治疗的治疗窗概念。在这份更新的共识文件中，我们回顾了血小板反应性与血栓和出血事件之间关系的现有证据。此外，我们还提出了治疗期间血小板对 ADP 反应性高低的临界值，这可能用于个性化抗血小板治疗的未来研究。

33. Brohi K, Singh J, Heron M, Coats T. Acute traumatic coagulopathy[J]. The Journal of trauma, 2003; 54: 1127-1130.

摘要

外伤性凝血病被认为主要由液体给药和低温引起。进行了一项回顾性研究，以确定在严重受伤患者中，由损伤本身引起的凝血病是否具有临床重要性。回顾了 1867 名连续的创伤患者，其中 1088 名拥有完整的数据集。

中位损伤严重程度评分为 20 分, 57.7% 的患者损伤严重程度评分 > 15 分; 24.4% 的患者有明显的凝血障碍。急性凝血病患者的死亡率明显较高 (46.0% vs. 10.9%; θ^2 , $p < 0.001$)。凝血病的发生率随着损伤的严重程度而增加, 但与静脉输血量无关 ($r^2 = 0.25$, $p < 0.001$)。有一种常见且临床上重要的急性创伤性凝血病, 与补液无关。这是损伤严重程度的标志, 与死亡率有关。凝血筛查是严重创伤患者重要的早期检查。

34. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, et al. Can Thrombelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients with Severe Extremity Trauma ?[J]. J Orthop Trauma, 2016, 30(6): 294-298.

摘要

目的: 入院时快速血栓弹力图的最大波幅 (MA) 值升高可识别静脉血栓栓塞事件 (VTE) 风险增加的一般创伤患者。我们假设: (1) 传统上被指定为损伤的 VTE 风险尤其存在于那些遭受严重骨科创伤的患者中; (2) 入院时 MA 值升高可用于确定初次入院时存在 VTE 风险的严重骨科损伤患者。

设计: 回顾性研究。

单位: 大学一级创伤中心。

患者/参与者: 我们的研究组包括 2009 年 9 月至 2011 年 2 月期间入住城市一级创伤中心的连续创伤患者, 他们符合一级创伤激活标准, 年龄在 18 至 85 岁之间。创建两组, 一组肢体短缩损伤严重程度评分为 2 或更高 (正交), 另一组肢体短缩损伤严重程度评分小于 2 (非正交)。

主要结果测量: 肺栓塞由计算机断层摄影血管造影证实, 深静脉血栓由静脉双重造影证实。进行单变量分析, 然后进行目的性回归分析。

结果: 值得注意的是, 1818 名患者符合纳入标准 (310 名正位患者和 1508 名非正位患者)。尽管到达时低凝 r-TEG 值更多 (α 角 71 vs. 73, MA 62 vs. 64, 均 $p < 0.05$), 但直立型患者 VTE 发生率较高 (6.5% vs. 2.7%, $p < 0.001$)。逐步回归产生 4 个值来预测 VTE 的发展 (年龄、男性、白人和正常人)。在控制这些变量

后, 输入 MA 值 ≥ 65 (OR 3.66) 和 ≥ 72 (OR 6.70) 是住院期间 VTEs 的独立预测因子。

结论: 入院快速血栓弹力图 MA 值可以识别出院内深静脉血栓形成和肺栓塞风险增加的严重骨科创伤患者, MA 值 ≥ 65 和 ≥ 72 的风险分别增加 3.6 倍和 6.7 倍。

35. Cotton BA, Minei KM, Radwan ZA, et al. Admission rapid thrombelastography predicts development of pulmonary embolism in trauma patients[J]. Trauma Acute Care Surg, 2012, 72 (6): 1470-1477.

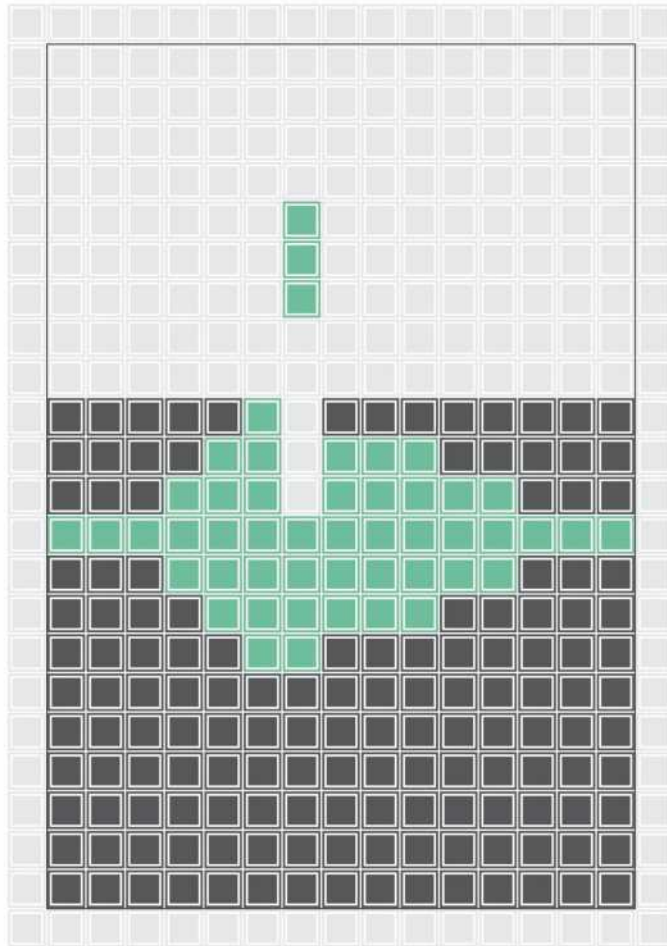
摘要

背景: 损伤导致凝血功能严重紊乱, 出血风险增加, 随后出现高凝状态。血栓弹力图是可以测量和描述这些凝血异常的综合评估。本研究的目的是确定入院快速血栓弹力图 (r-TEG) 是否能够识别住院期间有发生肺栓塞 (PE) 风险的患者。

方法: 2009 年 9 月至 2011 年 2 月期间入院的符合我们最高级别创伤激活标准并直接从现场运送的患者被纳入研究。PE 定义为临床可疑, CT 血管造影证实为 PE。我们评估了 r-TEG 值, 特别注意最大振幅 (MA) 参数, 该参数指示整体血栓强度。然后评估人口统计学、生命体征、损伤严重程度和 r-TEG 值。除了 r-TEG 值外, 性别和损伤严重程度评分 (ISS) 被优先选择, 用于建立预测 PE 发展的多元逻辑回归模型。

结果: 在 2070 次连续的创伤激活中获得了 r-TEG。其中, 2.5% (53) 发展了 PE, 97.5% (2017) 没有发展 PE。PE 组的患者年龄较大 (中位年龄 41 岁 vs. 33 岁, $p = 0.012$), 白人的可能性更大 (69% vs. 54%, $p = 0.036$)。PE 组无一例发生穿透性损伤 (无 PE 组为 0%, 有 PE 组为 25%, $p < 0.001$)。PE 组的 MA 值也较高 (66 vs. 63, $p = 0.050$), ISS 值较高 (中位数 31 vs. 19, $p = 0.002$)。当控制性别、种族、年龄和 ISS 时, 入院时 MA 升高是 PE 的独立预测因子, MA > 65 的优势比为 3.5, MA > 72 的优势比为 5.8。

结论: 入院 r-TEG MA 值可识别院内 PE 风险增加的患者。还需要进一步的研究来确定这些高危患者是否应该使用其他抗凝策略。



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



Featured Article

文献精读

本期文献精读主要探讨了肝硬化和急性肝功能衰竭患者的凝血功能异常情况。在基于新的细胞止血模型理论下，传统的凝血功能检测不能揭示局部缺陷。肝硬化患者存在急性静脉曲张出血而急性肝功能衰竭肝病患者存在静脉血栓栓塞、门静脉血栓（PVT）和继发性器官衰竭等危重情况，而常规的凝血检测并不能衡量这种异常情况，从而无法指导个性化治疗。在肝病患者中可以使用血栓弹力图（TEG）、旋转血栓弹性测量（ROTEM）和凝血分析仪（Sonoclot）等全局凝血检测指导输血策略具有临床意义，可以减少成分血的需求，降低肝病患者出血风险。

肝硬化和急性肝功能衰竭中的凝血功能的最新概念

Madhumita Premkumar, M.D., D.M., and Shiv Kumar Sarin, M.D., D.M.

摘要

背景：肝硬化患者的血流动力学和止血途径发生了深刻变化，具有促凝血和抗凝机制，导致门静脉高压症背景下出现了脆弱的“再平衡”状态。通过叠加条件，这种平衡可能倾向于促凝血或抗凝血表型^[1]。

肝硬化患者特异性凝血因子(F)V(FV)、FVII、FIX、FX、FXI、凝血酶原、蛋白 C 和蛋白 S 减少，同时 FVIII 和血管性血友病因子（vWF）活性增加^[2]。血小板减少症、一氧化氮增加和前列环素抑制血小板功能（PF），vWF 和 FVIII 活性增加，促进血小板聚集^[3]。血小板减少是门静脉高压症中脾隔离、肝血小板生成素合成减少以及炎症或脓毒症诱发的糖蛋白 IIb/IIIa 血小板表面抗原-抗体相互作用引起的免疫介导的血小板破坏的结果^[4]。急性肝衰竭（ALF）患者的国际标准化比值（INR）明显延长，但保留了凝血酶生成潜能，所以他们往往不会出血。在肝硬化中，INR 随着合成功能障碍而适度增加，并反映侵入性手术期间患者的短期死亡率，但不反映出血风险，因为有足够的凝血酶生成潜力^[5]。急性肝功能衰竭（ACLF）与器官衰竭、渐进性临床过程和高 28 天死亡率相关^[6]。在 ACLF 中，随着全身炎症和内皮细胞激活的发生，凝血功能从促凝表型转为抗凝表型，而败血症又加重了这种情况^[7-9]。静脉血栓栓塞、门静脉血栓（PVT）和继发性器官衰竭等危重情况往往会随之而来。标准凝血试验（SCT），例如凝血酶原时间（PT）、活化部分凝血活酶时间（APTT）、INR 和出血时间，无法衡量肝病出血的风险。因此，不适当地使用血液制品来纠正这些参数通常无效，并会导致容量超负荷和输血相关的急性肺损伤（TRALI）^[10,11]。

简称：ACLF，急性肝功能衰竭；ACT，活化凝血时间；AD，急性失代偿；ALF，急性肝功能衰竭；ALI，急性肝功能衰竭；APTT，活化部分凝血活酶时间；AT，抗凝血酶；CR，凝块率；CYP P450，细胞色素 P450；DIC，弥漫性血管内凝血；DOAC，口服抗凝剂；EACA，ε-氨基己酸；f，系数；FFP，新鲜冷冻血浆；IL，白细胞介素；INR，国际标准化比值；IV，静脉注射；LMWH，低分子肝素；LT，肝移植；LY30，最大振幅后 30 分钟时的凝块溶解百分数；MA，最大振幅；MELD，终末期肝病模型；PAI，纤溶酶原激活物抑制剂；PC，浓缩血小板；PF，血小板功能；PLT，血小板计数；POC，护理点；PPC，凝血酶原复合物浓缩物；PRBC，浓缩红细胞；PT，凝血酶原时间；PVT，门静脉血栓形成；rF，重组因子；ROTEM，旋转血栓弹力图；SCT，标准凝血试验；SIRS，全身炎症反应综合征；SMVT，肠系膜上静脉血栓形成；SQ，皮下；TEG，血栓弹力图；TIPS，经颈静脉肝内门体分流术；TNF，肿瘤坏死因子；tPA，组织纤溶酶原激活物；TRALI，输血相关急性肺损伤；ULN，正常上限；VE，粘弹性；VKA，维生素 K 拮抗剂；vWF，血管性血友病因子。

基于细胞的止血模型

传统的化学酶促途径现已被基于细胞的止血模型所取代，

在该模型中，活化的血小板是血凝块形成的主要效应器。一个关键的细胞因素是内皮损伤，它是出血和血栓形成的驱动因

素,同时激活炎症级联反应。初级止血由血小板介导,而二级止血的特征是与血浆促凝蛋白形成纤维蛋白网^[4]。最后,当血管修复完成时,血浆抗凝蛋白在第三个过程中分解纤维蛋白网,称为纤维蛋白溶解。在肝硬化中,出血通常是由于门静脉高压本身引起的,而不是像纤溶亢进那样与凝血病有关。基于细胞的模型也解释了为什么在肝硬化的局部损伤部位的局部止血变化不会超过全身止血平衡,而传统的凝血测试凝血功能的常规测试在肝病患者中保持不变^[1,2]。临床医生检测门静脉高血压出血部位的凝血功能缺陷,例如静脉曲张或黏膜或血管损伤(例如,在活检后)的问题,仍然难以解决,因为常规凝血检测揭示的是整体缺陷而不是局部缺陷。

肝硬化凝血功能缺陷的病理生理学

代偿期肝硬化患者具有再平衡的凝血特征。在肝硬化患者中,出血(主要是静脉曲张)通常是门静脉高压(胃病/静脉曲张出血)或血管损伤(活检部位/穿刺部位)出血的结果^[3]。这意味着 INR 升高不是出血的预测因素,也不是出血患者的治疗纠正目标^[5]。慢性肝功能衰竭的进展与凝血平衡紊乱有关,平衡从促凝血表型转变为抗凝血表型。单纯的血小板计数(PLT)对凝血功能的检测不完整,它与门静脉高压症、脾肿大和肝失代偿的程度间接相关。然而,研究表明目标 PLT 为 $56 \times 10^9/L$ 就足以控制静脉曲张出血,因为肝硬化中会产生完整的小板依赖性凝血酶^[13,14]。一种特殊情况是肝硬化中的肝移植(LT)、过量输注浓缩血小板(PC)、冷沉淀或新鲜冷

冻血浆(FFP)可能导致肝动脉或静脉血栓的形成^[15,16]。

ACLF 凝血的病理生理学

最近的研究引发了对 ACLF 凝血功能的关注^[3,7-9,11]。Fisher 等人^[8]显示,与急性失代偿(AD)患者相比,ACLF 患者的凝血酶生成较少。Bedreli 等人^[9]证明旋转式血栓弹力图(ROTEM)可以减少 ACLF 患者凝血因子的替代。Blasi 等人^[7]描述了与肝硬化相比,ACLF 的 ROTEM 情况。最后,本研究组前瞻性地研究了 ACLF 患者的动态全身凝血功能障碍与全身炎症反应综合征(SIRS)和脓毒症发生的关系,发现凝血功能衰竭恶化往往先于脓毒症的发生和这些危重患者的死亡^[3,17]。表 1 总结了肝硬化和肝衰竭凝血功能的现有研究^[3,5,7,8,18-24]。图 1 展示了我们对肝硬化和 ACLF 动态凝血模型的理解。

肝病手术的风险评估

手术前对 SCT 的纠正是一把双刃剑。需要权衡基线出血风险的评估、传统检测预测的局限性以及预防性纠正的好处(表 2)。纠正 PT/INR 可能通过增加侧支血流而导致矛盾性出血^[25]。标准剂量的血液成分,如 FFP,只能部分纠正 SCT。常见的剂量范围是 15 到 30 mL/kg;然而,这些数据是从有创伤和凝血病的危重病人中推断出来的^[26,27]。FFP 输注量增加易导致输血相关的循环超负荷和 TRALI。每 100 mL 血容量的快速扩张,门静脉压力就会增加 1 mmHg,这可能随后会引起门静脉侧支相关的出血^[28]。

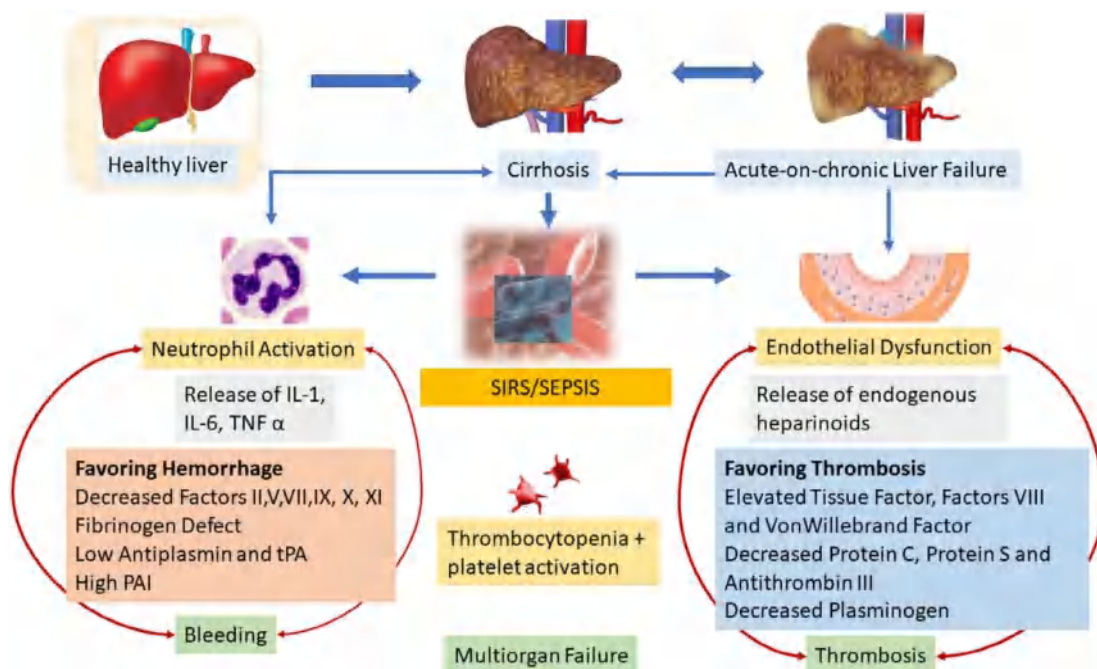


图 1. 肝硬化和 ACLF 中的动态凝血变化

表 1. VE 检测在肝硬化、ALF 和 ACLF 中的作用

作者 (年)	病人数目	临床情况	调查结果	具体凝血指标	备注
肝硬化					
Papatheodoridis et al. (1999) ²²	肝硬化: n = 84 30 名受试者患有脓毒症	肝硬化	所有的 TEG 参数都随着败血症的发生而恶化, 并随着病情的缓解而恢复	成功治疗感染通常在 5 天内将止血参数恢复到感染前水平	凝血与脓毒症的关系
Lloyd-Donald et al. (2017) ²³	肝硬化: n=74	急性肝硬化患者	反应时间越长 ($p < 0.01$), 血栓形成延迟, 动力学时间越长 ($p < 0.01$), α 角更为锐利 (65 度对 72.2 度; $p < 0.01$) 和更长的动作 ($p < 0.01$)	未完成	肝硬化的 AD 使 TEG 低凝
Bedreli et al. (2016) ⁹	肝硬化: n = 37	肝硬化	微创手术前 ROTEM 引导输血	基于 VE 试验的输血方案	补充凝血因子 (PCCs、FFP 和纤维蛋白原)
LT					
Fayed et al. (2015) ²⁴	n=100	LT 期间失代偿性肝硬化	POC 试验 ROTEM	基于血栓弹性测定的回归方程占 PRBC 的 63%, 占 FFP、61% 的冷沉淀和 44% 的血小板输注要求	POC 具有预测输血的能力
De Pietri et al. (2016) ¹⁹	n=261	肝移植期间肝硬化	更大的凝块强度与 MELD 评分 < 20 、丙型肝炎病毒和胆汁淤积相关的肝硬化患者有关		
ALF/ALI					
Agarwal et al. (2012) ⁵	急性肝功能衰竭患者: n = 20	急性肝功能衰竭患者	血浆 FVIII 水平显著升高以及 vWF 和微粒	TEG 追踪结果与低凝状态一致状态为 20%, 正常为 45%, 以及 35% 为高凝状态	患者凝血障碍与阿尔夫的关系很复杂
Stravitz et al. (2012) ²⁰	n = 51	急性肝功能衰竭患者	显著降低促凝 FV 和 FVII 水平	尽管平均 INR 为 3.4 ± 1.7 (范围为 1.5-9.6), 但平均 TEG 参数是正常的, ALF 患者的 MA 比 ALI 高, 并且与静脉氨浓度直接相关	在 32 名 (63%) 患者中, 独立的 5 个 TEG 参数显示正常, MA 值偏低的患者中, $PLTs < 126 \times 10^9/L$
ACLF					
Blasi et al. (2018) ⁷	ACLF: n = 36 失代偿性肝硬化: n = 24	ACLF 等级一: 13 等级二: 13 等级三: 10	与伴有 AD 的肝硬化相比, 更多的低凝特征	延长初始纤维蛋白形成时间和凝块形成时间, 并降低最大凝块硬度和 α 角值	肝硬化和 ACLF 的 VE 检测
Fisher et al. (2018) ⁸	稳定期肝硬化: n = 8 失代偿性肝硬化: n = 44 ACLF: n = 17	ACLF 受试者 等级一: 2 等级二: 9 等级三: 6	与健康对照组相比, ACLF 中的凝血酶生成峰值和速度也显著降低	ACLF 中 vWF 增加, ADAMTS-13 降低	报告 ACLF 中的凝血酶生成样本量小
Premkumar et al. (2019) ³	ACLF: n = 114 肝硬化: n = 25	随访	TEG 参数随 SIRS 和脓毒症而恶化	动态凝血变化预测败血症和死亡率	单个凝血因子的前瞻性数据与 28 天死亡率评估
Goyal et al. (2018) ²¹	ACLF: n = 68 肝硬化伴 AD: n = 53	ACLF	ACLF 患者 MA 和溶血减少	ACLF 患者的 TEG 参数基本正常。基本上是正常的, 除了 MA 降低	一次性评估, 无需使用 SIRS 评估变化败血症

缩写: ACLF, 急性对慢性肝衰竭; AD, 急性补偿; ADAMTS-13, I 型血小板结合蛋白基序的解聚蛋白样金属蛋白酶 13; ALF 急性肝衰竭; ALI, 急性肝损伤; AT, 抗凝血酶: F、因子; FFP, 新鲜冷冻血浆; INR, 国际标准化比率; MELD, 末期肝病模型; PCCs, 凝血酶原复合物浓缩物; MA, 最大振幅; POC, 护理点; PT, 凝血酶原时间; ROTEM: 旋转血栓弹力图; SIRS, 全身炎症反应综合征; TEG, 血栓弹力图; 血栓弹性成像; VWF, 血管性血友病因子

表 2. 手术期间出血风险分类

高风险程序	中间风险程序	低风险程序
腹内/骨科/心脏外科	侵入性内镜检查（胆道括约肌切开术，内镜检查） 超声引导活检（膀胱胃造口术）	穿刺术
颅内导管插入	TIPS	胸腔穿刺术
侵入性内镜检查（息肉切除术）	腰椎穿刺	拔牙
内镜黏膜下切除术	经动脉化疗栓塞或经皮局部区域栓塞 肝细胞癌的治疗	内窥镜检查（例如，诊断、静脉曲张结扎术）
	肝外器官和病变的经皮活检	心导管插入术
	经颈静脉肝活检	中线布置 肝静脉压力梯度测量

缩写：TIPS，经颈静脉肝内门体分流术。

凝血酶原复合物浓缩物（PCCs）和重组 FVIIa（rFVIIa）是针对特定情况设计的。冷沉淀是一种有吸引力的选择，它是一种含有 vWF、纤维蛋白原和纤维蛋白的小容量血制品，无需交叉匹配。

PCCs 包含三种成分（II、IX、X）和四种成分（II、IX、X、VII）两种制品。这些制品有附加因子（蛋白 C、蛋白 S、抗凝血酶 [AT] III），有或没有肝素。PCCs 对接受维生素 K 拮抗剂（VKA）治疗的患者的使用已标准化，其剂量根据体重、INR 和 FIX 含量确定。rFVIIa 已被研究用于急性静脉曲张出血；然而，没有证明其有利于降低死亡率^[29]（表 3）。血小板生成素受体激动剂（eltrombopag）在 10 ~ 20 天疗程后可不同程度地增加 PLTs，但存在 PVT 风险^[30]。据报告，两种新同系物马来酸阿凡泊帕（avatrombopag）和鲁索曲波帕（lusutrombopag）没有这种并发症，因此具有临床意义^[31,32]。

粘弹性试验在肝病中的循证作用

整体粘弹性（VE）检测可提供更具生理学意义的凝血评估，应考虑用于指导 LT 和其他大型手术的输血需求。其在 ACLF 病患者或重症监护环境中的应用需要更多数据。包括 TEG、ROTEM 和 Sonoclot 在内的 VE 检测提供了一种评估促凝血和抗凝血途径活性、纤溶亢进和血凝块过度溶解的方法^[3,33]。这些检测的一个主要问题是，它们是体外检测，无法评估内皮、组织因子和门静脉压力和流量的体内止血环境。血凝

块形成评估可在 10 ~ 20 分钟内完成；然而，评估血凝块的溶解需要 30 ~ 60 分钟^[34]。在一项随机对照试验和几项回顾性研究中描述了 LT 的 VE 检测，在此基础上，主要指南推荐了 VE 检测指导的输血算法。

肝病患者的凝状态评估

肝硬化患者静脉曲张栓塞的风险增加（0.5% ~ 2%）^[36]。据报告，PVT 发生率每年约为 8%，1 年发病率和死亡率受预防性抗凝的影响^[37]。在没有其他出血风险因素的情况下，抗凝治疗对门静脉和肠系膜血栓形成较广泛的患者最有效。低分子肝素（LMWH）似乎不会增加静脉曲张出血的风险，可能是最安全的选择^[38]。在接受血小板生成素受体激动剂治疗的非肝硬化患者中，2% ~ 5% 发生血栓栓塞事件，而肝硬化患者的风险显然更高。

肝病的常见临床场景

在肝硬化患者中，由胃病、血管扩张和结肠病变引起的急性静脉曲张出血和门静脉高血压性出血通常具有挑战性^[11]。临床医生遇到的另一种情况是在侵入性手术之前对凝血功能缺陷进行风险评估和预防性纠正^[19]。相反，肝硬化患者和肝衰竭患者可能在一个部位出血，在另一个部位形成血栓。这种情况的一个例子是一位急性 PVT 患者，血栓延伸至肠系膜上静脉，造成肠系膜缺血，同时伴有高位食道静脉曲张。表 3 和表 4 显示了这些临床情况以及处理这种情况的临床策略。

表 3. 肝硬化和肝衰竭患者凝血相关的临床情景

临床场景	管理层	诊断用凝血试验与管理	治疗策略	困难
急性静脉曲张出血	通过静脉曲张结扎及时进行内镜治疗、硬化疗法、胶水注射等。	标准现金：印度卢比	将所有患者的血红蛋白目标维持在 ~ 7 g/dL 心脏病患者中的患者和 8 g/dL 病	未能控制粘膜损伤引起的出血 高血糖导致出血和早期再出血 压力
	根据需要进行复苏，但不增加门静脉压力 压力	PLT	血小板输注目标至少为 $56 \times 10^9/L$	提示的作用
		纤维蛋白原水平	纤维蛋白原水平 > 100 mg/dL	自膨胀金属支架的作用是实用的
		全球测试：TEG和ROTEM是未验证		
介入性操作	风险效益比和中心的能力应确定控制出血	INR和PLT不是一个衡量标准 凝血风险	在高风险程序中，需要 $50-60 \times 10^9/L$ 的 PLT 维持	以 $20 \sim 40$ mL/kg 的规定剂量使用 FFP 不太可能纠正印度卢比，并可能导致交易量增加超载
		全球测试：TEG和ROTEM是未验证	在高风险程序中，PLT 为 $100 \times 10^9/L$ 就是要成为目标	
LT	输血的要求是根据具有较低中心位置的程序阶段 肝移植期间维持静脉压解剖。	全球测试：TEG和ROTEM是经验证可引导血液成分治疗	基于 TEG 的血小板校正算法以及 FFP 形式的凝血因子和冷沉淀	验证了基于 POC 的校正方法
		继发性纤溶的评估是必要的		
PVT	抗凝作用以耶德尔等级表示 ≥ 2 尤其是计划进行 LT 的患者。	治疗性全身抗凝 低分子肝素或磺达肝素钠	高 INR 并不表示自动抗凝剂州，病人仍然需要抗凝	海绵状血管瘤患者受益的可能性较小
	在急性 PVT 和 SMVT 中，导管介入的溶栓可以指示。	使用口服抗凝剂包括 VKA 和 DOAC		关于初级预防的数据相互矛盾 PVT 的应用
深静脉血栓形成	对所有住院患者的预防措施根据风险评分，患有肝硬化。	应使用低分子肝素进行预防还是磺达肝素钠	静脉曲张根除是必要的	肝素诱导的血小板减少症及其临床表现 发生新的临床明显出血 远程站点具有挑战性
		应使用治疗性抗凝剂 服用口服抗凝剂	抗凝治疗至少考虑 6 个月 如果是多次发作，则终身监禁	
全身血栓栓塞	抗凝治疗可预防进一步的并发症栓塞。	INR 和 DIC 检查对于引导疗法	纤溶标志物和 DIC 的作用	
	静脉曲张状态的评估和出血的可能性 静脉曲张出血需要称重。	测量的 $2 \sim 3$ 倍 ULN 的 APTT 目标需要 $4 \sim 6$ 小时	可能需要使用 VKAs 或 DOACs 进行口服抗凝用于二级预防	
ALF	即使 INR 增加，患者也不倾向于因“再平衡凝固”而出血	INR 的预防性矫正中不建议使用无明显临床症状流血	全球凝血测试，如 TEG，通常显示促凝状态	颅内压的有创监测是非常重要的 很少执行，可能需要纠正无出血时的 INR 值 RFVIA ($40 \mu\text{g/kg}$) 在监护仪放置中的作用

表 3. 肝硬化和肝衰竭患者凝血相关的临床情景（续）

临床场景	管理层	诊断用凝血试验与管理	治疗策略	困难
ACLF	患者除出现凝血功能衰竭外，还出现凝血功能衰竭门静脉高压症与肾损害功能障碍。	INR > 1.5是定义的一部分 ACLF的功能	应校正INR、PLT和纤维蛋白原水平 在临床出血中，目标与肝硬化	全球测试，如TEG和ROTEM，可能会有些用于治疗临床出血，但需要进一步验证吗
	如果术后黏膜出血 穿刺部位或伤口，纤维蛋白溶解过度应予以考虑。			

缩写：ACLF，急性或慢性肝衰竭；ALF：急性肝衰竭；aPTT 活化部分凝血活酶时间；DIC 弥散性血管内凝血；DOACs 直接口服抗凝剂；FFP 新鲜冰冻血浆；Hb 血红蛋白；INR 国际标准化比率；LMWH 低分子肝素；POC，护理点；PVT 门静脉血栓形成；rF 重组因子；ROTEM，旋转血栓弹性测定法；SCT 标准凝血试验；SMVT 肠系膜上静脉血栓形成；TEG 血栓弹性成像；TIPS 经颈静脉肝内门体分流术；ULN，正常值的上限

表 4. 肝病出血或血栓形成的治疗药物

治疗剂	剂量和途径管理	作用机理	优势	缺点	备注
止血剂					
FFP	15 ~ 30 mL/kg 静脉注射	凝血因子不足的部分矫正	具有成本效益，可在所有血库中作为分馏全血的产品使用	容量过载	至少需要10 mL/kg 才能有效地提高血浆蛋白值
冷沉淀	10 ~ 20 mL血浆 静脉注射	FVIII、FXIII、纤维蛋白原、纤维连接蛋白和vWF更换	与 FFP 相同，为 DIC 患者提供大剂量纤维蛋白原。不需要交叉匹配。	输血不良反应	体积小，性价比高
单供体单采血小板	剂量为8000的血小板 12000 个血小板/第四单元	提高血小板数量和数量功能	小体积	输血不良反应及输血相关的急性肺损伤	不推荐在肝硬化患者中使用随机供体血小板单位
PCCs	常用剂量是每公斤体重静脉注射 25 ~ 30 个单位的 FIX	三种因子（II、IX、X）和四种因子（II、IX、X，加上FVII）产物	浓缩体积	昂贵	未广泛提供
		蛋白C和蛋白S	已用于肝硬化，效果好	血栓形成风险	
rFVIIa	40 ~ 90 µg/kg 静脉注射	FVII作为凝血的驱动因素	浓缩体积	昂贵 血栓形成风险：脑血管疾病与心肌梗死 血栓形成的DIC风险：脑血管和心肌梗死与DIC	用于急性静脉曲张出血，未证明对降低死亡率有帮助
血小板生成素激动剂					
艾曲波帕	每天一次服用 25 ~ 75 mg，每次 10 ~ 20 天	增加 PLT	昂贵 效果短暂	PVT 的风险	较新的同类，阿凡泊帕和芦曲泊帕，可能会造成较低的发展PVT的风险

表 4. 肝病出血或血栓形成的治疗药物 (续)

治疗剂	剂量和途径管理	作用机理	优势	缺点	备注
抗纤维蛋白溶解剂					
氨甲环酸	每 6 小时静脉注射 500 mg 或口服	破坏纤溶酶原/纤溶酶与纤维蛋白的相互作用, 防止凝块溶解	相对便宜 局部有效	如果用于尿血症, 疑似有血栓或尿凝块形成的风险	纤溶试验仍不清楚
EACA	初始: 静脉注射 4 ~ 5 g/第一小时内口服; 维持: 口服/每 4 ~ 8 小时静脉注射 1 ~ 4 g	通过抑制纤溶酶原的抑制纤维蛋白溶解结合的血纤维蛋白和转化为纤溶酶, 这将导致纤维蛋白溶解	局部有效		尚未确定对伴有纤维蛋白溶解的肝硬化患者的疗效
肝病抗凝治疗					
普通的肝素	静脉或皮下注射	灭活 FXa 和凝血酶	未在肝硬化中得到很好的研究, 但常用	需要经常监测 aPTT	逆转剂在肾病中可用且安全
低分子肝素 (依诺肝素, 达特肝素)	皮下注入	灭活 FXa 和凝血酶	不需要监测	广泛用于肝硬化, 但价格昂贵且可能发生肝素诱导的血小板减少症	逆转剂不可用
维生素 K 拮抗剂	口服	抑制维生素K依赖性 FII, FVII, FIX 和 FX	性价比高的 INR 是标准监测	剂量要求各不相同	剂量变量不明确 饮食限制 CYP-P450 相互作用
DOACs	po	药物对凝血酶的直接抑制作用 比如达比加群	口服药物	在 PVT 中的作用	肝硬化监测和给药方案需要验证
FXa 抑制剂	皮下注射 (例如注射磺达肝素每天 7.5 mg) 或口服 (例如每天口服利伐沙班 10 mg)	FXa 的直接抑制作用	口服或皮下注射管理	肝素可能给诱导血小板减少症	肝硬化监测和给药方案需要验证

缩写: APTT, 活化部分凝血活酶时间; CYP P450, 细胞色素 P450; DIC, 弥散性血管内凝血; EACA, ε-氨基己酸; F 因子; FFP: 新鲜冷冻血浆; INR, 国际标准化比率; IV, 静脉注射; LMWH, 使用低分子肝素; PCCs 凝血酶原复合物浓缩物; PVT: 门静脉血栓形成; rF 重组因子; SQ, 皮下; TRALI: 输血相关性急性肺损伤; VWF, 血管性血友病因子

脓毒症和败血症的动态凝血状况

大多数凝血酶也是炎症级联反应的组成部分。基于细胞的模型表明, 凝血也是全身炎症的一个方面。血小板与受损内皮释放的炎症细胞因子相互作用, 触发中性粒细胞和巨噬细胞黏附, 激活炎症。因此, 肝硬化或 ACLF 病伴 SIRS 或脓毒症患者必然存在凝血功能缺陷, 表现为抗凝、促凝或混合型。凝血特征的变化是动态的, 一旦脓毒症消退, 整体凝血功能缺陷即消退。新发脓毒症会出现凝血功能缺陷的复发, 如血小板功能障碍, 或出现新功能缺陷, 如纤维蛋白溶解。先前的研究已

描述了肝硬化时凝血 FV、FVII、FIX、FX、FXI 和凝血酶原减少以及 FVIII 活性增加^[3,7-9]。受脓毒症影响的级联反应的另外两种不同药剂是组织纤溶酶原激活物 (tPA) 和纤溶酶原激活物抑制剂 (PAI)。在肝衰竭中, 在肝衰竭中, 由于内皮细胞的激活和肝脏清除的减少, tPA 会升高, 纤溶阻断剂 PAI 的水平也升高, 但程度低于 tPA^[12]。低纤维蛋白原与失代偿期肝硬化患者死亡率相关, 纤维蛋白原每降低 1 g/L (100 mg/dL) 就增加 29% 相关^[39]。低纤维蛋白原血症易增加预防性内镜下静脉曲张结扎术后出血的风险^[40]。与对照组相比, 纤维蛋白原异常血症 (即纤维蛋白原分子改变) 可能导致已形成的血凝

块的渗透性降低，甚至可能赋予高凝血特征，造成门静脉或深静脉血栓等情况。

肝硬化患者败血症的发生会改变凝血因子和细胞元素，包括内皮细胞、巨噬细胞和淋巴细胞。内毒素通过增加前列环素和一氧化氮的产生来抑制 PF^[12]。SIRS 和败血症会触发内源性类肝素的释放，或由小内皮/肥大细胞衍生的糖胺聚糖引起的肝素样效应，可在肝素酶处理的 VE 分析中检测到。一项研究证明了静脉曲张出血患者体内存在硫酸乙酰肝素样分子^[42]。Senzolo 等人的研究^[33]表明，这些糖胺聚糖会影响肝硬化和细菌感染患者的止血，这一点可通过低凝的血栓弹力图（TEG）看出。这可以通过使用肝素酶处理的 TEG 来纠正。细菌性败血症易使患者发生新的出血事件，并导致难以控制的出血或内镜治疗失败^[11]。内毒素还会激活凝血级联反应，导致弥漫性血管内凝血（DIC）。经过适当治疗后，凝血状况得到缓解，内源性肝素被清除，这强调了凝血级联和炎症途径的互补关系。

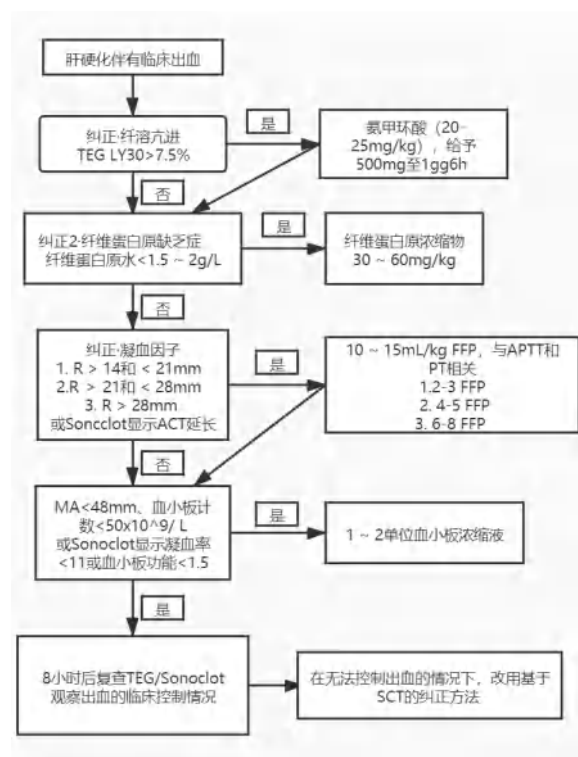


图 2. 使用全局凝固测试的凝固校正算法

肝病的实验室检测

SCTs, 如 INR 和 PT, 是由肝脏合成的凝血 FI、FII、FV、FVII 和 FX 决定的。未检测抗凝系统（蛋白 C 和蛋白 S），这可能导致 ACLF 中尽管 INR 增加，但仍有高凝状态。有效的凝血酶生成潜能已被证明在肝硬化、肝硬化的 AD，甚至无并发症的 ACLF 中是正常的，因为 FVIII 和蛋白 C 的水平较高^[3,7-9]。VE 检测提供了凝血的生理模拟；然而，它们的使用只在 LT 的情况下被验证。新的研究表明，在肝硬化、ALF、肝硬化 AD 和 ACLF 的情况下，可以使用 TEG、ROTEM 和 Sonoclot 等全局凝血检测；因此，VE 检测在新的止血复苏指南中被提及，但在推荐为标准护理之前，还需要进行更多的验证^[3,5-9,25]。图 2 显示了使用 VE 检测和 SCTs 确定凝血纠正目标的临床决策算法。

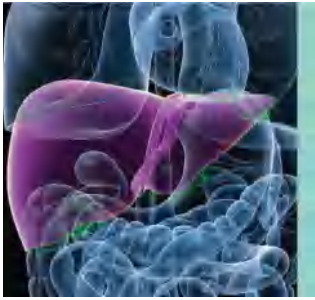
全血 TEG 的关键参数包括反应时间（R 时间），它反映了凝血因子的功能；血凝块形成时间（K）及 α 角（ α ），反映了血块形成的速度，并间接表明纤维蛋白原的水平；最大振幅（MA），是血小板活性的指标；最后是血凝块溶解的测量。凝血酶生成试验提供了在触发剂（如磷脂）存在时的凝血酶形成速率，磷脂是一种指示肝硬化或肝衰竭中凝血环境的保存的组织因子。

总结和未来方向

鉴于肝硬化和肝衰竭中基于细胞的止血模型的新临床证据，传统检测和治疗凝血功能缺陷的教条式做法正在受到挑战。全血凝血检测的使用为血液成分治疗的实际应用提供了更可信的数据。认识到纤维蛋白溶解在出血中的作用以及有效使用抗纤维蛋白溶解剂控制粘膜出血在临床实践中很有意义，可减少成分输血的需求。使用 INR 指导输血策略的隐患已被充分认识。在肝硬化和肝衰竭的情况下的高凝状态通常无法诊断。需要进行前瞻性研究，检查当前风险模型在肝病患者的效用，以提高对静脉血栓栓塞症的发病率和自然史的认识。

通讯

Shiv Kumar Sarin, M.D., D.M., Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, D1 Vasant Kunj, New Delhi 110070, India. E-mail: sksarin@ilbs.in.



Current Concepts in Coagulation Profile in Cirrhosis and Acute-on-Chronic Liver Failure

Madhumita Premkumar, M.D., D.M., ^{ID} and Shiv Kumar Sarin, M.D., D.M.

BACKGROUND

Patients with cirrhosis have profoundly altered hemodynamics and hemostatic pathways with procoagulant and anticoagulant mechanisms, resulting in a tenuous “re-balanced” state in the setting of portal hypertension. This balance could be tipped toward either a procoagulant or anticoagulant phenotype by superimposed conditions.¹

Specific coagulation factor (F) V (FV), FVII, FIX, FX, FXI, prothrombin, protein C, and protein S are reduced with concomitant increased FVIII and von Willebrand factor

(vWF) activity in cirrhosis.² Thrombocytopenia, increased nitric oxide, and prostacyclin inhibit platelet function (PF), and higher vWF and FVIII activity support platelet aggregation.³ Thrombocytopenia is the result of splenic sequestration in portal hypertension, decreased hepatic thrombopoietin synthesis, and immune-mediated platelet destruction due to glycoprotein IIb/IIIa platelet surface antigen-antibody interaction triggered by inflammation or sepsis.⁴ Patients with acute liver failure (ALF) have a markedly prolonged international normalized ratio (INR) but preserved thrombin generation potential, and they

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; ACT, activated clotting time; AD, acute decompensation; ALF, acute liver failure; ALI, acute liver failure; aPTT, activated partial thromboplastin time; AT, antithrombin; CR, clot rate; CYP P450, cytochrome P450; DIC, disseminated intravascular coagulation; DOAC, direct oral anticoagulant; EACA, ϵ -aminocaproic acid; F, factor; FFP, fresh frozen plasma; IL, interleukin; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; LMWH, low-molecular-weight heparin; LT, liver transplantation; Lysis30, lysis index after 30 minutes; MA, maximum amplitude; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PAI, plasminogen activator inhibitor; PC, platelet concentrate; PF, platelet function; PLT, platelet count; POC, point of care; PPC, prothrombin complex concentrate; PRBC, packed red blood cells; PT, prothrombin time; PVT, portal vein thrombosis; rF, recombinant factor; ROTEM, rotational thromboelastometry; SCT, standard coagulation test; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; SMVT, superior mesenteric vein thrombosis; SQ, subcutaneous; TEG, thromboelastography; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; TNF, tumor necrosis factor; tPA, tissue plasminogen activator; TRALI, transfusion-related acute lung injury; ULN, upper limit of normal; VE, viscoelastic; VKA, vitamin K antagonist; vWF, von Willebrand factor.

From the Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, New Delhi, India.

Potential conflict of interest: Nothing to report.

Received December 24, 2019; accepted April 22, 2020.

View this article online at wileyonlinelibrary.com

© 2020 by the American Association for the Study of Liver Diseases

tend not to bleed. In cirrhosis, INR increases modestly with synthetic dysfunction and reflects short-term patient mortality, but not bleeding risk, during invasive procedures because of adequate thrombin generation potential.⁵ Acute-on-chronic liver failure (ACLF) is associated with organ failure, progressive clinical course, and high 28-day mortality.⁶ In ACLF, coagulation switches from a procoagulant to an anticoagulant phenotype with the onset of systemic inflammation and endothelial activation, which is compounded by sepsis.⁷⁻⁹ In these situations, critical scenarios, such as variceal bleeding, the need for invasive procedures, central line placement, venous thromboembolism, portal vein thrombosis (PVT), and secondary organ failure, often supervene. Standard coagulation tests (SCTs), such as prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), INR, and bleeding time, do not measure the risk for bleeding in liver disease.³ Hence inappropriate use of blood products to correct these parameters is often ineffective and leads to volume overload and transfusion-related acute lung injury (TRALI).^{10,11}

CELL-BASED MODEL OF HEMOSTASIS

The traditional chemical enzymatic pathways are now superseded by the cell-based model of hemostasis in which activated platelets are the primary effectors of clot initiation making a platelet plug. A crucial cellular element is endothelial injury, which is a driver for bleeding and thrombosis with activation of the inflammatory cascade. Primary hemostasis is mediated by platelets, whereas secondary hemostasis is characterized by formation of the fibrin mesh with plasma procoagulant proteins.⁴ Finally, when the vascular repair is complete, plasma anticoagulant proteins break down this fibrin mesh in a third process known as *fibrinolysis*. In cirrhosis, bleeding is often due to portal hypertension per se rather than being coagulopathy related, like hyperfibrinolysis. The cell-based model also explains why local hemostatic changes at the site of injury do not override the systemic hemostatic balance, and conventional tests of coagulation remain the same in a patient with liver disease with clinically apparent bleeding.^{1,2} The clinician's ability to detect the coagulation defect at the site of portal hypertensive bleeding, such as variceal or mucosal or vessel injury (e.g., after biopsy), remains elusive because conventional tests reveal the global rather than the local defect.¹²

PATHOPHYSIOLOGY OF COAGULATION DEFECTS IN CIRRHOSIS

Patients with compensated liver cirrhosis have a rebalanced coagulation profile. In patients with cirrhosis, bleeding (mostly variceal) is usually the consequence of portal hypertension (gastropathy/variceal bleeding) or due to vessel injury (biopsy site/paracentesis site) bleeding.³ This implied that an elevated INR is not a predictor of bleeding, nor is a therapeutic correction target in a bleeding patient.⁵ Progression of chronic liver failure is associated with derangement of coagulative balance, and the balance shifts from a procoagulant to anticoagulant phenotype. Platelet count (PLT) alone is an incomplete test of coagulation and indirectly correlates with the degree of portal hypertension, splenomegaly, and hepatic decompensation. However, studies have shown that a target PLT of $56 \times 10^9/L$ suffices to control variceal bleeding because of intact platelet-dependent thrombin generation in cirrhosis.^{13,14} A special scenario is liver transplantation (LT) in cirrhosis, where excess transfusion of platelet concentrate (PC), cryoprecipitate, or fresh frozen plasma (FFP) may contribute to the development of hepatic arterial or venous thrombosis.^{15,16}

PATHOPHYSIOLOGY OF COAGULATION IN ACLF

Recent studies have sparked interest in coagulation in ACLF.^{3,7-9,11} Fisher et al.⁸ showed lower thrombin generation in patients with ACLF compared with those with acute decompensation (AD). Bedreli et al.⁹ demonstrated that rotational thromboelastometry (ROTEM) may reduce substitution of coagulation factors in patients with ACLF. Blasi et al.⁷ described the ROTEM profile in ACLF as compared with cirrhosis. Finally, our group prospectively studied the dynamic global coagulation dysfunction in patients with ACLF in relation to the development of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and sepsis, and found that worsening coagulation failure often preceded the development of sepsis and mortality in these critically ill patients.^{3,17} Table 1 summarizes available studies on coagulation in cirrhosis and liver failure.^{3,5,7,8,18-24} Figure 1 shows our understanding of this dynamic model of coagulation in cirrhosis and ACLF.

RISK ASSESSMENT FOR PROCEDURES IN LIVER DISEASE

Preprocedure correction of SCTs is a double-edged sword. Assessment of baseline bleeding risk, limitations of

TABLE 1. ROLE OF VE TESTING IN CIRRHOSIS, ALF, AND ACLF

Author (Year)	No. of Patients	Clinical Condition	Findings	Specific Coagulation Parameters	Remarks
Cirrhosis					
Papatheodoridis et al. (1999) ²²	Cirrhosis: n = 84 30 subjects with sepsis	Cirrhosis	All TEG parameters worsened with sepsis and recovered with resolution	Successful treatment of infection usually restores hemostasis parameters to pre-infection levels in 5 days	Association of coagulation with sepsis
Lloyd-Donald et al. (2017) ²³	Cirrhosis: n = 74	Acutely ill patients with cirrhosis	Delayed clot formation with longer reaction time ($P < 0.01$), longer kinetic time ($P < 0.01$), more acute α angle (65 versus 72.2 degrees; $P < 0.01$), and longer ACT ($P < 0.01$)	Not done	AD of cirrhosis made the TEG hypocoagulable
Bedreli et al. (2016) ⁹	Liver cirrhosis: n = 37	Cirrhosis	ROTEM-guided transfusion before minimally invasive procedures	VE test-based blood transfusion protocols	Supplementation of coagulation factors (PCCs, FFP, and fibrinogen)
LT					
Fayed et al. (2015) ²⁴	n = 100	Decompensated cirrhosis during LT	POC test ROTEM	Thromboelastometry-based regression equation accounted for 63% of PRBC, 83% of FFP, 61% of cryoprecipitate, and 44% of platelet transfusion requirements	POCs have ability to predict transfusion requirements
De Pietri et al. (2016) ¹⁹	n = 261	Cirrhosis during LT	Greater clot strength was associated with a MELD score < 20 , hepatitis C virus, and cholestatic-related cirrhosis		
ALF/ALI					
Agarwal et al. (2012) ⁵	ALF: n = 20	ALF	Significant elevation in plasma levels of FVIII and on vWF and microparticles	TEG tracings were consistent with a hypocoagulable state in 20%, normal in 45%, and hypercoagulable in 35%	Coagulation disturbance in patients with ALF is complex
Stravitz et al. (2012) ²⁰	n = 51	ALF/ALI	Markedly decreased procoagulant FV and FVIII levels	Despite a mean INR of 3.4 ± 1.7 (range 1.5-9.6), mean TEG parameters were normal, and MA was higher in patients with ALF than ALI and correlated directly with venous ammonia concentrations	Five individual TEG parameters were normal in 32 patients (63%); low MA was confined to patients with PLTs $< 126 \times 10^9/L$
ACLF					
Blasi et al. (2018) ⁷	ACLF: n = 36 Decompensated cirrhosis: n = 24	ACLF Grade 1: 13 Grade 2: 13 Grade 3: 10	More hypocoagulable characteristics compared with cirrhosis with AD	Prolonged time to initial fibrin formation and clot formation time, and decreased maximum clot firmness and α angle values	VE testing in cirrhosis and ACLF
Fisher et al. (2018) ⁸	Stable cirrhosis: n = 8 Decompensated cirrhosis: n = 44 ACLF: n = 17	ACLF subjects Grade 1: 2 Grade 2: 9 Grade 3: 6 ACLF, followed up prospectively	Thrombin generation peak and velocity were also significantly lower in ACLF compared with healthy controls	Increased vWF and lower ADAMTS-13 in ACLF	Thrombin generation in ACLF reported Small sample size
Premkumar et al. (2019) ³	ACLF: n = 114 Cirrhosis: n = 25		TEG parameters worsened with SIRS and sepsis	Dynamic coagulation changes predicted sepsis and mortality	Prospective data on individual coagulation factors with 28-day mortality assessment
Goyal et al. (2018) ²¹	ACLF: n = 68 Cirrhosis with AD: n = 53	ACLF	Reduced MA and lysis in patients with ACLF	TEG parameters in patients with ACLF are essentially normal, with the exception of reduced MA	Single time assessment with no assessment of changes with SIRS and sepsis

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; AD, acute decompensation; ADAMTS-13, a disintegrin and metalloproteinase with a thrombospondin type 1 motif, member 13; ALF, acute liver failure; ALI, acute liver injury; AT, antithrombin; F, factor; FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalized ratio; MELD, Model for End-Stage Liver Disease; PCCs, prothrombin complex concentrates; MA, maximum amplitude; POC, point of care; PT, prothrombin time; ROTEM, rotational thromboelastometry; SIRS, systemic inflammatory response syndrome; TEG, thromboelastography; vWF, von Willebrand factor.

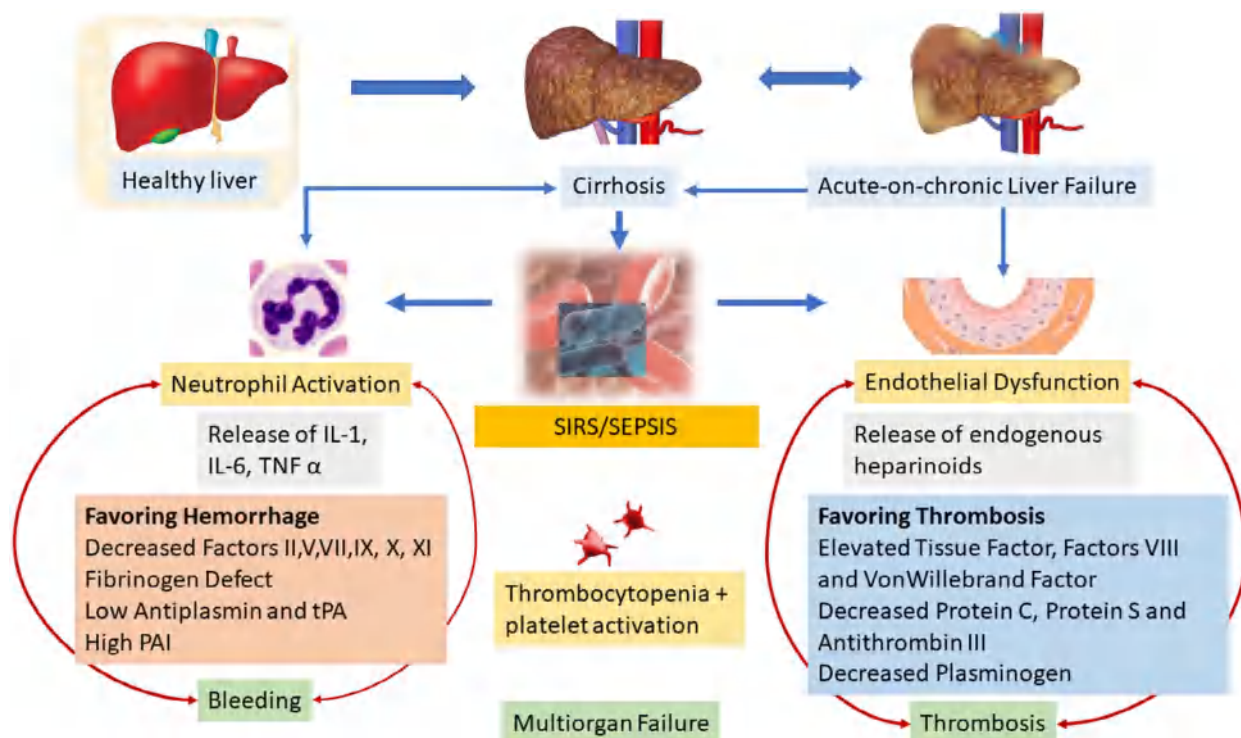


FIG 1 Dynamic coagulation profile changes in cirrhosis and ACLF.

TABLE 2. CLASSIFICATION OF RISK FOR BLEEDING DURING PROCEDURES

High-Risk Procedures	Intermediate-Risk Procedures	Lower-Risk Procedures
Intrabdominal/orthopedic/cardiac surgery	Invasive endoscopy (biliary sphincterotomy, endoscopic ultrasound-guided biopsies, cystogastrostomy)	Paracentesis
Intracranial catheter insertion	TIPS	Thoracentesis
Invasive endoscopy (polypectomy)	Lumbar puncture	Dental extraction
Endoscopic submucosal resection	Transarterial chemoembolization or percutaneous locoregional therapies for hepatocellular carcinoma	Endoscopy (e.g., diagnostic, variceal ligation)
	Percutaneous biopsy of extrahepatic organs and lesions	Cardiac catheterization
	Transjugular liver biopsy	Central line placement
		Hepatic venous pressure gradient measurement

Abbreviation: TIPS, transjugular intrahepatic porto-systemic shunt.

prediction by conventional tests, and the benefits of prophylactic correction are to be weighed (Table 2). Correction of the PT/INR may lead to paradoxical bleeding by increasing blood flow in the collateral beds.²⁵ Standard doses of blood components, such as FFP, can only partially correct SCTs. Common dose ranges are from 15 to 30 mL/kg; however, these data have been extrapolated from critically ill patients with trauma and coagulopathy.^{26,27} Increased volumes of FFP infusion predispose to transfusion-associated circulatory overload and TRALI. For every 100-mL rapid expansion of blood volume, portal pressure increases

by 1 mm Hg, which can subsequently cause portal collateral-related bleeding.²⁸

Prothrombin complex concentrates (PCCs) and recombinant FVIIa (rFVIIa) have been designed for specific situations. The use of cryoprecipitate, a small-volume product having vWF, fibrinogen, and fibronectin without need for cross-matching, is an attractive option.

PCCs are available as three-factor (II, IX, X) and four-factor (II, IX, X, with the addition of VII) products. These products have additional factors (protein C, protein S,

antithrombin [AT] III) with or without heparin. The use of PCCs has been standardized only for vitamin K antagonist (VKA)-treated patients, and the dose is based on body weight, INR, and FIX content. rFVIIa has been studied in acute variceal bleeding; however, no mortality benefit was demonstrated²⁹ (Table 3). The thrombopoietin receptor agonist eltrombopag can increase PLTs to a variable degree after a 10- to 20-day course but bears a risk for PVT.³⁰ Two new congeners, avatrombopag and lusutrombopag, are reportedly bereft of this complication, making them of clinical interest.^{31,32}

EVIDENCE-BASED ROLE OF VISCOELASTIC TESTING IN LIVER DISEASE

Global viscoelastic (VE) tests provide a more physiological assessment of coagulation and should be considered to guide blood transfusion requirements in LT and other major surgeries. Its application in patients with ACLF or in a critical care setting requires more data. VE tests, which include TEG, ROTEM, and Sonoclot, offer a means of assessing the activity of procoagulant and anticoagulant pathways, hyperfibrinolysis, and excessive clot lysis.^{3,33} A major fallacy in the interpretation of these tests is that they are *in vitro* assays and cannot assess the *in vivo* hemostatic milieu of the endothelium, tissue factor, and portal pressure and flow. Assessment of clot formation can be performed in 10 to 20 minutes; however, assessment of clot lysis takes 30 to 60 minutes.³⁴ VE testing in LT has been described in one randomized controlled trial and several retrospective studies on the basis for which VE test guided transfusion algorithms are recommended by major guidelines.³⁵

HYPERCOAGULABILITY ASSESSMENT IN LIVER DISEASE

Patients with cirrhosis are at an increased risk (0.5%-2%) for venous thromboembolism.³⁶ Rates of PVT have been reported as approximately 8% per year, with morbidity and mortality at 1 year impacted by prophylactic anticoagulation.³⁷ Anticoagulation demonstrates the most utility in patients with more extensive portal vein and mesenteric thrombosis in the absence of other risk factors for bleeding. Low-molecular-weight heparin (LMWH) does not appear to increase risk for variceal bleeding and is likely the safest choice.³⁸ Thromboembolic events occur in 2% to 5% of patients without cirrhosis who receive thrombopoietin receptor agonists, and the risk is apparently higher in patients with cirrhosis.³¹

COMMON CLINICAL SCENARIOS IN LIVER DISEASE

Acute variceal bleeding and portal hypertensive bleeding from gastropathy, vascular ectasia, and colopathy are often challenging in patients with cirrhosis.¹¹ Another scenario encountered by the clinician is risk assessment and prophylactic correction of coagulation defects before an invasive procedure.¹⁹ Conversely, patients with cirrhosis and those with liver failure may have bleeding at one site and thrombosis at another. An example of this situation is a patient with acute PVT with extension of thrombus to the superior mesenteric vein causing mesenteric ischemia in the setting of high-grade esophageal varices. Tables 3 and 4 show these clinical scenarios and the clinical strategy to manage the condition.

DYNAMIC COAGULATION PROFILE IN SIRS AND SEPSIS

Most coagulation enzymes are also components of the inflammatory cascade. The cell-based model suggests that coagulation is one aspect of systemic inflammation. The interaction of platelets and inflammatory cytokines released from damaged endothelium triggers the adhesion of neutrophils and macrophages, and activation of inflammation. Hence patients with cirrhosis or ACLF with SIRS or sepsis are bound to have coagulation defects with an anticoagulant or procoagulant or mixed phenotype. The changes in the coagulation profile are dynamic, with resolution of global coagulation defects once sepsis resolves. Recurrence of a coagulation defect, such as platelet dysfunction, or occurrence of a new defect, such as fibrinolysis, is seen with new-onset sepsis. Prior studies have described reduced coagulation FV, FVII, FIX, FX, FXI, and prothrombin, and increased FVIII activity in cirrhosis.^{3,7-9} Two other divergent agents of the cascade affected by sepsis are tissue plasminogen activator (tPA) and plasminogen activator inhibitor (PAI). In liver failure, tPA is elevated because of endothelial activation and reduced hepatic clearance. Levels of PAI, a blocker of fibrinolysis, are also increased, but to a lesser extent than tPA.¹² Low fibrinogen is associated with a 29% increase in mortality for every 1-g/L (100-mg/dL) reduction in decompensated cirrhosis.³⁹ Hypofibrinogenemia predisposes to increased risk for bleeding after prophylactic endoscopic variceal band ligation.⁴⁰ Dysfibrinogenemia (i.e., an altered fibrinogen molecule) may cause decreased permeability of the formed clot compared with

TABLE 3. CLINICAL SCENARIOS RELATING TO COAGULATION IN CIRRHOSIS AND LIVER FAILURE

Clinical Scenario	Management	Coagulation Tests for Diagnosis and Management	Therapeutic Strategy	Pitfalls
Acute variceal bleeding	Timely endoscopic management by variceal ligation, sclerotherapy, glue injection, etc. Resuscitate as needed without increasing portal pressure.	SCT: INR PLT Fibrinogen level Global tests: TEG and ROTEM are not validated	Maintain hemoglobin target of ~7 g/dL in all patients and 8 g/dL in patients with cardiac disease Platelet transfusion target of at least $56 \times 10^9/L$ Fibrinogen level >100 mg/dL	Failure to control bleed caused by mucosal hemorrhage and early rebleeding due to high pressures Role of TIPS Role of self-expanding metal stents is of utility
Invasive procedures	Risk-to-benefit ratio and ability of the center to control bleeding should be ascertained.	INR and PLT are not a measure of coagulation risk	In high-risk procedures, PLTs of $50-60 \times 10^9/L$ are to be maintained	FFP use in the prescribed dosage of 20-40 mL/kg is unlikely to correct INR and may lead to volume overload
LT	Blood transfusion requirements are guided by the stage of the procedure with lower central venous pressures maintained during liver dissection.	Global tests: TEG and ROTEM are not validated Global tests: TEG and ROTEM are validated to guide blood component therapy	In very high-risk procedures, a PLI of $100 \times 10^9/L$ is to be targeted TEG-based correction algorithm for platelets and clotting factors in the form of FFP and cryoprecipitate	POC-based correction is validated
PVT	Anticoagulation is indicated in Yerdel grades ≥ 2 , especially in patients who are planned for LT.	Assessment of secondary fibrinolysis is essential Systemic anticoagulation with therapeutic LMWH or fondaparinux	High INR does not indicate an auto-anticoagulant state, and patients will still require anticoagulation	Patients with cavernomas are less likely to benefit
Deep vein thrombosis	In acute PVT and SMVT, catheter-mediated thrombolysis may be indicated. Consider prophylaxis in all in-hospital patients with cirrhosis as per risk scores.	Oral anticoagulants to be used include VKAs and DOACs Prophylaxis should be with LMWH or fondaparinux	Variceal eradication is necessary	Conflicting data are available on primary prophylaxis of PVT Heparin-induced thrombocytopenia and appearance of new-onset clinically evident bleeding at a remote site is challenging
Systemic thromboembolism	Anticoagulation is indicated to prevent further embolism. Assessment of variceal status and likelihood of variceal bleeding is to be weighed.	Therapeutic anticoagulation should be with oral anticoagulants INR and DIC workup is essential to guide therapy	Anticoagulation is considered for at least 6 months or lifelong in cases of multiple episodes Role of markers of fibrinolysis and DIC	
ALF	Even with increased INR, the patient tends not to bleed because of "rebalanced coagulation."	aPTT target of 2-3 times ULN measured q4-6 hours is needed Prophylactic correction of INR is NOT recommended in the absence of clinically evident bleeding	Oral anticoagulation using VKAs or DOACs may be used for secondary prophylaxis Global coagulation tests, such as TEG, often show a procoagulant state	Invasive monitoring of intracranial pressure is rarely performed, which may require correction of INR in the absence of bleeding
ACLF	Patients have coagulation failure in addition to portal hypertension and presence of renal dysfunction. If postprocedural bleeding occurs in mucosal sites or from puncture wounds, hyperfibrinolysis should be considered.	INR >1.5 is part of the definition of ACLF	INR, PLT, and fibrinogen levels are to be corrected in clinical bleeding with the same goals as cirrhosis	Role of rFVIIa (40 µg/kg) for monitor placement has been described Global tests, such as TEG and ROTEM, may have some use in managing clinical bleeding but need further validation

Abbreviations: ACLF, acute-on-chronic liver failure; ALF, acute liver failure; aPTT, activated partial thromboplastin time; DIC, disseminated intravascular coagulation; DOACs, direct oral anticoagulants; FFP, fresh frozen plasma; Hb, hemoglobin; INR, international normalized ratio; LMWH, low-molecular-weight heparin; POC, point of care; PVT, portal vein thrombosis; rF, recombinant factor; ROTEM, rotational thromboelastometry; SCT, standard coagulation test; SMVT, superior mesenteric vein thrombosis; TEG, thromboelastography; TIPS, transjugular intrahepatic portosystemic shunt; ULN, upper limit of normal.

TABLE 4. THERAPEUTIC AGENTS FOR BLEEDING OR THROMBOSIS IN LIVER DISEASE

Therapeutic Agent	Dose and Route of Administration	Mechanism of Action	Advantages	Disadvantages	Remarks
Agents for Hemostasis					
FFP	15-30 mL/kg IV	Partial correction of deficient coagulation factors	Cost-effective and available at all blood banks as a product of fractionating whole blood	Volume overload	At least 10 mL/kg is needed to effectively raise plasma protein value
Cryoprecipitate	10-20 mL plasma IV	FVIII, FXIII, fibrinogen, fibronectin, and vWF replacement	Same as FFP and provides large dose of fibrinogen in patients with DIC	Transfusion reactions	Low volume and cost-effective
Single-donor apheresis platelet unit	Platelets in a dose of 8000-12,000 cells/unit IV	Platelet boost to improve number and function	No cross-match needed	Transfusion reactions and TRALI	Use of random donor platelet units is not recommended in cirrhosis
PCCs	Typical dose is 25-30 units of FX per kg body weight IV	Three-factor (II, IX, X) and four-factor (II, IX, X, with the addition of FVII) products	Small volume	Expensive	Not widely available
rFVIIa	40-90 µg/kg IV	Also have proteins C and S	Concentrated volume	Risk for thrombosis	Use of random donor platelet units is not recommended in cirrhosis
		FVII as a driver of the coagulation cascade	Has been used in cirrhosis with good results	Expensive	Not widely available
			Concentrated volume	Risk for thrombosis: cerebrovascular and myocardial infarction and DIC	Used in acute variceal bleeding, but no mortality benefit was demonstrated
Thrombopoietin Agonists					
Eltrombopag	25-75 mg qd po × 10-20 days	Increases PLT	Expensive	Risk for PVT	Newer congeners, avatrombopag and lusutrombopag, may pose lower risk for development of PVT
			Short-lived effect		Tests of fibrinolysis are still unclear
Antifibrinolytic Agents					
Tranexamic acid	500 mg q6 hours IV or po	Disrupts the plasminogen/plasmin interaction with fibrin preventing lysis of clot	Relatively inexpensive	Doubtful risk for thrombosis or urinary clots if used in hematuria	Efficacy in cirrhosis with fibrinolysis is not yet established
EACA	Initial: 4-5 g IV/po during first hour Maintenance: 1-4 g po/IV q4-8 hours	Inhibits fibrinolysis through inhibition of plasminogen binding to fibrin and conversion to plasmin, which causes fibrinolysis	Effective topically		
Anticoagulation in Liver Disease					
Unfractionated heparin	IV or SQ injection	Inactivates FXa and thrombin	Not well studied in cirrhosis but commonly used	Needs frequent monitoring of aPTT	Reversal agent available and safe in renal disease
LMWH (enoxaparin, dalteparin)	SQ injection	Inactivates FXa and thrombin	Monitoring not needed	Extensively used in cirrhosis but expensive and possibility of heparin-induced thrombocytopenia	Reversal agent not available
VKA	po	Inhibits vitamin K-dependent FII, FVII, FIX, and FX	Cost-effective	Dosing requirement varies	Unclear dosing variables
DOACs	po	Direct thrombin inhibition by drugs such as dabigatran	INR is standard monitoring	Role in PVT	Dietary restrictions
FXa inhibitors	SQ injection (fondaparinux 7.5 mg qd) po (rivaroxaban 10 mg qd)	Direct inhibition of FXa	Oral drugs	Role in heparin-induced thrombocytopenia	CYP P450 interactions
			po or SQ administration		Monitoring and dosing protocols in cirrhosis need validation

Abbreviations: aPTT, activated partial thromboplastin time; CYP P450, cytochrome P450; DIC, disseminated intravascular coagulation; EACA, ε-aminocaproic acid; F, factor; FFP, fresh frozen plasma; INR, international normalized ratio; IV, intravenous; LMWH, low-molecular-weight heparin; PCCs, prothrombin complex concentrates; PVT, portal vein thrombosis; rF, recombinant factor; SQ, subcutaneous; TRALI, transfusion-related acute lung injury; VWF, von Willebrand factor.

controls and may even confer hypercoagulable features, causing scenarios such as portal vein or deep vein thromboses.⁴¹

The development of sepsis in patients with cirrhosis changes the coagulation factors and cellular elements, including endothelium, macrophages, and lymphocytes. Endotoxins inhibit PF by increased prostacyclin and nitric oxide production.¹² SIRS and sepsis trigger the release of endogenous heparinoids, or a heparin-like effect, caused by small endothelium/mast cell-derived glycosaminoglycans, which can be detected on heparinase-treated VE assays. One study demonstrated the presence of heparan sulphate-like molecules in patients with variceal bleeding.⁴² Senzolo et al.³³ showed that these glycosaminoglycans affect hemostasis in patients with cirrhosis and bacterial infection as seen by a hypocoagulable

native thromboelastography (TEG). This can be corrected by using heparinase-treated TEG. Bacterial sepsis predisposes patients to new bleeding events and results in difficult-to-control bleeds or endoscopic treatment failure.¹¹ Endotoxin also activates the clotting cascade and results in disseminated intravascular coagulation (DIC). After appropriate treatment, the coagulation profile resolves and endogenous heparinoids are cleared, emphasizing the complementary association of the coagulation cascade and the inflammatory pathways.¹⁷

LABORATORY TESTING IN LIVER DISEASE

SCTs, such as INR and PT, are determined by liver-synthesized coagulation FI, FII, FV, FVII, and FX. The anti-coagulation system (low protein C and protein S) is not tested, which may result in a hypercoagulable state despite

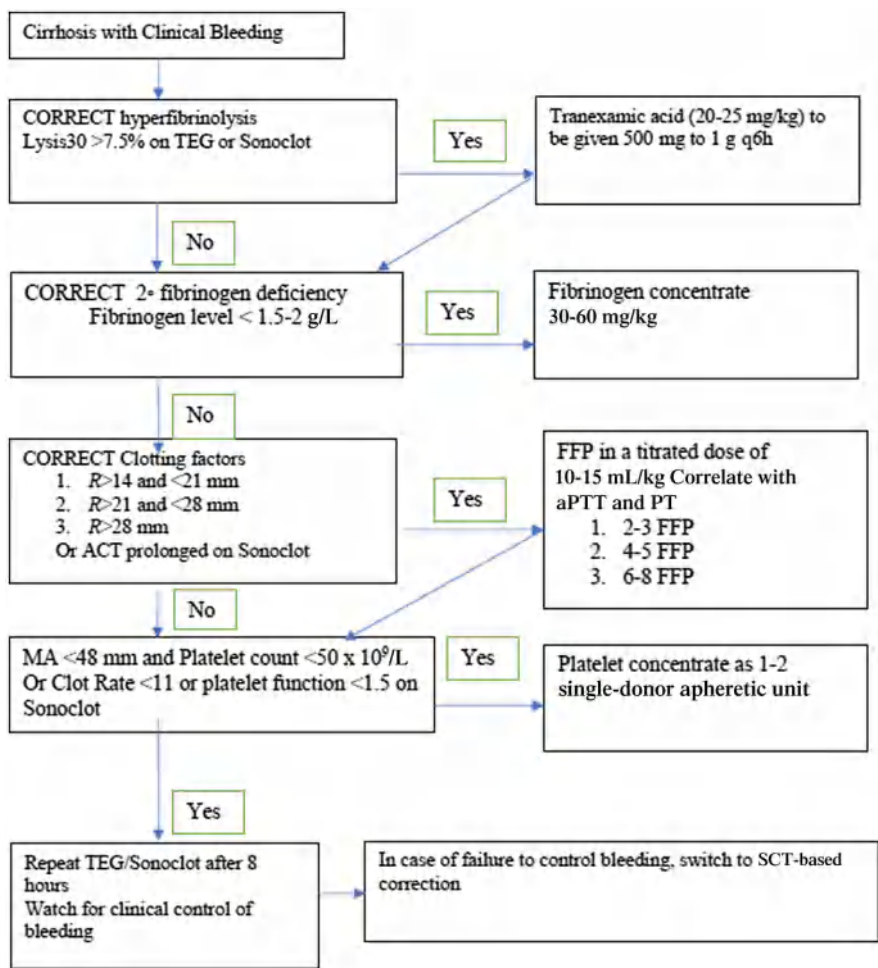


FIG 2 Coagulation correction algorithm using global coagulation tests.

increased INR in ACLF. Effective thrombin generation potential has been demonstrated to be normal in cirrhosis, AD of cirrhosis, and even uncomplicated ACLF because of higher levels of FVIII and low protein C.^{3,7-9} VE assays provide a physiological estimation of coagulation; however, their use has been validated only in the setting of LT. New research has demonstrated the use of global coagulation tests, such as TEG, ROTEM, and Sonoclot, in the setting of cirrhosis, ALF, AD of cirrhosis, and ACLF; thus, VE tests are finding mention in newer guidelines for hemostatic resuscitation, but more validation is needed before they can be recommended as standard of care.^{3,5-9,25} Table 4 shows the therapeutic targets and agents available for evidence-based management of bleeding or thromboses in liver disease. Figure 2 shows a clinical decision algorithm to determine coagulation correction targets using VE assays and SCTs.

Key elements of the whole blood TEG include the reaction time (R time), which reflects the quantity of available factors; clot formation time (K); alpha angle (α) reflecting the rate of clot formation and indirectly indicating fibrinogen levels; maximum amplitude (MA), which is an indicator of platelet activity; and finally, a measure of clot lysis.³ Thrombin generation assays provide the rate of thrombin formation in the presence of a triggering agent, such as phospholipid, a tissue factor that indicates a preserved coagulation milieu in cirrhosis or liver failure.¹³

SUMMARY AND FUTURE DIRECTIONS

The dogmatic practice of conventional testing and treatment of coagulation defects is being challenged in light of new clinical evidence of the cell-based hemostasis model in cirrhosis and liver failure. The use of global coagulation tests has provided more credible data for practical use of blood component therapy. Appreciation of the role of fibrinolysis in bleeding and effective use of antifibrinolytic agents to control mucosal bleeding are of interest in clinical practice, reducing the need for component transfusions. The pitfalls of the use of INR to guide transfusion strategies are well recognized. Hypercoagulable states in the setting of cirrhosis and liver failure are often undiagnosed. Prospective studies are needed to examine the utility of current risk models in patients with liver disease with a goal of improving knowledge of the incidence and natural history of venous thromboembolism.

CORRESPONDENCE

Shiv Kumar Sarin, M.D., D.M., Department of Hepatology, Institute of Liver and Biliary Sciences, D1 Vasant Kunj, New Delhi 110070, India.
E-mail: sksarin@ilbs.in

REFERENCES

- 1) Lisman T, Caldwell SH, Burroughs AK, et al.; Coagulation in Liver Disease Study Group. Hemostasis and thrombosis in patients with liver disease: the ups and downs. *J Hepatol* 2010;53:362-371.
- 2) Tripodi A, Primignani M, Mannucci PM, et al. Changing concepts of cirrhotic coagulopathy. *Am J Gastroenterol* 2017;112:274-281.
- 3) Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D, et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and sepsis in acute-on-chronic liver failure: an observational cohort study. *Liver Int* 2019;39:694-704.
- 4) Northup PG, Caldwell SH. Coagulation in liver disease: a guide for the clinician. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2013;11:1064-1074.
- 5) Agarwal B, Wright G, Gatt A, et al. Evaluation of coagulation abnormalities in acute liver failure. *J Hepatol* 2012;57:780-786.
- 6) Sarin SK, Choudhury A, Sharma MK, et al.; APASL ACLF Research Consortium (AARC) for APASL ACLF working Party. Acute-on-chronic liver failure: consensus recommendations of the Asian Pacific association for the study of the liver (APASL): an update [corrected]. *Hepatol Int* 2019;13:826-828. *Hepatol Int* 2019;13:353-390.
- 7) Blasi A, Calvo A, Prado V, et al. Coagulation failure in patients with acute-on-chronic liver failure (ACLF) and decompensated cirrhosis: beyond INR. *Hepatology* 2018;68:2325-2337.
- 8) Fisher C, Patel VC, Stoy SH, et al. Balanced haemostasis with both hypo- and hyper-coagulable features in critically ill patients with acute-on-chronic-liver failure. *J Crit Care*. 2018;43:54-60. doi:10.1016/j.jcrc.2017.07.053
- 9) Bedreli S, Sowa JP, Gerken G, et al. Management of acute-on-chronic liver failure: rotational thromboelastometry may reduce substitution of coagulation factors in liver cirrhosis. *Gut* 2016;65:357-358.
- 10) Case JJ, Khan N, Delrahim M, et al. Association of massive transfusion for resuscitation in gastrointestinal bleeding with transfusion-related acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2017;21:506-513.
- 11) Kumar M, Ahmad J, Maiwall R, et al. Thromboelastography-guided blood component use in patients with cirrhosis with nonvariceal bleeding: a randomized controlled trial. *Hepatology* 2020;71:235-246.
- 12) Tripodi A. Hemostasis abnormalities in cirrhosis. *Curr Opin Hematol* 2015;22:406-412.
- 13) Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, et al. Thrombin generation in patients with cirrhosis: the role of platelets. *Hepatology* 2006;44:440-445.
- 14) Tripodi A, Salerno F, Chantarangkul V, et al. Evidence of normal thrombin generation in cirrhosis despite abnormal conventional coagulation tests. *Hepatology* 2005;41:553-558.

- 15) Silva MA, Jambulingam PS, Gunson BK, et al. Hepatic artery thrombosis following orthotopic liver transplantation: a 10-year experience from a single centre in the United Kingdom. *Liver Transpl* 2006;12:146-151.
- 16) Salami A, Qureshi W, Kuriakose P, et al. Frequency and predictors of venous thromboembolism in orthotopic liver transplant recipients: a single-center retrospective review. *Transplant Proc* 2013;45:315-319.
- 17) Premkumar M, Saxena P, Mirza P, et al. Heparin like effect increases the risk of mortality and bleeding in patients with severe alcoholic hepatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2020;18:486-495.
- 18) Fayed N, Mourad W, Yassen K, et al. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemother* 2015;42:99-108.
- 19) De Pietri L, Bianchini M, Montalti R, et al. Thrombelastography-guided blood product use before invasive procedures in cirrhosis with severe coagulopathy: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 2016;63:566-573.
- 20) Stravitz RT, Lisman T, Luketic VA, et al. Minimal effects of acute liver injury/acute liver failure on hemostasis as assessed by thromboelastography. *J Hepatol* 2012;56:129-136.
- 21) Goyal S, Jadaun S, Kedia S, et al. Thromboelastography parameters in patients with acute on chronic liver failure. *Ann Hepatol* 2018;17:1042-1051.
- 22) Papatheodoridis GV, Patch D, Webster GJ, et al. Infection and hemostasis in decompensated cirrhosis: a prospective study using thrombelastography. *Hepatology* 1999;29:1085-1090.
- 23) Lloyd-Donald P, Vasudevan A, Angus P, et al. Coagulation in acutely ill patients with severe chronic liver disease: insights from thromboelastography. *J Crit Care* 2017;38:215-224.
- 24) Fayed N, Mourad W, Yassen K, et al. Preoperative thromboelastometry as a predictor of transfusion requirements during adult living donor liver transplantation. *Transfus Med Hemother* 2015;42:99-108.
- 25) Intagliata NM, Argo CK, Stine JG, et al.; Faculty of the 7th International Coagulation in Liver Disease. Concepts and controversies in haemostasis and thrombosis associated with liver disease: Proceedings of the 7th International Coagulation in Liver Disease Conference. *Thromb Haemost* 2018;118:1491-1506.
- 26) Kozek-Langenecker SA, Afshari A, Albaladejo P, et al. Management of severe perioperative bleeding: guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *Eur J Anaesthesiol* 2013;30:270-382.
- 27) Stravitz RT. Algorithms for managing coagulation disorders in liver disease. *Hepatol Int* 2018;12:390-401.
- 28) Zimmon DS, Kessler RE. The portal pressure-blood volume relationship in cirrhosis. *Gut* 1974;15:99-101.
- 29) Kwon JO, MacLaren R. Comparison of fresh-frozen plasma, four-factor prothrombin complex concentrates, and recombinant factor VIIa to facilitate procedures in critically ill patients with coagulopathy from liver disease: A retrospective cohort study. *Pharmacotherapy* 2016;36:1047-1054.
- 30) Afdhal NH, Giannini EG, Tayyab G, et al.; ELEVATE Study Group. Eltrombopag before procedures in patients with cirrhosis and thrombocytopenia. *N Engl J Med* 2012;367:716-724.
- 31) Michelson AD, Smolensky Koganov E, Forde EE, et al. Avatrombopag increases platelet count but not platelet activation in patients with thrombocytopenia resulting from liver disease. *J Thromb Haemost* 2018;16:2515-2519.
- 32) Terrault NA, Hassanein T, Howell CD, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol* 2014;61:1253-1259.
- 33) Senzolo M, Coppell J, Cholangitas E, et al. The effects of glycosaminoglycans on coagulation: a thromboelastographic study. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2007;18:227-236.
- 34) Krzanicki D, Sugavanam A, Mallett S. Intraoperative hypercoagulability during liver transplantation as demonstrated by thromboelastography. *Liver Transpl* 2013;19:852-861.
- 35) Northup PG, Friedman LS, Kamath PS. AGA clinical practice update on surgical risk assessment and perioperative management in cirrhosis: expert review. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2019;17:595-606.
- 36) Gulley D, Teal E, Suvannasankha A, et al. Deep vein thrombosis and pulmonary embolism in cirrhosis patients. *Dig Dis Sci* 2008;53:3012-3017.
- 37) Faccia M, Ainora ME, Ponziani FR, et al. Portal vein thrombosis in cirrhosis: why a well-known complication is still matter of debate. *World J Gastroenterol* 2019;25:4437-4451.
- 38) Villa E, Cammà C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology* 2012;143:1253-1260.e1-e4.
- 39) Desborough MJ, Kahan BC, Stanworth SJ, et al. Fibrinogen as an independent predictor of mortality in decompensated cirrhosis and bleeding. *Hepatology* 2017;65:1079-1080.
- 40) Giannini EG, Giambruno E, Brunacci M, et al. Low fibrinogen levels are associated with bleeding after varices ligation in thrombocytopenic cirrhotic patients. *Ann Hepatol* 2018;17:830-835.
- 41) Hugenholtz GC, Macrae F, Adelmeijer J, et al. Procoagulant changes in fibrin clot structure in patients with cirrhosis are associated with oxidative modifications of fibrinogen. *J Thromb Haemost* 2016;14:1054-1066.
- 42) Montalto P, Vlachogiannakos J, Cox DJ, et al. Bacterial infection in cirrhosis impairs coagulation by a heparin effect: a prospective study. *J Hepatol* 2002;37:463-447.

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-B17:202109

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