

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二二年二月刊
February, 2022

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p09

 Featured Article
文献精读 | p26

 Original Article Reading
文献原文 | p34

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

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

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

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

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 卢嘉丽
Audit Editor Jiali Lu

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.

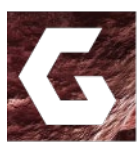
联系方式 yxsc@improve-medical.com
Contact Us

 **阳普医疗**
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献





Article Reading Guidance

文献导读

随着技术的不断发展，ECMO 应用范围已经越来越广泛，行 ECMO 支持的患者的病死率虽有所下降，但在治疗过程中，由于患者凝血功能发生改变进行抗凝治疗，造成的出血和血栓仍然是严重影响患者预后的高并发症。因此深刻剖析 ECMO 过程中的凝血机制，制定个性化输血策略以及有效监测抗凝剂的使用对 ECMO 患者而言至关重要。传统的凝血监测及管理存在一定的缺陷，不能完全展示患者的凝血功能。血栓弹力图能够动态监测患者凝血全貌，适应的范围也更为广泛。不仅可以监测凝血功能，也能指导个性化输血以及检测药物疗效，对行 ECMO 支持患者而言是一种利好的工具。

ECMO 患者凝血管理及血栓弹力图的应用

黄海建

阳普医疗科技股份有限公司

摘要

体外膜肺氧合（Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO）属于一种改良的心肺替代通路，是一种能够挽救呼吸功能障碍以及心肺功能衰竭患者的生命支持技术。在 ECMO 治疗期间，由于患者的凝血功能发生改变，常伴有导致高死亡率的并发症：出血和血栓。有效的血液成分输注、抗凝剂的使用和监测，是 ECMO 患者治疗过程中重要的一环。与传统的凝血检测方法相比，血栓弹力图更能完整体现患者凝血功能状态，指导血液成分的个性化输注，监测肝素以及鱼精蛋白的使用。尽管无法完全避免 ECMO 治疗期间的并发症，但与传统的凝血检测相比，血栓弹力图具有更有效的临床使用价值。根据患者的个体性以及临床表现，综合选择更合适的检测方法，及时准确给予针对性干预措施，是 ECMO 成功治疗的关键。

引言

ECMO 是体外生命支持（ECLS）的一种方式，是一种将静脉血引出体外，经过人工心肺旁路氧合器后注入病人动脉或静脉系统，起到部分心肺替代作用的机器^[1]。主要用于对重症心肺功能衰竭患者提供持续的体外呼吸与循环，以维持患者生命。目前 ECMO 技术对于严重心力衰竭和呼吸衰竭患者而言是关键的救治技术^[2, 3]。

根据 ECMO 治疗过程中血液回流的方式不同可以分为：静脉-静脉（veno-venous, VV）ECMO 模式，静脉-动脉（veno-arterial, VA）ECMO 模式^[4]。VV-ECMO 只具有呼吸辅助支持，而 VA-ECMO 既有呼吸支持也有循环支持作用^[5]。对于 VA-ECMO 模式而言，其已经成为严重或难治性休克患者的一线临时循环支持（temporary circulatory support，

TCS），适用的病症也越来越多，如：急性心肌梗死、暴发性心肌炎、慢性心病急性代偿以及心脏骤停^[6]。但同样也有不适用的病症，如：恶性肿瘤以及凝血功能异常或近期有需要行重大手术的或出血不能抗凝的^[7]。而对于进行肺移植手术全过程、危重症肺疾病、肺栓塞、顽固性低氧血症以及代谢性酸中毒等则适用于 VV-ECMO 模式。

随着 ECMO 适用的病症越来越多，其应用越来越广泛，国产 ECMO 更是打破技术壁垒，首台国产 ECMO 也已经应用临床。ECMO 应用过程中出现的并发症也得到重视，最常见的并发症就是出血以及血栓。这两者常常共存于一个患者体内，本文主要探讨 ECMO 应用过程中出现的并发症以及引起凝血功能异常的机制，血栓弹力图作为检测病患整体凝血功能的新型技术，如何在 ECMO 凝血管理中监测患者的出凝血状态以及抗凝剂的使用。

ECMO 治疗时凝血机制

红细胞的改变

由于血流动力学的改变（血流停滞和形成湍流），在 ECMO 治疗期间，红细胞膜的稳定性会受到影响，血液泵支持下的高剪切力以及膜氧合器的压力差会改变红细胞的可变形性和聚集性，从而容易发生出血和溶血。红细胞极强的可变形性在血液的微循环中发挥着重要的作用，因为该特性，所以即使毛细血管的直径只有自身的一半红细胞也能顺利通过，使得红细胞在正常情况下占据全血容量 50% 时还能保持低粘滞性，如果红细胞变形性降低，就会对微循环造成较大的影响^[8]。

血小板的改变

研究显示，在 ECMO 治疗期间，血小板聚集功能发生障碍以及数量会减少，血小板减少发生的概率为 21%，其原因主要是：血液和外来通路表面接触后，高剪切力一方面促使血小板活化，增加血栓形成风险，血小板消耗过多引起血小板减少；另一方面，高剪切力造成血小板表面受体减少，血小板黏附分子糖蛋白 Iba（glycoprotein Iba, GPIIb）和糖蛋白 VI（glycoprotein VI, GP VI）减少，血管性血友病因子（von Willebrand factor, vWF）多聚体减少，最终导致 vWF 和血小板结合减少，血小板黏附性降低^[9]。在 2018 年中的一个调查报告显示，若在 ECMO 的回路中仅仅使用晶体溶液或者红细胞，很容易发生稀释性血小板减少和稀释性凝血病。在 ECMO 启动后的 15 分钟内，血小板损伤就已经开始发生，直至仪器停止运转^[10]。

凝血因子的改变

ECMO 支持过程中，还可出现多种凝血因子水平降低。据报道 ECMO 使用后 24 小时内凝血因子 II、V、VII、VIII、IX、X 以及纤维蛋白原、抗凝物质（纤溶酶原、抗凝血酶 III、蛋白 C 和蛋白 S）降至正常成人水平以下^[11]。

ECMO 的并发症

随着技术的发展趋于成熟，ECMO 患者的病死率有所下降，但出血与血栓仍是导致死亡的主要因素之一，并且其致死率达到 10% ~ 33%^[12]。ECMO 属于侵入式的治疗方式，使用了体外的循环管路来替代中心或外周的动脉，很可能就会造成出血，血栓栓塞、凝血功能障碍等多种并发症，比如 DIC（弥漫性血管内凝血）、颅内出血、下肢深静脉血栓等^[13-15]。出血和血栓是 ECMO 严重的并发症，严重影响患者的预后，甚至有可能危及患者生命，二者常常在同一患者中共存。

完整的血管壁、血流的速度以及血液本身凝血状态（凝血因子、血小板、纤维蛋白原为主要因素）是影响凝血状态的主要因素。行 ECMO 支持的患者，氧合器、进行了生物涂层的管道承担了血管壁的功能，涂层本身具有一定的生物非相容性，当血小板与生物材料接触后被激活，底物释放，从而引起更多的血小板聚集、释放反应，消耗大量血小板；从血液流速的角度来说，血液在管道中的血流非生物切应力机械性破坏了血小板，血液流速过慢容易引起血栓，这时需要及时增加抗凝剂的剂量，而流速较快则需要降低相应抗凝剂的剂量。对于血液自身凝血状态而言，ECMO 过程中高浓度氧气的吸入会导致氧化应激反应，产生过氧化氢等物质，血小板的激活和纤维蛋白原的消耗会导致血小板和纤维蛋白原数量的减少。

对于长时间需要运行 ECMO 的患者来说，影响效果和被迫中断 ECMO 的主要原因是难以控制出血。常见的出血原因主要有：抗凝剂肝素剂量使用过大、凝血因子缺乏、血小板功能障碍及数量减少、鱼精蛋白过量以及肝素诱导的凝血障碍^[16]。ECMO 建立时全身抗凝是导致 ECMO 出血并发症的主要原因，控制严重出血的主要原则就是预防，以避免患者在 ECMO 辅助时出现意外出血。

在 ECMO 治疗中，要想达到最佳的抗凝水平以防止出血及形成血栓是及其复杂的。在应用 ECMO 治疗的过程中，人体往往处于高凝状态，由于需要采取充分抗凝，在临床上体内形成的血栓反而不常见，回路中形成的血栓是多发的，这主要是由于血液流出体外后失去了血管内皮细胞的保护以及形成管路湍流^[5]。据 2015 年相关报道显示，发生在成年人中形成血栓的概率 VA-ECMO 为 12.9%，VV-ECMO 为 9.6%^[17]。为了预防血栓的形成而采取充分抗凝治疗的后果往往是有出血的风险。据研究显示，手术部位出血率为 10.5% ~ 20.2%，插管出血率为 13.2% ~ 18.5%，出血性中风的发生率为 2.2% ~ 3.9%^[18]。出血的风险不仅严重影响了患者的预后，对于患者而言，住院时间延长导致费用的增加也是沉重的负担，更严重的部位出血，例如颅内出血很有可能导致病患死亡。据 2020 年体外生命组织（Extracorporeal Life Support Organization, ELSO）登记信息分析，接受 VA-ECMO 的患者颅内出血发生率为 1.8%，VV-ECMO 支持的患者的颅内出血发生率为 3.6%^[19]。

ECMO 的凝血监测与治疗

由于出血和血栓严重影响患者的生活质量和生命健康，因此在启用 ECMO 支持时，如何避免出血与血栓的风险是首先需要考虑的问题，这也使得 ECMO 过程中患者凝血功能的监测与抗凝治疗显得尤为重要。目前首选的、治疗效果明显的抗

凝药物是肝素。与人体而言, ECMO 的管路及其组成部分被视为异物, 流出体外的血液与异物表面接触后激活血小板、补体及其他炎症介质^[17]。肝素可以有效抑制血液成分激活, 对血小板及凝血因子具有保护作用, 可以改善生物相容性。故在使用肝素时需要把控好药物过程中相关出血的监测从而及时调整肝素的用量。

出凝血平衡的检测和抗凝除了通过肉眼可见的管路血栓以外, D-二聚体也是重要的检测指标。活化凝血时间 (ACT) 是常用来监测肝素使用效果的指标。体外生命支持指南推荐 ECMO 运转期间 ACT 值最好维持在 160 ~ 200 s^[20]。由于自身病情的复杂性, 一般 ECMO 治疗的患者在仪器运转期间也有可能进一步加重血液的丢失, 研究发现与 ECMO 刚建立时相比, 患者的血小板计数呈进行性下降, 而活化部分凝血活酶时间 (APTT)、凝血酶原时间 (PT) 呈先延长, 到达峰顶后平稳, 撤机再延长的规律^[21]。由于凝血酶的不断生成以及纤维蛋白原的持续消耗, 纤维蛋白原 (FIB) 很容易就降低, 但撤机后 FIB 又有可能出现进行性升高, 因此 ECMO 治疗期间的患者的凝血功能具有多边、复杂等特点。在监测过程中, 需要在初期 1 h 测一次 ACT, 过了 24 h 后间隔 2 h 测一次, ACT 稳定后就可间隔 4 h 测一次。血常规需要间隔 6 h 监测一次, 当出现血细胞比容下降时预示着出血的风险, 血小板数量的下降考虑管道内凝血发生, 需要维持血小板高于 $50 \times 10^9 / L$ 。PT 纤维蛋白原应当每 12 小时监测一次, 为了防止出血的可能, 需要维持纤维蛋白原在 150 mg/dL 以上, 而 PT 也应该小于 15 s^[22]。APTT 相比于 ACT 以校正床旁监测 ACT 带来的误差, 需要维持 APTT 在 60 ~ 80 s^[23]。此外抗 Xa 活性的测定以及血栓弹力图都是重要的监测手段。

肝素抗凝治疗是伴随整个 ECMO 支持周期的, 在 ECMO 开始前给予的肝素剂量为 50 ~ 100 IU/kg, 在 ECMO 开始后需要改变每小时肝素的泵入剂量来调节 ACT, 使其维持在 160 ~ 200 s (注意需要设置肝素泵, 禁止分次静推或静脉滴注, 原因是如此难以控制 ACT 的有效范围), 在确定要撤出机器 (拔管前), 肝素的负荷量一般为 50 ~ 100 IU/kg, 目的是使 ACT > 400 s 从而维持 ECMO 处于高凝状态, 拔管后使用鱼精蛋白中和肝素, 观察生命体征^[23]。鱼精蛋白的使用剂量在 ECMO 运转后按 1.0 mg : 100 IU 之比来确认, 并检测 ACT。

ECMO 治疗的输血策略

ECMO 治疗的患者由于凝血功能的障碍、溶血、出血和血栓的并发症, 再加上患者自身病情的复杂性, 常常在治疗中需要输注多种血液成分, 但也因此会造成输血相关并发症,

因此探索合理的、有效的血液成分的输注方案显得尤为重要。

红细胞 (RBC) 血红蛋白 (Hb) 被视为红细胞输注的评估指标, 在 2014 年 ELSO 治疗抗凝指南^[24]中提出建议将 Hb 维持在正常水平 (12 ~ 14 g/dL), 这样才能满足严重氧合功能障碍患者供氧以及运输氧气的需求^[25]。不过也有学者认为不一定要维持在正常的 Hb 水平, 只要保持合理的组织氧合水平或许可以让 ECMO 患者从限制性输血策略中获益, 因为研究表明 RBC 的输注和高死亡率、严重并发症是存在一定的关联的, 例如: 同种异体免疫风险、输血的免疫调节以及微循环障碍等^[25]。因此近年来开始研究并推荐使用限制性输血策略, VOELKER M T 等人在研究中发现, ECMO 患者使用限制性输血策略 (低于 7 g/L 开始输血) 并没有导致死亡率的增加^[26]。欧洲心胸外科协会 (European Association For Cardio Thoracic Surgery, EACTS) 推荐在 ECMO 治疗期间, 当 Hb < 8 g/L 需要输注 RBC^[27]。除此之外澳大利亚以及法国的医院对 ECMO 治疗的患者输注 RBC 使 Hb > 8 g/L 即可^[28]。

新鲜冷冻血浆 (fresh frozen plasma, FFP) 已有相关的研究报道在 ECMO 支持下, 当国际化标准比值 (International Normalized Ratio, INR) ≤ 1.5 或 PT% > 70% 输注 FFP 才算达到治疗目标^[28]。McMichael 等人根据自己的研究经验, 对 ECMO 治疗的婴儿通过输注 FFP 纠正凝血因子的缺乏, FFP 的输注量为 11 mL/kg/d, 另两个单中心报道 FFP 用量为 12.9 mL/kg/d 和 15 mL/kg/d^[29]。在 Guillaume Guimbretière 等人的研究中, 当输注的血液成分总量超过 19 个单位的 RBC, 5 个单位单采血小板和/或 12 个单位的 FFP, 患者的死亡率可高达 80% 以上^[29]。

血小板 关于血小板的输注量或阈值问题现在尚无统一的定论, $20 \times 10^9 / L \sim 100 \times 10^9 / L$ 不等, 当发生出血事件时, 大部分的研究中心推荐输注阈值为 75 ~ $100 \times 10^9 / L$ ^[17]。Greinacher 和 Selleng 推荐: 当患者出现原发性或继发性血小板异常出血时, 不管该患者的血小板的水平高低都要求进行血小板的输注^[17]。也有研究指出除非血小板计数 < $50 \times 10^9 / L$, 常规不给予预防性血液输注^[28]。

冷沉淀 (cryoprecipitate) 冷沉淀在实际的使用过程中用量相对较少, 在 2001 年的某项研究中, 接受 ECMO 治疗的患者纤维蛋白原的水平需要大于 2.0 g/L^[30]。在 Bembea 的研究报道中, 纤维蛋白原的输注阈值为 145 mg/dL^[31]。到了 2018 年, 有研究认为纠正低纤维蛋白原应当输注冷沉淀或纤维蛋白原使其大于 150 mg/dL, 若仍有出血, 则需达到 200 或 250 mg/dL 以上^[32]。

在 ECMO 治疗下, 患者输血的需求是极大的, 但并不

是输注的量越多越好。在 2017 年中关于 VA-ECMO 的一项 Meta 分析中发现, 10 个研究中心血液成份的一个输注中位数分别是: RBC 17 U (8 ~ 21 U)、FFP 15 U (4 ~ 21 U)、血小板 5 U (2 ~ 41 U)^[33]。已经有相关的报道指出 ECMO 治疗下患者的死亡率与输血的总量和次数呈正相关。在德国的一项统计分析中, 对 18 名严重的 ARDS 患者使用 ECMO 输血进行统计发现, 死亡率达到 38.9%, 但进行限制性输血策略时, 死亡率没有升高^[34]。AGERSTRAND 等人对 38 名使用了 ECMO 的 ARDS 患者采用了限制性输血策略, 结果显示生存率为 73.7%, 且患者出血的并发症明显减低^[35]。在对危重症患者的输血研究中也指出, 采用限制性输血策略 (输注阈值 Hb < 7 g/dL) 和开放性输血策略, 两者比较, 住院患者的死亡率有显著差异^[36]。由此可知, 合理、科学的输血策略对 ECMO 患者的治疗至关重要。

血栓弹力图

血栓弹力图 (thromboelastography, TEG) 将血凝块形成的速度和弹性强度转化成直观的曲线, 动态监测从凝血因

子激活到血小板-纤维蛋白血凝块形成, 再到血凝块溶解的凝血全过程。用 R 时间、K 时间、 α 角、MA 值、LY30 等参数反映凝血因子、血小板、纤维蛋白原以及纤溶系统 (抗凝系统)^[37]的功能 (见表 1)。

与常规检测方法相比, 血栓弹力图更加快捷、精准、操作上更为方便, 由于血栓弹力图检测采用的是全血, 因而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的稳固的血凝块, 直至最后凝块纤溶的整个过程, 是从整体角度评估患者的凝血全貌, 对出血性与血栓性疾病具有一定的诊断意义^[38, 39]。目前血栓弹力图广泛的应用于指导输血, 评估患者的凝血全貌以及监测类似于肝素、抗血小板类药物 (阿司匹林、氯吡格雷等)。血栓弹力图已经在多个国家中开展, 常见于心脑血管、围手术期、创伤治疗等过程中监测凝血功能。在国内广泛应用与输血科、检验科、ICU 等。输血科主要将其用于血制品的管理, 在临床中通过该仪器选择并使用正确种类以及剂量的血制品, 降低血制品的用量以及减少输血感染的风险^[40]。

表 1. 血栓弹力图参数及意义

参数	参数意义	临床意义
R时间 (min)	反映参加凝血启动过程的凝血因子综合作用。	延长: 反应凝血因子功能不足 缩短: 反应凝血因子功能亢进
K时间 (min)	从R时间终点至描记幅度达20 mm所需时间。反映血凝块形成的速率, 其中以纤维蛋白的功能为主。	延长: 提示纤维蛋白原功能不足 缩短: 提示纤维蛋白原功能亢进
α 角 (°)	从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角。反映纤维蛋白和血小板在血凝块开始形成时的共同作用的结果, α 参数在极度低凝时要比K参数更直观。	增大: 提示纤维蛋白原功能亢进 减小: 提示纤维蛋白原功能不足
MA值 (mm)	最大振幅, 反映了血凝块的最大强度, 主要受血小板及纤维蛋白原两个因素影响, 其中血小板的作用约占80%。	增大: 提示血小板功能亢进 减小: 提示血小板功能不足
LY30 (%)	最大振幅后 30 分钟的振幅衰减率。表现了血液溶解的程度。	增大: 提示纤溶亢进
CI	凝血综合指数, 反映样本在各种条件下的凝血综合状态。	< -3: 低凝 > +3: 高凝

血栓弹力图在 ECMO 患者中的应用

ECMO 长期使用会引发较多的并发症，出血及血栓成为 ECMO 支持治疗过程中面临的难题。虽然目前已经有相当多的研究以及指南为 ECMO 患者的输血及抗凝剂的使用提供了科学的依据，但是由于 ECMO 患者个体差异性较大，病情复杂程度不一，抗凝剂的耐受程度也不一样，所以无法保证每个患者的凝血功能处于最适状态。在影响因素如此复杂的情况下，制定个体化理想抗凝水平或预防血栓的形成成为保障 ECMO 有效治疗的前提。血栓弹力图不仅能够准确评估患者当前的凝血状态，还能给出患者最佳的循证输血证据。虽然看似多一步的实验增加了救治反应时间，但我们通过结合输血技术规范和相关指南，采用传统 + 精准的模式进行患者抢救，对于 ECMO 而言，结合患者临床表现，实时监测患者凝血状态并及时准确给予针对性干预措施成为治疗的关键。

TEG 在监测体外循环 (CPB) 时的凝血功能障碍并能够指导血制品的输注早有报道^[41]。TEG 除了可以综合判断患者的凝血面貌外，还可以判别手术过程中的异常出血原因，探讨是否需要二次手术以及纠正鱼精蛋白的中和程度，为患者选择合理的抗凝药物等^[42]。由于 ECMO 的并发症导致的凝血功能紊乱严重影响患者的预后，上述提到 ECMO 患者输注的血液成分并非越多越好，还与高的死亡率相关。因此如何更有效的对 ECMO 支持中凝血功能的改变进行监测以及及时调整抗凝药物的剂量以减少血制品的输注，对 ECMO 患者而言是至关重要的。在以往的习惯中，通常采用 ACT 时间进行调整肝素抗凝药物的使用，但 ACT 不能完整评估凝血全过程以至于不能综合判断患者的凝血功能紊乱程度。相关报道指出，Northrop 等人通过比较抗 Xa 活性测定、AT 联合 TEG 的凝血监测与 ACT 指导的 ECMO 模式作对比，发现应用联合的模式不仅可以使 ECMO 管路中出血率从 22% 下降到 12%，还可以使穿刺的部位出血率从 38% 下降到 25%^[43]。

上述提到在 ECMO 抗凝中是通过 ACT 对肝素的一般用量进行调整。但在血液净化阶段，由于血液被稀释以及凝血因子被消耗导致 ACT 与肝素的相关性较差，最常见的问题就是肝素用量过多或不足，剂量不足容易发生血栓，过量可能会诱发血小板减少和出血^[44]。另外在 ECMO 过程中出血时常采用局部抗凝，就是在回路的一端输鱼精蛋白中和肝素，与人体而言，鱼精蛋白属于异体蛋白，有可能造成过敏反应，对血小板存在抑制作用，还可以刺激血管内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活剂 (t-PA) 加重凝血功能紊乱^[45]。在 Murray 等人的研究报告中可以发现，采用鱼精蛋白中和后残留的低浓度肝素与 ACT 敏感关联性较低，而 TEG 中的普通检测以及肝素酶对比检测都可以很好的评估肝素药物和鱼精蛋白的疗效^[46]。

在此前的描述中，ECMO 治疗期间血小板的功能会受到严重的影响，异常的受损和激活同样导致的凝血功能的改变，因此血小板的治疗也是 ECMO 支持的重要措施，但是如果过量输注同样也会导致其他并发症。传统的凝血四项检测中采用的是血浆标本，无法提供血小板和其他血细胞参与凝血过程的信息，但血小板在凝血过程中又扮演重要的角色，因此血小板功能的有效监测对 ECMO 患者也是至关重要的。在祁妙华等人的研究报告中指出，55 例 ECMO 支持患者，28 例脱机后死亡，27 例存活，55 例患者撤机前的 R、MA、CI 明显低于 ECMO 建立时，其中死亡组的 R、MA、CI 值又明显低于生存组，LY30 高于生存组^[47]。这都充分说明了 ECMO 治疗期间，血小板的功能明显改变，且影响患者的预后，而 TEG 可以充分反映患者整体的凝血全貌，监测血小板功能，动态反映凝血全过程。

总结

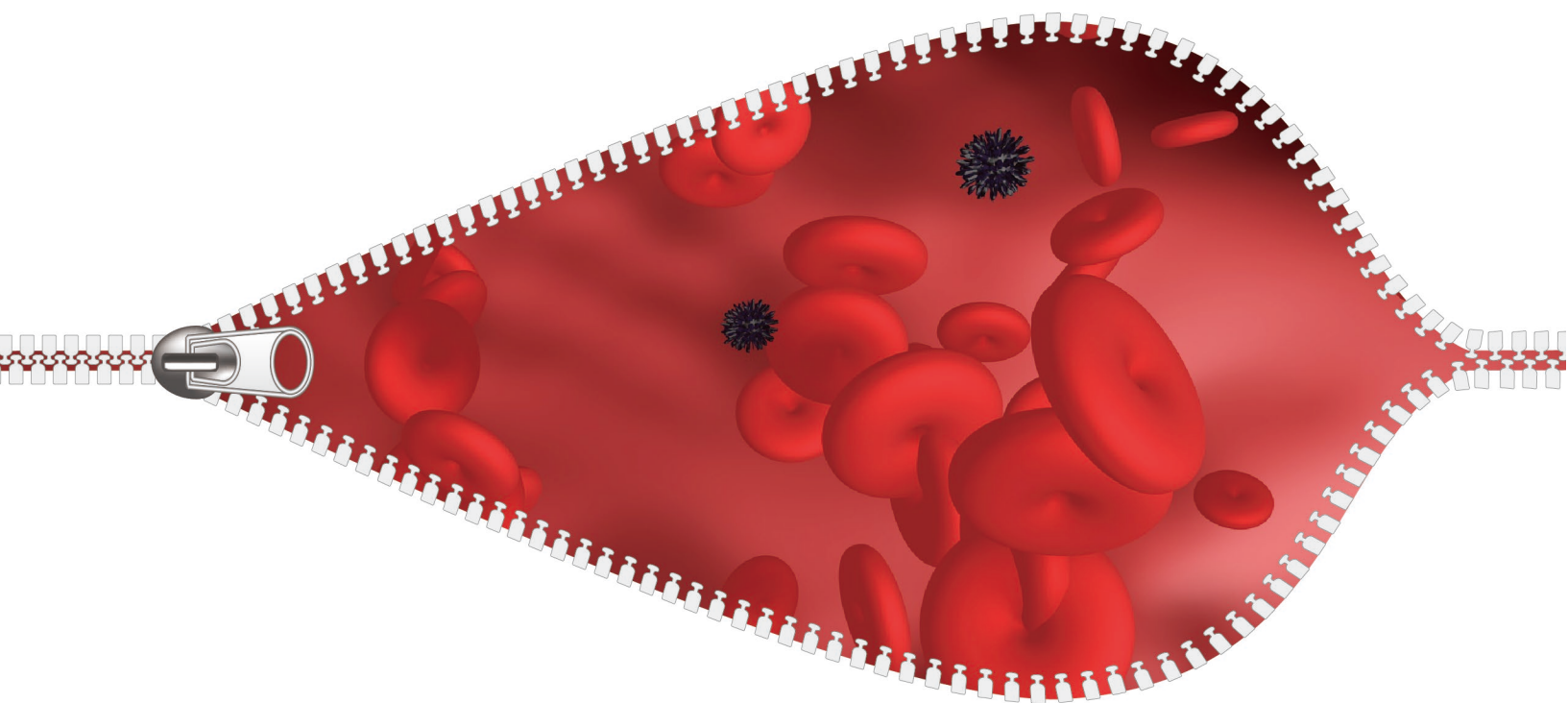
自 1956 年体外氧合技术应用于体外循环以来，ECMO 技术不断向前发展，随着其应用的范围越来越广泛，在过去不推荐将 ECMO 用于不可逆病变，现在也将救人治病为原则进行使用。在技术门槛高，关键技术存在壁垒的情况下，国产 ECMO 也取得了很大的进展。随着研究的不断深入，ECMO 支持中发生的并发症也得到了重视，其中出血和血栓是严重影响 ECMO 患者预后的并发症，了解 ECMO 支持下凝血功能改变的机制以及给出相应的诊疗方案对患者而言是抢救生命的重要事件。ECMO 患者的凝血功能监测以及抗凝治疗在传统的方法中可以有较好的体验，但随着技术的发展，短板也是显而易见。血栓弹力图能够动态监测患者凝血全貌，适应的范围也更为广泛，不仅可以评估凝血功能，也能指导个性化输血以及监测药物疗效。不仅适用于输血科检验科，在心血管、ICU、产科也有突出的贡献，为患者提供个性化解决方案。不可否认，血栓弹力图在临床中的应用当中也存在一定的缺陷性，例如尽管血栓弹力图反映了内源性以及外源性凝血途径，但对于血小板与血管内皮相互作用异常所导致的凝血功能异常（尿毒症患者）无法检测^[48]。对于传统监测方法与血栓弹力图检测的比较，每种测定都能为患者提供一定量的信息，根据患者自身的特异性以及临床情况采取有效的检测更为合适。但总体而言，在 ECMO 治疗中，血栓弹力图更能反映患者的整体凝血功能，在高死亡率的出血与血栓并发症下，为患者提供个性化的限制性输血策略，减少血制品的输注，降低死亡率，也可以很好的调整肝素以及鱼精蛋白的用量，有效防止出血以及血栓的形成。尽管 ECMO 的技术发展较为迅速，但较多的并发症也伴随其中，ECMO 患者的死亡率也相对较高，希望在技术发

展前沿,有更多更有效的策略帮助 ECMO 患者更好的预后。

参考文献

- Chaves, R., et al., Extracorporeal membrane oxygenation: a literature review. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2019. 31(3): p. 410-424.
- Mandawat, A. and S.V. Rao, Percutaneous Mechanical Circulatory Support Devices in Cardiogenic Shock. *Circ Cardiovasc Interv*, 2017. 10(5).
- Karagiannidis, C., et al., Extracorporeal membrane oxygenation: evolving epidemiology and mortality. *Intensive Care Med*, 2016. 42(5): p. 889-896.
- Martin, A.K., et al., Extracorporeal Membrane Oxygenation in Lung Transplantation: Analysis of Techniques and Outcomes. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2021. 35(2): p. 644-661.
- 武兵, 张敏与李倩, 体外膜肺氧合应用于临床相关疾病的研究进展. *锦州医科大学学报*, 2021. 42(05): 第 99-104 页.
- Pineton, D.C.M., N. Brechot and A. Combes, Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: indications, mode of operation, and current evidence. *Curr Opin Crit Care*, 2019. 25(4): p. 397-402.
- Guglin, M., et al., Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(6): p. 698-716.
- Lansink-Hartgring, A.O., et al., Changes in Red Blood Cell Properties and Platelet Function during Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Clin Med*, 2020. 9(4).
- Jiritano, F., et al., Platelets and extra-corporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Medicine*, 2020. 46(6): p. 1154-1169.
- Thomas, J., V. Kostousov and J. Teruya, Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Semin Thromb Hemost*, 2018. 44(1): p. 20-29.
- 朱永亮等, 体外膜肺氧合治疗呼吸循环衰竭患者的输血特征及影响因素分析. *中国输血杂志*, 2020. 33(10): 第 1055-1058 页.
- Bolliger, D., U. Zenklusen and K.A. Tanaka, Point-of-care coagulation management algorithms during ECMO support: are we there yet? *Minerva Anesthesiol*, 2016. 82(9): p. 1000-9.
- Esper, S.A., et al., Extracorporeal membrane oxygenation in the adult: a review of anticoagulation monitoring and transfusion. *Anesth Analg*, 2014. 118(4): p. 731-43.
- Guglin, M., et al., Venoarterial ECMO for Adults: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*, 2019. 73(6): p. 698-716.
- Masha, L., et al., Yellow Means Caution: Correlations Between Liver Injury and Mortality with the Use of VA-ECMO. *ASAIO J*, 2019. 65(8): p. 812-818.
- Pollak, U., Heparin - induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support: Review of the literature and alternative anticoagulants. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2019. 17(10): p. 1608-1622.
- Murphy, D.A., et al., Extracorporeal membrane oxygenation-hemostatic complications. *Transfus Med Rev*, 2015. 29(2): p. 90-101.
- Oude, L.A., et al., Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation - The role of anticoagulation and platelets. *J Crit Care*, 2019. 54: p. 239-243.
- Cavayas, Y.A., et al., Intracranial hemorrhage on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Perfusion*, 2021. 36(2): p. 161-170.
- 傅丽琴, 体外膜肺氧合技术在危重患者中的应用和护理. *护理与康复*, 2011. 10(05): 第 387-389 页.
- 高国栋等, 体外膜肺氧合支持治疗期间机体凝血功能的动态变化. *实用临床医药杂志*, 2015. 19(09): 第 9-11+17 页.
- 魏秀娟与邵艳玲, 肝素抗凝在 ECMO 支持患者中的监测与护理进展. *当代护士(下旬刊)*, 2018. 25(05): 第 31-33 页.
- 陈春艳等, 体外膜肺氧合在重症患者中的应用 36 例回顾分析. *山东大学学报(医学版)*, 2016. 54(11): 第 40-43 页.
- ELSO Anticoagulation Guideline.
- Kim, H.S. and S. Park, Blood Transfusion Strategies in Patients Undergoing Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Korean J Crit Care Med*, 2017. 32(1): p. 22-28.
- Voelker, M.T., et al., Restrictive transfusion practice during extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs*, 2015. 39(4): p. 374-8.
- Guimbretiere, G., et al., Prognostic impact of blood product transfusion in VA and VV ECMO. *Perfusion*, 2019. 34(3): p. 246-253.
- Aubron, C., et al., Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Intensive Care*, 2016. 6(1): p. 97.
- McMichael, A., et al., Evaluation of effect of scheduled fresh frozen plasma on ECMO circuit life: A randomized pilot trial. *Transfusion*, 2021. 61(1): p. 42-51.
- Arnold, P., et al., Coagulation factor activity during neonatal extra-corporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*, 2001. 27(8): p. 1395-400.
- Raiten, J.M., et al., Anticoagulation and Transfusion Therapy in Patients Requiring Extracorporeal Membrane Oxygenation. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2017. 31(3): p. 1051-1059.
- Thomas, J., V. Kostousov and J. Teruya, Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 2018. 44(01): p. 020-029.
- Sy, E., et al., Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*, 2017. 39: p. 87-96.
- Voelker, M.T., et al., Restrictive transfusion practice during extracorporeal membrane oxygenation therapy for severe acute respiratory distress syndrome. *Artif Organs*, 2015. 39(4): p. 374-8.
- Agerstrand, C.L., et al., Blood conservation in extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome. *Ann Thorac Surg*, 2015. 99(2): p. 590-5.
- Hebert, P.C., et al., A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*, 1999. 340(6): p. 409-17.

37. Lance, M.D., A general review of major global coagulation assays: thrombelastography, thrombin generation test and clot waveform analysis. *Thromb J*, 2015. 13: p. 1.
38. Liu, Z., et al., Comparison of Thrombelastography (TEG) in Patients with Acute Cerebral Hemorrhage and Cerebral Infarction. *Med Sci Monit*, 2018. 24: p. 6466-6471.
39. Zahr, E.F., et al., Preoperative Thromboelastography as a Sensitive Tool Predicting Those at Risk of Developing Early Hepatic Artery Thrombosis After Adult Liver Transplantation. *Transplantation*, 2016. 100(11): p. 2382-2390.
40. Spalding, G.J., et al., Cost reduction of perioperative coagulation management in cardiac surgery: value of "bedside" thrombelastography (ROTEM). *Eur J Cardiothorac Surg*, 2007. 31(6): p. 1052-7.
41. Paparella, D., S.J. Brister and M.R. Buchanan, Coagulation disorders of cardiopulmonary bypass: a review. *Intensive Care Med*, 2004. 30(10): p. 1873-81.
42. Bevan, D.H., Cardiac bypass haemostasis: putting blood through the mill. *Br J Haematol*, 1999. 104(2): p. 208-19.
43. Northrop, M.S., et al., The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatr Crit Care Med*, 2015. 16(1): p. 66-74.
44. 林乐文, 李雪艳, 周承孝等, 肝素诱发血小板减少症与有关体外循环抗凝问题. *中国体外循环杂志*, 2005(03): 第 187-189 页.
45. 黄胜, 血栓弹力图在重症加强治疗病房中的应用体会. *世界最新医学信息文摘*, 2018. 18(89): 第 67 页.
46. Murray, D.J., et al., Heparin detection by the activated coagulation time: a comparison of the sensitivity of coagulation tests and heparin assays. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 1997. 11(1): p. 24-8.
47. 祁妙华, 曾龙宏与邓丽丽, 采用血栓弹力图评价 ECMO 支持治疗对血小板功能的影响. *中国现代药物应用*, 2020. 14(15): 第 106-108 页.
48. Orlikowski, C.E., et al., Thrombelastography changes in pre-eclampsia and eclampsia. *Br J Anaesth*, 1996. 77(2): p. 157-61.



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

参考文献摘要翻译

1. **Lansink-Hartgring AO, Hoffmann R, van den Bergh W, de Vries A. Changes in Red Blood Cell Properties and Platelet Function during Extracorporeal Membrane Oxygenation. J Clin Med. 2020 Apr 19;9(4):1168. doi: 10.3390/jcm9041168. PMID: 32325803; PMCID: PMC7230459.**

摘要

体外膜肺氧合 (ECMO) 与频繁出血和血栓栓塞并发症有关。ECMO 对人体的多重影响包括与回路接触引起的炎症反应, 溶血获得性血管性血友病综合征可能会影响红细胞 (RBC) 和血小板的功能。此项前瞻性观察研究的目的是分析 ECMO 治疗第一周红细胞的聚集、延伸率 (变形性能) 以及血小板的聚集情况。分别采集纳入研究的 16 名患者 ECMO 治疗前和治疗后第 1、2、3、5、7 天的血样, 通过激光衍射红细胞变形分析仪 (Lorica) 检测红细胞的聚集和延伸率。聚集指数的上升行程、顶峰和幅度呈现显著的时间效应, RBC 延伸率在低剪切应力下不受影响。在高剪切应力下, 第 2 天的伸长指数有所增加 ($p = 0.004$), 随后下降。采用多电极凝集法 (Multiplate) 检测血小板功能。对比 ECMO 支持前和支持后 1~7 天血小板功能检测结果, 3 种激活剂诱导的血小板聚集均无显著差异 (二磷酸腺苷 [ADP] $p = 0.61$; 凝血酶受体激活肽 [TRAP6] $p = 0.77$; 瑞斯托霉素 [RISTO] $p = 0.25$)。这意味着红细胞的流变学比血小板更受 ECMO 的影响, 特别是在较高剪切应力下, 红细胞的变形性能持续下降。

2. **Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and Thrombotic Complications in the Use of Extracorporeal Membrane Oxygenation. Semin Thromb Hemost. 2018 Feb;44(1):20-29. doi: 10.1055/s-0037-1606179. Epub 2017 Sep 12. PMID: 28898902.**

摘要

体外膜肺氧合 (ECMO) 用于支持心肺功能衰竭已有 40 多年的历史, 出血和血栓形成一直是严重的并发症。现已知的出血原因包括肝素影响或过量、凝血功能障碍、血小板减少、血小板功能障碍、获得性血管性血友病综合征和纤溶亢进。出血部位可能为插管位、近期手术切口、血管通路、肺、胃肠道、口、鼻、胸腔、腹腔和大脑。颅内大出血是最可怕的出血并发症, 由于发生在坚硬的封闭空间, 难以引流, 且不能直接压迫出血部位止血, 可迅速导致死亡。肺出血则可造成不可逆的肺损伤, 因此, 应有迅速且准确的应对方案来预防大出血的发生。而血栓形成的病因包括纤维蛋白原和凝血因子 VIII 高表达、肝素抵抗和血小板活化。在 ECMO 患者中, 达到最佳止血平衡以防止出血和血栓形成是非常复杂的, 配备 ECMO 支持的机构应有止血专家来持续提供及时的治疗。

3. **Cavayas YA, Del Sorbo L, Fan E. Intracranial hemorrhage in adults on ECMO. Perfusion. 2018 May;33(1_suppl):42-50. doi: 10.1177/0267659118766435. PMID: 29788836.**

摘要

理论基础：在过去的十年中，体外膜肺氧合（ECMO）的使用量暴增。但它具有创伤性，并伴有严重并发症，如：心包填塞、感染、血栓、气体栓塞和出血。其中最可怕的并发症就是脑出血（ICH）。本文就成人 ECMO 治疗中 ICH 的发病率、诊断、风险因素、病理生理学、预后、防治和治疗处理的文献进行综述。

主要发现：文献显示 ICH 发病率高且预后差，其危险因素主要包括：ECMO 术前心脏骤停、脓毒血症、流感、肾功能衰竭、肾脏替代治疗、溶血和血小板减少症、最佳抗凝方案不确定。由于血小板功能障碍和血小板消耗在 ECMO 患者 ICH 的重要发病原因，因此建议采取自由性血小板输血策略。早期及时的计算机断层扫描诊断（CT）可有效干预、控制血肿发展和继发性神经损伤，在 ECMO 支持情况下，将患者送往放射科是安全的。在 VV-ECMO 患者中，将 CT 筛查与无肝素体外支持期相结合的策略已被证实是安全的，与文献中类似队列相比，预后更好。

结论：ECMO 与 ICH 的高发病率相关，尽管此次成人患者研究取得了重大的技术进步和经验，但对其了解仍甚为表浅，降低 ICH 风险和改善预后的最佳治疗策略仍需进一步研究。



4. Barton R, Ignjatovic V, Monagle P. Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients. *Thromb Res.* 2019 Jan;173:172-177. doi: 10.1016/j.thromres.2018.05.009. Epub 2018 May 8. PMID: 29779622.

摘要

体外膜肺氧合（ECMO）是体外生命支持（ECLS）的一种，常用于儿科和新生儿科，用于支持肺功能或同时支持心肺功能系统。ECMO 治疗需要加强抗凝来防止患者血栓的形成，但抗凝过度又增加了出血的风险。而目前

基于实验室和医疗机构的许多用于监测抗凝的凝血试验，其检测结果与儿童患者群体的抗凝药剂量和临床预后相关性研究证明材料非常少。



5. Appelt H, Philipp A, Mueller T, Foltan M, Lubnow M, Lunz D, Zeman F, Lehle K. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-Comparison of VA- versus VV ECMO. *PLoS One.* 2020 Jan 27;15(1):e0227793. doi: 10.1371/journal.pone.0227793. PMID: 31986168; PMCID: PMC6984694.

摘要

静脉-静脉（VV）和静脉-动脉（VA）体外膜肺氧合（ECMO）是治疗危重患者的有效支持方式。ECMO 相关的溶血是严重的并发症之一。本文目的是揭示 VA-ECMO 相关和 VV-ECMO 相关的溶血的异同点。单中心回顾性分析（2012 年 1 月至 2018 年 9 月）1063 名成人患者（VA, n = 606; VV, n = 457），治疗期间严重溶血（游离血浆血红蛋白，fHb > 500 mg/L）的发生率分别为 4%（VA）和 2%（VV）（ $p \leq 0.001$ ）。VV-ECMO 与 VA-ECMO 相比，泵头血栓形成（PHT）使 VV-ECMO 的溶血率显著增加（9% vs. 2%； $p \leq 0.001$ ）。对需要 VA-ECMO 治疗的患者进行心脏体外复苏术（ECPR，心脏手术）会导致 fHb 前期水平升高，从而加重 ECMO 诱发的溶血 [中位数（四分位数范围）]，VA：fHb 前期：225.0（83.9 ~ 458.0）；VV：fHb 前期：72.0（42.0 ~ 138.0）； $p \leq 0.001$ 。出院后

患者存活率因 ECMO 类型而异 [40% (VA) vs. 63% (VV); $p \leq 0.001$]。VA ECMO 患者溶血发生率更高,主要是由于适应症不同而非 ECMO 本身引起的。PHT 是 ECMO 诱导的溶血最严重的表现,在两种治疗中发生率较低,但在 VV-ECMO 中更常发生是因为其支持治疗时间更长。

6. **Oliver WC. Anticoagulation and coagulation management for ECMO. Semin Cardiothorac Vasc Anesth. 2009 Sep;13(3):154-75. doi: 10.1177/1089253209347384. PMID: 19767408**

摘要

体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗的改善有助于减少并发症,但并发症的发生率仍然很高,其死亡和发病的主要原因是出血和血栓形成。体外循环与非内皮表面接触引起的大规模炎症反应,导致体内促凝物质和抗凝物质的消耗和激活。新生儿和成人的抗凝和输血需求存在巨大差异需要大量的临床数据来支持提供最佳护理方式,增加使用血栓弹力图可补足目前其他监测方式的不足之处,及时监测凝血酶水平有助于减少神经系统并发症的发生。ECMO 需采取多学科综合支持以达到最佳的治疗效果。



7. **Vogel DJ, Murray J, Czapran AZ, Camporota L, Ioannou N, Meadows CIS, Sherren PB, Daly K, Gooby N, Barrett N. Veno-arterio-venous ECMO for septic cardiomyopathy: a single-centre experience. Perfusion. 2018 May;33(1_suppl): 57-64. doi: 10.1177/0267659118766833. PMID: 29788842.**

摘要

背景: 脓毒性休克患者应用 ECMO 效果尚不清楚。

研究方法: 回顾性分析成人重症呼吸衰竭合并脓毒性心肌病患者的 VAV-ECMO 资料。临床数据从电子病历中提取,包括专门的 ECMO 转诊和后续数据库。

研究结果: 2014 年 1 月至 2017 年 12 月期间,12 例患者开始接受 VAV-ECMO 治疗脓毒性心肌病,中位值为 4 天 (IQR 3.0 ~ 5.3)。五名患者 (41.7%) 在启动 ECMO 支持之前发生心脏骤停。基线时,左心室射血分数中位数为 16.25% (IQR 13.13 ~ 17.5), $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 比值中位数为 9 kPa (IQR 6.5 ~ 12.0) [67.50 mmHg (IQR 48.75, 90.00)]。在本研究应用 VAV-ECMO 治疗后出院的患者群体中,存活率为 75%。在随访期间 (中位数 6 个月),所有存活患者均无死亡。

结论: 对于脓毒性心肌病继发的脓毒性休克合并呼吸衰竭的这一部分病人, VAV-ECMO 是行之有效的救治措施,文中亦提供了关于此治疗技术经验的详细报告。相对于传统复苏手段,将来仍需进一步开展对比不同的体外支持策略的研究。

8. **Carter KT, Kutcher ME, Shake JG, Panos AL, Cochran RP, Creswell LL, Copeland H. Heparin-Sparing Anticoagulation Strategies Are Viable Options for Patients on Veno-Venous ECMO. J Surg Res. 2019 Nov;243:399-409. doi: 10.1016/j.jss.2019.05.050. Epub 2019 Jul 2. PMID: 31277018.**

摘要

背景: 体外膜肺氧合 (ECMO) 是肺衰竭的一种抢救疗法,传统上受到抗凝要求的限制。最近实践挑战了抗凝的绝对需要,扩大了 ECMO 在出血风险较高的患者中的作用。假设,在 VV-ECMO 治疗中,低剂量肝素和标准剂量抗凝策略在存活率、出血、血栓事件和输血方面没有差异。

材料和方法: 2014 年 10 月开始实施低剂量肝素方案;采用 as-treated 分析结果数据,主要终点是存活率,次要终点包括出血、血栓并发症和输血需求。

结果: 40 例 VV-ECMO 患者纳入分析,包括:实施低剂量肝素方案前患者 17 例 (147 个支持日) 和实施后患者 23 例 (214 个支持日)。低剂量肝素抗凝患者的身体质量指数较低 (28.5 ± 7.1 vs. 38.1 ± 12.4 , $p = 0.01$), ECMO 支持前更多需要收缩药物治疗 (50% vs. 82% , $p = 0.05$), 活化凝血时间平均值较低 (167 ± 15 vs. 189 ± 15 s, $p < 0.01$)。

存活率在拔管 (59% vs. 83%, $p = 0.16$) 或撤机 (50% vs. 72%, $p = 0.20$) , 出血 (32% vs. 33%, $p = 1.0$) , 血栓栓塞事件 (18% vs. 39%, $p = 0.17$) , 输血需求 (平均每天 1.1 vs. 0.9 U, $p = 0.48$) 没有明显差异。

结论: 在 VV-ECMO 治疗中, 低剂量肝素治疗策略和标准剂量肝素治疗策略的存活率、出血、血栓并发症和输血需求没有差异。因而, 对于有传统抗凝禁忌症的患者, VV ECMO 是一种安全的选择。

9. **Cashen K, Meert K, Dalton HJ. Platelet Count and Function during Pediatric Extracorporeal Membrane Oxygenation. Semin Thromb Hemost. 2020 Apr;46(3):357-365. doi: 10.1055/s-0040-1708542. Epub 2020 Mar 31. PMID: 32232826.**

摘要

体外膜肺氧合 (ECMO) 是一种用于治疗新生儿、儿童和成人的严重心肺功能衰竭的生命支持系统。这种治疗需要使用抗凝药物来防止体外循环发生凝血, 但抗凝也会增加 ECMO 出血的风险。出血和血栓形成仍然是 ECMO 的重要并发症, 平衡这些风险是一个挑战。获得性血小板功能障碍在体外膜肺氧合 (ECMO) 过程中较为常见, 先天性和继发性的血小板功能障碍均可增加出血风险。在儿科 ECMO 中, 血小板计数、血小板功能和输血临界值参考范围尚未建立。在这篇综述中, 我们概述了 ECMO 期间的止血改变、血小板计数和功能的变化、血小板监测技术、出血风险, 以及未来最佳患者治疗和护理的要求。

10. **Steiger T, Foltan M, Philipp A, Mueller T, Gruber M, Bredthauer A, Krenkel L, Birkenmaier C, Lehle K. Accumulations of von Willebrand factor within ECMO oxygenators: Potential indicator of coagulation abnormalities in critically ill patients? Artif Organs. 2019 Nov;43(11):1065-1076. doi: 10.1111/aor.13513. Epub 2019 Jul 30. PMID: 31192471; PMCID: PMC6899554.**

摘要

氧合器 (MOs) 内血凝块的形成仍然是体外膜肺氧合 (ECMO) 治疗过程中的一个关键问题。血凝块的形成, 特别是血管性血友病因子 (vWF) 的升高——是危重患者普遍存在的非正常血液流动状态、异物反应或止血异常的指标。随机选取 21 例患者氧合器的气体交

换纤维垫 (PLS, 迈柯唯, 德国拉施塔特市), 用抗体 (抗 vWF、抗 p-选择素) 染色, 再用 4', 6-二氨基-2-苯基吲哚复染。vWF 负荷程度与患者及技术资料有关。12 个氧合器的 vWF 负载量较低, 9 个氧合器的 vWF 负载量较高, 且在相邻纤维交叉点周围的 vWF 负载量最高。vWF 纤维/“网织”、白细胞、血小板-白细胞聚集体 (PLAs) 和 p-选择素-活化血小板聚集体的存在和数量与 vWF 负载的程度无关。而高 vWF 负载量的氧合器多见于 SOFA 评分高、严重血小板减少症和持续肝功能障碍的患者, 这些危重患者的凝血功能异常可导致血浆中高凝血性和拉长的高分子量 vWF 多聚体累积, 在 ECMO 治疗期间可能堵塞于氧合器中。



11. **Weinberg A, Tapson VF, Ramzy D. Massive Pulmonary Embolism: Extracorporeal Membrane Oxygenation and Surgical Pulmonary Embolectomy. Semin Respir Crit Care Med. 2017 Feb;38(1):66-72. doi: 10.1055/s-0036-1597559. Epub 2017 Feb 16. PMID: 28208200.**

摘要

大面积肺栓塞 (PE) 是指由栓子阻塞引起的血流动力学不稳定、右心室衰竭和循环衰竭。根据 2016 年 ACCP 抗血栓指南, 大面积肺栓塞的治疗应包括全身溶栓治疗, 并结合抗凝和体外生命支持治疗。对于有全身溶栓禁忌症或上述干预措施失败的患者, 可以采用体外膜肺氧合 (ECMO) 和/或者手术取栓来改善氧合作用, 以实现血流动力学稳定, 并成功治疗大面积肺栓塞。评估 ECMO 在这种情况下的随机对照人体试验尚未进行, 因

此其作用也未有明确界定。2014 年欧洲心脏病学会急性肺栓塞指南简要提到 ECMO 可作为一种血液动力学支持方法, 以及手术取栓的辅助手段用于大面积肺栓塞治疗。2016 年 CHEST 抗血栓治疗静脉血栓栓塞疾病指南虽然没有在大面积肺栓塞的治疗管理中提到 ECMO, 但是多个病例报告和小系列报道都提到了 ECMO 对大面积肺栓塞的益处。此外, ECMO 有利于稳定手术取栓患者情况。ECMO 的使用需要完全抗凝来维持支持系统功能, 以是有 35% 患者因发生显著出血影响其使用。ECMO 使用的禁忌症包括: 高出血风险、近期手术或出血性卒中、基本功能状态差、高龄、神经功能障碍、病态肥胖、不可恢复状态、肾衰竭和长时间的心肺复苏术后终末器官灌注不足。在这篇综述中, 着重讨论 ECMO 和/或手术取栓在大面积肺栓塞治疗中的潜在作用。



12. Riera J, Argudo E, Ruiz-Rodríguez JC, Ferrer R. Extracorporeal Membrane Oxygenation for Adults With Refractory Septic Shock. *ASAIO J.* 2019 Nov/Dec;65(8):760-768. doi: 10.1097/MAT.0000000000000905. PMID: 30325846.

摘要

由于宿主对感染应答导致的严重失调, 感染性休克可能会导致氧耗和输送量比例严重失衡, 在某些情况下, 这可能是传统治疗手段无法解决的, 而体外膜肺氧合 (ECMO) 可能有助于恢复这一比例平衡。实际上, 在新生儿和儿科中, 这项技术已被确立为一种有效的挽救性治疗手段。尽管近年来 ECMO 的使用迅速增长, 但其对成人患者的益处的证据仍甚为薄弱, 特别是在难治性感染性休克的病例中。尽管如此, 几个病例系列报告了在特定的治疗管理下, 选定的病例均有良好的治疗结果。在此, 我们先从生物学基础开始探讨脓毒症和 ECMO 之间的联系; 然后, 回顾有关体外支持在成人感

染性休克患者中的使用文献; 最后, 综述在这种危急情况下有利于治疗结果的管理关键点。

13. Mazzeffi M, Strauss E, Meyer M, Hasan S, Judd M, Abuelkasem E, Chow J, Nandwani V, McCarthy P, Tanaka K. Coagulation Factor Levels and Underlying Thrombin Generation Patterns in Adult Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. *Anesth Analg.* 2019 Sep;129(3):659-666. doi: 10.1213/ANE.0000000000004275. PMID: 31425204.

摘要

研究背景: 关于体外膜肺氧合 (ECMO) 支持期间潜在促凝-抗凝平衡尚无详细研究数据。假设成人 ECMO 患者的促凝因子和抗凝因子之间存在不平衡, 导致 TG 模式异常。

研究方法: 测定 20 名成人 VA-ECMO 患者在 ECMO 支持启动第 1 或第 2 天, 第 3 天和第 5 天的促凝和抗凝因子水平。血浆经肝素酶处理后, 用校准的全自动血栓图测量潜在的 TG 模式和活化蛋白 C 的敏感性。将 TG 参数结果包括滞后时间, 峰值 TG 和内源性凝血酶潜能 (ETP) 的 TG 参数与 5 个正常血浆对照 (3 男 2 女) 进行比较。将凝血酶调节蛋白 (TM) 添加到样本中以评估活化蛋白 C 的抵抗。ETP 值分为 2 个阶段: 促凝 (ETPp) 和抗凝 (ETPi)

研究结果: 促凝因子 (因子 FII、FV 和 FX) 水平大多在正常参考值范围内, 在 ECMO 支持启用前 5 天均逐渐增加 ($p = 0.022$, $P < 0.001$, $p < 0.001$)。所有研究时间点的 FVIII 水平都很高, 并且在前 5 个 ECMO 日内没有变化 ($p = 0.766$)。相反, FXI 水平处于低正常范围, 并且在 ECMO 支持期间没有显著增加 ($p = 0.093$)。抗凝血酶 (AT) 和蛋白 C 水平低于正常水平, 但在前 5 个 ECMO 日升高 ($p = 0.022$, $p = 0.014$)。与对照组相比, 肝素酶处理后样本的滞后时间延长, TG 峰值升高, ETP 升高。CMO 第 1 天或第 2 天滞后时间的平均差异为 6.0 分钟 (99% CI, 2.8 ~ 9.2), 峰值 TG 的平均差异为 193.4 (99% CI, 122.5 ~ 264.3), ETP = 1170.4 (99% CI, 723.2 ~ 1617.6)。用 TM 处理后, TG 参数差异明显, ECMO 标本对 TM 不敏感; ECMO 第 1 天或第 2 天滞后时间的平均差异为 9.3 分钟 (99% CI, 6.2 ~ 12.4), 峰值 TG 的平均差异为 233.0 (99% CI, 140.9 ~ 325.1), ETP 的平均差异为 1322.5 (99% CI, 764.8 ~ 1880.2), ECMO 第 3、5 天

TG 参数平均差异与第 1 天或第 2 天差异不大。

结论：成人 ECMO 期间，促凝因子水平普遍正常或偏高，抗凝因子水平低。尽管 TG 延迟，但峰值 TG 和 ETP 在高 FVIII 和低 AT 和低蛋白 C 水平的情况下高于正常，对 TM 的抵抗也很明显。这些变化部分解释了成人 VA ECMO 期间高凝状态的可能机制。

14. Garg M. Intravascular Hemolysis and Complications During Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Neoreviews. 2020 Nov;21(11):e728-e740. doi: 10.1542/neo.21-11-e728. PMID: 33139510.

摘要

静脉-静脉和静脉-动脉体外膜肺氧合（ECMO）是危重新生儿严重心肺衰竭的一种重要的挽救生命的治疗方法。滚压泵和离心泵都是安全高效的系统，在所有 ECMO 系统中都存在红细胞分解和溶血现象。滚压泵依靠重力作用，而离心泵通过磁力驱动旋转转子来促进血液流动，产生负压。体外生命支持组织的数据显示：与成人相比，使用离心泵进行体外膜肺氧合治疗的新生儿和儿科患者的血管内容溶血发生率显著增加。ECMO 引发溶血的危险因素是插管尺寸小，泵头进口负压高，泵头和氧合器血栓形成。

过多的红细胞破裂和血浆游离血红蛋白（pHb）的释放，会与触珠蛋白和血凝素蛋白结合等生理中和机制。促氧化和促炎 pHb 水平的增加以剂量依赖的方式导致内皮功能障碍。在接受 ECMO 支持的患者中，溶血也增加了住院发病的风险，如肾损伤、直接高胆红素血症和血栓形成，但不增加死亡率。溶血是当前 ECMO 技术不可避免的副作用，目前未有标准的新生儿治疗方法或治疗指南。因此，认识溶血的严重性，提高警惕并及时处理，对于防止严重的内皮损伤导致促炎和血栓前事件是必要的。

15. Pollak U. Heparin-induced thrombocytopenia complicating extracorporeal membrane oxygenation support in pediatric patients: review of the literature and alternative anticoagulants. *Perfusion*. 2018 May;33(1_suppl):7-17. doi: 10.1177/0267659118766723. PMID: 29788841.

摘要

肝素诱导的血小板减少症（HIT）是普通肝素（UFH）

和低分子量肝素治疗的一种血栓前、免疫介导的并发症。HIT 的特征是首次肝素暴露后 5 ~ 10 天出现中度血小板减少症，抗血小板因子（PF）4-肝素酶免疫测定阳性，以及静脉和动脉血栓形成的风险增加。体外膜肺氧合（ECMO）是一种机械循环支持形式，用于呼吸或心力衰竭的危重患者治疗。全身性抗凝治疗用于缓解当血液接触 ECMO 管路内人造表面时可能引发的血栓并发症。因此，接受 ECMO 支持患者的高血栓形成发病率和死亡率与 HIT 使其复杂化有关。下文回顾分析目前小儿科患者，特别是接受 ECMO 支持患者 HIT 的研究，以及发生 HIT 情况下替代抗凝治疗方案的选择。

16. Distelmaier K, Wiedemann D, Binder C, Haberl T, Zimpfer D, Heinz G, Koinig H, Felli A, Steinlechner B, Niessner A, Laufer G, Lang IM, Goliasch G. Duration of extracorporeal membrane oxygenation support and survival in cardiovascular surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2018 Jun;155(6):2471-2476. doi: 10.1016

摘要

目的：对心肌切除术后休克患者进行静脉-动脉体外膜肺氧合的治疗目标是为心肌恢复搭桥。然而，对于有不可逆心肌损伤的患者来说，长时间的 ECMO 治疗会导致进一步的永久性潜在救命治疗方案的延迟，甚至是搁置。因此，我们评估了心血管手术后成人患者 ECMO 支持时间对生存的预后影响。

方法：我们将 354 名在大学附属三级护理中心进行心血管手术后接受静脉-动脉 ECMO 支持的患者纳入我们的中心登记册。

结果：在 45 个月的中位随访期间（四分位数范围，20 ~ 81 个月），245 名患者（69%）死亡。我们观察到死亡率随着 ECMO 支持时间的增加而增加。ECMO 支持时间的延长与死亡率之间的关联在 ECMO 支持存活的患者中持续存在，与 ECMO 持续时间的第三档和第二档相比，2 年死亡率的粗略危险比为 1.96（95%CI，1.40 ~ 2.74； $p < 0.001$ ）。使用自举法选择的混杂因素模型进行多变量调整后，这一影响更加明显，2 年长期死亡率的调整后风险比为 2.30（95%CI，1.52 ~ 3.48； $p < 0.001$ ）。

结论：长时间的静脉-动脉 ECMO 支持与心血管手术后的成年患者的不良结局有关。我们的数据表明，在 ECMO 支持 7 天后要对治疗策略进行重新评估，因为之

后死亡率会不成比例地增加。

17. Raman J, Alimohamed M, Dobrilovic N, Lateef O, Aziz S. A comparison of low and standard anti-coagulation regimens in extracorporeal membrane oxygenation. *J Heart Lung Transplant*. 2019 Apr;38(4):433-439. doi: 10.1016

摘要

背景：出血和对血液制品的需求是与体外膜肺氧合（ECMO）使用有关的主要并发症。本研究评估了低肝素化和标准肝素化方案在维持 VA-ECMO 中的出血并发症。

方法：对 2011 年 11 月至 2016 年 11 月期间在拉什大学医学中心接受 VA-ECMO 支持的成年患者的 2 种肝素化方案进行了回顾性比较。所有患者都使用了 CentriMag 泵（Thoratec, Pleasanton, CA）、Quadrox 氧合器（Maquet, Wayne, NJ）和肝素粘合的电路。第 1 组是由 50 名患者组成的对照组，他们在 ECMO 支持下使用了 5000 U 肝素的起始剂量，然后在 180 至 220 秒的目标激活凝血时间下进行标准肝素化。第二组包括 52 名接受“低肝素方案”ECMO 支持的成年患者，插管时接受 5000 U 的标准肝素剂量推注，但随后没有持续使用肝素。根据死亡概率模型的评估，两组患者的病情相似（第一组 59%，第二组 62.9%， $p = 0.08$ ）。数据被前瞻性地提交给体外生命支持组织。记录了回路中的血块、肢体缺血、氧合器故障和栓塞并发症。

结果：第二组有 26 名患者（50%）成功脱离 ECMO，而第一组有 18 名（36%）（ $p = 0.05$ ）。第 2 组 11 例（21%）和第 1 组 21 例（42%）发生插管部位出血，第 2 组 11 例（21%）比第 1 组 18 例（36%）发生手术部位出血。与第 2 组（11.5%； $p = 0.012$ ）相比，对照组（第 1 组，32%）的严重出血并发症更高。

结论：在 VA-ECMO 支持的患者中使用低剂量肝素维持是安全的。这种策略可以减少严重出血和相关并发症的风险。

18. Lotz C, Streiber N, Roewer N, Lepper PM, Muellenbach RM, Kredel M. Therapeutic Interventions and Risk Factors of Bleeding During Extracorporeal Membrane Oxygenation. *ASAIO J*. 2017 Sep/Oct;63(5):624-630. doi: 10.1097

摘要

出血是体外膜肺氧合（ECMO）期间最常见的并发症。它与死亡率的增加有关，是初步终止 ECMO 的最常见原因。我们在一个 ECMO 转诊中心进行了一项回顾性分析，对总共 59 名患者的成人 ECMO 期间出血的风险因素和治疗干预进行了描述。ECMO 支持的中位时间为 158 小时，全因死亡率为 41%。40% 的天数上发生了出血。在多变量分析中，真菌性肺炎是与出血事件发生有关的唯一重要因素。最常见的出血部位是 ECMO 插管部位。终止 ECMO 支持是最有效的治疗干预措施，其次是使用氨甲环酸、更换膜氧合器或 ECMO 系统、使用 VIIa 因子和重新定位至少一个 ECMO 插管。此外，输血小板也是一个有效的手段，同时利用去氨加压素来增强血小板功能。因此，进一步划定 ECMO 支持期间的凝血功能障碍，以提供复杂的药物治疗，可能会阻止这一严重的不良事件。



19. Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, Triulzi DJ, Hayanga JWA, Schears GJ. Adult extracorporeal membrane oxygenation: an international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sang*. 2017 Jul;112(5):443-452. doi: 10.1111

摘要

背景和目：的体外膜肺氧合（ECMO）是一种为孤立性心力衰竭或呼吸衰竭（伴或不伴心力衰竭）提供生命支持的方法。当用于血液动力学支持时，ECMO 回路血液接触非内皮化的人工表面，激发了炎症反应，激活了止凝血途径。抗凝可能会使预先存在的凝血病和/或不同严重程度的手术止血不足复杂化。在 ECMO 期间，没有标准化的方法来实现和监测抗凝或指导输血治疗。我们检验了这样一个假设，即世界各地的机构在成人 ECMO 支持期间对抗凝和输血进行类似的管理。

方法：这是一项关于 18 岁或以上使用 ECMO 的患者的抗凝血和输血做法的描述性、自我报告的横断面调查。

这项 38 个多选题的调查被发送给国际上 166 家使用成人 ECMO 的机构。约有 32.4% (54 家) 的机构作出了答复。答复是以匿名方式收集的。计算了描述性分析。

结果：我们的研究表明，在成人 ECMO 支持期间，各机构在抗凝血和输血方面的做法似乎存在很大差异。

讨论：各机构之间缺乏标准的做法，这可能反映了需要 ECMO 的病人的最佳抗凝血和输血数据的匮乏。标准化的抗凝血和输血方案可能有助于提高护理质量，降低发病率、死亡率以及患者和医疗中心的成本。为了实现标准化、高质量的护理，需要进一步研究。



20. Ried M, Sommerauer L, Lubnow M, Müller T, Philipp A, Lunz D, Hofmann HS. Thoracic Bleeding Complications in Patients With Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2018 Dec;106(6):1668-1674. doi: 10.1016

摘要

背景：呼吸衰竭患者经常接受静脉-静脉体外膜肺氧合 (VV-ECMO) 治疗。由于体外循环导致复杂的多因素凝血功能障碍，这些患者有出血的风险。

方法：对 2010 年 12 月至 2016 年 12 月期间前瞻性收集的所有需要 VV-ECMO 的患者数据进行了回顾性分析。终点是胸腔出血并发症患者的发生率、后果和院内死亡率。

结果：该研究包括 418 名需要 VV-ECMO 的患者 (年龄 50 ± 16.5 岁)。在 23.2% ($n = 97$) 的患者中，记录了相关出血。40 名患者 (41.2%) 出现胸腔出血，其次是弥漫性出血 (21.6%)、脑出血 (14.4%)、胃肠道出血 (6.2%)、插管部位出血 (6.2%) 和其他出血部位。胸部出血并发症是自发的 (40%)，术后 (37.5%)，介入治疗后 (20%)，以及创伤后 (2.5%)。其中 60% 的患者进行了胸腔手术 ($n = 24$)，45.8% 的患者因出血而必须进行重复手术。平均 ECMO 时间 (18.6 ± 16.8 天； $p = 0.035$) 和住院时间 (58 ± 50 天； $p = 0.002$) 都明显

长于没有出血的患者。胸腔出血并发症患者的院内死亡率 (52.5%) 明显高于无出血并发症的患者 (32.7%； $p = 0.013$)。

结论：9.6% 的患者出现了胸腔出血并发症，是 VV-ECMO 治疗期间最常见的出血并发症。近 60% 的患者需要进行手术修复，其中近一半的患者需要进行重复手术。因为这些患者的死亡率很高，所以 VV-ECMO 应该只有在有胸腔手术经验的中心进行。

21. Granja T, Hohenstein K, Schüssel P, Fischer C, Prüfer T, Schibilsky D, Wendel HP, Jaschonek K, Serna-Higuera L, Schlensak C, Häberle H, Rosenberger P, Straub A. Multi-Modal Characterization of the Coagulopathy Associated With Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Crit Care Med*. 2020 May;48(5):e400-e408. doi: 10.1097

摘要

目的：体外膜肺氧合用于稳定严重的心脏循环和/或呼吸衰竭。然而，体外膜肺氧合与以血栓栓塞和出血性并发症为特征的凝血病有关。本研究旨在确定体外膜肺氧合相关的凝血病的病理机制，并确定优化其监测和治疗的方案。

设计：前瞻性的观察性临床试验。

设置：一家大学医院的 ICU。

患者：因急性呼吸窘迫综合征而接受静脉体外膜肺氧合治疗的患者 ($n = 10$)，以及因心脏循环衰竭而接受静脉-动脉体外膜肺氧合治疗的患者 ($n = 8$)。每组有一名患者 (静脉体外膜肺氧合或静脉-动脉体外膜肺氧合) 在体外膜肺氧合之前做过手术。

干预措施：在体外膜肺氧合植入前、1、24 和 48 小时后进行血液采样。进行护理点测试 (血栓弹力仪/血小板聚集仪)、常规凝血测试、全血计数和血小板流式细胞仪。

检测和主要结果：即使在体外膜肺氧合之前，由于全身性炎症、肝功能衰竭、抗凝剂 (肝素类、苯丙胺、阿哌沙班) 和抗血小板药物治疗，血浆凝固和血小板聚集受到损害。在体外膜肺氧合过程中，血液稀释和血液成分与人工表面的接触以及体外膜肺氧合内的剪切应力导致了凝血和血小板缺陷。与静脉-动脉体外膜肺氧合患者相比，静脉体外膜肺氧合患者的纤维蛋白原水平、纤维蛋

白聚合、血小板活化和微粒子释放都有所增加。比起传统的分析方法，护理点的结果更快得到。在 10 名静脉体外膜肺氧合患者中，有 3 人发生了需要使用血液制品的出血，在 8 名静脉-动脉体外膜肺氧合患者中，有 4 人发生了出血。没有观察到血栓事件。静脉体外膜肺氧合的院内死亡率为 30%，静脉-动脉体外膜肺氧合患者为 37.5%。

结论：体外膜肺氧合相关的凝血病是一种多因素的、快速发展的综合征。它的特点是凝血参数和血小板的个别变化，并因抗凝血剂而加重。体外膜肺氧合相关凝血病的基本因素在静脉体外膜肺氧合和静脉-动脉体外膜肺氧合患者之间有所不同，最好通过护理点和常规凝血和血小板分析的结合来进行诊断。治疗体外膜肺氧合相关的凝血病的治疗方案应在大规模的前瞻性临床调查中得到进一步验证。

22. Cahill CM, Blumberg N, Schmidt AE, Knight PA, Melvin AL, Massey HT, Delehanty JM, Zebrak SB, Refaai MA. Implementation of a Standardized Transfusion Protocol for Cardiac Patients Treated With Venarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Is Associated With Decreased Blood Component Utilization and May Improve Clinical Outcome. *Anesth Analg*. 2018 Apr;126(4):1262-1267. doi: 10.1213

摘要

背景：体外膜肺氧合为身体提供含氧的血液，支持心脏和肺部。据报道，因心脏骤停、严重心源性休克或心脏手术后未能脱离心肺旁路而接受 ECMO 的患者，其存活率为 20%至 50%。出血是 ECMO 患者最常见的并发症之一，这是由于凝血功能障碍、全身抗凝以及全身压力下大口径插管的存在。在这一人群中缺乏标准化的输血方案，导致输血做法不一致。在此，我们评估了在这种临床环境下新开发的专用输血方案。

方法：对实施 ECMO 输血协议前后的前 30 名连续心脏 ECMO 患者的数据进行回顾。收集并分析了诊断、实验室结果、血液成分的使用和结果。

结果：两个时间节点的合并症以及 ECMO 前的输血分数 ($p = 0.568$) 和 ECMO 的持续时间 ($p = 0.278$) 都相似。血液制品使用数据显示，几乎所有的血液成分都有统计学意义上的下降，血液成分获取费用节省了 51% (175,970 美元)。此外，在 ECMO 后输血协议节点，

生存率几乎增加了 2 倍 (63% vs 33%; 相对风险 = 1.82; 95%置信区间, 1.07 ~ 3.10; $p = 0.028$)。

结论：我们的数据表明，实施标准化的输血方案，对心脏 ECMO 患者采用更严格的输血指征，与减少血液制品的使用、减少并发症和提高生存率有关。这种多部门的方法有利于重症监护室、外科和输血部门之间更好地沟通和遵守一致的临床决策，优化复杂和急性病患者的护理。



23. Chen FT, Chen SW, Wu VC, Hung KC, Chang SH, Ting PC, Chou AH. Impact of massive blood transfusion during adult extracorporeal membrane oxygenation support on long-term outcomes: a nationwide cohort study in Taiwan. *BMJ Open*. 2020 Jun 23;10(6):e035486. doi: 10.1136

摘要

目的：出血是成人体外膜肺氧合 (ECMO) 支持期间的一个常见问题，需要输血来纠正血容量耗竭和凝血功能障碍。本研究的目的是调查在 ECMO 支持下大量输血 (MBT) 的成人的长期结果。

设计：全国范围内的回顾性队列研究。

设置 数据由台湾国家健康保险研究数据库 (NHIRD) 提供。

参与者和干预措施：2000 年至 2013 年，通过台湾 NHIRD 共确定 2757 名成年患者在 ECMO 支持期间接受 MBT (红细胞 ≥ 10 单位)。

主要观察指标：结果包括随访期间的院内主要并发症/死亡、全因死亡、心血管死亡、新发终末期肾病和呼吸衰竭。

结果：与没有 MBT 的患者相比，MBT 患者的院内死亡率 (65.6% vs 52.1%; OR 1.74; 95% CI 1.53 至 1.98) 和

随访期间的全因死亡率 (47.0% vs 35.8%; HR 1.46; 95% CI 1.25 至 1.71) 更高。MBT 组不仅 ECMO 后败血症、呼吸衰竭和急性肾损伤的发生率较高, 而且 ECMO 支持的时间较长, 使用呼吸机和在重症监护室的时间也较长。此外, 亚分布危险模型显示, MBT 队列的呼吸衰竭累积率较高 (19.8% vs 16.2%; 亚分布 HR 1.36; 95% CI 1.07 至 1.73)。在输注红细胞制品的数量和院内死亡率之间发现了正的剂量依赖关系。在 MBT 亚组分析中, 输血比例 (新鲜冷冻血浆红细胞) 对院内死亡率的影响, 比例 ≥ 1.0 的死亡率更高。

结论: 在 ECMO 支持期间进行 MBT 的患者比非 MBT 人群的长期结果更差。输红细胞的数量对院内死亡率有正的剂量依赖性影响。



24. Fuchs G, Berg N, Broman LM, Prah Wittberg L. Flow-induced platelet activation in components of the extracorporeal membrane oxygenation circuit. *Sci Rep*. 2018 Sep 18;8(1):13985. doi: 10.1038

摘要

体外膜肺氧合 (ECMO) 用于严重呼吸和/或循环衰竭的抢救。患者的血液在 ECMO 回路的人工表面上被泵送。应用血小板激活模型来研究 ECMO 回路部件的潜在血栓形成性: 离心式血泵、插管和管道连接器。基于随着时间推移作用于血小板的标量形式的累积效应, 该激活模型能够评估血小板的激活, 并指出部件中激活风险升高的区域。对 ECMO 回路的不同组件的流动进行了数值模拟, 其中激活水平是局部压力的影响及其沿血小板路径的历史的一个函数。结果显示, 泵具有最大的血小板激活风险, 其次是再灌注套管, 最后是连接器。泵的血栓形成主要是由于长停留时间和高剪切率, 而连接器显示出高水平的非稳态剪切率, 这反过来可能有助于通过直接激活血小板或通过高剪切力调节 vWF 多聚体而形成聚集。

25. Tanaka D, Hirose H, Cavarocchi N, Entwistle JW. The Impact of Vascular Complications on Survival of Patients on Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Ann Thorac Surg*. 2016 May;101(5):1729-34. doi: 10.1016

摘要

背景: 有各种因素会影响接受静脉-动脉体外膜肺氧合 (VA-ECMO) 的患者的生存。股骨插管引起的血管并发症很常见, 而且有可能很严重。我们分析了血管并发症对接受 VA-ECMO 的患者生存的影响。

方法 本研究纳入了 2010 年 10 月至 2014 年 11 月通过股动脉插管支持 VA ECMO 的患者。通过回顾我们的机构数据库来回顾性地收集数据。根据主要血管并发症的出现, 将患者分为两组, 定义为需要手术干预的患者。我们评估了血管并发症的易感因素, 并比较了各组患者的生存情况。

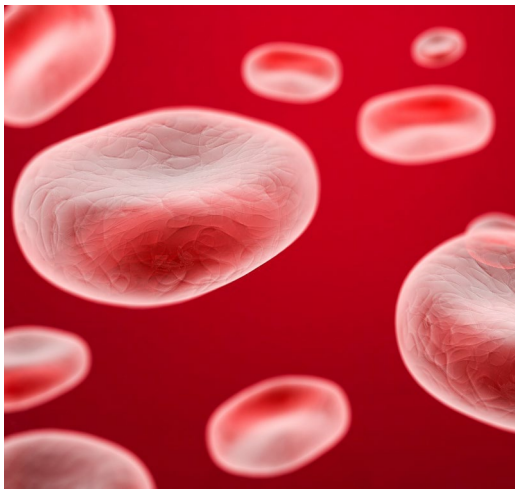
结果 有 84 名患者参加了这项研究。总体 ECMO 存活率和出院存活率分别为 60% 和 43%。17 名 (20%) 患者出现了需要手术干预的主要血管并发症。10 名患者 (12%) 出现了室间隔综合征, 需要进行预防性筋膜切开术; 10 名患者 (12%) 出现了出血或血肿, 需要进行手术探查。血管并发症的唯一重要诱发因素是没有远端灌注导管 (几率比, 14.8; $p = 0.03$)。有血管并发症和无血管并发症的患者的出院存活率分别为 18% 和 49% ($p = 0.02$)。通过多变量分析, 血管并发症是接受 VA-ECMO 的患者生存率明显降低的独立因素 (危险比, 2.17; $p = 0.02$)。

结论: 血管并发症对通过股骨插管接受 VA-ECMO 支持的患者的生存率有负面影响。利用远端灌注导管可以减少并发症的发生。

26. Pozzi M, Metge A, Martelin A, Giroudon C, Lanier Demma J, Koffel C, Fornier W, Chiari P, Fellahi JL, Obadia JF, Armoiry X. Efficacy and safety of extracorporeal membrane oxygenation for high-risk pulmonary embolism: A systematic review and meta-analysis. *Vasc Med*. 2020 Oct;25(5):460-467. doi: 10.1177/1358863X20944469. Epub 2020 Aug 13. PMID: 32790536.

摘要

高危肺栓塞（PE）需要血流动力学和呼吸支持以及再灌注策略。最近更新的欧洲指南对 ECMO 治疗高危 PE 的推荐等级较低。本系统综述评估了高危 PE 的 ECMO 后的临床结果。我们检索了 2000 年 1 月至 2020 年 4 月的电子数据库，包括 PubMed、Embase 和 Web of Science。疗效结果包括具有良好神经功能的院内生存率和随访时的生存率。安全性结果包括下肢缺血、出血性和缺血性中风。在可能的情况下（没有高度异质性），使用随机效应模型对结果进行了荟萃分析。我们纳入了 16 个未受控的病例系列（533 人）。具有良好神经功能的院内生存率在 50%至 95%之间，而随访的总生存率在 35%至 95%之间，两者都有很大程度的异质性（ $I^2 > 70\%$ ）。下肢缺血的发生率为 8%（95%，CI 3%至 15%）。中风（出血性或缺血性）的发生率为 11%（95%，CI 3%至 23%），有明显的异质性（ $I^2 = 63.35\%$ ）。根据目前的文献，不可能就 ECMO 对高危 PE 的作用得出明确的结论。需要进行前瞻性的、多中心的、大规模的研究或全国性的登记，以最好地确定 ECMO 对高危 PE 的作用。



27. Cuevas Guaman M, Lucke AM, Hagan JL, Kaiser JR. Bleeding Complications and Mortality in Neonates Receiving Therapeutic Hypothermia and Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Am J Perinatol*. 2018 Feb;35(3):271-276. doi: 10.1055/s-0037-1607197.

摘要

目的：本研究的目的是比较接受体外膜肺氧合（ECMO）的缺氧缺血性脑病（HIE）的新生儿接受和不接受治疗性低温（TH）的并发症和死亡率。

研究设计：从 2005 年到 2013 年查询了体外生命支持组

织的登记册，以确定 HIE 的婴儿。纳入呼吸道 ECMO 的 HIE 婴儿，年龄 ≤ 30 天。使用 Fisher's 精确检验和 Wilcoxon's 秩和检验来比较有和没有 TH 的新生儿。用 Logistic 回归来研究 TH 与并发症和死亡率的关系。

结果：接受（ $n = 78$ ）和不接受（ $n = 109$ ）TH 的 HIE 新生儿在人口统计学、疾病严重程度、并发症和死亡率方面没有差异（ $p = 0.21$ ）。

结论：在 HIE 和呼吸道 ECMO 的新生儿中，接受和不接受 TH 的新生儿在并发症或死亡率方面没有差异。我们建议，对于需要呼吸道 ECMO 而又患有 HIE 的新生儿，TH 并不是禁忌。

28. Weingart C, Lubnow M, Philipp A, Bein T, Camboni D, Müller T. Comparison of Coagulation Parameters, Anticoagulation, and Need for Transfusion in Patients on Interventional Lung Assist or Veno-Venous Extracorporeal Membrane Oxygenation. *Artif Organs*. 2015 Sep;39(9):765-73. doi: 10.1111/aor.12464.

摘要

目前关于 ECMO 的抗凝需求及其对凝血功能的影响的临床数据很少。因此，我们分析了严重急性呼吸衰竭的成年患者在接受无泵介入肺辅助（iLA）或 VV-ECMO 治疗期间的凝血相关参数、输血需求和抗凝血管理。分析了 2005 年 1 月至 2011 年 5 月期间在雷根斯堡大学医院接受 iLA 治疗的 63 名患者和接受 VV-ECMO 治疗的 192 名患者。与抗凝、输血和凝血参数有关的数据由雷根斯堡 ECMO 登记处前瞻性地收集。除了 ECMO 组的顺序器官衰竭评估（SOFA）得分较高（12 [9-15] vs. 11 [7-14], $p = 0.007$ ），氧合较好，以及 iLA 患者的血管压缩机剂量较低外，两组患者的基线特征相似。在结果和总体输血需求方面没有发现差异。血浆凝固系统的因素随着时间的推移只发生了微小的变化，而且各组之间没有差异。在体外支持期间，ECMO 治疗的病人的血小板计数明显下降，但接受 iLA 治疗的病人则没有。与平均激活部分凝血活酶时间（aPTT） > 53 秒的组别相比，更强烈的全身抗凝导致了更高的输血需求，而膜氧合器的平均耐用性没有受到影响。肺外败血症患者对输红细胞（RBC）的需求最高（257 毫升/天），而原发性肺成人呼吸窘迫综合征（ARDS）的需求明显较低（102 毫升/天）。总的来说，ECMO 组每天输 110（0-274）毫升红细胞，而 iLA 组每天输 146（41-227）毫升。现代 iLA 和 ECMO 系统对凝血功能的影响允许对急性呼吸

衰竭的成年患者进行相对安全的长期治疗。适度的全身抗凝似乎已经足够。重要的是，与无泵的 iLA 相比，血小板受 VV-ECMO 的影响更大。



29. Pabst D, Boone JB, Soleimani B, Brehm CE. Heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal membrane oxygenation and the role of a heparin-bonded circuit. *Perfusion*. 2019 Oct;34(7):584-589. doi: 10.1177/0267659119842056.

摘要

背景：在体外膜肺氧合支持的患者中，如果出现肝素诱导的血小板减少症，没有明确的证据支持改用非肝素涂层的体外膜肺氧合回路。我们的目标是评估那些被诊断为肝素诱导的血小板减少症但仍继续使用肝素结合电路的患者的临床结果。

方法：我们完成了一项单中心回顾性研究，研究对象为 2008 年 7 月至 2017 年 7 月接受体外膜肺氧合支持的所有患者，在体外膜肺氧合支持期间被检测为肝素诱导的血小板减少症阳性。诊断为肝素诱导的血小板减少症后，连续 14 天测量平均血小板计数（k/ μ L）。

结果：在 455 名患者中，有 14 名（3.1%）经血清素释放测定诊断为肝素诱导的血小板减少症，每个病例都停止了全身肝素治疗。总共有 11 名肝素诱导的血小板减少症患者（78.6%）存活至出院。所有 455 名体外膜肺氧合患者的总生存率为 54.1%。肝素诱导的血小板减少症患者在停用全身肝素后的血小板计数从诊断肝素诱导的血小板减少症时的平均 59.8 k/ μ L 增加到停用肝素后

14 天的平均 280.2 k/ μ L，尽管继续使用肝素结合回路。肝素诱导的血小板减少症患者在停用全身肝素后，即使维持在肝素键合回路中，体外膜肺氧合支持的血小板计数也会增加。

结论：停用全身肝素但继续使用肝素涂层的体外膜肺氧合回路似乎是我们体外膜肺氧合支持的患者发生肝素诱导的血小板减少症的适当反应。这组患者的存活率与那些没有肝素诱导的血小板减少症的体外膜肺氧合患者没有明显区别。更大规模的研究应评估肝素结合的体外膜肺氧合系统在肝素诱导的血小板减少症患者中的安全性。

30. Ratzlaff RA, Ripoll JG, Kassab LL, Diaz-Gomez JL. Acute oxygenator failure: a new presentation of heparin-induced thrombocytopenia in a patient undergoing venovenous extracorporeal membrane oxygenation support. *BMJ Case Rep*. 2016 Dec 16;2016:bcr2016218179. doi: 10.1136/bcr-2016-218179.

摘要

一名有血小板减少病史的 58 岁男性因 6 天的呼吸困难恶化需要机械呼吸机支持而被送入一家外部医院。鉴于其难治性低氧血症，他被转到我院进行体外膜肺氧合（ECMO）。到达医院后，证实了 H1N1 流感病毒，所有改善氧合的措施都没有效果。因此，决定启动 VV-ECMO。虽然认识到基线血小板计数较低（ $60-70 \times 10^9$ /L），但突然出现进一步下降（ 30×10^9 /L），于是开始输注血小板。发现 ECMO 氧合器上的压力大幅增加，怀疑并确认了 II 型肝素诱导的血小板减少症的诊断。停用了肝素，更换了氧合器，并使用了阿加曲班进行抗凝治疗。在 VV-ECMO 支持 28 天后，结合患者和家属的意愿，决定撤销器官支持。

31. Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017 Jun;39:87-96. doi: 10.1016/j.jcrc.2017.02.014.

摘要

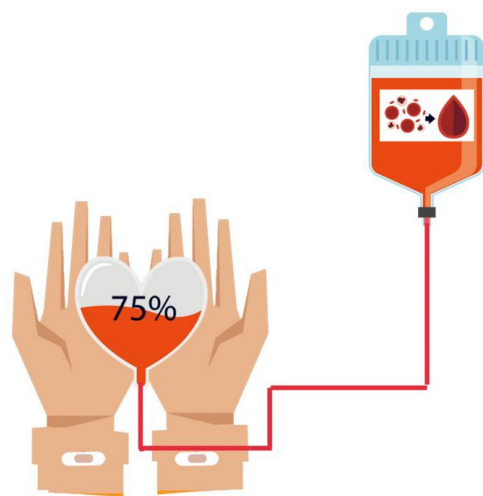
目的：目的是评估 VA-ECMO 中抗凝血的安全性。

设计：我们利用多个电子数据库进行了系统回顾和荟萃分析。研究时间为 1977 年至 2016 年 9 月 27 日。我们

使用随机效应模型荟萃分析,评估了 VA-ECMO 中抗凝对包括大出血、血栓栓塞事件和院内死亡率的影响。

结果: 纳入了 26 项研究 (1496 名患者)。10 项研究只有心肌切除术后休克患者, 4 项研究只包括体外心肺复苏患者, 10 项研究有混合患者。大多数研究 ($n = 17$) 质量不高, 纽卡斯尔-渥太华量表评分 ≤ 5 。大出血的总患病率为 27% (95%CI, 18% ~ 35%), 研究之间存在相当大的异质性 ($I^2 = 91\%$)。需要重新手术的大出血是最常见的出血事件。血栓栓塞事件的总发病率为 8% (95%CI, 4% ~ 13%; $I^2 = 83\%$)。肢体缺血、电路相关凝血和中风是最常见的报告事件。院内死亡率的汇总流行率为 59% (95%CI, 52% ~ 67%; $I^2 = 78\%$)。

结论: VA-ECMO 中抗凝的最佳目标和策略尚不清楚。对大出血和血栓栓塞事件的评估受到研究质量和研究间异质性的限制。需要进行临床试验来研究最佳抗凝策略。



32. Lv X, Deng M, Wang L, Dong Y, Chen L, Dai X. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis. *PLoS One*. 2021 Apr 8;16(4):e0249854. doi: 10.1371/journal.pone.0249854.

摘要

背景: 比较低剂量抗凝 (LA) 和标准化剂量抗凝 (SA) 对 ECMO 支持的患者的安全性和有效性。

方法: 对 PubMed、MEDLINE、Cochrane 图书馆和 Web of Science 的原始文章进行筛选。使用预定义的搜索词进行筛选, 以确定 1990 年 11 月至 2020 年 6 月期间报

告在 ECMO 支持下的患者中 LA 与 SA 比较的队列研究。效应大小是由带有 95%CI 的几率比 (OR) 决定的。

结果: 对 7 项研究进行了分析, 共包括 553 名患者。255 名患者使用 LA (低肝素组), 而其他 298 名患者接受 SA (全肝素组)。与接受 SA 的患者相比, 接受 LA 的患者胃肠道出血 (OR 0.36, 95% CI, 0.20 ~ 0.64) 和手术部位出血 (OR 0.43, 95% CI, 0.20 ~ 0.94) 的发生率明显降低。医院死亡率 (OR 0.81, 95% CI, 0.42 ~ 1.56)、成功断绝 ECMO (OR 0.80, 95% CI, 0.30 ~ 2.14)、肺栓塞 (OR 0.79, 95% CI, 0.24 ~ 2.65)、内心血栓 (OR 0.34, 95% CI, 0.09 ~ 1.30)、颅内出血 (OR 0.62, 95% CI, 0.22 ~ 1.74) 和肺出血 (OR 0.77, 95% CI, 0.30 ~ 1.93) 在两组之间相似。

结论 这项荟萃分析证实, 在 ECMO 支持的患者中, LA 是一种可行且安全的抗凝策略。未来的研究应关注 LA 与 SA 相比的长期效益。

33. Ciolek A, Lindsley J, Crow J, Nelson-McMillan K, Procaccini D. Identification of Cost-Saving Opportunities for the Use of Antithrombin III in Adult and Pediatric Patients. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2018 Jan;24(1):186-191. doi: 10.1177/1076029617693941.

摘要

Thrombate III 是一种人血浆衍生的抗凝血酶 III (AT-III), 通常用于怀疑有 AT-III 介导的肝素抵抗的 ECMO 患者。它以 500 U 和 1000 U 的小瓶形式供应, 每单位价格为 4.66 美元。在描述 AT-III 的临床价值与它的高成本之间的关系方面, 文献是有限的。主要目标是确定约翰霍普金斯医院使用 AT-III 的条件和相关费用, 可能是不必要的使用。次要目标包括评估 AT-III 对抗凝参数的影响, 以及 AT-III 使用和浪费的总成本。我们进行了一项回顾性队列研究。主要终点是与潜在的不必要使用 AT-III 有关的总成本。2014 年共有 65 名患者接受了 326 剂 AT-III 治疗。有 177 个 (54%) 可能不必要的剂量, 相关费用为 541634 美元。与基线相比, 非 ECMO 和 ECMO 患者的抗凝血酶 III 补体明显增加了 AT-III 的中位水平 (非 ECMO: 62% vs 81%, $p < 0.01$; ECMO: 63% vs 81%, $p < 0.01$); 然而, 37.3% 的 ECMO 和 49% 的非 ECMO 患者在用药前有治疗性抗凝监测参数。给予 AT-III 的总费用为 688478 美元, 浪费了 417194 美元 (38%)。利用限制性标准和新的给药策

略,估计每年可节省 556000 美元。利用限制性标准和替代性给药策略来减少浪费和不必要的使用,有可能导致显著的成本节约。

34. Hermann A, Schellongowski P, Bojic A, Robak O, Buchtele N, Staudinger T. ECMO without anticoagulation in patients with disease-related severe thrombocytopenia: Feasible but futile? *Artif Organs*. 2019 Nov;43(11):1077-1084. doi: 10.1111/aor.13514.

摘要

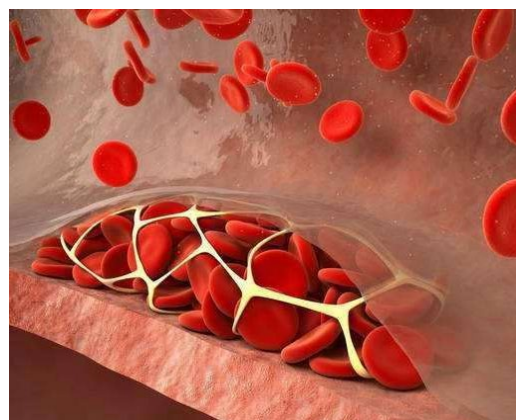
严重的血小板减少症有很高的出血风险,因此是抗凝的相对禁忌症,也是 ECMO 的禁忌症。我们在此报告了一系列免疫力低下的严重血小板减少症患者在没有全身抗凝的情况下接受长期 ECMO 治疗的情况。我们回顾性地确定了 2013 年 1 月至 2017 年 4 月在一家大学附属医院治疗的静脉 ECMO 期间因血小板减少 < 50 g/L 而停用抗凝剂 ≥ 3 天(范围 5 ~ 317)的 7 名成年患者。所有使用的 ECMO 系统都有肝素涂层。总的来说,观察了 530 个 ECMO 天数,其中 404 天(76%)没有进行系统抗凝。ECMO 治疗期间的血小板计数为 24 g/L(中位数,范围 1 ~ 138),ECMO 持续时间为 35 天(5 ~ 317),ECMO 运行 20 天(5 ~ 317),没有任何抗凝。总共出现了五次凝血事件,导致氧合器更换。出血很常见,包括一次致命的脑内出血。每位患者总共使用了 29 次血小板浓缩剂(7 ~ 207),相当于每天 0.8 次(0.6 ~ 1.3)。一名患者在 ICU 和医院中幸存下来。对于血小板减少的患者,ECMO 可以在没有抗凝剂的情况下运行,甚至是相当长的一段时间。出血仍然常见,而凝血事件似乎很少。然而,接受 ECMO 支持的这一患者群体的预后似乎很严峻。

35. Hayakawa M, Takano K, Kayashima M, Kasahara K, Fukushima H, Matsumoto M. Management of a COVID-19 Patient during ECMO: Paying Attention to Acquired von Willebrand Syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2021 Apr 1;28(4):396-401. doi: 10.5551/jat.58362.

摘要

严重的 COVID-19 患者经常出现并发症,包括凝血功能障碍和致命的血栓形成。COVID-19 肺炎有时会导致急性呼吸窘迫综合征,需要 ECMO,在此期间,血栓形成和出血是死亡的主要原因。抗凝剂如肝素对 ECMO 的 COVID-19 患者至关重要;然而,出血可能不仅是由肝

素引起的,也可能是由获得性冯-维布兰德综合征(AVWS)引起的。迄今为止,还没有研究对 COVID-19 患者的 ECMO 相关出血和 AVWS 进行研究。我们报告了一名 COVID-19 患者在 ECMO 期间除了弥散性血管内凝血(DIC)外,还出现了 AVWS 的出血。在 ECMO 治疗期间,高分子量的 vWF 多聚体水平下降,这些发现在停止 ECMO 后迅速改善。血浆中的 vWF 抗原水平非常高,可能是由于 COVID-19 造成的内皮细胞损伤。另一方面,血浆中的 ADAMTS13 活性水平适度降低,达到正常值的 20% ~ 30%。该患者在 ECMO 期间的出血中成功地使用了冷冻血浆,而没有减少肝素,这可能会诱发血栓栓塞症。在该患者身上发现的出血可能是由 AVWS 和 DIC 引起的。严重的 COVID-19 患者处于血栓状态,需要接受抗凝治疗。然而,一旦他们接受 ECMO 治疗,可以观察到出血症状。在这种情况下,除了肝素和 DIC 的副作用外,医生还应该考虑到 AVWS。



36. Mazzeffi M, Hasan S, Abuelkasem E, Meyer M, Deatrick K, Taylor B, Kon Z, Herr D, Tanaka K. Von Willebrand Factor-GP1ba Interactions in Venoarterial Extracorporeal Membrane Oxygenation Patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019 Aug;33(8):2125-2132. doi: 10.1053/j.jvca.2018.11.031.

摘要

目的:评估体 ECMO 患者在剪切应力下的血小板粘附和聚集情况,并确定添加 Von Willebrand 因子(vWF)浓缩物是否能改善血小板功能。同时,探讨血小板粘附和聚集的减少是否与 ECMO 期间的临床出血有关。

设计:前瞻性的观察性队列研究,有转化成分。

设置：学术医疗中心。

参与者：对连续的 VA-ECMO 患者进行了筛选，有 20 名患者入选。

干预措施：测量 vWF 多聚体、vWF 抗原、Ristocetin 辅助因子活性和血浆糖蛋白水平，并在研究点进行数值比较。ECMO 第 1 或 2 天、第 3 天和第 5 天。使用总血栓分析系统在体外测量血小板的粘附和聚集情况。血小板功能以流压曲线下面积 (AUC) 表示。在体外添加 vWF 浓缩液，将补充 vWF 后的 AUC (vWF AUC) 与基线 AUC 进行比较。此外，基线 AUC 和 vWF AUC 在 ECMO 期间发生出血的患者和没有发生出血的患者之间进行比较。

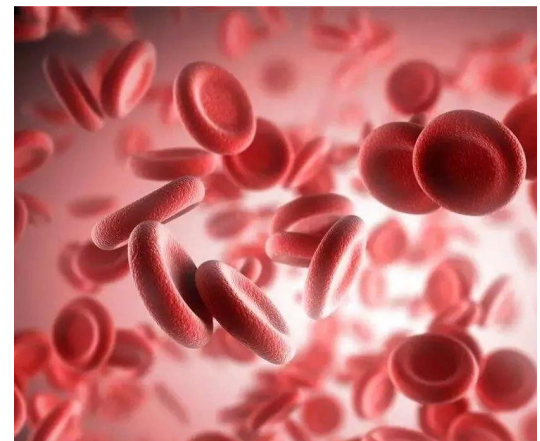
测量和主要结果：ECMO 患者具有较高的 vWF 抗原水平，较高的 Ristocetin 辅助因子活性，以及大量的 vWF 多聚体流失。在 ECMO 的前 5 天，血小板计数下降，血浆中的糖焦蛋白水平轻度升高。ECMO 患者在体外的血小板粘附和聚集程度严重偏低：中位 AUC = 5.8 (3.5 ~ 9.7) ECMO 第 1 或 2 天，中位 AUC = 6.3 (5.3 ~ 11.1) 天，以及中位 AUC = 5.5 (4.1 ~ 8.1) 天。随着时间的推移，AUC 没有明显变化 ($p = 0.47$)。与基线相比，添加 vWF 浓缩液后，每个点的 AUC 都有所增加 (所有的 $p < 0.05$)，但 vWF 的 AUC 值仍然很低。在 ECMO 期间有出血的患者在所有点的 vWF AUC 都很低，而没有出血的患者在 ECMO 第 3 天的 vWF AUC 较高。结论 VA-ECMO 患者的血小板功能严重受损，使用 vWF 浓缩液后，血小板功能有所改善但没有恢复正常。数据表明，GP1b α 受体功能丧失也是 ECMO 期间血小板粘附和聚集受损的原因。基于这些发现，ECMO 患者的临床出血不太可能仅仅通过补充 vWF 来纠正。

37. Jiritano F, Serraino GF, Ten Cate H, Fina D, Matteucci M, Mastroberoberto P, Lorusso R. Platelets and extracorporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2020 Jun;46(6):1154-1169. doi: 10.1007/s00134-020-06031-4.

摘要

尽管 ECMO 技术和知识不断提高，但血小板减少和血小板功能受损是 ECMO 患者的常见发现，其基本机制仅得到部分阐明。本荟萃分析和系统回顾的目的是彻底总结和讨论成人 ECMO 人群中血小板情况的现有知识。在筛

选了 1975 年 7 月至 2019 年 8 月的文献后，选择了所有符合纳入标准的研究（关于血小板计数和功能的详细数据）。从 1,742 份摘要中选出 21 项研究。ECMO 患者血小板减少症的汇总患病率为 21% (95% CI, 12.9 ~ 29.0; 14 项研究)。在静脉-静脉 ECMO 中，血小板减少的发生率为 25.4% (95% CI, 10.6 ~ 61.4; 4 项研究)，而在静脉-动脉 ECMO 中为 23.2% (95% CI, 11.8 ~ 34.5; 6 项研究)。肝素引起的血小板减少症的发生率为 3.7% (95% CI, 1.8 ~ 5.5; 12 项研究)。元回归显示 ECMO 持续时间与血小板减少症之间没有明显的关联。有 7 项研究描述了血小板功能的损害。5 项研究显示聚集功能受损，而在一项试验中发现血小板受体丧失，2 项研究描述了血小板的激活。高达 50% 的患者需要输血小板。46% ~ 100% 的 ECMO 患者需要输红细胞。出血事件从 16.6% ~ 50.7% 不等，但出血的原因和类型没有一致的报告。血小板减少和血小板功能障碍在 ECMO 患者中很常见，不管 ECMO 模式是什么。其基本机制是多因素的，对其理解和管理仍然有限。进一步研究以设计适当的策略和方案来监测、管理或预防，应该是彻底调查的问题。



38. Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, Smith AH, Daphne HC, Pietsch JB, Bridges BC. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatr Crit Care Med.* 2015 Jan;16(1):66-74. doi: 10.1097

摘要

目的：确定综合体外膜肺氧合抗凝监测方案是否能减少出血并发症、减少血液制品的使用并延长回路寿命。

设计：2011 年 9 月，我们扩充了标准体外膜肺氧合实验室方案：包括抗 Xa 因子测定、血栓弹力图和抗凝血酶测量。我们进行了一项回顾性图表审查，以确定在我们的抗凝实验室方案开始之前和之后进行体外膜肺氧合的患者的结果。

环境：三级护理，学术儿童医院。

患者：2007 年 1 月 1 日至 2013 年 9 月 30 日在我们机构接受体外膜肺氧合的所有患者。

干预措施：无

测量和主要结果：在方案开始前进行了 261 次体外膜肺氧合，在方案开始后进行了 105 次体外膜肺氧合。在研究期间，我们的体外膜肺氧合回路或输血阈值没有发生重大变化。在方案开始之前和之后，体外膜肺氧合的适应症、患者的年龄和疾病严重程度相似。方案启动后，红细胞、新鲜冷冻血浆、血小板和冷沉淀的血液制品使用中位数显著下降。插管部位出血的发生率从 22% 下降到 12% ($p = 0.04$)，手术部位出血的发生率从 38% 下降到 25% ($p = 0.02$)。体外膜肺氧合回路的中位寿命从 3.6 天增加到 4.3 天 ($p = 0.02$)。注意到患者存活率增加的趋势，但未达到统计学显著性。

结论：我们证明了使用抗 Xa 因子测定、血栓弹力图和抗凝血酶测量的体外膜肺氧合抗凝实验室方案与血液制品输血减少、出血并发症减少和回路寿命增加之间存在关联。据我们所知，这是第一项证明与使用这些实验室值对体外膜肺氧合患者相关的临床益处的研究。

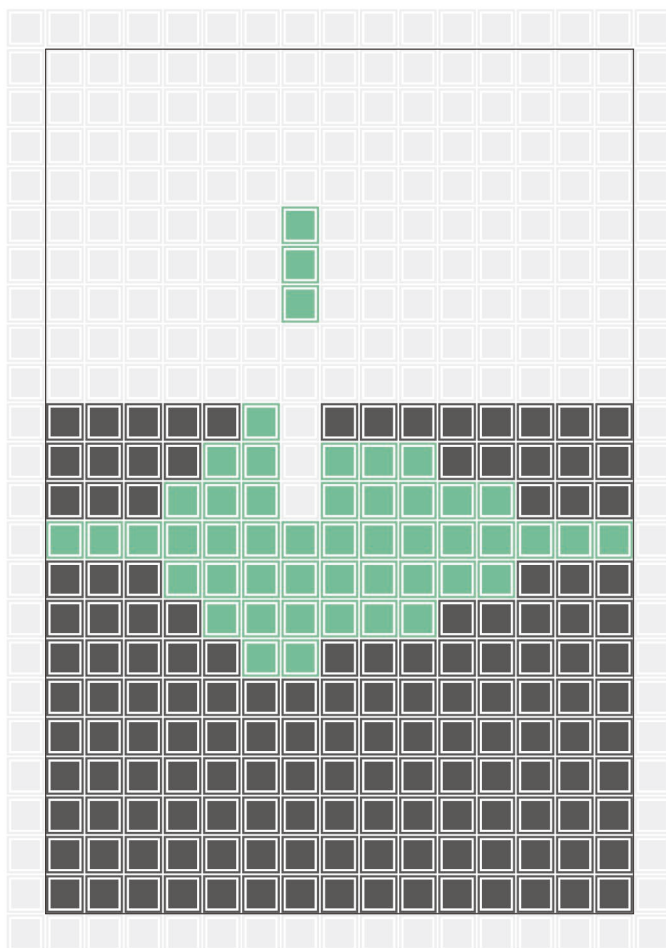
39. Pineton de Chambrun M, Bréchet N, Combes A. Venoarterial extracorporeal membrane oxygenation in cardiogenic shock: indications, mode of operation, and current evidence. *Curr Opin Crit Care*. 2019 Aug;25(4):397-402. doi: 10.1097

摘要

回顾的目的：静脉-动脉体外膜肺氧合（VA-ECMO）的临时循环支持（TCS）越来越多地被用作难治性心源性休克患者的抢救疗法。本文概述了 VA-ECMO 的原理、适应症、管理、并发症，并讨论了近期病例系列和试验的结果。

最近的发现：VA-ECMO 被用作通向“决定”的桥梁，包括心功能恢复后的断流、移植、长期机械循环支持，以及在无效的情况下退出。VA-ECMO 被认为是一线的 TCS，因为它可以迅速改善氧合，成本较低，也适用于双心室衰竭的患者。将 Impella (Abiomed, Danvers, MA, USA) 或主动脉内球囊泵支持与 VA-ECMO 相结合，可能会降低左心室压力并改善结果。大规模肺栓塞、败血症相关的心肌病和难治性心脏骤停是 TCS 的新适应症之一。

总结：尽管支持其疗效的证据有限，但 TCS 已成为管理心源性休克患者的基石。VA-ECMO 被认为是一线选择，有越来越多的公认和新出现的适应症。现在需要进行随机的临床试验来确定 VA-ECMO 在心源性休克治疗策略中的地位。



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



体外膜肺氧合支持可以挽救急性呼吸衰竭患者生命，但在 ECMO 治疗期间容易出现出血以及血栓栓塞事件，严重威胁患者的生命安全。因此确定最佳的抗凝策略对患者的治疗有积极的意义。本文通过比较低剂量与高剂量肝素抗凝策略评估出血和栓塞事件的发生对接受 VV-ECMO 患者的影响，在这项研究中，与低剂量肝素化策略相比，大剂量肝素化的 ECMO 管理与较低的氧合器更换率和血栓栓塞事件有关。

急性呼吸衰竭静脉 VV-ECMO 支持抗凝策略比较

Benjamin Seeliger, Michael Döbler, Robert Friedrich, Klaus Stahl, Christian Kühn, Johann Bauersachs, Folkert Steinhagen, Stefan F. Ehrentraut, Jens Christian Schewe, Christian Putensen, Tobias Welte, Marius M. Hoepfer, Andreas Tiede, Sascha David and Christian Bode

摘要

背景：在急性呼吸衰竭中，体外膜肺氧合（ECMO）支持可能会挽救生命，但出血和血栓栓塞的并发症很常见。平衡这些因素的最佳抗凝策略仍有待确定。这项回顾性研究比较了两个机构的抗凝管理策略，重点是氧合器的变化以及出血和血栓栓塞事件。

方法：我们在 2015 年 4 月至 2020 年 2 月期间在德国的两个 ECMO 转诊中心进行了一项回顾性观察队列研究，研究对象是因急性呼吸衰竭而接受静脉-静脉（VV）ECMO 支持的患者。一个中心常规使用低剂量肝素，旨在使部分凝血活酶时间（PTT）达到 35 ~ 40 s，另一个中心常规使用大剂量治疗性肝素化策略，旨在使活化凝血时间（ACT）达到 140 ~ 180 s。我们评估了 ECMO 氧合器的更换次数和时间，15 天内不更换氧合器的情况，主要出血事件，血栓栓塞事件，30 天 ICU 死亡率，活化凝血时间和部分凝血活酶时间以及血液制品的使用。主要结果是根据肝素化策略发生氧合器更换的情况；次要结果是严重出血事件的发生和血栓栓塞事件的发生。低剂量中心的输血策略更为宽松。

结果：在 375 名接受 VV-ECMO 支持的筛选患者中，218 人被纳入分析（117 名高剂量组；101 名低剂量组）。以 SAPSII 评分衡量的疾病严重程度为 46（IQR 36-57）VS. 47（IQR 37-55）。而 ECMO 运行时间为 8 天（IQR 5-12）VS. 11 天（IQR 7-17）（ $p = 0.003$ ）。高剂量组有 14 次氧合器变化，而低剂量组有 48 次。15 天无需更换氧合器的比例分别为 73% VS. 55%（调整后的 HR3.34 [95% CI 1.2-9.4]； $p = 0.023$ ）。严重出血时间的概率为 23 例（19.7%）VS. 14 例（13.9%）（ $p = 0.256$ ），血栓事件发生的概率为 8 例（6.8%）VS. 19 例（19%）（ $p = 0.007$ ）。

30 天后的死亡率为 33.3% VS. 30.7%（ $p = 0.11$ ）

结论：在这项回顾性研究中，与低剂量肝素化策略相比，大剂量肝素化的 ECMO 管理与较低的氧合器更换率和血栓栓塞事件有关。需要进行前瞻性的随机试验来确定接受 ECMO 支持的患者的最佳抗凝策略。

关键词：ECMO；肝素化；ARDS；出血；血栓

引言

在难治性急性呼吸衰竭（ARF）中，实施 VV-ECMO 作为抢救策略可能会挽救生命，并被越来越多地应用^[1]。然

而，ECMO 支持与潜在的威胁生命的并发症有关，主要与出血事件或血栓栓塞并发症有关^[2-4]。为了最大限度地减少此类事件，大多数中心采用以非分化肝素（UFH）为基础的抗凝剂，根据部分凝血活酶时间（PTT）进行调整，通常在 40 ~

80 s 内, 或根据活化凝血时间 (ACT) 在 140 ~ 180 s 内^[5]。目前的指导原则建议采用 ACT 指导下的方法, 目标是在正常情况下增加 1.5 倍^[6]。由于高达 50% 的患者会出现出血并发症, 因此需要在不影响 ECMO 回路完整性和血栓栓塞风险的前提下寻求其他抗凝策略^[2]。以前的研究发现, 较低的肝素剂量在血栓栓塞并发症方面通常是安全的, 但由于患者人数少, 结论有限^[7-9]。我们的研究旨在回顾性地比较两个经验丰富的 ECMO 中心的氧合器耐用性、出血和血栓栓塞事件, 这两个中心的常规抗凝策略有很大的不同, 但氧合器的更换管理是相同的。我们假设, 与高剂量策略相比, 包括低剂量肝素的策略将导致类似的氧合器耐久性和类似的血栓栓塞并发症, 同时减少出血事件。

方法

设计、设置和参与者

我们进行了一项回顾性队列研究, 包括 2015 年 4 月至 2020 年 2 月期间在两家具有丰富 ECMO 经验的德国大学医院接受 VV-ECMO 支持的严重 ARF 患者。两个中心都常规使用基于 UFH 的抗凝剂, 但强度不同, 因此我们能够比较低剂量肝素化策略和高剂量肝素化策略, 前者的 PTT 在 35 至 40s 之间 (使用西门子的肌动蛋白 FS 检测法每天测量三次), 后者的 ACT 在 140 至 180s 之间 (每 2 小时测量一次)。在高剂量组中, 使用凝血酶 SL 测定法每天测量一次 PTT, 两种测试都显示出良好的相关性^[10]。使用的 ECMO 系统是 Getinge/Maquet RotaFlow 或 Car-dioHelp, 通过 19-25 法式插管插入颈内和/或股静脉。高剂量中心的标准插管是股静脉/颈静脉通路, 而在低剂量中心则大多采用双股静脉通路。对于 RotaFlow 设备, 使用了永久生命支持系统, 对于 CardioHelp 系统, 使用了 HLSSetAdvanced。这两个系统都是由 Getinge 公司生产的, 都有 Biolin 涂层, 具有同等的耐久性^[11]。患者是通过两地建立的 ECMO 数据库确定的。纳入标准是 VV-ECMO 支持 ≥ 24 小时, 并由患者或代理人提供书面知情同意书以分析临床数据。排除标准是 VV-ECMO 支持时间 < 24 小时; 转诊前外部 ECMO 支持大于 24 小时; 24 小时内增加了第三个 (动脉) 插管; 年龄小于 18 岁; 急性肝衰竭伴有相关凝血功能障碍, 不能使用肝素; 缺少知情同意书和低剂量中心的高剂量抗凝医疗指示。该研究得到了两地机构审查委员会的批准。

终点

主要终点是前 15 天内 ECMO 氧合器的变化。次要终点是 30 天的 ICU 死亡率、严重出血并发症 (定义为需要干预或 ≥ 10 个红细胞 (RBC) 转溶)、有症状的血栓栓塞事件、ECMO

期间输血小板和红细胞的数量、ECMO 期间管理的 UFH 单位以及凝血研究 (高剂量组的平均 ACT, 两组的平均 PTT)。

输液策略

在没有明显出血的情况下, 高剂量中心输注红细胞的常规阈值是血红蛋白水平 < 8 g/dL, 而低剂量组则为 < 9 g/dL。高剂量中心输血小板的常规阈值是 $< 30/\mu\text{L}$, 而低剂量中心是 $70/\mu\text{L}$ 。对于明显的出血, 血小板输注的常规阈值为 $50/\mu\text{L}$ (高剂量中心) 与 $100/\mu\text{L}$ (低剂量中心), 但可以根据临床情况、出血的严重程度和部位进行具体化。如果抗凝血酶 III 的水平低于 50%, 则用抗凝血酶 III 代替; 如果临床上怀疑有高纤维蛋白溶解症或有血栓弹性成像证明, 则用抗纤维蛋白溶解剂。关于凝血酶原复合物的出血管理, 由治疗医生根据事件的严重程度进行调整, 在两个中心都没有统一的标准。

更换氧合器的指征

在以下情况下考虑更换氧合器: 过滤后 $p\text{O}_2 < 200$ mmHg, 跨膜压力梯度增加 (使用 CardioHelp 系统); 血栓大于 5 mm 的明显的回路血栓; D-二聚体上升并伴有进行性血小板减少和跨膜压力梯度增加的过度纤维蛋白溶解; 以及其他无法解释的跨膜压力梯度增加的溶血现象。

协变量

年龄、进入和离开 ICU 的日期、ARF 的基本原因、体重指数、预先存在的抗血小板治疗和合并症都是从图表中获得的。ECMO 植入当天的简化急性生理学评分 (SAPS) II^[12]、呼吸 ECMO 生存预测 (RESP) 评分^[13]、序贯器官衰竭评估评分 (SOFA)^[14]、肝素剂量、ECMO 设备和设置以及凝血研究均从临床病人数据管理系统中提取。

统计分析

连续数据通过 Shapiro-Wilk 检验评估其正常分布, 并酌情使用 t 检验或秩和检验进行组间比较。使用多变量考克斯回归法计算 15 天内免于氧合器变化的危险比。如果基线值在各组之间明显不平衡或与结果有明显的生理联系, 则选择协变量。我们没有包括输血产品的数量和 ECMO 设备, 因为它们不是独立的因素, 而是机构战略的一部分。最终模型包括年龄、性别、BMI、RESP 评分、SAPSII 评分、SOFA 肾脏分项评分、ECMO 运行时间、败血症、先前存在的冠状动脉疾病、先前的阿司匹林治疗、平均 ECMO 流量和基线纤维蛋白原、D-二聚体和抗凝血酶 III 水平作为协变因素。使用 STATAV16.0 (STATA 公司) 和 RStudioV1.2.5033 (RStudio 公司) 进行分析。

结果

患者特征

在筛选时，确定了 375 名因 ARF 接受 VV-ECMO 治疗的患者。共有 218 名患者被纳入分析（117 名高剂量组与 101 名低剂量组），图 1 提供了排除的细节。基线特征显示在表 1 中。ECMO 设置和相关实验室见表 2。根据 RESP 评分，ARF 的原因是病毒性肺炎（22.5%）、细菌性肺炎（30.3%）、哮喘状态（1.8%）、创伤/烧伤（1.8%）、吸入性肺炎（7.8%）、其他急性呼吸道原因（28.9%）和非呼吸或慢性呼吸道原因（6.8%），在各组之间分布均匀（ $p = 0.359$ ）。大剂量组的患者更年轻（46 岁 [IQR 29-55] vs. 54 岁 [四分位数范围 (IQR) 44 ~ 62]， $p < 0.001$ ），BMI 更低（26.2 kg/m² [IQR 22.5 ~ 29.4] vs. 29.1 [IQR 26.0 ~ 33.2]， $p < 0.001$ ）。败血症在高剂量组的预发率较低（75.2% vs. 95.1%， $p < 0.001$ ），而原发性 ARDS 在高剂量组更常见（88.9 vs. 68.3%， $p < 0.001$ ）。虽然 ECMO 植入当天的 SAPS-II 评分在各组之间相当，但高剂量组的 RESP-评分更高 [1 (IQR 1-3) vs. -0 (-2 ~ 3)， $p = 0.002$]。

主要终点

总的来说，高剂量组有 14 次氧合器变化，而低剂量组有 48 次，分别发生在 13 名和 32 名患者身上。在 15 天内，高剂量组有 73% 的氧合器变化，而低剂量组有 55%（调整后的危险比 (HR) 为 3.34 [95%CI 为 1.2 ~ 9.4，低剂量肝素化]， $p = 0.023$ ）。(图 2)，整个回归模型见图 3。氧合器变化的原因是过滤后血氧分压下降（86%和 59%），血栓形成与 D-二聚体增加（14%和 39%），以及明显的溶血（0%和 2%）。在分析 15 天内不改变氧合器的自由度时，结果相似（调整后的 HR 为 3.28 [95%CI 为 1.2 ~ 8.6]，低剂量肝素化， $p = 0.016$ ）。

次要终点

高剂量组个人平均 ACT 的总中位数为 158 s (IQR 151 ~ 165)，高剂量组平均 PTT 的中位数为 48 s (IQR 41 ~ 57)，而低剂量组为 38 s (IQR 34 ~ 42) ($p < 0.001$) (图 4b, c)。在 ECMO 期间，相应的肝素平均使用单位为 17495 (IQR 10,971 ~ 24,327) vs. 11,185 (IQR 4,372 ~ 16,750) ($p < 0.001$) (图 4a)。中心定义的 ACT 和 PTT 在各组中都有充分的代表性。

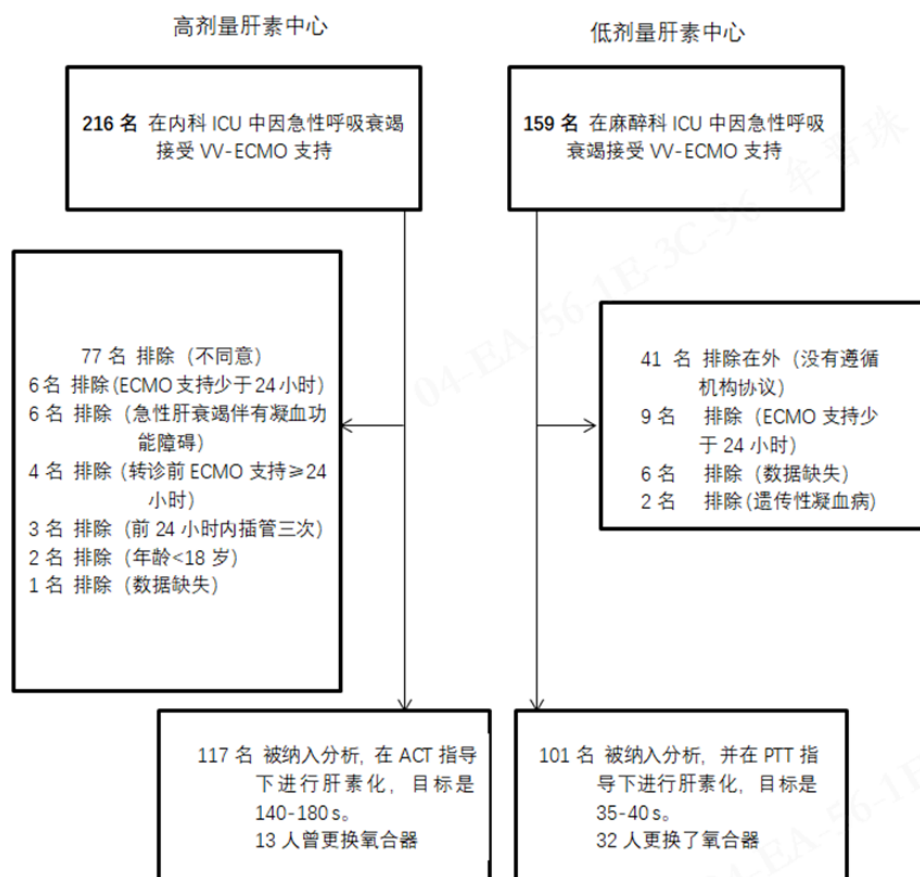


图 1 按中心/肝素化策略划分的患者队列流程图。由于研究的回顾性，机构审查委员会放弃了在低剂量中心获得书面知情同意的必要性。

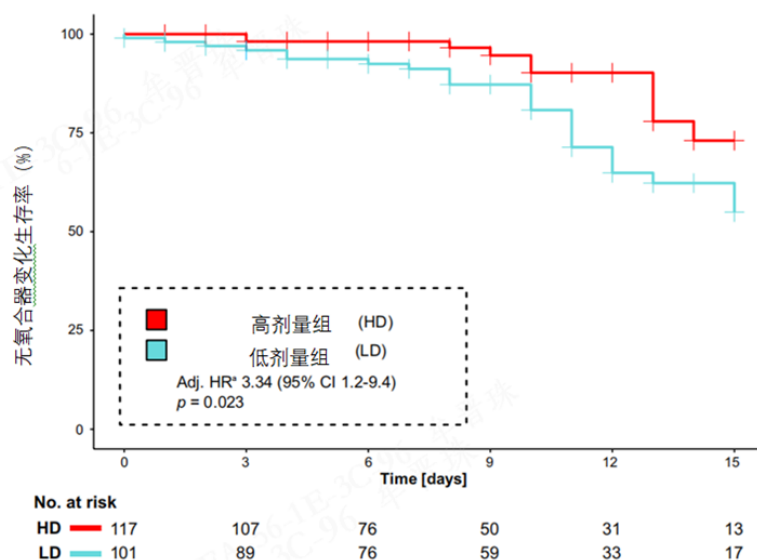


图 2. 高剂量和低剂量肝素化组之间在 15 天时自由更换氧合器。对数据的剔除率或死亡率进行了审查。HR 风险比, CI 置信区间。a 根据年龄、性别、体重指数、呼吸 ECMO 生存预测 (RESP) 评分、简化的急性生理学评分 II、序贯器官衰竭评估肾脏分项评分、ECMO 运行时间、败血症、冠状动脉疾病、先前使用阿司匹林、平均值进行调整 ECMO 血流、基线纤维蛋白原、D-二聚体和抗凝血酶 III 水平。

表 1. 基线特征

	所有 (n=218)	高剂量组 (n=117)	低剂量组 (n=101)	P 值
基线特征				
性别, n (%), 男性	153(70.2)	85(72.6)	68(67.3)	0.392
年龄, 中位数 (IQR), 岁数	49(38-60)	46(29-55)	54(44-62)	<0.001
BMI, 中位数 (IQR), kg/m ²	27.7(24.2-30.9)	26.2(22.5-29.4)	29.1(26.0-33.2)	<0.001
SAPSII(IQR)	47(37-56)	46(36-57)	47(37-55)	0.871
SOFA 评分 (IQR)	9(8-10)	9(7-10)	9(8-10)	0.650
呼吸作用-分值	4	4	4	
凝血-分值	0(0-1)	0(0-1)	0(0-2)	0.573
肝脏-分值	0(0-1)	0(0-2)	0(0-1)	0.059
心血管-分项得分	4(3-4)	4(3-4)	4(3-4)	0.151
肾脏-分项得分	1(0-4)	1(0-4)	1(0-2)	0.004
RESP-分数 (IQR)	1(-2-3)	1(-1-3)	0(-2-3)	0.002
败血症, n(%)	184(84.4)	88(75.2)	96(95.1)	<0.001
原发性 ARDS, n(%)	173(79.4)	104(88.9)	69(68.3)	<0.001
免疫力低下, n(%)	68(31.2)	31(26.5)	37(36.6)	0.107
肝衰竭*	53(24.3)	34(29.1)	19(18.8)	0.079
并发症, n(%)糖尿病	42(19.4)	19(16.4)	23(22.8)	0.234
动脉性高血压	76(35.0)	34(29.3)	42(41.6)	0.059
冠状动脉疾病	21(9.6)	7(6.0)	14(13.9)	0.049
恶性肿瘤 (固体)	8(3.7)	2(1.7)	6(5.9)	0.098
恶性肿瘤 (血液科)	14(6.4)	8(6.8)	6(5.9)	0.788

ARDS 急性呼吸窘迫综合征、BMI 体重指数、ECMO 体外膜肺氧合、IQR 四分位距、RESP 呼吸 ECMO 生存预测评分、SAPS II 简化急性生理学评分 II、SOFA 序贯器官衰竭评估。

* 定义为连续器官衰竭评估肝脏子评分 ≥ 2 。

表 2. ECMO 设置及相关凝血因子

	所有 (n = 218)	高剂量组 (n = 117)	低剂量组 (n = 101)	p 值
ECMO 设备				<0.001
心肺帮助		31(26.5)	99(98)	
转子流		86(73.5)	2(2)	
插管部位外				
颈静脉	3(1.4)	3(2.6)	0	
股静脉	215(98.6)	114(97.4)	101(100)	
插管部位里				
颈静脉	135(61.9)	113(96.6)	22(21.8)	
锁骨下静脉	2(0.9)	2(1.7)	0	
股静脉	81(37.2)	2(1.7)	79(78.2)	
外插管尺寸	23(23-35)	23(23-23)	25(25-25)	<0.001
内插管尺寸	17(17-23)	17(17-17)	23(21-25)	<0.001
ECMO 运行时间, 中位数 (IQR), 天数	9(5-14)	8(5-12)	11(7-17)	0.003
ECMO 流量, 中位数 (IQR), 升/分钟	3.8(3.3-4.4)	3.5(2.8-3.9)	4.4(3.8-4.9)	<0.001
从机械通气到植入 ECMO 的天数, 中位数 (ICR)	1(0-3)	1(0-3)	1(0-4)	0.185
ECMO 前的抗血小板治疗				
阿司匹林	31(14)	13(11)	18(18)	0.157
P2Y12-抑制剂	6(3)	2(2)	4(4)	0.311
ECMO 期间的抗血小板治疗, n (%)。				
阿司匹林	27(12)	9(8)	18(18)	0.024
P2Y12-抑制剂	5(2)	0	5(5)	0.015
纤维蛋白原基线, 克/升 (IQR)	4.7(3.3-6.2)	6.7(3.3-6.4)	4.8(3.4-6.1)	0.611
最小纤维蛋白原基线, 克/升 (IQR)	2.2(1.4-3.4)	2.5(1.6-3.5)	2.0(1.2-3.4)	0.030
D-二聚体,mg/L(IQR)	7.6(3.6-15.4)	5.4(2.6-12.7)	8.3(4.4-16.5)	0.010
最大 D-二聚体,mg/L(IQR)	30(19.3-35)	28.5(13-30)	35(33.4-35)	<0.001
基线抗凝血酶 III, % (IQR)	67(53-86)	79(60-93)	60(44-75)	<0.001
最低抗凝血酶 III, % (IQR)	59(45-76)	69(56-84)	48(37-62)	<0.001
抗凝血酶 III 替代物, n(%)	29(13.3)	8(6.8)	21(21)	0.002
血小板计数基线, 千/微升 (IQR)	174(101-265)	167(109-269)	183(97-263)	0.878
最低血小板计数, 千/微升 (IQR)	62(36-88)	65(33-106)	60(40-81)	0.868
接受过 PCC, n(%)	36(16.5)	8(6.8)	26(25.7)	<0.001
接受了氨甲环酸, n (%)。	113(51.8)	61(52.1)	52(51.5)	0.924

ECMO 体外膜肺氧合, IQR 四分位数范围, PCC 凝血酶原复合物中心

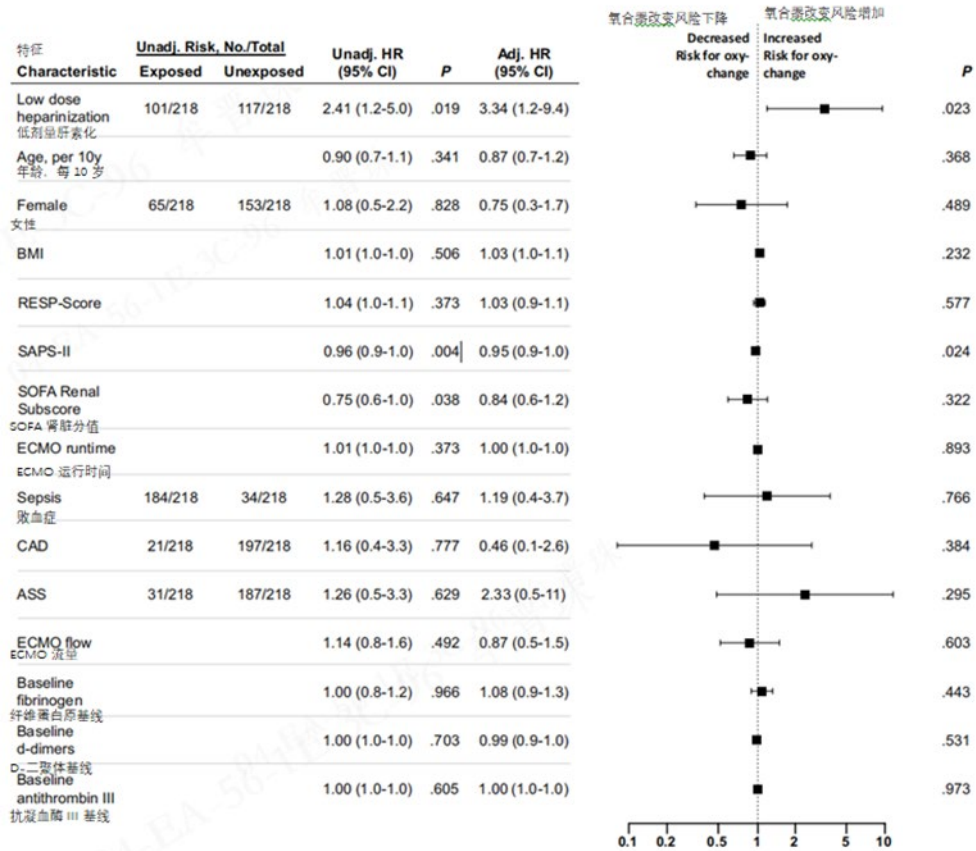


图 3. 氧合器变化的多变量 cox 回归模型。BMI 体重指数、冠心病冠状动脉疾病、RESP 呼吸 ECMO 生存预测评分、SAPS 简化急性生理评分、SOFA 顺序器官功能衰竭评估。

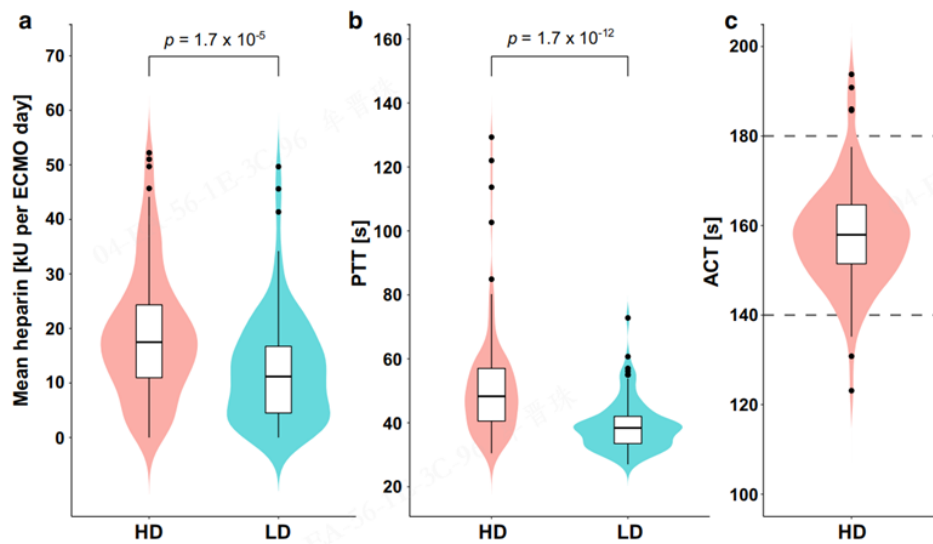


图 4. 每天给药的 UFH 平均单位 (a) ECMO 期间的平均部分凝血活酶时间 (PTT) (b) 高剂量 (HD) UFH 组的平均活化凝血时间 (ACT) (c)。
ECMO 体外膜肺氧合、HD 高剂量肝素组、LD 低剂量肝素组、PTT 部分凝血活酶时间、ACT 活化凝血时间、UFH 普通肝素

表 3. 次要结果

	所有 (n = 218)	高剂量组 (n = 117)	低剂量组 (n = 101)	p 值
严重的出血事件, n(%)	37(17.0)	23(19.7)	14(13.9)	0.256
胃肠道/腹腔内	12(5.5)	5(4.3)	7(6.9)	
颅内	7(3.2)	7(6.0)	0	
胸腔内	16(7.3)	10(8.5)	6(5.9)	
插管部位	2(0.9)	1(0.9)	1(1.0)	
耳-鼻-咽喉	1(0.5)	1(0.8)	0	
输注红细胞	7(3-13)	6(2-10)	8(6-19)	<0.001
血小板输注	1(0-5)	0(0-1)	4(0-10)	<0.001
血栓栓塞性事件, n(%)	27(12.4)	8(6.8)	19(19)	0.007
腹腔内栓塞/血栓形成	5(2.3)	3(2.5)	2(2.0)	
肺栓塞	3(1.8)	1(0.9)	2(2.0)	
静脉血栓	12(5.5)	4(3.4)	7(6.9)	
周围动脉栓塞	2(0.9)	0	2(2.0)	
ECMO 滤器栓塞	3(1.8)	0	3(3.0)	
ECMO 插管血栓形成	1(0.5)	0	1(1.0)	
缺血性中风	2(0.9)	0	2(2.0)	
肝素引起的血小板减少症, n(%)	3(1.4)	1(0.9)	2(2.0)	
30 天 ICU 死亡率	70(32.1)	39(33.3)	31(30.7)	0.110
ICU 总体死亡率	91(41.7)	47(40.2)	44(43.6)	

其他基线凝血参数见表 2。在接受氧合器更换的患者中，与基线相比的 D-二聚体倍数变化为 2.97 (IQR 1.5 ~ 8.2)，而在未更换氧合器的患者中为 1.5 (IQR 0.4 ~ 4.5) ($p = 0.002$)。

大剂量组 23 名 (19.7%) 患者和低剂量组 14 名 (13.9%) 患者 ($p = 0.256$) 发生严重出血并无差异 (表 3)。值得注意的是，仅在高剂量组发生严重颅内出血，7 例中有 5 例出现致命结果，而低剂量组中 3 例颅内出血事件是 CT 偶然发现的，没有明显的神经功能缺损 (因此未分类为严重出血事件)。

应用不同的内部输血程序标准，与低剂量组相比，高剂量组的 RBC 单位输血次数明显减少 [6 (IQR 2 ~ 10) vs. 8 (IQR 6 ~ 19) $p < 0.001$]，血小板输血单位也是如此 [0 (IQR 0 ~ 1) vs. 4 (0 ~ 10), $p < 0.001$]。低剂量组有更多的患者接受凝血酶原复合物浓缩液 [26 (25.7%) vs. 8 (6.8%), $p < 0.001$] 和抗凝血酶 III 替换 [21 (21%) vs. 8 (6.9%), $p = 0.002$]，而氨甲环酸的使用情况类似 (表 2)。所有接受凝血酶原复合物浓缩物的患者在计划干预的背景下均出现严重的凝血障碍，具有高出血风险 (高剂量组：2/8；低剂量组：

15/26) 或显著血红蛋白相关出血 (高剂量组)：6/8；低剂量组 11/26)。ECMO 前使用抗血小板治疗与氧合器更换或严重的 ECMO 相关出血事件无关。

高剂量组发生的血栓栓塞事件 [8 (6.8%)] 比低剂量组 [19 (19%)， $p = 0.007$] 要少。值得注意的是，ECMO 回路的直接血栓事件 (插管血栓 $n = 1$ ；氧合器凝固 $n = 2$) 只发生在低剂量组 (表 3)。

30 天 ICU 死亡率相当，高剂量组为 33.3% ($n = 39$)，低剂量组为 30.7% ($n = 31$) ($p = 0.11$)。高剂量组与低剂量组死亡的主要原因是 23 名 (59%) 和 12 名 (38.7%) 因医疗无效而停止治疗；难治性多器官衰竭 11 例 (28.2%) 比 18 例 (58.1%)，颅内出血 5 例 (12.8%) vs. 0 例；0 vs. 1 (3.2%) 的腹部出血并发症。

讨论

本研究的关键发现是，与以 140 ~ 180 s 为目标的 ACT 指导下的大剂量肝素化策略相比，根据 PTT 调整的小剂量肝素策略在 VV-ECMO 支持期间，瞄准 35 ~ 40 s 与氧合器更换的需求高三倍有关。尽管本研究中所有氧合器的更换都是无障碍

的,但这些程序是资源密集型的,对于完全依赖 ECMO 支持的病人来说,可能会有潜在的生命危险。

我们最初假设,在 ECMO 氧合器耐用性方面,低剂量肝素可能与高剂量抗凝治疗一样有效,出血事件和血栓栓塞事件的发生率相似。然而,在我们的研究中,低剂量抗凝不仅与更换氧合器的需求增加有关,而且与血栓栓塞事件的发生率增加有关。相反,出血并发症,尤其是脑内出血事件在低剂量组中不太常见。

在两个中心之间,红细胞和血小板的输注数量有明显的差异,低剂量组的输血量大多得多。需要指出的是,这些变化反映了低剂量中心更自由的输血策略而不是出血的严重程度。同时,凝血酶原在低剂量组中,更多的是输注复合物和抗凝血酶 III 制剂,因为围手术期的病人更经常接受治疗。在与 ECMO 无关的研究中,RBC 输注已被证明可以增加血小板的反应性,特别是在血小板数量减少和血栓栓塞事件的总体发生率方面^[15-17]。据报道,在 ECMO 支持下,输血小板和红细胞都是导致死亡的独立风险因素^[18,19]。因此,在目前的研究中,输血策略的不同可能影响了结果,并不完全是由肝素注射解释的。未来的前瞻性 RCT 评估接受 ECMO 支持的最佳抗凝策略,应计划采用预先指定的输血策略。

我们研究的结果与之前一项小型前瞻性试验 ($n = 10$) 的结果相矛盾,在该试验中,将目标为 45 ~ 55 s (本研究中为 35 ~ 40 s) 的肝素化与标准化剂量 10 U/ kg/h 总结到本研究^[20]的高剂量组中可比较的平均剂量,显示氧合器变化和出血事件没有差异,有相当大的机会出现动力不足。一项纵向的单中心前后设计的回顾性试验 ($n = 40$) 显示了类似的存活率到脱管率、出血事件和血栓栓塞并发症^[21],但有趣的是,与我们的队列相比,两组的 ACT 都相当高 (167 s vs. 189 s)。另一个包括 22 名 VV-ECMO 患者的混合队列比较了以 ACT 为指导的肝病治疗 (140 ~ 160 s vs. 180 ~ 220 s),一致发现出血事件较少,氧合器更换率相似^[22],也是以 ACT 延长率高于我们的

队列为目标。缺乏统一的抗凝策略和结果所有研究中的定义使事件发生率难以比较^[23]。

除了单纯的肝素用量外,临时中断肝素(如应对出血)可能会导致血液高凝,从而增加凝血和氧合器故障的风险^[24,25],这可能会影响本研究的结果。案例系列和较小的回顾性研究报告了在创伤或严重出血情况下无肝素 ECMO 支持的可行性^[26-29],以及间歇性皮下注射肝素以避免肝素暂停的可行性^[25],但在这些特别困难的情况下的最佳管理策略需要进行前瞻性的调查,超出了当前回顾性研究的范围。

近年来,更多的中心将抗 Xa 水平与 ACT 或 PTT 一起纳入 ECMO 支持期间的常规凝血监测中,因为主要在儿科人群中取得了很好的效果,并能更好地反映肝素的浓度^[30-33]。由于炎症会影响 ACT 的测量^[34],本研究的 ECMO 中心在凝血状态不确定、PTT 或 ACT 似乎与肝素剂量不一致的情况下,也将抗 Xa 水平与血栓弹性图和单一凝血因子分析一起使用。然而,较长的周转时间和 24 小时不间断的抗 Xa 测量是限制因素,2014 年 97% 的 ECMO 中心仍在用 ACT 来调整肝素剂量^[35]。由于目前 ELSO 指南推荐使用 ACT 和 PTT 来测量肝素效应^[6],基于这些检测方法的不同肝素化策略的分析为护理 ECMO 患者的重症监护医生提供了宝贵的信息。然而,我们承认,在危重症患者中,抗 xa 水平可能比 ACT 或 PTT 更适合测量肝素缺陷。

本研究的局限性在于回顾性设计和两个中心的比较,这使得数据受到大量潜在偏见的影响,包括不同的出血管理策略、不同的 ECMO 设备、插管部位和患者群体。因此,我们的数据需要用统一的出血管理策略、输血策略和 ECMO 合并策略进行前瞻性验证,以得出可靠的建议。

总结在这项双中心队列研究中,与低剂量肝素化的策略相比,ECMO 支持期间采用高剂量肝素化的机构策略与较低的氧合器更换率和血栓栓塞事件有关。需要用标准化的出血管理和 ECMO 设置进行前瞻性的随机验证来证实这些发现。



Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure

Benjamin Seeliger^{1†}, Michael Döbler^{2†}, Robert Friedrich¹, Klaus Stahl³, Christian Kühn⁴, Johann Bauersachs⁵, Folkert Steinhagen², Stefan F. Ehrentraut², Jens-Christian Schewe², Christian Putensen², Tobias Welte¹, Marius M. Hoeper¹, Andreas Tiede⁶, Sascha David^{7,8*†} and Christian Bode^{2*†}

Abstract

Background: Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) support in acute respiratory failure may be lifesaving, but bleeding and thromboembolic complications are common. The optimal anticoagulation strategy balancing these factors remains to be determined. This retrospective study compared two institutional anticoagulation management strategies focussing on oxygenator changes and both bleeding and thromboembolic events.

Methods: We conducted a retrospective observational cohort study between 04/2015 and 02/2020 in two ECMO referral centres in Germany in patients receiving veno-venous (VV)-ECMO support for acute respiratory failure for > 24 h. One centre routinely applied low-dose heparinization aiming for a partial thromboplastin time (PTT) of 35–40 s and the other routinely used a high-dose therapeutic heparinization strategy aiming for an activated clotting time (ACT) of 140–180 s. We assessed number of and time to ECMO oxygenator changes, 15-day freedom from oxygenator change, major bleeding events, thromboembolic events, 30-day ICU mortality, activated clotting time and partial thromboplastin time and administration of blood products. Primary outcome was the occurrence of oxygenator changes depending on heparinization strategy; main secondary outcomes were the occurrence of severe bleeding events and occurrence of thromboembolic events. The transfusion strategy was more liberal in the low-dose centre.

Results: Of 375 screened patients receiving VV-ECMO support, 218 were included in the analysis (117 high-dose group; 101 low-dose group). Disease severity measured by SAPS II score was 46 (IQR 36–57) versus 47 (IQR 37–55) and ECMO runtime was 8 (IQR 5–12) versus 11 (IQR 7–17) days ($P = 0.003$). There were 14 oxygenator changes in the high-dose group versus 48 in the low-dose group. Freedom from oxygenator change at 15 days was 73% versus 55% (adjusted HR 3.34 [95% confidence interval 1.2–9.4]; $P = 0.023$). Severe bleeding events occurred in 23 (19.7%) versus

*Correspondence: David.sascha@mh-hannover.de; Christian.bode@ukbonn.de

[†]Benjamin Seeliger and Michael Döbler contributed equally and are both considered first authors

[†]Sascha David and Christian Bode contributed equally and are both considered last and corresponding authors

² Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital Bonn, Bonn, Germany

⁷ Department of Nephrology and Hypertension, Hannover Medical School, Hannover, Germany

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



© The Author(s) 2020. **Open Access** This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated in a credit line to the data.

14 (13.9%) patients ($P=0.256$) and thromboembolic events occurred in 8 (6.8%) versus 19 (19%) patients ($P=0.007$). Mortality at 30 days was 33.3% versus 30.7% ($P=0.11$).

Conclusions: In this retrospective study, ECMO management with high-dose heparinization was associated with lower rates of oxygenator changes and thromboembolic events when compared to a low-dose heparinization strategy. Prospective, randomized trials are needed to determine the optimal anticoagulation strategy in patients receiving ECMO support.

Keywords: ECMO, Heparinization, ARDS, Bleeding, Thromboembolism

Introduction

In refractory acute respiratory failure (ARF), implementation of veno-venous extracorporeal membrane oxygenation (VV-ECMO) as a rescue strategy may be life-saving and is increasingly applied [1]. However, ECMO support is associated with potentially life-threatening complications, mostly related to either bleeding events or thromboembolic complications [2–4]. To minimize such events, most centres use unfractionated heparin (UFH)-based anticoagulation adjusted by partial thromboplastin time (PTT), usually within 40–80 s or by activated clotting time (ACT) within 140–180 s [5]. Current guidelines advice an ACT-guided approach aiming at 1.5 fold increase of normal [6]. With bleeding complications occurring in up to 50% of patients, there is a quest for alternative anticoagulatory strategies without compromising integrity of the ECMO circuits and risk of thromboembolism [2]. Previous studies found lower heparin dosing to be generally safe with regards to thromboembolic complications but conclusions are limited by small patient numbers [7–9].

Our study aimed to retrospectively compare oxygenator durability, bleeding and thromboembolic events between two experienced ECMO centres with considerably different routine anticoagulation strategies but identical oxygenator change management. We hypothesized, that a strategy including low-dose heparin strategy would result in similar oxygenator durability and similar thromboembolic complications while reducing bleeding events compared to a high-dose strategy.

Methods

Design, settings and participants

We conducted a retrospective cohort study including patients with severe ARF receiving VV-ECMO support between April 2015 and February 2020 at two German university hospitals with extensive ECMO experience. Both centres routinely used UFH-based anticoagulation, but with different intensity, thus enabling us to compare a low-dose heparinization strategy aiming for a PTT between 35 and 40 s (measured thrice per day using the actin FS assay by Siemens) with a high-dose heparinization strategy aiming for an ACT between 140 and 180 s

(measured every 2 h). In the high-dose-group, PTT was measured once daily using the Pathrombin SL assay, with both tests showing excellent correlation [10]. ECMO systems used were Getinge/Maquet RotaFlow or CardioHelp with cannulation of the internal jugular and/or femoral veins via 19–25 French cannulas. Standard cannulation in the high-dose centre was femoral/jugular venous access, while in the low-dose centre a bi-femoral venous access was mostly established. For the RotaFlow device, the permanent-life-support system was used and for the CardioHelp system the HLS Set Advanced was used. Both systems were manufactured by Getinge, were Bioline-coated and possessed equivalent durability [11]. Patients were identified via established ECMO databases at both sites. Inclusion criteria were VV-ECMO support ≥ 24 h and provided written informed consent by patients or proxy for analysis of clinical data. Exclusion criteria were duration of VV-ECMO support < 24 h; external ECMO support > 24 h before referral; addition of a third (arterial) cannula within 24 h; age < 18 years; acute liver failure with relevant coagulopathy precluding heparin administration; missing informed consent and medical indication for high-dose anticoagulation in the low-dose centre. The study was approved by the institutional review boards at both sites.

Endpoints

The primary endpoint was ECMO oxygenator change within the first 15 days. Secondary endpoints were 30-day ICU mortality, severe bleeding complications (defined as need for intervention or ≥ 10 red blood cell (RBC) transfusions), symptomatic thromboembolic events, number of platelet and RBC transfusions during ECMO, administered units of UFH during ECMO and coagulation studies (mean ACT in the high-dose-group, mean PTT in both groups).

Transfusion strategies

Absent of overt bleeding, the routine threshold for RBC transfusion at the high-dose centre was a haemoglobin level < 8 g/dL versus < 9 g/dL in the low-dose group. Routine threshold for platelet transfusions were $< 30.000/\mu\text{L}$ in the high-dose centre versus $70.000/\mu\text{L}$ in the low-dose

centre. With overt bleeding, the routine thresholds for platelet transfusion were 50.000/ μ L (high-dose centre) versus 100.000/ μ L (low-dose centre) but could be individualized depending on the clinical scenario, severity and site of bleeding. Antithrombin III was substituted if antithrombin III levels were <50% and antifibrinolytic agents administered in cases of clinical suspicion of hyperfibrinolysis or proof by thromboelastography. Bleeding management regarding administration of prothrombin complex concentrates was adjusted by event severity at the discretion of the treating physicians and was not standardized in both centres.

Indication for oxygenator changes

Oxygenator change was considered in the settings of decreasing post-filter $pO_2 < 200$ mmHg with increasing transmembrane pressure gradient (with the CardioHelp system), overt circuit thrombosis with thrombi >5 mm, rising D-dimers with progressive thrombocytopenia and hyperfibrinolysis with increasing transmembrane pressure gradient, and otherwise unexplained haemolysis with increasing transmembrane pressure gradient.

Covariates

Age, admission and discharge dates to ICU, underlying reason for ARF, body-mass-index, pre-existing antiplatelet therapy and comorbidities were obtained from charts. Simplified acute physiology score (SAPS) II [12] at day of ECMO implantation, Respiratory ECMO Survival Prediction (RESP) score [13], sequential organ failure assessment score (SOFA) [14], heparin doses, ECMO devices and settings and coagulation studies were extracted from the clinical patient data management system.

Statistical analysis

Continuous data was assessed for normal distribution by Shapiro–Wilk-test and group comparison was performed using t-test or rank-sum test, as appropriate. Hazard ratios for freedom from oxygenator change at 15 days was calculated using a multivariable cox regression. Covariables were selected if baseline values were significantly unbalanced between the groups or if they were overtly physiologically linked to the outcome. We did not include number of blood product transfusions and ECMO device since they were not independent factors but part of the institutional strategy. The final model included age, sex, BMI, RESP Score, SAPS II score, SOFA renal sub-score, ECMO runtime, sepsis, pre-existing coronary artery disease, prior treatment with aspirin, mean ECMO flow and baseline fibrinogen, d-dimers and antithrombin III levels as covariables. Analyses were performed using STATA V16.0 (STATA Corp LP) and RStudio V1.2.5033 (RStudio Inc).

Results

Patient characteristics

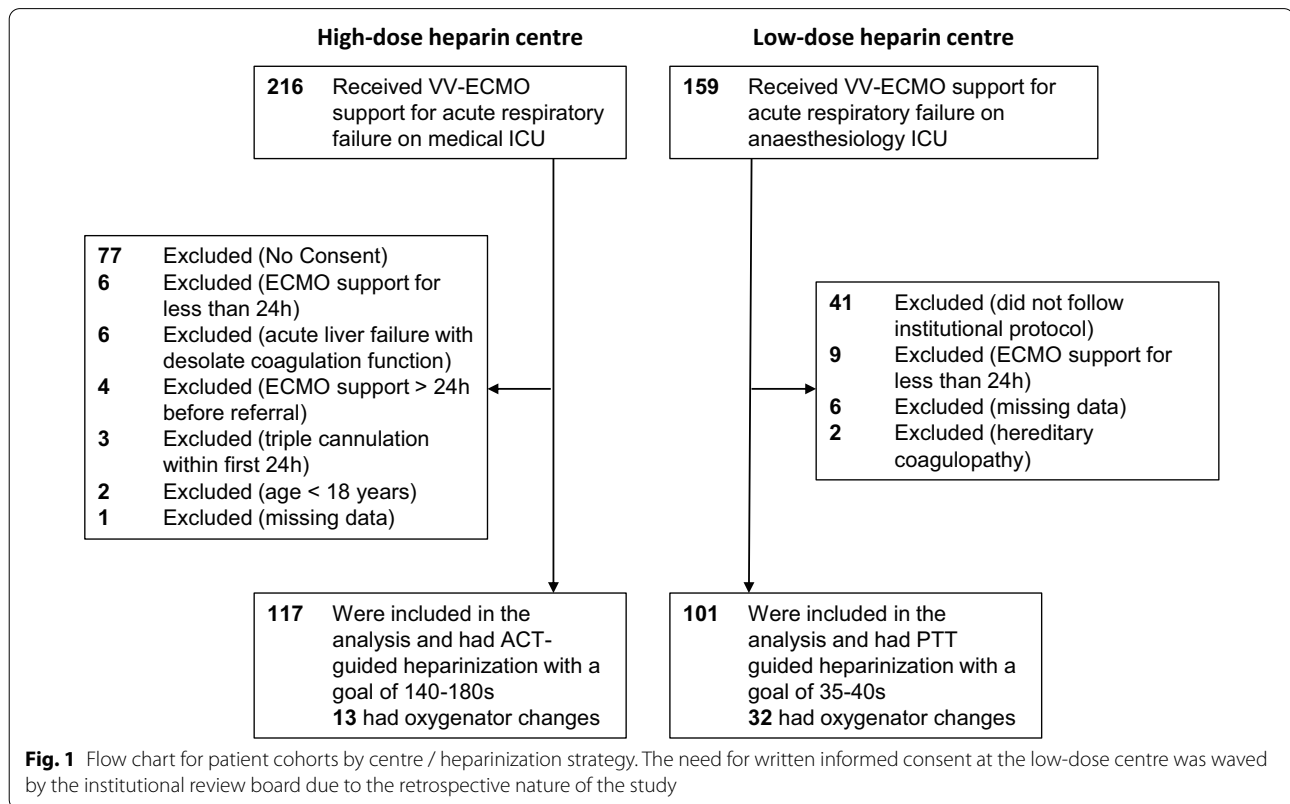
At screening, 375 patients receiving VV-ECMO support for ARF were identified. A total of 218 patients were included in the analysis (117 high-dose group vs. 101 low-dose group), with details on exclusions provided in Fig. 1. The baseline characteristics are shown in Table 1. ECMO settings and associated laboratory are shown in Table 2. The causes of ARF according the RESP score were viral pneumonia (22.5%), bacterial pneumonia (30.3%), status asthmaticus (1.8%), trauma/burn (1.8%), aspiration pneumonia (7.8%), other acute respiratory causes (28.9%) and non-respiratory or chronic respiratory causes (6.8%) and were distributed homogeneously among the groups ($p=0.359$). Patients in the high-dose group were younger (46 years [IQR 29–55] vs. 54 years [interquartile range (IQR) 44–62], $P<0.001$) and had a lower BMI (26.2 kg/m² [IQR 22.5–29.4] vs. 29.1 [IQR 26.0–33.2], $P<0.001$). Sepsis was less frequently present in the high-dose group (75.2 vs. 95.1%, $P<0.001$), and primary ARDS was more common in the high-dose group (88.9 vs. 68.3%, $P<0.001$). While the SAPS-II score at day of ECMO implantation was comparable between the groups, the RESP-score was higher in the high-dose group (1 [IQR –1 to 3] vs. –0 [–2 to 3], $P=0.002$).

Primary endpoint

Overall, there were 14 oxygenator changes in the high-dose group versus 48 in the low-dose group in 13 versus 32 patients. Freedom from oxygenator change at 15 days was 73% in the high-dose group versus 55% in the low-dose group (adjusted hazard ratio (HR) 3.34 [95% confidence interval 1.2–9.4 with low-dose heparinization], $P=0.023$) (Fig. 2), with the entire regression model displayed in Fig. 3. Reasons for oxygenator changes were decreasing post-filter paO_2 (86% and 59%), thrombus formation with increasing D-dimers (14% and 39%), and overt haemolysis (0% and 2%). The results were similar when analysing freedom from oxygenator change without censoring data at 15 days (adjusted HR 3.28 [95% confidence interval 1.2–8.6] with low-dose heparinization, $P=0.016$).

Secondary endpoints

The overall median of the individual mean ACT in the high-dose group was 158 s (IQR 151–165) and the median of the mean PTT in the high-dose group was 48 s (IQR 41–57) versus 38 s (IQR 34–42) in the low-dose group ($P<0.001$) (Fig. 4b, c). The corresponding mean units of heparin administered while on ECMO were 17,495 (IQR 10,971–24,327) vs. 11,185 (IQR 4,372–16,750) ($P<0.001$) (Fig. 4a). The centre-defined ACT and PTT corridors were well-represented in the groups.



Additional baseline coagulation parameters are shown in Table 2. In the patients who received an oxygenator change, the d-dimer foldchange compared to baseline was 2.97 (IQR 1.5–8.2) compared to 1.5 (IQR 0.4–4.5), in patients who did not undergo oxygenator change ($P=0.002$).

Severe bleeding was not different and occurred in 23 (19.7%) of patients in the high-dose group and in 14 (13.9%) in the low-dose group ($P=0.256$) (Table 3). Of note, severe intracranial bleeding only occurred in the high-dose group with fatal outcome in 5 of 7 cases, while 3 events of intracranial bleeding in the low-dose group were incidental findings on CT without overt neurological deficit (and where thus not categorized as severe bleeding events).

Applying different in-house standards of transfusion procedures, the number of RBC unit transfusions were significantly lower in the high-dose group compared to the low-dose group (6 [IQR 2–10] vs. 8 [IQR 6–19] $P<0.001$), as were units of platelet transfusions (0 [IQR 0–1] vs. 4 [0–10], $P<0.001$). More patients in the low-dose group received prothrombin complex concentrates (26 [25.7%] vs. 8 [6.8%], $p<0.001$) and antithrombin III substitution (21 [21%] vs. 8 [6.9%], $p=0.002$), while administration of tranexamic acid was similar (Table 2). All patients who received prothrombin complex

concentrates had severe coagulopathy in the context of planned intervention with high bleeding risk (high-dose group: 2/8; low-dose group: 15/26) or significant haemoglobin-relevant bleeding (high-dose group: 6/8; low-dose group 11/26). Pre-ECMO use of antiplatelet therapy was not associated with oxygenator change or severe ECMO-related bleeding events.

Fewer thromboembolic events occurred in the high-dose group (8 [6.8%]) than in the low-dose group (19 [19%], $P=0.007$). Of note, direct thrombotic events of the ECMO circuit (cannula thrombosis $n=1$; coagulation of the oxygenator $n=2$) occurred only in the low-dose group (Table 3).

The 30-day ICU mortality was comparable with 33.3% ($n=39$) in the high-dose versus 30.7% ($n=31$) in the low-dose group ($P=0.11$). The main reasons for mortality in the high-dose versus low-dose group were cessation of therapy due to medical futility in 23 (59%) versus 12 (38.7%); refractory multiorgan failure in 11 (28.2%) versus 18 (58.1%), intracranial bleeding in 5 (12.8%) versus 0; abdominal bleeding complications in 0 versus 1 (3.2%).

Discussion

The key finding of this study is that when compared to an ACT-guided high dose heparinization strategy aiming for 140–180 s, a low dose heparin strategy adjusted by PTT

Table 1 Baseline characteristics

	ALL (n=218)	High-dose group (n=117)	Low-dose group (n=101)	P value
Baseline Characteristics				
Gender, n (%), male	153 (70.2)	85 (72.6)	68 (67.3)	0.392
Age, median (IQR), years	49 (38–60)	46 (29–55)	54 (44–62)	<0.001
BMI, median (IQR), kg/m ²	27.7 (24.2–30.9)	26.2 (22.5–29.4)	29.1 (26.0–33.2)	<0.001
SAPS II (IQR)	47 (37–56)	46 (36–57)	47 (37–55)	0.871
SOFA Score (IQR)	9 (8–10)	9 (7–10)	9 (8–10)	0.650
Respiration-sub-score	4	4	4	
Coagulation-sub-score	0 (0–1)	0 (0–1)	0 (0–2)	0.573
Liver-sub-score	0 (0–1)	0 (0–2)	0 (0–1)	0.059
Cardiovascular-sub-score	4 (3–4)	4 (3–4)	4 (3–4)	0.151
Renal-sub-score	1 (0–4)	1 (0–4)	1 (0–2)	0.004
RESP-Score (IQR)	1 (-2–3)	1 (-1–3)	0 (-2–3)	0.002
Sepsis, n (%)	184 (84.4)	88 (75.2)	96 (95.1)	<0.001
Primary ARDS, n (%)	173 (79.4)	104 (88.9)	69 (68.3)	<0.001
Immunocompromised, n (%)	68 (31.2)	31 (26.5)	37 (36.6)	0.107
Liver failure*	53 (24.3)	34 (29.1)	19 (18.8)	0.079
Comorbidities, n (%)				
Diabetes mellitus	42 (19.4)	19 (16.4)	23 (22.8)	0.234
Arterial hypertension	76 (35.0)	34 (29.3)	42 (41.6)	0.059
Coronary artery disease	21 (9.6)	7 (6.0)	14 (13.9)	0.049
Malignancy (solid)	8 (3.7)	2 (1.7)	6 (5.9)	0.098
Malignancy (Hematologic)	14 (6.4)	8 (6.8)	6 (5.9)	0.788

ARDS acute respiratory distress syndrome, BMI Body mass index, ECMO extracorporeal membrane oxygenation, IQR interquartile range, RESP Respiratory ECMO Survival Prediction score, SAPS II Simplified acute physiology score II, SOFA sequential organ failure assessment

* Defined by sequential organ failure assessment liver subscore of ≥ 2

aiming for 35–40 s is associated with a three-fold higher need for oxygenator changes during VV-ECMO support. Although all oxygenator changes in this study were uneventful, these procedures are resource-intensive and may be potentially life-threatening in patients fully dependent on ECMO support.

We initially hypothesized that lower heparin doses might be as efficient as therapeutic high dose anticoagulation regarding ECMO oxygenator durability with similar rates of bleeding events and thromboembolic events. However, in our study, low-dose anticoagulation was not only associated with a higher need for oxygenator changes but also with a higher rate of thromboembolic events. Contrarily, bleeding complications, foremost intracerebral bleeding events were less common in the low-dose group.

Between the two centres, there were overt and significant differences regarding number of transfusions for both RBC and platelet transfusions with considerably greater amounts given in the low-dose group. It is important to point out that these changes rather reflect the more liberal transfusion strategy in the low-dose centre than bleeding severity. At the same time, prothrombin

complex concentrates and antithrombin III preparations were also more commonly administered in the low-dose group, where peri-operative patients were treated more often. In studies unrelated to ECMO, RBC transfusion have been shown to increase platelet responsiveness especially with decreased platelet counts and overall incidence of thromboembolic events [15–17]. With ECMO support, both transfusions of platelets and RBC have been reported as independent risk factors for mortality [18, 19]. Therefore, differences in the transfusion strategy might have influenced the outcome in the current study and are not exclusively explained by heparinization. Future prospective RCT evaluating the optimal anticoagulation strategy in patients receiving ECMO support should be planned with pre-specified transfusions strategies.

The findings from our study contradict previous results from a small prospective trial ($n=10$) where heparinization aiming for a PTT of 45–55 s (vs. 35–40 s in the present study) was compared to a standardized dose of 10U / kg / hour summing up to comparable mean doses in the high-dose group of the present study [20] showing no differences in oxygenator changes

Table 2 ECMO settings and relevant coagulation factors

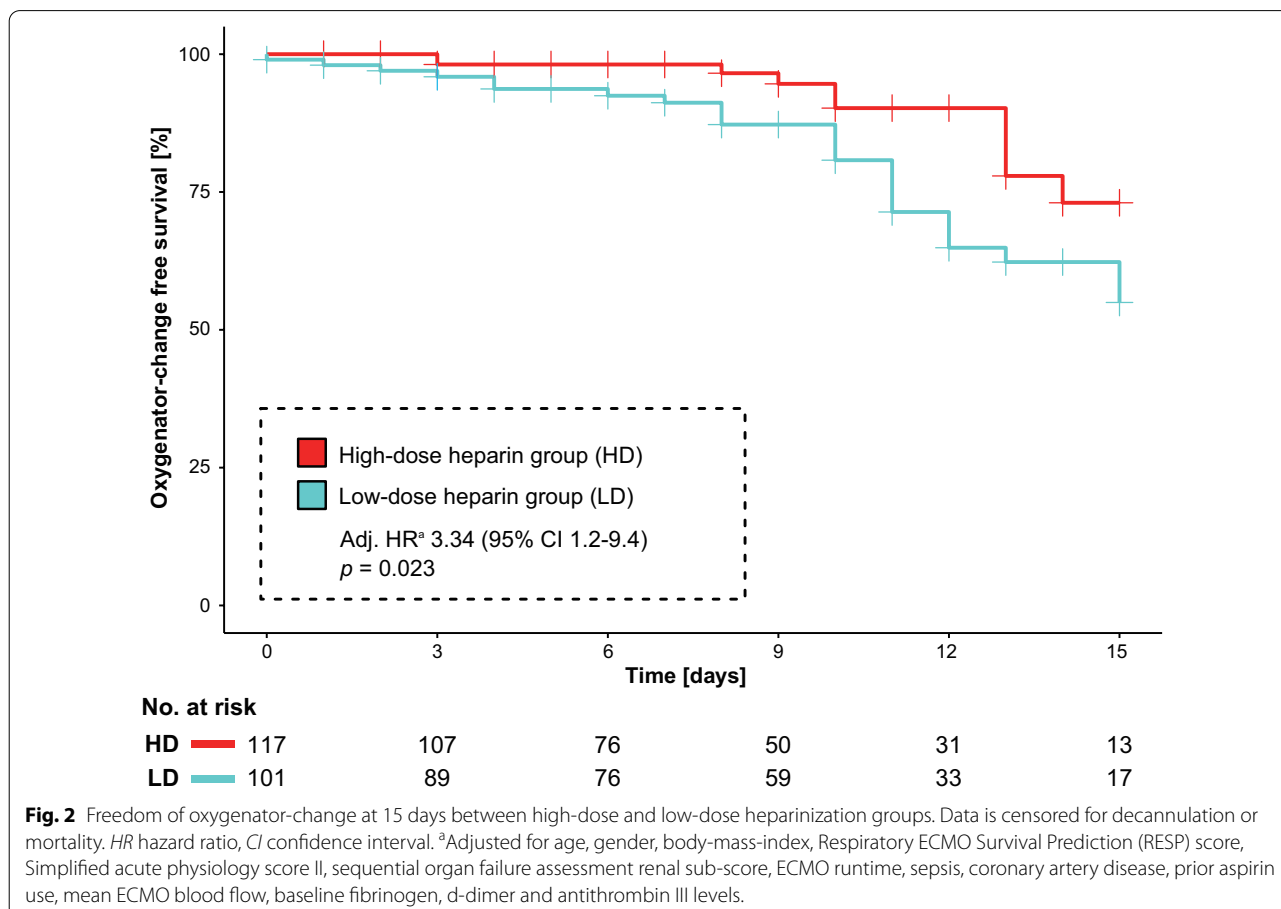
	ALL (<i>n</i> = 218)	High-dose group (<i>n</i> = 117)	Low-dose group (<i>n</i> = 101)	<i>P</i> value
ECMO device				< 0.001
CardioHelp		31 (26.5)	99 (98)	
RotaFlow		86 (73.5)	2 (2)	
Canula site out				
Jugular vein	3 (1.4)	3 (2.6)	0	
Femoral vein	215 (98.6)	114 (97.4)	101 (100)	
Canula site in				
Jugular vein	135 (61.9)	113 (96.6)	22 (21.8)	
Subclavian vein	2 (0.9)	2 (1.7)	0	
Femoral vein	81 (37.2)	2 (1.7)	79 (78.2)	
Canula size out	23 (23–35)	23 (23–23)	25 (25–25)	< 0.001
Canula size in	17 (17–23)	17 (17–17)	23 (21–25)	< 0.001
ECMO runtime, median (IQR), days	9 (5–14)	8 (5–12)	11 (7–17)	0.003
ECMO flow, median (IQR), liter per minute	3.8 (3.3–4.4)	3.5 (2.8–3.9)	4.4 (3.8–4.9)	< 0.001
Days from mechanical ventilation to ECMO implantation, median (ICR)	1 (0–3)	1 (0–3)	1 (0–4)	0.185
Antiplatelet therapy pre-ECMO				
Aspirin	31 (14)	13 (11)	18 (18)	0.157
P2Y ₁₂ -inhibitors	6 (3)	2 (2)	4 (4)	0.311
Antiplatelet therapy during ECMO, <i>n</i> (%)				
Aspirin	27 (12)	9 (8)	18 (18)	0.024
P2Y ₁₂ -inhibitors	5 (2)	0	5 (5)	0.015
Baseline fibrinogen, g/L (IQR)	4.7 (3.3–6.2)	6.7 (3.3–6.4)	4.8 (3.4–6.1)	0.611
Minimal fibrinogen, g/L (IQR)	2.2 (1.4–3.4)	2.5 (1.6–3.5)	2.0 (1.2–3.4)	0.030
Baseline d-dimers, mg/L (IQR)	7.6 (3.6–15.4)	5.4 (2.6–12.7)	8.3 (4.4–16.5)	0.010
Maximum d-dimers, mg/L (IQR)	30 (19.3–35)	28.5 (13–30)	35 (33.4–35)	< 0.001
Baseline antithrombin III, % (IQR)	67 (53–86)	79 (60–93)	60 (44–75)	< 0.001
Minimum antithrombin III, % (IQR)	59 (45–76)	69 (56–84)	48 (37–62)	< 0.001
Antithrombin III substitution, <i>n</i> (%)	29 (13.3)	8 (6.8)	21 (21)	0.002
Baseline thrombocyte count, thousand / μ L (IQR)	174 (101–265)	167 (109–269)	183 (97–263)	0.878
Minimum thrombocyte count, thousand / μ L (IQR)	62 (36–88)	65 (33–106)	60 (40–81)	0.868
Received PCC, <i>n</i> (%)	36 (16.5)	8 (6.8)	26 (25.7)	< 0.001
Received tranexamic acid, <i>n</i> (%)	113 (51.8)	61 (52.1)	52 (51.5)	0.924

ECMO extracorporeal membrane oxygenation, IQR interquartile range, PCC prothrombin complex concentrates

and bleeding events with considerable chances for underpowering. A longitudinal single-centre pre-post designed retrospective trial (*n* = 40) showed similar survival to decannulation rates, bleeding events and thromboembolic complications [21], but interestingly the ACTs in both groups were rather high (167 s vs. 189 s) compared to our cohort. Another mixed cohort including 22 patients with VV-ECMO compared heparinization guided by ACT (140–160 s vs. 180–220) and consistently found fewer bleeding events and similar rates of oxygenator changes [22], also aiming for higher ACT-prolongation than in our cohort. The lack of uniform anticoagulation strategies and outcome

definitions across all studies render comparison of event rates difficult [23].

Beside mere heparin dosage, temporary interruption of heparin (e.g. in response to bleeding) may create a hypercoagulable milieu, thereby increasing the risk of clotting and oxygenator failure [24, 25], which might have influenced the results of the present study. Case series and smaller retrospective studies reported feasibility of heparin-free ECMO support in cases of trauma or severe bleeding [26–29] and intermittent subcutaneous administration of heparin to avoid heparin pauses [25], but the optimal management strategies in these particularly challenging situations needs to be prospectively investigated



and lies beyond the scope of the current retrospective study.

In recent years, more centres integrated anti-Xa levels alongside ACT or PTT in their routine coagulation monitoring during ECMO support following promising results mainly in paediatric populations and better reflection of heparin concentrations [30–33]. Since inflammation can influence ACT measurements [34] the ECMO centres of the current study also utilize anti-Xa levels alongside thromboelastography and single clotting factor analysis where coagulation state is uncertain, and PTT or ACT seems out of line with heparin dosing. However, longer turn-around time and varying 24/7 availability of anti-Xa measurements are limiting factors and 97% of ECMO centres were still using ACT for heparin dose adjustments in 2014 [35]. Since current ELSO guidelines recommend ACT and PTT for measuring heparin effects [6], the analysis of different heparinization strategies based on these assays provide valuable information for intensivists caring for ECMO patients. Yet, we acknowledge that anti-Xa levels may be a more appropriate measurement of heparin effects than ACT or PTT in critically ill patients.

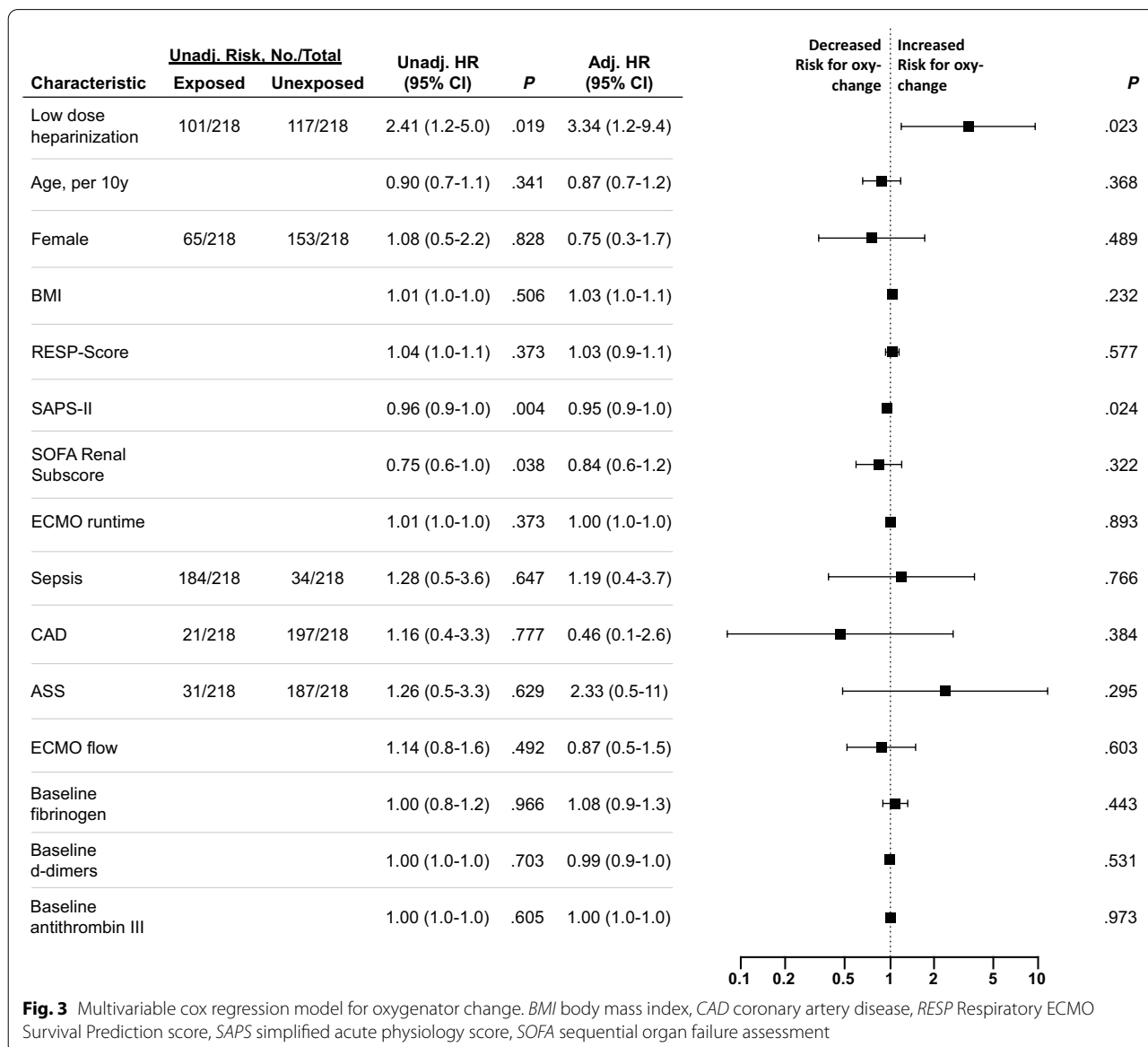
Limitations of this study were inherent to the retrospective design and the comparison of two centres, which render the data subject to substantial potential bias, including different bleeding management strategies, different ECMO devices, cannulation sites and patient populations. Our data thus needs prospective validation with uniform strategies for bleeding management, transfusion strategies and ECMO configuration to derive solid recommendations.

Conclusion

In this two-centre cohort study, the institutional strategy with a high-dose heparinization during ECMO support was associated with lower rates of oxygenator changes and thromboembolic events, compared to the strategy with low-dose heparinization. Prospective randomized validation with standardized bleeding management and ECMO settings is needed to confirm these findings.

Abbreviations

ACT: Activated clotting time; ARDS: Acute respiratory distress syndrome; ARF: Acute respiratory failure; ECMO: Extracorporeal membrane oxygenation; HR: Hazard ratio; ICU: Intensive care unit; IQR: Interquartile range; PTT: Partial



thromboplastin time; RBC: Red blood cells; RESP: Respiratory ECMO Survival Prediction; SAPS: Simplified acute physiology score; SOFA: Sequential organ failure assessment; UFH: Unfractionated heparin; VV-ECMO: Venovenous extracorporeal membrane oxygenation.

Acknowledgements
None

Authors' contributions
BS, SD and CB designed this study and data acquisition strategy. BS, MD, RF and CB were responsible for the data collection. BS, MD, AT, SD and CB were responsible for data analysis. BS and SD conducted the manuscript writing. KS, CK, JB, FS, SE, JCS, CP, TW, MMH, AT and CB critically revised the manuscript. BS, MD, SD and CB provided final approval for this version to be published. All authors agreed to be accountable for all aspects of the work in ensuring that questions related to the accuracy or integrity of any part of the work are appropriately investigated and resolved. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL. There was no specific funding for this study. BS is supported by PRACTIS – Clinician Scientist Programme of Hannover Medical School, funded by the Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG, ME 3696/3–1) and the German Center for Lung Research (DZL). JB, CK and MMH are supported by the DFG (KFO311, BA 1742/9–1, HO 1599/2–2). The laboratory of SD received funding from the DFG (DA 1209/4–3) and the DZL. The laboratory of CB received funding from the University of Bonn (BONFOR), and the B. Braun Foundation (D-17-00098).

Availability of data and materials

The data used for this research are available from the corresponding author on reasonable request and subject to Institutional Review Board guidelines.

Ethics approval and consent to participate

This study was reviewed and approved by the Institutional Review Board of Hannover Medical School (8715_BO_K_2019) and University of Bonn (398/19).

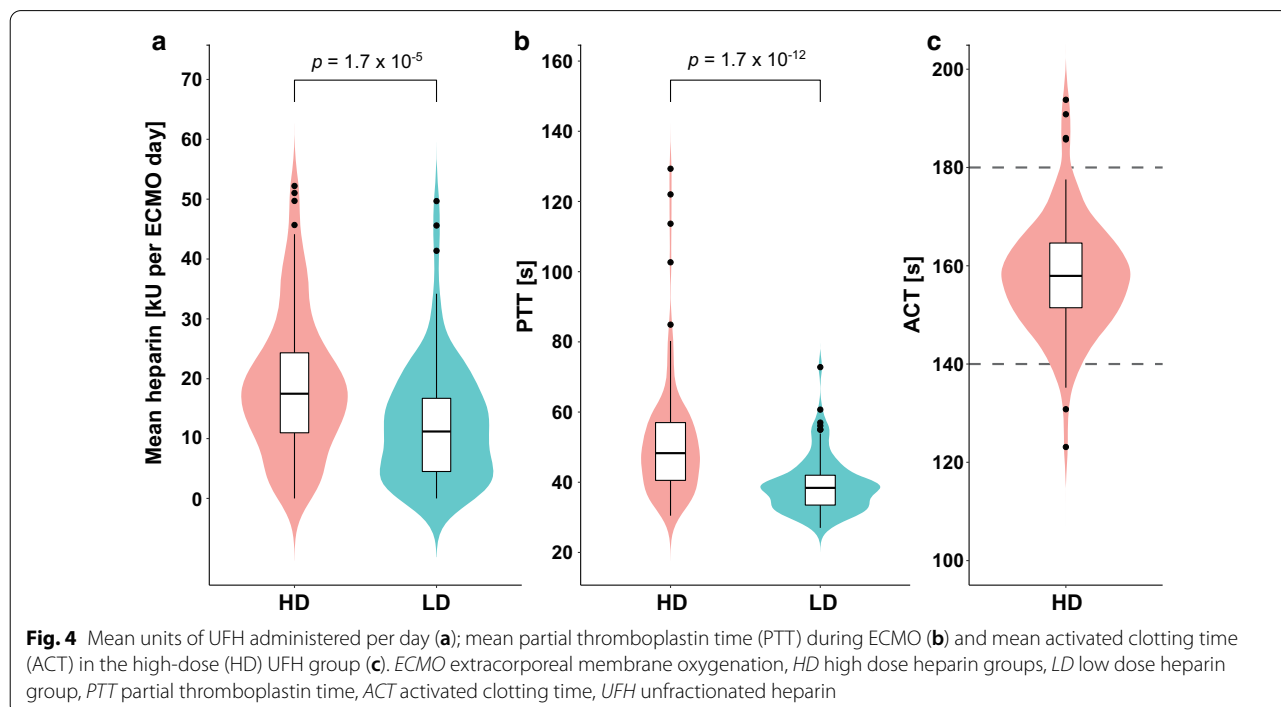


Table 3 Secondary outcomes

	ALL (n=218)	High-dose group (n=117)	Low-dose group (n=101)	P value
<i>Severe bleeding events, n (%)</i>	37 (17.0)	23 (19.7)	14 (13.9)	0.256
Gastrointestinal / intrabdominal	12 (5.5)	5 (4.3)	7 (6.9)	
Intracranial	7 (3.2)	7 (6.0)	0	
Intrathoracic	16 (7.3)	10 (8.5)	6 (5.9)	
Cannula site	2 (0.9)	1 (0.9)	1 (1.0)	
Ear-nose-throat	1 (0.5)	1 (0.8)	0	
RBC transfusions	7 (3–13)	6 (2–10)	8 (6–19)	<0.001
Platelet transfusions	1 (0–5)	0 (0–1)	4 (0–10)	<0.001
<i>Thromboembolic events, n (%)</i>	27 (12.4)	8 (6.8)	19 (19)	0.007
Intraabdominal embolism / thrombosis	5 (2.3)	3 (2.5)	2 (2.0)	
Venous thrombosis	12 (5.5)	4 (3.4)	7 (6.9)	
Pulmonary embolism	3 (1.8)	1 (0.9)	2 (2.0)	
Peripheral arterial embolism	2 (0.9)	0	2 (2.0)	
ECMO filter embolism	3 (1.8)	0	3 (3.0)	
ECMO cannula thrombosis	1 (0.5)	0	1 (1.0)	
Ischemic stroke	2 (0.9)	0	2 (2.0)	
Heparin-induced thrombocytopenia, n (%)	3 (1.4)	1 (0.9)	2 (2.0)	
30-day ICU mortality	70 (32.1)	39 (33.3)	31 (30.7)	0.110
Overall ICU mortality	91 (41.7)	47 (40.2)	44 (43.6)	0.612

ECMO extracorporeal membrane oxygenation, ICU intensive care unit, RBC red blood cells, UFH unfractionated heparin

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare they have no competing interests.

Author details

¹ Department of Respiratory Medicine, Hannover Medical School and Biomedical Research in End-Stage and Obstructive Lung Disease (BREATH), German Lung Research Center (DZL), Hannover, Germany. ² Department of Anaesthesiology and Critical Care Medicine, University Hospital Bonn, Bonn, Germany. ³ Department of Gastroenterology, Hepatology and Endocrinology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ⁴ Department of Cardiothoracic, Transplantation and Vascular Surgery, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ⁵ Department of Cardiology and Angiology, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ⁶ Department of Haematology, Haemostasis, Oncology, and Stem Cell Transplantation, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ⁷ Department of Nephrology and Hypertension, Hannover Medical School, Hannover, Germany. ⁸ Institute for Intensive Care Medicine, University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland.

Received: 19 April 2020 Accepted: 14 October 2020

Published online: 04 January 2021

References

- Combes A, Hajage D, Capellier G, Demoule A, Lavoué S, Guervilly C, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2018;378:1965–75.
- Sy E, Sklar MC, Lequier L, Fan E, Kanji HD. Anticoagulation practices and the prevalence of major bleeding, thromboembolic events, and mortality in venoarterial extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care*. 2017;39:87–96.
- Kreyer S, Mudders J, Theuerkauf N, Spitzhüttl J, Schellhaas T, Schewe J-C, et al. Hemorrhage under veno-venous extracorporeal membrane oxygenation in acute respiratory distress syndrome patients: a retrospective data analysis. *J Thorac Dis*. 2017;9:5017–29.
- Lubnow M, Philipp A, Foltan M, Bull Enger T, Lunz D, Bein T, et al. Technical complications during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation and their relevance predicting a system-exchange—retrospective analysis of 265 cases. *PLoS ONE*. 2014;9:e112316.
- Esper SA, Welsby IJ, Subramaniam K, John Wallisch W, Levy JH, Waters JH, et al. Adult extracorporeal membrane oxygenation: An international survey of transfusion and anticoagulation techniques. *Vox Sang*. 2017;112:443–52.
- Extracorporeal Life Support Organization. ELSO Guidelines for Cardiopulmonary Extracorporeal Life Support Version 1.4. August 2017. https://www.else.org/Portals/0/ELSO%20Guidelines%20For%20Adult%20Respiratory%20Failure%201_4.pdf. Accessed 8 Mar 2020.
- Mazzeffi MA, Tanaka K, Roberts A, Rector R, Menaker J, Kon Z, et al. Bleeding, thrombosis, and transfusion with two heparin anticoagulation protocols in venoarterial ECMO patients. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33:1216–20.
- Raman J, Alimohamed M, Dobrilovic N, Lateef O, Aziz S. A comparison of low and standard anti-coagulation regimens in extracorporeal membrane oxygenation. *J Heart Lung Transpl*. 2019;38:433–9.
- Aubron C, McQuilten Z, Bailey M, Board J, Buhr H, Cartwright B, et al. Low-dose versus therapeutic anticoagulation in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a pilot randomized trial. *Crit Care Med*. 2019;47:e563–71.
- Derek L, Zivkovic M, Hasperger D, Juricek J, Romic Z. Comparability of Pathromtin SL, Dade Actin FS i STA Cephascreen reagents for activated partial thromboplastin time measurement. *Biochem Med*. 2008;2008:81–7.
- Philipp A, de Somer F, Foltan M, Bredthauer A, Krenkel L, Zeman F, Lehle K. Life span of different extracorporeal membrane systems for severe respiratory failure in the clinical practice. *PLoS ONE*. 2018;13:e0198392.
- Le Gall J-R. A New Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) Based on a European/North American Multicenter Study. *JAMA*. 1993;270:2957.
- Schmidt M, Bailey M, Sheldrake J, Hodgson C, Aubron C, Rycus PT, et al. Predicting survival after extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure the respiratory extracorporeal membrane oxygenation survival prediction (RESP) score. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189:1374–82.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, de Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22:707–10.
- Silvain J, Abtan J, Kerneis M, Martin R, Finzi J, Vignatou J-B, et al. Impact of red blood cell transfusion on platelet aggregation and inflammatory response in anemic coronary and noncoronary patients: the TRANSFUSION-2 study (impact of transfusion of red blood cell on platelet activation and aggregation studied with flow cytometry use and light transmission aggregometry). *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1289–96.
- Valles J, Santos MT, Aznar J, Marcus AJ, Martinez-Sales V, Portoles M, et al. Erythrocytes metabolically enhance collagen-induced platelet responsiveness via increased thromboxane production, adenosine diphosphate release, and recruitment. *Blood*. 1991;78:154–62.
- Goel R, Patel EU, Cushing MM, Frank SM, Ness PM, Takemoto CM, et al. Association of perioperative red blood cell transfusions with venous thromboembolism in a North American Registry. *JAMA Surg*. 2018;153:826–33.
- Aubron C, Cheng AC, Pilcher D, Leong T, Magrin G, Cooper DJ, et al. Factors associated with outcomes of patients on extracorporeal membrane oxygenation support: a 5-year cohort study. *Crit Care*. 2013;17:R73.
- Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, Menaker J, Rector R, Herr D, et al. Bleeding, transfusion, and mortality on extracorporeal life support: ECLS working group on thrombosis and hemostasis. *Ann Thorac Surg*. 2016;101:682–9.
- Deatrick KB, Galvagno SM, Mazzeffi MA, Kaczorowski DJ, Herr DL, Rector R, et al. Pilot study evaluating a non-titrating, weight-based anticoagulation scheme for patients on veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *Perfusion*. 2020;35:13–8.
- Carter KT, Kutcher ME, Shake JG, Panos AL, Cochran RP, Creswell LL, Cope-land H. Heparin-sparing anticoagulation strategies are viable options for patients on veno-venous ECMO. *J Surg Res*. 2019;243:399–409.
- Yeo HJ, Kim DH, Jeon D, Kim YS, Cho WH. Low-dose heparin during extracorporeal membrane oxygenation treatment in adults. *Intensive Care Med*. 2015;41:2020–1.
- Oude Lansink-Hartgring A, de Vries AJ, Droogh JM, van den Bergh WM. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation: the role of anticoagulation and platelets. *J Crit Care*. 2019;54:239–43.
- Kasirajan V, Smedira NG, McCarthy JF, Casselman F, Boparai N, McCarthy PM. Risk factors for intracranial hemorrhage in adults on extracorporeal membrane oxygenation. *Eur J Cardiothorac Surg*. 1999;15:508–14.
- Kurihara C, Walter JM, Karim A, Thakkar S, Saine M, Odell DD, et al. Feasibility of venovenous extracorporeal membrane oxygenation without systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg*. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2020.02.011>.
- Herbert DG, Buscher H, Nair P. Prolonged venovenous extracorporeal membrane oxygenation without anticoagulation: a case of Goodpasture syndrome-related pulmonary haemorrhage. *Crit Care Resusc*. 2014;16:69–72.
- Seeliger B, Stahl K, Schenk H, Schmidt JJ, Wiesner O, Welte T, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for severe ARDS due to immune diffuse alveolar hemorrhage: a retrospective observational study. *Chest*. 2020;157:744–7.
- Takagaki M, Yamaguchi H, Ikeda N, Takeda K, Kasai F, Yahagi K, et al. Post-cardiotomy venovenous extracorporeal membrane oxygenation without heparinization. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2019;67:982–6.
- Muellerbach RM, Kredel M, Kunze E, Kranke P, Kuestermann J, Brack A, et al. Prolonged heparin-free extracorporeal membrane oxygenation in multiple injured acute respiratory distress syndrome patients with traumatic brain injury. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;72:1444–7.
- Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, Smith AH, Daphne HC, Pietsch JB, Bridges BC. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16:66–74.
- Liveris A, Bello RA, Friedmann P, Duffy MA, Manwani D, Killinger JS, et al. Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation*. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15:e72–9.

32. Ranucci M, Cotza M, Isgrò G, Carboni G, Ballotta A, Baryshnikova E. Anti-factor Xa-based anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation: potential problems and possible solutions. *Semin Thromb Hemost.* 2020;46:419–27.
33. Chlebowski MM, Baltagi S, Carlson M, Levy JH, Spinella PC. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care.* 2020;24:19.
34. Papageorgiou C, Synetos A, Tampakis K, Anninos H, Kontogiannis C, Kapelouzou A, et al. Activated clotting time as a marker of inflammation in hospitalized patients. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2020;26:1076029620929090.
35. Bembea MM, Annich G, Rycus P, Oldenburg G, Berkowitz I, Pronovost P. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14:e77-84.

Publisher's Note

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

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



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

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-B41:202202

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 阳普醫療科技股份有限公司
IMPROVE MEDICAL INSTRUMENTS CO., LTD

地址：珠海市横琴新区环岛东路3000号ICC大厦南塔23层

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