

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇

Thromboelastography

二〇二二年六月刊

June, 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

IMPROVE 陽普醫療
IMPROVE MEDICAL

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p09

 Featured Article
文献精读 | p25

 Original Article Reading
文献原文 | p32

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

出血和血栓性疾病在血液科较为常见，且病情复杂多样。随着对疾病发病机制的进一步研究和新治疗方法的应用，常规的凝血功能检测已经不能满足临床需求。本文主要对镰状细胞病、遗传性球形细胞增多症、血友病、原发性免疫性血小板减少症、血小板无力症和白血病的诊断、治疗监测和预后评估中，血栓弹力图的应用价值进行论述，以推进该技术在血液内科中的临床应用。

血栓弹力图在血液内科的应用

王思娜

阳普医疗科技股份有限公司

血栓弹力图是由德国 Hartert 博士于 70 多年前开发的，在其诞生 25 年后才用于临床实践。除了血栓弹力图仪以外，基于血液粘弹性的设备还包括 ROTEM[®][1] 和 Sonoclot[®] 分析仪 [2]。所有仪器都提供了在全血、富血小板血浆或乏血小板血浆中，动态激活的纤维蛋白聚合动力学图形。这些实时显示的动力学图形，构成了形成初始纤维蛋白丝所用时间、凝块形成速度、凝块的发展、强度和稳定性以及评估纤溶阶段相关参数的数值。无论哪种粘弹性检测设备，都有一个样品杯和一个居中放置的针或探针，它们共同构成反应室。但是，检测和记录纤维蛋白聚合的机制略有不同。例如，血栓弹力图仪测试了杯子振荡的渐进阻力，Sonoclot[®] 测试的是探头垂直振荡的阻力，而 ROTEM[®] 是通过测试反应室中自由浸没的针的振荡阻力来实现的。

血栓弹力图分析仪由两个用血液样本隔开的机械部件组成：一个塑料杯，其中吸取 0.36 毫升血液样本，一个塑料销连接到扭力线上并悬挂在样本内。将样品杯放置在血栓弹力图分析仪上后，杯子会缓慢摆动 4°45' 角。最初，样品杯的运动不会影响探针，但随着凝块的形成，来自正在发育的纤维蛋白链的阻力将探针与样品杯的运动耦合。接着，扭力线产生的信号被放大并跟踪记录。图 1 和表 1 分别显示了血栓弹力图分析仪检测健康人的凝血轨迹和主要血栓弹力图参数的简要说明 [3]。

这些基于粘弹性的动态全局测试，最初用于监测与肝移植相关的凝血和纤维蛋白溶解的变化。随着人们对该技术的研究，

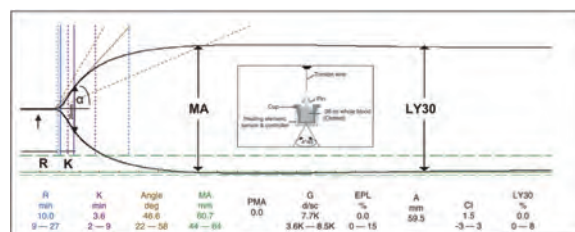


图 1. 健康人的血栓弹力图凝血轨迹

表 1. 主要血栓弹力图参数的简要说明

凝血周期	血栓弹力图参数
初始纤维蛋白形成 酶因子活性的起始阶段	R
凝块发展速度 K: 产生凝块强化的酶促因子的 增强阶段 α : 通过聚合可用的纤维蛋白原 的凝块强化速率	K 和 α
最大凝块强度 血小板通过与纤维蛋白原 / 纤维 蛋白相互作用对凝块强度的贡献 (数量、功能)	MA A G
凝块溶解 纤溶活性, MA 确定后 30 分钟凝 块强度的下降百分比	LY30 EPL
整体凝固 所有凝血相互作用产生的总凝块 强度	CI

在其他临床领域也得到了广泛的应用，包括外科和创伤患者^[4]、血友病^[5]、冠状动脉搭桥术^[6]、败血症^[7]、妊娠和产后出血^[8, 9]、新生儿学^[10]、兽医学^[11]和药物监测^[12]等。

血液内科常见的疾病包括：贫血性疾病，常见的有再生障碍性贫血、缺铁性贫血、巨幼红细胞性贫血、自身免疫性溶血性贫血、地中海贫血、蚕豆病等。病因各不相同，治疗方法也不一样；各种恶性肿瘤性疾病，比如包括急性和慢性的白血病，以及霍奇金和非霍奇金淋巴瘤。另外，还包括一类出血性疾病，例如原发性血小板减少症、血友病、血管性血友病、弥漫性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜等。本文将血栓弹力图在血液内科中的应用场景进行综合论述。

镰状细胞病

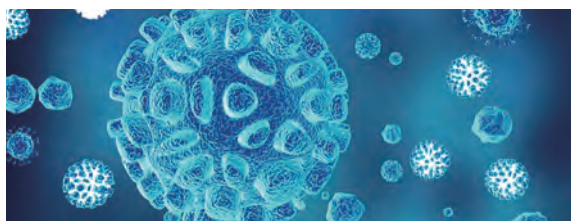
镰状细胞病 (sickle cell disease, SCD) 是最常见的红细胞遗传异常疾病之一，主要是由于基因突变导致异常血红蛋白形成^[13]，血红蛋白聚合酶在压力和缺氧的环境下形成镰状红细胞，导致慢性溶血性贫血和间歇性血管闭塞性疼痛危象 (VOC)^[14]。SCD 患者发生动脉和静脉血栓栓塞的风险明显增加^[15]。SCD 患者的血栓栓塞发病率高于常见的遗传性易栓症患者，影响 11% ~ 25% 的 SCD 成年患者。这种获得性血栓形成状态可能是 SCD 患者过早死亡的危险因素。VOC 与血红蛋白聚合，内皮、血小板和白细胞的激活等多种因素相关。

即使在稳定状态（即非危机状态），SCD 也和凝血的慢性激活有关^[16,17]。研究表明，大多数 SCD 患者呈现高凝状态^[14,18,19]，血小板活化增加^[20]和凝血酶生成标志物水平升高，例如凝血酶 - 抗凝血酶 (TAT) 复合物、凝血酶原片段 1 和 2、纤维蛋白肽 A 和因子 VIII^[17]。D-二聚体和纤溶酶 - 抗纤溶酶 (PAP) 复合物水平升高证明纤维蛋白溶解也被激活。一些研究表明循环组织因子 (TF) 水平升高，但结果并不一致^[21]。另外还观察到生理抗凝剂蛋白 S 和蛋白 C 的水平和活性降低^[14]。由于反复的镰刀周期，正常的膜磷脂不对称性丧失，导致红细胞在其细胞膜上表达磷脂酰丝氨酸^[16]，这可能有助于凝血酶的产生。

凝血酶在止血中起核心作用，凝血酶生成测定是乏血小板血浆中凝血激活的可靠指标。内源性凝血酶电位 (ETP) 通常被认为是来自凝血酶生成测试 (TGT) 的最重要参数，因为它实时测量凝血酶生成。然而，以前使用 TGT 进行的研究，例如校准的自动血栓形成图 (CAT)，以评估 SCD 患者的血栓前状态，显示出相互矛盾的结果^[22-23]。这些研究的方法因亚组定义不同而不同，对照组并不总是种族匹配，分析条件和样本制备在研究之间也不同。有人提出，SCD 的血栓前变化存在于细胞成分中，由于这些变化在进行 TGT 之前被去除，

TGT 可能不是显示血栓形成异常的最佳方法。事实上，尽管 SCD 患者的许多凝血参数发生了变化，目前还没有一种方法可以充分评估个体 SCD 患者的整体血栓前状态。

血栓弹力图可用于评估镰状细胞性贫血患者的复杂高凝状态。Yee 等人的一项研究^[24]评估了 SCD 儿童的血栓弹力图，并表明 HbSS 儿童与健康对照组相比存在显著差异。然而，由于样本量小和异质性，该研究效力较弱。Whelihan 等人最近的一项研究在 25 名“稳态”SCD 患者中使用了基于血浆和全凝血酶的生成方法^[25]。与健康的种族匹配对照相比，镰状细胞病与血栓弹力图显示的全局血栓形成状态相关。CAT 显示 SCD 患者的曲线达到峰值和结束较早，总体上导致 SCD 患者的 ETP 低于健康对照组。对血栓弹力图显示的数据的亚组分析表明，在镰状细胞危机期间，血栓前状态明显高于接受疾病改善治疗的患者。CAT 未显示 SCD 亚组之间的差异。Wijnberge 等人的研究^[26]表明：SCD 与所有血栓弹力图参数中的血栓前状态相关。血栓弹力图的上坡显示出高凝状态，峰值时间和速度指数较高，但与健康对照组相比，下坡速度更快，导致整体内源性凝血酶电位降低。血栓弹力图的结果分析显示，与接受疾病改善治疗的患者相比，VOC 期间的高凝状态更明显。CAT 在 SCD 亚组之间没有显示出统计学上的显著差异。SCD 的高凝变化至少部分依赖于血液的细胞成分，这只能在全血测定中检测到，因此，优选血栓弹力图显示 SCD 的血栓前状态。

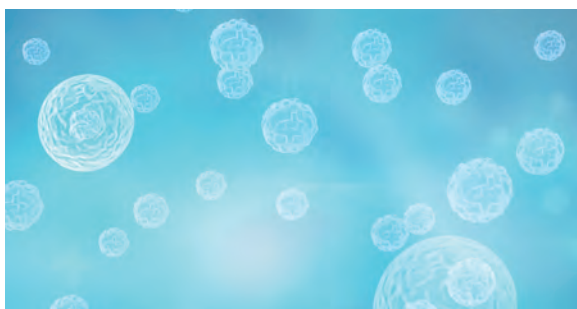


遗传性球形细胞增多症

遗传性球形细胞增多症 (hereditary spherocytosis, HS) 是一种膜蛋白缺陷引起的红细胞异常的遗传性疾病，是北欧血统个体中最常见的遗传性贫血病^[27]。主要表现为贫血、黄疸、脾肿大。诊断依据是血液球形红细胞增多。HS 的临床严重程度各不相同，大多数患者具有补偿良好的溶血性贫血。有些人是无症状的，而另一些溶血严重的患者，需要输注红细胞。遗传性球形细胞增多症的原发性病变是膜面积的丧失。正常的红细胞膜上有许多蛋白，它们相互盘绕，像钢筋弹簧一样维持着红细胞的盘状形态，这样的红细胞表面积较大、变形能力强。当血液流经脾脏时，红细胞通过变形的方式穿越比它直径小得多的脾微循环结构。如果红细胞膜蛋白结构或功能有缺陷，使红细胞变成了球形，由于表面积减少，变形能力减弱，脆性随之增加，穿越脾脏毛细血管就变得很困难，容易被脾脏破坏。

所致溶血的严重程度与膜破裂的类型和数量有关。

Seregina 等人^[28]使用凝血时间 (APTT、TT 和 PR)、纤维蛋白原和 D-二聚体水平、血栓弹力图和血栓动力学 (TD) 测定评估 62 名患有 HS 的儿童 (38 名男孩和 24 名女孩; 年龄范围: 0.5 至 17 岁) 在溶血危象期间和非溶血危象期间的止血状态。102 名接受年度体检的健康儿童作为对照。与对照组相比, HS 儿童的血栓弹力图和 TD 参数增加血栓弹力图最大振幅 ($60 \pm 5 \text{ mm}$ vs. $53 \pm 4 \text{ mm}$, $p < 0.05$; TD 凝块生长率 $28 \pm 3 \mu\text{m/min}$ vs. $24 \pm 2 \mu\text{m/min}$, $p < 0.05$), 而 APTT, TT 和 PR 在两组之间没有显著差异。HS 患者分为 2 组: 溶血危象组 (28 例) 和无溶血危象组 (34 例)。与稳态 HS 组相比, 溶血危象期间的血栓弹力图和 TD 参数增加 (血栓弹力图最大振幅 $62 \pm 5 \text{ mm}$ vs. $57 \pm 4 \text{ mm}$, $p < 0.05$; TD 凝块生长率 $31 \pm 4 \mu\text{m/min}$ vs. $26 \pm 3 \mu\text{m/min}$, $p < 0.05$)。4 名 HS 患者的 D-二聚体水平升高, 提示血液凝固的激活。与对照组相比, HS 患者的纤维蛋白原水平降低 ($2.1 \pm 0.4 \text{ mg/mL}$ vs. $2.6 \pm 0.4 \text{ mg/mL}$, $p < 0.05$)。



血友病

血友病 (hemophilia) A 和 B 分别是由凝血因子 VIII (FVIII) 和 IX (FIX) 基因突变引起的 X 染色体连锁的隐性遗传性出血性疾病, 发病率分别为 1/5000 和 1/25000, 是最常见的遗传性出血性疾病之一^[29]。临床严重程度根据血浆中残留因子活性水平分为重度 (因子水平 $< 1\%$)、中度 (因子水平 $1 \sim 5\%$) 和轻度 (因子水平 $> 5\%$)。重度患者具有严重的出血表型, 包括频繁的自发性肌肉骨骼和软组织出血。关节内出血反复发作可能会引起严重的进行性破坏性关节炎, 关节畸形导致功能完全丧失和随之而来的残疾。中度血友病患者可能自发出血, 创伤后出血明显, 而在轻度血友病患者中, 出血通常仅限于创伤性事件。

从原理上讨论, 经典的凝血瀑布学说不能解释为什么两条途径中, 不同凝血因子缺乏引起的出血程度和临床表现各不相同。血友病人血浆 PT 测试结果正常, 而 APTT 测试结果明显延长并且有明显的出血倾向。既然 PT 是外源性凝血途

径是否正常的重要指标之一, 而血友病患者的 PT 值正常, 那么外源性凝血途径为什么不能代偿内源性凝血途径的功能异常呢? 换句话说, 为什么外源性凝血途径不能产生足够量的 FXa, 以部分代偿 FVIII 或 FIX 缺陷呢? 基于细胞学的凝血模型^[30]指出, 血友病的发生不是因为 TF/FVIIa 复合物激活产生的 FXa 不足, 而是因为这一过程没有发生在合适的细胞表面。FIXa/FVIIIa 复合物在血小板表面激活 FX, 而 TF/FVIIa 复合物可能仅仅在合成 TF 的细胞表面激活 FX^[31]。由于血浆中存在两种有效的 FXa 抑制物 (TFPI 和 ATIII), 在合成 TF 细胞表面形成的 FXa 不能运输到活化的血小板表面。因此, 在正常血浆浓度下, FXa 半衰期只有 1 分钟左右, 最终导致 APTT 时间明显延长。

血友病患者的临床表型存在较大的异质性。大约 $10\% \sim 15\%$ 的严重血友病 A 患者表现出轻微的临床表型。相反, 患有轻度血友病的患者可能表现出严重的出血。FVIII 检测和 APTT 虽然对血友病的分类和管理指导有用, 但与临床表型并不一致。粘弹性测试已被证明有助于区分此类患者的临床表型。Sorensen 等人^[32]的开创性工作证明了血友病和其他罕见凝血障碍患者的全凝血模式的变化, 利用血栓弹力图测定最小的组织因子激活, 包括凝血时间和最大凝块硬度在内的常规参数上有明显变化。此外, 对离体添加 rFVIIa 的反应显示出个体间差异, 表明血栓弹力图在 rFVIIa 剂量滴定中的潜在临床价值。Chitlur 等人^[33]的另一份报告证明, 与更严重表型和关节病的患者相比, 具有轻度表型且无关节病变的患者在 TEG[®]5000 上具有更好的凝块形成和更高的凝血酶生成量。

表型测定的另一个方面是区分有和没有抑制剂的严重血友病患者, 其中因子测定不足以检测低于 1% 的水平。严重血友病患者具有无法测量的残留因子活性, 而抑制剂患者中和抗体的存在理论上消除了任何残留活性。Salinas 等人^[34]证明了血栓弹力图活化试剂能够区分抑制剂和非抑制剂的严重血友病 A, 其中非抑制剂患者的 R 值和 K 值较短。但是, 这些检测没有发现与年化出血率的相关性。

虽然这些报告为在血友病中更广泛地使用血栓弹力图奠定了基础, 但其他报告的结果却相互矛盾。Tarandovskiy 等人^[35]研究了血友病的不同凝血全过程检测方法, 在比较具有严重和轻度表型的严重血友病 A 患者中的血栓弹力图时, 未发现 R 时间、角度或最大幅度的差异。尚不清楚是否由于患者群体中的检测差异、试剂敏感性或其他凝血调节因素引起的。在其他研究中, 尚未发现血栓弹力图在轻度 A 型血友病中的敏感性足以区分轻度 A 型血友病与正常对照, 并且与出血表型无关^[36, 37]。

血友病患者护理正变得越来越个性化。随着具有较长半衰期的新型因子产品的出现,正在定制预防方案以允许患者进行运动和其他活动。鉴于对常规 FVIII 预防的反应存在广泛的患者间差异,对于制定个体化治疗计划,药代动力学和药效学研究至关重要。血栓弹力图仪可以补充常规使用的基于血浆的 FVIII 测定。Al Hawaj 等人^[38]的研究中,在 10 名具有不同出血表型的重度 A 型血友病患者的 rFVIII 预防期间,血栓弹力图仪追踪的 R 时间与 APTT 和 FVIII 活性相关。在 rFVIII 预防给药的第 48 小时,血栓弹力图仪和 FVIII 活性检验一样,灵敏度降低。这意味着,通过血栓弹力图获得结果可能允许以更及时的方式改变预防方案,可以鼓励和确保患者遵守预防措施。

几年前,国际血栓和止血协会(ISTH)工作组提供了在血友病患者中使用血栓弹力图和旋转血栓弹力图的指南^[39]。该指南对血栓弹力图和旋转血栓弹力图的使用提出了以下建议:研究者和治疗者可以使用任一设备(血栓弹力图仪或旋转血栓弹力图仪);对于临床护理,建议使用高岭土(血栓弹力图仪或旋转血栓弹力图仪)或 INTEM(旋转血栓弹力图仪)的内在途径激活;对于临床试验,建议将内源性凝血途径激活作为主要方法,以探索性的方式使用外源性凝血途径激活。虽然过去 10 年来,血栓弹力图/旋转血栓弹力图在血友病中的研究取得了进展,但并没有被广泛用于临床。为了实现这一目标,需要进一步的研究将实验室结果与临床结果之间联系起来。随着我们进入个性化医疗时代,相信在不久的将来,通过这些复杂的实验室检测有可能个性化地管理血友病。

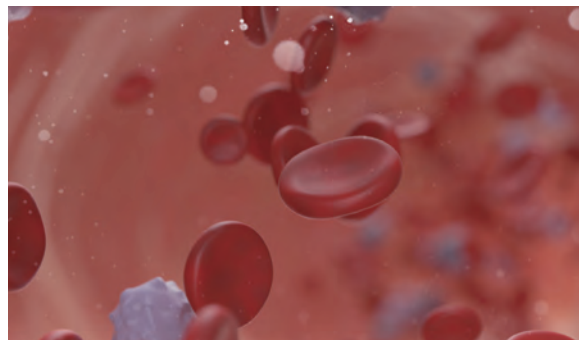
原发免疫性血小板减少症

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenic purpura, ITP),又称特发性血小板减少性紫癜,是一种获得性自身免疫性疾病,是临床所见血小板计数减少引起最常见出血性疾病^[40]。通过对患者血小板相关抗体的研究,目前认为 ITP 是由于免疫介导的自身抗体致敏的血小板被单核巨噬细胞系统过度破坏所致。也有新的观点认为是免疫介导损伤巨核细胞或抑制巨核细胞释放血小板,造成患者血小板生成不足。临床表现主要是血小板计数不同程度的减少、伴或不伴皮肤黏膜出血症状。ITP 在各个年龄阶段均可发病,一般儿童多为急性,成人多为慢性,两种类型在病因、发病机制及预后也有所不同。

目前,临床上主要依据血小板计数判断 ITP 患者的出血风险、选择治疗方案并进行疗效评估。有研究发现 ITP 患者出血程度不受性别、疾病分期的影响,与血小板计数有较好的相关性;但在 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 的儿童患者中,出血程度与血小板计数的相关性较差。成人特别是老年患者在 $PLT < 30 \times$

$10^9/L$ 会表现为严重出血,而儿童通常在 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 时才出现严重出血,因此血小板计数不能准确反映重症 ITP 患者的出血倾向^[41,42]。

常规的凝血检测只反映凝血过程中的一个阶段,而不是整个凝血过程。血小板聚集实验常常因重度血小板减少而无法检测。血栓弹力图比传统的凝血功能检查更为全面,不受血小板数量的限制,能够在短时间内动态监测凝血各阶段的动力学变化,越来越多地应用于出血评价。血栓弹力图检测指标中,R 值反映凝血因子综合作用,K 值和 Angle 角反映部分血小板功能,MA 值反映血小板聚集功能。研究结果显示在所有 ITP 患者和 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 的患者中,血小板计数与反映血小板聚集功能的 MA 值呈负相关,与 R 值、K 值、Angle 角无相关性。同时 MA 值又与具有止血功能的未成熟血小板相关,说明 MA 相比血栓弹力图显示的其他指标更能准确评估患者血小板数量和功能(尤其是重度血小板减少患者)。另外,在所有 ITP 患者及 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 的患者中,出血程度与 MA 值密切相关,由此推测重度血小板减少的 ITP 患者出血倾向与凝血因子、纤维蛋白原无明显相关性,而与血小板的质和量有关;MA 值增大提示血小板聚集功能增强,患者出血风险较低。



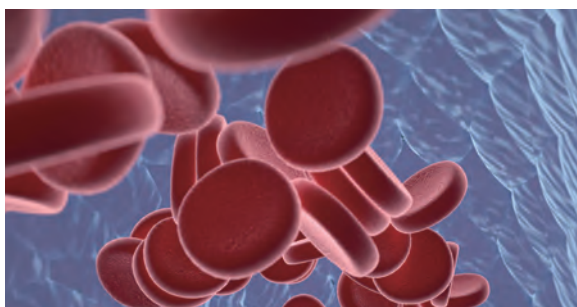
血小板无力症

格兰兹曼氏血小板无力症(Glanzmann Thrombasthenia, GT)是一种罕见的遗传性出血性疾病,其特征是血小板上糖蛋白 IIb/IIIa 受体的数量或质量缺陷导致无效聚集。这种疾病的患者终生出血发作,通常累及皮肤黏膜^[43]。透光率集合度法被认为是诊断格兰兹曼氏血小板无力症的金标准。

在凝血过程中,血小板发挥着重要的作用。首先,血管壁破损后,血小板在 vW 因子的介导下,粘附于内皮下胶原,并被内皮下组织及局部形成的凝血酶激活,释放 ADP 及 TXA₂,从而进一步吸引血小板发生聚集。激活的血小板和纤维蛋白共同形成白色血栓。血凝块形成后,血小板的收缩蛋白通过纤维蛋白网络结构,使血凝块发生收缩,这样可以大大加强血凝块的强度,最终起到止血的作用。这时血凝块也由凝胶态变成固态。另外,血小板对于凝血级联反应也有加

速及催化的作用。可见，血小板对于正常的止血功能发挥着异常重要的作用。

Akay^[44]评估了血小板无力症患者的临床、实验室和血栓弹力图特征。在 11 名血小板无力症患者中，国际血栓形成和止血协会出血评估工具的出血评分、诊断血小板无力症的实验室测试和血栓弹力图参数相关。出血评分最高的是一名成年女性，而评分最低的是两名不到 1 岁的儿童。大多数血栓弹力图参数（R 时间除外）在血小板无力症患者和对照组之间显示出统计学上的显著差异（K 时间： $p < 0.001$ ，角度： $p < 0.001$ ，最大振幅： $p < 0.001$ ）。记录最大幅度所需的平均时间为 23 分钟。所有血小板无力症患者的最大振幅均显著降低，平均为 20.9 毫米（参考范围 44 ~ 68 毫米），敏感度为 100%。因此，血小板计数正常、出血评分显著、出血时间延长和最大振幅降低可能被用作血小板无力症的初步诊断依据。



白血病

白血病是一类造血干细胞恶性克隆性疾病。克隆性白血病细胞因为增殖失控、分化障碍、凋亡受阻等机制在骨髓和其他造血组织中大量增殖累积，并浸润其他非造血组织和器官，同时抑制正常造血功能。根据白血病的分化程度、自然病程的长短可分为急、慢性白血病。急性白血病细胞分化停滞在早期阶段，以原始及早幼细胞为主，疾病发展迅速，病程数月。慢性白血病细胞分化较好，以幼稚或成熟细胞为主，发展缓慢，病程数年。常将白血病分为淋巴细胞白血病、髓细胞白血病、混合细胞白血病等。临床可见不同程度的贫血、出血、感染发热以及肝、脾、淋巴结肿大和骨骼疼痛。

严重出血是白血病患者的主要并发症。凝血功能异常的白血病患者 5 年生存率低于凝血功能正常的患者。出血的原因包括血小板减少、血小板功能障碍、凝血因子降低、白细胞浸润和血管损伤等。血小板减少相关的出血是大多数白血病患者死亡的主要原因。白血病患者凝血异常的严重症状，仍然是一个难以解决的临床问题，应监测患者的体征和症状，以防止发生危及生命的出血。为了降低出血事件的风险，医生主要根据患者的血小板计数进行预防性血小板输注。但是，关于使用血小板计数作为白血病患者出血临床决策的标准仍然存在争议。

人们努力研究有助于识别患者的预后标志物，从而改进治疗策略。单因素分析显示，常规凝血试验和血栓弹力图中的大多数参数与出血风险显著相关（ $p < 0.05$ ）。然而，多变量分析表明，血小板计数和 MA 可能是预测白血病患者出血风险的最佳参数^[45]。

Apelseth 等人的研究表明 PLT 剂量、储存时间和病原体灭活与 PLT 恢复相关，但与 PLT 存活率、血栓弹力图或临床出血无关。发热与 PLT 存活呈负相关，但不影响 PLT 恢复。输血后 1 小时和 24 小时，在 PLT 活力测量中以及 PLT 增量与血栓弹力图仪测量值最大幅度之间观察到强相关性。在输血晚期，MA 增加与临床出血状态之间观察到负相关（ $r = -0.494$ ， $p = 0.008$ ）。但是，PLT 计数增加与临床出血状态无关^[46]。

常规的凝血功能检验包括：凝血四项（APTT、PT、TT、FIB）及血小板计数。其中，凝血四项只能反映凝血因子的状况，缺乏血小板的参与，并不能反应整个凝血过程，例如，APTT 测量凝块形成开始的时间，此时仅产生了总凝血酶的 5%。既没有提供关于凝块形成速率和强度的信息，也没有提供裂解的信息。血小板计数只是对血小板的定量检验，并不能反映血小板的功能。常规凝血功能检验用于血液内科相关疾病的诊断和管理存在一定的局限性。为了补充常规检测，以应对临床需求，科学家们研究了包括血栓弹力图在内的凝血全过程检测方法。

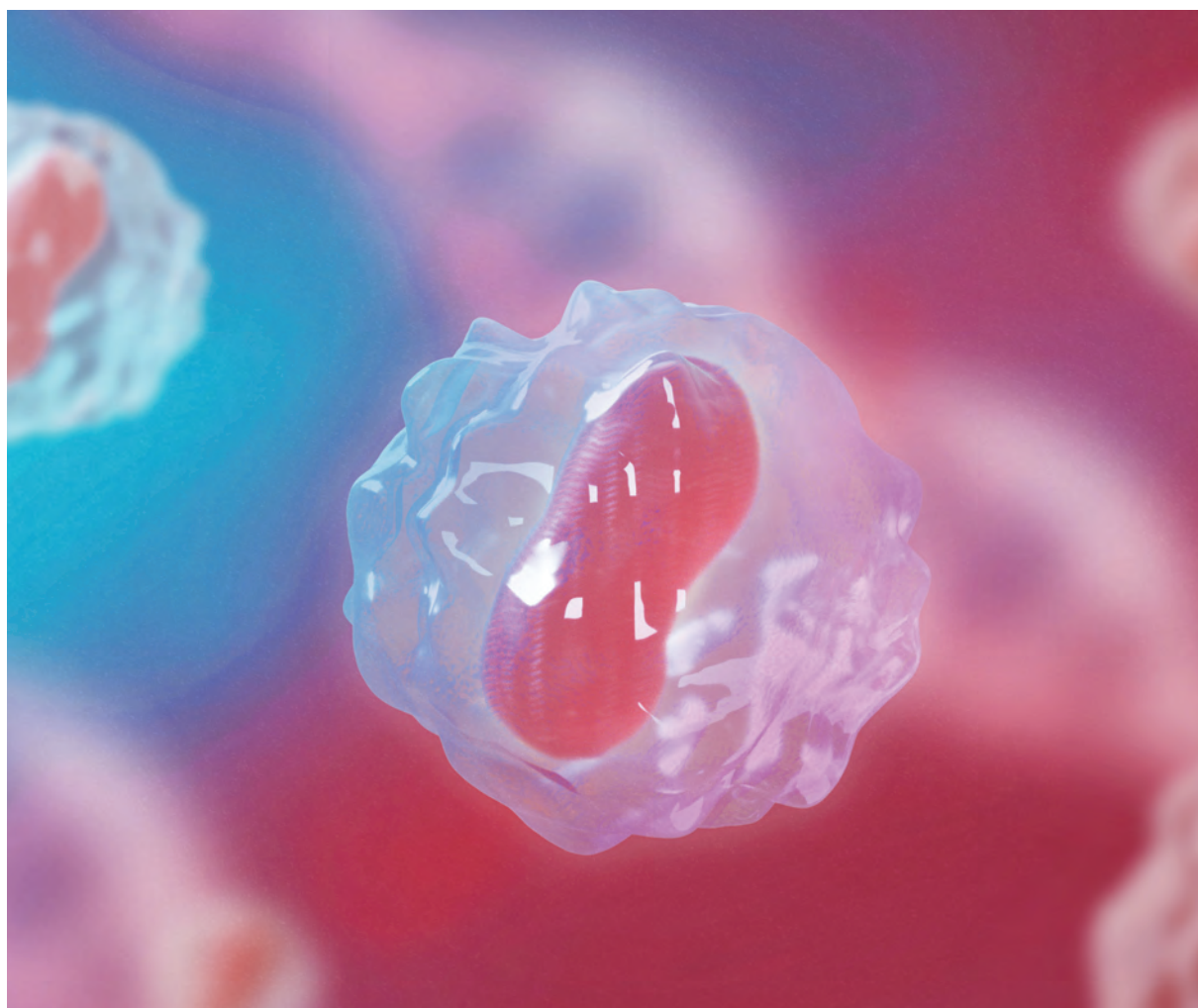
基于血液粘弹性的凝血测试虽然在临床中已经使用了一段时间，但是，该测试的标准化和质量保证受到实验员和实验室间差异的挑战。在一项由七名实验员参与的研究报告中，ROTEM[®] 的变异系数为 1.6% ~ 8.3%，TEG[®]5000 的变异系数为 4% ~ 16.3%^[47]。实验室间外部质量评估的比较显示两款仪器的测试精度差异较大，TEG[®]5000 为 7.1% ~ 39.9%，ROTEM[®] 为 7% ~ 83.6%^[48]。与另一种全血检测方法 PFA-100 的标准化类似，可以通过使用外部标准化试剂和方法来保证质量。此外，开发更易于使用的技术可以进一步促进标准化，例如盒式 TEG[®]6s 分析仪。这将有助于减少差异并实现卓越的外部质量控制以及实验室间和实验室内的可比性。

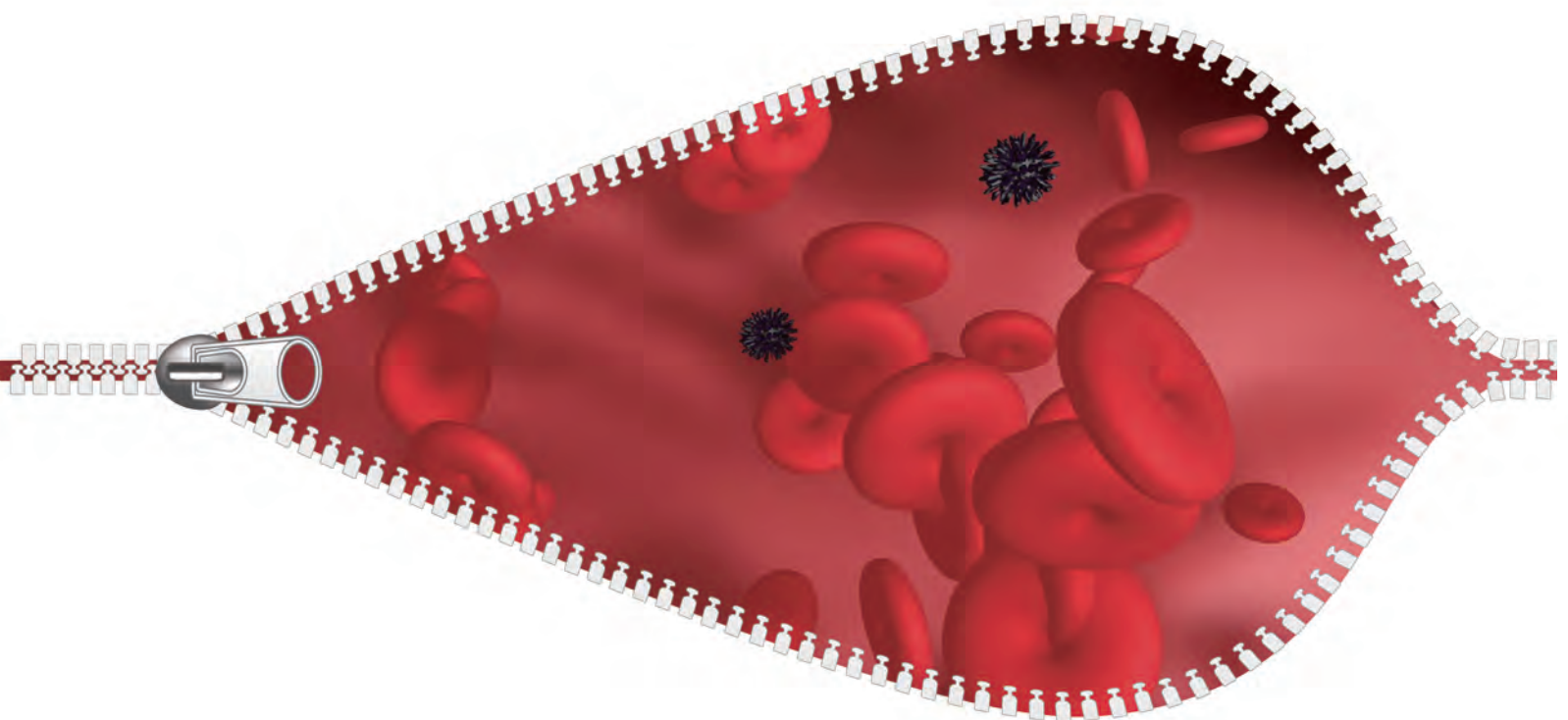
我们相信以血栓弹力图和旋转血栓弹力图为代表的粘弹性测试确实是一种提供凝血全过程信息的测试，在许多临床和研究领域都获得了足够的有效性。我们建议在可能的情况下始终将血栓弹力图和旋转血栓弹力图与其他凝血实验室测试结合使用，以提高临床有效性并改善质量保证，尤其是在那些可能仍有疑问或疑虑的人群中。也可能需要新的激活剂或对当前可用的粘弹性测试系统进行改进，以满足不断变化的临床需求。

参考文献

- Nielsen VG. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2007 Apr;18(3):247-252.
- Hett DA, Walker D, Pilkington SN, Smith DC. Sonoclot analysis. *Br J Anaesth*. 1995 Dec;75(6):771-776.
- Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG). *Methods Mol Biol*. 2017;1646:533-543.
- Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG[®]) and rotational thromboelastometry (ROTEM[®]) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. *Crit Care*. 2014 Sep 27;18(5):518.
- Young G, Sørensen B, Dargaud Y, Negrier C, et al. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. *Blood*. 2013 Mar 14;121(11):1944-1950.
- Rafiq S, Johansson PI, Zacho M, Stissing T, et al. Thrombelastographic haemostatic status and antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery (TEG-CABG trial): assessing and monitoring the antithrombotic effect of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone in hypercoagulable patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012 Apr 27;13:48.
- Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014 Feb 10;18(1):R30.
- Shreeve NE, Barry JA, Deutsch LR, Gomez K, Kadir RA. Changes in thromboelastography parameters in pregnancy, labor, and the immediate postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Sep;134(3):290-293.
- Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. *Br J Anaesth*. 2012 Dec;109(6):851-863.
- Sewell EK, Forman KR, Wong EC, Gallagher M, et al. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2017 Jan;102(1):F79-F84.
- Wiinberg B, Kristensen AT. Thromboelastography in veterinary medicine. *Semin Thromb Hemost*. 2010 Oct;36(7):747-756.
- Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med*. 2015 May;139(5):665-673.
- Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet*. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31.
- Pakbaz Z, Wun T. Role of the hemostatic system on sickle cell disease pathophysiology and potential therapeutics. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Apr;28(2):355-374.
- Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. *J. Thromb.Haemost*. 2014 Dec;12(12):2010-2016.
- Lim MY, Ataga KI, Key NS. Hemostatic abnormalities in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol*. 2013 Sep;20(5):472-477.
- Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev*. 2016 Jul;30(4):245-256.
- Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):3-14.
- Shah N, Thornburg C, Telen MJ, Ortel TL. Characterization of the hypercoagulable state in patients with sickle cell disease. *Thromb Res*. 2012 Nov;130(5):e241-5.
- Tomer A, Harker LA, Kasey S, Eckman JR. Thrombogenesis in sickle cell disease. *J Lab Clin Med*. 2001 Jun;137(6):398-407.
- Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol*. 2013 Jul;162(1):3-14.
- Gerotziakas GT, Van Dreden P, Chaari M, Galea V, et al. The acceleration of the propagation phase of thrombin generation in patients with steady-state sickle cell disease is associated with circulating erythrocyte-derived microparticles. *Thromb. Haemost*. 2012 Jun;107(6):1044-1052.
- Amin C, Adam S, Mooberry MJ, Kutlar A, et al. Coagulation activation in sickle cell trait: an exploratory study. *Br. J. Haematol*. 2015 Nov;171(4):638-646.
- Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. *Arch. Pathol. Lab*. 2005 Jun;129(6):760-765.
- Whelihan MF, Lim MY, Mooberry MJ, Piegore MG, et al. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease. *J. Thromb. Haemost*. 2016 Oct;14(10):1941-1952.
- Wijnberge M, Parmar K, Kesse-Adu R, Howard J, et al. The utility of thromboelastography and thrombin generation in assessing the prothrombotic state of adults with sickle cell disease. *Thromb Res*. 2017 Oct;158:113-120.
- Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet*. 2008 Oct 18;372(9647):1411-1426.
- Seregina EA, Poletaev AV, Bondar EV, Vuimo TA, et al. The hemostasis system in children with hereditary spherocytosis. *Thromb Res*. 2019 Apr;176:11-17.
- Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, et al. Haemophilia. *Nat Rev Dis Primers*. 2021 Jun 24;7(1):45.
- Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. *Curr Med Chem*. 2003 May;10(10):797-811.
- Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):958-965.
- Sørensen B, Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa-hemophilia and beyond. *Semin Hematol*. 2004 Jan;41(1 Suppl 1):140-144.
- Chitlur M, Sorensen B, Rivard GE, Young G, et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. *Haemophilia*. 2011 May;17(3):532-537.
- Salinas V, Carmona R, Mohammed BM, Martin EJ, et al. Is some better than none: are TEG and TGA profiles different in severe FVIII-deficient patients with inhibitors? *Haemophilia*. 2015 May;21(3):398-404.
- Tarandovskiy ID, Balandina AN, Kopylov KG, Konyashina NI, et al. Investigation of the phenotype heterogeneity in severe hemophilia A using thromboelastography, thrombin generation, and thrombodynamics. *Thromb Res*. 2013 Jun;131(6):e274-280.

36. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica*. 2013;98(12):1980-1987.
37. van Veen JJ, Gatt A, Bowyer AE, Cooper PC, et al. Calibrated automated thrombin generation and modified thromboelastometry in haemophilia A. *Thromb Res*. 2009;123(6):895-901.
38. Al Hawaj MA, Martin EJ, Venitz J, Barrett JC, et al. Monitoring rFVIII prophylaxis dosing using global haemostasis assays. *Haemophilia*. 2013;19(3):409-414.
39. Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost*. 2014 Jan;12(1):103-106.
40. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*. 2017 Feb 9;6(2):16.
41. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*. 2009 Mar 12;113(11):2386-2393.
42. Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura[J] *J Pediatr Hematol Oncol*. 2003;25 Suppl 1:S47-51.
43. Kannan M, Saxena R. Glanzmann's thrombasthenia: an overview. *Clin Appl Thromb Hemost*. 2009 Mar-Apr;15(2):152-165.
44. Ahammad J, Kamath A, Shastry S, Chitlur M, Kurien A. Clinico-hematological and thromboelastographic profiles in glanzmann's thrombasthenia. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2020 Jan;31(1):29-34.
45. Bao HX, Du J, Chen BY, Wang Y. The role of thromboelastography in predicting hemorrhage risk in patients with leukemia. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Mar;97(13):e0137.
46. Apolseth TO, Bruserud O, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. *Transfusion*. 2010 Apr;50(4):766-775.
47. Anderson L, Quasim I, Steven M, F Moise S, et al. Interoperator and Intraoperator Variability of Whole Blood Coagulation Assays: A Comparison of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2014;28(6):1550-1557.
48. Kitchen D, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality Assurance and Quality Control of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry: The UK NEQAS for Blood Coagulation Experience. *Semin Thromb Hemost*. 2010;36(07):757-763.





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

本期文献摘要选取了 TEG 在血液内科常见疾病中的研究成果，主要是在镰状细胞病、遗传性球形细胞增多症、血友病、原发性免疫性血小板减少症、血小板无力症和白血病的诊断、治疗监测和预后评估中可能的临床应用价值。

参考文献摘要翻译

1. Nielsen VG. A comparison of the Thrombelastograph and the ROTEM. Blood Coagul Fibrinolysis. 2007 Apr;18(3):247-252.

摘要

已经进行了近 60 年基于粘弹性止血评估的临床研究。使用该技术的两个系统包括血栓弹力图仪和 ROTEM。本研究的目标是比较血栓弹力图仪和 ROTEM，以确定是否可以检测到数据差异。使用未被激活（天然）血浆（每个条件 $n = 8$ ）；被硅藻土激活，用羟乙基淀粉稀释制造的低凝样本；被硅藻土激活的正常血浆；被硅藻土激活，通过添加纤维蛋白原制造的高凝样本。在血栓弹力图仪和 ROTEM 系统之间保持血浆混合物与 CaCl_2 的比例一致。收集的数据包括反应时间、角度、最大振幅和最大弹性模量。与血栓弹力图仪相比，ROTEM 系统显示显著缩短的（ $p < 0.05$ ）反应时间（平均 $\pm$ SD， 459 ± 39 vs. 788 ± 94 秒）和更大的角度（ 60.1 ± 5.3 vs. 46.4 ± 4.6 度），最大振幅（ 27.6 ± 1.6 vs. 24.4 ± 1.4 毫米）和最大弹性模量（ 1911 ± 152 vs. 1616 ± 121 dyne/cm²）。硅藻土激活倾向于减弱两个系统之间的差异。总之，在没有外源激活的情况下，血栓弹力图仪和 ROTEM 对相似样本的测试数据存在显著临床差异。鉴于这些数据和专有激活剂的差异，预计会出现不同的结果，从而可能会影响临床决策。

2. Hett DA, Walker D, Pilkington SN, Smith DC. Sonoclot analysis. Br J Anaesth. 1995 Dec;75(6):771-776.

摘要

围手术期出血性疾病的评估，尤其是与血小板功能障碍相关的出血性疾病，仍然是一项临床挑战。在手术室或术后病房对出血患者的管理通常是经验性的，几乎没有科学依据。造成这种情况的主要原因是传统的凝血研究不能立即获得，特别是在实习医生中，在没有确定凝血病的确切性质的情况下治疗出血性疾病具有紧迫性。SCT 提供了有关血小板功能的有用信息，特别是在体外循环术后的患者中，并使从业者能够合理化出血性疾病的管理，并且不会使患者暴露于不必要血液制品输注的风险。毫无疑问，在该仪器能够在临床环境中可靠使用之前，还需要进一步的研究，但它可能被证明是监测围手术期出血性疾病的现有技术的有用补充。



3. Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG). Methods Mol Biol. 2017;1646:533-543.

摘要

几十年来，血栓弹力图仪（TEG）已被用于指导心脏和肝脏手术期间的输血治疗。新的研究兴趣和技术改进导致 TEG 在其它凝血领域获得更广泛的应用。为了正确解

释生成的数据并验证结果，重要的是要提高对当前可用测定程序差异的理解，与样品活化相关的问题以及使用适当对照的重要性。目前的 TEG 测定使用的样品多样化，在操作步骤中可能略有不同。在本章中，我们将非常简要地回顾 TEG 应用并讨论解释，正常范围和参考对照，并解释使用标准柠檬酸盐天然血液样本进行 TEG 测试的方法。本文提供了详细的技术步骤和提示。讨论了与测定相关的预防措施和问题，希望可以更好的指导应用和数据解释。

4. **Da Luz LT, Nascimento B, Shankarakutty AK, Rizoli S, Adhikari NK. Effect of thromboelastography (TEG®) and rotational thromboelastometry (ROTEM®) on diagnosis of coagulopathy, transfusion guidance and mortality in trauma: descriptive systematic review. Crit Care. 2014 Sep 27;18(5):518.**

摘要

引言：对创伤中凝血障碍的认识使人们对可及时评估整个凝血过程并指导血液制剂治疗的 TEG® 和 ROTEM® 非常感兴趣。本文回顾了它们在诊断早期凝血障碍、指导输血和降低受伤患者死亡率等方面做出贡献的证据。

方法：我们研究了 2014 年 2 月的观察性研究和随机对照试验（MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane 数据库），这些试验检测了成人创伤患者的 TEG®/ROTEM®。我们提取了早期凝血功能障碍、输血和死亡率的诊断数据，采用纽卡斯尔-渥太华量表（NOS）和 QUADAS-2 工具分别对观察性研究和诊断准确性研究的方法学质量进行了评估。

结果：55 项研究（12489 例患者）符合纳入标准，包括 38 项前瞻性群组研究，15 项回顾性队列研究，2 项前后对照研究，没有随机试验。方法学质量中等（平均 NOS 评分，6.07；标准差，0.49）。使用 QUADAS-2 工具，47 项研究中只有 3 项（6.4%）在所有领域（患者选择、指标检测、参考标准、流量和时间）偏倚风险低；47 项研究中有 37 项（78.8%）对于适用性的相关性较低。研究调查了 TEG®/ROTEM® 与早期凝血功能障碍的诊断（n = 40）、输血（n = 25）及死亡率（n = 24）的相关性。大多数（n = 52）是单中心研究。检测的技术包括快速 TEG®（n = 12），ROTEM®（n = 18），TEG®（n = 23），或同时检测 TEG® 和快速 TEG®（n = 2）。许多 TEG®/ROTEM® 测量结果与早期凝血障碍相关，包括一些没有通过常规凝血筛检评估的样本（高凝性、高纤

溶性、血小板功能障碍）。诊断准确性的标准测量方法报道不一。许多异常预示着需要大量输血和造成死亡，但预测并非非常规检查准确。一项观察性研究表明，基于 ROTEM® 的输血算法减少了输血，但在大多数研究中，使用基于 TEG®/ROTEM® 算法与较低的死亡率无关。

结论：观察中有限的证据表明，TEG®/ROTEM® 检测可以诊断早期创伤凝血功能障碍，并可能预测创伤中的输血和死亡率。对输血、死亡率和其他对患者至关重要的影响仍未在随机试验中得到证实。

5. **Young G, Sørensen B, Dargaud Y, Negrier C, et al. Thrombin generation and whole blood viscoelastic assays in the management of hemophilia: current state of art and future perspectives. Blood. 2013 Mar 14;121(11):1944-1950.**

摘要

血友病是一种出血性疾病，每 5000 名男性中约有 1 人患病。治疗依靠替代缺陷因子，在临床研究和实践中，对预后的评估都是基于主观参数，如疼痛和关节灵活性。目前实验室检测可分析量化血浆中因子的数量，这对诊断和预后是有用的。然而，这些检测在充分评估患者的凝血能力方面是有限的。更前沿的被视凝血全过程的检测方法，提供了凝血酶生成和凝块形成的细节视图，在血友病领域中已有近 10 年的研究。它们具有提供血友病表型和更客观的预后衡量标准的潜力。特别是，对于产生凝血因子缺陷抑制和需要通过药物进行止血的患者，这些检测给实验室提供了确定这些干预措施预后的机会，而传统的凝血检测则不能。本文回顾了现有的文献，并讨论了几个有争议的问题。最后，对这些方法的临床应用前景作了简要的描述。



6. Rafiq S, Johansson PI, Zacho M, Stissing T, et al. Thrombelastographic haemostatic status and antiplatelet therapy after coronary artery bypass surgery (TEG-CABG trial): assessing and monitoring the antithrombotic effect of clopidogrel and aspirin versus aspirin alone in hypercoagulable patients: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2012 Apr 27;13:48.

摘要

背景：在一些观察性研究中，血栓弹力图仪（TEG）分析评估的高凝状态与术后血栓栓塞并发症的风险增加有关。我们推测，与单独使用阿司匹林相比，使用氯吡格雷联合阿司匹林强化抗血小板治疗将改善术前 TEG 高凝冠状动脉搭桥术（CABG）患者的隐静脉移植通透性，并降低血栓栓塞并发症和术后死亡的风险。

方法 / 构思：这是一项前瞻性随机临床试验，采用开放标签设计，对移植血管通透性进行盲法评价。TEG 高凝的定义是 TEG 最大振幅在 69 mm 以上。250 名 TEG 高凝患者将被随机分为干预组和对照组，干预组每天服用 75 mg 氯吡格雷，连续服用三个月（初始口服 300 mg），同时服用 75 mg 阿司匹林，对照组每天单独服用 75 mg 阿司匹林。使用多板聚集法监测抗血小板疗效和治疗时血小板对氯吡格雷和阿司匹林的反应性。术后 3 个月用多层螺旋 CT（MSCT）评估移植物的通透性。

结论：本试验是第一个随机临床试验，评估 TEG 高凝 CABG 患者是否能从术后强化抗血小板治疗中获益。从抗栓治疗中监测血小板抑制解释了冠脉搭桥手术后的血小板抵抗模式。研究结果有助于临床医生重新定义如何术前评估患者术后血栓栓塞的风险，并为患者量身定制术后抗血小板治疗方案。

7. Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, Juffermans NP. Utility of thromboelastography and/or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. *Crit Care*. 2014 Feb 10;18(1):R30.

摘要

引言：凝血异常常见于脓毒症。然而，传统的凝血分析存在局限性。使得人们对使用即时检测来诊断败血症的低凝和高凝的兴趣激增。

方法：检索 1980 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日期间的 MEDLINE、EMBASE 和 Cochrane Library。检索仅限于成年人，语言也仅限于英语。检索到的文章的参考文献列表是手动检索的其他研究。正在进行的试验在 <http://www.controlled-trials.com> 和 <http://www.clinicaltrials.gov> 上进行了搜索。对 ICU 脓毒症成年患者进行 TEG/ROTEM 测量的研究被认为是合格的。

结果：在 680 篇筛选的文章中，包括 18 篇研究，其中 2 篇为随机对照试验，16 篇为观察队列研究。在脓毒症患者中，结果显示高凝和低凝，以及 TEG/ROTEM 值均低于参考值。高凝和低凝在一定程度上都与弥漫性血管内凝血有关。与常规凝血试验相比，TEG/ROTEM 可以检测受损的纤溶，这可能有助于区分脓毒症和全身炎症反应综合征（SIRS）。低凝状态与死亡率增加有关。TEG/ROTEM 在识别可能从干预凝血系统的治疗中获益的脓毒症患者方面的价值无法评估，因为涉及这一课题的研究非常有限。

结论：TEG/ROTEM 可能是诊断脓毒症凝血改变的有效工具。TEG/ROTEM 在这些患者中的价值有待进一步研究。由于凝血功能障碍是一个动态过程，因此需要通过 TEG/ROTEM 检测进行连续测量来了解脓毒症的凝血模式。



8. Shreeve NE, Barry JA, Deutsch LR, Gomez K, Kadir RA. Changes in thromboelastography parameters in pregnancy, labor, and the immediate postpartum period. *Int J Gynaecol Obstet*. 2016 Sep;134(3):290-293.

摘要

目的：为了证明在怀孕期间血栓力学的变化，并确定分娩对即时产后血栓弹性图参数的影响。

方法：在一项观察性横向 / 纵向研究中，对 2013 年 12 月至 2014 年 3 月期间在英国伦敦一家中心就诊的单胎妊娠妇女的全血样本进行了血栓弹力图检测。在晚期妊娠或分娩时招募的患者分娩后 6 小时重复进行血栓弹力图检测。完成出血调查问卷，获得常规的临床 / 人口学数据。

结果：共有 112 名女性参与其中。血栓弹力图成像参数与妊娠时间显著相关。从妊娠晚期到产后，纤维蛋白形成的时间明显缩短（R 值；5.8 vs 5.0 min, $p = 0.036$ ），及时达到一定的凝块强度（幅度为 20 mm；K 值；1.3 vs 1.1 分钟, $p = 0.007$ ）。从分娩到分娩后，血栓形成的最大幅度后 60 分钟血栓溶解显著增加（LY60；1.8% vs 3.1%, $p = 0.001$ ）。

结论：本研究描述了一项关于妊娠晚期 / 产褥期血栓力学变化的新发现，并支持将血栓弹力图成像作为分娩时常规评估的一部分的观点。

9. **Solomon C, Collis RE, Collins PW. Haemostatic monitoring during postpartum haemorrhage and implications for management. Br J Anaesth. 2012 Dec;109(6):851-863.**

摘要

产后出血（PPH）是孕产妇发病和死亡的主要危险因素。PPH 病因众多，其发生和严重程度难以预测。潜在的止血失衡，如消耗性和稀释性凝血障碍可能在 PPH 期间发生，并可能加剧出血，导致更严重的 PPH。对 PPH 患者凝血状态的监测对于有效的止血管理、目标导向治疗和改善结果可能是至关重要的。然而，目前的 PPH 管理指南并没有考虑到妊娠患者凝血状态的改变，而且由于缺乏针对这一领域的高质量研究，PPH 中合适的输血触发因素尚不清楚。在这篇综述中，我们考虑了在 PPH 中使用标准的基于实验室的凝血试验和即时黏弹性凝血监测的证据。许多基于实验室的测试由于周转时间长，不适合紧急使用，因此对 PPH 管理的价值有限。新出现的证据表明，使用血栓弹力图或基于血栓弹力图的测试，黏弹性监测可能有助于在 PPH 期间快速评估和指导止血治疗。然而，需要进一步的研究来确定在这种情况下应该被认为是“常”的参考值范围。提高对正确应用和解释黏弹性凝血监测技术的认识可能是实现其紧急诊断潜力的关键。



10. **Sewell EK, Forman KR, Wong EC, Gallagher M, et al. Thromboelastography in term neonates: an alternative approach to evaluating coagulopathy. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed. 2017 Jan;102(1):F79-F84.**

摘要

目标：为足月新生儿制定柠檬酸抗凝血和肝素抗凝血血栓弹力图成像（TEG）的标准范围。

设计：前瞻性观察研究

场景设定：独立学术儿童医院的早产新生儿和心脏重症监护室。

患者：30 例足月新生儿作为对照组。17 名临床有出血需要输血的新生儿被纳入实验组。

主要观察指标：柠檬酸抗凝和肝素酶抗凝的 TEG 参数是通过外周动脉棒或动脉线提取的血液样本来计算的。

结果：新生儿的 TEG 与年龄较大的儿童及成人不同；新生儿的凝血时间（R）和凝血动力学（K）通常较低，而纤维蛋白溶解或纤溶活性（LY30）和凝血指数（CI）往往较高。以中位数（Q1 ~ Q3）计算的足月新生儿 TEG 值为：R 4.150（3.200 ~ 6.200），K 1.550（1.200 ~ 1.800），Angle 角 70.100（66.000 ~ 72.900），MA61.850（59.400 ~ 66.000），LY30 1.050（0.100 ~ 1.600），CI 1.950（0.100 ~ 2.900）。采用受试者工作曲线分析选择最佳出血预测值的切点为：R > 6.3（敏感性 82.4%，特异性 80%）；K > 2.5（敏感性 82.4%，特异性 96.7%）；Angle < 59（敏感性 82.4%，特异性 96.7%）；MA < 57（敏感性 82.4%，特异性 86.7%）；CI < -0.15（敏感性 88.2%，特异性 83.3%）。

结论：柠檬酸抗凝血和肝素抗凝血血栓弹力图的参考范围和临界值可用于诊断和评价足月新生儿凝血功能障碍。

11. **Wünberg B, Kristensen AT. Thromboelastography in veterinary medicine. Semin Thromb Hemost. 2010 Oct;36(7):747-756.**

摘要

自 20 世纪 60 年代早期以来，血栓弹力图（TEG）一直用于实验动物研究，并在过去十年中作为常规临床检验。从目前可用的数据来看，很明显，TEG 在动物体内的范围和局限性在人类体内观察到的相似。TEG 已被用于诊断弥散性血管内凝血、各种类型的癌症和危重疾病的

动物高凝性。在临床和实验研究中，其检测和监测动物各种类型的凝血病的能力已经建立。TEG 常用于动物，用于监测不同促凝剂和抗凝剂药物的作用，在这项任务中，TEG 的表现往往比传统的凝血试验更好。TEG 已经在兽医学中得到了很好的应用，随着目前这项技术的快速传播，我们可以期待在不久的将来看到各种各样有趣的动物数据发表。

12. **Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, et al. Use of thromboelastography (TEG) for detection of new oral anticoagulants. Arch Pathol Lab Med. 2015 May;139(5):665-673.**

摘要

背景：新型口服抗凝剂（NOACs）的临床应用促进了量化这些药物疗效和管理与使用相关并发症的试验的发展。直到最近，预防骨科手术患者静脉血栓栓塞，以及卒中和心房颤动患者全身栓塞的唯一治疗选择是维生素 K 拮抗剂、抗血小板药物和未分离低分子肝素。随着 NOACs 的批准，治疗选择和随之而来的诊断挑战被扩大了。

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

设计：在健康志愿者的血液样本中分别添加存在和缺乏蛇静脉酶的 NOAC，并评估其对 TEG 的影响。

结果：与对照样品相比，高岭土试验反应时间（R 时间）和血栓产生的最大速率的时间都延长了，并显示阿哌沙班（R 时间在正常范围内）和达比加群有剂量反应。快速 TEG 激活凝血时间测试允许为所有 3 个 NOACs 建立剂量 - 反应曲线。在抗 Xa 抑制剂存在的情况下，蛇静脉酶试验促进高岭土 R 时间显著缩短到高凝范围，而在直接凝血酶抑制剂存在的情况下，只观察到少量和剂量成比例的 R 时间缩短。

结论：快速 TEG 活化凝血时间试验和高岭土试验似乎能够检测和监测 NOACs。蛇静脉酶试验可用于区分 Xa 抑制剂和直接凝血酶抑制剂。因此，TEG 可能是一种研究 NOACs 患者的止血和逆转策略有效性的工具。

13. **Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. Lancet. 2010 Dec 11;376(9757):2018-31.**

摘要

镰状细胞病是世界上最常见的严重单基因疾病之一。尽

管慢性贫血、溶血和血管病变的重要性已被证实，但血红蛋白聚合导致红细胞硬化和血管闭塞，是该病理生理学的核心。临床管理是基础的，极少治疗有坚实的证据基础。儿童镰状细胞病的主要问题之一是脑血管疾病和认知障碍的发展，输血和羟尿素在预防这些并发症中的作用开始被了解。血管闭塞和炎症的反复发作导致大多数器官，包括大脑、肾脏、肺、骨骼和心血管系统的进行性损害，随着年龄的增长，这种损害变得越发明显。大多数镰状细胞病患者生活在非洲，那里对这种疾病知之甚少；然而，我们确实知道，这种疾病在非洲的临床病程比世界其他地区更为严重，而且传染性疾病导致了镰状细胞病严重程度增加。我们需要开展更多工作来开发专门针对镰状细胞病病理生理变化和临床并发症的有效治疗方法。

14. **Pakbaz Z, Wun T. Role of the hemostatic system on sickle cell disease pathophysiology and potential therapeutics. Hematol Oncol Clin North Am. 2014 Apr;28(2):355-374.**

摘要

最近的研究表明，镰状细胞病（SCD）是一种高凝状态，易导致微循环中的血管发生闭塞，导致急性和慢性镰状细胞相关的器官损伤。在这篇文章中，我们回顾了凝血系统紊乱对 SCD 病理生理作用的现有证据。我们还回顾了显示血栓栓塞风险增加的数据，特别是关于静脉血栓栓塞发生率的最新信息。最后，对血小板抑制剂和抗凝剂在 SCD 中的潜在作用作了简要综述。

15. **Naik RP, Streiff MB, Haywood C Jr, Segal JB, Lanzkron S. Venous thromboembolism incidence in the Cooperative Study of Sickle Cell Disease. J. Thromb.Haemost. 2014 Dec;12(12):2010-2016.**

摘要

背景：静脉血栓栓塞症（VTE）在近期被认为是镰状细胞病（SCD）的并发症；然而，SCD 中静脉血栓栓塞的发生率尚不清楚。

目的：本研究的主要目的是确定年龄 ≥ 15 岁的 SCD 患者中首次罹患 VTE（包括肺栓塞）（PE）和深静脉血栓（DVT）的发生率。我们还评估了静脉血栓栓塞风险的基因型差异，并确定了静脉血栓栓塞与死亡率之间的关系。

患者 / 方法：在这项回顾性队列研究中，我们使用来自镰状细胞病合作研究（CSSCD）的数据来计算首次静脉

血栓栓塞的发病率。我们使用 Cox 比例风险模型来估计基因型与静脉血栓栓塞时间的风险比和静脉血栓栓塞状态与死亡时间的风险比。

结果：我们选取了 1523 例年龄 ≥ 15 岁的 SCD 患者，并跟踪了 8862 年。首次静脉血栓栓塞的发生率为每千人 5.2 例/年 [95%CI 3.8 ~ 6.9]，40 岁时累计发生率为 11.3% (95% CI 8.3 ~ 15.3)。SS/S β (0) 地中海贫血基因型个体的 VTE 发生率最高 [7.6 次事件/1000 人年 (95% CI 5.3 ~ 10.6)]。PE 的发生率超过孤立性 DVT [3.6 (95% CI 2.5 ~ 5.1) 事件/1000 人年 vs. 1.6 (95% CI 0.9 ~ 2.7) 事件/1000 人年]，尽管这种差异没有统计学意义。伴有静脉血栓栓塞的 SCD 患者比无静脉血栓栓塞的患者有更高的死亡率 [调整后 HR 2.32 (95% CI 1.20 ~ 4.46)]。

结论：SCD 患者存在静脉血栓栓塞的重大风险，而静脉血栓栓塞患者的死亡风险高于无静脉血栓栓塞的患者。

16. Lim MY, Ataga KI, Key NS. Hemostatic abnormalities in sickle cell disease. *Curr Opin Hematol.* 2013 Sep;20(5):472-477.

摘要

目的：虽然了解镰状细胞病 (SCD) 和其他血红蛋白疾病与凝血功能的慢性过度激活状态相关已经很长时间，但对 SCD 中静脉血栓栓塞 (VTE) 并发症的流行病学研究才刚刚开始发展。与此同时，对人类和小鼠高凝状态的机制研究表明，溶血的致病作用日益明显。

近期发现：SCD 作为一种血栓形成状态的案例已被最近的文献所强调。为了更好地理解潜在的机制，几个研究小组已经进行了凝血试验（血栓弹力图和凝血酶生成试验），但到目前为止，结果不一致，这可能是由于技术差异造成的。然而，全血的检测结果继续支持外周血细胞及其衍生微粒在促进凝血活化方面的重要作用。

总结：静脉血栓栓塞是 SCD 的一种未被充分认识的潜在的并发症。这种高凝状态的机制是复杂的。对这些通路的更深入的了解可能有助于合理选择治疗方法，不仅可以预防血栓形成，还可以影响 SCD 的许多其他血管闭塞并发症。

17. Noubouossie D, Key NS, Ataga KI. Coagulation abnormalities of sickle cell disease: relationship with clinical outcomes and the effect of disease modifying therapies. *Blood Rev.* 2016 Jul;30(4):245-256.

摘要

镰状细胞病 (SCD) 是一种高凝状态。即使在非危机下的“稳态”，患者仍表现为血小板活化增加，血浆中凝血酶生成标记物水平高，天然抗凝蛋白耗竭，纤溶系统异常激活，组织因子表达增加。此外，SCD 的特点是增加血栓并发症的风险。SCD 凝血活化的发病机制似乎是多因素的，与缺血再灌注损伤和炎症、溶血和一氧化氮缺乏以及镰状红细胞磷脂酰丝氨酸表达增加有关。最近的动物模型研究表明凝血活化可能参与了 SCD 的发病机制，但关于凝血和血小板活化在人类 SCD 相关并发症中的作用的有限数据。新一代抗凝剂和抗血小板药物的临床试验中，使用各种临床终点是必要的。

18. Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2013 Jul;162(1):3-14.

摘要

镰状细胞疾病是最常见的遗传性血液病，可导致多个器官的不可逆损伤。虽然红细胞镰状化和血管阻塞是镰状细胞病病理生理学的核心，但溶血性贫血和血管病变的重要性最近已逐渐被认识到。高凝状态是镰状细胞病的另一个显著特征，它是由内在和外在凝血途径的激活介导的。越来越多的证据表明，凝血不仅会引起血栓并发症发生，而且与此疾病的血管炎症呈现相关性。本文总结了镰状细胞病血管炎症和凝血活化的作用，讨论了凝血活化的潜在机制，并回顾了近年来有关凝血与血管炎症相互作用的研究资料。

19. Shah N, Thornburg C, Telen MJ, Ortel TL. Characterization of the hypercoagulable state in patients with sickle cell disease. *Thromb Res.* 2012 Nov;130(5):e241-245.

摘要

背景：镰状细胞病 (SCD) 的病理生理学是复杂的，越来越多的证据表明其具有明显的高凝状态。

目的：我们利用校准的自动血栓成像 (CAT) 和 D-二聚体研究 SCD 中凝血酶的生成与临床疾病的相关性。

患者/方法：该研究选取了 51 例血红蛋白 S 纯合子患者，其中部分因血管闭塞性危机 (VOC) 入院 (n = 34)，部分处于稳定状态并在门诊就诊 (n = 37)。20 例患者在 VOC 和稳态下同时抽血。比较各组间 CAT 和 D-二

聚体的平均值。对有无存在临床并发症如缺血性坏死和脑卒中的患者的平均值也进行了比较。采用线性回归评估住院次数和所有儿科患者经颅多普勒 (TCD) 速度的相关性。

结果: VOC 患者中 D-二聚体的平均值 ($2743 \pm 3118 \text{ ng/ml}$) 显著高于稳定状态下的平均值 (1151 ± 802 , $p < 0.0001$)。通过 CAT 对危急状态和稳定状态的比较也显示凝血酶生成的各个阶段存在显著差异, 包括平均内源性凝血酶电位 ($1381 \pm 295 \text{ nM}$ vs. 923 ± 316 , $p < 0.0001$) 和凝血酶生成峰值 (284 ± 9 vs. 223 ± 18 , $p = 0.0002$)。在成人中, 临床结果的平均值没有显著差异。然而, 在儿童患者中, TCD 速度的增加与稳定状态的 D-二聚体 ($r^2 = 0.32$, $p = 0.02$) 及凝血酶-抗凝血酶复合物 ($r^2 = 0.28$, $p = 0.04$) 相关。

结论: 高凝标志物可区分 VOC 期间的 SCD 患者, 但与特定的临床表型无关。

20. **Tomer A, Harker LA, Kasey S, Eckman JR. Thrombogenesis in sickle cell disease. J Lab Clin Med. 2001 Jun;137(6):398-407.**

摘要

选取 33 名患有镰状细胞病 (SCD) 的受试者, 11 名在疼痛期, 22 名在无疼痛期, 与 10 名正常对照组相比, 评估了体内血栓形成活性。测量 (1) 血小板表面活化, 流式细胞术评估活化整合素 $\alpha_{\text{IIb}} \beta_{3}$ 受体 (GPIIb/IIIa, CD41a) 和 P-选择素 (CD62p) 的表达; (2) 血小板和红细胞表面促凝活性, 流式细胞术测定活化因子 (FVa) 和 annexin V 的结合; (3) 血浆血小板特异性分泌蛋白血小板因子 4 (PF4) 和 β -血栓球蛋白 (βTG) 水平; (4) 血浆凝血酶生成标志物、凝血酶原活化片段 (F1+2) 和凝血酶:抗凝血酶复合物 (TAT); (5) 纤溶、D-二聚体和纤溶蛋白的血浆标志物: 抗纤溶蛋白复合物 (PAP)。与对照组相比, SCD 无症状受试者显示血小板活化显著增加 ($p < 0.01$, P 选择素和 annexin V 的结合), 血浆中 PF4 和 βTG 水平升高 (分别为 $p < 0.01$, $p < 0.03$), 血浆中 F1+2、TAT、PAP、D-二聚体 ($p < 0.05$)。在 SCD 疼痛发作期间, 与无疼痛期相比, 血小板活化增加 ($p < 0.01$, 对于活化整合素 $\alpha_{\text{IIb}} \beta_{3}$ 受体和 P 选择素的表达以及 FVa 和 annexin V 的结合), 红细胞表达促凝活性 ($p < 0.01$ 对于 FVa 和 annexin V 的结合), 循环中出现血小板微粒 (3% ~ 30%; $p < 0.001$)。SCD 疼痛发作与血浆 F1+2、TAT、PAP 和 D-

二聚体水平升高相关 (与无症状期相比 $p < 0.05$)。疼痛发作频率与无疼痛期血小板促凝活性增强 ($r = 0.61$, $p < 0.05$) 和血浆纤溶活性升高 ($r = 0.74$, $p < 0.01$) 相关。血浆纤溶活性与下一次疼痛发作的时间呈负相关 ($r = -0.50$, $p < 0.05$)。因此, 无症状 SCD 患者表现出持续的血小板活化、凝血酶生成和纤维蛋白溶解, 这些情况在疼痛发作时增加。这些变化可以预测疼痛的频率和下一次疼痛发作的间隔时间, 从而提示血栓形成发生在 SCD 疼痛发作的过程中。

21. **Sparkenbaugh E, Pawlinski R. Interplay between coagulation and vascular inflammation in sickle cell disease. Br J Haematol. 2013 Jul;162(1):3-14.**

摘要

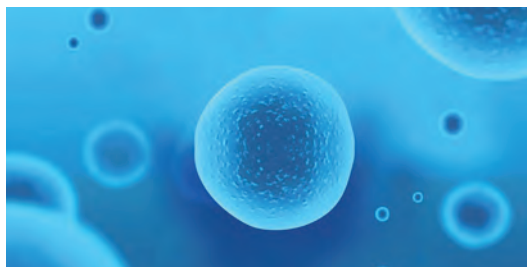
镰状细胞病是最常见的遗传性血液病, 可导致多个器官的不可逆损伤。虽然红细胞镰状化和血管阻塞是镰状细胞病病理生理学的核心, 但溶血性贫血和血管病变的重要性最近已被逐渐认识。高凝状态是镰状细胞病的另一个显著特征, 它是由内在和外在凝血途径的激活介导的。越来越多的证据表明, 凝血不仅易于引发血栓并发症, 且会引发与此疾病相关的血管炎症。本文综述了镰状细胞病血管炎症和凝血激活的作用, 讨论了凝血激活的潜在机制, 并回顾了近年来有关凝血与血管炎症相互作用的研究资料。

22. **Gerotziafas GT, Van Dreden P, Chaari M, Galea V, et al. The acceleration of the propagation phase of thrombin generation in patients with steady-state sickle cell disease is associated with circulating erythrocyte-derived microparticles, Thromb. Haemost. 2012 Jun;107(6):1044-1052.**

摘要

镰状细胞病 (SCD) 与高凝性有关, 其特征是红细胞来源的微粒 (Ed-MPs) 浓度高。然而, 促凝血细胞来源的微粒对凝血酶生成过程的影响尚不清楚。我们分析了稳态 SCD 患者队列中凝血酶生成 (TG) 各阶段与红细胞或血小板来源微粒 (Ed-MPs 和 Pd-MPs) 浓度相关的变化。我们研究了 92 例稳态 SCD 患者, 其中 19 例使用羟基脲治疗, 以及 30 例年龄和性别匹配的健康个体。TG 由校准的自动血栓造影评估。流式细胞术检测磷脂酰丝氨酸 (PS) 表达和不表达的 Ed-MP 和 Pd-MP。血浆中促凝剂磷脂依赖性活性通过 Procoag-PPL 法评估。测定血浆中的血栓调节蛋白和血红蛋白水平, 以及红细胞和网

织红细胞计数。非羟基脲治疗的 SCD 患者的特征是显著加速的 TG 传播阶段，这与 Ed-MP/PS+ 浓度相关。羟基脲治疗的患者 TG 显著降低。总之，由 Ed-MP/PS+ 驱动的 TG 增殖期加速是稳态 SCD 患者凝血功能的主要改变。羟基脲治疗，除了调节溶血还可降低 Ed-MPs 和减弱凝血酶的生成。血栓弹力图可能是诊断 SCD 患者高凝状态和优化治疗方案的重要工具。



23. **Amin C, Adam S, Mooberry MJ, Kutlar A, et al. Coagulation activation in sickle cell trait: an exploratory study. Br. J. Haematol. 2015 Nov;171(4):638-646.**

摘要

最近的流行病学数据显示镰状细胞特征 (HbAS; AS) 是静脉血栓栓塞的危险因素。我们在基线条件下对患有 AS 的健康受试者进行了探索性研究，以确定是否存在慢性基础凝血过度活化，如果存在，是什么机制导致了这种状态。研究人员将 18 名健康的 AS 患者与 22 名血红蛋白正常的非洲裔美国人 (HbAA; AA) 及 17 例患有镰状细胞疾病 (HbSS; SS) 的病人进行对比。AS 患者血浆凝血酶 - 抗凝血酶复合物和 D- 二聚体水平相对于 AA 患者更高 ($p = 0.0385$ 和 $p = 0.017$)，正如预期的那样，SS 比 AA 更高 ($p < 0.0001$)。在 AA 和 AS 受试者中，血小板缺乏的血浆中的凝血酶生成无法区分，而在 SS 受试者中则观察到内源性凝血酶潜能出乎意料地降低 ($p \leq 0.0001$)。SS 组与 AA 组相比全血组织因子升高 ($p = 0.005$)，但 AA 组与 AS 组无差异。血浆微粒组织因子活性在 AS 组无显著升高 ($p = 0.051$)，但在 SS 组与 AA 组相比明显升高 ($p = 0.004$)。为了证实这一初步研究的结果，还需要对更多具有镰状细胞特征的受试者群体进行研究。

24. **Yee DL, Edwards RM, Mueller BU, Teruya J. Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease. Arch. Pathol. Lab. 2005 Jun;129(6):760-765.**

摘要

背景：镰状细胞病患者患有多种血管闭塞，这些症状可能与凝血系统的激活有关。血栓弹力图从全角度评估该系统的功能，并已证明在不同临床环境中检测高凝状态的一些作用，但尚未对镰状细胞病患者进行系统评估。

目的：描述镰状细胞病患者在稳定状态和疾病期间的血栓弹力图成像结果，将这些结果与健康对照组的结果进行比较，并将这些结果与其他测量的凝血参数相关联。

设计：在这项横断面研究中，我们获得了 46 例镰状细胞病患者 (35 例血红蛋白 SS, 7 例血红蛋白 SC, 4 例血红蛋白 S-β 地中海贫血) 和 20 例健康对照的血栓弹力图和其他凝血数据。数据来自基线条件下 ($n = 41$) 镰状细胞病患者和急性期患者 ($n = 5$)。

结果：与对照组相比，血红蛋白 SS 患者的反应时间较短，血栓弹力图成像的角度、最大振幅和凝血指数较高。SC 患者的血红蛋白角度、最大振幅和凝血指数均高于对照组。血红蛋白 S-β 地中海贫血患者与对照组相比无显著差异。与基线条件下的血红蛋白 SS 患者相比，近期或当前发病的血红蛋白 SS 患者显示最大振幅和凝血指数增加。

结论：镰状细胞病患者在血栓弹性成像中表现出明显的高凝状态，异常程度取决于镰状细胞疾病的类型，有可能是急性疾病。为了充分评估血栓弹力图成像在预测镰状细胞病并发症方面的效用，需要对该患者群体持续跟踪，以及对更大、更均匀的患者群体作进一步研究。

25. **Whelihan ME, Lim MY, Mooberry MJ, Piegore MG, et al. Thrombin generation and cell-dependent hypercoagulability in sickle cell disease, J. Thromb. Haemost. 2016 Oct;14(10):1941-1952.**

摘要

原发性镰状细胞病越来越被认为是一种慢性高凝状态。凝血酶的生成在全血中升高，但在镰状细胞病患者的血浆中没有升高。全血凝血酶的生成与红细胞磷脂酰丝氨酸暴露呈负相关。获得性蛋白 S 缺乏的原因可能是蛋白 S 与镰状红细胞结合。请了解 Hillery 博士对镰状细胞病小鼠模型的凝血和血管病理的讨论。

总结：镰状细胞病 (SCD) 是一种高凝状态，具有引起凝血的慢性激活和血栓栓塞事件发生率的增加。然而，尽管血浆血栓前标志物如凝血酶 - 凝血酶复合体和 D- 二聚体升高，但对于 SCD 患者血浆中凝血酶生成的整体检

测是否异常，目前尚无共识。基于我们最近的观察，正常红细胞（RBC）有助于全血中凝血酶的生成，我们假设血液中的细胞成分（尤其是表达磷脂酰丝氨酸的红细胞）有助于 SCD 中凝血酶的生成。我们对 25 例非危机“稳定状态”SCD 患者和 25 例健康种族匹配对照的血液样本进行全血和凝血酶生成测定。结果指出罹患 SCD 时全血凝血酶的生成显著升高，而血浆凝血酶的生成与对照组相比反而降低。令人惊讶的是，全血和血浆凝血酶的产生都与红细胞上的磷脂酰丝氨酸暴露负相关。在外源性活化蛋白 C 或可溶性血栓调节蛋白存在的情况下，血浆凝血酶的生成显示 SCD 中蛋白 C/S 抗凝途径的缺陷。这些整体变化与 SCD 中血浆蛋白 S 活性显著降低相关，而血浆蛋白 S 活性与红细胞磷脂酰丝氨酸暴露呈负相关。结论是 SCD 患者红细胞磷脂酰丝氨酸暴露增加与获得性蛋白 S 缺乏有关。此外，这些数据表明 SCD 中凝血酶生成与细胞有关（而不是暴露于 RBC 磷脂酰丝氨酸），这可以解释全血中凝血酶的升高。

26. **Wijnberge M, Parmar K, Kesse-Adu R, Howard J, et al. The utility of thromboelastography and thrombin generation in assessing the prothrombotic state of adults with sickle cell disease. *Thromb Res.* 2017 Oct;158:113-120.**

摘要

引言：既往研究表明 SCD 存在慢性高凝状态，血栓形成也在镰状细胞血管闭塞性危重（VOC）的病理生理中产生影响。关于凝血酶生成的研究产生了相互矛盾的结果。在本研究中，我们的目的是评估和比较 SCD 患者与健康对照组以及四个不同 SCD 亚组的全血血栓弹性成像（TEG）和血浆校准自动血栓成像（CAT）。

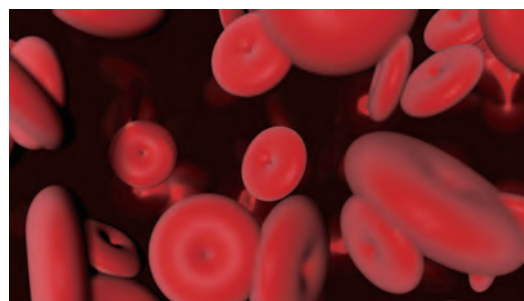
材料和方法：在这项前瞻性观察研究中，对 77 名成年（18 ~ 66 岁）SCD 患者（HbSS 和 HbSB）和 22 名健康对照者（HbAA）的柠檬酸盐血液样本进行了 TEG 和 1pM TF 激活 CAT 检测。

结果和结论：SCD 与所有 TEG 参数的血栓形成状态相关。CAT 结果显示，SCD 中 CAT 的上坡表现为高凝状态，到达峰值的时间较短，速度指数较高，但下坡也更快，导致整体内源性凝血酶潜能（ETP）低于健康对照组。TEG 亚组分析显示，VOC 期间的血栓形成状态强于疾病改善治疗患者。SCD 各亚组间 CAT 无统计学差异。本研究表明，TEG 能最好地显示 SCD 的血栓形成状态，并提示 SCD 的高凝性改变至少部分依赖于血液中的细胞成分，而这只能在全血检测中检测到。

27. **Perrotta S, Gallagher PG, Mohandas N. Hereditary spherocytosis. *Lancet.* 2008 Oct 18;372(9647):1411-1426.**

摘要

遗传性球形红细胞增多症是一种常见的遗传性疾病，其特征是贫血、黄疸和脾肿大。据报道，它是北欧血统的个体中最常见的遗传性贫血。临床严重程度是可变的，大多数患者有良好的代偿性溶血性贫血。一些人无症状，而另一些人患有严重的溶血性贫血，需要输血。遗传性球形细胞增多症的原发病变是膜面积的损失，由于膜蛋白锚蛋白、带 3-β 谱蛋白、α 谱蛋白或蛋白 4.2 的缺陷，导致变形能力降低。在编码这些膜蛋白的基因中已经发现了许多孤立的突变；常见的遗传性球形细胞增多症相关突变尚未确定。异常的球形细胞在脾脏内被捕获和破坏，正是这种疾病中溶血的主要原因。常见的并发症是胆石症、溶血性发作和再生障碍性危象。脾切除术是治疗的方案，但应在仔细评估风险和好处后才进行。



28. **Seregina EA, Poletaev AV, Bondar EV, Vuimo TA, et al. The hemostasis system in children with hereditary spherocytosis. *Thromb Res.* 2019 Apr;176:11-17.**

摘要

背景：遗传性球形红细胞增多症（HS）患者的特征是血栓形成的风险增加。血栓并发症的早期表现甚至可能发生在儿童期，特别是在手术后。高凝状态可能与溶血危象有关。

目的：本研究的目的是使用全过程凝血测试法研究 HS 患儿的凝血状态。

方法：使用凝血时间（APTT，TT 和 PR），纤维蛋白原和 D-二聚体水平以及血栓弹力图（TEG）和血栓动力学（TD）测定来评估 62 名患有 HS 的儿童（38 名男孩和 24 名女孩；年龄范围：0.5 至 17 岁）的凝血状态。每年接受体检的 102 名健康儿童被纳入对照组。

结果: 与对照组相比, HS 患儿的 TEG 和 TD 参数增加 ($60 \pm 5 \text{ mm}$ vs. $53 \pm 4 \text{ mm}$, TEG 最大振幅 $p < 0.05$; $28 \pm 3 \text{ } \mu\text{m/min}$ vs. $24 \pm 2 \text{ } \mu\text{m/min}$, TD 凝块生长速度 $p < 0.05$), APTT、TT 和 PR 差异不显著。HS 患者分为 2 组: 溶血危象组 (28 例) 和无溶血危象组 (34 例)。与稳态 HS 组相比, 溶血危象期间的 TEG 和 TD 参数增加 ($62 \pm 5 \text{ mm}$ vs. $57 \pm 4 \text{ mm}$, TEG 最大振幅 $p < 0.05$; $31 \pm 4 \text{ } \mu\text{m/min}$ vs. $26 \pm 3 \text{ } \mu\text{m/min}$, TD 凝块生长速度 $p < 0.05$)。4 名 HS 患者的 D-二聚体水平升高, 说明激活了血液凝固。与对照组相比, HS 患者的纤维蛋白原水平降低 ($2.1 \pm 0.4 \text{ mg/ml}$ 与 $2.6 \pm 0.4 \text{ mg/ml}$, $p < 0.05$)。两组的测试结果均在参考范围内。

结论: 全过程凝血试验 TEG 和 TD 显示 HS 患者的高凝状态。在经历溶血性危象的患者中观察到更戏剧性的变化。

29. **Berntorp E, Fischer K, Hart DP, Mancuso ME, et al. Haemophilia. Nat Rev Dis Primers. 2021 Jun 24;7(1):45.**

摘要

血友病 A 和 B 是罕见的先天性隐性 x 连锁疾病, 分别由凝血因子 VIII (FVIII) 或 IX (FIX) 缺乏引起。疾病的严重程度取决于 FVIII 或 FIX 水平的降低, 这是由编码这些因子的基因的致病突变类型 (分别为 F8 和 F9) 决定的。典型的临床特征, 特别是在未经治疗的严重形式中, 是出血 (自发或创伤后) 进入主要关节, 如踝关节、膝盖和肘关节, 这可能导致关节病变的发展。颅内出血和内脏出血可能会危及生命。直到 20 世纪 60 年代, 中值寿命约 30 年, 但是, 对这种疾病的理解提高和基于预防性替代缺失因素的有效治疗的发展导致了范式模式的转变, 今天, 血友病患者可以期待一个几乎正常的预期寿命和生活质量。然而, 对注入因子的抑制抗体的潜在开发仍然是相当一部分患者需要克服的主要障碍。最后, 两种血友病的基因治疗已经取得显著进展, 可能很快成为现实。

30. **Veldman A, Hoffman M, Ehrenforth S. New insights into the coagulation system and implications for new therapeutic options with recombinant factor VIIa. Curr Med Chem. 2003 May;10(10):797-811.**

摘要

凝血级联的经典模型将被一种新的以细胞为基础的凝血模型所取代, 这种模型强调凝血蛋白与血小板、内皮细

胞和内皮细胞表面的相互作用。根据目前的知识, 止血是由血管壁损伤暴露的组织因子 (TF) 和循环血液中已经存在的活化因子 (F) VII (FVIIa) 之间的复合体的形成引起的。TF- FVIIa 复合物在 TF 承载单元上将 FX 转换为 FXa。然后 FXa 将凝血酶原 (FII) 激活为凝血酶 (FIIa)。这有限数量的凝血酶激活 FVIII, FV, FXI 和血小板。凝血酶激活的血小板会改变形状, 暴露出带负电荷的磷脂, 这是形成完整的凝血酶生成的完美模板, 包括 FVIIIa 和 FIXa。凝血酶还将纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 激活稳定 FXIII 的纤维蛋白, 以及凝血酶可活化纤维蛋白溶解抑制剂 (TAFI)。纤维蛋白的结构已被发现依赖于凝血酶形成的数量和凝血酶生成的速率。充分生成凝血酶是形成紧密、稳定的纤维蛋白止血栓所必需的, 而纤维蛋白过早溶解是充分和持续止血所必需的。由于凝血酶在提供止血方面具有如此重要的作用, 在凝血酶形成受损的情况下, 任何增强凝血酶生成的药剂都可以被描述为“通用止血剂”——这一术语已被应用于重组活化的 FVII。重组凝血因子 VIIa 最初被开发和批准用于血友病患者手术中出血发作的治疗和使用抑制剂以及具有 FVIII 或 FIX (获得性血友病) 自身抗体的患者的出血预防。由于 rFVIIa 药理学剂量提高了活化血小板上凝血酶的生成, 有研究表明 rFVIIa 也可能有助于改善其他涉及凝血酶生成受损的情况下的止血。已发表的数据的积累证实了这一点, 表明 rFVIIa 能够控制血小板减少症或血小板功能缺陷患者以及未存在凝血障碍的患者的出血。

31. **Hoffman M, Monroe DM 3rd. A cell-based model of hemostasis. Thromb Haemost. 2001 Jun;85(6):958-965.**

摘要

在我们和许多其他工作者的研究基础上, 我们开发了一个体内凝血模型。许多研究者已经证明了细胞影响凝血过程的机制。尽管如此, 关于止血的主流观点仍然是蛋白质凝血因子直接控制这一过程, 细胞主要提供一个含有磷脂酰丝氨酸的表面, 促凝复合物在其表面组装。相反, 我们提出了一个模型, 其中凝血是由细胞表面的性质调节。这个模型强调了凝血蛋白的特定细胞受体的重要性。因此, 磷脂酰丝氨酸含量相似的细胞在止血中可以发挥非常不同的作用, 这取决于它们的表面受体补体。我们认为凝血的发生不是一个“级联”, 而是三个重叠的阶段; (1) 起始阶段, 发生在承载组织因子的细胞; (2) 扩增, 激活血小板和辅助因子, 为大规模产生凝血酶奠定基础; (3) 放大, 即血小板表面产生大量凝血酶。

这个基于细胞的模型解释了一些以蛋白质为中心的模型没办法解释的凝血问题。

32. **Sørensen B, Ingerslev J. Thromboelastography and recombinant factor VIIa-hemophilia and beyond. Semin Hematol. 2004 Jan;41(1 Suppl 1):140-144.**

摘要

血栓弹力图 (TEG) 记录了全血 (WB) 凝固的连续图谱, 可用于评估止血药物的效果, 如重组因子 VII (rFVIIa)。我们的团队已经开发了一个修订的 TEG 模型, 包括微量组织因子的激活和随后的信号处理, 并使用该方法评估 rFVIIa 在血友病患者和那些接受维生素 K 拮抗剂 (VKA) 血栓预防的患者中的作用。回顾了我们研究的早期结果, 这些结果表明, 在 rFVIIa 显示有益的临床情况下, 通过 TEG 记录获得的图谱的变化可能与临床结果相关。

33. **Chitlur M, Sorensen B, Rivard GE, Young G, et al. Standardization of thromboelastography: a report from the TEG-ROTEM working group. Haemophilia. 2011 May;17(3):532-537.**

摘要

几十年来, 一直使用标准凝血试验 (如 PT 和 PTT) 对出血疾病进行实验室评估。我们对凝血过程的进一步了解揭示了细胞成分如血小板、单核细胞和红细胞发挥的重要作用。对一种能够以更“全面”的方式评估凝血的测试的需求, 超越了凝血形成的起始阶段, 这导致了人们对凝血酶生成和血栓粘弹性成像等检测方法的更大兴趣。尽管有一些研究使用血栓粘弹性成像, 它仍然只是一个研究工具, 因为该方法没有标准化。为了显示使用血栓粘弹性成像的重复性和一致性, 来自不同国家的一组研究人员携手成立了 TEG-ROTEM 工作组。两项研究使用 PRP 和 FVIII 缺陷血浆和内在途径激活剂进行。本文总结了血栓粘弹性成像标准化的第一个整体性结果。使用该技术的仪器 [TEG® 和 ROTEM®] 都被使用。来自全球各国的 9 个实验室参与了这项研究。结果显示实验室间差异显著, CV 大于 10%。虽然这些结果并不令人满意, 但这是标准化该方法的第一次努力, 在提高可靠性和可重复性方面仍有大量工作要做。这些研究是在 PRP 上进行的, 当在全血样本上进行时, 结果可能更可靠。我们相信继续这项工作是很重要的, 这样我们就可以研究血栓粘弹性成像在出血和血栓形成评估中的有用性和潜在应用。

34. **Salinas V, Carmona R, Mohammed BM, Martin EJ, et al. Is some better than none: are TEG and TGA profiles different in severe FVIII-deficient patients with inhibitors? Haemophilia. 2015 May;21(3):398-404.**

摘要

严重的因子 VIII (FVIII) 缺乏患者, 无论有无 FVIII 抑制剂, 都不能通过 FVIII 水平来区分。FVIII 对检测低于 1% 的因子水平是敏感的。而严重 FVIII 缺陷, 非抑制剂患者的 FVIII < 1%, 可能保留不可测量的残余因子活性。相反, 抑制剂患者有 FVIII 抗体, 可以完全消除 FVIII 活性。目前尚不清楚血栓弹力图成像 (TEG) 和凝血酶生成试验 (TGA) 能否区分 FVIII < 1% 的患者加入或不加入 FVIII 抑制剂。主要目的是辨别 TEG 和 TGA 是否能够区分 FVIII 抑制剂存在和不存在的严重 FVIII 缺陷患者。次要目标是将 TEG 和 TGA 与出血率相关联。这项观察性研究对健康志愿者 (n = 15)、严重 FVIII 缺陷患者 (n = 15) 和使用抑制剂的严重 FVIII 缺陷患者 (n = 15) 进行了 TEG 和 TGA。高岭土活化的 TEG 在区分非抑制剂组和抑制剂组的反应时间 (分别为 31.3 min vs. 120 min, $p = 0.004$) 和动力学时间 (分别为 6.1 min vs. 23.1 min, $p = 0.028$) 方面较好。在含血浆的玉米胰蛋白酶抑制剂中, 组织因子激活的 TEG 不能区分各组。TGA 未能区分组间凝血酶峰值、内源性凝血酶潜能和滞后时间。TEG 和 TGA 与年化出血率无相关性。高岭土活化的 TEG, 而不是 TGA, 可以在有或没有抑制剂的严重 FVIII 缺陷患者之间分化。这些检测没有发现与出血率的相关性。

35. **Tarandovskiy ID, Balandina AN, Kopylov KG, Konyashina NI, et al. Investigation of the phenotype heterogeneity in severe hemophilia A using thromboelastography, thrombin generation, and thrombodynamics. Thromb Res. 2013 Jun;131(6):e274-280.**

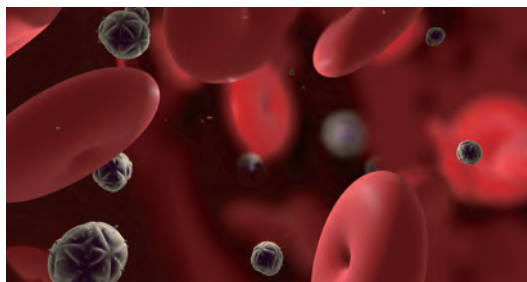
摘要

背景: 血友病 A (HA) 患者具有相似的因子 VIII 水平, 可表现出不同的出血倾向。特别是, 10% ~ 15% 的严重 HA 患者 [FVIII: C < IUdL (-1)] 不需要定期治疗。全过程凝血试验可以帮助检测和研究这种“轻度”出血表型。在这里, 我们研究了不同出血表型的凝血状态, 使用各种类型的全过程凝血检测。

材料与方 法：选取 10 例 HA 患者的严重表型和 11 例 HA 患者的轻度表型。对每个患者，测量血栓弹力图(TE)、血栓动力学 (TD) 和高岭土或组织因子诱导的凝血酶生成 (TG)。在富血小板血浆 (PRP) 中，当凝血酶生成曲线显示出两个峰时，使用我们原来的修改方法研究 TG，此前的研究表明，这取决于血小板活性。我们加入血栓调节蛋白，研究 TG 和 TD。

结果：PRP TG 的第二峰值幅值和 ETP 是轻度出血患者 (41.6 ± 3.5 nM, ETP 1966 ± 169 nM* min) 明显高于重度出血患者 (28.3 ± 3.3 nM, ETP 1359 ± 130 nM* min) 的唯一指标。

结论：我们的结果表明，在 PRP 中通过 TG 检测可以区分重度和轻度 HA 表型，提示血小板活性的差异可能参与表型的形成。根据我们之前的研究结果，我们可以推测这种表型异质性的机制与表达 PS 的血小板介导 TG 有关。



36. Bowyer AE, Van Veen JJ, Goodeve AC, Kitchen S, Makris M. Specific and global coagulation assays in the diagnosis of discrepant mild hemophilia A. *Haematologica*. 2013;98(12):1980-1987.

摘要

凝血因子凝血蛋白的活性可以通过三种方法来测定：一段或两段凝血试验和显色试验。无论采用哪种方法，大多数轻度 A 型血友病患者的因子 VIII 活性是相同的。然而，大约 30% 的患者用不同的方法测量的因子 VIII 活性有显著差异。本研究的目的是调查我们中心检测差异的发生率，评估替代试剂对因子 VIII 活性测定的影响，并确定在轻度血友病 A 中使用不同试剂对 84 名轻度血友病 A 患者进行因子 VIII 活性测定。测定差异被定义为一阶段和二阶段凝血测定结果的两倍或更大的差异。进行旋转血栓弹性测量和校准自动血栓造影。31% 的个体检测结果存在差异；12% 的两阶段法活性较低，19% 的一段法活性较低。表型不能总是从个体的基因型来预测。显色试验被证明是一个合适的替代两阶段凝血试验。血栓弹性测量法对血友病的敏感性较差。校准的自动血栓

造影支持两阶段和显色分析得到的结果。目前的国际指南没有定义用于诊断轻度血友病 A 的检测方法类型，一些患者可能被误认为正常。在我们的研究中，4% 的患者在单阶段因子 VIII 检测的基础上没有被诊断出来。实验室在诊断可能患有血友病 A 的患者时应同时使用一期和显色（或两期）试验。

37. van Veen JJ, Gatt A, Bowyer AE, Cooper PC, et al. Calibrated automated thrombin generation and modified thromboelastometry in haemophilia A. *Thromb Res*. 2009;123(6):895-901.

摘要

背景：整体凝血试验可能比传统凝血试验与血友病表型的相关性更好。这些包括校准自动凝血酶生成分析 (CAT) 和使用低组织因子触发的改进血栓弹性测定法。尽管 FVIII: C 水平相似，但两者在凝血酶生成和凝血形成方面分别表现出显著的可变性，并被建议作为监测治疗的手段。修改后的血栓弹性测量数据主要局限于重度和中度血友病患者。血友病测量通常在 TF 低浓度（1 点）因为在这个浓度下对内在途径有更高的敏感性，但在较高浓度下（5 μ m）也对 FVIII 敏感，其优点是可以避免对接触因子激活的抑制。没有正式的比较两种 TF 浓度的报道，在轻度血友病中改进的血栓弹性测量的数据是有限的。

方法：在本研究中，我们比较了 57 例未接受治疗的血友病患者和 41 例治疗后的血友病患者下午 1 点和 5 点的凝血酶生成。我们还评估了 29 例血友病 A 患者的血栓弹性测量的敏感性。

结果与结论：血友病患者与正常人 CAT 鉴别能力较好；FVIII: C 与 ETP/ 峰值有很好的相关性。我们发现，与下午 5 点相比，下午 1 点的测量没有明显优势，但发现在下午 1 点时，随着时间的推移，变化有所增加。改良的血栓弹性测量法对血友病 A 的敏感性小于 CAT，异常测量主要局限于重度和中度患者。需要更大规模的研究将两种方法与临床结果相关联。

38. Al Hawaj MA, Martin EJ, Venitz J, Barrett JC, et al. Monitoring rFVIII prophylaxis dosing using global haemostasis assays. *Haemophilia*. 2013;19(3):409-414.

摘要

二级因子 VIII (FVIII) 预防可使严重血友病 [(FVIII:

C < 1 IU dL (-1)] 患者转化为中度表型 [(FVIII: C ≥ 1 IU dL (-1)] , 然而, 血浆 FVIII: C 不能很好地预测出血风险。本研究使用血栓弹力图成像 (TEG) 和凝血酶生成试验 (TGA) 对 48 小时 rFVIII 预防期的凝血进行量化。10 例临床出血表型不同的严重血友病患者接受了标准 rFVIII 预防剂量, 并在 48h 后采血。测量参数包括各时间点的 FVIII: C、TEG、TGA。对 FVIII: C 进行药代动力学 (PK) 和全局检测参数之间的相关性分析。FVIII: C PK 参数与文献一致。FVIII: C 与 TEG 的 R-time、APTT 存在显著相关 ($p < 0.001$)。FVIII: C 与 TGA 峰值、ETP 与速度参数均存在显著相关 ($p < 0.001$)。在 24 小时时, 尽管 FVIII: C 中位数为 13.0 IU dL (-1), 但 TEG 参数是亚治疗性的。TGA 对 FVIII: C < 1 IU dL (-1) 时敏感。那些最严重出血表型的 TGA 参数最低。FVIII: C 与 TEG、TGA 有显著相关性。TEG 在 48 小时失去灵敏度, 而 TGA 没有。我们需要前瞻性研究来确定这些数据是否可以用于设计 rFVIII 个体化预防方案。

39. Chitlur M, Rivard GE, Lillicrap D, Mann K, et al. Recommendations for performing thromboelastography/thromboelastometry in hemophilia: communication from the SSC of the ISTH. *J Thromb Haemost.* 2014 Jan;12(1):103-106.

摘要

凝血涉及促凝蛋白、天然抑制剂、血细胞和内皮细胞之间复杂的相互作用。凝血评估包括血浆检测, 筛选和测量因子水平, 血小板数量和功能。最近, 在血友病的研究中, 人们对使用像血栓弹力图这样全过程的止血方法越来越感兴趣, 血栓弹力图可以监测血凝块形成过程中发生的粘弹性变化。本文介绍了由 ISTH-SSC WP 在血栓弹力图标准化方面开发的血友病患者检测的推荐方法。

40. Zufferey A, Kapur R, Semple JW. Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med.* 2017 Feb 9;6(2):16.

摘要

原发免疫性血小板减少症 (ITP) 是一种复杂的自身免疫性疾病, 其特点是血小板计数减少。尽管抗体介导和 / 或 T 细胞介导的血小板破坏都是关键过程, 但 ITP 的发病机制仍不清楚。另外, 现在认为 T 细胞损伤、细胞因子失衡和骨髓生态位的作用很重要。治疗策略旨在恢

复充分止血需要的血小板数量, 而不是达到生理血小板数量。一线治疗侧重于抑制自身抗体产生和血小板破坏, 二线治疗包括免疫抑制药物, 如利妥昔单抗和脾切除术。最后, 三线治疗旨在刺激巨核细胞产生血小板。这篇综述讨论了 ITP 的病理生理学以及不同的治疗方式如何影响发病机制。

41. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood.* 2009 Mar 12;113(11):2386-2393.

摘要

原发免疫性血小板减少症 (ITP) 的诊断和治疗在很大程度上仍然依赖于临床专业知识和观察, 而不是来自高质量临床试验的证据。实施此类研究和对现有数据进行可靠荟萃分析的一个主要障碍是对标准化的关键定义、结果标准和术语缺乏共识。此外, 自从引入新型治疗剂 (例如血小板生成素受体激动剂) 和创新治疗方式 (例如抗 CD 20 抗体) 以来, 对比较临床试验的需求急剧增加。为了克服这些不一致, 一个由公认的临床专家组成的国际工作组召开了为期 2 天的结构化会议 (Vicenza 共识会议), 以定义原发性 ITP 的标准术语和定义及其不同阶段和严重程度分级标准, 以及临床有意义的结果和回应。这些共识标准和定义可用于研究性临床试验或队列研究。采纳这些建议将有助于改善研究人员之间的沟通, 提高临床试验之间的可比性, 促进荟萃分析和治疗指南的制定, 并为监管机构提供标准化框架。

42. Bolton-Maggs P. Severe bleeding in idiopathic thrombocytopenic purpura[J] *J Pediatr Hematol Oncol.* 2003;25 Suppl 1:S47-51.

摘要

儿童免疫性血小板减少症通常是一种急性自限性疾病, 尽管血小板计数非常低, 但很少并发严重出血。几项调查表明, 只有 5% 或更少的儿童出现严重出血, 最常见的出血部位是鼻子或胃肠道。这些儿童需要紧急措施来控制出血, 必要时需要输血和药物治疗以提高血小板计数。计数的响应通常不是最佳的。虽然颅内出血是最令人恐惧最严重的并发症, 但它很少见, 在约 0.3% 的病例中发生, 如果及时治疗通常会有良好的结果。颅内出血之前的治疗并不一定能预防它, 它可能发生

在几个月后临床上轻微的疾病。相对风险随着儿童血小板计数非常低的时间长度而增加。国际登记处将有助于收集有关这些重要病例的更多信息。月经出血会给青少年带来严重的问题，可能需要多学科的方法来控制月经周期的荷尔蒙。

43. **Kannan M, Saxena R. Glanzmann's thrombasthenia: an overview. Clin Appl Thromb Hemost. 2009 Mar-Apr;15(2):152-165.**

摘要

Glanzmann 血小板无力症 (GT) 是一种血小板功能缺陷的常染色体隐性遗传性出血性疾病。这种疾病的标志是响应多种生理激动剂的严重减少 / 缺乏血小板聚集。GT 中的出血体征包括鼻出血、瘀伤、牙龈出血、胃肠道出血、血尿、月经过多和关节积血。GPIIb 和 GPIIIa 基因中的纯合或复合杂合突变导致 GT。在 GPIIb 和 GPIIIa 基因中没有可能致病突变的 GT 患者，可能存在影响这两个基因转录的调节元件的缺陷。GT 在某些血缘关系发生率增加的种族人群中发病率很高，例如印度人、伊朗人、伊拉克犹太人、巴勒斯坦和约旦阿拉伯人以及法国吉普赛人。GT 中的载体检测对于控制家庭成员的疾病很重要。载体检测可以通过蛋白质分析和直接基因分析来完成。

44. **Ahammad J, Kamath A, Shastry S, Chitlur M, Kurien A. Clinico-hematological and thromboelastographic profiles in glanzmann's thrombasthenia. Blood Coagul Fibrinolysis. 2020 Jan;31(1):29-34.**

摘要

Glanzmann 血小板无力症是一种罕见的遗传性出血性疾病，其特征是血小板上糖蛋白 IIb/IIIa 受体的数量或质量缺陷导致无效聚集。透光率集合法被认为是诊断 Glanzmann 血小板无力症的金标准。血栓弹力图 (TEG) 是一种全面的凝血试验，可测量凝块形成、凝块强化和纤维蛋白溶解。本研究评估了 Glanzmann 血小板无力症患者的临床、实验室和 TEG 特征。在 11 名 Glanzmann 血小板无力症患者中，国际血栓形成和止血协会出血评估工具的出血评分、诊断 Glanzmann 血小板无力症的实验室测试和 TEG 参数相关。将 17 名出血评分正常的参与者作为对照。所有患者的出血评分均增加。出血评分最高的是成年女性 (26)，而最低评分 (4) 是两名不到 1 岁的儿童。大多数 TEG 参数 (R 时间除外) 在 Glanzmann 血小板无力症患者和对照组之间显示出统计

学上的显著差异 (K 时间: $p < 0.001$, Angle 角度: $p < 0.001$, 最大振幅: $p < 0.001$)。记录最大幅度所需的平均时间为 23 分钟。所有 Glanzmann 血小板无力症患者的最大振幅均显著降低，平均为 20.9 毫米 (参考范围 44 ~ 68 毫米)，敏感性为 100%。Glanzmann 血小板无力症的血栓弹力图显示最大振幅持续降低。因此，血小板计数正常、出血评分显著、出血时间延长和最大振幅降低可能被用作诊断 Glanzmann 血小板无力症的初步算法。

45. **Bao HX, Du J, Chen BY, Wang Y. The role of thromboelastography in predicting hemorrhage risk in patients with leukemia. Medicine (Baltimore). 2018 Mar;97(13):e0137.**

摘要

本研究旨在比较血栓弹力图 (TEG) 和常规凝血方法在预测白血病患者出血风险中的疗效。共纳入 226 例诊断为白血病的患者，分为出血组和非出血组。所有患者均采集血液样本进行 TEG 测试，以测量反应时间 (R 时间)、Angle 角和最大振幅 (MA) 以及测量血小板计数 (PLT)、凝血酶原时间和活化部分凝血活酶时间对患者的出血事件进行随访。多变量分析显示，PLT [优势比 (OR) = 0.993] 和 MA (OR = 0.921) 与出血风险的相关性更好。受试者工作特征 (ROC) 分析表明，PLT 和 MA (AUC = 0.824) 的组合对出血风险的预测优于单独使用 PLT [曲线下面积 (AUC) = 0.730] 或 MA (AUC = 0.819)。TEG 和传统的凝血方法可以帮助评估白血病患者的出血风险。

46. **Apelseth TO, Bruserud O, Wentzel-Larsen T, Hervig T. Therapeutic efficacy of platelet transfusion in patients with acute leukemia: an evaluation of methods. Transfusion. 2010 Apr;50(4):766-775.**

摘要

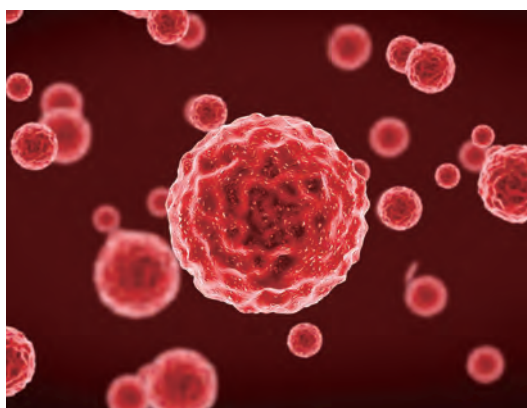
背景: 血小板 (PLT) 输注的临床效果通过 PLT 活力 (PLT 恢复和存活) 和功能的测量来监测。在这项研究中，我们评估和比较了因治疗急性白血病而化疗引起的血小板减少症患者的输血效果。

研究设计和方法: 研究了 40 次输血 (28 种常规伽马射线照射和 12 种病原体灭活光化学处理的 PLT 浓缩物^[PC])。在输血前立即分析 PC 质量。在输血 1 小时和 24 小时，从血小板减少患者收集样本，用于 PLT 增量和血栓弹力图 (TEG) 检测，评估出血评分和输血间期 (ITI)。通过 Spearman 相关性分析数据。使用混合效应模型分析

影响输血效果的患者和 PC 变量。

结果：PLT 剂量、储存时间和病原体灭活与 PLT 恢复相关，但与 PLT 存活率（包括 ITI）、TEG 或临床出血无关。发热与 PLT 存活呈负相关，但不影响 PLT 恢复。1 小时和 24 小时后，在 PLT 活力的测量中以及 PLT 增量与 TEG 值最大幅度（MA）之间观察到强相关性。在输血后晚期，MA 增加与临床出血状态之间观察到负相关（ $r = -0.494, p = 0.008$ ）。PLT 计数增加与临床出血状态无关。

结论：PC 的 PLT 剂量和质量对于最佳的即刻输血反应很重要，而输血效果的持续时间主要受患者变量的影响。TEG 的 MA 值与 PLT 计数增量和出血相关，反映了 PLT 活力和功能。



47. Anderson L, Quasim I, Steven M, F Moise S, et al. Interoperator and Intraoperator Variability of Whole Blood Coagulation Assays: A Comparison of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2014;28(6):1550-1557.

摘要

目标：床旁粘弹性试验已证明有助于减少心脏手术中血液和血液制品的使用。有两种不同的分析仪可供选择，TEG 和 ROTEM。许多不同的人操作这些设备，这引起了人们对这个因素可能会显著影响结果的担忧。本研究旨在客观评估操作者之间结果的变异性。

设计：前瞻性研究。

地点：区域心脏中心。

参与者：接受择期心脏手术的成年患者。

干预措施：从 21 名患者中抽取 36 毫升血液。进行 TEG 高岭土和功能性纤维蛋白原（FF）分析以及等效的

ROTEM INTEM S 和 FIBTEM S 分析。六名操作员对每位患者进行了一项测试，以评估操作员间的变异性。另一位操作员对每位患者进行了 6 次测试，以评估操作员内的变异性。

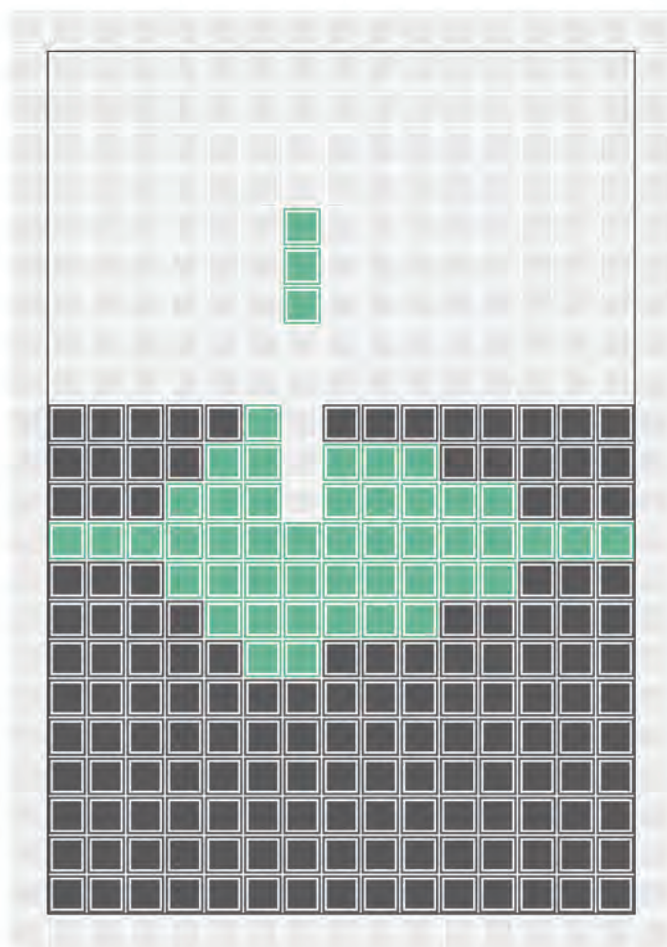
测量和主要结果：记录所有常规测量参数并计算变异系数（CV），分析可比参数。与 TEG 相比，ROTEM 分析的所有操作员间 CV 均显著降低。INTEM S CT/高岭土 r 时间的 CV 是 4.7 vs. 16.3，MCF/MA 是 2.6 vs. 4.3（ $p < 0.01$ ）。同样，FIBTEM S MCF/FF MA 是 8.3 vs. 12.2。与 TEG 相比，ROTEM 分析的 CV 均显著降低（ $p < 0.01$ ）。INTEM S CT/高岭土 r 时间的 CV 是 3.1 vs. 9.8，MCF/MA 是 1.6 vs. 4。类似地，FIBTEM S MCF/MA 是 6.9 vs. 12.1。

结论：这一系列结果表明 ROTEM 分析比 TEG 更具可重复性，因此 ROTEM 可能更适合在多用户环境中使用。

48. Kitchen D, Kitchen S, Jennings I, Woods T, Walker I. Quality Assurance and Quality Control of Thromboelastography and Rotational Thromboelastometry: The UK NEQAS for Blood Coagulation Experience. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(07):757-763.

摘要

目前正在手术室中使用全凝血检测系统，以评估接受手术患者的出血风险和结果。目前可用的两种系统是 TEG 和 ROTEM。两者都测量凝块形成的速度、凝块形成时的强度和凝块纤维蛋白溶解动力学。这两种设备使用不同的参数，因此无法对结果进行交叉比较。这些设备通常由操作团队的实验员而不是实验室科学家操作；因此，尽管需要质量控制以确保可靠的结果，但它们的测试和性能通常不受实验室控制。英国国家血液凝固系统外部质量评估计划（NEQAS）为这些设备提供外部质量评估（EQA）材料进行了一系列工作。使用冻干血浆作为测试材料进行了一系列研究。多达 18 名 TEG 用户和 10 名 ROTEM 用户参与，每个研究测试两个样本，总共测试了 8 个样本。样品是正常血浆、因子 VIII 或 XI 缺乏样品或加肝素的正常血浆。两种设备的测试精度差异很大，TEG 的方差系数是 7.1% 至 39.9%，ROTEM 是 7.0% 至 83.6%。一些中心返回的结果用于预测患者管理决策的变化，与其他参与者的结果完全不同。我们的数据表明，这些设备需要定期进行 EQA 能力测试。



阳普医疗 ImproClot® 血栓弹力图仪，补充现有凝血检测的空白



阳普医疗 ImproClot® 血栓弹力图仪

评估凝血功能 + 指导个性化输血 + 临床用药监测



Featured Article

本期的文献精读是一篇研究文章，由于传统凝血检测对 HS 患者血栓风险预测不敏感，作者使用了全过程凝血测试法（TEG 与 TD），研究了遗传性球形红细胞增多症患者的凝血状态。结果表明，全过程凝血试验可能是监测遗传性球形红细胞增多症患者凝血状态的有用工具。

遗传性球形红细胞增多症患儿的凝血系统

摘要

背景：遗传性球形红细胞增多症（HS）患者的特征是血栓形成的风险增加。血栓并发症的早期表现甚至可能发生在儿童期，特别是在手术后。高凝状态可能与溶血危象有关。

目的：本研究的目的是使用全过程凝血测试法研究 HS 患儿的凝血状态。

方法：使用凝血时间（APTT，TT 和 PR），纤维蛋白原和 D-二聚体水平以及血栓弹力图（TEG）和血栓动力学（TD）测定来评估 62 名患有 HS 的儿童（38 名男孩和 24 名女孩；年龄范围：0.5 至 17 岁）的凝血状态。每年接受体检的 102 名健康儿童被纳入对照组。

结果：与对照组相比，HS 患儿的 TEG 和 TD 参数增加（ 60 ± 5 mm vs. 53 ± 4 mm，TEG 最大振幅 $p < 0.05$ ； 28 ± 3 $\mu\text{m}/\text{min}$ vs. 24 ± 2 $\mu\text{m}/\text{min}$ ，TD 凝块生长速度 $p < 0.05$ ），APTT、TT 和 PR 差异不显著。HS 患者分为 2 组：溶血危象组（28 例）和无溶血危象组（34 例）。与稳态 HS 组相比，溶血危象期间的 TEG 和 TD 参数增加（ 62 ± 5 mm vs. 57 ± 4 mm，TEG 最大振幅 $p < 0.05$ ； 31 ± 4 $\mu\text{m}/\text{min}$ vs. 26 ± 3 $\mu\text{m}/\text{min}$ ，TD 凝块生长速度 $p < 0.05$ ）。4 名 HS 患者的 D-二聚体水平升高，说明激活了血液凝固。与对照组相比，HS 患者的纤维蛋白原水平降低（ 2.1 ± 0.4 mg/ml 与 2.6 ± 0.4 mg/ml， $p < 0.05$ ）。两组的其他测试结果均在参考范围内。

结论：全过程凝血试验 TEG 和 TD 显示 HS 患者的高凝状态。在经历溶血性危象的患者中观察到更戏剧性的变化。

关键字：血液凝固；凝血时间；全过程凝血试验；儿童溶血危象期间的凝血；溶血性贫血中的凝血；凝血功能；高凝状态；血栓动力学；血栓弹力图。

1. 引言

遗传性球形红细胞增多症（HS）是细胞膜缺陷导致红细胞破坏（溶血）增加的先天性疾病，其发病率约为万分之 2 ~ 3^[1-5]。由于红细胞的降解主要发生在脾脏中，血管外溶血在 HS 患者中更常见。这种疾病是由红细胞膜蛋白的功能障碍导致强度和柔韧性异常引起的。由于血影蛋白的结构或功能缺陷，红细胞变成球形，并通过来自脾脏的巨噬细胞从血液中消除^[1-6]。

HS（遗传性球形溶血性贫血）患者可能出现溶血危象^[1-4,7]，

其特征是出现急性症状、发热、腹痛、黄疸、虚弱、血红蛋白浓度降低以及未结合或间接胆红素浓度增加。在成人中，溶血危象与血栓并发症有关^[2,5,8-10]。

在临床上，HS 表现出异质性，从无症状状态到需要输血红细胞的暴发性溶血性贫血。溶血可以是长期代偿的，也可以是无危象的亚代偿。在儿童 HS 的严重病例中，有时溶血危象从出生后的几个月就发生了^[1-6]。

HS 中的高凝状态与多种原因有关，包括血浆凝血功能障碍

碍^[11-13]、红细胞溶解过程中释放的促凝微粒^[10,14,15]、血小板活化^[8,10,16]、内皮功能障碍和外周血液循环系统疾病^[11,12,17]。所有这些都可能导致各种疾病，包括肺功能不全、血栓形成和心功能障碍^[8-13]。

溶血性贫血儿童血栓形成的风险接近 5%^[12,16,17]。这比普通人群儿童血栓形成的风险高很多倍（0.0007%）^[18]。

一般来说，脾切除术后血栓栓塞并发症的风险似乎更高^[19,20]。儿童血栓形成非常罕见，然而，HS 患儿血栓形成的风险主要与手术相关，尤其是脾切除术^[12,13,17,20,21]。对 246 例 HS 儿童的回顾性研究显示在脾切除术前血小板水平升高和胆固醇水平降低的儿童中有 94% 在手术后出现血栓并发症^[16]。对 231 例溶血性贫血患儿（其中 111 例为 HS）脾切除术前后的血液学状态分析表明，这些患者中大多数有血小板增多症，需要更加重视，并且可能与血栓并发症有关。然而，只有 1 名被诊断患有镰状细胞性贫血的儿童形成了血栓，该儿童的血小板水平最高。血栓形成的比例如此之低与血栓并发症在 HS 儿童年龄组（5~6 岁）中极为罕见有关，在青少年组中更为典型^[21]。Gelas 等人报道了一名 17 岁青少年脾切除术后门静脉血栓形成。本研究纳入了 11 名患有 HS 并且手术后的儿童^[17]。溶血性贫血在手术后和溶血危象期间发生缺血性卒中和血栓形成的风险在青少年时期（11 岁后）开始增加，并逐渐变得几乎与成年患者相同^[17,18]。

部分 HS 患者下肢出现营养性溃疡，仅在脾切除后才会消失。营养性溃疡的发病机制之一涉及微循环障碍、局部纤溶活性降低和微血栓形成^[1-3]。

本研究的目的是评估 HS 儿童的凝血系统状态。除纤维蛋白原浓度外，常规凝血时间对于诊断 HS 患者的凝血系统状态无用^[11]。没有一种凝血测试，如 APTT 或 TT，具有足够的敏感性来表征溶血性贫血中的高凝机制。众所周知，血栓弹力图（TEG）和血栓动力学（TD）等全过程凝血检测对高凝状态变化高度敏感，并且已被证明对溶血性贫血成年患者的凝血激活敏感^[22,23]。

2. 材料和方法

2.1 患者

62 名 HS 患者（38 名男孩和 24 名女孩，年龄范围：0.5 至 17 岁，中位数：5.5 岁）参加了这项研究。在进行脾切除术前对所有患者进行了分析。超声检查和腹部检查显示所有患者脾脏肿大。所有患者自出生以来均患有遗传性溶血，并存在输血依赖性溶血。所有患者的最后一次输血至少在 1.5 个月前。既往未发生血栓事件。根据国际临床指南^[24]确定所有患者的 HS 诊断。溶血性贫血患者分为 2 组：溶血危象组（28 例，男

18 例，女 10 例，年龄 0.5~17 岁）和无溶血危象组（34 例，男 20 例，女 14 例，年龄 1~17 岁）。

102 名接受年度体检的健康儿童作为对照组纳入研究（62 名男孩和 40 名女孩，年龄范围：1~17 岁，中位数：8 岁）。

对照组的所有患者和儿童均入住 Dmitry Rogachev 国家儿科血液学、肿瘤学和免疫学医学研究中心。该临床方案得到了 Dmitry Rogachev 国家儿科血液学、肿瘤学和免疫学医学研究中心伦理委员会的批准。

2.2 试剂

SynthASil、RecombiPlasTin 2G、QFA-纤维蛋白原、凝血酶时间和 D-二聚体 HS 试剂盒从美国马萨诸塞州 HemosIL 仪器仪表实验室购买，血栓动力学试剂盒从俄罗斯 HemaCore LLC 购买。

2.3 血液采集和血浆制备

用含有 0.106M 柠檬酸钠缓冲液的 3 mL 真空管（德国莎斯特采血器）采集血液。以 1500 × g 离心血样 15 分钟得到血小板血浆（ppp），部分血浆随后以 10,000 × g 离心 5 分钟得到无血小板血浆（pfp）。

2.4 凝血时间、纤维蛋白原和 D-二聚体测试

使用冷冻 pfp 样品进行以下测试。所有测试根据制造商的说明使用 ACL TOP-700 自动分析仪（美国马萨诸塞州仪器实验室）进行检测。

2.5 血栓弹力图

使用 TEG®5000 凝血分析仪系统和一次性杯子（美国血液公司）进行 TEG 测试。使用经过重新钙化（加入 20 μL 0.2M CaCl₂）的柠檬酸盐血液样本（340 μL），在采血后 10 到 30 分钟进行检测。

2.6 血栓动力学

如前所述^[22,23,25]，使用 TromboImager 设备和血栓动力学试剂盒（俄罗斯 HemaCore LLC）进行 TD 测定。简而言之，这种方法是基于在血浆薄层中记录纤维蛋白凝块生长的连续照片（图 1A）。血浆凝固由具有固定化组织因子的表面激活。根据照片获得凝块生长与时间的关系图（图 1B）。计算以下 TD 参数：滞后时间（Tlag- 测试开始和凝块形成之间的延迟）；凝块生长的初始速度（Vi- 计算为 Tlag + 2 分钟至 Tlag + 6 的平均凝块生长速度）；凝块生长的静止速度（Vst- 计算为 Tlag + 15 分钟至 Tlag + 25 分钟间隔内的平均凝块生长速度）；凝块的密度（D- 凝块的光散射强度）。

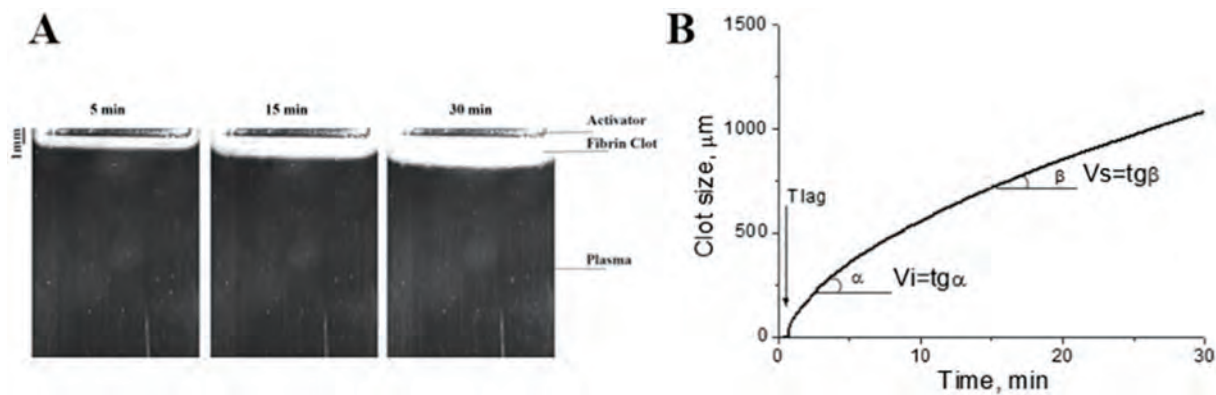


图 1. 血栓动力学方法。纤维蛋白凝块生长的照片 (A) 和凝块大小与时间的关系图 (B)，代表血栓动力学参数。

表 1. 研究对象的血液学数据

	溶血危象组			无溶血危象组			健康儿童		
	平均值	标准差	最小值——最大值	平均值	标准差	最小值——最大值	平均值	标准差	最小值——最大值
Hb,g/l	100	18	58 ~ 131	111	20	69 ~ 153	130	17	111 ~ 140
Ferritin,μg/l	216	225	39 ~ 929	271	452	10 ~ 1561	28	19	10 ~ 60
Reticulocyte,%	7.6	6.8	1.23 ~ 31.7	4.6	3.5	0.34 ~ 12.26	0.8	0.4	0.3 ~ 1.2
Total bilirubin,μM/l	68	67	7 ~ 279	33	27	5 ~ 120	8	4	3 ~ 17
PLT,10 ⁹ cells/l	341	98	169 ~ 500	286	86	153 ~ 482	275	68	185 ~ 370
Fibrinogen,g/l	2.1	0.5	1.47 ~ 4.08	2.2	0.4	1.5 ~ 3	2.6	0.4	1.8 ~ 4.3
ALT level	17	11	7 ~ 60	15	7	7 ~ 47	14	4	8 ~ 22
AST level	35	16	17 ~ 83	29	13	17 ~ 70	25	5	14 ~ 32
TEG,R,min	12	4	4 ~ 21	19	5	7 ~ 30	19	5	13 ~ 32
TEG,k,min	4	2	1 ~ 9	6	2	2 ~ 9	6	2	4 ~ 14
TEG,α,grad	50	13	25 ~ 73	37	7	24 ~ 65	34	7	20 ~ 44
TEG,MA,mm	62	5	53 ~ 66	57	5	46 ~ 63	53	4	42 ~ 60
TD,Vi,μm/min	60	5	52 ~ 68	52	6	40 ~ 62	50	3	41 ~ 56
TD,Vs,μm/min	31	4	23 ~ 40	26	3	20 ~ 32	24	2	21 ~ 29

2.7. 统计分析

使用 Mann-Whitney U 检验对数据集之间的差异进行统计分析， $p < 0.05$ 表示有显著性差异。Pearson 相关性检验用于相关性计算，统计显著性设置为 $p < 0.05$ 。使用 OriginPro 8.0 程序进行所有计算。

3. 结果

入院时，根据临床症状和实验室检查结果评估 HS 患者的病情。实验室数据见表 1。

实验室分析结果提示活动性溶血，与一组健康儿童相比，HS 患者的血红蛋白水平显著降低 ($p < 0.05$)，胆红素和 LDH 活性水平升高 (图 2)。溶血危象组血液参数的变化比稳定组更显著。

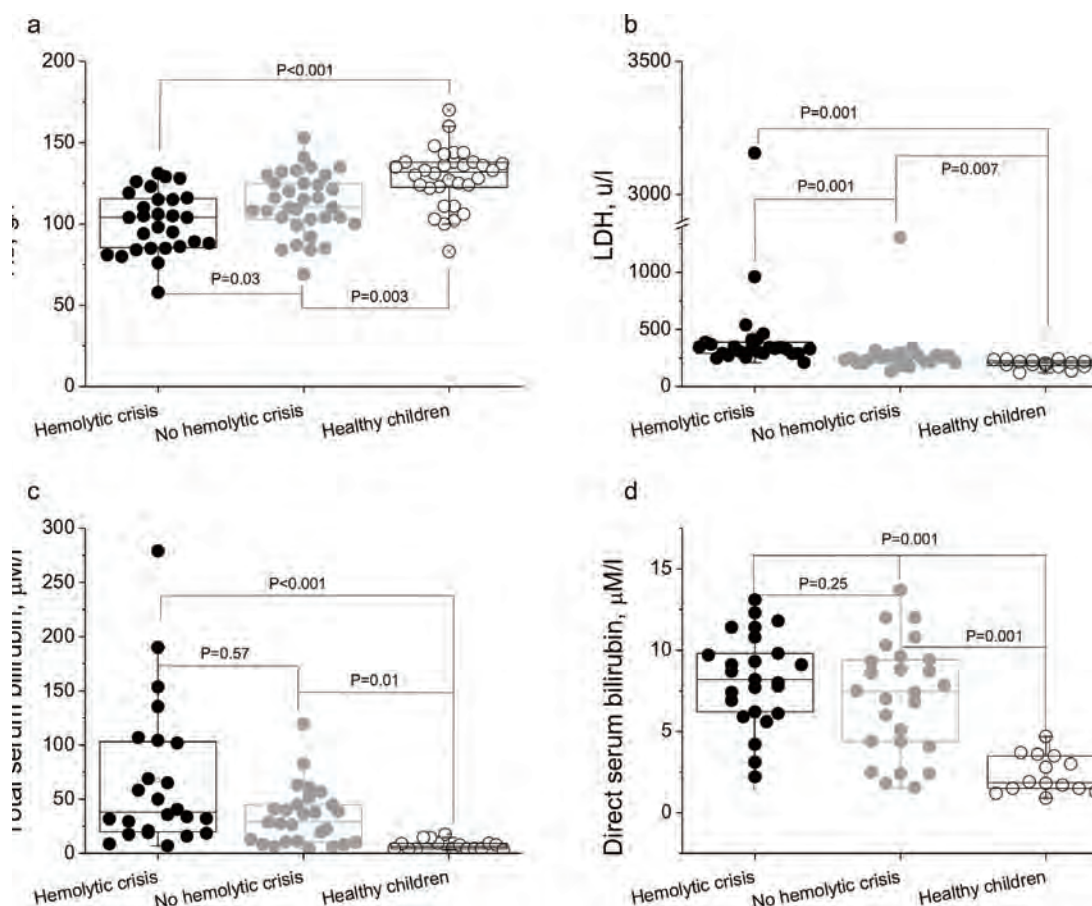


图2. 与健康儿童组相比, 溶血危象期间 HS 儿童的实验室结果处于稳定状态 (a - 血红蛋白水平, b - LDH 活性, c - 总胆红素水平, d - 直接胆红素水平)

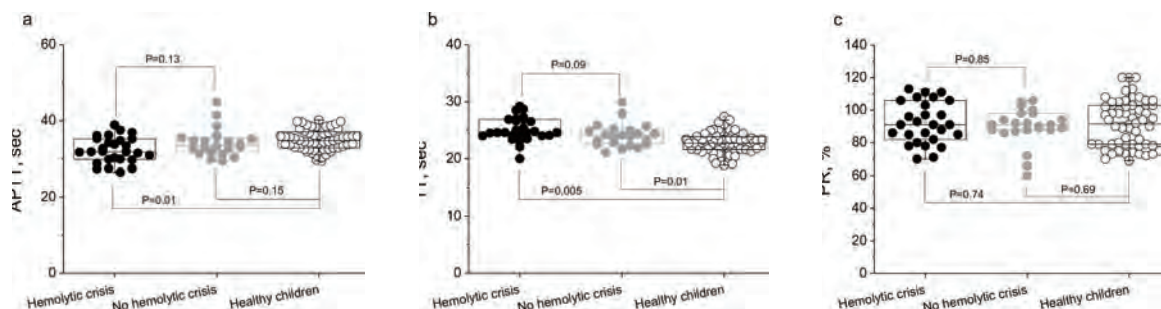


图3. 与健康儿童组相比, HS 儿童在溶血危机期间和处于稳定状态的标准凝血时间 (a - APTT, b - TT, c - PR)。

与对照组相比, 两组 HS 患者的标准凝血试验 [活化部分凝血酶原时间 (APTT)、凝血酶时间 (TT) 和凝血酶原率 (PR)] 没有显著差异 (图3)。与对照组相比, 溶血危象患者的 APTT 较短, TT 较长 ($p < 0.05$)。与正常组相比, HS 患者的 TT 直接取决于纤维蛋白原水平降低 (图 6a); 但是, 参数在正常范围内。只有个别 HS 患者的 APTTs 略高于正常范围。PR 值在所有三组之间没有显著差异。

全过程凝血测试血栓弹力图 (TEG) 允许测试凝血途径、血浆和血小板, 以评估凝血系统的状态。TEG 在所有 HS 患者中都显示出活化凝血的趋势。与对照组相比, HS 患者的血栓弹力图的所有参数 R、k、角度 α 和 MA 均转移到高凝区域 (图 4)。在患者组之间以及与健康儿童相比, 观察到了统计学上的显著差异。溶血危象组 TEG 参数的变化比稳定组更显著。

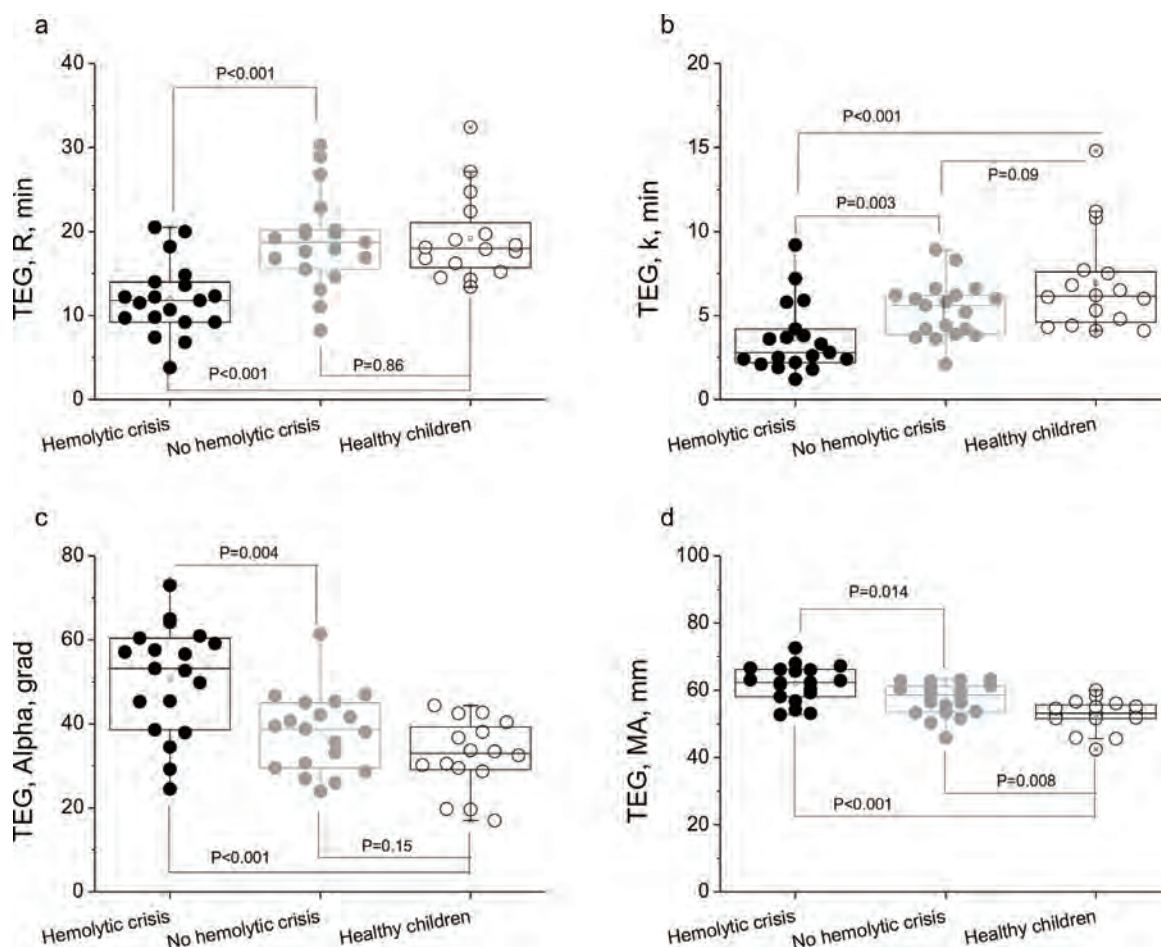


图4. 与健康儿童组相比, 溶血危机期间和处于稳定状态的HS儿童的TEG参数(a-反应时间R, b-动力学k, c-角度Angle, d-最大振幅MA)。*未对对照组的所有患者或儿童进行TEG检测。

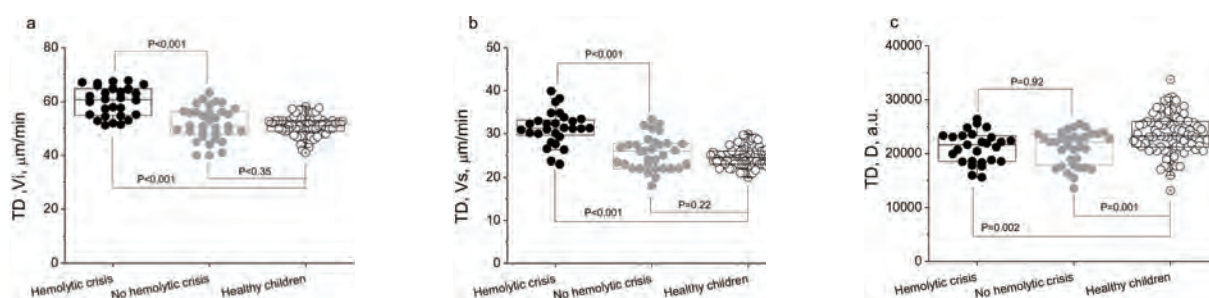


图5. 与健康儿童组相比, HS儿童在溶血危机期间处于稳定状态的TD参数(a-初始凝块生长速度 V_i , b-静止凝块生长速度 V_s , c-凝块密度D)。

另一种全过程凝血测试, 血栓动力学 (TD), 允许评估凝块生长的空间动力学。TD 血凝块生长速度参数 (凝块生长的初始速度 V_i 和凝块生长的静止速度 V_s) 表明处于溶血危险状态的HS患者存在高凝状态, 这与文献中溶血危险增加血栓形成风险的结论一致^[6,8]。此外, 与没有溶血危险的患者组相比, 在危险期间, TD的 V_i 和 V_s 参数显示出活化凝血的统计学显著趋势 (图5)。与健康儿童组相比, HS患者的凝块密度D降低 ($p < 0.05$)。

有趣的是, 与健康儿童组相比, HS患者中纤维蛋白原的浓度降低 ($p < 0.05$)。纤维蛋白原的浓度与溶血中病理性凝血过程中这种蛋白质的消耗更相关^[26]。另外, 在一些HS患者中, D-二聚体水平和纤维蛋白降解标志物增加, 证实了溶血过程中病理性凝结的存在 (图6)。

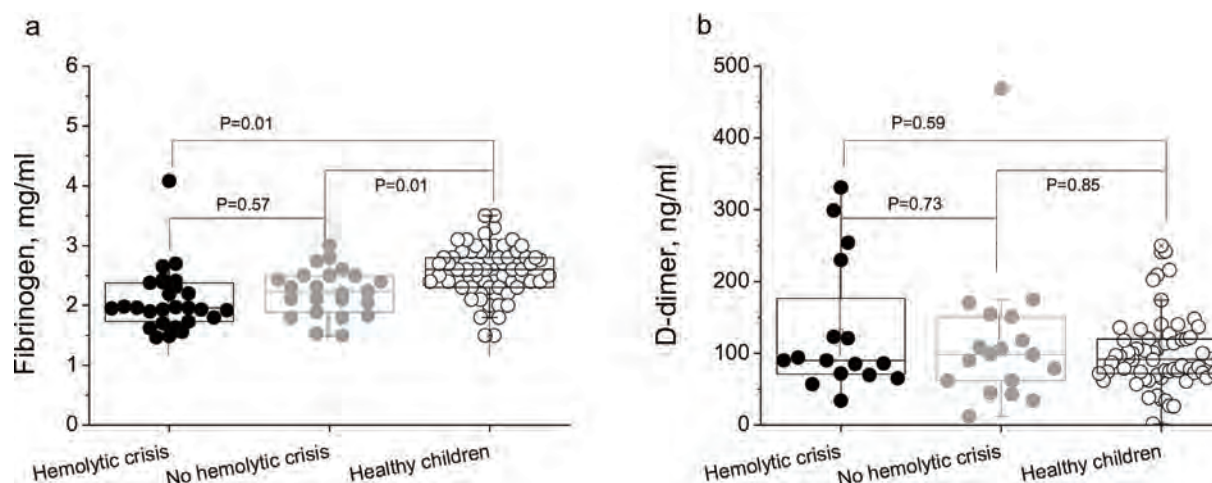


图 6. 与健康儿童组相比，HS 患儿在溶血危象期间和处于稳定状态的纤维蛋白原 (a) 和 D- 二聚体 (b) 浓度。

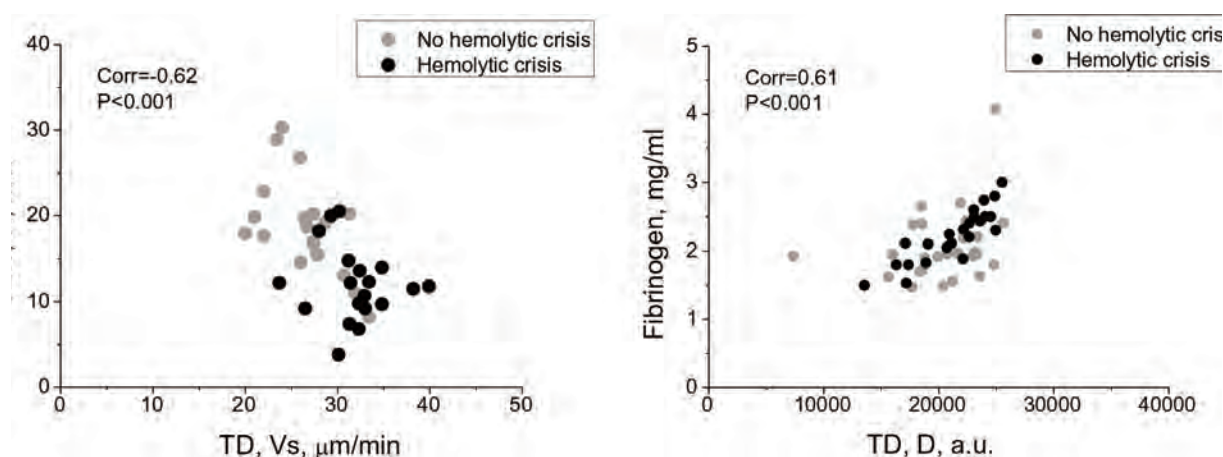


图 7. 相关图 (针对 HS 患者)。反应时间 R (TEG) 与静止凝块生长速度 Vs (TD) – a 之间的相关性; 凝块密度 D (TD) 和纤维蛋白原浓度的相关性 – b。

血红蛋白、LDH、胆红素、网织红细胞水平和全过程凝血测试之间的相关性无统计学意义 ($p > 0.05$, 数据未提供)。众所周知, 溶血的实验室参数并不总是与患者的状况直接相关。然而, 比较有和没有溶血危象的 HS 患者组, 全过程凝血测试表明危象时出现高凝状态。此外, 生化血液参数表明危象期间的 HS 患者的溶血增加。在反应时间 R 之间观察到相关性, 与血浆凝血和静止凝块生长速度 Vs 更相关 (图 7a)。这一结果证实了全过程凝血测试对 HS 患者凝血激活有足够的敏感性。

此外, 在 HS 患者中, TD 的凝块密度与纤维蛋白原浓度之间存在相关性 (图 7b)。TD 的凝块密度 D 取决于纤维蛋白原的浓度, 如先前在体外数据中所述^[27]。

4. 讨论

众所周知, 遗传性溶血性贫血患者有可能导致血栓并发症

的高凝倾向。青少年时期血栓形成的风险增加。根据已发表的数据, 在患有 HS 的儿童中, 主要在手术后观察到血栓形成, 此类并发症的风险约为 5%^[10,12,13,17,20]。据描述, 血液并发症不仅可能发生在脾切除术后, 还可能发生在其他外科手术后, 例如正畸手术^[28]。此外, 溶血危象期间血栓形成的风险增加。红细胞膜的紊乱导致失去柔韧性, 同时引起微循环障碍。红细胞破坏增加, 从而导致血流中出现高浓度的促凝微粒^[14,29]。这可能是激活血液凝固系统的可能机制之一。然而, HS 患者自发性血栓形成的总体风险仍然很低。然而, 在某些情况下, 高凝状态会导致严重的血栓并发症。

筛查凝血时间 (APTT、TT 和 PR) 对 HS 儿童的血栓形成倾向不敏感。然而, 在溶血危象期间, 一些 HS 患者的纤维蛋白原浓度降低, D- 二聚体水平升高。这可能是由于在急性溶血期间消耗纤维蛋白原形成病理性纤维蛋白凝块, 随后溶解导

致 D-二聚体水平升高。该假设与 TEG 和 TD 指示的高凝状态一致。TEG 对血小板计数和纤维蛋白原水平敏感，TD 对纤维蛋白原水平敏感。血小板计数正常（表 1），尽管纤维蛋白原浓度降低（图 6a），TEG 和 TD 表明凝血增加。全过程凝血试验表明急性溶血患者的促凝活性很高。TEG 和 TD 表明 HS 患者的凝血系统状态发生了变化，特别是在溶血危象期间的 HS 患者组中。这一结果与现有的关于 TEG 在溶血性贫血患者中发现的高凝状态的文献非常吻合^[30]。

溶血性贫血患者血栓并发症的风险增加。有必要监测 HS 患者的凝血系统以预测血栓形成倾向，尤其是手术前后。这项研究的结果表明，全过程凝血试验 TEG 和 TD 可能是监测 HS 患者状况的有用工具。

利益披露

FIA 是 HemaCore LLC 的前雇员和创始人，该公司拥有多项与空间凝块生长的诊断用途相关的专利和专利申请，并开发了一种商品名为 Thrombodynamics® 的检测方法。

致谢

这项工作得到了 RSCF 赠款 16-14-00224（图 4、5 和 7）和 RFBR 赠款 15-29-01228 以及俄罗斯科学院主席团在“生理适应技术的基础”领域主持的基础研究计划。



Full Length Article

The hemostasis system in children with hereditary spherocytosis

E.A. Seregina^{a,b,*}, A.V. Poletaev^a, E.V. Bondar^a, T.A. Vuimo^a, F.I. Ataullakhanov^{a,b,c,d},
N.S. Smetanina^{a,e}

^a Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Moscow, Russia

^b Center for Theoretical Problems of Physicochemical Pharmacology RAS, Moscow, Russia

^c Department of Physics, Moscow State University, Moscow, Russia

^d The Faculty of Biological and Medical Physics, Moscow Institute of Physics and Technology, Dolgoprudny, Russia

^e Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia



ARTICLE INFO

Keywords:

Hemostasis in hemolytic anemia
Hemostasis during hemolytic crisis in children
Global hemostatic assays
Thrombodynamics
Thromboelastography
Hypercoagulability
Clotting times
Hemostatic function
Blood coagulation

ABSTRACT

Introduction: Patients with hereditary spherocytosis (HS) are characterized by having an increased risk for thrombosis. An early manifestation of thrombotic complications can occur even in childhood, especially after surgery. Hypercoagulability can be associated with hemolytic crises.

Aim: The aim of this study was to investigate the hemostatic state in children with HS using global hemostasis assays.

Methods: The hemostatic status of 62 children (38 boys and 24 girls; age range: 0.5 to 17 years) with HS during and without hemolytic crisis was assessed using clotting times (APTT, TT, and PR), fibrinogen and D-dimer levels, and global hemostasis, thromboelastography (TEG) and thrombodynamics (TD) assays. One hundred and two healthy children undergoing annual medical examination were enrolled as a control group.

Results: TEG and TD parameters were increased in the children with HS compared to the control group (60 ± 5 mm vs. 53 ± 4 mm, $p < 0.05$ for TEG maximum amplitude; 28 ± 3 μ m/min vs. 24 ± 2 μ m/min, $p < 0.05$ for TD clot growth rate), while APTT, TT and PR were not significantly different between the two groups. Patients with HS were divided into 2 groups: those during hemolytic crisis (28 patients) and those without hemolytic crisis (34 patients). TEG and TD parameters were increased in those during hemolytic crisis compared to the steady state HS group (62 ± 5 mm vs. 57 ± 4 mm, $p < 0.05$ for TEG maximum amplitude; 31 ± 4 μ m/min vs. 26 ± 3 μ m/min, $p < 0.05$ for TD clot growth rate). The D-dimer levels were increased in 4 HS patients, for whom the activation of blood clotting was noted. Fibrinogen levels were decreased in patients with HS compared to the control group (2.1 ± 0.4 mg/ml vs. 2.6 ± 0.4 mg/ml, $p < 0.05$). Other tests were within the reference ranges for both groups.

Conclusions: The global hemostasis tests TEG and TD revealed hypercoagulability in patients with HS. More dramatic changes were observed in patients experiencing a hemolytic crisis.

1. Introduction

Hereditary spherocytosis (HS) is a congenital disorder associated with increased destruction (hemolysis) of erythrocytes due to a defect in the cell membrane, and it has an incidence of approximately 2–3 per 10,000 [1–5]. Extravascular hemolysis is more common for HS, as the degradation of erythrocytes occurs mainly in the spleen. This disorder is caused by dysfunction of erythrocyte membrane proteins that leads to strength and flexibility disturbance. Due to structural or functional deficiency of spectrin, the erythrocytes become sphere-shaped and are eliminated from the bloodstream by macrophages from the spleen [1–6].

Patients with HS (hereditary spherocytic hemolytic anemia) may have hemolytic crises [1–4,7], which are characterized by the appearance of acute symptoms, fever, abdominal pain, jaundice, weakness, decreased hemoglobin concentration, and increased concentration of unconjugated or indirect bilirubin fraction. In adults, hemolytic crisis is associated with thrombotic complications [2,5,8–10].

Clinically, HS shows heterogeneity, ranging from an asymptomatic condition to fulminant hemolytic anemia with red blood cell transfusion requirements. Hemolysis can be either chronically compensated or subcompensated without crises. Sometimes, in severe cases of HS in children, hemolytic crisis occurs from the first months of life [1–6].

*Corresponding author at: Laboratory of Haemostasis, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, 117198 Samory Mashela str., 1, Moscow, Russia.

E-mail address: elsereg@inbox.ru (E.A. Seregina).

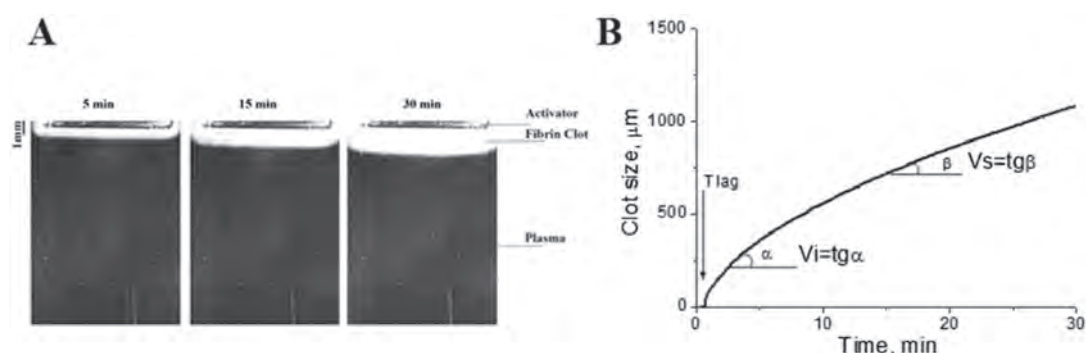


Fig. 1. Thrombodynamics method. Photos of fibrin clot growth (A) and plot of the clot size versus time (B), representing the thrombodynamics parameters.

Table 1
Hematological data of the studied patients.

	During hemolytic crisis			Without hemolytic crisis			Healthy children		
	Mean	SD	Min-Max	Mean	SD	Min-Max	Mean	SD	Min-Max
Hb, g/l	100	18	58–131	111	20	69–153	130	17	111–140
Ferritin, μg/l	216	225	39–929	271	452	10–1561	28	19	10–60
Reticulocyte, %	7.6	6.8	1.23–31.7	4.6	3.5	0.34–12.26	0.8	0.4	0.3–1.2
Total bilirubin, μM/l	68	67	7–279	33	27	5–120	8	4	3–17
PLT, 10 ⁹ cells/l	341	98	169–500	286	86	153–482	275	68	185–370
Fibrinogen, g/l	2.1	0.5	1.47–4.08	2.2	0.4	1.5–3	2.6	0.4	1.8–4.3
ALT level	17	11	7–60	15	7	7–47	14	4	8–22
AST level	35	16	17–83	29	13	17–70	25	5	14–32
TEG, R, min	12	4	4–21	19	5	7–30	19	5	13–32
TEG, k, min	4	2	1–9	6	2	2–9	6	2	4–14
TEG, α, grad	50	13	25–73	37	7	24–65	34	7	20–44
TEG, MA, mm	62	5	53–66	57	5	46–63	53	4	42–60
TD, Vi, μm/min	60	5	52–68	52	6	40–62	50	3	41–56
TD, Vs, μm/min	31	4	23–40	26	3	20–32	24	2	21–29

Hypercoagulation in HS is associated with several causes, including plasma coagulation disturbances [11–13], the presence of procoagulant microparticles released during erythrocyte lysis [10,14,15], platelet activation [8,10,16], endothelial dysfunction and peripheral circulatory disorders [11,12,17]. All of these can lead to various disorders, including pulmonary insufficiency, thrombosis, and cardiac disturbances [8–13].

The risk for thrombosis in children with hemolytic anemia is nearly 5% [12,16,17]. This is several times higher than the risk for thrombosis in children of the general population (0.0007%) [18].

The risk of thromboembolic complications appears to be higher following splenectomy in general [19,20]. Thrombosis in children are rare enough, however, the risk for thrombosis in children with HS is mostly associated with surgery, particularly with splenectomy [12,13,17,20,21]. A retrospective study of 246 children with HS showed that 94% of children who had elevated platelet levels and decreased cholesterol levels before and after splenectomy suffered thrombotic complications after surgery [16]. Analysis of the hematological state of 231 children with hemolytic anemia (111 of them with HS) before and after splenectomy showed that most of these patients had thrombocytosis, which requires increased attention and can be associated with thrombotic complications. However, thrombosis occurred in only 1 child diagnosed with sickle cell anemia who had one of the highest platelets levels. Such a low percentage of thrombosis is associated with the fact that thrombotic complications are extremely rare in the age group of children with HS (5–6 years), and they are rather more typical for a teenage group [21]. Gelas et al. reported portal vein thrombosis in a 17-year-old teenager after splenectomy. Eleven children with HS after surgery were included in this study [17].

The risk for ischemic stroke and thrombosis in hemolytic anemia, both after surgery and during hemolytic crisis, starts to increase in the teenage years (after 11 years) and gradually becomes nearly equal to that for adult patients [17,18].

Some patients with HS develop trophic ulcers on the lower limbs, which disappear only after spleen removal is performed. One mechanism for the pathogenesis of trophic ulcers involves microcirculatory disorders, diminished local fibrinolytic activity and microthrombosis [1–3].

The aim of present study was to assess the state of the hemostatic system in children with HS. Conventional clotting times are not useful for diagnosing the state of the coagulation system in patients with HS, with the exception of the fibrinogen concentration [11]. None of the clotting tests, such as APTT or TT, have sufficient sensitivity to characterize the mechanisms of hypercoagulation in hemolytic anemia. Global hemostatic assays, such as thromboelastography (TEG) and thrombodynamics (TD), are known to be highly sensitive to hypercoagulable changes and have already been shown to be sensitive to coagulation activation in adult patients with hemolytic anemia [22,23].

2. Materials and methods

2.1. Patients

Sixty-two patients with HS (38 boys and 24 girls, age range: 0.5 to 17 years, median age: 5.5 years) were enrolled in this study. All patients were analyzed before undergoing splenectomy. The ultrasound investigation and of the abdomen showed the enlarged spleen in all patients. All patients were suffered from hereditary hemolytic anemia

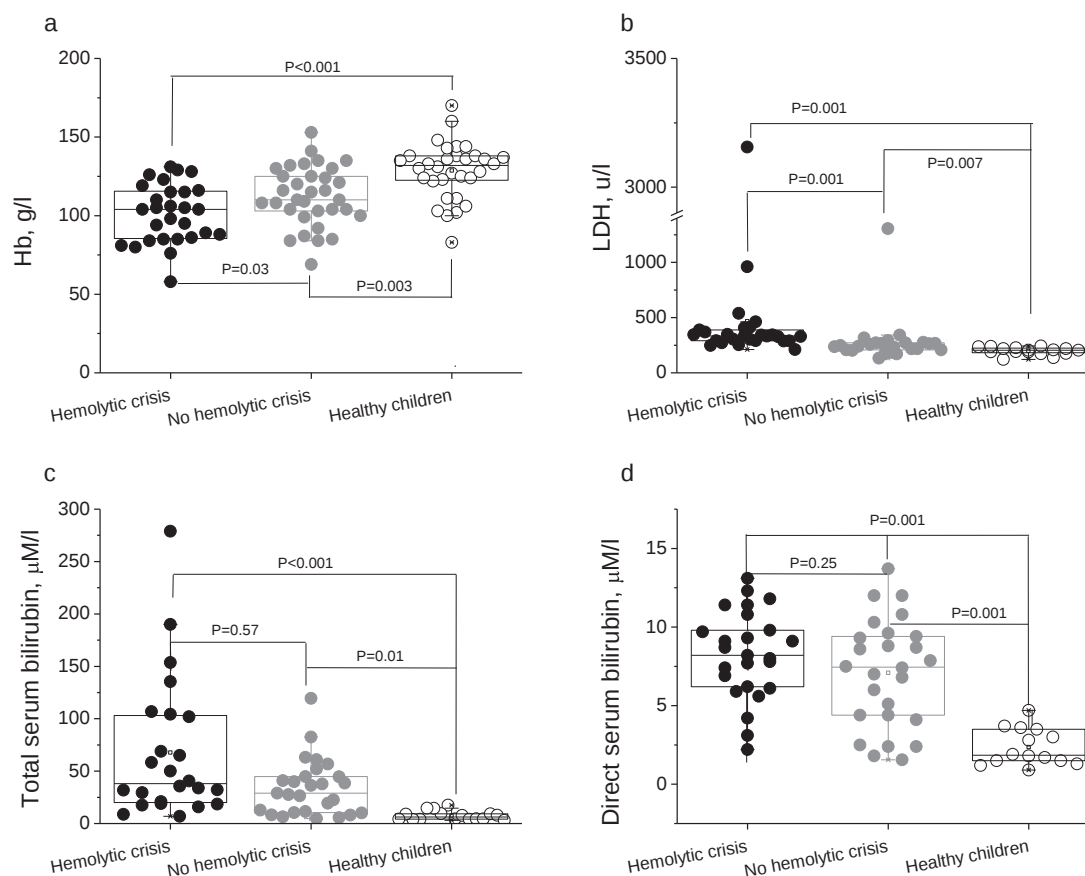


Fig. 2. The laboratory results in children with HS during hemolytic crisis and in a stable state in comparison to the healthy children group (a – hemoglobin level, b – LDH activity, c – total bilirubin level, d– direct bilirubin level).

since birth and had transfusion-dependent hemolysis. The last transfusion was at least 1.5 months ago in all patients. No patients had attack of thrombotic event previously. The diagnosis of HS in all patients was established in accordance with international clinical guidelines [24]. Patients with hemolytic anemia were divided into 2 groups: those during hemolytic crisis (28 patients, 18 boys and 10 girls, age 0.5 to 17 years) and those without hemolytic crisis (34 patients, 20 boys and 14 girls, age 1 to 17 years).

One hundred and two healthy children undergoing annual clinical examination were enrolled in the study as a control group (62 boys and 40 girls, age range: 1 to 17 years, median age: 8 years).

All patients and children from the control group were admitted to Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology. The clinical protocol was approved by the Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology ethics committee.

2.2. Reagents

SynthASil, RecombiPlasTin 2G, QFA-Fibrinogen, Thrombin Time, and D-dimer HS kits were obtained from HemosIL, Instrumentation Laboratory, Massachusetts, USA, and Thrombodynamics kits were obtained from HemaCore LLC, Russia.

2.3. Blood collection and plasma preparation

Blood samples were drawn into 3-ml vacuum tubes (Monovette,

Sarstedt, Germany) with 0.106 M sodium citrate buffer. The blood samples were processed by centrifugation at $1500 \times g$ for 15 min to obtain platelet-poor plasma (ppp), and part of the plasma was subsequently subjected to centrifugation at $10,000 \times g$ for 5 min to obtain platelet-free plasma (pfp).

2.4. Clotting time tests, Fibrinogen and D-dimer assays

The following tests were performed using frozen ppp samples. All tests were performed using an ACL TOP-700 (Instrumentation Laboratory, Massachusetts, USA) automated analyzer according to the respective manufacturer's instructions.

2.5. Thromboelastography

Citrated native TEG was performed using a TEG 5000 hemostasis analyzer system and disposable cups (Haemonetics Corporation, MA, USA). The assays were performed 10 to 30 min after blood collection using citrated blood samples ($340 \mu\text{l}$) that had been recalcified with $20 \mu\text{l}$ of 0.2 M CaCl_2 .

2.6. Thrombodynamics

The TD assay was performed using a TromboImager device and thrombodynamics kit (HemaCore LLC, Moscow, Russia), as described earlier [22,23,25]. Briefly, this method was based on registering serial photos of fibrin clot growth in a thin layer of plasma (Fig. 1A). Plasma

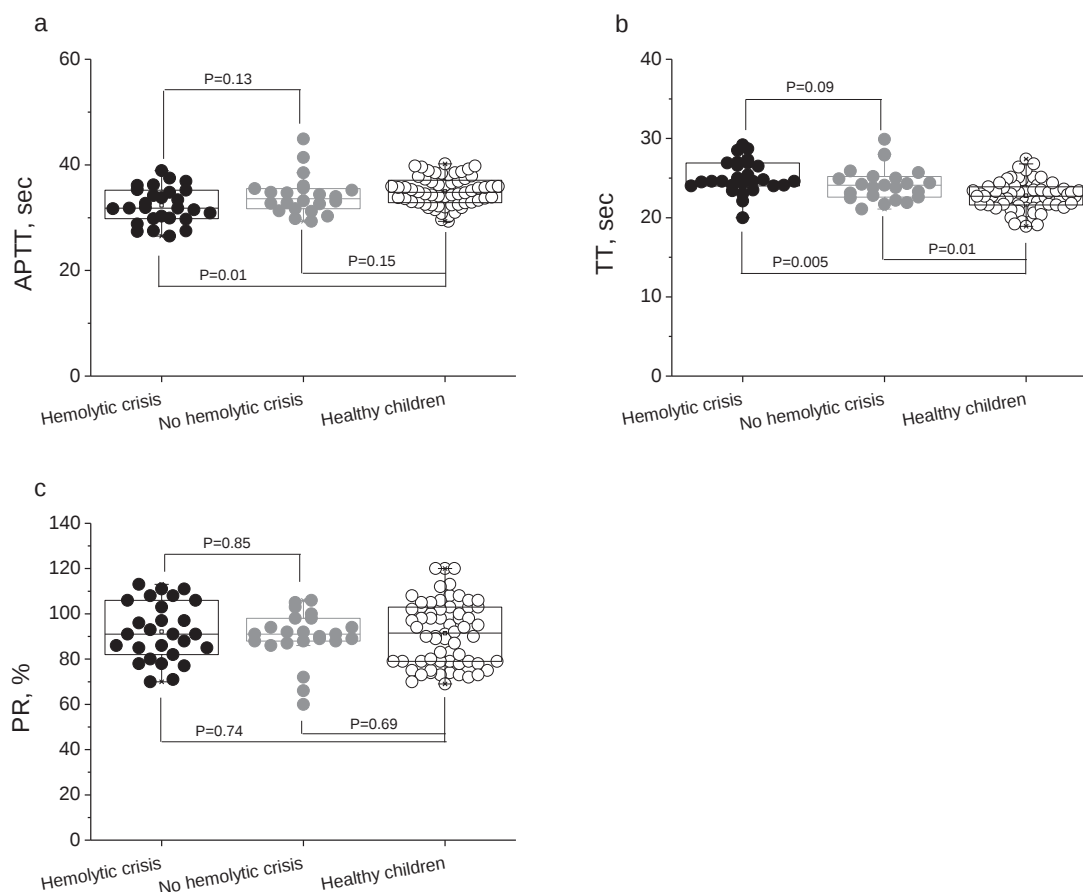


Fig. 3. Standard clotting times in children with HS during hemolytic crisis and in a stable state in comparison to the healthy children group (a – APTT, b – TT, c – PR).

clotting was activated by a surface with immobilized tissue factor. Based on the photos, a plot of clot growth versus time was obtained (Fig. 1B). The following TD parameters were calculated: lag time (Tlag- the delay between the test start and onset of clot formation); the initial velocity of clot growth (Vi- calculated as the mean clot growth velocity over Tlag + 2 min to Tlag + 6); the stationary velocity of clot growth (Vst- calculated as the mean clot growth velocity over the Tlag + 15 min to Tlag + 25 min interval); the density of the clot (D- the light scattering intensity of the clot).

2.7. Statistical analysis

Statistical analyses of differences between the datasets were performed using the Mann-Whitney *U* test for statistical significance, with $p < 0.05$ indicating significance. The Pearson correlation test was used for correlation calculations, with statistical significance set to $p < 0.05$. For all calculations, the OriginPro 8.0 program (OriginLab Corporation, MA, USA) was used.

3. Results

On admission, the HS patient's condition was assessed in accordance with the clinical symptoms and results of the laboratory tests. The laboratory data are shown in Table 1.

Active hemolysis was suggested by results of the laboratory analyses that revealed a significantly ($p < 0.05$) decreased hemoglobin level and increased levels of bilirubin and LDH activity for patients with HS in comparison to a group of healthy children (Fig. 2). The changes in blood parameters in the group with hemolytic crisis were more

dramatic than those in the group with the stable state.

Standard clotting tests (activated partial thromboplastin time [APTT], thrombin time [TT] and prothrombin rate [PR]) were not significantly different for both groups of the HS patients and in comparison with the control group (Fig. 3). Patients with hemolytic crisis had a shorter APTT and longer TT in comparison with the control group ($p < 0.05$). TT directly depends on the fibrinogen level which has been reduced in patients with HS compared to normal group (Fig. 6a); however, the parameters were within the normal ranges. Only several APTTs of the HS patients were slightly above the normal range. The values of PR did not significantly differ among all three groups.

A global hemostasis test, thromboelastography (TEG), allows testing of both clotting pathways, plasma and platelets, to evaluate the state of the hemostasis system. TEG has shown a tendency towards activated blood coagulation in all patients with HS. All parameters of thromboelastography, R, k, angle α and MA, were shifted to the region of hypercoagulation in HS patients in comparison with the control group (Fig. 4). A statistically significant difference was observed between the groups of patients and in comparison to the healthy children. The changes in the TEG parameters in the group with hemolytic crisis were more dramatic than those in the group with a stable state.

Another global hemostasis test, thrombodynamics (TD), allows the evaluation of the spatial dynamics of clot growth. TD also indicated the presence of hypercoagulation with the parameters of clot growth rates (initial clot growth rate, Vi, and stationary clot growth rate, Vs) in patients with HS in a state of hemolytic crisis, which is correlated with data in the literature regarding the increased risk for thrombosis precisely in the moment of crisis [6,8]. Furthermore, the Vi and Vs TD

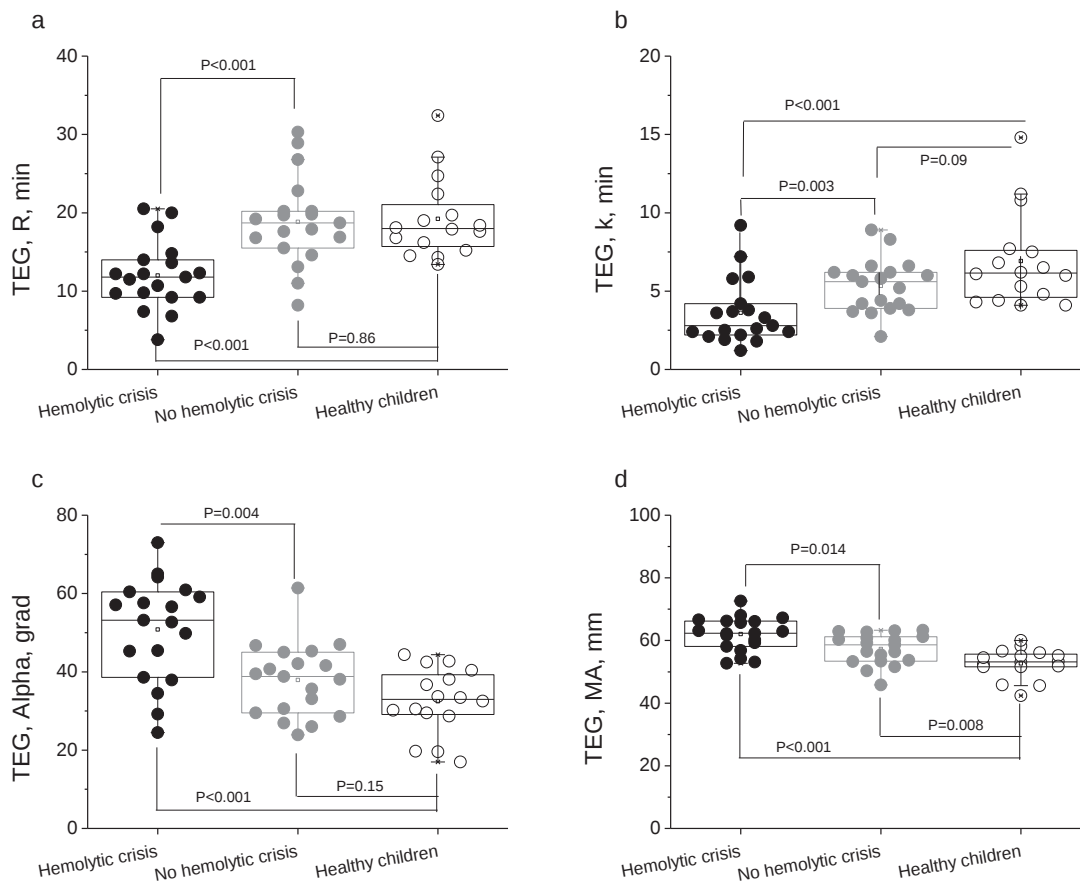


Fig. 4. TEG parameters in children with HS during hemolytic crisis and in a stable state in comparison to the healthy children group (a – reaction time R, b – kinetics k, c – angle α , d – maximum amplitude MA). *TEG was not performed for all patients or children from control group.

parameters show a statistically significant tendency for activated clotting in the group of patients during crisis compared with the group of patients without hemolytic crisis (Fig. 5). The clot density, D, was decreased in HS patients compared to the healthy children group ($p < 0.05$).

Interestingly, the concentration of fibrinogen was decreased in HS patients compared to the healthy children group ($p < 0.05$). The concentration of fibrinogen is more often associated with the consumption of this protein in the processes of pathological coagulation during hemolysis [26]. Additionally, in some patients with HS, there was an increase in D-dimer level and fibrin degradation markers, which also confirms the presence of pathological coagulation during hemolysis (Fig. 6).

The correlations between the hemoglobin, LDH, bilirubin, reticulocytes level and global hemostatic tests were statistically non-significant ($p > 0.05$, data not presented). It is known that laboratory parameters of hemolysis do not always directly correlate with the condition of the patient. However, comparing the HS patient groups with and without hemolytic crisis, global hemostasis assays indicated hypercoagulation on crisis. Furthermore, biochemical blood parameters indicated increased hemolysis in HS patients in crisis. There was a correlation observed between the reaction time, R, which is more associated with plasma clotting and the stationary clot growth rate, Vs (Fig. 7a). This result confirmed the adequate sensitivity of global hemostasis assays for the activation of coagulation in patients with HS.

Additionally, there was a correlation observed between clot density in TD and fibrinogen concentration (Fig. 7b) in patients with HS. The

clot density, D, in TD is dependent on the concentration of fibrinogen, as described previously [27] in in vitro data.

4. Discussion

It is known that patients with hereditary hemolytic anemia have a tendency towards having hypercoagulation that can lead to thrombotic complications. The risk for thrombosis is increased in teenagers. In children with HS, according to the published data, thrombosis observed mainly after surgery and the risk for such complications is approximately 5% [10,12,13,17,20]. It is described that hematological complications can occur not only after splenectomy but also after other surgical interventions, for example, orthodontic operations [28]. Additionally, the risk for thrombosis increases during hemolytic crisis. Disorders of the erythrocyte membrane lead to a loss of flexibility properties and, at the same time, to microcirculatory disturbance. They also lead to increased destruction of erythrocytes and to the appearance of large concentrations of procoagulant microparticles in the bloodstream [14,29]. This can be one of the possible mechanisms of activation of the blood clotting system. However, the overall risk for spontaneous thrombosis in HS patients still remains low. However, in some cases, hypercoagulation can cause severe thrombotic complications.

Screening clotting times (APTT, TT, and PR) were not sensitive to prothrombotic tendencies in children with HS. However, there was the decrease in the concentration of fibrinogen and an increase in D-dimer levels in some HS patients during hemolytic crisis. This may be due to the consumption of fibrinogen for pathological fibrin clot formation

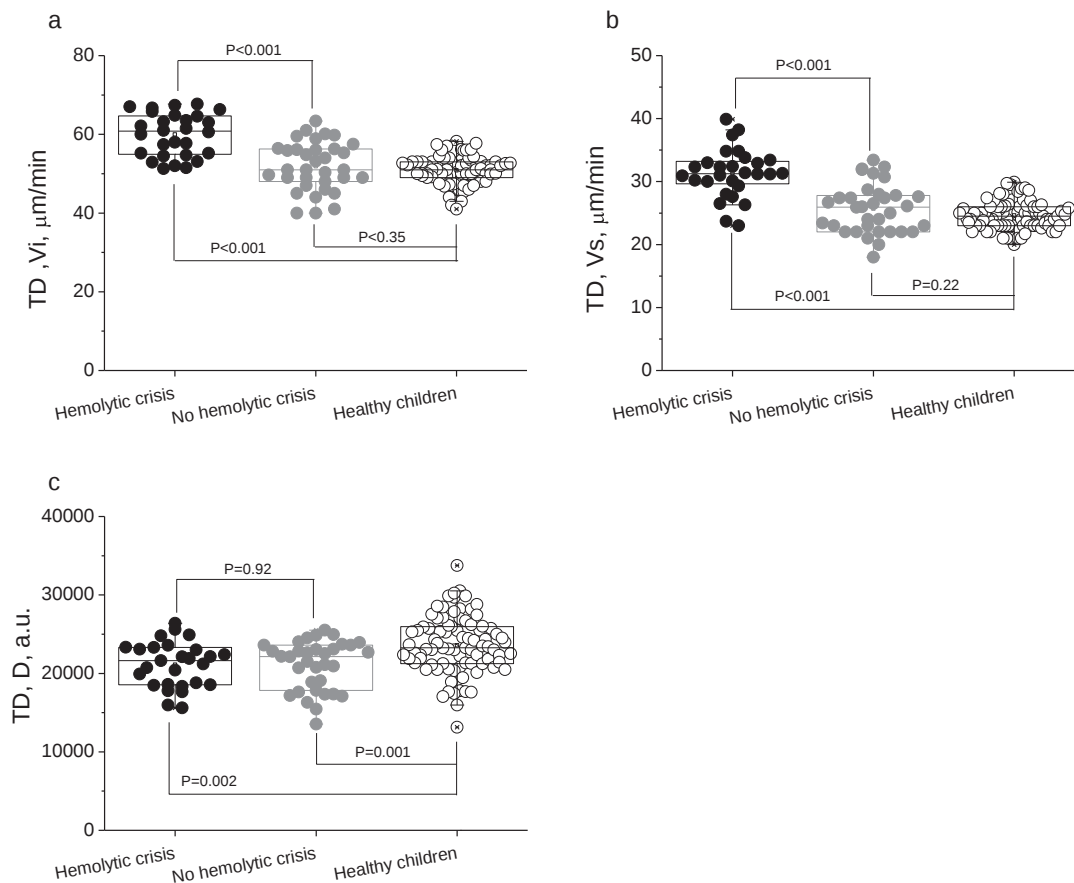


Fig. 5. TD parameters in children with HS during hemolytic crisis and in a stable state in comparison to the healthy children group (a – the initial clot growth rate V_i , b – the stationary clot growth rate V_s , c – clot density D).

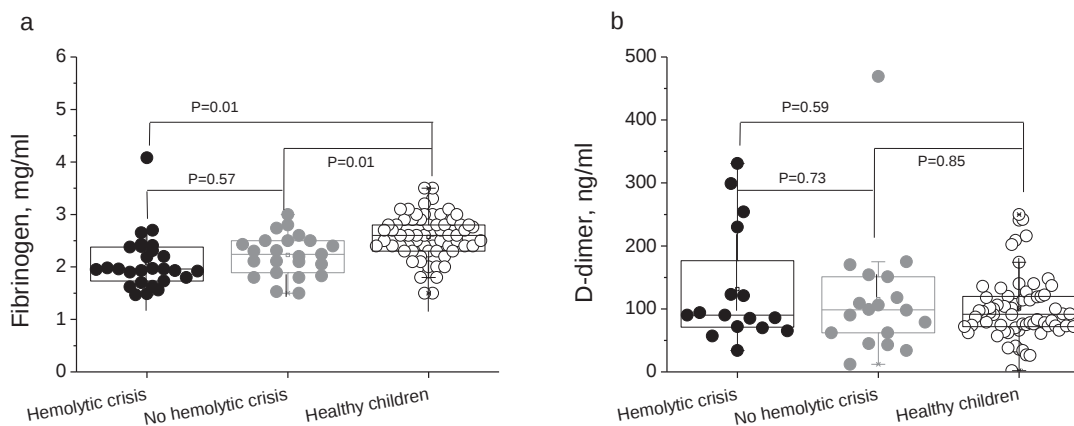


Fig. 6. The concentrations of fibrinogen (a) and D-dimer (b) in children with HS during hemolytic crisis and in a stable state in comparison to the healthy children group.

during acute hemolysis with subsequent lysis that leads to an increase in the D-dimer level. This hypothesis is consistent with the hypercoagulation indicated by TEG and TD. TEG is sensitive to platelet count and to fibrinogen level, TD is sensitive to fibrinogen level. The platelet count was normal (Table 1), and despite the reduced concentration of fibrinogen (Fig. 6a) TEG and TD indicated the increased clotting. Global hemostasis assays indicate high procoagulant activity in patients with acute hemolysis. TEG and TD indicated changes in the state of the blood clotting system in patients with HS, especially in the group of HS

patients during hemolytic crisis. This result agrees well with the existing literature on hypercoagulability revealed with TEG in patients with hemolytic anemia [30].

Patients with hemolytic anemia have an increased risk for thrombotic complications. It is necessary to monitor the hemostasis system in HS patients to predict prothrombotic tendencies, especially before and after surgery. The results of this study demonstrate that the global hemostasis assays TEG and TD may be useful tools for monitoring the condition of patients with HS.

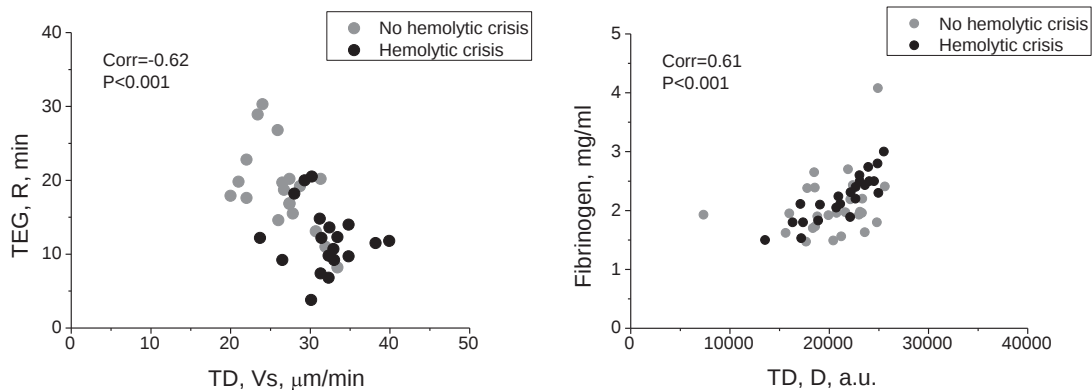


Fig. 7. Correlation plots (for patients with HS). Correlation between the reaction time, R (TEG), and the stationary clot growth rate, Vs (TD) – a; correlation with clot density D (TD) and fibrinogen concentration – b.

Disclosure of interest

FIA is former employee and founder of HemaCore LLC, which holds several patents and patent applications related to the diagnostic use of spatial clot growth and developed an assay under the trade name Thrombodynamics®.

Acknowledgments

This work was supported by RSCF grant 16-14-00224 (Fig. 4, 5 and 7) and RFBR grant 15-29-01228 and by the Presidium Basic Research Programs of the Russian Academy of Sciences in the areas of ‘The fundamental foundations of the technology of physiological adaptations’.

References

- [1] P. Gallagher, S. Lux, Disorders of the erythrocyte membrane, in: D. Nathan, S. Orkin (Eds.), *Nathan and Orkin's Hematology of Infancy and Childhood*, Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2003, pp. 560–684.
- [2] P.G. Gallagher, P. Jarolim, Red cell membrane disorders, in: R. Hoffman, E.J. Benz, Jr., S.J. Shattil, et al. (Eds.), *Hematology: Basis Principles and Practice*, 4th edn, WB Saunders, Philadelphia, 2005, pp. 669–691.
- [3] S. Perrotta, P.G. Gallagher, N. Mohandas, Hereditary spherocytosis, *Lancet* 372 (9647) (2008) 1411–1426, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)61588-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)61588-3).
- [4] W. Barcellini, P. Bianchi, E. Al, Hereditary red cell membrane defects: diagnostic and clinical aspects, *Blood Transfus.* (2011) 274–277, <https://doi.org/10.2450/2011.0086-10>.
- [5] L. Da Costa, J. Galimand, O. Fenneteau, N. Mohandas, Hereditary spherocytosis, elliptocytosis, and other red cell membrane disorders, *Blood Rev.* 27 (4) (2013) 167–178, <https://doi.org/10.1016/j.blre.2013.04.003>.
- [6] S. Trompeter, M.-J. King, Hereditary spherocytosis, *Paediatr. Child Health* 25 (8) (2015) 381–386, <https://doi.org/10.1016/j.paed.2015.04.003>.
- [7] Ç. Konca, M. Söker, M.A. Taş, R. Yıldırım, Hereditary spherocytosis: evaluation of 68 children, *Indian J. Hematol. Blood Transfus.* 31 (1) (2015) 127–132, <https://doi.org/10.1007/s12288-014-0379-z>.
- [8] J.E. Barker, N.J. Wandersee, Thrombosis in heritable hemolytic disorders, *Curr. Opin. Hematol.* 6 (2) (1999) 71–75.
- [9] N. Ezov, T. Levin-Harrus, M. Mittelman, M. Redlich, S. Shabat, S.M. Ward, et al., A chemically induced rat model of hemolysis with disseminated thrombosis, *Cardiovasc. Toxicol.* 2 (3) (2002) 181–194.
- [10] K.I. Ataga, Hypercoagulability and thrombotic complications in hemolytic anemias, *Haematologica* 94 (11) (2009) 1481–1484, <https://doi.org/10.1111/jth.13416>.
- [11] S.E. Crary, S. Troendle, N. Ahmad, G.R. Buchanan, Traditional laboratory measures of cardiovascular risk in hereditary spherocytosis, *Pediatr. Blood Cancer* 55 (4) (2010) 684–689, <https://doi.org/10.1002/pbc.22640>.
- [12] A. Das, D. Bansal, J. Ahluwalia, R. Das, M.K. Rohit, S.V. Attri, et al., Risk factors for thromboembolism and pulmonary artery hypertension following splenectomy in children with hereditary spherocytosis: post-splenectomy thrombotic risk in HS, *Pediatr. Blood Cancer* 61 (1) (2014) 29–33, <https://doi.org/10.1002/pbc.24766>.
- [13] W. McGrew, G.R. Avant, Hereditary spherocytosis and portal vein thrombosis, *J. Clin. Gastroenterol.* 6 (4) (1984) 381–382.

- [14] G.M. Wagner, D.T. Chiu, M.C. Yee, B.H. Lubin, Red cell vesiculation—a common membrane physiologic event, *J. Lab. Clin. Med.* 108 (4) (1986) 315–324.
- [15] F. Mullier, E. Lainey, O. Fenneteau, L. Da Costa, F. Schillinger, N. Bailly, et al., Additional erythrocytic and reticulocytic parameters helpful for diagnosis of hereditary spherocytosis: results of a multicentre study, *Ann. Hematol.* 90 (7) (2011) 759–768, <https://doi.org/10.1007/s00277-010-1138-3>.
- [16] S.B. Troendle, L. Adix, S.E. Crary, G.R. Buchanan, Laboratory markers of thrombosis risk in children with hereditary spherocytosis, *Pediatr. Blood Cancer* 49 (6) (2007) 781–785, <https://doi.org/10.1002/pbc.21319>.
- [17] T. Gelas, A. Scalabre, F. Hameury, R. Dubois, C. Grosos, P.D. Mouriquand, et al., Portal vein thrombosis after laparoscopic splenectomy during childhood, *J. Thromb. Thrombolysis* 38 (2) (2014) 218–222, <https://doi.org/10.1007/s11239-013-1037-2>.
- [18] R. Schneppenheim, J. Greiner, Thrombosis in infants and children, *Hematology* 2006 (1) (2006) 86–96, <https://doi.org/10.1182/asheducation-2006.1.86>.
- [19] N. deAngelis, S. Abdalla, V. Lizzi, F. Esposito, P. Genova, L. Roy, et al., Incidence and predictors of portal and splenic vein thrombosis after pure laparoscopic splenectomy, *Surgery* 162 (6) (2017) 1219–1230, <https://doi.org/10.1016/j.surg.2017.07.016>.
- [20] D. Canatan, I. Erden, S. Aytac, N. Akar, S. Kemahli, A. Arcasoy, Doppler color flow imaging for the evaluation of postsplenectomy portal vein thrombosis in pediatric hematological diseases, *Pediatr. Hematol. Oncol.* 9 (4) (1992) 397–399.
- [21] F.J. Rescorla, K.W. West, S.A. Engum, J.L. Grosfeld, Laparoscopic splenic procedures in children: experience in 231 children, *Ann. Surg.* 246 (4) (2007) 683–688, <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e318155abb9>.
- [22] E.A. Seregina, Nikulina OF, N.V. Tsvetaeva, M.N. Rodionova, I.V. Gribkova, E.B. Orel, et al., Laboratory tests for coagulation system monitoring in a patient with β -thalassaemia, *Int. J. Hematol.* 99 (5) (2014) 588–596, <https://doi.org/10.1007/s12185-014-1559-1>.
- [23] E.A. Seregina, N.V. Tsvetaeva, Nikulina OF, A.P. Zapariy, A.V. Erasov, I.V. Gribkova, et al., Eculizumab effect on the hemostatic state in patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, *Blood Cells Mol. Dis.* 54 (2) (2015) 144–150, <https://doi.org/10.1016/j.bcmd.2014.11.021>.
- [24] S. Elber, G. Ehninger, W. Gassman, J. Goede, H. Heimpel, H. Schrezenmeier, et al., Hereditary spherocytosis (Spherocytic Anemia). Recommendations from the society for diagnosis and therapy of hematological and oncological diseases, Available from: <https://www.onkopedia-guidelines.info/en/onkopedia/guidelines/hereditary-spherocytosis-spherocytic-anemia/@/view/pdf/index.pdf>.
- [25] E.M. Koltsova, A.N. Balandina, K.I. Grischuk, M.A. Shpilyuk, E.A. Seregina, N.M. Dashkevich, et al., The laboratory control of anticoagulant thromboprophylaxis during the early postpartum period after cesarean delivery, *J. Perinat. Med.* 46 (3) (2018) 251–260, <https://doi.org/10.1515/jpm-2016-0333>.
- [26] E.J. Favaloro, D.M. (Adcock) Funk, G. Lippi, Pre-analytical variables in coagulation testing associated with diagnostic errors in hemostasis, *Lab. Med.* 43 (2) (2012) 1–10, <https://doi.org/10.1309/LM749BQETKYPYPVM>.
- [27] M.V. Ovanesov, N.M. Ananyeva, M.A. Panteleev, F.I. Ataullakhanov, E.L. Saenko, Initiation and propagation of coagulation from tissue factor-bearing cell monolayers to plasma: initiator cells do not regulate spatial growth rate*, *J. Thromb. Haemost.* 3 (2) (2005) 321–331, <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2005.01128.x>.
- [28] J.A. Barbosa, P.R.F. Lopes, E.M.B. Lopes, Orthodontic treatment of a child with hereditary spherocytosis, *J. Clin. Orthod.* 39 (1) (2005) 39–43.
- [29] T. Sugihara, Y. Yawata, Observations on plasma and red cell lipids in hereditary spherocytosis, *Clin. Chim. Acta* 137 (2) (1984) 227–232.
- [30] D.L. Yee, R.M. Edwards, B.U. Mueller, J. Teruya, Thromboelastographic and hemostatic characteristics in pediatric patients with sickle cell disease, *Arch. Pathol. Lab. Med.* 129 (6) (2005) 760–765, [https://doi.org/10.1043/1543-2165\(2005\)129\[760:TAHCIP\]2.0.CO;2](https://doi.org/10.1043/1543-2165(2005)129[760:TAHCIP]2.0.CO;2).

只要你选对了方法，那么时间将会给你想要的答案



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。
本刊所选载及翻译文章, 版权属原作者及
阳普医疗所有, 请勿用于其他用途!

MKDAPC-B70: 202206

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

 **陽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