

ECMO 中的抗凝管理

赵 举, 崔勇丽, 刘 刚

作者单位: 100037 北京, 中国医学科学院阜外医院体外循环中心

作者简介: 赵 举 (1973 -), 男, 医学博士, 主任医师, E-mail: zhaojucpb@163.com

[关键词] 体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO); 体外生命支持 (extracorporeal life support, ECLS); 抗凝剂

doi: 10.3969/j.issn.1002-1949.2021.07.015

体外生命支持 (extracorporeal life support, ECLS) 作为有效的人工器官替代支持治疗, 越来越受到危重患者及临床医生的重视, 尤其体外膜肺氧合 (extracorporeal membrane oxygenation, ECMO) 在心肺功能不全患者中发挥重要的作用。尽管 ECMO 在急危重呼吸和 (或) 循环功能不全的治疗中挽救了许许多多的患者, 但 ECMO 相关并发症也成为临床医务人员必须面对的棘手问题, 其中最常见的并发症是 ECMO 管路内血栓形成或患者体内血栓和 (或) 出血事件^[1]。此类并发症的发生直接与 ECMO 期间抗凝管理相关, 其原因很多且与患者原发疾病、生理基础及对血液人工回路的反应有关。

为满足较长时间的 ECLS, ECMO 系统及动静脉插管和管路采用多种涂层技术来增加生物组织相容性, 但 ECMO 期间血液与非内皮表面的接触将导致血小板激活, 从而继发血栓形成和血液破坏, 因此 ECMO 期间血液抗凝成为预防血栓形成和血液破坏的必要措施, 但抗凝过度又会继发出血并发症的发生^[2]。所以 ECMO 期间对抗凝的管理显得异常重要, 既要防止血栓, 又要避免出血, 促使 ECMO 管理期间要对患者的凝血功能进行全面监测、综合分析、

科学把控, 才能实现良好的抗凝管理。

1 抗凝剂

最常用的抗凝剂是普通肝素 (unfractionated heparin, UFH)。有一些中心在 ECMO 期间转为使用直接凝血酶抑制剂, 不管是否怀疑/诊断肝素诱导的血小板减少症 (HIT)^[3]。我们必须了解 ECMO 期间使用的各种抗凝剂的作用机制、代谢、剂量范围和监测方法 (见表 1)。此外, 对抗凝剂的反应也因患者年龄、病情诊断和代谢状况的不同而各不相同。

1.1 普通肝素 (UFH) 普通肝素仍然是 ECMO 患者最广泛使用的抗凝药物。其主要通过与血浆蛋白抗凝血酶 (AT) 形成复合物来发挥作用。肝素同时抑制 Xa 因子和凝血酶活性, 从而阻止纤维蛋白交联形成血凝块。肝素会增加组织因子蛋白抑制剂 (TFPI) 从内皮中释放, 抑制组织因子-活化 VII 因子复合物 (TF-FVIIa) 途径活化的凝血反应。AT 缺乏会影响普通肝素的量效反应, 在增加肝素用量时, 应监测 AT 的水平。此外, 对于 ECLS 患者, 必须考虑新生儿的凝血系统不完全, 因此其量效反应差异比成人大, 需要个性化定制抗凝策略^[4-5]。除了出血的风险之外, 极少数患者还有发生肝素诱导 HIT 的

表 1 ECMO 中常用抗凝剂

抗凝剂	作用机制	代谢途径和清除机制	半衰期 (min)	剂量范围	监测
普通肝素	抑制抗 Xa 和凝血酶, 增加组织因子蛋白抑制剂	代谢途径: 肝脏 清除机制: 肾脏	30 ~ 60	首剂: 50 ~ 100 U/kg 维持: 10 ~ 60 U/(kg · h)	抗 Xa: 0.3 ~ 0.7 U/mL ACT 和 APTT
比伐卢定	合成的直接凝血酶抑制剂	清除机制: 蛋白水解酶 (80%), 肾脏 (20%)	25 ~ 35	首剂: 0.05 ~ 0.50 mg/kg 维持: 0.03 ~ 0.50 mg/(kg · h)	APTT 50 ~ 60 s
阿加曲班	合成的直接凝血酶抑制剂	肝脏代谢	40 ~ 50	维持: 0.5 ~ 2.0 μg/(kg · min)	APTT 50 ~ 60 s

注: ACT 为活化凝血时间; APTT 为活化部分凝血活酶时间

风险。在成人中, HIT 通常表现为在开始输注肝素后 5~14 d 发生的血小板计数减少到基础值 50% 以下, 静脉和动脉血栓形成。一旦发生 HIT, 出现明显的肝素抵抗或血小板减少, 可以用直接凝血酶抑制剂代替肝素进行抗凝管理。

1.2 直接凝血酶抑制剂 (DTI) 比伐卢定和阿加曲班直接抑制凝血酶而不结合 AT。凝血酶抑制剂从维持剂量的低剂量开始, 逐渐加量至使患者活化部分凝血活酶时间 (APTT) 达到 50~60 s^[6], 但该药物剂量和 APTT 范围来自文献推荐, 而临床经验上更倾向于维持 APTT 60~90 s。

2 抗凝监测指标 (见表 2)

表 2 体外生命支持组织抗凝指标监测计划

监测指标	时间
ACT	Q 1 h ~ Q 2 h
APTT	Q 6 h ~ Q 12 h
抗 Xa	Q 6 h
血小板计数	Q 6 h ~ Q 12 h
国际标准化比值 (INR)	Q 6 h ~ Q 12 h
纤维蛋白原水平	Q 12 h ~ Q 24 h
血细胞计数	Q 6 h ~ Q 12 h
抗凝血酶水平	1 次/d (按需查)
血栓弹力图	1 次/d (按需查; 出血和血栓事件)

注: ACT 为活化凝血时间; APTT 为活化部分凝血活酶时间

2.1 活化凝血时间 (ACT) ACT 是一种快速、简单易行的床旁测试方法, 仅需要一滴血样便可以测定全血的凝固时间, 几乎所有 ECLS 中心都用于指导普通肝素的使用剂量。其局限性在于不够精确, 也无法有效区分凝血功能受损的具体原因。ACT 目标值范围根据监测设备不同而有差异, 并需要根据患者出血情况、ECMO 回路凝血状况及抗 Xa 水平进行动态调整^[7-8]。ACT 仍然是最简便的全血床旁凝血监测方法, 除了受肝素影响外, 还需要将所有影响凝血的因素都考虑进去, 但它使用接触激活而不是组织因子激活。建议与肝素监测试验联合使用 (如 APTT 或抗 Xa 试验)。这些测试之间没有相关性, 但这种组合有助于在临床上将肝素抗凝效应与患者的生理凝血状况、疾病本身和体外循环回路对凝血造成的影响区分开来。

2.2 APTT APTT 因其简便、易行, 通常用于滴定普通肝素剂量, 也是直接凝血酶抑制剂滴定的首选监测参数。其他专门监测水蛭素类似物和精氨酸衍生物抗凝效应的方法很少见, 因为常常需要将血液标本送离床旁检测。APTT 测定的是在血标本中添

加钙到形成血凝块之间的时间。然而, APTT 的基线在儿科患者中会延长 (凝血系统尚在发育中), 而急性期反应物会造成 APTT 缩短的假象^[8]。这限制了其在重症患者抗凝滴定中的应用。因此, 在儿童和 ECMO 患者中 APTT 值和抗 Xa 值相关性较差^[9]。

2.3 抗 Xa 因子效价试验 抗 Xa 因子效价试验测定普通肝素抗凝活性, 但依赖于 AT 水平。这是最可靠的肝素监测方法, 但在溶血 (血浆游离血红蛋白升高) 和高胆红素血症的情况下可能会出现效价下降的假象。由于某些检测方法添加了外源性 AT 或硫酸葡聚糖, 可能会过度高估肝素的抗凝效应, 因此了解这项检测具体方法就显得相当重要。建议在没有添加外源性 AT 的情况下进行测定, 以准确评价肝素抗凝效果。

2.4 AT AT 是普通肝素必需的辅助因子, 因 AT 水平过低而出现肝素抵抗的情况下 (如抗 Xa 值降低) 可用新鲜冰冻血浆或 AT 浓缩物进行替代治疗。与新鲜冰冻血浆相比, AT 浓缩物以很小的容量负荷提供很高的 AT 水平, 虽价格昂贵, 但其可以降低普通肝素用量。新鲜冰冻血浆不是提升 AT 水平的好办法, 但 AT 是唯一可用的东西时, 能有助于提升肝素功能。在两项单中心研究中, AT 与出血或输血增加无关^[10]。但在一项多中心的管理数据库的回顾性分析中, AT 与血栓和出血增加有关。

2.5 血栓弹力图 (TEG) TEG 测量全血形成纤维蛋白凝块的时间及血凝块强度和纤溶情况。TEG 适用于出血或凝血引起的并发症, 可能有助于确定需要给予哪些血液制品来控制出血^[11]。

2.6 血栓弹力计 血栓弹力计是一种类似于血栓弹力图的方法, 不同的是检测针在杯内旋转, 而不是杯子围绕检测针旋转。需要了解该技术的基准图才能够有效用于 ECLS 患者抗凝监测^[12]。与 ACT 一样, 它也是一种全血检测, 评价所有因素对患者凝血功能的影响, 而非仅仅是肝素的效应。

2.7 纤维蛋白溶解指标 D-二聚体、纤维蛋白降解产物 (FDP) 作为衡量纤溶系统功能的重要指标, 也作为 ECMO 期间的检测指标, 可以间接反映 ECMO 抗凝是否达标。如果 D-二聚体和 FDP 同时升高, 提示 ECMO 系统或血管内血栓形成而继发纤溶亢进, 有必要加强药物抗凝以缓解血栓形成及凝血因子的消耗。ECMO 期间动态观察此类指标的变化对于深入理解血栓形成与溶解、科学管理抗凝药物用量及血液制品输注等具有重要的临床指导意

义,从而减少 ECMO 出血及血栓相关并发症^[13]。

3 ECMO 期间的输血支持

输血可以宽泛地定义为向受者输注血液或任何血制品。输血的目的是恢复血液携氧能力、维持凝血功能和(或)治疗出血相关并发症。血液预充 ECMO 设备的管路以避免过度血液稀释则是 ECMO 患者一个特殊的输血适应证。ECMO 患者是所有住院患者中输血需求最高的,原因有很多方面,包括血液生成不足和疾病消耗,体外循环回路对血液系统的激活,实验室检测相关的频繁抽血,以及更高的输血阈值等^[14]。因此,尽管没有前瞻性研究的证据,ECMO 期间通常也会预防性地输注红细胞(RBC)、血小板、新鲜冷冻血浆(FFP)和冷沉淀等血制品(见表3)。治疗性抗凝剂量的目标是既降低血栓风险,又要降低出血风险。血小板国际标准化比值(INR)和纤维蛋白原的目标值也是为了进一步降低出血风险^[15]。

表3 ECMO 期间血液制品和凝血因子替代治疗

名称	目标
血小板	>80 000 ~ 100 000/ μ L
国际标准化比值(INR)	输注新鲜冰冻血浆以维持 INR <2.0
纤维蛋白原	输注冷沉淀以维持纤维蛋白原 >100 mg/dL 如果有出血或准备进行外科治疗 >150 mg/dL
血细胞比容(HCT)	输注红细胞以维持 HCT >30% 如果是新生儿或者紫绀型先心病患儿,应该维持更高水平 如果是病情平稳的成人,可以维持较低水平
抗凝血酶	>50% ~ 80% (>0.5 ~ 0.8 U/mL) 如果最大剂量的普通肝素也不能达到治疗性抗 Xa 活性值,考虑抗凝血酶替代治疗

ECMO 导致的系统性凝血功能异常是 ECMO 管理中的巨大挑战,把控血栓形成与出血并发症之间的动态平衡成为管理的重中之重,ECMO 抗凝管理只有全面地掌握凝血系统特点,灵活应用不同类型的抗凝剂,并结合临床正确分析各种抗凝监测结果,才能实现理想的抗凝管理,更好地服务于 ECMO 患者,进一步提升急危重症 ECLS 的临床结果及远期生存质量。

参考文献

- [1] Thiagarajan R, Barbaro R, Rycus PT, et al. Extracorporeal Life support organization registry international report 2016[J]. ASAIO J, 2017, 63 (1):60-67.
- [2] 赵举. 心脏术后急性心功能不全 VA-ECMO 支持[J]. 中国临床新医学, 2021, 14(5):432-436.
- [3] Sinauridze EI, Panteleev MA, Ataullakhanov FI. Anticoagulant therapy: basic principles, classic approaches and recent developments[J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2012, 23(6):482-493.
- [4] Ryerson LM, Lequier LL. Anticoagulation management and monitoring during pediatric extracorporeal life support: a review of current issues[J]. Front Pediatr, 2016, 4:67.
- [5] Niebler RA, Christensen M, Berens R, et al. Antithrombin replacement during extracorporeal membrane oxygenation[J]. Artif Organs, 2011, 35(11):1024-1028.
- [6] Zhao J, Wang D, Ballard-Croft C, et al. Hybrid Extracorporeal Membrane Oxygenation Using Avalon Elite Double Lumen Cannula Ensures Adequate Heart/Brain Oxygen Supply [J]. Ann Thorac Surg, 2017, 104(3):847-853.
- [7] Hirsh J, O'Donnell M, Weitz JI. New anticoagulants[J]. Blood, 2005, 105(2):453-463.
- [8] Phillips MR, Khoury AI, Ashton RF, et al. The dosing and monitoring of argatroban for heparin-induced thrombocytopenia during extracorporeal membrane oxygenation: a word of caution [J]. Anaesth Intensive Care, 2014, 42(1):97-98.
- [9] Bembea MM, Annich G, Rycus P, et al. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey[J]. Pediatr Crit Care Med, 2013, 14(2):e77-84.
- [10] Bosch YP, Ganushchak YM, de Jong DS. Comparison of ACT point-of-care measurements: repeatability and agreement[J]. Perfusion, 2006, 21(1):27-31.
- [11] Annich GM, Zaulan O, Neufeld M, et al. Thromboprophylaxis in extracorporeal circuits: current pharmacologic strategies and future directions [J]. Am J Cardiovasc Drugs, 2017, 17(6):425-429.
- [12] Teruya J. Coagulation Tests Affected by Acute Phase Reactants Such as CRP and Factor VIII. Paper presented at: International Conference on Hematology and Blood Disorders; September 23-25, 2013, Research Triangle Park, NC USA.
- [13] Winkler AM. Managing the Precarious Hemostatic Balance during Extracorporeal Life Support: Implication for Coagulation Laboratories[J]. Semin Thromb Hemost, 2017, 43:291-299.
- [14] Ryerson LM, Bruce AK, Lequier L, et al. Administration of Antithrombin Concentrate in Infants and Children on ECLS Improves Anticoagulation Efficacy[J]. ASAIO J, 2014, 60(5):559-563.
- [15] Wong TE, Huang YS, Weiser J, et al. Antithrombin concentrate use in children: a multicenter cohort study [J]. J Pediatrics, 2013, 163(5):1329-1334. e1321.

[收稿日期:2021-06-01][本文编辑:胡丽辉]