

体外膜肺氧合抗凝管理进展*

唐晓 孙兵*

首都医科大学附属北京朝阳医院呼吸与危重症医学科 北京市呼吸疾病研究所

北京市呼吸与肺循环疾病重点实验室 北京市呼吸与危重症诊治工程技术研究中心(北京朝阳医院),北京 100020

摘要 抗凝管理是体外膜肺氧合技术的重要环节,如何通过抗凝监测、抗凝目标范围的确定和抗凝药物合理选择减少出血和血栓事件发生一直是临床工作的重点。目前低强度抗凝方案仍是被普遍接受的,但抗凝监测策略及抗凝目标范围仍无统一意见。新型抗凝药物在 ECMO 抗凝中的应用前景也缺乏有效证据支持,均需进一步探索和研究。

关键词 体外膜肺氧合;抗凝;抗凝药物;凝血功能

中图分类号 R563 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20220502

Progresses in anticoagulation management of extracorporeal membrane oxygenation TANG Xiao, SUN Bing*. *Department of Respiratory and Critical Care Medicine, Beijing Chaoyang Hospital, Capital Medical University; Beijing Institute of Respiratory Medicine; Beijing Key Laboratory of Respiratory and Pulmonary Circulation Disorders; Beijing Engineering Research Center for Diagnosis and Treatment of Respiratory and Critical Care Medicine (Beijing Chaoyang Hospital), Beijing 100020, China*

Corresponding author: SUN Bing, E-mail: ricusunbing@126.com

Abstract Anticoagulation management is an important part of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO). Anticoagulation monitoring, reasonable anticoagulation strategy, and rational administration of anticoagulant are the focal point of the work in clinical physicians. At present, the low-dose anticoagulation strategy is still widely accepted. However, anticoagulation monitoring methods and target range are still not unified. The application prospect of novel anticoagulants is also lack of effective evidence. Many aspects about anticoagulation management during ECMO need further exploration and research.

Key words Extracorporeal membrane oxygenation; Anticoagulation; Anticoagulants; Coagulation function

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)可用于极重度循环和/或呼吸衰竭患者的挽救性治疗^[1,2],出血事件是 ECMO 最常见、最严重的并发症之一,导致患者预后不良^[3]。在一项体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)的注册研究中发现^[4],40.2%的 ECMO 患者经历过至少 1 次血栓和出血事件(bleeding and thrombotic event, BTE),且任何出血事件较血栓事件具有更高的病死率。另一项 ELSO 的数据^[5]表明在过去的 20 年间出血并发症发生率约为 27.6%,且随时间出现稳步下降的趋势,更多归功于外科及置管部位相关出血发生率减少,可能与材料及技术革新有关;但其他类型出血仍无变化,且与病死率增加密切相关,这提示需要更有效的预测模型和抗凝管理措施。近年来,ECMO 抗凝方面有较多进展,包括抗凝监测、抗凝管理、新型抗凝药物的应用等。

ECMO 抗凝监测

反映内源性凝血途径的活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)或活化凝血时间(activated coagulation time, ACT)是 ECMO 抗凝监测中传统的监测指标。由于 APTT 或 ACT 结果较易受到多种因素影响,存在高度的患者内和患者间可变性,可导致抗凝药物剂量的频繁调节以及监测数量的增加^[6]。除 APTT/ACT 之外,传统的抗凝指标监测还包括血小板计数、纤维蛋白原、抗凝血酶、D-二聚体等。临床医生也在不断寻求其他较为稳定的、新的抗凝监测手段。

抗 Xa 因子(anti-Xa)水平被认为与 APTT 及普通肝素的剂量具有较好的相关性^[7]。Descamps 等^[8]对 121 例 ECMO 患者进行了多中心回顾性研究,ECMO 运行过程中,anti-Xa 水平是出血事件发

*基金项目:北京市医院管理中心临床技术创新项目(No:XMLX202105);

北京市科学技术委员会首都临床诊疗技术研究及转化应用(No:Z201100005520030)

*通信作者:孙兵, E-mail: ricusunbing@126.com, 北京市朝阳区工体南路 8 号

生的独立危险因素,监测 anti-Xa 水平 >0.46 U/mL 对于出血事件的发生具有一定的预测作用。Figuerola 等^[9]对儿科患者的回顾性研究发现,将每小时监测 ACT 转变为每 6 小时监测 anti-Xa 水平,维持 anti-Xa 水平不低于 0.25 U/mL 可将 ECMO 管路更换率降低 75%,同时减少普通肝素调节次数,由此建议将 ECMO 抗凝监测由 ACT 转变为 anti-Xa 水平。ELSO 抗凝管理指南中也提出了基于 anti-Xa 水平监测的普通肝素滴定和 ACT 范围^[6]。

优化 ECMO 患者抗凝管理,在传统抗凝监测指标基础上,也可联合血栓弹力图进行评价凝血功能。较早的研究认为血栓弹力图动态监测不能给 ECMO 患者提供额外的抗凝信息或预测大出血事件^[10],且血栓弹力图指导的抗凝管理有可能导致频繁的抗凝剂调节^[11]。近期,Giani 等^[12]通过前瞻性单中心观察性研究对接受普通肝素抗凝的 ECMO 患者进行了血栓弹力图与传统凝血指标的比较,结果仅发现血栓弹力图与传统凝血指标具有中度相关性,未来的研究应关注于血栓弹力图监测 ECMO 抗凝的目标范围。目前,血栓弹力图在 ECMO 抗凝管理中可作为辅助抗凝监测技术,有助于减少血液制品输注和出血事件发生^[13]。

ECMO 抗凝管理策略

目前 ECMO 抗凝管理普遍接受的是低强度抗凝策略,即 APTT/ACT 维持基线水平 1.5 倍,然而不同 ECMO 中心的抗凝目标范围不同。众所周知,较高的 APTT 水平与高出血风险密切相关^[14];然而,较低的 APTT 能否必然带来出血事件发生率的下降仍不确定。

Seeliger 等^[15]对接受静脉-静脉(V-V)ECMO 的急性呼吸衰竭患者进行了一项回顾性观察性队列研究,对低剂量普通肝素(APTT 目标范围 35~40 s)与高剂量肝素策略(ACT 目标范围 140~180 s)进行比较,结果发现与低剂量肝素相比,高剂量肝素具有较少的氧合器更换和较低的血栓事件发生率。另一项关于低剂量(APTT 目标范围 <45 s)与治疗剂量抗凝策略(APTT 目标范围 50~70 s)的随机对照研究却发现两种抗凝策略的血栓及出血事件发生率无显著差异^[16]。Shah 等^[17]对高抗凝目标(ACT 160~180 s;APTT 60~80 s)和低抗凝目标高血流量策略(APTT 45~55 s,血流量 >4 L/min)进行了比较,发现低抗凝目标高血流量具有较低的出血发生率,血栓事件无差异。

此外,在 ECMO 抗凝策略制定时,还需要关注原发病的影响。在新型冠状病毒疾病(coronavirus disease 2019, COVID-19)全球流行的环境下,较多研究发现 COVID-19 具有较高的血栓形成风险^[18],提出危重症 COVID-19 患者应给予高于常规抗凝目标的抗凝策略。然而,Parzy 等^[19]研究发现提高了抗凝目标范围也降低危重症 COVID-19 接受 ECMO 支持患者的血栓形成发生率。在 COVID-19 相关指南中也提出目前的证据不支持背离现有的 ECMO 抗凝策略^[20]。

综上,目前对于高目标和低目标抗凝策略的比较仍有争议,ECMO 抗凝策略现阶段仍以低剂量抗凝目标为主,但须关注原发病和患者本身凝血功能状态的影响,辅助以其他凝血指标监测,对患者进行个体化管理,方可有助于降低血栓和出血事件的发生。

新型抗凝药物在 ECMO 抗凝管理中的应用

普通肝素是一种间接凝血酶抑制剂,需要结合抗凝血酶抑制凝血因子活性,是 ECMO 抗凝最常用的药物。当 ECMO 支持治疗过程中由于各种原因导致抗凝血酶缺乏时,普通肝素将无法达到有效的抗凝作用。此外,肝素诱导血小板减少症(heparin induced thrombocytopenia, HIT)也是普通肝素的禁忌证之一;由于其他原因导致的血小板减少也使得临床医生在选用普通肝素进行抗凝时格外慎重。不断问世的新型抗凝药物在 ECMO 抗凝管理中也不乏应用,常用于 ECMO 抗凝为直接凝血酶抑制剂,主要包括比伐卢定和阿加曲班。

与普通肝素仅能与循环中的凝血酶结合不同,比伐卢定可结合循环中和与血栓已经结合的凝血酶而发挥抗凝作用;其主要由蛋白水解酶代谢,20%由肾脏排泄。比伐卢定在 ECMO 抗凝管理中的监测方法与普通肝素类似,肾功能正常的患者应用比伐卢定时先予负荷量 0.5 mg/kg,此后应用维持量 0.15~0.5 mg/(kg·h)进行抗凝^[21],根据 APTT 或其他抗凝监测指标进行动态调节;但肾功能异常或接受肾脏替代治疗的患者,初始剂量需根据肌酐清除率进行下调。Seelhammer 等^[21]对接受 ECMO 支持并应用比伐卢定和普通肝素进行系统性抗凝的成人及儿童患者进行了比较,结果发现在 ECMO 循环管路、血泵和氧合器更换率无显著差异。Uricchio 等^[22]对接受静脉-动脉(V-A)ECMO 的心源性休克患者,对比使用比伐卢定和普通肝素的血栓事件,发

现比伐卢定具有更低的血栓形成发生率,且大出血事件和输血量均低于普通肝素组。一项系统性综述也提出比伐卢定在 ECMO 抗凝中仅在血栓事件方面具有优势^[23]。

阿加曲班可逆结合并抑制凝血酶的活性部位,主要通过肝脏代谢,通过粪便排泄。监测方法类似于普通肝素,阿加曲班抗凝剂量需要根据患者肝功能 Child-Pugh 分级 A-B-C 级,选择初始剂量 $1.6\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 或 $0.5\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$,根据抗凝目标范围进行动态调节^[24]。Dingman 等^[24]的回顾性研究发现阿加曲班在 ECMO 抗凝中的平均剂量为 $0.39\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 。Menk 等^[25]对接受 ECMO 支持的急性呼吸窘迫综合征患者的研究发现,阿加曲班抗凝早期 APTT 达标率高,但高于目标抗凝范围的比例高,剂量调整次数多,在出血和血栓形成并发症方面无差异。而与普通肝素的对比研究中发现阿加曲班在非 HIT 的 ECMO 患者抗凝中,除在血小板减少方面优于普通肝素以外,在血栓及出血并发症方面无优势^[26]。在 COVID-19 的患者中也发现,80% 的 V-V ECMO 患者存在肝素抵抗而需要使用阿加曲班抗凝,与普通肝素相比,出血和血栓事件发生率无差异^[27]。

基于目前研究结果,直接凝血酶抑制剂能否替代普通肝素作为 ECMO 常规抗凝策略仍言之尚早;现有证据多来自于普通肝素禁忌的挽救性替代治疗,缺乏有效的随机对照研究证据,且目前亦缺乏有效的监测手段。因此,目前直接凝血酶抑制剂仅可作为血小板减少、肝素抵抗、HIT 等情况下的替代抗凝方案。

ECMO 抗凝是 ECMO 管理中的重点和难点,但不同的 ECMO 中心对抗凝管理具有不同的理解和目标范围,尽管 ECMO 抗凝策略中低强度抗凝方案是被普遍接受的,但抗凝监测策略及抗凝目标范围仍无统一意见。抗凝监测的指标多种多样,也不乏新兴的监测手段,但 APTT/ACT 仍作为普通肝素抗凝中的主要监测手段,但凝血全过程中凝血相关因子和功能也越来越受到重视,如何整合多种监测手段来分析凝血状态可能是未来的研究重点,通过凝血全过程功能监测指导 ECMO 抗凝可能有助于降低出血和血栓事件。此外,新型抗凝药物在 ECMO 抗凝中的应用也值得关注,深一层发掘其监测手段及有效安全剂量,开展随机对照研究有助于未来的抗凝药物的选择。总之,ECMO 抗凝管理仍有许多未知的领域需要进一步探索。

参 考 文 献

- 1 Thiagarajan RR,Barbaro RP,Rycus PT,et al. Extracorporeal life support organization registry international report 2016 [J]. ASAIO J, 2017; 63(1): 60-67.
- 2 Barbaro RP,MacLaren G,Boonstra PS,et al. Extracorporeal membrane oxygenation support in COVID-19: an international cohort study of the Extracorporeal Life Support Organization registry [J]. Lancet, 2020, 396(10257): 1071-1078.
- 3 Dalton HJ,Reeder R,Garcia-Filion P,et al. Factors associated with bleeding and thrombosis in children receiving extracorporeal membrane oxygenation[J]. Am J Respir Crit Care Med, 2017, 196(6): 762-771.
- 4 Nunez JI,Gosling AF,O'Gara B,et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis [J]. Intensive Care Med, 2022, 48(2): 213-224.
- 5 Willers A,Swol J,Buscher H,et al. Longitudinal trends in bleeding complications on extracorporeal life support over the past two decades: extracorporeal life support organization registry analysis [J]. Crit Care Med, 2022, 50(6): e569-e580.
- 6 McMichael ABV,Ryerson LM,Ratano D,et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines [J]. ASAIO J, 2022, 68(3): 303-310.
- 7 Levine MN,Hirsh J,Gent M,et al. A randomized trial comparing activated thromboplastin time with heparin assay in patients with acute venous thromboembolism requiring large daily doses of heparin [J]. Arch Intern Med, 1994, 154(1): 49-56.
- 8 Descamps R,Moussa MD,Besnier E,et al. Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study [J]. Crit Care, 2021, 25(1): 127.
- 9 Figueroa Villalba CA, Brogan TV, McMullan DM, et al. Conversion from activated clotting time to anti-Xa heparin activity assay for heparin monitoring during extracorporeal membrane oxygenation [J]. Crit Care Med, 2020, 48(12): e1179-e1184.
- 10 Hellmann C,Schmutz A,Kalbhenn J. Bleeding during veno-venous ECMO cannot reliably be predicted by rotational thrombelastometry (ROTEM) [J]. Perfusion, 2018, 33(4): 289-296.
- 11 Panigada M, Elapichino G, Brioni M, et al. Thromboelastography-based anticoagulation management during extracorporeal membrane oxygenation: a safety and feasibility pilot study [J]. Ann Intensive Care, 2018, 8(1): 7.
- 12 Giani M,Russotto V,Pozzi M,et al. Thromboelastometry thromboelastography and conventional tests to assess anticoagulation during extracorporeal support: a prospective observational study [J]. ASAIO J, 2021, 67(2): 196-200.
- 13 Northrop MS,Sidonio RF,Phillips SE,et al. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life [J]. Pediatr Crit Care Med, 2015, 16(1): 66-74.
- 14 Aubron C,DePuydt J,Belon F,et al. Predictive factors of bleeding events in adults undergoing extracorporeal membrane oxygenation [J].

- Ann Intensive Care, 2016, 6(1): 97.
- 15 Seeliger B, Dobler M, Friedrich R, et al. Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure[J]. Crit Care, 2021, 24(1): 701.
- 16 Aubron C, McQuilten Z, Bailey M, et al. Low-dose versus therapeutic anticoagulation in patients on extracorporeal membrane oxygenation: a pilot randomized trial[J]. Crit Care Med, 2019, 47(7): e563-e571.
- 17 Shah A, Pasirja C, Kronfli A, et al. A comparison of anticoagulation strategies in veno-venous extracorporeal membrane oxygenation[J]. ASAIO J, 2022, 68(5): 738-743.
- 18 Helms J, Tacquard C, Severac F, et al. High risk of thrombosis in patients with severe SARS-CoV-2 infection: a multicenter prospective cohort study[J]. Intensive Care Med, 2020, 46(6): 1089-1098.
- 19 Parzy G, Daviet F, Puech B, et al. Venous thromboembolism events following venovenous extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 based on CT scans[J]. Crit Care Med, 2020, 48(10): e971-e975.
- 20 Badulak J, Antonini MV, Stead CM, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for COVID-19: updated 2021 guidelines from the extracorporeal life support organization[J]. ASAIO J, 2021, 67(5): 485-495.
- 21 Seelhammer TG, Bohman JK, Schulte PJ, et al. Comparison of bivalirudin versus heparin for maintenance systemic anticoagulation during adult and pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. Crit Care Med, 2021, 49(9): 1481-1492.
- 22 Uricchio MN, Ramanan R, Esper SA, et al. Bivalirudin versus unfractionated heparin in patients with cardiogenic shock requiring venoarterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. ASAIO J, 2022. [Online ahead of print].
- 23 Li DH, Sun MW, Zhang JC, et al. Is bivalirudin an alternative anticoagulant for extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) patients? A systematic review and meta-analysis[J]. Thromb Res, 2022, 210: 53-62.
- 24 Dingman JS, Smith ZR, Coba VE, et al. Argatroban dosing requirements in extracorporeal life support and other critically ill populations [J]. Thromb Res, 2020, 189: 69-76.
- 25 Menk M, Briem P, Weiss B, et al. Efficacy and safety of argatroban in patients with acute respiratory distress syndrome and extracorporeal lung support[J]. Ann Intensive Care, 2017, 7(1): 82.
- 26 Fisser C, Winkler M, Malfertheiner MV, et al. Argatroban versus heparin in patients without heparin-induced thrombocytopenia during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: a propensity-score matched study[J]. Crit Care, 2021, 25(1): 160.
- 27 Sattler LA, Boster JM, Ivins-O'Keefe KM, et al. Argatroban for Anticoagulation in Patients Requiring Venovenous Extracorporeal Membrane Oxygenation in Coronavirus Disease 2019 [J]. Crit Care Explor, 2021, 3(9): e0530.

(2022-09-28 收稿)

欢迎订阅 2023 年《内科急危重症杂志》

《内科急危重症杂志》于 1995 年由国家科委批准, 中华人民共和国教育部主管, 华中科技大学同济医学院主办, 同济医院承办。1997 年被清华全文数据库收录, 2001 年被中国科技信息研究所万方数据库收录, 2002 年被列入国家科技部中国科技论文统计源期刊和中国科技核心期刊。历年公布的被引用总次数呈逐年上升势态, 表明本刊在学术交流中的重要作用。

《内科急危重症杂志》是我国第一个以内科各专科及神经内科、传染科、皮肤科、ICU 等临床急危重症为主要内容的杂志。以广大临床医师及医学院校师生和有关科研人员为主要读者对象。其宗旨和任务是刊载大内科范围急危重症医学领域的临床诊治经验总结, 以及紧密结合临床的基础研究, 国内外重症监护(ICU)新进展等。设有: 专家论坛、临床研究、基础研究、诊疗经验、临床病例讨论、个案等栏目。特色是每期邀请国内著名专家就某一专题谈国内外最新诊断治疗指南与临床治疗经验。本刊编辑部从 2014 年 6 月起, 开始使用新的投稿采编系统平台。作者、读者可通过网站首页进行投稿和稿件审理状态查询。

《内科急危重症杂志》为双月刊, 大 16 开, 88 页。国际刊号: ISSN1007-1042, 国内统一刊号: CN42-1394/R。每册 12 元, 全年 6 期 72 元, 热忱欢迎广大医务工作者订阅和积极投稿。

订阅方式: 全国各地邮局, 邮发代号 38-223。漏订可直接与编辑部联系。

编辑部地址: 武汉市解放大道 1095 号同济医院《内科急危重症杂志》编辑部

邮政编码: 430030 电话: 027-69378378

E-mail: nkjwzzzz@163.com 网址: <http://nkjwzzzz.chmed.net>