

述评

DOI: 10.3969/j.issn.0253-9802.2023.11.001

体外膜肺氧合患者出血高风险的防治策略

欢迎扫码观看
文章视频简介

田静 王逸峰 董妍 徐忠平 许红阳



通信作者简介: 许红阳, 医学博士、主任医师、教授, 长期从事心脏及肺移植术后的患者管理, 熟练应用纤维支气管镜、主动脉内球囊反搏(IABP)、体外膜肺氧合(ECMO)等技术对危重症患者进行抢救治疗。现任江苏省重症医学会常务委员、江苏省病理生理学会危重病医学专业委员会常务委员、江苏省医师协会体外生命支持委员会副主任委员。主持多项科研课题, 在国内外专业学术杂志上发表学术论文20余篇, 其中SCI论文5篇。

【摘要】 体外膜肺氧合(ECMO)是治疗呼吸或心力衰竭的一种先进的生命支持方式。在ECMO支持期间, 各种因素使得凝血功能受损, 导致机体处于促凝和抗凝失衡的状态, 因此增加了出血的发生率, 同时对临床工作的开展也是一个巨大挑战。该文介绍了ECMO期间患者出血高风险相关的流行病学、病因及抗凝和监测, 为临床提供参考。

【关键词】 体外膜肺氧合; 出血; 出血高风险; 抗凝; 监测; 防治策略

Prevention and treatment strategies for patients with extracorporeal membrane oxygenation at high risk of bleeding Tian Jing, Wang Yifeng, Dong Yan, Xu Zhongping, Xu Hongyang. Department of Critical Care Medicine, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214000, China

Corresponding author, Xu Hongyang, E-mail: xhy1912@aliyun.com

【Abstract】 Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) is an advanced life support modality for patients with respiratory or cardiac failure. During ECMO, various factors impair coagulation function, resulting in an imbalance between procoagulation and anticoagulation, thus increasing the incidence of bleeding and posing a significant challenge to the development of clinical work. In this article, the epidemiology, causes, anticoagulation and monitoring of high-risk bleeding during ECMO were reviewed, aiming to provide reference for clinical practice.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; Bleeding; High-risk-bleeding; Anticoagulation; Monitoring; Prevention and control strategy

体外膜肺氧合(ECMO)是一种能暂时帮助患者度过可逆性、急性呼吸衰竭或心力衰竭的干预手段, 其生理目标是维持细胞组织氧合和清除蓄积的CO₂。尽管ECMO可以挽救危重症患者生命, 但在其支持期间出现的并发症却对临床治疗和患者预后造成不良影响。研究显示, ECMO中出血并发症较为常见, 并且与住院病死率和第90日的病死率独立相关^[1]。各种潜在的出血高风险因素可增加出血事件的发生率。本文就ECMO支持期间出血高风险的流行病学、出血的病因、抗凝及监测方案进行论述, 为临床对相关患者的凝

血功能维护提供思路。

一、ECMO模式对应的出血风险

国际体外生命支持组织(ELSO)根据治疗目的不同, 将ECMO模式分为静脉-静脉模式(VV-ECMO)和动脉-静脉模式(VA-ECMO)。VV-ECMO仅充当人工肺, 但缺乏血流动力学的支持。VA-ECMO可同时替代部分心肺功能, 现已在心搏骤停患者中充分应用, 主要分为外周与中心两种方式, 其中外周VA-ECMO因非生理性逆行血流常导致心脏过负荷^[2-3]。中心VA-ECMO

通常不存在此类问题,但其操作相对困难^[4]。考虑VA-ECMO的适应证和操作的复杂程度,理论上会增加出血的风险,但研究表明ECMO患者的出血风险和死亡结局与VV-ECMO、VA-ECMO模式及患者疾病严重程度无关^[5]。一项荟萃分析比较了VA-ECMO的置管方式对心脏术后休克患者的影响,结果显示接受中心VA-ECMO患者的病死率及出血发生率高于外周VA-ECMO患者^[6]。这可能与置管位置、选择胸骨切开或切开右心房和主动脉有关,但也不能排除手术带来的巨大创伤。临床医师应在充分评估患者心肺功能、血流动力学、疾病进展等因素后,选择最适宜的ECMO模式及置管策略,最大程度降低操作本身带来的出血,避免不良预后。

二、ECMO支持期间发生的出血

在ECMO支持期间,促凝和抗凝因素共同影响患者体内凝血系统,主要是血液和回路之间的非生物表面接触激活凝血通路,甚至在全身抗凝的状态下依旧可以导致促凝因子和抗凝因子的消耗^[7]。值得注意的是,ECMO患者的出血风险不仅来自ECMO技术本身,同样也源于患者自身的病理生理状态。一项关于外周VA-ECMO患者与出血相关危险因素的回溯性研究中,分析了48 h内发生出血事件的243例患者资料,结果显示ECMO早期大出血与病死率独立相关,其中心脏手术后、血红蛋白水平 < 90 g/L、纤维蛋白原水平 < 2 g/L、pH < 7.12 、BMI < 25 kg/m²是大出血事件的危险因素,研究者同时建议早期评估和纠正VA-ECMO患者的潜在出血高危因素,以提高疗效和降低病死率^[8]。一项纳入2010至2017年在ELSO登记的VV-ECMO患者的荟萃分析显示,出血与ECMO支持前患者的急性肾损伤、血管升压药的使用及ECMO支持时长明显相关^[9]。

目前,与ECMO相关的出血最常发生在启动的前5 d,于第2~3日达峰^[10]。尽管ELSO对出血已有相应定义,但不同的临床中心对出血的定义和观察指标仍存在差异,因此关于出血、大出血事件发生率的记录也会有一定偏差,但各研究均明确了出血是ECMO支持期间的严重并发症,且是限制临床治疗与影响患者预后的重要因素。排除置管和手术等侵入性操作导致的部位出血,

ECMO支持期间的出血部位还常发生于血管通路、肺、胃肠道、口、鼻、胸腔、腹腔和颅内^[11]。Nunez等^[9]利用多变量Logistic回归模型评估出血和血栓与住院病死率之间的关系,结果显示颅内出血、肺部出血和胃肠道出血与住院病死率密切相关。

除了控制出血的高危因素和关注出血的部位之外,临床工作中还需鉴别ECMO患者的出血病因,如高血压或低CO₂与颅内出血有关,胃炎或消化性溃疡可能引起消化道出血,血液学病因包括但不限于抗凝过度、凝血因子(包括因子XIII)缺乏、血小板减少、获得性血管性血友病综合征(AVWS)、血小板功能障碍、高纤溶状态、肝素样物质^[11]。因此,临床应对ECMO出血高风险患者进行全面、系统评估,并根据评估结果及时调整治疗方案。

三、ECMO诱发出血的病因

1. 肝素过量

肝素抗凝作用的主要目标是抑制Xa因子和IIa因子,进而预防凝血,同时与凝血酶原形成复合物,并通过触发组织因子途径抑制剂(TFPI)的释放,从内皮细胞间接促进抗凝^[12]。肝素过量是ECMO出血最常见的原因,但在ECMO置管初期需要给予患者50~100 U/kg的肝素,通常激活全血凝固时间(ACT)为180~220 s^[13]。随着数据及试验的研究,肝素剂量和抗凝方案的调整得到更多补充。De Paulis等^[14]研究表明,大出血的患者在ECMO支持期间更倾向于无抗凝,存在出血高危因素的患者可使用小剂量肝素抗凝。此外,肝素涂层的管路在ECMO患者中的抗凝作用尚不明确,是否需要将肝素涂层管路改为非肝素管路仍存在争议^[15]。

2. ECMO相关的消耗性凝血病

ECMO相关的消耗性凝血病是一种受多因素影响和病情快速发展的综合征,它以凝血参数和血小板数量变化为特征,随抗凝药物剂量的增减而变化^[16]。当使用晶体溶液启动ECMO回路时,稀释性凝血病和快速消耗性凝血病相应出现,凝血酶原的持续激活、纤维蛋白原的消耗导致低纤维蛋白原血症。因此,当患者发生出血事件时,可提高纤维蛋白原目标,将纤维蛋白原水平维持

在 $> 2.0 \text{ g/L}$ 或 $> 2.5 \text{ g/L}$ 的范围^[11]。

3. AVWS

AVWS是ECMO的常见并发症，可加重出血，一般在ECMO启动后24 h内发生，出血部位大多在包括胃肠道的黏膜表面。由于ECMO的高剪切力导致血小板糖蛋白I B (GP I B) / IX和VI减少了血小板表面的高分子量血管性血友病因子(VWF)多聚体，进而增加了出血的倾向^[17]。临床多将VWF抗原水平(VWF:ACT)或VWF活性(VWF:Ag) < 0.7 作为AVWS的诊断标准，除了积极证明多聚体浓度降低或缺乏外，还可进行多聚体分析，进一步获得明确诊断^[7]。Hensch等^[18]提出，在未见明显出血的情况下，无需对AVWS患者进行治疗，该类患者的相应症状会在撤机后迅速消失；若有大出血发生，可暂时通过冷沉淀输血或输注VWF浓缩液进行紧急治疗，但最佳剂量和输注频率尚未确定。值得注意的是，冷沉淀输血和VWF浓缩液包含其他的急性期凝血因子，在患者原有的基础上可能会导致血栓形成^[11]。

4. 血小板减少和血小板功能障碍

除了机体的炎症和肝素诱导使得血小板减少，由于ECMO的高剪切力，吸附到管路表面的血小板增多，循环中的血小板数量也会减少。有研究显示，使用ECMO后体内血小板数量呈下降趋势^[19]。ECMO导致血小板减少的可能机制是降低糖蛋白(GP)Ib α 和血小板糖蛋白GPVI的水平^[11]。Mansour等^[20]提出，血小板计数中位数在 $(50\sim 100) \times 10^9/\text{L}$ 可能导致出血风险的增加。另有研究显示，通常情况下无出血患者的血小板计数应维持 $> 80 \times 10^9/\text{L}$ ，大出血患者的血小板计数应 $> 100 \times 10^9/\text{L}$ ^[5]。然而，频繁地输注血小板并非根本性的处理手段，ECMO患者仍可能存在严重血小板功能障碍的风险^[21]。

5. 纤溶亢进

纤溶亢进又称过度纤维蛋白溶解，可能会导致出血增加^[22]。在ECMO过程中，纤溶亢进是由于内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活剂(tPA)增强了纤溶酶活性，包括循环中的血凝块沉积导致的过度纤维蛋白溶解，其特征是D-二聚体急剧增加和全身性凝血功能障碍^[23]。当怀疑患者因纤溶亢进而发生出血时，可给予抗纤溶药物如氨基己酸或氨甲环酸，一方面能抑制纤维蛋白溶

解，另一方面可稳定原发性血栓，这主要依赖于抗纤溶药物与纤溶酶原上的赖氨酸受体位点结合，从而阻止纤溶酶原激活^[22]。研究表明，氨甲环酸比氨基己酸能更有效减少出血^[24]。高剂量氨甲环酸可使癫痫发作风险增加，临床中须避免使用高剂量氨甲环酸，因为没有足够的证据表明其能提高疗效^[14]。

四、出血中的ECMO抗凝策略

针对患者的出血部位和病因可以选择特异性治疗，包括外科手术干预、内镜探查辅助、输注血液制品，但在ECMO支持期间的抗凝策略始终存有争议。目前多数临床实践通过改变抗凝药物的剂量和调整监测的指标来管理ECMO患者的出血情况。

相关指南建议使用全身持续抗凝策略，用于防止ECMO回路中血栓的形成，却不适用于出血或出血高风险的患者^[25]。维持最佳的止血状态、防止重大出血和血栓形成是处理ECMO患者的关键。Kurihara等^[26]提出，非标准抗凝策略(无全身抗凝)下ECMO的支持治疗同样可安全、有效地进行，出血的发生率和输血的需求也不会因此增加，虽然这一做法不同于指南的建议，但也确实证明了非标准抗凝对于出血高风险患者更加有益。在一项关于ECMO支持期间低剂量抗凝与标准剂量抗凝的荟萃分析中，以肝素作为抗凝药物，低剂量组与标准剂量组在深静脉血栓、肺栓塞、氧合、泵内血栓以及心内血栓的发生方面均相近，而低剂量组的胃肠道和手术部位出血风险明显降低^[27]。

考虑到肝素诱发的不良反应与患者的个体差异性，直接凝血酶抑制剂(DTI)已成为替代肝素抗凝的选择之一，常用比伐芦定、阿加曲班，适用于疑似或确诊的肝素诱导血小板减少症(HIT)或肝素抵抗，或在肝素治疗期间发生血栓的患者^[28]。其优势在于直接结合凝血酶促凝、不依赖抗凝血酶，避免HIT。接受DTI抗凝的ECMO患者发生出血时，可暂停或短期持续抗凝，在止血后以较低速度重新输注DTI，密切监测抗凝指标，常以活化部分凝血活酶时间(APTT)或ACT作为参考^[29]。两者中，首选APTT作为监测指标，在2 h后首次检测，之后每4 h检测1次^[30]。研究建议，在ECMO支持期间，比伐芦定可设

为 0.025~0.050 mg/(kg·min), 阿加曲班可设为 0.2~0.5 μg/(kg·min)。此外, DTI 与肝素相比, 在血栓和出血方面似乎没有明显差异, 而可达到稳定、有效的抗凝效果^[31]。在出血高风险患者中, 比伐芦定应为首选, 因为当需要外科手术介入时, 肾脏替代治疗能快速消除体内比伐芦定^[32]。但基于有限的文献和小型的数据研究, DTI 作为抗凝剂应仅限于疑似或确诊的 HIT 或存在肝素禁忌证的患者, 在出血和血栓方面的优势仍需要更多前瞻性、多中心的研究进一步验证。

五、出血高风险的抗凝监测

1. APTT

APTT 是一种以血浆为基础的凝块形成试验, 用于抗凝监测^[33]。其使用是基于肝素剂量和 APTT 之间线性关系的假设。当血浆中肝素水平在 0.1~1.0 kU/L 时, APTT 灵敏度较高, 但当肝素水平 > 1 kU/L 时, APTT 可能无效。血栓或活动性出血可能会干扰 APTT 的检测, 而当凝血因子消耗、抗凝血酶水平、狼疮抗凝剂、CRP、VIII 因子、纤维蛋白原水平发生改变时, APTT 检测的准确度也随之改变。此外, APTT 试剂的灵敏度以及不同实验室的监测方式缺乏统一标准且存在较大的差异^[30]。普通 ECMO 患者的 APTT 目标值维持在 40~60 s, 但针对出血高风险的患者建议治疗目标初始为 40~50 s, 之后根据出血的发生、严重程度、血栓形成情况、疾病进展等进一步调整, 可将目标值定在 60~80 s^[31]。

2. ACT

ACT 作为使用全血的护理点测试, 在 ECMO 支持期间, 一般建议 ACT 范围为 180~220 s^[33]。越来越多研究证明低剂量抗凝方案的优势, 此范围或许已不再适用。正如在 Seeliger 等^[34]的研究中, 将高剂量肝素抗凝组的目标 ACT 定在 140~180 s, 这远低于传统的目标范围, 而严重出血事件在高剂量肝素抗凝组与低剂量肝素抗凝组中相近。临床中仍不建议单独使用 ACT 监测肝素抗凝, 原因在于其结果可受到各种因素的影响, 如贫血、血小板减少、血小板功能障碍、凝血因子缺乏、低体温、血液稀释, 以及先前使用口服抗凝药物或抗血小板药物^[35]。

3. 抗 XA 因子活性 (抗 XA)

抗 XA 是一种基于血浆的检测方式, 它排除

了纤维蛋白原和血小板功能在形成稳定凝块中的作用, 而在肝素抗凝的监测方面不受凝血功能障碍、血小板减少的影响, 但受限于高胆红素血症、高脂血症、溶血和抗凝血酶缺乏, 这些疾病降低抗 XA 的真实值, 若单纯以抗 XA 作为监测肝素抗凝的目标值, 可能会导致抗凝不足形成血栓或抗凝过度增加出血风险^[7,36]。一项关于 ECMO 抗凝监测的回顾性多中心研究结果显示, 平均抗 XA 是发生出血的独立预测因素, 临界值 0.46 kU/L 可作为出血事件的预测指标^[37]。ELSO 提出抗 XA 的范围在 0.3~0.7 kU/L, 这仅仅为预防血栓的形成提供了一个肝素剂量的范围, 对出血风险的影响仍不得而知^[38]。ECMO 救治严重 ARDS 的肺损伤 (EOLIA) 试验结果表明, 将抗 XA 调整为 0.2~3.0 kU/L 可有效减少颅内出血的发生^[39]。目前, 抗 XA 的标准范围还存有争议, 仍需更多前瞻性随机对照研究进行深入探讨。

4. 黏弹性试验

血栓弹力图 (TEG) 和旋转血栓弹力测定 (ROTEM) 是全血止血的黏弹性试验, 目前已用于监测 ECMO 抗凝效果。其是通过使用特定的激活剂 (如组织因子、鞣花酸、高岭土) 来评估血液样本从液体到凝胶状态过程中的物理凝块特征, 主要通过测量凝块共振频率或凝块剪切模量来实现, 最终以实时图形显示结果, 这通常用于出血管理评估而不是抗凝监测^[40]。活动性出血的患者更推荐使用黏弹性止血试验来指导凝血因子和血液制品给药, 通常每日监测 1 次^[41]。研究者提出, 黏弹性试验和抗 XA 是与肝素剂量相关的可靠监测参数, 而 ACT 的可靠性最低^[38]。因此, 临床工作中联合黏弹性试验和抗 XA 将有助于确定达到肝素抗凝的目标水平。

六、小结

ECMO 是一种为肺或心脏提供足够气体交换或血流灌注的体外生命支持技术, 在展望其发展优势的同时, 出血相关的并发症也不容忽视, 为降低支持期间出血的发生率和病死率, 在临床工作中应早期纠正其高危因素, 及时调整抗凝策略和联合多项监测指标, 真正地做到出血和止血的最佳平衡。随着 ECMO 技术的进步和出血高危因素的深入探讨, ECMO 的应用将会在心、肺衰竭患者中发挥最大的优势。

参 考 文 献

- [1] Mansour A, Flecher E, Schmidt M, et al. Bleeding and thrombotic events in patients with severe COVID-19 supported with extracorporeal membrane oxygenation: a nationwide cohort study. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (8): 1039-1052.
- [2] 陈杰桓, 张伟娜, 刘颖培, 等. 经皮超声引导下的体外膜肺氧合穿刺置管的成功率、并发症及影响因素. *新医学*, 2023, 54 (5): 359-364.
- [3] Ricarte Bratti J P, Cavayas Y A, Noly P E, et al. Modalities of left ventricle decompression during VA-ECMO therapy. *Membranes*, 2021, 11 (3): 209.
- [4] Lindholm J A. Cannulation for veno-venous extracorporeal membrane oxygenation. *J Thorac Dis*, 2018, 10 (Suppl 5): S606-S612.
- [5] Nguyen T P, Phan X T, Nguyen T H, et al. Major bleeding in adults undergoing peripheral extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): prognosis and predictors. *Crit Care Res Pract*, 2022, 2022 : 1-10.
- [6] Mariscalco G, Salsano A, Fiore A, et al. Peripheral versus central extracorporeal membrane oxygenation for postcardiotomy shock: Multicenter registry, systematic review, and meta-analysis. *J Thorac Cardiovasc Surg*, 2020, 160 (5): 1207-1216.e44.
- [7] Mazzeffi M, Strauss E, Meyer M, et al. Coagulation factor levels and underlying thrombin generation patterns in adult extracorporeal membrane oxygenation patients. *Anesth Analg*, 2019, 129 (3): 659-666.
- [8] Ellouze O, Abbad X, Constandache T, et al. Risk factors of bleeding in patients undergoing venoarterial extracorporeal membrane oxygenation. *Ann Thorac Surg*, 2021, 111 (2): 623-628.
- [9] Nunez J I, Gosling A F, O'Gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (2): 213-224.
- [10] Popugaev K A, Bakharev S A, Kiselev K V, et al. Clinical and pathophysiologic aspects of ECMO-associated hemorrhagic complications. *PLoS One*, 2020, 15 (10): e0240117.
- [11] Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Thromb Hemost*, 2018, 44 (1): 20-29.
- [12] Rajsic S, Breitkopf R, Jadcic D, et al. Anticoagulation strategies during extracorporeal membrane oxygenation: a narrative review. *J Clin Med*, 2022, 11 (17): 5147.
- [13] Fang Z A, Navaei A H, Hensch L, et al. Hemostatic management of extracorporeal circuits including cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation. *Semin Thromb Hemostasis*, 2020, 46 (1): 62-72.
- [14] De Paulis S, Cavaliere F. Anticoagulation management in high bleeding-risk ECMO in adults. *Front Cardiovasc Med*, 2022, 9 : 884063.
- [15] Pabst D, Boone J B, Soleimani B, et al. Heparin-induced thrombocytopenia in patients on extracorporeal membrane oxygenation and the role of a heparin-bonded circuit. *Perfusion*, 2019, 34 (7): 584-589.
- [16] Granja T, Hohenstein K, Schüssel P, et al. Multi-modal characterization of the coagulopathy associated with extracorporeal membrane oxygenation. *Crit Care Med*, 2020, 48 (5): e400-e408.
- [17] Kanji R, Vandenbrielle C, Arachchillage D R J, et al. Optimal tests to minimise bleeding and ischaemic complications in patients on extracorporeal membrane oxygenation. *Thromb Haemost*, 2022, 122 (4): 480-491.
- [18] Hensch L A, Hui S K R, Teruya J. Coagulation and bleeding management in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: clinical scenarios and review. *Front Med*, 2019, 5 : 361.
- [19] Balle C M, Jeppesen A N, Christensen S, et al. Platelet function during extracorporeal membrane oxygenation in adult patients: a systematic review. *Front Cardiovasc Med*, 2018, 5 : 157.
- [20] Mansour A, Roussel M, Gaussem P, et al. Platelet functions during extracorporeal membrane oxygenation: platelet-leukocyte aggregates analyzed by flow cytometry as a promising tool to monitor platelet activation. *J Clin Med*, 2020, 9 (8): 2361.
- [21] Staley E M, Wool G D, Pham H P, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: indications, technical considerations, and future trends. *Ann Blood*, 2022, 7 : 16.
- [22] Zhao T, Houng A, Reed G L. Termination of bleeding by a specific, anticatalytic antibody against plasmin. *J Thromb Haemost*, 2019, 17 (9): 1461-1469.
- [23] Franchini M, Mannucci P M. Primary hyperfibrinolysis: facts and fancies. *Thromb Res*, 2018, 166 : 71-75.
- [24] Liu Q, Geng P, Shi L, et al. Tranexamic acid versus aminocaproic acid for blood management after total knee and total hip arthroplasty: a systematic review and meta-analysis. *Int J Surg*, 2018, 54 : 105-112.
- [25] Olson S R, Murphree C R, Zonies D, et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: a systematic review. *ASAIO J*, 2021, 67 (3): 290-296.
- [26] Kurihara C, Walter J M, Karim A, et al. Feasibility of venovenous extracorporeal membrane oxygenation without systemic anticoagulation. *Ann Thorac Surg*, 2020, 110 (4): 1209-1215.
- [27] Lv X, Deng M, Wang L, et al. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: a meta-analysis. *PLoS One*, 2021, 16 (4): e0249854.
- [28] Burstein B, Wieruszewski P M, Zhao Y J, et al. Anticoagulation with direct thrombin inhibitors during extracorporeal membrane oxygenation. *World J Crit Care Med*, 2019, 8 (6): 87-98.
- [29] Kumar G, Maskey A. Anticoagulation in ECMO patients: an overview. *Indian J Thorac Cardiovasc Surg*, 2021, 37(Suppl 2): 241-247.
- [30] Koster A, Ljajikj E, Faraoni D. Traditional and non-traditional anticoagulation management during extracorporeal membrane

- oxygenation. *Ann Cardiothorac Surg*, 2019, 8 (1): 129-136.
- [31] Koster A, Faraoni D, Levy J H. Argatroban and bivalirudin for perioperative anticoagulation in cardiac surgery. *Anesthesiology*, 2018, 128 (2): 390-400.
- [32] Tanaka K, Bolliger D. Point-of-care coagulation testing in cardiac surgery. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43 (4): 386-396.
- [33] Levy J H, Staudinger T, Steiner M E. How to manage anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation. *Intensive Care Med*, 2022, 48 (8): 1076-1079.
- [34] Seeliger B, Döbler M, Friedrich R, et al. Comparison of anticoagulation strategies for veno-venous ECMO support in acute respiratory failure. *Crit Care*, 2021, 24 (1): 701.
- [35] Chlebowski M M, Baltagi S, Carlson M, et al. Clinical controversies in anticoagulation monitoring and antithrombin supplementation for ECMO. *Crit Care*, 2020, 24 (1): 19.
- [36] Descamps R, Moussa M D, Besnier E, et al. Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study. *Crit Care Lond Engl*, 2021, 25 (1): 127.
- [37] Baluwala I, Favaloro E J, Pasalic L. Therapeutic monitoring of unfractionated heparin - trials and tribulations. *Expert Rev Hematol*, 2017, 10 (7): 595-605.
- [38] McMichael A B V, Ryerson L M, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines. *ASAIO J*, 2022, 68 (3): 303-310.
- [39] Carll T, Wool G D. Basic principles of viscoelastic testing. *Transfusion*, 2020, 60 (Suppl 6): S1-S9.
- [40] Colman E, Yin E B, Laine G, et al. Evaluation of a heparin monitoring protocol for extracorporeal membrane oxygenation and review of the literature. *J Thorac Dis*, 2019, 11 (8): 3325-3335.
- [41] Erdoes G, Koster A, Levy J H. Viscoelastic coagulation testing: use and current limitations in perioperative decision-making. *Anesthesiology*, 2021, 135 (2): 342-349.
- (收稿日期: 2022-12-20)
(本文编辑: 林燕薇)

