

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW

血栓弹力图篇
Thromboelastography

二〇二二年四月刊
April 2022

Article Reading Guidance
文献导读

Article Abstract Collection
文献摘要

Featured Article
文献精读

Original Article Reading
文献原文

医学
拾萃

CONTENTS

 Article Reading Guidance
文献导读 | p01

 Article Abstract Collection
文献摘要 | p09

 Featured Article
文献精读 | p23

 Original Article Reading
文献原文 | p30

主编 邓冠华 博士
Chief Editor Dr. Guanhua Deng

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

执行主编 高树勇
Executive Editor Shuyong Gao

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

田艳丽 博士 罗江兰
Dr. Yanli Tian Jianglan Luo

审核编辑 卢嘉丽
Audit Editor Jiali Lu

协作单位 阳普学院
Partnership Improve College

广东省医用材料血液相容性研究企业重点实验室
Guangdong Enterprise Key Laboratory of
Blood Compatibility of Medical Materials

美国吉迪思诊断有限公司
GIMDX, Inc.

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

 **阳普医疗**
IMPROVE IMPROVE MEDICAL



电子文献



Article Reading Guidance

文献导读

随着麻醉学、外科学的蓬勃发展，手术指征的逐渐放宽，手术成为越来越多重大疾病的有效治疗手段，而手术患者的出凝血管理是围术期的重要一环。随着围术期凝血管理愈受重视，国内相关专家对各类手术患者围术期凝血功能的检测、凝血功能的异常诊断、异常出血及凝血功能障碍的处理等已达成共识。良好的围术期凝血管理不仅可以创造良好的手术条件，也有利于促进术后恢复。本期导读主要就血栓弹力图在骨科大手术围术期中的应用作简要概述。

血栓弹力图在骨科大手术围术期中的应用

陈春媚

阳普医疗科技股份有限公司

摘要

凝血功能异常所导致的出血、下肢深静脉血栓（DVT）是骨科围手术期常见的严重并发症。行骨科大手术的患者术后具有较高的血栓形成风险，易发生静脉血栓栓塞（VTE），包括下肢深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE），严重影响患者术后的恢复，甚至有致死风险，故围术期抗凝治疗不容忽视。然而行抗凝治疗虽能较好地预防血栓，但同时也增加了骨科大手术围术期本身存在的出血风险。基于此，围术期的抗凝治疗与出血须达到一种平衡，以获得最佳的抗凝治疗效果从而减少出血风险，所以为患者选择恰当的围术期出凝血功能监测方式非常重要。血栓弹力图较传统凝血检测方法能够更全面地监测患者的凝血功能，指导个性化输血，并能监测抗凝药物疗效及预防手术后不良事件发生，在骨科大手术围术期成为越来越重要的检查方式。

引言

手术会影响血管、血小板、凝血系统、抗凝血系统等（凝血系统通常是指凝血因子），故手术患者出凝血管理是围术期的重要问题。骨科大手术特指人工全髋关节置换术（total hip replacement, THR）、人工全膝关节置换术（total knee replacement, TKR）和髋部周围骨折手术（hip fractures surgery, HFS）^[1]。骨科大手术有创面大，出血量较多，异体输血率高，极易导致患者凝血功能紊乱^[2]。再者，患者术后由于卧床制动、静脉血流滞缓、静脉壁损伤（血管内膜损伤）和血液高凝状态等原因，往往具有较高的血栓形成风险。研究表明^[3,4]：不进行任何形式的血栓预防，术后深静脉血栓（deep venous thrombosis, DVT）和肺栓塞（pulmonary embolism, PE），即静脉血栓栓塞（venous thromboembolism, VTE），

发生的危险性高达 40% ~ 60%。

血栓弹力图（thromboelastogram, TEG）可以监测患者全凝血状态，包含了血液凝块形成开始到纤溶结束的全部信息。于 1948 年由德国 Hartert^[5]博士研发而成，最初用于监测凝血变化以及与肝移植相关的纤溶作用^[6]。随着技术的不断进步，其在临床和科研中的应用逐渐走向成熟，由于传统凝血检测指标的局限性以及较差的临床相关性，血栓弹力图的检测指标的动态连续性使其在临床的应用范围越来越广^[7]。由于它能在短时间内提供凝血因子、纤维蛋白原、血小板功能、纤维蛋白溶解及其他与凝血和纤维蛋白溶解有关的信息，因此在骨科大手术围术期预防和治疗患者深静脉血栓方面，成为越来越重要的检查方式^[8]。本文主要对血栓弹力图在骨科大手术围术期中的应用进行综述。

一、骨科围术期出血机制

围术期出血是术中及术后的主要并发症之一，骨科大手术具有手术创伤较大，手术部位组织血液循环丰富，止血相对困难，失血量较多等特点。相关研究显示：骨科围术期失血量平均 1000 ~ 2000 mL^[9,10]。非血管性围术期出血的主要原因有：术前已经存在但未被发现的出血性疾病，手术本身的性质特点，或继发性出血、血液稀释或止血因子消耗的获得性凝血异常。对于出血的病人，标准的治疗方法包括血液输注，使用止血药物，以及补充血源性和重组凝血因子制剂^[11]。

二、TEG 在骨科大手术期的应用

（一）指导合理化输血

围术期患者在麻醉与手术过程中，因血液流失、机体应激反应、血小板丢失、凝血因子缺乏、低体温、血液稀释、输血液中抗凝剂作用等影响，会导致机体发生凝血异常，增加出血量，增大患者死亡风险^[12,13]。及时为患者提供适宜的血液制品，可维持患者的生命安全。围术期输血是骨科手术常用的治疗手段。

2022 年 1 月 21 日，国家卫生健康委员会正式颁布了《围手术期患者血液管理指南》。作为中华人民共和国卫生行业标准（WS/T 796-2022），指南明确了临床常用血液制品的适用范围、输注原则以及输注阈值^[14-18]。红细胞（red blood cells, RBC）适用于血容量基本正常或低血容量已被纠正的贫血患者，以提高其血液携氧能力。出血量、组织器官灌注和氧合情况、血红蛋白（Hb）及红细胞比容（Hct）等是红细胞输注决策时需要考虑的重要因素。输注红细胞应遵循首先使用晶体或胶体液补足或基本补足有效循环血容量的原则，除大量、快速出血外，单次申领红细胞不宜超过 2U。输注红细胞的 Hb 阈值为 Hb < 70 g/L，当 Hb 在 70 g/L ~ 100 g/L 范围内，宜根据患者的年龄、出血量、出血速度、心肺功能以及有无缺氧症状等因素综合判断是否输注。血小板（platelets, PLT）适用于血小板数量减少或功能异常伴有出血或出血倾向的患者。拟实施较大手术或有创操作、急性出血时，血小板输注阈值为 PLT 计数 < 50 × 10⁹/L，当患者出血且伴有血小板功能异常时（如血栓弹力图提示血小板功能低下），输注血小板不受上述输注阈值的限制。新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma, FFP）

适用于凝血因子缺乏或活性不足引起的出血或出血倾向。新鲜冰冻血浆输注指征有：（1）患者出血，排除低体温、酸中毒等病情后，当 PT 和/或 APTT 大于正常值范围均值的 1.5 倍、INR 大于 1.7、血栓弹力图提示凝血因子缺乏时；（2）严重出血、大量输血时；（3）无凝血酶原复合物时，紧急对抗华法林的抗凝作用，用量为 5 mL/kg ~ 8 mL/kg；（4）无抗凝血酶制品时，治疗抗凝血酶缺乏性疾病（如肝素耐药）。冷沉淀（cryoprecipitate）适用于补充纤维蛋白原、VIII、XIII 和 vWF 因子。如果有相应凝血因子浓缩制品可供使用时，不宜首选冷沉淀凝血因子。冷沉淀凝血因子输注指征有：（1）血浆纤维蛋白原 < 1.0 g/L、血栓弹力图提示纤维蛋白原功能低下；（2）严重出血、大量输血时，血浆纤维蛋白原 < 1.5 g/L；（3）产科严重出血时，血浆纤维蛋白原 < 2.0 g/L；（4）VIII 因子严重缺乏患者拟实施手术或出血；（5）vWF 和 XIII 因子缺乏导致出血。

及时辅以合理的输血治疗，是骨科重大手术成功的关键一点。然而较高的异体输血率不仅增加输血相关不良反应的发生风险，也会增加血液资源紧张局面及患者的医疗负担。有学者发现输入过多的红细胞后可能降低机体免疫能力，增加术后感染的发生率^[19,20]，一篇 Meta 分析显示大量输入异体红细胞能够增加死亡率^[21]。

选择精准的检测方法合理指导输血是有效改善出凝血、提高救治率的前提。指导输血的传统方法以血常规、凝血四项为主。近来随着血栓弹力图的研究和推广，临床显示其能够实时、动态、准确的反映患者凝血功能的变化，临床指导效果显著。其检测标本是全血而不是血清/血浆，能在血样采集 30 min 内对血凝块形成及其稳定性做出分析，对凝血过程中重要因素（凝血因子、纤维蛋白原和血小板等）进行直接检测，监测的是参与凝血过程所有物质的综合功能状态（表 1），能及时准确地反映机体的真实凝血状况。而传统的凝血四项^[22]检验血清标本一般需要 40 ~ 120 min，单次检测反映的仅是某个时间点的凝血指标如：凝血因子、纤维蛋白原等的定量计数，既无法检测其功能也不能动态反映凝血指标的变化。虽然目前采用血栓弹力图指导输血还没有统一的标准，但国内外已有多项指南推荐使用血栓弹力图指导临床用血。对于严重创伤出血处理，欧洲指南还指出血栓弹力图在判断纤维蛋白水平和聚合功能方面以及指导抗纤溶治疗方面有较强的提示作用^[23]。

表 1. 血栓弹力图检测参数表

参数名称	参考范围	定义	临床意义
R 时间 (min)	5 ~ 10	反映参加凝血启动过程的凝血因子综合作用。	延长：反应凝血因子功能不足 缩短：反应凝血因子功能亢进
K时间 (min)	1 ~ 3	从R时间终点至描记幅度达到20mm所需时间。表示血凝块形成的速率，反映纤维蛋白原的功能。	延长：提示纤维蛋白原功能不足 缩短：提示纤维蛋白原功能亢进
Angle角 (°)	53 ~ 72	从血凝块形成点至描记图最大曲线弧度作切线与水平线的夹角。表示血凝块形成速率，反映纤维蛋白原的功能。	增大：提示纤维蛋白原功能亢进 减小：提示纤维蛋白原功能不足
MA 值 (mm)	50 ~ 70	最大振幅，反映了血凝块的最大强度。 主要受血小板及纤维蛋白原两个因素影响，其中血小板的作用约占80%。	增大：提示血小板功能亢进 减小：提示血小板功能不足
LY30 (%)	0% ~ 7.5%	最大振幅后的振幅衰减率。 表现了血液溶解的程度。纤溶诊断指标。	增大：提示纤溶亢进
CI	-3 ~ 3	凝血综合指数，由R、K、Angle角、MA经测算得出	> + 3.0 时，血样处于高凝状态 < - 3.0时，血样处于低凝状态

围术期精准判断患者输血时机及缺失的血液成分是麻醉医师尤为重要的任务，麻醉医师作为围术期患者机体内环境的管理者，需制定最佳输血策略，前提是及时掌握机体的凝血状态和出血量。遗憾的是，目前临床多仅以 Hb 和 Hct 作为输注红细胞的指征，机体凝血功能及血液促凝成分输入缺乏相应指导策略。临床常用的凝血功能检测需要花费一定的时长，且不能在术中实时检测^[24]。使用粘弹性试验“指导”输血的概念是在 Kang 等人的研究之后推导出来的，该研究在肝移植患者治疗期间使用了基于 TEG 指导的输血算法^[25]。在该研究中，与传统凝血检测指导的输血相比，基于 TEG 的方法指导的输血血液制品的使用量更少。此后，掀开了 TEG 在心血管外科和创伤中使用研究的序幕^[26]。Tapia 等人证明，在接受超过 10 个单位的血液的穿透伤患者中，TEG 指导下的复苏优于标准大量输血方案 MTP^[14]。Tauber 等人的研究进一步增加了 TEG 有助于治疗创伤患者的证据^[27]。近年来，血栓弹力图已经在临床各个科室广泛应用，能够对患者凝血状况及出血量进行全面的检测和评估，且短时间即可得到结果，十分方便快捷^[28]。在曹兴华等人的研究中，将 60 名年龄、体重、手术时间、手术类型等差异均无统计学差异 ($p > 0.05$) 的手术患者，随机分为采用血栓弹力图指导输血干预的试验组和采用常规输血干预的对照组，对 2 组在手术中使用血液制品的量进行比较，发现试验组浓缩红细胞、血小板、新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原使用量均显著少于对照组，说明根据血栓弹力图检测的指标指导输

血，能够减少血液制品的使用量^[29]。Corwin 等^[30]文献中表明：围术期采用血栓弹力图指导成分输血，除了能够减少血液制品的使用量，节约日益紧张的血液资源外，还能够降低患者的术后感染发生率及死亡率。

刘玮等^[31]在研究中对 300 例基线资料差异无统计学意义的骨科手术患者随机分为采用常规凝血指标指导输血的对照组，以及采用血栓弹力图监测止血功能指导输血的试验组，比较 2 组治疗效果。研究发现：术后 2 组 PT、APTT 均较术前提升，FIB、PLT 较术前下降，说明大量输血会给机体凝血功能造成一定影响；研究组 PT、APTT 短于对照组，FIB 高于对照组，说明血栓弹力图指导输血能够促使术后凝血功能维持在正常范围内，原因为可及时根据血栓弹力图的检查结果，在指导输血过程中适当增加血小板、血浆等的输入量，有利于减轻大量输血对凝血功能造成的影响，维持凝血功能的稳定，而围术期凝血功能稳定有利于减少出血。研究结果表明：与对照组比较，研究组术中出血量及术后 24 h 出血量均较少；采用血栓弹力图监测止血功能能够更合理地指导输血，控制血液制品用量；研究组新鲜冰冻血浆、悬浮红细胞、血红蛋白、血小板用量较对照组少，证明根据血栓弹力图监测结果指导合理输血，可维持凝血功能稳定，减少血液制品用量，实现血液制品合理使用。此外，研究组输血后不良反应发生率较对照组低，说明血栓弹力图监测止血功能指导输血还具有一定安全性，有利于减少输血后不良反应的发生。这些也证明了骨科手

术患者围术期采用血栓弹力图指导输血，可以减少患者出血量，优化血液制品输注，维持凝血功能的稳定，以及降低输血相关不良反应的发生风险。

（二）预测血栓风险

静脉血栓栓塞症（VTE）是骨科大手术后发生率较高的并发症，同时也是患者围术期死亡及医院内非预期死亡的重要因素之一。VTE 是指血液在静脉内不正常地凝结，使血管完全或不完全阻塞，属静脉回流障碍性疾病，包括两种类型：深静脉血栓（DVT）和肺栓塞（PE），是 VTE 在不同部位和不同阶段的 2 种临床表现形式。DVT 好发于腿部或骨盆的深静脉，当深静脉内血栓栓子脱落并随血液循环游行到肺部即可造成肺栓塞^[32]。静脉血栓栓塞症是中低收入国家致死致残的主要原因，也是高收入国家致残及影响患者生存质量的第二大常见原因^[33]。全球 50% ~ 60% 的 VTE 是医院获得性静脉血栓栓塞^[34]，多见于创伤性损伤、外科手术、恶性肿瘤、心脑血管疾病等患者^[35,36]。也有研究表明，VTE 的形成与进展会增加患者的住院时间及医疗费用^[37]。尽管与 VTE 相关的发病率和死亡率显著^[38]，但目前相应的预防和治疗仍未得到很好的解决。

根据英国国家卫生与临床优化研究所（NICE）提供的临床指南，英国部署了国家静脉血栓栓塞预防计划，建议患者入院后需进行 VTE 风险评估，并随之开始血栓预防，这一举措在降低英国 VTE 的发病率方面取得了积极成果^[39,40]。因此，早期识别危险因素、监测高凝状态、预测血栓风险、进行合理预防，是改善预后和提升患者生活质量的重要因素。

静脉血栓形成的危险因素包括三方面：静脉内膜损伤、静脉血流淤滞以及高凝状态。凡涉及以上因素的临床情况均可增加静脉血栓形成风险。静脉内膜损伤因素：创伤、手术、化学性损伤、感染性损伤等。静脉血流淤滞因素：既往 VTE 病史、术中应用止血带、瘫痪、制动等。高凝状态因素：高龄、肥胖、全身麻醉、中心静脉插管、红细胞增多症、巨球蛋白血症、骨髓增生异常综合征、人工血管或血管腔内移植物等。而接受骨科大手术的患者均具有以上三方面危险因素，是 VTE 发生的极高危人群^[41,42]。

目前临床多用传统的凝血试验作为围术期监测凝血状态、预测 VTE 发生风险的手段。传统的凝血试验如 PT、APTT 或 D-二聚体等只能部分性的描述内源或外源凝血旁路的情况，对整体的凝血状态达不到监测的目的，对 VTE 的预测有一定的局限性^[43]。对深静脉血栓形成的辅助实验室检查和影像学检查已形成比较系统的模式，但大都表现为血栓形成后指标的变化，目前深静脉血栓形成的确诊方式为静脉造影和彩色多普勒超声，但二者对血栓形成的诊断有一定的滞后性。而 TEG

仅用少量全血，就可检测其中的凝血因子、纤维蛋白原和血小板的功能，真实模拟体内凝血—纤溶全过程，整体反映凝血全貌，及时监测凝血功能异常，具有较高的敏感性^[44,45]，为血栓预防提供更加准确的依据。因此，TEG 也逐渐成为各学科监测凝血状态、预测 VTE 风险的重要手段。

近年来，对 TEG 在预测 VTE 风险中的价值研究日趋增多。Park 等人^[46]证实 TEG 能早期识别出高凝状态，相对于传统凝血试验能更好的预测 VTE 的发生。Gary 等人^[47]研究发现 MA ≥ 65 和 MA ≥ 72 分别是 DVT 和 PE 的独立危险因素。MA 值代表血凝块最大弹性强度，其中起作用的成分是纤维蛋白原，更重要的是血小板的相互作用。血小板和纤维蛋白原被认为是血栓形成的重要参与者，血小板在原发性止血和血栓形成中起着中心作用。血小板在血管损伤后能够迅速活化止血，然而也有研究表明血小板过度活化和聚集增多会导致血栓形成^[48]，MA 值从而发生变化。宋丙静^[49]等通过检测胫腓骨折患者术后血栓弹力图和 D-二聚体等指标结合术后下肢静脉血栓的发生情况，探讨 TEG 对骨折后下肢深静脉血栓形成的预测意义。研究显示，患者术后第二天的 MA 值和 D-二聚体的差异有统计学意义，说明 TEG 对预测术后下肢深静脉血栓的发生有重要意义。LiuJingfu 等人^[50]发现 TEG 的综合凝血指标 CI 是妇科肿瘤患者 VTE 的预测因子。而另一项研究发现 TEG 的参数 R 时间是预测外科重症监护病房（SICU）接受抗凝治疗患者发生 VTE 和出血的有效指标^[51]。这些研究结果均表明了 TEG 可以监测患者的凝血状态，确定患者高凝状态，对预测 VTE 发生风险具有重大价值。

（三）监测抗凝效果

随着对 VTE 的深入研究以及相关国内外指南的发布，骨科大手术后需通过有效措施降低 VTE 的发生率，这一观点目前在骨科界已达成共识，其中重要的一项措施就是围手术期抗凝药物的使用。根据现行的国内外骨科大手术血栓预防指南，目前血栓预防措施主要包括基本预防、物理预防和药物预防三种。一项比较物理联合药物与单独物理或药物预防 VTE 临床效果的荟萃分析显示：联合预防能够降低 DVT 发生的危险性，目前抗凝药物依然是血栓预防的主要方法^[52]。

抗凝药物的发展可以归纳为 3 个阶段。第一代抗凝药物主要代表是肝素与华法林。肝素（Heparin）是第一种被确定的抗凝药物，普通肝素因 1916 年发现于肝脏而得名，是一种硫酸化的糖胺聚糖混合物，通过增加抗凝血酶 III（AT-III）与凝血酶的亲和力而发挥抗凝作用，与抗凝血酶结合后，使抗凝血酶的活性增强 1000 ~ 2000 倍。华法林是香豆素的衍生物，通过抑制还原型二硫苏糖醇与氧化型二硫苏糖醇的相互转变，阻

碍了依赖维生素 K 的凝血因子对维生素 K 的利用,是唯一可用于临床的维生素 K 拮抗剂,也是临床应用最广泛的抗凝剂。第二代抗凝药物代表为低分子肝素,如:那屈肝素、法安明(达肝素)、克赛(依诺肝素)。低分子肝素保留了普通肝素原有的抗凝作用,同样为生物合成,但分子质量从 15000 μ 减少到 4000 ~ 6000 μ ,降低了出血风险,不需要频繁监测凝血指标,生物利用度较高。2001 年作为低分子肝素的新生一代产品——安卓(磺达肝癸钠)诞生,它是化学合成,并将分子结构的戊糖链进一步缩短,仅保留发挥作用的片段,分子质量降低到 1700 μ ,半衰期由普通肝素的 1 h、低分子肝素的 4 h 延长至 17 h,在保留抗凝同时,可减少出血和肝素诱导的血小板减少综合症(Heparin induced thrombocytopenia, HIT)的发生。尽管如此,它还仅能被称为二代半抗凝药物,因为它与第一代和第二代抗凝药物相同,均为多靶点、间接抗凝因子抑制剂。第三代抗凝药物以直接口服抗凝剂(DOACs)如阿加曲班、利伐沙班和达比加群为代表。它们是凝血 Xa 因子和 IIa 因子的直接抑制剂,不需要借助其他介质。与第一代和第二代抗凝药物相比,在抗凝和减少包括出血在内的各种不良反应方面具有明显优势,同时可以口服固定剂量,不需要监控凝血时间,不受食物、性别、种族的影响。

早在 1986 年,美国胸科医师学会(American College of Chest Physicians, ACCP)就发表了第一部有关静脉血栓栓塞(VTE)临床指南。后经更新,至 2012 年发布第九版《抗栓与血栓预防临床实践指南》,对骨科大手术后 VTE 预防治疗提出了更积极、更全面的建议。指南建议接受 THR 和 TKR 手术的患者使用低分子肝素(low-molecular-weight heparin, LMWH)、磺达肝癸钠(fondaparinux)、阿哌沙班(apixaban)、达比加群酯(dabigatran)、利伐沙班(rivaroxaban)、低剂量的普通肝素(low-dose unfractionated heparin, LDUH)、经剂量调整的华法林(adjusted-dose VKA)或阿司匹林(aspirin)预防血栓形成;建议接受 HFS 手术的患者使用 LMWH、磺达肝癸钠、LDUH、经剂量调整的华法林或阿司匹林预防血栓形成。2011 年美国骨科医师学会(American Academy of Orthopaedic Surgeons, AAOS)亦发布指南推荐行骨科大手术的患者接受 10 ~ 14 d 的抗血栓药物预防。

在我国,骨科大手术后处理的观念经历了由止血到抗凝的转变,随着中华医学会骨科学分会发布《预防骨科大手术后深静脉血栓形成的专家建议》和《中国骨科大手术静脉血栓栓塞症预防指南》,国内越来越多的骨科医师开始重视骨科大手术后的 VTE 预防,指南建议接受骨科大手术的患者在基础预防和物理预防的基础上,使用普通肝素、低分子肝素、Xa 因

子抑制剂或维生素 K 拮抗剂预防静脉血栓栓塞症^[53]。

骨科大手术后应用抗凝药物防治 VTE 已有共识,该措施使深静脉血栓形成和肺栓塞的危险性降低了 60%以上^[54]。但是,抗凝治疗在降低血栓形成风险的同时,也增加了出血风险。

虽然术后可使用常规抗凝药物预防血栓形成,但仍不可避免有部分患者发生下肢深静脉血栓和出血^[50]。因此,患者在围手术期行抗凝治疗的同时准确监测其凝血状态,及时调整抗凝药物剂量显得尤为重要。

越来越多的文献聚焦于使用抗凝剂的益处,而忽略了使用抗凝剂所带来的风险。Novicoff 等^[55]报道,随着髌膝置换术后抗凝药物使用的增加,术后出血的风险由 2003 年的 1.4%上升到了 2006 年的 9.6%,出血的主要原因是抗凝药物作用过强或剂量过大。某些因素如高龄、肝肾功能不全、血小板功能低下以及同时应用溶栓药物等都可能增加出血风险,此时应适当减少抗凝药物的剂量或更换另一种抗凝剂。若患者有活动性消化道出血、严重高血压、颅内出血、颅内动脉瘤或撕裂性主动脉瘤时应禁用抗凝药物,而只用基本措施和物理措施预防 VTE。因此抗凝过程中要将药物剂量控制在适当的治疗范围,且必要时做好实验室的血液学监测。

有相关报道^[56-58]指出,使用常规凝血试验监测抗凝功能不能准确反映凝血异常状态,可能延误治疗,患者术后血栓发生率仍较高。血红蛋白、红细胞压积和血小板计数可能会因为术中出血、术后渗血、进行体外循环出现比较大的变化,因此在治疗中的指导意义有限。血栓弹力图能够反映血液整体状态,为抗凝治疗提供可靠的参考。在血栓性疾病中 R 值和 K 值明显缩短,MA 值和 CI 值则明显增大。凝血因子缺陷性疾病中, R 值和 K 值明显延长,MA 值和 CI 值明显降低。血栓弹力图 R 时间延长,提示凝血因子功能不足或受抗凝药物影响,反之,提示血栓风险高;K 时间和 Angle 角共同反应了血凝块生成速度,提示纤维蛋白原功能情况;MA 值增大,提示血小板功能亢进,反之提示功能低下;LY30 和 EPL 均反映纤溶系统功能,增大提示纤溶亢进。

齐喆等^[59]探讨了 TEG 预测下肢骨折围手术期深静脉血栓的临床价值,并在文献中表明,TEG 能够准确了解并动态监测下肢骨折患者围手术期的凝血状态,对于及时评估深静脉血栓发生风险,以及判断抗凝药物使用的有效性和安全性具有重要的参考价值。Bliden 等^[60]研究更证实,血栓弹力图检查可以有效监测口服抗凝药治疗效果,且敏感度与特异性均超过 90%。以上都极大证明了血栓弹力图在抗凝治疗中具有指导意义。

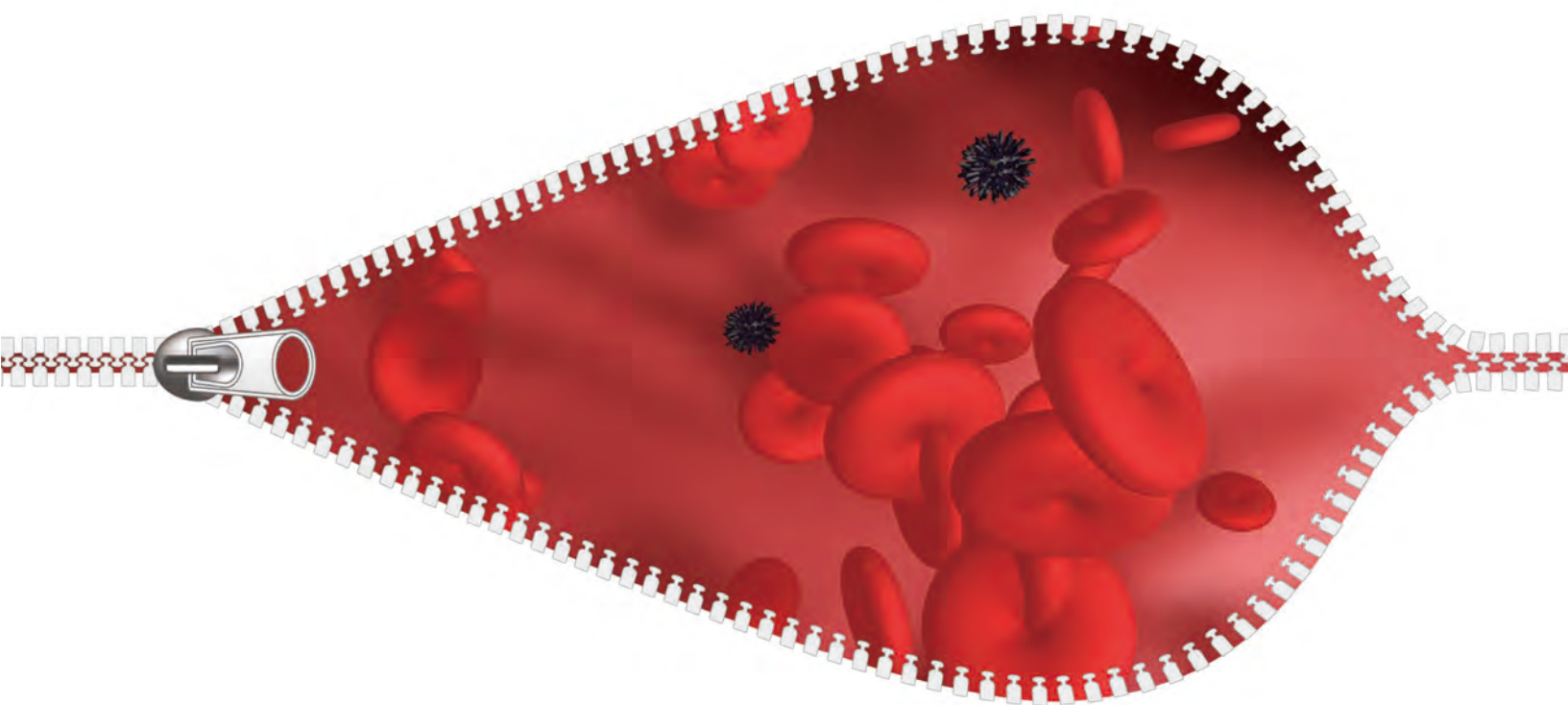
三、总结

骨科大手术围术期具有较高的出血和血栓形成风险,在临床实际操作中,须实时监测患者凝血功能状态,合理地选择止血与抗凝治疗方案,使得二者处于平衡,达到既能降低血栓风险,又能减少围术期出血的目的,从而实现最佳的临床预期治疗目标。血栓弹力图可动态监测手术患者围术期的凝血指标,快速对凝血因子、血小板、纤维蛋白原的功能及纤溶过程等进行全面评估,因而有助于及早纠正凝血异常,判断出血原因,有效指导成分输血;同时对临床抗血栓药物和促凝血药物(抗血栓药可分为抗凝药、抗血小板聚集药和溶血栓药)的使用,进行个性化的指导;缩短检测周期,节约治疗时间,为患者赢得先机,同时减少医疗费用,在围术期凝血管理中占据越来越重要的位置。然而,虽然 TEG 可提供血栓形成及溶解的动态信息,并为骨科临床工作中预防及治疗血栓带来便利,但一方面由于 TEG 检测过程中是通过直接添加激活剂来启动凝血,忽略了内皮细胞对止血的作用;另一方面 TEG 各参数的正常参考范围尚无统一标准值,这给 TEG 结果的解读带来了一定困难。所以未来仍需有大量的相关研究数据来完善血栓弹力图的应用,血栓弹力图作为一种新的监测凝血状态的方法,在骨科预防血栓等应用领域仍有很大的发展空间。

参考文献

- Geerts WH, Pines GF, HeR JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. Chest, 2004, 26 (3 Suppl): S338-400.
- 周珺, 扈志玲. 自体血液回收在脊柱外科手术中的应用[J]. 中国医学装备, 2007, 4(3): 52-53.
- Deitelzweig SB, Johnson BH, Lin J, et al. Prevalence of clinical venous thromboembolism in the USA: current trends and future projections[J]. Am J Hematol, 2011, 86(2): 217-220.
- Godzik J, McAndrew CM, Morshed S, et al. Multiple lower extremity and pelvic fractures increase pulmonary embolus risk[J]. Orthopedics, 2014, 37(6): e517-e524.
- HARTERT H. Blutgerinnungs studien mit der Thrombelastographie; einem neuen Untersuchungs verfahren Blood clotting studies with Thrombus stressography; a new Investigation procedure [J]. Klin Wochenschr, 1948, 26(37-38): 577-583.
- Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG)[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1646: 533-543.
- 王升, 余智旭, 李丽君, 王学军. 血栓弹力图在围术期的应用进展[J]. 麻醉安全与质控, 2020, 4(02): 115-118.
- Xing F, Li L, Long Y, et al. Admission prevalence of deep vein thrombosis in elderly Chinese patients with hip fracture and a new predictor based on risk factors for thrombosis screening[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2018, 19(1): 444.
- Liu X, Zhang X, Chen Y, et al. Hidden blood loss after total hip arthroplasty. J Arthroplasty, 2011, 26(7): 1100-1105.
- Smorgick Y, Baker KC, Bachison CC, et al. Hidden blood loss during posterior spine fusion surgery. Spine J, 2013, 13 (8): 877-881.
- Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. Br J Anaesth. 2016 Dec; 117(suppl 3): iii18-iii30.
- 刘娜, 马庆杰, 金华. 血栓弹力图用于脊柱外科手术中自体血回输的监测[J]. 海南医学, 2018, 29(8): 121-123.
- 孙俊波, 卞茂红. 血栓弹力图指导心脏瓣膜置换术后输血的应用价值[J]. 临床检验杂志, 2016, 34(3): 190-192.
- 北京医学会输血医学分会, 北京医师协会输血专业专家委员会, 汪德清, 等. 患者血液管理—术前贫血诊疗专家共识. 中华医学杂志, 2018, 30(98): 2386-2392.
- 中国心胸血管麻醉学会血液管理分会, 胡盛寿, 纪宏文, 等. 心血管手术患者血液管理专家共识. 中国输血杂志, 2018, 4(31): 321-323.
- 中华医学会外科学分会, 中华外科杂志编辑委员会, 赵玉沛, 等. 普通外科围手术期缺血性贫血管理多学科专家共识. 中华外科杂志, 2020, 4(58): 252-256.
- Desai N, Schofield N, Richards T. Perioperative Patient Blood Management to Improve Outcomes. Anesth Analg. 2018, 127 (5): 1211-1220.
- Klein AA, Bailey CR, Charlton AJ, et al. Cell salvage for perioperative blood conservation 2018. Anaesthesia. 2018, 73(9): 1141-1150.
- Taylor RW, O'Brien J, Trotter SJ, et al. Red blood cell transfusions and nosocomial infections in critically ill patients. Critical Care Medicine, 2006, 34(9): 2302-2308.
- White M, Barron J, Gornbein J, et al. Are red blood cell transfusions associated with nosocomial infections in pediatric intensive care units Pediatric Critical Care Med, 2010, 11(4): 464-468.
- Marik PE, Corwin HL. Efficacy of red blood cell transfusion in the critically ill: a systematic review of the literature. Critical Care Medicine, 2008, 36(9): 2667-2674.
- Müller MC, Meijers JC, Vroom MB, et al. Utility of thromboelastography and /or thromboelastometry in adults with sepsis: a systematic review. Crit Care, 2014, 18(1): R30.
- Rolf R, Bertil B, Vladimir C, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. Crit Care, 2016, 20(1): 100.
- Kozek-Langenecker S. Management of massive operative blood loss. Minerva Anesthesiol, 2007, 73(7): 401-415.
- Kang Y. Thromboelastography in liver transplantation. Semin Thromb Hemost. 1995; 21(Suppl 4): 34-44.
- Karon BS. Why is everyone so excited about thromboelastography (TEG)? Clin Chim Acta. 2014; 436: 143-148.
- Tauber H, Innerhofer P, Breitkopf R, Westermann I, Beer R, El Attal R, Strasak A, Mittermayr M. Prevalence and impact of abnormal ROTEM® assays in severe blunt trauma: results of the 'Diagnosis and Treatment of Trauma-Induced Coagulopathy (DIA-TRE-TIC) study' Br J Anaesth. 2011; 107(3): 378-387.
- Sorensen ER, Lorne TB, Heath D. Thromboelastography: a means to transfusion reduction. Nurs Manage, 2005, 36(5): 27-33.

29. 曹兴华, 张晓婷, 李清. 血栓弹力图指导围术期输血策略的建立与评价. 中国输血杂志, 2015, 28(10): 1254-1256.
30. Corwin HL. Anemia and red blood cell transfusion in the critically ill. *Seminars in Dialysis* 2006, 19(6): 513-516.
31. 刘玮, 张乃莹. 血栓弹力图监测止血功能在择期骨科手术患者输血中的效果[J]. 实用临床医药杂志, 2020, 24(20): 11-14.
32. Cloney MB, Hopkins B, Dhillon ES, et al. The timing of venous thromboembolic events after spine surgery: a single-center experience with 6869 consecutive patients [J]. *J Neurosurg Spine*, 2018, 28(1): 88-95.
33. ISTH Steering Committee for World Thrombosis Day. Thrombosis: a major contributor to global disease burden [J]. *Thromb Res*, 2014, 134(5): 931-938.
34. Hauck KD, Wang S, Vincent C, et al. Healthy Life-Years Lost and Excess Bed-Days Due to 6 Patient Safety Incidents: Empirical Evidence from English Hospitals[J]. *Med Care*, 2017, 55(2): 125-130.
35. Ruskin KJ. Deep vein thrombosis and venous thromboembolism in trauma [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 215-218.
36. 彭慧明, 翁习生, 翟吉良, 等. 初次全膝关节成形术后常规抗凝患者症状性静脉血栓栓塞症发生率的调查研究[J]. 中国骨与关节外科, 2014, 7(2):101-104.
37. Rochefort CM, Verma AD, Egual T, et al. A novel method of adverse event detection can accurately identify venous thromboembolisms (VTEs) from narrative electronic health record data [J]. *J Am Med Inform Assoc*, 2015, 22(1):155-165.
38. Kaiser CL, Freehan MK, Driscoll DA, et al. Predictors of venous thromboembolism in patients with primary sarcoma of bone [J]. *Surg Oncol*, 2017, 26(4): 506-510.
39. Roberts LN, Porter G, Barker RD, et al. Comprehensive VTE prevention program incorporating mandatory risk assessment reduces the incidence of hospital-associated thrombosis [J]. *Chest*, 2013, 144(4):1276-1281.
40. Dawoud DM, Wonderling D, Glen J, et al. Cost-Utility Analysis of Venous Thromboembolism Prophylaxis Strategies for People Undergoing Elective Total Hip and Total Knee Replacement Surgeries in the English National Health Service[J]. *Front Pharmacol*, 2018, 9(1):1370-1396.
41. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, Lohse CM, Silverstein MD, Mohr DN, Melton LJ 3rd. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002 Jun 10; 162 (11): 1245-1248. doi: 10.1001/archinte.162.11.1245. PMID: 12038942.
42. Anderson FA Jr, Spencer FA. Risk Factors for Venous Thromboembolism[J]. *Circulation*, 2003, 107(23 Suppl 1):9-16.
43. Holcomb JB, Minei KM, Scerbo ML, et al. Admission rapid thrombelastography can replace conventional coagulation tests in the emergency department: experience with 1974 consecutive trauma patients [J]. *Ann Surg*, 2012, 256(3): 476-486.
44. 简长春, 陈诚, 戴涑涑, 等. 血栓弹力图评价关节置换术围手术期凝血功能改变[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(5): 770-773
45. 张星辰, 郑欣, 孙玛骥, 等. 骨科围手术期血栓弹力图的应用研究[J]. 中华关节外科杂志, 2017, 11(1): 83-86.
46. Park MS, Martini WZ, Dubick MA, et al. Thromboelastography as a better indicator of hypercoagulable state after injury than prothrombin time or activated partial thromboplastin time [J]. *J Trauma*, 2009, 67(2): 266-275.
47. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, et al. Can thromboelastography predict venous thromboembolic events in patients with severe extremity trauma [J]. *J Orthop Trauma*, 2016, 30(6): 294-298.
48. NIESWANDT B, PLEINES I, BENDER M. Platelet adhesion and activation mechanisms in arterial thrombosis and ischaemic stroke[J]. *J Thromb Haemost*, 2011, 9(Suppl 1): 92-104.
49. 宋丙静, 马春宇. 血栓弹力图在胫腓骨骨折术后深静脉血栓形成的预测意义[J]. 中国医学工程, 2020, 28 (12):8-12.
50. Liu JF, Wang N, Chen Y, et al. Thrombelastography coagulation index may be a predictor of venous thromboembolism in gynecological oncology patients [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(1):202-210.
51. 武子霞, 刘志永, 张伟等. 血栓弹力图预测 SICU 患者抗凝治疗的风险[J]. 中华危重病急救医学, 2018, 30(7): 658-661.
52. Mahmoudi M, Sobieraj DM. The cost-effectiveness of oral direct factor Xa inhibitors compared with low-molecular-weight heparin for the prevention of venous thromboembolism prophylaxis in total hip or knee replacement surgery[J]. *Pharmacotherapy*, 2013, 33:1333-1340.
53. 李虎, 王健, 史占军. 骨科大手术应用抗凝药物的风险及并发症[J/CD]. 中华关节外科杂志:电子版, 2013, 7(1): 97-100.
54. Falck-Ytter Y, Francis CW, Johanson NA, et al. Prevention of VTE in orthopedic surgery patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141 (2):278-325.
55. Novicoff WM, Brown TE, Cui Q, et al. Mandated venous thromboembolism prophylaxis: possible adverse outcomes. *J Arthroplasty*, 2008, 23: 15-19.
56. 黄梅梅, 康芸, 刘莉, 等. 血栓弹力图在心脏瓣膜置换术后抗凝治疗护理中的应用[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(12): 49-52.
57. 李金泽, 董一君, 钱永军, 等. 心脏机械瓣膜置换术后抗凝治疗远程管理:前瞻性队列研究[J]. 中国胸心血管外科临床杂志, 2019, 26(7): 1-6.
58. 李春艳, 何安华, 储节华. 血栓弹力图与常规凝血四项评价临床患者凝血功能的对比分析[J]. 世界最新医学信息, 2018, 18(60): 166.
59. 齐喆, 刘凤华, 谭淑云, 袁景芳, 张世谦, 于洪敏. 血栓弹力图预测下肢骨折围手术期深静脉血栓的应用研究[J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(11): 2148-2150.
60. Bliden KP, Chaudhary R, Mohammed N, et al. Determination of non-Vitamin K oral anticoagulant (NOAC) effects using a new-generation thrombelastography TEG 6s system[J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2017, 43:437-445. DOI: 10.1007/s11239-017-1477-1.



阳普医疗 ImproClot® 血栓弹力图仪，助您安全度过出血期



阳普医疗ImproClot®血栓弹力图仪

评估凝血功能 + 指导个性化输血 + 临床用药监测



Article Abstract Collection

文献摘要

参考文献摘要翻译

1. Ghadimi K, Levy JH, Welsby IJ. Perioperative management of the bleeding patient. *Br J Anaesth.* 2016Dec; 117(suppl3): iii18-iii30. doi:10.1093/bja/aew358.PMID:27940453;PMCID: PMC5155545.

摘要

围手术期出血仍是术中和术后的一个主要并发症，导致发病率和死亡率增加。非血管源性围手术期出血的主要原因是：预先存在的但未被发现的出血性疾病，手术性质，或继发于出血、血液稀释或凝血因子消耗的获得性凝血功能异常。对于出血的病人，标准的治疗方法包括异体输血，同时使用药物制剂，以及纯化和重组的凝血因子的应用。在创伤和重大外科手术（包括心脏手术和肝脏移植）后，围手术期会发生多种止血变化。预防和治疗围手术期出血的新型策略包括使用氨甲环酸、去氨加压素、纤维蛋白原和凝血酶原复合物。使用血栓弹力图、ROTEM 和血小板功能测定法对患者进行及时检验，可以更精准地评估止血的治疗方法。需要进行合理地改善输血管理，以减少异体血制品的使用，并尽量减少与输血有关的相关风险。

2. Thiruvengadathan V, Pruett A, Adhikary SD. Coagulation testing in the perioperative period. *Indian J Anaesth.* 2014 Sep;58(5):565-72. doi:10.4103/0019-5049.144657. PMID: 25535418; PMCID: PMC4260302.

摘要

围手术期的凝血管理是一项复杂的工作，对病人的围手术期时间有重大影响。麻醉医生在术中输血和/或止血治疗的决策中起着关键作用。在围手术期，有多种检测方法可以用来监测凝血功能异常。虽然快速可用的床旁血红蛋白测量可以指导红细胞的输注，但血液制品的管理是由许多体内和体外诊断检测指导的。新型抗凝药物的引入、改良的体内凝血级联的实施给围手术期输血医学领域带来了新的维度。正确理解凝血试验的应用和解释对于获得围手术期良好结果至关重要。

3. Ganter MT, Hofer CK. Coagulation monitoring: current techniques and clinical use of viscoelastic point-of-care coagulation devices. *Anesth Analg.* 2008 May; 106(5): 1366-1375. doi: 10.1213/ane.0b013e318168b367. PMID: 18420846.

摘要

围手术期的凝血功能监测对于更好地判断出血的原因、指导止血治疗方法以及预测连续麻醉或手术过程中的出血风险至关重要。评估全血粘弹性能的床旁凝血监测设备，即血栓弹力图、旋转血栓弹力仪和 Sonoclot 分析，可以克服围手术期常规凝血检测的一些局限性。这些技术的优势在于它们可实现在床旁监测凝血过程，从纤维蛋白的形成开始，一直到血凝块的回缩和纤维蛋白的溶解，延迟时间最小。此外，在全血中评估患者的凝血状态，使血浆凝固系统与血小板和红细胞相互作用，

从而额外提供关于血小板功能的有用信息。粘弹性床旁凝血设备越来越多地被用于临床实践，特别是接受心脏和肝脏手术的患者。此外，它们在大量临床场景中提供有用的信息，例如大出血、评估低凝和高凝状态、指导促凝和抗凝治疗以及诊断手术出血。当粘弹性测试结果正常时，须考虑导致出血的外科原因。总之，粘弹性床旁凝血设备可以帮助判断出血原因，指导促凝和抗凝治疗。为了确保最佳的准确性和性能，需要有标准化的血液采样和处理程序、严格的质量控制和训练有素的人员。

一切准备就绪，我们的手术就开始了



4. Hagedorn JC 2nd, Bardes JM, Paris CL, Lindsey RW. Thromboelastography for the Orthopaedic Surgeon. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 Jul 15; 27(14): 503-508.
doi:10.5435/JAAOS-D-17-00603. PMID: 30407978.

摘要

凝血功能的评估对骨科病人的护理至关重要，特别是在创伤、脊柱、关节置换术和因失血和凝血功能障碍导致的修正手术等亚专业学科领域。尽管常规检查（凝血酶原时间/国际正常化比率、活化部分凝血活酶时间、血小板计数和纤维蛋白原）最多用，但骨科医生也增加其他辅助检查，如血栓弹力图检测（TEG）。血栓弹力图是20世纪50年代发明的一种凝血检测，它通过评估血凝块的形成和纤溶来反映病人的凝血状况。目前，血栓弹力图已被用于评估创伤性凝血状态。血栓弹力图检测的凝血参数有反应时间（R 时间）、达到一定凝血强度的时间（K 值）、纤维蛋白形成的速度（Angle 角）、最大振幅（MA）和30分钟后血凝块溶解的百分比（LY30）。利用这些参数，外科医生对病人的抢救情况有了更好、更快、更准确的诊断，并更合理地指导血液制品的使用。然而，尽管许多骨科医生正进行的手术有

明显的失血和术后血栓并发症的风险，他们却不知道血栓弹力图凝血检测的存在和它所提供的关键信息。提高骨科医生对血栓弹力图的认识对骨科护理许多方面有明显的利好影响。

5. Christiaan N Mamczak, Megan Maloney, Braxton Fritz, Bryan Boyer, Scott Thomas, Ed Evans, Victoria A Ploplis, Francis J Castellino, Jonathon McColleston, Mark Walsh. Thromboelastography in Orthopaedic Trauma Acute Pelvic Fracture Resuscitation: A Descriptive Pilot Study *J Orthop Trauma*. 2016 Jun; 30(6): 299-305.
doi:10.1097/BOT.0000000000000537.

摘要

目的：描述血栓弹力图在指导急性骨盆/髌臼骨折的多发性创伤患者的血液成分输注治疗中的辅助应用。

设计：回顾性队列研究。

环境：2级创伤中心。

对象：40名患有急性骨盆和/或髌臼骨折并接受了标准骨折护理和血栓弹力图普通检测与血栓弹力图血小板检测血栓弹力图血小板检测（TEG/PM），以指导他们术后24小时复苏的成年患者。

干预措施：血栓弹力图与PM指导血制品输注和输血管理方案。异常的血栓弹力图/PM结果和/或出现活动性出血、持续的失血性休克和异常的基础亏损水平时，就会触发输血。

主要测量结果：通过恢复正常的血栓弹力图/PM检测结果来确定创伤引起的凝血功能障碍是否得到纠正。计算在前24小时内使用血栓弹力图/PM指导输血的血制品输注数量，亚组分析骨盆和髌臼骨折之间输血需求的差异。

结果：超过90%的患者至少输注了一种血液制品，其中84%的输血发生在入院后6小时内。与新鲜冷冻血浆（FFP）（ $p = 0.018$ ）相比，血栓弹力图/PM指导的输血方案产生更多的小板和浓缩红细胞（PRBCs）需求，平均输血比为2.5:1:2.8（红细胞：新鲜冷冻血浆：血小板）。联合创伤与骨盆环或髌臼骨折相比，有更大的输血需求趋势（ $p = 0.08$ ）。

结论：血栓弹力图与PM是指导骨盆受伤的多发性创伤患

者急性期抢救的重要辅助手段，因为它可以实时评估凝血状态。血栓弹力图/PM 的常规使用可能会导致血制品的输血比例不同于目前基于经验指导的 1:1:1。

6. Daniel You, Leslie Skeith, Robert Korley, Paul Cantle, Adrienne Lee, Paul McBeth, Braedon McDonald, Richard Buckley, Paul Duffy, C. Ryan Martin, Andrea Soo, Prism Schneider. Identification of hypercoagulability with thrombelastography in patients with hip fracture receiving thromboprophylaxis. *Can J Surg*. 2021 Jun 4; 64(3): E324-E329. doi:10.1503/cjs.021019. PMID: 34085509; PMCID: PMC8327983.

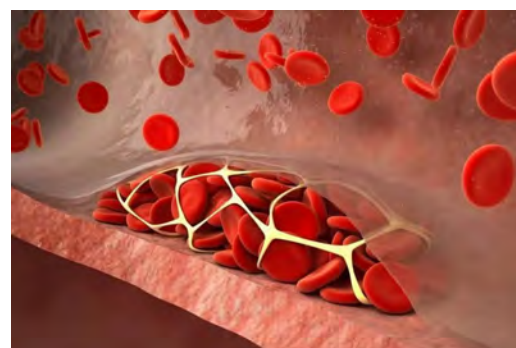
摘要

背景：静脉血栓栓塞症（VTE）是髋部骨折手术后的第二大常见并发症。我们使用血栓弹力图（TEG），一种基于全血的、可提供凝血全过程信息的床旁测试，来确定髋部骨折手术后高凝状态持续的时间。

方法：在这项前瞻性研究中，纳入分析了 51 岁或以上的髋部骨折（肱骨区域或颈部）、适合手术治疗且到急诊科就诊的患者。从入院到术后 5 天，以及术后第 2 周和第 6 周，每天进行血栓弹力图检查，包括凝血综合指数（CI 值）（结合 4 个血栓弹力图参数对凝血情况进行综合评估）。所有患者都接受了 28 天的血栓预防治疗。我们使用单样本 t 检验来比较平均最大振幅（MA 值）（衡量凝块强度）和院内 VTE 的预测指标：MA > 65 mm 的高凝血阈值。

结果：在入院的 35 名患者中，根据 MA > 65 mm 指标，11 人（31%）入院时为高凝状态，根据 CI > 3.0 指标，29 人（83%）为高凝状态；6 周时的相应数值为 23 人（66%）和 34 人（97%）。所有患者在 2 周时的 MA 值都大于 65 mm。患者入院时凝血功能正常 [平均 MA 值为 62.2 mm，（标准差 SD = 6.3 mm）， $p = 0.01$]，但在 2 周时变得明显高凝 [平均 71.6 mm，（SD = 2.6 mm）， $p < 0.001$]。6 周时有持续高凝状态的趋势 [平均 MA 值为 66.2 mm，（SD = 3.8 mm）， $p = 0.06$]。

结论：尽管采取了血栓预防措施，超过 50% 的患者在骨折后 6 周仍处于高凝状态。血栓弹力图的 MA 阈值或 MA 随时间的变化可能有助于预测 VTE 风险，但还需要进一步研究。



7. Ian Kane, Alvin Ong, Fabio R Orozco, Zachary D Post, Luke S Austin, Kris E Radcliff. Thromboelastography predictive of death in trauma patients. *Orthop Surg*. 2015 Feb; 7(1): 26-30. doi:10.1111/os.12158. PMID: 25708032; PMCID: PMC6583160.

摘要

目的：确定血栓弹性图（TEG）是否能预测创伤后病人的预后。

方法：在 2009 年 1 月 1 日至 2012 年 12 月 31 日四年中，对二级创伤中心收治的 131 名骨盆创伤患者进行了回顾性审查。从前瞻性收集的急性骨盆创伤数据库（n = 372）中回顾性地确定患者。符合条件的患者从计费/编码数据中确定为髋臼、髌骨翼或髌髌骨的骨折。排除血栓弹力图数据不完整的患者（n = 241）以及病理性骨折患者。记录血栓弹力图的凝血变量和传统的凝血变量。

结果：对血栓弹力图数据的评估发现 41 名患者有异常的凝血时间（血栓弹力图-R）。血栓弹力图-R > 6 是死亡的独立风险因素（OR, 16; 95% CI 5.4 ~ 53; $p = 0.0001$ ）。血栓弹力图-R ≥ 6 的患者的死亡率为 52%（n = 13/25）。传统的凝血标志物和死亡率之间没有明显的关联。

结论：血栓弹力图反应时间值（代表初始凝块形成的时间）是预测骨盆创伤患者死亡率的唯一血液学标志物。反应时间的延迟与死亡率的明显增加有关，与损伤的严重程度无关。与传统的凝血标志物没有观察到死亡率的关联。未来可能需要进行前瞻性研究，以确定在抢救骨科创伤病人时，血栓弹力图异常的表现和意义。



8. Dias JD, Norem K, Doorneweerd DD, Thurer RL, Popovsky MA, Omert LA. Use of Thromboelastography (TEG) for Detection of New Oral Anticoagulants. *Arch Pathol Lab Med.* 2015 May; 139(5): 665-73. doi:10.5858/arpa.2014-0170-OA. PMID:25927150.

摘要

背景：新型口服抗凝剂（NOACs）的临床引入促进了量化这些药物的效果和控制使用药物时的并发症的研究发展。目前，预防骨科手术患者的静脉血栓栓塞，以及预防心房颤动患者的中风和系统性栓塞，唯一的治疗选择是维生素 K 拮抗剂、抗血小板药物，以及肝素和低分子量肝素。随着 NOACs 的批准，治疗方案和随之而来的诊断挑战也随之扩大。

目的：研究血栓弹力图（TEG）在监测和比较 2 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）疗效的应用。

设计：健康志愿者的血液样本在存在和不存在凝血酶原激活剂的情况下都加入了每种 NOAC，并评估对血栓弹力图的影响。

结果：与对照样本相比，高岭土试验反应时间（R 时间）和血凝块生成最大速率的时间都延长了，并显示出阿哌沙班（R 时间在正常范围内）和达比加群的剂量反应。快速血栓弹力图激活凝血时间测试呈现了 3 种 NOACs 的剂量反应曲线。在抗 Xa 抑制剂存在的情况下，毒蛇素试验促进高岭土 R 时间显著缩短至高凝范围，而在直接凝血酶抑制剂作用下，仅观察到少量且与剂量成比例的 R 时间缩短。

结论：蝥蛇毒试验可用于区分 Xa 抑制剂和直接凝血酶抑制剂。因此，血栓弹力图是接受 NOACs 患者止血和逆转策略有效性的指导工具。

9. Matthew J Geck, Devender Singh, Holly Gunn, John K Stokes, Eeric Truumees Geck MJ, Singh D, Gunn H, Stokes JK, Truumees E. Relationship Between Preoperative Plasma Fibrinogen Concentration, Perioperative Bleeding, and Transfusions in Elective Adult Spinal Deformity Correction. *Spine Deform.* 2019 Sep;7(5):788-795. doi:10.1016/j.jspd.2018.12.001. PMID: 31495480.

摘要

研究设计：回顾性分析。

目的：本研究试图调查成人脊柱畸形矫正术前纤维蛋白原、出血和输血需求之间的关系。

背景数据总结：大型脊柱重建术后失血会增加手术的风险和治疗费用。术前纤维蛋白原水平可预测术中术后失血风险。

方法：从 2011 年 1 月至 2014 年 12 月，同一名外科医生接受的 7 级或以上畸形矫正手术共 142 名成人脊柱患者的门诊病历和医院病历中收集数据。使用 t 检验比较总失血量在上四分位数（ ≥ 1000 mL）的患者和其余患者之间的围手术期差异。同样，将接受 > 2 个单位的红细胞悬液（PRCs）的患者与其他患者进行比较。采用方差分析法，根据患者术前的纤维蛋白原浓度，比较各组（四分位数）之间的失血量。

结果：平均总失血量为 $847.9 (\pm 543.6)$ mL。总体而言，术前纤维蛋白原的平均浓度为 $254.8 (\pm 82.9)$ mg/dL。纤维蛋白原浓度较低（ < 193 mg/dL）的患者的失血量明显高于浓度较高的患者（ $p < 0.05$ ）。与输注 2 个单位 PRC 的患者相比，输注 > 2 个单位 PRC 的患者所治疗的脊柱层数明显较多，平均手术时间、总失血量和术前平均纤维蛋白原较低（ $p < 0.05$ ）。总失血量与术前纤维蛋白原浓度明显相关（ $r = -0.51, p < 0.05$ ）。所有血栓弹性图（TEG）变量（G、K 和 Angle）与术前纤维蛋白原显著相关（ $p < 0.05$ ）。

结论：在我们接受成人脊柱畸形矫正的队列中，术前纤维蛋白原水平低于 193 mg/dL 的患者的出血量明显高于其同行。围手术期的输血需求与失血量和术前纤维蛋白原浓度都有一定的相关性。结合术前纤维蛋白原可以更好地预测围手术期的总失血量，因此可以指导治疗团队改善治疗方案。

10. Laursen TH, Meyer MAS, Meyer ASP, Gaarder T, Naess PA, Stensballe J, Ostrowski SR, Johansson PI. Thrombelastography early amplitudes in bleeding and coagulopathic trauma patients: Results from a multicenter study. *J Trauma Acute Care Surg*. 2018 Feb;84(2):334-341. doi:10.1097/TA.0000000000001735.PMID:29112094.

摘要

背景：粘弹性止血试验、血栓弹力图（TEG）和旋转血栓弹性检测（ROTEM）中的早期振幅可提供快速结果，这对于出血患者的治疗至关重要。本研究调查了在三个北欧 I 级创伤中心收治的中度至重度创伤患者，大型多中心队列中血栓弹力图早期振幅和标准血栓弹力图变量之间的关联。

方法：对来自英国伦敦、丹麦哥本哈根和挪威奥斯陆的 404 名临床怀疑有严重损伤的创伤患者进行前瞻性观察研究。在入院时记录了生化结果和临床数据，包括血栓弹力图参数。提取了血栓弹力图高岭土、快速血栓弹力图和血栓弹力图功能性纤维蛋白原曲线，并登记了早期振幅 A5 和 A10（5 和 10 分钟的振幅）。根据国际正常化比率为 1.2 或小于 1.2 或大于 1.2，以及输血要求（不输血、1~9 个红细胞单位和 12 小时内 ≥ 10 个红细胞单位）对患者进行分组。

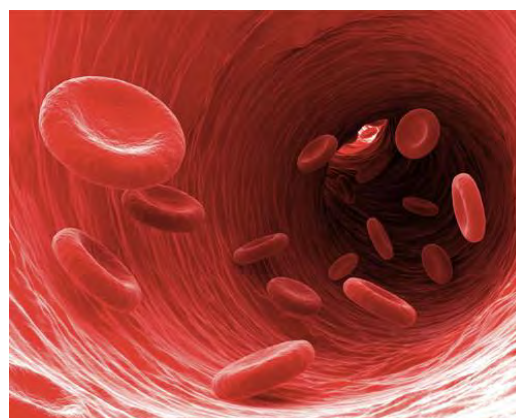
结果：总共有 404 名患者被纳入，受伤严重程度的中位数为 13。在所有调查的检测中，A5/A10 和最大振幅之间存在强烈的正相关。除 r 血栓弹力图最大振幅和 k 血栓弹力图最大振幅外，所有血栓弹力图值都与输血患者的死亡率明显相关。与高岭土血栓弹力图相比，快速血栓弹力图和血栓弹力图功能性纤维蛋白原从开始检测到 A5 和 A10 的时间最低。与快速血栓弹力图的最大振幅相比，快速血栓弹力图 A5 缩短了得出结果的时间，超过了 50%。

结论：我们发现血栓弹力图早期振幅 A5/A10 与快速血栓弹力图、高岭土血栓弹力图和血栓弹力图功能性纤维蛋白原的最大振幅之间有很强的关联，这些患者有凝血病和大量输血需求。采用早期振幅可以缩短诊断凝血病的时间，可用于创伤病人的血栓弹力图监测。有必要进一步进行随机对照试验，评估血栓弹力图在指导止血治疗的作用。

11. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM, Kuter DJ, Wiener-Kronish JP. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth*. 2019 Jan;122(1):19-31. doi: 10.1016/j.bja.2018.09.010. Epub 2018 Oct 25. PMID: 30579402.

摘要

血小板减少症是一个常见的围手术期临床问题。虽然整体止血受许多病人和手术相关因素的影响，但血小板减少对出血风险的贡献却很难预测，因为血小板计数与出血的可能性没有线性关系。因此，广泛使用的血小板减少的定义和对其严重程度的分级在临床上的作用有限。我们对目前血小板减少患者的侵入性手术的建议进行了总结和分析，但是任何特定手术可以安全进行的血小板计数是未知的。术前输血小板的好处和风险应该根据每个病人的情况进行评估，并且应该考虑输血小板的替代方案。在非急诊手术或术后血小板减少患者中，应考虑血液学会诊以指导诊断和管理。我们提出了一种实用的方法来评估围手术期血小板减少症。



12. Mohan K, Broderick JM, Raftery N, McAuley NF, McCarthy T, Hogan N. Perioperative haematological outcomes following total knee arthroplasty in haemophiliacs. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2021 Sep-Dec; 29(3):23094990211033999. doi:10.1177/23094990211033999.PMID:34583559.

摘要

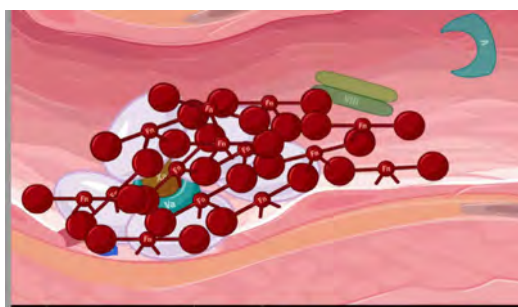
目的：血友病患者患有复发性关节积血。这可能会发展为有症状的关节病，通常影响到膝关节。虽然现代凝血

策略已经减少了那些发展到晚期的关节病，但全膝关节置换术（TKA）仍然是一些患者的最佳治疗方法。尽管围手术期的血液学管理有了创新，但对过度出血的可能性的担忧仍然存在。本研究的目的是量化血友病患者在TKA术后的即时失血量和血液学并发症。

方法：对在一家机构接受TKA手术的A型或B型血友病患者进行了为期12年的回顾性研究。将这些患者与非血友病患者对照组和已公布的非血友病患者接受TKA手术的标准进行比较。

结果：18名患者（72%为血友病A，28%为血友病B）的21例TKA手术适合纳入，平均年龄为44岁。术后24小时和48小时的平均血红蛋白下降量分别为2.7 g/dl和3.8 g/dl。与非血友病对照组相比，术后48小时的血红蛋白下降没有显著差异（ $p = 0.2644$ ）。没有直接的围手术期并发症，两名患者（9.6%）需要术后输血。

结论：在一家专业的三级转诊中心接受单侧初级TKA手术的血友病患者，与非血友病患者对照组以及已公布的非血友病患者TKA手术后的止血标准相比，围手术期失血率似乎相当。建议在围手术期由骨科和血液学专家进行管理，以优化这一复杂患者群体的结果。



13. Themistoklis T, Theodosia V, Konstantinos K, Georgios DI. Perioperative blood management strategies for patients undergoing total knee replacement: Where do we stand now? *World J Orthop.* 2017 Jun 18; 8(6): 441-454. doi:10.5312/wjo.v8.i6.441.PMID:28660135;PMCID: PMC5478486.

摘要

全膝关节置换术（TKR）是过去十年来最常见的手术之一。接受全膝关节置换术的患者在术后发生贫血的风险很高，而且还需要进行异体输血（ABT）。与ABT相关的并发症包括寒战、僵硬、发热、呼吸困难、头晕

等，应及早识别，以改善预后。因此，应采取围手术期的血液管理方案，主要目的是减少输血的风险，同时最大限度地提高血红蛋白。已经尝试了许多血液保护策略，包括术前自体献血、急性等容血液稀释、自体输血、术中细胞保护器、引流钳、气动止血带和氨甲环酸的使用。出于实际和临床原因，我们将尝试把这些策略分为三个主要阶段/时期。术前优化、术中和术后方案。这项工作的目的是回顾目前使用的策略，并报告我们在TKR围手术期血液管理策略方面的经验。

14. Santana DC, Hadad MJ, Emara A, Klika AK, Barsoum W, Molloy RM, Krebs VE, Bloomfield MR, Piuze NS. Perioperative Management of Chronic Antithrombotic Agents in Elective Hip and Knee Arthroplasty. *Medicina (Kaunas).* 2021 Feb 23;57(2):188. doi:10.3390/medicina57020188.PMID:33672130;PMCID: PMC7927106.

摘要

全膝关节和膝关节置换术是越来越多的患者进行的常见主要骨科手术。许多接受全关节置换术（TJA）的患者由于其他疾病，如心房颤动或急性冠状动脉综合征而长期服用抗血栓药物。鉴于TJA的出血风险，以及术后血栓栓塞事件的风险，围手术期的慢性抗血栓药物管理对于实现关节置换术的成功至关重要。在这篇综述中，我们简要概述了关于选择性TJAs中慢性抗血栓药物围手术期管理的社会指南，并总结了可能为未来指南提供信息的近期文献。最终，抗血栓药物的管理应该针对患者的具体情况，与心脏科、内科、血液科和其他在围手术期护理中起重要作用的医生协商。

15. Kopanidis P, Hardidge A, McNicol L, Tay S, McCall P, Weinberg L. Perioperative blood management programme reduces the use of allogenic blood transfusion in patients undergoing total hip and knee arthroplasty. *J Orthop Surg Res.* 2016 Feb 29; 11:28. doi:10.1186/s13018-016-0358-1.PMID:26927608;PMCID: PMC4772648.

摘要

背景：全髋（THA）和膝关节置换术（TKA）中血液管理的优化与患者预后的改善有关。本研究旨在确定围手

术期血液管理计划在改善术后血红蛋白 (Hb) 和降低同种异体输血率方面的有效性。

方法：这项回顾性的前后研究涉及澳大利亚一家教学医院引入血液管理计划之前（常规护理组）和之后（干预组）的 200 名连续接受选择性 TKA 和 THA 的患者。干预组的患者在术前接受了贫血治疗，并在术中接受了氨甲环酸（15 mg/kg）。主要结果是术后 Hb 水平和输血率。次要结果包括测量异体血液的总量、输血相关的并发症、术后并发症、住院康复的需要和住院时间。

结果：各组之间的基线特征没有差异。与普通护理组相比，干预组的平均 (SD) 术前 Hb 更高。分别为 138.7 (13.9) 和 133.4 (13.9) g/L, $p = 0.008$ 。干预组的术后第 1 天 Hb、术后最低 Hb 和出院 Hb 均较高 ($p < 0.001$)。与常规护理组相比，干预组的输血需求较低 (6% vs. 20%, $p = 0.003$)。在测量的任何次要结果中都没有差异。术前贫血并接受 Hb 优化的患者在术后有更高的 Hb 水平 (几率比为 5.7; 95% CI 为 1.3 ~ 26.5; $p = 0.024$)。

结论：引入围手术期血液优化方案改善了术后的 Hb 水平，并减少了异体血液的输注率。



16. Alfonso AR, Hutzler L, Lajam C, Bosco J, Goldstein J. Institution-Wide Blood Management Protocol Reduces Transfusion Rates Following Spine Surgery. *Int J Spine Surg*. 2019 Jun 30;13(3):270-274.
doi: 10.14444/6036. PMID: 31328091; PMCID: PMC6625709.

摘要

背景：脊柱手术与大量的术中失血有关，常常导致输血。接受输血的患者住院时间和围手术期并发症的风险增加。为了降低输血率，我们实施了可行的全院限制性

输血管理指南。本研究的目的是描述该指南对我们脊柱外科病人的影响。

方法：我们分析了 3709 例单机构住院脊柱手术在实施修订输血方案前后的输血发生率。将 2014 年 1 月至 2015 年 3 月的基线期 (1742 名患者) 与 2015 年 4 月至 2016 年 7 月的研究期 (1967 名患者) 进行了比较。由于医疗记录不完整，一名患者被排除在外。修订后的方案包括在血红蛋白 < 7 g/dL 时设立术后输血触发点，建立计算机化的医嘱录入系统，并指定一名医生来监测和报告进展。

结果：从基线到研究期，输血率分别从 16.2% 降至 9.7% ($p < 0.001$)。血红蛋白 > 7 g/dL 的患者的输血次数从 6.1% 下降到 4.9% ($p = 0.09$)。之前进行过血红蛋白检测的输血率从 42.0% 上升到 59.1% ($p < 0.001$)。住院时间从 3.67 天减少到 3.46 天 ($p = 0.04$)，手术后感染率从 1.5% 减少到 0.6% ($p = 0.01$)。方案实施后，医院总费用没有明显差异。

结论：通过使用计算机化的医嘱录入系统和一名医生来监督临床医生的遵守情况，实施限制性输血协议，使脊柱手术后的输血量减少了 40.1%。这种情况改变是显而易见的，输血前的血红蛋白记录增加了 40.7%，患者受益于住院时间和手术后感染率的减少。我们鼓励未来的研究，以了解这种干预的长期影响及其对医院开支的作用。

17. Spahn DR. Anemia and patient blood management in hip and knee surgery: a systematic review of the literature. *Anesthesiology*. 2010 Aug; 113 (2): 482-95.
doi:10.1097/ALN.0b013e3181e08e97.PMID:20613475.

摘要

为了确定围手术期贫血的特点、其与临床结果的关系以及病人血液管理干预对接受主要骨科手术的病人的这些结果的影响，我们进行了系统搜索。在接受全膝关节或膝关节置换术和腕部骨折手术的患者中，术前贫血的发生率很高，分别为 $24 \pm 9\%$ 至 $44 \pm 9\%$ 。术后贫血的发生率更高 (分别为 51% 和 $87 \pm 10\%$)。围手术期贫血与 $45 \pm 25\%$ 和 $44 \pm 15\%$ 的输血率、术后感染、较差的身体功能和恢复、以及增加住院时间和死亡率有关。用铁剂 (含或不含促红细胞生成素) 治疗术前贫血，以及围手术期的细胞抢救减少了输血需求，可能有助于改善患者

的预后。有必要进行高影响力的前瞻性研究，以证实这些发现并建立可靠的临床指南。

18. **Shander A, Kaufman M, Goodnough LT. How I treat anemia in the perisurgical setting. Blood. 2020 Aug 13;136(7):814-822. doi: 10.1182/blood.2019003945. PMID:32556314.**

摘要

贫血是围手术期的常见现象，会造成严重的不良后果，包括结果的恶化和生活质量的下降，以及增加异体输血的风险。在此，我们介绍了 3 个案例，说明如何对接受心脏、骨科和肿瘤手术的患者进行围手术期的贫血管理。在高失血量手术前及时发现贫血，可以让临床医生对其进行管理，优化血红蛋白水平，使患者为手术做更好的准备。贫血的治疗应以病因为指导，可能包括促红细胞生成剂、叶酸、B12 和铁制剂。在手术期间和术后即刻使用其他旨在减少手术失血的血液管理策略，例如自体输血技术和优化止血的药剂。术后应密切监测患者是否有需要控制的持续出血的迹象。最后，在术后和出院后应继续对贫血进行筛查和管理，因为贫血的持续和复发会进一步影响患者的治疗效果。

19. **Hourlier H, Fennema P. Application of an adjusted patient blood management protocol in patients undergoing elective total hip arthroplasty: towards a zero-percent transfusion rate in renal patients-results from an observational cohort study. J Orthop Surg Res. 2021 Nov 27;16(1):697. doi:10.1186/s13018-021-02846-z. PMID: 34838063; PMCID: PMC8627010.**

摘要

背景：肾脏病人在大型骨科手术后有很高的输血风险。人们提出了各种病人血液管理（PBM）政策来降低输血率。这项观察性研究的目的是评估接受选择性全髋关节置换术（THA）的慢性肾脏病（CKD）患者调整后的 PBM 方案的表现。

方法：共有 1191 名连续患者接受了选择性单侧 THA，并参加了调整后的 PBM 方案。PBM 方案包括外科医生规定的促红细胞生成（EPO）治疗、常规使用氨甲环酸（TXA）、髋部无血管通路和术后血栓栓塞预防。在基线时肾小球滤过率（GFR）低于或高于 60 毫升/分钟/1.73 m² 的患者中分析了该 PBM 方案的性能。入院时、

术后第 1 天（POD）和第 7 ± 1 天的血红蛋白水平得到了控制。

结果：总共有 153 名患者（12.9%）在基线时肾脏疾病值低于 60 时出现饮食调整。其中，20 人（13.1%）接受 EPO 治疗，120 人（78.4%）接受 TXA。没有患者在围手术期第一周接受异体输血。整个研究人群的平均 BI 为 2.7（95% CI 2.6, 2.8）。CKD 对 BI 没有显著影响（ $p = 0.287$ ）。然而，发现 TXA 和 EPO 治疗均显著降低了 BI（差异，-0.3， $p < 0.001$ ）。接受 TXA 和/或 EPO 治疗的肾病患者没有出现血栓栓塞并发症。

结论：接受当代择期 THA 的 3 期或 4 期 CKD 患者围手术期第一周输血率为零。通过使用实用的血液保留方案，肾功能不全患者的出血风险并没有增加，围手术期输血率也没有增加。

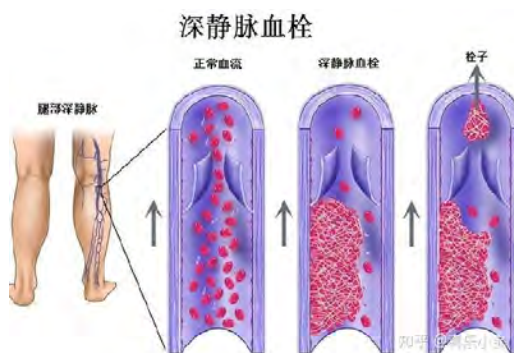


20. **Sen RK, Tripathy SK, Singh AK. Is routine thromboprophylaxis justified among Indian patients sustaining major orthopedic trauma? A systematic review. Indian J Orthop. 2011 May; 45(3): 197-207. doi: 10.4103/0019-5413.80037. PMID: 21559098; PMCID: PMC3087220.**

摘要

静脉血栓栓塞症（VTE）是创伤后发病和死亡的最常见的可预防原因之一。尽管大多数西方国家都有针对这些患者的血栓预防指南，但印度仍未制定这些指南。印度人口中 VTE 的发现率越来越高，缺乏意识，对风险的低估，以及对化学预防后出血并发症的恐惧，使深静脉血栓（DVT）成为一个严重的问题，因此，创伤后血栓预防的标准指南是必不可少的。本综述文章讨论了在遭受严重骨科创伤的印度患者中 DVT 的发生率和血栓预防的作用。通过对“PubMed”和“GoogleScholar”的全

面搜索,发现有 10 项关于印度患者在重大骨科创伤手术(髌部或股骨近端骨折和脊柱损伤)后静脉血栓栓塞的研究。这些研究大多评估了关节置换术和创伤患者的静脉血栓栓塞症。在将创伤患者亚组(1049 名患者)与关节置换术患者分开后,对其 VTE 的发生率、危险因素、诊断和管理进行了单独评估。除了两项基于脊柱损伤的研究外,其他研究都建议对印度人群的创伤后情况进行筛查/血栓预防治疗。在大多数研究中,彩色多普勒被用作常用的诊断或筛查工具(8 项研究,722 名患者)。在接受血栓预防的群体中,VTE 的发生率为 8%(10/125),而在未接受任何形式预防的患者中,VTE 的发生率要高得多(14.49%, 40/276)。印度患者在重大骨科创伤(脊柱损伤除外)后有明确的静脉血栓栓塞风险,因此通过化学或机械方法预防血栓似乎对他们来说是合理的。



21. Abu Assab T, Raveh-Brawer D, Abramowitz J, Naamad M, Ganzel C. The Predictive Value of Thromboelastogram in the Evaluation of Patients with Suspected Acute Venous Thromboembolism. *Acta Haematol.* 2020;143(3):272-278. doi:10.1159/000502348. Epub 2019 Sep 11. PMID: 31509839.

摘要

引言: 这项前瞻性研究的目的是探讨血栓弹力图(TEG)是否可以评估那些送入急诊室时已有可能引起严重静脉血栓栓塞(VTE)体征/病症患者发生 VTE 的风险。

方法: 对每位患者进行 D-二聚体、及所有血栓弹力图参数检测,包括: R 时间、K 时间、Angle 角、最大振幅 MA 值、LY30。对于分类变量,采用 χ^2 或 Fisher 卡方检验;对于连续变量,采用 t 检验或其他非参数检验。

结果: 2016 年间,共 109 例中位年龄 55.7 为岁(21 ~ 89 岁)纳入研究,其中有 18 例患者已被诊断为 VTE。分析各血栓弹力图(TEG)参数,无论是作为连续变量还是分类变量,在 VTE 阳性和 VTE 阴性患者之间差异没有统计学意义。结合不同的血栓弹力图(TEG)参数或患者性别、VTE 临床可能性评估(Well 评分)、或不同水平的 D-二聚体结果划分队列,其分析结果均未改变。

结论: 当前研究不能证明任何一个血栓弹力图参数,对于那些送入急诊室就已经存在疑似可引起 VTE 体征/病症的患者,具有 VTE 风险预测价值。

22. Brown W, Lunati M, Maceroli M, Ernst A, Staley C, Johnson R, Schenker M. Ability of Thromboelastography to Detect Hypercoagulability: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Orthop Trauma.* 2020 Jun;34(6): 278-286. doi:10.1097/BOT.0000000000001714.PMID:31815829.

摘要

目的: 回顾当前相关粘弹性试验应用的文献,如血栓弹力图(TEG)和旋转血栓弹性测定法(ROTEM),在围术期识别高凝状态和预测静脉血栓栓塞(VTE)的发生能力。

数据来源: PubMed、EMBASE 和 Cochrane 在线数据库通过匹配关键词“血栓弹力图”、“粘弹性止血方法”和“旋转血栓弹性测定法”与“静脉血栓栓塞”、“深静脉血栓形成”、“肺栓塞”和“高凝状态”查询到的截至至 2018 年 2 月 11 日的资料。

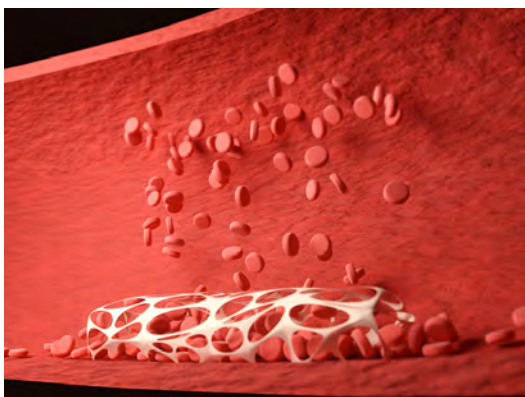
研究选择: 建立纳入和排除标准以确定数据的相关性和质量,其中有 2.54%符合的初步确定的研究标准。

数据提取和综合: 根据 PRISMA 指南和 Zaza 等数据质量评估体系,对相关文献和引用次数进行审查。研究中将术后有静脉血栓栓塞和无静脉血栓栓塞的患者独立分开,数据利用改良 DerSimonian 和 Laird 随机效应模型进行汇总。

结果: 共 1893 篇文章被评估为合格,其中摘要有 370 篇。在这 370 篇摘要中,有 35 篇研究被纳入,其中只有 5 篇被纳入 meta 分析。研究共包括 8939 例不同手术类型的术后患者,其中已报导 717 例血栓事件。在 17 篇(50%)文章中,包括 6348 例(72%)患者,最大振幅(MA)升高是围手术期高凝状态的具有统计学意义

的指标。MA 值大于 66.70 mm 可定义为高凝状态。MA = 65 mm 对患者术后发生 VTE 风险的综合效应为 1.31 (95% CI, 0.74 ~ 2.34, $p = 0.175$)，在预测术后 VTE 方面敏感性为 46%，特异性为 62%。

结论：只有 MA 值被一致认同可用于判断高凝状态和预测创伤手术后的静脉血栓栓塞风险。然而用 MA 值确定高凝状态的标准仍存在很大的可变性，故其预测能力存在一定局限性。另外，在整个围手术期检测高凝状态时，血栓弹力图在术后第 1 天 (POD1) 开始持续显示高凝状态。



23. Liras IN, Rahbar E, Harting MT, Holcomb JB, Cotton BA. When children become adults and adults become most hypercoagulable after trauma: An assessment of admission hypercoagulability by rapid thrombelastography and venous thromboembolic risk. *J Trauma Acute Care Surg*. 2016 May;80(5):778-82. doi:10.1097/TA.0000000000000985. PMID: 26886005.

摘要

背景：血栓弹力图 (TEG) 的最大振幅 (MA) 被证明可以反映成人创伤患者的高凝状态和静脉血栓栓塞 (VTE) 风险增加。基于这些先前的研究，我们试图确定儿童成长与 MA 值有关，以及是否与静脉血栓栓塞风险相关。

方法：我们评估了 2010 年 1 月至 2013 年 12 月入院间所有高度创伤患者。年龄作为连续变量进行评估，然后分类。MA 值作为连续变量和二分值 (高凝, MA $\geq$ 65 mm)。按照年龄组别、性别和损伤严重程度建立逻辑回归分析，以评估 MA 值和 VTE 风险的相关性。

结果：期间，共有 7194 名一级创伤患者入院 (819 名为 18 岁)。30 岁前，MA 值 $\geq$ 65 mm 的可能性一直保持在 35% ~ 37%，在 31 ~ 35 岁 (45%) 和 46 ~ 50 岁 (49%) 显著增加，两者均 $p < 0.01$ 。在控制损伤严重程度、种族和性别的情况下，逻辑回归分析表明，年龄每增加 5 岁 (30 岁以后)，入院时高凝血症的可能性增加 16%。从 1 岁开始，静脉血栓栓塞风险一直保持在 1.5% 或更低，直到 13 岁，上升到 2.3%，15 岁时再次上升，达到 5.1%。另外两个显著的增长发现在 31 ~ 35 岁 (5.5%) 以及 46 ~ 50 岁 (7.6%)，两者均 $p < 0.01$ 。Logistic 回归分析显示，与小于 30 岁的患者相比，31 ~ 50 岁的患者发生静脉血栓栓塞的风险增加了 3.4 倍。该分析还指出，与年龄在 50 岁以上的人相比，31 ~ 50 岁的患者发生静脉血栓栓塞增加了 2.3 倍。

结论：从 13 岁开始，儿童向成人高凝状态过渡，MA 值和 VTE 风险升高证明了这一点。而 31 ~ 50 岁为最大的静脉血栓栓塞风险 (和最高 MA 值可能性) 群体。

24. Gary JL, Schneider PS, Galpin M, Radwan Z, Munz JW, Achor TS, Prasarn ML, Cotton BA. Can Thrombelastography Predict Venous Thromboembolic Events in Patients With Severe Extremity Trauma? *J Orthop Trauma*. 2016 Jun; 30(6): 294-298. doi:10.1097/BOT.0000000000000523. PMID: 26741642.

摘要

目的：普通创伤患者入院时可通过快速血栓弹力图检测的 MA 值升高来判断静脉血栓栓塞事件 (VTEs) 的风险增加。假设：(1) 深静脉血栓栓塞主要发生于遭受重大骨科创伤的患者；(2) 重大骨科创伤患者入院时较高的 MA 值，可用于评估静脉血栓栓塞风险。

设计：回顾性分析。

地点：综合一级创伤中心。

患者/参与者：纳入研究 2009 年 9 月份至 2011 年 2 月份期间收治于市一级创伤中心，年龄在 18 ~ 85 岁间且符合一级创伤标准的患者。分为肢体损伤严重程度为 2 (ORTHO) 和肢体损伤严重程度 < 2 (non-ORTHO) 两组。

主要观察指标：经 CT 血管造影证实为肺动脉栓塞，经

静脉双工证实为深静脉血栓。进行单因素分析，然后进行目标回归分析。

结果：共有 1818 例患者符合研究标准（310 例 ORTHO 和 1508 例 non-ORTHO）。值得注意的是，尽管 r-血栓弹力图（Angle 角 71 vs. 73，MA 62 vs. 64，两者均 $p < 0.05$ ）提示处于低凝状态，ORTHO 组患者的 VTE 发生率仍较高（6.5% vs. 2.7%， $p < 0.001$ ）。逐步回归分析得到 4 个因素来预测 VTE 的风险（年龄，男性，白种人和 ORTHO）。在控制这些变量后，入院 MA 值 ≥ 65 （比值比 3.66）和 ≥ 72 （比值比 6.70）是住院期间静脉血栓形成的独立预测因素。

结论：快速血栓弹力图检测的 MA 值可以识别具有重大骨科创伤的患者住院期间深静脉血栓和肺栓塞的发生风险，MA 值 ≥ 65 和 ≥ 72 患者的发生率分别增加 3.6 倍和 6.7 倍。



25. Abad Rico JI, Llau Pitarch JV, Rocha E. Overview of venous thromboembolism. *Drugs*. 2010 Dec 14; 70 Suppl 2:3-10.
doi: 10.2165/1158583-S0-000000000-00000.PMID: 21162604.

摘要

血栓形成于血管壁损伤部位，炎症过程导致血小板活化，血小板粘附在血管壁并形成纤维蛋白网。血栓阻塞血管称为血栓栓塞症，静脉血栓栓塞开始于深静脉血栓（DVT），主要形成于腿部（小腿）或骨盆的深静脉。在某些情况下，DVT 与静脉分离，并转移到心脏右侧，从而进入肺动脉，导致肺栓塞（PE）。许多因素致使患者容易发生静脉血栓栓塞（VTE），包括手术、创伤、住院、制动、癌症、长途旅行、高龄、肥胖、重大疾病和早前静脉血栓栓塞病史。此外，静脉血栓栓塞也可能遗传。在欧洲，每年静脉血栓栓塞都会导致大量死亡。

抗凝药物是静脉血栓栓塞治疗和预防的支柱，许多学科组织已经发布了适用于静脉血栓栓塞抗凝治疗的使用指南。静脉血栓栓塞治疗的目的是减少与相关疾病的发病率和死亡率，以及任何并发症，如静脉血栓栓塞复发或血栓后综合征。一般来说，指南推荐使用低分子肝素（LMWH）、普通肝素（UFH）或磺达肝素（fondaparinux）作为静脉血栓栓塞的预防和治疗药物，治疗时间根据患者的基线特征和风险特征而不同。尽管有研究表明有几种方便、有效的抗凝治疗方法可预防静脉血栓栓塞，并且有明确的指导建议，但血栓预防，特别是在未接受手术的患者中仍未得到充分利用。坚持指南推荐的治疗方案，如低分子肝素，在门诊基础上使用，应可降低与这种可预防疾病相关的死亡率。



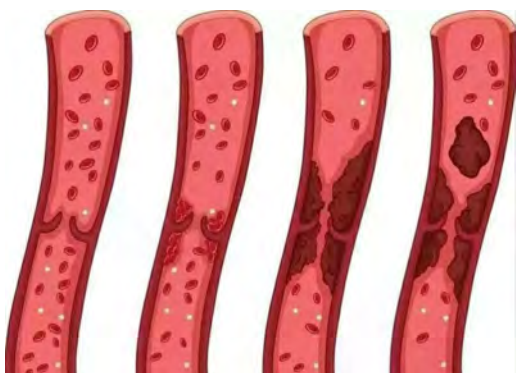
26. Watts L, Grant D. Venous thromboembolism (VTE) risk assessment and prophylaxis in acute orthopaedic admissions: improving compliance with national guidelines. *BMJ Qual Improv Rep*. 2013 Nov 20; 2(2): u202229. w1118.
doi:10.1136/bmjquality.u202229.w1118. PMID: 26734209; PMCID: PMC4663810.

摘要

“每年有超过 25000 人在医院死于静脉血栓栓塞（VTE）。这比死于乳腺癌、艾滋病和交通事故的总人数还要多”。骨科病人发生静脉血栓栓塞的风险特别大。2011 年，项目小组在一所地区总医院对所有急性创伤和骨科住院患者按照国家静脉血栓栓塞评估准则进行了为期两周的审计。研究表明，最初的依从性很低，但在实施简单的措施后，情况有了很大的改善。这些措施包括：请上级医生提醒初级医生，在创伤科医生办公室张贴海报，要求护理人员在患者入院时进行静脉血栓栓塞评估检查，并在患者信息板上注明提醒。随后项目小组建议完善医院的计算机系统，

纳入静脉血栓栓塞评估和预防检查。此次计算机系统改

善的影响是否能够持续改进,可使用之前同一种方法进行二次评估。总体而言,对国家 VTE 指导的依从性未来将会进一步提高。



27. Saleh HE, Pennings AL, ElMaraghy AW. Venous thromboembolism after shoulder arthroplasty: a systematic review. *J Shoulder Elbow Surg.* 2013 Oct;22(10):1440-1448. doi: 10.1016/j.jse.2013.05.013. Epub 2013 Aug 21. PMID:23973166.

摘要

背景:肩关节置换术(SA)是一种常见且越来越被多用的骨科手术。静脉血栓栓塞(VTE)是SA术后的一种并发症。目前缺乏对这一患者群体静脉血栓栓塞的发生率、危险因素和预防进行全面总结的文献。

方法:从EMBASE、MEDLINE、Science 网站、CINAHL和Cochrane 5个科学数据库中检索SA术后静脉血栓栓塞相关文献。纳入分析至少报道1例SA后深静脉血栓或肺栓塞的所有文献。对相关文献进行了严格的评估和系统的分析,以确定SA后静脉血栓栓塞的发生率、危险因素、血栓预防、诊断和处理。

结果:本研究共纳入14篇文献。报道的SA术后静脉血栓栓塞发生率为0.2%~16.0%。发生静脉血栓栓塞最大危险因素包括静脉血栓栓塞史、血栓形成倾向、重大手术、高龄、当前恶性疾病、活动不便和长期卧床。诊断通过双工影像和胸部CT确定。6项(43%)纳入的研究采用静脉血栓栓塞预防,而理想的预防方法尚不清楚。

结论:尽管报道的静脉血栓栓塞发生率存在差异,但外科医生仍应意识到SA术后严重并发症的可能性。我们建议评估所有SA患者的危险因素和评估VTE风险。对于这患者群体的理想预防方法仍然未知,未来应进行高质量的临床研究。

28. Mortazavi SM, Hansen P, Zmistowski B, Kane PW, Restrepo C, Parvizi J. Hematoma following primary total hip arthroplasty: a grave complication. *J Arthroplasty.* 2013 Mar;28(3):498-503. doi:10.1016/j.arth.2012.07.033. Epub 2012 Oct 31. PMID: 23122656.

摘要

初次行全髋关节置换术(THA)后发生的血肿可能需要二次手术。本研究的目的是探讨血肿的危险因素及其对全髋关节置换术预后的影响。本病例对照研究分析了2000年至2007年间THA术后因血肿需要再次手术的38例患者,这38例患者与117例无血肿患者进行对照,平均随访4.1年(2.1~9.6年)。多因素回归分析显示,出血量、新鲜冰冻血浆和维生素K的使用、围手术期抗凝和激素治疗是血肿形成的独立预测因素。过量抗凝和自体输血是死亡的独立危险因素。血肿本身被认为是不良结果的独立危险因素,尽管进行了适当的治疗,但发病率和死亡率仍会增加。



29. Hassan MK, Karlock LG. Association of Aspirin Use With Postoperative Hematoma and Bleeding Complications in Foot and Ankle Surgery: A Retrospective Study. *J Foot Ankle Surg.* 2019 Sep;58(5):861-864. doi: 10.1053/j.jfas.2018.12.022. Epub 2019 May 24. PMID: 31130479.

摘要

推荐在择期或非择期足、踝关节手术前3~5天停用非甾体类抗炎药,围手术期继续使用可能引起并发症。然

而目前支持这一观点的数据有限。在本研究中，我们评估足、踝关节围手术期手术前服用阿司匹林后，术后出血、血肿形成和伤口裂开的发生率。我们回顾分析了 3 年间 379 名患者的病历，记录患者信息、手术方式、患肢（右脚 vs. 左脚）、手术部位（前足、中足、后足）和术后第 2 周手术部位检查数据。患者的平均年龄为 60.12 岁（21 ~ 81 岁），伤口并发症发生率为 0.80%。将患者分为 2 组：术前服用阿司匹林 81 mg 组（n = 238，62.80%）和未服用阿司匹林组（n = 141，37.20%）。研究结果：发生术后出血并发症的 3 例患者中，2 例服用了阿司匹林，1 例未服用。服用阿司匹林的患者与未服用阿司匹林的患者伤口并发症和愈合率无差异，术后血肿在临床无菌条件下清除，获得二次愈合。研究说明，足踝手术围手术期使用阿司匹林是安全有效的，患者服用阿司匹林有良好的手术效果，术后并发症最小。



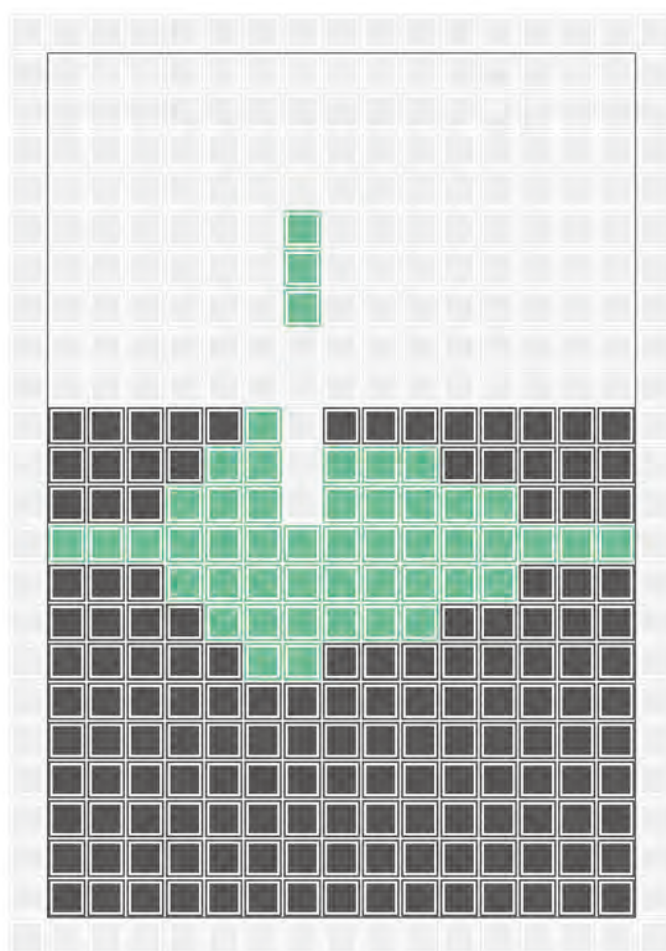
30. Awson JW, Kitchens CS. Surgery and hemostasis. *Curr Opin Hematol*. 2015 Sep;22(5):420-7. doi:10.1097/MOH.0000000000000172.PMID:26248002.

摘要

综述目的：凝血的存在是为了阻止过度失血。手术和创伤是出血和血栓并发症的主要危险因素，这是矛盾的。总结当前可用的证据，用于指导目前围手术期的护理。

目前研究发现：尽管凝血因子制品的出现可对先天性止血凝血缺陷患者进行安全干预，但日益复杂的手术人群（慢性肝病、创伤性损伤和对慢性抗凝治疗需求）的出现重新引发了学者专家对出血风险的关注。然而，过去三十年的临床科学经验再次强调静脉血栓栓塞（VTE）的预防，VTE 是住院手术患者发病和死亡的主要原因。

总结：围手术期出血是任何手术本身存在的风险，应进行精准评估和及时干预。而为了预防医疗事故，遵循外科手术患者静脉血栓栓塞预防指南，须成为日常护理的一个准则。



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



血栓弹力图高岭土普通检测对指导接受大量输血的创伤患者的目标导向治疗的阈值

Gregory R Stettler, Joshua J Sumislawski, Ernest E Moore, Geoffrey R Nunns, Lucy Z Komblith, Amanda S Conroy, Rachael A Callcut, Christopher C Silliman, Anirban Banerjee, Mitchell J Cohen, and Angela Sauaia

摘要

简介：与常规凝血试验（如 INR、aPTT、FIB 和血小板计数）相比，基于血栓弹力图指导的止血复苏更具生存效益。虽然现已定义了基于快速 TEG（rTEG）指导大量输血（MT）的阈值，但使用其他激活剂（如高岭土）的阈值尚未被定义。本研究的目的是探讨 MT 患者使用 TEG 高岭土普通检测（CK-TEG）指导血液制品输注的阈值。

方法：对两个一级创伤中心在 2010 ~ 2017 年间收治的行 CK-TEG 的创伤患者进行评估。采用 ROC 曲线分析 CK-TEG 检测对需要 MT 患者的预测性能，MT 患者的定义为 RBC 需求量 > 10 U 或 6 小时内死亡。使用约登指数寻找基于 CK-TEG 指导输血复苏的最佳阈值。

结果：在 825 例创伤患者中，有 671 例（81.3%）为男性，有 419 例（50.8%）为钝性伤，有 62 例（7.5%）接受了 MT 治疗。接受 MT 的患者创伤更严重，休克症状更明显，凝血功能紊乱程度更深。与没有接受 MT 的患者相比，接受了 MT 的患者的 CK-TEG 检测 R 时间更长（4.9 vs. 4.4 min, $p = 0.0084$ ），Angle 角更低（66.2 vs. 70.3°, $p < 0.0001$ ），MA 值更小，（57 vs. 65.5 mm, $p < 0.0000$ ），LY30 更大（1.8 vs. 1.2%, $p = 0.0012$ ）。分析 MT 患者，R 时间的 ROC 曲线下面积（AUROC）= 0.6002，最佳切点为 > 4.45 min。Angle 的 AUROC = 0.6931，最佳切点为 < 67°。MA 的 AUROC = 0.7425，最佳切点为 < 60 mm。LY30 的 AUROC = 0.623，最佳切点为 > 4.55%。

结论：我们已经确定了可以指导创伤患者行 MT 治疗的 CK-TEG 结果阈值。我们建议：R 时间 > 4.45 min 时，输注血浆；Angle 角 < 67°时输注纤维蛋白原制品，MA 值 < 60 mm 时输注血小板，LY30 > 4.55%时使用抗纤溶药物。

证据水平：治疗性研究，V 级

关键词：大量输血；TEG；TEG 高岭土普通检测；凝血功能障碍；复苏

引言

大失血是创伤后可预防死亡的主要原因，占死亡总数的 40%，其中一半发生在前 2 小时内^[1,2]。创伤引起的凝血功能障碍（TIC）是出血性死亡的主要原因，是一种多因素的综合征，病因有：凝血酶合成减少、纤维蛋白原消耗、血小板功能障碍、纤溶亢进和纤溶系统功能障碍^[3-8]。

大量输血方案（MTPs）的实施提高了失血性休克患者的生

存率^[2,9-12,13]。大量的研究数据确认了复苏中血液制品的理想比例^[2,9-11]，这个理想比例用于严重创伤患者治疗初期是合适的。血液输注管理传统上由常规凝血试验如凝血酶原时间（PT）、国际标准化比率（INR）、活化部分凝血酶时间（APTT）、纤维蛋白原水平和血小板计数来指导^[10]。血栓弹力图检测是一种可全面评估凝血至纤溶全过程的血凝块粘弹性试验，本研究证明，与常规凝血试验指导的 MTP 相比，基于 TEG 指导的 MTP 提高了生存率。并且，这个生存率的提高是在创伤患者复

苏早期输注了更少的血浆和血小板的基础上实现的^[10]。

我们以前使用快速 TEG (rTEG) 来定义最佳的输血阈值，用于指导有大量输血 (MT) 风险患者的止血复苏。这些确定的阈值包括：活化凝血时间 (ACT) < 128 s 时，输注血浆；Angle 角 < 65° 时，输注冷沉淀；最大振幅 (MA) < 55 mm 时，输注血小板；LY30 > 5% 时，使用抗纤溶药物^[9]。然而，这些阈值不能直接套入使用其他激活剂的 TEG 检测使用，如一些创伤中心用于指导止血复苏的高岭土普通检测 (CK-TEG)^[14]。rTEG 与其他 TEG 检测项目 (CK-TEG) 的激活剂不同，快速 TEG 由组织因子和高岭土激活，而 CK-TEG 仅由高岭土激活^[14]。虽然活化的 TEG (组织因子或高岭土) 可以增强凝血，并加快完成实验的时间，但 rTEG 的使用存在潜在的局限性。在 rTEG 中使用了组织因子可能会覆盖内源性凝血激活，从而掩盖了创伤后本身存在的凝血因子的凝血作用^[5]。事实上，由高岭土激活（一种更含蓄的激活剂）的 TEG 在评估高凝患者方面可能更有优势，而 rTEG 可能在评估低凝患者方面更适合。因此，我们的研究目的是通过 CK-TEG 每个反映血凝块形成和溶解的参数评估凝血功能异常，评估大量输血需求，并定义这些参数的阈值，以指导有大量输血风险患者的止血复苏治疗。

方法

研究设计：这是一项对丹佛健康医疗中心 (DHMC) 和扎克伯格旧金山总医院 (ZSFGH) 在 2010 ~ 2017 年间符合最高创伤激活标准 (补充 1) 的成人患者 (年龄 ≥ 18 岁) 数据的前瞻性分析。这两个中心都是经过 ACS 认证和国家认证的一级创伤中心。无法挽救的创伤患者 (到达急诊时心脏停搏的患者)、头部枪伤、怀孕、被监禁的患者、从其他医院转院过来的、有慢性肝病史或已知的凝血功能障碍的患者不纳入研究。

样本是根据每个机构的机构审查委员会批准的方案获得的。在取得丹佛健康豁免的基础上，该数据库的研究得到了科罗拉多州多机构审查委员会的批准。根据加州大学旧金山分校人类研究委员会批准的协议，ZSFGH 的所有患者都已签署知情同意书。训练有素的专业研究助理 (PRAs) 给所有患者在创伤一小时内进行血栓弹力图检测。临床医生对研究数据一无所知。

是否进行大量输血由医生作决定。如之前所述，在 DHMC 期间，除红细胞以外的血制品输注皆由快速 TEG (rTEG) 阈值标准指导的^[10,15]。在方案中，4U 红细胞和 2U 血浆被送到患者的床边，待 rTEG 检测完成，根据临床医生的采用标准进行输注。如之前所述，在 ZSFGH 是基于临床经验和常规凝血试验指导输血^[16]。然而，如果患者在 ZSFGH 创伤手术室中复苏，基于 ROTEM 指导的 MTP，当 EXTEM CT > 80 s 时，输注血浆；

FIBTEM MCF < 8 mm 时，输注冷沉淀或纤维蛋白原制品；当 EXTEM MCF < 45 mm 以及 FIBTEM MCF > 10 mm 时，输注血小板；当 EXTEM ML > 10% 时，使用氨甲环酸。本研究的初步结论是大量输血 (MT)，定义为 > 10 U 的红细胞输注量或创伤后 6 小时内死亡，根据我们之前发表的研究结果^[17]，以解释幸存者偏倚率。该论点用于定义大量输血患者的血液成分输注的阈值。

TEG 高岭土普通检测 (CK-TEG)

在柠檬酸盐真空采血管采集全血标本，以防止 CK-TEG 检测前发生凝血。CK-TEG 检测得出以下参数来评估血凝块形成和溶解的动态全过程：血凝块起始时间 [反应时间 (R 时间，min)]、血凝块形成动力学 [阿尔法角/Angle 角 (α ，度)]、血凝块最大强度 [最大振幅 (MA，mm)] 和纤维蛋白溶解 [MA 确定后 30 分钟 (LY30，%)]，根据 TEG5000 血栓弹力图仪 (Haemonetics 公司，Niles, IL) 的操作说明运行试验。

血凝块起始时间延长 (CK-TEG R 时间) 是血浆输注的指征；凝块形成的动力学异常 (CK-TEG Angle 角) 是纤维蛋白原制品 (冷沉淀) 输注的一个指征；血凝块最大强度低 (CK-TEG MA 值) 是血小板输注的指征；纤维蛋白溶解水平增加 (CK-TEG LY30) 是抗纤溶药物的使用指征^[9,15,18-20]。

常规凝血试验 (CCA)

在创伤患者送达急诊室时，用含有 3.2% 柠檬酸盐采血管和 4 mL 肝素管 (19 U/mL) 采集样本。常规凝血试验 (INR 和 APTT) 的值由 DHMC 和 ZSFGH 的临床检验室按标准流程进行。

统计分析：使用 7.0a 版本 GraphPad Prism 软件 (GraphPad 软件公司，拉荷亚，CA) 和 Excel v12.2.5 (微软公司，雷德蒙德市，WA) 进行统计分析。对于非正态分布的变量，数据用中位数和四分位数范围 (IQR) 表示，使用两独立样本的 Mann-Whitney 检验。对每个 CK-TEG 测量值进行特征曲线下面积 (AUROC) 曲线分析，以评估其对大量输血的预测性能。对于每一个 CK-TEG 测量参数，我们选择了结果差异最大的阈值 (MT)，通过最大约登指数 ($J = \text{敏感性} + \text{特异性} - 1$) 确定，约登指数最大值接近 1^[20]。同时，还测定了 CK-TEG 变量、INR 和 APTT 的灵敏度、特异性、阳性和阴性预测值。

结果：共有 825 例患者进行了 CK-TEG 检查。表 1 总结了这些患者的人口统计学特征。在纳入分析的患者中，有 671 例 (81.3%) 为男性，有 419 例 (50.8%) 为钝性伤，有 62 例 (7.5%) 接受了 MT 治疗。与没有接受 MT 的患者相比，接受 MT 的患者创伤更严重，有更明显的休克症状，常规凝血试验

值异常，CK-TEG 参数更多异常（表 2 和表 3）。在 763 例未接受 MT 的患者中，191 例（25%）接受了 1 个或更多单位的红细胞输注，中位数为 3 个单位（IQR 2 ~ 5 U）。各中心 MT 患者的特征见表 4。与旧金山数据库相比，丹佛数据库中的患者休克症状增加（收缩压降低、乳酸升高、碱缺失增加）以及一些凝血功能异常（LY30 增大和 INR 增大）。

CK-TEG 参数的 AUROC 如表 5 所示。在 CK-TEG 所有检测血凝块形成动力学的参数中，CK-TEG MA 值是 MT 的最佳预测指征（AUROC = 0.74，95%CI 0.67 ~ 0.82， $p < 0.0001$ ）。

基于约登指数的 CK-TEG 指导的 MT 的最佳阈值见表 6 和图 1。各 CK-TEG 阈值的预测能力如表 6 所示。

表 1. 患者的人口统计学特征

指标	
年龄（年）（n = 825）	33（25 ~ 48）
ISS（n = 762）	10（2 ~ 25）
ED 收缩压（mmHg）（n = 816）	129（107 ~ 148）
ED 心率（BPM）（n = 815）	97（80 ~ 114）
ED GCS（n = 820）	14（9 ~ 15）
ED 体温（摄氏度）（n = 587）	36.6（36.2 ~ 36.9）
乳酸（mg/ dL）（n = 405）	3.3（2.4 ~ 5.5）
碱缺失（n = 352）	4.4（0.7 ~ 8.2）
血红蛋白（g/ dL）（n = 814）	14（12.6 ~ 15.2）
血小板计数（1000/ mL）（n = 813）	263（214 ~ 311）
INR（n = 797）	1.1（1.0 ~ 1.2）
PTT（秒）（n = 795）	27.7（25 ~ 30.6）
纤维蛋白原水平（mg/ dL）（n = 467）	225（172 ~ 287）
D-Dimer（ng/ mL）（n = 478）	1.29（0.35 ~ 5.22）
R 时间（min）（n = 825）	4.5（3.6 ~ 5.45）
Angle 角度（度）（n = 825）	70.1（66.2 ~ 73.3）
MA（mm）（n = 825）	65.1（61.3 ~ 68.7）
LY30（%）（n = 825）	1.2（0.3 ~ 2.5）
红细胞输注单位（前 6 小时）（n = 825）	0（0 ~ 1）
血浆输注单位（前 6 小时）（n = 825）	0（0 ~ 1）
血小板输注单位（前 6 小时）（n = 825）	0（0 ~ 0）
冷沉淀输注单位（前 6 小时）（n = 825）	0（0 ~ 0）

数据以中位数和四分位数范围表示。ISS = 损伤严重程度评分，ED = 急诊科，GCS = 格拉斯哥昏迷评分标准，INR = 国际标准化比值，PTT = 部分凝血酶时间。

表 2. 大量输血患者的人口统计学特征

指标	无大规模输血	大规模输血	p 值
年龄 (年)	33 (25 ~ 48)	35 (25 ~ 52)	0.5081
ISS	10 (2 ~ 22)	36 (29 ~ 50)	< 0.0001
ED 收缩压 (mmHg)	131 (110 ~ 149)	86 (70 ~ 120)	< 0.0001
ED 心率 (BPM)	96 (80 ~ 112)	111 (88 ~ 137)	0.0009
ED GCS	15 (10 ~ 15)	8 (3 ~ 14)	< 0.0001
ED 体温 (摄氏度)	36.6 (36.2 ~ 36.9)	36.2 (35 ~ 36.7)	0.0057
乳酸 (mg/ dL)	3.2 (2.3 ~ 4.7)	8.7 (5.9 ~ 12.7)	< 0.0001
碱缺失	4 (0.4 ~ 7.6)	12 (7 ~ 16)	< 0.0001
血红蛋白 (g/ dL)	14.1 (12.7 ~ 15.3)	11.5 (10 ~ 13.1)	< 0.0001
血小板计 (1000/ mL)	268 (220 ~ 314)	183 (130 ~ 237)	< 0.0001
INR	1.1 (1 ~ 1.2)	1.4 (1.3 ~ 1.8)	< 0.0001
PTT (秒)	27.5 (24.9 ~ 30.1)	37.5 (30.1 ~ 54.1)	< 0.0001
纤维蛋白原水平 (mg/ dL)	229 (178 ~ 292)	168 (136 ~ 224)	< 0.0001
D-Dimer (ng/ mL)	0.94 (0.31 ~ 4.04)	6.7 (3.87 ~ 9.27)	< 0.0001
红细胞输注单位 (前 6 小时)	0 (0 ~ 1)	16 (11 ~ 32)	< 0.0001
血浆输注单位 (前 6 小时)	0 (0 ~ 0)	10 (4 ~ 14)	< 0.0001
血小板输注单位 (前 6 小时)	0 (0 ~ 0)	2 (0 ~ 3)	< 0.0001
冷沉淀输注单位 (前 6 小时)	0 (0 ~ 0)	0 (0 ~ 2)	< 0.0001

数据以中位数和四分位数范围表示。MT 定义为红细胞输注单位 > 10 U 或损伤后 6 小时内死亡。ISS = 损伤严重程度评分、ED = 急诊科、GCS = 格拉斯哥昏迷评分标准、INR = 国际标准化比值、PTT = 部分凝血酶时间。比较采用 Mann-Whitney 检验，显著性设置为 $p < 0.05$ 。

表 3. TEG 高岭土普通检测 (CK-TEG) 参数结果

CK-TEG 参数	无大规模输血	大规模输血	p 值
R 时间 (min)	4.4 (3.6 ~ 5.4)	4.9 (4.3 ~ 6.1)	0.0084
Angle 角 (度)	70.3 (66.7 ~ 73.5)	66.2 (59.8 ~ 69.9)	< 0.0001
MA (mm)	65.45 (61.6 ~ 68.9)	57 (48 ~ 65.5)	< 0.0001
LY30 (%)	1.2 (0.3 ~ 2.4)	1.8 (0.3 ~ 19.7)	0.0012

数据以中位数和四分位数范围表示。MT 定义为红细胞输注单位 > 10 U 或损伤后 6 小时内死亡。

表 4. 参与研究的两个中心的大量输血患者的人口统计学特征

指标	丹佛 (n = 41)	旧金山 (n = 21)	p 值
年龄 (年)	34 (25 ~ 50)	38 (24 ~ 63)	0.5723
ISS	34 (28 ~ 48)	38 (28 ~ 55)	0.5955
ED 收缩压 (mmHg)	82 (58 ~ 96)	105 (91 ~ 131)	0.0016
ED 心率 (BPM)	116 (81 ~ 139)	109 (87 ~ 134)	0.8162
ED GCS	7 (3 ~ 15)	8 (3 ~ 14)	0.9414
ED 体温 (摄氏度)	36.2 (35 ~ 38.8)	35.6 (35.4 ~ 37.0)	0.9656
乳酸 (mg/ dL)	9.8 (6.5 ~ 13.2)	6.0 (4.5 ~ 7.3)	0.0234
碱缺失	15 (11.1 ~ 19.4)	6.6 (3.5 ~ 8.4)	< 0.0001
血红蛋白 (g/ dL)	11 (9.3 ~ 12.3)	13 (11.0 ~ 13.8)	0.0048
血小板计 (1000/ mL)	170 (114 ~ 208)	226 (196 ~ 296)	0.0003
INR	1.54 (1.31 ~ 2.01)	1.3 (1.2 ~ 1.5)	0.0226
PTT (秒)	43.5 (30.2 ~ 59.8)	35.8 (29.4 ~ 50.3)	0.1788
纤维蛋白原水平 (mg/ dL)	154 (129 ~ 197)	173 (155 ~ 249)	0.1347
D-Dimer (ng/ mL)	7.68 (3.72 ~ 20.01)	6.66 (4 ~ 7.42)	0.3388
红细胞输注单位 (前 6 小时)	5 (4.4 ~ 6.25)	4.7 (3.6 ~ 5.85)	0.1857
血浆输注单位 (前 6 小时)	64 (58 ~ 69)	70 (62 ~ 71)	0.0922
血小板输注单位 (前 6 小时)	57 (38 ~ 65)	61 (52 ~ 67)	0.0759
冷沉淀输注单位 (前 6 小时)	2.8 (1.2 ~ 40.7)	0.9 (0 ~ 7.3)	0.0312

数据以中位数和四分位数范围表示。MT 定义为红细胞输注单位 > 10 U 或损伤后 6 小时内死亡。

比较采用 Mann-Whitney 检验, 显著性设置为 $p < 0.05$ 。

表 5. 所有 CK-TEG 参数的特征曲线下面积 (AUROC)

	AUROC	95%置信区间	p 值
血凝块开始形成			
R 时间	0.6002	0.5261 ~ 0.6743	0.0086
血凝块形成动力学			
Angle 角	0.6931	0.6202 ~ 0.766	< 0.0001
血凝块最大强度			
MA	0.7425	0.6663 ~ 0.8186	< 0.0001
纤维蛋白溶解			
LY30	0.623	0.5354 ~ 0.7105	0.0013

表 5 显示了血凝块形成和溶解的每个方面 (血凝块开始形成、血凝块形成动力学、血凝块最大强度、纤溶或血凝块溶解) 的 CK-TEG 参数的 95% 置信区间的 AUROC。血凝块开始形成、血凝块形成动力学、血凝块最大强度、和纤维蛋白溶解通常只用一个值测量, 随后临床使用, 因此在血凝块形成和溶解的每个方面只报告最常用的参数。

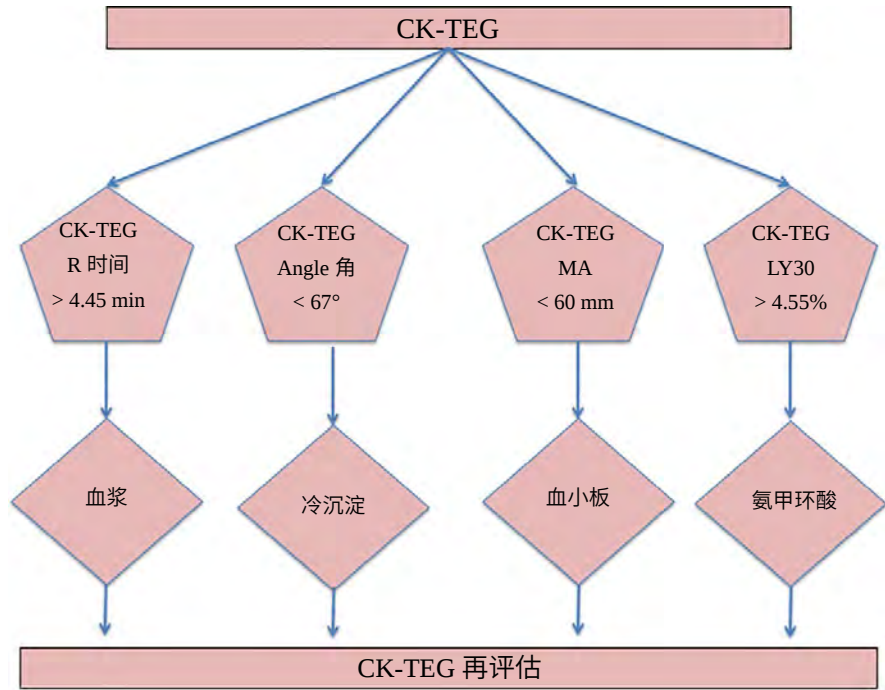


图 1. 建议对接受大量输血的患者使用柠檬酸化高岭土 TEG 指导的复苏阈值

CK-TEG 引导的 MTP 对损伤患者的阈值示意图。这些阈值代表了在出血患者中应开始使用特定血液制品的建议点。

表 6. TEG 对大量输血的预测性能

CK-TEG 参数	灵敏度	特异性
R 时间 > 4.45 min	72.58%	50.2%
Angle 角 < 67°	58.06%	74.97%
MA < 60 mm	61.29%	83.99%
LY30 > 4.55%	38.71%	90.29%

讨论

在本研究中，我们确定了 CK-TEG 参数对 MT 的评估程度。虽然大多数使用 TEG 的医疗中心使用 rTEG 进行 MT 评估，但不少其他医疗中心坚持使用 CK-TEG。基于 CK-TEG 的参数评估，我们确定了指导接受 MT 的创伤患者的止血复苏的阈值。基于这些，我们建议当 R 时间 > 4.45 min，输注血浆；当 Angle 角 < 67°时，输注纤维蛋白原制品；当 MA < 60 mm 时，输注血小板；当 LY30 > 4.55%时，使用抗纤溶药物（图 1）。

CK-TEG 是一种通过使用高岭土激活的检测方法，它通过模拟内源性凝血途径或接触途径刺激凝血。各种恢复和维持正常止血的方法已经被描述，包括基于比例的输血或目标导向的

治疗与基于粘弹性试验指导的输血。目标导向治疗用于优化正常的止血能力，直到达到止血效果，并已被证明可以提高生存率^[22]。当使用不同的 TEG 检测项目时，指导标准不同，因为这些检测的激活剂（如组织因子、高岭土或分析杯表面的内源性接触）不同^[23]。

一项研究表明，常规凝血试验结果与 rTEG 参数存在一定相关性，rTEG 参数与 CK-TEG 的大部分参数有较强的相关性^[24]。此外，rTEG 和 CK-TEG 在接受输血的患者中具有相当的预测能力^[24]。在本研究中，我们发现产生最大 AUROC 曲线的 CK-TEG 参数是 Angle 角（AUROC = 0.6931）和 MA（AUROC = 0.7425）。在评估 ROTEM 和 rTEG 的研究中^[9,24,25]，这些参数通常被证明产生最大的

AUROC, 表明血凝块强度和血凝块形成动力学对 MT 具有最佳的预测能力。然而, 血凝块起始时间 (R 时间) 对 MT 的可预测性较差 (AUROC = 0.6002)。这与之前的研究一致, 即血凝块起始时间的测量与输血没有很强的相关性^[26]。rTEG 和 CK-TEG 测量血凝块起始之间的相关性较差, 进一步支持了血凝块起始时间是 MT 的不一致预测指标的观点^[24]。除凝血因子外, 其他因素也可能影响血凝块的起始时间, 包括纤维蛋白溶解和遗传变异的影响^[27,28]。最后, 随着对个体患者的蛋白质组学分析变得越来越容易进行, 创伤后血浆蛋白的变化也显示出可能直接影响血凝块的启动和随后的实验室检测, 用于识别凝血功能的异常。

CK-TEG 反映纤维蛋白溶解的参数 LY30 也得到了次优的 AUROC 曲线, AUROC = 0.6024。这一发现与其他具有次优 AUROC 曲线的纤维蛋白溶解的粘弹性试验的评价一致。纤维蛋白溶解程度和早期死亡率呈二次曲线关系, 这可能是纤维蛋白溶解粘弹性测量预测大量输血能力降低的原因^[31]。这种二次曲线关系的确切性质很难辨别, 二次曲线关系指的是一种 u 型结构, 其中死亡率在任何一个极端情况下都会增加。在之前的研究^[17]中, 我们发现评估 FFP: RBC 比例具有同样的复杂性。

TEG 的价值在于识别特定的凝血机制变化, 从而指导特定血液成分的复苏。我们的目标是确定 CK-TEG 阈值, 预测 MT (显著凝血功能障碍疾病的替代指标), 用于目标定向复苏。图 1 中所示的阈值反映了 CK-TEG 应开始使用特定血液制品的建议。重要的是要考虑粘弹性试验的类型, 用于治疗创伤患者出血。TEG 在我们的机构有使用, 在美国更常见, 而在欧洲的医疗中心更多使用的是 ROTEM^[14]。市场上不仅有不同的血栓粘弹性试验方法 (ROTEM 和 TEG), 而且这些试验激活剂也不同^[14]。同样, 有专门的粘弹性分析方法来观察纤维蛋白原功能或血小板功能。例如, FIBTEM 检测 (ROTEM) 和功能性纤维蛋白原检测可以测量纤维蛋白原对血凝块强度的贡献, 而 TEG 血小板图试验 (TEG-PM) 和 ROTEM 血小板可以监测各种血小板激动剂^[4,8,32,33]诱导下的血小板功能。虽然这些特殊检测方法的确切使用仍存在争议, 但我们之前已经描述过, 二磷酸腺苷 (ADP) 受体抑制在预测死亡率、大量输血或 TEG-PM 指导血小板输注方面并没有增加预测价值^[33]。

一些人认为 rTEG (用高岭土和组织因子激活) 在生理上与创伤更具相关性, 而这些联合激活剂能更快地提供结果。而 CK-TEG 也用于受伤患者的治疗, 以指导血液产品输血, 可能

更好地识别高凝状态, 因为一项使用组织因子激活粘弹性分析的大型多中心研究显示, 10% 的创伤患者入院后 24 小时内出现高凝状态^[33]。组织因子的使用可能会掩盖内源性凝血因子, 从而产生超模糊状态^[5,34]。我们已经表明, 与常规凝血试验相比, 基于 rTEG 的复苏可以提高生存率, 因此具体使用哪种粘弹性试验 (rTEG、CK-TEG 或 ROTEM) 来指导受伤患者的止血复苏可能并不重要。

研究中发现, 纳入研究的两个创伤中心患者之间存在一些重要的差异 (表 4)。与旧金山相比, 丹佛大量输血患者的收缩压较低, 乳酸和碱缺失较高, INR 和 LY30 更长。休克加重可以解释 INR 的增大和 LY30 的延长^[35,36]。然而, 创伤的严重程度和大部分凝血参数 (纤维蛋白原、PTT、R 时间、Angle 角和 MA 值) 无组间差异。

这项研究有几个值得注意的局限性: 这些数据反映了一个动态过程的单一时间点, 并没有考虑到通过复苏的急性期凝血过程的时间变化。需要注意的是, rTEG 指导复苏只在其中一个创伤中心进行, 这可能会引发一些可变性。其中一些患者接受了基于 rTEG 的目标导向复苏的输血, 因此, 这些 CK-TEG 阈值可以预测大量输血, 而这部分已经由 rTEG 指导。我们承认, 这些测量结果是将 MT 作为终点进行分析的, 而不是单个成分, 应该谨慎地用于继续指导输血产品。然而, 在这个时候, 这些阈值为特定的血液成分提供了最佳的指导方案, 并可以作为一个框架细化目标导向的基于 CK-TEG 的复苏。此外, 这些数据并没有评估血液制品干预对治疗接受 MT 的患者的影响, 该研究也不是为了定义与死亡率相关的结果。最后, 由于我们的重点是 MT, 我们没有评估其他凝血相关的结果, 如大血管和微血管血栓栓塞事件或多器官衰竭 (MOF)。

总之, 提出的阈值为基于粘弹性的复苏策略的发展提供了重要的补充。我们的目标是通过使用 CK-TEG (一种常用的血栓粘弹性检测方法), 用 MT 作为替代, 为血凝块形成和溶解的动态过程的各个方面确定明显凝血功能障碍的最佳预测因子。这些初步观察结果可以作为多中心试验的基础, 以测试所提出的算法, 改进这些建议, 并比较粘弹性试验。基于 CK-TEG 的复苏策略的改进应包括对每个给定的 CK-TEG 参数优化各自的临床干预措施, 以确定针对这些阈值是否会降低死亡率。虽然 TEG 可以定义血凝块形成和溶解过程的哪一个方面是异常的, 但对创伤患者的蛋白质组学或代谢组学分析可能有助于更好地定义血凝块起始的特定异常、凝块形成动力学、血凝块强度或纤溶, 这些特定的异常解释了紊乱的 TEG 参数。

Citrated Kaolin Thrombelastography (TEG) Thresholds for Goal-Directed Therapy in Injured Patients Receiving Massive Transfusion

Gregory R Stettler, MD^a, Joshua J Sumislawski, MD^a, Ernest E Moore, MD^b, Geoffrey R Nunns, MD^a, Lucy Z Kornblith, MD^f, Amanda S Conroy, RN^f, Rachael A Callcut, MD, MSPH^f, Christopher C Silliman, MD, PhD^{c,d}, Anirban Banerjee, PhD^a, Mitchell J Cohen, MD^b, and Angela Sauaia, MD, PhD^{a,e}

^aDepartment of Surgery, University of Colorado, 12671 E. 17th Ave. C-305, Aurora, CO 80045

^bDepartment of Surgery, Denver Health Medical Center, 655 Bannock St., Denver, CO 80203

^cDepartment of Pediatrics, University of Colorado, Aurora, CO, 13123 E. 16th Ave., B065, Aurora, CO 80045

^dBonfils Blood Center, Denver, CO, 717 Yosemite St., Denver, CO 80230

^eUniversity of Colorado School of Public Health, University of Colorado, Aurora, CO, 13001 E 17th Pl, Aurora, CO 80045

^fDepartment of Surgery, Zuckerberg San Francisco General Hospital, University of California San Francisco, 1001 Potrero Avenue, Ward 3A, San Francisco, California 94110

Abstract

Introduction: Goal-directed hemostatic resuscitation based on thrombelastography (TEG) has a survival benefit compared to conventional coagulation assays such as INR, aPTT, fibrinogen level, and platelet count. While TEG-based transfusion thresholds for patients at risk for massive transfusion (MT) have been defined using rapid TEG (rTEG), cutoffs have not been defined for TEG using other activators such as kaolin. The purpose of this study was to develop thresholds for blood product transfusion using citrated kaolin TEG (CK-TEG) in patients at risk for MT.

Methods: CK-TEG was assessed in trauma activation patients at two level-one trauma centers admitted between 2010–2017. ROC curve analyses were performed to test the predictive performance of CK-TEG measurements in patients requiring MT, defined as >10 units of RBC or

Corresponding Author: Ernest E Moore, MD, ernest.moore@dhha.org Phone: 303-724-2685 Fax: 303-720-2682, Mailing Address: 655 Bannock Street Denver, CO 80203. **Author Contact Information:** Gregory Stettler: gregory.stettler@ucdenver.edu, Joshua Sumislawski: joshua.sumislawski@ucdenver.edu, Ernest E Moore: ernest.moore@dhha.org, Geoffrey R Nunns: geoffrey.nunns@ucdenver.edu, Lucy Z Kornblith: Lucy.Kornblith@ucsf.edu, Amanda S Conroy: Amanda.Conroy@ucsf.edu, Rachael A Callcut: Rachael.Callcut@ucsf.edu, Christopher C Silliman: christopher.silliman@ucdenver.edu, Anirban Banerjee: anirban.banerjee@ucdenver.edu, Mitchell J Cohen: mitchell.cohen@ucdenver.edu, Angela Sauaia: angela.sauaia@ucdenver.edu.

Author Contributions: G.R.S and J.J.S implemented the study, interpreted data, drafted and critically revised the manuscript. G.R.N interpreted data, drafted and critically revised the manuscript. L.Z.K. interpreted data, drafted and critically revised the manuscript. A.S.C. interpreted data, drafted and critically revised the manuscript. E.E.M, M.J.C, R.A.C, C.C.S, A.B, and A.S. are principal investigators, were responsible for study conception and design, implementation of study, completion of study, interpretation of data, manuscript drafting, and critical revision.

death within the first 6 hours. The Youden Index defined optimal thresholds for CK-TEG-based resuscitation.

Results: Of the 825 trauma activations, 671 (81.3%) were male, 419 (50.8%) suffered a blunt injury, and 62 (7.5%) received a MT. Patients who had a MT were more severely injured, had signs of more pronounced shock, and more abnormal coagulation assays. CK-TEG R-Time was longer (4.9vs4.4 min, $p=0.0084$), Angle was lower (66.2vs70.3 degrees, $p<0.0001$), MA was lower in MT (57vs65.5 mm, $p<0.0001$) and LY30 was greater (1.8vs1.2 percent, $p=0.0012$) in patients with MT compared to non-MT. To predict MT, R-Time yielded an area under the ROC curve (AUROC)=0.6002, and a cut point of >4.45 min. Angle had an AUROC=0.6931, and a cut point of <67 degrees. CMA had an AUROC=0.7425, and a cut point of <60 mm. LY30 had an AUROC=0.623 with a cut point of $>4.55\%$.

Conclusion: We have identified CK-TEG thresholds that can guide MT in trauma. We propose plasma transfusion for R-time > 4.45 min, fibrinogen products for an angle <67 degrees, platelet transfusion for MA < 60 mm, and antifibrinolytics for LY30 $>4.55\%$.

Level of Evidence: Therapeutic study, level V

Keywords

Massive transfusion; TEG; citrated kaolin TEG; coagulopathy; *resuscitation*

Introduction

Exsanguination from uncontrolled hemorrhage is the leading cause of preventable death following trauma, accounting for up to 40% of deaths, half of which occur within the first 2 hours (1) (2). An endogenous trauma-induced coagulopathy (TIC) contributes to the majority of hemorrhagic deaths and is a multifocal process attributed to reduced thrombin generation, fibrinogen depletion, platelet dysfunction, systemic hyperfibrinolysis, and fibrinolysis shutdown (3–8).

The implementation of massive transfusion protocols (MTPs) improve survival in the treatment of patients in hemorrhagic shock (2, 9–12) (13). Significant resources have been directed towards identifying the ideal ratio of blood products in resuscitation (2) (9, 11). While ratio based resuscitation may be appropriate in the initial stages of managing the critically injured, subsequent blood component administration has traditionally been guided by conventional coagulation assays such as the international normalized ratio (INR) of the prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (aPTT), fibrinogen level, and platelet count (10). Through the use of thrombelastography (TEG), a viscoelastic assay that provides comprehensive assessment of clot formation and clot degradation, our group have shown that a goal-directed MTP guided by TEG improves survival compared with MTP guided by conventional coagulation assays. Furthermore, this improved survival is accomplished with the transfusion of fewer plasma and platelet units during the early phases of resuscitation of the injured patient (10).

We have previously used rapid TEG (rTEG) to define optimal transfusion thresholds that are used to guide hemostatic resuscitation for patients at risk for massive transfusion (MT). These defined thresholds include transfusion of plasma for an activated clotting time (ACT) <128 seconds, transfusion of cryoprecipitate for an angle <65 degrees, transfusion of platelets for a maximum amplitude (MA) <55 mm, and administration of antifibrinolytics for a LY30 >5% (9). However, these thresholds are not directly translatable for use in TEG with other activators such as kaolin alone (citrate kaolin TEG) (14) which is used by some centers to guide hemostatic resuscitation. The type of activator differentiates rTEG from other activated TEGs (citrate kaolin TEG). Rapid TEG is activated with tissue factor and kaolin while citrate kaolin TEG (CK-TEG) is activated only with kaolin (14). While activated TEG (with either tissue factor or kaolin) enhances clotting and speeds the time to completion of the assay, there are potential mechanistic limitations to using rTEG. The use of tissue factor in rTEG may overwhelm endogenous clot activation and mask native circulating factors that promote clot formation following trauma (5). Indeed, it is likely that TEG initiated by kaolin may (as a result of a more subtle activation) prove superior at evaluating hypercoagulable patients, while rTEG may be better to evaluate hypocoagulable patients. Consequently, our objective was to identify coagulation abnormalities, identified as a need for massive transfusion (a surrogate for significant coagulopathy), for each CK-TEG parameter of clot formation and breakdown and use these parameters to define thresholds to guide hemostatic resuscitation for patients at risk for massive transfusion.

Methods

Study Design

This is an analysis of prospectively collected data from adult (age ≥ 18 years) trauma activation patients who met criteria for the highest-level trauma activation (Supplemental 1) at the Denver Health Medical Center (DHMC) and Zuckerberg San Francisco General Hospital (ZSFGH) between 2010–2017. Both centers are ACS verified and state certified Level 1 trauma centers. Exclusion criteria were: unsalvageable injuries (defined by patients in asystole at emergency department arrival), isolated gunshot wounds to the head, pregnancy, incarcerated patients, transferred from another hospital, documented chronic liver disease, or a known coagulation disorder.

Samples were obtained under protocols approved by the institutional review board for each institution. The studies contributing to this database were approved by the Colorado Multiple Institution Review Board under a waiver of consent for Denver Health. Informed consent was obtained for all patients at ZSFGH under a protocol approved by the Committee on Human Research at University of California, San Francisco. Trained research professional assistants (PRAs) performed all viscoelastic assays within one-hour postinjury. Clinicians were blinded to research data.

Massive transfusion activation was under physician discretion. The transfusion of products other than RBCs during this period was guided by rapid thrombelastography (rTEG) criteria, as previously described at DHMC (10, 15). For this protocol 4 units of RBC units and 2 plasma units were delivered to the patient's bedside. These first units were administered according to the treating clinicians' criteria while awaiting results of rTEG (10). A non-

protocolized, transfusion based on clinical evaluation and conventional coagulation assays at ZSFGH as previously described(16). However, if patients at ZSFGH was resuscitated in the trauma operating room, a ROTEM-based MTP was initiated that transfused plasma for an EXTEM CT >80 sec, cryoprecipitate or fibrinogen products for a FIBTEM MCF <8mm, platelets for an EXTEM MCF < 45 mm AND a FIBTEM MCF >10mm and tranexamic acid for an EXTEM ML >10%. The primary outcome of this study was massive transfusion (MT), defined as >10 units of RBCs or death in first 6 hours from injury based on findings previously published by our group (17) in order to account for survivor bias. This endpoint was used to define thresholds for blood component therapy in massively transfused patients.

Citrated Kaolin TEG (CK-TEG)

Citrated kaolin TEG (CK-TEG) was performed on whole blood collected in citrated vacuum tubes to prevent clotting prior to assays. CK-TEG assays yield the following parameters to assess the dynamic process of clot formation and breakdown in this study: time to clot initiation (reaction time [R-time, min]), dynamics of clot formation (alpha angle [α , degrees]), clot strength (maximum amplitude [MA, mm]) and fibrinolysis (lysis 30 minutes after MA is achieved [LY30, %]) run according to the manufacturer's instructions on a TEG 5000 Thrombelastograph Hemostasis Analyzer (Haemonetics Cooperation, Niles, IL).

Prolonged clot initiation (CK-TEG R-time) is an indication for plasma transfusion. Abnormal dynamics of clot formation (CK-TEG angle) is an indication for fibrinogen products (cryoprecipitate). Low clot strength (CK-TEG MA) is an indication for platelet transfusion. Increased fibrinolysis (CK-TEG LY30) is an indication for antifibrinolytics (9, 15, 18–20).

Conventional coagulation assays (CCA)

Samples were collected during trauma activations upon arrival to the ED in tubes containing 3.2% citrate and 4 mL of heparin (19 units/mL). Values for conventional coagulation assays (INR and aPTT) were determined by the clinical laboratory at Denver Health Medical Center and Zuckerberg San Francisco General Hospital by standard protocol.

Statistical Analysis

GraphPad Prism version 7.0a (GraphPad Software, Inc; La Jolla, CA) and Excel version 12.2.5 (Microsoft Corporation; Redmond, WA) were used for statistical analysis. For non-normally distributed variables, data were expressed as median and interquartile range (IQR) using a two-tailed Mann-Whitney test. Area under the receiver operating characteristics (AUROC) curve analysis was performed for each CK-TEG measurement to assess its predictive performance for massive transfusion. For each of the CK-TEG measurement, we selected the thresholds with the strongest differentiation of the outcome (MT) as identified by the maximum Youden Index ($J = \text{sensitivity} + \text{specificity} - 1$). The maximum Youden's Index is the value closest to 1 (21). The sensitivity, specificity, positive, and negative predictive values were also determined for CK-TEG variables, INR, and aPTT.

Results

There were 825 patients who had CK-TEG performed on presentation. The demographic characteristics of these patients are summarized in Table 1. Of the patients included, 671 (81.3%) were male, 419 (50.8%) patients suffered a blunt injury, and 62 (7.5%) received a MT. Patients who had a MT were more severely injured, had signs of more pronounced shock, had more abnormal conventional coagulation assay values, and more abnormal CK-TEG parameters compared to those that did not require MT (Table 2 and Table 3). Of the 763 that did not receive a MT, 191 (25%) received 1 or more units of RBC with a median of 3 units (IQR 2–5 units). Furthermore, the characteristics of MT patients between centers is shown in Table 4. Patients included from the Denver database had increased signs of shock (lower systolic blood pressure, elevated lactate, increased base deficit) as well as some more abnormal coagulation studies (increased LY30 and longer INR) when compared to the San Francisco database.

The AUROC for CK-TEG parameters are shown in Table 5. Of all CK-TEG parameters that measured dynamics of clot formation, CK-TEG MA was the best predictor of MT (AUROC = 0.74 95% CI 0.67 to 0.82, $p < 0.0001$).

The optimal thresholds for the CK-TEG-guided MT based on the Youden Index are shown in Table 6 and Figure 1. Predictive capacity of each CK-TEG thresholds measured is shown in Table 6.

Discussion

In this study, we determined the degree of discrimination offered by CK-TEG parameters for MT. While most centers that use TEG employ rTEG for MT, others continue to use CK-TEG. Based on the CK-TEG parameters evaluated, thresholds were identified that could be used to guide hemostatic resuscitation for injured patients that receive a MT. Based on these, we propose plasma transfusion for R-Time > 4.45 min, fibrinogen products for an angle < 67 degrees, platelet transfusion for MA < 60 mm, and antifibrinolytics for LY30 $> 4.55\%$ (Figure 1).

The CK-TEG is an assay that is activated with the use of kaolin, which stimulates coagulation through the intrinsic or contact pathway. Various methods for restoring and maintaining normal hemostasis have been described including ratio-based transfusion or goal-directed therapy with viscoelastic based transfusions. Goal-directed therapy is used to optimize a normal hemostatic competence until this hemostasis is obtained and has been shown to improve survival(22). When using different TEG assays, measurements cannot be generalized, as activators (e.g. tissue factor, kaolin, or endogenous contact to surface of assay cup) differ between these tests(23).

One study has shown that the results of conventional coagulation tests correlate moderately with rTEG parameters, and these rTEG parameters correlate strongly with the most aspects of the respective kaolin TEG parameters(24). Furthermore, rTEG and CK-TEG show comparable predictive capacity in patients that receive a blood transfusion(24). In this study, we found the CK-TEG parameters that yielded the greatest AUROC curves were the angle

(AUROC=0.6931) and MA (AUROC=0.7425). These parameters have routinely been shown to produce the greatest AUROC in studies evaluating rotational thromboelastometry (ROTEM) and rTEG (9) (24, 25), indicating that clot strength and dynamics of clot strength have the best predictive capacity for MT. Clot initiation (R-time), however, had poor predictability of MT (AUROC=0.6002). This is consistent with previous studies that have shown that measures of clot initiation do not have a strong correlation with transfusions(26). A poor correlation between rTEG and CK-TEG measures of clot initiation further supports the notion that clot initiation is an inconsistent predictor of MT(24). Other factors besides just coagulation factors may also influence clot initiation and include the effects of fibrinolysis and genetic variability(27, 28). Finally, as proteomic analysis of individual patients becomes more accessible, changes in plasma proteins in response to injury may also show to be directly influential toward clot initiation and subsequent laboratory tests used to identify abnormalities in this aspect of blood clotting(29).

The CK-TEG parameter for fibrinolysis, LY30, also yielded a suboptimal AUROC curve of 0.6024. This finding is consistent with evaluation of other viscoelastic assays that had suboptimal AUROC curves for markers of fibrinolysis(9) (30). Extent of fibrinolysis and early mortality exhibit a quadratic relationship which may be responsible for the diminished ability of viscoelastic measurements of fibrinolysis to predict massive transfusion(31). The exact nature of this quadratic relationship is difficult to discern. The quadratic relationship refers to a U-shape in which mortality is increased on either of the extreme. We found the same complexity in assessing FFP:RBC ratios in previous studies(17).

The value of TEG is in identifying specific mechanistic perturbations of coagulation and therefore guiding specific blood component resuscitation. Our goal was to determine CK-TEG thresholds that predict MT (a surrogate for significant coagulopathy) for the purpose of use in goal-directed resuscitation. The thresholds illustrated in Figure 1 reflect proposed points at which administration of specific blood products should be initiated for CK-TEG. It is important to consider the type of viscoelastic assay that is used for the treatment of the bleeding injured patient. TEG is used at our institution and more commonly in the United States, while ROTEM is prominently used in European centers (14). Not only are there different commercially available viscoelastic assay (ROTEM and TEG), but there are different activators for these assays(14). Similarly, more specialized viscoelastic assays can look specifically at fibrinogen function or platelet function. For example, the FIBTEM assay (ROTEM) and the Functional Fibrinogen assay (TEG) can address the fibrinogen contribution to cloth strength while TEG Platelet Mapping (TEG-PM) and ROTEM Platelet can address the function of platelets in the presence of various platelet agonists (4, 8, 32, 33). While the exact use of these specialized assays is still under debate, we have previously described that adenosine diphosphate (ADP) receptor inhibition did not add predictive value in predicting mortality, massive transfusion, or platelet transfusion with TEG-PM(33).

Some consider the rTEG (activated with kaolin and tissue factor) to be more physiologically relevant to trauma, and these combined activators provide results sooner. However, CK-TEG is also used for the treatment of injured patients to guide blood product transfusion and may be better at identifying hypercoagulability as a large multicenter study using tissue factor to activate viscoelastic assays showed that 10% of trauma patients had a hypercoagulable state

within 24 hours of admission (33). The use of tissue factor may subsequently mask endogenous circulating factors that create a hypercoagulable state (5, 34). As we have shown that resuscitation based on rTEG improves survival compared to conventional coagulation assays, it may not matter which viscoelastic assay (rTEG, CK-TEG, or ROTEM) is used to guide hemostatic resuscitation in injured patients.

There were some important differences seen between the two centers included in the study (Table 4). The systolic blood pressure was lower, lactate and base deficit were increased, and INR and LY30 were longer in the Denver massively transfused patients compared to San Francisco. The increased shock could explain the enhanced INR and longer LY30 (35, 36). However, the injury severity, and a majority of the coagulation parameters (fibrinogen, PTT, R-Time, Angle, and MA) were not different between groups.

There are several limitations notable to this study. These data reflect a single time point of a dynamics process and does not take into account the temporal changes of the coagulation process through the acute phase of resuscitation. It should be noted that rTEG resuscitation was only practiced at one of the centers which may introduce some variability. Some of these patients received a transfusion based on goal-directed resuscitation based on rTEG, and as such, these CK-TEG thresholds are predictive of a massive transfusion that is already partially guided by viscoelastic testing (rTEG). We acknowledge that these measurements are analyzed for MT as an endpoint and not individual components and should be used cautiously for continued guidance of blood product transfusion. However, at this time, these thresholds provide the best guidelines for specific components and can act as a frame work for the refinement of goal-directed CK-TEG based resuscitation. Furthermore, these data do not evaluate the effects of intervention of blood products on treating patients that received a MT and the study is not designed to define mortality related outcomes. Finally, as our focus was on MT, we did not evaluate other clotting related outcomes such as macrovascular and microvascular thromboembolic events or multiple organ failure (MOF).

In conclusion, the proposed thresholds provide an important addition to the evolution of viscoelastic-based resuscitation strategies. Our goal was to identify the best predictor of significant coagulopathy, using MT as a surrogate, for each aspect of the dynamic process of clot formation and breakdown using CK-TEG, a commonly used viscoelastic assay. These initial observations may serve as a building block for a multicenter trial to test the proposed algorithm, refine these recommendations, and compare viscoelastic assays. Refinement of the CK-TEG-based resuscitation strategies should include optimizing the respective clinical interventions for each given CK-TEG parameter to determine if targeting these thresholds will reduce mortality. While TEG can define which aspect of clot formation and breakdown is abnormal, assays such as proteomic or metabolomic analysis of injured patients may help better define the specific abnormality within clot initiation, dynamics of clot formation, clot strength, or fibrinolysis that accounts for the deranged TEG parameter.

Supplementary Material

Refer to Web version on PubMed Central for supplementary material.

Acknowledgments

Disclosure: Research reported in this publication was supported in part by the National Institute of General Medical Sciences grants: T32-GM008315 and P50-GM49222, the National Heart Lung and Blood Institute UM1-HL120877, the Department of Defense USAMRAA, W81XWH-12-2-0028, and W911QY-15-C-0044, in addition to the National Institute of Environmental Health Sciences K01ES026834. The content is solely the responsibility of the authors and does not necessarily represent the official views of the National Institutes of Health, the National Heart, Lung, and Blood institute, or the Department of Defense. Additional research support provided by Haemonetics with shared intellectual property.

References

1. Tisherman SA, Schmicker RH, Brasel KJ, Bulger EM, Kerby JD, Minei JP, Powell JL, Reiff DA, Rizoli SB, Schreiber MA. Detailed description of all deaths in both the shock and traumatic brain injury hypertonic saline trials of the Resuscitation Outcomes Consortium. *Ann Surg*. 2015;261(3):586–90. [PubMed: 25072443]
2. Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, Fox EE, Wade CE, Podbielski JM, del Junco DJ, Brasel KJ, Bulger EM, Callcut RA, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial. *JAMA*. 2015;313(5):471–82. [PubMed: 25647203]
3. Fries D, Martini WZ. Role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy. *Br J Anaesth*. 2010;105(2):116–21. [PubMed: 20627882]
4. Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S, Sauaia A, Evans E, Harr J, Silliman CC, Ploplis V, Castellino FJ, Walsh M. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma. *J Am Coll Surg*. 2012;214(5):739–46. [PubMed: 22520693]
5. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, Gonzalez E, Slaughter AL, Morton AP, D'Alessandro A, Hansen KC, Sauaia A, Banerjee A, et al. Viscoelastic measurements of platelet function, not fibrinogen function, predicts sensitivity to tissue-type plasminogen activator in trauma patients. *J Thromb Haemost*. 2015;13(10):1878–87. [PubMed: 26256459]
6. Rizoli SB, Scarpellini S, Callum J, Nascimento B, Mann KG, Pinto R, Jansen J, Tien HC. Clotting factor deficiency in early trauma-associated coagulopathy. *J Trauma Acute Care Surg*. 2011;71(5 Suppl 1):S427–34.
7. Christie SA, Kornblith LZ, Howard BM, Conroy AS, Kunitake RC, Nelson MF, Hendrickson CM, Calfee CS, Callcut RA, Cohen MJ. Characterization of distinct coagulopathic phenotypes in injury: Pathway-specific drivers and implications for individualized treatment. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(6):1055–62. [PubMed: 28338598]
8. Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, Crane IM, Greenberg MD, Cachola LM, Nelson MF, Cohen MJ. Characterization of platelet dysfunction after trauma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2012;73(1):13–9. [PubMed: 22743367]
9. Eilersen PM, Moore EE, Chapman MP, Moore HB, Gonzalez E, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. Rapid thrombelastography thresholds for goal-directed resuscitation of patients at risk for massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2017;82(1):114–9. [PubMed: 27805995]
10. Gonzalez E, Moore EE, Moore HB, Chapman MP, Chin TL, Ghasabyan A, Wohlaer MV, Barnett CC, Bensard DD, Biffi WL, et al. Goal-directed Hemostatic Resuscitation of Trauma-induced Coagulopathy: A Pragmatic Randomized Clinical Trial Comparing a Viscoelastic Assay to Conventional Coagulation Assays. *Ann Surg*. 2016;263(6):1051–9. [PubMed: 26720428]
11. Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, Wade CE, Cohen MJ, Schreiber MA, Alarcon LH, Bai Y, Brasel KJ, Bulger EM, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks. *JAMA Surg*. 2013;148(2):127–36. [PubMed: 23560283]
12. Holcomb JB, Zarzabal LA, Michalek JE, Kozar RA, Spinella PC, Perkins JG, Matijevic N, Dong JF, Pati S, Wade CE, et al. Increased platelet:RBC ratios are associated with improved survival after massive transfusion. *J Trauma Acute Care Surg*. 2011;71(2 Suppl 3):S318–28.

13. Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, O’Keeffe T, Inaba K, Bulger E, Holcomb JB, Cotton BA. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality. *J Trauma Acute Care Surg.* 2017;83(1):19–24. [PubMed: 28452870]
14. Sankarankutty A, Nascimento B, Teodoro da Luz L, Rizoli S. TEG(R) and ROTEM(R) in trauma: similar test but different results? *World J Emerg Surg.* 2012;7 Suppl 1:S3. [PubMed: 23531394]
15. Gonzalez E, Pieracci FM, Moore EE, Kashuk JL. Coagulation abnormalities in the trauma patient: the role of point-of-care thromboelastography. *Semin Thromb Hemost.* 2010;36(7):723–37. [PubMed: 20978993]
16. Kutcher ME, Howard BM, Sperry JL, Hubbard AE, Decker AL, Cuschieri J, Minei JP, Moore EE, Brownstein BH, Maier RV, et al. Evolving beyond the vicious triad: Differential mediation of traumatic coagulopathy by injury, shock, and resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;78(3): 516–23. [PubMed: 25710421]
17. Kashuk JL, Moore EE, Johnson JL, Haenel J, Wilson M, Moore JB, Cothren CC, Biffl WL, Banerjee A, Sauaia A. Postinjury life threatening coagulopathy: is 1:1 fresh frozen plasma:packed red blood cells the answer? *J Trauma Acute Care Surg.* 2008;65(2):261–70; discussion 70–1.
18. Girdauskas E, Kempfert J, Kuntze T, Borger MA, Enders J, Fassl J, Falk V, Mohr FW. Thromboelastometrically guided transfusion protocol during aortic surgery with circulatory arrest: a prospective, randomized trial. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;140(5):1117–24 e2. [PubMed: 20951260]
19. Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Reif C, Klingler A, Innerhofer P. The in vitro effects of fibrinogen concentrate, factor XIII and fresh frozen plasma on impaired clot formation after 60% dilution. *Anesth Analg.* 2008;106(5):1360–5, table of contents. [PubMed: 18420845]
20. Schochl H, Maegele M, Solomon C, Gorlinger K, Voelckel W. Early and individualized goal-directed therapy for trauma-induced coagulopathy. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2012;20:15. [PubMed: 22364525]
21. Perkins NJ, Schisterman EF. The inconsistency of “optimal” cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve. *Am J Epidemiol.* 2006;163(7):670–5. [PubMed: 16410346]
22. Fahrendorff M, Oliveri RS, Johansson PI. The use of viscoelastic haemostatic assays in goal-directing treatment with allogeneic blood products - A systematic review and meta-analysis. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2017;25(1):39. [PubMed: 28403868]
23. Saraçoğlu AYA, Tetik S. The role of viscoelastic tests in trauma: “TEG and ROTEM”. *J Pharmacol Med Chem.* 2017;1(1):1–5.
24. Jeger V, Willi S, Liu T, Yeh DD, De Moya M, Zimmermann H, Exadaktylos AK. The Rapid TEG alpha-Angle may be a sensitive predictor of transfusion in moderately injured blunt trauma patients. *ScientificWorldJournal.* 2012;2012:821794. [PubMed: 22547997]
25. Moore HB, Moore EE, Chapman MP, Huebner BR, Einersen PM, Oushy S, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. Viscoelastic Tissue Plasminogen Activator Challenge Predicts Massive Transfusion in 15 Minutes. *J Am Coll Surg.* 2017;225(1):138–47. [PubMed: 28522144]
26. Coakley M, Reddy K, Mackie I, Mallett S. Transfusion triggers in orthotopic liver transplantation: a comparison of the thromboelastometry analyzer, the thromboelastogram, and conventional coagulation tests. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2006;20(4):548–53. [PubMed: 16884987]
27. Tang W, Schwienbacher C, Lopez LM, Ben-Shlomo Y, Oudot-Mellakh T, Johnson AD, Samani NJ, Basu S, Gogele M, Davies G, et al. Genetic associations for activated partial thromboplastin time and prothrombin time, their gene expression profiles, and risk of coronary artery disease. *Am J Hum Genet.* 2012;91(1):152–62. [PubMed: 22703881]
28. Lee VH, Connors JJ, Cutting S, Song SY, Bernstein RA, Prabhakaran S. Elevated international normalized ratio as a manifestation of post-thrombolytic coagulopathy in acute ischemic stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2014;23(8):2139–44. [PubMed: 25081309]
29. Banerjee A, Silliman CC, Moore EE, Dzieciatowska M, Kelher M, Sauaia A, Jones K, Chapman MP, Gonzalez E, Moore HB, et al. Systemic Hyperfibrinolysis after Trauma: A Pilot study of Targeted Proteomic Analysis of Superposed Mechanisms in Patient Plasma. *J Trauma Acute Care Surg.* 2018.

30. Zaztel-Kragelj L, Bozikov J, Forum for Public Health Collaboration in South Eastern E Methods and tools in public health a handbook for teachers, researchers and health professionals. Lage: Jacobs; 2010.
31. Moore HB, Moore EE, Gonzalez E, Chapman MP, Chin TL, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. Hyperfibrinolysis, physiologic fibrinolysis, and fibrinolysis shutdown: the spectrum of postinjury fibrinolysis and relevance to antifibrinolytic therapy. *J Trauma Acute Care Surg.* 2014;77(6):811–7; discussion 7. [PubMed: 25051384]
32. Harr JN, Moore EE, Ghasabyan A, Chin TL, Sauaia A, Banerjee A, Silliman CC. Functional fibrinogen assay indicates that fibrinogen is critical in correcting abnormal clot strength following trauma. *Shock.* 2013;39(1):45–9. [PubMed: 23247121]
33. Stettler GR, Moore EE, Moore HB, Nunns GR, Huebner BR, Einersen P, Ghasabyan A, Silliman CC, Banerjee A, Sauaia A. Platelet adenosine diphosphate receptor inhibition provides no advantage in predicting need for platelet transfusion or massive transfusion. *Surg.* 2017;162(6):1286–94.
34. Muller MC, Balvers K, Binnekade JM, Curry N, Stanworth S, Gaarder C, Kolstadbraaten KM, Rourke C, Brohi K, Goslings JC, et al. Thromboelastometry and organ failure in trauma patients: a prospective cohort study. *Crit Care.* 2014;18(6):687. [PubMed: 25539910]
35. Moore HB, Moore EE, Morton AP, Gonzalez E, Fragoso M, Chapman MP, Dzieciatkowska M, Hansen KC, Banerjee A, Sauaia A, et al. Shock-induced systemic hyperfibrinolysis is attenuated by plasma-first resuscitation. *J Trauma Acute Care Surg.* 2015;79(6):897–903; discussion –4. [PubMed: 26680132]
36. Moore HB, Moore EE, Liras IN, Gonzalez E, Harvin JA, Holcomb JB, Sauaia A, Cotton BA. Acute Fibrinolysis Shutdown after Injury Occurs Frequently and Increases Mortality: A Multicenter Evaluation of 2,540 Severely Injured Patients. *J Am Coll Surg.* 2016;222(4):347–55. [PubMed: 26920989]

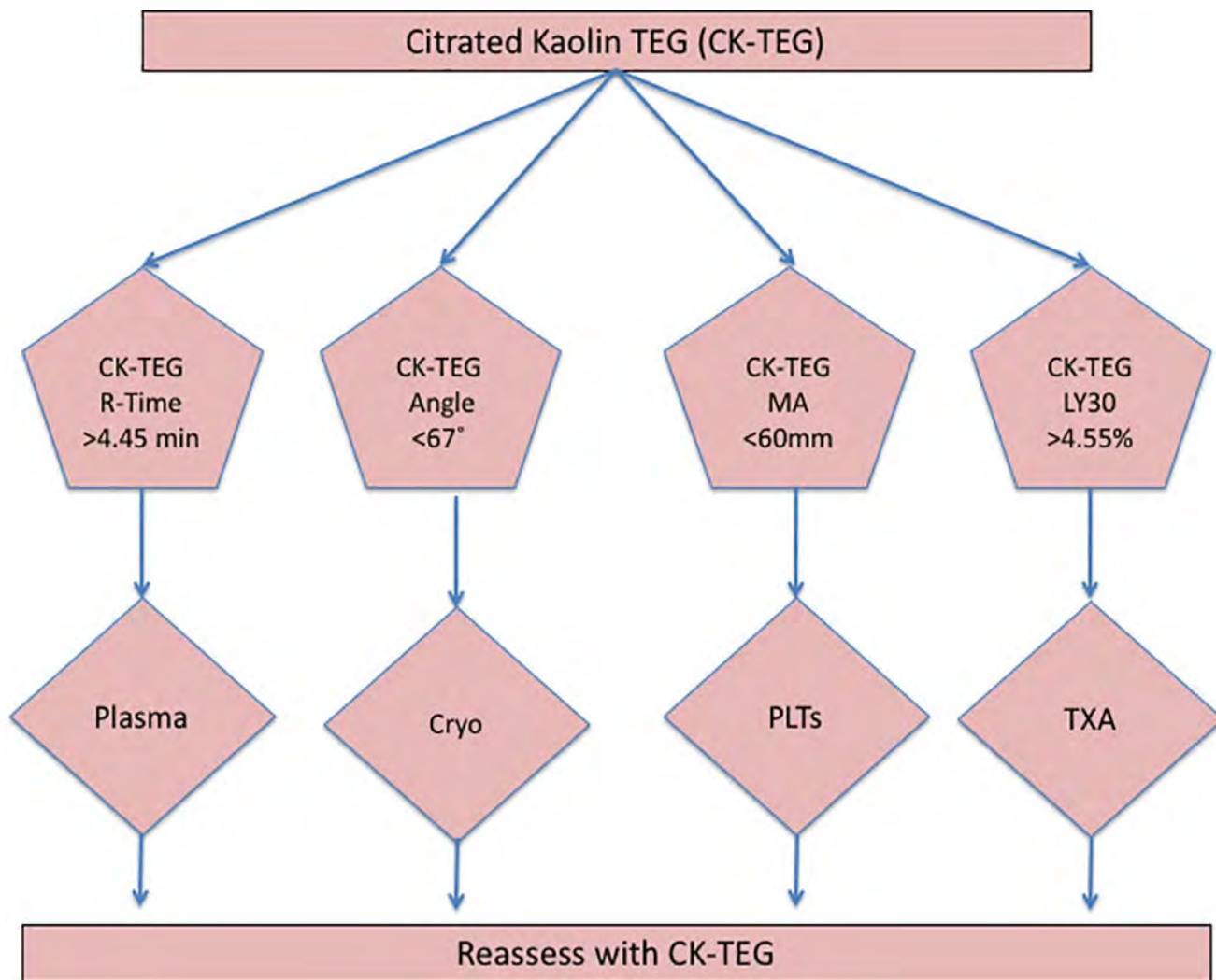


Figure 1–. Proposed Citrated Kaolin TEG-guided resuscitation thresholds for patients receiving a massive transfusion.

A schematic representation of the proposed thresholds in a CK-TEG-guided MTP for injured patients. These thresholds represent proposed points at which administration of specific blood products should be initiated in the bleeding patient. Cryo=cryoprecipitate, PLTs=platelets, and TXA=tranexamic acid

Table 1–

Demographics and Characteristics of Patients

Variable	
Age (years) (n=825)	33 (25–48)
ISS (n=762)	10 (2–25)
ED SBP (mmHg) (n=816)	129 (107–148)
ED Heart Rate (BPM) (n=815)	97 (80–114)
ED GCS (n=820)	14 (9–15)
ED Temp (Celsius) (n=587)	36.6 (36.2–36.9)
Lactate (mg/dL) (n=405)	3.3 (2.4–5.5)
Base Deficit (n=352)	4.4 (0.7–8.2)
Hgb (g/dL) (n=814)	14 (12.6–15.2)
Platelet Count (1,000/mL) (n=813)	263 (214–311)
INR (n=797)	1.1 (1.0–1.2)
PTT (seconds) (n=795)	27.7 (25–30.6)
Fibrinogen (mg/dL) (n=467)	225 (172–287)
D-Dimer (ng/mL) (n=478)	1.29 (0.35–5.22)
R-Time (min) (n=825)	4.5 (3.6–5.45)
Angle (degrees) (n=825)	70.1 (66.2–73.3)
MA (mm) (n=825)	65.1 (61.3–68.7)
LY30 (%) (n=825)	1.2 (0.3–2.5)
RBC Units (first 6 hrs) (n=825)	0 (0–1)
Plasma Units (first 6 hrs) (n=825)	0 (0–1)
Platelet Units (first 6 hrs) (n=825)	0 (0–0)
Cryo Units (first 6 hrs) (n=825)	0 (0–0)

Data are presented as median and interquartile range. ISS=injury severity score, ED=emergency department, SBP=systolic blood pressure, GCS=Glasgow coma scale, Hgb=hemoglobin, INR=international normalized ratio, PTT=partial thromboplastin time, R-Time=reaction time, MA=maximum amplitude, LY30=fibrinolysis 30 minutes after achieving MA.

Table 2–

Demographic and Characteristics of Patients by Massive Transfusion Status

Variable	No Massive Transfusion	Massive Transfusion	p-value
Age (years)	33 (25–48)	35 (25–52)	0.5081
ISS	10 (2–22)	36 (29–50)	<0.0001
ED SBP (mmHg)	131 (110–149)	86 (70–120)	<0.0001
ED Heart Rate (BPM)	96 (80–112)	111(88–137)	0.0009
ED GCS	15 (10–15)	8 (3–14)	<0.0001
ED Temp (Celsius)	36.6 (36.2–36.9)	36.2 (35–36.7)	0.0057
Lactate (mg/dL)	3.2 (2.3–4.7)	8.7 (5.9–12.7)	<0.0001
Base Deficit	4 (0.4–7.6)	12 (7–16)	<0.0001
Hgb (g/dL)	14.1 (12.7–15.3)	11.5 (10–13.1)	<0.0001
Platelet Count (1,000/mL)	268 (220–314)	183 (130–237)	<0.0001
INR	1.1 (1–1.2)	1.4 (1.3–1.8)	<0.0001
PTT (seconds)	27.5 (24.9–30.1)	37.5 (30.1–54.1)	<0.0001
Fibrinogen (mg/dL)	229 (178–292)	168 (136–224)	<0.0001
D-Dimer (ng/mL)	0.94 (0.31–4.04)	6.7 (3.87–9.27)	<0.0001
RBC Units (first 6 hrs)	0 (0–1)	16 (11–32)	<0.0001
Plasma Units (first 6 hrs)	0 (0–0)	10 (4–14)	<0.0001
Platelet Units (first 6 hrs)	0 (0–0)	2 (0–3)	<0.0001
Cryo Units (first 6 hrs)	0 (0–0)	0 (0–2)	<0.0001

Data are presented as median and interquartile range. MT is defined as >10 units of RBCs or death in first 6 hours from injury. ISS=injury severity score, ED=emergency department, SBP=systolic blood pressure, GCS=Glasgow coma scale, Hgb=hemoglobin, INR=international normalized ratio, PTT=partial thromboplastin. Comparison made using a using a two-tailed Mann-Whitney test with significance set at $p<0.05$.

Table 3–

Citrated Kaolin Thrombelastography (CK-TEG) Parameters by Massive Transfusion Status

CK-TEG Parameter	No Massive Transfusion	Massive Transfusion	p-value
R-Time (min)	4.4 (3.6–5.4)	4.9 (4.3–6.1)	0.0084
Alpha angle (degrees)	70.3 (66.7–73.5)	66.2 (59.8–69.9)	<0.0001
MA (mm)	65.45 (61.6–68.9)	57 (48–65.5)	<0.0001
LY30 (%)	1.2 (0.3–2.4)	1.8 (0.3–19.7)	0.0012

Data are presented as median and interquartile range. MT is defined as >10 units of RBCs or death in first 6 hours from injury. R-Time=reaction time, MA=maximum amplitude, LY30=fibrinolysis 30 minutes after achieving MA.

Table 4–
Demographic and Characteristics of Massive Transfusion Patients at Two Centers that Participated in Study

Variable	Denver (n=41)	San Francisco (n=21)	p-value
Age (years)	34 (25–50)	38 (24–63)	0.5723
ISS	34 (28–48)	38 (28–55)	0.5955
ED SBP (mmHg)	82 (58–96)	105 (91–131)	0.0016
ED Heart Rate (BPM)	116 (81–139)	109 (87–134)	0.8162
ED GCS	7 (3–15)	8 (3–14)	0.9414
ED Temp (Celsius)	36.2 (35–38.8)	35.6 (35.4–37.0)	0.9656
Lactate (mg/dL)	9.8 (6.5–13.2)	6.0 (4.5–7.3)	0.0234
Base Deficit	15 (11.1–19.4)	6.6 (3.5–8.4)	<0.0001
Hgb (g/dL)	11 (9.3–12.3)	13 (11.0–13.8)	0.0048
Platelet Count (1,000/mL)	170 (114–208)	226 (196–296)	0.0003
INR	1.54 (1.31–2.01)	1.3 (1.2–1.5)	0.0226
PTT (seconds)	43.5 (30.2–59.8)	35.8 (29.4–50.3)	0.1788
Fibrinogen (mg/dL)	154 (129–197)	173 (155–249)	0.1347
D-Dimer (ng/mL)	7.68 (3.72–20.01)	6.66 (4–7.42)	0.3388
R-Time (min)	5 (4.4–6.25)	4.7 (3.6–5.85)	0.1857
Angle (degrees)	64 (58–69)	70 (62–71)	0.0922
MA (mm)	57 (38–65)	61 (52–67)	0.0759
LY30 (%)	2.8 (1.2–40.7)	0.9 (0–7.3)	0.0312

Data are presented as median and interquartile range. MT is defined as >10 units of RBCs or death in first 6 hours from injury. R-Time=reaction time, MA=maximum amplitude, LY30=fibrinolysis 30 minutes after achieving MA. Comparison made using a two-tailed Mann-Whitney test with significance set at $p<0.05$.

Table 5–
Area under the receiver-operating characteristics curve (AUROC) for all CK-TEG Parameters

	AUROC	95% Confidence Interval	p value
Clot Initiation			
CK R-Time	0.6002	0.5261 to 0.6743	0.0086
Dynamics of Clot Formation			
CK Alpha angle	0.6931	0.6202 to 0.766	<0.0001
Clot Strength			
CK MA	0.7425	0.6663 to 0.8186	<0.0001
Fibrinolysis			
CK LY30	0.623	0.5354 to 0.7105	0.0013

Table illustrates the AUROC with 95% confidence intervals of CK-TEG parameters for each aspect of clot formation and breakdown (clot initiation, dynamics of clot formation, clot strength, and fibrinolysis or clot breakdown). Clot initiation, dynamics of clot formation, clot strength, and fibrinolysis are commonly only measured with a single value that is subsequently used clinically so only the most commonly used parameter is reported for each aspect of clot formation and breakdown.

Table 6–

Predictive Performance of CK-TEG Variables for Massive Transfusion

CK-TEG Variables	Sensitivity	Specificity
R-Time > 4.45 min	72.58%	50.2%
Angle < 67 degrees	58.06%	74.97%
MA < 60 mm	61.29%	83.99%
LY30 > 4.55%	38.71%	90.29%

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

MKDAPC-B56:202204

医学
拾萃

IMPROVE REVIEW



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

