

儿童体外膜肺氧合出血和血栓并发症管理的新进展

项 龙， 任 宏

基金项目：国家重点研发计划项目(编号:2021YFC2701800)；上海市卫生健康委员会临床研究专项课题(编号:202040338)

作者单位：200127 上海,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心重症医学科
作者简介：项 龙,在读博士研究生,副主任医师,研究方向:儿童危重病救治。E-mail:XiangLong@scmc.com.cn
通信作者：任 宏,在读博士研究生,主任医师,研究方向:儿童危重病救治。E-mail:renhong@scmc.com.cn



任 宏,上海交通大学医学院附属上海儿童医学中心重症医学科主任,主任医师。从事儿童重症医学临床工作 20 余年,在国内率先形成多学科协作的危重、疑难先天性心脏病和儿童血液肿瘤/移植相关疾病诊治体系。主要研究方向:脓毒症的发病机制、脓毒症心肌抑制的早期诊断与治疗,体外生命支持技术的临床应用,重症超声在儿童重症精准治疗中应用的价值等。主要社会团体任职:中华医学会儿科分会急救组委员,中国医师协会儿童重症医师分会委员,中国医师协会体外生命支持专委会儿科组委员,上海医学会儿科分会急救组副组长,上海医学会危重病分会委员,上海医师协会体外生命支持专委会委员、秘书,中国重症超声研究组常委等。*Pediatric Critical Care Medicine* 中文版编委,参编儿科住院医师规范化培训及儿童重症相关书籍。近年主持课题 4 项。发表论文 20 篇,SCI 8 篇。

【摘要】 体外膜肺氧合(ECMO)是救治儿童心肺衰竭的重要手段。出血和血栓并发症是 ECMO 支持期间患儿死亡的主要原因。目前,缺乏关于儿童 ECMO 期间抗凝、出血及其监测管理的具体指南和建议。该文对近年来儿童 ECMO 出血和血栓并发症管理的新进展进行综述,包括发生机制、儿童自身相关危险因素、临床监测以及管理等方面,以提供相关诊治的新思路。

【关键词】 体外膜肺氧合; 出血; 血栓形成; 抗凝; 儿童

【中图分类号】 R 72 【文献标识码】 A 【文章编号】 1674-3806(2023)07-0667-06
doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.06

Recent advances in the management of hemorrhage and thrombotic complications in pediatric extracorporeal membrane oxygenation therapy XIANG Long, REN Hong. Department of Critical Care Medicine, Shanghai Children's Medical Center, School of Medicine, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

【Abstract】 Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO) is an important therapy method to treat cardiopulmonary failure in children. Hemorrhage and thrombotic complications are the main causes for the dead patients during ECMO support. At present, there is a lack of specific guidelines and recommendations on anticoagulation, hemorrhage and their monitoring and management during ECMO in children. This paper reviews the recent advances in the management of hemorrhage and thrombotic complications in children with ECMO in recent years, including the pathogenesis, related risk factors for children themselves, clinical monitoring and management, in order to provide new ideas for related diagnosis and treatment.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation(ECMO); Hemorrhage; Thrombosis; Anticoagulation; Children

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation,ECMO)是救治儿童心肺衰竭的重要手段^[1]。据 2022 年体外生命支持组织(Extracorporeal Life Support Organization,ELSO)数据显示,557 家 ECMO 中心登记 196 108 例 ECMO,新生儿和儿童分别占 ECMO 运行总数的 24.7% 和 18.3%^[2]。儿童是特殊群体,与成人患者病理生理差异导致更易在接受 ECMO 支持期间出现不同程度的出血和血栓并发症。2022 年 ELSO 数

据显示,儿童 ECMO 最常见的出血部位依次是颅内出血(37.7%)、导管出血(37.4%)、手术区域出血(15.7%)和肺出血(14.7%);新生儿 ECMO 最常见的出血部位依次是颅内出血(57.6%)、导管出血(35.9%)、手术区域出血(20.7%)和肺出血(19.6%)。儿童 ECMO 最常见的血栓生成部位依次是 ECMO 管路(14.8%)、ECMO 滤器(4.6%)、脑血管栓塞(4.5%)和肢体栓塞(7.1%);新生儿 ECMO 最常见的血栓生成部位依次是 ECMO 管路(23.4%)、脑血管栓塞(8.6%)、ECMO 滤器(7.7%)和肢体栓塞(1.3%)^[3]。儿童 ECMO 中出血和血栓并发症与病死率上升密切相关^[4-5]。导致儿童 ECMO 时出血和血栓并发症的因素很多,如 ECMO 指征、管路、转流时间、感染、手术、潜在疾病、抗凝和输血管理等。本文就近年来儿童 ECMO 出血和血栓并发症管理的新进展进行综述。

1 与 ECMO 管路相关的出血和血栓发生机制

ECMO 管路使得循环血液与血管内皮接触转为与生物材料面接触,导致凝血系统被激活。人工管路表面被血浆蛋白、白蛋白和纤维蛋白原(fibrinogen, Fib)包裹,糖蛋白和血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)成为血小板附着的锚点,随后血小板激活组织因子(tissue factor, TF)介导的凝血途径被激活。最新的研究聚焦于三种与 ECMO 管路相关的特有机制,促进血液高凝状态:(1)管路激活接触系统;(2)血液通过管路时的高剪切应力;(3)管路激活补体系统。

1.1 接触系统激活 接触因子包括 FXI、FXII、高分子量激肽原(high molecular weight kininogen, HMWK)和前激肽释放酶(prekallikrein, PK)。当接触人工管路后,FXII 转变成两个蛋白酶:FXIIa 和 FXIIf。FXIIa 将 HMWK 转化为缓激肽,将 PK 转化为激肽酶,在缓激肽和激肽酶的作用下,FXIIa 促进 FXI 转化为 FXIa,激活凝血途径。仅 ECMO 启动后 10 min,FXIIa 的活性即可迅速达到最高水平^[6-8]。

1.2 高剪切应力 血液接触非人工内皮的管路,相对内皮粗糙和不均匀,产生高剪切应力导致血液湍流,加剧血小板活化、脱颗粒,释放促炎和促凝介质,促进血栓形成^[9-10]。同时,高剪切应力还可剪切血小板表面受体,使其失活^[11],而当血小板、Fib 和凝血因子功能失活后,将增加出血风险。高剪切应力和非层流在激活 vWF、增强血小板活化后,也可切割 vWF,导致 vWF 被耗竭,增加出血风险^[12]。

1.3 补体系统激活 当 ECMO 启动时,补体系统是机体首个被激活的宿主防御系统^[7],血液接触人工管路而触发补体激活替代途径(alternative pathway, AP),

是 ECMO 过程中的主要途径^[13]。AP 导致 C₅ 被裂解形成 C_{5a} 和 C_{5b}。C_{5a} 是一种强效的促炎介质,可增加白细胞募集、血管通透性和刺激炎症介质释放。C_{5a} 还可促进单核细胞表达 TF 和内皮细胞表达纤溶酶原激活物抑制物-1 来调控凝血;另一方面,C_{5b} 经过几个步骤产生膜攻击复合物 C_{5b-9},C_{5b-9} 在细胞膜上形成细胞溶解孔,诱导细菌溶解或细胞死亡,激活血小板,诱导单核细胞表达 TF 和释放微粒而调控凝血^[14]。

基于上述发生机制,相关儿童研究报道了 ECMO 管路因素与出血和血栓风险的相关性^[15-16]。因此,实施儿童 ECMO 时可采用生物活性涂层管路,尽量减少非内皮化管路导致的炎症和凝血反应。新研发的涂层管路包括普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitors, DTIs)、抗血小板物质、一氧化氮等涂层管路^[17-19]。

2 儿童自身相关危险因素

儿童自身相关危险因素包括年龄、胎龄、性别、种族、体型、出生体重、疾病状况等。其中最重要的是年龄、体型和当前疾病状况。

2.1 年龄因素 小婴儿较年长儿凝血系统不成熟,具有发育性止血规律^[20-21],如在新生儿期抗凝血酶(antithrombin, AT)水平低于成人水平的 50%^[22],而大多数凝血因子在 6 月龄时达到成人水平。另外,ECMO 期间血液稀释效应在儿童中要高于成人,导致血小板计数和凝血因子水平降低^[23]。

2.2 体型因素 儿童机体与管路的血容量比较低,增加血液稀释风险和血制品预充管路需求,以及导致与管路表面相互作用的血液量增加。儿童血管直径相对小,需更细的导管和血泵,增加湍流和剪切应力。此外,小婴儿对少量失血的耐受能力低于年长儿和成人。

2.3 疾病状况 危重病本身即可导致凝血功能障碍,医疗干预、遗传易感性、环境、药物类型和剂量、正在进行治疗以及 ECMO 支持时间均可影响凝血状态。

3 凝血功能的监测

由于凝血功能障碍、血液稀释、手术等因素,以及抗凝治疗的安全窗较窄,因此在儿童实施 ECMO 支持期间密切监测凝血功能状态至关重要。常用的监测包括活化凝血时间(activated clotting time, ACT)、活化部分凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、抗 Xa 因子活性和粘弹性止血分析实验(viscoelastic hemostatic assay, VHA)。

3.1 ACT ACT 是指全血在加入白陶土-脑磷脂混悬液后,形成血凝块的时间,是整体凝血功能检测,不

仅反映抗凝治疗的效应,还包括血小板数量和功能、Fib 水平、凝血因子水平、体温、血液稀释等因素。目前 ELSO 指南没有指定具体数值^[24],建议在 ECMO 支持期间 ACT 的范围为 180 ~ 220 s^[25]。在儿童中,生理性 AT 水平低于成人导致对肝素抗凝的反应受损,因此仅使用 ACT 来指导肝素剂量会导致抗凝效应不足。此外,ACT 结果受不同检测设备的影响。

3.2 APTT APTT 实验是将测量钙添加到富于磷脂和接触激活剂的血浆中,检测从 FⅫ 激活至血凝块形成的时间。ECMO 期间 APTT 的治疗范围是患儿治疗前基线的 1.5 ~ 2.5 倍。使用 APTT 监测 UFH 使用剂量是基于以下假设:患者血样品的基线 APTT 与正常对照相当,且 UFH 剂量与 APTT 之间存在线性关系,常规目标范围是 60 ~ 80 s。由于发育性止血规律^[20-21],患儿的基线 APTT 通常与正常对照不同,且因 AT 的年龄差别,UFH 剂量与 APTT 之间呈非线性关系,这些因素均影响 APTT 监测 UFH 抗凝效应的准确性。此外,非特异性急性期反应蛋白,如 FⅧ和 Fib 在危重病中升高,可缩短 APTT,掩盖 UFH 抗凝的真实效应。因此,许多实验室和临床医师采用抗 Xa 因子活性作为 UFH 抗凝效应的监测方法。

3.3 抗 Xa 因子活性 该检测基于 UFH 催化 AT 抑制 FXa 的能力来测量 UFH 抗凝效应,常规目标范围是 0.3 ~ 0.7 U/ml,但因其仅评估 UFH-AT 复合物,不检测凝血酶的抑制作用,故不可用于 DTIs 抗凝效应的检测。Liveris 等^[26]报道 UFH 剂量与抗 Xa 因子活性之间呈中至强相关性。O'Meara 等^[27]报道每 6 h 监测抗 Xa 因子活性与 ECMO 期间较少的 UFH 调整频率和减少采血相关。Irby 等^[28]报道显示,与 ACT 相比,使用抗 Xa 因子活性检测与更好的管路寿命相关。Northrop 等^[29]报道显示,联合抗 Xa 因子活性与血栓弹力图(thromboelastography, TEG)、AT 检测可减少血制品输注和出血并发症。抗 Xa 因子活性检测的局限性为不同实验室在检测时是否需添加外源性 AT 方面存在差异,而新生儿和儿童内源性 AT 低,添加外源性 AT 的检测不能准确反映体内肝素状态。高胆红素、高甘油三酯、高游离血红蛋白水平可导致低估 UFH 效应^[30]。因此,在抗 Xa 因子活性水平不准确的情况下,应联合其他评估抗凝效果的方法。

3.4 VHA VHA 是用于测量血块粘弹性特性的全血凝血试验,可以全面评估血块起始(凝血因子因素)、血块强度或幅度(Fib 和血小板因素)和血块稳定性(纤溶因素)的状况。目前两种设备已用于临床:旋转血栓弹性检测(rotational thromboelastometry, ROTEM)和

TEG。VHA 可在 ECMO 床旁检测全血从凝血因子启动到血小板-纤维蛋白相互作用的止血功能的总体凝血状况。此外,VHA 还可以通过肝素酶杯检测评价 UFH 的抗凝效应。在儿童 ECMO 中,使用 VHA 还需要考虑以下因素:(1)儿童和新生儿 VHA 参数的界值尚未确定;(2)VHA 无法检测由 vWF 低下或者缺乏导致的凝血功能障碍;(3)仅 VHA 的结果无法反映患儿临床状况的动态变化;(4)还需要考虑设备维护、质控和熟练处理血液样本等技术因素。因此,VHA 结果需要由了解 VHA 检测原理和熟悉影响凝血系统变量的医师解读^[31]。

4 出血和血栓并发症的管理

4.1 出血的管理 ELSO 将儿童 ECMO 时出血性并发症定义为需要输注浓缩红细胞或全血[新生儿和儿童 > 20 ml/(kg · d)或 > 3 U/d]或需手术、内镜等措施止血。多种 ECMO 并发症导致出血,包括获得性血管性血友病综合征(acquired von Willebrand syndrome, aVWS)、血小板减少症、血小板功能障碍、高纤溶和凝血功能障碍等^[32]。儿童在 ECMO 后第 1 天即可出现 aVWS,与管路内高剪切应力损伤及 vWF 有关^[33]。ECMO 支持期间应每周检测 vWF,包括 vWF 活性、vWF 抗原、vWF 活性/抗原比。输注外源性 vWF 可能增加 ECMO 管路凝血和患儿血栓形成的风险。在撤离 ECMO 后,aVWS 可迅速恢复^[34]。

4.1.1 红细胞输注 不同医疗机构之间在儿童 ECMO 输血阈值方面存在很大差异^[35-37]。第 5 版 ELSO 红宝书(ELSO Red Book)建议维持血红蛋白 140 ~ 150 g/L 或红细胞压积 > 40%^[38]。儿童 ECMO 输注红细胞的阈值,除血红蛋白外,还应考虑全身和局部氧输送指标,如混合静脉血氧饱和度、乳酸、脑氧饱和度等^[39]。

4.1.2 血小板及抗凝成分输注 第 5 版 ELSO 红宝书建议输血小板至计数中位数为 $100 \times 10^9/L$,在儿童中应注意血小板输注与体液过负荷相关。此外,频繁地输注血小板,增加了血小板因子 4(platelet factor 4, PF₄)与肝素结合,降低肝素生物利用度并减弱其抗凝效应。对于 < 35 kg 的患儿,输注单采血小板的剂量为 5 ~ 10 ml/kg;对于 ≥ 35 kg 的患儿,剂量为 1 U。Fib 目标是维持 > 2 g/L。输注冷沉淀剂量为 1 ~ 2 U/10 kg,应避免频繁输注冷沉淀。

4.1.3 抗纤溶药物 Hensch 等^[40]报道 ε-氨基己酸和氨甲环酸在儿童 ECMO 中应用的病例,可减少手术部位出血。ε-氨基己酸在围手术期剂量为 100 mg/kg,而后持续输注 30 mg/(kg · h)。氨甲环酸的剂量为 4 mg/kg,而后持续输注 1 mg/(kg · h)。

4.2 抗凝管理 由于缺乏抗凝药物的药代动力学和药效学特征的数据和研究,儿童抗凝的大多数建议来自前瞻性儿童队列和观察性研究,或者来自成人研究的推断,以及个别中心的案例报道,其证据并不充分。除了发育性止血规律外,其他因素也会影响成人抗凝方案推广到儿童。例如,抗凝药物在不同年龄的儿童中的分布、结合和清除率不同,血栓形成病因不同,血管通路限制,以及缺乏特定的儿童抗凝药物配方,这些都表明儿童抗凝方案存在不足。

4.2.1 UFH 目前 UFH 是儿童和成人 ECMO 中最常用的抗凝药物^[36]。UFH 是一种糖胺聚糖,与 AT 结合后,使 AT 对凝血酶、FXa、FXIIa 和 FIXa 的抑制作用增加 1 000 倍。UFH 还与内源性血浆蛋白、PF₄ 和 vWF 结合,统称为肝素结合蛋白 (heparin binding protein, HBP),是一种急性期反应蛋白,可降低 UFH 的抗凝活性。在 ECMO 插管时,给予 UFH 50~100 U/kg 负荷剂量,随后 UFH 维持在 10~40 U/(kg·h) 的范围内,根据监测抗凝效应滴定剂量。2021 年 ELSO 儿童 ECMO 抗凝指南中指出,如果出现大出血,特别是在心脏术后患儿,应暂停 UFH 4~6 h;在出血难以控制的情况下,可暂停 UFH 12 h 或更长时间,直到出血控制。有出血高风险的创伤患儿可运行无肝素 ECMO。如需重新进行抗凝治疗,建议评估重新开始抗凝治疗的必要性和管路血栓风险,因为管路血栓形成可能导致灾难性并发症或死亡^[24]。儿童 UFH 药代动力学有别于成人^[41],具有年龄依赖性。儿童 UFH 分布容积较大、清除率较高,成人 UFH 的半衰期为 1~2 h,而新生儿为 35 min。同时,儿童 AT 浓度较成人低,也有显著个体差异。由于缺乏相关研究,在儿童 ECMO 期间 UFH 抗凝的合适剂量、治疗范围和监测方案仍不清楚。尽管存在这些问题,但 UFH 仍然是新生儿和儿童 ECMO 的首选抗凝药物,只有在高出血风险、低 AT 水平引起的肝素抵抗以及肝素诱导的血小板减少症和血栓形成 (heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis, HITT) 时,才考虑其他抗凝替代方案。

4.2.2 DTIs DTIs 正越来越多地用于儿童和成人 ECMO 的抗凝治疗。DTIs 是直接抑制凝血酶的短效抗凝剂,理论上无需 AT,也不与其他血浆蛋白结合。ECMO 中最常用的两种 DTIs 是比伐芦定和阿加曲班。比伐芦定是水蛭素 20 个氨基酸的衍生物,结合凝血酶的底物和催化位点,并通过阻止凝血酶介导的血小板活化而起作用,可逆地抑制循环凝血酶和血凝块结合凝血酶,半衰期为 30 min,主要被血浆肽酶清除,只有 20% 被肾脏清除,因此可用于轻至中度肾功

能不全患儿。Ranucci 等^[42]报道在 ECMO 中使用比伐芦定可减少总失血量和输血需求,降低 ECMO 费用。Rivosecchi 等^[43]报道在 UFH 转为比伐芦定抗凝后,降低管路相关血栓事件 (32.7% vs 17.3%, $P = 0.003$)。Hamzah 等^[44]报道在儿童 ECMO 中,对于肌酐清除率 > 60 ml/min 的患儿,开始输注速率为 0.3 mg/(kg·h),对于肾功能不全的患儿,开始输注速率为 0.15 mg/(kg·h)。随着时间的推移,比伐芦定的需要量增加,可能的原因是 ECMO 后肾功能改善、凝血酶升高、血凝块增加、Fib 升高导致凝血酶结合竞争加剧。阿加曲班可逆地结合循环凝血酶和凝血酶的活性位点,阻止凝血形成以及血小板活化和聚集。阿加曲班在肝脏代谢为无活性代谢产物,其在健康成人中半衰期约为 45 min,停药后 2~4 h 失去抗凝作用。阿加曲班是儿童中最常用的 DTIs^[45],尤其是肾损伤的患儿。Madabushi 等^[46]报道阿加曲班预防或治疗儿童血栓形成的推荐剂量为初始 0.75 μg/(kg·h),而后在 APTT 的监测下,以 0.25 μg/(kg·h) 递增,直到达到 APTT 抗凝治疗目标。Young 等^[47]报道阿加曲班在儿童体外生命支持 (extracorporeal life support, ECLS) 中的方案,初始剂量为 2 μg/(kg·h)。Latham 等^[48]报道儿童 ECLS 从肝素转为阿加曲班 0.5~7.5 μg/(kg·h) 的滴注才能达到 APTT > 60 s 的抗凝目标。在数量有限的儿童机械循环支持的报告中,阿加曲班的输注剂量范围为 0.1~24 μg/(kg·h)^[49]。DTIs 的缺点是缺乏实验室检测方法来准确评估抗凝效果。DTIs 可导致凝血酶原时间、国际化标准比、APTT、ACT 均延长。针对 DTIs 的检测,如血浆稀释凝血酶时间或 TEG,在 ECMO 中的有效性尚未确定。总体来说,DTIs 是儿童 ECMO 抗凝的良好候选药。正在进行的 ECMO 期间 DTIs 药代动力学的单中心研究以及 DTIs 与 UFH 的比较研究将为评价 DTIs 在儿童 ECMO 抗凝的有效性和安全性,以及是否可以将其视为儿童 ECMO 中的一线抗凝剂提供循证依据^[50]。

5 小结

综上所述,儿童 ECMO 期间的出血和血栓并发症管理应根据患儿和 ECMO 支持情况个体化定制。目前缺乏关于儿童 ECMO 期间抗凝、出血和监测管理的具体指南和建议,每个中心根据经验和不同监测技术制定儿童 ECMO 出血和血栓并发症管理策略。在处理复杂的出血或血栓并发症或抗凝遇到困难时,应多学科咨询血液学、重症医学和 ECMO 专家。未来的多中心研究对于管理儿童 ECMO 出血和血栓并发症及改善预后至关重要。

参考文献

- [1] 周成斌,郭予雄,胡燕. 中国儿科体外膜肺氧合技术的发展现状[J]. 中国临床新医学,2021,14(5):427-431.
- [2] Extracorporeal Life Support Organization. ECLS registry report, complication trend report[EB/OL]. (2023-04-18)[2023-07-20]. https://www.else.org/portals/0/files/reports/2023_april/complication%20trend%20report%20april%202023.pdf.
- [3] Extracorporeal Life Support Organization. ECLS registry data summary[EB/OL]. (2023-04-18)[2023-07-20]. https://view.officeapps.live.com/op/view.aspx?src=https%3A%2F%2Fwww.else.org%2Fportals%2F0%2Ffiles%2Freports%2F2023_april%2Felso_slides_april%2520_2023_.pptx&wdOrigin=BROWSELINK.
- [4] Dalton HJ, Garcia-Filion P, Holubkov R, et al. Association of bleeding and thrombosis with outcome in extracorporeal life support[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015,16(2):167-174.
- [5] Martin AA, Bhat R, Chitlur M. Hemostasis in pediatric extracorporeal life support: overview and challenges[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2022,69(3):441-464.
- [6] Wendel HP, Scheule AM, Eckstein FS, et al. Haemocompatibility of paediatric membrane oxygenators with heparin-coated surfaces[J]. *Perfusion*, 1999,14(1):21-28.
- [7] Millar JE, Fanning JP, McDonald CI, et al. The inflammatory response to extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a review of the pathophysiology[J]. *Crit Care*, 2016,20(1):387.
- [8] Long AT, Kenne E, Jung R, et al. Contact system revisited: an interface between inflammation, coagulation, and innate immunity[J]. *J Thromb Haemost*, 2016,14(3):427-437.
- [9] Linneweber J, Dohmen PM, Kertzscher U, et al. The effect of surface roughness on activation of the coagulation system and platelet adhesion in rotary blood pumps[J]. *Artif Organs*, 2007,31(5):345-351.
- [10] Ghbeis MB, Vander Pluym CJ, Thiagarajan RR. Hemostatic challenges in pediatric critical care medicine—hemostatic balance in VAD[J]. *Front Pediatr*, 2021,9:625632.
- [11] Sun W, Wang S, Chen Z, et al. Impact of high mechanical shear stress and oxygenator membrane surface on blood damage relevant to thrombosis and bleeding in a pediatric ECMO circuit[J]. *Artif Organs*, 2020,44(7):717-726.
- [12] Horiuchi H, Doman T, Kokame K, et al. Acquired von Willebrand syndrome associated with cardiovascular diseases[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2019,26(4):303-314.
- [13] Dunkelberger JR, Song WC. Complement and its role in innate and adaptive immune responses[J]. *Cell Res*, 2010,20(1):34-50.
- [14] Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms[J]. *Blood*, 2022,139(13):1973-1986.
- [15] Drop JGF, Wildschut ED, Gunput STG, et al. Challenges in maintaining the hemostatic balance in children undergoing extracorporeal membrane oxygenation: a systematic literature review[J]. *Front Pediatr*, 2020,8:612467.
- [16] George AN, Hsia TY, Schievano S, et al. Complications in children with ventricular assist devices: systematic review and meta-analyses[J]. *Heart Fail Rev*, 2022,27(3):903-913.
- [17] Ontaneda A, Annich GM. Novel surfaces in extracorporeal membrane oxygenation circuits[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2018,5:321.
- [18] Zhang M, Pauls JP, Bartnikowski N, et al. Anti-thrombogenic surface coatings for extracorporeal membrane oxygenation: a narrative review[J]. *ACS Biomater Sci Eng*, 2021,7(9):4402-4419.
- [19] Fallon BP, Lautner-Csorba O, Thompson AJ, et al. A pumpless artificial lung without systemic anticoagulation: the nitric oxide surface anticoagulation system[J]. *J Pediatr Surg*, 2022,57(1):26-33.
- [20] Andrew M. Developmental hemostasis: relevance to hemostatic problems during childhood[J]. *Semin Thromb Hemost*, 1995,21(4):341-356.
- [21] Andrew M. The relevance of developmental hemostasis to hemorrhagic disorders of newborns[J]. *Semin Perinatol*, 1997,21(1):70-85.
- [22] Ignjatovic V, Mertyn E, Monagle P. The coagulation system in children: developmental and pathophysiological considerations[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2011,37(7):723-729.
- [23] Fang ZA, Navaei AH, Hensch L, et al. Hemostatic management of extracorporeal circuits including cardiopulmonary bypass and extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020,46(1):62-72.
- [24] McMichael ABV, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. *ASAIO J*, 2022,68(3):303-310.
- [25] Chegondi M, Vijayakumar N, Totapally BR. Management of anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation in children[J]. *Pediatr Rep*, 2022,14(3):320-332.
- [26] Liveris A, Bello RA, Friedmann P, et al. Anti-factor Xa assay is a superior correlate of heparin dose than activated partial thromboplastin time or activated clotting time in pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014,15(2):e72-e79.
- [27] O'Meara LC, Alten JA, Goldberg KG, et al. Anti-Xa directed protocol for anticoagulation management in children supported with extracorporeal membrane oxygenation[J]. *ASAIO J*, 2015,61(3):339-344.
- [28] Irby K, Swearingen C, Byrnes J, et al. Unfractionated heparin activity measured by anti-factor Xa levels is associated with the need for extracorporeal membrane oxygenation circuit/membrane oxygenator change: a retrospective pediatric study[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2014,15(4):e175-e182.
- [29] Northrop MS, Sidonio RF, Phillips SE, et al. The use of an extracorporeal membrane oxygenation anticoagulation laboratory protocol is associated with decreased blood product use, decreased hemorrhagic complications, and increased circuit life[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015,16(1):66-74.
- [30] Kostousov V, Nguyen K, Hundalani SG, et al. The influence of free hemoglobin and bilirubin on heparin monitoring by activated partial thromboplastin time and anti-Xa assay[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014,138(11):1503-1506.
- [31] Regling K, Saini A, Cashen K. Viscoelastic testing in pediatric mechanical circulatory support[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2022,9:854258.

- [32] Thomas J, Kostousov V, Teruya J. Bleeding and thrombotic complications in the use of extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2018,44(1):20–29.
- [33] Kalbhenn J, Schmidt R, Nakamura L, et al. Early diagnosis of acquired von Willebrand syndrome(AVWS) is elementary for clinical practice in patients treated with ECMO therapy[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2015,22(3):265–271.
- [34] Kalbhenn J, Schlagenhauf A, Rosenfelder S, et al. Acquired von Willebrand syndrome and impaired platelet function during venovenous extracorporeal membrane oxygenation: rapid onset and fast recovery[J]. *J Heart Lung Transplant*, 2018,37(8):985–991.
- [35] Bembea MM, Annich G, Rycus P, et al. Variability in anticoagulation management of patients on extracorporeal membrane oxygenation: an international survey[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2013,14(2):e77–e84.
- [36] Ozment CP, Scott BL, Bembea MM, et al. Anticoagulation and transfusion management during neonatal and pediatric extracorporeal membrane oxygenation: a survey of medical directors in the United States[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2021,22(6):530–541.
- [37] Protti A, Iapichino GE, Di Nardo M, et al. Anticoagulation management and antithrombin supplementation practice during veno-venous extracorporeal membrane oxygenation: a worldwide survey[J]. *Anesthesiology*, 2020,132(3):562–570.
- [38] Brogan TV, Leguler L, Lorusso R, et al. Extracorporeal life support: the ELSO Red Book[M]. 5th edition, Ann Arbor, MI: Extracorporeal Life Support Organization, 2017:108.
- [39] Werho DK, Pasquali SK, Yu S, et al. Hemorrhagic complications in pediatric cardiac patients on extracorporeal membrane oxygenation: an analysis of the Extracorporeal Life Support Organization registry[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2015,16(3):276–288.
- [40] Hensch LA, Hui SR, Teruya J. Coagulation and bleeding management in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: clinical scenarios and review[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2019,5:361.
- [41] Newall F, Johnston L, Ignjatovic V, et al. Unfractionated heparin therapy in infants and children[J]. *Pediatrics*, 2009,123(3):e510–e518.
- [42] Ranucci M, Ballotta A, Kandil H, et al. Bivalirudin-based versus conventional heparin anticoagulation for postcardiotomy extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Crit Care*, 2011,15(6):R275.
- [43] Rivoisechi RM, Arakelians AR, Ryan J, et al. Comparison of anticoagulation strategies in patients requiring venovenous extracorporeal membrane oxygenation: heparin versus bivalirudin[J]. *Crit Care Med*, 2021,49(7):1129–1136.
- [44] Hamzah M, Jarden AM, Ezetendu C, et al. Evaluation of bivalirudin as an alternative to heparin for systemic anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Pediatr Crit Care Med*, 2020,21(9):827–834.
- [45] Moffett BS, Teruya J. Trends in parenteral direct thrombin inhibitor use in pediatric patients: analysis of a large administrative database[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2014,138(9):1229–1232.
- [46] Madabushi R, Cox DS, Hossain M, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic basis for effective argatroban dosing in pediatrics[J]. *J Clin Pharmacol*, 2011,51(1):19–28.
- [47] Young G, Boshkov LK, Sullivan JE, et al. Argatroban therapy in pediatric patients requiring nonheparin anticoagulation: an open-label, safety, efficacy, and pharmacokinetic study[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2011,56(7):1103–1109.
- [48] Latham GJ, Jefferis Kirk C, Falconer A, et al. Challenging argatroban management of a child on extracorporeal support and subsequent heart transplant[J]. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, 2016,20(2):168–174.
- [49] Hursting MJ, Dubb J, Verme-Gibboney CN. Argatroban anticoagulation in pediatric patients: a literature analysis[J]. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2006,28(1):4–10.
- [50] Neunert C, Chitlur M, van Ommen CH. The changing landscape of anticoagulation in pediatric extracorporeal membrane oxygenation: use of the direct thrombin inhibitors[J]. *Front Med(Lausanne)*, 2022,9:887199.
- [收稿日期 2023-07-09][本文编辑 吕文娟 余军]

本文引用格式

项龙,任宏. 儿童体外膜肺氧合出血和血栓并发症管理的新进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(7):667–672.