

实验室指标指导输血 -凝血纠正

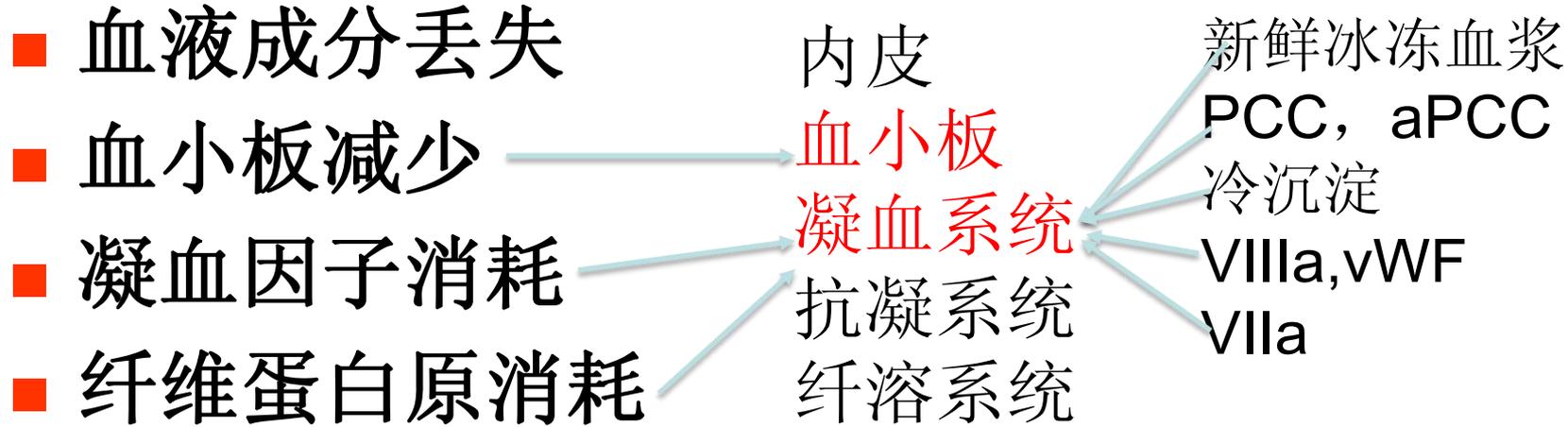
吴俊

北京大学第四临床医学院

北京积水潭医院检验科



输血的原因



缺什么补什么，补充疗法！

Ca²⁺, vitK1重要！！！！

临床输血情况分类

一、已知病因

- 创伤
- 心外科
- 肝移植
- 妇产科
- DIC
- 血液
-
- 应针对不同情况处理

经验+实验=精准

二、未知病因

实验诊断学鉴定凝血异常原因

TTP, HIT, APS APTT延长!!!

不可盲目给血小板, 凝血因子





一、已知病因出血-实验室诊断



国内外指南在凝血监测、血制品管理、个体化抗血小板等领域的推荐

1. 血制品使用

应用领域	发表时间	指南	应用建议
	2003年	英国血液学标准委员会 (BCSH) 血小板输注指南 [1]	CPB患者中避免程式化或预防性使用血小板输注。术中监测血小板计数和TEG，并根据工作步骤纠正异常。
	2006年	美国麻醉医师联合会输血指南 [2]	术中、术后失血和输血的管理凝血功能检查包括血小板计数、凝血酶原时间(PT)、国际标准化比值(INR)和活化部分凝血活酶时间(APTT),还包括纤维蛋白原、血小板功能、血栓弹力图、D-二聚体和凝血酶时间。
	2007年	中华医学会麻醉分会围手术期输血指南 [3]	凝血功能包括血小板计数、PT、APTT、INR 以及血小板功能评估、血栓弹性图 (TEG)、纤维蛋白原水平等以指导输血。
	2007年	中华医学会重症医学分会低血容量休克复苏指南[4]	凝血功能监测包括血小板计数、PT、APTT、INR、D-二聚体、血栓弹力描记图(TEG)等
	2008年	欧洲心胸外科抗血小板抗凝管理指南 [5]	TEG用于指导术后输血研究证实采用TEG输血策略，可以减少血制品的使用
	2010年	英国输血及麻醉师大出血管理指南 [6]	处理大出血患者，如有条件可以进行TEG检测 如能进行全血床旁检测，输血前应该先进行TEG检测，以其结果为基础指导血制品的使用 对于纤溶亢进可以使用TEG进行检测
	2010年	美国红十字会输血指南[7]	TEG，ACT等床旁检测能够更好评估出血患者凝血功能，从而指导最合理用血，减少不必要的输血。
	2011年	美国心脏病协会 (ACCF/AHA) 心外科手术指南 [8]	围术期出血、输血管理 IA:输血策略，床旁检测，节约用血策略联合应用减少血制品的使用。（引用证据是TEG指导输血的文献）
	2012年	肝胆外科患者凝血功能的评价与凝血功能障碍的专家共识[16]	<ul style="list-style-type: none"> 血栓弹力图指导成分输血 术中尽量维持TEG MA>50mm，不足可输注血小板



国内外指南在凝血监测、血制品管理、个体化抗血小板等领域的推荐

应用领域	发表时间	指南	应用建议
1.血制品使用 (续)	2010年	严重创伤出血处理的欧洲指南 [9-10]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 诊断和监测失血程度 监测创伤后凝血病的常规指标包括INR、APTT、纤维蛋白原和血小板计数。不应单独以INR和APTT来指导止血治疗。(1C) 推荐应用血栓弹力图评估凝血病的特征和指导止血治疗。(2C) ▪ 出血和凝血病处理 如果出血明显且血栓弹力图表现为功能性纤维蛋白原缺乏或血浆纤维蛋白原低于1.5—2.0 g/L, 应输注纤维蛋白原或冷沉淀。(1C) 如果有可能, 应根据血栓弹力图指导抗纤溶治疗。一旦出血得到有效控制, 应停止使用抗纤溶药物。(2C)
	2013年	严重创伤出血处理的欧洲指南 [11-12]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 监测凝血功能 监测创伤后凝血病的常规指标包括PT、APTT、纤维蛋白原和血小板计数。(1C) 推荐应用血液粘弹性检测方法(血栓弹力图)评估凝血病的特征和指导止血治疗。(1C) PT、APTT只能检测凝血初级阶段, 反映4%凝血酶的产生, 因此常规检测正常而凝血功能可能异常 与常规检测相比, 血栓弹力图检测时间缩短30-60分钟; 快速TEG检测时间进一步缩短 血栓弹力图能够检测凝血酶抑制剂的影响, 预测大输血和血栓事件 血栓弹力图指导输血节省血制品的使用 ▪ 出血和凝血病处理 出血患者血栓弹力图表现为功能性纤维蛋白原缺乏或血浆纤维蛋白原低于1.5—2.0 g/L, 应输注纤维蛋白原或冷沉淀。(1C)



国内外指南在凝血监测、血制品管理、个体化抗血小板等领域的推荐

应用领域	发表时间	指南	应用建议
2.凝血监测	2013年	欧洲麻醉学会(ESA)“围手术期严重出血管理指南” [13-14]	<ul style="list-style-type: none"> 凝血管理 血浆纤维蛋白原水平$<1.5\sim 2.0$ g/L或血栓弹力图检测结果为功能性纤维蛋白原不足时, 都可以进行纤维蛋白原替代治疗(1C)。
	2013年	严重创伤输血专家共识[17]	<ul style="list-style-type: none"> 推荐早期复苏的同时采集血液样本, 凝血功能检查包括PT、APTT、Fib、INR、血栓弹力图(TEG)、血常规、生化检测和动脉血气分析等 成分输血后应用TEG进行选择性的重复检测, 指导输血
	2012年	肝胆外科患者凝血功能的评价与凝血功能障碍的专家共识[16]	<ul style="list-style-type: none"> 应用血栓弹力图进行凝血动态监测, 全面评价凝血状态 术前口服阿司匹林, 在阿司匹林停药后5天应用TEG检测选择手术时机
3.产后出血	2014年	产后出血的评估和管理—国际专家小组共识[18]	<ul style="list-style-type: none"> 建议早期评估凝血状态以查明凝血功能障碍 应用TEG检测凝血功能, 能够提供快速结果及全面信息指导产后出血(PPH)止血治疗
4.选择手术时机	2012年	肝胆外科患者凝血功能的评价与凝血功能障碍的专家共识[16]	<ul style="list-style-type: none"> 术前口服阿司匹林, 在阿司匹林停药后5天应用TEG检测选择手术时机



国内外指南在凝血监测、血制品管理、个体化抗血小板等领域的推荐

应用领域	发表时间	指南	应用建议
5.围手术期出血管理	2013年	欧洲麻醉学会 (ESA) “围手术期严重出血管理指南” [13-14]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 心外科 在进行复杂的心血管手术时，建议在床旁血栓弹力图监测指导下，输注纤维蛋白原浓缩物，以减少围术期出血（1B）。 ▪ 产科出血 APTT和PT对严重产后出血（PPH）具有较小的预测意义（C）。应用血栓弹力图可以鉴别产科凝血病和纤溶亢进，亦可指导止血治疗（C）。 ▪ 儿科手术 建议根据床旁血栓弹力图监测，对围术期凝血功能进行分析，以及及时监测凝血功能缺陷，包括稀释性凝血病和纤溶亢进（2C）。 ▪ 骨科与神经外科出血 在大型骨科和神经外科手术中，建议使用血栓弹力图来监测围术期止血情况（2C）。 ▪ 内脏手术和移植手术出血 建议根据血栓弹力图监测，对凝血病进行靶向管理（1C）。该指南建议，使用抗纤溶药治疗纤维蛋白溶解（微血管渗漏明显或血栓弹力图监测示血块溶解），而非给予常规预防。边缘供体（如心脏死亡供体）可增加再灌注后纤维蛋白溶解的发生风险（1C）。对于服用抗血小板药物的患者，床旁血小板功能试验可能有助于量化患者的风险，也可使血小板输注更合理化（C）。
6.抗血小板治疗	2013年	治疗后血小板对ADP的反应活性与缺血和出血事件的相关性----- 专家共识/最新进展 [15]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ MAADP 31-47mm，给临床服用ADP受体拮抗剂的患者，提供个体化治疗窗。减少血栓和出血风险。
7.医疗负担	2013年	欧洲麻醉学会 (ESA) “围手术期严重出血管理指南” [13-14]	<ul style="list-style-type: none"> ▪ 在外伤、心脏手术和肝移植中，采取输血与凝血管理（基于血栓弹力图）能够减少输血相关费用（B）。 ▪ 在血栓弹力图指导下，应用纤维蛋白原和（或）PCC靶向治疗与血栓栓塞事件发生率增加无关（C）。

实验工具有哪些？

- **PT, APTT, FIB**
- 血小板计数
- 血小板功能
- 血栓弹力图**TEG**

- 其他：肝肾功能、水电酸碱平衡**PH**、血容量、体温、血钙（离子钙）、**vitK**(禁食)
- 抗凝功能活化
- 纤溶亢进



盖辛格医疗中心，成人心脏外科和CICU

Geisinger Medical Center

发现微血管出血

实验室检查

TEG 高岭土测试2次
(其中一次用肝素酶杯)

血小板计数

检查结果

TEGR > 50%
hTEGR

血小板 > 100

血小板 < 100

诊断

TEG MA > 55

TEG MA = 49-55

TEG MA < 49

治疗

肝素残留

血小板功能和计数正常

轻到中度血小板功能下降

重度血小板功能下降

血小板减少症

鱼精蛋白
(50mg//70kg)

无需血小板治疗

DDAVP
(0.3mcg/kg)

1单位血小板
± DDAVP
(0.3mcg/kg)

1单位血小板



盖辛格医疗中心，成人心脏外科和CICU（续）

Geisinger Medical Center

发现微血管出血

DIC的诊断

纤维蛋白原

实验室检查

送检ATIII, SFMC, PLT Count, FIB

纤维蛋白原 < 100

检查结果

血小板 >100
纤维蛋白原 >100
TEG LY30 > 8%

血小板 <100
纤维蛋白原 <100
TEG LY30 < 8%

hTEG
R = 8-12

hTEG
R >12

诊断

如果
ATIII < 69% 或
SFMC+ 以及
CI > -1 < 2

如果
ATIII > 69% 且
SFMC-, 抗
纤溶和/或考
虑rFVIIa
50ucg/kg

如果
ATIII < 69% 或
SFMC+, 仅
输血治疗

如果
ATIII > 69% 且
SFMC-, 考
虑rFVIIa
50ucg/kg

中度纤溶
亢进
(80-100
mg/Dl)

重度纤溶
亢进
(<80
mg/Dl)

治疗

用ATIII浓缩物
纠正到90并按
需输血,
不给予抗纤溶

用ATIII浓缩物
纠正到90

FFP
(4Unit/70kg)



西奈山医院输血方案

Mount Sinai Hospital

Thromboelastography-Guided Transfusion Algorithm Reduces Transfusions in Complex Cardiac Surgery

Linda Shore-Lesserson, MD*, Heather E. Manspeizer, MD*, Marietta DePerio, RN*, Sanjeev Francis, BS*, Frances Vela-Cantos, RN*, and M. Arisan Ergin, MD, PhD†

Departments of *Anesthesiology and †Cardiothoracic Surgery, Mount Sinai Medical Center, New York, New York

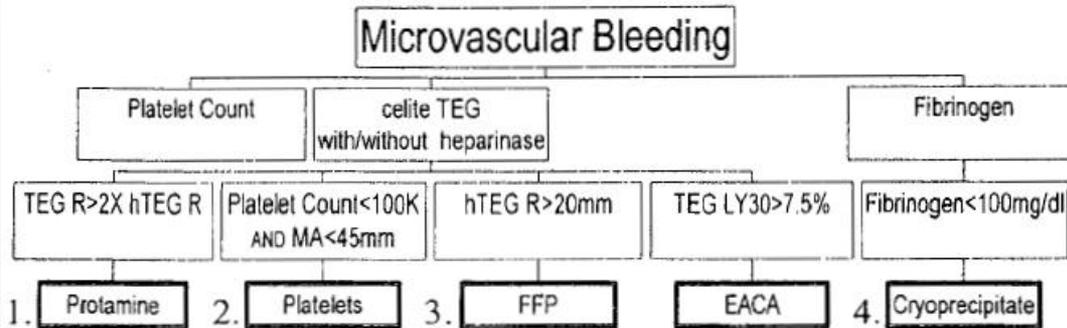
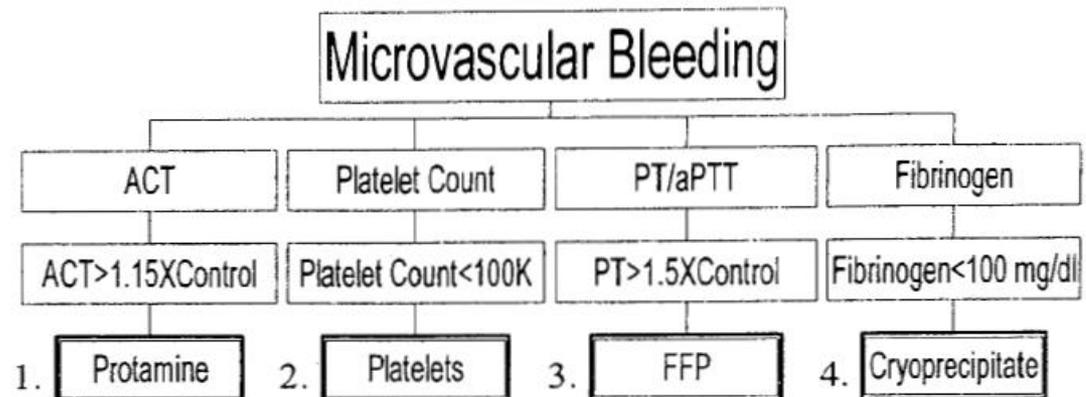


Figure 1. Algorithm for transfusion requirements in the thromboelastography (TEG) group. Once bleeding was diagnosed, patients received blood transfusions based on the results of the tests in the algorithm. Based on the assumption that bleeding is often platelet-related and on the fact that the platelet count and TEG results return promptly, therapy was given in the numbered order of priority. hTEG = heparinase-activated TEG, R = reaction time, MA = maximum amplitude, FFP = fresh-frozen plasma, LY30 = lysis index at 30 min, EACA = ε-aminocaproic acid.

Figure 2. Algorithm for transfusion requirements in the control group. Once bleeding was diagnosed, patients received blood transfusions based on the results of the tests in the algorithm. Based on the assumption that bleeding is often platelet-related and on the fact that the platelet count results return promptly, therapy was given in the numbered order of priority. ACT = activated clotting time, PT = prothrombin time, aPTT = activated thromboplastin time, FFP = fresh-frozen plasma.



哈瑞福德医院输血方案

Harefield Hospital

Reduced haemostatic factor transfusion using heparinase-modified thrombelastography during cardiopulmonary bypass

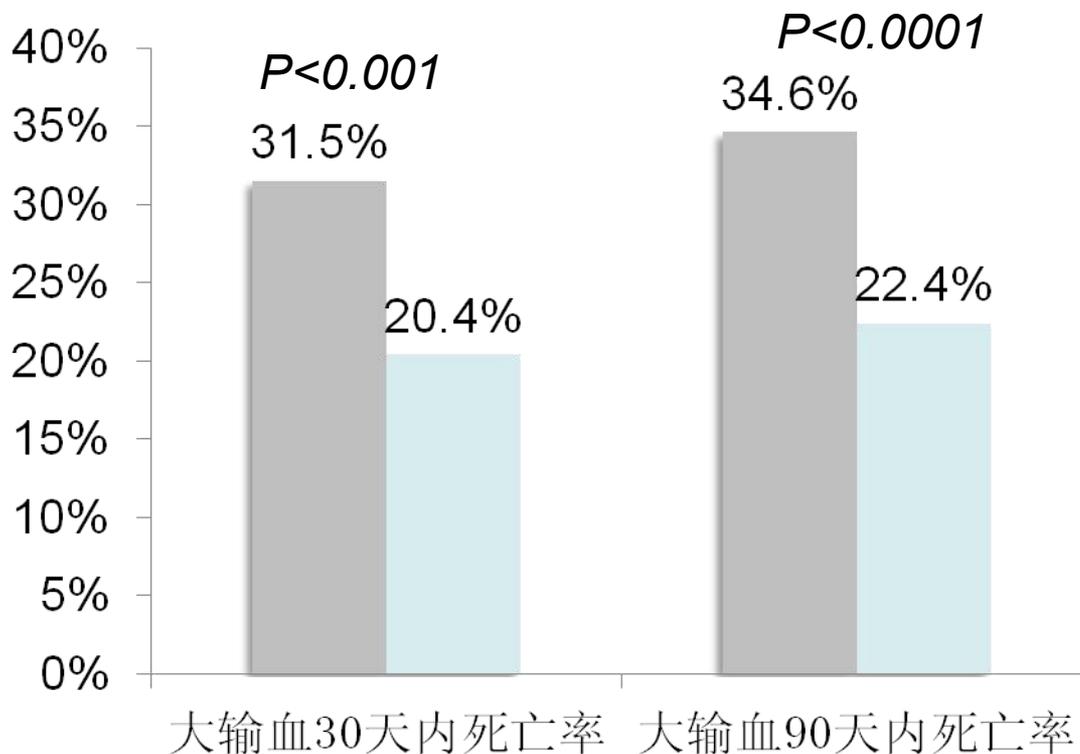
D. Royston* and S. von Kier

Table 1 Decision tree for administration of haemostatic components based on the heparinase-modified Celite-activated thrombelastogram (TEG) at time 2. The range of normal values in Celite-activated blood for r is 10–14 mm and the maximum amplitude (MA) should be more than 56 mm. FFP=unit(s) of fresh frozen plasma. Lys₃₀ = (MA–trace amplitude 30 min later) × 100

Intra-operative TEG variable	Implication	Therapy
r > 14 mm < 21 mm	Clotting factors mildly reduced	1 FFP
r > 21 mm < 28 mm	Clotting factors moderately reduced	2 FFP
r > 28 mm	Clotting factors severely reduced	4 FFP
MA < 48 mm	Moderate in platelet number/function	1 platelet pool
MA < 40 mm	Severe decrease in platelet number/function	2 platelet pools
lys ₃₀ > 7.5%	Increased lysis (this was not observed)	Aprotinin

TEG不仅能指导临床成份输血，还可能降低患者的死亡率

- 2002-2003年间采用传统方法选择输血产品和用量；2005-2006年间采用TEG作为输血指导。
- 选择此间大输血的患者，比较其输血后30天，90天的死亡率





德克萨斯大学健康科学中心，赫尔曼纪念医院德州医疗中心输血方案

sity

TEG参数值	临床分析	建议治疗
10min < R < 15min	凝血因子↓	2单位FFP
15min < R < 20min	凝血因子↓↓	4单位FFP
R>20 min	凝血因子↓↓↓	6单位FFP
35mm < MA < 45 mm+EPL<15+LY30<8	血小板功能↓↓	2单位血小板
MA <35mm+EPL<15%+LY30<8%	血小板功能↓↓↓	3单位血小板
20° < α < 45° +MA正常	纤维蛋白原水平↓	2单位FFP
EPL>15%+LY30>8%+MA<50mm 或CI<1.0	纤溶亢进	氨甲环酸, 1000 mg/10 mL (10 min以上)
(EPL<15%或 LY30<8%)+(MA<70mm或CI<3.0)	经以上处理方式仍出血	rFVIIa(15 μg/kg)



德克萨斯大学健康科学中心，赫尔曼纪念医院德州医疗中心输血方案

TABLE 3. Details of transfusion algorithm

Coagulation issue	Laboratory abnormality and action
Use more protamine to neutralize excess heparin	If APTT > 45 and TT > 25 give protamine 50 mg/70 kg
Quantitative or qualitative PLT defect	If (50K < PLTs < 100K) → 2 single-donor apheresis units (PLTs ↑60) If (PLTs < 50K) → three single-donor apheresis units (PLTs ↑90) <i>or</i> If (35 < MA < 45) and (EPL < 15) and (LY30 < 8) → 2 single-donor apheresis units (PLTs ↑60) If (MA < 35) and (EPL < 15) and (LY30 < 8) → 3 single-donor apheresis units (PLTs ↑90) <i>or</i> If (130 PRU < VFN-P < 210 PRU) → 2 single-donor apheresis units (PLTs ↑60) If (VFN-P < 130 PRU) → 3 single-donor apheresis units (PLTs ↑90) <i>or</i> If (350 < VFN-A < 550) → 2 single-donor apheresis units (PLTs ↑60) If (VFN-A < 350) → 3 single-donor apheresis units (PLTs ↑90) ²⁰
Clotting factor deficiency	If (10 < hTEG-R < 15) → 2 units of FFP (clotting factors ↑10%) If (15 < hTEG-R < 20) → 4 units of FFP (clotting factors ↑20%) If (20 < hTEG-R) → 6 units of FFP (clotting factors ↑30%) If (20 < PT < 25) or (45 < APTT < 50) → 2 units of FFP If (25 < PT) or (50 < APTT) → 4 units of FFP
Mild fibrinogen deficiency	If (150 < fibrinogen < 200) or (20 < Alpha < 45 with normal MA) → 2 units of FFPs
Marked fibrinogen deficiency or uremic PLT dysfunction	Fibrinogen < 150 or Chronic renal failure and bleeding with normal coagulation results → 10 units of cryoprecipitate
Primary fibrinolysis	If (EPL > 15% or Ly30 > 8%) and (MA < 50 or CI < 1.0) → tranexamic acid, INJ, 1000 mg/10 mL over 10 min <i>or</i> If (fibrinogen < 150) and (D-dimer > 10) → tranexamic acid, INJ, 1000 mg/10 mL
Mild antithrombin deficiency	Antithrombin 35%-50% → 2 units of FFP before heparin administration
Severe antithrombin deficiency	Antithrombin < 35% → ATIII concentrate Dose (IU) = (desired level – baseline level) × weight (kg)/1.4 before heparin administration
Anemia	Hb < 10 g/dL → give RBCs to keep Hb at least 10 g/dL
Bleeding not responding to treatment	(EPL < 15% or Ly30 < 8%) and (MA < 70 or CI < 3.0) consider rFVIIa (15 µg/kg)

Alpha = TEG alpha in degrees; APTT = activated partial thromboplastin time in seconds; ARU = aspirin reaction units; CI = TEG coagulation index; EPL = thromboelastography estimated percent lysis in percent; fibrinogen units in mg/dL; hTEG = thromboelastography with heparinase; LY30 = thromboelastography percent clot lysis at 30 minutes in percent; MA = thromboelastography maximum amplitude in mm; PLT = PLTs in k/cmm; PRU = P2Y12 reaction units; PT = prothrombin time in seconds; TEG-R = thromboelastography reaction time in min; TT = thrombin time in seconds; VFN-aspirin = VerifyNow-aspirin; VFN-P2Y12 = VerifyNow-P2Y12.



Denver Health创伤大输血方案

- 患者有如下情况
- 急诊患者

SBP<70或
SBP70-90+HR≥108*

以及以下任
何一项

腹部超声显示>1个身体区域
出现躯干穿透伤、
不稳定的骨盆骨折

输4u红细胞、
2uFFP

检测rTEG, 参照ACT**、
angle

ACT 110-140s

输4u红细胞、
2u FFP

ACT>140s 或 angle<60

输4u红细胞
2u FFP
1u血小板
10u冷沉淀



参照angle、
MA、LY30

参照LY30***

MTP

再次检测rTEG

MTP

如果患者正在出血, 根据TEG结果继续采取输血措施

ACT>110s

angle<63

MA<55mm

LY30≥3%

2u FFP

10u
冷沉淀

1u
血小板

氨甲环酸
1g iv

LY30 ≥3%给予氨甲环酸
*COMBAT研究标准
**3分钟内完成
***请结果参照TEG的整体检测结果进行其他的输血策略

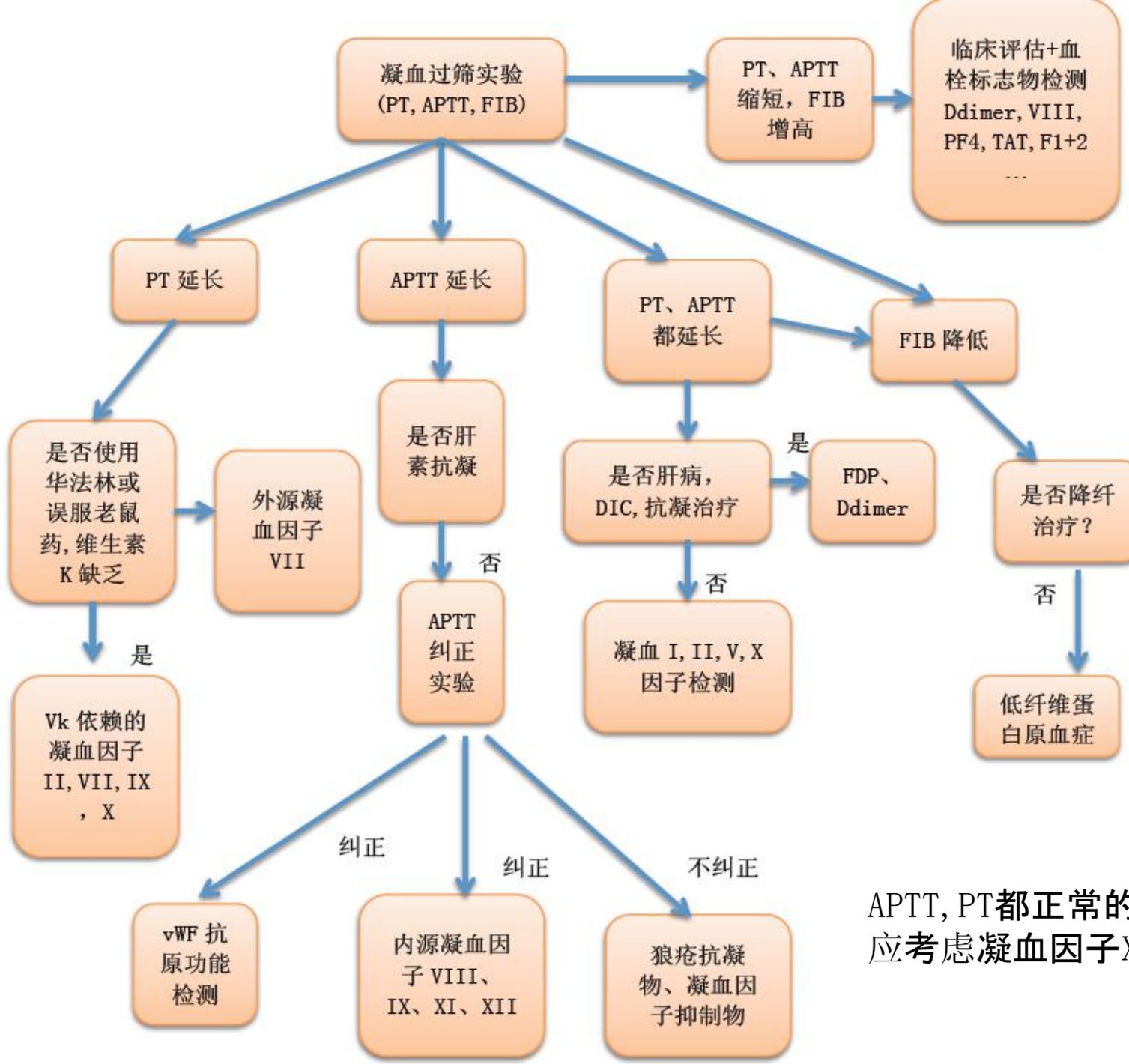




二、未知病因出血-实验室诊断



凝血过筛实验



APTT, PT都正常的出血患者, 应考虑凝血因子XIII缺陷的可能



凝血筛选异常的确认实验

■ 血浆纠正实验(APTT纠正实验)

因子缺乏

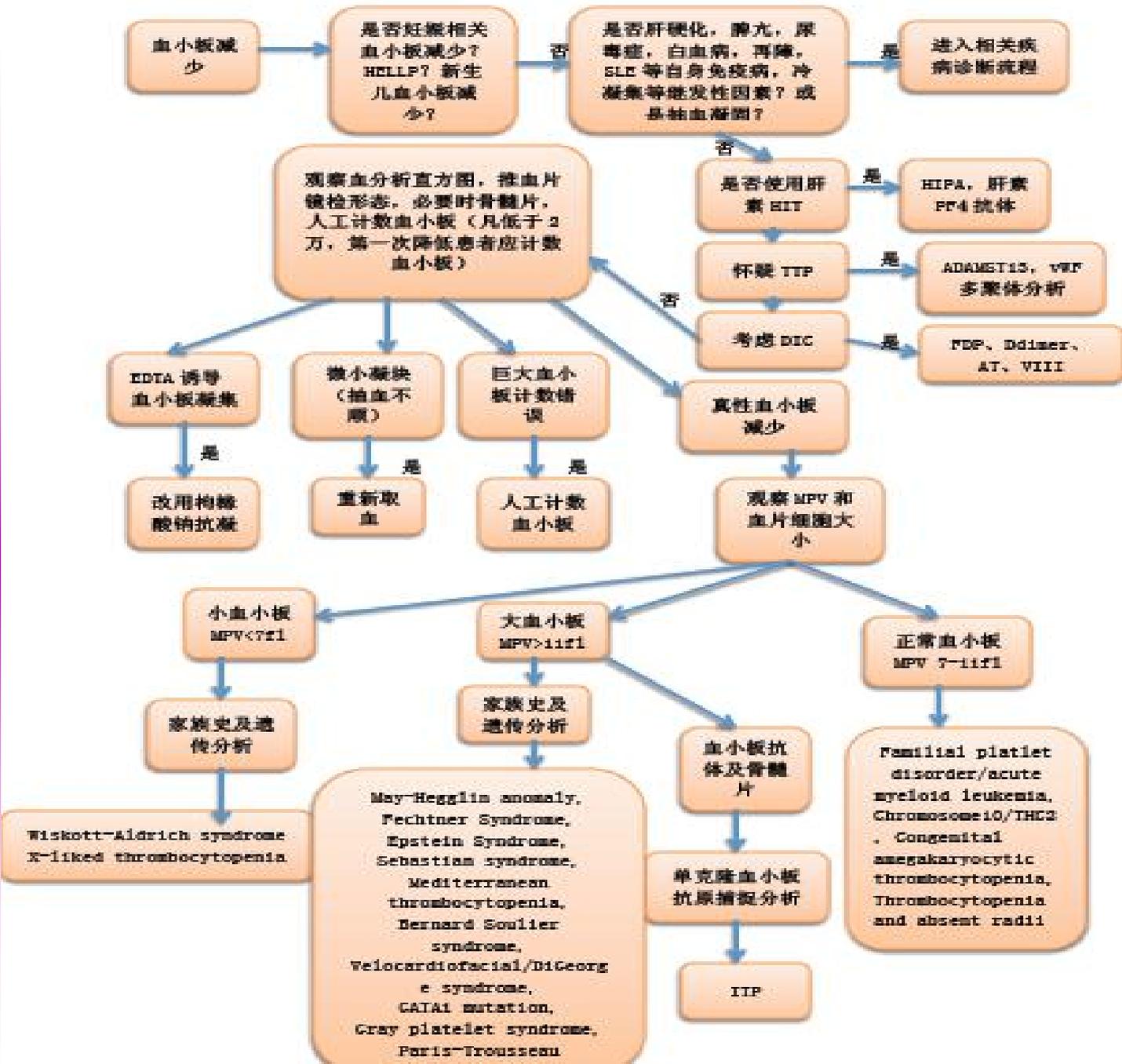
- 内源性凝血因子检查 (VIII,IX,XI,XII,PK,HMWK)
- 血管性血友病因子(vWF)
- 外源性凝血因子检查(VII)
- 共同通路凝血因子检查(I,II,V,X)
- 凝血XIII因子检查(PT,APTT正常但存在出血)

抑制物存在

- 维生素K依赖的凝血因子(II,VII,IX,X):华法林/鼠药中毒
- 肝素浓度, anti-Xa活性
- 狼疮抗凝物 (不出血, 有血栓)
- 凝血因子抑制物(VIII, IX因子抑制物)



血小板减少诊断



血小板功能检测

- 对于血小板数量正常，但仍考虑血小板异常的，应检查血小板功能。
- 血小板粘附功能
- 血小板聚集功能（血小板聚集仪）
- 血小板膜受体(GPIIb/IIIa, GP Ib/IX)(流式细胞仪)
- 血小板抗体检测

- **Verify Now!**
- **Multiplate,**
- **Sonoclot,**
- **PFA 200**
- 血小板促凝活性(凝血酶曲线)
- 血栓弹力图(血小板图)

抗血小板药物



患者出血风险的评价

- 纤维蛋白原 $<100\text{mg/dl}$ ，患者具有出血风险
- 血小板数量 $<50 \times 10^9/\text{L}$ ，患者具有出血风险；
血小板数量 $<20 \times 10^9/\text{L}$ ，患者具有自发出血风险
- **APTT $>150\text{s}$** 以上具有出血风险
- **INR >4** 以上患者出血风险

- 具体结合临床评价，并不绝对！



其他情况

- 华法林过量-**INR-PCC**
- 抗血小板药物过量-血小板聚集
- 新型口服抗凝药物-**antiXa,ECT-调药**
- 凝血效果不佳-低体温-**rFVII**
- 纤溶活性增加-**LY30-ECAC**
tPAIC, PIC
- 血友病术中凝血因子输注
- 存在因子抑制物:**VIIa, FEIBA**
- 创伤性凝血病(**TIC**): 抗凝活化



积水潭血凝学进修班

1、基础班（6个月）：

- 学习各类血凝学仪器原理、操作、质控：主流血凝仪、血栓弹力图、血小板功能仪（Chrono-log、PFA200）、凝血酶曲线、电化学发光仪器（ACCUstar、HISCAL5000）、一代测序仪
- 血凝学项目学习：凝血筛选试验（PT、APTT、FIB、FDP、Ddimer）、血小板功能、内皮功能（vWF、TM），凝血因子（内外源因子、TAT），易栓症（PC、PS、AT），抗磷脂综合征（LA、anti-β2GPI、ACL），纤溶系统(t-PA、PAI-1、PLG、FDP、Ddimer、t-PAIC、PIC)，华法林氯吡格雷药物代谢基因(CYP2)，抗Xa活性，肝素诱导血小板减少HIT抗体
- 常见出凝血疾病分析，出凝血诊断思路培训。

2、进阶班（12个月）

- 基础班全部内容。
- 参与课题工作，完成一篇研究论文。



北京积水潭医院检验科

科室公众号



咨询公众号



积水潭检验科

Email: wujunpostbox@sina.com

Tel: 13693226319