

抗凝治疗在体外膜肺氧合中的应用现状与挑战

Current status and challenge of anticoagulation therapy in extracorporeal membrane oxygenation

郭君妍(Guo Junyan)^{1,2*}, 麻旭州(Ma Xuzhou)^{1,2*}, 徐鹏飞(Xu Pengfei)², 陈虹(Chen Hong)²,
柳含莹(Liu Hanying)^{1,2}, 张瑛杰(Zhang Yingjie)², 王淼(Wang Miao)^{1,2*}

1. 浙江师范大学化学与生命科学学院, 金华 321000;

2. 中国医学科学院北京协和医学院阜外医院心血管疾病国家重点实验室, 北京 100037;

1. School of Chemistry and Life Sciences, Zhejiang Normal University, Jinhua 321000, China;

2. State Key Laboratory of Cardiovascular Diseases, Fuwai Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union

Medical College, Beijing 100037, China

摘要: 体外膜肺氧合(ECMO)是一种应对严重心、肺功能衰竭的疗法。主要有两种模式:用于难治性心源性休克或合并心肺功能衰竭患者的静脉-动脉ECMO;用于潜在可逆性呼吸衰竭患者的静脉-静脉ECMO。接受ECMO治疗的患者经常出现凝血障碍,包括促凝和抗凝因子的改变、血小板消耗和血小板功能障碍、纤溶亢进等,可以导致血栓和出血并发症,增加患者死亡率。因此,ECMO期间合理的抗凝策略对预防血栓和出血并发症至关重要。本文就ECMO治疗过程并发症、抗凝治疗策略及抗凝监测研究进展进行综述,探讨当前ECMO治疗过程所面临的挑战。

关键词: 体外膜肺氧合;血栓;抗凝治疗;抗凝监测

[中图分类号] R459.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)02-0089-06

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.008

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)作为生命支持的一种方法,主要用于治疗心源性休克和严重急性呼吸窘迫综合征。1953年,外科医生John Gibbon首次使用心肺机进行体外循环,然而原心肺机在几个小时后对血细胞造成了致命损害。这个问题后来通过人工膜肺(氧合器)的发展得到了解决。20世纪70年代初,ECMO首次成功应用于一名成人急性呼吸衰竭患者,直到2009年随着全球H1N1流感大流行和少数成人ECMO的经验,成人ECMO才成为一种可行的治疗方法^[1]。近年来,ECMO的技术取得了很大的进步,病例数量有所增加,长期的ECMO支持更加普遍。但是患者出血和血栓形成、回路凝块形成和血管内溶血等并发症仍然存在^[2]。有数据表明ECMO支持期间出血事件发生率高达45%,有出血并发症的死亡率比无出血并发症的死亡率高30%^[3]。因此,ECMO支持治疗期间合理的抗凝策略以平衡血栓和

出血是临床医生一直面临的挑战,这需要明确血栓形成的原因,制定个性化的抗凝策略,维持必要的抗凝监测。本文将对这方面研究进展进行综述。

1 ECMO相关血栓事件的形成机制

血栓性栓塞是ECMO的主要并发症之一。临床研究发现,32%~44%的患者在ECMO期间会发生血栓事件,其中25%~54.9%与回路相关。由血栓引起的深静脉血栓、肺栓塞、缺血性中风、脑梗塞为ECMO最常报告事件,这与ECMO机械回路和患者原发性疾病或术前状态密切相关^[4]。

1.1 ECMO回路血栓

ECMO的本质是一种改良的人工心肺机,工作原理是血液由泵从患者体内抽出,新鲜气体通过中空纤维束组成的氧合器引导到血液附近,经扩散作用进行氧气和二氧化碳的交换,最终含氧血进入患

基金项目:国家重点研发计划政府重点专项(2023YFE0118800);国家自然科学基金重点国际合作基金项目(82320108002);国家重点研发计划主动健康和老龄化科技应对重点专项(2020YFC2008003);中国医学科学院医学与健康科技创新工程项目(2021-I2M-1-016)

*并列第一作者; *通讯作者:王淼, Email: wangmiao_frank@aliyun.com

者体内,形成一个闭合的体外循环回路^[5]。

ECMO 开始不久后,回路的人工表面首先被血液蛋白、白蛋白和纤维蛋白原包裹,随后是糖蛋白和血管性血友病因子(von Willebrand factor, VWF),它们是血小板附着的锚点。血小板结合 VWF 后被活化,继而引发组织因子(tissue factor, TF)暴露,激活外源性凝血通路,随后开始凝血^[6]。当 ECMO 启动后,凝血因子 XII(factor XII, F XII)与回路非生物表面接触而发生自激活,激活的 F XII(F XIIa)在分子量激肽原的参与下激活血浆前激肽释放酶(prekallikrein, PK),激活的 PK 进一步放大 F XIIa 的产生,随后 F XIIa 一方面通过激活凝血因子 XI(factor XI, F XI)启动内源性凝血通路,促进血栓的形成,另一方面进一步放大 PK 的激活,继而激活激肽释放酶-激肽系统(kallikrein-kinin system, KKS)^[7],加剧血栓的形成。

回路中的氧合器、泵装置、静动脉导管及连接器都是血栓生成的常见位置。回路血栓发生易损耗 ECMO 设备,如氧合器膜表面血栓导致氧合器两端压力升高和氧合器故障。静脉导管血栓变大到断裂并堵塞到泵上,导致溶血增加。回路血栓同时威胁到患者健康,有报道动脉导管血栓形成导致患者主动脉和肠系膜动脉血栓形成,随后发生肠梗死^[8]。

1.2 患者体内血栓

外源性和内源性凝血通路激活均能够促进凝血酶的产生,凝血酶通过作用于患者血管内血小板、内皮细胞等调控血管炎症反应,促进血栓形成。活化的 KKS 能够激活补体系统,促进血小板、白细胞激活以及炎症因子释放,调控患者体内血栓的形成^[9]。膜肺表面微血栓或血小板来源的微粒会随回路流动,可能导致在患者重要器官栓塞。此外,高剪切应力导致红细胞破裂,释放血红蛋白,游离血红蛋白结合一氧化氮(NO),NO 水平降低导致不适当的血管收缩、内皮功能障碍和血小板聚集,促进血栓生成^[10-11]。

患者的原发疾病也会增加血栓形成的风险。细菌感染增加 ECMO 氧合膜表面血栓与血管内静脉血栓形成^[8]。重症肺炎或脓毒症患者纤维蛋白原水平可能会升高,从而可能增加血栓形成的风险^[2]。

2 ECMO 抗凝治疗的适应证和禁忌证

体外生命支持组织(extracorporeal life support organization, ELSO)指南建议 ECMO 应持续进行全身性抗凝治疗,以防止回路血栓形成。治疗期间患者出现明显血液凝块生成、严重溶血及严重炎症状态时需要及时补充抗凝药物;有出血迹象时要及时调整抗凝策略,必要时停止抗凝或进行输血支持^[4]。

根据既往经验和研究结果提出 ECMO 抗凝禁忌证:(1)凝血机制障碍患者,如颅内出血、2 周内缺血性脑卒中、急性创伤伴活动性出血;(2)疾病或术后导致的血管条件差,如大血管解剖畸形、血管瘤、未修复的主动脉夹层、大面积未经治疗食管静脉曲张;(3)严重肝肾疾病者;(5)其他:恶性高血压、严重感染、药物过敏者、术前使用抗凝药物或抗血小板药物者应慎用或禁用抗凝药物^[12]。

3 ECMO 抗凝药物

ECMO 期间的抗凝策略是复杂的,全面化、标准化评估多种抗凝措施并结合患者的临床状态及其出血或血栓风险,灵活应用不同类型的抗凝药物,才能达到最佳的抗凝治疗。

3.1 肝素

肝素包括普通肝素(unfractionated heparin, UFH)、低分子肝素(包括依诺肝素、达肝素钠)和磺达肝癸钠等^[13]。UFH 使用广泛,具有可逆和成本低的优点。肝素是一种糖胺聚糖,可与抗凝血酶(antithrombin, AT)结合,使 AT 对凝血酶、凝血因子 Xa、XIIa 和 IXa 的抑制作用提高 1 000 倍^[14]。与 UFH 相比,低分子肝素和超低分子肝素的优点是较高的生物利用度、较长的血浆半衰期、较低的出血风险;缺点是没有逆转药物,只能通过肾脏代谢,肾功能不全者禁用^[13]。

有临床研究证实每天仅接受预防性剂量的皮下依诺肝素的静脉-静脉体外膜肺氧合患者,输血量明显减少,无患者发生致命性出血^[15]。一项静脉-动脉体外膜肺氧合回顾性研究中发现低剂量肝素比标准化肝素治疗组的出血风险较低,最终成功撤机的比例也更高^[16]。应用低剂量肝素可能会是一项相对安全的策略,可以开展多中心随机对照研究来明确更安全有效的使用方案。

肝素可导致患者出现肝素诱导的血小板减少症 (heparin-induced thrombocytopenia, HIT), ECMO 患者的 HIT 发病率可高达 29%, 临床研究发现使用 UFH 的患者 HIT 发生率更高, 且在多次接触肝素的成年患者中更常见^[15]。一旦发生 HIT, 应立即停用一切形式的肝素^[17]。此外, 部分患者即使接受足量肝素治疗, 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT) 仍不能达到抗凝治疗目标, 该现象被临床或实验室称为“肝素抵抗”。治疗肝素抵抗首要原则是寻找病因并积极治疗原发病, 可通过补充外源性抗凝血酶或更换抗凝药物来改善肝素抵抗^[18]。

3.2 直接凝血酶抑制剂

怀疑或确诊 HIT 和肝素耐药的患者在实施 ECMO 期间, 或在肝素治疗期间血栓形成的患者, 可用直接凝血酶抑制剂 (direct thrombin inhibitors, DTIs) 进行抗凝管理。

常用的 DTIs 有比伐卢定和阿加曲班。与肝素不同, 新型的 DTIs 无需通过 AT 便可直接与游离型或结合型凝血酶结合发挥作用, 不与其他血浆蛋白结合^[19]。与肝素相比, 使用比伐卢定可显著减少机械相关血栓事件, 成人患者的死亡率显著降低, 而患者全身出血和血栓事件发生率没有差异^[20]。

体外生命支持中限制 DTIs 采用的主要问题之一是缺乏逆转剂, 所以在用药过量或出血的情况下很难止血。肾功能受损患者的比伐卢定代谢会受到影响, 导致药物积聚。因此, 肾功能不全患者应用比伐卢定需降低使用剂量。此外, 比伐卢定在血液停滞的地方快速代谢, 所以不适合用于静脉-动脉体外膜肺氧合的抗凝。阿加曲班的起效时间在 30 min 以内, 半衰期约为 45 min, 没有可用的解毒剂, 因此不建议用于严重肝功能障碍的患者^[21]。

3.3 抗凝血酶补充

抗凝血酶 (antithrombin, AT) 是一种丝氨酸蛋白酶, 是天然的抗凝血剂, 可抑制活化的凝血因子 Xa (factor Xa, FXa) 和其他参与凝血途径的丝氨酸蛋白酶。AT 补充是为了提高 UFH 的有效性并减少血栓并发症, 但同时也可能会增加出血风险^[22]。

有研究表明, 对于先天性 AT 缺乏症患者持续输注 AT 与大剂量输注肝素相比, 可以稳定 AT 血液水平, 减少出血, 但是并没有数据表明持续输注的

大剂量 AT 是否会影响 ECMO 患者的临床结果^[23]。后续可以对多种止血指标进行全面和标准化评估, 以更精确地滴定抗凝效果和抗凝血酶水平, 从而确定补充 AT 的具体应用策略。

3.4 甲磺酸萘莫司他

甲磺酸萘莫司他是一种激肽释放酶抑制剂, 目前已经用于 ECMO 期间的抗凝治疗。临床结果显示甲磺酸萘莫司他的使用可以预防 ECMO 期间的血栓形成, 并降低了患者的出血风险, 同时还表现出一定的抗炎效果^[24]。但在肾功能衰竭患者中, 甲磺酸萘莫司他可能诱发高钾血症, 此时需要监测患者的电解质水平^[25]。

3.5 在研新型抗凝药物

基于接触系统在 ECMO 中引发血栓和炎症的重要作用, 接触系统组成因子成为抗凝治疗的靶点^[26]。近年有多种 FXII 抑制剂在动物 ECMO 模型中应用。

Jonas 等人^[27]开发基于环肽的高亲和力 FXIIa 抑制剂, 体外成栓实验证实了其在小鼠、兔子和猪中延长成栓时间的能力。在非人灵长类动物模型中, 静脉注射新描述的 FXII 中和单克隆抗体 5C12 可显著减少体外膜肺氧合器中的血小板积累^[28]。静脉给予大鼠 FXII siRNA (由脂质纳米颗粒包裹) 抑制 FXII 基因的表达, 结果表明 FXII 沉默可以在体外生命支持回路中提供更简单、安全且长效的抗凝治疗^[29]。Katharina 等^[30]开发了一种新型 C1-酯酶抑制剂氧合器涂层, 体外实验证实可防止人血液中 FXII 活化。此外, 关于接触系统的其他可能抗凝或抗炎靶点 [FXI (a) 和 PK (a)] 及其抑制策略也在研发中^[31-32]。

4 ECMO 期间的抗凝监测

抗凝监测是 ECMO 凝血管理中最重要的部分, 需动态监测患者的凝血指标来评估抗凝效果。目前, 大多数中心使用激活全血凝固时间 (activated clotting time, ACT)、APTT、抗 FXa 活性、血栓弹力图 (thromboelastogram, TEG) 等指标进行联合监测抗凝^[33]。

4.1 ACT

ACT 是一种基于全血的即时检验, 是目前国内外在临床血液体外循环手术时, 检测血凝时间的一

种快速、客观、有效的方法,几乎所有体外生命支持中心都用 ACT 指导普通肝素的使用剂量。但 ACT 不够精确,与肝素剂量无关的多种因素可以延长 ACT 结果,而不同的 ACT 机器也会产生不同的结果且它们之间没有标准化^[19]。所以当前的 ELSO 指南没有指定 ECMO 支持期间 ACT 精准数值,只建议 ACT 范围为 180~220 s^[34]。另外,ACT 只检测内源性凝血途径中的接触激活而不包括组织因子激活途径。对于凝血的检测,建议 ACT 与肝素监测试验联合使用(如 APTT 或抗 FXa 试验)。这有助于在临床上区分肝素抗凝效应、患者的生理凝血状况、疾病本身和体外循环回路对凝血造成的影响。

4.2 APTT

APTT 测试是一种基于血浆的测试,测量的是将钙添加到暴露了磷脂和接触活化剂的血浆中后,从 FXII 活化到纤维蛋白形成的时间,是 DTI 的标准监测。在非 ECMO 成人肝素治疗期间,APTT 为对照值的 1.5~2.5 倍之间时很少有静脉血栓栓塞复发。于是设定了 ECMO 期间 APTT 的治疗范围为患者治疗前基线 APTT 的 1.5~2.5 倍,通常是 60~80 s。使用 APTT 进行 UFH 监测是基于以下假设:患者的基线 APTT 与正常对照相当,且 UFH 剂量与 APTT 之间存在线性关系。危重患者由于非特异性急性期反应物、凝血因子 VIII 和纤维蛋白升高,可能导致基线 APTT 缩短,真正的 UFH 效应被掩盖,这限制了 APTT 作为 UFH 效应衡量标准的应用。因此,许多临床实验室和临床医生已经用抗 FXa 检测代替了 UFH 监测^[19]。

4.3 抗 FXa

抗 FXa 是一种基于血浆的测试,是基于肝素催化 AT 抑制 FXa 活性的 UFH 效应的量度,但仅评估 UFH-AT 复合物是最可靠的肝素监测方法。但抗 FXa 效价试验不测量凝血酶的抑制作用,也不包含血小板功能检测,不适用于 DTI^[19,34]。新生儿和儿童 ECMO 患者的抗凝管理中,使用鱼精蛋白中和滴定检测抗 FXa 是最常用的检测方法,其次是 ACT^[35]。因为 ACT 与肝素浓度的相关性较差,抗 FXa 常被用作 UFH 整体抗凝活性的替代指标和检测的金标准^[36]。推荐的抗 FXa 水平为 0.3~0.7 U/mL,这与 60~85 s 的 APTT 以及 0.2~0.4 U/mL 的肝素水平相当。值得注意的是,因为这是一种比色法,所以有色素

或不透明的血浆(如溶血和高胆红素血症患者的血浆),可能会低估 UFH 的效果,而添加了外源性 AT 或硫酸葡聚糖,可能会过度高估肝素的抗凝效应。

4.4 血栓弹力图(TEG)

TEG 是粘弹性止血试验常用的一种,用于测量凝块粘弹特性的全血即时凝血试验,可以提供有关从凝块起始到溶解的整个凝血途径的信息。相比于 APTT、ACT 等凝血测试方法而言,TEG 能够对凝血因子、血小板聚集功能及纤维蛋白等进行综合评价。此外,TEG 操作简便、用时短,便于及时发现凝血功能异常,以迅速调整抗凝策略。TEG 可以通过比较患者的完全止血电位,或者血小板被特定血小板受体激活剂(如二磷酸腺苷和花生四烯酸)激活后与其未激活时的差异,来评估血小板抑制程度^[37]。TEG 可以用于肝素酶检测,通过计算有或无肝素酶两种情况下的凝血反应时间(R 时间)之比以评估肝素的抗凝效果^[38]。

5 总结

目前,抗凝的临床实践和监测仍然受许多客观因素以及复杂多样的患者个体因素的影响,ECMO 患者的抗凝管理方案很难标准化,抗凝实验各有优缺点,抗凝管理面临着巨大挑战。只有将全面化、标准化评估多种抗凝措施与患者的临床状态及其出血或血栓并发症风险相结合,灵活应用不同类型的抗凝药物,并联合应用各种抗凝监测技术,才能实现最佳的抗凝治疗和理想的抗凝管理,进一步提高患者 ECMO 的临床效果及远期预后。

作者贡献说明 作者郭君妍、麻旭州负责撰写文章;作者徐鹏飞、陈虹负责修改文章;作者柳含莹、张瑛杰负责修改文章语言;作者王淼负责指导文章写作方向并负责修改文章。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参考文献

- [1] Quintel M, Bartlett R H, Grocott M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation for respiratory failure [J]. *Anesthesiology*, 2020, 132(5):1257-1276.
- [2] 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.
- [3] Oude Lansink-Hartgring A, De Vries AJ, Droogh JM, et al. Hemorrhagic complications during extracorporeal membrane oxygenation - The role of anticoagulation and platelets[J]. *J Crit Care*, 2019, 54:239-243.
- [4] Nunez JI, Gosling AF, O'gara B, et al. Bleeding and thrombotic events in adults supported with venovenous extracorporeal membrane oxygenation: an ELSO registry analysis [J]. *Intensive Care Med*, 2022, 48(2):213-224.
- [5] Wrisinger WC, Thompson SL. Basics of extracorporeal membrane oxygenation[J]. *Surg Clin North Am*, 2022, 102(1):23-35.
- [6] Barton R, Ignjatovic V, Monagle P. Anticoagulation during ECMO in neonatal and paediatric patients[J]. *Thromb Res*, 2019, 173:172-177.
- [7] Renné T, Stavrou EX. Roles of factor XIII in innate immunity [J]. *Front Immunol*, 2019, 10:2011.
- [8] Figueroa Villalba CA, McMullan DM, Reed RC, et al. Thrombosis in extracorporeal membrane Oxygenation (ECMO) circuits[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(8):1083-1092.
- [9] Cashen K, Meert K, Dalton H. Anticoagulation in neonatal ECMO: An enigma despite a lot of effort! [J]. *Front Pediatr*, 2019, 7:366.
- [10] Frantzeskaki F, Konstantonis D, Rizos M, et al. Extracorporeal membrane oxygenation (ECMO)-Associated coagulopathy in adults[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2023, 13(23):3496.
- [11] Appelt H, Philipp A, Mueller T, et al. Factors associated with hemolysis during extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) - Comparison of VA versus VV ECMO [J]. *PLoS One*, 2020, 15(1):e0227793.
- [12] Eckman PM, Katz JN, El Banayosy A, et al. Venous-arterial extracorporeal membrane oxygenation for cardiogenic shock: An introduction for the busy clinician[J]. *Circulation*, 2019, 140(24):2019-2037.
- [13] Šoltés J, Skribuckij M, Říha H, et al. Update on anticoagulation strategies in patients with ECMO-A narrative review[J]. *J Clin Med*, 2023, 12(18):6067.
- [14] Beurskens D, Huckriede JP, Schrijver R, et al. The anticoagulant and nonanticoagulant properties of heparin [J]. *Thromb Haemost*, 2020, 120(10):1371-1383.
- [15] Krueger K, Schmutz A, Zieger B, et al. Venovenous extracorporeal membrane oxygenation with prophylactic subcutaneous anticoagulation only: An observational study in more than 60 patients[J]. *Artif Organs*, 2017, 41(2):186-192.
- [16] Lv X, Deng M, Wang L, et al. Low vs standardized dose anticoagulation regimens for extracorporeal membrane oxygenation: A meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2021, 16(4):e0249854.
- [17] Olson SR, Murphree CR, Zonies D, et al. Thrombosis and bleeding in extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) without anticoagulation: A systematic review[J]. *ASAIO J*, 2021, 67(3):290-296.
- [18] Levy JH, Sniecinski RM, Welsby IJ, et al. Antithrombin: anti-inflammatory properties and clinical applications [J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(4):712-728.
- [19] McMichael A, Ryerson LM, Ratano D, et al. 2021 ELSO adult and pediatric anticoagulation guidelines[J]. *ASAIO J*, 2022, 68(3):303-310.
- [20] Wieruszewski PM, Macielak SA, Nei SD, et al. Heparin versus bivalirudin for anticoagulation in adult extracorporeal membrane oxygenation: A systematic review and meta-analysis[J]. *ASAIO J*, 2023, 69(2):137-144.
- [21] Zeibi Shirejini S, Carberry J, McQuilten ZK, et al. Current and future strategies to monitor and manage coagulation in ECMO patients[J]. *Thromb J*, 2023, 21(1):11.
- [22] Todd Tzanetos DR, Myers J, Wells T, et al. The use of recombinant antithrombin III in pediatric and neonatal ECMO patients[J]. *ASAIO J*, 2017, 63(1):93-98.
- [23] Nelson KM, Hansen LA, Steiner ME, et al. Continuous antithrombin III administration in pediatric veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation [J]. *J Pediatr Pharmacol Ther*, 2017, 22(4):266-271.
- [24] Han S J, Han W, Song H J, et al. Validation of nafamostat mesilate as an anticoagulant in extracorporeal membrane oxygenation: a large - animal experiment [J]. *Korean J Thorac Cardiovasc Surg*, 2018, 51(2):114-121.
- [25] Lang Y, Zheng Y, Qi B, et al. Anticoagulation with nafamostat mesilate during extracorporeal life support[J]. *Int J Cardiol*, 2022, 366:71-79.
- [26] Kluge K E, Seljeflot I, Arnesen H, et al. Coagulation factors XI and XIII as possible targets for anticoagulant therapy [J]. *Thromb Res*, 2022, 214:53-62.
- [27] Wilbs J, Kong X D, Middendorp S J, et al. Cyclic peptide FXIII inhibitor provides safe anticoagulation in a thrombosis model and in artificial lungs [J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):3890.
- [28] Wallisch M, Lorentz C U, Lakshmanan H, et al. Antibody inhibition of contact factor XIII reduces platelet deposition in a model of extracorporeal membrane oxygenator perfusion in nonhuman primates [J]. *Res Pract Thromb Haemost*,

- 2020,4(2):205-216.
- [29] Umei N, Shin S, Lai A, et al. Factor XIII silencing using siRNA prevents thrombus formation in a rat model of extracorporeal life support [J]. *ASAIO J*, 2023, 69(6): 527-532.
- [30] Gerling K, Ölschläger S, Avci-Adali M, et al. A novel C1-esterase inhibitor oxygenator coating prevents F XIII activation in human blood [J]. *Biomolecules*, 2020, 10(7):1042.
- [31] Tweddell JS, Kharnaf M, Zafar F, et al. Targeting the contact system in a rabbit model of extracorporeal membrane oxygenation [J]. *Blood Adv*, 2023, 7(8):1404-1417.
- [32] Weitz JI, Fredenburgh JC. Factors XI and XIII as targets for new anticoagulants [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2017, 4:19.
- [33] Nguyen TP, Phan XT, Huynh DQ, et al. Monitoring unfractionated heparin in adult patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): ACT, APTT, or ANTI-XA? [J]. *Crit Care Res Pract*, 2021, 2021: 5579936.
- [34] Chegondi M, Vijayakumar N, Totapally BR. Management of anticoagulation during extracorporeal membrane oxygenation in children [J]. *Pediatr Rep*, 2022, 14(3): 320-332.
- [35] 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.
- [36] Descamps R, Moussa MD, Besnier E, et al. Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study [J]. *Crit Care*, 2021, 25(1):127.
- [37] Regling K, Saini A, Cashen K. Viscoelastic testing in pediatric mechanical circulatory support [J]. *Front Med (Lausanne)*, 2022, 9:854258.
- [38] Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG) [J]. *Methods Mol Biol*, 2017, 1646:533-543.

(收稿日期:2023-01-31)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)