

ECMO 支持期间获得性血管性血友病的识别与处理

杜航 秦绍杰 王赛男 李根 王楠

郑州大学第二附属医院重症医学科, 河南郑州 450000

通信作者: 王楠, Email: sahwnan@zzu.edu.cn

【摘要】 血友病是一组由遗传性凝血功能障碍引起的出血性疾病, 其共同特征是活性凝血活酶生成障碍, 凝血时间延长, 患者具有轻微创伤后凝血功能障碍倾向, 重症患者可出现自发性出血。获得性血管性血友病综合征 (AvWS) 是由于血管性血友病因子 (vWF) 病理性减少引起, 降低了其介导血小板黏附于血管内皮细胞的能力, 从而导致机体凝血功能障碍, 引发出血。随着体外膜肺氧合 (ECMO) 技术的日渐普及, ECMO 相关 AvWS 便引起临床工作者越来越多的关注。在 ECMO 支持期间, 患者血液暴露于高剪切力和非生理环境状态, 促使 vWF 进一步减少, 加剧了患者的凝血功能障碍。ECMO 支持期间 AvWS 的发病机制目前尚无明确共识。部分研究者指出, 高剪切力和全身炎症反应综合征 (SIRS) 可能是主要影响因素。ECMO 引起的机械性剪切力导致血管内皮细胞损伤, 进而释放出与血管性血友病 (vWD) 有关的因子。此外, ECMO 引起的 SIRS 也将进一步损害 vWF 功能。因此, 了解这些潜在机制对于制定有效的预防和治疗策略至关重要。ECMO 支持期间 AvWS 的诊断较为复杂, 通常认为检测凝血功能和相关凝血因子水平是必要的, 血小板功能测定有助于确诊 AvWS。ECMO 支持期间 AvWS 的处理策略仍在深入研究阶段, 血浆制品应用可能改善患者的凝血功能, 具体治疗方案需要根据患者自身情况制定, 并在密切监测基础上进行调整。总体而言, ECMO 支持期间 AvWS 的诊断与治疗仍然是复杂且具有挑战性的问题。随着研究的进一步深入, 有望帮助临床医师更好地理解其发病机制, 从而制定行之有效的治疗策略, 以改善此类患者的预后。

【关键词】 体外膜肺氧合; 血管性血友病因子; 获得性血管性血友病综合征

基金项目: 河南省医学科技攻关计划联合共建项目 (LHGJ20210385)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.026

Identification and management of acquired von Willebrand disease during extracorporeal membrane oxygenation support

Du Hang, Qin Shaojie, Wang Sainan, Li Gen, Wang Nan

Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450000, Henan, China

Corresponding author: Wang Nan, Email: sahwnan@zzu.edu.cn

【Abstract】 Hemophilia encompasses a group of hereditary bleeding disorders characterized by impaired clotting factor activity, leading to prolonged clotting times. Patients display a tendency toward clotting issues following minor injuries, and severe cases may experience spontaneous bleeding. Acquired von Willebrand syndrome (AvWS) occurs due to the reduction of von Willebrand factor (vWF) levels, resulting in impaired platelet adhesion to endothelial cells, thereby compromising clotting function and leading to bleeding events. The increasing use of extracorporeal membrane oxygenation (ECMO) in clinical settings has brought attention to ECMO-related AvWS. During ECMO support, patients' blood exposure to high shear forces and non-physiological conditions can exacerbate the reduction of vWF levels, further impacting coagulation function. The precise mechanisms triggering AvWS during ECMO support are not conclusively defined, however, studies indicate that high shear forces and systemic inflammation response syndrome (SIRS) are key factors. Mechanical shear stress induced by ECMO damages endothelial cells, releasing factors associated with von Willebrand disease (vWD). Additionally, ECMO-induced SIRS may further compromise vWF functionality. Understanding these mechanisms is crucial for formulating effective preventive and treatment strategies. Diagnosing AvWS during ECMO support can be complex. Typically, assessing a patient's coagulation function and related factor levels is necessary, while cautious interpretation is vital due to potential ECMO interferences. Treatment strategies for managing AvWS during ECMO support are still under investigation. Some studies suggest that using plasma products may improve coagulation function. However, specific treatment approaches should be tailored to individual patient conditions and adjusted based on close monitoring. In summary, diagnosing and treating AvWS during ECMO support remains complex and challenging. Further research holds promise for better understanding the mechanisms involved and for developing more effective treatment strategies to enhance patient prognosis and quality of life.

【Key words】 Extracorporeal membrane oxygenation; von Willebrand factor; Acquired von Willebrand syndrome

Fund program: Constructed Project of Henan Province Medical Science and Technology Tackling Key Problems Plan (LHGJ20210385)

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2024.01.026

体外膜肺氧合(extracorporeal membrane oxygenation, ECMO)是部分替代重症患者心肺功能的重要体外生命支持措施,出血是 ECMO 支持期间最常见的危重并发症,常见的出血类型有:颅内出血、呼吸道出血、消化道出血、置管局部出血等,出血发生率与患者病死率呈正相关^[1]。ECMO 支持之初的出血多是因手术操作与抗凝导致,表现为插管和手术部位的出血。颅内出血^[2]、消化道出血^[3]通常发生较晚,但对患者预后有更严重的影响^[4],研究显示,红细胞输注量也与患者住院病死率有关^[5]。Kalbhenn 等^[6]发现,所有接受 ECMO 支持的患者均会发生获得性血管性血友病综合征(acquired von Willebrand syndrome, AvWS),且 AvWS 可增加 ECMO 患者的出血风险^[7],其他研究显示,AvWS 在 ECMO 上机后 1 d 内即可发生,撤机后 3 h 开始恢复,1 d 即可完全恢复至基线水平^[8],提示 AvWS 是 ECMO 期间导致出血事件发生的高危合并症。在接受左室辅助装置(left ventricular assist device, LVAD)支持患者中发生的 AvWS 主要是血管内高流速致血流高剪切力引起的高相对分子质量血管性血友病因子(high molecular weight-von Willebrand factor, HMW-vWF)多聚体减少引起的,由于 LVAD 和 ECMO 离心泵原理结构相似,ECMO 相关 AvWS 也被认为是由于血流高剪切力导致的血液中 HMW-vWF 多聚体减少引起^[9]。

1 vWF 与 vWF 裂解酶-13(a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin-13, ADAMTS-13)

1.1 vWF 的生理作用与结构

vWF 在血小板止血途径中发挥着重要作用^[10]。当血管壁受到损伤暴露出内皮细胞下胶原时,vWF 介导血小板黏附于损伤部位内皮下胶原蛋白处,立即启动血小板止血过程,缺乏 vWF 的患者由于血小板黏附聚集和凝血功能障碍而表现出严重的出血^[11]。几乎所有 vWF 单体形式都在内皮细胞和巨核细胞中合成,每个 vWF 分子包含许多不同的重复结构域。其中 A1 结构域是血小板膜糖蛋白 Ib-IX-V(platelet membrane glycoprotein Ib-IX-V, GPIb-IX-V)复合物的结合部位,A3 结构域是内皮下胶原的结合位点^[12],A2 结构域含有酪氨酸 1 605-蛋氨酸 1 606 肽链,是 ADAMTS-13 的剪切水解部位。ADAMTS-13 是血流中主要的 vWF 大小调节剂,在较低血流剪切应力下为封闭状态,当较高的血流剪切力施加于 vWF 时,通过 vWF 空间构象改变暴露出 A2 结构域结合位点实现对 vWF 的调节^[13]。

1.2 vWF 是血管生成的有效调节剂

Starke 等^[14]研究证明,抑制 vWF 表达的短干扰 RNA 增加了 vWF 缺陷小鼠内皮细胞的增殖、迁移、体外血管生成和血管化。在体内,vWF 通过介导血管生成素-2 和半凝集素-3 的储存来调节血管生成。vWF 还能与整合素 $\alpha v \beta 3$ 结合,增加血管平滑肌细胞表面细胞的聚集。因此,ADAMTS-13 对 vWF 多聚体的过度剪切将中断血管的形成,导致血管壁变薄、血管系统脆弱,表现为消化道出血^[15]。

2 HMW-vWF 多聚体的生理特点及作用机制

已经合成的 vWF 通过 C 端二硫键形成二聚体,作为 vWF 进一步多聚的结构基础。数量不同的二聚体再次通过

N 端二硫键聚合成不同相对分子质量的多聚体。在巨核细胞和血小板的 α 颗粒中,vWF 多聚体进一步形成 HMW-vWF 多聚体。当内皮细胞活化后被释放,释放出的 HMW-vWF 多聚体迅速与内皮细胞表面结合,形成拉伸的 vWF 纤维,介导血小板黏附于内皮下胶原。拉伸的 vWF 纤维随后被 ADAMTS-13 剪切后释放入血液循环中发挥止血作用。由此可见,vWF 是导致血小板激活和黏附聚集启动血小板止血过程中非常重要的底物,尤以 HMW-vWF 多聚体为著,是调节血小板止血途径的终末因子^[16]。生理情况下,循环系统中的 HMW-vWF 多聚体处于一种塌缩的空间构象,当承受高于生理水平的血流剪切应力时,vWF 单体分子之间的引力被外部剪切力所克服,HMW-vWF 多聚体突然展开并再次折叠发生构型改变,因 A2 结构域的暴露,ADAMTS-13 完成对 HMW-vWF 多聚体的剪切。此外,新释放的锚定于内皮细胞表面的 vWF 多聚体在血液中被 ADAMTS-13 快速切割,形成相对分子质量分布范围更广的更小的多聚体,这些多聚体被释放到循环血液后,迅速结合形成塌缩的空间构象,以对抗生理状态下 ADAMTS-13 的水解作用^[17]。

3 血流剪切应力对 vWF 构型的影响

生理稳态下,vWF 单体之间自由交联结合成不规则的 vWF 多聚体^[18],在血流速度异常变化时,异常的剪切力将打破这种平衡。在高速剪切血流中,血流速度在管腔中心处最大,在血管壁处降至 0^[19]。与之相反的是,血流速度或剪切速率的梯度在血管壁处最大,在血管中心处为 0,这种现象在动脉血流中尤甚,不同层流之间因速度差异产生血流剪切应力,剪切力作用于血液中的有形成分,表现为旋转力和拉伸力。生理血流条件下,vWF 多聚体通过自身盘绕,形成最大直径为 60~200 nm 的塌缩空间结构。在 5 Pa 的临界剪切应力之上,vWF 单体区域之间的引力被流体剪切力所克服,血流中的 vWF 塌缩构象伸展并翻滚^[20],Alexander-Katz 等^[21]证明,塌缩的 vWF 多聚体在临界剪切速率下表现出展开/再折叠循环往复现象。

4 ECMO 支持下 vWF 的构型变化

生理循环过程中,血管腔中不同层面的血流速度不同,因此身处不同层流的 vWF 多聚体会被不同程度拉长,vWF 多聚体因受力不均而在血流中翻滚,并受到周期性的压缩和拉伸。生理条件下 vWF 多聚体在每个周期中展开的时间相当有限,除非 vWF 经受比正常更高的病理性剪切应力,否则不会与血液中的 ADAMTS-13 相互作用^[22]。ECMO 血泵从滚压泵进化为离心泵,离心泵有更高的速度和流量。当 vWF 多聚体流经体外循环回路并暴露于高速离心泵时,由于血流剪切应力过大,HMW-vWF 多聚体长时间充分暴露 A2 结构域,导致其迅速被 ADAMTS-13 剪切^[23]。研究表明,超过 1.0~1.5 MPa 的张力可诱导 ADAMTS-13 剪切 vWF^[24]。ECMO 离心泵局部剪切力高(>5 MPa),会导致 HMW-vWF 异常消耗。

5 ECMO 支持期间 AvWS 的发病机制

对接受体外机械循环支持的患者而言,血流动力学异

常始终伴随着患者治疗的全过程。几乎在所有接受 ECMO 支持的患者中均发现 HMW-vWF 多聚体减少, Kalbhenn 等^[8]发现, 在应用 ECMO 支持的所有患者中, vWF 胶原结合能力(vWF collagen binding ability, vWF:CB)与 vWF 抗原(vWF antigen, vWF:Ag)比值(vWF:CB/vWF:Ag)降低(正常值>0.7), 同时伴 HMW-vWF 多聚体减少; vWF:CB/vWF:Ag 降低反映可用的 vWF 与内皮下胶原结合能力减弱。接受 ECMO 支持的患者因 ECMO 植入和应激可引起 vWF:Ag 释放增加, 理论上 HMW-vWF 多聚体在底物增加的同时也应有所增加; 但结果显示, HMW-vWF 多聚体的活性和数量却不断降低, HMW-vWF 多聚体并未随 vWF 的增加而相应增加, 提示 HMW-vWF 多聚体在 ECMO 支持中异常破坏增多; 最终导致 vWF:CB/vWF:Ag 比值降低, 进一步说明起决定作用的是 HMW-vWF 多聚体数量及活性。在血流动力学异常时, 血流剪切应力发生改变, vWF:CB 与 vWF:Ag 之间并不存在明显正相关。其他几项研究同样报告了 HMW-vWF 多聚体丢失普遍发生在应用长期机械循环支持装置的患者中^[9]。除了剪切应力增加外, 体外系统的人工表面构型也在 HMW-vWF 多聚体的消耗中起到一定作用。总之, ECMO 期间 HMW-vWF 多聚体减少的主要原因是处于高剪切应力下的 HMW-vWF 多聚体出现构象改变, 暴露出 A2 结合域被 ADAMTS-13 剪切水解, 导致 HMW-vWF 多聚体数量明显下降, 引起 vWF 胶原结合能力降低, 血小板与血管壁损伤处内皮下胶原结合功能障碍, 血小板止血途径无法有效启动, 导致继发出血表现。

6 ECMO 支持下 AvWS 的诊断

ECMO 支持期间发生的 AvWS 尚无明确的临床诊断标准, 实验室检查表现为 HMW-vWF 多聚体减少; vWF:Ag、vWF:CB、vWF 血小板结合能力(von willebrand factor ristocetin cofactor activity, vWF:RCo)通常正常, 甚至增加; vWF:CB/vWF:Ag 反映了可用 vWF 与胶原蛋白结合的生物学活性, 其正常值>0.7, 在 AvWS 患者此比值常降低; 有些患者仅表现为 HMW-vWF 多聚体减少^[25]。目前认为, 如果患者在 ECMO 治疗期间存在 HMW-vWF 多聚体的缺失, 且 vWF:CB/vWF:Ag 降低, 可诊断为 ECMO 期间 AvWS(表 1)。

表 1 AvWS 的监测与诊断指标	
指标	正常标准
vWF:Ag	0.6~1.5 U/L
vWF:CB	0.6~1.5 U/L
vWF:RCo/vWF:Ag	>0.65
vWF:CB/vWF:Ag	>0.70

7 ECMO 支持下 AvWS 的治疗

7.1 ECMO 流速调整: 血流高剪切应力引起的 HMW-vWF 多聚体消耗是 ECMO 支持期间发生 AvWS 的主要原因, 通过调整 ECMO 泵速与管道结构来减少湍流可能降低 AvWS 的发生。通过调整血泵的设计和连续血流为搏动性血流以降低血流剪切应力, 取得了较为理想的结果^[26-27]。

7.2 通过调节血泵运行模式产生搏动性血流: 尽管连续血流泵具有诸多优点, 但与老式搏动泵相比, 出血事件发生率更高, 这可能是由于血管内皮生理学和血流动力学的改变所引起的^[28]。Vincent 等^[27]通过比较连续血流、搏动血流动物模型和临床患者, 证明了搏动血流与血管内皮细胞释放 vWF 之间的关系, 类似脉搏样血流可能会增加血中 vWF 多聚体的释放, 并减少出血并发症发生。特殊离心泵产生的搏动性血流更接近生理状态, 在改善患者血流动力学状态和终末器官灌注的同时, 也增加了血管内皮细胞 vWF 多聚体的分泌, 进一步揭示了搏动性血流在接受机械辅助循环支持患者中的重要性。

7.3 目标导向干预措施(表 2): 目标导向干预可一定程度上减少 ECMO 期间出血并发症发生^[29]。在压迫止血、局部应用肾上腺素、成分输血基础上, AvWS 患者均应接受去氨加压素治疗, 必要时给予含有凝血因子Ⅷ、vWF 的浓缩剂。氨甲环酸是治疗遗传性血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)的常用药物, 也是治疗 AvWS 的潜在有效药物^[30]。在 AvWS 患者中进行的临床研究证实了静脉注射免疫球蛋白的有效性, 建议剂量为 $1\text{ g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, 持续应用 2 d。多西环素可通过抑制 ADAMTS-13 的活性, 改善血流动力学异常导致的 vWF 数量及功能异常, 但尚缺乏相关临床研究^[31]。

表 2 目标导向干预措施			
监测频率	监测参数	目标值	干预方案
数小时	Hb(g/L)	>100	输注浓缩红细胞
每天	PLT($\times 10^9/\text{L}$)	>100	输注血小板浓缩液
	INR	<1.35	输注凝血酶原复合物
	APTT(s)	40~45	调节肝素用量, 输注新鲜冰冻血浆
每周 2 次或 出现出血 并发症时	凝血因子Ⅷ(%)	>70	按 10 U/kg 输注凝血因子Ⅷ浓缩液
	凝血因子ⅩⅢ(%)	>50	输注 1 250 U 凝血因子ⅩⅢ浓缩液
	vWF:RCo/vWF:Ag	>0.65	按 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 去氨加压素 iv; 若仍未达标, 再次 iv 0.2 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 去氨加压素; 若仍未达标, 给予 10 U/kg 的凝血因子Ⅷ + 40 U/Kg vWF 浓缩液输注
	vWF:CB/vWF:Ag	>0.7	
	血栓弹力图: 纤维蛋白原缺乏症(mm)	MCF<10	输注 2 g 纤维蛋白原

注: Hb 为血红蛋白, PLT 为血小板计数, INR 为国际标准化比值, APTT 为活化部分凝血活酶时间, MCF 为最大血栓强度, iv 为静脉滴注

7.4 继发于血流动力学异常的 AvWS 相关出血: 对于 AvWS 相关出血, 最有效的应对措施仍是针对病因的治疗^[19]。AvWS 在 ECMO 患者中是可逆的, 患者的 vWF 相关参数最早可在撤机后 6 h 内恢复正常, 最迟不超过 1 d^[8], 对于 ECMO 期间难以控制的 AvWS 相关出血, 尽早撤机是有效的解决方案, 出血表现可在撤机后数小时内显著缓解。在 ECMO 撤机后 vWF:Ag 水平会持续升高数天, vWF:CB 则最早可在数小时内正常化, 导致 vWF:CB/vWF:Ag 比值>1, 加之血小板数量及功能逐步恢复, 血栓栓塞事件发生风险增高, 故 ECMO 撤机后也应常规监测 vWF 参数, 并考虑适时启动抗凝治疗, 直至 vWF 参数恢复正常^[32]。

8 前景与展望

随着体外生命支持技术的蓬勃发展,ECMO 的重要作用日益显著,而体外心肺复苏术作为一种重要的挽救性治疗措施正在广泛普及^[33-34],规范化管理 ECMO 支持期间凝血功能非常重要。ECMO 支持期间 AvWS 需要临床医师深入了解,以帮助识别出血事件的隐匿原因。在未来的研究中,寻求降低离心泵高速运转所产生的血流异常剪切力、离心泵模拟脉搏搏动性血流、优化 ECMO 管路人工表面材料可能是该领域新的研究方向与热点。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 郭小靖, 盖玉彪, 王伟, 等. 体外膜肺氧合患者抗凝及出血风险管理最佳证据总结 [J]. 中华危重病急救医学, 2023, 35 (9): 963-967. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20221018-00926.
- [2] Arachchilage DRJ, Passariello M, Laffan M, et al. Intracranial hemorrhage and early mortality in patients receiving extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure [J]. Semin Thromb Hemost, 2018, 44 (3): 276-286. DOI: 10.1055/s-0038-1636840.
- [3] Biguzzi E, Siboni SM, Peyvandi F. How I treat gastrointestinal bleeding in congenital and acquired von Willebrand disease [J]. Blood, 2020, 136 (10): 1125-1133. DOI: 10.1182/blood.2019003702.
- [4] Ried M, Sommerauer L, Lubnow M, et al. Thoracic bleeding complications in patients with venovenous extracorporeal membrane oxygenation [J]. Ann Thorac Surg, 2018, 106 (6): 1668-1674. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2018.07.020.
- [5] Mazzeffi M, Greenwood J, Tanaka K, et al. Bleeding, transfusion, and mortality on extracorporeal life support: ECLS Working Group on thrombosis and hemostasis [J]. Ann Thorac Surg, 2016, 101 (2): 682-689. DOI: 10.1016/j.athoracsurg.2015.07.046.
- [6] Kalbhenn J, Wittau N, Schmutz A, et al. Identification of acquired coagulation disorders and effects of target-controlled coagulation factor substitution on the incidence and severity of spontaneous intracranial bleeding during veno-venous ECMO therapy [J]. Perfusion, 2015, 30 (8): 675-682. DOI: 10.1177/0267659115579714.
- [7] 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. DOI: 10.5551/jat.27268.
- [8] 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. DOI: 10.1016/j.healun.2018.03.013.
- [9] Lukito P, Wong A, Jing J, et al. Mechanical circulatory support is associated with loss of platelet receptors glycoprotein Ib α and glycoprotein VI [J]. J Thromb Haemost, 2016, 14 (11): 2253-2260. DOI: 10.1111/jth.13497.
- [10] 祖丽皮耶姆·希尔, 彭辉, 排则莱提·艾海提, 等. 急性心肌梗死患者血浆 vWF/ADAMTS13 比值与冠状动脉病变程度的关系 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2021, 38 (5): 546-550. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2021.05.008.
- [11] 褚翔南, 王伟, 张贺平. HELLP 综合征患者凝血功能和血浆血管性血友病因子抗原的变化及意义 [J]. 中华危重病急救医学, 2020, 32 (9): 1121-1124. DOI: 10.3760/cma.j.cn121430-20200601-00447.
- [12] Sadler JE. Biochemistry and genetics of von Willebrand factor [J]. Annu Rev Biochem, 1998, 67: 395-424. DOI: 10.1146/annurev.biochem.67.1.395.
- [13] Kubiacki R, Stiller B, Kroll J, et al. Acquired von Willebrand syndrome in paediatric patients during mechanical circulatory support [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2019, 55 (6): 1194-1201. DOI: 10.1093/ejcts/ezy408.
- [14] Starke RD, Ferraro F, Paschalaki KE, et al. Endothelial von Willebrand factor regulates angiogenesis [J]. Blood, 2011, 117 (3): 1071-1080. DOI: 10.1182/blood-2010-01-264507.
- [15] Randi AM, Smith KE, Castaman G. von Willebrand factor regulation of blood vessel formation [J]. Blood, 2018, 132 (2): 132-140. DOI: 10.1182/blood-2018-01-769018.
- [16] Proudfoot AG, Davidson SJ, Strueber M. von Willebrand factor disruption and continuous-flow circulatory devices [J]. J Heart Lung Transplant, 2017, 36 (11): 1155-1163. DOI: 10.1016/j.healun.2017.06.004.
- [17] Sukumar S, Lämmle B, Cataland SR. Thrombotic thrombocytopenic purpura: pathophysiology, diagnosis, and management [J]. J Clin Med, 2021, 10 (3): 536. DOI: 10.3390/jcm10030536.
- [18] Shankaran H, Alexandridis P, Neelamegham S. Aspects of hydrodynamic shear regulating shear-induced platelet activation and self-association of von Willebrand factor in suspension [J]. Blood, 2003, 101 (7): 2637-2645. DOI: 10.1182/blood-2002-05-1550.
- [19] Fu HX, Jiang Y, Yang D, et al. Flow-induced elongation of von Willebrand factor precedes tension-dependent activation [J]. Nat Commun, 2017, 8 (1): 324. DOI: 10.1038/s41467-017-00230-2.
- [20] Springer TA. Biology and physics of von Willebrand factor concatamers [J]. J Thromb Haemost, 2011, 9 Suppl 1 (1): 130-143. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2011.04320.x.
- [21] Alexander-Katz A, Schneider MF, Schneider SW, et al. Shear-flow-induced unfolding of polymeric globules [J]. Phys Rev Lett, 2006, 97 (13): 138101. DOI: 10.1103/PhysRevLett.97.138101.
- [22] Valladolli C, Yee A, Cruz MA. von Willebrand factor, free hemoglobin and thrombosis in ECMO [J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 228. DOI: 10.3389/fmed.2018.00228.
- [23] Baldauf C, Schneppenheim R, Stacklies W, et al. Shear-induced unfolding activates von Willebrand factor A2 domain for proteolysis [J]. J Thromb Haemost, 2009, 7 (12): 2096-2105. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2009.03640.x.
- [24] Gogia S, Neelamegham S. Role of fluid shear stress in regulating VWF structure, function and related blood disorders [J]. Biorheology, 2015, 52 (5-6): 319-335. DOI: 10.3233/BIR-15061.
- [25] Lehle K, Philipp A, Zeman F, et al. Technical-induced hemolysis in patients with respiratory failure supported with veno-venous ECMO-prevalence and risk factors [J]. PLoS One, 2015, 10 (11): e0143527. DOI: 10.1371/journal.pone.0143527.
- [26] Schlagenhauf A, Kalbhenn J, Geisen U, et al. Acquired von Willebrand syndrome and platelet function defects during extracorporeal life support (mechanical circulatory support) [J]. Hamostaseologie, 2020, 40 (2): 221-225. DOI: 10.1055/a-1150-2016.
- [27] Vincent F, Rauch A, Loobuyck V, et al. Arterial pulsatility and circulating von Willebrand factor in patients on mechanical circulatory support [J]. J Am Coll Cardiol, 2018, 71 (19): 2106-2118. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.02.075.
- [28] Soucy KG, Giridharan GA, Choi Y, et al. Rotary pump speed modulation for generating pulsatile flow and phasic left ventricular volume unloading in a bovine model of chronic ischemic heart failure [J]. J Heart Lung Transplant, 2015, 34 (1): 122-131. DOI: 10.1016/j.healun.2014.09.017.
- [29] 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. DOI: 10.1111/aor.12737.
- [30] Jaffer IH, Fredenburgh JC, Hirsh J, et al. Medical device-induced thrombosis: what causes it and how can we prevent it? [J]. J Thromb Haemost, 2015, 13 Suppl 1: S72-81. DOI: 10.1111/jth.12961.
- [31] Bartoli CR, Kang J, Restle DJ, et al. Inhibition of ADAMTS-13 by doxycycline reduces von Willebrand factor degradation during supraphysiological shear stress: therapeutic implications for left ventricular assist device-associated bleeding [J]. JACC Heart Fail, 2015, 3 (11): 860-869. DOI: 10.1016/j.jchf.2015.06.016.
- [32] Zhou Y, Qin SZ, Hilton T, et al. Quantification of von Willebrand factor cleavage by ADAMTS-13 in patients supported by left ventricular assist devices [J]. ASAIO J, 2017, 63 (6): 849-853. DOI: 10.1097/MAT.0000000000000602.
- [33] 丁福来. 体外心肺复苏在急诊心搏骤停患者中的应用研究 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2023, 30 (4): 436-438. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2023.04.010.
- [34] 朱良梅, 陈琨, 谢文林. 程序化体外心肺复苏术在心搏骤停患者抢救中的应用 [J]. 中国中西医结合急救杂志, 2020, 27 (3): 311-313. DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2020.03.013.

(收稿日期: 2023-12-08)

(责任编辑: 邸美仙)