

心脏手术围术期血液保护的研究进展

郑 歌¹, 郝虹娇¹, 刘传绪^{2*}, 黄爱杰^{1*}

¹青岛大学附属烟台毓璜顶医院麻醉科, 山东 烟台

²青岛大学附属烟台毓璜顶医院胃肠外科, 山东 烟台

Email: *1115036766@qq.com, *1006438299@qq.com

收稿日期: 2021年8月1日; 录用日期: 2021年8月22日; 发布日期: 2021年9月6日

摘 要

心脏是血液循环流动最关键的器官, 心脏手术中血液保护措施至关重要, 随着医学技术的进步, 血液保护措施在心脏手术中的应用逐年增多, 现就血液保护措施在心血管手术中的应用进展做一综述。

关键词

血液保护措施, 心脏手术, 输血

Research Progress of Perioperative Blood Protection in Cardiac Surgery

Ge Zheng¹, Hongjiao Xi¹, Chuanxu Liu^{2*}, Aijie Huang^{1*}

¹Department of Anesthesiology, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

²Department of Gastrointestinal Surgery, Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

Email: *1115036766@qq.com, *1006438299@qq.com

Received: Aug. 1st, 2021; accepted: Aug. 22nd, 2021; published: Sep. 6th, 2021

Abstract

The heart is the most critical organ for blood circulation, and blood protection measures in heart surgery are very important. With the advancement of medical technology, the application of blood protection measures in heart surgery is increasing year by year. This article summarizes the ap-

*通讯作者。

plication progress of blood protection measures in cardiovascular surgery.

Keywords

Blood Protection Measures, Heart Surgery, Blood Transfusion

Copyright © 2021 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

众所周知, 心脏外科手术是创伤较大、手术时间较长、容易出血且出血量较多的手术, 更容易导致患者体内的循环血量不足, 造成患者低血容量休克、器官灌注不足等并发症的发生, 且术后出血更是心脏手术一种常见而严重的并发症, 在出现活动性持续出血或严重贫血时, 可能需要通过输血来维持氧输送和血流动力学稳定性。但越来越多报道表明, 输注异体血液制品存在许多不良反应与相关并发症, 如一些传染性疾病, 还有输血相关性肺损伤、输血相关性循环超负荷、发热性非溶血性输血反应和其他免疫反应等非传染性疾病, 可增加患者的死亡率[1]。减少术中失血及异体血输注是防治输血等相关并发症的重要措施, 已经得到全世界的高度重视, 成为大家共同努力的目标。在心脏外科手术中, 较多量血制品的输注和因出血再次手术均与不良的临床结果相关, 现代医学提倡术前、术中及术后积极做好血液保护的措施, 通过血液保护降低异体血输注从而降低患者发病率与死亡率[2] [3] [4]。

2. 输血的风险

在心脏手术中出现贫血、出血及异体血输注均与其术后的不良结果密切相关[3] [4]。大量证据表明, 围术期异体血输注与术后严重并发症(包括感染、房颤、呼吸系统并发症、急性肾损伤、短期和长期死亡率)发生风险有关[1] [5]-[11]。并存在剂量 - 反应关系, 指患者发病率和死亡率与异体红细胞的输注单位数成正比[1] [12]。输血不仅存在较高的风险性, 而且治疗费用也比较高[3] [13]。有些因素被证明与出血、输血和再手术的风险增加相关, 如患者高龄、术前使用双抗血小板治疗、血小板功能差、术前贫血、体表面积较小、女性、非选择性手术、非独立手术和再手术。一些因素可通过科学的人为干预减少出血、输血的风险。此外, 多学科团队组成的血液保护项目已被证明通过实施血液保护措施可减少围手术期输血及降低术后主要并发症的发病率和死亡率[1] [2] [4]-[12] [14], 并有效改善冠脉搭桥患者的预后[2] [4]。

3. 药物管理

3.1. 术前药物的管理

根据 WHO 对贫血的定义, 当血红蛋白浓度定量男性 <130 g/dL, 非孕妇女性 <120 g/dL, 红细胞的数量和携氧能力不能满足身体的生理需要。术前贫血是围手术期输注异体血液产品的一个强有力的预测因素[15] [16]。建议择期手术前几周对患者进行术前贫血的评估, 以便必要时提供足够的治疗时间。在一些回顾性研究中, 术前贫血与心脏手术后的不良结局相关。功能性缺铁性贫血, 是贫血第一大常见的原因, 慢性肾病是贫血的第二大常见原因, 绝对缺铁、维生素 B12/叶酸缺乏、甲状腺相关贫血和血液病相关贫血较少见[17]。功能性缺铁是指无法从体内调动足够的铁元素以满足骨髓的需求, 即使体内的铁元素

储量正常或上升[18]。尽管关于心脏手术前补铁效果的研究有些不确定[19]，但对于缺铁性贫血患者，补充铁是有效的，这是一个强有力的共识。口服铁可以尝试，但是最少需要 6 个周来提高血红蛋白水平，并且对一部分病人效果可能不明显[18]。静脉注射铁是一种替代方法，已被证明是有效和安全的[20]。非铁质缺乏性贫血(肾功能衰竭、慢性贫血等)或拒绝输血的患者推荐使用含铁或不含铁的促红细胞生成素(EPO)，EPO 是体内细胞缺氧时，肾所分泌的一种激素，红细胞的生成和血红蛋白的合成都是在 EPO 的作用下生成的[21] [22] [23] [24]。在手术前，EPO 联合铁剂治疗可增加贫血患者的红细胞量[25]。可用于治疗术前贫血和降低术后输血的风险。人们认识到，一些贫血症是由缺乏维生素 D 引起的，尽管确切的机制尚不清楚。维生素 D 缺乏可使贫血的风险增加 64% [26]。指导委员会达成了一项专家共识，反对对术前贫血患者常规使用输血。然而，在紧急手术和危及生命的贫血的情况下，输血是一项非常有效的治疗措施，术前输血来提高血红蛋白水平是合法的，但不建议对无症状贫血患者术前预防性输血[21] [22] [24] [27]。

心血管疾病患者经常使用干扰凝血的药物，包括口服抗血小板药物(乙酰水杨酸、替格瑞洛、普拉格雷)和抗凝药物(低分子量肝素、华法林、达比加群、利伐沙班、阿哌沙班) [28]，在手术前期使用抗血小板药物、抗凝药物，根据药物的种类及特性停药时要同时要兼顾用药出血风险的增加及停药血管栓塞的风险。外科医生、血液科医生和麻醉科医生应结合影响血栓和出血风险的临床因素，共同决定需要停用的抗血小板与抗凝的药物和最佳手术时机。乙酰水杨酸是治疗心血管急慢性疾病的基础药物之一。拒绝输血的患者，正在接受非冠状动脉搭桥手术的患者，或有再次探查出血高风险的患者如在复杂和反复手术的患者，严重肾功能不全的患者，血液疾病和遗传性血小板功能缺陷的患者，乙酰水杨酸应在手术前至少 5 天停用。但在一些患者中，血栓事件的预防比术后出血事件的风险更重要。此外，最近的数据表明乙酰水杨酸对血小板聚集的抑制作用是可逆的[29] [30]，在一项大型前瞻性观察试验中[31]，CABG 术后 48 小时内重新接受乙酰水杨酸治疗的患者死亡率为 1.3%，而在此期间未接受乙酰水杨酸治疗的患者死亡率为 4.0%。总之，建议在心脏手术前继续使用乙酰水杨酸，并且，在没有担心出血的情况下，应立即给予所有有冠状动脉搭桥术的患者，以防止血栓栓塞并发症。低分子量肝素主要是抑制激活的 FX (FXa)，通常在给药后 3~4 h 血药浓度达到峰值。它是某些手术(如骨科手术)后患者和恶性肿瘤患者预防性和治疗性抗凝的首选策略。通过测定血浆抗 FXa 的活性来监测低分子量肝素的抗凝作用。低分子量肝素引起的出血可以用鱼精蛋白治疗，但这种治疗不能完全逆转其抗凝作用。由研究报道心脏手术患者接受依诺肝素和普通肝素再次探查出血的概率会更高[32]。在 12 小时内接受低分子量肝素的患者失血量较大，并且异体输血量要比术前 12 小时前接受普通肝素和低分子量肝素更多[33]。依诺肝素和磺达肝癸钠在冠状动脉搭桥手术中可导致相同的出血率。如果术前 36 小时未停用磺达肝癸钠，在术后 12 小时会导致较高的出血率[34]。磺达肝癸钠在患有慢性肾脏疾病患者中半衰期将会延长。总的来说，术前口服抗凝剂与普通肝素/低分子肝素的桥接治疗仅适用于血栓事件高风险的患者。进一步建议术前 12 小时停用预防性低分子肝素，24 小时停用磺达肝癸钠。对于肾功能受损的患者，需要较长的间隔时间。对于血栓形成风险高但需要紧急手术而又没有机会过渡到替代治疗的患者，应考虑采用多种围手术期血液保护策略来减少出血和输血。

3.2. 术中药物管理

美国胸外科医师协会和心血管麻醉医师协会指南建议在心脏手术围术期过程中使用抗纤溶药物可以减少失血(I 类，证据 A 级) [35]。抗纤溶药物包括：抑肽酶、氨甲环酸、6-氨基己酸。由于抑肽酶的使用会增加心力衰竭肾功能衰竭以及其他并发症，出于用药安全方面的考虑，抑肽酶于 2007 年被停用退出市场。2012 年 2 月 17 日，欧洲药品管理局发布了一项建议，抑肽酶在防止失血方面的好处可能大于其风

险，取消了抑肽酶的暂停使用。氨甲环酸是抗纤维蛋白溶解制剂，阻止聚合纤维蛋白的溶解，作为血液管理药物已被证明在创伤失血和重大手术中可以减少出血并在临床中广泛使用。在临床实践中，氨甲环酸已被用于治疗月经过多、创伤性出血以及防止骨科和心脏外科围手术期出血，并取得较好的临床效果，因此，目前的临床实践指南推荐在许多围手术期使用它，包括心脏手术[35]。在非体外循环冠状动脉手术中[36]，在双重抗血小板治疗中进行体外循环手术[37]，以及急性 A 型主动脉夹层的急诊手术中[38]，都证实了氨甲环酸降低出血和输血率的效果。ThamerAlaifan 等人[39]在一项 meta 分析中指出尽管氨甲环酸在预防出血方面被证明有效，但在心脏手术中它并没有被证明可降低死亡率。当给予氨甲环酸剂量 >80 mg/kg 甚至 >100 mg/kg 时，可增加术后惊厥、癫痫的发作率以及腹泻、恶心呕吐等副作用，肾功能不全等并发症，其在心脏手术中的给药方式、用药剂量及给药时机仍需要进行研究和规范。有研究证明 6-氨基己酸和氨甲环酸术后出血和异体输血量没有差异，由于氨甲环酸能透过血脑屏障，所以目前在儿科心脏手术中更多的使用 6-氨基己酸[40]。然而，接受 6-氨基己酸的病人需要更多补充止血剂的药物[41]。

3.3. 术后药物管理

术后的管理对于减少出血同样重要。在重症监护室要加强术后血液监测与管理，有研究报道术后留置动脉导管增加了 33% 的血液检查次数和 44% 的血液采样量[42]。血液采样相关出血量已被证明是长期住院 ICU 患者输血的独立危险因素[43]。器官功能障碍与采样的数量和总采样容量之间也呈正相关关系[44]。如在血气分析时可使用 1 ml 血液进行血气分析而不是 3 ml 甚至更多，1 ml 血液对标本完整性没有影响。所以在术后护理中尽可能减少患者医源性血液采样的次数及数量，并做好消毒工作避免伤口感染，继发性出血。术后如有较多的引流量可通过细胞回收技术回输给患者，减少血液丢失。在术后可通过使用叶酸纠正患者贫血，加强营养，注重刺激红细胞生成。炎症反应及术中刺激会引起患者的应激反应均可诱发患者功能性铁的缺乏，并还要考虑患者体内铁储备的量，有研究表明术前贫血患者和非贫血缺铁患者在术后应给与静脉补铁[45]。维生素 K 拮抗剂(VKAs)常用于预防和治疗心房纤颤、静脉血栓栓塞症和机械性心脏瓣膜(尤其是在二尖瓣或三尖瓣位置时)的血栓栓塞。抗凝效果可通过凝血酶原时间进行监测，通常用 INR 表示。如果接受 VKAs 的患者的 INR 为 >1.5 ，则不应进行择期心脏手术。作为 VKAs 的替代药物，非维生素 K 依赖的口服抗凝剂(NOACs)在临床已被广泛采用，这些药物包括达比加群、阿哌沙班、利伐沙班和依度沙班。由于这些药物少有药物-药物相互作用、食物-药物相互作用以及 VKAs 所需的频繁监测。并且，这些药物还可预防房颤患者的中风和全身栓塞以及在治疗静脉血栓栓塞中较低的颅内出血率，所以这些药物现在比 VKAs 更受欢迎。心脏术后 NOACs 的使用率显著增加，在短期结局中可证明其在心脏手术中应用的安全性，可缩短患者住院时间，但仍需要大量的前瞻性实验来确定 NOACs 心脏手术中的长期疗效。

4. 外科技术策略

特殊的外科手术方式如非体外循环冠脉搭桥术、微创体外循环手术和微创心脏外科手术并没有得到普遍应用。关于使用这些技术的建议都是在有足够经验的中心提出的，对于风险性较高的麻醉患者，强烈建议多学科团队成员(心脏病专家、外科医师、麻醉医师和灌注医师)讨论最佳治疗策略。

4.1. 非体外循环策略

一些手术本可以避免行体外循环，如一些冠状动脉搭桥手术可以在非体外循环下进行。理论上，非体外循环搭桥可以降低围手术期出血和/或异体血输注的风险。2005 年，一项随机试验的荟萃分析表明，非体外循环冠状动脉搭桥术显著减少了 57% 的输血患者[46]。随后的随机试验表明，非体外循环冠状动

脉搭桥手术会降低择期和紧急手术患者[47]以及 75 岁以上患者的异体血输注[48]。在 2012 年一项随机抽取 4752 名患者的国际多中心试验表明, 尽管抗纤溶药物的使用率较低, 但非体外循环冠状动脉搭桥手术显著降低了同种异体输血的发生率和围手术期出血的再手术率[49]。然而, 在不同的研究中观察到的结果差异较大, 有些纳入的随机对照试验中无法表现以上的益处。最近的一项荟萃分析显示了类似的结果, 但在随机对照试验中, 输血要求和胸管引流的高度异质性也使其混淆[50]。综上所述, 非体外循环手术可能被认为是一种比体外循环手术输血需求更少的手术技术。

4.2. 心肺旁路策略

传统体外循环(cECC)已经成为心血管外科手术不可缺少的重要手段之一, 但随着知识的进步, 人们对病理生理的认知越来越深入, cECC 所诱发的凝血障碍、全身炎症反应、中枢神经功能损伤、气体栓塞及微粒栓塞等不容小觑。为了降低 cECC 的相关并发症, 在 1996 年提出了微创体外循环(MiECC)的概念。与 cECC 相比, MiECC 的体积更小、预充量少、肝素涂层使人工管道更具生物相容性、全密闭的静脉排气系统、无静脉回流室, 其可减轻全身性炎症反应, 减少血液破坏和异体红细胞输注[51]。在冠状动脉搭桥术[52]、单纯主动脉瓣置换术[53]、二尖瓣和主动脉瓣手术[54]中都可明显的减少同种异体血输注。并且有 meta 分析研究也表明 MiECC 的使用显著降低了输血的风险, 而持续性出血的再手术率没有差异[55]。MiECC 较 cECC 可更好的提供心、脑、肺、肾的保护及降低室性心律失常和房颤的发生率并缩短 ICU 治疗时间和术后住院时间。国际微创体外技术学会也推荐使用 MiECC, 特别是血液稀释风险特别高的患者(小体型成年人)或拒绝 ABT 的患者, 以减少血液稀释, 更好地保存红细胞压积和减少术后出血和异体输血[56]。

4.3. 微创手术策略

随着医学技术的进步, 微创手术也走进了心脏手术的领域, 在保证手术效果的前提下, 微创手术保留患者胸骨的完整, 既可以减轻患者巨大伤口的创伤、痛苦和并发症又可以改善患者术后的生活质量。微创心脏外科手术指通过胸部小切口或非体外循环下进行心脏手术。由于较小的切口及切口的特殊性会使术野暴露不充分, 增加了外科大夫操作的难度及手术时间, 需要更高的技术水平, 同时对麻醉医师、体外循环灌注医师以及护理人员提出了较高的要求。微创手术在医学技术上要求比较高, 且需要一定的解剖前提条件, 如多次搭桥手术需要合适的冠状动脉形态, 主动脉瓣手术需要主动脉在胸部的的位置。有研究[57]对微创主动脉瓣手术的预后进行了报道, 微创手术与常规胸骨切开术相比可以减轻患者术后的疼痛, 较少的使用麻醉镇痛药物, 减少血制品的输注及住院时间。微创手术对患者术后前 24 至 48 小时床边肺功能检测有显著的益处, 尤其是对于术前肺功能较差的患者益处更加明显。

5. 血液保护技术

有研究证实一些血液保护技术如术前自体血储备(Preoperative Blood Donation, PAD)、自体血逆行预充技术(Autologous Blood Priming, RAP) [58] [59] [60]、术中急性等容血液稀释(Acute Normovolemic Hemodilution, ANH) [61]、术中血液回收技术(Intraoperative Cell-Salvage Technique, IOCS) [62]、血液监测及适宜的血液环境不仅能安全有效的减少心脏手术围术期血制品的输注, 同时还可以有效的改善围术期预后的结果。

5.1. 术前自体血储备(PAD)

20 世纪 80 年代早期获得性免疫缺陷综合征的流行使医学界积极寻找同种异体血的替代品。PAD 因

为它消除了病毒传播的风险成为一个有吸引力的选择,并且在没有输血错误的情况下,避免了输异体血引起的不良反应。患者通常在术前2至4周,不同次采集一定数量的自体血,预存血量根据患者自身情况而定,平均3天至7天一次,每次采血通常为200 ml至400 ml,采血可持续到术前3天。术前自体血储备需要术前较长的时间来准备,以便分次采血储存,采血过程中所减少的血液需要依靠患者自身造血功能来进行弥补,恢复循环血容量。然而,自20世纪90年代中期以来,这项技术的普及程度有所下降,其应用也受到了一些缺点的限制。患者在手术前需要反复进行静脉穿刺,且静脉穿刺和一些手术之间的时间有时较难配合。大量采集的血液没有输注,则必须丢弃,这不仅导致PAD成本效益低而且使患者面临发展为不必要的术前医源性贫血的风险。该技术主要用于择期手术的患者,进行自体血储备的患者要求一般身体状况良好、红细胞压积较高、体表面积较大、无凝障碍血、无感染、心肺功能较好并且预计术中出血较多,但不稳定心绞痛(或休息时心绞痛)和严重的主动脉狭窄被列为PAD的禁忌症,其中排除了相当比例的体外循环患者,显然非选择性手术与PAD不兼容。一项大型回顾性研究表明,在选择性冠状动脉搭桥或瓣膜手术中自体献血与较低的异体输血发生率和成本效益相关,然而,该研究缺乏对混杂因素的统计调整[25]。一项病例对照研究中,该研究校正了混杂因素,进一步显示术前自体献血可使瓣膜手术中输异体红细胞血液减少18.3% [63]。在对432例患者进行配对分析后发现,术前自体献血可使异体红细胞输血率从55%降低到32%,并可使新鲜冰冻血浆和血小板的使用减少50% [64]。有研究[65]表明在微创心脏手术中PAD组术后血红蛋白水平较高,但在术后早期并没有明显的临床益处。尽管PAD在心脏手术中的作用仍然存在争议,但当患者血型罕见、交叉配型困难或血液供应不足时,它仍然有一席之地。

5.2. 自体血逆行预充技术(RAP)

自体血逆行预充技术是指在患者体外循环前尽可能用患者自身的血液来替代体外循环管路中的晶体预充液,减轻转机开始时迅速的血液稀释给患者带来的不良影响,维持患者较理想的红细胞压积,减轻异体血输注量及改善临床效果。RAP是解决血液稀释问题的简单、廉价、有效的方法。RAP与术中及围手术期异体血输注的患者数量显著减少相关,同时也减少异体血输注的量[66]。并在瓣膜手术中显著提高患者的手术期间的血红蛋白水平[67]。基于这些证据,RAP应被视为减少输血的血液保护策略的一部分。但是,RAP也有其限制性,在操作过程中,可能与低血压的发生和血管加压素的使用有关,因此在主动脉瓣严重狭窄等高危患者中通常避免使用RAP。

5.3. 术中血液回收技术(IOCS)

术中血液回收技术早期通常使用非洗涤式血液回收,将术中的失血回收、抗凝及过滤后直接回输给患者,其中包括血浆。在回输的血液中混有异物以及在吸引过程中容易造成红细胞破坏,易造成以溶血为主的多种并发症。现在使用较多的是洗涤式血液回收技术,将收集的血液经过多层过滤后,利用高速离心的血液回收罐经离心、洗涤、浓缩,将浓缩红细胞保存在储血袋中,把其他破碎的细胞、废液、微聚物及有害的成分分离到废液袋中,提高回收血的质量,减少并发症。根据术中需要再将储血袋中的浓缩红细胞回输给患者。术中红细胞回收是强烈推荐的,该技术可以减少围手术期贫血和异体红细胞输注量[21] [23] [35] [68]以及降低术后肺并发症的风险[69]。同时还可以在术中及时为患者提供相容的同型血液,缓解了用血的紧张。该技术已被常规应用于心脏外科手术及其他出血量大且较复杂的手术中,如大血管手术、肝脾破裂、股骨骨折、宫外孕大出血等手术及特殊血型或宗教信仰等原因不输异体血的病人。但有研究结果显示,在择期心脏手术中血液回收技术可减少术中红细胞输注,但洗涤过程中显著降低了凝血因子的浓度及活性,导致凝血功能受损,大量的细胞回收血液可能会导致血浆的相对损失[70]。细胞回

收对输血需求的积极作用和负面的影响(相对于血浆、血小板和白细胞的固有损失)之间的平衡取决于回收血液的数量[24]。因此,医生需要对大量失血和需要大量输血的患者进行充分的凝血管理[71]。

5.4. 凝血监测

通过标准的实验室检查、粘弹性检查和/或血小板功能检查来评估术前止血参数已被提出用于预测心脏外科围手术期出血。到目前为止,最常见术后出血的危险因素是低纤维蛋白原水平。有研究表明,术后出血量最高的患者凝血酶生成率最低。术前纤维蛋白原水平和凝血酶生成测定常用来鉴别有高出血风险的患者,例如在主动脉手术或急诊手术中,尽管凝血酶生成测定尚未在常规临床应用中得到验证。床边体外诊断实验(POC)凝血功能监测装置如血栓弹力图和旋转式血栓弹性计,评估全血的粘弹特性,已成为广泛研究心血管出血管理的焦点。抽取血液后,血液标本可在床旁直接进行检测,减少了血液标本与患者实时变化血液之间的误差,对于大出血、凝血异常等紧急情况的评估节省了宝贵的时间,也缩短了医务工作者使用凝血因子或药物进行治疗干预的时间,在某些情况下缩短了住院时间,降低了发病率和死亡率。在近些年中,POC检测在需要抗凝治疗的病人的管理方面已经有较大的进步。多项观察性研究、随机试验和荟萃分析证明了粘弹性床边体外诊断实验在减少输血需求和改善患者结果方面的有效性[72][73]。并且相关的输血指南[22][23][24]也支持这种做法。总之,证据支持在心脏手术患者中使用围手术期POC检测以减少输血需求。此外,值得注意的是,大多数已发表的研究只包括粘弹性凝血试验,而特定的血小板功能试验较少,不同设备和后续干预对术中和术后血小板功能不可接受的临界值仍有待确定。使用粘弹性试验对术前止血参数进行评估,已发现与术后出血风险有一定的关联。在双联抗血小板治疗患者中,血小板功能受损与出血并发症之间存在显著关联。这一发现表明,血小板功能测试可用于指导这类患者的手术时机。血液管理团队认为粘弹性凝血试验在指导心血管手术患者输血治疗方面优于常规实验室凝血试验。尽管如此,将POC应用于临床仍需要解决一些关键的问题,如操作程序的标准化和结果表达单位的标准化;操作设备的人员的不同技术背景;以及缺乏实验室经验,操作细节的挑战性等等。这些设备在许多医疗中心还没有广泛使用,因此,当没有粘弹性试验时,建议使用常规的凝血实验室试验。

5.5. 输血阈值及血液产品质量建议

所有的指南都建议使用限制性输血策略,将血红蛋白水平维持在7~8 g/dL范围内,因为这样可以在避免不必要的异体红细胞输血的同时维持足够的氧气输送,并且在输血时也建议根据患者的临床情况而不是固定的血红蛋白阈值输血。储存的填充红细胞或新鲜冰冻血浆显示出与新鲜产品相当的功效,但在细菌或病毒感染传播的风险方面有所不同[74],会出现输血相关的急性肺损伤和输血相关免疫调节。为了避免输血相关的急性肺损伤,必须从男性、未怀孕的女性和人白细胞抗原抗体检测阴性的女性收集新鲜冰冻血浆和血小板,以减少输血相关的急性肺损伤的风险。输血相关免疫调节被认为主要是输注的异体血的异基因单核细胞、白细胞来源的可溶性介质和人白细胞抗原肽引起的。输血相关免疫调节与心脏手术死亡率和发病率的增加以及发展为感染的风险增加有关。一项荟萃分析[75]包括红细胞储存时间研究和衰老红细胞血液评估的试验[76]表明红细胞储存时间与死亡率、不良事件或医院感染无关。总之,我们建议所有年龄的患者都使用红细胞,因为红细胞的储存时间不影响预后。为了减少感染并发症,建议使用去白细胞异体红细胞;相比之下,联合溶剂-去污剂处理的新鲜冰冻血浆可能比标准新鲜冰冻血浆更适合降低输血相关急性肺损伤的风险。

5.6. 适宜的血液环境

凝血过程需要一个最佳的温度和酸度环境。低温和酸中毒均可降低凝血酶的生成能力,从而损害患者的止血能力。低温在心脏手术中被用于增强心肌和终末器官的保护,特别是在CPB期间。然而,温度

过低与凝血障碍有关。在一项对做过冠状动脉搭桥手术患者的随机对照试验中显示,与常温(37℃)相比,当34℃低温时与12小时失血量无关[70]。非体外循环冠状动脉搭桥手术患者的回顾性分析表明,暴露于亚低温(36℃)的患者输血率更高[77]。一项回顾性研究调查了酸中毒、术后酸中毒和术后出血之间的关系,中度酸中毒(pH < 7.35)和高乳酸血症(乳酸 > 4.0 mmol/l)的患者与术后12小时无酸中毒/高乳酸血症的患者相比,术后胸腔引流量显著增加[78]。尽管缺乏关于心脏手术过程中温度管理和pH值维持的大型前瞻性研究,但人们普遍认为凝血系统需要正常的生理环境,包括正常体温和pH值接近7.4。

5.7. 急性等容血液稀释(ANH)

ANH是在麻醉诱导后采集全血并储存,然后根据术中情况输回患者体内的过程。血流动力学稳定是通过输注晶体液或胶体液取代采集的血液体积来实现的。ANH对血液保护的策略在于,自体储存的全血不仅含有红细胞,还含有血小板和凝血因子,其目的是减少甚至避免在围手术期输注同源血液的需要。这一过程在患者保持等容性、血流动力学稳定及组织氧的需求与供应能力不受影响的前提下使患者血液稀释。血液稀释还可能优化血液粘度,从而优化微循环。然而,为了有效降低异体血输注的需求,ANH应针对术前Hb高、能耐受大量血液采集、术中出血风险高的患者。ANH与PAD相比,ANH具有多方面的优势,它花费更少,可以在紧急情况下进行,此外,对于PAD,我们不能排除传统自体输血的风险(包括过敏反应和收集、储存过程中的错误)[79]。关于术中的血细胞回收,ANH具有保存血小板和凝血因子的优势。这些在血细胞回收中通常会在抽吸血液和过滤过程中丢失,且细胞回收的价格更高,需要复杂昂贵的设备和训练有素的人员来操作机器。ANH也有诸多的禁忌症如败血症;贫血;凝血功能障碍等等,需要在使用ANH之前进行良好的临床评估[80]。在进行ANH操作时当放血速度过快和过多时可引起血压下降,甚至低血容量性休克;放血与输注不同步可引起心肌缺血导致心率失常;输注量过多可引起心脏负荷过重发生急性肺水肿。进行血稀释时要保持氧供维持良好的通气,并且加强监测。

Gross在1983年提出公式,采血量根据Gross公式计算: $V = EBV \times (H_0 - H_1) / H_{av}$ 。V = 采血量,EBV = 估计血容量(男性为70 ml/kg × 体重,女性为65 ml/kg × 体重)。H₀ = 稀释前Hct, H₁ = 稀释后预计Hct, H_{av} = H₀和H₁的均值。目标血细胞压积的选择取决于所涉及的外科手术和每个患者的功能储备,当目标血细胞压积接近初始血细胞压积水平时,只能采取少量的血液,当目标血细胞压积与初始血细胞压积水平相差较大时,根据公式计算采取的血液量较大,需要患者具有较好的储备功能,以支持需要输注的液体置换量。需要指出的是,在采取血液的过程中,血液的稀释会降低红细胞压积,每个后续储血袋的血液浓度将被逐渐稀释。在回输的时候,建议最后收集血液的储血袋第一个被替换回输给患者。

尽管有理论上的优势,ANH在心脏和非心脏手术中减少异体血输注的有效性一直受到质疑。Joshua Goldberg等人[61]研究表明ANH在减少围手术期异体输血方面表现为积极作用,可降低红细胞、血小板和血浆输注量的同时急性肾损伤的发生率也降低。但也有其他研究指出ANH在接受心内直视手术的成人患者中没有表现出血液保护特性[81][82]。在新一期的《麻醉与镇痛》杂志上,2015年周学龙等人[83]选取了63篇行ANH的研究,这些研究包括各种手术类型,进行了最新的系统全面的meta分析,试图回答ANH在减少异体输血方面是否有效的问题。值得称赞的是作者进行了大规模和较严格的ANH研究分析,尽管他们进行了全面的meta分析,但支持ANH常规使用高质量的证据仍然缺乏。尽管ANH降低了异体血输注率(26%)和异体血输注量(约1个单位),但其发表偏倚导致过高估计了ANH的益处。这项研究的主要限制是纳入了小规模试验,有些试验每组只有10名患者,并且没有指出明确的输血方案。众多研究中其中手术类型、研究设计、采集血量、是否存在其他血液管理方法、异体输血标准都可影响使用ANH的效果。Grant MC等人[84]在最新的meta分析中指出不支持在任何手术中使用ANH作为一项血液保护方法。

ANH 的不同采血量对异体红细胞输注也有明显影响。2015 年 Joshua Goldberg 等人[61]对参与相关研究 13,534 名接受心脏手术的患者进行了前瞻性分析,其结果肯定了 ANH 在减少异体血输注方面的安全性与有效性且同时指出了采血量达到或超过 800 ml 的患者的血液保护作用更加显著,并能有效降低急性肾功能损伤的程度、死亡率及减少住院天数。低容量 ANH 是否具有血液保护特性,结论也存在着争议。有研究证实低容量血液稀释能安全有效降低心脏手术患者的围术期异体血制品输注[85],但也有其他研究指出低容量 ANH 在接受心内直视手术的成人患者中没有表现出血液保护特性[81] [82]。2017 年 EACTS 和 EACTA 成人心脏手术患者血液管理指南中指出行 ANH 时关于减少红细胞输注有益的研究大多都是在 2001 年之前发表的。在 2001 年后报道的研究中,只有一半的研究显示 ANH 对红细胞输注有益。2001 年前后关于 ANH 减少红细胞的输注研究结果的不同可能与术中其他血液保护措施的实施有关。术中自体血回收、抗纤溶药物、保温措施如:输注液体、冲洗液加热;护皮膜保温;手术室温度的调节;鼓风机保温。患者术前、术中、术后的贫血药物管理更加精确与全面,外科进步的手术方式如微创手术、微创体外循环,床边体外诊断实验及严格的输血指征等都逐渐在临床中展开,安全有效的减少了心脏手术围术期血制品的输注。面对 ANH 的不同争议,还需要较大样本有待进一步研究。

有研究显示,医生之间对于患者输血实践仍然存在显著的差异,尽管发表了大量关于心脏外科患者血液管理的指导方针和共识声明,但一些医生对这些指南的遵守程度很低,在实践中存在显著的变异性。使用 POC 凝血功能监测装置和使用新的围手术期止血治疗策略(如凝血因子浓缩物的使用)已显著增加,因医院机构一些客观条件和主观条件原因仍不能在每个机构广泛使用。心脏外科的血液管理有助于围手术期的止血和减少失血,从而减少输血的需要。心脏手术中 CPB 的使用使该学科有别于其他外科专业。所有的指南都支持建立一个多学科的患者血液管理团队。成功的患者血液管理的一个关键因素是外科医生、麻醉医生、临床灌注医生和重症监护医生之间的密切合作,团队的共同努力共同发展。2017 年 EACTS 和 EACTA 联合制定了成人获得性心脏手术条件下患者血液管理(PBM)循证推荐共同指南。该指南强调了团队努力的重要性,未来的指南应该扩展到与其他社会的合作。实施多学科患者血液管理方案可能有助于减少围术期失血和输血需求、降低保健费用和改善患者临床结果。

6. 结论

综上所述,将所有的血液保护措施结合起来,在心脏围术期血液管理中用于选定的患者,成为新的护理标准,将能有效的减少异体血的输注及输注异体血的相关风险,并同时可提高患者的生存率。血液保护在心脏外科手术中将会具有广泛的应用前景。

参考文献

- [1] Karkouti, K., Wijeyesundera, D., Yau, T., Beattie, W., Abdelnaem, E., McCluskey, S., *et al.* (2004) The Independent Association of Massive Blood Loss with Mortality in Cardiac Surgery. *Transfusion*, **44**, 1453-1462. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2004.04144.x>
- [2] Freedman, J., Luke, K., Escobar, M., Vernich, L. and Chiavetta, J. (2008) Experience of a Network of Transfusion Coordinators for Blood Conservation (Ontario Transfusion Coordinators [ONTraC]). *Transfusion*, **48**, 237-250.
- [3] Shander, A., Javidroozi, M., Ozawa, S. and Hare, G.M. (2011) What Is Really Dangerous: Anaemia or Transfusion? *British Journal of Anaesthesia*, **107**, i41-i59. <https://doi.org/10.1093/bja/aer350>
- [4] Moskowitz, D., McCullough, J., Shander, A., Klein, J., Bodian, C., Goldweit, R., *et al.* (2010) The Impact of Blood Conservation on Outcomes in Cardiac Surgery: Is It Safe and Effective? *The Annals of Thoracic Surgery*, **90**, 451-458. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.04.089>
- [5] Christensen, M., Krapf, S., Kempel, A. and von Heymann, C. (2009) Costs of Excessive Postoperative Hemorrhage in Cardiac Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **138**, 687-693. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2009.02.021>

- [6] Ferraris, V., Hochstetler, M., Martin, J., Mahan, A. and Saha, S. (2015) Blood Transfusion and Adverse Surgical Outcomes: The Good and the Bad. *Surgery*, **158**, 608-617. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.02.027>
- [7] Likosky, D., Zhang, M., Paone, G., Collins, J., DeLucia, A., Schreiber, T., *et al.* (2016) Impact of Institutional Culture on Rates of Transfusions during Cardiovascular Procedures: The Michigan Experience. *American Heart Journal*, **174**, 1-6. <https://doi.org/10.1016/j.ahj.2015.12.019>
- [8] Engoren, M., Habib, R., Zacharias, A., Schwann, T., Riordan, C. and Durham, S. (2002) Effect of Blood Transfusion on Long-Term Survival after Cardiac Operation. *The Annals Of thoracic Surgery*, **74**, 1180-1186. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(02\)03766-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(02)03766-9)
- [9] Koch, C., Li, L., Duncan, A., Mihaljevic, T., Cosgrove, D., Loop, F., *et al.* (2006) Morbidity and Mortality Risk Associated with Red Blood Cell and Blood-Component Transfusion in Isolated Coronary Artery Bypass Grafting. *Critical Care Medicine*, **34**, 1608-1616. <https://doi.org/10.1097/01.CCM.0000217920.48559.D8>
- [10] Koch, C., Li, L., Duncan, A., Mihaljevic, T., Loop, F., Starr, N., *et al.* (2006) Transfusion in Coronary Artery Bypass Grafting Is Associated with Reduced Long-Term Survival. *The Annals of Thoracic Surgery*, **81**, 1650-1657. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2005.12.037>
- [11] Koch, C., Li, L., Van Wagoner, D., Duncan, A., Gillinov, A. and Blackstone, E. (2006) Red Cell Transfusion Is Associated with an Increased Risk for Postoperative Atrial Fibrillation. *The Annals of Thoracic Surgery*, **82**, 1747-1756. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.05.045>
- [12] Murphy, G., Reeves, B., Rogers, C., Rizvi, S., Culliford, L. and Angelini, G. (2007) Increased Mortality, Postoperative Morbidity, and Cost after Red Blood Cell Transfusion in Patients Having Cardiac Surgery. *Circulation*, **116**, 2544-2552. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.107.698977>
- [13] Spahn, D. and Casutt, M. (2000) Eliminating Blood Transfusions: New Aspects and Perspectives. *Anesthesiology*, **93**, 242-255. <https://doi.org/10.1097/00000542-200007000-00035>
- [14] LaPar, D., Crosby, I., Ailawadi, G., Ad, N., Choi, E., Spiess, B., *et al.* (2013) Blood Product Conservation Is Associated with Improved Outcomes and Reduced Costs after Cardiac Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **145**, 796-803. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2012.12.041>
- [15] LaPar, D., Hawkins, R., McMurry, T., Isbell, J., Rich, J., Speir, A., *et al.* (2018) Preoperative Anemia versus Blood Transfusion: Which Is the Culprit for Worse Outcomes in Cardiac Surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **156**, 66-74.e62. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2018.03.109>
- [16] von Heymann, C., Kaufner, L., Sander, M., Spies, C., Schmidt, K., Gombotz, H., *et al.* (2016) Does the Severity of Preoperative Anemia or Blood Transfusion Have a Stronger Impact on Long-Term Survival after Cardiac Surgery? *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **152**, 1412-1420. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.06.010>
- [17] Hung, M., Ortmann, E., Besser, M., Martin-Cabrera, P., Richards, T., Ghosh, M., *et al.* (2015) A Prospective Observational Cohort Study to Identify the Causes of Anaemia and Association with Outcome in Cardiac Surgical Patients. *Heart (British Cardiac Society)*, **101**, 107-112. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305856>
- [18] Muñoz, M., Acheson, A., Auerbach, M., Besser, M., Habler, O., Kehlet, H., *et al.* (2017) International Consensus Statement on the Peri-Operative Management of Anaemia and Iron Deficiency. *Anaesthesia*, **72**, 233-247. <https://doi.org/10.1111/anae.13773>
- [19] Garrido-Martín, P., Nassar-Mansur, M., de la Llana-Ducros, R., Virgos-Aller, T., Rodríguez Fortunez, P., Ávalos-Pinto, R., *et al.* (2012) THE effect of Intravenous and Oral Iron Administration on Perioperative Anaemia and Transfusion Requirements in Patients Undergoing Elective Cardiac Surgery: A Randomized Clinical Trial. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **15**, 1013-1018. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivs344>
- [20] Anker, S., Comin Colet, J., Filippatos, G., Willenheimer, R., Dickstein, K., Drexler, H., *et al.* (2009) Ferric Carboxymaltose in Patients with Heart Failure and Iron Deficiency. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 2436-2448. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0908355>
- [21] Kozek-Langenecker, S., Afshari, A., Albaladejo, P., Santullano, C., De Robertis, E., Filipescu, D., *et al.* (2013) Management of Severe Perioperative Bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology. *European Journal of Anaesthesiology*, **30**, 270-382. <https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32835f4d5b>
- [22] Kozek-Langenecker, S.A., Ahmed, A.B., Afshari, A., Albaladejo, P., Aldecoa, C., Barauskas, G., *et al.* (2017) Management of Severe Perioperative Bleeding: Guidelines from the European Society of Anaesthesiology: First Update 2016. *European Journal of Anaesthesiology*, **34**, 332-395. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000630>
- [23] (2015) Practice Guidelines for Perioperative Blood Management: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Blood Management. *Anesthesiology*, **122**, 241-275. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000463>
- [24] Boer, C., Meesters, M., Milojevic, M., Benedetto, U., Bolliger, D., von Heymann, C., *et al.* (2018) 2017 EACTS/EACTA Guidelines on Patient Blood Management for Adult Cardiac Surgery. *Journal of Cardiothoracic and Vascular*

- Anesthesia*, **32**, 88-120. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2017.06.026>
- [25] Dietrich, W., Thuermel, K., Heyde, S., Busley, R. and Berger, K. (2005) Autologous Blood Donation in Cardiac Surgery: Reduction of Allogeneic Blood Transfusion and Cost-Effectiveness. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **19**, 589-596. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2005.04.017>
- [26] Liu, T., Zhong, S., Liu, L., Liu, S., Li, X., Zhou, T., *et al.* (2015) Vitamin D Deficiency and the Risk of Anemia: A Meta-Analysis of Observational Studies. *Renal Failure*, **37**, 929-934. <https://doi.org/10.3109/0886022X.2015.1052979>
- [27] Carson, J., Guyatt, G., Heddle, N., Grossman, B., Cohn, C., Fung, M., *et al.* (2016) Clinical Practice Guidelines from the AABB: Red Blood Cell Transfusion Thresholds and Storage. *JAMA*, **316**, 2025-2035. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.9185>
- [28] Hall, R. and Mazer, C. (2011) Antiplatelet Drugs: A Review of Their Pharmacology and Management in the Perioperative Period. *Anesthesia and Analgesia*, **112**, 292-318. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e318203f38d>
- [29] Hansson, E.C., Shams Hakimi, C., Åström-Olsson, K., Hesse, C., Wallén, H., Dellborg, M., *et al.* (2014) Effects of *ex Vivo* Platelet Supplementation on Platelet Aggregability in Blood Samples from Patients Treated with Acetylsalicylic Acid, Clopidogrel, or Ticagrelor. *British Journal of Anaesthesia*, **112**, 570-575. <https://doi.org/10.1093/bja/aet339>
- [30] Martin, A., Berndt, C., Calmette, L., Philip, I., Decouture, B., Gaussem, P., *et al.* (2016) The Effectiveness of Platelet Supplementation for the Reversal of Ticagrelor-Induced Inhibition of Platelet Aggregation: An *In-Vitro* Study. *European Journal of Anaesthesiology*, **33**, 361-367. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000348>
- [31] Mangano, D. (2002) Aspirin and Mortality from Coronary Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*, **347**, 1309-1317. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa020798>
- [32] Jones, H., Muhlestein, J., Jones, K., Bair, T., Lavasani, F., Sohrevardi, M., *et al.* (2002) Preoperative Use of Enoxaparin Compared with Unfractionated Heparin Increases the Incidence of Re-Exploration for Postoperative Bleeding after Open-Heart Surgery in Patients Who Present with an Acute Coronary Syndrome: Clinical Investigation and Reports. *Circulation*, **106**, I19-I22.
- [33] Kincaid, E., Monroe, M., Saliba, D., Kon, N., Byerly, W. and Reichert, M. (2003) Effects of Preoperative Enoxaparin versus Unfractionated Heparin on Bleeding Indices in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *The Annals of Thoracic Surgery*, **76**, 124-128. [https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(03\)00190-5](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(03)00190-5)
- [34] Landenhed, M., Johansson, M., Erlinge, D., Olsson, M.L. and Bjursten, H. (2010) Fondaparinux or Enoxaparin: A Comparative Study of Postoperative Bleeding in Coronary Artery Bypass Grafting Surgery. *Scandinavian Cardiovascular Journal: SCJ*, **44**, 100-106. <https://doi.org/10.3109/14017430903388334>
- [35] Ferraris, V.A., Brown, J.R., Despotis, G.J., Hammon, J.W., Reece, T.B., Saha, S.P., *et al.* (2011) 2011 Update to the Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Blood Conservation Clinical Practice Guidelines. *The Annals of Thoracic Surgery*, **91**, 944-982. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2010.11.078>
- [36] Wang, G., Xie, G., Jiang, T., Wang, Y., Wang, W., Ji, H., *et al.* (2012) Tranexamic Acid Reduces Blood Loss after Off-Pump Coronary Surgery: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Anesthesia & Analgesia*, **115**, 239-243. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e3182264a11>
- [37] Shi, J., Wang, G., Lv, H., Yuan, S., Wang, Y., Ji, H., *et al.* (2013) Tranexamic Acid in On-Pump Coronary Artery Bypass Grafting without Clopidogrel and Aspirin Cessation: Randomized Trial and 1-Year Follow-Up. *The Annals of Thoracic Surgery*, **95**, 795-802. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2012.07.015>
- [38] Ahn, K., Yamanaka, K., Iwakura, A., Hirose, K., Nakatsuka, D., Kusuhara, T., *et al.* (2015) Usefulness of Intraoperative Continuous Infusion of Tranexamic Acid during Emergency Surgery for Type A Acute Aortic Dissection. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery: Official Journal of the Association of Thoracic and Cardiovascular Surgeons of Asia*, **21**, 66-71. <https://doi.org/10.5761/atcs.0a.13-00339>
- [39] Alaifan, T., Alenazy, A., Xiang, W.D., Fernando, S., Spence, J., Belley-Cote, E., *et al.* (2019) Tranexamic Acid in Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis (Protocol). *BMJ Open*, **9**, e028585. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-028585>
- [40] Martin, K., Breuer, T., Gertler, R., Hapfelmeier, A., Schreiber, C., Lange, R., *et al.* (2011) Tranexamic Acid versus ϵ -Aminocaproic Acid: Efficacy and Safety in Paediatric Cardiac Surgery. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, **39**, 892-897. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2010.09.041>
- [41] Blaine, K., Press, C., Lau, K., Sliwa, J., Rao, V. and Hill, C. (2016) Comparative Effectiveness of Epsilon-Aminocaproic Acid and Tranexamic Acid on Postoperative Bleeding Following Cardiac Surgery during a National Medication Shortage. *Journal of Clinical Anesthesia*, **35**, 516-523. <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2016.08.037>
- [42] Hayden, S., Albert, T., Watkins, T. and Swenson, E. (2012) Anemia in Critical Illness: Insights into Etiology, Consequences, and Management. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, **185**, 1049-1057. <https://doi.org/10.1164/rccm.201110-1915CI>

- [43] Chant, C., Wilson, G. and Friedrich, J. (2006) Anemia, Transfusion, and Phlebotomy Practices in Critically Ill Patients with Prolonged ICU Length of Stay: A Cohort Study. *Critical Care (London, England)*, **10**, R140.
- [44] Vincent, J., Baron, J., Reinhart, K., Gattinoni, L., Thijs, L., Webb, A., *et al.* (2002) Anemia and Blood Transfusion in Critically Ill Patients. *JAMA*, **288**, 1499-1507. <https://doi.org/10.1001/jama.288.12.1499>
- [45] Laso-Morales, M., Vives, R., Gómez-Ramírez, S., Pallisera-Lloveras, A. and Pontes, C. (2018) Intravenous Iron Administration for Post-Operative Anaemia Management after Colorectal Cancer Surgery in Clinical Practice: A Single-Centre, Retrospective Study. *Blood Transfusion*, **16**, 338-342.
- [46] Cheng, D., Bainbridge, D., Martin, J. and Novick, R. (2005) Does Off-Pump Coronary Artery Bypass Reduce Mortality, Morbidity, and Resource Utilization When Compared with Conventional Coronary Artery Bypass? A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Anesthesiology*, **102**, 188-203. <https://doi.org/10.1097/00005542-200501000-00028>
- [47] Shroyer, A., Grover, F., Hattler, B., Collins, J., McDonald, G., Kozora, E., *et al.* (2009) On-Pump versus Off-Pump Coronary-Artery Bypass Surgery. *The New England Journal of Medicine*, **361**, 1827-1837. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0902905>
- [48] Diegeler, A., Börgermann, J., Kappert, U., Breuer, M., Böning, A., Ursulescu, A., *et al.* (2013) Off-Pump versus On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting in Elderly Patients. *The New England Journal of Medicine*, **368**, 1189-1198. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1211666>
- [49] Lamy, A., Devereaux, P., Prabhakaran, D., Taggart, D., Hu, S., Paolasso, E., *et al.* (2012) Off-Pump or On-Pump Coronary-Artery Bypass Grafting at 30 Days. *The New England Journal of Medicine*, **366**, 1489-1497. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1200388>
- [50] Deppe, A., Arbash, W., Kuhn, E., Slottosch, I., Scherner, M., Liakopoulos, O., *et al.* (2016) Current Evidence of Coronary Artery Bypass Grafting Off-Pump versus On-Pump: A Systematic Review with Meta-Analysis of over 16,900 Patients Investigated in Randomized Controlled Trials. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, **49**, 1031-1041. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv268>
- [51] Baikoussis, N., Papakonstantinou, N. and Apostolakis, E. (2014) The “Benefits” of the Mini-Extracorporeal Circulation in the Minimal Invasive Cardiac Surgery Era. *Journal of Cardiology*, **63**, 391-396. <https://doi.org/10.1016/j.jicc.2013.12.014>
- [52] Abdel Aal, M., ElNahal, N., Bakir, B. and Fouda, M. (2011) Mini-Cardiopulmonary Bypass Impact on Blood Conservation Strategy in Coronary Artery Bypass Grafting. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **12**, 600-604. <https://doi.org/10.1510/icvts.2010.243055>
- [53] Castiglioni, A., Verzini, A., Pappalardo, F., Colangelo, N., Torracca, L., Zangrillo, A., *et al.* (2007) Minimally Invasive Closed Circuit versus Standard Extracorporeal Circulation for Aortic Valve Replacement. *The Annals of Thoracic Surgery*, **83**, 586-591. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2006.09.039>
- [54] Baumbach, H., Rustenbach, C., Ahad, S., Nagib, R., Albert, M., Ratge, D., *et al.* (2016) Minimally Invasive Extracorporeal Bypass in Minimally Invasive Heart Valve Operations: A Prospective Randomized Trial. *The Annals of Thoracic Surgery*, **102**, 93-100. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2016.01.043>
- [55] Harling, L., Warren, O., Martin, A., Kemp, P., Evans, P., Darzi, A., *et al.* (2011) Do Miniaturized Extracorporeal Circuits Confer Significant Clinical Benefit without Compromising Safety? A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *ASAIO Journal (American Society for Artificial Internal Organs: 1992)*, **57**, 141-151. <https://doi.org/10.1097/MAT.0b013e318209d63b>
- [56] Anastasiadis, K., Murkin, J., Antonitsis, P., Bauer, A., Ranucci, M., Gygax, E., *et al.* (2016) Use of Minimal Invasive Extracorporeal Circulation in Cardiac Surgery: Principles, Definitions and Potential Benefits. A Position Paper from the Minimal Invasive Extra-Corporeal Technologies International Society (MiECTiS). *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **22**, 647-662. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv380>
- [57] Johnston, D.R. and Roselli, E.E. (2015) Minimally Invasive Aortic Valve Surgery: Cleveland Clinic Experience. *Annals of Cardiothoracic Surgery*, **4**, 140-147.
- [58] Dyke, C., Aronson, S., Dietrich, W., Hofmann, A., Karkouti, K., Levi, M., *et al.* (2014) Universal Definition of Perioperative Bleeding in Adult Cardiac Surgery. *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **147**, 1458-1463.e1451. <https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2013.10.070>
- [59] Avgerinos, D., DeBois, W. and Salemi, A. (2014) Blood Conservation Strategies in Cardiac Surgery: More Is Better. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, **46**, 865-870. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezt661>
- [60] Vandewiele, K., Bové, T., De Somer, F., Dujardin, D., Vanackere, M., De Smet, D., *et al.* (2013) The Effect of Retrograde Autologous Priming Volume on Haemodilution and Transfusion Requirements during Cardiac Surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **16**, 778-783. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivt085>
- [61] Goldberg, J., Paugh, T., Dickinson, T., Fuller, J., Paone, G., Theurer, P., *et al.* (2015) Greater Volume of Acute Nor-

- movolemic Hemodilution May Aid in Reducing Blood Transfusions after Cardiac Surgery. *The Annals of Thoracic Surgery*, **100**, 1581-1587. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.04.135>
- [62] Ferraris, V.A., Ferraris, S.P., Saha, S.P., Hessel, E.A., Haan, C.K., Royston, B.D., *et al.* (2007) Perioperative Blood Transfusion and Blood Conservation in Cardiac Surgery: The Society of Thoracic Surgeons and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists Clinical Practice Guideline. *The Annals of Thoracic Surgery*, **83**, S27-S86. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2007.02.099>
- [63] Lewis, C., Hiratzka, L., Woods, S., Hendy, M. and Engel, A. (2005) Autologous Blood Transfusion in Elective Cardiac Valve Operations. *Journal of Cardiac Surgery*, **20**, 513-518. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8191.2005.00137.x>
- [64] Martin, K., Keller, E., Gertler, R., Tassani, P. and Wiesner, G. (2010) Efficiency and Safety of Preoperative Autologous Blood Donation in Cardiac Surgery: A Matched-Pair Analysis in 432 Patients. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery: Official Journal of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery*, **37**, 1396-1401. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2009.11.053>
- [65] Lim, M., Je, H., Ju, M., Lee, J., Oh, H. and Kim, Y. (2019) Effects of Preoperative Autologous Blood Donation in Patients Undergoing Minimally Invasive Cardiac Surgery. *The Korean Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*, **52**, 385-391. <https://doi.org/10.5090/kjtcs.2019.52.6.385>
- [66] Sun, P., Ji, B., Sun, Y., Zhu, X., Liu, J., Long, C., *et al.* (2013) Effects of Retrograde Autologous Priming on Blood Transfusion and Clinical Outcomes in Adults: A Meta-Analysis. *Perfusion*, **28**, 238-243. <https://doi.org/10.1177/0267659112474861>
- [67] Cheng, M., Li, J., Wu, T. and Tian, W. (2015) Short-Term Effects and Safety Analysis of Retrograde Autologous Blood Priming for Cardiopulmonary Bypass in Patients with Cardiac Valve Replacement Surgery. *Cell Biochemistry and Biophysics*, **73**, 441-446. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0661-1>
- [68] Kaufman, R., Djulbegovic, B., Gernsheimer, T., Kleinman, S., Tinmouth, A., Capocelli, K., *et al.* (2015) Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline from the AABB. *Annals of Internal Medicine*, **162**, 205-213. <https://doi.org/10.7326/M14-1589>
- [69] Engels, G., van Klarenbosch, J., Gu, Y., van Oeveren, W. and de Vries, A. (2016) Intraoperative Cell Salvage during Cardiac Surgery Is Associated with Reduced Postoperative Lung Injury. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **22**, 298-304. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivv355>
- [70] Al-Khabori, M., Al-Riyami, A., Baskaran, B., Siddiqi, M. and Al-Sabti, H. (2015) Discriminatory Power of the Intraoperative Cell Salvage Use in the Prediction of Platelet and Plasma Transfusion in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*, **53**, 208-212. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2015.03.019>
- [71] Adam, E., Funke, M., Zacharowski, K., Meybohm, P., Keller, H. and Weber, C. (2020) Impact of Intraoperative Cell Salvage on Blood Coagulation Factor Concentrations in Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Anesthesia and Analgesia*, **130**, 1389-1395. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000004693>
- [72] Ranucci, M., Baryshnikova, E., Pistuddi, V., Menicanti, L. and Frigiola, A. (2017) The Effectiveness of 10 Years of Interventions to Control Postoperative Bleeding in Adult Cardiac Surgery. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery*, **24**, 196-202. <https://doi.org/10.1093/icvts/ivw339>
- [73] Weber, C., Görlinger, K., Meininger, D., Herrmann, E., Bingold, T., Moritz, A., *et al.* (2012) Point-of-Care Testing: A Prospective, Randomized Clinical Trial of Efficacy in Coagulopathic Cardiac Surgery Patients. *Anesthesiology*, **117**, 531-547. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318264c644>
- [74] Dwyre, D., Fernando, L. and Holland, P. (2011) Hepatitis B, Hepatitis C and HIV Transfusion-Transmitted Infections in the 21st Century. *Vox Sanguinis*, **100**, 92-98. <https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2010.01426.x>
- [75] Annich, G. (2015) Extracorporeal Life Support: The Precarious Balance of Hemostasis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*, **13**, S336-S342. <https://doi.org/10.1111/jth.12963>
- [76] Lacroix, J., Hébert, P., Fergusson, D., Tinmouth, A., Cook, D., Marshall, J., *et al.* (2015) Age of Transfused Blood in Critically Ill Adults. *The New England Journal of Medicine*, **372**, 1410-1418. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1500704>
- [77] Lee, B., Song, J., Kwak, Y., Yoo, K. and Shim, J. (2014) The Influence of Hypothermia on Transfusion Requirement in Patients Who Received Clopidogrel in Proximity to Off-Pump Coronary Bypass Surgery. *Yonsei Medical Journal*, **55**, 224-231. <https://doi.org/10.3349/ymj.2014.55.1.224>
- [78] Ranucci, M., Baryshnikova, E., Simeone, F., Ranucci, M. and Scolletta, S. (2015) Moderate-Degree Acidosis Is an Independent Determinant of Postoperative Bleeding in Cardiac Surgery. *Minerva Anestesiologica*, **81**, 885-893.
- [79] Henry, D., Carless, P., Moxey, A., O'Connell, D., Forgie, M., Wells, P., *et al.* (2002) Pre-Operative Autologous Donation for Minimising Perioperative Allogeneic Blood Transfusion. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, No. 2, CD003602. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003602>
- [80] Jamnicki, M., Kocian, R., van der Linden, P., Zaugg, M. and Spahn, D. (2003) Acute Normovolemic Hemodilution:

-
- Physiology, Limitations, and Clinical Use. *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*, **17**, 747-754. <https://doi.org/10.1053/j.jvca.2003.09.018>
- [81] Casati, V., Speziali, G., D'Alessandro, C., Cianchi, C., Antonietta Grasso, M., Spagnolo, S., *et al.* (2002) Intraoperative Low-Volume Acute Normovolemic Hemodilution in Adult Open-Heart Surgery. *Anesthesiology*, **97**, 367-373. <https://doi.org/10.1097/0000542-200208000-00013>
- [82] Virmani, S., Tempe, D.K., Pandey, B.C., Cheema, A.S., Datt, V., Garg, M., *et al.* (2010) Acute Normovolemic Hemodilution Is Not Beneficial in Patients Undergoing Primary Elective Valve Surgery. *Annals of Cardiac Anaesthesia*, **13**, 34-38. <https://doi.org/10.4103/0971-9784.58832>
- [83] Zhou, X., Zhang, C., Wang, Y., Yu, L. and Yan, M. (2015) Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. *Anesthesia and Analgesia*, **121**, 1443-1455. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001010>
- [84] Grant, M., Resar, L., Frank, S. (2015) The Efficacy and Utility of Acute Normovolemic Hemodilution. *Anesthesia and Analgesia*, **121**, 1412-1414. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000935>
- [85] Mahoori, A., Heshmati, F., Noroozina, H., Mehdizadeh, H., Salehi, S. and Rohani, M. (2009) Intraoperative Minimal Acute Normovolemic Hemodilution in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Surgery. *Middle East Journal of Anaesthesiology*, **20**, 423-429.