

急性创伤性凝血病的诊疗进展

胡柏生 王毅鑫 鲁宇飞 黄静聪 苏文利

摘要 在全球,创伤是导致死亡的主要原因,每年约6000万人死于创伤,其中20%死于无法控制的出血。创伤患者入院后约1/4发展为创伤性凝血病,其病死率增高3~4倍。因此预防和纠正凝血病,是创伤失血性休克管理的核心。损伤控制性复苏(DCR),包括允许低血压的技术策略、止血复苏和损伤控制外科技术已被广泛采用成为失血性休克患者复苏的首选方法。本文着眼于急性创伤性凝血病的发病机制、诊断的重要性,结合欧洲指南论述其目前的治疗策略。

关键词 创伤 创伤性凝血病 血栓弹力图 损伤控制性复苏

中图分类号 R594.1 **文献标识码** A **DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2016.10.044

近10年来,创伤性凝血病的发病机制、诊断手段及治疗策略都发生了翻天覆地的变化。急性创伤性凝血病(acute traumatic coagulopathy, ATC)是指出现在严重创伤早期以凝血障碍为临床表现的病症,是多种因素相互作用的结果。目前在全球创伤是导致死亡的主要原因,当创伤患者合并凝血病时病死率增加3~4倍^[1]。

一、发病机制

ATC的发病机制十分复杂,因其主要与凝血系统相关,又受到其他系统的影响,因此目前无法明确其发病机制。机体的凝血系统和纤溶系统平时处于一个动态平衡中,当机体遭受创伤时,也就是凝血功能紊乱早期,主要是受组织损伤及活动性出血和休克的影响,机体的凝血、抗凝血、纤溶、抗纤溶、血小板、血管及其内皮细胞功能之间就失去了平衡,导致凝血功能紊乱、止血障碍。当患者就诊治疗时,由于血液稀释、炎性因子及内环境紊乱加重凝血功能障碍,进一步导致凝血病的发生。因此早期的专家认为大量的液体复苏是造成凝血病的主要原因^[2]。但近几年来文献报道显示,在患者就诊之前,也就是在进行补液治疗前就开始出现凝血病,这与传统观念大为不同^[3,4]。

目前认为蛋白C途径是创伤性凝血病最主要的发病机制,主要表现为其介导的抗凝作用与纤溶亢进^[5-7]。蛋白C是依赖维生素K的止血蛋白质,其通过凝血酶依赖性反应激活产生生理抗凝作用。研

究表明在创伤性休克患者早期出现蛋白C活化,活化蛋白C(activated protein C, aPC)促进创伤休克的急性凝血病(acute coagulopathy of trauma-shock, ACoTS)的发生^[8]。Jansen等^[9]对71例创伤患者做了一项关于组织灌注不足与凝血因子(II、V、VII、VIII、IX、X和XI)活性的前瞻性研究,结果发现,灌注不足的程度与凝血因子(II、VII、IX、X和XI)活性显著相关,V因子活性明显降低,认为可能与aPC对凝血因子的裂解有关。当机体灌注不足时,过多aPC消耗纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)使组织型纤溶酶原激活物(tissue-type plasminogen activator, tPA)和D-二聚体增加,促使机体纤溶亢进^[10]。Chesbro等^[11]通过动物实验证明选择性抑制aPC抗凝作用能有效地防止ATC的发生,这一点从临床上也得到了验证。

二、急性创伤性凝血病的诊断

对创伤性凝血病应尽早诊断、尽早治疗,但目前仍无统一的诊断标准。美国病理学家学会于1994年发表的指南推荐活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT) > 60s、凝血酶原时间(prothrombin time, PT) > 18s及凝血酶时间(thrombin time, TT) > 15s即可诊断为创伤性凝血病。欧洲创伤出血高级处理特别工作组(task force for advanced bleeding care in trauma)也对2010年发布的“严重创伤出血及凝血病管理指南”进行了更新,推荐常规动态监测创伤性凝血病相关的指标APTT、PT、TT、TNR等,有条件同时应用血栓弹力图测定(thromboelastometry, TEG)辅助诊断凝血病并指导治疗。多项研究表明,与常规实验室检查相比较,TEG能更早地检测到凝血指标的变化^[12,13]。Park等一项

基金项目:上海市卫生计生系统重点专科建设项目(ZK2012A35)
作者单位:200062 上海中医药大学附属普陀医院急诊外科
通讯作者:苏文利,主任医师,电子信箱:m15216678395@163.com

回顾性研究表明,即使常规检测凝血功能正常,采用 TEG 也可以检测出早期创伤患者的低凝状态^[12]。一项临床研究表明,使用 TEG 可提前 30 ~ 60min 出结果,同时可监测服用抗凝剂(如华法林)时的凝血异常,且可以用于指导输血治疗^[13]。TEG 能从一份血样中监测从凝血开始,至血凝块形成及纤维蛋白溶解的全过程;对凝血因子、纤维蛋白原、血小板聚集功能以及纤维蛋白溶解等方面进行凝血全貌的检测和评估,且结果不受肝素类物质的影响。另外还有采用 ISTH DIC 积分系统进行创伤性凝血病的诊断,其准确率为 56%,容易将 DIC 患者误诊为 ATC^[2]。

从标准的实验室分析到出结果需要 30min,可能无法准确地反映患者的凝血状态的演变。TEG 不仅可以快速、全面的反应创伤患者的凝血状态,而且可以实现床边即时检测,可以动态的、更为及时的监测患者的凝血功能,所以 TEG 逐渐成为诊断创伤性凝血病和实时监测持续性复苏的重要工具。因此笔者建议如果医院条件允许,创伤患者都应进行 TEG 或旋转血栓弹力图测定(rotation thromboelastometry, RoTEG)监测。

三、急性创伤性凝血病的治疗

近 10 年来,国外研究者从军事创伤中(主要是伊拉克战争、阿富汗战争)获得丰富的临床经验,使得创伤性凝血病的输血及复苏策略发生重大的改变。

1. 损伤控制性复苏:DCR 的理念来源于损伤控制性外科(damage control surgery, DCS),DCS 是指有效地避免创伤患者发生低体温、酸中毒和凝血功能障碍等危及生命的生理功能紊乱的外科原则,其核心思想是提高患者的生存率。美国国防部对阿富汗战争中危重患者的护理及复苏进行了一项回顾性研究,研究期间内有 1198 件关于转运伤员的事件,研究人员得出的结论为危重患者需要长途运输时,实施 DCR 策略及紧急护理措施能够有效地提高患者生存率^[14]。DCR 策略的目的就是控制严重创伤和出血,减少病死率,包括损伤控制性手术,允许降压、止血复苏、识别和预防低体温、纠正酸中毒及纠正凝血病等^[15,16]。国内一项回顾性研究,采用 DCR 策略治疗 28 例危重型多发伤患者,将患者复苏血压保持在 80 ~ 90mmHg,使用小容量复苏,成功率为 82.2%^[17]。Yumoto 等^[18]采用止血控制复苏方法成功救治创伤性休克患者。Matsumura 等^[19]用 DCS 方法成功治疗非创伤性脾破裂(ASR)。

2. 合理地输注血液及血制品:在大量输血协议

(MTPS)已发展到实施 DCR 策略背景下,美国外科医师学会(American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program, ACS-TQIP)做了一项调查,结果显示大多数参与者支持将高血浆-红细胞和高血小板-红细胞输血比率的 DCR 策略融入 MTPS 中^[20]。一项包含 246 例来自伊拉克陆军医院患者的回顾性研究,对接受大量输血治疗的患者按照输血治疗方案进行分层,接受高 FFP:RBC 比值(中位数为 1:1.4)输血的患者生存率为 81% 采用中等比值(中位数为 1:2.5)的患者的生存率为 66%,而接受低比值(中位数为 1:8)治疗的患者的生存率为 35%。虽然血浆、血小板及 RBC 补充治疗一般不应该基于任何固定公式,但许多观察性研究的结果提示重度创伤、大量血液补充及凝血异常患者在以接近 1:1:1 的比例输注 FFP(单位)、血小板(单位)和 RBC(单位)的情况下(即损伤控制方法)生存率获得了提高。支持 1:1:1 (FFP:血小板:RBC)方法的生理学基础来源于创伤性急性凝血异常的存在及常规血液制品的稀释性质。一项试验将 680 例重度创伤所致严重出血患者随机分配至接受每给予 1U 的血浆和血小板时给予 1U 或 2U RBC(即,FFP:血小板:RBC 为 1:1:1 或 1:1:2)发现,比例为 1:1:1 时结局较好^[21]。

最近有专家提出根据 TEG 参数指导输血,包括凝血时间、血块的形成时间、振幅和血块溶解指数。丹佛健康医疗中心根据 TEG 提供正常范围和输血的临界值,发现在损伤后 6h 内 TEG 的 G 值和凝血酶生成参数明显与生存相关。Plotkin 等回顾性研究发现,最大振幅(MA)与 24h 输血相关性更为强烈。另一项回顾性研究发现,在需要大量输血的 832 例患者,依据 TEG 参数指导输血的患者获得更多的血浆和血小板,并有多 30 天的生存率(32% vs 20%)。因此,TEG 床边即时检验可以快速提供多方面信息,可以在治疗急性损伤患者中改善输血标准。

3. 药物止血剂:除了输血补充凝血因子外,在严重凝血障碍创伤患者的治疗中可用多种药物止血剂,包括人重组活化因子(rVIIa)、凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)、抗纤溶药物(氨甲环酸、氨基己酸、抑肽酶)和去氨加压素。(1)人重组活化因子:rVIIa 最初开发和批准用于治疗血友病和先天因素不足的患者。识别损伤后暴露的组织因子结合 VIIa 为创伤后导致发血栓形成的生理基础,这使 rVIIa 用于 ATC 的治疗中获益。使用时,创伤患者的低温、酸中毒、血小板减少症和低纤维蛋白原血症

必须纠正。虽然 rVIIa 是 ATC 的辅助治疗,但应保留的抢救治疗。(2)凝血酶原复合物:PCC 中富含多种维生素 K 依赖的凝血因子(II、VII、IX、X 等),当严重创伤需要 MT 时,同时补充 PCC 有助于改善患者的凝血功能,联合应用 PCC 和浓缩纤维蛋白原效果更佳。创伤前服用维生素 K 拮抗剂如华法林的患者,PCC 可快速纠正其所致的凝血功能障碍。一些实验中心使用 PCC 纠正失创伤后凝血功能障碍和血性休克动物模型,初步研究表明是有效的,但 PCC 在创伤患者的治疗中没有全面评估。(3)抗纤溶药物:由于严重创伤后纤溶增强的存在使得抗纤溶治疗得到广泛的认可。抗纤溶治疗适合于持续失血性休克合并 D-二聚体升高和低纤维蛋白原的患者。一项临床随机对照研究将显著出血的患者分为接受氨甲环酸治疗组安慰剂组,治疗组绝对病死率降低了 1.5%。有研究报道,对 896 例患者应用氨甲环酸或不应用氨甲环酸进行创伤急救复苏,接受抗纤溶治疗的未调整的病死率显著降低(17% vs 24%)。一项前瞻性研究也发现,纤溶系统在 ATC 中起着至关重要的作用。

四、展 望

ATC 在危重多发伤患者中发生率较高,目前尚无规范化的治疗指南,其管理是复杂和困难的。早期诊断、全面监测、合理复苏来预防和纠正凝血病,有利于改善预后。但目前尚存在很多问题有待于进一步研究,如允许性低血压复苏是否适合所有的创伤患者,哪些能从中获益?新鲜血浆、浓缩红细胞、血小板的最佳比例,创伤性凝血核心体温应该维持在什么范围内能改善患者的生存率?药物止血剂在 ATC 患者中抢救时该如何使用?这些问题的解决有助于深入理解创伤性凝血病,并进行更好地预防和治疗。

参考文献

- 1 Jacob M, Kumar P. The challenge in management of hemorrhagic shock in trauma[J]. *Med J Armed Forces India*, 2014, 70(2):163 - 169
- 2 Floccard B, Rugeri L, Faure A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on - scene and hospital admission study [J]. *Injury*, 2012, 43(1):26 - 32
- 3 Abelson AL, O'Toole TE, Johnston A, et al. Hypoperfusion and acute traumatic coagulopathy in severely traumatized canine patients [J]. *J Vet Emerg Crit Care:San Antonio*, 2013, 23(4):395 - 401
- 4 Davenport R, Manson J, De'Ath H, et al. Functional definition and characterization of acute traumatic coagulopathy [J]. *Crit Care Med*, 2011, 39(12):2652 - 2658
- 5 Howard BM, Miyazawa BY, Dong W, et al. The tissue factor pathway mediates both coagulopathy after injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79(6):1009 - 1014
- 6 Sillesen M, Rasmussen LS, Jin G, et al. Assessment of coagulopathy,

- endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(1):12 - 19
- 7 Campbell JE, Meledeo MA, Cap AP. Comparative response of platelet fV and plasma fV to activated protein C and relevance to a model of acute traumatic coagulopathy [J]. *PLoS One*, 2014, 9(6):e99181
- 8 Johansson PI, Sørensen AM, Perner A, et al. Disseminated intravascular coagulation or acute coagulopathy of trauma shock early after trauma? An observational study [J]. *Crit Care*, 2011, 15(6):R272
- 9 Jansen JO, Scarpelini S, Pinto R, et al. Hypoperfusion in severely injured trauma patients is associated with reduced coagulation factor activity [J]. *J Trauma*, 2011, 71(Suppl 1):435 - 440
- 10 Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute coagulopathy of trauma: hypoperfusion induces systemic anticoagulation and hyperfibrinolysis [J]. *J Trauma*, 2008, 64(5):1211 - 1217
- 11 Chesebro BB, Rahn P, Carles M, et al. Increase in activated protein C mediates acute traumatic coagulopathy in mice [J]. *Shock*, 2009, 32(6):659 - 665
- 12 PSchöchel H, Solomon C, Traintinger S, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2011, 28(10):2033 - 2041
- 13 Haas T, Spielmann N, Mauch J, et al. Reproducibility of thrombelastometry (ROTEM®): point - of - care versus hospital laboratory performance [J]. *Scand J Clin Lab Invest*, 2012, 72(4):313 - 317
- 14 Tobin JM, Nordmann GR, Kuncir EJ, et al. Resuscitation during critical care transportation in Afghanistan [J]. *J Spec Oper Med*, 2015, 15(3):72 - 75
- 15 Duchesne JC, Kaplan LJ, Balogh ZJ, et al. Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra - abdominal hypertension [J]. *Anaesthesiol Intensive Ther*, 2015, 47(2):143 - 155
- 16 Barbosa Neto JO, de Moraes MF. Hemostatic resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: case report [J]. *Braz J Anesthesiol*, 2013, 63(1):99 - 102
- 17 Fu CG. Damage control resuscitation of severe multiple trauma in the pelvic fractures [J]. *Zhongguo Gu Shang*, 2015, 28(5):399 - 403
- 18 Yumoto T, Sato K, Ugawa T, et al. An unusual case of a patient who presented with haemorrhagic shock following massive subcutaneous haematomas of the lower back due to blunt trauma [J]. *BMJ Case Rep*, 2015, 63(1):99 - 102
- 19 Matsumura Y, Matsumoto J, Kurita T, et al. Atraumatic splenic rupture cases presenting with hemorrhagic shock and coagulopathy treated by splenic artery occlusion using a microballoon catheter before splenectomy [J]. *J Surg Case Rep*, 2015, 6(10):121
- 20 Camazine MN, Hemmila MR, Leonard JC, et al. Massive transfusion policies at trauma centers participating in the American College of Surgeons Trauma Quality Improvement Program [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 78(Suppl 1):S48 - 53
- 21 Holcomb JB, Tilley BC, Baraniuk S, et al. Transfusion of plasma, platelets, and red blood cells in a 1:1:1 vs a 1:1:2 ratio and mortality in patients with severe trauma: the PROPPR randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2015, 313(5):471 - 482

(收稿日期:2016 - 03 - 08)

(修回日期:2016 - 03 - 30)