

创伤性凝血病的诊断和监测

黄青青

作者单位: 650101 云南昆明, 昆明医科大学第二附属医院重症医学科

通信作者: 黄青青, Email: hqq56@yahoo.com.cn

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7151.2024.02.001

【摘要】 创伤性凝血病 (TIC) 是严重创伤大失血进展为早期复杂的凝血功能紊乱。目前 TIC 的诊断没有统一标准, 然而在严重 TIC 早期, 机体不能有效止血而导致弥漫性微血管出血, 不得不对患者实施生命支持治疗。与先天性单因子缺乏造成的出血紊乱不同, TIC 凝血功能紊乱是多因素导致的, 血液中所有凝血成分 (包括凝血酶原激活物以及抗凝、纤溶和抗纤溶成分等) 出现了不同程度的不足。TIC 患者入住急诊科后大失血持续, 成分输血和多器官功能不全的发生增多, 与止血完善的患者相比病死率增加 4 倍。因此在 24 h 内进行早期止血和纠正休克的低灌注至关重要, 在整个临床治疗过程中贯穿了低凝到高凝和 TIC 晚期可能发生血栓并发症危险的考量。

【关键词】 创伤性凝血病; 凝血酶原; 弥散性血管内凝血

Diagnosis and monitoring of trauma-induced coagulopathy

Huang Qingqing. Department of Critical Care Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650101, Yunnan, China

Corresponding author: Huang Qingqing, Email: hqq56@yahoo.com.cn

【Abstract】 Trauma-induced coagulopathy (TIC) is a complex hemostatic disturbance that could develop early after a major injury. There is no universally accepted definition of TIC. However, TIC primarily refers to the inability to achieve sufficient hemostasis in patients with severely injured trauma, resulting in diffuse microvascular and life support treatment must be implemented for patients. Unlike congenital bleeding disorder which is due mostly to a single factor deficiency, coagulopathy encountered in trauma and major surgery is of a multifactorial nature. All elements in coagulation, including procoagulant, anticoagulant, fibrinolytic and antifibrinolytic proteins, exhibit various degrees of deficiency. After admission to the emergency department, the patients with TIC experienced continuous major bleeding, increased incidence of component transfusion and multiple organ dysfunction, and a four fold increase in mortality compared to patients with complete hemostasis. Therefore, early hemostasis and correction of shock hypoperfusion within 24 hours are crucial, and considerations of the risk of thrombotic complications from low coagulation to high coagulation and advanced TIC are integrated throughout the entire clinical treatment process.

【Key words】 Trauma-induced coagulopathy; Prothrombin; Disseminated intravascular coagulation

创伤性凝血病 (trauma-induced coagulopathy, TIC) 是由于严重创伤造成复杂的早期止血功能紊乱。由于业内认知上的差异, 目前 TIC 诊断尚无统一标准。然而不可否认的是, 严重 TIC 患者早期机体不能有效止血, 导致弥漫性微血管出血, 不得不接受生命支持治疗。与先天性单因子缺乏导致的出血紊乱不同, TIC 凝血紊乱是多因素造成的。TIC 发生的内源性原因包括大失血导致的低容量休克和组织损伤引发的血管内皮受损, 造成血管内多糖包被脱落, 纤溶亢进, 纤维蛋白耗竭, 凝血因子含量下降, 使凝血酶扩增不足以及血小板机能受损。外源性因素如低温、酸中毒、低钾血症和血液稀释等也可加重 TIC^[1]。Maegle 等^[2] 研究显示, TIC 患者的出血倾向显著增

加, 成分输血和多器官衰竭的发生增多, 与止血患者相比病死率增高 4 倍。因此在急诊科建立 TIC 的早期处理流程对患者的预后判断和降低病死率至关重要。临床医生早期识别 TIC 并给予个体化治疗是早期创伤处理的基础。遵循个体化治疗 TIC 的原则是在临床治疗过程中贯穿从低凝到高凝和 TIC 晚期可能发生血栓并发症危险的考量。

1 TIC 的发病率与诊断

严重创伤患者 TIC 的发病率为 25% ~ 43%^[3]。目前 TIC 的诊断没有统一的标准, 但临床上严重创伤患者因不能形成血栓导致弥漫性毛细血管出血增加而危及生命却是不争的事实。

TIC 诊断一直以来仍依赖于常规凝血酶原时间

(prothrombin time, PT)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)以及创伤严重性评分^[4]。随着血栓弹力图(thrombelastogram, TEG)的临床应用, INR 与其相关性不显著, Dunbar 和 Chandler^[5]研究表明,在严重创伤患者中以 1.5 倍 INR 作为 TIC 诊断依据对比 TEG 参数的变化,结果显示 TEG 参数与 INR 没有相关性,这些患者的 TEG 参数在正常范围内,表明单项指标 INR 不能反映复杂的凝血功能改变,因此血液黏弹性实验(viscoelastic test, VET)在临床上监测 TIC 具有更多优势。

2 TIC 的病理生理学机制

严重创伤患者的临床结局依赖于出血量、休克程度、组织损伤范围、损伤类型以及患者受损时间和入院后有效止血时间。近年来随着临床研究的深入,对 TIC 病理生理学机制的认识提高,外科积极干预和重症监护病房(intensive care unit, ICU)早期及时纠正 TIC 能有效控制出血,大大降低临床不良结局的发生率。目前通过临床实践验证,得到认可的 TIC 发病机制有以下几方面。

2.1 创伤性血管内皮病

人体的血管内皮总面积约为 5 000 m²,总质量约为 1 kg^[6]。正常血管内皮细胞和血管内抗凝层(如糖包被)是维持血液正常流动和血管完整性的基本要素,具有重要的生理学功能,除了在血流与组织间隙对液体走向有屏障作用外,血管壁的完整性在凝血和炎症反应中都发挥重要作用,但临床往往忽略了血管内皮的重要性。创伤性低灌注和炎症反应可引起血管内皮受损,表现为多糖包被脱落,使血清中的一些生物标志物(如可溶性凝血调节因子、蛋白聚糖-1、硫酸乙酰肝素、硫酸软骨素和透明质酸等)增加。糖包被受损的结果是血管渗漏增加,加重已经低容量休克患者的组织低灌注^[7]。类肝素样物质释放是否导致自动肝素化从而加重出血,目前没有定论。

2.2 纤溶亢进

有研究证实, TIC 伴纤溶亢进与临床不良结局显著相关^[8]。出血性休克导致内皮细胞释放组织型纤溶酶原激活物(tissue plasminogen activator, tPA),引发早期纤溶亢进。目前认为早期纤溶亢进有两种解释,一种是在创伤早期由于凝血酶扩增,血栓形成而止血,纤溶是防止血栓过度形成阻塞血管的重要机制。在出血性休克患者体内,内皮细胞适应性释放 tPA,催化纤溶酶原产生纤溶酶,导致纤维蛋白原和纤维蛋白崩解,达到血管再通的目的^[9]。另一种解释认为,低氧血症释放高浓度的

肾上腺素和血管加压素,内皮细胞激活使凝血酶大量扩增,导致内皮细胞中的魏贝尔囊泡释放 tPA 到血液中而造成纤溶亢进^[10]。过度纤溶带来的不良临床结局是局部创伤血管血栓裂解,血管再通导致再次出血,此时如低凝状态叠加纤溶亢进的出血,会使止血治疗难度加大。有研究证实,纤溶亢进未得到及时处理的病死率可高达 60%~100%^[11]。因此创伤性大出血的救治指南首要推荐早期止血目标治疗,第一时间使用氨甲环酸抑制纤溶。

临床上有部分患者在创伤早期出现高纤溶状态,使纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)和 α_2 -抗纤溶酶增加,抑制血栓的裂解,并且出现纤溶抑制,这种现象一般发生在创伤后 2 h^[12]。有研究证实,纤溶抑制的患者病死率更高,临床上纤溶抑制可通过 TEG 参数 LY30 < 0.8% 或旋转血栓弹性检测(rotational thromboelastometry, ROTEM)参数 ML < 5% 来判断^[13]。

2.3 纤维蛋白原缺乏

凝血酶扩增是生理性止血的重要环节,通过激活的凝血酶降解纤维蛋白原,在 FXIII 因子串联下最终形成纤维蛋白血栓而达到止血目的。因此纤维蛋白原是血栓形成止血的重要底物,纤溶亢进可以直接裂解纤维蛋白原,也可以裂解纤维蛋白,前者为原发性纤溶,后者为继发性纤溶。原发性纤溶导致止血底物减少,血栓不能形成;继发性纤溶导致毛细血管形成的血栓裂解,血管再通,两者共存必然带来灾难性的出血。此外,大出血患者由于血液中的凝血因子丢失,局部血栓止血消耗,纤溶亢进裂解纤维蛋白原,容量复苏血液稀释等导致纤维蛋白原在短时间内急速减少,是加重凝血病的重要原因之一。也有研究证实,低纤维蛋白原血症会显著增加患者的病死率^[14]。

近年来有研究表明,纤维蛋白原对血小板糖蛋白 II b/III a 受体有较强的亲和力,通过受体表达激活血小板,可加速血小板聚集^[15]。因此,纤维蛋白原在早期和后期止血中均发挥了重要作用。在急诊科可以观察到严重创伤出血患者的纤维蛋白原显著减少。此外,低纤维蛋白原血症可显著增加出血量和输血量,使病死率升高^[16]。近期指南也提出了创伤出血患者的纤维蛋白原水平不能低于 1.5 g/L。

2.4 凝血酶扩增反应

在创伤期间,凝血酶扩增可以从 1 nmol/L 增加到 500 nmol/L^[17]。Cardenas 等^[18]研究证实, TEG 结果显示创伤早期凝血酶迅速扩增,目的是使创面形成足够的血栓而减少出血,仅有

17% 的患者扩增降低。另有研究显示,严重创伤患者监测到 FV、FVII、FIX 因子水平显著降低,而 TEG 没有受到影响,表明凝血酶扩增没有受到太大的影响^[19]。有 60% 的创伤患者在 24 h 内处于高凝状态^[20],然而 FX 因子和凝血酶的过度激活可能是创伤诱导弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 发生的重要机制^[21]。临床上凭经验进行盲目大量输注血浆和凝血酶原复合物,有导致 DIC 发生的风险。因此,推荐在 TEG 监测指导下的目标治疗会更客观。当然随着严重创伤患者凝血因子的丢失和消耗,血液稀释、低温、酸中毒都可以抑制凝血酶促凝反应而使凝血酶的扩增反应下降,致使血栓不能形成而加重出血。

综上所述,创伤后早期出现 TIC 的临床表现不同,凝血功能紊乱的发生机制较复杂,需要动态观察患者病情变化。有各种因素启动 TIC,但低容量休克引起 TIC 的病理生理学改变是最重要的因素,依据指南推荐的凝血监测来指导个体化的早期目标止血治疗,可以改善患者的预后。

利益冲突 作者声明不存在利益冲突

参考文献

- 1 DUQUE P, MORA L, LEVY J H, et al. Pathophysiological response to trauma-induced coagulopathy: a comprehensive review [J]. *Anesth Analg*, 2020, 130 (3): 654–664. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004478.
- 2 MAEGELE M, LEFERING R, YUCEL N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8 724 patients [J]. *Injury*, 2007, 38 (3): 298–304. DOI: 10.1016/j.injury.2006.10.003.
- 3 KHAN S, BROHI K, CHANA M, et al. Hemostatic resuscitation is neither hemostatic nor resuscitative in trauma hemorrhage [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76 (3): 561–567; discussion 567–568. DOI: 10.1097/TA.0000000000000146.
- 4 FRITH D, GOSLINGS J C, GAARDER C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8 (9): 1919–1925. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03945.x.
- 5 DUNBAR N M, CHANDLER W L. Thrombin generation in trauma patients [J]. *Transfusion*, 2009, 49 (12): 2652–2660. DOI: 10.1111/j.1537-2995.2009.02335.x.
- 6 JOHANSSON P I, STENSALLE J, OSTROWSKI S R. Erratum to: shock induced endotheliopathy (SHINE) in acute critical illness: a unifying pathophysiologic mechanism [J]. *Crit Care*, 2017, 21 (1): 187. DOI: 10.1186/s13054-017-1756-4.
- 7 MOORE E E, MOORE H B, KORNBLITH L Z, et al. Trauma-induced coagulopathy [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2021, 7 (1): 30. DOI: 10.1038/s41572-021-00264-3.
- 8 IVES C, INABA K, BRANCO B C, et al. Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215 (4): 496–502. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.06.005.
- 9 VULLIAMY P, MONTAGUE S J, GILLESPIE S, et al. Loss of GPIIb and GPIIb α contributes to trauma-induced platelet dysfunction in severely injured patients [J]. *Blood Adv*, 2020, 4 (12): 2623–2630. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001776.
- 10 CAP A, HUNT B J. The pathogenesis of traumatic coagulopathy [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70 (Suppl 1): 96–101, e32–e34. DOI: 10.1111/anae.12914.
- 11 SCHOCHL H, FRIETSCH T, PAVELKA M, et al. Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thrombelastometry [J]. *J Trauma*, 2009, 67 (1): 125–131. DOI: 10.1097/TA.0b013e31818b2483.
- 12 MOORE H B, MOORE E E, NEAL M D, et al. Fibrinolysis shutdown in trauma: historical review and clinical implications [J]. *Anesth Analg*, 2019, 129 (3): 762–773. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004234.
- 13 MOORE H B, MOORE E E, LIRAS I N, et al. Acute fibrinolysis shutdown after injury occurs frequently and increases mortality: a multicenter evaluation of 2 540 severely injured patients [J]. *J Am Coll Surg*, 2016, 222 (4): 347–355. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.01.006.
- 14 WHITE N J, CHIEN D, HESS J R. Effect of emergency department fibrinogen testing on survival of trauma patients receiving blood transfusions [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2020, 31 (6): 372–376. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000924.
- 15 SCHLIMP C J, SCHOCHL H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy [J]. *Hamostaseologie*, 2014, 34 (1): 29–39. DOI: 10.5482/HAMO-13-07-0038.
- 16 ROURKE C, CURRY N, KHAN S, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes [J]. *J Thromb Haemost*, 2012, 10 (7): 1342–1351. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2012.04752.x.
- 17 WOLBERG A S, CAMPBELL R A. Thrombin generation, fibrin clot formation and hemostasis [J]. *Transfus Apher Sci*, 2008, 38 (1): 15–23. DOI: 10.1016/j.transci.2007.12.005.
- 18 CARDENAS J C, RAHBAR E, POMMERENING M J, et al. Measuring thrombin generation as a tool for predicting hemostatic potential and transfusion requirements following trauma [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 77 (6): 839–845. DOI: 10.1097/TA.0000000000000348.
- 19 WOOLLEY T, GWYTHYER R, PARMAR K, et al. A prospective observational study of acute traumatic coagulopathy in traumatic bleeding from the battlefield [J]. *Transfusion*, 2020, 60 (Suppl 3): S52–S61. DOI: 10.1111/trf.15658.
- 20 HOLNTHONER W, BONSTINGL C, HROMADA C, et al. Endothelial cell-derived extracellular vesicles size-dependently exert procoagulant activity detected by thromboelastometry [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 3707. DOI: 10.1038/s41598-017-03159-0.
- 21 SAWAMURA A, HAYAKAWA M, GANDO S, et al. Disseminated intravascular coagulation with a fibrinolytic phenotype at an early phase of trauma predicts mortality [J]. *Thromb Res*, 2009, 124 (5): 608–613. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.06.034.

(收稿日期: 2024-03-13)

(本文编辑: 邵文)