

出凝血检查在急性创伤性凝血病诊疗中的价值

孙 融综述, 王 琴审校

【摘要】 急性创伤性凝血病(ATC)是因严重组织损伤、低灌注等因素引起急性凝血功能障碍,具有较高的死亡率。ATC 的病情呈动态演变过程,包括低凝、高凝、纤溶亢进等多个阶段,因此,及时准确地把握患者凝血状态对临床而言意义重大。文章主要就目前临床上常用的凝血相关检查项目如血小板计数、凝血指标、血栓弹力图等 ATC 诊断和病情评估中的价值进行综述。

【关键词】 急性创伤性凝血病;出凝血检查;诊断;病情评估

【中图分类号】 R552 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1672-271X(2019)02-0185-04

【DOI】 10.3969/j.issn.1672-271X.2019.02.016

The clinical values of coagulation function test in diagnosis and disease severity evaluation of acute traumatic coagulopathy

SUN Rong reviewing, WANG Qin checking

(Department of Intensive Care Unit, General Hospital of Eastern Theater Command, PLA, Nanjing 210002, Jiangsu, China)

【Abstract】 Acute traumatic coagulopathy induced by severe tissue injury and hypoperfusion has high mortality. It is a dynamic and unpredictable entity progression including hypercoagulable, hypocoagulable and hyperfibrinolytic states. Clinicians are always disturbed with how to monitor the coagulation state of patients accurately and timely. So we reviewed previous literatures to illustrate the clinical values of coagulation function tests consist of platelet count, coagulation function indexes and thromboelastometry in diagnosis and disease severity evaluation of acute traumatic coagulopathy.

【Key words】 acute traumatic coagulopathy; coagulation function test; diagnosis; disease severity evaluation

0 引 言

急性创伤性凝血病(acute traumatic coagulopathy, ATC)是指在创伤早期,由于组织损伤、低灌注等多种因素引起患者凝血、抗凝及纤溶等多个系统功能失衡,从而出现急性凝血功能障碍的疾病^[1]。有数据表明,约 20%~30% 的严重创伤患者会合并出现 ATC^[2]。ATC 是创伤患者死亡的独立危险因素,预示着患者休克、多器官功能障碍的发生率可能更高^[3]。有数据显示 ATC 患者较凝血功能正常患

者的死亡率增加了 3~4 倍^[3]。

既往的观点认为 ATC 主要是由于大量液体复苏后血液稀释所致^[2]。目前研究已证实,创伤后 30 min 内患者即可出现急性凝血功能障碍,而此时患者尚未接受或仅接受了少量液体复苏^[4]。ATC 发病机制较为复杂,目前主流观点认为组织损伤、低灌注、全身炎症反应、代谢性酸中毒、低温及血液稀释等多种因素协同作用,导致患者出现组织因子暴露,内皮细胞损伤,凝血途径被激活,凝血酶大量生成,凝血因子、纤维蛋白原和血小板被消耗,血小板功能障碍、纤溶系统失衡等一系列凝血功能紊乱的病理生理过程^[5]。值得指出的是 ATC 并不同于弥漫性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC),在 ATC 患者体内并未发现大量微血栓

作者单位:210002 南京,东部战区总医院(原解放军第八一医院)重症医学科(孔 融、王 琴)

通信作者:王 琴, E-mail: wq.026@163.com

形成^[6],但如果 ATC 患者病情持续恶化或复苏不充分,病程后期可继发 DIC^[5]。ATC 本质上是一种动态、进展性的凝血功能障碍,包括低凝、高凝、纤溶亢进等多个阶段^[7],因此,如何早期识别及诊断 ATC? 如何动态评估 ATC 患者的凝血功能,并根据患者当前的凝血状态相应地调整临床决策? 这些问题对具体临床诊治工作意义重大。本文旨在通过查阅既往发表的相关文献,就目前临床上常用的检查项目在 ATC 诊断和病情评估中的价值做一个综述,以期为后续的临床工作提供参考。

1 传统凝血相关检查项目

1.1 血小板计数 急性创伤性凝血病可导致患者血小板数量减少或功能障碍^[8],原因如下:①创伤性出血可导致体内部分血小板丢失;②组织损伤等多因素导致凝血途径被激活,部分血小板被消耗;③低温、代谢性酸中毒和血液稀释三联征对血小板的数量、功能均有不同程度的影响。Xu 等^[9]发现血小板计数低下是创伤患者合并 ATC 的独立危险因素。当血小板计数 $<100 \times 10^9/L$,提示患者病情重,病死率高^[10]。Stansbury 等^[11]发现即使仍在正常范围内,血小板计数水平偏低亦提示创伤患者的预后不佳,输注高质量的血小板可改善患者的临床转归^[12]。有研究认为这可能与血小板功能发生障碍,血小板对胶原、ADP 及花生四烯酸不敏感有关^[13-14]。

1.2 凝血功能指标 如上文所述,由多因素介导的凝血功能紊乱是诱发急性创伤性凝血病的核心机制。如何能够准确判断患者当前的凝血状态,同时给予相应的治疗措施,一直都是临床医师重点关注的问题。活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶原时间比值(prothrombin time ratio, PTr)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)和纤维蛋白原均是传统的凝血检查指标,是反映人体内、外源性凝血途径较为敏感的筛查项目,可客观地评价患者体内凝血因子的功能水平,有助于指导临床输血治疗及预后判断。传统的凝血检查在临床上运用广泛,操作技术成熟,国内绝大部分医院均可提供该项检查的准确结果。目前广泛采用的 ATC 诊断标准即是基于此项检查定义:APTT 或 PT 延长 50%; $INR \geq 1.5$; $PTr > 1.5$; 纤维蛋白原 $<1g/L$ ^[15]。Frith 等^[2]以 $PTr > 1.2$ 作为诊断标准时,发现其能更好地预测创伤患者对液体复苏的需求量和死亡率。Peltan 等^[16]开展了一项多中心

的观察性研究,结果表明当以 $INR > 1.5$ 为标准时能够有效预测创伤患者出现全因死亡、出血性休克死亡、静脉血栓形成和多器官功能障碍的风险,而以 $INR > 1.2$ 为标准时不能做出上述的风险预测。Leeper 等^[17]研究发现以 INR 作为诊断标准,可以反映病情严重程度、预测患者死亡风险,但不能用于指导治疗。

传统凝血功能的检查结果作为临床诊断依据,方法简单易行,易被临床医师接受,但其具有不可避免的局限性^[1,8]:①凝血功能检查中无血细胞的参与,不能评价患者血小板的数量和功能。②当纤维蛋白形成时,凝血功能试验即终止。凝血功能只能反映患者初级凝血情况,不能反映血栓的强度,亦不能评价纤溶活性。③凝血功能检查是在正常 pH 值、37℃ 的条件下进行的,无法兼顾低温、代谢性酸中毒对凝血结果的影响。④凝血功能检查通常需要 20~60 min,不能反映患者当前的真实情况。因此,传统的凝血检查在 ATC 临床诊疗应用中价值较为有限。

1.3 纤维蛋白原降解产物和 D-二聚体 纤溶系统失衡是急性创伤性凝血病较为特异性的表现,主要包括纤溶功能亢进和纤溶功能低下两种形式^[18]。目前有大量研究已证实,纤溶功能亢进与休克、组织低灌注关系密切^[19]。当患者处于低灌注状态时,可检测到体内组织纤溶酶原激活物(tissue type plasminogen activator, t-PA)水平明显升高,纤溶活性明显增强^[18]。此外,有研究认为伴有低体温、代谢性酸中毒或损伤严重程度评分高的患者易合并纤溶功能亢进^[20]。纤溶功能低下的发生机制至今尚不明确,有研究认为可能与组织损伤有关,其可导致患者出现纤维蛋白沉积、肺功能恶化及血管内凝血等表现^[18]。纤溶系统失衡提示患者预后不佳,纤溶亢进主要表现为难以控制的弥漫性出血,而纤溶低下主要表现为多器官功能衰竭。因此,在具体诊治过程中,需要临床医师能够较为准确地判断患者当前的纤溶状态,并及时予以相应的处理方案,在这方面传统的检查项目能够提供的信息较为有限。

传统纤溶功能检测项目以 D-二聚体、纤维蛋白原降解产物在临床上最为常用。但这两项检查检测耗时过长,且主要反映纤溶亢进的情况,并不能从整体上评价患者纤溶状态^[21]。具有特异性的检查优球蛋白溶解时间,因其操作程序复杂、耗费时间多长,并不适合于危急重症的抢救工作,难以在临床上推广^[22]。

2 血栓弹力图

血栓弹力图是通过检测凝血全过程,动态描记因纤维蛋白聚合而导致血液黏弹性变化的图形^[23-24]。血栓弹力图早期主要用于肝移植、心胸外科手术中检测患者凝血功能^[10]。考虑到其能动态地揭示了从凝血酶生成至纤维溶解整个凝血过程,快速、准确地分析凝血障碍产生的原因,有效地弥补了传统检查项目的不足,因此近年来备受临床医师推崇,被广泛运用于指导急性创伤性凝血病诊断与治疗。Johansson 等^[25]认为血栓弹力图的结果可反映患者组织损伤程度,损伤程度轻的患者血栓弹力图结果基本正常,而损伤程度越重的患者,血栓弹力图出现高凝、低凝、纤溶亢进等图像的比例就越高。

目前临床上主要有血栓弹力图仪(thromboelastography, TEG)和旋转血栓弹性检测仪(rotational thromboelastometry, ROTEG)TEG 和 ROTEG 两种设备用于指标检测,两者工作原理相似^[26]。本文主要探讨 TEG 在 ATC 中的应用价值,其相关参数包括:凝血反应时间(reaction time, R)、凝血形成时间(kinetics, K)、凝固角(α)、血栓最大振幅(maximal amplitude, MA)、纤溶指数(LY30)、血凝块溶解百分比(EPL)。TEG 参数中 R 值、K 值延长, α 值减少表示血液低凝,反之则表示血液高凝。创伤患者可因血液高凝导致静脉血栓形成,临床可根据血栓弹力图的结果及时予以对应处理^[1]。大量研究证实 ATC 患者普遍存在血凝块强度异常,而 APTT、PT 等传统检查项目缺乏敏感性^[27-28]。血凝块强度主要由 MA 表示,反映由血小板、纤维蛋白构成的血凝块最大强度和稳定性^[1,29]。MA 值低下提示患者血小板功能、纤维蛋白原存在异常。目前临床上尚无定义 ATC 的 TEG 诊断标准,TEG 一般表现为 R 值、K 值延长,MA 值低下^[1]。有较多研究证实以血栓弹力图结果为目标导向的临床诊治可有效减少创伤患者血制品的输注量、改善风险获益比^[30-31]。Afshari 等^[18]认同上述观点,但其研究发现 TEG 并不有助于改善创伤患者的死亡率。

TEG 目前被广泛用于评估创伤患者纤溶状态,可鉴别患者是否存在纤溶功能亢进或纤溶功能低下。Chapman 等^[32]提出 LY30>3% 时提示存在纤溶亢进,预示患者液体复苏需求量大,死亡率高。Kashuk 等^[33]提出 EPL>15% 提示存在纤溶亢进;且后续研究亦发现 EPL 增高预示患者死亡风险高^[34]。TEG 还可用于指导抗纤溶治疗,CRASH-2、MATTERS

等多项研究已经证实抗纤溶药物氨甲环酸能够明显改善创伤患者的生存率^[35-36]。但是,当患者检测出纤溶功能低下(LY30<0.8%),应该如何治疗,r-PA 是否有效,安全性如何?相关治疗研究仍较为少见,仍需待后续开展相关研究予以证实。此外,应引起重视的是,有研究发现 TEG 可检测出严重的纤溶亢进,但对轻、中度纤溶亢进不够敏感,这可能会遗漏部分具有出血风险的纤溶亢进患者^[37]。

血栓弹力图亦有其不可避免的局限性:①目前缺乏统一的 ATC 诊断标准和 TEG 正常值范围^[1]。②TEG 实验需要专业人员操作,需对抗凝样本、催化剂进行标准化设定;年龄、性别等因素可影响最终结果。③虽然 5~10 min 内即可获得初步凝血结果,但如要获得包括纤溶在内的全部结果,仍要等待 30~60 min,亦不能反映患者当前的真实情况^[38]。④TEG 无法评估血管壁与血流之间的相互作用,且实际操作是在体外 37℃ 的条件下进行的,无法兼顾低温对凝血结果的影响^[32]。

3 结 语

急性创伤性凝血病是因组织损伤、低灌注等多种因素引起急性凝血功能障碍,具有较高的死亡率,其病情呈动态演变过程,及时准确把握患者凝血状态对临床而言意义重大。传统凝血检查具有其不可避免的局限性,但 TEG 在评估凝血缺陷方面并不能完全替代传统凝血试验,两者可互为补充,共同指导临床诊疗。此外,临床亟待开展相关研究以确定 ATC 的 TEG 诊断标准或临界值。临床仍需进一步开展大样本随机对照研究以明确 TEG 在指导 ATC 患者输血输液、抗纤溶等治疗方面的价值。

[参考文献]

- [1] 胡贵锋,尹文. 血栓弹力图对急性创伤性凝血病的诊疗价值[J]. 中华急诊医学杂志, 2016, 25(8): 1082-1086.
- [2] Frith D, Goslings JC, Gaarder C, et al. Definition and drivers of acute traumatic coagulopathy: clinical and experimental investigations[J]. J Thromb Haemost, 2010, 8(9): 1919-1925.
- [3] Cap A, Hunt B. Acute traumatic coagulopathy [J]. Curr Opin Crit Care, 2014, 20(6): 638-645.
- [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] Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy [J]. Anaesthesia, 2015, 70(Suppl 1): 96-101.
- [6] Rizoli S, Nascimento BJR, Key N, et al. Disseminated intravascular coagulopathy in the first 24 hours after trauma: the association between ISTH score and anatomicopathologic evidence [J]. J

- Trauma, 2011, 71(5 Suppl 1): S441-S447.
- [7] Johansson PI, Sorensen 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.
- [8] Palmer L, Martin L. Traumatic coagulopathy -- part 1: Pathophysiology and diagnosis [J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2014, 24(1): 63-74.
- [9] Xu SX, Wang L, Zhou GJ, *et al.* Risk factors and clinical significance of trauma-induced coagulopathy in ICU patients with severe trauma [J]. *Eur J Emerg Med*, 2013, 20(4): 286-290.
- [10] 沈哲源, 田书委, 孔 宇, 等. 创伤性凝血病发病机制及诊治研究进展 [J]. *中华创伤杂志*, 2018, 34(4): 377-384.
- [11] Stansbury LG, Hess AS, Thompson K, *et al.* The clinical significance of platelet counts in the first 24 hours after severe injury [J]. *Transfusion*, 2013, 53(4): 783-789.
- [12] Inaba K, Branco BC, Rhee P, *et al.* Impact of the duration of platelet storage in critically ill trauma patients [J]. *J Trauma*, 2011, 71(6): 1766-1774.
- [13] Castellino FJ, Chapman MP, Donahue DL, *et al.* Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(5): 1169-1176.
- [14] Kutcher ME, Redick BJ, McCreery RC, *et al.* Characterization of platelet dysfunction after trauma [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(1): 13-19.
- [15] Maegele M, Paffrath T, Bouillon B. Acute traumatic coagulopathy in severe injury: incidence, risk stratification, and treatment options [J]. *Dtsch Arztebl Int*, 2011, 108(49): 827-835.
- [16] Peltan ID, Vande VLK, Maier RV, *et al.* An International Normalized Ratio-Based Definition of Acute Traumatic Coagulopathy Is Associated With Mortality, Venous Thromboembolism, and Multiple Organ Failure After Injury [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(7): 1429-1438.
- [17] Leeper CM, Kutcher M, Nasr I, *et al.* Acute traumatic coagulopathy in a critically injured pediatric population: Definition, trend over time, and outcomes [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 81(1): 34-41.
- [18] Madurska MJ, Sachse KA, Jansen JO, *et al.* Fibrinolysis in trauma: a review [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2018, 44(1): 35-44.
- [19] Cotton BA, Harvin JA, Kostousov V, *et al.* Hyperfibrinolysis at admission is an uncommon but highly lethal event associated with shock and prehospital fluid administration [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(2): 365-370.
- [20] Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, *et al.* Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion; modulated through the protein C pathway [J]. *Ann Surg*, 2007, 245(5): 812-818.
- [21] Theusinger OM, Wanner GA, Emmert MY, *et al.* Hyperfibrinolysis diagnosed by rotational thromboelastometry (ROTEM) is associated with higher mortality in patients with severe trauma [J]. *Anesth Analg*, 2011, 113(5): 1003-1012.
- [22] Smith AA, Jacobson LJ, Miller BI, *et al.* A new euglobulin clot lysis assay for global fibrinolysis [J]. *Thromb Res*, 2003, 112(5-6): 329-337.
- [23] 王学锋. 血栓弹力图的临床应用评价 [J]. *临床检验杂志*, 2017, 35(12): 887-891.
- [24] 曾庆波, 宋景春, 林青伟, 等. 创伤合并弥散性血管内凝血患者血栓弹力图诊断标准的临床研究 [J]. *东南国防医药*, 2018, 20(5): 471-475.
- [25] Johansson PI. Coagulation monitoring of the bleeding traumatized patient [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2012, 25(2): 235-241.
- [26] 冯筑生, 李俊杰, 尹 文. 血栓弹力图在创伤领域的应用进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2016, 25(5): 563-567.
- [27] Rizoli SB, Scarpelini S, Callum J, *et al.* Clotting factor deficiency in early trauma - associated coagulopathy [J]. *J Trauma*, 2011, 71(5 Suppl 1): S427-S434.
- [28] Gando S. Acute coagulopathy of trauma shock and coagulopathy of trauma: a rebuttal. You are now going down the wrong path [J]. *J Trauma*, 2009, 67(2): 381-383.
- [29] 曾庆波, 宋景春, 钟林翠, 等. 血栓弹力图判断创伤性凝血病患者预后的临床价值 [J]. *医学研究生学报*, 2018, 31(12): 1285-1288.
- [30] Schaden E, Kimberger O, Kraincuk P, *et al.* Perioperative treatment algorithm for bleeding burn patients reduces allogeneic blood product requirements [J]. *Br J Anaesth*, 2012, 109(3): 376-381.
- [31] Schochl H, Nienaber U, Maegele M, *et al.* Transfusion in trauma: thromboelastometry-guided coagulation factor concentrate-based therapy versus standard fresh frozen plasma-based therapy [J]. *Crit Care*, 2011, 15(2): R83.
- [32] Gall LS, Davenport RA. Fibrinolysis and antifibrinolytic treatment in the trauma patient [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31(2): 227-233.
- [33] Kashuk JL, Moore EE, Sawyer M, *et al.* Primary fibrinolysis is integral in the pathogenesis of the acute coagulopathy of trauma [J]. *Ann Surg*, 2010, 252(3): 434-444.
- [34] Ives C, Inaba K, Branco BC, *et al.* Hyperfibrinolysis elicited via thromboelastography predicts mortality in trauma [J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 215(4): 496-502.
- [35] Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan GG, *et al.* Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2) A randomised, placebo-controlled trial [J]. *West Indian Med J*, 2010, 59(6): 612-624.
- [36] Morrison JJ, Dubose JJ, Rasmussen TE, *et al.* Military Application of Tranexamic Acid in Trauma Emergency Resuscitation (MATTERs) Study [J]. *Arch Surg*, 2012, 147(2): 113-119.
- [37] Gall LS, Brohi K, Davenport RA. Diagnosis and Treatment of Hyperfibrinolysis in Trauma (A European Perspective) [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2017, 43(2): 224-234.
- [38] Schochl H, Frietsch T, Pavelka M, *et al.* Hyperfibrinolysis after major trauma: differential diagnosis of lysis patterns and prognostic value of thromboelastometry [J]. *J Trauma*, 2009, 67(1): 125-131.

(收稿日期: 2018-06-12; 修回日期: 2018-08-08)

(责任编辑: 刘玉巧; 英文编辑: 朱一超)