

不同监测方法指导下的脓毒症凝血功能障碍患者的肝素抗凝治疗研究*

王曼¹ 谭奕东¹ 温福铭¹ 李乐¹

[摘要] 目的:观察血栓弹力图与传统凝血指标监测指导下的脓毒症凝血功能障碍患者的肝素抗凝效果。方法:将105例DIC评分 ≥ 3 分的脓毒症患者随机分为血栓弹力图(TEG)组、活化部分凝血活酶时间(APTT)组和安慰剂组。TEG组与APTT组于入院当天给予肝素连续输注,TEG组根据R值调整肝素输注剂量,APTT组根据活化部分凝血活酶时间调整肝素输注剂量,安慰剂组给予等量盐水输注。对比组间肝素使用情况及临床评价指标。结果:与安慰剂组相比,TEG组与APTT组患者进展为显性DIC发生率与深静脉血栓发生率较低,呼吸机使用时间与ICU住院时间较短,出血发生率及MODS发生率无明显升高,28d病死率差异无统计学意义。TEG组的肝素使用时间较APTT组短,且肝素使用剂量较小,两组在出血发生率上的差异无统计学意义。结论:脓毒症相关凝血功能障碍患者的早期抗凝治疗可能是有效且相对安全的,TEG监测脓毒症患者抗凝治疗可能是更优选择。

[关键词] 脓毒症;弥散性血管内凝血;血栓弹力图;肝素;抗凝监测

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.02.002

[中图分类号] R631.2 **[文献标志码]** A

Study on heparin anticoagulation therapy for sepsis patients with coagulation dysfunction under different monitoring methods

WANG Man TAN Yidong WEN Fuming LI Le

(Department of EICU, the People's Hospital of Guigang, Guigang, Guangxi, 537100, China)

Corresponding author: TAN Yidong, E-mail: 1544827625@qq.com

Abstract Objective: To observe the therapeutic effect of heparin anticoagulation therapy in patients with sepsis related clotting dysfunction under the guidance of thrombelastogram and traditional coagulation indexes monitoring. **Methods:** A total of 105 sepsis patients with DIC score ≥ 3 were randomly divided into TEG group, APTT group and placebo group. TEG group and APTT group were given heparin continuous infusion on the day of admission. Heparin infusion dose was adjusted according to R value in TEG group, and according to APTT ratio in APTT group. The heparin dose and clinical evaluation index were compared between different groups. **Results:** Compared with the placebo group, patients in the TEG group and the APTT group had a lower incidence of progressive dominant DIC and deep venous thrombosis, shorter duration of ventilator use and ICU stay, no significant increase in the incidence of bleeding and MODS, and no statistically significant difference in the 28-day mortality. The heparin use time of TEG group was shorter than that of APTT group, and the heparin use dose was smaller. There was no statistically significant difference in the incidence of bleeding between the two groups. **Conclusion:** Early anticoagulation therapy in patients with sepsis associated coagulation dysfunction may be effective and relatively safe, and TEG monitoring of anticoagulation therapy in patients with sepsis may be a better choice.

Key words sepsis; disseminated intravascular coagulation; thrombelastogram; heparin; anticoagulation monitoring

弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)是脓毒症常见的并发症之一。大型调查显示,在重症监护病房接受治疗的脓毒症患者中,超过一半的患者并发DIC^[1]。一旦患者发生DIC,死亡率将显著增加。因此,脓症患者凝血功能障碍的早期发现与治疗至关重要。目前,国际上对脓毒症合并凝血功能障碍患者抗凝治疗的

有效性与安全性尚无定论,且未形成统一的治疗指导方案,尤其是此类患者抗凝治疗的监测有待进一步研究。活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)检测是目前用于测定肝素抗凝治疗的标准方法^[2],而近年来血栓弹力图(thromboelastogram, TEG)检测逐渐在临床推广,其中反应时间(reaction time, R)很大程度上反映了凝血因子的储备及功能,类似于APTT^[3],因此可用于抗凝治疗的监测,但目前国际上的相关研究较少。本课题通过比较APTT与R值指导下的脓毒症相关凝血功能障碍患者的抗凝治疗结果,为临

*基金项目:贵港市科学研究与技术开发计划项目(No: 贵科转1803009)

¹广西贵港市人民医院急救中心 EICU(广西贵港,537100)
通信作者:谭奕东, E-mail:1544827625@qq.com

床提供新的策略与依据。

1 资料与方法

1.1 样本量估计

脓毒症患者 DIC 发生率可作为抗凝治疗有效性的主要评价指标。既往研究发现接受肝素抗凝的脓毒症患者 DIC 发生率约为 9.1%，而未抗凝患者的 DIC 发生率约为 40%^[4]，试取 $\alpha=0.05$ ， $\beta=0.20$ ，代入多组率的样本量计算公式 $n=1641.6\lambda/(\sin^{-1}\sqrt{P_{\max}}-\sin^{-1}\sqrt{P_{\min}})^2$ ，计算可得每组所需样本量约 34 例。

1.2 研究对象

纳入 2020 年 1 月—2020 年 8 月期间我院 EICU 收住的脓毒症患者 105 例，同时符合以下纳入标准：年龄 18~80 岁；符合国际脓毒症诊断标准；DIC 评分 ≥ 3 分；AT-III $\geq 70\%$ 。排除标准：存在抗凝药物使用禁忌；要求或正在接受治疗的血栓性疾病；颅内手术、脑卒中或广泛中枢神经系统损伤；脑动静脉畸形与脑动脉瘤；需要使用比方案中规定的更高剂量的肝素或同时需要其他抗凝药物；急性或慢性肾功能衰竭，肌酐清除率小于 30 mL/min；失代偿性肝硬化或肝功能衰竭；恶性肿瘤；合并自身免疫性疾病；不可逆临终状态；有其他影响凝血功能的血液系统疾病患者。本研究通过伦理委员会审查（GYLLPJ-20201106-16），并获得患者知情同意。

1.3 诊断标准

脓毒症诊断符合美国重症医学会（SCCM）与欧洲重症医学会（ESICM）联合发布的第 3 次脓毒症和脓毒性休克定义国际共识^[5]。DIC 诊断根据国际血栓与止血学会（ISTH）小组委员会制定的 DIC 诊断评分系统，评分 ≥ 5 分诊断为显性 DIC^[6]。

1.4 研究方法

本研究为随机对照双盲试验，3 组患者均由不参与治疗的人员进行数据收集与分析。采用随机数字表法将 105 例患者分为 TEG 组、APTT 组和安慰剂组。3 组患者均按照《2016 国际脓毒症和脓毒症休克管理指南》进行常规治疗^[7]。TEG 组于入院当天给予肝素 5~10 U/(kg·h) 连续输注，根据 R 值（正常值 4~8 min）调整肝素输注剂量，维持 R 值在 8~16 min 之间，当 R 值 >16 min 时停用；APTT 组于入院当天给予肝素 5~10 U/(kg·h) 连续输注，根据 APTT 调整肝素输注剂量，延长 APTT 至正常值的 1.5~2.0 倍，当 APTT >80 s 时停用。两组患者如出现明显出血倾向或显性出血时则立即停止肝素输注。安慰剂组于入院当天给予等量生理盐水输注。3 组患者动态进行 TEG、凝血四项（APTT、TT、PT、FIB）、D-二聚体、AT-III、血常规监测，并视病情需要输注血制品^[7-8]：①血红蛋白浓度 <70 g/L 时输注红细胞。②当患者

出现显性出血且合并 APTT 与 PT 延长时，考虑予 15~30 mL/kg 新鲜血浆输注。③无明显出血的患者，当 $PLT < 10 \times 10^9/L$ 时进行预防性血小板输注；有出血高风险的患者，当 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 时输注血小板；活动性出血的患者，当 $PLT < 50 \times 10^9/L$ 时输注血小板。④严重的低纤维蛋白原血症（FIB < 1 g/L）考虑输注冷沉淀。所有患者均被随访到 28 d，并纳入 28 d 病死率和安全性评估。

1.5 评价指标

对比组间肝素使用情况（使用时间与实际剂量）、MODS 发生率、进展为显性 DIC 发生率、出血与深静脉血栓事件发生率、输血总量、呼吸机使用时间、ICU 住院时间、28 d 病死率等。

1.6 试剂和仪器

TEG 检测采用黏度测定法，使用北京乐普的血栓弹力图仪（型号：CFMS LEPU-8800）和试剂。凝血四项（APTT、TT、PT、FIB）检测采用凝固法，D-二聚体检测采用免疫比浊法，AT-III 检测采用发色底物法，均使用希森美康的全自动凝血分析仪（型号：CS-5100）和试剂。血常规检测采用核酸荧光染色，使用希森美康的血球仪（型号：XN2800）和试剂。

1.7 统计学方法

数据采用 SPSS 23.0 统计软件进行分析。采用 W 检验进行数据正态分布性检验，呈正态分布的计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示，出现样本缺失时使用平均值进行填充。两样本间计量资料均数比较采用 t 检验，多样本间计量资料均数比较采用 f 检验；计数资料间比较采用 χ^2 检验，结果以百分率表示。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组患者基线特征比较

本研究共纳入脓毒症患者 105 例，其中肺部感染 41 例，泌尿系感染 32 例，腹腔感染 21 例，骨或软组织感染 4 例，中枢神经系统 2 例，感染部位不明 5 例。所有患者简单随机分为 3 组，每组 35 例，各组间基线特征见表 1。

2.2 3 组间各项临床评价指标比较

TEG 组与 APTT 组患者相较于安慰剂组的 28 d 病死率结果差异无统计学意义。TEG 组与 APTT 组患者进展为显性 DIC 发生率与深静脉血栓（deep venous thrombosis, DVT）发生率均较安慰剂组低（ $P < 0.05$ ），出血发生率及多器官功能障碍综合征（multiple organ dysfunction syndrome, MODS）发生率无明显升高。同时，TEG 组与 APTT 组患者呼吸机使用时间与 ICU 住院时间均较安慰剂组缩短（ $P < 0.05$ ）。TEG 组与 APTT 组间对比发现，两组在出血发生率上的差别无统计学意义，然而，TEG 组深静脉血栓发生率较 APTT 组为高，见表 2。

表 1 各组间基线特征比较

项目	TEG 组	APTT 组	安慰剂组	f/χ^2	P
年龄/岁	65.86±9.81	63.43±10.89	63.54±10.77	0.596	0.553
性别(男/女)	18/17	21/14	19/16	0.539	0.764
APACHE II 评分	26.49±9.90	26.03±7.65	25.23±8.23	0.189	0.828
AT-Ⅲ/%	85.40±11.25	84.91±10.30	82.93±10.75	0.517	0.598
R 值/min	7.00±1.45	7.23±1.55	6.64±1.43	1.353	0.263
APTT/s	36.95±5.30	39.89±6.95	37.24±6.11	2.423	0.094
器官功能障碍/例					
肺脏	15	17	16	—	—
心脏	13	12	9	—	—
肾脏	19	16	12	—	—
肝脏	7	9	3	—	—

表 2 组间各项临床评价指标比较

项目	TEG 组	APTT 组	安慰剂组	f/x	P
MODS	8(22.86)	10(28.57)	7(20.00)	0.735	0.692
DVT	6(17.14)	3(8.57)	11(31.43)	6.053	0.048
出血	7(20.00)	6(17.14)	9(25.71)	0.805	0.669
进展为显性 DIC	8(22.86)	6(17.14)	15(42.86)	6.384	0.041
呼吸机使用时间/d	8.94±4.86	9.20±5.07	13.91±6.84	1.824	0.029
ICU 住院时间/d	13.26±4.60	15.46±6.22	20.37±6.14	1.673	0.042
28 d 死亡	9(25.71)	8(22.86)	11(31.43)	0.682	0.711

2.3 TEG 组与 APTT 组肝素使用情况比较

TEG 组与 APTT 组间肝素使用情况对比, TEG 组较 APTT 组肝素使用时间短,且用量较少,见表 3。

表 3 TEG 组与 APTT 组肝素使用情况 $\bar{x} \pm s$

项目	TEG 组	APTT 组	t	P
使用时间/d	6.31±2.76	7.83±3.17	2.139	0.036
使用剂量/U	75 712.65±16 513.87	90 720.18±19 336.53	3.492	0.001

2.4 3 组输血总量比较

TEG 组与 APTT 组患者因凝血功能障碍所需输血总量均较安慰剂组小,其中 TEG 组输血总量最小,见表 4。

表 4 各组输血总量

项目	TEG 组	APTT 组	安慰剂组
血浆/mL	3700	4400	6200
红细胞/U	66	72	86.5
浓缩血小板/U	220	190	360
冷沉淀/U	110	160	130
血浆/mL	3700	4400	6200

3 讨论

DIC 是一种后天获得性的综合征,其临床特征为多种致病因素导致的微血管损伤与凝血功能活化,进而导致全身微血管血栓形成、凝血因子大量消耗、继发纤溶亢进,最终引起出血、器官功能障碍及死亡。由于免疫系统与凝血系统相互作用密切^[9],脓毒症常与凝血酶原过度激活、纤维蛋白溶解缺陷及抗凝系统抑制导致的凝血激活相关,引起纤维蛋白沉积并最终导致 DIC^[10]。因此,DIC 在脓毒症患者中较为常见,且与脓毒症患者死亡率升高密切相关^[11-12]。在脓毒症及脓毒性休克的患者中,抗凝治疗可能是一个潜在的靶点,以防止凝血系统的过度激活^[13]。目前,对脓毒症相关凝血功能障碍的抗凝治疗是国际上的研究热点与难点。尽管系统研究表明,肝素对脓毒症患者的生存有潜在益处,且不会增加大出血的发生率^[14],然而使用肝素的总体影响仍不确定,因此未能在指南中被推荐使用^[7]。Wang 等^[15]进行的一项 meta 分析显示,给予肝素可降低脓毒症患者的 28 d 病死率。而 Umemura 等^[16]进行的另一项荟萃分析显示,抗凝治疗仅对脓毒症诱导的 DIC 亚组患者有生存益处。国内研究发现,低剂量肝素可改善脓毒症的高凝状态,从而降低 DIC 或 MODS 的发生率,减少机械通气和住院天数^[4]。在不同的临床试验中,出血

并发症的风险似乎相对较低,这表明尽管存在严重的凝血障碍,但脓毒症患者的抗凝治疗一般来说是相对安全的^[17]。Inata^[18]则表示,对于脓毒症引起的 DIC,没有强有力的证据支持常规的抗凝治疗,虽然抗凝治疗可能对部分患者有益,但要找到正确的治疗靶点仍面临很多挑战。

基于目前国际上对脓毒症相关凝血功能障碍患者抗凝治疗的不确定性,本研究旨在对比抗凝与非抗凝脓毒症患者的临床结果,以评估抗凝治疗的有效性与安全性。由于最佳抗凝起点暂无定论,我们参照了日本一项最新的全国性多中心回顾性队列研究结果^[19];无论是 ISTH 还是 JAQAM DIC 评分系统,累计积分 3 分可能是开始抗凝治疗的最佳时机。因此,本研究将 ISTH DIC 评分 ≥ 3 分作为脓症患者抗凝治疗的起点。我们采用了两个指标监测肝素抗凝:①APTT 因其与肝素输注速率较好的相关性,是目前国际上主要的抗凝监测指标;②TEG 是一种基于细胞学的新型凝血功能监测,可将机体凝血过程以图形的形式表现出来,展现凝血全貌(图 1)。其中 R 值代表实验开始到曲线开口振幅达 2 mm 时的时间,等同于第一块纤维蛋白形成的时间,很大程度上反映了凝血因子的储备及功能^[3],可作为凝血酶生成和肝素输注的替代指标^[20-21],已有研究使用 TEG 分析脓毒症患者的凝血状态^[22],但应用于脓毒症患者的抗凝治疗监测中尚少见。在本研究的预实验中,我们发现 TEG 的 R 值与肝素使用剂量及 APTT 值具有较好的相关性,并将 R 值的监测范围设定于 8~16 min 之间。本研究分别采用 R 值与 APTT 进行两组脓毒症相关凝血功能障碍患者的抗凝监测,旨在观察不同监测方法指导下的抗凝治疗效果,为脓症患者的抗凝治疗提供新的策略及依据。

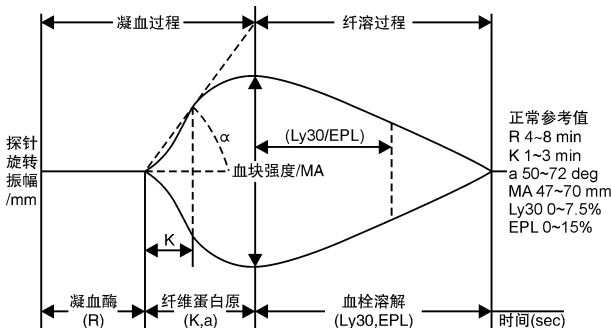


图 1 标准血栓弹力图图形(根据标准血栓弹力图图形绘制)

所描述的变量意义如下^[23-24]: ①反应时间(R):表示从血液样本开始放置到初始纤维蛋白形成所花的时间,主要代表凝血因子的数量和功能。②凝固时间(K):表示从纤维蛋白开始形成到凝块达到一定硬度的时间,代表凝血因子、血小板和纤

维蛋白原的作用。③ α 角(α):与 K 值密切相关,代表血细胞凝集块的增长率。④最大振幅(MA):表示血栓形成的最大幅度,代表纤维蛋白与血小板数量和功能之间的相互作用。⑤血块溶解(LY30):表示测定时间(30 min)内血块溶解的百分比,反映了血块的稳定性。

本研究发现,TEG 组与 APTT 组患者相较于安慰剂组似乎有较高的 28 d 生存率,但结果差异无统计学意义,这与 Wang 等^[15]的研究结果不同,可能的原因是研究例数过少,且未进行疾病严重程度的分级。然而,本研究结果显示 TEG 组与 APTT 组患者进展为显性 DIC 发生率与 DVT 发生率均较安慰剂组低,出血发生率及 MODS 发生率无明显升高,同时,TEG 组与 APTT 组患者呼吸机使用时间与 ICU 住院时间均较安慰剂组缩短,因凝血功能障碍导致输血所需总量亦较小,与 Liu 等^[4]的研究结果一致,这说明脓毒症相关凝血功能障碍患者的早期抗凝干预可能是有效且相对安全的。TEG 组与 APTT 组间对比发现,TEG 组的肝素使用时间较 APTT 组短,且肝素使用剂量较小,两组在出血发生率上的差别无统计学意义,同时,TEG 组因凝血功能障碍导致输血所需总量较 APTT 组小,这说明 TEG 监测脓症患者抗凝治疗可能是更优选择。然而,两组间对比发现 TEG 组 DVT 发生率较高,提示 R 值的控制范围可能过低,在进一步的临床试验中或需调整,以寻找最适控制范围与抗凝终点。

与目前国内的研究相比,本研究的创新点为参照了国际上最新的研究结果,将 ISTH DIC 评分 ≥ 3 分作为脓症患者抗凝治疗的起点,同时尝试使用不同抗凝指导方案并进行对比,旨在探索更优的脓毒症抗凝过程控制。本研究可操作性与可重复性强,各项指标易于获得,适于临床推广。但本研究的局限性为研究例数较少,未能进行疾病严重程度的分层,且由于抗凝治疗过程缺乏国际一致性的导向控制,因此对抗凝起点、抗凝目标控制与抗凝终点等研究尚处于探索阶段。未来期待于更优的标准化抗凝治疗方案,并不断探索脓症患者常规抗凝治疗的可能性、有效性与安全性,以解决临床所面临的问题。

综上所述,将 ISTH DIC 评分 ≥ 3 分作为抗凝治疗的起点,对脓症患者进行控制性的抗凝治疗,可能是有效且相对安全的,但其对患者远期预后的影响仍待进一步研究。同时,TEG 作为较新的抗凝监测方法,近年来逐步应用于临床,但其目标控制的范围仍未形成统一的结论,目前相关的研究亦较少。本研究结果提示,与传统的抗凝监测指标 APTT 相比,TEG 可能为更优的抗凝指导指标,未来期待于大样本、多中心的分层研究以验证

TEG 指导抗凝的可能性与优势性。

参考文献

- [1] Hayakawa M, Saito S, Uchino S, et al. Characteristics, treatments, and outcomes of severe sepsis of 3195 ICU-treated adult patients throughout Japan during 2011-2013[J]. *J Intensive Care*, 2016, 4:44.
- [2] Cunningham D, Besser MW, Giraud K, et al. Agreement between ACT and aPTT during extracorporeal membrane oxygenation shows intra-and inter-individual variation[J]. *Perfusion*, 2016, 31(6):503-507.
- [3] Karon BS. Why is everyone so excited about thromboelastography(TEG)? [J]. *Clin Chim Acta*, 2014, 436:143-148.
- [4] Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: A prospective clinical study[J]. *Exp Ther Med*, 2014, 7(3):604-608.
- [5] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock(Sepsis-3)[J]. *JAMA*, 2016, 315(8):801-810.
- [6] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation [J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5):1327-1330.
- [7] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):304-377.
- [8] Wada H, Matsumoto T, Yamashita Y. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation (DIC) according to four DIC guidelines[J]. *J Intensive Care*, 2014, 2(1):15.
- [9] Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. *Thromb Res*, 2017, 149:38-44.
- [10] Gando S, Meziani F, Levi M. What's new in the diagnostic criteria of disseminated intravascular coagulation? [J]. *Intensive Care Med*, 2016, 42(6):1062-1064.
- [11] Lyons PG, Micek ST, Hampton N, et al. Sepsis-Associated Coagulopathy Severity Predicts Hospital Mortality[J]. *Crit Care Med*, 2018, 46(5):736-742.
- [12] Iba T, Nisio MD, Levy JH, et al. New criteria for sepsis-induced coagulopathy (SIC) following the revised sepsis definition: a retrospective analysis of a nationwide survey[J]. *BMJ Open*, 2017, 7(9):e017046.
- [13] Levi M. Recombinant soluble thrombomodulin: coagulation takes another chance to reduce sepsis mortality [J]. *J Thromb Haemost*, 2015, 13(4):505-507.
- [14] Zarychanski R, Abou Setta AM, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis [J]. *Crit Care Med*, 2015, 43(3):511-518.
- [15] Wang C, Chi C, Guo L, et al. Heparin therapy reduces 28-day mortality in adult severe sepsis patients: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care*, 2014, 18(5):563.
- [16] Umemura Y, Yamakawa K. Efficacy and safety of anticoagulant therapy in three specific populations with sepsis: a meta-analysis of randomized controlled trials; reply[J]. *J Thromb Haemost*, 2016, 14(11):2310-2311.
- [17] Meziani F, Gando S, Vincent JL. Should all patients with sepsis receive anticoagulation? Yes[J]. *Intensive Care Med*, 2017, 43(3):452-454.
- [18] Inata Y. Should we treat sepsis-induced DIC with anticoagulants? [J]. *J Intensive Care*, 2020, 8:18.
- [19] Yamakawa K, Umemura Y, Murao S, et al. Optimal Timing and Early Intervention With Anticoagulant Therapy for Sepsis-Induced Disseminated Intravascular Coagulation[J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2019, 25:1076029619835055.
- [20] Tekkesin N, Tekkesin M, Kaso G. Thromboelastography for the monitoring of the antithrombotic effect of low-molecular-weight heparin after major orthopedic surgery[J]. *Anatol J Cardiol*, 2015, 15(11):932-937.
- [21] McLaughlin CM, Marks SL, Dorman DC, et al. Thromboelastographic monitoring of the effect of unfractionated heparin in healthy dogs[J]. *J Vet Emerg Crit Care(San Antonio)*, 2017, 27(1):71-81.
- [22] 高锡坤, 陈薇陆, 芳洁, 等. 血栓弹力图对严重脓毒症患者病情及凝血功能紊乱的评价[J]. *临床血液学杂志*, 2020, 33(10):697-699, 703.
- [23] Zostautiene I, Zvinienė K, Trepėnaitis D, et al. Thromboelastographic changes during laparoscopic fundoplication[J]. *Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne*, 2017, 12(1):19-27.
- [24] Galvez CK, Cortes LC. Thromboelastography: New concepts in haemostasis physiology and correlation with trauma associated coagulopathy[J]. *Revista Colombiana de Anestesiología*, 2012, 40:224-230.

(收稿日期:2020-10-12)