

急性创伤性出血和凝血障碍的诊断和治疗

郭常敏¹ 宋睿¹ 黄强¹ 刘承国¹ 海涛^{1△}

[关键词] 创伤性出血;凝血功能障碍;诊断;治疗

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2021.07.015

[中图分类号] R641 [文献标志码] A

Diagnosis and treatment of acute traumatic bleeding and coagulopathy

Summary The incidence rate of trauma induced coagulopathy TIC is increasing year by year. Its pathogenesis is complex. It is related to timely, accurate diagnosis and correct intervention can reduce the death of patients. By timely and effective hemostasis, appropriate proportion of FFP and PRBC, platelets, procoagulant substances to stabilize blood pressure and reconstruct the coagulation process, can effectively delay or even reverse the course of tic, improve the survival rate of patients. However, there is still a lack of systematic treatment norms and guidelines, especially for patients with traumatic bleeding combined with anticoagulant therapy. In this paper, we conducted a partial literature search, summarized the current treatment suggestions, and provided treatment ideas for the clinical treatment of trauma doctors.

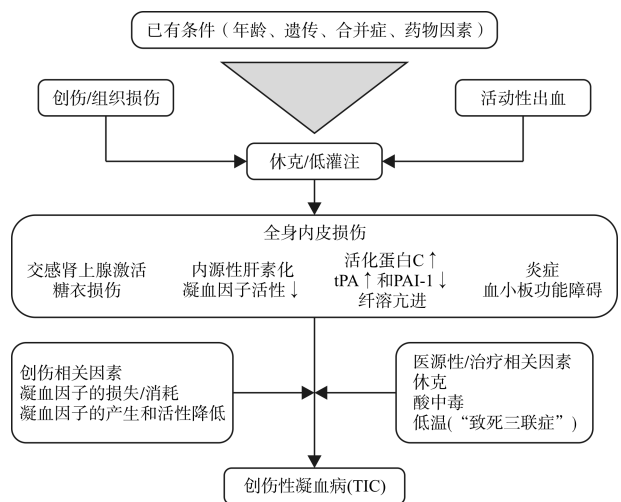
Key words traumatic hemorrhage; coagulopathy; diagnosis; treatment

创伤性凝血病(trauma induced coagulopathy, TIC),引起的不可控出血仍然是多发伤中最常见的可避免的死亡原因。随着人口的老齡化,创伤性出血合并既往抗凝治疗的患者越来越多,即使在比较规范的创伤中心,此类患者是否早期手术、如何应用止血药物也没有统一的方案。根据病理生理学的概念,创伤后大出血和组织损伤会激活凝血、纤溶和抗凝途径,出现急性凝血功能紊乱,伴随着纤溶亢进,导致几乎所有严重创伤患者均会出现凝血功能紊乱^[1-2]。尽管创伤患者的治疗有所改善,但活动性出血和凝血病仍然是一个常见的临床问题,早期处理可避免多发伤患者死亡^[3]。大约四分之一严重创伤患者在入院后 1.65 h 左右出现休克并合并凝血病迹象,随着病情发展凝血障碍会进一步加重^[4]。因此,治疗的重点是早期识别和有针对性的治疗急性出血、全身凝血问题。在美国 PROPPR 研究的亚组分析中,控制出血/纠正凝血病所需的时间每减少 15 min 就可以降低死亡率和多器官衰竭^[5]。即使在大型创伤中心,出现凝血病的创伤出血患者的治疗仍是多样化的,本文总结了目前对创伤性凝血病的理解和最近更新的治疗建议,为合并有复杂凝血障碍的创伤性出血的控制提供治疗思路。

1 急性创伤引起凝血功能障碍的机制

创伤性凝血功能障碍(TIC)最初被认为是创伤的继发性改变,但最近的研究表明它是独立的病理过程,是多因素的主体,对生存率有显著影响。

图 1 显示了当前对 TIC 病理生理学理解的概念,特别是由失血性休克和全身炎症反应引起 TIC^[6]。创伤出血患者初期通常不缺乏凝血酶,而多数存在血小板功能障碍^[7],大多数凝血因子只有在急性出血时才缓慢下降。相比之下,纤维蛋白原作为凝血过程的底物,根据损伤的严重程度,是第一个下降指标,这与死亡率增加和入院时治疗效果差有关^[8],进一步输液将加重现有凝血功能障碍、体温过低和酸中毒的致命三联反应。



由于内皮结合凝血酶血栓调节蛋白复合物(TTC)的形成,所谓的蛋白-c 通路被激活,凝血因子 FV 和 FVII 失活,并伴随着组织纤溶酶原激活增加而引起的高纤溶。最近的研究表明,即使不依赖于这一激活途径,组织纤溶酶原激活物也会在全身损伤中释放。在多糖包被损伤后,内皮下肝素在自体肝素化的意义上被系统释放。几乎所有创伤患者在重症监护期间的某一时刻都表现出血小板功能紊乱^[9]。

图 1 创伤引起凝血功能障碍的当前病理生理学概念

¹ 成都市第五人民医院急诊医学科(成都,611130)

[△] 审校者

通信作者:海涛,E-mail:389560221@qq.com

2 院前控制出血的措施

创伤性出血和相关凝血病(包括 TIC)的治疗始于事故现场。根据出血量的不同,优处理严重出血。在院前,有多种方法控制显性出血,而内出血往往无法控制。这种情况下,优先转运并快速手术干预是唯一有希望成功的选择^[10]。表1左列总结了严重创伤性出血院前治疗和止血的关键措施。

2.1 压迫止血

直接压迫创面和(或)供应血管是及时控制出血的最重要措施,如果出血伤口深大,无法直接压迫,可用无菌敷料填塞后绷带加压包扎。一般情况下,压迫止血或药物止血相结合可达到止血和稳定凝血功能的目的。

表1 院前和抢救室治疗和控制危重创伤性出血的主要措施

前救治阶段	抢救区抗休克治疗
控制出血: ①压迫止血和绷带止血;②无菌敷料包扎伤口; ③盆腔粘连剂;④填塞止血 限制性液体复苏: ①允许性低血压;② TBI 患者 BP 在 80~90 mmHg/MAP 50~60 mmHg,有头部外伤: MAP \geq 80 mmHg;③使用晶扩容或升压药 如果患者休克: 静脉注射 TXA 1 g	诊断性评价: ①凝血诊断:标准测试(Hb 值、APTT 值、血小板计数、纤维蛋白原测定,钙测定、黏弹性试验方法、血小板功能试验);②血气分析:碱剩余(BD)、乳酸值、pH 值;③检查:快速超声和计算机断层扫描 控制出血: ①手术控制出血;②保守治疗;③REBOA 凝血功能的支持治疗: ①休克患者住院前未给予 TXA 治疗,如有需要,8 h 后追加 1 g;②针对性的使用稳定凝血因子的药物;③纤维蛋白原 $<$ 1.5 g/L;④改善内环境(正常体温、血钙,预防酸中毒) 输血治疗: ①大量输血时,FFP:浓缩 RBC 至少 1:2;限制性输血时目标 Hb 值 7~9 g/L;②输入 FFP 使 PT 和(或)APTT $>$ 1.5 倍的正常值(没有大出血的患者不宜输入,也不用于治疗低纤维蛋白原血症的患者);③血小板 $>$ 50 \times 10 ⁹ /L,持续出血及脑外伤: $>$ 100 \times 10 ⁹ /L;④抗凝药物使用的治疗见表 2

注:1 mmHg=0.133 kPa;用无菌敷料包扎伤口,如有需要,也可使用止血剂(具有组织粘附/粘着性或凝块稳定作用,必须直接应用于出血伤口处);Hb,血红蛋白;APTT,活化部分凝血活酶时间;TBI,创伤性脑损伤;MAP,平均动脉压;REBOA,主动脉搏管内球囊栓塞术;TXA,氨甲环酸;FFP,新鲜冷冻血浆;RBC,红细胞;PT,凝血酶原时间。

2.2 止血带止血

四肢严重损伤出血,尤其危及生命的出血或一个肢体多部位出血,或大规模创伤事件存在多个患者时^[9],可应用止血带止血。止血带一般结扎于创面近心端,压力以刚达到远端动脉搏动消失、阻断动脉为度,并记录使用时间。如果使用得当,止血带的使用可以减少输血、输新鲜冷冻血浆的量,而不增加神经损伤和感染等并发症^[11]。

2.3 盆腔出血

复杂盆腔损伤的出血主要来自静脉丛;只有 10%~15%的盆腔出血是动脉出血,使用盆腔固定器是控制骨盆环复杂和不稳定骨折出血的有效措施。骨盆固定主要是使盆腔容积减少和压迫止血。接受盆腔稳定治疗的患者死亡率是 19.1%,而未接受的死亡率为 33.3%^[12]。

2.4 血制品的应用

院前血液制品的应用取决于环境、风险和后勤保障三个主要因素,在对来自伊拉克和阿富汗冲突

(2001 年和 2017 年)的 55 000 个美国军事数据集的回顾性分析中,应用止血带止血、将院前运输时间缩短到 60 min 以内、早期使用血液制品三个关键干预措施可以将死亡率降低 44%^[13]。

3 在创伤中心的治疗

近年来提出的时间窗内一体化救治模式即创伤中心的建立,逐渐得到急诊医学同仁的认可^[14],该模式倡导由急诊外科主导,快速进行一体化创伤救治,有利于加强生存链管理,规范急诊救治模式,体现创伤救治连续理念,有利于提高救治率^[15]。

如果院前阶段出血创伤患者的循环不稳定,为了缩短控制出血时间,需立即运送到创伤中心^[10]。为了防止进一步失血,在没有创伤性脑损伤的患者中,采取允许性低血压,收缩压 80~90 mmHg(平均动脉压 50~60 mmHg),直到出血得到控制,在创伤性脑损伤患者中,建议平均动脉压 \geq 80 mmHg,以保证脑灌注。扩容液体首选平衡盐溶液,在危及生命的出血和休克时,应考虑使用血管升压素

来达到目标血压^[16]。

结合患者的受伤机制、出血的严重程度评估是否立即手术治疗。在允许性低血压的情况下,不提倡为控制出血而大量输液^[17]。可利用快速超声(FAST ultrasound)检测胸、腹部的游离液体以及寻找出血来源,对于有明显出血点和有疑似出血的严重失血性休克患者,应立即采用常规的损伤控制方法控制出血^[18]。

4 凝血障碍的早期诊断

入院后应立即监测和治疗凝血功能障碍。早期识别、诊断及治疗,对改善预后至关重要^[19]。最初血红蛋白降低可作为伴有凝血障碍的严重出血的指标,需要重复监测。乳酸和碱剩余(BD)是监测休克和出血严重程度的敏感指标。凝血疾病的诊断应该尽早重复、动态监测,包括PT、APTT、血小板计数和纤维蛋白原浓度、国际标准化比率(INR)和(或)血栓弹力图(TEG),其中TEG可等同于其他指标^[20],通过TEG,可监测到血液在凝血的形成、坚固性和溶解方面的功能,而且节约时间,其结果可以协助制定治疗方案。如果怀疑血小板

功能障碍可采用其他方法来评估。

5 急性凝血功能障碍的治疗

在严格执行损伤控制性复苏(DCR)的条件下早期经验性大量输入浓缩RBC和新鲜冷冻血浆的比例是2:1,也可使用浓缩纤维蛋白原和浓缩RBC。而经验性治疗结合凝血功能和TEG的结果,可减少输血量^[21]。表2显示了创伤出血患者使用稳定凝血功能药物和血液制品的建议。治疗过程中FFP的使用应遵循标准参数PT和APTT(1.5为正常)和(或)缺乏凝血因子的黏弹性迹象。对于没有大出血的患者或治疗低纤维蛋白原血症的患者^[22],不推荐使用FFP。采用常规治疗策略,纠正酸中毒,维持体温、纤维蛋白和血小板,仍需考虑是否存在继续出血的风险。在持续出血或创伤性脑损伤中通过输入浓缩RBC维持Hb为70~90g/L,输入浓缩血小板维持血小板在 $50 \times 10^9/L$ 。应避免酸中毒和低温,并应在大量输血的情况下监测和纠正低钙血症。表3右栏总结了在院内控制出血和稳定凝血的关键措施。

表 2 TEG 指导创伤输血流程具体方案^[23]

FFP	PLT	其他
R 14~21 min: 给予 1 FFP	MA<48: 给予 1 治疗量 PLT	LY30>7.5%, 给予抑肽酶
R 21~28 min: 给予 2 FFP	MA<40: 给予 2 治疗量 PLT	
R>28 min: 给予 4 FFP		
HEPTEM CT>260 s: 给予 FFP 15 mL/kg 体重	HEPTEM MCF 35~45, FIBTEM MCF >8; HEPTEM MCF<35: 均给予 1 治疗量 PLT	FIBTEM<8: 给予 2 g 纤维蛋白原 APTEM MCF/HEPTEM MCF>1.5: 给予 3 g 纤维蛋白原 APTEM CT>120 s: 给予 3000 IU 凝血酶原复合物
ACT>110 s: 给予 2 FFP	MA<55: 给予 1 治疗量 PLT	α 角<63°: 给予 10 U 冷沉淀 LY30 \geq 7.5%: 给予 1 g TXA
ACT 111~139 s: 给予 2 FFP		
ACT \geq 140 s: 给予 2 FFP、10 U 冷沉淀、1 治疗量 PLT		
ACT>128 s: 给予 2 FFP	MA<55: 给予 1 治疗量 PLT	α 角<65°: 给予 10 U 冷沉淀 LY30 \geq 5%: 给予 1 g TXA

注: TEG, 血栓弹力图; FFP, 新鲜冷冻血浆; PLT, 血小板计数; R, 时间; MA, 最大振幅; LY30, 最大振幅后 30 min 的振幅衰减率; CT 为凝血时间; MCF 为最大凝块强度; FIBTEM 为凝块的纤维蛋白成分; ACT 为活化全血凝固时间; α 角, 纤维蛋白凝块形成及加固的速率; TXA, 氨甲环酸。

6 接受抗凝治疗的创伤出血患者的治疗

人口老龄化意味着正在服用抗凝药物的创伤出血患者的数量正在逐渐增加^[24]。如果持续出血,可明确服用抗凝药物种类,予以药物中和。维生素K依赖性拮抗剂可以通过测量INR来检测,并且可以通过紧急使用凝血酶原复合物浓缩物(PCC)和口服维生素K来中和,但目前抗凝药物众多,如阿哌沙班、达比加群、艾多沙班和利伐沙班等,并不能一一拮抗。依达赛珠单抗注射液(idarucizumab)是凝血酶抑制剂达比加群的特异性逆转

剂,凝血活性水平可通过凝血酶时间进行定性评估。然而不能检测整个治疗范围,因此紧急情况下了解、中和抗凝药物的效果仍然是一个挑战^[24]。如果接受Xa因子抑制剂治疗的患者出现危及生命的出血,可予TXA和PCC治疗。用抗血小板药物治疗的患者持续出血时应使用浓缩血小板治疗,特别是需手术治疗的颅内出血患者,也可以考虑给予去氨加压素。表2总结了针对应用抗凝药物的创伤出血患者的处理建议。

表3 不同抗凝药的拮抗/抑制药物选择^[25]

凝血抑制剂	中到强烈证据的推荐	非常弱到中度证据的推荐
维生素K拮抗剂(VKAs)	维生素K 凝血酶原复合物浓缩物(PCC)	新鲜冷冻血浆浓缩物(FFP), (PCC存在禁忌或不可用)
Xa因子抑制剂(阿哌沙班、依多沙班和利伐沙班)	Andexanet alfa 于2019年3月被欧洲药品管理局(EMA)推荐批准,自2019年9月1日起在德国上市	PCC 氨甲环酸
直接凝血酶抑制剂(达比加群)	伊达鲁昔单抗	PCC(idarucizumab不可用) 血液透析
普通肝素	鱼精蛋白硫酸盐,硫酸精蛋白,硫酸鱼精蛋白	
低分子肝素(LMWHs)	鱼精蛋白硫酸盐,硫酸精蛋白,硫酸鱼精蛋白	重组VIIa因子(鱼精蛋白存在禁忌)
抗血小板药物		ASA/环氧合酶-1或ADP受体拮抗剂 血小板

7 总结

TIC的发病率呈逐年上升的趋势,其发病机制复杂,多认为与低体温、酸中毒、血液稀释等多因素有关,及时、准确诊断和正确的干预可减少患者死亡^[26]。通过及时有效止血,合适比例输入FFP和浓缩RBC、血小板、促凝物质来稳定血压及重建凝血过程可以有效延缓甚至逆转TIC的病程,提高患者的生存率。但目前仍缺乏系统性的治疗规范和指南,尤其合并抗凝治疗的创伤出血患者,提高创伤科医师对TIC的认识,及时开展个体化、规范化的治疗对于提高严重创伤患者的生存率、改善预后具有重要的临床意义。而最佳治疗策略尚需进一步研究。

参考文献

- Cardenas JC, Wade CE, Holcomb JB. Mechanisms of trauma-induced coagulopathy[J]. *Curr Opin Hematol*, 2014, 21(5):404-409.
- 张晓燕,朱晶,王瑞兰,等.急诊重症创伤患者发生创伤性凝血病的危险因素分析[J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7):553-557.
- Cannon JW. Hemorrhagic Shock[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(4):370-379.
- Fröhlich M, Mutschler M, Caspers M, et al. Trauma-induced coagulopathy upon emergency room arrival: still a significant problem despite increased awareness and management? [J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2019, 45(1):115-124.
- Chang R, Kerby JD, Kalkwarf KJ, et al. Earlier time to hemostasis is associated with decreased mortality and rate of complications: Results from the Pragmatic Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratio trial [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 87(2):342-349.
- Kornblith LZ, Moore HB, Cohen MJ. Trauma-induced coagulopathy: The past, present, and future [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(6):852-862.
- Cardenas JC, Rahbar E, Pommerening MJ, 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.
- 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.
- 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.
- Helm MM, Kulla A, Stöhr AF, et al. Prähospital Management traumatischer Blutungen [J]. *Notfall Rettungsmed*, 2018, 21:327-339.
- Smith AA, Ochoa JE, Wong S, et al. Prehospital tourniquet use in penetrating extremity trauma: Decreased blood transfusions and limb complications [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 86(1):43-51.
- Esmer E, Esmer E, Derst P, et al. [Influence of external pelvic stabilization on hemodynamically unstable pelvic fractures] [J]. *Unfallchirurg*, 2017, 120(4):312-319.
- Howard JT, Kotwal RS, Stern CA, et al. Use of Combat Casualty Care Data to Assess the US Military Trauma System During the Afghanistan and Iraq Conflicts, 2001-2017 [J]. *JAMA Surg*, 2019, 154(7):600-608.
- 尹文,李俊杰. 道路交通伤的概况与救治现状 [J]. *创伤外科杂志*, 2018, 20(3):166-170.
- 舒敏,吴京兰,明建中,等. 创伤团队激活对提升急诊科严重创伤救治成效的探索 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, (1):124-126.
- Mutschler M, Nienaber U, Brockamp T, et al. A critical reappraisal of the ATLS classification of hypovolemic shock: does it really reflect clinical reality? [J]. *Resuscitation*, 2013, 84(3):309-313.
- 范凤珍,黄有环,王安霞,等. 冷沉淀凝血因子配合限制性液体复苏在创伤性失血性休克救治中的应用研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2020, 21(7):563-567.
- Standl T, Anneck T, Cascorbi I, et al. The Nomenclature

- ture, Definition and Distinction of Types of Shock[J]. Dtsch Arztebl Int, 2018, 115(45):757-768.
- [19] 杨佩, 孙宝迪, 刘红梅, 等. 凝血相关指标对急诊严重创伤患者远期预后的影响[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(2):105-108.
- [20] Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma; fifth edition[J]. Crit Care, 2019, 23(1):98.
- [21] Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, et al. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, (8):CD007871.
- [22] Inaba K, Rizoli S, Veigas PV, et al. 2014 Consensus conference on viscoelastic test-based transfusion guidelines for early trauma resuscitation; Report of the panel[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 78(6):1220-1229.
- [23] 李鑫, 马晓春. 血液黏弹性检测对创伤性凝血病目标导向输血治疗策略的研究进展[J]. 中华重症医学电子杂志, 2019, 5(2):190-192.
- [24] Maegele M, Grottke O, Schöchl H, et al. Direct Oral Anticoagulants in Emergency Trauma Admissions[J]. Dtsch Arztebl Int, 2016, 113(35-36):575-582.
- [25] Maegele M, Schöchl H, Menovsky T, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management[J]. Lancet Neurol, 2017, 16(8):630-647.
- [26] 王君, 白颖, 周宁. 创伤性凝血病发生的危险因素及其对多发创伤患者预后的影响[J]. 临床急诊杂志, 2018, 19(2):113-116.
- (收稿日期:2021-01-21)

“脓毒症预防与阻断”主题征文通知

《中国脓毒症早期预防与阻断急诊专家共识》已在《临床急诊杂志》2020年第7期正式刊登。本共识由急诊医学领域的4个学(协)会和5个相关杂志社共同倡导、探讨、撰写,由来自急诊医学、重症医学、感染病学、药学及检验医学等专业学科的40余名专家多次讨论形成。共识内容包括急性感染患者的确定识别、抗感染治疗、脓毒症高危患者的排查筛查、炎症风暴和免疫失调的发现和应对、血管内皮细胞的保护和凝血功能的调控、液体支持方案及器官功能保护策略等,不仅总结归纳了临床常用的西医诊断治疗措施,也将祖国医学在脓毒症防治中的优势融入共识,期望能为临床医生提供一个全面的诊疗参考,为降低感染患者发展为脓毒症提供可靠的诊疗依据。

脓毒症的预防与阻断工作还有赖于所有临床工作者和基础研究人员的共同努力,为进一步加强学术交流,以期通过早期干预实现脓毒症的预防和阻断,降低脓毒症的发病率及病死率。“中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会”联合其官方媒体《临床急诊杂志》开展“脓毒症预防与阻断”主题征文活动。现将有关事项通知如下:

一、征文范围(包括但不限于)

- 1、急性感染:急诊感染的确定与抗感染治疗;
- 2、细胞因子与免疫:感染相关炎症因子风暴、免疫失调与调控;
- 3、血管内皮损伤与凝血异常:感染相关内皮细胞损伤、毛细血管渗漏及凝血功能障碍等,严重感染患者液体支持策略和手段;
- 4、中医药治疗:脓毒症中医药应对;
- 5、器官功能:器官功能损害早期判断及器官功能保护策略;
- 6、“脓毒症及脓毒性休克的诊断和治疗”的相关性研究。

二、投稿须知

- 1、论文形式:研究论文(包括临床研究和实验研究)。
- 2、来稿请用 Word 排版,格式、摘要、作者信息等参照《临床急诊杂志》论文模板。
- 3、请登录《临床急诊杂志》网站投稿,网址: <http://www.whuhzss.com>,来稿请注明“脓毒症预防与阻断征文”。
- 4、论文投稿截止日期:2022年6月30日。

中国医疗保健国际交流促进会急诊急救分会
《临床急诊杂志》编辑部