

创伤后凝血功能障碍的相关因素研究进展

张国丽,冯贵龙



摘要: 创伤后凝血功能障碍是导致病人死亡的重要原因,及时发现并祛除高危因素,方能有效地纠正凝血异常,降低创伤后病人死亡率。近年来国内外对创伤病人凝血功能障碍的研究多集中于创伤性凝血病,其他引起创伤后凝血功能障碍的相关因素则研究不多。就创伤性凝血病相关因素如颅脑损伤、抗菌药物使用、长期口服抗凝药物、长期饮酒、肝脏疾病等做一综述,以期对创伤后凝血功能障碍的因素做出全面的评估。

关键词: 创伤;凝血功能障碍;相关因素;创伤性凝血病;脑损伤;抗菌药物;抗凝药物;饮酒

中图分类号: R641 R264 **文献标识码:** A **doi:** 10.12102/j.issn.1672-1349.2019.15.016

创伤是 5~44 岁人群的主要死因,全球每年大约 500 万人死于创伤^[1]。近年来,我国创伤的发生率逐年增高,凝血功能障碍作为创伤病人死亡的独立危险因素备受关注,是严重创伤后可预防的潜在死亡原因。创伤后凝血功能障碍 (traumatic coagulopathy, TC) 在创伤后早期、接受医院治疗前就可发生^[2]。而创伤性凝血病 (trauma-induced coagulopathy, TIC) 是指严重创伤中,由于出血、组织破坏等原因,凝血、抗凝及纤溶过程被激活,从而引起凝血功能紊乱,是一种多元性的凝血障碍疾病^[3-4]。TC 和 TIC 是动态变化过程中的两个术语,其差异在于凝血障碍的程度不同^[5]。

目前关于 TC 的相关因素分析多集中在 TIC,多数研究并未综合考虑到颅脑损伤、抗菌药物的使用、长期口服抗凝药物、长期饮酒及肝脏疾病等其他因素造成的创伤早期凝血障碍。所以仍有必要进一步综合、系统地分析创伤病人凝血功能障碍的影响因素,为临床提供更多可靠、全面的评估内容,及时做出诊断与治疗,降低病人的死亡率。本研究对这些相关因素的研究及进展做一综述。

1 TC 的主要影响因素

创伤性凝血病, TIC 的发病机制极其复杂,主要与凝血系统有关,又受到其他系统的影响,所以目前无法确定其发病机制^[6]。既往对其发病机制的了解主要是凝血因子的消耗或稀释、低体温或酸中毒,目前“致命三联症”仍是 TIC 病理生理的重要因素^[7]。

1.1 凝血因子的消耗与稀释 急性多发伤病人大多伤势严重、病情危急,容易出现创伤失血性休克,早期大量输血、输液能明显减少病人死亡率,是严重创伤病人的主要救治手段之一^[8]。但大量输血、输液会稀释

凝血因子,使病人发生凝血功能障碍,影响其预后^[9]。

大量输液、输血后病人凝血功能和纤溶系统状态改变原因有:①创伤病人失血量多,血小板、血细胞、纤维蛋白原等丢失引起病人凝血功能相关指标变化^[10-11];②大量失血后,组织间液转移至血管内,稀释了血液,且血小板 (platelet, PLT) 自有的趋附性让其集中在出血部位,PLT 消耗性减少;③输注的血液不含凝血因子,血液被稀释,使得纤维蛋白原 (fibrinogen, FIB) 和 PLT 降低^[12-13];④大量输血后使体温降低,低体温时凝血时间增加,且凝血酶产生减少;⑤创伤后蛋白 C 途径被激活,发生抗凝和纤溶亢进,表现为 D-二聚体 (D-dimer, D-D)、纤维蛋白裂解产物 (fibrinogen degradation product, FDP) 水平增加和蛋白 C 水平下降^[14]。

1.2 低体温 创伤病人因大量失血导致低血容量,从而引起低体温,而输注冷的液体使体体温更加降低。低温可降低机体基础代谢率和氧消耗量,作为一种治疗方法已被应用于心肺复苏后、严重颅脑外伤或部分休克病人,但同时也抑制了凝血因子活性及 PLT 功能,减少 PLT 数量,使纤溶亢进,从而加重凝血功能障碍,增加了死亡率^[15]。

低体温病人凝血功能障碍的机制可能有:①低体温可损害凝血因子,引起凝血机制紊乱;②低体温可使凝血酶活性降低,并减少血小板的数量和功能,从而造成凝血功能障碍^[16];③低体温可引起 PLT 释放肝素样物质,造成凝血功能障碍,严重者可发生弥散性血管内凝血 (DIC)^[17];④低体温时病人血容量减少,血液黏度增高,血浆浓缩,最终使得凝血时间延长^[18];⑤低体温减少纤维蛋白原的合成,从而引起凝血功能障碍^[19]。

1.3 酸中毒 酸中毒极易发生于创伤病人,而凝血过程的多个方面均可受其影响。凝血因子与活化血小板表面暴露出的带负电荷的磷脂表面的相互作用决定者其活性,而这一过程受到氢离子浓度的影响。在酸性

作者单位 山西医科大学(太原 030001), E-mail: 993492962@qq.com

引用信息 张国丽,冯贵龙.创伤后凝血功能障碍的相关因素研究进展[J].中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(15):2305-2307.

环境下, Ca^{2+} 结合位点亲和力也将下降。若体内 $\text{pH} < 7.0$, 因子 VIIa 的活性将低于原来的 10%, VIIa/TF 复合物的活性低于原来的 45%。FXa / FVa 复合物对磷脂囊泡的凝血酶原激活率随着 pH 值的增加而显著降低, 凝血酶原酶复合物活性在 pH 7.0 下降低 70%^[20]。pH < 7.4 时血小板内部结构及形状发生变化, 从而影响其功能^[21]。

对 TIC 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 (APTT) > 60 s、凝血酶原时间 (PT) > 18 s 及凝血酶时间 (TT) > 15 s 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) 对 2010 年发布的“严重创伤出血及凝血病管理指南”进行了改进, 推荐常规监测凝血功能相关指标 APTT、PT、TT、TNR 等, 有条件时可用血栓弹力图 (thromboelastometry, TEG) 测定辅助诊治 TIC。有资料显示, 与常规凝血指标相比, TEG 能更早地检测到凝血功能的异常^[22-23]。

2 创伤后凝血功能障碍的其他影响因素

2.1 颅脑损伤对凝血功能的影响

颅脑损伤也是引起创伤病人凝血功能障碍的重要原因。重型颅脑损伤病人凝血功能障碍更加严重, 且持续时间较长, 预后差。Gando 等^[24]认为单纯头部创伤即可致凝血与纤溶系统异常, 而颅脑损伤合并多发伤发生 TC 的机制一直没有明确。有研究显示, 其机制可能如下: 颅脑损伤促使受损神经释放组织因子, 激活外源性凝血途径及蛋白 C 通路, 引起 FIB 沉积、PLT 激活等, 导致微血管血栓形成, 最终造成凝血因子消耗, 进而出血。而 Lin 等^[25]认为颅脑受损不能独立诱发早期凝血异常, 必须同时伴有低灌注才会激活蛋白 C 通路引起凝血功能障碍。May 等^[26]认为病人格拉斯哥昏迷评分 (Glasgow Coma Scale, GCS) ≥ 7 分者, 入院时 PT 或 APTT 无异常; 若 GCS ≤ 6 分, 81% 有凝血障碍; GCS 为 3 分或 4 分, 则 100% 有凝血障碍。此研究表明凝血功能障碍的发生与颅脑损伤严重程度有相关性。脑挫裂伤在颅脑损伤中发生率较高, Ueda 等^[27]研究发现脑挫裂伤病人其 FDP 较硬膜外血肿病人高, 脑挫裂伤程度越重 FDP 值越高, 且在高水平持续时间更长。

2.2 抗菌药物的使用对凝血功能的影响

随着抗菌药物的广泛应用, 其不良反应愈加地引起人们的关注。其中, 抗菌药物引发的血液系统不良反应严重影响了病人的预后, 从而限制了医生的药物选择。例如, 头孢菌素类可以引起凝血功能障碍, 阻断维生素 K 是其重

要机制之一。维生素 K 是肝细胞微粒体羧化酶的必要辅助因子, 参与凝血酶原前体中谷氨酸的 γ -羧化反应, 维生素 K 缺乏可导致凝血酶原合成减少, 依赖维生素 K 的凝血因子 II、VII、IX、X 等的水平降低, 引起凝血障碍^[28]。其机制可能为: 药物通过骨髓抑制作用使 PLT 生成障碍; 药物由于自身免疫性, 或药物的半抗原性, 破坏 PLT; 药物结构或作用影响 PLT 参与的凝血过程, 其作用机制有待进一步研究。抗菌药物尤其是 β 内酰胺类应密切注意, 特别是与抗血小板药物合用时, 应密切监测 PLT 数量及凝血功能, 避免严重后果的发生^[29]。

2.3 长期口服抗凝药物对凝血功能的影响

抗凝药物通过降低机体的凝血功能, 广泛用于血栓性疾病的预防和治疗, 如脑卒中、急性冠脉综合征、房颤、肺栓塞、DIC、肿瘤、长期卧床病人、血液透析、风湿性心脏病换瓣术及外科手术后静脉血栓栓塞症等^[30]。但长期使用抗凝药物会让病人的凝血功能减退, 凝血时间延长, 在发生创伤时出血风险增加, 严重时危及生命。如长期口服阿司匹林, 阿司匹林与环氧化酶 (COX)-1 发生不可逆的乙酰化, 致使 COX 失活, 阻断了花生四烯酸生成血栓烷 A_2 ^[31], 继而抑制血小板聚集, 从而导致机体凝血功能障碍^[32]。任静等^[33]研究显示, 停用阿司匹林后 5 d 后, PLT 聚集曲线表现为低程度和延迟聚集, 只有停用阿司匹林 7 d, PLT 聚集率等才能基本达到正常水平。这或许与 PLT 生存周期相关, 新鲜 PLT 的数量每 2 d 大约恢复 10%, 5~6 d 大约可恢复至 50%。所以此时的 PLT 计数不能精确反映凝血功能。

2.4 长期饮酒对凝血功能的影响

很多创伤病人有长期饮酒史, 饮酒可通过以下机制影响凝血: ①长期酗酒, 抑制肝脏对维生素 K 的吸收, 进而减少维生素 K 依赖凝血因子的生成; ②乙醛与凝血酶原表面的易感位点发生烷基化反应, 新形成的凝血酶分子上的这些烷基化位点可抑制或阻止纤维蛋白原在其结合位点的有效结合, 导致延长凝血时间^[34]; ③乙醛与肝素分子中艾糖醛酸、葡醛内酯作用, 形成环缩醛, 改变肝素结构, 其与抗凝血酶 III、凝血酶结合更加简单, 使延长凝血时间; 乙醇亦可作为有机溶剂, 影响肝素空间构象, 使其具有抗凝功能; ④乙醇可影响脂质代谢, 使内皮细胞基因表达上调, 垂体后叶素释放受到抑制, 机体血容量不足, 进而引起肾素-血管紧张素释放, 导致组织型纤溶酶原激活物增加, 从而影响凝血; ⑤乙醛作用于血中氨基葡萄糖多聚糖, 延长凝血时间^[35]。

2.5 肝脏疾病对凝血功能的影响

既往的肝病或严重创伤引起的肝功能损伤与机体凝血功能异常有密切

关系。肝脏可动态保持凝血与抗凝系统的平衡,可合成多种凝血因子、生理性抗凝血因子、纤维蛋白溶解因子及清除灭活纤维蛋白溶解物、抗纤溶物质等。肝细胞严重受损时,清除活化凝血因子功能下降,纤溶酶原、活化凝血酶原清除减少,血小板功能受损,维生素 K 吸收减少,血浆中抗肝素、类肝素含量增高,肝素灭活能力减低,导致血液长期处于低凝状态,发生轻重不等的凝血功能障碍,因此血浆凝血因子减少程度与肝脏损伤程度呈正相关^[36]。

3 小结

对创伤凝血功能障碍的研究,不仅要集中于创伤性凝血病,也应综合考虑颅脑损伤、抗菌药物的使用、长期口服抗凝药物、长期饮酒及肝脏疾病等因素,给予综合评价,强调综合病人整体的病情及各方面因素,积极完善临床观察指标、实验室检验及辅助检查,为临床判断凝血功能障碍提供全面指导,避免突然死亡等严重不良后果。

参考文献:

[1] KRUG E G, SHARMA G K, LOZANO R. The global burden of injuries[J]. *Am J Public Health*, 2000, 90(4): 523-526.

[2] HOLCOMB J B, JENKINS D, RHCE P, et al. Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma[J]. *J Trauma*, 2007, 62(2): 307-310.

[3] BRENNER M, STEIN D M, HU P F, et al. Traditional systolic blood pressure targets underestimate hypotension-induced secondary brain injury[J]. *J Trauma & Acute Care Surg*, 2012, 72(5): 1135-1139.

[4] 黄顺伟, 戴伟钢, 管向东. 急性创伤性凝血病的诊疗进展[J]. *医学综述*, 2010, 16(3): 407-410.

[5] 岳茂兴, 周培根, 梁华平, 等. 创伤性凝血功能障碍的早期诊断和 20AA 复方氨基酸联用大剂量维生素 B₆ 新疗法应用[J]. *中华卫生应急电子杂志*, 2015, 1(1): 4-7.

[6] 胡柏生, 王毅鑫, 鲁宇飞, 等. 急性创伤性凝血病的诊疗进展[J]. *医学研究杂志*, 2016, 45(10): 165-167.

[7] 黄剑吟, 封启明. 急性创伤性凝血病发病机制的研究进展[J]. *海南医学*, 2015, 26(21): 3190-3194.

[8] ACHHRA A C, PHILLIPS A, EMERY S, et al. Pre-therapy inflammation and coagulation activation and longterm CD4 count responses to the initiation of antiretroviral therapy[J]. *HIV Med*, 2015, 16(7): 449-454.

[9] 田兆嵩. 创伤性凝血病与输血[J]. *中国输血杂志*, 2012, 25(10): 926-927.

[10] SIMMONS J W, PITTET J F, PIECE B. Trauma-induced coagulopathy[J]. *Curr Anesthesiol Rep*, 2014, 4(3): 189-199.

[11] 包莉, 汪军, 屈锡林. 严重创伤患者血小板计数动态变化和预后的关系[J]. *血栓与止血学*, 2016, 22(3): 324-326.

[12] 卢春生, 林列坤, 曹文平, 等. 大量输血引起的血清电解质及凝血功能变化的研究[J]. *检验医学与临床*, 2013, 10(3): 291-292.

[13] 段莹, 肖南, 陈玫. 大量输血后纤维蛋白原及血小板的临床分析[J]. *中国现代药物应用*, 2014, 8(18): 96-97.

[14] VEIGAS P V, CALLUM J, RIZOLI S, et al. A systematic review on the rotational thrombelastometry (ROTEM®) values for the diagnosis of coagulopathy, prediction and guidance of blood transfusion and prediction of mortality in trauma patients[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2016, 24(1): 114.

[15] MAKIE D P, SPOELDER E J, PAUW R J, et al. Mechanical venti-

lation and fluid retention in burn patients[J]. *J Trauma*, 2009, 67(5): 1233-1238.

[16] VALERI C R, FEINGOLD H, CASSIDY G, et al. Hypothermia-induced reversible platelet dysfunction[J]. *Ann Surg*, 1987, 205(2): 175-181.

[17] 葛世伟, 刘云, 何先弟. 低温对创伤患者生理功能影响的新认识[J]. *医学研究生学报*, 2013, 26(1): 93-95.

[18] 黄宇, 尹东. 围手术期中低体温对凝血功能影响的研究进展[J]. *中国临床新医学*, 2013, 6(10): 1018-1021.

[19] MARTINI W Z. Fibrinogen metabolic responses to trauma[J]. *Scandinavian Journal of Trauma Resuscitation & Emergency Medicine*, 2009, 17(1): 2.

[20] MENG Z H, WOLBERG G A S, MONROE D M, et al. The effect of temperature and pH on the activity of factor VIIa: implications for the efficacy of high dose factor VIIa in hypothermic and acidotic patients[J]. *J Trauma*, 2003, 55(5): 886-891.

[21] 李剑, 陈自力. 损伤控制技术相关基础研究进展[C]. 大连: 第八届全国中西医结合灾害急救危重病医学学术会议论文集, 2012: 255-258.

[22] SCHÖCHL H, SOLOMON C, TRAUTINGER S, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury[J]. *Journal of Neurotrauma*, 2011, 28(10): 2033-2041.

[23] 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.

[24] GANDO S, NANZAKI S, KEMMOTSU O. Coagulofibrinolytic changes after isolated head injury are not different from those in trauma patients without head injury[J]. *Trauma*, 1999, 46(3): 1070-1076.

[25] LIN H L, KUO LC, CHEN C W, et al. Early coagulopathy resulted from brain injury rather than hypoperfusion[J]. *J Trauma*, 2011, 70(3): 765.

[26] MAY A K, YOUNG J S, BUTLER K, et al. Coagulopathy in severe closed head injury: is empiric therapy warranted[J]. *Am Surg*, 1997, 63(3): 233-237.

[27] UEDA S, FUJITSU K, FUJINO H, et al. Correlation between plasma fibrin-fibrinogen degradation product values and CT findings in head injury[J]. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1985, 48(1): 58-60.

[28] 谢法红, 黄智, 张浩榆, 等. 抗菌药物致血液系统不良反应分析[J]. *药学实践杂志*, 2017, 35(4): 298-300; 314.

[29] 刘萍. 可继抗. 抗菌药物引起的凝血障碍原因探讨[C]. 南昌: 2013 年中国临床药学年会暨第九届临床药师论坛论文集, 2013: 4.

[30] 韩茹, 赵荣生. 口服抗凝药物临床治疗研究进展[J]. *临床药物治疗杂志*, 2017, 15(6): 1-5.

[31] GUM P A, KOHKE-MARCHANT K, POGGIO E D, et al. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease[J]. *Am J Cardiol*, 2001, 88(3): 230-235.

[32] 冯贵龙. 长期服用阿司匹林的颅脑损伤病人急诊救治体会[J]. *中西医结合心脑血管病杂志*, 2016, 14(1): 110-112.

[33] 任静, 门剑龙, 刘伟, 等. 普外手术期病人应用阿司匹林的实验室监测[J]. *天津医药*, 2013, 41(9): 864-867.

[34] BRECHER A S, KOTERBA A P, BASISTA M H. Coagulation protein function III. effect of acetaldehyde upon the activation of prothrombin[J]. *Alcohol*, 1996, 13(5): 423-429.

[35] 刘福其, 于晓军, 李志坚. 饮酒对凝血纤溶机制的影响及其临床意义[J]. *临床血液学杂志*, 2008, 21(3): 174-176.

[36] 徐保成. 186 例肝硬化患者血小板参数分析[J]. *医学临床研究*, 2012, 29(7): 1369-1370.

(收稿日期: 2019-01-01)

(本文编辑: 王雅洁)