

创伤性凝血病的机制和诊断评估进展

彭博 刘代红

解放军总医院第一医学中心血液科,北京 100853

通信作者:刘代红,Email:daihongrm@163.com

【摘要】 创伤性凝血病(TIC)是创伤早期内源性因素引发的凝血功能障碍,具有病理机制复杂、表型多样、多因素参与、时间敏感和死亡风险高的特点。在传统凝血筛查基础上,联合粘弹性凝血检测和输血评分可促进对TIC的早期识别。对于TIC的发病机制、检测技术、诊断标准和预测评分的研究尚存在许多空白和不一致,本文就相关研究进展介绍如下。

【关键词】 创伤性凝血病,创伤; 粘弹性凝血实验; 大量输血预测评分

基金项目:国家临床重点专科军队建设项目(临床医学);国家自然科学基金(81770203);首都卫生发展科研专项(Z171100000417037)

DOI:10.3760/cma.cn112137-20191111-02449

严重的创伤性损伤是世界卫生领域面临的重大难题,导致全球每年>580万人死亡^[1]。因凝血障碍导致的创伤性大出血占创伤患者死因的30%~40%^[2]。越南战争中伤员的类似现象被美国外科医生称为“弥散性渗出性凝血病”^[3]。传统上认为,创伤后凝血病是大量失血引起凝血因子和血小板的丢失消耗、生理紊乱引起的凝血功能障碍以及大量补液引起的血液稀释所致。此后的研究发现,在复苏之前即创伤早期的内源性影响即可导致凝血功能障碍,与血液稀释、酸中毒或低体温的影响无关,这一新发现的血液病理学表现被称为“急性创伤性凝血病”(ATC),也称创伤早期凝血功能障碍或创伤性凝血病(TIC)^[4]。有人将严重损伤后微血管的出血表现统称为TIC,ATC是其特定组成部分;也有人将ATC的后期进展称为TIC。这体现了对TIC致病机制理解的不足^[5]。本文统一采用TIC来描述创伤后呈现动态演变过程的凝血功能紊乱。随着新型细胞凝血理论的提出、粘弹性凝血检测技术的进步和大量研究的发表,TIC发病机制、检测技术和诊断评估有了新进展,本文就相关文献进行综述,以提高临床医生对TIC的早期识别。

1. TIC的病理生理机制:Dobson等^[3]总结了TIC的四种机制假说:弥散性血管内凝血伴纤溶假说,活化蛋白C假说,血管内皮糖萼(EG)假说和纤维蛋白原中心假说。这些假说都不足以解释TIC的全部表现。现在认为TIC是一种多因素、多系统参与的时间敏感性原发病,由失血性休克、组织损伤相关的血栓调节蛋白(TM)上调、凝血酶-血栓调节蛋白复合物产生、抗凝和纤溶系统过度激活共同导致^[4]。创伤后,组织因子暴露驱动局部少量凝血酶和纤维蛋白产生,同时内皮下胶原蛋白与血小板和血管性血友病因子(vWF)结合,引起血小板活化和局部黏附于受损组织,催化凝血酶大量产生^[6]。随后,凝血酶与TM结合并激活蛋白C,

进一步灭活FVa和FVIIIa,抑制纤溶酶原激活物抑制物-1(PAI-1)和凝血酶激活的纤溶抑制物,促进纤溶^[5]。凝血酶还刺激内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活物(t-PA),导致继发性纤维蛋白溶解。其他因素(如缺氧,激素等)刺激内皮细胞释放t-PA导致原发性纤维蛋白溶解。随着TIC发展,内皮细胞活化的促血栓作用逐渐占据主导地位。内皮细胞激活后可释放t-PA和W-P小体、vWF等,并暴露P-选择素,增强血小板募集,同时下调TM和纤维蛋白溶解,引起EG脱落,限制抗凝血酶的活化^[6]。大量产生的PAI-1导致“纤溶关闭”和血栓风险增加。同时,凝血酶和各种细胞因子、缺氧和低灌注共同刺激内皮细胞继续活化,内皮细胞释放磷脂酰丝氨酸-暴露的促凝性细胞微泡,加剧高凝状态^[6]。因此,TIC演化包括早期创伤诱发止血和纤溶系统的激活,复苏期医源性因素参与,随后急性反应期的高凝状态三个阶段。

值得注意的是,孤立性的创伤性脑损伤(TBI)也可引起全身性TIC,并且是公认的预后不良因素。其发生机制与一般创伤的TIC既有重叠又有自身特点。TBI相关的凝血病也可以由大量失血、低体温、灌注不足或血液稀释导致,但是孤立性TBI患者失血量通常不大。目前认为脑源性分子通过破坏的血脑屏障入血是触发早期和全身性TIC的关键环节^[2]。在TBI小鼠中发现,神经胶质细胞和神经元产生的脑源性细胞微粒可快速诱导高凝状态发展到凝血因子消耗性状态,这些微粒还可通过二磷酸腺苷(ADP)受体造成血小板功能障碍^[7]。此外,挫伤性脑组织中释放的t-PA和尿激酶型纤溶酶原激活物也可以导致纤溶亢进。在TBI后几分钟内即可检测到从高凝状态到纤维蛋白原的严重消耗^[8]。总体来看,对于TBI凝血病的机制仍知之甚少,可能涉及微血管损伤和血脑屏障破坏引发的多种高度复杂的交互途径紊乱^[6]。

2. TIC 发展的影响因素: 影响 TIC 发展的因素主要涉及三个方面^[4]: 一是创伤相关因素, 如创伤部位、性质和严重程度; 二是环境和治疗因素, 如低温、大量补液等; 三是伤者自身因素, 包括年龄、合并症及抗凝药物服用史等。(1) 不同损伤部位的 TIC 可能表现不同, 大脑和长骨的损伤以及穿透性损伤更容易发展至 TIC。损伤程度与凝血功能障碍的严重程度呈正相关。严重创伤可损伤 EG, 引起硫酸肝素(糖萼中的一种主要粘多糖)入血引起自身肝素化; 同时导致蛋白 C 浓度降低、可溶性 TM 浓度和纤溶亢进程度增加; 还可能引起大量 ADP 入血导致“血小板无力综合征”^[5]。Wohlauer 等^[9]发现创伤患者的 ADP 途径和花生四烯酸途径(AA)的血小板抑制率均显著增高($P < 0.000 1$), 提示在严重创伤后存在显著的血小板功能障碍。(2) 生理性紊乱在促进 TIC 恶化中具有重要作用。在前瞻性、观察性、多中心重大创伤输血(PROMTT)研究的亚组分析中, 入院前的大量晶体补液、碱剩余 > 6 mmol/L 和低体温是 TIC 进展的独立危险因素^[10]。血液稀释主要源于细胞外液向血管内转移的主动稀释和复苏过程大量输液导致的被动稀释。PH 值降低可显著降低凝血因子 Xa/Va 复合物的活性^[5]。低温可使凝血酶生成受损、降低凝血酶活性和血小板聚集能力^[11]。此外, 低灌注延迟凝血酶的清除使凝血酶更容易与 TM 结合, 缺氧可加剧内皮细胞活化, 从而影响 TIC^[5-6]。(3) 创伤患者的炎症反应、激素变化、合并症和用药史等个体因素也可影响 TIC。创伤或出血可引起促炎和抗炎因子、趋化因子、损伤相关模式分子的迅速大量释放以及补体途径的激活^[12]。促炎因子可上调血液中单核细胞和内皮细胞的组织因子, 补体上调 TM 表达, 导致蛋白 C 和血小板活化增强^[11]。创伤后期的炎症可加重高凝状态。应激状态下, 肾上腺素和血管加压素水平上升也会使内皮细胞活化。随着 TIC 患者的老龄化趋势, 尤其是 TBI 患者, 多有抗凝药物服用史^[2]。若存在药源性血小板功能障碍, 则 TIC 的变化更为复杂。

3. TIC 的检测方法: 目前尚无检测所有 TIC 的理想方法, 检测手段主要分为普通凝血试验(CCT)和粘弹性凝血试验(VHA)^[5]。CCT 是基于传统的凝血理论, 对凝血过程进行静态、非全面的评估。Peltan 等^[13]的多中心观察性研究显示 INR > 1.5 与全因死亡($P < 0.001$), 出血性休克相关死亡($P = 0.001$), 静脉血栓栓塞($P < 0.001$)和 MODS($P = 0.02$)显著相关, 而 INR > 1.2 则与以上风险增加无关, 提示用 INR > 1.5 作为诊断 TIC 的标准更有临床意义。因此, PT 或 INR 可用于评估 TIC 的严重程度和输血需求。近来发展的床旁(POC)-PT/INR 可实现对 TIC 的即时检测。然而, 有研究同时检测 POC-INR 和实验室 INR (lab-INR), 发现 lab-INR 和 POC-INR 的一致性中等(Kappa=0.45), 相关性弱(Pearson 系数=0.44)^[14]。所以, CCT 诊断 TIC 的特异性和敏感性较差且存在不一致, 可能会延迟诊断或导致过度治疗。

VHA 是基于现代细胞凝血理论, 通过检测血液粘弹性变化来动态反映凝血全貌, 可对 TIC 全程监测。VHA 主要包括血栓弹力图(TEG)和旋转式血栓弹力测定仪(ROTEM)

检测。轻度创伤患者的 VHA 检测可能正常, 而中度或严重创伤则明显异常。VHA 可用于 TIC 的诊断、预测输血、指导靶向止血复苏、评估预后等, 其最大优势是可鉴定严重纤维蛋白溶解^[5]。POC-VHA 可实现更快速地诊断和监测, 目前正在多个研究中评估。VHA 的优势在于检测时间短(比 CCT 快 30~60 min)和提供信息多, 但它检测 TIC 的效用仍需要更多的数据支持, 同时对药源性血小板功能障碍的敏感度不足。

由于 CCT 和标准 VHA 都不能可靠反映血小板功能状态。目前建议使用 POC-血小板功能装置作为监测 TIC 的辅助手段, 如血小板功能分析仪、血小板反应性测定、TEG 血小板图等^[4]。此外, 实验室检测难以区分药物诱导和创伤诱导的血小板功能障碍。

4. TIC 的诊断和预后评估: TIC 的诊断主要基于 CCT 值或 VHA 中血凝块强度和凝块溶解的异常。目前的 TIC 诊断定义还不够精准且未经大量临床研究验证而被普遍接受。常用的 CCT 标准包括: aPTT 或 PT 延长 50%, INR ≥ 1.5 或纤维蛋白原 < 1 g/L; VHA 诊断标准为: TEG 的纤溶指数 LY30 (30 min 时血凝块溶解率) $> 3\%$, ROTEM 参数: A5 (凝血后 5 min 血凝块振幅) ≤ 35 mm, 也有研究使用 A5 < 36 mm 的界值^[4-5]。前瞻性观察研究提示, 联合 CCT 和 ROTEM 检测比单用 CCT 多识别出 15% 的 TIC, 并将需要大量输血患者的检出率提高 22%, 但两种方案预测大量输血的特异性都很差(38% 比 50%)^[15]。因此, VHA 和 CCT 联合可促进 TIC 的早期诊断和预测输血。

将大量输血预测性评分系统纳入创伤患者的个体风险分层, 可以进一步促进 TIC 的早期识别^[5]。目前提出的评分系统有 10 多种, 如大量输血评分(MTS)、创伤相关严重失血评分(TASH)、用量估算评分(ABC)等。各评分系统的指标还未统一, 因此预测效能存在差异, 还没有一个评分能确定所有患者的 TIC 风险^[6]。同时, 早期的评分没能考虑 TIC 及止血复苏策略进展的影响。来自 PROMTT 研究的回顾验证性分析显示: 创伤后第一个 6 h 内大量输血的五个强预测因素是 INR > 1.5 , 碱剩余 > 6 mmol/L, 收缩压 < 90 mm Hg, 血红蛋白 < 11 g/dL 和创伤重点超声评估阳性。《我军战伤伤情评估和诊断方法的专家共识》提出根据致伤机制及实验室指标预测大量输血: 难以控制的大出血、近端肢体创伤性截肢、严重骨盆骨折以及碱剩余 > 6 mmol/L、血红蛋白 < 110 g/L 等^[16]。也有研究发现改良 MTS 预测早期大量输血最优, 并且可预测死亡率。因此, 建议创伤后早期联合简单准确的评分系统来预测 TIC 风险^[17]。

总结 TIC 是创伤后的一种多因素、多系统参与的时间敏感性原发性疾病, 早期表现为出血或创伤诱发的高凝状态, 随后伴随纤溶亢进, 晚期血栓风险增加, 呈现动态演变。结合 CCT、VHA 和早期联合大量输血预测评分系统, 可促进 TIC 的早识别、早诊断和早干预。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017[J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1736-1788. DOI: 10.1016/s0140-6736(18)32203-7
- [2] Zhang J, Zhang F, Dong JF. Coagulopathy induced by traumatic brain injury: systemic manifestation of a localized injury[J]. *Blood*, 2018, 131(18): 2001-2006. DOI: 10.1182/blood-2017-11-784108
- [3] Dobson GP, Letson HL, Sharma R, et al. Mechanisms of early trauma-induced coagulopathy: the clot thickens or not? [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79(2): 301-309. DOI: 10.1097/ta.0000000000000729
- [4] 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. DOI: 10.1186/s13054-019-2347-3.
- [5] Palmer L, Martin L. Traumatic coagulopathy—part 1: pathophysiology and diagnosis[J]. *J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)*, 2014, 24(1): 63-74. DOI: 10.1111/vec.12130.
- [6] Cap A, Hunt BJ. The pathogenesis of traumatic coagulopathy [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70 Suppl 1: 96-101, e32-e34. DOI: 10.1111/anae.12914.
- [7] Martin GE, Pugh AM, Moran R, et al. Microvesicles generated following traumatic brain injury induce platelet dysfunction via adenosine diphosphate receptor[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2019, 86(4): 592-600. DOI: 10.1097/ta.0000000000002171.
- [8] Stolla M, Zhang F, Meyer MR, et al. Current state of transfusion in traumatic brain injury and associated coagulopathy[J]. *Transfusion*, 2019, 59(S2): 1522-1528. DOI: 10.1111/trf.15169.
- [9] Wohlaer MV, Moore EE, Thomas S, et al. Early platelet dysfunction: an unrecognized role in the acute coagulopathy of trauma[J]. *J Am Coll Surg*, 2012, 214(5): 739-746. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2012.01.050.
- [10] Holcomb JB, del Junco DJ, Fox EE, et al. The prospective, observational, multicenter, major trauma transfusion (PROMTT) study: comparative effectiveness of a time-varying treatment with competing risks[J]. *JAMA Surg*, 2013, 148(2): 127-136. DOI: 10.1001/2013.jamasurg.387.
- [11] 刘一娜. 重症凝血——目前的焦点问题和临床策略[J]. *中华医学杂志*, 2018, 98(35). DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2018.35.006.
- [12] Schouten M, Wiersinga WJ, Levi M, et al. Inflammation, endothelium, and coagulation in sepsis[J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 83(3): 536-545. DOI: 10.1189/jlb.0607373.
- [13] Peltan ID, Vande Vusse LK, 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. DOI: 10.1097/ccm.0000000000000981.
- [14] Goodman MD, Makley AT, Hanseman DJ, et al. All the bang without the bucks: Defining essential point-of-care testing for traumatic coagulopathy[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79(1): 117-124; discussion 124. DOI: 10.1097/ta.0000000000000691.
- [15] Cohen J, Scorer T, Wright Z, et al. A prospective evaluation of thromboelastometry (ROTEM) to identify acute traumatic coagulopathy and predict massive transfusion in military trauma patients in Afghanistan[J]. *Transfusion*, 2019, 59(S2): 1601-1607. DOI: 10.1111/trf.15176.
- [16] Zong ZW, Zhang LY, Qin H, et al. Expert consensus on the evaluation and diagnosis of combat injuries of the Chinese People's Liberation Army[J]. *Mil Med Res*, 2018, 5(1): 6. DOI: 10.1186/s40779-018-0152-y.
- [17] Callcut RA, Cripps MW, Nelson MF, et al. The Massive Transfusion Score as a decision aid for resuscitation: learning when to turn the massive transfusion protocol on and off[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2016, 80(3): 450-456. DOI: 10.1097/ta.0000000000000914.

(收稿日期:2019-11-11)

(本文编辑:陈新石)

测试题(1~5均为单选题。已注册参加本栏目学习者可获得 II 类继续教育学分,答题二维码方法见活插页)

- 下面关于创伤性凝血病(TIC)的描述哪项是错误的?
 - TIC因大量失血可导致凝血因子和血小板的丢失消耗;
 - 血液稀释和酸中毒是TIC发生的必需条件;
 - 低体温是TIC的不良预后因素;
 - TIC也被称为“弥散性渗出性凝血病”或“急性创伤性凝血病”
- 下列关于TIC的病理生理机制的描述,哪一项是正确的?
 - 孤立性脑损伤不会引起全身性TIC;
 - TIC的严重程度是由失血性休克时平均动脉压决定的;
 - TIC时存在抗凝系统和纤溶系统的同时过度激活;
 - TIC早期立即呈现过度纤溶状态
- 下列临床表现与TIC发病机制的关联哪一项正确?
 - TIC过程主要涉及凝血因子,而不存在血小板数量或功能异常;
 - TIC时的血液稀释主要源于细胞外液向血管内转移和复苏时的大量输液;
 - 长骨损伤或穿透伤不易发展至TIC;
 - 大量输血可促进TIC进展
- 影响TIC发展的因素不包括下列哪一项?
 - 低温的环境和采取大量补液的治疗措施;
 - 个体的年龄、合并症和抗凝药物服用史;
 - 患者的家族史;
 - 创伤发生的部位、性质和严重程度
- TIC的诊断定义不包含下述哪一项?
 - 诊断基于普通凝血试验值和粘弹性凝血试验中血凝块强度和凝块溶解的异常;
 - 纤维蛋白原<1 g/L;
 - APTT或PT延长50%;
 - HB<70 g/L