

急性出血性凝血功能障碍诊治 专家共识

- 急性出血性凝血功能障碍指血液凝结能力受到急性损害的病理生理状态。出血是其最常见的临床表现，也可仅表现为凝血指标异常而无出血。由于止血机制复杂，某些情况下可同时存在血栓形成。血小板减少症、口服抗凝药、脓毒症、急性中毒、肝功能损害、严重创伤等都可以造成急性出血性凝血功能障碍，上述疾病常见于急诊和重症监护室 (ICU)，常导致严重临床后果，需要临床医生及时做出正确诊断和实施适当的治疗。目前，对于急危重症患者的凝血功能障碍的处理尚缺乏高质量的临床证据指导，同时也没有形成统一的诊疗标准，从而给临床工作带来挑战。因此，本共识旨在通过回顾相关文献和指南、整合专家意见，制定急性出血性凝血功能障碍诊治专家共识，不涉及急性血栓性疾病和创伤性凝血病的诊治。

一、常见病因和机制

专家意见1 急性出血性凝血功能障碍在急诊和 ICU 较常见，需要及时明确诊断和分析病因。

1.1 血小板减少症血小板激活形成血小板栓子，是止血过程的启动步骤，各种原因引起的血小板减少症均有可能造成凝血功能障碍。目前把血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 定义为血小板减少。造成血小板减少症的原因包括血液系统原发疾病、药物、毒物、感染、免疫、出血、机械性破坏、分布异常等。当血小板计数 $< 50 \times 10^9/L$ 时出血风险将明显增加。在急、危重症患者中，血小板减少的现象相当常见，有研究统计入住 ICU 的患者在治疗过程中，有 14% ~ 44% 出现了血小板减少。

1.2 口服抗凝药物导致的凝血功能障碍口服抗凝药物是急性凝血功能障碍的常见原因。随着血栓栓塞性疾病发生率逐渐增高，口服抗凝药物的应用越来越广泛，一项欧洲研究显示当地 9% 的急诊患者使用了口服抗凝药物。常用口服抗凝药物包括维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA) 和直接口服抗凝药 (direct oral anticoagulant, DOAC)。VKA (如华法林) 通过抑制维生素K 依赖的凝血因子 II、VII、IX、X 的合成发挥抗凝血作用；DOAC 主要包括 II a 因子抑制剂 (如达比加群) 和 X a 因子抑制剂 (利伐沙班、阿哌沙班)，通过直接抑制对应凝血因子活性发挥抗凝作用。口服抗凝药物存在出血风险，使用华法林预防房颤血栓形成的出血风险大约为1.0~3.8%/人·年，DOAC 治疗深静脉血栓栓塞症的大出血风险约为1.2 ~ 2.2%/(人·年)。

1.3 脓毒症导致的凝血功能障碍免疫和凝血之间存在密切联系，炎症和相关凝血系统异常是脓毒症的主要机制。脓症患者凝血紊乱可导致弥漫性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)，在脓症患者凝血功能紊乱进展至显性 DIC 之前即可出现血小板减少和凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 延长。研究显示脓症患者中大约 30% 可合并 DIC，进而造成多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)。国际血栓与止血协会于 2017 年提议使用“脓毒症相关凝血功能障碍 (sepsis-induced coagulopathy, SIC)”的概念用以描述这种 DIC 前期的凝血功能改变。其发生的机制可能包括：(1) 损伤相关分子模式的释放：脓毒症可诱导细胞损伤及死亡，从而释放细胞内成分，如组蛋白、染色体 DNA、线粒体 DNA、核小体、高迁移率族蛋白 B1 及热休克蛋白等，激活凝血系统并诱导 DIC 发生；(2) 中性粒细胞胞外诱捕网 (neutrophil extracellular traps, NETs) 的形成：NETs 是中性粒细胞合成并释放用以对抗病原微生物的成分，本身具有激活 XII 因子的能力，亦可通过释放细胞外组织因子来调控 VII a 因子途径介导的凝血酶合成。此外，NETs 还可刺激中性粒细胞吸附活化的血小板，导致血小板减少；(3) 糖萼及内皮细胞破坏：血管内皮表面覆盖的糖萼有重要的抗凝活性，在炎症情况下，氧自由基、乙酰肝素酶及其他一些蛋白酶可破坏糖萼，使内皮发生糖萼脱落，从而暴露内皮表面 E-选择素及黏附分子，使其募集血小板及中性粒细胞，促进血栓形成。

1.4 急性中毒导致的凝血功能障碍药物中毒常会导致急性凝血功能障碍，其中以抗凝血类灭鼠药多见。目前我国应用的抗凝血类灭鼠药主要包括杀鼠灵、杀鼠醚、溴敌隆、大隆、敌鼠和氯敌鼠6种，均为维生素K拮抗剂。其他中毒如毒蛇咬伤、食用毒蕈等亦可致凝血功能障碍。

1.5 肝功能损害导致的凝血功能障碍 肝功能损害患者常伴有一种或多种凝血功能障碍：(1)凝血因子缺乏：肝脏是大多数凝血因子的合成场所，包括纤维蛋白原（因子 I）、凝血酶（因子 II）和凝血因子 V、VII、IX、X 和 XI。肝细胞还负责凝血因子转译后修饰，如一些因子的糖基化和 γ -羧化。肝功能损害患者凝血因子的合成和转译后修饰均可能受损，影响凝血因子的血浆浓度和功能；(2)血小板减少和血小板功能障碍：肝功能损害患者的血小板计数存在不同程度减少，其机制有肝脏合成的血小板生成素减少影响血小板生成、门静脉高压和脾功能亢进时血小板的脾隔离增多以及丙型肝炎病毒感染、饮酒、合并其他感染、或抗病毒治疗导致的骨髓抑制；(3)纤溶亢进：肝功能损害患者的纤溶速度通常会加快，其机制有组织型纤溶酶原激活剂 (tissue plasminogen activator, tPA) 水平升高导致纤溶酶生成增强、 $\alpha 2$ -抗纤溶酶和凝血因子 XIII 以及凝血酶激活的纤溶抑制物水平下降、纤维蛋白降解产物升高干扰正常止血等。

1.6 DIC 是多种疾病复杂病理生理过程的中间环节，其常见的基础疾病或诱因包括：脓毒症、恶性肿瘤、创伤、手术、羊水栓塞、血管内溶血等，可导致大量促凝物质在短时间内出现于循环血液中，引起血管内广泛血栓形成，继而造成凝血因子消耗和纤溶系统被大规模激活，造成纤维蛋白降解产物的增多，阻碍正常纤维蛋白聚合以及纤维蛋白原与血小板结合，干扰纤维蛋白凝块形成和血小板聚集，造成继发的出血倾向。

1.7 遗传性或 / 和获得性凝血功能障碍是指因遗传性因素导致的凝血因子缺乏或因其他疾病导致机体针对凝血因子产生抗体所致的凝血因子缺乏。遗传因素导致的凝血因子缺乏常有阳性家族史，非遗传因素者部分有其他疾病的临床表现。

二、凝血功能评估

专家意见2 推荐首先采用常规血液检查指标进行筛查。

2.1 血小板计数和血涂片查破碎红细胞血小板计数和血涂片查破碎红细胞是常规检查项目，对于急性凝血障碍的识别和处理非常重要。当血小板进行性下降时，除了考虑免疫介导的血小板减少和骨髓抑制，还要警惕 DIC 的发生。红细胞是外周血涂片中数量最多的细胞，破碎红细胞指红细胞碎片或不完整的红细胞，正常外周血中破碎红细胞小于 1%。破碎红细胞增多常见于血栓性微血管病以及心脏植入瓣膜或装置故障。

2.2 凝血因子消耗的相关指标反映凝血因子消耗的相关指标有凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(activated partialthromboplastin time, APTT)、纤维蛋白原浓度和活化凝血时间(activated clotting time, ACT)。PT测定的是暴露于组织因子时血浆凝固所需的时间,可用以评估外源性凝血途径和共同凝血途径。APTT测定的是血浆暴露于激活接触因子的物质后发生凝固所需的时间,可评估内源性凝血途径及共同凝血途径。不同实验室和不同试剂/仪器组合所测得的PT和APTT的正常范围有一定差异,大多数实验室PT的正常范围为11~13s, APTT正常范围为25~35 s。纤维蛋白原测定的是血浆中纤维蛋白原的浓度,正常范围为200~400mg/dL。ACT测定的是暴露于活化接触因子后全血(而非血浆)凝固所需的时间,与APTT一样,该检测评估的是内源性凝血途径和共同凝血途径,可确定血液所需肝素抗凝及鱼精蛋白拮抗用量, ACT正常范围为59.2~117s。当怀疑有遗传性因素或获得性因素致凝血功能异常时应进一步行PT、APTT混合血浆纠正试验。

2.3 纤溶系统活化的相关指标纤溶系统活化的相关指标包括纤维蛋白原/纤维蛋白降解产物 (fibrinogen/fibrin degradation product, FDP)、D-二聚体。FDP 是纤溶酶作用于纤维蛋白原或纤维蛋白后生成的降解产物，其水平反映纤溶系统功能状态。D-二聚体是纤维蛋白凝块的降解产物，能够特异性地反映交联纤维蛋白的纤溶情况，更可靠地提示血栓形成风险，临床上通常采用血浆 D-二聚体水平 < 500 ng/mL 作为排除血栓的界值。

专家意见3 对于明确存在凝血功能障碍的患者，推荐采用血栓弹力图进一步评估凝血功能。

2.4 血栓弹力图 血栓弹力图 (thrombelastography, TEG) 记录血栓的全过程，包括血凝块形成和发展、血凝块回缩和溶解，提供血栓形成速度、强度和稳定性等血栓形成过程的信息。血栓弹力图的重要参数包括：R 时间 (凝血反应时间)， $R < 5$ min 为凝血因子活性高， $5 \text{ min} < R < 10 \text{ min}$ 为凝血因子活性正常， $R > 10 \text{ min}$ 为凝血因子活性低。K 时间和 α 角度 (血凝块形成动力指数) 反映纤维蛋白水平， $K < 1 \text{ min}$ ， $\alpha > 72^\circ$ 为纤维蛋白水平高； $1 \text{ min} < K < 3 \text{ min}$ ， $53^\circ < \alpha < 72^\circ$ 为纤维蛋白水平正常； $K > 3 \text{ min}$ ， $\alpha < 53^\circ$ 为纤维蛋白水平低。MA (血块强度) 直接反映纤维蛋白与血小板相互作用的最强的动力学特性， $MA > 70 \text{ mm}$ 为血小板功能高， $50 \text{ mm} < MA < 70 \text{ mm}$ 为血小板功能正常， $MA < 50 \text{ mm}$ 为血小板功能低。CI (凝血综合指数)， $CI < -3$ 为低凝状态， $CI > 3$ 为高凝状态。LY30 (反映血块稳定性) 是指 MA 后 30min 振幅减少百分率，正常值 $< 7.5\%$ ，LY30 升高提示存在纤溶亢进。EPL (预测纤溶指数) 是指 MA 出现后预计的血块消融百分率，正常值 $< 15\%$ ，EPL 升高提示存在纤溶亢进。检测项目包括：TEG 普通检测 (患者凝血全貌)、TEG 肝素检测 (肝素、低分子肝素检测)、TEG 血小板图 (抗血小板药检测)。TEG 在急性凝血功能障碍中其地位愈加突出，可对凝血因子、纤维蛋白原、血小板进行定性分析，协助判断凝血及纤溶状态。对于存在急性凝血功能障碍的患者，尽量完善 TEG 检查。

专家意见 4 对于临床情况复杂的患者，推荐使用新型血栓分子标志物做早期评估。

2.5 新型血栓分子标志物
2.5.1 凝血酶抗凝血酶复合物(TAT) 体内凝血酶形成后，部分迅速与抗凝血酶 (antithrombin, AT) 结合形成凝血酶抗凝血酶复合物 (thrombin-antithrombin complex, TAT)，该指标是反映凝血酶生成的分子标志物，可灵敏地反映凝血系统的激活程度，直接反映凝血系统启动。凝血酶在血液中半衰期仅数秒，直接测定困难。TAT 的血浆半衰期为 3 ~ 15 min，可以直接测定，TAT 血浆正常值为 <4ng/mL，TAT>4ng/mL 提示凝血酶合成增多。TAT 升高可早期预测血栓形成和复发风险、早期预测 DIC 风险。

2.5.2 纤溶酶抗纤溶酶复合物 (PIC) 纤溶酶抗纤溶酶复合物 (plasmin antiplasmin complex, PIC) 是纤溶酶与抑制因子 α_2 抗纤溶酶以 1:1 结合形成的复合物，是直接反映纤溶系统激活程度的生物标志物。PIC 血浆半衰期约 6 h，可直接测定，血浆正常值为 <0.8 μ g/mL，PIC>0.8 μ g/mL 常提示纤溶系统激活。纤溶激活程度因 DIC 基础疾病不同而有所差异，且与 DIC 分型密切相关，可用于早期预测高凝状态，也可用于溶栓治疗监测。

三、急性出血性凝血功能障碍的诊断

专家意见5 推荐采用四分类法诊断急性出血性凝血功能障碍。

- 目前急性凝血功能障碍没有明确统一的诊断标准，病史、诱因和实验室检查异常是主要的诊断依据。急性凝血障碍是一种病理生理状态，很多疾病会产生相似的实验室结果异常。为了便于病因鉴别和疾病管理，Hunt将凝血障碍分成四类：(1)血小板减少、凝血功能正常，血涂片没有破碎红细胞；(2)血小板减少、凝血功能正常，血涂片存在破碎红细胞；(3)血小板减少，存在凝血障碍；(4)血小板正常，存在凝血障碍。第一类指各种原因引起的血小板减少症。第二类通常见于血栓性微血管病，比如血栓性血小板减少性紫癜 / 溶血尿毒综合征。第三类指造成凝血因子大量消耗的疾病，比如 DIC。第四类指引起凝血因子生成减少或者抑制凝血因子的疾病，比如肝衰竭、口服抗凝药。结合病史和临床表现，这种分类方法在临床上能帮助医生确定病因和诊断。

专家意见6 推荐采用 ISTH DIC 评分法诊断 DIC 相关的凝血功能障碍。DIC 诊断需结合患者的基础疾病、临床表现、实验室检查，进行综合评估。近年，国际血栓与止血协会标准(ISTH)、日本卫生福利部标准 (JMHW)、日本急诊医学学会标准 (JAAM) 以及中华医学会血液学分会血栓与止血学组 (CDSS) 都制定了多指标的 DIC 评分诊断系统。本共识主要参考 ISTH DIC 评分 (表1)。

表1 ISTH 显性 DIC 和 SIC 评分系统^[32]

项目	分值	ISTH 显性 DIC 评分	脓毒症相关凝血功能障碍 (SIC) 评分
血小板数量 ($\times 10^9/L$)	2	<50	<100
	1	≥ 50 , <100	≥ 100 , <150
FDP/D-Dimer	3	显著升高	-
	2	轻度升高	-
PT 延长 (或 INR)	2	PT 延长 $\geq 6s$	(INR > 1.4)
	1	$3s \leq$ PT 延长 <6s	$1.2 < INR \leq 1.4$
纤维蛋白原 (g/mL)	1	<100	-
SOFA 评分	2	-	≥ 2
	1	-	1
总分		≥ 5 分	≥ 4 分

以上内容仅为本文档的试下载部分，为可阅读页数的一半内容。如要下载或阅读全文，请访问：<https://d.book118.com/167003164112006061>