

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诊治专家共识组

执笔: 邵勉 薛明明 王思佳 (复旦大学附属中山医院急诊科, 上海 200032)

通信作者: 童朝阳, 复旦大学附属中山医院急诊科, Email:tong.chaoyang@zs-hospital.sh.cn; 宋振举, 复旦大学附属中山医院急诊科, Email:song.zhenju@zs-hospital.sh.cn

基金项目: 上海市卫健委重要薄弱学科建设项目 (2016ZB0202)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2020.06.007

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。

1 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 $< 100 \times 10^9 L^{-1}$ 定义为血小板减少^[1]。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 $< 50 \times 10^9 L^{-1}$ 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^[2]。

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^[3]。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^[4], 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)^[5]。

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^[6], 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^[7], 进而造成多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)^[8]。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^[9]。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^[10]; (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^[11]。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^[12]; (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^[13]。

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、敌鼠和氟鼠鼠 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^[14];(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^[15];(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、 α -2-抗纤溶酶和凝血因子 X III 以及凝血酶激活的纤溶抑制物水平下降^[16]、纤维蛋白降解产物升高干扰正常止血等^[17]。

1.6 DIC

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^[18],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。

2 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 partial thromboplastin 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,可用于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 ~ 13 s, 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 ~ 400 mg/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 ~ 117 s。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^[19-20],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 min < R < 10 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 30 min 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^[21-23]。

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^[24-25]。凝血酶在血液半衰期仅数秒, 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 $< 4 \text{ ng/mL}$, $TAT > 4 \text{ ng/mL}$ 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 $\alpha 2$ 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 $< 0.8 \mu\text{g/mL}$, $PIC > 0.8 \mu\text{g/mL}$ 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^[26]。

2.5.3 组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1 复合物(tPAIC) 血管内皮细胞损伤时, 组织型纤溶酶原激活物及纤溶酶原激活抑制物-1 同时释放到血液中, 1:1 结合形成组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活抑制物-1 复合物(tissue plasminogen activator-plasminogen

activator inhibitor-1 complex, tPAIC), tPAIC 能够反映内皮细胞的损伤, 是纤溶系统激活的分子标志物, 男性血浆正常值 $< 17.0 \text{ ng/mL}$, 女性 $< 10.5 \text{ ng/mL}$ 。tPAIC 对 DIC、动静脉血栓均有提示作用, 是静脉血栓栓塞症(vein thromboembolism, VTE)及心梗的风险指标, 此外该指标对 DIC 诊断具有重要价值, 血浆水平升高提示 DIC 可能、血管内皮细胞损伤、血栓形成^[26-28]。

2.5.4 血栓调节蛋白(TM) 血栓调节蛋白(Thrombomodulin, TM)为内皮细胞表面的凝血酶受体, 抑制凝血酶的活性, 增强蛋白 C 活化性能, 血浆 TM 正常值为 3.8 ~ 13.3 TU/mL。当内皮细胞受损或功能障碍时, TM 表达降低, 部分 TM 被蛋白酶水解至血浆中^[29-30]。因此, TM 是内皮细胞受损的标志物。TM 升高提示血管内皮损伤, 可见于脓毒症、肾功能受损、急性肺损伤等。

3 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^[31]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。

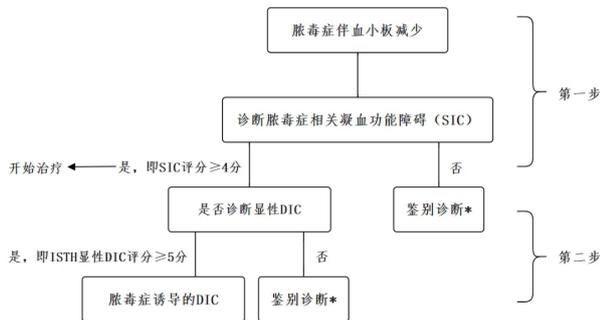
专家意见 6 推荐采用 ISTH DIC 评分法诊断 DIC 相关的凝血功能障碍。

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)^[32]。DIC 前期(pre DIC)指出现某些 DIC 的临床表现和(或)实验室检查指标, 但未达到诊断标准的代偿状态(评分 < 5 分)。显性 DIC 指患者已处于失代偿期, 即临床典型 DIC(评分 ≥ 5 分)。脓毒症相关凝血功能障碍(SIC)指感染诱导的器官功能障碍和凝

血功能障碍，诊断仅参考三个指标：血小板、PT- 国际正常化比值 (international normalized ratio, INR) 和序贯器官衰竭评分 (sequential organ failure assessment, SOFA) 评分，评分

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	$\geq 50, <100$	$\geq 100, <150$
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



* 鉴别诊断包括其他原因造成的凝血指标的异常 (如肝病、抗凝药物、大量失血等)、血小板减少 (如免疫性血小板减少、药物因素、血栓性血小板减少性紫癜及其他血栓性微血管病等) 以及其他一些血栓栓塞性疾病或具有血栓形成倾向的疾病。

图 1 脓毒症相关凝血功能障碍诊断两步法^[32]

≥ 4 分即可诊断 SIC (图 1)。

4 急性出血性凝血功能障碍的治疗

专家意见 7 尽早消除或控制引起凝血功能障碍的病因。

4.1 病因治疗

消除或控制潜在病因是治疗急性凝血功能障碍的基础。恰当地处理病因后，很多患者的凝血功能障碍能够好转。比如，对于脓毒症诱发的凝血功能障碍，尽快使用敏感的抗生素和对感染灶引流是最重要的治疗措施；对于口服抗凝药引起的出血，及时停药或使用逆转抗凝药物可以纠正凝血功能障碍。

专家意见 8 尽快完成病情严重程度的评估，同时给予足够的生命支持。

4.2 初步评估和支持

存在急性凝血功能障碍时，需要快速完成气道、呼吸和循环的评估，给予相应的初步支持；完成凝血功能指标的评估，特别是凝血因子消耗的相关指标和血小板计数，

根据严重程度决定是否启动替代治疗；持续监测生命体征和出血表现，进行进一步治疗^[33]。

对于存在气道梗阻和失去气道保护能力的患者，需要及时开放气道、进行气管插管，防止误吸和维持足够的肺泡通气。对于出血患者，需要进行氧疗，提高氧饱和度，改善因血红蛋白下降造成的氧供下降。对于有低灌注表现的患者，需要进行液体复苏保持血流动力学稳定，并根据需要进行成分输血。

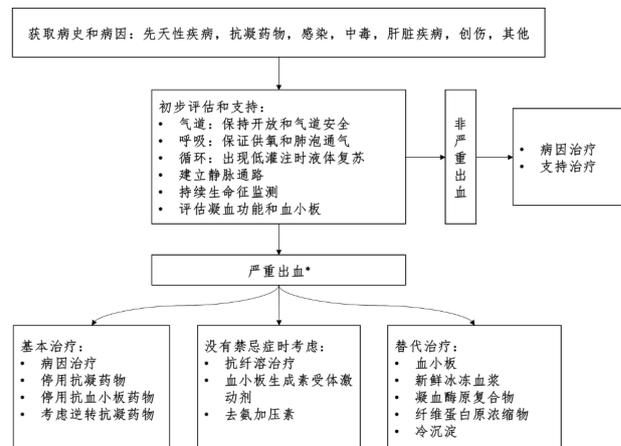
4.3 严重出血的处理原则

存在急性出血性凝血功能障碍时，出血的严重程度决定了下一步治疗方案的选择。当凝血功能障碍患者无出血，或者只有轻微出血，且当前不准备实施侵入性操作时，不一定需要输血和停止抗凝治疗。当凝血功能障碍患者出现大量失血，或者重要的封闭体腔内出血 (如颅内出血、后腹膜出血、眼眶内出血等)，或者需要手术、介入或内镜止血的活动性出血时，这些情况被视为严重出血，存在致命性风险，需要积极干预。干预措施包括：停止使用抗凝或抗血小板药物；当怀疑抗凝药物造成严重出血时，考虑使用逆转抗凝药治疗；在没有禁忌证的情况下，考虑使用抗纤溶药物；必要时使用替代治疗。

4.4 药物治疗

专家意见 9 对于服用口服抗凝药的出血患者，建议采用相关逆转药物治疗。

4.4.1 直接口服抗凝药的逆转药物 DOAC 的逆转药物用于 DOAC 抗凝伴随严重出血的患者。特异性逆转药物包括艾达司珠单抗和 Andexanet α 。艾达司珠单抗用于特异性逆转口服直接因子 IIa 抑制剂 (达比加群)。2017 年 REVERSE AD 研究证明艾达司珠单抗可逆转达比加群的抗凝



严重出血：指凝血功能障碍患者出现大量失血，或者重要的封闭体腔内出血 (如颅内出血、眼眶内出血、后腹膜出血)，或者需要手术、介入或内镜止血的活动性出血

图 2 急性出血性凝血功能障碍处理流程

作用^[34],艾达司珠单抗 5 g 给药后 15 min 内,几乎所有患者体内的抗凝效应均被完全逆转,逆转作用在大多数患者中维持了 24 h。因此,艾达司珠单抗仅用于确信体内仍有大量达比加群的患者,不宜用于凝血酶时间(thrombin time, TT)正常的患者,仅在保守的出血控制措施无效且危及生命或需急诊手术时使用该药。Andexanet α 用于特异性逆转因子 X a 抑制剂。它是因子 X a 的无催化活性形式,通过替代因子 X a 与因子 X a 抑制剂结合,保留因子 Xa 活性。2018 年美国 FDA 批准其用于利伐沙班或阿哌沙班引起的危及生命或不受控制的出血。

4.4.2 维生素 K 维生素 K 是合成 II、VII、IX 和 X 因子不可缺少的辅酶,谷氨酸残基转变为 γ -羧基谷氨酸的过程中,需要维生素 K 依赖的 γ -谷氨酰羧化酶,因此这些凝血因子称为维生素 K 依赖性促凝物。肝功能损害时,维生素 K 的摄入和肠道合成都可能存在问题,因此补充维生素 K 是合理的。华法林是维生素 K 拮抗剂,其相关出血可用维生素 K 治疗。根据 2012 年美国胸科医师学会(ACCP)和 2018 年美国血液学协会(ASH)^[35]的指南建议:INR > 10 但无出血,停用华法林,同时口服 2.5 ~ 5 mg 维生素 K。每日或隔日监测 INR,必要时重复给予口服维生素 K。当 INR 降至治疗范围时,以减低的维持剂量重新使用华法林。INR 介于 4.5 ~ 10 但无出血,停用华法林,同时给予或不给予小剂量口服维生素 K (1 ~ 2.5 mg)。INR < 4.5 且无出血,停用华法林或稍微减低维持剂量,密切监测 INR。

专家意见 10 对于存在纤溶亢进的出血患者,如果不存在 DIC,建议采用抗纤溶药物治疗。

4.4.3 抗纤溶药物 氨甲环酸(tranexamic acid, TXA)和氨基己酸(6-aminocaproic acid, EACA)是常用的抗纤溶药物,能与纤溶酶和纤溶酶原上的纤维蛋白亲和部位的赖氨酸结合位点吸附,阻止纤溶酶、纤溶酶原与纤维蛋白结合,从而抑制纤维蛋白分解。TXA 和 EACA 可用于纤溶活性增加和低纤维蛋白原血症的患者。比如肝衰竭和肝硬化时存在纤溶亢进,tPA 发生上调,纤维蛋白溶酶原、抗纤溶酶和凝血酶激活的纤溶抑制剂发生下调^[36]。研究表明上消化道出血患者使用 TXA 可以获益^[37]。需要指出,纤维蛋白沉积是 DIC 的重要特征,阻断纤溶会增加血栓性并发症的风险,所以抗纤溶药物不推荐用于 DIC 治疗。

专家意见 11 对于存在骨髓抑制性血小板减少的出血患者,建议采用血小板生成素受体激动剂治疗。

4.4.4 血小板生成素受体激动剂 血小板生成素受体激动剂(thrombopoietin receptor agonist, TPO-RA)通过刺激 TPO 受体而增加血小板计数,需要数日才能使血小板计数升高。通常使用 TPO-RA 的临床情况包括慢性免疫性小

板减少症、骨髓增生异常综合征及化疗诱发的血小板减少。由于该药可能加重血栓栓塞性疾病,尤其是对有潜在血栓症风险的患者,在选择使用 TPO-RA 治疗前需要谨慎评估出血和血栓形成的风险。

专家意见 12 对于接受过抗血小板治疗的出血患者,建议考虑去氨加压素治疗。

4.4.5 去氨加压素 去氨加压素可以释放内皮血管性血友病因子(von Willebrand factor, vWF)和因子 VIII,增加血小板的黏附和聚集功能,既往用于治疗血管性血友病和存在血小板遗传缺陷的患者。研究发现去氨加压素可以改善接受阿司匹林和氯吡格雷治疗的患者的小血小板功能^[38-39],对于接受过抗血小板治疗的出血患者,可以使用去氨加压素治疗。

4.5 替代治疗

专家意见 13 对于凝血功能障碍合并严重出血的患者,建议利用实验室指标引导治疗。

4.5.1 血小板 启动输注血小板的阈值取决于患者的临床状况^[18,40-41]。对于出血、紧急侵入性操作和手术后患者,通常当血小板计数 < $50 \times 10^9 L^{-1}$ 时,建议输注血小板保持血小板计数 > $50 \times 10^9 L^{-1}$ 。若有严重或中枢神经系统出血则保持血小板计数 > $100 \times 10^9 L^{-1}$ 。当患者没有明显出血,除非血小板计数 < $10 \sim 20 \times 10^9 L^{-1}$,由于自发性出血风险增加应输注血小板^[42]。需要指出,当拟诊 TTP 时,应禁止输注血小板,除非有严重危及生命的出血存在。当存在肝素诱导的血小板减少症(heparin-induced thrombocytopenia, HIT)时,抗血小板因子 4-肝素复合物的自身抗体激活血小板可引起灾难性动脉和静脉血栓形成,应禁止输注血小板。

4.5.2 新鲜冰冻血浆 新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)含有全部凝血因子和其他血浆蛋白。新鲜冰冻血浆和 24 h 冰冻血浆(plasma frozen within 24 hours, PF24)可用于 PT 或 APTT 显著延长(超过 2 倍正常上限)的出血患者的治疗^[43]。FFP 的起始剂量建议^[18]为 15 mL/kg。对于肝脏疾病合并凝血障碍启动血液成分治疗的时机以及血浆成分的选择,目前缺少证据且专家意见存在分歧^[44]。一项对肝病专家、血液病专家、重症专家和外科专家的问卷调查显示,对于 INR > 1.5 的患者是否在肝活检前用 FFP,支持与反对的比例各占一半。对于肝移植前的凝血异常,有的专家选择用 FFP 和血小板^[45],有的选择用凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)和纤维蛋白原^[46]。由于缺少统一的意见,建议根据是否存在大出血风险来决定启动血液成分治疗的时机。对于 DOAC 引起的出血,由于缺少临床证据支持冰冻血浆能够有效逆转 DOAC,不建议使用 FFP 或 PF24 来逆转 DOAC 抗凝效果。对于 INR > 2 的华法林相关的严重出血,如果没有 PCC,可以使用 FFP(起始剂

量 15 ~ 30 mL/kg) 来逆转华法林效应。

4.5.3 凝血酶原复合物 凝血酶原复合物 (PCC) 包括活化凝血酶原复合物 (activated prothrombin complex concentrate, aPCC) 和未活化凝血酶原复合物 (3 因子 PCC 和 4 因子 PCC)。aPCC 是至少含有 1 种活化凝血因子的 PCC。尚无高质量证据支持 aPCC 用于治疗 DOAC 相关出血。但是, 对于达比加群相关出血, 如果没有艾达司珠单抗, 可以使用 VIII 因子旁路活性抑制剂 (factor VIII inhibitor-bypassing activity, FEIBA), 起始剂量为 50 U/kg。未活化 PCC 是从血浆中提纯的凝血因子和抗凝物的浓缩物, 含有高水平的凝血因子。3 因子 PCC 含因子 II、IX 和 X; 4 因子 PCC 含因子 II、IX、X 和 VII。PCC 可用于 PT 或 APTT 显著延长 (超过 2 倍正常上限) 的出血患者的治疗^[39], 特别是当容量负荷过重不适合用 FFP 时。比如, 对于 INR > 2 的华法林相关的严重出血, 建议使用 4 因子 PCC 来快速逆转华法林效应。同时根据 INR 决定剂量, INR > 6 的患者一般用 50 U/kg, 在给予 PCC 30 min 后复查 PT/INR。需要指出, PCC 缺乏部分重要凝血因子 (因子 V), 因此只能部分纠正凝血障碍。

4.5.4 纤维蛋白原浓缩物 当存在严重的低纤维蛋白原血症 (< 100 mg/dL) 时, 可以选择纤维蛋白原或冷沉淀, 使血浆纤维蛋白原水平增至 > 100 mg/dL。早期补充纤维蛋白原也是创伤性凝血病的关键治疗。外源性纤维蛋白原来源包括 FFP、冷沉淀和纤维蛋白原浓缩物。由于 FFP 中的纤维蛋白原含量低, 输血相关并发症的风险高, 通常采用冷沉淀和纤维蛋白原浓缩物治疗低纤维蛋白原血症。4 个单位 FFP 和 2 袋冷沉淀 (15 ~ 20 单位) 提供大致相当于 3g 的纯化纤维蛋白原^[18]。

4.5.5 冷沉淀 冷沉淀由 FFP 在 4℃ 水浴箱中解冻后收集到的不溶性沉淀物制成, 又称冷沉淀抗血友病因子 (antihemophilic factor, AHF)。1 U 冷沉淀约为 5 ~ 20 mL, 包含了 1U FFP 中的大部分纤维蛋白原 (150 mg)、因子 VIII (80 IU)、因子 X III (50 ~ 75 IU)、血管性血友病因子 (100 ~ 150 IU) 和纤连蛋白。对于低纤维蛋白原患者, 1U 冷沉淀可使血浆纤维蛋白原浓度增加至少 7 ~ 10 mg/dL。若存在因子 X III 缺乏, 则治疗剂量约为 1 U/10 kg。

4.5.6 血源性或基因重组凝血因子 对于遗传性凝血因子缺乏患者, 根据缺乏因子类型补充相应凝血因子, 包括血源性和 (或) 重组凝血因子^[47], 比如, 血友病 A 补充血源性凝血因子 VIII 制剂或重组凝血因子 VIII 制剂。对于获得性凝血因子缺乏患者, 可以补充旁路凝血因子^[48]。人重组活化凝血因子 VII 是获得性血友病的一线止血药物, 其推荐剂量为 90 μg/kg, 每 2 ~ 3 h 静脉注射 1 次, 直至出血控制。

5 总结

急性凝血功能障碍是一系列病因导致的凝血功能受损。通过临床表现和实验室检查可以发现凝血功能障碍, 而新型分子标志物有助于早期识别凝血功能障碍。不同病因的凝血功能障碍发病机制不同, 消除病因是治疗急性凝血功能障碍的基石。抗纤溶药物、口服抗凝药逆转药物和血液成分治疗是常用的治疗措施。但是, 由于缺乏高质量的临床证据支持, 治疗方案的制定需要动态评估病情和审慎权衡风险收益。

专家共识组成员 (按姓氏拼音排列):

柴湘平 (中南大学湘雅二医院急诊科) 陈晓辉 (广州医科大学附属第一医院急诊科) 方邦江 (上海中医药大学附属龙华医院急诊科) 封启明 (上海交通大学医学院附属第六人民医院急诊科) 何小军 (《中华急诊医学杂志编辑部》) 何新华 (首都医科大学附属北京朝阳医院急诊科) 洪玉才 (浙江大学医学院附属邵逸夫医院急诊科) 黄英姿 (东南大学附属中大医院重症医学科) 蒋龙元 (中山大学孙逸仙纪念医院急诊科) 林兆奋 (海军军医大学附属长征医院急诊科) 刘励军 (苏州大学附属第二医院急诊科) 刘志 (中国医科大学附属第一医院急诊科) 卢中秋 (温州医科大学附属第一医院急诊科) 马青变 (北京大学第三医院急诊科) 马岳峰 (浙江大学医学院附属第二医院) 毛恩强 (上海交通大学医学院附属瑞金医院急诊科) 米玉红 (首都医科大学附属北京安贞医院急诊危重症中心) 潘曙明 (上海交通大学医学院附属新华医院急诊科) 彭娜 (中国人民解放军南部战区总医院重症医学科) 任静 (天津医科大学总医院精准中心实验室) 宋景春 (中国人民解放军第九四医院重症医学科) 田锐 (上海交通大学医学院附属第一人民医院急诊危重病医学科) 王蓓丽 (复旦大学附属中山医院检验科) 王岗 (西安交通大学第二附属医院重症医学科) 王学峰 (上海交通大学医学院附属瑞金医院检验科) 吴彩军 (北京中医药大学东直门医院急诊科) 谢苗荣 (首都医科大学附属北京友谊医院急诊科) 邢吉红 (吉林大学第一医院急诊科) 徐军 (北京协和医院急诊科) 徐善祥 (浙江大学医学院附属第二医院急诊科) 许硕贵 (海军军医大学附属长海医院急诊科) 许铁 (徐州医科大学附属医院急诊科) 杨兴易 (海军军医大学附属长征医院急诊科) 曾红科 (广东省人民医院急危重病科) 张国强 (中日友好医院急诊科) 张劲松 (江苏省人民医院急诊科) 赵丽 (首都医科大学附属复兴医院急诊科) 赵剡 (武汉大学中南医院急诊科) 周荣富 (南京大学

医学院附属鼓楼医院血液科) 朱建军(苏州大学附属第二医院急诊科) 朱长清(上海交通大学医学院附属仁济医院急诊科)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 全军重症医学专业委员会, 中华医学会检验医学分会. 中国成人重症患者血小板减少诊疗专家共识 [J]. 解放军医学杂志, 2020, 45(2): 95-112. DOI: 10.11855/j.issn.0577-7402.2020.02.
- [2] Williamson DR, Albert M, Heels-Ansdell D, et al. Thrombocytopenia in critically ill patients receiving thromboprophylaxis: frequency, risk factors, and outcomes[J]. Chest, 2013, 144(4): 1207-1215. DOI: 10.1378/chest.13-0121.
- [3] Eschler CM, Woitok BK, Funk GC, et al. Oral Anticoagulation in Patients in the Emergency Department: High Rates of Off-Label Doses, No Difference in Bleeding Rates[J]. Am J Med, 2019. DOI: 10.1016/j.amjmed.2019.09.026.
- [4] Gomes T, Mamdani MM, Holbrook AM, et al. Rates of hemorrhage during warfarin therapy for atrial fibrillation[J]. CMAJ, 2013, 185(2): 121-127. DOI: 10.1503/cmaj.121218.
- [5] Palareti G. Direct oral anticoagulants and bleeding risk (in comparison to vitamin K antagonists and heparins), and the treatment of bleeding[J]. Semin Hematol, 2014, 51(2): 102-111. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2014.02.002.
- [6] Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity[J]. Nat Rev Immunol, 2013, 13(1): 34-45. DOI: 10.1038/nri3345.
- [7] 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. DOI: 10.1186/s40560-016-0169-9.
- [8] Gando S, Levi M, Toh CH. Disseminated intravascular coagulation[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16037. DOI: 10.1038/nrdp.2016.37.
- [9] 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. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-017046.
- [10] Liaw PC, Ito T, Iba T, et al. DAMP and DIC: The role of extracellular DNA and DNA-binding proteins in the pathogenesis of DIC[J]. Blood Rev, 2016, 30(4): 257-61. DOI: 10.1016/j.blre.2015.12.004.
- [11] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-Induced Coagulopathy and Disseminated Intravascular Coagulation[J]. Semin Thromb Hemost, 2020, 46(1): 89-95. DOI: 10.1055/s-0039-1694995.
- [12] Mavrommatis AC, Theodoridis T, Orfanidou A, et al. Coagulation system and platelets are fully activated in uncomplicated sepsis[J]. Crit Care Med, 2000, 28(2): 451-457. DOI: 10.1097/00003246-200002000-00027.
- [13] Becker BF, Chappell D, Bruegger D, et al. Therapeutic strategies targeting the endothelial glycocalyx: acute deficits, but great potential[J]. Cardiovasc Res, 2010, 87(2): 300-310. DOI: 10.1093/cvr/cvq137.
- [14] Shah NL, Intagliata NM, Northup PG, et al. Procoagulant therapeutics in liver disease: a critique and clinical rationale[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11(11): 675-682. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.121.
- [15] Afdhal N, Mchutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease[J]. J Hepatol, 2008, 48(6): 1000-1007. DOI: 10.1016/j.jhep.2008.03.009.
- [16] Van Thiel DH, George M, Fareed J. Low levels of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI) in patients with chronic liver disease[J]. Thromb Haemost, 2001, 85(4): 667-670. DOI: 10.1016/j.thromres.2001.03.009.
- [17] Agarwal S, Joyner KA, Jr, Swaim MW. Ascites fluid as a possible origin for hyperfibrinolysis in advanced liver disease[J]. Am J Gastroenterol, 2000, 95(11): 3218-24. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2000.03299.x.
- [18] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. British Committee for Standards in Haematology[J]. Br J Haematol, 2009, 145(1): 24-33. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2009.07600.x.
- [19] Innocenti F, Gori AM, Giusti B, et al. Prognostic value of sepsis-induced coagulation abnormalities: an early assessment in the emergency department[J]. Intern Emerg Med, 2019, 14(3): 459-466. DOI: 10.1007/s11739-018-1990-z.
- [20] Levi M, Van Der Poll T. Coagulation and sepsis[J]. Thromb Res, 2017, 149: 38-44. DOI: 10.1016/j.thromres.2016.11.007.
- [21] Othman M, Kaur H. Thromboelastography (TEG)[J]. Methods Mol Biol, 2017, 1646: 533-543. DOI: 10.1007/978-1-4939-7196-1_39.
- [22] Luddington RJ. Thrombelastography/thromboelastometry[J]. Clin Lab Haematol, 2005, 27(2): 81-90. DOI: 10.1111/j.1365-2257.2005.00681.x.
- [23] Hoffmann JN, Schick K. Antithrombin and hypercoagulability in sepsis: insights from thrombelastography[J]. Crit Care, 2007, 11(1): 115. DOI: 10.1186/cc5156.
- [24] Pelzer H, Schwarz A, Heimburger N. Determination of human thrombin-antithrombin III complex in plasma with an enzyme-linked immunosorbent assay[J]. Thromb Haemost, 1988, 59(1): 101-106.
- [25] Mei H, Jiang Y, Luo L, et al. Evaluation the combined diagnostic value of TAT, PIC, tPAIC, and sTM in disseminated intravascular coagulation: A multi-center prospective observational study[J]. Thromb Res, 2019, 173: 20-26. DOI: 10.1016/j.thromres.2018.11.010.
- [26] Iba T, Thachil J. Clinical significance of measuring plasminogen activator inhibitor-1 in sepsis[J]. J Intensive Care, 2017, 5: 56. DOI: 10.1186/s40560-017-0250-z.

- [27] Tipoe TL, Wu WKK, Chung L, et al. Plasminogen Activator Inhibitor 1 for Predicting Sepsis Severity and Mortality Outcomes: A Systematic Review and Meta-Analysis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1218. DOI: 10.3389/fimmu.2018.01218.
- [28] Iba T, Thachil J. Present and future of anticoagulant therapy using antithrombin and thrombomodulin for sepsis-associated disseminated intravascular coagulation: a perspective from Japan[J]. *Int J Hematol*, 2016, 103(3): 253-261. DOI: 10.1007/s12185-015-1904-z.
- [29] Fowler AA, 3rd, Truitt JD, Hite RD, et al. Effect of Vitamin C Infusion on Organ Failure and Biomarkers of Inflammation and Vascular Injury in Patients With Sepsis and Severe Acute Respiratory Failure: The CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial[J]. *JAMA*, 2019, 322(13): 1261-1270. DOI: 10.1001/jama.2019.11825.
- [30] Ito T, Thachil J, Asakura H, et al. Thrombomodulin in disseminated intravascular coagulation and other critical conditions—a multi-faceted anticoagulant protein with therapeutic potential[J]. *Crit Care*, 2019, 23(1): 280. DOI: 10.1186/s13054-019-2552-0.
- [31] Hunt BJ. Bleeding and coagulopathies in critical care[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(22): 2153. DOI: 10.1056/NEJMc1403768.
- [32] Iba T, Levy JH, Warkentin TE, et al. Diagnosis and management of sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(11): 1989-1994. DOI: 10.1111/jth.14578.
- [33] 刘业成, 杜铁宽, 朱华栋, 等. 非创伤性出血的急诊处理专家共识 / 意见 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2017, 26(8): 850-856. DOI: 10.3760/em&j.issn.1671-0282.2017.08.002.
- [34] Pollack CV, Reilly PA, Van Ryn J, et al. Idarucizumab for Dabigatran Reversal - Full Cohort Analysis[J]. *N Engl J Med*, 2017, 377(5): 431-441. DOI: 10.1056/NEJMoa1707278.
- [35] Witt DM, Nieuwlaat R, Clark NP, et al. American Society of Hematology 2018 guidelines for management of venous thromboembolism: optimal management of anticoagulation therapy[J]. *Blood Adv*, 2018, 2(22): 3257-3291. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018024893.
- [36] Colucci M, Binetti BM, Branca MG, et al. Deficiency of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor in cirrhosis is associated with increased plasma fibrinolysis[J]. *Hepatology*, 2003, 38(1): 230-237. DOI: 10.1053/jhep.2003.50277.
- [37] Bennett C, Klingenberg SL, Langholz E, et al. Tranexamic acid for upper gastrointestinal bleeding[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (11): CD006640. DOI: 10.1002/14651858.CD006640.pub3.
- [38] Tsui PY, Cheung CW, Lee Y, et al. The effectiveness of low-dose desmopressin in improving hypothermia-induced impairment of primary haemostasis under influence of aspirin - a randomized controlled trial[J]. *BMC Anesthesiol*, 2015, 15: 80. DOI: 10.1186/s12871-015-0061-5.
- [39] Naidech AM, Maas MB, Levasseur-Franklin KE, et al. Desmopressin improves platelet activity in acute intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2451-3. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006061
- [40] Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(1): 6-11. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.017.
- [41] Squizzato A, Hunt BJ, Kinasevitz GT, et al. Supportive management strategies for disseminated intravascular coagulation. An international consensus[J]. *Thromb Haemost*, 2016, 115(5): 896-904. DOI: 10.1160/TH15-09-0740.
- [42] Estcourt LJ, Stanworth SJ, Murphy MF. Platelet transfusions for patients with haematological malignancies: who needs them?[J]. *Br J Haematol*, 2011, 154(4): 425-40. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08483.x.
- [43] Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan[J]. *Thromb Res*, 2010, 125(1): 6-11. DOI: 10.1016/j.thromres.2009.08.017.
- [44] Ferro D, Celestini A, Violi F. Hyperfibrinolysis in liver disease[J]. *Clin Liver Dis*, 2009, 13(1): 21-31. DOI: 10.1016/j.cld.2008.09.008
- [45] Stanworth SJ. The evidence-based use of FFP and cryoprecipitate for abnormalities of coagulation tests and clinical coagulopathy[J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2007: 179-186. DOI: 10.1182/asheducation-2007.1.179.
- [46] Kirchner C, Goerlinger K, Dirkmann D, et al. Safety and efficacy of prothrombin complex and fibrinogen concentrates in liver transplantation[J]. *Liver Transplant*, 2012, 18: S189.
- [47] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作. 血友病诊疗中国指南 (2020 版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(4): 265-271. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.04.001.
- [48] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 凝血因子 VIII / IX 抑制物诊断与治疗中国指南 (2018 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(10): 793-799. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.10.001.

(收稿日期: 2020-05-14)

(本文编辑: 何小军)