



解放军医学杂志

Medical Journal of Chinese People's Liberation Army

ISSN 0577-7402,CN 11-1056/R

《解放军医学杂志》网络首发论文

题目：重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识
作者：宋景春，张伟，张磊，杨军，张进华，周静，王秋实，李维勤，全军重症医学专业委员会，中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会
收稿日期：2022-01-06
网络首发日期：2022-02-09
引用格式：宋景春，张伟，张磊，杨军，张进华，周静，王秋实，李维勤，全军重症医学专业委员会，中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会. 重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识[J/OL]. 解放军医学杂志. <https://kns.cnki.net/kcms/detail/11.1056.r.20220208.1916.004.html>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识

宋景春^{1*}, 张伟², 张磊³, 杨军⁴, 张进华⁵, 周静⁶, 王秋实⁷, 李维勤^{8*}, 全军重症医学专业委员会, 中国医药教育协会血栓与止血危重病专业委员会

[通信作者] 宋景春, E-mail: songjingchun@126.com; 李维勤, E-mail: liweiqindr@vip.163.com

¹解放军联勤保障部队第908医院重症医学科, 南昌 330002; ²解放军联勤保障部队第900医院急诊科, 福州 350000; ³西安交通大学第二附属医院检验科, 西安 710001; ⁴武汉亚洲心脏病医院检验科, 武汉 430022; ⁵福建医科大学附属协和医院药学科, 福州 350001; ⁶四川大学附属华西医院检验科, 成都 332001; ⁷中国医科大学附属盛京医院输血科, 沈阳 110004; ⁸解放军东部战区总医院重症医学科, 南京 210002

[摘要] 40%以上的重症患者会发生凝血功能障碍, 合并凝血功能障碍重症患者的出血不良事件、输血量及死亡率可升高4倍以上。早期识别凝血功能障碍并准确评估凝血功能, 是尽快纠正凝血功能障碍的前提及保障, 但目前国内外尚缺乏如何快速、准确评估重症患者凝血功能障碍的标准, 因此, 全军重症医学专业委员会联合中国医药教育协会血栓止血危重病专业委员会组织临床专家共同制定了《重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识》。本共识包括重症患者凝血功能障碍的有关概念、评估方法及诊断标准3个部分, 共12条推荐意见, 以期为临床工作提供相应指导。

[关键词] 重症; 凝血功能障碍; 标准; 评估

[中图分类号] R554 [文献标志码] A

Chinese expert consensus on standardized assessment of coagulation dysfunction in severe patients

Song Jing-chun^{1*}, Zhang Wei², Zhang Lei³, Yang Jun⁴, Zhang Jin-hua⁵, Zhou Jing⁶, Wang Qiu-shi⁷, Li Wei-qin^{8*}, People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine, and Chinese Society of Thrombosis, Hemostasis and Critical Care, Chinese Medicine Education Association

¹Department of Critical Care Medicine, the 908th Hospital of Joint Logistics Support Forces of Chinese PLA, Nanchang 330002, China

²Department of Emergency, the 900th Hospital of Joint Logistics Support Forces of Chinese PLA, Fuzhou 350000, China

³Department of Clinical Laboratory, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710001, China

⁴Department of Clinical Laboratory, Wuhan Asian Heart Hospital, Wuhan 430022, China

⁵Department of Pharmacy, Union Hospital Affiliated to Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

⁶Department of Clinical Laboratory, West China Hospital Affiliated to Sichuan University, Chengdu 332001, China

⁷Department of Blood Transfusion, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University,

Shenyang 110004, China

⁸Department of Critical Care Medicine, General Hospital of Eastern Theater Command of Chinese PLA, Nanjing 210002, China

*Correspondence: songjingchun@126.com; liweiqindr@vip.163.com

[Abstract] Coagulation dysfunction occurs in more than 40% of severe patients. The adverse bleeding events, blood transfusion volume and mortality of severe patients with coagulation dysfunction can be increased by more than 4 times. However, there is still a lack of standards for rapid, accurate and standardized evaluation of coagulation dysfunction in severe patients at home and abroad. Therefore, the People's Liberation Army Professional Committee of Critical Care Medicine and Chinese Society on Thrombosis, Hemostasis and Critical Care, jointly formulate this consensus in order to provide corresponding guidance for clinical work.

[Key words] critical illness; coagulation dysfunction; standard; assessment

凝血功能是机体维持血管壁完整性并防止出血的重要生理功能^[1]。据统计,重症患者入住重症监护病房(intensive care unit, ICU)时,血小板减少的发生率可达40.0%~67.6%^[2-3],国际标准化比值(international normalized ratio, INR)≥1.5的发生率可超过66%^[4]。发生凝血功能障碍的重症患者不仅出血事件及输血量显著增加,而且更容易发展为多器官衰竭,其死亡率也比凝血功能正常的患者升高4倍以上^[5-6]。早期识别凝血功能障碍并准确评估凝血功能,是尽快纠正凝血功能障碍的前提及保障。但是,目前国内外尚缺乏如何快速、准确、规范地评估重症患者凝血功能障碍的标准。因此,全军重症医学专业委员会联合中国医药教育协会血栓止血危重病专业委员会共同制定《重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识》,包括重症患者凝血功能障碍的有关概念、评估方法及诊断标准等3个部分,共12条推荐意见,推荐强度及循证证据等级见表1、2,以期临床工作提供指导。

表1 临床推荐强度分级

Tab.1 Recommended clinical classification

推荐强度	等级释义及临床建议
A	强。循证证据肯定或良好(I—II级);循证证据一般(III—IV级),但在国内外指南中明确推荐,能够改善健康结局,利大于弊。
B	中等。循证证据一般(III—IV级);可以改善健康结局。
C	弱。循证证据不足或矛盾;无法明确利弊,但可能改善健康结局。

表2 循证证据等级

Tab.2 Evidence-based level

证据等级	分级释义
I	基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价;大样本随机对照试验
II	基于至少一个质量较高的随机对照试验;设计规范、结果明确的观察性研

	究或横断面研究；前瞻性队列研究
III	基于设计良好的非随机性病例对照研究，观察性研究，非前瞻性队列研究
IV	基于非随机性回顾性研究；病例报告；专家共识

1 定义

根据美国国立卫生研究院（National Institutes of Health, NIH）颁布的“医学主题词”（Medical Subject Headings, MeSH）及全国科学技术审定委员会颁布的科技名词，专家们共同讨论并统一意见后对凝血相关概念作出如下解释。

推荐意见 1 凝血功能紊乱是由多种因素引起的血液凝固异常，可表现为高凝血症相关的血栓性疾病及低凝血症相关的出血性疾病（推荐强度 A，证据等级 IV）

血液凝固是指凝血因子与血小板相互作用形成不溶性纤维蛋白凝块的过程。凝血功能正常是血管内皮、血小板、凝血因子、抗凝系统及纤溶系统共同建立的动态平衡。凝血功能紊乱又称为凝血病，是由凝血蛋白功能异常、血小板功能异常、血液蛋白功能或血管内皮功能紊乱等多种因素引起的血液凝固异常，临床上可表现为出血性疾病及血栓性疾病^[7-8]。其中凝血蛋白是指参与血液凝固过程的各种蛋白质组分，主要包括凝血因子及抗凝因子。血液蛋白则包括血红蛋白、白蛋白、免疫球蛋白及糖蛋白等。凝血病包括血液凝固性增高易导致血栓形成的高凝血症或血液凝固性下降易引起出血的低凝血症^[9]。

推荐意见 2 凝血功能障碍是因血液凝固能力下降导致的具有出血倾向的病理生理状态（推荐强度 A，证据等级 IV）

凝血功能障碍是既往临床工作中最常用的概念之一，专指因血液凝固能力下降导致的低凝血症^[10]。重症患者凝血功能障碍的常见病因有脓毒症、创伤、维生素缺乏、肝病、抗凝药物过量、内科出血性疾病、中毒等。按照凝血功能障碍的机制分类，重症患者的凝血功能障碍可分为凝血因子功能障碍、血小板功能障碍、纤溶功能亢进及病理性抗凝物质增多。这些机制可单独出现或合并出现，出现时机及先后顺序因具体疾病的病理生理机制不同而有所不同。凝血功能障碍可以仅表现为凝血实验室检查指标的异常。美国米里亚姆医院对 ICU 内出现 INR \geq 1.5 的 48 例患者进行研究，发现 19 例为维生素 K 缺乏型（低凝血因子 VII、凝血因子 X、蛋白 C 及蛋白 S 活性），17 例为肝病型（低凝血因子 V、低或正常纤维蛋白原及高凝血因子 VIII），7 例为抗 Xa 新型口服抗凝药物过量（抗 Xa 活性 $>$ 0.01 IU/ml），5 例原因不明^[11]。临床上当患者出现一项以上经实验室指标异常认定的出血倾向，即可诊断为凝血功能障碍。

推荐意见 3 凝血功能衰竭是血液的凝固能力不足以维持机体自身血液正常流动的紧急状态（推荐强度 A，证据等级 IV）

凝血功能衰竭常发生于重症休克患者，是维系正常凝血功能的血管、血流、血液三要素共同失衡的危重状态，即同时具有血管内皮的严重损伤，凝血蛋白、血小板、纤溶系统功能的严重障碍，且合并严重的氧代谢障碍及组织低灌注，临床表现为皮肤瘀斑、黏膜出血、肢体发绀甚至末端坏疽^[12-13]。

推荐意见 4 弥散性血管内凝血是继发于潜在致病因素的以广泛血管内凝血机制激活为特征的系统性疾病（推荐强度 A，证据等级 II）

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation, DIC）是可发生于多种疾病复杂病理生理过程中的综合征，常见病因包括严重感染、创伤、肿瘤、病理产科、热射病等。经典 DIC 在致病因素作用下大量释放促凝物质激活凝血酶，导致微循环中形成广泛的微血栓。微血栓过度形成消耗了大量凝血因子及血小板，同时继发纤维蛋白溶解功能亢进，导致患者出现明显的出血、休克、多器官功能障碍及微血管病性溶血等临床表现^[14]。不同于凝血功能衰竭代表一种病理生理状态，DIC 更是具有凝血酶广泛激活这一核心特征的病理生理过程^[15]。

根据诱发 DIC 的病因及病理生理机制的不同，DIC 可被分为血栓型 DIC 及纤溶型 DIC 两种表型^[16]。血栓型 DIC 常见于脓毒症，可由病原相关分子模式（pathogen-associated molecular pattern, PAMP）或损伤相关分子模式（damage-associated molecular pattern, DAMP）引起系统性炎症及内皮损伤，继而形成大量凝血酶活化、抗凝及纤溶活性抑制，最终导致广泛微血栓形成及多器官功能衰竭。因此，早期抗凝及血管内皮保护策略是血栓型 DIC 的主要治疗原则。需要注意的是，因为凝血底物的大量消耗，血栓型 DIC 在血管损伤时也可表现为出血。纤溶型 DIC 常见于严重创伤及急性早幼粒细胞白血病，可因组织型纤溶酶原激活物（tissue-type plasminogen activator, t-PA）大量释放诱发纤溶亢进，继而导致纤维蛋白过度降解引起出血。因此，早期抗纤溶及替代治疗是纤溶型 DIC 的主要治疗原则。因不理解 DIC 分型而错误选择抗凝治疗或抗纤溶治疗，可能导致凝血功能障碍加重甚至加速死亡。

DIC 前期相当于凝血病及程度较轻的凝血功能障碍，DIC 相当于较重的凝血功能障碍及凝血功能衰竭（图 1）。依据“贵在重症”的理念，凝血功能障碍及凝血功能衰竭的概念更强调支持治疗；依据“精在懂病”的理念，DIC 的概念更强调根据病理生理进行对因治疗。

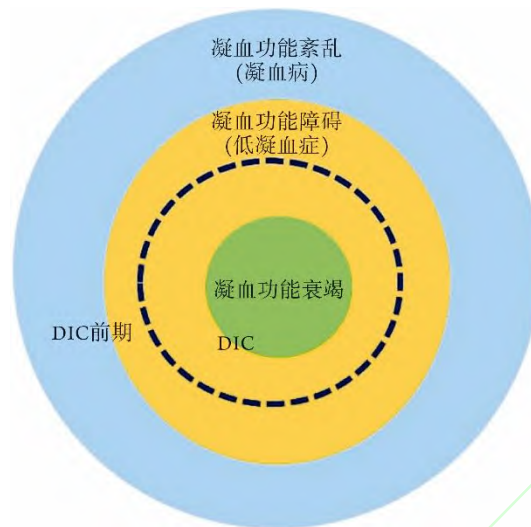


图1 凝血功能相关概念

Fig.1 Concepts of coagulation function

DIC. 弥散性血管内凝血

2 重症患者凝血功能障碍的评估

重症患者凝血功能障碍的评估要素包括患者的基础情况、常规凝血实验筛查、黏弹力检测实验筛查及新型凝血分子标志物。

推荐意见 5 重症患者凝血功能障碍评估需关注患者的基础疾病、用药史、年龄、性别及体重（推荐强度 A，证据等级 II）

患者如有以下病史，可引起凝血功能障碍的风险增加^[17]：（1）遗传性凝血因子缺乏（如血友病）、纤维蛋白原减少症、血小板功能缺陷等；（2）获得性凝血因子减少、血小板减少、病理性抗凝物质形成、纤溶功能亢进等；（3）支气管扩张、消化道溃疡、肝硬化、痔疮等有潜在出血风险的疾病；（4）服用抗凝药物或抗血小板聚集药物用药史；（5）处于严重创伤或外科手术后 24 h。

韩国学者 Kim 等^[18]回顾分析了 2013—2017 年 1319 807 例手术患者的资料，其中手术后胃肠出血发生率为 0.27%（3505 例）。经多因素 Logistic 回归分析显示，年龄>60 岁、男性、存在基础疾病（如糖尿病、高血压、慢性肝病、心功能不全及胃溃疡等）、接受抗血栓药物治疗、大型手术及术后使用激素是术后出现胃肠出血的主要危险因素，而使用非甾体抗炎药（如阿司匹林、对乙酰氨基酚）、抗惊厥药、抗抑郁药及阿片类药物对术后胃肠出血的发生率无影响。Anna 等^[19]在 2010—2014 年对 1379 例急性冠脉综合征患者的出血情况进行随访，其中严重出血（包括颅内出血及需要住院、输血治疗或手术治疗的出血）的累计发生率为 8.6%。经多变量 Cox 比例风险回归模型分析后发现，年龄>75 岁、贫血、合并有高血

压及心力衰竭是急性冠脉综合征患者发生出血的主要原因。

推荐意见 6 推荐使用血涂片进行外周血形态学检查辅助重症患者凝血功能障碍的诊断(推荐强度 A, 证据等级IV)

外周血涂片是临床上简便易行的血液形态学检查方法,能够辅助诊断重症患者凝血功能障碍的病因^[20]。对出现凝血功能障碍的重症患者,外周血涂片可以初步判断白细胞、红细胞及血小板的数量、大小及形态异常(图 2)。特别在假性血小板减少、溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome, HUS)、血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)等疾病方面,外周血涂片结果具有很高的诊断价值^[21]。

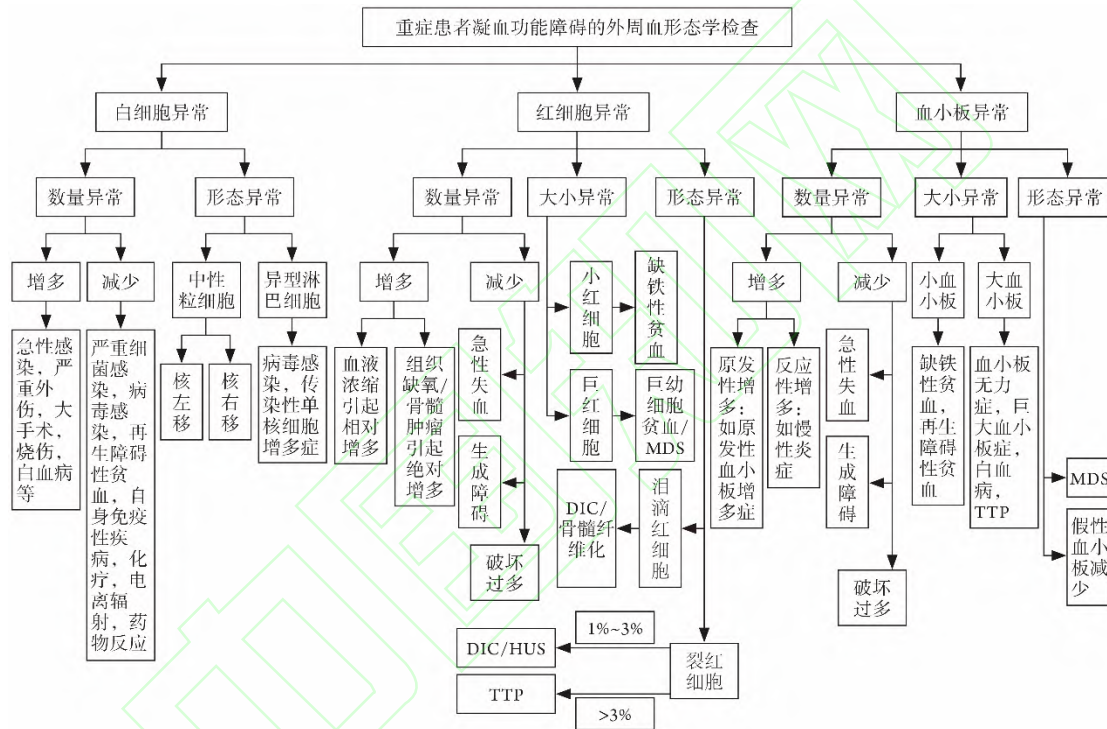


图 2 重症患者凝血功能障碍的外周血形态学检查流程

Fig.2 Peripheral blood morphological examination procedure of coagulation dysfunction in severe patients

DIC. 弥散性血管内凝血; HUS. 溶血尿毒综合征; MDS. 骨髓增生异常综合征; TTP. 血栓性血小板减少性紫癜

推荐意见 7 充分利用常规凝血实验及纠正实验进行重症患者凝血功能障碍的筛查(推荐强度 A, 证据等级IV)

常规凝血实验主要以“凝血瀑布学说”的内外源凝血激活途径为基础,采用机体乏血小板血浆为标本,通过相应试剂模拟二期止血体外反应,对凝血功能障碍进行筛查。常规凝血功能筛查指标包括:(1)外源性凝血系统状态评估:常用指标为凝血酶原时间(prothrombin time,

PT) 及 INR。PT 或 INR 延长提示外源性凝血系统的凝血因子存在数量或质量的异常, 或血中存在抗凝物质。(2) 内源性凝血系统状态评估: 常用指标为活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)。APTT 延长提示内源性凝血系统的凝血因子存在数量或质量的异常, 或血中存在抗凝物质; APTT 缩短提示血液呈高凝状态。APTT 可用于肝素剂量的监测。PT、APTT 延长提示出血风险较高, PT、APTT 缩短提示血栓风险敏感性较低。(3) 凝血共同途径状态的评估: 常用指标为凝血酶时间 (thrombin time, TT) 及纤维蛋白原。如果 TT 延长而纤维蛋白原水平正常, 则提示血中存在抗凝物质; 如果 TT 延长且纤维蛋白原水平降低, 则提示低纤维蛋白原血症。(4) 纤溶系统功能评估: 常用指标有 D 二聚体及纤维蛋白降解产物 (fibrin degradation products, FDP)。D 二聚体及 FDP 升高, 提示存在纤溶活动。如果 FDP 升高明显, D 二聚体升高不明显, 可考虑原发性纤溶亢进; 如果二者均明显升高, 可考虑继发性纤溶亢进。(5) 血小板计数: 如果血小板数量减少, 提示患者出血风险增加; 如果血小板数量增多, 则血小板易发生黏附、聚集及释放反应, 可能形成血小板性血栓。(6) 抗凝血酶 III (antithrombin III, ATIII): ATIII 能与凝血酶结合形成凝血酶-抗凝血酶复合物, 从而灭活凝血酶。肝素与 ATIII 结合后可显著加速凝血酶灭活反应达千倍以上。ATIII 活性下降可导致机体抗凝能力下降及肝素抗凝作用减弱。重症患者凝血功能障碍的常规凝血实验室检查表现见表 3。

表 3 重症监护病房常见凝血功能障碍的实验室检查表现

Tab.3 Laboratory results of coagulation dysfunction in intensive care unit

诊断	PT	APTT	纤维蛋白原	D-二聚体	出血时间	血小板计数	抗凝血酶	血涂片结果
维生素 K 相关凝血功能障碍	延长	正常或延长	正常	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响	-
抗血小板聚集药物治疗	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响	延长	不受影响	不受影响	-
肝病早期	延长	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响	轻度降低	-
肝病晚期	延长	延长	降低	升高	延长	减少	降低	-
尿毒症	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响	延长	减少	降低	-
弥散性血管内凝血	延长	延长	降低	升高	延长	减少	降低	破碎红细胞

血栓性血小板减少性紫癜	不受影响	不受影响	不受影响	不受影响	延长	非常低	不受影响	破碎红细胞
纤溶亢进	延长	延长	降低	非常高	可能延长	不受影响	不受影响	-

PT. 凝血酶原时间; APTT. 活化部分凝血活酶时间; -. 阴性

纠正试验是当患者凝固时间出现不明原因延长时,将患者血浆与正常混合血浆或药物按照一定比例混合后,重新检测凝固时间的筛选试验^[22]。纠正试验可分为混合血浆纠正试验及药物纠正试验两种。混合血浆纠正试验的原理是当所有凝血因子活性水平在 50%以上即可保持凝血时间在正常参考范围。因此在凝血因子活性缺乏的患者血浆中添加 1:1 比例的正常混合血浆后,凝血时间可恢复正常。含有抗凝药物、凝血因子抑制物、抗磷脂抗体等异常物质的患者血浆,即便混合正常血浆后凝血时间也不能纠正至正常。具体判定标准为混合血浆的凝血时间比正常混合血浆延长<15%为“纠正”;比正常混合血浆延长≥15%为“不纠正”^[23]。根据混合血浆纠正试验可初步判断血浆凝固时间延长的原因,指导下一步进行确诊试验。此外,如果凝血时间延长的患者血浆中加入鱼精蛋白后可纠正,提示患者血液中含有肝素。纠正试验常用于 APTT,也可用于 PT 及 TT 的检测。APTT 与 PT 采用正常混合血浆作为纠正试剂,TT 采用甲苯胺蓝或鱼精蛋白作为纠正试剂。重症患者常见凝血功能障碍的纠正实验表现见表 4。

表 4 重症患者常见凝血功能障碍的纠正实验表现

Tab.4 Results of mixing test in severe patients with coagulation dysfunction

诊断	PT 试验	APTT 试验	TT 实验	纠正试验
FVII缺乏	延长	正常	正常	PT 纠正
FVII抑制物	延长	正常	正常	PT 不纠正
FVIII、FIX、FXI、FXII、PK、HMWK 等缺乏症	正常	延长	正常	APTT 纠正
FVIII、FIX、FXI和(或)FXII抑制物	正常	延长	正常	APTT 不纠正(未混合孵育可能 APTT 可能会纠正)
狼疮抗凝物	正常或延长	延长	正常	APTT 不纠正
肝病	延长	延长	正常或延长	PT 及 APTT 均纠正

弥散性血管内凝血	延长	延长	延长	PT 及 APTT 均纠正
FII、FV 和（或）FX 缺乏	延长	延长/正常	延长	PT 及 APTT 均纠正
FII、FV 和（或）FX 抑制物	延长	延长	延长	PT 及 APTT 均不纠正

PT. 凝血酶原时间；APTT. 活化部分凝血活酶时间；TT. 凝血酶时间；HMWK；高分子量激肽原；F. 凝血因子；PK. 激肽释放酶原

不同病因相关凝血功能障碍具有相应的时相特征。如脓毒症时，内皮损伤引起微血栓形成，可先表现为纤溶指标如 D 二聚体或 FDP 升高；随着血小板破坏及骨髓抑制，会出现血小板计数减少；随着凝血底物过度消耗，PT、APTT 出现延长，发展至凝血功能衰竭阶段可出现纤维蛋白原水平下降^[24]。创伤出血时，血栓形成以便止血，此时继发纤溶活动先出现 D 二聚体及 FDP 升高；如持续出血导致血块大量形成，作为凝血共同途径的纤维蛋白原快速消耗，出现低纤维蛋白原血症，继而出现凝血因子消耗导致 PT、APTT 延长；因为脾脏储存的血小板释放，创伤时血小板减少症发生相对较晚^[25]。

推荐意见 8 推荐使用黏弹力实验作为重症患者凝血功能障碍的常规诊断方法（推荐强度 A，证据等级 II）

黏弹力凝血实验以全血为检测标本，能够更全面、准确地反映凝血功能障碍患者的凝血状态，已经在脓毒症性 DIC、创伤大出血、颅脑损伤、肝衰竭、新型冠状病毒肺炎等危重病中得到广泛推荐^[26-30]。因此，推荐应用黏弹力凝血实验作为评估重症患者凝血功能的常规工具。黏弹力凝血实验主要包括血栓弹力图（thromboelastograph, TEG）及凝血与血小板功能分析仪（Centuryclot[®]或 Sonoclot[®]）。二者均能准确评估患者的整体凝血状态，并与重症患者的凝血因子、纤维蛋白原及血小板功能评估具有良好的相关性。区别之处在于凝血与血小板功能分析仪对凝血因子及血小板功能监测更敏感，TEG 对纤溶功能监测具有量化优势^[31-33]。

TEG 检测可分为普通实验、肝素酶对比实验、功能性纤维蛋白原（functional fibrinogen, FF）测试实验、快速检测实验、血小板图检测实验等共 5 种检测类型。①TEG 普通实验：包含 20 多个指标，主要指标为 R 时间（主要代表凝血因子活性）， α 角及 k 时间（主要代表纤维蛋白原功能），最大振幅（maximum amplitude, MA）（主要代表血小板功能），30 min 时溶解

度(LY30%)(主要代表纤溶功能)等(图3)。

②TEG 肝素酶对比实验: 同时进行 TEG 普通检测及肝素酶检测, 从两个结果的 R 时间对比确认肝素是否存在及作用强度。常规使用普通肝素剂量以 $R_{\text{普通检测}}/R_{\text{肝素酶检测}}$ 的比值在 1.5~2.0 为宜。

③TEG 功能性纤维蛋白原测试实验: 加入血小板 GP II b/IIIa 受体抑制剂的实验, 得到的实验结果去除了血小板的作用。功能性纤维蛋白原实验的主要指标 R_{FF} 时间、 FF_{MA} 及功能性纤维蛋白原水平(functional fibrinogen level, FLEV)。 R_{FF} 时间反映外源性凝血通路的凝血因子的活性, 正常值为 1.3~2.5 min。 FF_{MA} 值即最大振幅, 直接反映纤维蛋白网的交联强度, 正常值为 10.1~25.3 mm。FLEV 值反映纤维蛋白原活性功能, 正常值为 18.43~46.17 mg/L (184.3~461.7 mg/dl)。

④TEG 快速检测实验: 使用组织因子作为激活剂, 加快了血液凝固过程, 在参数上由活化凝血时间(activated clotting time, ACT)代替 R 时间, 正常值为 86~118 s, 主要反映外源性凝血途径因子的活性。

⑤TEG 血小板图检测实验: 包括花生四烯酸(AA)及二磷酸腺苷(ADP)受体两个途径的检测。可得到 AA 途径及 ADP 受体途径的血小板抑制率, 用于评估血小板聚集功能或判断抗血小板聚集药物的效果。评价抗血小板聚集药物效果以抑制率为 50%~75%说明起效; 抑制率过高需要评估出血风险。

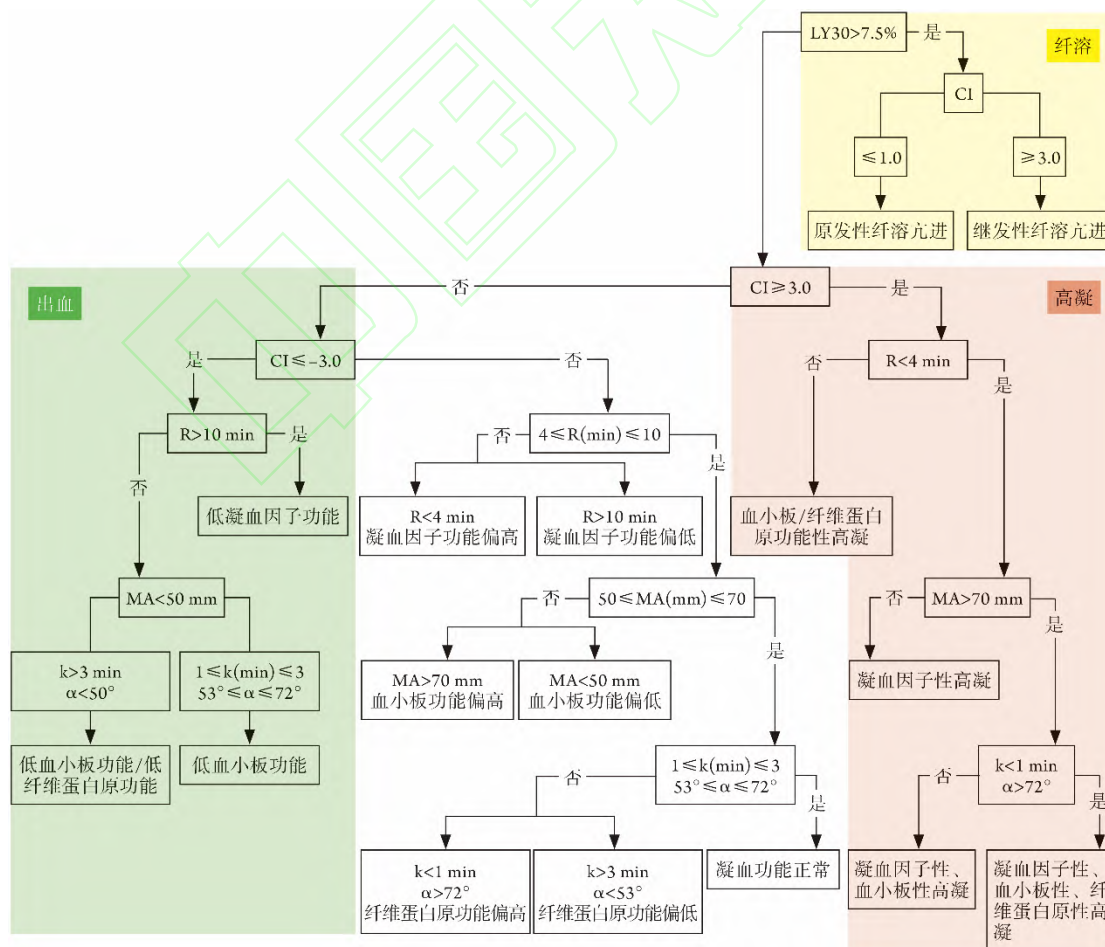


图3 血栓弹力图普通实验评估凝血功能障碍的标准流程

Fig.3 Standard procedure of thromboelastograph for evaluating coagulation dysfunction

LY30%. 30 min 时溶解度; CI. 凝血指数; MA. 最大振幅

凝血与血小板功能分析仪在国内现有两种检测方法。(1)高岭土法:采用高岭土作为激活剂,可快速得到ACT及凝血速率(clotting rate, CR)。该法得到的ACT正常值范围为80~116 s(自然全血标本)或90~145 s(抗凝全血标本),CR正常值范围为9~56 s(自然全血标本)或13~65 s(抗凝全血标本)。(2)玻璃珠法:采用玻璃珠作为激活剂,可得到ACT、CR及血小板功能(platelet function, PF)。该法得到的ACT正常值范围为100~155 s(自然全血标本)或100~240 s(抗凝全血标本),CR正常值范围为10~36 s(自然全血标本)或10~35 s(抗凝全血标本),PF正常值范围均>1(自然全血或抗凝全血标本)。其中,ACT代表凝血因子功能,CR代表纤维蛋白原功能,PF代表血小板功能。凝血与血小板功能分析仪评估重症患者凝血功能流程见图4。

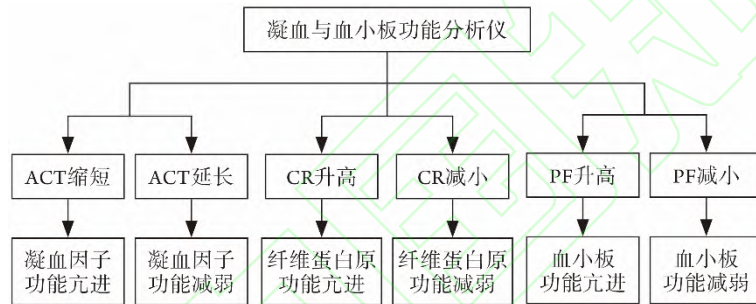


图4 凝血与血小板功能分析仪评估凝血功能障碍标准流程

Fig.4 Standard procedure of coagulation and platelet function analyzer for evaluating coagulation dysfunction

ACT. 活化凝血时间; CR. 凝血速率; PF. 血小板功能

推荐意见 9 推荐联合使用常规凝血实验与黏弹力实验诊断重症患者凝血功能障碍(推荐强度 A, 证据等级IV)

将基于血浆基础凝血理论的常规凝血实验及基于细胞基础凝血理论的黏弹力实验结合起来,可全面评估凝血功能障碍的类型及严重程度^[34]。如图5所示流程,常规凝血实验联合TEG可快速提供凝血功能障碍的证据,最大化发挥TEG准确判断凝血因子活性、肝素酶对比试验准确判断肝素残留或抗凝效果、纤维蛋白原水平联合TEG普通实验辅助诊断血小

板功能障碍的优点。

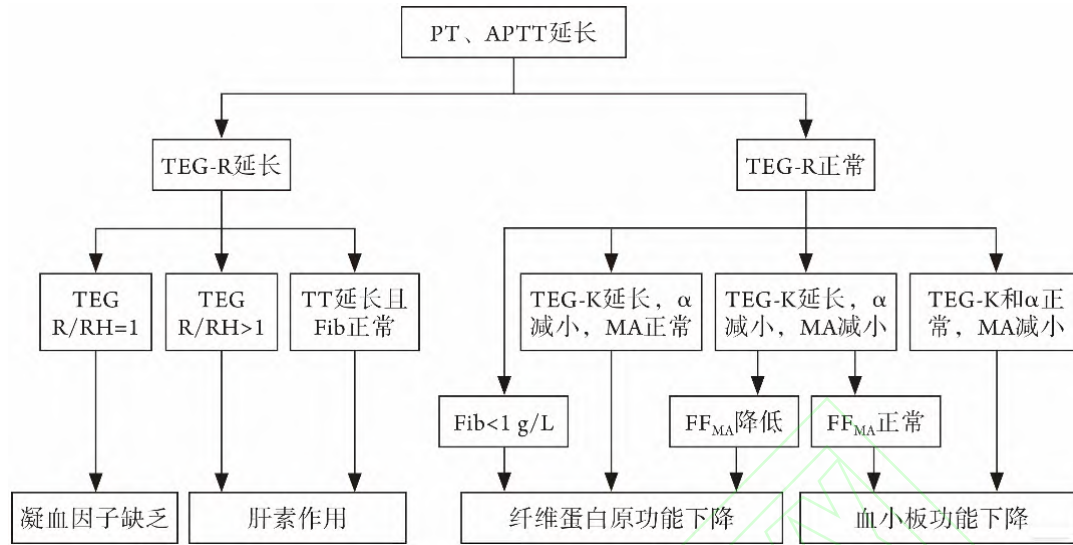


图 5 常规凝血实验联合黏弹力实验评估凝血功能障碍的标准流程

Fig.5 Standard procedure of routine coagulation test combined with thromboelastograph to evaluate coagulation dysfunction

PT. 凝血酶原时间; APTT. 活化部分凝血活酶时间; TEG. 血栓弹力实验; Fib. 纤维蛋白原; FF_{MA}. 最大振幅

推荐意见 10 推荐使用新型凝血分子标志物判断重症患者凝血功能障碍的类型及预后(推荐强度 A, 证据等级III)

近年研究进展快、临床指导意义强的新型凝血分子标志物包括血栓调节蛋白(thrombomodulin, TM)、凝血酶-抗凝血酶复合物(thrombin-antithrombin complex, TAT)、纤溶酶-抗纤溶酶复合物(plasmin antiplasmin complex, PIC)及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, t-PAIC)。

TM 是血管内皮细胞表面的凝血酶受体, 可结合凝血酶并抑制凝血酶的活性, 同时促进蛋白 C 活化发挥抑制凝血因子 V、VIII 活性及纤溶酶原激活物抑制剂-1 (plasminogen activator Inhibitor-1, PAI-1)。血浆 TM 正常值为 3.8~13.3 TU/ml。血管内皮损害时, TM 释放入血导致血浆 TM 水平明显升高, 是血管内皮损伤的敏感指标。已有较多文献证实, 肾功能损害患者 TM 水平可明显升高^[35]。凝血酶活化后可与抗凝血酶结合形成 TAT。TAT 的血浆正常值 <4 ng/ml, TAT 升高可反映凝血酶生成, 灵敏度较高^[36]。PIC 是纤溶酶活化后与 α2-抗纤溶

酶结合形成的复合物，是直接反映纤溶系统激活程度的生物标志物。因为 D 二聚体及 FDP 是纤溶酶活化后降解纤维蛋白（原）后形成的物质，因此 PIC 升高理论上早于 D 二聚体及 FDP，是目前监测纤溶酶活性最敏感的指标。PIC 的血浆半衰期约 6 h，血浆正常值 < 0.8 μg/ml。血浆 PIC 水平显著升高可提示纤溶亢进^[37]。t-PAIC 是血管内皮细胞损伤时，释放 t-PA 与 PAI-1 共同入血形成的复合物。t-PAIC 的正常值根据性别有不同，男性血浆正常值 < 17.0 ng/ml，女性 < 10.5 ng/ml。理论上 t-PAIC 是内皮损伤及纤溶系统激活的产物，临床研究发现 t-PAIC 对休克严重状态特别是脓毒症休克的诊断价值很高^[38]。已有研究显示，脓毒性休克患者的 t-PAIC 水平显著高于脓毒症患者，t-PAIC 水平与乳酸及序贯器官衰竭评分(Sequential Organ Failure Assessment, SOFA)评分均呈正相关。Winter 等^[39]研究发现，合并器官衰竭特别是心衰患者的 t-PAIC 水平明显高于无器官功能障碍的患者。

脓毒症时，内毒素导致内皮细胞损伤，促进凝血酶活化，此时可表现为 TM 及 TAT 升高，随着脓毒症演进为脓毒症休克，出现组织低灌注导致器官功能损害，此时 t-PAIC 可显著升高，而 PIC 因为纤溶抑制作用升高不明显^[40]。创伤时，出血导致凝血酶大量活化发挥止血效应，可表现为 TAT 显著升高；内皮细胞释放大量活化蛋白 C 抑制 PAI-1 活性，引起纤溶亢进，表现为 PIC 显著升高。如创伤失血发展至休克阶段，出现广泛内皮损害，可表现为 TM 升高；如休克加重出现明显器官功能障碍，可出现 t-PAIC 显著升高^[41]。脓毒症及创伤分别作为血栓型 DIC 及纤溶型 DIC 的典型代表疾病，也说明新型凝血分子标志物在区分 DIC 亚型方面的重要作用，特别在创伤失血型休克向脓毒症休克转化时有重要诊断价值^[42]。新型凝血分子标志物在重症患者凝血功能障碍常见疾病中的表现见表 5。

表 5 新型凝血分子标志物在重症患者凝血功能障碍的表现

Tab.5 Performance of novel coagulation molecular markers in severe patients with coagulation dysfunction

标志物	脓毒症	脓毒症休克	创伤	创伤失血性休克	内科出血	热射病	白血病性 DIC	肺栓塞	原发性纤溶亢进	溶栓术后
TM	↑	↑↑	-	↑↑	-	↑↑	-	-	-	-
TAT	↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑	-	-
PIC	↑	↑	↑↑	↑↑↑	↑↑	↑↑	↑↑	↑	↑↑	↑↑
t-PAIC	-	↑↑	-	↑	-	↑	-	-	-	-

TM. 血栓调节蛋白；TAT. 凝血酶-抗凝血酶复合物；PIC. 纤溶酶-抗纤溶酶复合物；t-PAIC. 组织型纤溶酶原激活物-纤溶酶原激活物-1 复合物；DIC. 弥散性血管内凝血；-. 变化不明显；↑. 升高；↑↑. 显著

升高

推荐意见 11 推荐使用抗 Xa 活性测定试验评估肝素类药物相对浓度(推荐强度 A, 证据等级 III)

评估重症患者凝血功能障碍时,排除肝素类药物对常规凝血实验室指标的影响非常重要^[43]。抗 Xa 活性测定试验是判断重症患者是否存在肝素残留的便捷、经济的实验方法。抗 Xa 活性测定试验是应用发色底物法测定血浆中肝素类药物浓度的试验^[44]。实验原理为患者血浆标本中的肝素与抗凝血酶可结合形成复合物,并抑制血浆中的 Xa 活性。此时添加过量的 Xa 因子与复合物相互作用,剩余 Xa 因子的活性与患者血浆标本中的肝素类药物有效浓度呈反比,即可借此计算出肝素类药物浓度,并以抗 Xa 单位表达。未接受肝素类药物治疗者的抗 Xa 活性为零。重症患者发生凝血功能障碍特别是有出血表现时,抗 Xa 活性测定试验阳性说明体内有肝素作用,可根据患者抗 Xa 活性水平决定是否需要使用鱼精蛋白中和。抗 Xa 活性测定同样可用于监测新型口服抗凝药物,但其试剂与监测肝素类药物不同^[45]。

3 诊断标准

推荐意见 12 推荐使用 ISTH-DIC、CDSS-DIC 评分系统诊断 DIC(推荐强度 A, 证据等级 II)

目前 DIC 的诊断主要依据 2001 年国际血栓与止血学会(International Society on Thrombosis and Haemostasis, ISTH)科学标准委员会(Scientific and Standardization Committee, SSC)的诊断标准。该诊断标准主要采用 PT、血小板计数、纤维蛋白原及 D-二聚体指标进行积分,积分 ≥ 5 即可诊断为显性 DIC, < 5 分则为非显性 DIC,且需每日再进行评估^[46]。2017 年中华医学会血液学分会血栓与止血学组推荐中国 DIC 诊断积分系统(Chinese DIC scoring system, CDSS),积分 ≥ 7 即可诊断为显性 DIC,经 ISTH 推荐特别适用于白血病相关 DIC^[47]。2019 年 ISTH 颁布脓毒症性凝血病(sepsis-induced coagulopathy, SIC)诊断标准,即 SIC 积分 ≥ 4 分可诊断 SIC,即可启动抗凝治疗^[48](表 6)。

表 6 DIC/SIC 诊断标准

Tab.6 Diagnostic criteria for DIC/SIC

评分项目	ISTH-DIC	CDSS-DIC	SIC	评分
是否存在导致 DIC 的原发病	是	-	-	0
	-	是	-	2
SOFA 评分	-	-	1	1
	-	-	≥2	2
血小板计数 (×10 ⁹ /L)	50~100	80~100 或 24 h 下降≥50%	100~150	1
	≤ 50	< 80	<100	2
PT (INR) /APTT (s)	PT 延长≥3 且<6	PT 延长≥3 或 APTT 延长≥10	1.2<INR≤1.4	1
	PT 延长≥ 6	PT 延长≥ 6	> 1.4	2
纤溶相关指标 (μg/ml)	-	0.5<D-二聚体<5	-	1
	中度升高, 2.5≤D-二聚体<5	5≤D-二聚体<9	-	2
	重度升高, D-二聚体≥5.0	≥9	-	3
纤维蛋白原 (g/L)	<1.0	<1.0	-	1
是否存在以下临床表现				
不能用原发病解释的严重或多发出血倾向	-	是	-	1
不能用原发病解释的微循环障碍或休克	-	是	-	1
广泛性皮肤、黏膜栓塞, 灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成, 不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭	-	是	-	1
总分	≥ 5	≥ 7	≥4	-

SOFA.序贯器官衰竭评分; PT. 凝血酶原时间; APTT. 活化部分凝血活酶时间; DIC. 弥散性血管内凝血;

SIC. 脓毒症性凝血病; ISTH. 国际血栓与止血学会; CDSS. 中国 DIC 诊断积分系统; -. 无该项

编写组成员:

顾问: 王兆钺 (苏州大学第一附属医院血液科); 宋青 (解放军总医院海南医院重症医学科); 林洪远 (解放军总医院第四医学中心重症医学科)

编委会成员 (按拼音排序): 陈要朋 (解放军联勤保障部队第 923 医院输血科); 戴菁 (上海交通大学附属瑞金医院检验科); 丁仁彧 (中国医科大学第一附属医院重症医学科); 桂培根 (湖南师范大学附属长沙医院急重症医学部); 贾宝辉 (郑州大学附属郑州市中心医院重症医学科); 李传保 (北京医院检验科); 李维勤 (解放军东部战区总医院重症医学科); 梅恒 (华中科技大学医学院附属协和医院血液科); 柯路 (解放军东部战区总医院重症医学科); 宋景春 (解放军联勤保障部队第 908 医院重症医学科); 唐宁 (华中科技大学医学院附属同济医院检验科); 王岗 (西安交通大学第二附属医院重症医学科); 王秋实 (中国医科大学附属盛京医院输血科); 吴俊 (北京积水潭医院检验科); 宋振举 (复旦大学附属中山医院急诊科); 文爱清 (陆军军医大学附属陆军特色医学中心输血科); 杨军 (武汉亚洲心脏病医院检验科); 杨理坤 (解放军联勤保障部队第 904 医院神经外科); 张根生 (浙江大学医学院第二附属医院重症医学科); 张进华 (福建医科大学附属协和医院药学科); 张磊 (西安交通大学第二附属医院检验科); 张伟 (解放军联勤保障部队第 900 医院急诊科); 周静 (四川大学华西医院检验科); 朱峰 (海军军医大学第一附属医院烧伤科); 朱宏泉 (赣南医科大学第一附属医院重症医学科)

秘书: 钟林翠 (解放军联勤保障部队第 908 医院重症医学科), 曾庆波 (江西中医药大学附属洪都中医院重症医学科)

【参考文献】

- [1] Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation[J]. Cell Tissue Res, 2021. doi: 10.1007/s00441-021-03471-2. Epub ahead of print.
- [2] Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU[J]. Anaesthesia, 2015, 70(Suppl 1): 121-127.
- [3] Song JC, Liu SY, Zhu F, et al. Expert consensus on the diagnosis and treatment of thrombocytopenia in adult critical care patients in China[J]. Mil Med Res, 2020, 7(1):15.
- [4] Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al. A national study of plasma use in critical care: clinical indications, dose and effect on prothrombin time[J]. Crit Care, 2011, 15(2): R108.
- [5] Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy[J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(6): 503-510.
- [6] Stensballe J, Henriksen HH, Johansson PI. Early haemorrhage control and management of trauma-induced coagulopathy: the importance of goal-directed therapy[J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(6):503-510.
- [7] Sarkar M, Madabhavi IV, Quy PN, et al. COVID-19 and coagulopathy[J]. Clin Respir J, 2021, 15(12): 1259-1274.

- [8] Moore HB, Gando S, Iba T, et al. Defining trauma-induced coagulopathy with respect to future implications for patient management: communication from the SSC of the ISTH[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(3): 740-747.
- [9] Song JC, Yang LK, Zhao W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of trauma-induced hypercoagulopathy[J]. *Mil Med Res*, 2021, 8(1): 25.
- [10] Expert consensus group on diagnosis and treatment of acute hemorrhagic coagulation dysfunction. Expert consensus on diagnosis and treatment of acute hemorrhagic coagulation dysfunction[J]. *Chin J Emerg Med*, 2020, 29(6):780-787. [急性出血性凝血功能障碍诊治专家共识组. 急性出血性凝血功能障碍诊治专家共识[J]. *中华急诊医学杂志*, 2020, 29(6):780-787.]
- [11] Cheves JW, DeMarinis S, Sorin C, et al. Causes of an elevated international normalized ratio in the intensive care unit and the implications for plasma transfusion[J]. *Transfusion*, 2021, 61(10): 2862-2868.
- [12] White NJ, Ward KR, Pati S, et al. Hemorrhagic blood failure: oxygen debt, coagulopathy, and endothelial damage[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 82(6S Suppl 1): S41-S49.
- [13] Premkumar M, Saxena P, Rangegowda D, et al. Coagulation failure is associated with bleeding events and clinical outcome during systemic inflammatory response and Sepsis in acute-on-chronic liver failure: an observational cohort study[J]. *Liver Int*, 2019, 39(4): 694-704.
- [14] Song JC. Diagnostic criteria for disseminated intravascular coagulation[J]. *J Med Postgrad*, 2018, 31(10):1009-1013. [宋景春.弥散性血管内凝血诊断标准的变迁与展望[J].*医学研究生学报*,2018,31(10):1009-1013.]
- [15] Iba T, Levi M, Levy JH. Sepsis-induced coagulopathy and disseminated intravascular coagulation[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(1): 89-95.
- [16] Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms[J]. *Blood*, 2021. doi: 10.1182/blood.2020007208. Online ahead of print.
- [17] Song JC, Wang G, Zhang W, et al. Chinese expert consensus on diagnosis and treatment of coagulation dysfunction in COVID-19[J]. *Mil Med Res*, 2020, 7(1): 19.
- [18] Kim SH, Han K, Kang G, et al. Risk of postoperative gastrointestinal bleeding and its associated factors: a nationwide population-based study in Korea[J]. *J Pers Med*, 2021,

11(11): 1222.

- [19] Anna G, Anders U, Lotta IA, et al. Incidence and predictors of serious bleeding during long-term follow-up after acute coronary syndrome in a population-based cohort study[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 21967.
- [20] Zini G, d'Onofrio G, Erber WN, et al. 2021 update of the 2012 ICSH Recommendations for identification, diagnostic value, and quantitation of schistocytes: Impact and revisions[J]. *Int J Lab Hematol*, 2021, 43(6):1264-1271.
- [21] Hematology and Body Fluid Group, Chinese Society of Laboratory Medicine. Guideline for the report standardization of complete blood count test[J]. *Chin J Lab Med*, 2020, 43(6): 619-627. [中华医学会检验医学分会血液学与体液学学组.血细胞分析报告规范化指南[J].中华检验医学杂志, 2020, 43(6):619-627.]
- [22] Chinese Society on Thrombosis and Hemostasis. Chinese expert consensus on operation procedure and result interpretation of APTT mixing test[J]. *Chin J Lab Med*, 2021, 44(8): 690-697.[中国研究型医院学会血栓与止血专委会.活化部分凝血活酶时间延长混合血浆纠正试验操作流程及结果解读中国专家共识[J].中华检验医学杂志,2021,44(8):690-697.]
- [23] Thrombosis and Hemostasis Group, Society of Hematology, Chinese Medical Association; Hemophilia Treatment Center Collaborative Network of China. Chinese guidelines on the diagnosis and treatment of acquired hemophilia A (2021)[J]. *Chin J Hematol*, 2021, 42(10): 793-799.[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.获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南(2021年版)[J].中华血液学杂志, 2021, 42(10):793-799.]
- [24] Zhong LC, Song JC, Zeng QB, et al. Coagulation dysfunction in different phases of bloodstream infection-induced sepsis: A clinical study[J]. *J Med Postgrad*, 2019, 32(1): 43-47. [钟林翠,宋景春,曾庆波,等.血流感染相关脓毒症不同时相凝血功能紊乱的临床特征[J].医学研究生学报, 2019, 32(1):43-47.]
- [25] Lin QW, Song JC, Zeng QB, et al. Clinical features of coagulation dysfunction in different stages of severe trauma[J]. *Med J Chin PLA*, 2019, 44(12):1030-1034. [林青伟,宋景春,曾庆波,等.严重创伤患者不同时相凝血功能紊乱的临床特征[J].解放军医学杂志, 2019, 44(12):1030-1034.]
- [26] Hu YL, McRae HL, Refaai MA. Efficacy of viscoelastic hemostatic assay testing in patients with Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Eur J Haematol*, 2021,

106(6): 873-875.

- [27] Cannon JW, Dias JD, Kumar MA, et al. Use of thromboelastography in the evaluation and management of patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis[J]. *Crit Care Explor*, 2021, 3(9): e0526.
- [28] Nguyen G, Lejeune M, Crichi B, et al. Hemostasis testing in patients with liver dysfunction: Advantages and caveats[J]. *World J Gastroenterol*, 2021, 27(42): 7285-7298.
- [29] Hartmann J, Ergang A, Mason D, et al. The role of TEG analysis in patients with COVID-19-associated coagulopathy: a systematic review[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2021, 11(2): 172.
- [30] Rali AS, Salem AM, Gebre M, et al. Viscoelastic haemostatic assays in cardiovascular critical care[J]. *Card Fail Rev*, 2020, 7: e01.
- [31] Terada R, Ikeda T, Mori Y, et al. Comparison of two point of care whole blood coagulation analysis devices and conventional coagulation tests as a predicting tool of perioperative bleeding in adult cardiac surgery-a pilot prospective observational study in Japan[J]. *Transfusion*, 2019, 59(11): 3525-3535.
- [32] Whiting P, Al M, Westwood M, et al. Viscoelastic point-of-care testing to assist with the diagnosis, management and monitoring of haemostasis: a systematic review and cost-effectiveness analysis[J]. *Health Technol Assess*, 2015, 19(58): 1-228, v-vi.
- [33] Liu HQ, Zeng QB, Song JC, et al. A comparative study of thromboelastography and Centurycot coagulation analyzer in monitoring coagulation function in intensive care patients[J]. *Clin J Med Offic*, 2019, 47(4): 387-389. [刘慧强, 曾庆波, 宋景春, 等. 血栓弹力图与 Centurycot 凝血仪监测重症患者凝血功能比较研究[J]. *临床军医杂志*, 2019, 47(4): 387-389.]
- [34] Bhattacharyya A, Tewari P, Gupta D. Comparison of thromboelastography with routine laboratory coagulation parameters to assess the hemostatic profile and prognosticate postoperative critically ill patients[J]. *Ann Card Anaesth*, 2021, 24(1): 12-16.
- [35] Katayama S, Nunomiya S, Koyama K, et al. Markers of acute kidney injury in patients with Sepsis: the role of soluble thrombomodulin[J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 229.
- [36] Nielsen JB, Nielsen AV, Carson RH, et al. Analysis of thrombin-antithrombin complex formation using microchip electrophoresis and mass spectrometry[J]. *Electrophoresis*, 2019,

40(21): 2853-2859.

- [37] Henriksson AE, Nilsson TK, Jansson U, et al. Experimental haemorrhage and blood component transfusion in humans: no change in plasma concentration of thrombin-antithrombin complex and plasmin-antiplasmin complex[J]. *Thromb Res*, 1996, 82(5): 409-415.
- [38] Niwano H, Takahashi H, Tatewaki W, et al. Behaviour of tissue plasminogen activator, plasminogen activator inhibitor 1 and their complex in various disease states[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 1992, 3(4): 389-393.
- [39] Winter MP, Kleber ME, Koller L, et al. Prognostic significance of tPA/PAI-1 complex in patients with heart failure and preserved ejection fraction[J]. *Thromb Haemost*, 2017, 117(3): 471-478.
- [40] Zeng QB, He LP, Zhang NQ, et al. Prediction of 90-day mortality among Sepsis patients based on a nomogram integrating diverse clinical indices[J]. *Biomed Res Int*, 2021, 2021: 1023513.
- [41] Hu YJ, Zhang YM, Song JC, et al. Clinical value of thrombin-antithrombin complex combined with α 2-plasmin inhibitor-plasmin complex in the diagnosis of traumatic disseminated intravascular coagulation[J]. *J Med Postgrad*, 2020, 33(12):1283-1287.[胡艳晶, 张益明, 宋景春, 等.凝血酶-抗凝血酶复合物联合纤溶酶- α 2 抗纤溶酶复合物诊断创伤性弥散性血管内凝血的临床价值[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(12):1283-1287.]
- [42] Zhang J, Xue MM, Chen Y, et al. Identification of soluble thrombomodulin and tissue plasminogen activator-inhibitor complex as biomarkers for prognosis and early evaluation of septic shock and Sepsis-induced disseminated intravascular coagulation[J]. *Ann Palliat Med*, 2021, 10(10): 10170-10184.
- [43] Descamps R, Moussa MD, Besnier E, et al. Anti-Xa activity and hemorrhagic events under extracorporeal membrane oxygenation (ECMO): a multicenter cohort study[J]. *Crit Care*, 2021, 25(1): 127.
- [44] Smahi M, de Pooter N, Hollestelle MJ, et al. Monitoring unfractionated heparin therapy: lack of standardization of anti-xa activity reagents[J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18(10): 2613-2621.
- [45] Boissier E, Senage T, Babuty A, et al. Heparin anti-xa activity, a readily available unique

test to quantify apixaban, rivaroxaban, fondaparinux, and danaparoid levels[J]. *Anesth Analg*, 2021, 132(3): 707-716.

[46] Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 86(5): 1327-1330.

[47] Wu YY, Luo LL, Niu T, et al. Evaluation of the new Chinese Disseminated Intravascular Coagulation Scoring System in critically ill patients: a multicenter prospective study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 9057.

[48] 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.

(收稿日期: 2022-01-06; 录用日期: 2022-01-27)

(责任编辑: 熊晓然)