

# 目标导向的凝血复衡策略-重症凝血诊疗新理念

## Goal-directed hemostasis re-balancing strategy — A new concept for diagnosis and therapy of severe coagulopathy

宋景春\*(Song Jingchun)

中国人民解放军联勤保障部队第九〇八医院重症医学科



**【专家简介】**宋景春,教授,主任医师,博士生导师,联勤保障部队第九〇八医院副院长,重症医学科主任,中国医药教育协会血栓与止血危重病专委会主任委员,全军重症医学专委会重症凝血学组组长,全军热射病防治专家组副组长,江西省中西医结合学会血栓与止血分会主任委员,南昌市血栓止血学重点实验室主任。《血栓与止血学》副主编,《中华创伤杂志》《解放军医学杂志》《医学研究生学报》编委。主持国家自然科学基金及省部级各类课题14项,主编《弥散性血管内凝血》等专著5部,参编9部,专利12项,第一作者及通讯作者发表论文130余篇,SCI单篇最高影响因子34.9分。获得中国医药教育协会科学技术一等奖1项(第一),全军科技进步三等奖1项(第一),荣立个人三等功3次,获评全军卫勤先进个人、2022年度十大医学创新专家、白求恩式好医生。

**摘要:** 随着重症医学的快速发展,重症患者的凝血紊乱也相应呈现复杂、多变、危重的特点,给重症患者的救治带来巨大挑战。重症患者的凝血紊乱也成为近年来国内外学者的研究热点。因此,本文拟从定义、机制、诊断、监测和治疗五个方面,对重症凝血诊疗的新理念进行介绍。

**关键词:** 凝血衰竭;混合紊乱;目标导向;复衡

[中图分类号] R459.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2024)02-0047-05

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6213.2024.02.001

凝血功能是机体维持血管壁完整并防止出血的重要功能<sup>[1]</sup>。凝血稳态是血管内皮、凝血因子、抗凝系统、血小板、纤溶系统和免疫系统共同构建的复杂的动态平衡<sup>[2]</sup>。重症患者的凝血功能改变也相应呈现机制复杂、易受影响、快速变化等特点,为重症患者凝血功能的维护带来很大难度。传统的凝血理论和技术已经不能满足重症患者的救治需要,重症凝血的诊疗策略必须汲取基础与临床医学的前沿进展进行自我提升。为此,本文拟从定义、机制、诊断、监测和治疗五个方面简要介绍重症凝血诊疗策略的新理念。

### 1 定义新理念:从凝血紊乱、障碍到衰竭

凝血功能异常可能导致患者形成急性血栓或出血,但因为出血症状易于识别,故临床上多重

视出血而轻视血栓。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),凝血功能评估实际上可分为凝血紊乱(coagulation disorder)、凝血障碍(coagulation dysfunction)和凝血衰竭(coagulation failure)三个阶段<sup>[3]</sup>(图1)。

凝血紊乱又称为凝血病(coagulopathy),是包括凝血蛋白、血小板、血液蛋白的功能异常或血管内皮细胞功能紊乱等因素引起的血液凝固异常,临床上可表现为血栓性疾病和出血性疾病<sup>[4]</sup>。其中凝血蛋白是指参与血液凝固过程的凝血因子和抗凝因子,血液蛋白则包括血红蛋白、白蛋白、球蛋白和糖蛋白。凝血病包括血液凝固性增高而导致血栓形成的高凝血症及血液凝固性下降而引起出血的低凝血症<sup>[5]</sup>。

凝血障碍是临床工作中的常用诊断,专指因血

基金项目:国家科技部重点攻关计划(2022YFC2304600)

\*通讯作者:宋景春;Email:songjingchun@126.com

液凝固能力下降导致的低凝血症<sup>[6-7]</sup>。按照病理生理机制分类,重症患者的凝血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。这些机制既可单独出现,也可合并出现,且出现的时机和顺序因具体疾病的不同而不同。既往教科书并无关于凝血功能障碍的诊断标准,已有共识推荐当患者出现一项以上经实验室指标异常确认的出血倾向即可诊断<sup>[3]</sup>。

凝血衰竭好发于急危重症患者,是凝血功能已不能维系机体对血液凝固最低需求的危重状态。凝血衰竭时血管、血液、血流三要素可同时出现严重失衡<sup>[8]</sup>。血管内皮功能可用血浆血栓调节蛋白水平反映;血液状态需监测凝血蛋白、血小板和纤溶系统功能的综合作用,实验室可用黏弹力实验反映;血流状态可用血乳酸水平反映<sup>[9]</sup>。凝血衰竭时重症患者可表现为皮肤瘀斑、黏膜出血、肢体发绀、坏疽等血液系统体征和无尿、昏迷等与凝血衰竭相关的器官衰竭症状<sup>[10]</sup>。

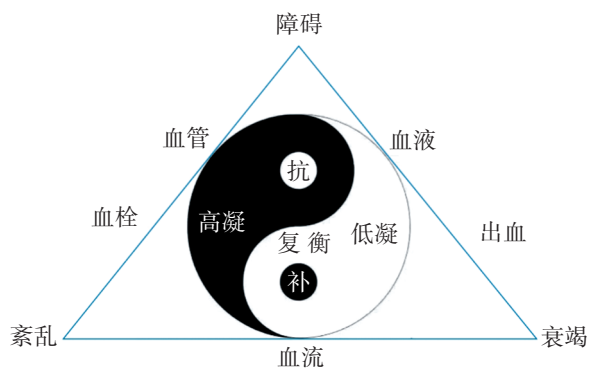


图1 凝血紊乱的概念与要素

弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC) 是在致病因素作用下促凝物质大量释放激活凝血酶,导致广泛微血栓形成消耗大量凝血底物,同时继发纤溶功能异常引起的以出血、休克、多器官功能障碍及微血管病性溶血为主要临床表现的综合征<sup>[11]</sup>。DIC 是多种疾病均可导致的病理生理学过程,可分为两种亚型:即以脓毒症为代表的血栓型 DIC 和以创伤大出血为代表的纤溶型 DIC<sup>[12]</sup>。血栓型 DIC 早期需要进行抗凝及血管内皮保护策略,纤溶型 DIC 早期需要进行早期抗纤溶及替代治疗。不理解 DIC 分型而错误选择治疗方法,可能导致凝血障碍重症患者病情加重甚至死亡。

依据“贵在对症”的理念,凝血衰竭的概念更强调支持治疗;依据“精在懂病”的理念,DIC 的概念更强调对因治疗。

## 2 机制新理念:从血浆凝血到细胞凝血

凝血机制的认知从血浆基础的“瀑布学说”进化到细胞基础的全血凝固理论,为临床医生更深刻地把握重症患者的凝血变化提供了充分的理论基础。血浆凝血理论源于 1964 年前后 MacFarlane、Davie 和 Ratnoff 等学者提出的凝血瀑布学说。该理论主要强调血浆凝血因子所产生的连续蛋白酶级联反应。该理论将凝血激活过程分为依赖组织因子的“外源途径”及依赖接触因子的“内源途径”,这两个途径汇合于“共同途径”,最后促使凝血酶激活并形成纤维蛋白。该理论能够解释凝血因子缺乏导致凝血障碍,但是没有纳入血小板对凝血功能的作用,也不能解释临床上遇到的凝血因子 XII 缺乏并不会引起明显出血的现象<sup>[13]</sup>。因此,2001 年 Hoffman M 等提出了细胞基础的凝血理论<sup>[14]</sup>。

细胞凝血理论更强调了血管内皮细胞和血小板对凝血过程的重要作用。在初始阶段,低水平的组织因子途径促发的凝血激活在血管外持续存在,但因为缺乏血小板、FVIII 和血管性血友病因子的参与,并不会形成血凝块。在放大阶段,组织因子途径激活的凝血酶在血管内皮细胞表面与血小板、FVIII 及血管性血友病因子接触,会激活血小板释放大量 FVa,并在血小板表面激活 FVIII 及 FXI,激活凝血级联反应,促使凝血反应进入延展阶段。大量 FXI 活化依次激活 FIX、FVIII 和 FX,最终激活大量凝血酶,促使纤维蛋白形成<sup>[15]</sup>。

相对于血浆基础凝血模型,细胞基础凝血模型从基础理论层面说明:①诊断上要重视全血监测方法(血栓弹力图或凝血与血小板功能分析仪)对凝血状态的评价;②治疗上关注血小板、血管内皮细胞甚至红细胞、白细胞的功能,不能仅局限于针对凝血因子的替代和抗凝治疗;③血液凝固是连续、动态和存在反馈调节的病理生理过程,不能片面化、阶段化和简单化。

### 3 诊断新理念:从单一紊乱到混合紊乱

与普通患者不同,重症患者的凝血紊乱往往存在多种病因交织互动,“同病异制”和“异病同制”现象同时存在,临床表现和实验室指标也呈现混合效应<sup>[16]</sup>。例如重症患者出现活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)延长,可能的机制包括凝血因子合成障碍、凝血因子消耗增加、凝血因子活性抑制、血液稀释、实验室检测异常等原因,落实到患者的疾病则可能发生遗传性血友病、获得性血友病、肝病、维生素K相关的凝血障碍、低纤维蛋白原血症、DIC、创伤性凝血病、热射病性凝血病、稀释性凝血病、自身免疫性疾病、血液肿瘤等和标本质控异常的相关问题<sup>[17]</sup>(图2)。再比如血液肿瘤,本身可能存在凝血因子过度消耗和活性抑制等多种机制。此外,重症患者的原发病可能导致合并症和并发症,多种病因与多种病生机制混合存在,导致凝血功能出现混合紊乱,这为重症患者凝血紊乱的诊断带来很大难度。因此,要做到对重症患者凝血紊乱的准确诊断,就必须深入理解凝血基础理论、各种疾病引起凝血紊乱的病理生理机制和各种凝血实验室检测方法的基本原理,并对重症患者的病史、体征和实验室指标做到了如指掌。

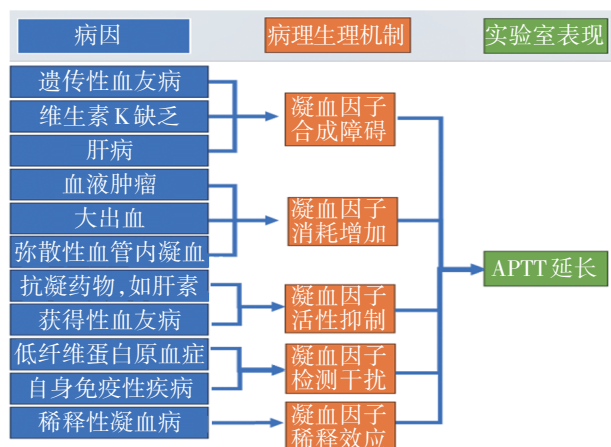


图2 APTT延长的“同病异制”和“异病同制”

### 4 监测新理念:从指标导向到目标导向

指标是可以测量或评估的变量,目标是期望达到的结果或状态。鉴于凝血系统的复杂性,我们希望通过纠正凝血指标来达到纠正凝血紊乱的目标。

凝血系统涉及到血管内皮细胞、凝血因子、抗凝因子、血小板、纤溶系统等多系统的相互作用,迄今已发现与凝血系统有关的检测指标和试验方法有数以百计。遗憾的是,尚无能够全面、准确反映凝血功能的“金标准”。目前临床上常用的凝血监测指标仍以常规凝血项目为主,具体包括血小板计数、APTT、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、凝血酶时间(FIB)、D-二聚体、纤维蛋白降解产物(fibrin degradation products, FDP)和抗凝血酶(antithrombin, AT)。这也导致相当一部分临床医师在评估凝血功能时认为常规凝血指标处于正常值范围就代表凝血功能正常,或者常规凝血指标异常就认为凝血功能异常。事实上针对重症患者的凝血紊乱,这种观念可能导致对凝血功能评估的不准确甚至错误。究其原因,还是因为凝血指标的局限性和重症患者疾病的复杂性。

每个凝血检测指标因其检测实验原理的限制,都有其局限性。例如针对重症患者凝血功能管理的指南绝大多数均推荐依靠常用凝血指标进行凝血管理,针对抗凝治疗如肝素、阿加曲班、比伐卢定等药物均以APTT达到基线值的1.5~2倍为目标。一般情况下,APTT可反映内源途径相关凝血因子的活性,APTT延长代表内源途径相关凝血因子(如F XII、FXI、FIX、FVIII)和共同途径相关因子(如FX、FV、FII和纤维蛋白原)的活性受到抑制。但对抗磷脂综合征的患者,APTT检测因狼疮抗凝物干扰可能出现假性延长,如因APTT延长而不采取抗凝治疗,可能导致患者出现严重血栓事件<sup>[18]</sup>。此时采取黏弹力试验(如血栓弹力图或凝血与血小板功能分析仪)进行检测即可避免异常抗凝物的干扰,对抗凝检测做出准确指导。因此,临床医生必须充分了解每个凝血实验室指标的意义及其与我们治疗目标的差异,结合不同方法学的试验指标,综合准确评价重症患者的凝血功能,从而达到预设的治疗目标。

### 5 治疗新理念:从凝血复苏到凝血复衡

“复苏”原是指生物体的器官、组织、细胞或生物体自身在生理机能极度减缓后又恢复正常的生命活动。在重症医学中常用名词有心肺复苏和液

体复苏。2009年,美国学者 Duchesne JC 等<sup>[19]</sup>针对创伤大出血的救治提出凝血复苏,即在严重出血后采用 1:1 比例的新鲜冰冻血浆(fresh-frozen plasma, FFP)与浓缩红细胞(packed red blood cells, PRBC)进行输注,并被认为是可以改善创伤大出血患者的预后。随后,凝血复苏一词被《欧洲创伤后大出血及凝血障碍指南》采用,并提出对创伤后预计大出血的患者开始输血替代治疗即为“初始复苏”,在入院后根据凝血检验结果进行目标导向的替代治疗即为“高级复苏”<sup>[20]</sup>。

2019年国际血栓与止血学会发布的创伤性凝血病指南指出,创伤性凝血病是创伤后引起的凝血功能紊乱,临床上可表现为高凝血症相关血栓栓塞或低凝血症相关的难以控制的大出血<sup>[21]</sup>。实际上,针对不同病因引起的凝血系统改变,均有高凝与低凝相互转化的机制。例如脓毒症时,早期机体形成免疫血栓,凝血呈现高凝血症,临床可诱发血栓事件;晚期因广泛的微血栓形成导致消耗性凝血病,凝血呈现低凝血症,临床可表现为难以控制的出血和多器官功能衰竭<sup>[22]</sup>。热射病时,早期因核心体温升高和血液浓缩导致高凝血症,实验室表现为凝血酶活化与血小板计数增高,临床表现为血栓事件;晚期因消耗性凝血病导致低凝血症,实验室表现为血小板减少、凝血时间延长及纤维蛋白原水平下降,临床可表现为 DIC 或大出血<sup>[23]</sup>。因此,针对重症患者的凝血紊乱,需从凝血系统整体观的角度,维护凝血系统的整体平衡,过分强调抗栓治疗或替代治疗都是不全面且有风险的(见图 1)。

## 6 展望

时代的变迁导致现代社会人类面临的疾病谱在慢慢改变,生命支持技术的革新让重症患者延长生存期的同时,也展现出多种凝血紊乱的新姿态。庆幸的是,科技进步也赋予我们更先进的基础理论、检验方法、创新药物和诊疗技术。在重症凝血整体观的指导下,进行目标导向的精准凝血复衡是现阶段处理重症患者凝血紊乱的最好方法。未来在人工智能、量子科技等先进技术的加持下,目标导向的精准凝血复衡策略也必将发挥更大的临床作用。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Neubauer K, Zieger B. Endothelial cells and coagulation [J]. *Cell Tissue Res*, 2022, 387(3):391-398.
- [2] Retter A, Barrett NA. The management of abnormal haemostasis in the ICU [J]. *Anaesthesia*, 2015, 70(Suppl 1):121-127.
- [3] 宋景春, 张伟, 张磊, 等. 重症患者凝血功能障碍标准化评估中国专家共识 [J]. *解放军医学杂志*, 2022, 47(02): 107-117.
- [4] 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.
- [5] 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.
- [6] 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.
- [7] 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.
- [8] 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.
- [9] Zeng Q, He L, Zhang N, 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.
- [10] 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.
- [11] 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.
- [12] Popescu NI, Lupu C, Lupu F. Disseminated intravascular coagulation and its immune mechanisms [J]. *Blood*, 2022, 139(13):1973-1986.
- [13] Hoffman M, Monroe DM. Platelet binding and activity of recombinant factor VIIa [J]. *Thromb Res*, 2010, 125 (Suppl 1):S16-S18.
- [14] Hoffman M, Monroe 3rd DM. A cell-based model of

- hemostasis[J]. *Thromb Haemost*, 2001, 85(6):958-965.
- [15] 宋景春,王岗,房云海,等.重症患者凝血酶原复合物合理应用中国专家共识[J].*解放军医学杂志*, 2023, 48(12):1359-1369.
- [16] Corneo E, Garbelotto R, Prestes G, et al. Coagulation biomarkers and coronavirus disease 2019 phenotyping: a prospective cohort study[J]. *Thromb J*, 2023, 21(1):80.
- [17] Benediktsson S, Hansen C, Frigyesi A, et al. Coagulation tests on admission correlate with mortality and morbidity in general ICU patients: An observational study[J]. *Acta Anaesthesiol Scand*, 2020, 64(5):628-634.
- [18] Tripodi A, Scalabrino E, Clerici M, et al. Laboratory diagnosis of antiphospholipid syndrome in anticoagulated patients[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6):1760.
- [19] Duchesne JC, Islam TM, Stuke L, et al. Hemostatic resuscitation during surgery improves survival in patients with traumatic-induced coagulopathy[J]. *J Trauma*, 2009, 67(1):33-39.
- [20] Rossaint R, Afshari A, Bouillon B, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition[J]. *Crit Care*, 2023, 27(1):80.
- [21] 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.
- [22] 宋景春.脓毒性凝血功能紊乱的精准识别[J].*中华检验医学杂志*, 2023, 46(10):987-991.
- [23] 宋景春,宋青,张伟,等.热射病性凝血病诊疗中国专家共识[J].*解放军医学杂志*, 2023, 48(11):1237-1247.
- (收稿日期:2024-02-15)  
(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)