

重症病人的凝血功能障碍

南京军区南京总医院重症监护中心

虞文魁

重症病人并发凝血功能障碍的几率

发病率很高:10%~40%

存在问题: 缺乏统一有效的诊断标准

临床表现, 凝血四项, 血栓弹力图

重症病人凝血功能障碍的特征

凝血功能障碍的特征: 先高凝后低凝

临床表现: 出血

休克

器官功能障碍

溶血性贫血



一、凝血功能障碍的原因和发病机制

引起凝血功能障碍的原因很多，最常见的是感染性疾病。可以由单一因素或同时由多种原因引起。其始动环节是凝血系统激活引起广泛微血栓形成。

凝血功能障碍常见原因

类型	主要疾病
感染性疾病	革兰氏阴性或阳性菌感染、败血症等；病毒感染如病毒性肝炎等
肿瘤性疾病	肝癌、白血病、子宫癌、胃癌等
妇产科疾病	流产、妊娠中毒症、子宫破裂等
创伤及手术	严重软组织创伤、大面积烧伤等



(一) 组织因子释放，启动凝血系统

组织损伤（创伤、产科意外等）

肿瘤组织坏死、白血病细胞破坏



可释放大量组织因子（**TF**）入血

+ Ca^{2+} + **F VII**



凝血酶原激活物



凝血酶 → 凝血功能障碍



(二) 血管内皮细胞损伤，启动凝血系统

缺氧、酸中毒



血管内皮细胞损伤



活化XII

释放组织因子

血小板粘附

激活激肽系统



内源性凝血系统



外源性凝血系统



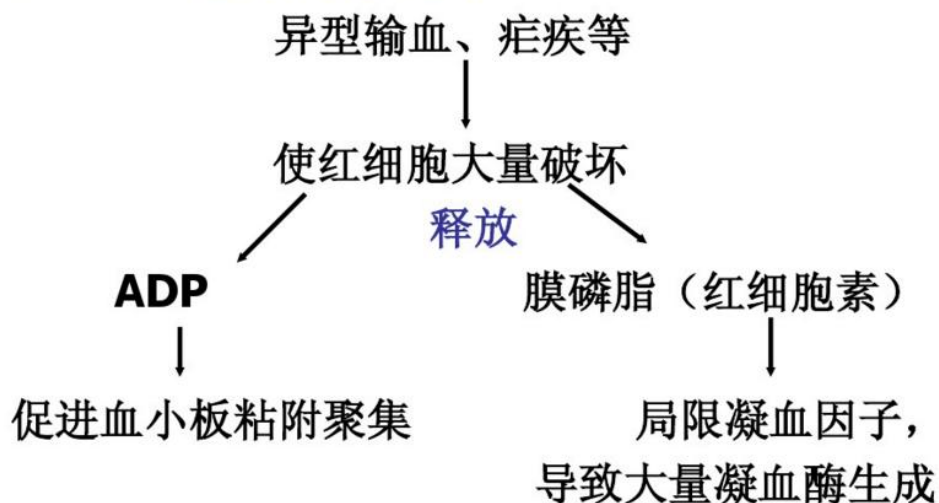
血小板被激活



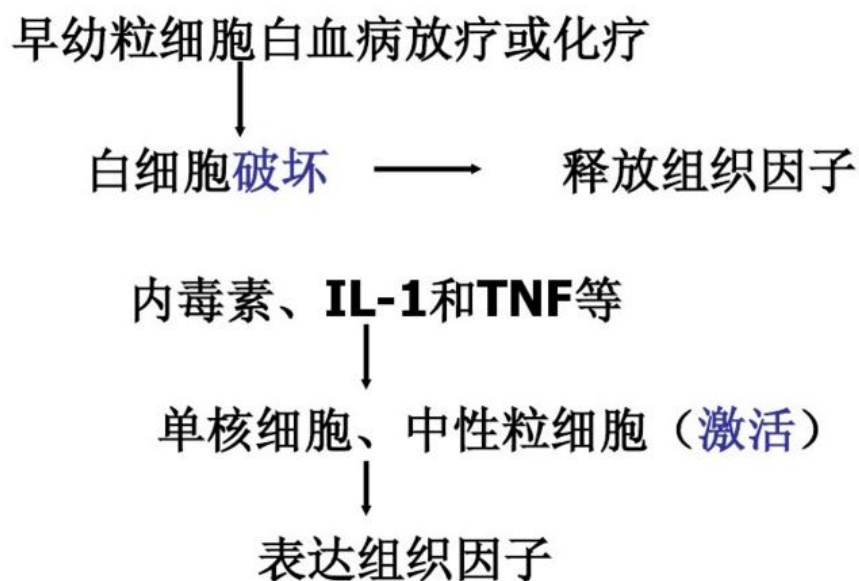
激肽增多

(三) 血细胞大量破坏，血小板被激活

1、红细胞的大量破坏



2、白细胞破坏或激活



3、血小板的激活



(四) 促凝物质进入血液

- 1、急性坏死性胰腺炎时，大量胰蛋白酶入血，激活凝血酶原。
- 2、斑蝥蛇毒：含有两种促凝物质（V、X）
- 3、锯鳞蝥蛇毒：激活凝血酶原。
- 4、羊水栓塞、转移瘤细胞等：激活凝血因子XII。



二、影响凝血功能发生发展的因素

1、单核巨噬细胞系统功能受损

单核巨噬细胞系统具有吞噬、清除凝血酶等促凝物质功能。此功能障碍或吞噬大量坏死组织等时可引起凝血功能异常（全身性Shwartzman反应）。

2、肝功能严重障碍

许多活化的凝血因子是在肝脏灭活的，而且肝脏又是抗凝物质合成的主要场所。因此肝功能严重障碍可促进发生凝血功能障碍。



二、影响凝血功能障碍发生发展的因素

3、血液高凝状态

妊娠3周开始孕妇血液中血小板及凝血因子逐渐增多，纤溶系统功能低下，妊娠末期最明显，故产科意外时易发生DIC。

4、微循环障碍（休克晚期）

血液瘀滞，红细胞聚集，血小板粘附、聚集。



三、凝血功能障碍的特点

高凝期

消耗性低凝期

继发性纤溶亢进期



1、高凝期

由于凝血系统被激活，所以多数患者血中凝血酶含量增多，导致微血栓的形成，此时的表现以血液高凝状态为主。



2、消耗性低凝期

由于凝血系统被激活和微血栓形成，凝血因子和血小板因消耗而减少，此时常伴有继发纤溶。所以有出血的表现。



3、继发性纤溶亢进

在凝血酶及因子XIIa的作用下，纤溶酶原活化素（激活物）被激活，从而使大量纤溶酶原变成纤溶酶，此时又有纤维蛋白（原）降解产物（FDP）的形成，它们均有很强的纤溶和（或）抗凝作用，所以此期出血十分明显。



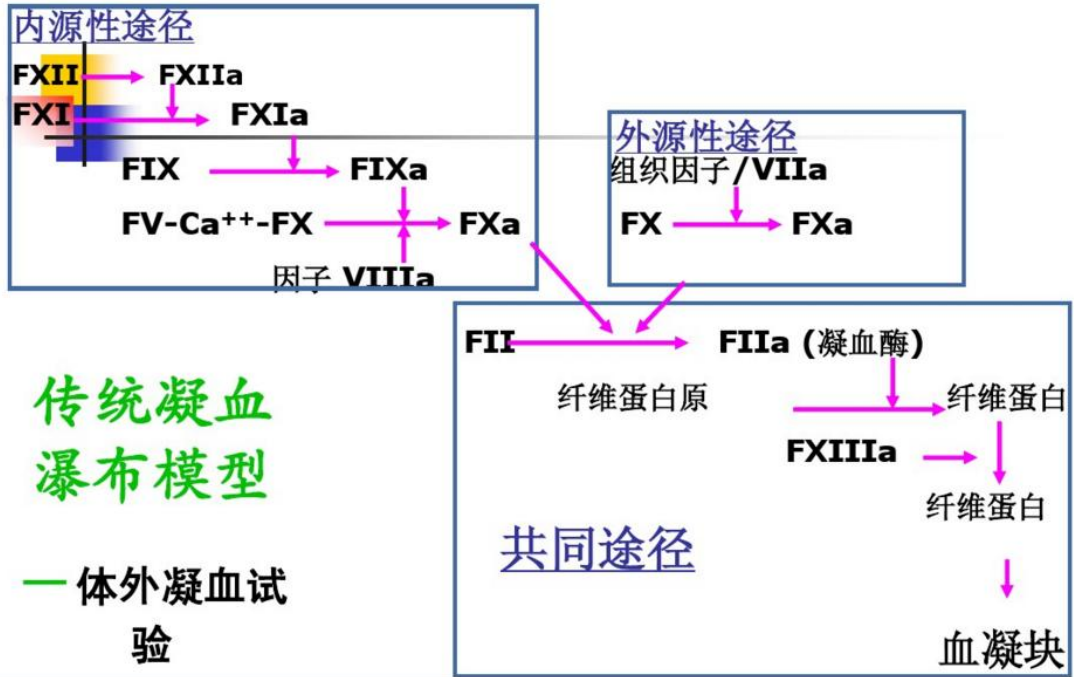
四、凝血功能障碍目前的进展

- 对凝血机制的认识上
- 对凝血功能的监测上
- 凝血治疗上

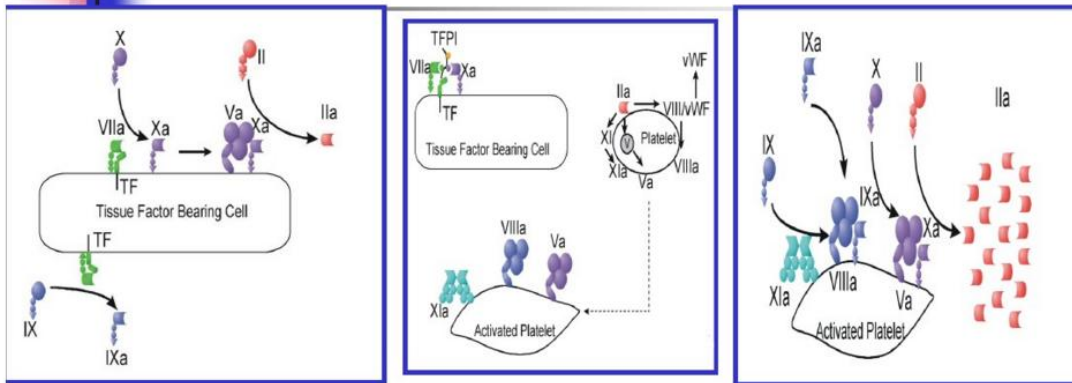


一、凝血与纤溶的过程

- 17世纪中叶——“凝块纤维”
 - 19世纪初——纤维蛋白、凝血酶
 - 20世纪初——凝血理论，是外源凝血途径的基础
 - 1964年——凝血过程的瀑布学说
 - 90年代后——组织因子途径学说
 - 20世纪——“细胞水平”为基础的凝血概念
-



以细胞为基础的止血概念



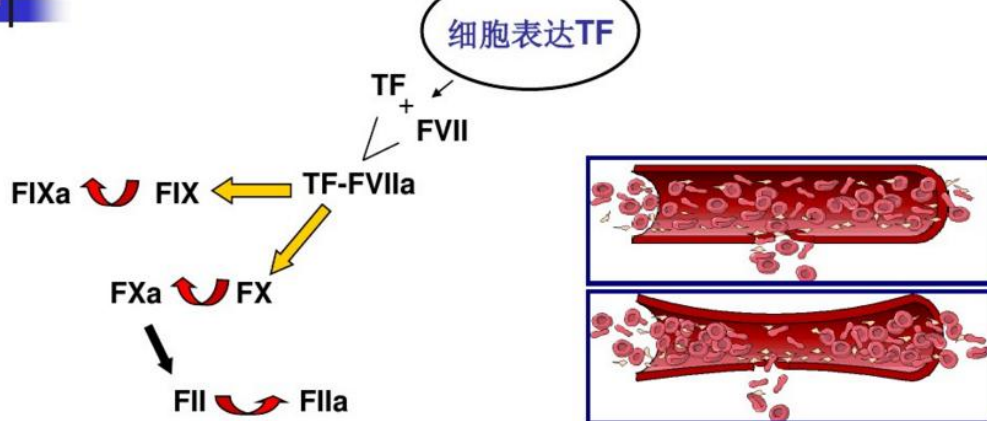
起始阶段

放大阶段

凝血酶的爆发

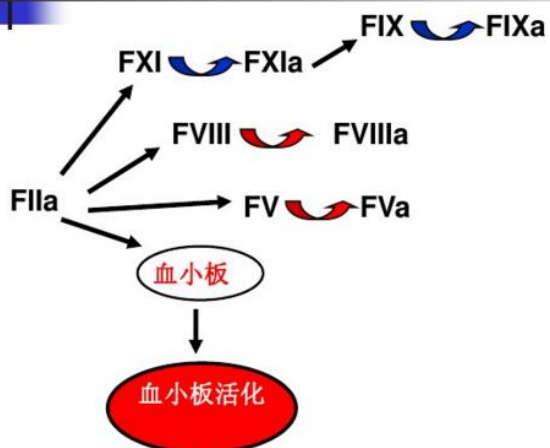
Hoffman M et al. Thromb Haemost 2001;85:958-65

起始阶段—凝血酶生成阶段



凝血酶原 → 凝血酶

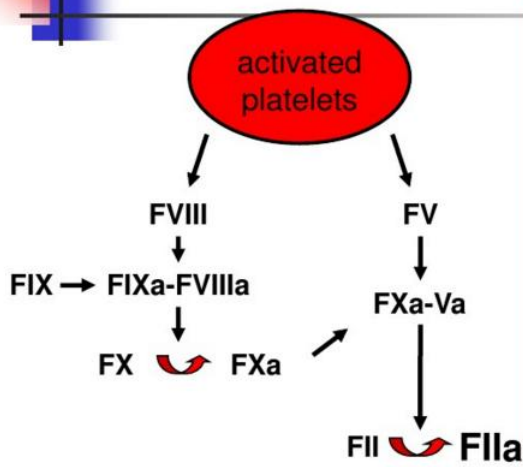
放大阶段



◆ 因子V、IX、VIII
和血小板开始活化

◆ 开始出现少量的凝
血板块

凝血酶爆发阶段



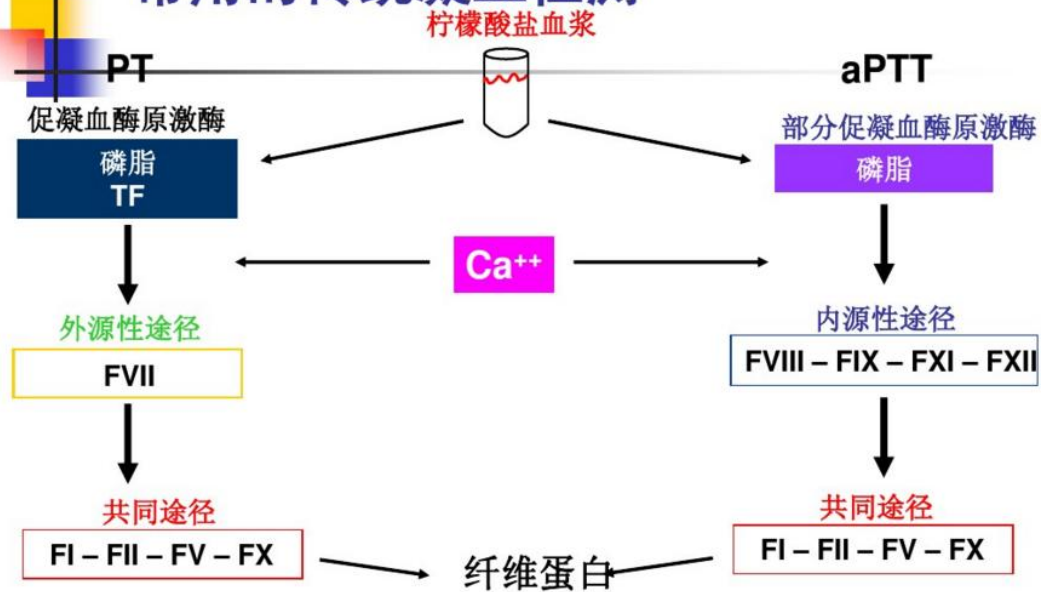
活化的血小板刺激产生大量的凝血酶

纤维蛋白凝块形成

● 在血小板堆上形成紧密的纤维蛋白网

● 通过凝血因子的交互作用形成纤维蛋白, 该作用类似“多米诺骨牌”

常用的传统凝血检测



- Simmons 等研究发现，复苏效果如何与PT及PTT的相关性不佳，提示这些值异常改变在休克及大量输血治疗后延迟(>24小时)发生

■ *Ann Surg.* 1969;169:4:455– 482

- Counts等对接受大量输血病人的凝血功能的进行了一项大规模的前瞻性研究中发现PT、PTT及出血时间只有当显著延长时才有帮助，不能作为指导许多其他病人治疗的标准

■ *Ann Surg.* 1979;190:91–99

- Lucas等在一项关于低血容量休克及复苏的一项大型动物实验中报道，PT及PTT很少发生改变，除非当输血量超过相当于15单位全血

2014-5-12

■ *Ann Surg.* 1981;47:125–130

重症病人凝血功能治疗的几点困惑？

- 凝血功能障碍诊断的标准
- 凝血功能障碍的干预时机
- 凝血功能障碍时的治疗



凝血功能障碍的诊断

- 临床表现
- 凝血四项
- TEG
- 血小板计数
- ○ ○ ○ ○ ○ ○

急需建立一个全面的标准



干预时机

- 早期高凝
- 低凝初期
- DIC期



如何治疗

- 早期高凝—给予肝素？？？
- 低凝—成分补充，纠正的目标是什么？
- DIC期的治疗（预防比治疗重要的多）
- 去除病因是根本！！！！

动脉血栓：血流速度快，更依赖血小板的作用，因此治疗以抗血小板为主

静脉血栓：血流速度慢，对血小板作用依赖性低，因此静脉血栓以抗凝血因子为主，指南中也不推荐抗血小板治疗。

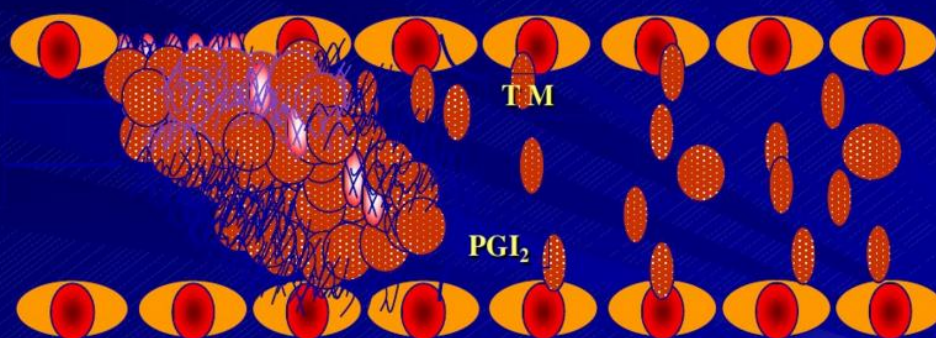
附壁血栓：（心房心室中）血栓较大比较复杂

未形成血栓时危险度低，以预防为主，治疗以抗血小板为主
已形成血栓时危险度高，治疗以抗凝血因子为主要措施

静脉血栓形成

低流速 对血小板依赖程度很低

静脉

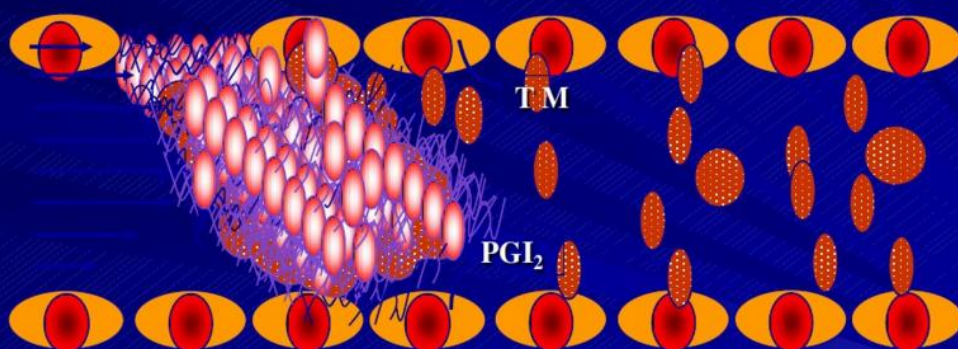


预防和治疗静脉系统血栓

抗凝治疗为主

高流速、高度依赖血小板

动脉



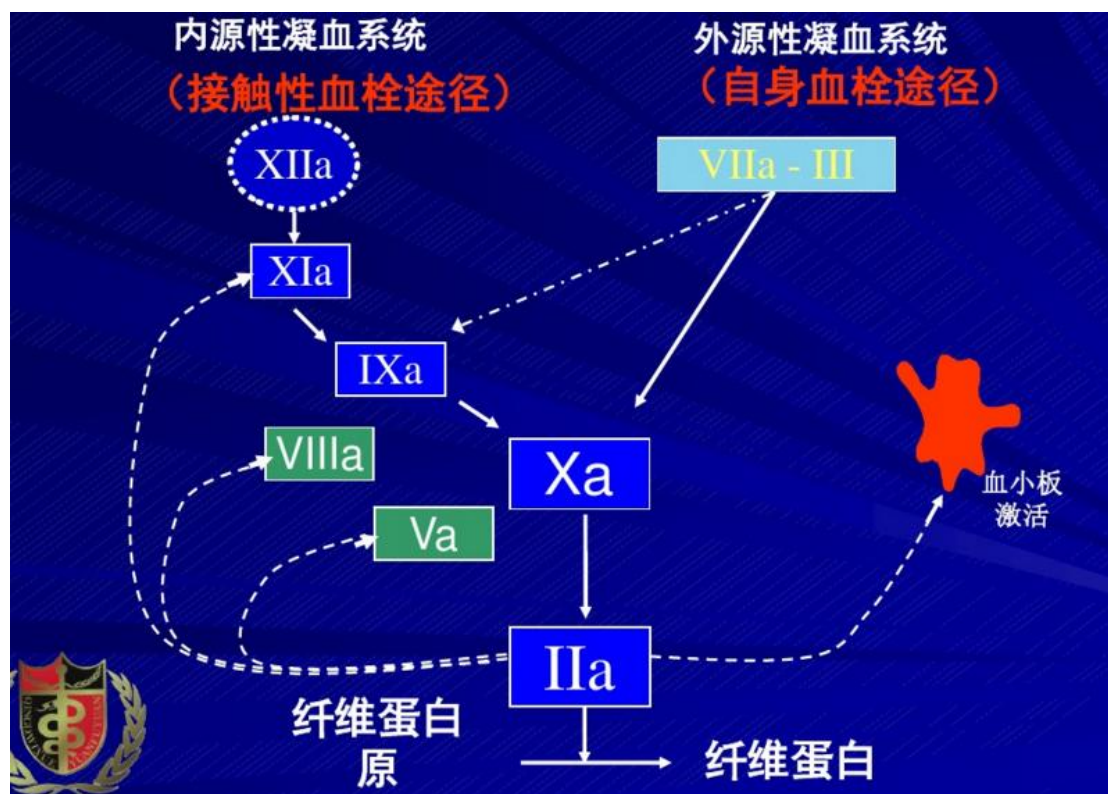
预防和治疗动脉系统血栓

抗血小板+抗凝治疗

凝血与抗凝机制的病理生理基础



- 无论是动脉系统血栓还是静脉系统血栓均起始于内皮损伤，内皮损伤后暴露的组织因子启动了外源性凝血途径，随后生成了少量的凝血酶(II a因子)，这些早期生成的II a因子由于局部浓度低，并不直接激活纤维蛋白原成纤维蛋白，而是首先大量激活血小板，为进一步血栓形成提供了更多的平台，随后又激活V因子、VIII 因子，最后激活了XI 因子。以血小板的磷脂表面为反应平台，XIa因子进一步激活IX 因子生成IXa，IXa因子在VIII a因子的辅助下大量激活X因子生成X a。



凝血因子

I	纤维蛋白原
II	凝血酶原
III	组织因子
IV	钙离子
V	易变因子
VI	不存在
VII	稳定因子
VIII	抗血友病因子
IX	Christmas因子
X	Stuart-Power因子
XI	血浆凝血活酶前加速素
XII	Hegeman因子
XIII	纤维蛋白稳定因子
PK	激肽释放酶原
HMWK	高分子量激肽原

- 目前公认的凝血因子共14个, 按罗马字命名的有12个(经典), 以及高分子量激肽原(HMWK), 激肽释放酶原(PK)

- 大多数由肝脏产生, 其中II、VII、IX、X合成依赖于Vitk, 称Vitk依赖因子

- 除TF外, 都存在于血浆;

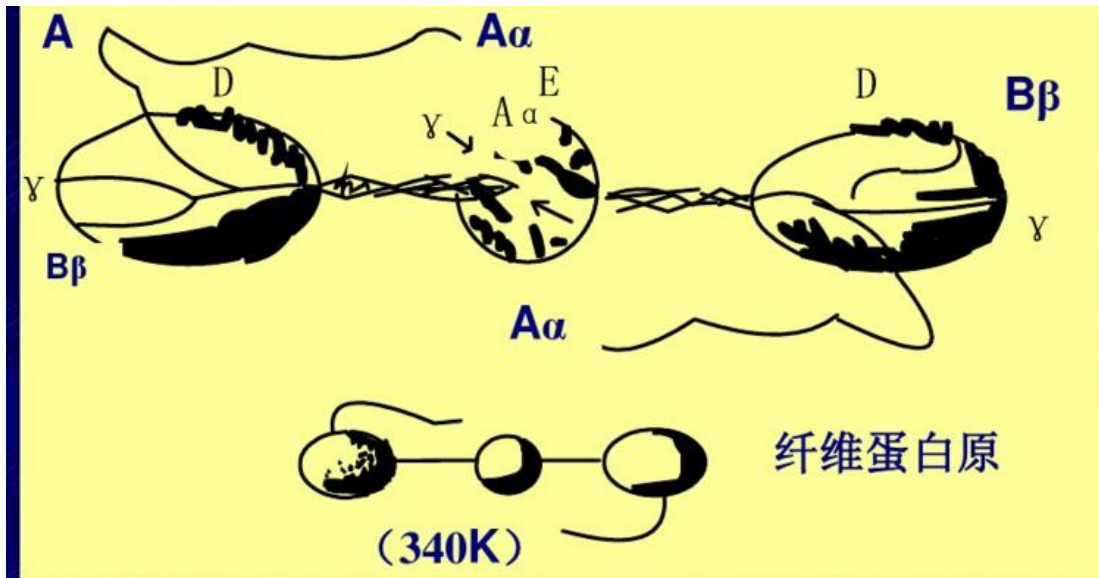
- 除FIV (Ca²⁺) 外, 均为蛋白质。

- 正常情况下, 所有因子都处于无活性状态

1) 因子I--纤维蛋白原,

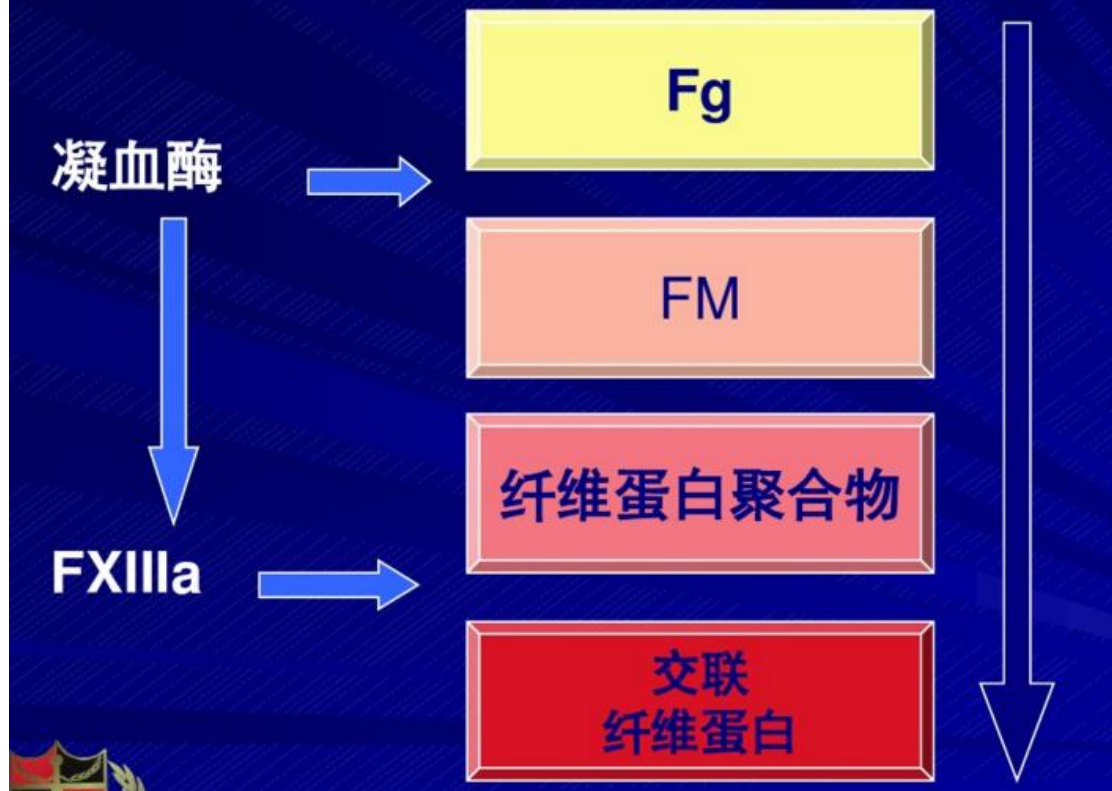
fibrinogen , Fg (FIB)

- 为血液凝固的基础物质，是凝血酶作用的底物。



- Fg为两个单体组成的二聚体蛋白
- 每个单体都有 $A\alpha$ 、 $B\beta$ 及 γ 三条肽链
- 分子的三维空间构形是由6条肽链形成3个球状区域
- 中央区称E区，两侧外周区称D区

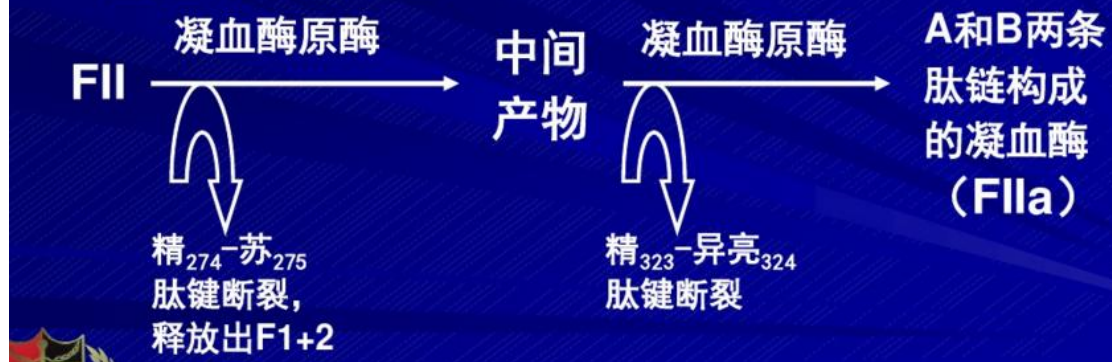
纤维蛋白形成过程



因子II---凝血酶原, prothrombin

☞ 分子量72000, 血浆浓度1500nmol/L

☞ 生理活化途径:



因子III——组织因子，组织凝血活酶
tissue factor , TF

广泛存在于各组织细胞中，特别在脑、胎盘、肺中含量丰富，**正常血中不含TF**。

内皮细胞
单核细胞
(含低TF活性)

内毒素、免疫复合物、
IL-1、TNF等

刺激下
可以合成和表现 **TF**。

 **FIII (辅因子)** 与FVII或FVIIa形成复合物。

因子IV——钙离子，
calcium , Ca^{2+}

- 与其他二价金属离子 (Mg^{2+} 和 Zn^{2+}) 共同参与凝血过程

Ca^{++} 参与: FXI和XIII的活化。

FIXa与FVIIIa、(内源)

FIII与FVIIa、(外源)

FXa与FVa(共同)

等复合物的活化。

在凝血反应中， Ca^{++} 主要促使活化的凝血因子与磷脂表面形成复合物。

Ca^{++} 对血液凝固起关键作用，无 Ca^{++} 血液不能凝固。

因子V--易变因子,

labile factor

在体外, 是**最不稳定**的凝血因子, 是FXa的**辅因子**, 参与II的激活。



FV缺陷有**副血友病**之称, 有轻度出血症状。

因子VII--稳定因子, stable factor

- 分子量48000, 血浆浓度10nmol/L
- 组织损伤时, TF释放到血液中,
- FVII与其结合, 分子构型改变,
- 暴露活性部位, 成为VIIa, 凝血活性增强约100倍
- **TF-FVIIa-Ca²⁺可激活FX和IX**, 使内源及外源凝血途径相沟通
- 由TF释放到TF-FVIIa-Ca²⁺形成的过程是体内最重要的凝血途径
- FVII缺陷常合并严重出血。

因子VIII复合物—抗血友病球蛋白,
antihemophilic globulin ,AHG

由因子VIII促凝活性与vWF形成复合物
形式存在 (1: 99)

是FIXa的**辅因子**，可被IIa激活
FVIIIa 

FVIII缺乏为**血友病A**，是最常见的出
血性疾病。

因子IX--血浆凝血活酶成分，
plasma thromboplastin component,PTC

☞ 分子量57000，血浆浓度80nmol/L。

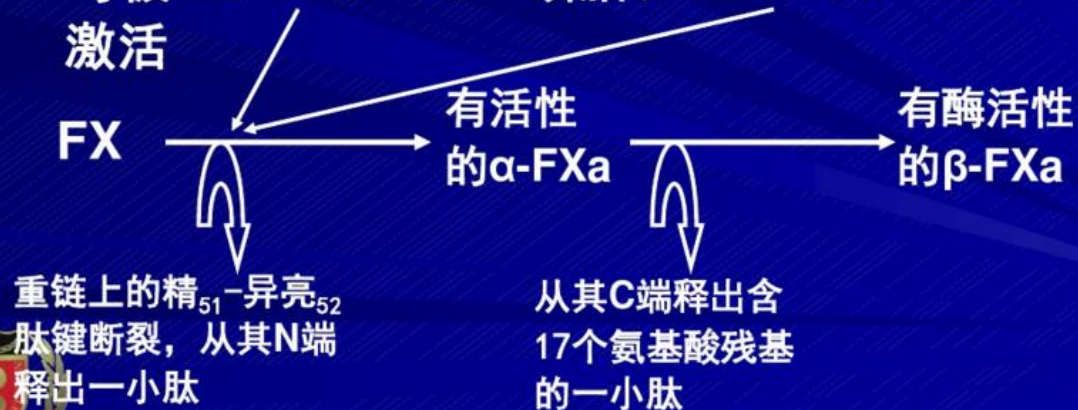
☞ 可被FXIa或TF-FVIIa-Ca²⁺复合物激活



FIX缺乏为血友病B，是一种性联隐性遗传性疾病

4) 因子X--stuart-prower因子

- ☞ 分子量55000，血浆浓度160 nmol/L。
- ☞ 处于--内源、外源及共同途径的交点，具有重要的生理和病理意义。
- ☞ 可被IXa-VIIIa-Ca²⁺-磷脂、TF-FVIIa -Ca²⁺激活



2) 因子XI--血浆凝血活酶前质，

plasma thromboplastin antecedent ,PTA

- ☞ 血液中FXI是与HMWK结合成复合物的形式存在。
- ☞ FXIa激活纤溶的作用大于激活FIX，甚至大于FXIIa对纤溶的作用

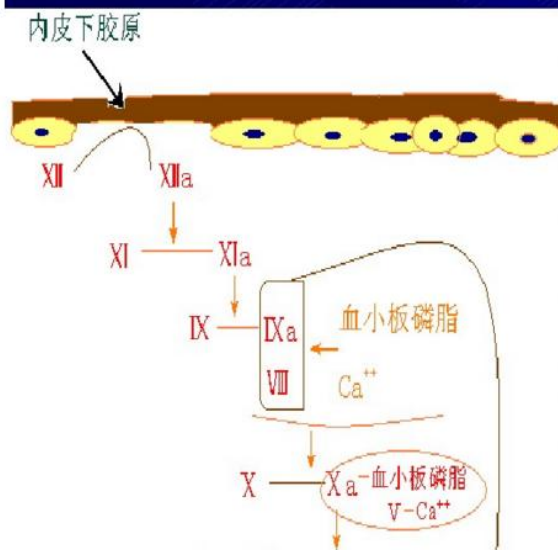


因子XII——接触因子，

hageman factor, HF

- 为单链糖蛋白，是内源凝血途径的始动因子。
- FXII的激活不再是体内凝血的一个重要环节，而对纤溶系统的激活作用更大)
- 体外凝血试验仍有沿用各种物质去激活FXII

活化部份凝血活酶时间APTT



➤ 是反映内源性凝血途径中VIII、IX、XI、XII因子水平的实验，APTT只反映因子水平，并不反映凝血因子是否活化。

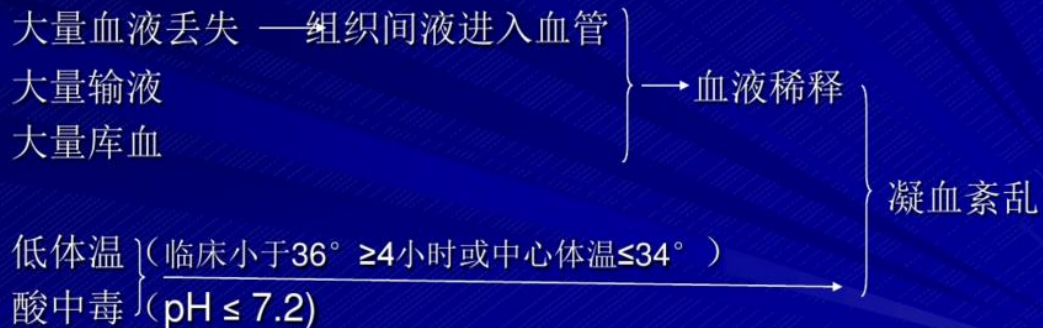
■ 创伤性凝血病

■ 定义：

- 创伤性凝血病是由于严重创伤导致组织损伤，引起机体出现以凝血功能障碍为主要表现的临床病症，是一种多元性的凝血障碍性疾病，亦称为“非外科性出血”或“微血管出血”

- Acute coagulopathy
- Early coagulopathy of Trauma
- Acute coagulopathy of Trauma-shock
- Trauma-induced coagulopathy

创伤性凝血病过程



创伤性凝血病诊断标准

- 1、实验室标准 →
 - PT $> 18s$
 - APTT $> 60s$
 - TT $> 15s$
- 2、临床表现：活跃性/潜在性出血+血液制品、替代治疗过程。

British National Blood Transfusion Service
American College of Pathologists

→ 1994年指南

- 弥散性血管内凝血（disseminated or diffuse intravascular coagulation, DIC）是指在某些致病因子作用下凝血因子和血小板被激活，大量可溶性促凝物质（soluble thromboplastin）入血，从而引起一个以凝血功能失常为主要特征的病理过程（或病理综合征）。在微循环中形成大量微血栓，同时大量消耗凝血因子和血小板，继发性纤维蛋白溶解（纤溶）过程加强，导致出血、休克、器官功能障碍和贫血等临床表现的出现。

DIC的病因分类

- 类型主要疾病
- 感染性疾病 革兰氏阴性或阳性菌感染、病毒性肝炎、流行性出血热、病毒性心肌炎等
- 肿瘤性疾病 转移性癌、肉瘤、恶性淋巴瘤等
- 血液性疾病 急慢性白血病、溶血性疾病、异常蛋白血症等
- 妇产科疾病 感染流产、死胎滞留、妊娠毒血症、羊水栓塞、胎盘早剥等
- 创伤及手术 严重软组织损伤、挤压伤综合征、大面积烧伤、大手术等

弥散性血管内凝血(DIC)的实验室诊断

1. PC减低或进行性减低, 低于 $100 \times 10^9 / L$ (肝病和急性白血病低于 $50 \times 10^9 / L$);
 2. 血浆Fg含量减低, 低于 $1.5 g / L$ 或进行性减低(肝病低于 $1.0 g / L$, 急性白血病低于 $1.8 g / L$);
 3. 血浆FDP超过 $200 mg / L$ (肝病超过 $60 mg$), 或D-二聚体(D D)水平较正常对照值增高4倍以上;
 4. P T较正常对照值延长或缩短3 s 以上(肝病超过5 s), A P T T延长10 s 以上或缩短5 s 以上;
 5. 抗凝血酶活性(A T : A)低于60%(不适用于肝病);
 6. 可溶性纤维蛋白单体复合物(S F M C)增高;
 7. 血浆因子VIII: C 低于50%(肝病必备)。
- 以上有3项或3项以上异常者, 结合临床可作出DIC诊断。

国内诊断标准：（DIC诊断与治疗中国专家共识，2012）

1. 临床表现

（1）存在易引起DIC的基础疾病

（2）有下列一项以上临床表现

①多发性出血倾向。

②不易用原发病解释的微循环衰竭或休克。

③多发性微血管栓塞的症状、体征。

2. 实验检查指标：同时有下列3项以上异常：

① $PLT < 100 \times 10^9/L$ 或进行性下降。

②血浆纤维蛋白原含量 $< 1.5 g/L$ 或进行性下降，或 $> 4g/L$ 。

③血浆FDP $> 20mg/L$ ，或D-二聚体水平升高或阳性，或3P实验阳性。

④PT缩短或延长3s以上，或APTT缩短或延长10s以上。

创伤性凝血病与DIC鉴别

