

危重症患者出凝血异常及处理

北京协和医院 血液内科 朱铁楠

tienanzhu@gmail.com

1. 血小板减少症的诊断与处理

2. 凝血功能异常的诊断与处理

3. 血栓性疾病诊断与防治

血小板减少症

- $PLT < 100 \times 10^9/L$
 - 35~41%（外科ICU患者）
 - 20~25%（内科ICU患者）
- $PLT < 50 \times 10^9/L$
 - 5~20%
- 与患者预后相关
 - MODS、SAPS、APACHE评分升高
 - 住院时间延长、死亡率增加

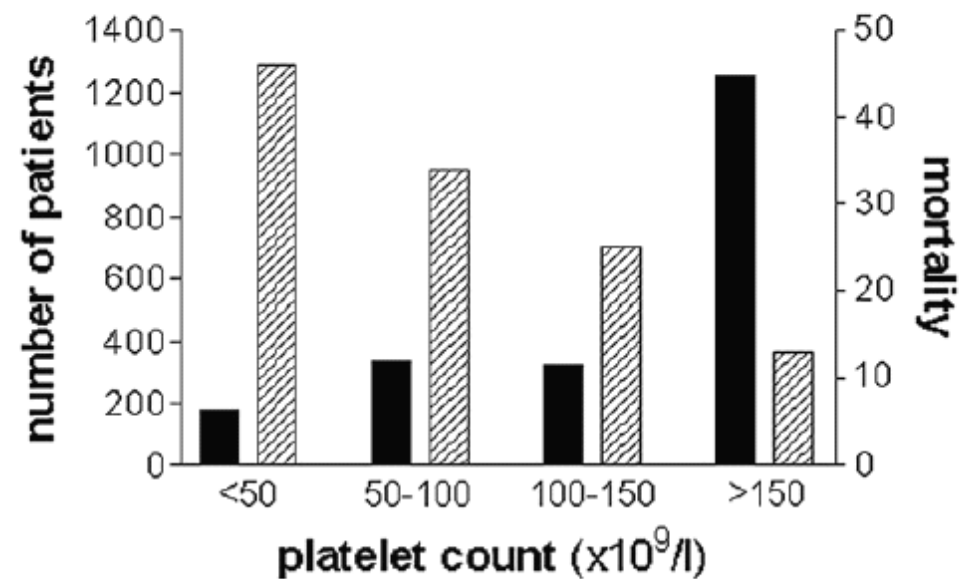


Fig. 1. Number of patients within strata of platelet counts (black bars) and mortality (striped bars) in a pooled analysis of for clinical studies of consecutive groups of patients admitted to the ICU. (*Data from Refs.* ^{1,3,4,6})

发生机制

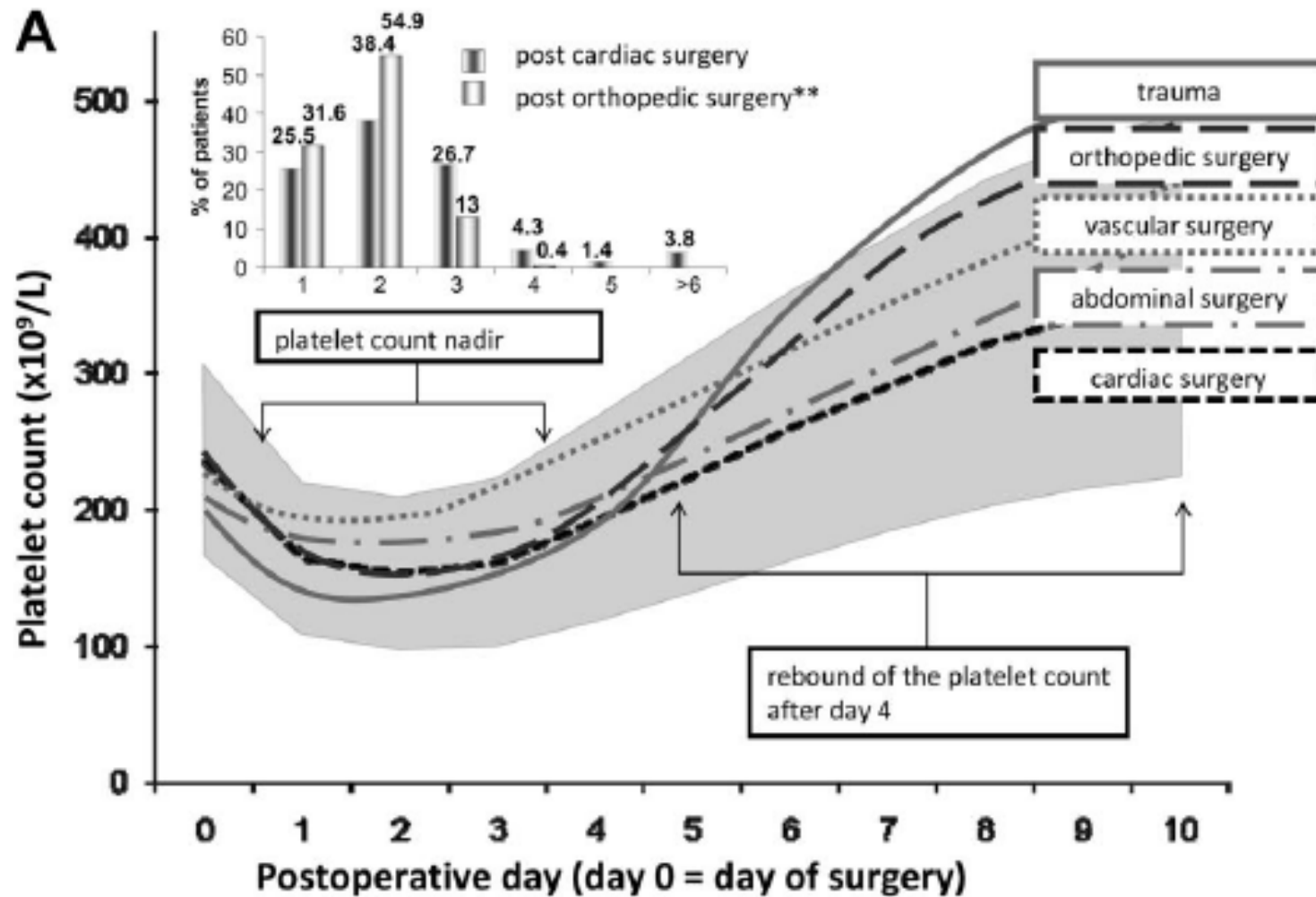
发生机制	病因
假性血小板减少症	EDTA抗凝剂导致血小板体外聚集； GPIIb/IIIa抑制剂
血液稀释	大量液体输注； RBC或FFP输注
血小板消耗增加	大出血； 败血症、感染性休克； DIC； 纤溶亢进； 噬血细胞综合征； 血栓性微血管病； 体外循环； IABP； 重度VTE
血小板破坏增多	严重感染、HIT、免疫性血小板减少症、输血后紫癜、药物相关血小板减少症
血小板生成受抑	骨髓抑制（药物、中毒）、严重感染、骨髓增生异常或白血病、肿瘤骨髓转移、慢性肝病、射线、干细胞移植后植入延迟
血小板分布异常	脾功能亢进； 低温

血小板减少症鉴别诊断

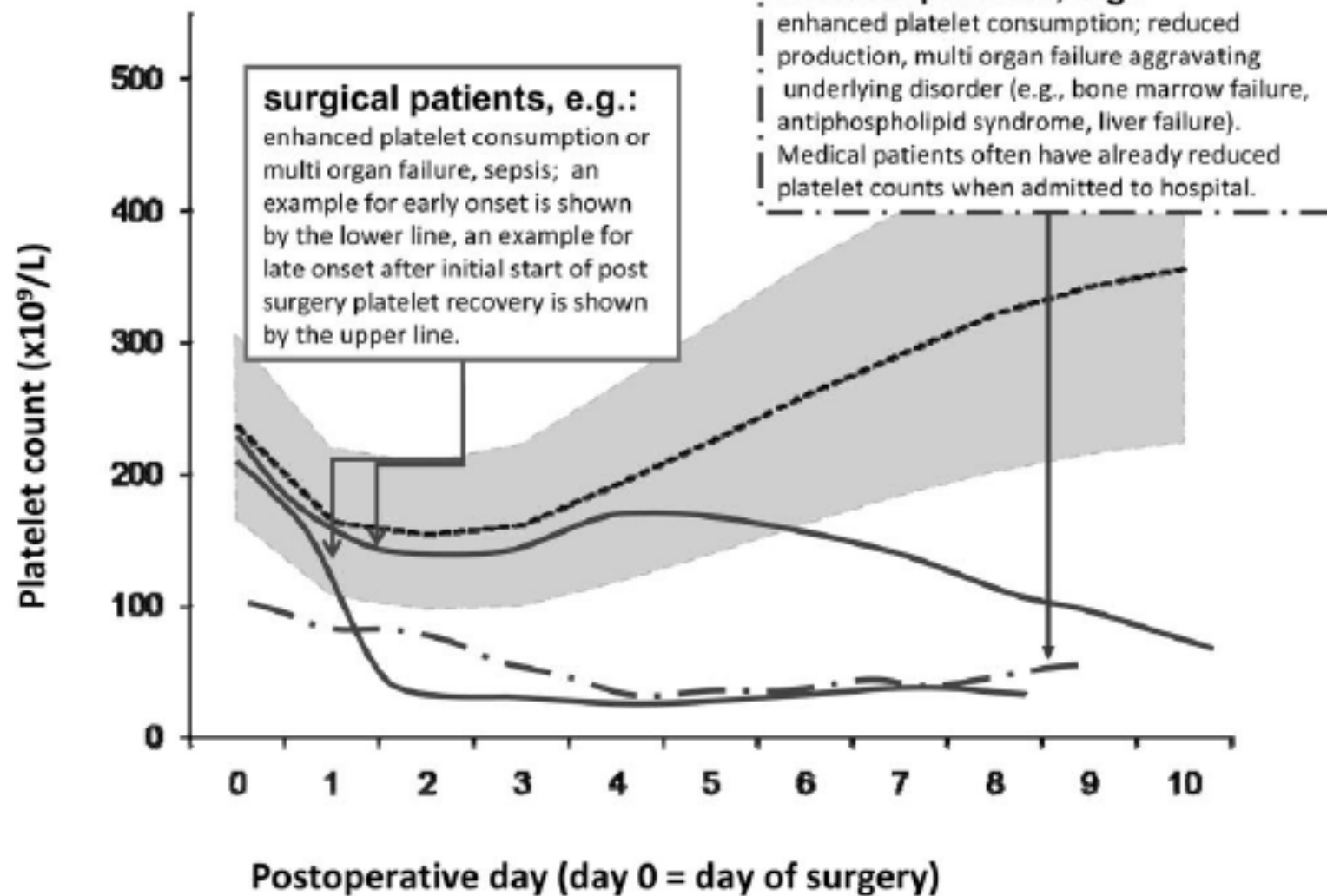
Differential diagnosis of thrombocytopenia in the intensive care unit

Differential diagnosis	Approximate relative incidence	Additional diagnostic clues
Sepsis	52%	Positive (blood) cultures, positive sepsis criteria, hematophagocytosis in bone marrow aspirate
DIC ^a	25%	Prolonged aPTT and PT, increased fibrin split products, low levels of physiological anticoagulant factors (antithrombin, protein C)
Massive blood loss	8%	Major bleeding, low hemoglobin, prolonged aPTT and PT
Thrombotic microangiopathy	1%	Schistocytes in blood smear, Coombs-negative hemolysis, fever, neurological symptoms, renal insufficiency
Heparin-induced thrombocytopenia	1%	Use of heparin, venous or arterial thrombosis, positive HIT test (usually ELISA for heparin-platelet factor IV antibodies), rebound of platelets after cessation of heparin
Immune thrombocytopenia	3%	Anti-platelet antibodies, normal or increased number of megakaryocytes in bone marrow aspirate, thrombopoietin decreased
Drug-induced thrombocytopenia	10%	Decreased number of megakaryocytes in bone marrow aspirate or detection of drug-induced anti-platelet antibodies, rebound of platelet count after cessation of drug

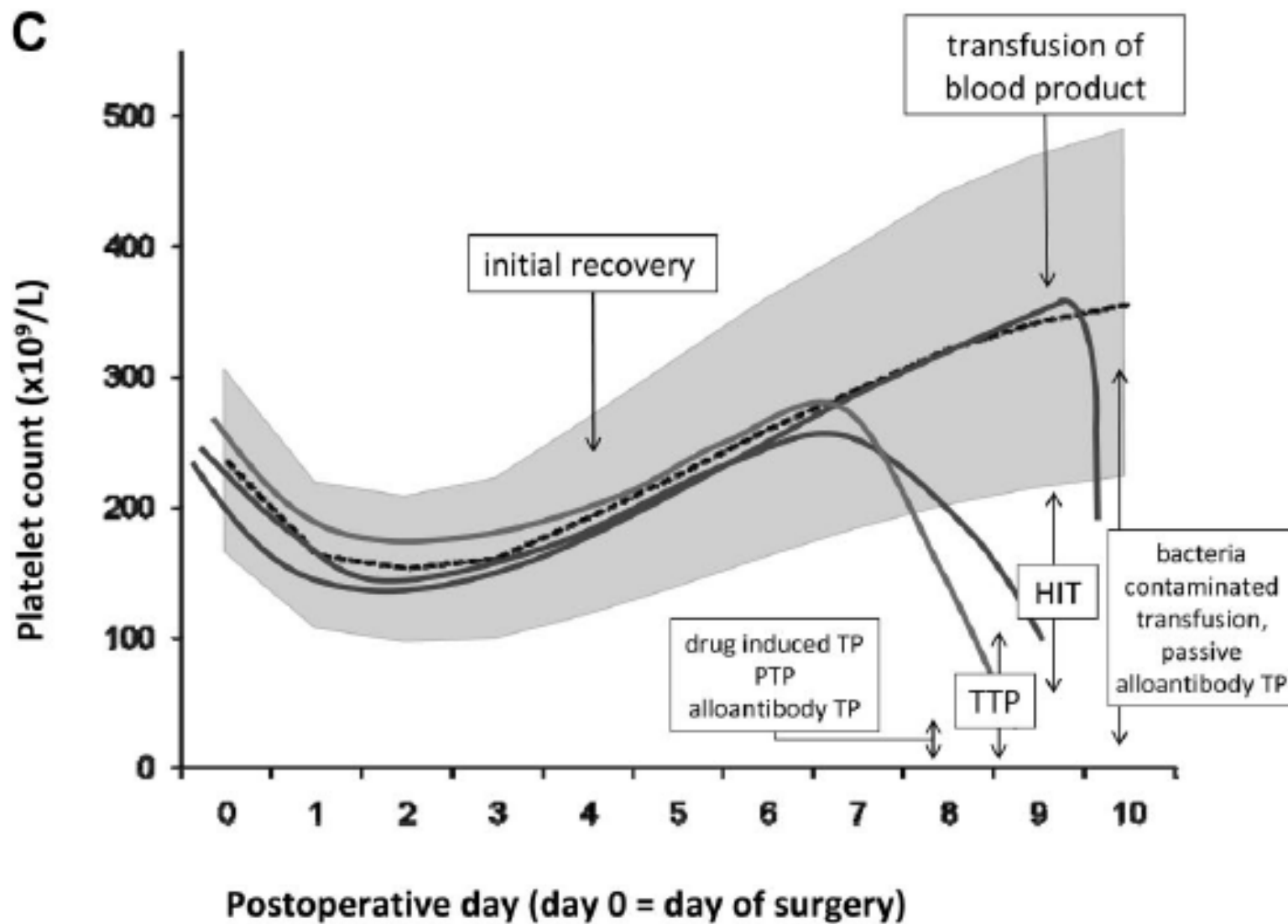
血小板计数动态演变

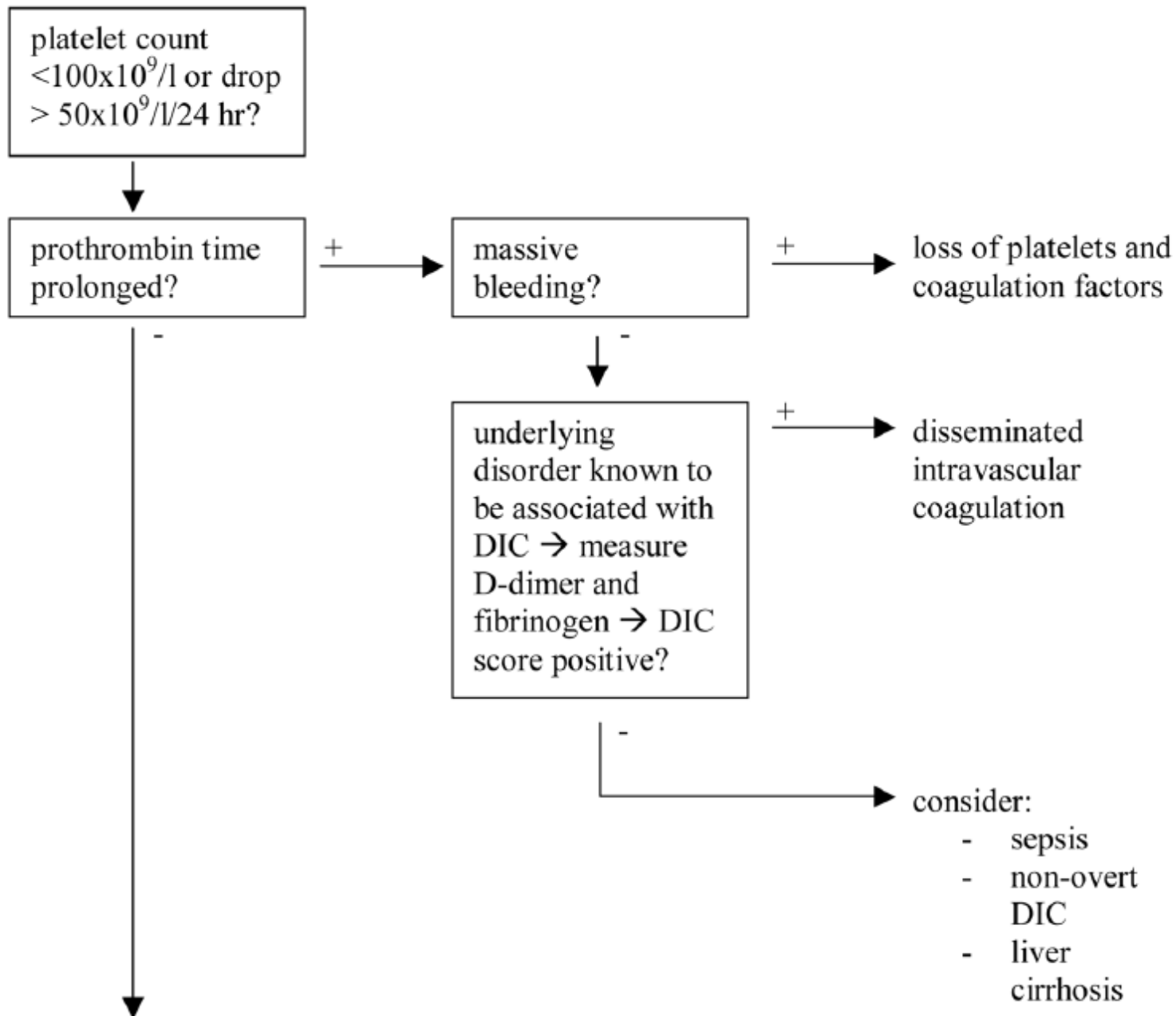


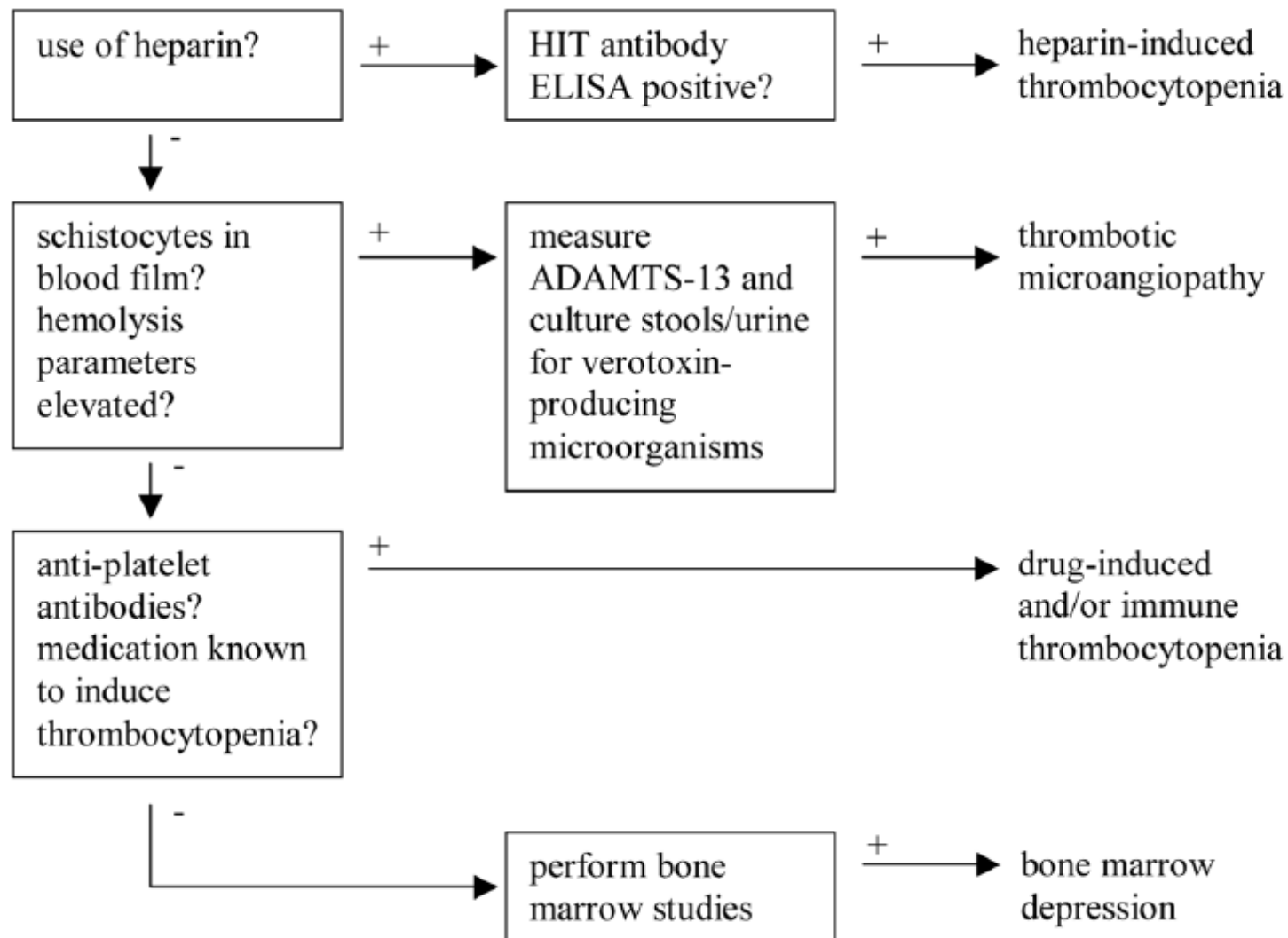
B



C

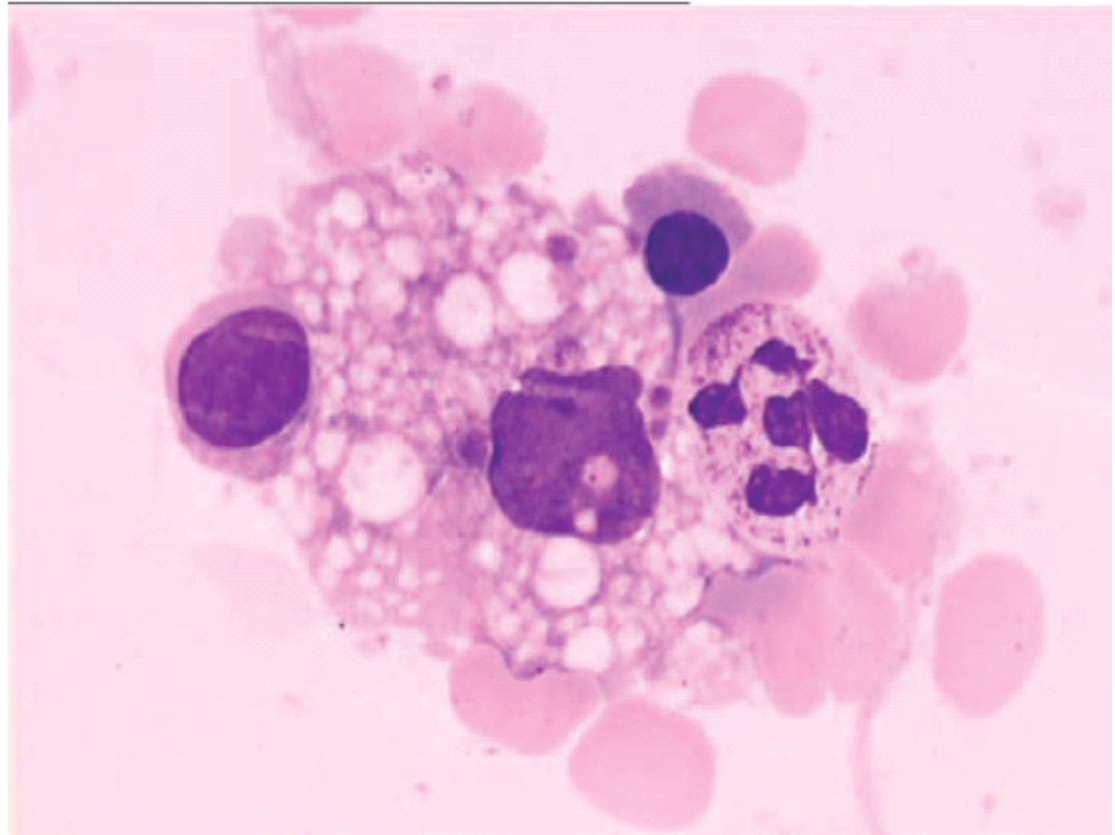






Sepsis

- 感染是ICU患者血小板减少最为常见的原因之一
- 发生机制：生成受抑、消耗或破坏增多
- 处理
 - 控制感染
 - 血小板输注



药物相关血小板减少症

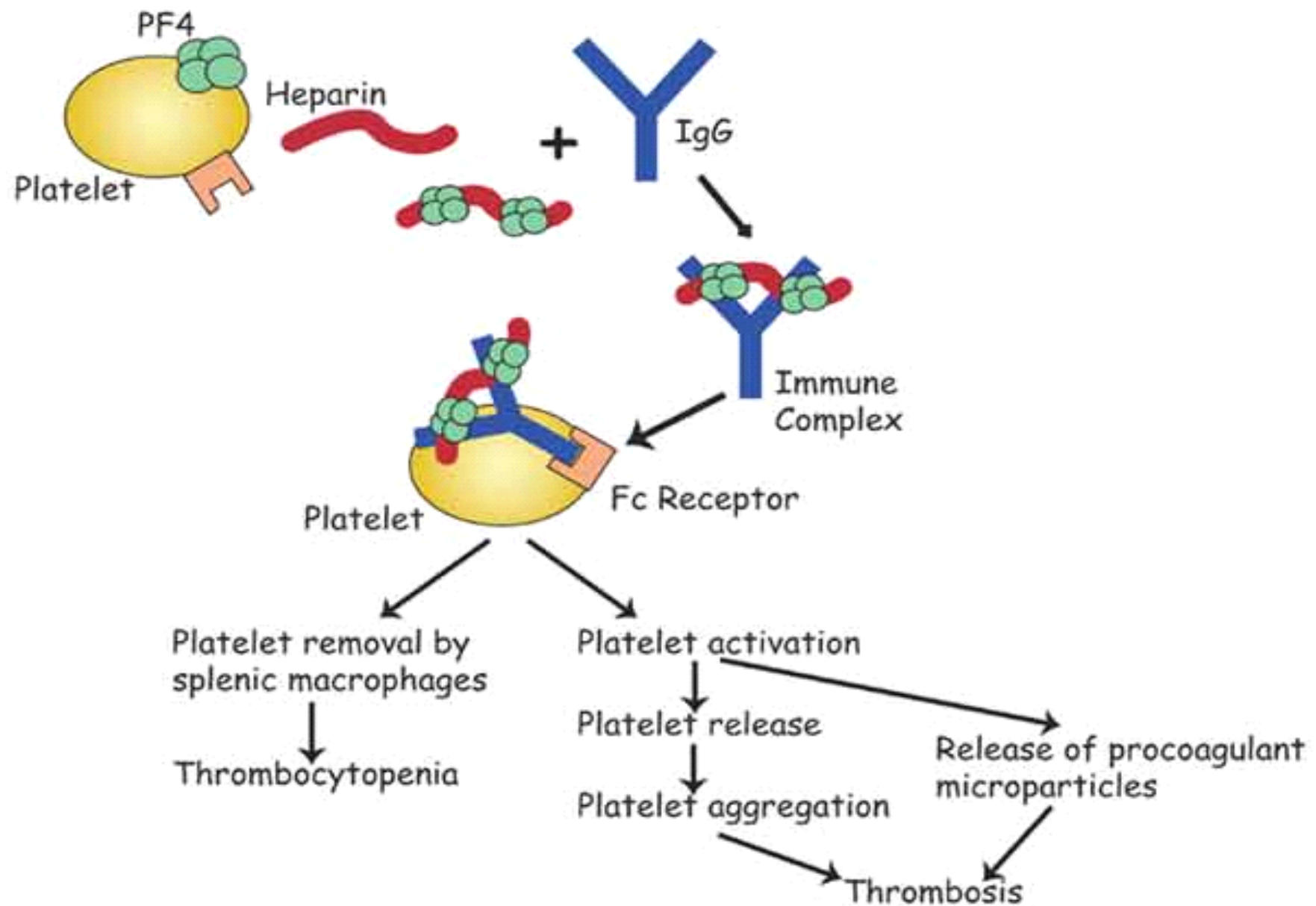
Table 1. Drugs Commonly Implicated as Triggers of Drug-Induced Thrombocytopenia.*

Drug Category	Drugs Implicated in Five or More Reports	Other Drugs
Heparins	Unfractionated heparin, low-molecular-weight heparin	
Cinchona alkaloids	Quinine, quinidine	
Platelet inhibitors	Abciximab, eptifibatide, tirofiban	
Antirheumatic agents	Gold salts	D-penicillamine
Antimicrobial agents	Linezolid, rifampin, sulfonamides, vancomycin	
Sedatives and anticonvulsant agents	Carbamazepine, phenytoin, valproic acid	Diazepam
Histamine-receptor antagonists	Cimetidine	Ranitidine
Analgesic agents	Acetaminophen, diclofenac, naproxen	Ibuprofen
Diuretic agents	Chlorothiazide	Hydrochlorothiazide
Chemotherapeutic and immuno-suppressant agents	Fludarabine, oxaliplatin	Cyclosporine, rituximab

RH Aster, et al. Drug-induced immune thrombocytopenia. NEJM; 2007: 580-7

肝素诱导性血小板减少症（HIT）

- I型：非免疫机制导致的血小板体外聚集，较常见，通常发生于肝素使用后1-3d，PLT仅轻度下降，无出血及血栓等并发症，可自行恢复。
- II型：免疫机制导致，通常发生于肝素使用后的5-14d，PLT降低>50%，常见血栓并发症。发生率1-3%



4Ts临床可能性评分系统

4T's	2分	1分	0分
血小板计数减少	>50% 或 PLT 最低值 $\geq 20 \times 10^9/L$	30%-50% 或 PLT 最低值 $10 \sim 19 \times 10^9/L$	<30% 或 PLT 最低值 $< 10 \times 10^9/L$
血小板减少出现的时间	5 ~ 14d；或 $\leq 1d$ （近30d内有肝素应用史）	5 ~ 14d 但不确定；或 >14d；或 $\leq 1d$ （近30-100d内有肝素应用史）	$\leq 4d$ 且无近期肝素应用史
血栓形成或其它后遗症	新发血栓形成（确诊）；肝素注射部位皮肤坏死；静脉肝素注射后出现急性全身反应	进展性或复发性血栓形成；非坏死性皮肤损害（红斑）；可疑血栓形成（未证实）	无血栓形成
其他原因所致的血小板减少	无明显原因	有可能的原因	有明确的原因

临床可能性评分：高可能性（6~8分）；中可能性（4~5分）；低可能性（0~3分）

HIT诊断： 实验室检测

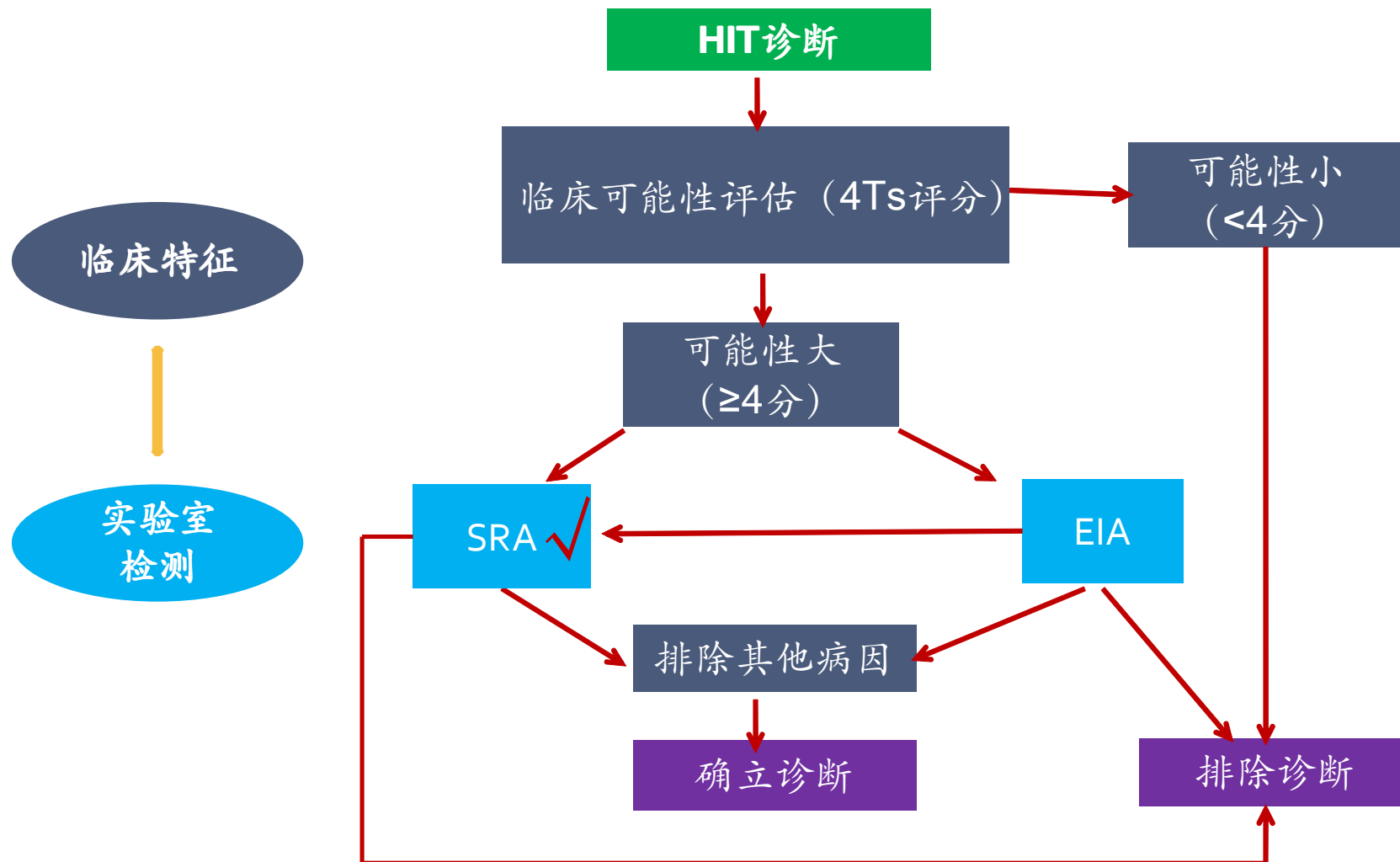
功能检测：血小板活化试验

- 血清素释放试验（SRA，洗涤血小板）；
- 肝素诱导的血小板聚集试验（HIPA，洗涤血小板）；
- 血小板聚集试验（PAT，枸橼酸钠抗凝的富血小板血浆）；
- 血小板微颗粒（流式细胞仪）

抗原检测：免疫学方法

- 酶联免疫吸附试验（EIA）；
- 液相EIA；
- 微粒免疫凝胶法；

如何诊断HIT?



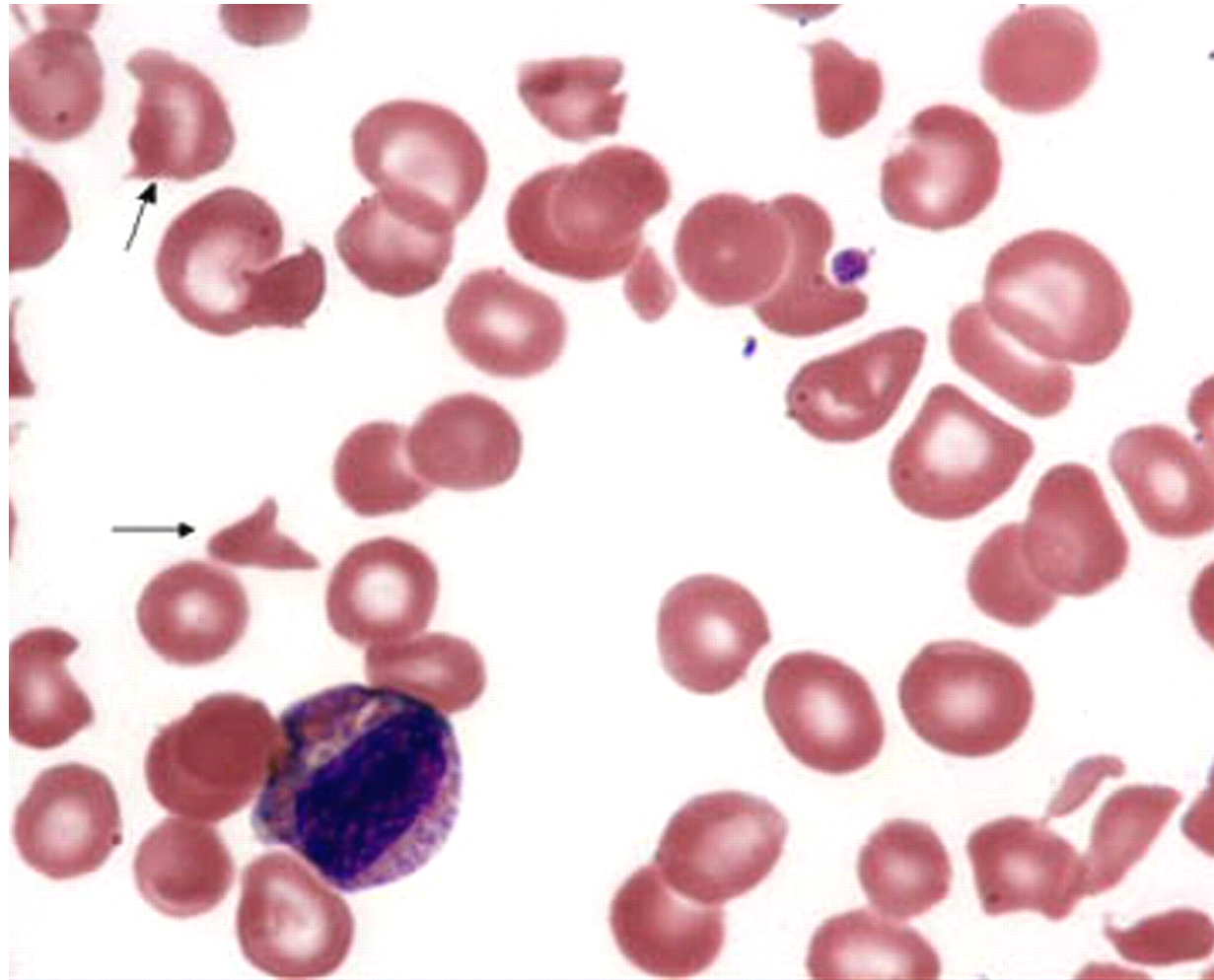
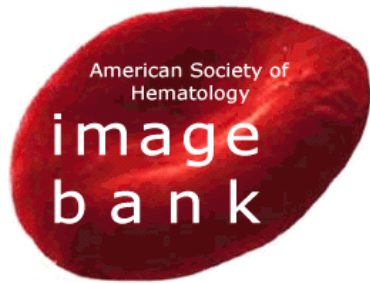
高度怀疑HIT的处理

- 立即停用所有类型肝素
- 抗凝治疗：DTI（阿加曲班） or 磺达肝癸钠
- 避免！！！！：
 - 血小板输注
 - LMWH
 - 华法令：直致PLT计数恢复

血栓性微血管病

- 包括TTP、HUS、恶性高血压等在内的一组疾病
- 共同病理机制：内皮损伤、血小板粘附聚集、微血栓形成
- 诊断：血小板减少、Coombs阴性溶血性贫血及破碎红细胞

Figure. 外周血涂片可见破碎RBC，提示微血管病性溶血



Lazarchick, J. ASH Image Bank 2001;2001:100174

稀释性血小板减少

- 见于大量输液或输血患者
 - 1日内输注全血容量或3~4h内输注全血容量一半
- 常同时伴有低体温、血小板功能异常及稀释性凝血病，导致患者出血倾向

输血后紫癜

- 输血7~10d后发生的血小板急性、显著下降，多见于既往有妊娠史或输血史患者
- 针对HPA-1a抗原的同种抗体所致
- 处理：IVIg；血浆置换

凝血功能障碍

- PT/APTT延长
 - 14%~28%
- 纤维蛋白降解产物增加： 42%
 - 创伤患者： 80%
 - Sepsis 99%
- 生理性抗凝蛋白（AT、PC）水平下降
 - 创伤患者： 40%~60%
 - Sepsis： 90%

凝血功能障碍发生机制

- 获得性凝血因子缺乏
 - 合成减少：肝功能不全和维生素K缺乏
 - 凝血因子丢失或消耗：大量失血、DIC
- 凝血因子抑制物
- 其它：低体温、酸中毒等

鉴别诊断

PT	APTT	TT	可能病因及进一步检查
↑	N	N	VII因子缺乏；VitK缺乏；轻度肝损；小剂量OAT 检测外源途径凝血因子
N	↑	N	VIII、IX、XI因子缺乏；凝血因子抑制物或LA；接触因子缺乏 检测内源途径凝血因子、vWF及LA
N	N	↑	低/异常纤维蛋白原血症；纤溶代谢产物增加
↑	↑	N	II、V、X因子缺乏；VitK缺乏；肝病；大量输血；OAT
N	↑	↑	肝素
↑	↑	↑	DIC、大剂量肝素、严重低纤维蛋白原血症
N	N	N	血小板功能障碍；纤溶亢进；XIII因子缺乏

注意事项

- 仅凝血因子严重缺乏时才会出现APTT/PT延长
- APTT/PT延长患者应行正浆纠正试验，以鉴别凝血因子缺乏/抑制物
- 怀疑肝素污染患者可进行鱼精蛋白纠正试验
- 维生素K!!!
 - 营养不良、吸收障碍（胆道梗阻、小肠切除等）
 - 长期抗生素使用：头孢菌素（舒普深）

弥散性血管内凝血

败血症和严重感染

创伤或烧伤、术后

器官损伤：胰腺炎、严重肝衰

恶性肿瘤：实体瘤、白血病（**APL**）

产科并发症：羊水栓塞、胎盘早剥、胎死宫内、先兆子痫

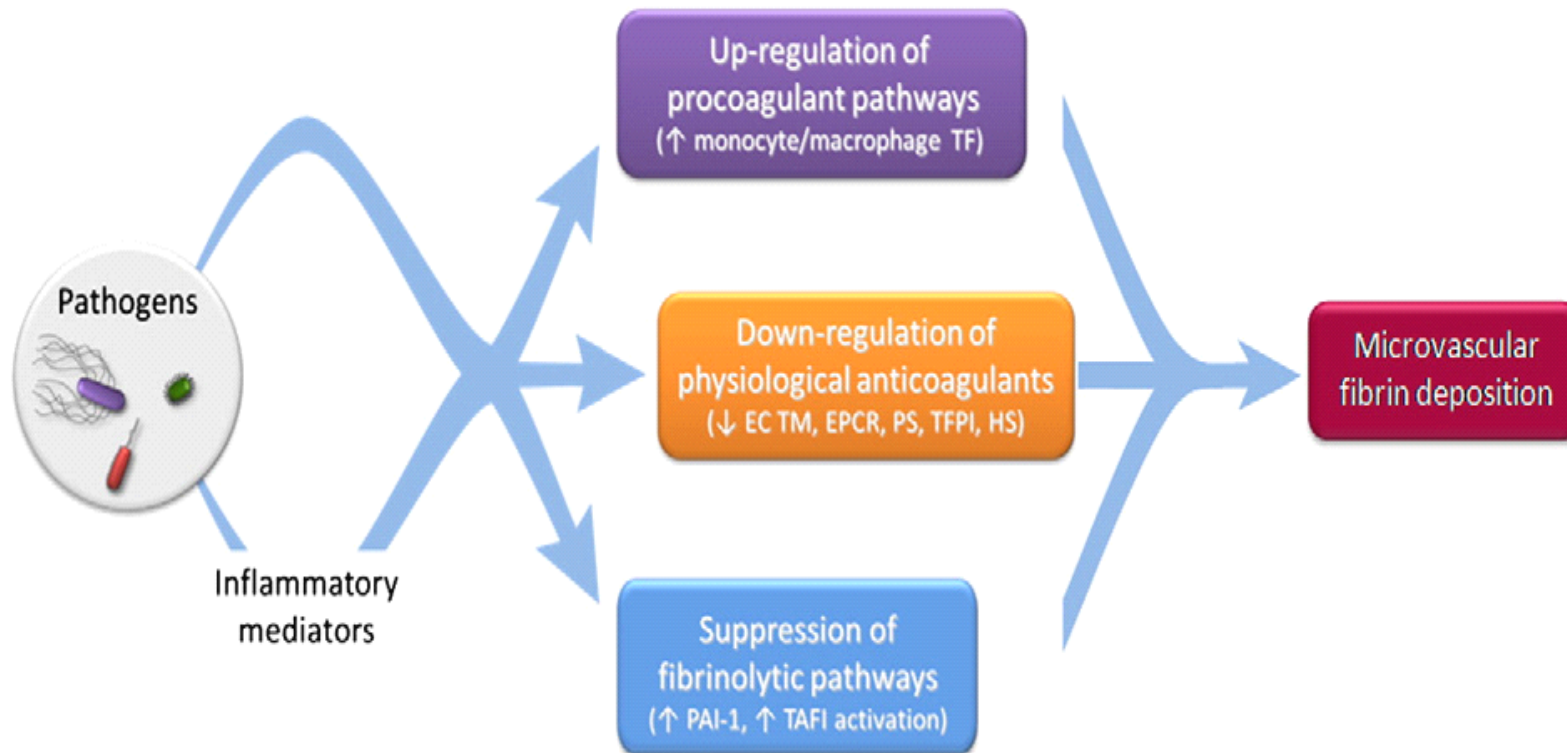
血管：巨大血管瘤、动脉瘤

中毒：蛇咬伤

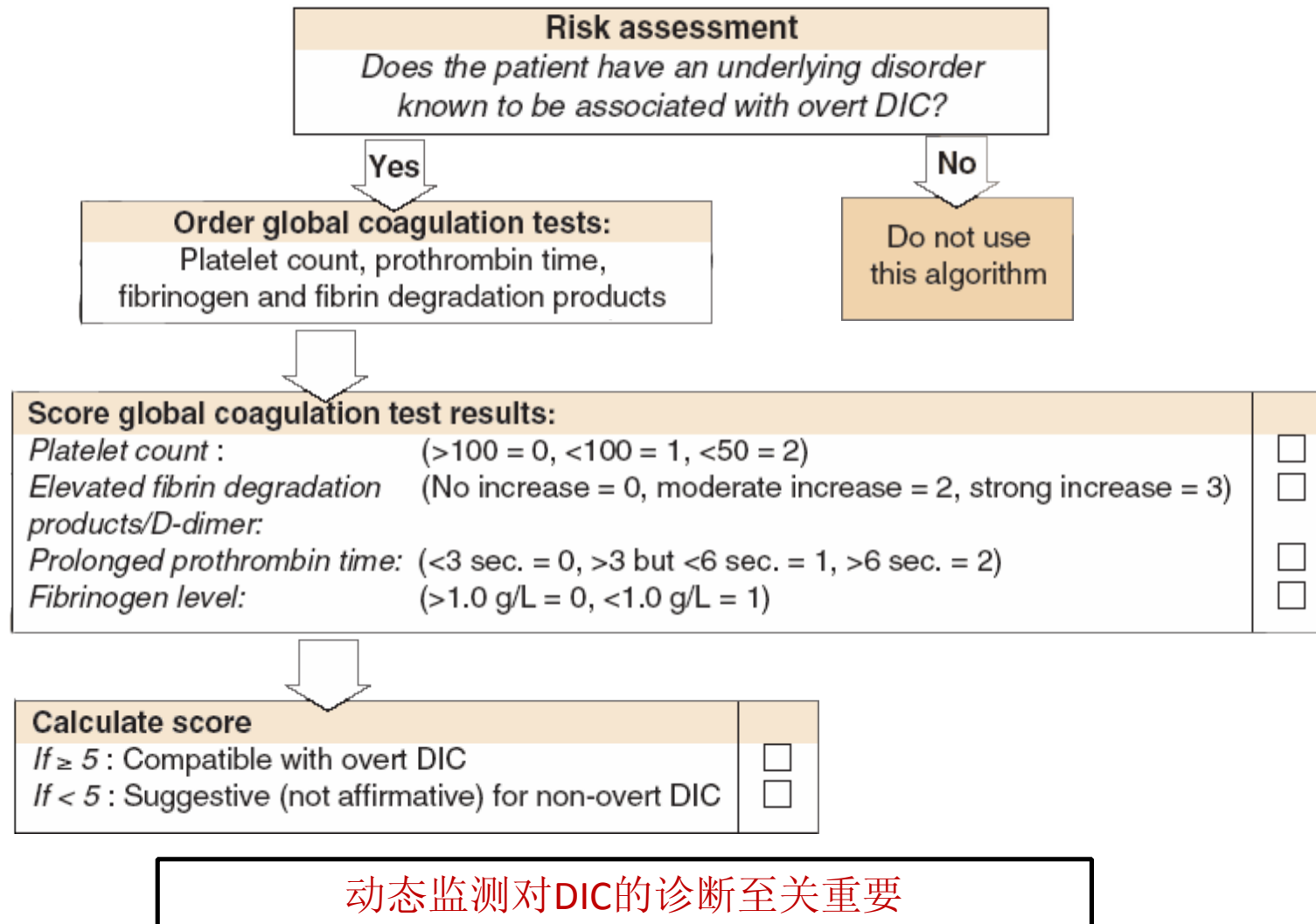
免疫反应：药物反应、血型不合、移植排斥

药物相关：凝血酶原复合物、FVIIa

Sepsis & DIC



ISTH Overt DIC Scoring System



治疗

- 积极治疗基础疾病： *The only proven treatment!*
- 支持治疗： 器官功能支持及并发症处理
- 替代治疗
- 抗凝及抗纤溶治疗

治疗的目的在于纠正DIC本身，而是改善器官功能和降低死亡率！

替代治疗

替代治疗成份	推荐初始剂量	适应症
FFP	15~20ml/kg	症状性出血伴凝血时间延长
血小板	1U（单采血小板） 1~2U/10kg（血小板浓缩物）	有出血表现， $PLT < 50 \times 10^9/L$ 无出血表现， $PLT < 10 \sim 20 \times 10^9/L$
纤维蛋白原或冷沉淀	Fbg（3g约增加1g/L） 冷沉淀1U/10kg（10U约增加1g/L）	严重低纤维蛋白原血症（ $< 1g/L$ ） 血浆输注不能纠正
凝血酶原复合物	?	因容量过负荷无法输注FFP时 但缺乏必须凝血因子（如FV）
rhFVIIa	30~120ug/kg（?）	致命性出血，替代治疗无效

替代治疗应根据患者的出血表现而非实验室指标！

Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation. BJH 2009, 145, 24-33

Franchini M, et al. Blood Coagulation and Fibrinolysis 2007, 18:589-593

抗凝治疗

- 肝素或低分子量肝素（LMWH）：
 - 仍存在争论，未证实DIC预后改善或恶化
 - 多数指南推荐在血栓表现为主时可考虑使用，如暴发性紫癜、慢性DIC（Trousseau综合征、巨大血管瘤、死胎综合征）；或在血栓高危患者预防性使用。
 - 不推荐：严重出血；严重肝、肾功能异常
 - 给药方案：
 - 普通肝素 5~10U/kg/h 静脉持续输注
 - LMWH

抗凝治疗

- ATIII: 未降低死亡率, 多数指南不推荐
- 活化蛋白C:
 - 早期推荐在严重感染伴发DIC患者考虑使用
 - 高危出血倾向或 $PLT < 30 \times 10^9/L$ 时禁忌
 - 推荐剂量: 24 ug/kg/h 持续输注 $\times 4$ d
- TFPI、TM

???

BCSH关于DIC指南近期作出修正, 已不再推荐APC用于严重感染伴DIC患者

血栓 or 出血？

	血栓风险 ↑	出血风险 ↑
病史	既往血栓史； 已知高凝倾向	既往止血功能障碍
临床表现	休克、AMI、ARF、 DVT、PE或暴发性 紫癜	鼻衄、穿刺部位或创面出血、 皮肤瘀斑
DIC类型	亚急性或慢性	急性暴发性
DIC诱因	肿瘤	败血症/创伤
酸中毒、休克或低温		提示出血倾向
PLT<50×10 ⁹ /L	无保护效应	提示出血风险

抗纤溶治疗

- 通常不推荐使用：可加重脏器功能衰竭
- 适应症：
 - 致命性出血其它治疗无效
 - 严重纤溶亢进：如APL、羊水栓塞、前列腺癌
- 给药方案：
 - 氨甲环酸：1g ivdrip q8h

出凝血障碍患者处理

- 治疗基础疾病
- 血小板输注：
 - 应注意排除HIT和TTP
 - 无出血表现 $<10 \times 10^9/\text{L}$ 或 $<30 \times 10^9/\text{L}$ 伴出血表现患者
 - 血小板输注试验

出凝血障碍患者处理

- 其它替代治疗
 - FFP：应根据出血倾向而非实验室指标异常判断输注指征
 - 凝血酶原复合物
- 维生素K
- 抗纤溶药物
- rFVIIa

静脉血栓栓塞症

- ICU患者VTE风险增加
 - 发生率：12%~33%
- 影响因素：
 - 急性疾病状态：败血症
 - 慢性疾病：充血性心力衰竭
 - 既往血栓病史
 - ICU相关因素：制动、术后、机械通气、中心静脉插管等

VTE防治指南：9th ACCP guideline

- 不推荐常规深静脉超声排查DVT（2C）
- 建议采用LMWH或LDUH预防性抗凝（2C）
- 有出血或出血高危患者，可采用物理预防措施直至出血风险下降（2C）