

第 6 版创伤后大出血和凝血功能障碍欧洲管理指南解读

Interpretation of the European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: sixth edition

孙婷(Sun Ting)^{1,2}, 杨仁池(Yang Renchi)^{1,2*}

1. 中国医学科学院血液病医院(中国医学科学院血液学研究所), 实验血液学国家重点实验室, 国家血液系统疾病临床医学研究中心, 细胞生态海河实验室, 天津市血液病基因治疗研究重点实验室, 中国医学科学院血液病基因治疗重点实验室, 天津市 300020

2. 天津医学健康研究院, 天津市 301600

1. State Key Laboratory of Experimental Hematology, National Clinical Research Center for Blood Diseases, Haihe Laboratory of Cell Ecosystem, Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences & Peking Union Medical College, Tianjin Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, CAMS Key Laboratory of Gene Therapy for Blood Diseases, Tianjin 300020, China

2. Tianjin Institutes of Health Science, Tianjin 301600, China

摘要: 严重创伤是全球公共卫生的主要负担之一, 创伤后出血和凝血障碍如果没有得到适当处理, 仍然是导致本可避免的多器官衰竭和死亡的主要原因。创伤出血高级救治专家组分别于 2007 年、2010 年、2013 年、2016 年和 2019 年制定了欧洲创伤后大出血和凝血功能障碍管理指南。2023 年 3 月新版指南在《重症监护》杂志发表, 该版指南汇集了有关创伤后大出血和凝血功能障碍预防和治疗的最高级别和最新证据, 旨在为创伤后大出血和凝血障碍患者从初诊到治疗阶段的全程管理提供诊疗建议。为了方便医务工作者更好地掌握和遵循指南, 笔者将对新版指南中有关出凝血的推荐意见进行重点解读。

关键词: 创伤; 凝血功能障碍; 指南解读

[中图分类号] R554+.1

[文献标识码] A

[文章编号] 1009-6213(2023)06-0241-08

Doi: 10.3969/j.issn.1009-6213.2023.06.001

严重创伤给全球公共卫生和医疗系统带来严重负担。据全球疾病负担、伤害和危险因素研究统计, 创伤性死亡占每年总死亡人数的 8%。在 10~24 岁的青少年中, 道路交通伤害、自我伤害和个体间暴力是残疾调整寿命损失年的主要原因; 在 25~49 岁年龄组中, 道路交通伤害排在首位。如果没有得到适当和及时的诊断和治疗, 创伤后出血和凝血障碍仍然是导致可预防的多器官衰竭和死亡的主要原因。大约三分之一的严重创伤患者在入院时处于凝血障碍状态, 而系统的诊断和治疗方法可以减少可预防的创伤性死亡人数。成立于 2004 年的创伤出血高级救治专家组(task force for advanced bleeding care in trauma)由急诊医学、外科学、麻醉学、血液学和重症医学领域的专家组成。该组织根据最新发表的创伤后出血和凝血障碍管理证据, 于

2023 年发布了《欧洲创伤后大出血和凝血功能障碍管理指南第 6 版》^[1]。第 6 版指南共包括 39 条针对创伤性出血患者的临床管理路径建议。为协助医务工作者更好地掌握并遵循指南, 笔者将对指南中有关出凝血的推荐意见进行重点解读。

1 临床推荐

本版指南共包括 9 大模块, 共 39 条建议, 现将出凝血相关内容解读如下。

1.1 出血的诊断和监测

1.1.1 凝血监测 建议早期、反复监测止血情况, 可以使用传统的实验室检测方法, 如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)/国际标准化比值(international normalised ratio, INR)、血小板计数和克劳斯法纤维蛋

* 通讯作者: 杨仁池, Email: rcyang@ihcams.ac.cn

白原水平测定,也可以采用床旁即时检测(point-of-care, POC)PT/INR 方法和/或粘弹力检测(viscoelastic monitoring/measures, VEM)(1C)。

解读:

相比于第 5 版指南,新版指南删除了对使用过抗凝药物治疗或怀疑使用过抗凝药物治疗的患者常规进行实验室指标筛查(1C)的推荐,对凝血功能进行早期和重复检测的推荐方法仍然建议使用常规方法,如 PT、血小板计数、纤维蛋白原水平或 POC-PT/INR 以及 VEM,同时增加了实验室 INR 检测作为推荐手段之一(1C)。此指南制定主要基于以下研究证据。通常,我们使用凝血酶原时间比值(prothrombin time ratio, PTr)来定义是否存在创伤性凝血功能障碍,PTr>1.2 是提示创伤性凝血功能障碍的阈值,PTr>1.5 则提示有严重凝血功能障碍,其他常规凝血试验(conventional clotting test, CCT)界定创伤性凝血功能障碍的阈值尚未确定。POC-PT 作为一种诊断手段在创伤性凝血功能障碍中也极具应用前景。一项包含 522 名患者的回顾性研究将 POC-PTr 与实验室 PTr 进行比较,并提出 1.2 和 1.4 可分别作为 POC-PTr 用于检测中度和重度创伤性凝血功能障碍的阈值。

VEM 通常用于检测创伤性凝血功能障碍。目前,已有单中心开发出 VEM 指导下的输血算法。最近一项研究使用从 6 个欧洲站点前瞻性收集的数据开发了三种实用算法,用于检测关键凝血缺陷(PTr>1.2、纤维蛋白原 <2 g/L、血小板 <100×10⁹/L)并定义了简单的输血阈值。随后,一项多中心随机对照研究在 690 名成人中测试了这些算法^[2]。VEM 在创伤性脑损伤(tramatic brain injury, TBI)领域日益受到关注。在一项回顾性研究中,TBI 患者表现出独特的 r-血栓弹力图(thromboelastography, TEG)模式^[1]。TEG 可以很容易地检测出 TBI 的凝血功能障碍,并可以区分出不同严重程度 TBI 患者的凝血功能障碍亚型。但是还需要更多的数据才能证明 VEM 可用于 TBI 相关的凝血功能障碍检测并指导其后续治疗^[3-4]。

1.1.2 血小板功能监测 建议避免常规使用 POC 血小板功能监测装置在接受抗血小板治疗或疑似血小板功能障碍的创伤患者中进行血小板功能监测(1C)。

解读:

新版指南建议避免在接受抗血小板治疗或疑

似血小板功能障碍的创伤患者中常规监测 POC 血小板功能(1C)。此更新主要基于以下研究证据。目前 POC 血小板功能检测设备测量的血小板活化参数和灵敏度均不同,血小板功能评估指标之间无法实现相互转换。并且,在血小板计数较低时,检测结果价值有限。几项观察性研究使用了不同的 POC 血小板功能检测方法(platelet function test, PFT)来检测创伤患者体内的抗血小板药物(antiplatelet agents, APAs)和其诱导的血小板抑制作用,最终得到的结果并不统一^[5]。一些观察性研究发现,创伤患者,尤其 TBI 患者,其 POC 血小板功能测定值低于参考区间,测量结果无法区分是否有 APAs 摄入史^[6]。POC 血小板功能检测在检测或排除受伤前是否使用过 APAs 治疗方面的作用有限。

目前由创伤性损伤所致的病理性血小板功能障碍的诊断界值尚未确定,因此不易区分血小板功能障碍是药理性的还是由创伤引起的。此外,体内血小板对 POC-PFT 中用于诱导活化和聚集的单个激动剂的反应可能不足以检测创伤性血小板功能障碍。POC-PFT 在预测临床结局或对出血风险较高的创伤患者进行分层(这些患者随后可能受益于血小板输注)方面的作用也尚未得到证实。在几项使用不同 POC-PFT 进行血小板功能检测的观察性研究中,各种检测方式所得到的关于创伤严重程度和预后信息的结果是相互矛盾的^[7]。POC-PFT 在指导止血治疗中的作用也不确定。虽然有一些证据表明血小板输注可以纠正 TBI 患者的血小板功能障碍^[7],并减少血液制品的使用^[1],但另外一些研究未能证实血小板输注对血小板功能或临床结局的改善作用。在一项纳入了 157 名损伤性颅内出血患者的回顾性观察性研究中,血小板功能检测和其指导下的血小板输注策略不影响颅内出血的恶化程度^[5]。总之,POC-PFTs 对创伤患者具有临床意义的科学证据尚不足,迫切需要更多的研究来阐明其潜在的临床价值。

1.2 出血和凝血功能障碍的初步管理

1.2.1 抗纤维蛋白溶解剂 若创伤患者有出血或严重出血风险,建议在受伤后 3 h 内尽早给予氨甲环酸(tranexamic acid, TXA),负荷剂量为 1 g(给药时间至少 10 min),如果可能的话,在转送至医院的途中即建议给予首剂 TXA(1A)。建议无需等待 VEM 的结果即可给予氨甲环酸(1B)。

解读:

本部分强调了及早给予TXA的重要性,推荐可行时在院前即可给予首剂,证据等级由1C升级至1A,其余内容无显著变化。TXA已成为治疗有出血风险的受伤患者的主要疗法之一。CRASH-2大型多中心随机试验探讨了TXA对创伤性出血患者死亡和血栓事件的影响,该试验证明TXA可显著减少出血引起的死亡和全因死亡^[1],之后又有试验进一步评估了TXA在TBI中的应用以及不同的TXA给药方案和院前TXA的使用等^[8]。CRASH-3是迄今为止最大的TBI随机安慰剂对照临床试验,研究显示TXA早期治疗可以减少轻度和中度头部损伤患者的死亡率^[9]。头部损伤较轻的患者可能从TXA中受益更多^[10]。总之,TXA对于TBI患者是安全的,在创伤发生3h内使用能够降低颅脑创伤相关死亡。

1.2.2 凝血支持 建议入院后即刻启动凝血监测和支持治疗(1B)。

解读:

快速确定个体患者凝血功能障碍的类型和程度,以确定最突出的病因,并以目标导向的方式进行针对性治疗是至关重要的。早期和目标导向的治疗干预可以改善凝血功能,从而减少输血量,减少创伤后多器官衰竭的发生率,缩短住院时间,提高生存率。

1.2.3 初始凝血复苏 在预期可能发生大出血的创伤患者的初始治疗中,以下两种输血策略均可:

1) 纤维蛋白原浓缩物或冷沉淀和pRBC(1C);

2) FFP或病原灭活的FFP,需要时,FFP/pRBC输注比至少达到1:2(1C)。

此外,建议采用较高的血小板/pRBC输注比(2B)。

解读:

相比于上一版指南,新版指南调整了推荐条目顺序,将纤维蛋白原浓缩物和红细胞提前,并细化了红细胞推荐为pRBC,同时增加了冷沉淀推荐,推荐级别仍然为1C;此外,增加了采用较高的血小板/pRBC输注比的建议,推荐级别为2B。此更新主要是根据以下证据。在到达医院后和启动凝血监测前的初始凝血复苏阶段,尽早按一定比例输注FFP、血小板和pRBC可能有助于止血和改善生存,但证据并不确切,在大出血时是否应预先给予血小板输注也存在一些争议。PROPPR试验在严重受伤患者中评估了血浆/血小板/红细胞比率分别为1:1:1

和1:1:2时对止血和死亡率的影响,结果显示两组间死亡率相当,但1:1:1组可以更早地控制出血并减少失血性死亡人数。对PROPPR试验数据的进一步分析表明,给出血患者输注血小板可以显著降低患者的24h和30d内的死亡率,更好地止血并减少失血性死亡人数,并且不增加急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome, ARDS)、多器官衰竭和急性肾损伤等并发症的发生。对于入院后3h内尚未实现止血的患者,接受相对于pRBC较高输注比的血小板和血浆量可以加速止血^[11]。在大型创伤数据库中,6h内尽快输注血小板可以降低患者的24h死亡率^[12]。在另一项研究中,4h内尽快输注血小板可以使损伤后30d内多器官衰竭的发生率和死亡率均减低,但是会导致呼吸机相关性肺炎和伤口感染的发生率增加^[1]。最近的一篇文献综述推荐,成人创伤患者在大量输血时血浆/血小板/红细胞输注比应在1:1:1至1:1:2之间^[13]。综上,本版指南推荐初始凝血复苏阶段,FFP或病原体灭活的FFP/pRBC的比例至少为1:2(1C),并建议采用较高的血小板/pRBC比率(2B)。

许多重伤患者在入院时纤维蛋白原水平已经<1.5g/L,而低纤维蛋白原水平与重大创伤患者的院内死亡率密切相关。由于输注血浆带来的稀释效应及其提升纤维蛋白原水平的效果欠佳,并且血浆输注不能与pRBC输注同时开始,可能会使达到目标血浆/红细胞比率的时间延迟,一些欧洲中心强烈推荐选用凝血因子浓缩物作为严重出血和凝血功能障碍患者的一线凝血复苏方案^[14]。纤维蛋白原浓缩物和冷沉淀均可有效提升血浆纤维蛋白原,但并没有显著降低24h内的全因死亡率^[15]。

1.3 以目标为导向的进一步凝血管理

1.3.1 基于目标导向的凝血管理 建议以实验室标准凝血检测或VEM作为指导,并以目标为导向,进一步实施凝血复苏(1B)。

1.3.2 基于新鲜冰冻血浆的凝血管理 如果采用基于新鲜冰冻血浆的凝血复苏方案,继续使用新鲜冰冻血浆时,建议在标准实验室凝血指标(PT或APTT>1.5倍正常值上限或有凝血因子缺乏的弹力图证据)指导下进行(1C)。

如果有纤维蛋白原浓缩物和/或冷沉淀可用,建议避免使用新鲜冰冻血浆来纠正低纤维蛋白原血症(1C)。

解读:

本指南强调如果有纤维蛋白原浓缩物或冷沉淀可用,则避免使用新鲜冰冻血浆来纠正低纤维蛋白原血症。许多国家使用血浆来治疗创伤性凝血功能障碍,但血浆仅含所有凝血因子正常水平的约 70%,并且与多种不良事件的风险增加有关^[1]。一项回顾性研究结果表明,血浆输注是严重 TBI 死亡的独立危险因素^[1]。当使用基于血浆的凝血复苏策略时,血浆与红细胞的最佳比例也尚未确定^[16]。与血浆相比,使用凝血因子浓缩物进行血液重建可实现更高的血细胞比容和纤维蛋白原含量提升^[17]。RETIC 随机试验表明,与纤维蛋白原浓缩物相比,FFP 不足以纠正成人创伤患者的低纤维蛋白原血症^[1]。在另一项随机比较中,和 FFP 相比,纤维蛋白原浓缩物可以显著降低患者的重症监护室(intensive care unit, ICU)入住率以及脓毒症发生率和死亡率^[1]。因此,对于创伤性出血和凝血功能障碍的患者,建议采用纤维蛋白原浓缩物和/或冷沉淀进行凝血复苏,避免使用 FFP 来纠正低纤维蛋白原血症,虽然证据尚有限,若需使用血浆,建议在 PT、APTT 或弹力图检测等凝血筛查指标(凝血因子缺乏的证据)的指导下使用。

1.3.3 基于凝血因子浓缩物的管理 如果采用基于凝血因子浓缩物(coagulation factor concentrate, CFC)的复苏方案,建议在标准实验室凝血指标或功能性凝血因子缺乏的弹力图证据指导下进行 CFC 治疗(1C)。

如果纤维蛋白原水平无异常,建议对弹力图检测表明有凝血起始延迟的创伤出血患者给予凝血酶原复合物(prothrombin complex concentrate, PCC)(2C)。

建议将 FⅢ 纳入凝血监测指标,对有功能性 FⅢ 缺乏的出血患者补充 FⅢ(2C)。

解读:

PCC 可减少头部损伤患者的血肿形成^[18],并且在快速逆转维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonist, VKA)的作用方面优于 FFP^[19],在创伤性凝血功能障碍患者的治疗中,和单独使用 FFP 相比,FFP 加 PCC 可以减少 pRBC 和 FFP 的输注,显著降低死亡率,同时不会增加血栓栓塞不良事件。PCC 还可用于治疗使用 Xa 抑制剂抗凝的创伤患者。但是由于不同患者和不同时间的具体凝血情况不同,必须根据标准实验室凝血参数和/或功能性凝血因子缺乏的弹力

图证据来确定每个患者的确切需求,权衡 PCC 治疗引起的血栓并发症的风险与快速有效纠正凝血障碍的需要,避免在创伤患者中过度使用 PCC^[19]。在严重创伤和凝血功能障碍患者中发现 FⅢ 水平减低,建议将 FⅢ 纳入凝血监测指标,但是目前尚未确定重大创伤患者启动 FⅢ 替代疗法的阈值以及预期升至的最佳水平,建议对有功能性 FⅢ 缺乏的创伤性出血患者给予 FⅢ 治疗^[1]。

1.3.4 补充纤维蛋白原 建议使用纤维蛋白原浓缩物或冷沉淀对大出血合并低纤维蛋白原血症(有功能性纤维蛋白原缺乏的弹力图证据或血浆克劳法测定的纤维蛋白原水平 ≤ 1.5 g/L)的患者进行治疗(1C)。

建议初始补充纤维蛋白原 3~4 g(相当于 15~20 个单位的冷沉淀或 3~4 g 纤维蛋白原浓缩物),重复给药应基于 VEM 和纤维蛋白原水平的实验室结果(2C)。

1.3.5 血小板 创伤伴持续出血的患者建议给予血小板以维持血小板计数 $>50 \times 10^9/L$,TBI 患者建议给予血小板以维持血小板计数 $>100 \times 10^9/L$ (2C)。

如果给药,建议初始剂量为 4~8 个单位血小板或 1 个单采包(2B)。

解读:

本版指南将创伤伴持续出血患者的血小板阈值由上一版的 $100 \times 10^9/L$ 调整为 $50 \times 10^9/L$,TBI 患者的血小板阈值仍为 $100 \times 10^9/L$,证据等级仍为 2C;血小板输注的推荐剂量未变,但证据等级由 2C 调整为 2B。血小板低与创伤患者的发病率和死亡率相关,但血小板输注的阈值和时机仍然存在争议^[1]。尚无随机试验明确创伤患者的血小板输注阈值^[12]。TBI 患者中血小板输注可能带来的获益也存在争议^[6],但是有研究表明,在严重 TBI 患者中,如果在给予血小板后腺苷二磷酸(adenosine diphosphate, ADP)诱导的血小板反应改善,神经外科干预的必要性和患者的死亡率均会降低^[7]。血小板的治疗剂量是 4~6 个单位的混合血小板,相当于一份单采血小板产品,其中含有大约 $3 \sim 4 \times 10^{11}$ 个血小板^[1]。该剂量可使血小板计数增加 $>30 \times 10^9/L$,通常足以使血小板减少性出血患者提供止血作用。对无血小板减少症的创伤患者,血小板与其他血液制品一起作为平衡输注策略的一部分,经验性血小板输注以及较大的血小板输注量对患者预后的影响也存在争议。来自法国^[12]和美国^[20]创伤登记处的数据支持尽管血

小板计数正常也应进行血小板输注,并推荐血小板/pRBC 比例维持在接近 1:1 的水平。最近的系统综述还发现,与血小板/pRBC 比率较低的患者相比,较高的血小板/pRBC 比率可显著降低短期(24 h)和长期(28~30 d)死亡率^[1],降低 ICU 住院时间(length of stay, LOS)和增加 ICU 无监护天数^[21],并且不会影响血栓栓塞事件或器官衰竭的发生^[1]。但是这些结果可能存在各种类型的偏差,需要非常谨慎地解读。因此,目前还缺乏高质量的证据用于推荐经验性输血所需的小板/pRBC 比率。此外,血小板输注的最佳时机也存在争议^[11]。

1.3.6 钙 在重大创伤后,特别是在大量输血期间,建议监测离子钙并将其维持在正常水平(1C)。

建议给予氯化钙来纠正低钙血症(1C)。

解读:

和上一版本相比,本部变更内容主要是“使用氯化钙来纠正低钙血症”的推荐等级由 2C 调整为 1C,余推荐内容未变。钙离子在因子 II、VII、IX 和 X 以及蛋白 C 和蛋白 S 的激活中起辅因子的作用,对纤维蛋白聚合位点的形成和稳定也至关重要,在许多血小板相关功能的正常发挥中也具有重要作用,钙浓度降低会对上述凝血过程产生负面影响^[1],但是需要注意的是,血液样本要进行柠檬酸盐处理,然后在分析之前再进行钙化,因此实验室检查并不能准确反映低钙血症对凝血级联反应的影响。

急性低钙血症是创伤患者的常见现象,由于柠檬酸盐介导的钙离子螯合作用,大量输血也可能引起低钙血症,入院时的低钙浓度与血小板活化、聚集、血栓强度降低、输血和死亡率增加有关^[1],严重出血前 24 h 内的低钙血症可以比最低纤维蛋白原浓度、酸中毒和最低血小板计数更准确地预测死亡率和多次输血的需要^[1],但是,并没有数据表明预防或治疗离子性低钙血症能够降低需要大量输血的严重出血患者的死亡率。纠正低钙血症的首选药物是氯化钙,10 mL 10% 氯化钙溶液含有 270 mg 钙,而 10 mL 10% 葡萄糖酸钙仅含有 90 mg 钙^[1]。在肝功能异常的情况下,氯化钙也可能比葡萄糖酸钙更好,因此新版指南强调了推荐使用氯化钙来纠正低钙血症,并将推荐等级由 2C 调整为 1C。

1.3.7 重组活化凝血因子 VII 不建议使用重组活化凝血因子 VII(rFVIIa)作为一线治疗(1B)。

建议只有在采用了其他控制出血的最佳措施

均无效,大出血和创伤性凝血功能障碍持续存在的情况下,才考虑超适应证使用 rFVIIa(2C)。

解读:

rFVIIa 作用于内源性凝血系统,但其作用取决于足够数量的血小板和纤维蛋白原、pH 值和接近正常水平的体温^[1]。rFVIIa 在其适应证之外的作用尚未得到证实,并且与动脉血栓的发生率增加有关^[1]。对于严重创伤性出血患者,在标准急救治疗手段之外增加 rFVIIa 作为辅助治疗时,死亡率并无差异^[1]。因此,对于严重的创伤性出血患者,只有在结合手术方法、最佳实践使用血液制品、抗纤溶药物和纠正严重代谢性酸中毒、低体温和低钙血症等治疗仍不能控制出血的情况下,才应考虑超适应证使用 rFVIIa,并且要想到血栓栓塞并发症风险增高的可能^[22]。

1.4 抗血栓药物的管理

1.4.1 逆转维生素 K 依赖性口服抗凝剂 建议早期使用 PCC 联合 5~10 mg 维生素 K1 注射液以紧急逆转维生素 K 依赖性口服抗凝剂对出血性创伤患者的影响(1A)。

解读:

新版指南将维生素 K1 注射液的推荐剂量由 5 mg 调整为 5~10mg。因为剂量较少可能无法完全纠正 INR,相反,超过 10 mg 维生素 K1 可以在数天内防止再次华法林化,并可能产生血栓前状态,这可能导致进一步血栓栓塞^[1]。为了立即逆转维生素 K 依赖性口服抗凝剂的作用,建议用 PCC 取代缺失的凝血因子 FII、FIX 和 FX 以快速恢复 INR 至正常,但是 INR 的校正特别依赖于 FVII,而三因子 PCC 中 FVII 水平较低,因此,如果有四因子 PCC,则不建议使用三因子 PCC^[18]。但是,PCC 的使用与恢复期静脉和动脉血栓形成的风险增加有关^[1],并且据报道,与四因子 PCC 相比,使用三因子 PCC 的创伤患者血栓栓塞事件的发生率更高^[1],因此,对于接受 PCC 的患者,在出血控制后必须尽早考虑血栓预防。另外,由于 FVII 的半衰期仅为约 6 h,将维生素 K1 与 PCC 共同使用以在 PCC 起效后刺激维生素 K 依赖性凝血因子的产生非常重要。由于少数患者需要一周以上的时间才能清除血液中的华法林,并且可能需要额外的维生素 K,因此逆转后,应在接下来的一周内定期监测 INR^[1]。需要注意的是,静脉注射维生素 K 可能发生一种罕见且不可预测的过敏反应导致心脏骤停,可能和药品溶剂有关^[1]。

1.4.2 直接口服抗凝药——Xa 因子抑制剂的管理 如果患者使用或怀疑使用了直接口服抗 Xa 因子药物如阿哌沙班、艾多沙班或利伐沙班,建议测量抗 Xa 因子药物的血浆水平(2C)。

建议针对特定的药物对抗 Xa 因子活性检测进行校准,如果上述方法不可行,建议使用低分子量肝素(low molecular weight heparin, LMWH)校准的抗 Xa 因子活性检测作为替代方案(2C)。

如果在使用了阿哌沙班或利伐沙班的情况下出现危及生命的出血,特别是对于 TBI 患者,建议使用 Andexanet alfa 逆转 Xa 因子抑制剂的抗凝作用(2C)。

如果没有 Andexanet alfa,或是口服艾多沙班的患者,建议给予 PCC(25~50 U/kg)(2C)。

解读:

在 Xa 因子抑制剂的管理部分,新版指南进行了部分修改,明确了如无法实施针对特定的药物对抗 Xa 因子活性检测进行校准,则推荐使用低分子量肝素校准的抗 Xa 因子活性检测作为替代方案,证据等级为 2C;删除了对大出血患者使用 TXA 的推荐;细化了 Xa 因子抑制剂的管理细则,包括新增对使用了阿哌沙班或利伐沙班并出现危及生命的出血的患者,尤其是 TBI 患者,推荐 Andexanet alfa 用于逆转抗凝作用,如果 Andexanet alfa 不可获得,或使用了艾多沙班,仍推荐 25~50 U/kg PCC 用于逆转 Xa 因子抑制剂的抗凝作用,证据等级 2C。

1.4.3 直接口服抗凝药——直接凝血酶抑制剂的管理 我们建议对接受或怀疑接受了达比加群治疗的患者使用稀释凝血酶时间测定达比加群血浆水平(2C)。

如果稀释凝血酶时间不可行,建议使用标准凝血酶时间定性估计达比加群的水平(2C)。如果接受达比加群治疗的患者出血危及生命,建议使用依达赛珠单抗(静脉注射 5 g)治疗(1C)。

解读:

在直接凝血酶抑制剂的管理部分,新版指南删除了对接受达比加群治疗并出现了危及生命的出血的患者使用 TXA 的推荐,同时将对这类患者使用依达赛珠单抗的推荐等级由 1B 降级为 1C。

直接口服抗凝药(direct oral anticoagulant, DOAC)的血浆浓度是决定是否需要启动主动逆转治疗最重要的决定因素,对于使用或怀疑使用了 DOAC 的创伤患者,对实验室凝血指标和 DOAC 水平进行早期评估至关重要^[1]。PT、抗 Xa 因子活性和凝

血酶时间是三种常用的检测指标,用来评估患者是否进行了抗凝治疗以及使用了 VKA、Xa 因子抑制剂或凝血酶抑制剂中的哪种进行抗凝治疗。如果不知道患者接受过哪种 DOAC 治疗,或者无法进行针对特定药物校准的抗 Xa 因子活性测定,则通用的 LMWH 校准的抗 Xa 因子活性测定可以作为可靠的替代方案,该方法可以准确测定利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班的浓度,并能够正确预测相关药物的浓度^[23]。

Andexanet alfa 是一种重组修饰的人因子 Xa 诱饵蛋白,可用于逆转 Xa 因子抑制剂的抗凝作用^[1]。在接受 DOAC 治疗且发生了危及生命的出血患者中,和 PCC 相比,Andexanet alfa 可以降低患者的 30 d 调整死亡率^[24]。Andexanet alfa 在脑出血患者中也具有较高的止血功效并能改善预后^[25]。Andexanet alfa 与四因子 PCC 在血栓事件方面没有显著差异,但仍需要更大规模的研究来验证^[26]。Andexanet alfa 在接受艾多沙班治疗的急性大出血患者中具有较好的止血功效,但仍需要进一步的数据来证实。需要注意的是,给予 Andexanet alfa 后,标准抗 Xa 因子活性测定方法不能再准确地评估抗 Xa 因子药物的血浆水平,可以使用经过改良的抗 Xa 因子活性测定法。如果 Andexanet alfa 不可获得,或使用了艾多沙班,也可以使用 PCC 进行逆转,在特殊情况下可能需要重复使用 PCC,此时应警惕血栓形成风险。

如果接受达比加群治疗的患者出血危及生命的出血,建议使用依达赛珠单抗(静脉注射 5 g)逆转。达比加群血浆水平高的患者可能需要多次使用依达赛珠单抗。一旦给予依达赛珠单抗,应在 5~10 min 内重复进行凝血检测。由于在创伤患者中联合使用氨甲环酸与 DOAC 管理策略无关,所以指南在本部分推荐中删除了氨甲环酸相关内容。

1.4.4 抗血小板药 建议对于接受抗血小板药物(antiplatelet agents, APAs)治疗并有持续性出血的创伤患者应避免常规血小板输注(1C)。

解读:

新版指南做出较大改动,包括不再推荐对接受抗血小板药物治疗的持续出血或打算进行手术的脑出血患者常规输注血小板,并且对于使用抗血小板治疗或有血管性血友病(von Willebrand disease, vWD)的患者也不再推荐使用去氨加压素。

关于 APAs 对创伤患者出血和结局的影响,现有的数据相互矛盾^[1]。一项包含 24 项观察性研究和 5 423 名因髌部骨折行早期手术患者的荟萃分析表明,与未接受 APAs 的患者相比,虽然接受 APAs

组患者出血风险更高,输血需求也更高,但两组患者的结局没有明显差异。在轻度TBI患者中,APAs对即刻和远期颅内出血(intracranial haemorrhage, ICH)风险的影响也并不显著。另一项包含了20项观察性研究的荟萃分析,对2 447名发生TBI前使用过APAs的患者和4 814名未使用过的患者进行比较显示,两组之间的早期死亡率、神经外科手术需求或住院时间方面没有显著差异。

使用APAs时出血是否需要输注血小板也存在争议。针对使用APAs治疗的创伤性颅内出血(trumatic intracranial haemorrhage, TICH)患者的两项荟萃分析均未能提供输注血小板能使此类患者生存获益的证据。更有研究表明,血小板输注虽然与出血进展风险降低相关,但却增加患者死亡率。甚至有研究表明,与标准急救治疗相比,血小板输注不仅对创伤患者的死亡率和严重残疾率没有影响,反而可能增加患者发生血栓栓塞的风险。但是在一项单中心研究中,使用两个单位的混合血小板可以改善患者结局。P2Y₁₂受体拮抗剂是一类作用于血小板P2Y₁₂受体的抗血小板药物,能够抑制二磷酸腺苷引起的血小板聚集。在一项包含243例孤立性TBI和ICH患者的队列研究中,在损伤前使用P2Y₁₂抑制剂的患者中,血小板输注可使ICH进展率降低32%、神经外科干预减少20%,并使患者生存获益。有鉴于此,指南删除了“对接受抗血小板药物治疗的持续出血或打算进行手术的脑出血患者常规输注血小板”的推荐。另外,关于去氨加压素作为血小板输注的潜在替代品用以在创伤患者中逆转APAs效应的证据很少,故此,新版指南也删除了“对于接受抗血小板治疗或有vWD的患者使用去氨加压素”的推荐。

1.5 血栓预防

对于无法活动且有出血风险的患者,建议尽早使用间歇性充气加压装置(intermittent pneumatic compression, IPC)进行机械性血栓预防(1C)。

在出血控制后24 h内至患者能够活动前,建议给予药物联合IPC进行血栓预防(1B)。

不建议使用渐变压力袜进行血栓预防(1C)。

不建议常规使用下腔静脉滤器来预防血栓(1C)。

解读:

多发性创伤后发生医院获得性静脉血栓栓塞(venous thromboembolism, VTE)的风险很高;一项前瞻性研究表明,在没有进行血栓预防的情况下,18%

的患者有近端深静脉血栓(deep vein thrombosis, DVT),11%的患者有肺栓塞(pulmonary embolism, PE),并且PE是存活超过3 d的患者的第三大死亡原因。没有证据表明渐变压力袜(graduated compression stockings, GrCS)可以降低任何住院患者因肺栓塞死亡的风险,甚至可能会造成伤害。与GrCS相比,有充分的证据表明IPC有助于减少医院相关的VTE。对于有出血风险的患者,最好单独进IPC,直到出血风险消退。

肝素及低分子肝素常用于药物性血栓预防。研究表明,肝素预防可降低危重患者的DVT和PE发生率,而低分子量肝素效果更佳。药物性血栓预防的禁忌证包括:已经接受全剂量抗凝治疗的患者、患有明显血小板减少症的患者(血小板计数 $<50 \times 10^9/L$)、未经治疗的遗传性或获得性出血性疾病、有活动性出血的证据、未控制的高血压(血压 $>230/120$ mmHg)、预计在未来12 h内或过去4 h内进行腰椎穿刺/脊髓镇痛(如果有创伤,则在24 h内)的患者、进行具有高出血风险操作的患者或新发出血性中风的患者。开始药物血栓预防的最佳时机尚未得到充分研究,在不增加出血风险的情况下,尽早(受伤后24至72 h内)开始血栓预防,但提前多长时间进行血栓预防才有效和安全目前尚不清楚。另外,预防性下腔静脉(inferior vena cava, IVC)过滤器的使用对于减少症状性PE和死亡的复合终点没有任何益处,新版指南仍不推荐常规使用下腔静脉滤器进行血栓预防。

作者贡献声明 孙婷负责撰写论文;杨仁池负责指导并修改论文

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] 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.
- [2] Baksaas-Aasen K, Gall LS, Stensballe J, et al. Viscoelastic haemostatic assay augmented protocols for major trauma haemorrhage (ITACTIC): a randomized, controlled trial[J]. Intensive Care Med, 2021, 47(1): 49-59.
- [3] Shammassian BH, Ronald A, Smith A, et al. Viscoelastic Hemostatic Assays and Outcomes in Traumatic Brain Injury: A Systematic Literature Review[J]. World Neurosurg, 2022, 159: 221-236.e224.

- [4] Neal MD, Moore EE, Walsh M, et al. A comparison between the TEG 6s and TEG 5000 analyzers to assess coagulation in trauma patients[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88(2):279-285.
- [5] Eastman DK, Spilman SK, Tang K, et al. Platelet Reactivity Testing for Aspirin Patients Who Sustain Traumatic Intracranial Hemorrhage[J]. *J Surg Res*, 2021, 263:186-192.
- [6] Alvikas J, Zenati M, Campwala I, et al. Rapid detection of platelet inhibition and dysfunction in traumatic brain injury: A prospective observational study [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 92(1):167-176.
- [7] Miles MVP, Hicks RC, Parmer H, et al. Traumatic brain injury patients with platelet inhibition receiving platelet transfusion demonstrate decreased need for neurosurgical intervention and decreased mortality [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 92(4):701-707.
- [8] Rowell SE, Meier EN, McKnight B, et al. Effect of out-of-hospital tranexamic acid vs placebo on 6-month functional neurologic outcomes in patients with moderate or severe traumatic brain injury[J]. *JAMA*, 2020, 324(10):961-974.
- [9] Roberts I, Shakur - Still H, Aeron - Thomas A, et al. Tranexamic acid to reduce head injury death in people with traumatic brain injury: the CRASH-3 international RCT[J]. *Health Technol Assess*, 2021, 25(26):1-76.
- [10] Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2021, 47(1):261-268.
- [11] Nguyen M, Pirracchio R, Komblith LZ, et al. Dynamic impact of transfusion ratios on outcomes in severely injured patients: Targeted machine learning analysis of the Pragmatic, Randomized Optimal Platelet and Plasma Ratios randomized clinical trial[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 89(3):505-513.
- [12] Hamada SR, Garrigue D, Nougue H, et al. Impact of platelet transfusion on outcomes in trauma patients[J]. *Crit Care*, 2022, 26(1):49.
- [13] Meneses E, Boneva D, McKenney M, et al. Massive transfusion protocol in adult trauma population[J]. *Am J Emerg Med*, 2020, 38(12):2661-2666.
- [14] Černý V, Maegele M, Agostini V, et al. Variations and obstacles in the use of coagulation factor concentrates for major trauma bleeding across Europe: outcomes from a European expert meeting[J]. *Eur J Trauma Emerg Surg*, 2022, 48(2):763-774.
- [15] Hamada SR, Pirracchio R, Beauchesne J, et al. Effect of fibrinogen concentrate administration on early mortality in traumatic hemorrhagic shock: A propensity score analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2020, 88(5):661-670.
- [16] Nederpelt CJ, El Hechi MW, Kongkaewpaisan N, et al. Fresh frozen plasma-to-packed red blood cell ratio and mortality in traumatic hemorrhage: nationwide analysis of 4,427 patients[J]. *J Am Coll Surg*, 2020, 230(6):893-901.
- [17] Gratz J, Ponschab M, Iapichino GE, et al. Comparison of fresh frozen plasma vs. coagulation factor concentrates for reconstitution of blood: An in vitro study [J]. *Eur J Anaesthesiol*, 2020, 37(10):879-888.
- [18] Beynon C, Nofal M, Rizos T, et al. Prothrombin complex concentrate for vitamin K antagonist reversal in traumatic intracranial hemorrhage [J]. *J Clin Neurosci*, 2020, 79:197-202.
- [19] Tanaka KA, Shettar S, Vandyck K, et al. Roles of four-factor prothrombin complex concentrate in the management of critical bleeding[J]. *Transfus Med Rev*, 2021, 35(4):96-103.
- [20] Dorken Gallastegi A, Naar L, Gaitanidis A, et al. Do not forget the platelets: The independent impact of red blood cell to platelet ratio on mortality in massively transfused trauma patients [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2022, 93(1):21-29.
- [21] Rijnhout TWH, Duijst J, Noorman F, et al. Platelet to erythrocyte transfusion ratio and mortality in massively transfused trauma patients. A systematic review and meta-analysis [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2021, 91(4):759-771.
- [22] Wirtz MR, Schalkers DV, Goslings JC, et al. The impact of blood product ratio and procoagulant therapy on the development of thromboembolic events in severely injured hemorrhaging trauma patients [J]. *Transfusion*, 2020, 60(8):1873-1882.
- [23] Willekens G, Studt JD, Mendez A, et al. A universal anti-Xa assay for rivaroxaban, apixaban, and edoxaban measurements: method validation, diagnostic accuracy and external validation [J]. *Br J Haematol*, 2021, 193(6):1203-1212.
- [24] Cohen AT, Lewis M, Connor A, et al. Thirty-day mortality with andexanet alfa compared with prothrombin complex concentrate therapy for life-threatening direct oral anticoagulant-related bleeding [J]. *J Am Coll Emerg Physicians Open*, 2022, 3(2):e12655.
- [25] Demchuk AM, Yue P, Zotova E, et al. Hemostatic efficacy and anti-FXa (factor Xa) reversal with andexanet alfa in intracranial hemorrhage: ANNEXA-4 substudy [J]. *Stroke*, 2021, 52(6):2096-2105.
- [26] Parsels KA, Seabury RW, Zyck S, et al. Andexanet alfa effectiveness and safety versus four-factor prothrombin complex concentrate (4F-PCC) in intracranial hemorrhage while on apixaban or rivaroxaban: A single-center, retrospective, matched cohort analysis [J]. *Am J Emerg Med*, 2022, 55:16-19.

(收稿日期:2023-10-21)

(本文编辑:钱婷婷;本文审校:叶絮)