

## • 血液质量管理 •

## 《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南(第 6 版)》解读

高明<sup>1</sup> 周虎<sup>1</sup> 郭瑁<sup>1</sup> 唐朝晖<sup>2</sup> 魏晴<sup>1,3</sup> 郭永建<sup>3,4</sup>(华中科技大学同济医学院附属同济医院 1.输血科,2.创伤外科,湖北 武汉 430030;  
3.国家卫生健康标准委员会血液标准专业委员会;4.福建省血液中心)

**摘要:** 近期修订的《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南(第 6 版)》,按照创伤患者出血管理的关键决策步骤和时间节点,以成组的方式提供了初始复苏和防止进一步出血、出血评估和监测、组织氧合、容量、液体和体温管理、快速控制出血、出血和凝血病的初始管理、后续目标导向凝血病管理、使用抗血栓药物患者的管理、血栓预防以及指南实施与质量控制方面共 39 条临床推荐。我们对新版《指南》的推荐意见及其主要变化、血液复苏相关推荐的证据总结和推荐理由予以介绍,补充了新近发表的部分临床研究证据,以期为我国创伤出血患者血液复苏指南或方案的编制和教育培训提供重要的参考信息。

**关键词:** 严重出血;凝血病;创伤;指南;欧洲

中图分类号: R641 R364.1<sup>+</sup>3 R457.1 文献标识码: A 文章编号: 1004-549X(2024)3-0357-12

DOI: 10.13303/j.cjbt.issn.1004-549x.2024.03.017

### Introduction to the European Guideline on Management of Major Bleeding and Coagulopathy Following Trauma (sixth edition)

GAO Ming<sup>1</sup>, ZHOU Hu<sup>1</sup>, GUO Mao<sup>1</sup>, TANG Zhaohui<sup>2</sup>, WEI Qing<sup>1,3</sup>, GUO Yongjian<sup>3,4</sup>. 1. Department of Transfusion, 2. Department of Trauma Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, China; 3. Sub-Committee of Blood Standards, National Committee of Health Standards; 4. Fujian Provincial Blood Center.

Co-corresponding authors: WEI Qing, Email: wei.qing@hotmail.com; GUO Yongjian, Email: yj-guo@aliyun.com

**Abstract:** In the *European Guideline on Management of Major Bleeding and Coagulopathy Following Trauma* updated recently, there are 39 clinical practice recommendations that follow an approximate temporal path for management of the bleeding trauma patient, with recommendations grouped behind key decision points, including initial resuscitation and prevention of further bleeding, diagnosis and monitoring of bleeding, rapid control of bleeding, initial management of bleeding and coagulopathy, further goal-directed coagulation management, management of antithrombotic agents, thromboprophylaxis, guideline implementation and quality control, as well as the management of tissue oxygenation, volume, fluids and temperature. In this paper, we introduce the recommendations and rationale of the guideline and add some newly published clinical study evidence. These information would be very helpful to the development and training of the guidelines or protocols for the management of the trauma patient with major haemorrhage and coagulopathy in China.

**Key words:** major bleeding; coagulopathy; trauma; guideline; European

《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南》(以下简称《指南》)由外科、麻醉、急诊医学、重症监护医学、血液学和指南制订方法学的专家代表以及欧洲创伤和输血相关专业协会(欧洲休克学会、欧洲麻醉学会、欧洲急诊医学学会、欧洲重症监护医学、欧洲创伤学会、患者血液管理、止血和血栓进展网络)的成员代表组成的专项工作组负责编制。《指南》采用结构化、基于证据的共识形成方法,在对已有证据进行全面检索、总结和评价的基础上提供相应的推荐意见,是 1 部可信赖的循证临床实践指南。《指南》自从 2007 年首次发布以来,每 3 年修订 1 次[2010 年(第 2 版)、2013 年

(第 3 版)、2016 年(第 4 版)、2019 年(第 5 版)、2023 年(第 6 版)]。《指南(第 6 版)》按照创伤患者出血管理的关键决策步骤和时间节点,以成组的方式提供了初始复苏和防止进一步出血、出血评估和监测、组织氧合、容量、液体和体温管理、快速控制出血、出血和凝血病的初始管理、后续目标导向凝血病管理、抗血栓药物使用患者的管理、血栓预防和指南的实施和质量控制的临床实践推荐或建议,共有 9 章 39 条<sup>[1]</sup>。我们曾于 2016 年在本刊对《指南(第 4 版)》做过推介<sup>[2]</sup>。本文对《指南(第 6 版)》的推荐意见及其主要变化[与《指南(第 5 版)》比较,以“注”的形式给出]、所采用的

第一作者简介:高明(1989-)男,主管技师,Email:191598480@qq.com

共同通信作者:魏晴,Email:wei.qing@hotmail.com;郭永建,Email:yj-guo@aliyun.com

证据质量和推荐强度分级方法、血液复苏相关推荐的证据总结和推荐理由予以介绍,并给出了与血液复苏有关的新增证据的补充信息,以期为我国创伤出血患者血液复苏方案或指南的编制和教育培训提供重要的参考信息。

## 1 推荐意见及其主要变化

### 1.1 初始复苏和防止进一步出血

#### 推荐 1 缩短从受伤到接受救治的间隔时间

1) 推荐将严重创伤患者直接转运至适宜的创伤救治机构(1B)。2) 推荐尽量缩短伤后出血控制的时间(1B)。

#### 推荐 2 局部出血控制

1) 对于开放性创伤,推荐采用局部压迫措施以控制危及生命的出血(1B)。2) 对于肢体开放性创伤,推荐在手术前应用止血带控制危及生命的出血(1B)。

注:删除了《指南(第5版)》推荐2的第3项“对于疑似骨盆骨折,推荐手术前使用骨盆带,以制止危及生命的出血(1B)”。

#### 推荐 3 通气管理

1) 对于存在气道阻塞、意识改变( $GCS \leq 8$ )、低通气或低氧血症的患者,推荐立即采用气管插管或气道管理其他替代措施(1B)。2) 推荐避免患者发生低氧血症(1A)。3) 建议避免患者发生高氧血症,除非患者存在致命性大量失血(2B)。4) 对于创伤患者,推荐给予正常通气(1B)。5) 对于具有脑疝征兆的患者,建议将过度通气作为生命挽救措施(2C)。

注:新增第1项“气管插管”的推荐和第3项“避免高氧血症”的建议。

#### 推荐 4 院前输血

根据现有证据,无法提供明确支持或不支持院前使用血液和血液制品的推荐或建议。

注:增加了“院前输血”推荐条目和内容

### 1.2 出血评估和监测

#### 推荐 5 初始评估

1) 推荐采用临床综合评估方法(患者生理学、解剖学损伤模式、损伤机制以及患者对初始复苏的反应),评估创伤失血的严重程度(1C)。2) 推荐采用休克指数和/或脉压作为低血容量性休克和输血需求的评估指标(1C)。

注:提高了采用休克指数判断低血容量休克的推荐等级(2C→1C),增加了采用脉压差减小作为低血容量休克的评估指标以及采用休克指数和脉压差减小作为输血需求的评估指标的推荐。

#### 推荐 6 立即救治措施

对于出血部位明确的患者,或者出血部位疑似伴严重失血性休克的患者,推荐立即采取控制出血措施(1B)。

#### 推荐 7 进一步检查

对于出血部位不明确但无须立即采取控制出血措施的患者,推荐立即做进一步检查,确定出血部位(1C)。

### 推荐 8 影像学检查

1) 对于胸腹联合损伤患者,在不延长转运时间的前提下,如果可行,建议在院前做超声检查以发现血/气胸、心包积液、移动性腹腔积液(2B)。2) 对于胸腹联合损伤患者,推荐做床旁超声包括创伤重点超声评估(1C)。3) 推荐尽早采用全身增强CT对患者进行影像学检查,以发现损伤类型和潜在出血部位(1B)。

注:细化了《指南(第5版)》“推荐7建议对躯干创伤患者使用超声快速评估(focused assessment with sonography for trauma, FAST)检测是否存在游离液体”,将其分为2项;增加了院前超声检查的条件和目的的建议。

### 推荐 9 血红蛋白检测

处于出血早期阶段的患者,其初次Hb和/或Hct检测结果可能正常。因此,推荐将Hb和/或Hct重复检测结果作为评估出血的实验室指标(1B)。

注:删除了《指南(第5版)》“推荐8考虑将初次血红蛋白检测结果低下作为严重出血相关凝血病的判断指标(1B)”,增加了将Hct作为评估出血的实验室指标的推荐。

### 推荐 10 血乳酸和碱缺失检测

推荐采用血乳酸作为出血和组织灌注评估与监测的敏感指标。无法检测血乳酸时,可采用碱缺失作为适宜的替代指标(1B)。

注:将《指南(第5版)》推荐9血乳酸作为出血和休克的评估指标更改为作为出血和组织低灌注的评估与监测指标,增加了碱缺失可作为替代指标的前提条件——无法检测血乳酸时。

### 推荐 11 凝血功能监测

推荐采用传统凝血试验(conventional clotting test, CCT)[PT、INR、纤维蛋白原(Clauss法)和PLT]和/或床旁PT、INR、黏弹性凝血试验(viscoelastic hemostatic assay, VHA)对患者凝血功能实施早期检测和重复监测(1C)。

注:删除了《指南(第5版)》推荐10第2项“建议对接受过或怀疑接受过抗凝药物治疗的患者做实验室检测”(1C)。

### 推荐 12 血小板功能监测

对于接受抗血小板药品治疗或疑似血小板功能障碍的创伤患者,推荐避免常规做床旁血小板功能监测(1C)。

注:将《指南(第5版)》推荐11“对于疑似血小板功能障碍的患者,建议采用床旁血小板功能监测作为标准实验室和(或)床旁凝血功能监测的辅助措施”更改为“推荐避免常规做床旁血小板功能监测”,增加了适用对象——接受抗血小板药品治疗的患者,提高了推荐等级(2C→1C)。

### 1.3 组织氧合、容量、液体和体温管理

#### 推荐 13 容量复苏和目标血压

1) 对于不具有脑损伤临床表现的患者,从创伤初期直至严重出血控制之前,推荐采用限制性容量复苏策略,将收缩压维持在80~90 mmHg(平均动脉压50~60 mmHg)(1B)。2) 对于严重创伤性脑损伤( $GCS \leq 8$ )患者,推荐维持平均动脉压 $\geq 80$  mmHg(1C)。

注:将《指南(第 5 版)》推荐 12 允许性低血压和推荐 13 限制性容量复苏条目和内容整合为《指南(第 6 版)》推荐 13 容量复苏和目标血压的条目和内容。

#### 推荐 14 血管收缩和正性肌力药品

1) 在经过限制性容量复苏后,患者血压仍不能达到目标的情况下,除了继续给予液体治疗以外,推荐使用去甲肾上腺素,以维持目标动脉血压(1C)。2) 对于存在心肌功能障碍的患者,推荐静脉滴注多巴酚丁胺(1C)。

注:将《指南(第 5 版)》推荐 14 血管收缩药品使用的前提条件“存在危及生命的低血压时”更改为“在经过限制性容量复苏后,患者血压仍不能达到目标的情况下”,推荐具体使用的“血管收缩药品”为“去甲肾上腺素”;推荐具体使用的“正性肌力药品”为“多巴酚丁胺”。

#### 推荐 15 液体类型

1) 对于血压降低的出血患者的初始液体治疗,推荐选用 0.9%氯化钠或平衡晶体液(1B)。2) 对于严重头部创伤患者,推荐避免使用低渗溶液如乳酸钠林格(1B)。3) 胶体液对止血功能具有不良影响,推荐限制使用(1C)。

注:《指南(第 5 版)》推荐使用平衡电解质溶液,避免使用生理盐水。《指南(第 6 版)》推荐使用生理盐水或平衡晶体液。

#### 推荐 16 红细胞输注

如果有必要输注红细胞,推荐输注目标为 Hb(70~90)g/L(1C)。

注:增加了前提条件“如果有必要输注红细胞”。

#### 推荐 17 自体血液回输

对于胸腔、腹腔或盆腔严重出血的患者,建议考虑采用自体血回输(2B)。

注:增加了“自体血液回输”的推荐条目和内容。

#### 推荐 18 体温管理

推荐早期采用保温措施,为低体温患者保温,使患者减少热量损失,体温达到并维持在正常水平(1C)。

注:删除了采取患者保温措施的目的“为了优化凝血功能”。

### 1.4 快速控制出血

#### 推荐 19 损害控制手术

1) 对于失血性休克、持续出血、凝血病和/或腹部血管胰腺联合损伤的严重创伤患者,推荐采用损害控制手术(1B)。2) 对于低体温、酸中毒、深部严重解剖损伤或需要复杂耗时手术的患者,宜采用损害控制手术(1C)。3) 对于无上述病情的患者,推荐施行原发损伤确定性手术(1C)。

注:在第 1 项关于推荐采用损害控制手术的情形中,增加了“腹部血管胰腺联合损伤”;在第 2 项关于宜采用损害控制手术的情形中,删除了“合并腹部以外的严重创伤”;在第 3 项关于原发损伤确定性手术适应证,删除了“血流动力学稳定的患者”。

#### 推荐 20 骨盆环闭合与固定

1) 对于疑似骨盆骨折的患者,推荐在院前急救时采用骨盆固定带控制危及生命的出血(1B)。2) 对于骨盆环断裂

合并失血性休克患者,推荐尽早采用骨盆环闭合与固定术(1B)。

注:增加了第 1 项推荐。

#### 推荐 21 填塞、栓塞和手术

1) 对于持续出血和/或不能及时施行血管栓塞术的患者,推荐采用临时腹膜外填塞。必要时,腹膜外填塞可与剖腹手术联合应用(1C)。2) 对于无法压迫的出血危及生命的患者,建议施行复苏性主动脉球囊阻断术,作为血液动力学崩溃和出血控制之间的临时桥接措施(2C)。

注:降低了第 1 项关于腹膜外填塞的推荐证据等级(1B→1C);在第 2 项关于复苏性主动脉球囊阻断术的适用情形,将《指南(第 5 版)》推荐第 2 项关于复苏性主动脉球囊阻断术的适用情形“在极端情况下”更改为“对于无法压迫的出血危及生命的患者”,且强调其为临时桥接措施。

#### 推荐 22 局部止血

对于实质器官损伤相关静脉出血或中度动脉出血,推荐联合应用局部止血药品和其他外科措施或填塞止血措施(1B)。

### 1.5 出血和凝血病的初始管理

#### 推荐 23 抗纤溶药品

1) 对于正在出血或具有明显出血风险的患者,推荐尽早(如果可行,在向医院转运途中)、最迟在受伤后 3 h 给予 TXA,首次剂量 1 g,静脉注射>10 min;维持剂量 1 g,静脉滴注>8 h(1A)。2) 不推荐等待获得 VHA 结果之后才使用 TXA(1B)。

注:提高了《指南(第 5 版)》推荐 22 第 2 项在患者转运途中使用 TXA 的推荐证据水平(1C→1A),将《指南(第 5 版)》推荐 22 第 1 和第 2 项合并为《指南(第 6 版)》推荐 23 第 1 项。

#### 推荐 24 凝血支持

推荐对入院后的患者立即开始实施凝血功能监测及凝血支持措施(1B)。

#### 推荐 25 初始凝血复苏

1) 对于可能存在严重出血的患者,推荐采用以下 2 种初始凝血复苏方案之一:(1) 红细胞与纤维蛋白原浓缩剂或冷沉淀(1C);(2) 红细胞与 FFP 或病毒灭活 FFP,根据患者输血需求,两者的比例至少为 2:1(1C)。2) 对于可能存在严重出血的患者,建议采用较高比例的血小板与红细胞(2B)。

注:增加了对于可能存在严重出血的患者,采用较高比例的血小板与红细胞的建议。

### 1.6 进一步目标导向凝血管理

#### 推荐 26 目标导向治疗

推荐采用以 CCT 和/或 VHA 结果为指导的目标导向策略,指导后续凝血复苏(1B)。

#### 推荐 27 基于 FFP 的凝血复苏

1) 如果采用基于 FFP 的凝血复苏策略,推荐根据 CCT 结果(PT 和 APTT>1.5 倍正常对照值)和/或 VHA 结果(显示功能性凝血因子缺乏)指导后续 FFP 输注(1C)。2) 如果

有纤维蛋白原浓缩剂和/或冷沉淀可供选用,推荐避免将 FFP 用于纠正低纤维蛋白原血症(1C)。

注:删除了“如果没有严重出血,推荐避免输注 FFP (1B)”;增加了避免将 FFP 用于纠正低纤维蛋白原血症推荐的前提条件——如果有纤维蛋白原浓缩剂和/或冷沉淀可供选用。

#### 推荐 28 基于 CFC 的凝血复苏

1) 如果采用基于 CFC 的凝血复苏策略,推荐根据 CCT 和/或 VHA 结果(显示功能性凝血因子缺乏)指导 CFC 治疗(1C)。2) 如果患者纤维蛋白原水平正常,建议根据 VHA 显示凝血启动延迟的结果选用 PCC(2C)。3) 建议将 FXⅢ 水平监测纳入创伤出血患者凝血监测与支持治疗方案;对于检测结果显示功能性 FXⅢ 缺乏的出血患者,建议使用 FXⅢ(2C)。

#### 推荐 29 纤维蛋白原的使用

1) 对于严重出血伴低纤维蛋白原血症[VHA 显示功能性纤维蛋白原缺乏,或者 Clauss 法测定显示纤维蛋白原 < (1.5~2.0) g/L]的患者,推荐使用纤维蛋白原浓缩剂或者冷沉淀(1C)。2) 建议纤维蛋白原初次补充剂量为(3~4) g。该剂量相当于单份冷沉淀(15~20) U,或者纤维蛋白原浓缩剂(3~4) g。推荐以 VHA 或纤维蛋白原检测结果为指导,确定纤维蛋白原后续补充剂量(2C)。

#### 推荐 30 血小板输注

1) 对于存在持续出血的创伤患者,建议输注血小板,维持  $Plt > 50 \times 10^9 / L$ ; 对于创伤性脑损伤患者,建议维持  $Plt > 100 \times 10^9 / L$ (2C)。2) 建议血小板首次输注剂量为浓缩血小板(4~8) U 或单采血小板 1 个治疗量(2B)。

注:降低了存在持续出血的创伤患者的血小板输注目标值的推荐证据等级(1C→2C)。

#### 推荐 31 钙离子水平监测与维护

1) 对于严重创伤患者,尤其在大量输血期间,推荐监测钙离子水平,并使其维持在正常范围(2B)。2) 推荐采用氯化钙纠正低钙血症(1C)。

注:提高了采用氯化钙纠正低钙血症的推荐证据等级(2C→1C)。

#### 推荐 32 rFⅦa 的使用

1) 不推荐将 rFⅦa 作为一线止血药品(1B)。2) 建议仅在采取了控制出血的所有措施之后,患者仍然存在严重出血和创伤性凝血病的情况下,才考虑在药品说明书适应症范围外使用 rFⅦa(2C)。

### 1.7 使用抗血栓药品患者的管理

注:删除了《指南(第 5 版)》版推荐 32 “对于持续出血患者,推荐逆转抗凝药品的作用”这一原则性指导意见。

#### 推荐 33 口服维生素 K 依赖抗凝药品

对于创伤出血患者,推荐早期联合应用 PCC 和维生素 K1(5~10 mg, 静注),以紧急逆转针对维生素 K 依赖性凝血因子的抗凝作用(1A)。

#### 推荐 34 直接口服抗凝药品(Xa 抑制剂)

1) 对于接受或者可能接受直接口服抗 Xa 药品(如利伐

沙班、阿派沙班、依度沙班)治疗的患者,建议测定血药浓度(2C)。2) 建议采用经过具体药品校准品校准的抗 Xa 活性测定试验。如果无法采用该方法,建议采用经过低分子肝素校准的抗 Xa 测定试验作为可靠的替代方法(2C)。3) 对于接受阿哌沙班或利伐沙班治疗的危及生命出血患者,尤其是创伤性脑损伤患者,建议采用阿德沙奈逆转(2C)。4) 对于接受阿哌沙班或利伐沙班治疗的危及生命出血患者,尤其是创伤性脑损伤患者,当没有阿德沙奈可使用时,或者对于接受依度沙班治疗的患者,建议采用 PCC(25~50) U/kg(2C)。

注:1) 将《指南(第 5 版)》推荐 34 第 2 项中“如果无法检测,建议寻求血液专家的建议(2C)”更改为“如果无法采用该方法,建议采用经过低分子肝素校准的抗 Xa 测定试验作为可靠的替代方法(2C)”;2) 删除了《指南(第 5 版)》推荐 34 第 3 项“如果存在危及生命的出血,在获得特定拮抗剂之前,建议先行静脉输注氨甲环酸(15 mg/kg 或 1 g),并考虑使用 PCC(25~50) U/kg(2C)”;3) 增加了第 3 项和第 4 项建议。

#### 推荐 35 直接口服抗凝药品(凝血酶直接抑制剂)

1) 对于正在接受或者可能已接受达比加群治疗的患者,建议采用稀释凝血酶时间测定患者血药浓度(2C)。2) 如果无法采用推荐 35 1) 项所述的方法,建议采用标准凝血酶时间作为达比加群血药水平的定性评估方法(2C)。3) 对于接受达比加群治疗的危及生命出血患者,推荐采用依达赛珠单抗(5 g 静注)(1C)。

注:调低了第 3 项的推荐证据等级(1B→1C);删除了其关于输注 TXA 的建议。

#### 推荐 36 抗血小板药品

对于接受抗血小板药品治疗的持续出血患者,推荐避免常规输注血小板(1C)。

注:将《指南(第 5 版)》推荐 36 的 4 项有条件地输注血小板和用药的建议更改合并为 1 条推荐——避免常规输注血小板,并提高了推荐证据等级[(2C/2B/2B/2C)→1C]

### 1.8 血栓预防

#### 推荐 37 血栓预防

1) 对于不能活动且具有出血风险的患者,推荐早期开始应用机械预防措施(间歇充气加压)预防血栓形成(1C)。2) 推荐在出血控制后 24 h 内开始联合应用药品和间歇充气加压预防血栓形成,持续至患者能够活动(1B)。3) 不推荐采用梯度压力袜作为预防血栓措施(1C)。4) 不推荐将放置下腔静脉过滤器作为预防血栓的常规方法(1C)。

### 1.9 指南的 implementation 和质量控制

#### 推荐 38 指南实施

推荐医疗机构实施创伤性严重出血患者管理循证指南(1B)。

#### 推荐 39 出血控制和结局的评估

推荐医疗机构临床质量和安全管理系统包括用于出血控制和结局关键指标的评估方法(1B)。

## 2 《指南》证据质量和推荐强度分级方法

患者治疗决策涉及效益与风险、负担以及潜在成本之间的权衡。指南编写组为典型患者的管理提供推荐意见。为了将这些推荐意见与临床医生的临床判断、患者的个人价值观和偏好相结合,临床医生需要了解专家指南所提供的推荐意见的形成基础<sup>[3]</sup>

《指南》编写组按照《美国胸科医师学会临床指南证据质量和推荐分级方法》,综合评估和权衡:1)可能效益、可能风险、不便和成本评估的支持证据的方法学质量;2)治疗对结局预防的重要性;3)治疗效应的大小;4)治疗效应评估的精确度;5)与治疗相关的风险;6)治疗负担;7)目标事件风险;8)成本;9)价值观的差异,确定每项推荐意见的推荐强度等级,其具体含义见表 1<sup>[3]</sup>。

表 1 推荐强度分级方法

Table 1 Grading of recommendations

推荐强度/证据质量分级	效益与风险和负担的对比	支持证据的质量	含义
1A 推荐强度:强 证据质量等级:高	效益明显大于风险和负担,或者反之	不存在重要局限性的 RCT 或者压到多数的观察研究证据	强推荐,在大多数情况下毫无保留地适用于大多数患者
1B 推荐强度:强 证据质量等级:中	效益明显大于风险和负担,或者反之	存在重要局限性(结果不一致、方法缺陷、间接性、不精确性)的 RCT,或者特别有力的观察性研究证据	强推荐,在大多数情况下毫无保留地适用于大多数患者
1C 推荐强度:强 证据质量等级:低	效益明显大于风险和负担,或者反之	观察研究或病例系列	强推荐,但当出现更高质量等级的证据,推荐强度可能发生变化
2A 推荐强度:弱 证据质量等级:高	效益与风险和负担相当接近	不存在重要局限性的 RCT 或者压到多数的观察研究证据	弱推荐,最佳干预措施可能因场景、患者/社会价值观的不同而异
2B 推荐强度:弱 证据质量等级:中	效益与风险和负担相当接近	存在重要局限性(研究结果不一致、方法缺陷、间接证据或结果不精确)的 RCT,或者特别有力的观察性研究证据	弱推荐,最佳干预措施可能因场景、患者/社会价值观的不同而异
2C 推荐强度:弱 证据质量等级:低	效益、风险和负担的评估存在不确定性,效益与风险和负担可能相当接近	观察研究或病例系列	很弱的推荐,其他替代措施可能同样合理

## 3 若干血液复苏推荐的证据总结和推荐理由

### 3.1 推荐 4 院前输血的证据总结和推荐理由

院前输血虽然在技术上是可行的,但由于存在后勤保障困难、通用血型献血者稀缺以及卫生经济效益存疑和费用负担较重,目前仍处于研究和讨论阶段。现有院前输注血浆的最佳证据源自 2 项实效性 RCT:院前空中医疗血浆(pre-hospital air medical plasma,PAMPer)和创伤严重出血控制(control of major bleeding after trauma,COMBAT),但这 2 项 RCT 的结果不一致。对这 2 项 RCT 进行事后二次分析结果提示,对于钝性创伤性凝血病、CT 阳性的创伤性脑损伤、院前急救时间>20 min 或中等程度输血需求和死亡风险的患者,院前输注血浆的获益较大。1 项纳入这 2 项 RCT( $n=626$ )的荟萃分析显示,院前输注血浆与患者 24 h 死亡率降低相关,但对 1 个月死亡率没有影响。1 项单中心回顾性观察研究提示,院前输注红细胞与院前阶段患者血液动力学和生存率改善以及用血总量减少相关,但对总死亡率没有明显改善。1 项关于匹配创伤患者的荟萃分析显示,单独使用红细胞对患者长期死亡率或 24 h 死亡率没有影响。目前仍缺乏院前输注红细胞有益的一致证据。

对 PAMPer 试验中的 407 名创伤低血压患者的二次分析研究显示,与院前单用晶体液、红细胞或血浆比较,联合使用红细胞和血浆组患者的 30 d 生存率最高,红细胞和血浆输注量与患者死亡率具有剂量效应关系,输注 1 U 红细胞或血浆,能明显降低患者死亡率。1 项匹配创伤患者的荟萃分析显示,院前联合使用红细胞和血浆显著降低了长期死亡率,但对 24 h 死亡率没有影响。与融化或冰冻血浆比较,冻干血浆具有后勤保障优势,更方便院前使用。回顾性研究表明,院前使用冻干血浆具有可行性,能促进凝血;紧接着院前输注红细胞之后马上给予输注冻干血浆,能减少红细胞输注量。1 项关于成人创伤出血性休克低血压患者院前输血复苏(resuscitation with pre-hospital blood products,RePHILL)的多中心 3 期 RCT 的结果显示,与院前输注 0.9%氯化钠 1 L( $n=223$ )比较,院前输注红细胞和冻干血浆各 2 U 患者( $n=209$ )的综合终点死亡率和/或乳酸清除率没有明显改善。因受到新型冠状病毒肺炎疫情的影响,该项研究在纳入 432/490 名患者后终止。

院前输注红细胞和血浆的现有证据存在不一致,院前输注红细胞和血浆计划的设计与实施将增加费用负担,其结果可能提供、也可能提供不了确定性证据。因此,根据现有证据,目前无法提供支持或者不支持院前使用血液的推荐。需要经过所有相关方根据当地实情审慎考虑之后,才能作出常规开展院前输血的决策。

### 3.2 推荐 11 凝血监测的证据总结和推荐理由

#### 3.2.1 《指南》证据总结和推荐理由

目前普遍采用凝血酶原时间比值(prothrombin time ratio,PT<sub>r</sub>)定义创伤性凝血病,PT<sub>r</sub>>1.2 表示存在创伤性凝血病,PT<sub>r</sub>>1.5 表示存在严重凝血病。尽管低纤维蛋白原(Clauss 法,<1.3 g/L)和纤维蛋白溶解标志物(如 D-二聚体)升高在出血患者中常见,并与死亡率增加有关,但用于诊断凝血病的其他 CCT 阈值尚未经过充分研究和确定,也没有形成共识。血小板计数下降通常出现在创伤出血后

期,难以反映创伤后所见的血小板功能障碍。

作为凝血病的检测手段,床旁快速(point of care, POC) PT 试验具有明显的吸引力。1 项回顾性研究( $n=522$ ) 比较了 POC PTr 和实验室 PTr 结果显示,POC PTr $<2.0$  时,具有良好的可靠性和准确性,但与之前的研究一样,随着 PTr 值的升高,试验精确度呈现下降。尽管存在这些局限性,研究者认为,POC PTr 1.2 和 1.4 可分别用作中度和重度创伤性凝血病的检测阈值。

VHA 常用于检测创伤性凝血病。目前已有一些医疗机构建立了以 VHA 为指导的输血决策方案。最近的 1 项研究采用欧洲 6 家机构采集的 2008—2013 年创伤患者前瞻性数据(TEG 组, $n=968$ ; ROTEM 组, $n=2\ 019$ ; CCT 组, $n=2\ 287$ ) 建立了将 3 种凝血因子检测结果(PTr $>1.2$ ,纤维蛋白原 $<2\text{ g/L}$ ,血小板 $<100\times 10^9$ 个/L)用作凝血功能缺陷诊断和输血阈值判断的简便实用方法。随后 1 项应用这一方法的多中心 RCT(ITACTIC, $n=690$ ) 比较了 CCT 或 VHA(ROTEM/TEG) 指导经验性输血治疗的效果。结果显示,2 组患者的主要结局(24 h 生存和无大量输血)无差异(VHA 组 67%,CCT 组 64%,OR 1.15,95%CI 0.76~1.73)。但值得注意的是,在预先确定的创伤性脑损伤亚组( $n=74$ ) ,28 d 死亡率有显著差异(VHA 组 44%,CCT 组 74%,OR 0.28,95%CI 0.10~0.74)。该项研究的不足之处是入组的凝血病患者数量比例较少(29%),而这一群体被认为是通过干预获益最大的。

VHA 在创伤性脑损伤诊断中应用倍受关注。1 项回顾性研究报告了创伤性脑损伤特征性 r-TEG 表型:活化凝血时间延长( $>128\text{ s}$ )、 $\alpha$  角减小( $<65^\circ$ )、功能性纤维蛋白原水平降低( $<356\text{ mg/dL}$ )、最大振幅正常和无纤溶亢进(Ly30 1.2%)。1 项纳入 31 项研究的系统评价得出结论:TEG 容易检出创伤性脑损伤合并凝血病,且因创伤性脑损伤严重程度的不同呈现出多种凝血病亚型。值得注意的是,创伤性脑损伤队列研究一致报告,花生四烯酸和二磷酸腺苷诱导的 TEG-血小板抑制率增加。然而,另 1 项系统评价则对 VHA 检测结果持保留意见,认为需要更多的数据才能说明 VHA 可用于检测创伤性脑损伤相关凝血病和指导后续治疗。

VHA 用于检测凝血病和/或指导复苏治疗的 1 个主要存在问题是,在不同医院和不同的检测操作者之间,VHA 检测结果存在较大的室内和室间变异。但目前已经上市的基于样品杯的 ROTEM 和 TEG 设备基本上解决了这一问题。美国 12 家创伤中心联合开展的 1 项多中心研究,比较了 TEG6S 和 TEG 5000 的可靠性,结果显示这 2 种设备的检测结果具有很好的相关性,而且 TEG6S 的再现性良好。

### 3.2.2 新增证据

2022 年 9 月发表的 1 项关于 VHA 指导创伤患者血液复苏的效用的系统评价,共纳入 2 项 RCT 和 8 项观察研究。大多数研究没有发现 VHA 组和对照组在红细胞(7 项)、血浆(5 项)、血小板(7 项)输血量方面存在显著差异。但值得注意的是 2 项 RCT 均表明,在降低患者死亡率方面,VHA

指导的血液复苏方案优于或相当于 CCT 指导的血液复苏方案。由此得出结论:尽管一些研究表明 VHA 指导的血液复苏方案可能有助于减少创伤患者复苏时的输血需求和死亡率,但由于纳入研究的数量有限,且这些研究具有很大的异质性和严重的偏倚风险,因而降低了证据的质量,因此证据仍然不够充分<sup>[4]</sup>。

2023 年 4 月发表的 1 项关于 VHA 指导严重创伤患者血液复苏的倾向评分匹配研究显示,24 h 生存且无大量输血的患者,VHA 组较多( $n=162,75%$ ) ,而 CCT 组较少( $n=112,52%$ ) ,2 组的差异具有显著性( $P<0.01$ ) ;VHA 组接受大量输血的患者较少( $n=32,15%$ ) ,CCT 组的较多( $n=91,42%$ ) ,2 组的差异具有显著性( $P<0.01$ ) ;2 组患者的 24 h 死亡率(OR 0.94,95%CI 0.59~1.51) ,28 d 生存率(OR 0.87,95%CI 0.58~1.29) 没有显著差异;VHA 组的血液成分和凝血因子使用总体成本明显较低[4 分位距中位数分别为,VHA 组€ 2 357(1 108~5 020) ,CCT 组€ 4 092(2 510~5 916) , $P<0.001$ ]。研究得出结论:VHA 指导严重创伤患者血液复苏方案的应用与 24 h 生存且无大量输血的患者数量增加以及血液使用量减少和由此带来的相关成本的显著降低有关,但是对死亡率没有影响<sup>[5]</sup>。

2023 年 8 月发表的 1 项纳入 14 项观察研究和 1 项 RCT、患者总数 2 715 名的系统评价结果显示,现有研究在急性创伤性凝血病的定义、研究设计、设置和患者群体存在显著的异质性;对全身各部位损伤患者开展的观察性研究显示,与 CCT 相比,VHA 与急性创伤性凝血病检出率更高有关(合并 OR 2.4,95%CI 1.4~4.1) 提示 VHA 与血液使用量减少或死亡率降低有关的证据不足。其结论是,与 CCT 相比,VHA 能检出更多的急性创伤性凝血病患者,但由于转化研究报告不充分,这一结果的应用价值和临床意义仍属未知<sup>[6]</sup>。

### 3.3 推荐 15 液体类型的证据总结和推荐理由

晶体液作为创伤出血患者初始限制性液体复苏策略的 1 个组成部分已被普遍接受,至于晶体液适宜种类仍在讨论中。大多数创伤研究采用的晶体液是 0.9%氯化钠。但人们存在这样 1 种担心:将 0.9%氯化钠作为主要复苏液体,可能会对患者造成伤害,诸如增加高氯血症酸中毒或肾损伤发生率,从而降低患者生存率。与 0.9%氯化钠不同,平衡晶体液所含氯化物浓度相当或近于生理浓度,因此可能对患者比较有利。2018 年发表的 1 项关于重症患者平衡晶体液和 0.9%氯化钠疗效比较的大型 RCT,共纳入患者 15 802 名,结果显示,使用平衡晶体液的患者,综合结局(全因死亡率、新增肾脏替代疗法或持续性肾功能障碍)的发生率较低。最近发表的 1 项 RCT(2021 年)和 2 项荟萃分析(2019 年和 2021 年)显示,使用平衡晶体液或 0.9%生理盐水,在成人重症患者死亡率、急性肾衰竭或住院时间等结局方面没有差异。尽管如此,《指南》编写组认识到,有必要进一步开展适用创伤患者输注的晶体液种类的研究,以明确最适宜初始创伤管理的液体类型。目前建议将平衡晶体液作为创伤患者初始复苏的主要晶体液。然而,如果要使用 0.9%氯

化钠溶液,宜将其最大使用量限制在(1~1.5)L。对于严重酸中毒,尤其是与高氯血症相关的严重酸中毒患者,不宜使用 0.9%生理盐水。

对于创伤性脑损伤患者,为了尽量减少液体转移进入受损脑组织,应避免使用诸如乳酸盐林格液或低渗白蛋白等低渗溶液。对 1 项严重创伤患者输血的前瞻性多中心观察研究(pro prospective observational multicenter major trauma transfusion, PROMMTT)的二次分析显示,与生理盐水相比,乳酸盐林格液与更高的校正死亡率相关。另一方面,高渗溶液不影响创伤性脑损伤患者和非创伤性脑损伤患者的生存率或 6 个月的神经系统结局。

如同血管内外液体交换的基本生理概念所预期,采用胶体液能更有效恢复血管内容量。1 项对 RCT 所作的系统评价显示,在包括创伤患者在内的各类患者,与输注晶体液比较,输注胶体液的液体需求量较低,两者的液体需求量比例为 1.5:1。然而,胶体液对发病率或死亡率能否产生确实有益的影响,目前尚不清楚。最近发表的 2 项荟萃分析将淀粉溶液、明胶和白蛋白等胶体液与晶体液做了比较,结果均未能证实胶体液对外科手术患者的生存有益。2 项荟萃分析也显示,对于需要液体复苏的低血容量手术患者,输注胶体液没有增加肾衰竭或液体治疗的发生率。然而,新近的 1 项荟萃分析证实,输注晶体液和淀粉溶液的外科手术患者,血液动力学稳定性获得改善,对血管升压药品的需求减少,住院时间缩短了 9 h。至于何种胶体液更适用于创伤出血患者初始复苏,根据现有创伤复苏数据无法提供推荐意见。另外,关于液体复苏的时间点、持续时间和剂量,目前尚无分析数据。

综上所述,在创伤出血性休克的初始复苏阶段,普遍接受的复苏策略是采用晶体液实施限制性容量复苏。主张首先使用晶体液的主要理由是所有羟乙基淀粉和明胶溶液都会损害凝血和血小板功能。使用纤维蛋白原浓缩剂可能会部分减轻胶体液对凝血功能的负面影响,其程度取决于所使用的胶体液种类和纤维蛋白原浓度。然而,在患者出血过多、晶体液与血管升压药品联合使用后仍无法维持组织基本灌注的情况下,可进一步选择输注胶体液,以恢复组织灌注。

### 3.4 推荐 17 自体血回输的证据总结和推荐理由

#### 3.4.1 《指南》证据总结和推荐理由

术中血细胞回输技术(intraoperative cell salvage, ICS)在创伤出血手术的应用较少,证据有限。对 ICS 仍存有一些顾虑,包括回输的自体血液可能成为已经受损的凝血功能、内皮失衡和免疫调节进一步恶化的促进因素,出血可能源于多处损伤,大容量液体复苏可能加剧血液稀释。施行开胸或剖腹损害控制止血手术时,可将胸腔、腹腔或盆腔中的血液,最好是未受污染的血液回收。采用清洗和双管抽吸技术能去除污染物和微生物。回收的血液经过单个、2 个或具有白细胞滤除功能的过滤器过滤后回输。回输血液对免疫功能的益处尚未明确,初步实验研究提示可能有利。

至今仅有 1 项关于创伤患者 ICS 的 RCT 纳入腹部穿透

伤剖腹手术患者 44 名(术中 ICS 组 21 名,对照组 23 名),结果显示,在最初 24 h 内,术中 ICS 组患者平均回输自体血液 1 493 mL,减少同种异体红细胞输注 4.7 U,术后感染率没有增加,生存率没有显著差异。数项回顾性研究也证实 ICS 能有效减少同种异体输血量,但对死亡率没有影响。1 项队列研究对创伤紧急手术患者(ICS 组 47 名,83%为剖腹术,对照组 47 名)使用 ICS 的疗效所做的比较结果显示,ICS 回输血量占输血需求的 40%~45%,使红细胞和 FFP 输注量减少一半。1 项战伤救治采用 ICS 的可行性研究共纳入 130 名患者,在接受大量输血(定义为 12 h 内 10 U 红细胞)的 27 名患者中,有 17 名使用 ICS,自体血回输量仅占输血总量的 7.6%;在枪伤后接受剖腹或开胸手术的患者中,红细胞回输量与红细胞输注总量的比例为 39%。另 1 项对 179 名穿透性和钝性腹部创伤患者(输注异体血液组 108 名,ICS 组 71 名)的回顾性研究显示,ICS 组患者术中出血量明显更大,输血量增加 1 倍,logistic 回归分析显示,ISS>25、收缩压<90 mmHg 和估计失血量>2 000 mL 可作为患者死亡的预测指标。

在急性不稳定出血性骨盆创伤患者,采用下腹前方入路切开复位内固定手术或腹膜前骨盆填塞时,可采用 ICS。1 项对复杂髌臼骨折延迟接合术的观察性研究得出结论,骨折复杂性越大,出血越多(前方入路为风险因素),ICS 使用的成本效益越好。有 1 项回顾性研究显示,ICS 对盆腔或髌臼骨折手术的异体输血量没有明显影响。

通过血胸引流管或开胸,可将胸腔积血回收并回输给患者。1 项多中心回顾性研究将 272 名创伤患者分为回输组( $n=136$ )和非回输组( $n=136$ ),2 组患者的住院并发症、死亡率或入院后 24 h 凝血指标没有显著差异,回输组患者对异体血液和血小板的输注需求量较少,输血成本明显降低。

没有证据表明给予创伤患者紧急 ICS 会使患者临床结局更差。但是,由于缺乏高质量随机试验的支持,无法提供普遍采用 ICS 的推荐。对于拒绝输血的患者以及在资源受限的环境下,ICS 具有优势。在血液难以运输和获得的情形下,可考虑采用院前血液回输技术。

#### 3.4.2 新增证据

2022 年 5 月发表的 1 项从受污染创伤性剖腹手术视野回输自体血的回顾性研究,共纳入 185 名患者(自体血回输组 60 名,非自体输血组 125 名,其中配对患者 46 对),结果显示,2 组患者在脓毒性并发症(33% vs 41%, $P=0.39$ )、全部并发症发生率(59% vs 54%, $P=0.67$ )或死亡率(13% vs 6%, $P=0.29$ )的差异均无显著性<sup>[7]</sup>。

2023 年 11 月发表的 1 项关于创伤患者自体血回输成本效益的系统评价纳入 9 项研究,ICS 联合异体输血组(519 名)的住院死亡率为 13%~67%,单纯异体输血组(601 名)的死亡率为 6%~65%,2 组患者死亡率的差异没有显著性( $P=0.21\sim 0.56$ ),败血症与感染发生率或 ICU 入住时间的差异也没有显著性;在提供成本比较数据的 4 项研究中,有 3 项研究发现自体血回输比异体输血更具成本效益。该项

系统评价得出结论,自体血细胞回输可作为创伤患者的 1 种有效的输血方法,可能具有较高的成本效益优势,且不会影响患者结局,建议创伤中心和创伤学会支持将自体血液回输作为成年创伤患者输血的有效方法,特别是在全国性血液短缺期间或遇到全国性突发应急事件引发血液资源和/或血液分配短缺的情形时<sup>[8]</sup>。

### 3.5 推荐 24 凝血支持的证据总结和推荐理由

目前已阐述了导致创伤性凝血病的若干病理生理机制,包括低纤维蛋白原和高纤维蛋白溶解。快速确定具体患者的凝血病类型与程度及其主要原因,包括患者是否使用抗凝剂,对于针对性和目标导向治疗的决策至关重要。一些研究显示,早期实施目标导向治疗能改善凝血状态,进而减少对红细胞、FFP 和血小板输注的需求,减少创伤后多器官衰竭,缩短住院时间和提高生存率。另有研究显示,凝血支持治疗未能使大多数患者获得生存益处。在大多数研究中,凝血支持治疗决策主要是基于 CCT,如 PT、APTT 和血小板计数,治疗措施也仅限于 FFP 和血小板输注。1 项关于采用 VHA 指导大量出血救治方案的前瞻性多中心观察性研究将接受经验性大量输血方案(红细胞:血浆:血小板比例为 1:1:1)初步治疗后的所有患者随机分配到以 VHA 或 CCT 为指导的治疗组,结果显示,尽管 VHA 组早期使用纤维蛋白原的患者较多,但 2 组患者的总体结局(创伤后 24 h 生存或无大量输血)没有显著差异。对事先确定的亚组和次要结局的分析显示,VHA 组的创伤性脑损伤患者 28 d 死亡率降低。该项研究的总体结果并不出乎意料,因为无论是 VHA 组或 CCT 组,所采用的血液复苏治疗方案(红细胞、冷沉淀和纤维蛋白原浓缩剂的使用)非常相似。

### 3.6 推荐 25 初始凝血复苏的证据总结和推荐理由

#### 3.6.1 《指南》证据总结和推荐理由

在从患者入院到获得凝血监测结果这段时间的初始复苏阶段,尽早先行给予患者输注一定比例的 FFP、血小板和红细胞,可能提高生存率和改善止血能力,但没有明确的数据支持。PROPPR 试验将 680 名创伤患者随机分配到早期 1:1:1(FFP:血小板:红细胞)(血小板作为第 1 个输血包的组分)或 1:1:2(血小板作为第 2 个输血包的组分)2 个治疗组,结果显示,2 组患者的死亡率相当,但 1:1:1 组患者的止血功能改善较好,出血死亡人数减少。最近 1 篇文献综述提示,对于成人创伤严重出血患者,宜使用 3 种主要血液成分的比例在 1:1:1~1:1:2 之间的大量输血方案。

先行给予严重出血患者输注血小板(将血小板作为固定比例血液成分的组成部分)的输血策略仍存争议。对 PROPPR 试验数据的进一步分析显示,给予出血患者输注血小板显著降低 24 h 死亡率(5.8% vs 16.9%  $P < 0.5$ )和 30 d 死亡率(9.5% vs 20.2%  $P < 0.5$ ),使更多患者停止出血(94.9% vs 73.4%  $P < 0.1$ ),更少患者因失血而死亡(1.5% vs 12.9%  $P = 0.1$ ),且不增加诸如急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和急性肾损伤等并发症的发生率;血液成分输注的比例对止血功能的影响表现为动态性,采用较红细胞更高比例的血小板和血浆,能使入院后 3 h 内仍未止血的患者加

快止血。在接受大量输血患者中,早期( $< 4$  h)输注血小板与损伤后 30 d 内多器官衰竭和死亡率较低相关,但呼吸机相关肺炎和伤口感染的发生率较高。与此类似,对大型创伤数据库的分析显示,对于创伤严重出血患者,在 6 h 内早期输注血小板降低了 24 h 死亡率。

为了避免 FFP 输注相关不良反应,欧洲一些创伤中心强力支持采用不同于固定比例 FFP、血小板、红细胞经验性治疗的策略,对严重出血和凝血病患者的治疗采用 CFC 作为一线凝血复苏策略。许多严重创伤患者在入院时纤维蛋白原水平已达到危急值( $< 1.5$  g/L)。初始纤维蛋白原水平低于正常可作为严重创伤患者住院死亡率的预测指标。试图通过输注 FFP 提高纤维蛋白原水平 $> 1.5$  g/L 是不切实际的。研究模型显示,通过输注 FFP 使纤维蛋白原水平 $> 1.8$  g/L,即使不是不可能,也是极其困难的,因为随着纤维蛋白原水平接近血浆治疗水平( $\approx 2$  g/L),所需 FFP 输注量呈指数级增加。

在严重出血患者中使用 FFP 的弊端,除了存在血液稀释的副作用和难以将患者纤维蛋白原水平提高( $1.5 \sim 2.0$ ) g/L 的问题以外,还有就是无法在输注红细胞的同时开始输注血浆。因此,血浆/红细胞比例目标可能延迟达到。有专家建议,在等待 VAH 或 CCT 结果期间,根据入院时的严重出血合并凝血病临床判断标准(收缩压 $< 100$  mmHg、乳酸 $\geq 5$  mmol/L、碱剩余 $\leq -6$ 或血红蛋白 $\leq 90$  g/L),提供初始凝血支持:按前 4 U 红细胞与 FFP 比例为 1:1 进行模拟计算,给予 2 g 纤维蛋白原,可能取得纠正低纤维蛋白原血症的疗效。1 项对低纤维蛋白原血症创伤患者输注纤维蛋白原浓缩剂和冷沉淀的 RCT 结果显示,这 2 种治疗方法都能有效增加血浆纤维蛋白原水平,第 1 次输注纤维蛋白原浓缩剂后,基于纤维蛋白的凝块幅度更大[FIBTEM A5 平均差为 2.6 mm(95%CI 1.1~4.1 mm)  $P = 0.001$ ]。安慰剂对照试验也表明,接受纤维蛋白原浓缩剂治疗的创伤患者,血栓稳定性和纤维蛋白原水平得到改善。1 项前瞻性创伤登记数据的分析显示,在创伤出血性休克的第 1 个 6 h 内使用纤维蛋白原浓缩剂未能显著降低 24 h 全因死亡率。

#### 3.6.2 新增证据

##### 3.6.2.1 PROPPR 试验的贝叶斯事后分析

2023 年发表的 1 项采用贝叶斯分析框架对 PROPPR 试验结果做事后分析报告,评估早期应用平衡比例血液成分(1:1:1)的复苏方案对早期死亡率的影响。结果显示,与 1:1:2 的复苏方案相比,1:1:1 的复苏方案在 1、3、6、12、18 和 24 h 的死亡率获益优于 1:1:2 的复苏方案的后验概率分别为 96%、99%、94%、92%、96%和 94%;这 6 个时间段的相关贝叶斯因子分别为 21.2、142、14.9、11.4、26.4 和 15.5,表明支持 1:1:1 的血液复苏方案的证据力度为“强”(贝叶斯因子 10~30 代表“强”,30~100 代表“很强”)或“决定性”(贝叶斯因子 $> 100$ )。因此得出结论,与 1:1:2 的血液复苏方案相比,1:1:1 的血液复苏方案具有很高的死亡率获益概率,尤其是在接近复苏早期的时间点进行比较时,并建议今后开展的出血相关死亡率评估的临床试验,使用贝叶斯统

计分析方法以及复苏早期时间点做比较分析<sup>[9]</sup>。

### 3.6.2.2 早期经验性应用大量冷沉淀

2023 年 11 月发表了 1 项关于早期、经验性、大剂量应用冷沉淀治疗创伤性出血患者的随机、开放标签、平行对照、国际多中心临床试验。参与试验的机构有英国和美国的 26 家大型创伤中心。患者纳入条件为存在活动性出血、收缩压低( $<90$  mm Hg)、已接受输血( $>1$  U)、需要启动大量出血救治方案的成人创伤患者。对照组患者接受标准治疗,冷沉淀治疗组患者除了接受标准治疗以外,在随机分组后 90 min 和受伤后 3 h 内给予输注 3 袋汇集冷沉淀(相当于 6 克纤维蛋白原)。2 组患者的主要结局——意向治疗患者的 28 d 全因死亡率为:标准治疗组为 26.1%(201/771),冷沉淀治疗组为 25.3%(192/760)(OR 0.96, 95%CI 0.75~1.23,  $P=0.74$ )。2 组患者的安全性结局(血栓事件发生率)没有差异(12.9% vs 12.7%)。该研究得出结论:对于需要启动大量出血治疗方案的创伤性出血患者,在标准治疗的基础上增加早期、经验性、大剂量冷沉淀输注,没有改善 28 d 全因死亡率<sup>[10]</sup>。

### 3.7 推荐 26 目标导向治疗的证据总结和推荐理由

多种来源的回顾性研究证实,采用床旁快速 VHA(POC VHA,例如 TEG/ROTEM)或 CCT 指导目标导向输血策略对创伤性出血患者损害控制复苏是有益的。高纤溶是创伤患者最致命和最耗费资源的纤溶表型。VHA 对高纤溶的诊断具有高度特异性,对凝血病的诊断敏感性比 CCT 更高。以 POC VHA 为指导的治疗方案(包括血液、凝血因子和止血药品的目标导向治疗启动阈值)已在临床实施并取得成效。POC ROTEM 在临床实践中的应用,使严重创伤患者的输血实践发生了重大变化,能更快地做出启动凝血病治疗的决策,使患者功能性凝血参数得以改善,输血策略更加安全,患者生存率更高和成本效益更好。

1 项以 TEG 指导创伤性凝血病早期目标导向止血复苏的单中心、实效性 RCT( $n=111$ )显示,TEG 组患者的生存率显著高于 CCT 组,且血浆和血小板使用量较少。1 项单中心、平行组、开放标签 RCT 对采用凝血因子复合物( $n=52$ )和 FFP( $n=48$ )治疗创伤性凝血病的效果进行比较的结果显示,使用 VHA 具有间接益处,即凝血因子目标导向治疗给患者带来生存益处,但其先决条件是使用 VHA。1 项多中心 RCT(ITACTIC)对 VHA( $n=201$ )或 CCT( $n=195$ )指导大量出血救治方案的疗效进行比较的结果显示,2 组患者的主要结局[受伤后 24 h 生存且无大量输血( $\geq 10$  U 红细胞)]和次要结局(28 d 死亡率)的差异没有显著性,但在事先确定的凝血病( $INR>1.2$ )亚组患者,采用 VHA 具有提高患者生存率的趋势,这在创伤性脑损伤亚组具有显著性(OR 2.12, 95%CI 0.84~5.34)。1 项对采用 TEG 指导严重出血患者输血方案实施前后进行对比的单中心分析( $n=201$ )显示,TEG 组患者的 24 h(13% vs 5%;  $P=0.006$ )和 30 d(25% vs 11%;  $P=0.002$ )死亡率明显较低,血液浪费明显减少。在经 VHA 确定存在凝血病和需要开颅手术治疗的单纯性脑创伤患者,进行性、出血性损伤和神经外科再干预的发生率

明显较低。对出血、急性创伤出血、创伤性脑损伤或手术出血患者的输血研究均表明,采用 VHA 具有提高患者生存率以及减少输血的益处。采用 TEG/ROTEM 指导输血能减少外科患者接受额外侵入性止血干预(血管栓塞、内镜或外科手术)降低混合患者组急性肾损伤的风险。然而,1 项 Cochrane 系统评价、3 项荟萃分析和 2 项 RCT 的亚组荟萃分析显示,试验研究的总体质量为低至中等,使用 TEG/ROTEM 监测和指导止血/输血治疗与非使用 TEG/ROTEM(有/无 CCT)指导出血患者输血的常规治疗的比较研究存在偏倚风险。

### 3.8 推荐 27 基于 FFP 的凝血复苏的证据总结和推荐理由

许多国家采用血浆(融化 FFP 或病原体灭活血浆)治疗创伤性凝血病。虽然血浆中含有所有促凝血因子和抗凝血因子,但 FFP 的所有凝血因子含量仅约为正常水平的 70%。输注血浆可能对出血引起的内皮糖萼层破裂具有保护作用,但也可能与一些不良事件风险增加有关。1 项回顾性研究发现,FFP 输注是严重创伤性脑损伤患者死亡的独立风险因素。

1 项回顾性分析和 1 项随机对照研究(PROPPR)显示,采用以 FFP 为基础的凝血复苏方案对危重出血患者实施复苏,相较于血浆和红细胞的比例为 1:2,2 种血液成分的比例为 1:1 时具有较高止血率、较低死亡率和出血率,但其最佳比例尚未确定。PROPPR 研究的随后分析显示,早期止血与创伤出血患者 30 d 死亡率、急性肾损伤、急性呼吸窘迫综合征、多器官衰竭和败血症发生率降低独立相关。尽管科学证据有限,但 FFP 的使用宜以凝血因子缺乏的证据,如 PT 或 APTT $>1.5$  倍正常对照值或 VHA 参数(如凝固时间或反应时间)为指导。

采用不同方法制备的血浆,其特性差别较大。FFP 的纤维蛋白原和其他凝血因子含量也存在差异。1 项关于急性持续出血患者的前瞻性队列研究显示,输注 FFP 没有取得凝血功能纠正或促凝因子水平提高的一致疗效。1 项活体外试验显示,相较于添加 FFP,添加 CFC 重构血液的红细胞比容和纤维蛋白原含量更高。1 项使用凝血因子复合物或 FFP 治疗创伤性凝血病效果的单中心、平行组、开放标签 RCT(RETIC)显示,给予成人创伤患者输注 FFP,未能纠正低纤维蛋白原血症或使血凝块强度明显增强,FFP 组患者需要采用交叉补救措施(CFC)的比例( $n=23$ , 52%)远高于 CFC 组( $n=2$ , 4%)(OR 25.34, 95%CI 5.47~240.03,  $P<0.0001$ )。另 1 项随机试验比较了创伤性凝血病患者输注纤维蛋白原浓缩剂、FFP 或未输注血液的结局,结果显示,纤维蛋白原浓缩剂输注组患者的红细胞需要量和入住 ICU 后最初 24 h 静脉输血量均较少,败血症发生率和死亡率也较低。与 FFP 相比,病原体灭活血浆的纤维蛋白原含量更加标准化,引发输血相关急性肺损伤和感染的风险最低。研究显示,采用能马上输注的液体血浆能提高第 1 个小时内的血浆和红细胞输注比例,因而可能具有较好的凝血病预防效果。最近的荟萃分析和回顾性数据显示,创伤患者使用液

体血浆或融化血浆 死亡率没有明显差异。由于 AB 型血浆相对短缺,为了使血型未知的患者能够输注血浆,给予未知 ABO 血型的创伤患者输注 ABO 不相容血浆(A 型血浆)的研究增多。现有的大多数研究是回顾性的,结果显示,患者的并发症发生率或死亡率没有显著增加。PROPPR 试验的二次分析显示,给予 B 型或 AB 血型患者大量输注不相容的 A 型血浆,没有显著增加患者的并发症发生率。

### 3.9 推荐 28 基于 CFC 的凝血复苏的证据总结和推荐理由

#### 3.9.1 《指南》证据总结和推荐理由

创伤性凝血病的特征是低纤维蛋白原,常伴纤维蛋白溶解活性增强。除了早期给予 TXA(见推荐 23)外,早期给予纤维蛋白原(见推荐 29)也是至关重要的,最好以纤维蛋白原浓度 $<1.5\text{ g/L}$ 或纤维蛋白原功能缺乏的 VHA 证据作为纤维蛋白原输注的指导依据。在不同患者甚至在同一患者的不同阶段,其凝血功能状态可存在差异,因此应当根据 CCT 和/或 VHA 的凝血因子含量降低或功能缺乏试验证据判断每位患者的确切需求。

研究已证实 PCC 输注的有效性,能减少颅脑创伤患者的水肿形成,在快速逆转维生素 K 拮抗剂的作用方面也优于 FFP(见推荐 33)。最近 1 项创伤性凝血病治疗的荟萃分析显示,相较于单独使用 FFP,使用 FFP 和 PCC 联合治疗方案明显减少了红细胞和 FFP 输注量和患者死亡率,且没有增加使血栓栓塞不良事件。但是,该项荟萃分析仅纳入 3 项回顾性研究( $n=840$ )。PCC 也可用于使用 Xa 抑制剂抗凝的创伤患者的治疗(见推荐 34)。

VHA 可用于指导创伤性凝血病患者的个性化目标导向凝血治疗。在初始复苏阶段,预计患者的纤维蛋白原浓度较低,但凝血酶生成能力却得以保留甚至增强。因此,初始复苏措施宜包括使用纤维蛋白原,以增强 FIBTEM 凝块硬度,缩短 EXTEM 凝血时间。只有在纤维蛋白原 $>1.5\text{ g/L}$ ,但 EXTEM 凝血时间仍延长的情况下,才宜给予 PCC,以促使 EXTEM 凝血时间恢复正常。

宜避免过度宽松地给予创伤患者使用 PCC,这点很重要。因为 PCC 增强凝血酶的作用能持续数天,而 CCT 却无法反映这一特性,所以使用 PCC 可能使创伤患者产生迟发并发症的风险增加。因此,宜审慎权衡快速有效纠正凝血病的需求和 PCC 治疗引起血栓并发症的风险。FXIII 以前被称为“纤维蛋白稳定因子”,在血循环中以 2 个 A 和 2 个 B 亚单位组成的四聚体形式存在。FXIII A 亚单位被凝血酶激活后成为 FXIIIa,FXIIIa 进而催化纤维蛋白的交联。纤维蛋白的强交联能防止纤维蛋白溶解。FXIII 活性可能是血凝块强度的重要独立调节因素。严重创伤凝血病患者的 FXIII 水平降低。如果像大多数欧洲国家一样,没有冷沉淀可用,并且采用基于 CFC 的复苏策略,则很少会使用 FXIII。建议将 FXIII 水平监测及其输注阈值作为凝血支持决策的一部分。但是,目前尚未确定严重创伤患者的 FXIII 输注需求和最佳水平。欧洲麻醉学会围术期严重出血管理指南建议,FXIII 浓缩剂的适应证为患者出血且 FXIII $<30\%$ 。最近 2 项

针对严重创伤患者的研究将 FXIII 浓缩剂输注阈值(FXIII $<60\%$ )作为综合治疗的一部分,结果显示,输注 FXIII 浓缩剂的患者,输血需求大幅减少和临床结局改善。其中 1 项研究显示,FXIII 浓缩剂输注缩短了患者 ICU 住院时间,降低了器官功能障碍发生率和住院死亡率。

#### 3.9.2 新增证据

2023 年 3 月发表了 1 项由法国 12 家 1 级创伤中心开展的双盲、随机、安慰剂对照、优效性试验(PROCOAG),旨在评价在减少具有大量输血风险患者的 24 h 血液和血液制品使用量方面,含 4 种凝血因子的凝血酶原复合物浓缩剂(4-factor prothrombin complex concentrate,4F-PCC)联合一定比例血液成分的输血方案是否优于单独使用一定比例血液成分的输血方案。参试者为具有大量输血风险的创伤患者。主要结局(有效性)为 24 h 血液成分(红细胞、FFP 和血小板)使用量。次要结局(安全性)为动脉或静脉血栓栓塞事件。2 组患者(4F-PCC 组: $n=164$ ,安慰剂组: $n=160$ )的 24 h 用血量中位数[4F-PCC 组为 12(5~19)U,安慰剂组为 11(6~19)U]无统计学或临床显著差异,24 h 用血量绝对差为 0.2U(95% CI, -2.99~3.33,  $P=0.72$ )。血栓栓塞事件发生情况为,安慰剂组 37 名(24%),4F-PCC 组 56 名(35%) [绝对差值为 11%(95% CI, 1%~21%),OR 1.48(95% CI, 1.04~2.10),  $P=0.03$ ]。研究结论为,给予具有大量输血风险的创伤患者使用 4F-PCC,没有显著减少 24 h 用血量,且血栓栓塞事件更常见,因此不支持在具有大量输血风险的患者中系统性使用 4F-PCC<sup>[11]</sup>。

2023 年 11 月发表的 1 项关于应用 PCC 治疗创伤性凝血病的系统评价和荟萃分析,纳入 9 项观察性研究和 1 项 RCT,共有 1150 名患者接受了 PCC 治疗。大多数研究的 4F-PCC 使用剂量为(20~30)U/Kg。观察性研究所采用的联合治疗措施包括全血( $n=1$ )、纤维蛋白原浓缩剂( $n=2$ )或新鲜冷冻血浆( $n=4$ )。各项研究报告的结局存在不一致,在结局指标和时间点方面差异较大。有 8 项观察性研究报告了死亡率,合并 OR 值为 0.97(95% CI 0.56~1.69),5 项观察性研究报告了深静脉血栓发生率,合并 OR 值为 0.83(95% CI 0.44~1.57)。将观察性研究和随机对照试验合并分析后,死亡率 OR 值为 0.94(95% CI 0.60~1.45),深静脉血栓发生率 OR 值为 1.00(95% CI 0.64~1.55)。其评价结论为,已发表的应用 PCC 治疗创伤性凝血病的研究结果表明,PCC 没有显著降低死亡率,也没有增加 VTE 的风险。然而,PCC 的潜在血栓风险仍然是 1 个值得关注的问题<sup>[12]</sup>。

#### 3.10 推荐 29 纤维蛋白原输注的证据总结和推荐理由

在没有任何循证证据支持的情况下,应用冷沉淀或纤维蛋白原浓缩剂治疗创伤出血患者已有 10 余年之久。到目前为止,还没有证实该治疗策略有效性的大规模双盲 RCT。1 项随机对照可行性试验显示,给予创伤患者早期使用冷沉淀以补充纤维蛋白原是可行的,没有观察到其对输血的影响。该项研究的统计检验功效不够充分。近期有 5 项使用纤维蛋白原浓缩剂的小规模 RCT:3 项研究的主要结局是在限定时间框架范围内应用纤维蛋白原浓缩剂的可行

性,其中的 2 项研究实现了这一目标;1 项研究选择 FIBTEM 血栓稳定性作为主要结局,结果证实了早期院前使用纤维蛋白原浓缩剂的可行性;在这 4 项研究中,即使观察到对照组和纤维蛋白原浓缩剂组之间的输血需求没有差异,也没有 1 项研究具备充分的统计检验功效,能够对输血差异作出评估;第 5 项研究比较了纤维蛋白原浓缩剂、FFP 和无血浆无纤维蛋白原浓缩剂对照对创伤患者死亡率的影响,结果显示,纤维蛋白原浓缩剂组死亡率明显降低,在减少输血量和其他主要结局方面也存在优势,但该项研究存在非盲、严重偏倚、不精确和不一致的问题。2 项回顾性登记数据研究采用损伤严重程度评分匹配对照倾向分析,结果显示,纤维蛋白原浓缩剂组和对照组患者的全因死亡率或输血量没有明显差异。最后,1 项系统评价和荟萃分析显示,纤维蛋白原浓缩剂治疗和对照组患者在死亡率、红细胞、FFP 或血小板输注需求、血栓栓塞事件方面没有差异,但证据质量较低。

《指南》对该项证据等级的评定过程做了专门说明:基于证据水平为低,初步建议该项推荐等级为 2B。然而,经过深入讨论,部分编写者认为 2B 或 1C 可能都适宜。投票结果出现分歧:50%的人反对 2B,39%的人支持 2B,而无投票权编写者代表有 11%的人弃权。鉴于有部分作者认为,将推荐降级为“建议”可能让人产生误解——临床实践常规使用纤维蛋白原浓缩剂是有害的,编写组决定将该推荐等级保持与上版指南相同(1C)。

### 3.11 推荐 30 血小板输注的证据总结和推荐理由

尽管研究一致显示,血小板计数低下与创伤患者并发症的发生率和死亡率相关,但是关于血小板输注时机和阈值仍存争议。虽然入院时的血小板计数是创伤严重程度(包括出血强度和输血需求)和结局预测的生物学标志物,患者入院时的血小板计数常在正常范围内,但在随后 1~2 h 止血复苏后可能出现急剧持续下降。这一现象提示所给予的治疗措施对于血小板计数降低起到重要作用。

至今还没有关于创伤患者血小板输注阈值的 RCT。虽有数项观察性研究分析了血小板输注与患者结局的关系,但这些研究均存在固有的偏倚风险,例如无法消除的时间偏倚和残余混杂偏倚。因此,目前关于创伤出血患者血小板输注特定阈值的科学证据很弱。对 RETIC 试验的二次分析显示,对于随机分配接受凝血因子或 FFP 为一线治疗的患者,给予输注血小板以维持血小板计数( $50 \sim 100$ ) $\times 10^9$ 个/L,未取得血小板计数明显提高的成效,且可能与临床结局不佳相关。

关于血小板输注对于创伤性脑损伤患者是否有益,仍存在争议。然而,如果给予严重创伤性脑损伤患者输注血小板后能使血小板对 ADP 的低反应性得到改善,将能降低神经外科手术干预需求和死亡率。

血小板输注剂量为汇集血小板 4~6 单位,相当于单采血小板 1 个治疗量,血小板含量约为( $3 \sim 4$ ) $\times 10^{11}$ 个。这一剂量一般能改善血小板减少性出血患者的止血功能,能将血小板计数增加 $>30 \times 10^9$ 个/L。但是,在血小板消耗增加情况下,血小板输注后所能提高的外周血小板计数水平可能

较理论数低,输注 1 个治疗量血小板可能不足以改善创伤患者的止血功能。

作为血液成分平衡比例输注策略的组成部分,给予没有血小板减少症的创伤患者输注更大剂量的血小板以及经验性血小板输注的效果是有争议的。法国和美国创伤登记数据分析结果支持给予创伤出血患者输注血小板:尽管患者血小板计数正常,仍给予输注血小板,使血小板与红细胞的输注比例接近 1:1。最近 1 项系统评价发现,与较低比例的血小板和红细胞输注相比,较高比例的血小板和红细胞输注能显著降低短期(24 h)和长期(28~30 d)死亡率、ICU 住院时间,增加无需入住 ICU 的天数,且对血栓栓塞事件或器官衰竭的发生率没有影响。对这些试验结果作出解释时需十分谨慎。因为许多来源的研究容易产生各种类型的偏倚,包括血小板/红细胞比例高低、出血严重程度和大量输血的不同定义、血小板品种和保存时间以及输注时间间隔的不同。因此,目前不能提供经验性输注血小板和红细胞具体比例的建议。

关于创伤性出血患者血小板输注的最佳时机也有待进一步阐明。对 PROPPR 研究的进一步分析显示,血液成分输注比例对止血功能的影响呈动态性,达到止血目标所需时间较长时,采用较高比例的血液成分(包括血小板)输注,可能对止血和生存有益。另有研究观察到,血小板输注对患者血小板聚集功能的影响随着时间的推移而加大;存在对血小板输注的早期抗性,这种抗性在 72~96 h 后消失,后期(48 h 后)输注血小板能使血小板计数具有较大幅度增加。

## 4 结语

损伤是全球疾病负担的主要原因之一<sup>[13]</sup>。在我国,居民道路交通伤害死亡率和过早死亡损失寿命年率均高于全球居民<sup>[14]</sup>。严重创伤患者被送达医院时,大约有 1/3 存在凝血病。创伤后出血及其所引发的凝血病是潜在、可预防的多器官衰竭和死亡的主要原因。采用循证和系统的诊断和治疗方法能显著降低可预防的创伤性死亡<sup>[1]</sup>。《指南》遵循规范的指南制修订方法,定期修订,其对创伤性严重出血和凝血病管理的推荐具有重要的借鉴和参考价值。我国的卫生健康行业标准项目《严重出血患者血液管理指南》目前已处于送审阶段。该标准送审稿借鉴了《指南》的多条推荐。另外,考虑到本文撰写时距《指南》的文献检索截至日期(2021 年 12 月 2 日)已 2 年有余,我们检索了 Pubmed 数据库中创伤患者血液复苏直接相关的临床研究文献(截至日期:2023 年 12 月 31 日),将新近发表的相关临床研究证据以《指南》证据总结的“新增证据”的形式给出了补充信息。这些补充信息对于进一步了解《指南》推荐意见及其今后的变化趋势可能有所助益。

### 利益冲突说明/Conflict of Interests

所有作者均声明不存在利益冲突。

## 作者贡献/Authors' Contribution

高明: 翻译和校对指南、撰写初稿、修改论文; 周虎: 翻译指南、修改论文; 郭瑁: 查阅文献; 唐朝晖: 论文指导和修改; 魏晴: 构思论文、指导写作和修改论文; 郭永建: 构思论文、综述文献、指导写作、定稿。

## [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] 郭永建, 田兆嵩. 《欧洲创伤性严重出血和凝血病管理指南(第4版)》主要推荐意见及其启示[J]. *中国输血杂志*, 2016, 29( 4) : 444-450.
- GUO Y J , TIAN Z S. The Introduction to the European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma ( fourth edition) [J]. *Chin J Blood Transfusion* , 2016 , 29 ( 4) : 444-450.
- [3] GUYATT G , GUTTERMAN D , BAUMANN MH , ET AL. Grading strength of recommendations and quality of evidence in clinical guidelines: report from an american college of chest physicians taskforce [J]. *Chest* , 2006 , 129( 1) : 174-181.
- [4] ZHU Z , YU Y , HONG K , et al. Utility of viscoelastic hemostatic assay to guide hemostatic resuscitation in trauma patients: a systematic review [J]. *World J Emerg Surg* 2022 17( 1) : 48.
- [5] DAVID JS , JAMES A , ORION M , et al. Thromboelastometry-guided haemostatic resuscitation in severely injured patients: a propensity score-matched study [J]. *Crit Care* , 2023 27( 1) : 141.
- [6] FORSTER EK , HENDEL S , MITRA B. Detection of acute traumatic coagulopathy by viscoelastic haemostatic assays compared to standard laboratory tests: a systematic review [J]. *Transfus Med Hemother* , 2022 , 50( 4) : 334-347.
- [7] LILIENSTEIN JT , DAVIS JW , KOCHUBEY M , et al. Does autotransfusion from a contaminated trauma laparotomy field increase the risk of complications [J]? *Am J Surg* 2022 223( 5) : 988-992.
- [8] BEETON G , ZAGALES I , NGATUVAI M , et al. Cost-effectiveness of cell salvage in trauma blood transfusions [J]. *Am Surg* , 2023 89( 11) : 4842-4852.
- [9] LAMMERS D , ROKAYAK O , UHLICH R , et al. Balanced resuscitation and earlier mortality endpoints: bayesian post hoc analysis of the PROPPR trial [J]. *Trauma Surg Acute Care Open* , 2023 8( 1) : e001091.
- [10] DAVENPORT R , CURRY N , FOX EE , et al. Early and empirical high-dose cryoprecipitate for hemorrhage after traumatic injury: the CRYOSTAT-2 randomized clinical trial [J]. *JAMA* , 2023 330( 19) : 1882-1891.
- [11] BOUZAT P , CHARBIT J , ABBACK PS , et al. Efficacy and safety of early administration of 4-factor prothrombin complex concentrate in patients with trauma at risk of massive transfusion: the PROCOAG randomized clinical trial [J]. *JAMA* , 2023 329( 16) : 1367-1375.
- [12] HANNADJAS I , JAMES A , DAVENPORT R , et al. Prothrombin complex concentrate ( PCC) for treatment of trauma-induced coagulopathy: systematic review and meta-analyses [J]. *Crit Care* , 2023 27( 1) : 422.
- [13] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories , 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019 [J]. *Lancet* , 2020 396( 10258) : 1204-1222.
- [14] 于洗河, 尚盼盼, 降海蕊, 等. 1999 年和 2019 年中国与全球居民道路伤害疾病负担比较 [J]. *中国公共卫生* , 2022 , 38 ( 5) : 553-556.
- YU X H , SHANG P P , JIANG H R , et al. Disease burden associated with road injury in 1999 and 2019: a comparison between China and the world [J]. *Chin J Public Health* , 2022 , 38 ( 5) : 553-556.

( 2024-01-25 收稿 03-05 修回)

本文编辑: 夏玲