

《成人患者的危重性出血管理指南》解读

周炜 钱松赞 潘景业

【摘要】 危重性出血会导致循环血容量不足、携氧量损失、器官功能障碍和凝血障碍，是临床死亡的主要原因。危重性出血的管理涉及多学科知识，其中大量输血方案尤为重要，拖延输血启动时间往往会增加死亡率及相关并发症风险。故早期标准化的管理有利于减少患者的并发症和致残率，改善患者的预后。2023年7月发布的《成人患者的危重性出血管理指南》是截至目前最新的针对成人危重性出血患者的全面血液学管理指南推荐。本文旨在解读该指南对于成人危重性出血患者的管理，其中主要包括7项推荐意见以及11项良好的实践声明。

【关键词】 危重性出血；粘黏性止血试验；氨甲环酸；输血；自体血回输；死亡率

危重性出血会导致循环血容量不足、携氧量损失、器官功能障碍和凝血障碍，其定义为危及生命的大出血，且可能需要大量输血（即在4h内输注5个或以上单位的悬浮红细胞）^[1,2]。在各种临床情况下，危重性出血是死亡的主要原因，引发原因如外伤、战争及高风险手术等^[3,4]。危重性出血的管理包括早期识别失血、控制急性出血、补充血容量和不足的血液成分，通常会涉及大量输血方案，拖延输血启动时间可能会增加死亡率和相关并发症风险^[5,6]。早期标准化有利于减少危重性出血患者的并发症和致残率，改善患者预后。2011年，澳大利亚国家血液管理局（NBA）发布了患者的血液管理指南，主要是严重出血的大量输血管理；2016年，NBA组织临床协作小组对指南进行审查和更新，最终版本《成人患者的危重性出血管理指南》于2023年7月修订发布，旨在进一步优化和标准化管理。本指南一共包含9个主要研究问题、7项主要推荐意见以及11项良好的实践声明，是截至目前最新的针对成人危重性出血患者的全面血液学管理指南推荐^[7]。

一、危重性出血指南主要围绕的研究问题

问题一：在危重性出血的患者中，应在早期频繁测量哪些生理、生化和代谢（包括体温）参数，这些参数如何反映出严重的生理紊乱？

问题二：在危重性出血的患者中，如何制定有效的大出血方案？

问题三：在危重性出血的患者中，如何设定红细胞与其他血液成分的最佳剂量、时间和比例，以减少并发症、死亡率及总体输血量？

问题四：在危重性出血风险的患者中，输注大剂量的红细胞是否会增加死亡风险或不良反应？

问题五：在危重性出血的患者中，重组活化因子Ⅶ治疗对减少并发症、死亡率和输血量有无获益？

问题六：在危重性出血的患者中，新鲜冰冻血浆（FFP）、冷沉淀、纤维蛋白原浓缩物、凝血酶复合物浓缩物和/或血小板（PLT）输注对患者的红细胞（RBC）输注比率和预后有何影响？

问题七：在危重性出血的患者中，抗纤溶治疗对减少血液损失、红细胞输注及患者的预后有何影响？

问题八：在危重性出血的患者中，使用粘黏性止血试验是否有助于改善患者的预后？

问题九：在危重性出血的患者中，自体血回输对患者的预后有何影响？

二、推荐意见及良好的实践声明

推荐一：对于危重性出血的患者，推荐医疗机构使用大出血管理方案（MHP），其中包括多学科的方法来控制出血，纠正凝血功能障碍与生理功能紊乱（强推荐）。

这里所说的MHP是该管理局提出的一个输血决策模块，基于比例的MHP应包括不少于4个单位的新鲜冷冻血浆与1个成人单位的血小板来配比8个单位的红细胞。一项meta分析已经证实MHP能改善危重性出血的患者的死亡率，然而，这些所使用的证据质量低^[8]。因此，MHP获益的结论仍有待进一步验证。

实践声明：专家组一致认为，必须尽快查明大出血的原因并控制活动性出血。这就是强化早期识别出血原因和控制出血的重要性。

推荐二：对于需要启动MHP的危重性出血患者，推荐尽早和高频率的测量以下参数：体温、酸碱状态、离子钙、血红蛋白、血小板计数、凝血酶原时间（PT）、国际

作者单位：温州医科大学附属第一医院重症医学科

通信作者：潘景业，E-mail: wmpanjingye@126.com

标准化比值 (INR)、活化部分凝血活酶时间 (aPTT)、纤维蛋白原水平以及标准的生理监测 (强推荐)。

实践声明: 专家组认为监测这些参数水平 (体温 < 35℃; pH < 7.2, 碱剩余 < -6mmol/L, 乳酸 > 4mmol/L; 离子钙 < 1 mmol/L; PT > 1.5 × 正常上限; INR > 1.5; aPTT > 1.5 × 正常上限; 纤维蛋白原水平 < 2.0g/L) 是有价值的, 包括 MHP 启动时或启动之前的全血计数, 并考虑在每 4 个单位红细胞输注后进行重复监测。

推荐三: 对于采用基于比例的 MHP 治疗危重性出血患者, 高比例的 RBC: FFP: PLT 可能是有益的, 尽管没有足够的证据支持 1: 1: 1 的比例优于 2: 1: 1 (弱推荐)。

一项 RCT-meta 分析比较了 1: 1: 1 和 2: 1: 1 比例的输血, 结果没有显示出对死亡率的影响。在另外一项队列研究的 meta 分析中, 却证实了基于比例的输血对死亡率产生较大影响^[8]。然而, 此证据的确定性非常低, 且获益的大小也是未知的。此外, RCT-meta 分析发现血栓栓塞和多器官功能衰竭事件在不同比例的输血组中没有统计学差异。

实践声明: 专家组认为, 基于比例的 MHP, 应选择 RBC: FFP: PLT 不低于 2: 1: 1 比例的输血策略。

在基于比例的 MHP 中, RBC: FFP: PLT 的比例应尽早达到 2: 1: 1 的要求, 并维持这样的比例直到危重性出血得到控制。此外, 纤维蛋白原水平应根据要求进行评估及补充治疗。评估纤维蛋白原水平和功能包括实验室测量的纤维蛋白原或黏性止血试验 (VHA)。

推荐四: 在危重性出血患者中, 推荐输注每 2 个单位的 RBC 至少有 1 个单位的 FFP, 每 8 单位 RBC 至少有 1 个成人单位的 PLT (弱推荐)。本推荐重点关注成分输血的数量来实现高比例输血的策略。

实践声明: 对于其他输血成分与血制品, 专家组推荐以下剂量方案: ① 补充 3~4 克纤维蛋白原, 可使用 FgC 或冷沉淀物来实现; ② 逆转华法林过量, 可使用凝血酶原复合物浓缩物 (25~50IU/kg)。

专家组认为, 尽可能通过血液加热装置来加热红细胞, 维持患者的核心体温 ≥ 35℃。关于输血成分升温的证据并没有得到确切评估, 但为护理提供了一定指导作用。

在情况允许的条件下, 应尽快给予特定群体所匹配的输血成分。尽早地转换到 ABO 相同的输血成分, 以确保对稀缺的输血成分, 特别是对 O 型阴性红细胞的最好管理。

当危重性出血已经得到控制时, 专家组建议停用 MHP 策略, 并继续进行有针对性的改善凝血功能、生理和生化指标, 以及持续的患者评估。

推荐五: 对于危重性出血的患者, 专家组推荐不应常规使用重组活化因子 VII (rFVIIa) (弱推荐)。

在接受 rFVIIa 治疗的危重性出血患者中, 没有观察到有统计学意义的生存获益, 而且关于血栓栓塞风险的证据也是有限的。一项安慰剂对照试验的 meta 分析表明高剂量 rFVIIa 治疗显著增加了动脉血栓栓塞的风险, 但没有增加

静脉血栓栓塞的风险^[8]。对于危重性出血的患者来说, rFVIIa 的使用已经在减少, 因此, 处理这种产品的超说明书使用的紧迫性已经在减弱。只有在已用过所有其他可用措施来控制出血的特殊情况下, 才考虑使用 rFVIIa。

推荐六: 对于有危重性出血的创伤患者, 专家组推荐早期 (创伤后 3h 内) 使用氨甲环酸作为 MHP 策略的一部分 (弱推荐)。

随机对照试验的证据显示, 接受氨甲环酸治疗的创伤患者的死亡风险略有降低^[8]。PATCH 创伤试验中关于出院时死亡率的结论与先前评估的证据也是一致^[9]。在其他队列研究中, 氨甲环酸组与对照组之间的死亡率没有观察到统计学差异, 且证据的确定性很低, 其不良反应也尚不完全明确。^[8]

实践声明: 专家组认为, 没有足够的证据支持对危重性消化道出血的患者使用氨甲环酸治疗。这一实践声明是基于一项单一随机对照试验的结果, 所得出的结论是氨甲环酸对预后无明显改善作用, 但可能会增加血栓栓塞的风险^[10]。

推荐七: 对于有危重性出血的产科患者, 早期 (出血发生后 3h 内) 使用氨甲环酸可被视为 MHP 的一部分 (弱推荐)。

在产科患者中, 虽然没有观察到总体院内死亡率的统计学差异, 但一项大型随机对照试验显示, 因出血导致的死亡人数有所减少^[11]。2018 年, 澳大利亚有 15 例孕产妇死亡, 但仅有 1 例是死于出血。这使得评估氨甲环酸在澳大利亚人群中的获益和风险变得困难。由于这种不确定性, 因此仅做弱推荐。

实践声明: 专家组认为, 采取 VHA 可能使危重性出血患者获益。如果采用 VHA 用于评估危重性出血患者, 必须与 MHP 联用。在创伤患者中, 随机对照试验的证据显示, 以 VHA 为指导的成分输血治疗与标准实验室检测为指导的止血管理相比, 在患者死亡率上并没有统计学差异。然而, 其他队列研究的证据则表明, 与标准实验室检测指导的成分输血治疗相比, VHA 指导的患者死亡率明显下降^[8]。

自体血回输技术是指回收患者在手术中丢失的血液, 并处理后再回输给患者。专家组认为, 在危重性出血患者中使用自体血回输技术可被认为是 MHP 的一部分。但是, 在观察性队列研究的 meta 分析中, 自体血回输技术对患者死亡率的改善作用无法得到证实, 且不良反应尚不明确。

本指南旨在结合多学科、生理学以及临床实践手段来优化成人危重性出血患者的管理。该指南包含的推荐意见及实践声明, 主要涉及 MHP 管理, 采取一种多学科的方法来管理出血, 纠正凝血功能障碍及生理功能紊乱; 危重性出血/大量输血中生理、生化和代谢参数的监测; 输血方案中红细胞与其他输血成分的最佳比例; 氨甲环酸的使用原则; 黏性止血试验应用; 自体血回输技术使用。

参 考 文 献

- [1] Mitra B, Cameron PA, Gruen RL, et al. The definition of massive transfusion in trauma: a critical variable in examining evidence for resuscitation [J]. *Eur J Emerg Med*, 2011, 18 (3): 137-142.
- [2] Zatta AJ, McQuilten ZK, Mitra B, et al. Massive Transfusion Registry Steering Committee. Elucidating the clinical characteristics of patients captured using different definitions of massive transfusion [J]. *Vox Sang*, 2014, 107 (1): 60-70.
- [3] Pegu B, Thiagaraju C, Nayak D, et al. Placenta accreta spectrum-a catastrophic situation in obstetrics [J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2021, 64 (3): 239-247.
- [4] Goolsby C, Rouse E, Rojas L, et al. Post-Mortem Evaluation of Potentially Survivable Hemorrhagic Death in a Civilian Population [J]. *J Am Coll Surg*, 2018, 227 (5): 502-506.
- [5] Lee SM, Lee G, Kim TK, et al. Development and Validation of a Prediction Model for Need for Massive Transfusion During Surgery Using Intraoperative Hemodynamic Monitoring Data [J]. *JAMA Netw Open*, 2022, 5 (12): e2246637.
- [6] Meyer DE, Vincent LE, Fox EE, et al. Every minute counts: Time to delivery of initial massive transfusion cooler and its impact on mortality [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2017, 83 (1): 19-24.
- [7] National Blood Authority. Patient blood management guideline for adults with critical bleeding. <https://www.blood.gov.au/patient-blood-management-guideline-adults-critical-bleeding>.
- [8] Mitra B, Jorgensen M, Reade MC, et al. Clinical and Consumer Reference group for the update of Patient Blood Management Guidelines (Module 1: Critical Bleeding/Massive Transfusion). Patient blood management guideline for adults with critical bleeding [J]. *Med J Aust*, 2024, 220 (4): 211-216.
- [9] PATCH-Trauma Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group, Gruen RL, Mitra B, et al. Prehospital Tranexamic Acid for Severe Trauma [J]. *N Engl J Med*, 2023, 389 (2): 127-136.
- [10] HALT-IT Trial Collaborators. Effects of a high-dose 24-h infusion of tranexamic acid on death and thromboembolic events in patients with acute gastrointestinal bleeding (HALT-IT): an international randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2020, 395 (10241): 1927-1936.
- [11] WOMAN Trial Collaborators. Effect of early tranexamic acid administration on mortality, hysterectomy, and other morbidities in women with post-partum haemorrhage (WOMAN): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2017, 389 (10084): 2105-2116.

(收稿日期: 2024-01-20)

(本文编辑: 顾潇宵)