

我如何治疗弥散性血管内凝血

胡豫 王雅丹

How I treat disseminated intravascular coagulation Hu Yu, Wang Yadan

Corresponding author: Hu Yu, Institute of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China. Email: dr_huyu@126.com

弥散性血管内凝血(DIC)是在某些严重疾病基础上,由特定诱因引发的复杂的病理过程,包括由致病因素引起人体凝血系统激活、血小板活化、纤维蛋白沉积,导致弥散性血管内微血栓形成;继之消耗性降低多种凝血因子和血小板;在凝血系统激活的同时,纤溶系统亦可激活,导致纤溶亢进^[1]。临床上以出血、栓塞、微循环障碍和微血管病性溶血等为突出表现^[2]。因此,DIC并不是一个独立的疾病,而应该被视为由原发病所引发的临床综合征。常见的原发病或诱发因素包括感染、实体肿瘤、恶性血液病、创伤或手术及产科并发症等^[3]。大多数DIC起病急骤、病情复杂、发展迅猛、诊断困难、预后凶险,如不及时诊断及治疗,常危及患者生命。另外,由于DIC病理过程复杂,治疗难度相对较高,需结合临床表现和实验室检查结果动态观察制定^[4]。现笔者结合1例经典案例,阐述DIC的治疗原则以及个人关于DIC治疗的经验。

一、病例

患者,女性,34岁。入院日期2012年8月9日。以“孕40周剖宫产术后,阴道大量出血2h”入院。患者2012年8月8日因“孕40周”在某市级医院产科住院,要求行剖宫产术。术前检查,血压150/80 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),尿蛋白(+),羊水过多。诊断“单活胎妊娠,羊水过多,先兆子痫(轻度)”。于8月9日9时在连续硬膜外麻醉下行剖宫产术,娩出一正常男婴,胎盘胎膜娩出完整,因宫缩

欠佳,静脉给予催产素20 U,宫缩好转,缝合子宫、腹壁切口,转入病房。术后1 h开始出现恶心、呕吐,阴道大量出血伴腹部切口大量渗血。当时神志清楚,体温36.5℃,脉率120次/分,呼吸23次/分,血压90/65 mmHg,SpO₂ 95%。给予吸氧,催产素静脉滴注,补液及输血等综合治疗,12时患者烦躁不安、嗜睡、血压70/45 mmHg,脉率145次/分,呼吸31次/分,SpO₂ 92%,阴道持续大量出血(约700 ml)。转至我院产科。既往史:孕2产1;否认高血压、糖尿病、冠心病等慢性病史。无手术、外伤、药物过敏史;无吸烟、饮酒、冶游史,否认毒品、工业毒物、放射性物质接触史。父母健在。按国家计划免疫计划接受疫苗接种。无肝炎、无寄生虫病接触史。否认家族中有遗传性及传染性疾病。体格检查:体温36.3℃,脉率146次/分,呼吸32次/分,血压68/44 mmHg,鼻导管3 L/min吸氧下SpO₂ 92%;意识不清,面色及睑结膜苍白,口唇紫绀,四肢湿冷,全身皮肤可见多处大片瘀斑,手术伤口渗血明显;听诊双肺可闻及细湿啰音,心脏未闻及杂音,子宫底位于脐上2横指(轮廓不清、质软),阴道持续流出大量不凝血;生理反射存在,病理反射未引出。辅助检查:8月8日(术前)血常规:RBC 3.5×10¹²/L, HGB 110 g/L, WBC 11.0×10⁹/L, PLT 235×10⁹/L。凝血功能:部分激活的凝血活酶时间(APTT)39 s,凝血酶原时间(PT)11 s,凝血酶时间(TT)10.6 s,纤维蛋白原(Fg)2.9 g/L(正常参考值1.8~4.5 g/L)。8月9日(术后第1天)血常规检查:RBC 1.7×10¹²/L, HGB 60 g/L, WBC 11.8×10⁹/L, PLT 40×10⁹/L,外周血红细胞碎片>6%,血中发现有羊水成分和胎盘组织细胞;DIC全套:APTT 64.6 s(对照39.1s),PT 20.2 s(对照12.3 s),TT 15.6 s(对照10.3 s),Fg 0.9 g/L,纤维蛋白降解产物(FDP)100 μg/ml(对照5 μg/ml),血浆鱼精蛋白副凝固试验(3P试验)(++),D-二聚体>1.0 mg/L(对照<0.5 mg/L);肝肾功能电解质无明显异常。治疗:纠正缺氧(高流量面罩给氧),抗过敏(地塞米松20 mg静脉滴注),纠正DIC(肝素5 000 U静滴,随后每8 h静滴2 500 U,根

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.05.003

作者单位:430022 武汉,华中科技大学同济医学院附属协和医院

通信作者:胡豫,Email: dr_huyu@126.com

据病情连续使用1~3 d);输注红细胞、纤维蛋白原、血小板悬液及新鲜血浆、冷沉淀;抗休克(补充血容量,纠正酸中毒,调整血管紧张度,防治心、肾功能衰竭)。2 h后,脉率110次/分,呼吸23次/分,血压96/62 mmHg,神志恢复,手术切口渗血和阴道出血减少。4 h后复查:APTT 46.6 s(对照39.1 s),PT 16.2 s(对照12.3 s),Fg 1.5 g/L,FDP 45 μ g/ml(对照5 μ g/ml),3P试验(+),D-二聚体0.8 mg/L(对照<0.5 mg/L)。血常规:HGB 85 g/L,WBC 11.8×10^9 /L,PLT 70×10^9 /L,肌酐196 mmol/L,尿素氮6.5 mmol/L,尿量少。继续给予肝素抗凝,输注血小板、红细胞、新鲜血浆、冷沉淀,利尿,多巴胺维持肾脏血流灌注。8月11日(入院第2天),24 h尿量800 ml,神志清楚,脉率100次/分,呼吸23次/分,血压100/68 mmHg,手术切口渗血明显减少,阴道流血量少且有血凝块。DIC全套:APTT 42.6 s(对照39.1 s),PT 14.2 s(对照12.3 s),Fg 1.2 g/L,FDP 42 μ g/ml(对照5 μ g/ml),3P试验(+++),D-二聚体2.5 mg/L(对照<0.5 mg/L)。血常规:HGB 80 g/L,WBC 11.8×10^9 /L,PLT 50×10^9 /L,停用肝素,继续输注红细胞和血小板,利尿,维持心肾功能。8月13日(入院第4天),患者神志清楚,伤口无渗血,阴道出血量少,24 h尿量2 300 ml,体温37.3 $^{\circ}$ C,脉率78次/分,呼吸20次/分,血压110/80 mmHg,SpO₂ 98%。血常规:RBC 3.7×10^{12} /L,HGB 98 g/L,WBC 14.0×10^9 /L,DIC全套和肾功能指标基本正常。8月17日(入院第8天)好转出院。

二、去除诱因及治疗原发病

终止DIC病理过程最为关键和根本的治疗措施是原发病的治疗,针对不同原发病处理措施不同^[4]。譬如感染诱发的DIC,主张“重锤出击”的抗感染策略,抗生素应用宜早期、广谱、足量,经验性用药则应采取“降阶梯”原则,尽早减轻感染对微血管系统损害^[5];休克、酸中毒及缺氧状态等是导致或促发DIC的重要因素,积极消除这些诱发因素,可以预防或阻止DIC发生、发展,为人体正常凝血-抗凝血平衡恢复创造条件。又如在胎盘早剥等病理产科导致DIC发生的患者,终止妊娠往往能有效逆转疾病进程^[5]。本病例中,病史特点主要为剖宫产术后阴道出血、多处瘀斑、切口渗血的全身出血倾向,伴有血压下降、心率增快、意识障碍等休克表现。结合外院治疗经过可初步排除胎盘因素、软产道损伤以及子宫收缩乏力所致的产后大出血。加之既往无免疫性血小板减少症、再生障碍性贫血和

原发性凝血功能障碍等病史,因此考虑羊水栓塞诱发DIC的可能性最大(后经血中检出羊水组织证实)。经过2 h积极抢救,患者休克纠正、出血症状减轻、凝血功能指标好转,因此未进行子宫切除;若短期内出血倾向无好转,血压无回升,应及时果断地行子宫切除术,以达到去除诱发DIC的根本病因、逆转病情的目的。

三、分期分层治疗

DIC是一种处于不断发展变化中的病理过程,即使是对同一病例,亦必须根据病情变化,有针对性地采取不同治疗措施。故DIC治疗宜采取分期治疗原则。

1. DIC早期:又称为微血栓形成期或高凝期,以全身弥漫的微血栓形成为主。由于此期病理过程较短(常转瞬即逝)而易被忽视,错失抢救的黄金时机,因而DIC的早期识别尤为重要。临床医生应在下列症状出现时提高警惕:广泛性皮肤、黏膜栓塞,灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成;不明原因的呼吸浅快、低氧血症;不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭;顽固性休克等。实验室检查特点:凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)正常或缩短,血小板计数和纤维蛋白原不低。国际已有研究用反映早期凝血激活的分子标志物来判断DIC的早期,但目前尚处于探索中。

此期治疗目的在于抑制广泛性微血栓形成,防止血小板及各种凝血因子进一步消耗,因此治疗以抗凝为主。未进行充分抗凝治疗的DIC患者,不宜单纯补充血小板和凝血因子,否则无异于“火上浇油”。无明显继发性纤溶亢进者,不论是否已进行肝素或其他抗凝治疗,不宜应用抗纤维蛋白溶解药物。抢救过程中,一旦怀疑DIC,在积极进行辅助检查查找病因的同时,应尽早开始干预DIC病理生理过程,而不是等待检查结果。

抗凝药物常用的为肝素和低分子肝素。标准肝素剂量既往强调“足量”,近年来已趋向于小剂量用药。对急性DIC患者,首次标准肝素5 000 U,随后每6~8 h给予2 500 U,根据病情连续使用3~5 d;对慢性DIC患者,剂量还可减少50%。加大剂量并不能提高疗效,反而增加出血危险。给药方式既往多采取静脉注射或持续静脉滴注方法,近年多采用皮下注射。皮下注射可持续药物稳定吸收,有助于普通肝素发挥恒定抗凝作用^[6]。普通肝素使用的血液学监测指标最常用者为APTT,延长为对照值的1.5~2.0倍时即为肝素合适剂量。

低分子肝素在能减少出血风险的同时具有与普通肝素同等的抗凝作用^[7]。治疗用药时,每日50 U/kg,分2次皮下注射,用药间隔时间8~12 h,疗程5~8 d。一般不需要进行严格的血液学监测。

2. DIC中期:又称为消耗性低凝期,此期微血栓形成仍在进行,但因凝血因子进行性消耗,临床中常常出现严重或多发性出血倾向。实验室检查PT、APTT明显延长,血小板计数和纤维蛋白原进行性下降,可伴有纤维蛋白降解产物(如FDP、D-二聚体)轻度升高。此期的治疗原则是在充分抗凝基础上进行血小板和凝血因子的替代治疗。目前推荐的替代治疗方案包括输新鲜冷冻血浆、冷沉淀、凝血酶原复合物、纤维蛋白原和血小板等。

本病例因外院未考虑到羊水栓塞,来我院时已经出现全身多部位出血、血小板计数和Fg下降、PT和APTT延长,我们判断早期的高凝状态已结束,进入消耗性低凝期。临床上大部分的患者与此情况相似。虽然肝素的应用实际相对滞后,但由于羊水促凝物质进入血液导致凝血过度活化是该病的始动环节,此因素未完成消除,故此时应用肝素阻断这一始动环节仍是非常必要的。同时给予凝血因子的补充以及抗休克、纠酸、预防重要脏器功能衰竭的综合治疗措施,阻止DIC发生、发展。另外,DIC结果中反映纤溶亢进的指标(3P试验和D-二聚体)异常,但由于为继发性的纤溶亢进,纤溶亢进不是出血首要原因,因此未使用纤溶抑制剂。

3. DIC晚期:又称为继发性纤溶亢进期,此期微血栓形成已基本停止,继发性纤溶亢进为主要矛盾。临床表现仍以出血为主,实验室检查以纤维蛋白降解产物(如FDP、D-二聚体)的显著升高为突出特征,伴有PT、APTT延长,血小板计数和纤维蛋白原降低。

若临床确认纤溶亢进是出血首要原因,则可适量应用抗纤溶药物,同时,由于凝血因子和血小板消耗,也应积极补充。鉴于抗纤溶制剂作为止血药物已在临床上广泛使用,因此有必要强调,对于有出血倾向而没有排除DIC或怀疑为DIC所致患者,不宜将抗纤溶制剂作为首选止血药物单独使用,以免诱发或加重DIC发展^[7]。纤溶抑制剂一般仅适用于DIC的基础病因及诱发因素已经去除或控制、有明显纤溶亢进的临床及实验证据、继发性纤溶亢进已成为迟发性出血主要或唯一原因的患者。少数以原发或继发性纤溶亢进占优势的疾病(如急性早幼粒细胞白血病)或某些继发于恶性肿瘤的DIC可

考虑使用抗纤溶药物。

四、肝素的应用

肝素使用的原则:①DIC早期血液处于高凝血状态,采血极易凝固的情况时;凝血时间(CT)、PT、APTT缩短;②明显多发性栓塞现象(皮肤、黏膜栓塞性坏死、急性肾功能和呼吸功能衰竭等);③顽固性休克伴其他循环衰竭症状和体征,常规抗休克治疗效果不明显;④有明显的活动性出血是单独使用肝素的禁忌症;⑤DIC晚期以纤溶亢进为主时,不宜使用肝素。

就本例患者而言,入住我院的第2天休克已纠正,手术切口渗血明显减少,阴道流血量少且有血凝块,PT、APTT较前缩短,反映纤溶的指标FDP、3P试验、D-二聚体强阳性,考虑凝血-抗凝已趋于平衡,故停用肝素。

五、凝血因子补充

DIC患者血小板和凝血因子的补充,应在充分抗凝治疗基础上进行。尤其是在DIC早期,如未行抗凝治疗而单纯补充血小板及凝血因子,往往可加重病情。另外,凝血因子的补充不可过度,否则会加重凝血激活,补充的剂量主要根据出血症状改善情况和实验室检测综合分析。例如,纤维蛋白原的补充,以使血浆纤维蛋白原含量达到1.0 g/L以上为度。血小板的补充以 $PLT > 20 \times 10^9/L$ 或活动性出血停止为目标。本例患者入院时为DIC中期,故在充分肝素抗凝基础上及时补充血小板、纤维蛋白原、新鲜血浆及冷沉淀,控制出血。入院的第2天,Fg升至1.2 g/L,HGB 80 g/L,PLT $50 \times 10^9/L$,虽然PLT已高于 $20 \times 10^9/L$,但仍有少量出血,因此,给予红细胞和血小板输注并暂停使用纤维蛋白原和冷沉淀。

六、其他治疗手段

既往文献中提及的其他抗凝药物(丹参、低分子右旋糖酐等),由于缺乏足够的循证医学证据,而且有可能出现严重的过敏反应,因此不推荐使用。活化的蛋白C(APC)、抗凝血酶(AT)、组织因子途径抑制物(TFPI)和重组活化凝血因子VII(rFVIIa)等治疗手段对于DIC的疗效,目前国际上尚存在较大争议^[9-12],国内也暂未推广应用。

七、结语

由于导致DIC的病理机制不甚一致,诱发DIC的原发疾病各有特点,因此DIC治疗方法和药物选择不能一概而论,需应用分层治疗原则,根据DIC的不同病理分期,结合临床表现和实验室指标来综合考虑。DIC患者往往凝血激活、凝血因子消耗和

纤溶亢进中两种或三种病理状态并存,因此三个分期多存在一定交织而无绝对的界限,在治疗上需紧密结合患者临床过程及实验室改变进行判断并采取综合措施。在DIC的治疗原则中,去除诱因和治疗原发疾病尤为关键,还包括抗凝治疗、凝血因子的补充、抗纤溶治疗及支持治疗等^[4]。纠正凝血功能紊乱是缓解疾病的重要措施。肝素的使用和凝血因子的补充要注意掌握适应证和禁忌证。新的早期识别分子标志正在探索,新的抗凝药物处于研究的不同阶段。制定标准、完善的治疗方案任重而道远。

参考文献

[1] Toh CH, Alhamdi Y. Current consideration and mangemeng of disseminad intravascular coagulation [J]. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2013, 2013:286- 291. DOI: 10.1182/asheducation-2013.1.286.

[2] Levi M, van der Poll T. Disseminated intravascular coagulation: a review for the internist[J]. Intern Emerg Med, 2013, 8(1):23-32. DOI: 10.1007/s11739-012-0859-9.

[3] Kawasugi K, Wada H, Hatada T, et al. Prospective evaluation of hemostatic abnormalities in overt DIC due to various underlying diseases[J]. Thromb Res, 2011, 128(2):186-190. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.02.015.

[4] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 弥散性血管内凝血诊断与治疗中国专家共识(2012年版) [J]. 中华血液学杂志, 2012, 33 (11): 978- 979. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2012.11.022.

[5] Levi M, Toh CH, Thachil J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of disseminated intravascular coagulation [J]. Br J Haematol, 2009, 145 (1):24- 33. DOI: 10.1111/j.1365-

2141.2009.07600.x.

[6] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Kanji S, et al. The efficacy and safety of heparin in patients with sepsis: a systematic review and metaanalysis [J]. Crit Care Med, 2015, 43 (3):511- 518. DOI: 10.1097/CCM.0000000000000763.

[7] Liu XL, Wang XZ, Liu XX, et al. Low-dose heparin as treatment for early disseminated intravascular coagulation during sepsis: a prospective clinical study [J]. Exp Ther Med, 2014, 7 (3):604-608. DOI: 10.3892/etm.2013.1466.

[8] CRASH-2 trial collaborators, Shakur H, Roberts I, et al. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376(9734):23-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(10)60835-5.

[9] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis [J]. N Engl J Med, 2001, 344 (10):699- 709. DOI: 10.1056/NEJM200103083441001.

[10] Allingstrup M, Wetterslev J, Ravn FB, et al. Antithrombin III for critically ill patients: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis [J]. Intensive Care Med, 2016, 42(4): p. 505-520.

[11] Abraham E, Reinhart K, Opal S, et al. Efficacy and safety of tifacogin (recombinant tissue factor pathway inhibitor) in severe sepsis: a randomized controlled trial [J]. JAMA, 2003, 290(2):238-247.

[12] Di Nisio M, Baudo F, Cosmi B, et al. Diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation: guidelines of the Italian Society for Haemostasis and Thrombosis (SISSET) [J]. Thromb Res, 2012, 129 (5):e177- 184. DOI: 10.1016/j.thromres.2011.08.028.

(收稿日期:2017-03-07)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

作者投稿须知

1. 按本刊要求写作:登录《中华血液学杂志》网站(<http://www.hematoline.com>),参见首页作者中心栏中的“投稿须知”及“写作指导”栏目。
2. 作者注册:请打开本刊网站首页点击“在线投稿”即进入中华医学会网站(<http://www.cma.org.cn>)。在网站首页注册并申请为杂志作者(用户名和密码为您在中华医学会统一的登录信息,请牢记!忘记密码可通过电子信箱索取)。
3. 投稿:注册成功后进入“业务中心”。点击【远程稿件管理系统】,相应的功能即显示在下方。点击“作者投稿”,按要求填写内容,摘要在字数允许范围内尽可能详细,并上传原稿(点击“暂存”稿件进入【我的草稿】模块)。选择《中华血液学杂志》,并点击“投稿”。
4. 邮寄纸稿及介绍信:请在投稿平台上下载论文投送介绍信及授权书,签字盖章后连同原稿打印件(注明稿件编号)一并寄至本刊编辑部。