

氨甲环酸联合纤维蛋白原对创伤性凝血病患者凝血功能及其预后的影响

张聪¹ 胡波¹ 宋招秀² 岳三春²

¹四川绵阳四〇四医院重症医学科,四川绵阳 621000;²四川绵阳四〇四医院急诊科,四川绵阳 621000

摘要 目的:探究氨甲环酸联合纤维蛋白原(Fib)对创伤性凝血病(TIC)患者凝血功能及其预后的影响。方法:选取 TIC 住院患者 150 例,采用随机数字表法分为对照组和研究组,每组 75 例。对照组在常规治疗的基础上给予氨甲环酸治疗,研究组在对照组的基础上加用 Fib 治疗。收集 2 组患者的临床资料并比较其凝血功能、液体复苏情况、炎症因子的表达变化及其预后。结果:治疗前,2 组患者的血小板(PLT)、凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、Fib、白细胞介素-6(IL-6)及肿瘤坏死因子- α (TNF- α)水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,2 组患者的 PT、APTT、IL-6 及 TNF- α 水平显著降低,Fib、PLT 显著升高,且研究组上述指标改善更为明显(P 均 <0.05)。与对照组比较,研究组患者的晶体液、红细胞悬液、新鲜冰冻血浆、冷沉淀明显降低(P 均 <0.05)。研究组患者的多器官功能障碍综合征(MODS)发生率、28 d 病死率、1 年病死率显著低于对照组(P 均 <0.05)。结论:氨甲环酸联合 Fib 治疗 TIC 效果确切,可改善患者凝血功能及液体复苏情况,降低炎症因子水平,有助于降低发生 MODS 的风险,提高患者的生存率。

关键词 氨甲环酸;纤维蛋白原;创伤性凝血病;凝血功能;预后

中图分类号 R554⁺.9 **文献标识码** A **DOI** 10.11768/nkjwzzzz20250210

Effects of tranexamic acid combined with fibrinogen on coagulation function and prognosis in patients with trauma-induced coagulopathy ZHANG Cong¹, HU Bo¹, SONG Zhao-xiu², YUE San-chun². ¹Department of Critical Care Medicine, Sichuan Mianyang 404th Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China; ²Emergency Department of Sichuan Mianyang 404th Hospital, Sichuan Mianyang 621000, China

Corresponding author: ZHANG Cong, E-mail: cvmzy81@163.com

Abstract Objective: To investigate the effects of tranexamic acid combined with fibrinogen (Fib) on coagulation function and prognosis in patients with trauma-induced coagulopathy (TIC). Methods: A total of 150 hospitalized patients with TIC were prospectively selected and divided into a control group (75 cases) and a study group (75 cases) by a random number table method. The control group was given tranexamic acid on the basis of conventional treatment, and the study group was treated with Fib on the basis of the control group. Clinical data were collected and the coagulation function, fluid resuscitation, expression of inflammatory factors, and prognosis of the two groups were compared. Results: Before treatment, there was no obvious difference in platelet (PLT) count, prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), Fib, interleukin-6 (IL-6), and tumor necrosis factor- α (TNF- α) levels between the two groups (all $P > 0.05$). After treatment, the levels of PT, APTT, IL-6, and TNF- α in patients with TIC in both groups were obviously decreased, while the levels of Fib and PLT count were obviously increased, and the above indicators were improved more obviously in the study group (all $P < 0.05$). Compared with the control group, the crystal fluid, red blood cell suspension, fresh frozen plasma, and cold precipitation of patients in the study group were obviously reduced (all $P < 0.05$). The incidence of multiple organ dysfunction syndrome (MODS), 28-day mortality, and one-year mortality in the study group were obviously lower than those in the control group (all $P < 0.05$). Conclusion: The efficacy of tranexamic acid combined with Fib in the treatment of TIC is accurate. Tranexamic acid combined with Fib can improve the coagulation function and fluid resuscitation of patients, reduce the expression level of inflammatory factors, and help to reduce the risk of MODS and improve the survival rate of patients.

Key words Tranexamic acid; Fibrinogen; Trauma-induced coagulopathy; Coagulation function; Prognosis

创伤性凝血病 (trauma-induced coagulopathy, TIC) 是由创伤所致凝血功能异常的疾病, 发病机制复杂, 且病死率高^[1,2]。氨甲环酸、纤维蛋白原 (fibrinogen, Fib) 是临床上治疗 TIC 常用的药物。氨甲环酸具有止血、消炎的功效, 不仅可以改善患者凝血功能, 还能抑制机体内炎症因子的表达水平^[3]。Fib 是一种糖蛋白, 主要由肝脏合成, 在心血管疾病中发挥重要作用。人 Fib 在止血方面的临床价值优于常规 TIC 的治疗指南, 可减少 TIC 患者所需的血制品用量, 缩短住院时间^[4]。Fib 与氨甲环酸联合治疗 TIC 疗效显著, 可纠正患者凝血功能指标, 提高生存率^[5]。本研究分析氨甲环酸联合 Fib 对 TIC 患者凝血功能、液体复苏、炎症因子及其预后的影响, 为提高 TIC 患者的生存率提供新的治疗方向。

资料与方法

1. 研究对象与分组: 收集 2020 年 1 月至 2022 年 2 月四川绵阳四〇四医院收治的 TIC 患者 150 例, 采用随机数字表法分为对照组与研究组, 每组 75 例。比较 2 组 TIC 患者的年龄、性别、致伤原因、病程、损伤严重程度 (injury severity scale, ISS) 评分、损伤部位等临床资料。纳入标准: ①患者符合 TIC 的诊治标准^[6]; ②无重要脏器的严重基础疾病; ③年龄 > 18 岁; ④凝血酶原时间 (PT) > 18 s 或活化部分凝血活酶时间 (APTT) > 60 s, 受伤至收入重症医学科时间 < 12 h, 创伤后生存时间 > 120 h。排除标准: ①对本研究所使用的药物过敏; ②合并恶性肿瘤; ③免疫功能缺陷; ④精神类疾病; ⑤先天性凝血病; ⑥呼吸系统疾病; ⑦妊娠、哺乳期。本研究通过医院伦理委员会批准 (K2020-012), 患者或家属签署知情同意书。

2. 治疗方法: 2 组患者均根据《严重创伤出血和凝血病处理欧洲指南 (第 4 版)》进行常规对症治疗^[7], 如保持呼吸道通畅、吸痰、吸氧、补液、体温管理、营养支持、维持水电解质平衡、预防感染与应激性溃疡等, 给予血管活性药物以维持平均动脉压, 通过手术或介入疗法控制出血, 存在合并症者予以对症治疗。同时给予血制品替代, 维持血红蛋白 (Hb) > 70 g/L, 血小板 (PLT) 计数 > $50 \times 10^9/L$; PT 或 APTT > 1.5 倍正常值上限, 输注新鲜冰冻血浆 (fresh frozen plasma, FFP)。对照组在常规治疗的基础上给予氨甲环酸注射液 (河南辅仁怀庆堂制药有限公司, 国药准字 H41025296) + 25% 葡萄糖静脉注射,

0.25 ~ 0.5 g/次, 首日注射 2 次, 之后 3 d 注射 1 次。研究组在对照组的基础上给予人 Fib (华兰生物工程股份有限公司, 国药准字 S20083001, 复溶后每瓶 25 mL, 含人 Fib 0.5 g) 治疗, 首日需 3 ~ 4 g, 之后根据 Fib 剂量公式^[8]计算所需静脉滴注治疗的剂量。

3. 观察指标与检测方法: ①凝血功能指标的检测: 采用自动凝血仪分别检测 2 组患者入院及治疗 3 d 后 PLT、PT、APTT、Fib 凝血功能指标的变化。②液体复苏情况: 检测 2 组患者治疗 3 d 后的液体复苏情况, 主要通过晶体液、红细胞悬液、新鲜冰冻血浆以及冷沉淀的使用情况进行判定, 分组计算各项组内使用量均值后进行对比。2 组患者液体复苏后收缩压控制在 90 mmHg, 中心静脉压高于 2 mmHg, 平均动脉压达到 80 mmHg。③炎症指标的检测: 分别抽取 2 组患者入院及治疗 3 d 后的空腹静脉血 3 mL, 5 000 转/min 离心 8 min, 留取上清液至无菌 EP 管中, 放置 -20℃ 保存待检。采用酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA) 检测 2 组患者血清白细胞介素 (interleukin, IL)-6、肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor, TNF- α) 含量, 步骤参照说明书进行。人 ELISA 试剂盒 (IL-6、TNF- α) 均购于 Abcam 公司。

4. 预后: 所有患者出院后采用门诊、电话等形式定期随访 1 年, 每 3 个月随访 1 次, 密切关注 2 组患者的预后, 记录发生多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的例数及患者 28 d、1 年内病死的例数。

5. 统计学分析: 采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析, 计数资料以例数或百分数表示, 行 χ^2 检验; 符合正态分布的计量资料采用 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 行 t 检验, 不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 行 Mann-Whitney U 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料: 2 组患者的年龄、性别、致伤原因、病程、ISS 评分、损伤部位等临床资料比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05), 见表 1。

2. 治疗前、后凝血指标及炎症因子水平的比较: 治疗前, 2 组患者的 PT、APTT、Fib、PLT 计数、IL-6 及 TNF- α 水平比较, 差异无统计学意义 (P 均 > 0.05); 治疗后, 2 组患者的 PT、APTT、IL-6 及 TNF- α 水平显著降低, Fib、PLT 计数显著升高 (P 均 < 0.05), 且研究组上

述 4 个指标改善更为明显(P 均 <0.05),见表 2。

3. 治疗后液体复苏情况的比较:与对照组比较,研究组晶体液、红细胞悬液、新鲜冰冻血浆、冷沉淀明显减少(P 均 <0.05),见表 3。

4. 预后:对照组发生 MODS 30 例(40.0%),研究组发生 MODS 16 例(21.3%),差异有统计学意义($\chi^2 = 6.145, P < 0.001$)。2 组患者给药后随访

28 d, 对照组病死率高于研究组 (28. 0% *vs.* 13.3%), Kaplan-Meier 生存曲线分析表明研究组病死率显著低于对照组 (logrank = 5.252, $P = 0.022$), 见图 1。随访 1 年后,对照组病死率高于研究组 (34.7% *vs.* 18.7%), Kaplan-Meier 生存曲线分析表明研究组病死率显著低于对照组 (logrank = 5.329, $P = 0.021$),见图 2。

表 1 2 组患者一般资料比较

项目	对照组($n = 75$)	研究组($n = 75$)	$\chi^2/t/Z$ 值	P 值
男性[例(%)]	40(53.33)	36(48.00)	0.427	0.514
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	42.56 $\pm$ 10.09	42.87 $\pm$ 10.21	0.187	0.852
致伤原因[例(%)]			0.557	0.906
交通事故	38(50.67)	41(51.67)		
重物砸伤	27(36.00)	24(32.00)		
高空坠落	8(10.67)	7(9.33)		
锐器伤	2(2.67)	3(4.00)		
病程(h, $\bar{x} \pm s$)	2.56 $\pm$ 0.59	2.63 $\pm$ 0.61	0.714	0.476
ISS 评分[分, $M(P_{25}, P_{75})$]	20(17,22)	21(18,24)	1.303	0.192
损伤部位[例(%)]			0.313	0.855
躯干	30(40.00)	31(41.33)		
四肢	33(44.00)	30(40.00)		
颅脑	12(16.00)	14(18.67)		

表 2 2 组治疗前、后凝血指标及炎症因子水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	PT(s)		t 值	P 值	PT(s)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	75	19.44 $\pm$ 4.06	15.37 $\pm$ 3.64	6.464	<0.001	60.29 $\pm$ 14.78	42.33 $\pm$ 10.88	8.475	<0.001
研究组	75	19.39 $\pm$ 4.11	12.38 $\pm$ 3.02	11.903	<0.001	60.35 $\pm$ 14.86	33.45 $\pm$ 8.07	13.777	<0.001
t 值		0.075	5.475			0.025	5.677		
P 值		0.940	<0.001			0.980	<0.001		

组别	例	Fib(g/L)		t 值	P 值	PLT($\times 10^9/L$)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	75	0.91 $\pm$ 0.20	2.28 $\pm$ 0.51	21.658	<0.001	87.01 $\pm$ 20.09	108.12 $\pm$ 25.69	5.606	<0.001
研究组	75	0.94 $\pm$ 0.21	3.42 $\pm$ 0.79	26.274	<0.001	87.67 $\pm$ 20.35	134.06 $\pm$ 31.83	10.634	<0.001
t 值		0.896	10.499			0.200	5.492		
P 值		0.372	<0.001			0.842	<0.001		

组别	例	IL-6(pg/mL)		t 值	P 值	TNF- α (pg/mL)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
对照组	75	8.18 $\pm$ 1.86	6.08 $\pm$ 1.36	7.893	<0.001	6.01 $\pm$ 1.32	4.93 $\pm$ 0.95	5.751	<0.001
研究组	75	8.24 $\pm$ 1.95	4.76 $\pm$ 1.03	13.666	<0.001	5.95 $\pm$ 1.27	3.85 $\pm$ 0.81	12.073	<0.001
t 值		0.193	6.701			0.284	7.492		
P 值		0.847	<0.001			0.777	<0.001		

表 3 2 组治疗后液体复苏情况的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例	晶体液(mL)	红细胞悬液(U)	新鲜冰冻血浆(mL)	冷沉淀(U)
对照组	75	3511.32 $\pm$ 789.33	13.48 $\pm$ 3.21	1484.26 $\pm$ 367.86	14.72 $\pm$ 4.62
研究组	75	2897.35 $\pm$ 710.71	10.92 $\pm$ 2.56	1172.93 $\pm$ 292.38	11.04 $\pm$ 2.67
t 值		5.006	5.400	5.738	5.973
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

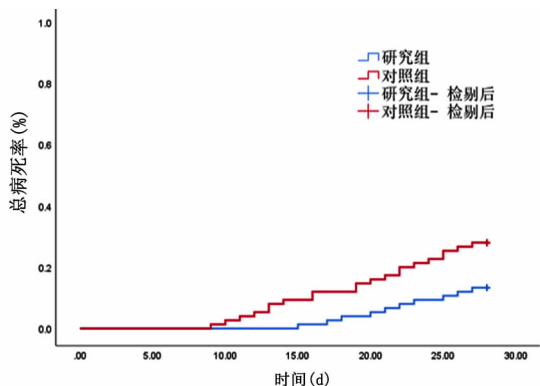


图1 2组患者28 d生存曲线图

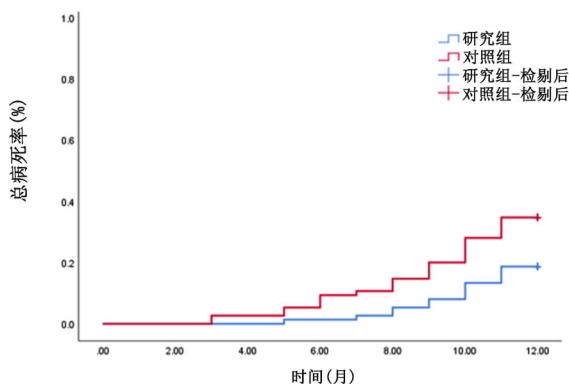


图2 2组患者1年生存曲线图

讨论

TIC 是创伤后一种独特的凝血功能障碍疾病,可造成内皮功能、纤维蛋白溶解和血小板计数的改变^[9]。尽管在过去十年中无数学者已对 TIC 进行了持续研究,但它仍然是一种危及生命的疾病,对创伤死亡率有重大影响^[10]。因此,寻求安全有效的治疗药物对缓解 TIC 患者病痛、挽救生命十分重要。陈汀劳等^[11]研究发现,采用氨甲环酸治疗 TIC 能够有效减少患者冰冻血浆用量,降低凝血酶原时间。吕伟琦等^[12]研究发现,对 TIC 患者而言,Fib 联合输血的临床价值显著,并能在一定程度上减轻患者的经济负担。由此可见,氨甲环酸、Fib 均对 TIC 患者有效。

Fib 是一种凝血因子,可以促进血小板的聚集^[13]。万珍等^[14]发现 Fib 的表达水平与 TIC 患者的存活率存在一定联系。FIB 在重症创伤且并发 TIC 患者中呈低表达^[15]。朱悚之^[16]发现,人 FIB 治疗可有效改善 TIC 患者凝血指标,在一定程度上可减少患者的病死率。氨甲环酸是一种常见的抗凝

药物,徐鹏陶等^[17]发现氨甲环酸治疗 TIC 的效果确切,具有抗纤溶、止血的作用,并能减轻患者的应激反应。本研究中,治疗后 2 组 TIC 患者的 PT、APTT、晶液体、红细胞悬液、新鲜冰冻血浆、冷沉淀显著降低,Fib、PLT 显著升高(P 均 <0.05),且研究组上述指标改善更为明显(P 均 <0.05)。这说明氨甲环酸联合 Fib 有助于改善 TIC 患者的凝血功能,降低所需液体复苏量。提示氨甲环酸联合 Fib 治疗 TIC 的效果可能优于常规治疗。

炎症因子 IL-6、TNF- α 的表达水平与创伤患者的液体复苏情况有关^[18]。王桂杰等^[19]研究发现,血清 IL-6 是影响多发伤合并急性 TIC 患者预后的重要因素,与死亡组相比,IL-6 在存活组中低表达。也有学者指出,急性 TIC 患者 IL-6、TNF- α 的表达水平与该疾病的进程关系紧密^[20]。本研究中,治疗前 2 组 TIC 患者 IL-6 及 TNF- α 的水平比较,差异无统计学意义(P 均 >0.05);治疗后,2 组 TIC 患者 IL-6 及 TNF- α 的表达水平降低,且研究组降低的程度更为明显(P 均 <0.05),与毛永强等^[8]研究结果一致。这表明氨甲环酸联合 Fib 可以抑制 TIC 患者体内炎症反应的发生。周君等^[21]发现 MODS 是影响 TIC 患者预后不良的重要因素。李红月等^[21]发现,与对照组相比,研究组患者的 MODS 发生率、28 d 病死率、1 年病死率显著降低(P 均 <0.05),与本研究结果一致。机体组织受创后会引引起应激性炎症反应,诱发全身炎症反应综合征及 MODS,是患者死亡的主要原因。而氨甲环酸联合 Fib 可有效降低患者的血管渗透性,改善器官组织血流灌注,降低 MODS 风险,安全性更高,从而改善 TIC 患者的预后。推测该治疗方法可能是在氨甲环酸的基础上补充 Fib 可将纤维蛋白原分解为纤维蛋白,消耗一部分纤溶酶原,进而从多途径抑制纤溶,最终改善凝血功能,抑制炎症反应,同时减少冷沉淀、红细胞悬液等血制品用量^[22]。

综上所述,氨甲环酸联合 Fib 治疗 TIC 可明显改善患者的凝血功能,抑制体内炎症因子的表达水平,降低患者 MODS 发生率及病死率。本研究例数较少,后续还需扩大样本量探究氨甲环酸联合纤维蛋白原对患者治疗的可能机制,并进一步统计患者发生弥散性血管内凝血的差异性以及患者 D-二聚体水平的变化以完善氨甲环酸联合纤维蛋白原对患者的改善效果。

(下转第 153 页)

1080.

10 Ince C,Mayeux PR,Nguyen T,et al. The endothelium in sepsis[J]. Shock,2016,45(3):259-270.

11 Ruiz S,Vardon-Bouines F,Bul  on M,et al. Kinin B1 receptor: a potential therapeutic target in sepsis-induced vascular hyperpermeability[J]. J Transl Med,2020,18(1):174.

12 Leeb-Lundberg LM,Marceau F,M  ller-Esterl W,et al. Classification of the kinin receptor family: from molecular mechanisms to pathophysiological consequences[J]. Pharmacol Rev,2005,57(1):27-77.

13 Uehara S,Honjiyo K,Furukawa S,et al. Role of the kallikrein-kinin

system in human pancreatitis[J]. Adv Exp Med Biol,1989,247B: 643-648.

14 Griesbacher T,Rainer I,Tiran B,et al. Involvement of tissue kallikrein but not plasma kallikrein in the development of symptoms mediated by endogenous kinins in acute pancreatitis in rats[J]. Br J Pharmacol,2002,137(5):692-700.

15 Lin WC,Chen CW,Chao L,et al. Plasma kallistatin in critically ill patients with severe sepsis and septic shock[J]. PLoS One,2017,12(5):e0178387.

(2024-05-20 收稿 2024-08-15 修回)

(上接第 148 页)

参 考 文 献

1 Ho VK,Wong J,Martinez A,et al. Trauma-induced coagulopathy: Mechanisms and clinical management[J]. Ann Acad Med Singap, 2022,51(1):40-48.

2 曾良. 严重创伤合并创伤性凝血病的临床治疗观察[J]. 中国社区医师,2019,35(14):17.

3 文志学,盘车莲,王东旺,等. 氨甲环酸治疗创伤性凝血病患者的疗效[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(9):170-171.

4 周黎琴,马欢杰,周敏锋,等. 早期人纤维蛋白原治疗创伤性凝血病的临床研究[J]. 中国现代医生,2022,60(3):24-27.

5 张更伟,周振裕,杨柏松,等. 人纤维蛋白原联合氨甲环酸治疗创伤性凝血病的疗效分析[J]. 医学理论与实践,2022,35(7): 1140-1142.

6 王蔚,周愚,童珊珊,等. 创伤性凝血病:低纤维蛋白原血症[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2019,18(1):103-107.

7 江利冰,蒋守银,张茂. 严重创伤出血和凝血病处理欧洲指南(第 4 版)[J]. 中华急诊医学杂志,2016,25(5):577-579.

8 毛永强,蒋谋坤,倪志荣,等. 氨甲环酸联合纤维蛋白原在创伤性凝血病疗效分析[J]. 智慧健康,2019,5(31):35-37.

9 Duque P,Calvo A,Lockie C,et al. Pathophysiology of trauma-induced coagulopathy[J]. Transfus Med Rev,2021,35(4):80-86.

10 Savioli G,Ceresa IF,Caneva L,et al. Trauma-induced coagulopathy: overview of an emerging medical problem from pathophysiology to outcomes[J]. Medicines (Basel),2021,8(4):16-37.

11 陈汀芳,骆慧莎,徐美玲,等. 氨甲环酸对创伤性凝血病患者的疗效及机制[J]. 海峡药学,2019,31(6):74-76.

12 吕伟琦,虞璩,张善弛. 纤维蛋白原联合输血治疗在急性创伤性

凝血病的应用价值[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(2):224-225.

13 朱家双,杨玉升,黄建华,等. 自发性脑出血评分联合凝血参数对自发性脑出血患者预后有评估价值[J]. 内科急危重症杂志, 2023,29(1):46-48.

14 万珍,徐俊,方强. 纤维蛋白原水平对创伤性凝血病预后影响的前瞻性观察研究[J]. 中国急救医学,2020,40(9):829-834.

15 陈炳宁. 急诊重症创伤患者发生创伤性凝血病的危险因素及预后影响因素分析[J]. 中外医学研究,2022,20(19):79-82.

16 朱惊之. 人纤维蛋白原对急诊外伤致创伤性凝血病疗效及相关因素分析[J]. 中国临床药理学与治疗学,2019,24(6):693-698.

17 徐陶鸣,吴兴,张玲,等. 氨甲环酸对创伤性凝血病患者凝血功能指标与炎症因子水平的影响[J]. 当代医学,2018,24(17):36-38.

18 Li Z,Xiao J,Xu X,et al. M-CSF,IL-6, and TGF-   promote generation of a new subset of tissue repair macrophage for traumatic brain injury recovery[J]. Sci Adv,2021,7(11):eabb6260-eabb6278.

19 王桂杰,杜传冲,耿佳财,等. 多发伤合并急性创伤性凝血病患者炎症指标动态变化及对预后的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2022,43(4):485-490.

20 Han CY,Wang X, Ringgold KM,et al. A novel melanocortin fusion protein inhibits fibrinogen oxidation and degradation during trauma-induced coagulopathy[J]. Blood,2023,142(8):724-741.

21 周君,钱何布,刘云,等. 探讨急诊多发伤患者发生创伤性凝血病的危险因素及预后的影响因素[J]. 心血管外科杂志(电子版), 2018,7(3):423-424.

22 李红月,斯小水,何建新,等. 氨甲环酸联合纤维蛋白原治疗创伤性凝血病对凝血功能、炎症因子及生存率的影响[J]. 实用药物与临床,2022,25(3):205-209.

(2023-07-04 收稿 2023-07-25 修回)