维普资讯 http://www.cqvip.com

·综 述·

创伤病人弥漫性血管内凝血和多器官功能障碍的关系

Relationship between DIC and MODS in trauma patients

刘 宿[1],蒋耀光[2] (第三军医大学附属大坪医院野战外科研究所:1. 麻醉科;2. 胸心外科,重庆 400042)

[关键词] 创伤;弥漫性血管内凝血;多器官功能障碍综合征
[中图分类号] R64 [文献标识码] B [文章编号] 1672-5042(2007)03-0203-02

创伤性出血包括血管直接损伤造成的大量失血和继发于凝血病的大量微血管弥漫性出血(disseminated intravascular coagulation,DIC)。前者通常由外科手术予以处理,而后者由于是多种因素共同作用的结果,并且还可引起其它脏器的功能障碍,处理起来较为棘手[1]。因此,即或是有经验的创伤救治小组,对严重创伤出血的救治仍然是困难的,约1/3的创伤病人死于不同原因的失血。创伤病人救治的成功率取决于创伤后早期对出血的控制程度和DIC后是否采取了措施来保护重要脏器的功能以预防多器官功能障碍(MODS)的发生。创伤后危重病人发生DIC引起出血的特征是凝血途径的激活,加速了凝血因子和血小板的消耗、生理性抗凝途径的抑制和纤溶系统的损害。随着纤溶系统的损害,凝血过度激活导致了纤维蛋白的生成和沉积,在不同的脏器引起微血管血栓,易发生MODS[2]。近年来观察认为,除了因为弥漫性纤维蛋白沉积引起缺血器官功能障碍外,DIC还通过凝血和炎症途径之间的相互作用引起器官衰竭。在创伤病人,DIC在MODS的发病机理中有重要作用。因此认为DIC通过严重的出血和器官衰竭明显地影响着创伤病人的死亡率[3]。本文将对创伤后生理及病理止血反应、创伤后DIC中凝血纤溶的改变以及DIC发展中器官衰竭的机制进行综述。

1 对创伤的止血反应

创伤后即刻的止血反应是血管收缩和血小板血栓形成,随后是通过凝血酶的激活和纤溶活性的抑制在损伤部位形成纤维蛋白支架。当损伤的血管或组织充分修复时,再通过继发性纤溶可进一步移除纤维蛋白。常规检测在早期很难测出凝血和纤溶的变化,只有通过测定分子标记物才能了解凝血酶和纤维蛋白溶酶活性变化、纤维蛋白和它的降解产物的形成(D-二聚体)及纤溶酶原激活物抑制物的形成(PAI-1)。用敏感的分子标志物检测出的止血反应结果,曾不恰当的称为高凝状态、纤溶关闭或纤溶的再激活等[4]。创伤时异常的病理性止血反应即DIC。尽管正常的全身凝血和纤溶的活性可通过敏感的分子标记物来确定,但止血活性的范围基本是限于损伤部位的。一旦止血反应不能局限,而弥散全身,则出现病理性止血反应,导致DIC的发生[3]。

[收稿日期] 2007-01-15 [修回日期] 2007-04-01

在创伤后DIC的凝血激活中,组织因子(TF)-依赖途径在启动凝血酶生成中起关键作用[4-5]。由于创伤后外源性凝血途径过度激活,特别是在组织因子产生后,激活大量的凝血酶原和纤溶酶原,交叉联结的纤维蛋白降解产物D-二聚体也明显高于非DIC病人[6]。PAI-1活性特别是在DIC病人中,持续性明显升高,直至创伤后5 d[7]。这种高PAI-1活性提示在创伤后DIC病人中PAI-1介导的纤溶抑制,导致纤维蛋白不能充分地从血管内清除。此外,有研究证明组织因子途径抑制物(TFPI)、蛋白C(PC)和抗凝血酶Ⅲ(AT-Ⅲ),介导了凝血激活、抗凝系统的抑制和纤溶系统的损害,对创伤后DIC的发展有较大的影响[8]。

2 DIC和炎症

2.1 DIC和MODS的关系

90年代对创伤后器官功能障碍原因的研究受到重视。止血、炎症和免疫功能方面的多种变化已在创伤后的临床和实验中得以证实。特别明显的是在创伤后DIC的发生发展中ARDS和MODS有启动作用。DIC病人通过测定FPA而表现出高的凝血酶活性,其预后差。不同的组织纤溶酶原激活物的活性和它的抗原水平,间接提示DIC病人的纤溶活性受抑制。肿瘤坏死因子(TNF-α)、白介素-1β(IL-1β)和PAI-1的增加几乎和死亡的结局一致。因此DIC的发生发展可预测ARDS和MODS的预后。从激活的中性粒细胞中释放的弹性蛋白酶引起血管内皮细胞的损害,内皮细胞的损伤证实与创伤后DIC病人的ARDS和MODS有密切关系。TF-依赖凝血途径的激活和纤溶系统的损害,以及中性粒细胞的激活,在创伤后ARDS的发病中起着重要作用。ARDS病人DIC的发生率高达74%~100%[9-10]。这些研究也明确地提出创伤后常见的DIC增加了ARDS和MODS的发生。

2.2 DIC在MODS发生中的病理机制

在DIC中微血管内大量的闭塞性血栓引起缺氧,导致DIC病人的MODS和死亡。Taylor[11]等证实在DIC时伴随有激活部位的FXa受抑制,使止血反应被抑制,但并不能避免器官衰竭和死亡,认为自身纤维蛋白的形成不会完全影响DIC的结局。近年来的实验提出,凝血和纤溶链中的蛋白酶除了止血作用外,还通过蛋白酶和蛋白酶激活的受体介导细胞内信号传导和调节免疫炎症反应[12]。凝血和炎症之间的相互作用促进组

维普资讯 http://www.cqvip.com

织损伤和器官功能障碍的形成[10]，特别是凝血酶/蛋白酶活化的受体-1(PAR-1)系统在炎症内皮细胞损伤中，通过促炎细胞因子和粘附分子表达而起着重要作用，提示炎症反应通过炎症和凝血途径的相互作用是创伤后DIC病人发生MODS的关键。

3 DIC和炎症之间的临床研究

由于内皮损伤后多种促炎细胞因子和中性粒细胞激活介导了DIC中凝血和纤溶的紊乱，严重者则涉及到创伤后DIC病人发生MODS[7]。有研究发现凝血和炎症反应的程度与创伤后MODS的发生相关[13]。DIC和炎症的共同作用易于发生MODS并导致创伤病人的预后差[14,15]。炎症反应通过凝血酶/受体相互作用以正反馈方式扩大和延续下去。来源于DIC所支持的全身炎症反应综合征(SIRS)是ARDS、MODS和创伤后DIC的病人预后差的主要决定因素。创伤后在DIC,SIRS和MODS之间存在重要的联系，三者互为因果关系。

4 结论

创伤是第一步损害，接着就是初期的SIRS。严重的损害本身可以引起原发的MODS和死亡。轻度至中度的SIRS可在创伤后4 d内结束，这是对损伤的生理性反应，但在创伤发生后SIRS持续存在超过3 d则为严重。伴随着大量凝血酶生成、过度的全身炎症介质释放和内皮损伤的DIC改变了SIRS的反应。最终，持续的改变导致持久的SIRS，继发性MODS和死亡。有时大约在一周后并发的感染可引起第三期损伤和改变创伤后持续的SIRS。

[参考文献]

[1] Hoffman M. The cellular basis of traumatic bleeding[J]. Mil Med, 2004,169(12s): 5-7.

[2] Gando S. Disseminated intravascular coagulation in trauma patients [J]. Semin Thromb Hemost,2001,27(6): 585-592.

[3] Toh CH, Dennis M. Disseminated intravascular coagulation: old disease, new hope[J]. BMJ,2003,327(7421): 974-977.

[4] Levi M. Disseminated intravascular coagulation: What's new? [J]. Crit Care Clin,2005,21(3): 449-467.

[5] Osterud B, Bjorklid E. The tissue factor pathway in disseminated intravascular coagulation[J]. Semin Thromb Hemost,2001,27(6): 605-617.

[6] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Tissue factor pathway inhibitor response does not correlate with tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation and multiple organ dysfunction syndrome in trauma patients[J]. Crit Care Med,2001,29(2): 262-266.

[7] Gando S, Nakanishi Y, Tedo I. Cytokines and plasminogen activator inhibitor-1 in posttrauma disseminated intravascular coagulation: Relationship to multiple organ dysfunction syndrome[J]. Crit Care Med, 1995,23(11): 1835-1842.

[8] LaRosa SP, Opal SM. Tissue factor pathway inhibitor and anitithrombin trial results[J]. Crit Care Clin, 2005, 21(3): 433-448.

[9] Gando S, Nanzaki S, Morimoto Y, et al. Systemic activation of tissue-factor dependent coagulation pathway in evolving acute respiratory distress syndrome in patients with trauma and sepsis[J]. J Trauma, 1999, 47(4): 719-723.

[10] Cicala C, Cirino G. Linkage between inflammation and coagulation: an update on the molecular basis of the crosstalk[J]. Life Sci, 1998, 62(20): 1817-1824.

[11] Taylor FB Jr, Chang AC, Peer GT, et al. DEGR-factor Xa blocks disseminated intravascular coagulation initiated by Escherichia coli without preventing shock or organ damage[J]. Blood,1991,78(2): 364-368.

[12] Choi G, Schultz MJ, Levi M, et al. The relationship between inflammation and the coagulation system[J]. Swiss Med WKLY, 2006, 136 (9-10): 139-144.

[13] Nast-Kolb D, Waydhas C, Gippner-Steppert C, et al. Indicator of the posttraumatic inflammatory response correlate with organ failure in patients with multiple injuries[J]. J Trauma, 1997, 42(3): 446-455.

[14] Gando S, Kameue T, Nanzaki S, et al. Participation of tissue factor and thrombin in posttraumatic systemic inflammatory syndrome[J]. Crit Care Med, 1997, 25(11): 1820-1826.

[15] Gando S, Nanzaki S, Kemmotsu O. Disseminated intravascular coagulation and sustained systemic inflammatory response syndrome predict organ dysfunctions after trauma: Application of clinical decision analysis[J]. Ann Surg, 1999, 229(1): 121-127.

(编辑:兰阳军)

(上接第154页)

的原因，造成气囊内液体或气体抽出困难，难以拔出。④长期留置导尿管的病人，膨大的气囊压迫尿道，使临近组织产生水肿、出血、炎性渗出，影响拔管。

2.2 对策

针对上述原因采取如下对策：①可轻轻旋转牵拉导尿管，有时可使粘连的管腔恢复通畅，从而使囊内的液体或气体容易抽出。②气囊导尿管最易发生阻塞的部位是导尿管的"Y"形分叉处，此处气囊管最细，又存在角度，生产过程中可能存在结节，使用前要仔细检查。③靠近尿道口剪断导尿管，可直接绕过阻塞部位，管内液体具有一定的压力可自行流出。④应每天进行膀胱冲洗，以防止沉渣、血块或结晶阻塞尿管，预防感染。因此，在插管时应注意导尿管插入的深度，保证导尿管气囊全部进入膀胱后才可注入液体或者气体。

(编辑:左艳芳)