

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2017.24.022

文章编号: 1005-8982(2017)24-0105-04

氨甲环酸对创伤性凝血病患者的疗效及作用机制*

田勇, 杨洪霞, 卜瑞红, 袁会玲, 王雪敏, 靳杰, 刘杰, 陈娟
(河北省石家庄市第三医院 急诊科, 河北 石家庄 050011)

摘要:目的 探讨氨甲环酸对创伤性凝血病患者的临床疗效及作用机制。**方法** 选取 2015 年 4 月 -2016 年 6 月就诊于该院的创伤性凝血病患者 106 例, 根据随机数表法原则将所有患者分为两组, 各 53 例。对照组采用常规疗法, 如手术止血、输注血制品及补充钙质。观察组在此基础上加用氨甲环酸治疗。比较两组治疗指标、炎症因子水平、血制品输注量及预后。**结果** 观察组凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血酶时间(APTT)及纤维蛋白原(Fbg)等指标改善情况优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组肿瘤坏死因子 α (TNF- α) 等炎症因子水平低于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组血制品输用量少于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 观察组预后情况优于对照组, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 氨甲环酸治疗创伤性凝血病效果显著, 能够减少出血量, 改善患者凝血功能, 降低炎症反应, 有助于改善预后。

关键词: 氨甲环酸; 创伤性凝血病; 作用机制; 预后; 炎症反应

中图分类号: R264

文献标识码: A

Effect and mechanism of Tranexamic Acid on traumatic coagulopathy*

Yong Tian, Hong-xia Yang, Rui-hong Bu, Hui-ling Yuan,
Xue-min Wang, Jie Jin, Jie Liu, Juan Chen

(Department of Emergency, Shijiazhuang Third Hospital, Shijiazhuang, Hebei 050011, China)

Abstract: Objective To explore the clinical effect and mechanism of Tranexamic Acid on the treatment of traumatic coagulopathy. **Methods** A total of 106 patients with traumatic coagulopathy from April 2015 to June 2016 were selected and randomly divided into two groups according to the random number table, with 53 cases in each group. The control group was treated with conventional therapies including surgical hemostasis, transfusion of blood products and calcium supplement, while the observation group was treated with Tranexamic Acid and the conventional therapies. The treatment index, level of inflammatory factors, blood transfusion and prognosis in the two groups were compared. **Results** Prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fbg) and other indicators in the observation group were significantly improved compared with the control group ($P < 0.05$); the levels of tumor necrosis factor- α (TNF- α) and other inflammatory factors in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$); the transfusion of blood products in the observation group was significantly less than that in the control group ($P < 0.05$); the prognosis of the observation group was significantly better than that of the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Tranexamic Acid has a pronounced effect on traumatic coagulopathy, which can significantly reduce the amount of bleeding, improve the coagulation function and reduce inflammation, thus help to improve the prognosis.

Keywords: tranexamic acid; traumatic coagulopathy; mechanism; prognosis; inflammatory reaction

随着社会经济的发展, 汽车等交通工具的普及, 工程建设的增多, 导致创伤问题日益严重, 逐渐成为

收稿日期: 2017-03-08

* 基金项目: 石家庄市科学技术研究与发展指导计划 (No: 151460773)

全球性的突出问题^[1]。临床资料显示,每年全世界有数百万患者死于创伤,尤以 <45 岁成年人人居多,而病死患者中约有 40% 是由出血引起的创伤性疾病所致,如创伤性凝血病^[2]、组织损伤严重、凝血功能障碍及纤溶亢进是创伤性凝血病的主要特征,严重创伤可激活凝血系统,造成大量出血,进而增加凝血因子与血小板的消耗^[3];同时严重的创伤可引起全身炎症反应,造成炎症因子水平增加,增加多器官功能障碍综合征(multiple organ dysfunction syndrome, MODS) 的风险,严重威胁患者生命安全。氨甲环酸是由人工合成的一种止血药物,可抑制纤维蛋白降解,促进纤溶活性降低,从而发挥止血之功效^[4]。目前,已有文献报道显示,氨甲环酸可降低创伤患者死亡风险,且未造成致命血栓事件的增加^[5]。本研究笔者对创伤性凝血病患者采用氨甲环酸治疗,旨在观察氨甲环酸对创伤性凝血病患者的作用机制,为临床治疗提供参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2015 年 4 月 -2016 年 6 月于本院就诊的创伤性凝血病患者 106 例。纳入标准:①年龄 >18 岁;②有明确的解剖部位损伤 >2 个;③受伤至收治重症监护室时间 <12 h;④创伤后生存时间 >120 h;⑤经手术等措施处理后,仍存在血管穿刺、创面等部位渗血情况;⑥凝血酶原时间(prothrombin time, PT)或活化部分凝血或酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)>1.5 倍正常值;⑦凝血功能异常,损伤严重程度评分 >16 分。排除标准:①既往存在慢性心肺疾病史、慢性肝病,并导致多器官功能严重障碍;②伴有血液系统疾病及自身免疫性疾病;③合并恶性肿瘤;④长期应用抗凝剂等影响凝血功能药物或服用对肝功能有影响的药物;⑤入组前 <7 d 采用免疫抑制剂与环氧化酶抑制剂。根据随机数表法将所有患者分为两组,每组各 53 例。观察组中男性 32 例,女性 21 例;年龄 25 ~ 56 岁,平均年龄(38.69 ± 4.37)岁;受伤至入组时间 1 ~ 4 h,平均(2.19 ± 0.35)h;受伤原因:高处坠落伤 14 例、交通伤 21 例、机械挤压伤 8 例及重物砸伤 10 例;受伤部位:胸部 13 例,腹部 19 例,胸腹部 10 例及四肢 11 例。对照组中男性 31 例,女性 22 例;年龄 26 ~ 55 岁,平均年龄(39.16 ± 4.25)岁;受伤至入组时间 1 ~ 4 h,平均(2.21 ± 0.36)h;受伤原因:高处坠落伤 13 例,交

通伤 22 例,机械挤压伤 9 例及重物砸伤 9 例;受伤部位:胸部 12 例、腹部 18 例、胸腹部 11 例及四肢 12 例。统计学比较两组患者性别、年龄、受伤至入组时间、受伤原因等一般资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可对比性。

1.2 方法

根据创伤性凝血病治疗指南开展常规对症治疗,两组患者采用手术或介入疗法控制出血,给予血制品替代,维持血红蛋白(Haemoglobin, Hb)>70 g/L,血小板(blood platelet, PLT) $50 \times 10^9/L$;PT 或 APTT>1.5 倍正常值上限,输注新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP);若纤维蛋白原(Fibrinogen, Fbg)<1 g/L,输注冷沉淀。补充钙质,游离钙维持在 >0.9 mmol/L。观察组在上述治疗基础上加用氨甲环酸(北京双鹤药业股份有限公司,国药准字 H11020634)止血,将氨甲环酸加入 25%葡萄糖液,稀释后静脉注射,0.25 ~ 0.5 g/次,0.75 ~ 0.20 g/d。若静脉滴注,需采用 5%葡萄糖液稀释氨甲环酸,用量同静脉注射。

1.3 评价指标

①治疗指标:检测并记录两组患者治疗前后 PT、APTT、Fbg、Hb 及 PLT 等指标变化情况,并展开对比分析;②炎症因子:通过检测患者体内炎症因子水平判断炎症反应程度:包括肿瘤坏死因子 α (Tumor Necrosis Factor- α , TNF- α)、白细胞介素 6 (Interleukin-6, IL-6) 及白细胞介素 8 (Interleukin-8, IL-8);③血制品用量:比较两组血制品用量,如冷沉淀、FFP、红细胞(red blood cell, RBC);④预后情况:MODS 发生率、病死率。

1.4 统计学方法

数据分析采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验,计数资料用百分比表示,采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 凝血功能指标

治疗前,两组治疗指标差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组治疗指标均改善,且观察组改善情况优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 1。

2.2 炎症因子水平

①不同时间的 TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平有差异($F=12.3123, 12.324$ 及 8.446 , 均 $P=0.000$);②组间

TNF- α 、IL-6 及 IL-8 水平有差异($F=10.925$ 、 13.636 及 42.425 , 均 $P=0.000$), 与对照组比较, 观察组在治疗 48 和 72 h 后 TNF- α 、IL-6 等炎症因子水平均低于对照组, 相对对照组效果较好; ③两组的 IL-8 变化趋势有差异($F=42.425$, $P=0.000$)。见表 2。

2.3 血制品用量

观察组冷沉淀、FFP 等血制品用量均少于对照组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 3。

2.4 预后情况

观察组 MODS 发生率与死亡率均低于对照组,

表 1 两组凝血功能指标 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	PT/s	APTT/s	Fbg/(g/L)	Hb/(g/L)	PLT/($\times 10^9/L$)
治疗前	对照组($n=53$)	20.05 \pm 3.69	40.16 \pm 4.76	0.98 \pm 0.29	61.23 \pm 4.81	87.63 \pm 5.75
	观察组($n=53$)	19.87 \pm 3.54	40.59 \pm 4.58	0.97 \pm 0.32	60.19 \pm 4.74	88.59 \pm 5.81
	t 值	0.256	0.474	0.169	1.121	0.855
	P 值	0.798	0.637	0.866	0.265	0.395
治疗后	对照组($n=53$)	15.58 \pm 2.74	34.27 \pm 2.95	2.96 \pm 0.65	81.45 \pm 5.82	136.92 \pm 10.26
	观察组($n=53$)	12.29 \pm 2.35	29.35 \pm 2.71	3.58 \pm 0.79	85.97 \pm 6.43	148.34 \pm 12.08
	t 值	6.635	8.942	4.412	3.794	5.246
	P 值	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表 2 两组炎症因子水平比较 ($n=53$, ng/L, $\bar{x} \pm s$)

时间	组别	TNF- α	IL-6	IL-8
治疗前	对照组	1.19 \pm 0.41	106.83 \pm 45.69	2.60 \pm 0.35
	观察组	1.20 \pm 0.39	107.71 \pm 44.54	2.58 \pm 0.31
治疗 48 h	对照组	1.91 \pm 0.53	129.36 \pm 28.75	6.24 \pm 0.32
	观察组	1.82 \pm 0.49 [†]	124.58 \pm 23.47 [†]	5.87 \pm 0.28 [†]
治疗 72 h	对照组	1.81 \pm 0.35	109.65 \pm 21.05	5.06 \pm 0.24
	观察组	1.52 \pm 0.42 [†]	93.49 \pm 18.42 [†]	4.13 \pm 0.22 [†]

注: [†] 与对照组比较, $P<0.05$

差异有统计学意义($P<0.05$)。见表 4。

3 讨论

据相关临床资料显示, 25% ~ 30% 的创伤患者入院时即存在严重的凝血功能障碍, 临床称之为创伤性凝血病, 是引发创伤死亡的重要因^[6-7]。创伤性凝血病的病理机制较为复杂, 其中, 抗凝、凝血及纤溶机制的互相调控在该病发生过程中起到决定性作用。目前, 临床认为凝血因子不足、灌注缺乏、纤溶亢进、低体温、酸中毒及血小板功能异常等 6 个方面均与创伤性凝血病发病机制密切相关, 尤其是创伤后大量出血, 导致机体丢失、消耗或稀释大量的凝血因子, 最终造成凝血因子的缺乏^[8]。

损伤控制复苏是临床针对创伤性凝血病的发病机制而提出的一种疗法, 且随着医学界对该病认识的持续加深, 人工合成凝血因子、抗纤溶及抗炎治疗的不断发展, 进一步完善、补充损伤控制复苏的理论^[9]。就创伤性凝血病的整体治疗而言, 损伤控制外科是

表 3 两组血制品用量比较 ($n=53$, $\bar{x} \pm s$)

组别	冷沉淀/u	FFP/ml	RBC/u
对照组	27.25 \pm 3.29	3587.63 \pm 84.62	25.76 \pm 7.24
观察组	21.38 \pm 2.69	2985.39 \pm 72.48	20.05 \pm 6.18
t 值	10.056	39.351	4.367
P 值	0.000	0.000	0.000

表 4 两组预后情况比较 [$n=53$, 例(%)]

组别	MODS 发生情况	死亡情况
对照组	29(54.72)	21(39.62)
观察组	18(33.96)	11(20.75)
χ^2 值	4.625	4.476
P 值	0.031	0.034

展开液体复苏的前提, 而液体复苏的目标是允许性低血压复苏, 其主要措施则是合理的液体复苏, 有效补充血制品、提高血液中凝血因子水平^[10]。此外, 抗纤溶治疗、纠正酸中毒、补充钙剂、防治低体温及持续血液净化在治疗过程中亦具有重要作用。由于大量出血是创伤性凝血病的独立危险因素, 因此, 合理高效止血是挽救患者生命、改善预后的关键, 同时也是实施其他治疗方式的重要保证。氨甲环酸是常见的抗纤溶药物, 又称为止血酸、凝血酸, 在全身性或局限性、急性慢性纤溶蛋白溶解亢进所造成的各种出血治疗中可起到疗效^[11]。

基于上述情况, 本研究着重探讨氨甲环酸在创伤性凝血病治疗中的作用机制及价值, 本研究发现, 观察组治疗后 PT、APTT 及 Fbg 等指标改善情况均

优于对照组,且观察组炎症因子水平在治疗 24 h 和 72 h 时较对照组均降低,表明氨甲环酸能够有效发挥其抗纤溶、止血之功效,抑制纤溶亢进,减少凝血因子的丢失,进而阻止病情恶化,改善器官组织血流灌注。同时,机体组织受到创伤后,可致炎症反应增强,而高水平炎症反应亦可诱发全身炎症反应综合征,严重威胁患者生命安全,氨甲环酸通过有效止血,增强组织器官灌注,减轻机体损伤,有助于降低机体应激反应,减少炎症因子的释放^[12-13]。

基于上述疗效,观察组 MODS 发生率与死亡率低于对照组,且观察组血制品的输注较对照组减少,提示氨甲环酸可有效改善创伤性凝血病患者预后,并在一定程度上减少血制品的输注,避免因子的稀释,以防凝血因子不足。分析氨甲环酸的作用机制如下:氨甲环酸属于赖氨酸衍生物,通过抑制纤溶酶与纤溶酶原,控制局部止血栓溶解,最终实现止血,控制出血的效果。由肝脏产生的纤溶酶原与纤维蛋白结合后,纤维蛋白即开始降解程序。纤溶酶原分子经折叠变为环状结构,继而通过赖氨酸结合位点与纤维蛋白结合,而赖氨酸结合位点受到阻滞,纤溶降解途径受抑制。而血管内皮细胞可释放同样能够结合纤维蛋白的组织纤维酶原,两者一旦结合,纤溶酶原即可通过激活而转为纤溶酶,将纤维蛋白裂解成 D-二聚体等诸多小蛋白^[14-15]。同时纤溶酶与纤维蛋白的结合增强。氨甲环酸分子中存在一个与赖氨酸类似的分子结构,且对赖氨酸结合位点具有非常高的亲和力,能够对纤维蛋白与纤溶酶、纤溶酶原的结合产生竞争性的抑制,最终抑制纤维蛋白分解,减少因纤溶亢进造成的出血^[6]。另有研究显示,氨甲环酸可能对组织因子引发的纤溶反应具有抑制作用,纤溶酶原不仅具有纤维蛋白的分解作用,还可起到其他重要的生理作用,单核细胞、内皮细胞及血小板内均存在浓度较高的纤溶酶原受体,纤溶酶原结合上述细胞后,其活性上升,而结合后的细胞亦可导致纤溶亢进,故氨甲环酸与纤溶酶原结合后,可能抑制上述效应^[7]。

综上所述,氨甲环酸对创伤性凝血病患者疗效确切,可有效抑制纤溶亢进,发挥止血作用,减轻炎症反应,改善预后,具有临床推广应用价值。

参 考 文 献:

- [1] 黄剑吟,封启明.急性创伤性凝血病发病机制的研究进展[J].海南医学,2015,26(21):3190-3194.
- [2] 张锦鑫,李俊杰,花蕾,等.创伤性凝血病发病机制的研究进展[J].国际外科学杂志,2015,42(2):142-144.
- [3] 陈校国,肖扬,伍旭辉,等.氨甲环酸用于创伤外科的研究进展[J].中华创伤杂志,2016,32(5):469-473.
- [4] 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.
- [5] 李刚,张希洲.重症创伤性凝血病患者院前救治效果[J].热带医学杂志,2016,16(6):785-788.
- [6] XU S X, WANG L, ZHOU G J, et al. Risk factors and clinical significance of traumainduced coagulopathy in ICU patients with severe trauma[J]. Eur J Emerg Med, 2013, 20(4): 286-290.
- [7] FLOCCARD B, RUGERI L, FAURE A, et al. Early coagulopathy in trauma patients: an on-scene and hospital admission study[J]. Injury, 2012, 43(1): 26-32.
- [8] 蒋国平,文怀,蔡挺.创伤性凝血病发生机制及其止血控制复苏整体观[J].中华危重症医学杂志,2012,5(3):194-201.
- [9] 吴洁,陈晓勇,朱锦宇.氨甲环酸在全膝关节置换术中的应用进展[J].中国矫形外科杂志,2016,24(10):903-906.
- [10] 马明远,江皓波,张云海,等.血必净注射液对创伤性凝血病患者血制品输注及炎症因子的影响[J].实用医学杂志,2015,31(20):3415-3418.
- [11] 徐跃,郭莲,赖登祥,等.创伤性凝血病患者血糖波动与 hs-CRP、TNF- α 、IL-6 水平及预后的关系[J].中国急救医学,2015,35(3):218-222.
- [12] 邢国宽,刘喜凤,苑佳琦,等.氨甲环酸与利伐沙班联合应用对膝关节置换术中减少出血及预防静脉血栓的临床研究[J].实用药物与临床,2016,19(3):326-330.
- [13] 李波,赵智刚,唐忠志.严重创伤合并创伤性凝血病的临床治疗分析[J].临床外科杂志,2016,24(4):302-304.
- [14] 仲伟喜,朱晓光,杨开超,等.严重创伤患者中急性创伤性凝血病与深静脉血栓形成关系探讨[J].中华急诊医学杂志,2016,25(5):592-597.
- [15] 何黎明,刘保国,陈招,等.注射用白眉蛇毒血凝酶在创伤性脑损伤患者围术期中的应用[J].实用临床医药杂志,2016,20(13):11-14.
- [16] 朱玉民,骆喜宝,刘志贵,等.急性非等容量血液稀释联合氨甲环酸对凝血因子和失血量的影响[J].实用医学杂志,2015,(13):2137-2139.
- [17] 张权,孙立,杨先腾,等.关节腔内使用氨甲环酸对全膝关节置换术后失血量的影响及安全性评估[J].中华创伤骨科杂志,2015,17(5):395-398.

(唐勇 编辑)