

## 论 著

# 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

万 珍，徐 俊，方 强

基金项目：浙江省医学会临床科研资金项目(2016ZJC-A15)

作者单位：310003 浙江杭州，浙江大学医学院附属第一医院综合 ICU

作者简介：万 珍(1984-)，女，硕士研究生，主治医师，现工作单位浙江大学医学院附属第一医院安吉分院，E-mail：wanzhen121351@163.com。

通信作者：方 强(1956-)，男，硕士，主任医师，硕士生导师，E-mail：fangqicu@163.com。

**[摘要]** 目的 通过前瞻性观察创伤性凝血病(TIC)患者伤后纤维蛋白原水平的动态变化，来分析其对短期临床预后的影响。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月期间浙江大学医院附属第一医院收住的严重创伤患者 181 例，根据定义将其分为无 TIC 组( $n=48$ )、轻度 TIC 组( $n=52$ )和重度 TIC 组( $n=81$ )，观察并记录伤后 14 d 内相关的临床资料、凝血功能指标和死亡情况，比较 TIC 患者短期内死亡组和存活组在伤后人纤维蛋白原水平的动态差异情况；分析入院时的纤维蛋白原水平是否对 TIC 患者伤后 14 d 死亡有预测作用。结果 181 例严重创伤患者中发生 TIC 共有 133 例(占 73.48%)。与轻度 TIC 比较，重度 TIC 发生初始轻度纤维蛋白原缺乏( $<1.5 \text{ g/L}$ )和重度纤维蛋白原缺乏( $<1.0 \text{ g/L}$ )均升高，且伤后 7 d、14 d 病死率也均明显升高(48.1% vs. 15.4%，59.3% vs. 23.1%， $P < 0.001$ )。不管是存活组还是死亡组，伤后 5 d 人纤维蛋白原水平每日均上升，但存活组入院后首次人纤维蛋白原水平明显高于死亡组(7 d  $P = 0.005$ 、14 d  $P < 0.001$ )。通过受试者工作特征(ROC)曲线，评价入院时首次人纤维蛋白原水平对 TIC 患者伤后 14 d 死亡情况的预测价值，其曲线下面积(AUC)为 0.732，截点为 0.52，敏感度 0.959，特异度 0.567。结论 TIC 患者伤后发生人纤维蛋白原缺乏的情况十分常见，而早期人纤维蛋白原的缺乏可能影响了患者短期存活率，而伤后 24 h 内通过尽快纠正能否提高患者生存率及使用何种补充物仍有待进一步确认。

**[关键词]** 纤维蛋白原； 创伤性凝血病(TIC)； 受试者工作特征(ROC)曲线； 临床预后  
doi:10.3969/j.issn.1002-1949.2020.09.007

**Effect of fibrinogen level on the prognosis of trauma - induced coagulopathy: a prospective observational study** Wan Zhen, Xu Jun, Fang Qiang. Department of General ICU, the First Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310003, China

Corresponding author: Fang Qiang, E-mail: fangqicu@163.com

**[Abstract]** **Objective** The effect of fibrinogen level on short - term clinical prognosis in the patients with trauma - induced coagulopathy(TIC) was prospectively observed. **Methods** From January 2017 to December 2018, 181 patients with severe trauma admitted to our hospital were selected. According to the definition, they were divided into the non - coagulation group ( $n=48$ )，the mild coagulation group ( $n=52$ ) and the severe coagulation group ( $n=81$ )。The clinical data, clotting function index and death were observed and recorded within 14 days after injury. The dynamic differences of fibrinogen level were compare between the short - term death group and the survival group in TIC patients, and analysis was performed to determine whether fibrinogen levels on admission were predictive of death on 14th day after TIC injury. **Results** A total of 133 (73.48%) of 181 patients with severe trauma had TIC. Compared with mild coagulopathy, both mild fibrinogen deficiency ( $<1.5 \text{ g/L}$ ) and severe fibrinogen deficiency ( $<1.0 \text{ g/L}$ ) at the initial stage of severe coagulopathy were increased, and 7 - day, 14 - day mortality was also significantly increased after injury (48.1% vs. 15.4%，59.3% vs. 23.1%， $P < 0.001$ )。In the survival group and the death group, fibrinogen levels both

increased daily after 5 days of injury, but fibrinogen levels for the first time on admission in the survival group were obviously higher than those in the death group (7 days  $P = 0.005$ , 14 days  $P < 0.001$ )。The receiver-operating characteristic curve (ROC curve) was used to evaluate the predictive value of fibrinogen level for the first time on admission in 14-day mortality after TIC, the area under the curve (AUC) was 0.732, the cut point was 0.52, the sensitivity was 0.959, specificity was 0.567。**Conclusion** Fibrinogen deficiency is common in the patients with TIC, and it may affect short-term survival rate in those patients. It remains to be further confirmed whether the patients' survival rate can be improved by correcting as soon as possible within 24 hours after injury and what kind of supplement should be used.

**[Key words]** Fibrinogen; Trauma-induced coagulopathy (TIC); Receiver-operating characteristic curve(ROC curve); Clinical prognosis

严重创伤是中青年人群死亡因素中最主要的原因,每年造成全球死亡的人数超过 500 万<sup>[1]</sup>。创伤后大出血无法控制,是这些患者致死的主要因素,其发生率高达 40% 以上,并且成为重症监护领域的一大挑战<sup>[2]</sup>。出血会导致止血的内源性紊乱,而消耗性或稀释性凝血病会使得控制出血变得更加复杂。据估计有 1/3 左右的创伤性出血患者在急诊就诊时凝血功能就已经出现问题,而这种早期由创伤带来的凝血病就称之为创伤性凝血病 (trauma-induced coagulopathy, TIC), TIC 会使患者增加 3~4 倍的病死率<sup>[3]</sup>。TIC 目前被公认为是一种多因素疾病,由失血性休克、组织损伤相关的凝血酶-血栓调节蛋白复合物的产生、抗凝血和纤维蛋白溶解途径的激活共同组成,而其中蛋白 C 的激活可能是 TIC 发生的核心病理生理机制,并与纤维蛋白溶解增加和纤维蛋白原缺失有着密切的关系<sup>[4~6]</sup>。因此,立即纠正获得性凝血功能障碍是创伤中心治疗方案的主要目标之一。

已有的研究表明,低纤维蛋白原血症在创伤后早期即可发生,不仅与失血和消耗增加有关,而且与低温减少纤维蛋白原的合成<sup>[7]</sup>、低灌注后的酸中毒导致纤维蛋白原分解的增加<sup>[8]</sup>、可溶性血栓调节蛋白水平升高、蛋白 C 活化增加及纤维蛋白原利用率降低密切相关<sup>[9~10]</sup>。纤维蛋白原作为凝血和出血激活期间达到极低浓度的第一个凝血因子,是死亡的独立预测因子,因此,纤维蛋白原的补充在过去几年中受到越来越多的关注<sup>[11~12]</sup>。纤维蛋白原是通过作为纤维蛋白形成的内源底物并通过诱导凝块形成和血小板聚集在止血中起关键作用。因此,有研究者提出了早期和更具侵略性的纤维蛋白原替代策略可能带来的益处<sup>[13]</sup>。目前的欧洲指南(第 5 版)建议如果大出血且纤维蛋白原水平较低,即黏弹性试验提示,缺乏功能性纤维蛋白原或者血浆纤维蛋白原水平  $\leq 1.5 \text{ g/L}$ , 推荐使用纤维蛋白原浓缩物或

冷沉淀物进行治疗(1C 级)和建议补充初始纤维蛋白原  $3 \sim 4 \text{ g}^{[1]}$ 。人纤维蛋白原水平的增加可以通过补充新鲜冷冻血浆、冷沉淀物或血浆衍生的病毒灭活的纤维蛋白原浓缩物来实现。然而在创伤后补充纤维蛋白原的阈值水平、最佳来源和时间等问题上仍存在着很大的争议,且证据水平很差。

本研究总体目标是通过前瞻性的观察研究来阐述纤维蛋白原在 TIC 患者中的变化和作用。本研究观察入院时不同严重程度的 TIC 纤维蛋白原水平变化;观察损伤控制复苏阶段纤维蛋白原水平的变化;并根据生存情况确定入院时的纤维蛋白原水平与短期临床预后之间的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 收集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月浙江大学医学院附属第一医院收治的严重创伤患者,其中创伤发生到入院时间必须  $\leq 4 \text{ h}$ 。

### 1.2 方法

**1.2.1 纳入标准** ①所有满足多发伤诊断患者,后期根据诊断标准再次筛选出 TIC;②年龄 18~80 岁者。

**1.2.2 排除标准** ①创伤时间  $> 4 \text{ h}$  以上者;②长期使用抗血小板药物或抗凝药物患者;③基础有慢性肝病的凝血障碍或血友病等患者;④孕妇、哺乳期或可能妊娠的妇女。

**1.2.3 诊断标准** TIC 诊断标准:①满足以下实验室检验中的一条:凝血酶原时间(PT)  $> 18 \text{ s}$ , 或活化部分凝血酶原时间(APTT)  $> 60 \text{ s}$ , 或国际标准化比值(INR)  $> 1.5$ ;②符合活性或潜在性出血及有血制品替代治疗过程。多发伤是指在同一致伤因子作用下,引起身体两处或两处以上解剖部位或脏器的创伤,其中至少有一处损伤可危及生命,创伤严重程度评分(ISS)  $\geq 16$  分。

**1.2.4 观察指标** 分为一般资料和检测指标,其中一般资料内容主要包括:性别、年龄、入院时 ISS 评

分、急性生理与慢性健康状况评估系统Ⅱ(APACHEⅡ)评分、格拉斯哥昏迷评分(GCS)、是否合并酸中毒、低温及休克等,而主要检测指标有:凝血功能、血常规、肝肾功能、pH值、碱剩余、血乳酸、每日血制品输血量及副作用、血栓发生事件、7 d 和 14 d 死亡例数等。其中纤维蛋白原水平连续监测 5 d,所有血标本采集点为每日早上 6:00。

**1.3 统计学处理** 用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,正态分布的计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 *t* 检验或校正 *t* 检验;计数资料以例数(百分比)[*n*(%)]表示,组间比较采用卡方检验;非正态分布计量资料的组间比较采用非参数的秩和检验;通过受试者工作特征(ROC)曲线计算入院时纤维蛋白原水平,预测 TIC 14 d 病死率,并通过最大敏感度和特异度来计算 Youden 指数。*P* < 0.05 为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 入组的严重创伤患者一般临床资料分析

本研究 2017 年 1 月至 2018 年 12 月纳入合格的严重创伤患者共计 181 例,其中已排除年龄不符

合(3 例)、伤后到入院时间不符合(30 例)或资料不完整(15 例)及其他符合排除标准(21 例)。181 例患者中男性患者 134 例(74%)和女性患者 47 例(26%),平均年龄为(48.27 ± 16.34)岁。而入院时的 ISS 评分为(48.57 ± 17.25)分,其中 48.1% 以上患者 ISS 评分超过 50 分,而入院时的 APACHEⅡ 评分为(22.87 ± 9.64)分。伤后至浙江大学医学院附属第一医院的平均时间为(1.87 ± 1.07)h,主要的外伤因素为车祸伤和电动车伤(见表 1)。

入院时,133 例患者(73.48%)发生了 TIC,其中重度占 44.8%,轻度占 28.7%。而无凝血病、轻度凝血病和重度凝血病组患者均出现不同程度的纤维蛋白原(g/L)减少:1.81 ± 0.55、0.99 ± 0.46、0.57 ± 0.28,差异均有统计学意义(*P* < 0.001)。所有这些患者均接受了不同方案的早期纤维蛋白原替代疗法,包括使用人纤维蛋白原、冷沉淀物和新鲜冰冻血浆。不管是 7 d 病死率还是 14 d 病死率,早期诊断为重度凝血病的患者均明显高于轻度凝血病患者(48.1% vs. 15.4%、59.3% vs. 23.1%,*P* 均 < 0.001)。见表 1。

表 1 根据入院凝血病严重程度分类的 181 例严重创伤患者的临床特点

参数	无凝血病组( <i>n</i> =48)	轻度凝血病组( <i>n</i> =52)	重度凝血病组( <i>n</i> =81)	总计( <i>n</i> =181)	<i>P</i> 值
年龄( $\bar{x} \pm s$ ,岁)	56.54 ± 18.50	44.46 ± 12.95	48.26 ± 16.89	48.27 ± 16.34	0.543
性别[ <i>n</i> (%),男]	38(79.2)	36(69.2)	60(74.1)	134(74.0)	0.608
外伤至入院时间( $\bar{x} \pm s$ ,h)	1.83 ± 0.95	2.00 ± 1.10	1.80 ± 1.08	1.87 ± 1.07	0.294
ISS 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	40.04 ± 15.01	54.15 ± 10.46	47.52 ± 20.07	48.57 ± 17.25	0.014*
ISS > 25 分[ <i>n</i> (%)]	40(83.3)	48(92.3)	60(74.1)	148(81.8)	0.009*
ISS > 50 分[ <i>n</i> (%)]	16(33.3)	32(61.5)	39(48.1)	87(48.1)	0.131
APACHEⅡ 评分( $\bar{x} \pm s$ ,分)	18.25 ± 8.35	20.92 ± 10.89	25.48 ± 8.35	22.87 ± 9.64	0.012*
GCS( $\bar{x} \pm s$ ,分)	10.25 ± 4.82	8.69 ± 5.58	7.07 ± 4.65	8.10 ± 5.10	0.085
最低体温( $\bar{x} \pm s$ ,℃)	35.86 ± 0.81	35.37 ± 0.59	35.42 ± 0.49	35.47 ± 0.60	0.628
血生化参数					
乳酸( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	3.88 ± 3.69	6.25 ± 3.93	9.58 ± 4.79	7.60 ± 4.86	<0.001**
pH( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	7.32 ± 0.15	7.19 ± 0.15	7.14 ± 0.18	7.19 ± 0.18	0.153
碱剩余( $\bar{x} \pm s$ ,mmol/L)	-5.13 ± 6.54	-10.87 ± 6.27	-13.94 ± 5.81	-11.58 ± 6.77	0.005*
碱剩余 ≤ -6 mmol/L[ <i>n</i> (%)]	16(33.3)	36(69.2)	78(96.3)	122(67.4)	<0.001**
血液学参数( $\bar{x} \pm s$ )					
血红蛋白(g/L)	108.33 ± 22.23	106.23 ± 31.91	71.52 ± 17.38	88.64 ± 29.59	<0.001**
血小板计数( $\times 10^9/L$ )	146.46 ± 70.31	163.31 ± 82.58	102.56 ± 40.30	129.39 ± 67.77	<0.001**
PT(s)	1.04 ± 0.07	1.31 ± 0.10	2.94 ± 3.42	2.11 ± 2.60	<0.001**
APTT(s)	0.75 ± 0.10	1.12 ± 0.19	2.69 ± 1.09	1.87 ± 1.16	<0.001**
纤维蛋白原(g/L)	1.81 ± 0.55	0.99 ± 0.46	0.57 ± 0.28	0.90 ± 0.58	<0.001**
输注红细胞( $\bar{x} \pm s$ ,U)	4.92 ± 6.45	5.08 ± 5.40	9.26 ± 6.78	7.21 ± 6.72	<0.001**
输注血浆( $\bar{x} \pm s$ ,mL)	472.50 ± 611.59	740.77 ± 807.39	916.30 ± 692.76	790.32 ± 734.14	0.184
输注冷沉淀物( $\bar{x} \pm s$ ,mL)	0.83 ± 2.82	10.00 ± 20.14	5.21 ± 11.61	6.13 ± 14.58	0.124
输注人纤维蛋白原( $\bar{x} \pm s$ ,g)	0.31 ± 0.72	0.15 ± 0.54	1.22 ± 1.86	0.73 ± 1.49	<0.001**
预后情况[ <i>n</i> (%)]					
7 d 内病死率	4(8.3)	8(15.4)	39(48.1)	51(28.2)	<0.001**
14 d 内病死率	8(16.7)	12(23.1)	48(59.3)	68(37.6)	<0.001**

注:ISS 为创伤严重程度评分;APACHEⅡ 为急性生理与慢性健康状况评估系统Ⅱ;GCS 为格拉斯哥昏迷评分;PT 为凝血酶原时间;APTT 为活化部分凝血酶原时间;\* *P* < 0.01, \*\* *P* < 0.001

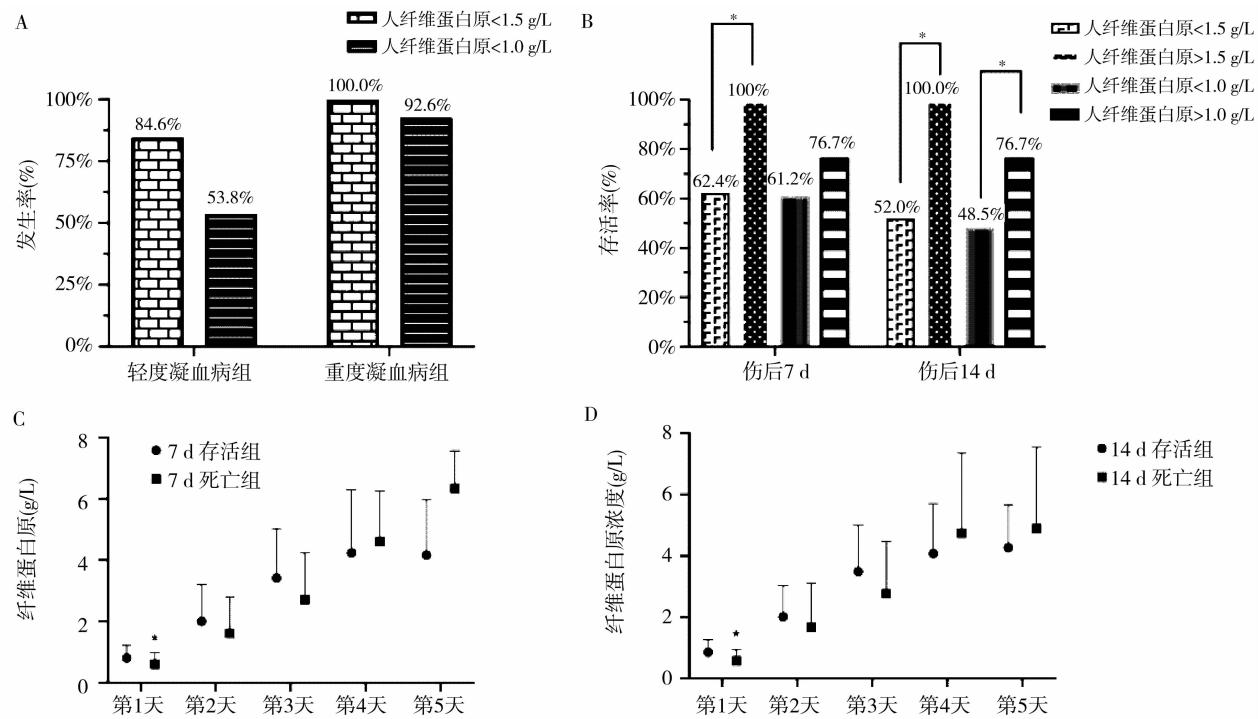


图 1 人纤维蛋白原水平对 TIC 患者发生率、存活率的影响及在短期内存活组和死亡组之间的变化

**2.2 不同程度凝血病发生纤维蛋白原缺乏情况的比较** 与轻度凝血病比较,重度凝血病发生初始轻度纤维蛋白原缺乏( $<1.5\text{ g/L}$ )和重度纤维蛋白原缺乏( $<1.0\text{ g/L}$ )均升高(100.0% vs. 84.6%、92.6% vs. 53.8%, $P<0.01$ ),见图1A;但是初始发生轻度纤维蛋白原缺乏( $<1.5\text{ g/L}$ )和重度纤维蛋白原缺乏( $<1.0\text{ g/L}$ )两组在伤后7 d、14 d存活率差异无统计学意义(62.4% vs. 61.2%、52.0% vs. 48.5%, $P>0.05$ ),而纤维蛋白原未缺乏的患者( $>1.5\text{ g/L}$ )伤后7 d、14 d均存活(见图1B);而从伤后连续观察5 d的结果来看,不管是7 d死亡组和存活组,还是14 d死亡组和存活组,人纤维蛋白原水平均逐日升高,甚至在伤后第4天死亡组反超存活组,但是7 d及14 d死亡组第1天人纤维蛋白原水平均明显低于存活组( $P<0.05$ ),其他时间点差异无统计学意义( $P>0.05$ ),见图1C、D。

**2.3 入院首次人纤维蛋白原水平对 TIC 早期死亡的预测** 通过 ROC 曲线进行入院时首次人纤维蛋白原水平对 TIC 伤后 14 d 死亡情况的预测,其 ROC 曲线下面积(AUC)为 0.732,敏感度和特异度分别为 0.959、0.567,根据 ROC 曲线分析得出的人纤维蛋白原水平的截点约 0.52(见图 2)。

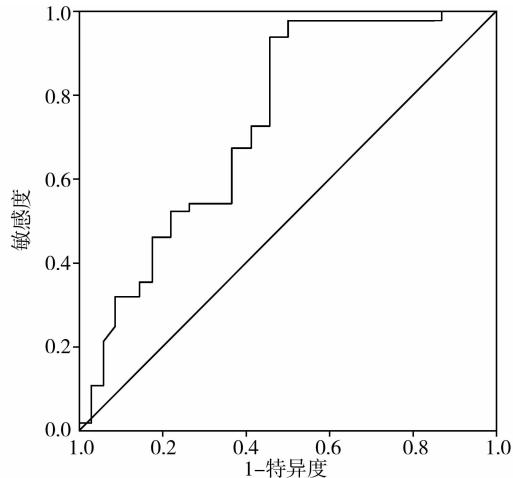


图 2 入院首次人纤维蛋白原水平对 TIC 伤后 14 d 死亡情况的预测 ROC 曲线

### 3 讨论

创伤仍然是全世界的主要死亡原因,并且随着人口年龄的增长,预计由于创伤导致的病死率将继续上升。尽管现代创伤救治技术不断进展,但创伤大多数早期可预防的死亡是由不受控制的出血造成的。

TIC 被认为是由组织损伤和休克组合导致止血失败,是一类以血凝块形成、分解和整体血管内稳态

受损为特征的凝血、炎症疾病和多表型的疾病状态。在出血性创伤患者中约有四分之一到三分之一合并有 TIC。这种早期凝血改变继发于蛋白 C 和纤维蛋白溶解途径的全身激活，并在失控的出血、液体复苏、体温过低、酸中毒、损伤严重和系统性低灌注等情况下进一步恶化。因此在这种情况下，可以预计纤维蛋白原缺乏的发生。纤维蛋白原是原发性和继发性体内平衡的关键和核心要素。创伤后，休克和酸中毒导致纤维蛋白原降解增加，而纤维蛋白原的合成是恒定的。因此，在失血性休克期间，纤维蛋白原缺乏经常发生并且早期发生。

本研究发现，181 例创伤患者中在入院时就有 133 例发生了 TIC(73.48%)，轻度和重度纤维蛋白原缺乏的发生率分别 100.0% 和 92.6%。2012 年，Rourke 等<sup>[14]</sup>在英国的 517 例创伤患者的前瞻性观察研究中发现，轻、重度纤维蛋白原缺乏发生率分别为 14%、5%，而 2014 年 Pauline Deras 等<sup>[15]</sup>的研究为 28%、12%。也有研究<sup>[16]</sup>发现，在入院血红蛋白(Hb) <100 g/L 的创伤患者中，多达 73% 患者检测到纤维蛋白原水平 <1.5 g/L，而在碱剩余(BE) 低于 -6 mmol/L 的患者中有 63% 出现了低纤维蛋白原水平。从文献中不难发现，低纤维蛋白原的发生率在不同研究中的差异性很大，而本研究中低纤维蛋白原的发生率要远高于文献报道，其根本原因可能在于本研究纳入患者的平均 ISS 将近 47 分，而文献中的平均 ISS 为 14.0 ~ 21.3 分。此外，本研究还发现，与轻度凝血病比较，重度凝血病发生初始轻度纤维蛋白原缺乏(<1.5 g/L) 和重度纤维蛋白原缺乏(<1.0 g/L) 几率均明显升高(100.0% vs. 84.6%, 92.6% vs. 53.8%)。

纤维蛋白原缺乏现象在 TIC 中发生率高，而纤维蛋白本身又起到很重要的作用，因此理论上需通过补充来改善临床预后。而欧洲指南(第 5 版)指出，黏弹性试验提示，当缺乏功能性纤维蛋白原或血浆纤维蛋白原水平 ≤1.5 g/L 时，建议输注纤维蛋白原浓缩物或冷沉淀物(1C 级)。这相当于 3~4 g 的纤维蛋白原浓缩物，或者是 15~20 单个供体单位的冷沉淀物。而重复剂量应由黏弹性试验和实际测得的纤维蛋白原水平来决定(2C)<sup>[1]</sup>。然而支持这种做法的证据非常有限。Schoöchl 等进行<sup>[17]</sup>回顾性报道研究发现，在血栓弹力图测试指导下进行纤维蛋白原使用的单中心试验，得到的结论是创伤患

者的治疗因治疗单位而异，但无法对使用纤维蛋白原的获利得出结论。Rourke 等<sup>[14]</sup>评估患者通过接受各种纤维蛋白原(冷冻沉淀物、血浆和血小板的输注)的治疗结果表明，无论以何种形式给药，看似都可以降低病死率，在至少存活 12 h 的患者中每克纤维蛋白原倾向于 28 d 病死率降低 9%。但是，结果并未达到统计学意义并且该研究未随机分组。另一项研究<sup>[18]</sup>发现，纤维蛋白原可降低 6 h 的病死率(10.5% vs. 16.7%,  $P = 0.03$ )。然而，多器官衰竭的发生率更高(61.2% vs. 49.0%,  $P = 0.003$ )，但最终医院的病死率却相当(28.6% vs. 25.5%,  $P = 0.40$ )。而后来的 Curry 等<sup>[19]</sup>和 Nascimento 等<sup>[20]</sup>也并未提供正面的支持证据，且输血需求和病死率均没有降低。

而本研究发现，入院时未出现低纤维蛋白水平的患者(>1.5 g/L) 伤后 7 d 和 14 d 均未死亡，而入院时出现轻度纤维蛋白原缺乏(<1.5 g/L) 和重度纤维蛋白原缺乏(<1.0 g/L) 的患者 7 d 和 14 d 的存活率 50% ~ 60%。通过 ROC 曲线进行入院时首次人纤维蛋白原水平对 TIC 伤后 14 d 死亡情况预测，其 AUC 为 0.732，截点为 0.52，敏感度 0.959，特异度 0.567。这与文献<sup>[21]</sup>中纤维蛋白原的截点 2.29 g/L 相差甚远，可能的原因与年龄(37.2 岁)、平均 ISS 评分(16.1 分)及 28 d 生存率(91.3%)等均有关系。

本研究发现，不管是存活组还是死亡组，伤后 5 d 内人纤维蛋白原水平每日均为上升，但存活组入院后首次人纤维蛋白原水平明显高于死亡组(7 d  $P < 0.001$ 、14 d  $P < 0.001$ )，而常在伤后 3~4 d 即到达稳定水平约 4 g/L。因此，从本研究得到的结果似乎可以猜测死亡与否与入院时的纤维蛋白缺乏程度有一定关联性，但仍无法得出其为危险因素的结论，从中看到，即使纤维蛋白原补充后有益，时间窗预计在早期 24 h，而与后期特别是伤后 3~4 d 的水平关联不大，因此，补充的时机极其重要。另外仍有一些创伤后对纤维蛋白原影响的临床研究在继续当中，如丹麦随机试验 PRoF-iTH(NCT02344069)。

最近不少国内外指南都建议通过血栓弹力图来评估创伤患者的凝血功能，从而更有效地指导复苏和输血支持治疗，但局限性在于各项参数的指导处理流程并不相同，国际上尚无统一的标准血栓弹力图方案来指导创伤后患者输血治疗。而对于有没有血栓弹力图临界值可以指导纤维蛋白原或冷沉淀的

使用这样的问题也没有足够的证据。此外,受限于实际情况,黏弹性检测的机器在基层医院并没有普及。因此,本研究通过最常见的方法(凝血功能测定)而得出的纤维蛋白原的阈值点,从而改善临床预后的研究很有实际意义。而本研究的局限性和文献大致类似,主要为观察性研究、研究人数少和疾病严重程度重等。

综上所述,TIC 患者伤后纤维蛋白原缺乏水平程度可以预测创伤的严重程度和预后(包括病死率)。但对于纤维蛋白原补充物是否改善或不改善创伤患者的预后,以及如何使用(剂量、阈值)等问题仍有待进一步研究。总而言之,从本研究目前已有的这些数据看来,伤后纤维蛋白原缺乏水平程度无疑是影响的预后指标,越早期改变此种状态可能越有助于改善预后。

## 参考文献

- [1] Donat R Spahn, Bertil Bouillon, Vladimir Cerny, et al. The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fifth edition[J]. Crit Care, 2019, 23(1):98.
- [2] Thomas Kristiansen, Hans Morten Lossius, Marius Rehn, et al. Epidemiology of trauma: a population – based study of geographical risk factors for injury deaths in the working – age population of Norway[J]. Injury, 2014, 45(1):23 – 30.
- [3] Jostein S Hagemø, Sarah C Christiaans, Simon J Stanworth, et al. Detection of acute traumatic coagulopathy and massive transfusion requirements by means of rotational thromboelastometry: an international prospective validation study[J]. Crit Care, 2015, 19(1):97.
- [4] Lucy Z Kornblith, Hunter B Moore, Mitchell J Cohen. Trauma – induced coagulopathy: The past, present, and future [J]. J Thromb Haemost, 2019, 17(6):852 – 862.
- [5] Jakob Stensballe, Hanne H Henriksen, Pär I Johansson. Early haemorrhage control and management of trauma – induced coagulopathy: the importance of goal – directed therapy[J]. Curr Opin Crit Care, 2017, 23(6):503 – 510.
- [6] Marcel Levi, Suthesh Sivapalaratnam. Disseminated intravascular coagulation: an update on pathogenesis and diagnosis[J]. Expert Rev Hematol, 2018, 11(8):663 – 672.
- [7] Juliane Mohr, Steffen Ruchholtz, Frank Hildebrand, et al. Induced hypothermia does not impair coagulation system in a swine multiple trauma model[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(4):1014 – 1020.
- [8] Wenjun Z Martini, Michael A Dubick. Fibrinogen concentrate administration inhibits endogenous fibrinogen synthesis in pigs after traumatic hemorrhage[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2015, 79(4):540 – 547.
- [9] Ross A Davenport, Karim Brohi. Cause of trauma – induced coagulopathy[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2016, 29(2):212 – 219.
- [10] Ithan D Peltan, Lisa K Vande Vusse, Ronald V Maier, et al. An international normalized ratio – based definition of acute traumatic coagulopathy is associated with mortality, venous thromboembolism, and multiple organ failure after injury[J]. Crit Care Med, 2015, 43(7):1429 – 1438.
- [11] Celia González Guerrero, José Bruno Montoro Ronsano. Physiopathology and treatment of critical bleeding: a literature review [J]. Farm Hosp, 2015, 39(6):382 – 390.
- [12] C J Schlimp, H Schöchl. The role of fibrinogen in trauma – induced coagulopathy[J]. Hamostaseologie, 2014, 34(1):29 – 39.
- [13] D Fries, W Z Martini. Role of fibrinogen in trauma – induced coagulopathy[J]. Br J Anaesth, 2010, 105(2):116 – 121.
- [14] C Rourke, N Curry, S Khan, et al. Fibrinogen levels during trauma hemorrhage, response to replacement therapy, and association with patient outcomes[J]. J Thromb Haemost, 2012, 10(7):1342 – 1351.
- [15] Pauline Deras, Maxime Villiet, Jonathan Manzanera, et al. Early coagulopathy at hospital admission predicts initial or delayed fibrinogen deficit in severe trauma patients[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 77(3):433 – 440.
- [16] Celia González – Guerrero, Toni Lozano – Andreu, Maria Roch – Santed, et al. Evaluation of the efficiency under current use of human fibrinogen concentrate in trauma patients with life – threatening hemorrhagic disorders [J]. Blood Coagul Fibrinolysis, 2017, 28(1):66 – 71.
- [17] Herbert Schöchl, Ulrike Nienaber, Georg Hofer, et al. Goal – directed coagulation management of major trauma patients using thromboelastometry (ROTEM) – guided administration of fibrinogen concentrate and prothrombin complex concentrate[J]. Crit Care, 2010, 14(2):R55.
- [18] Arasch Wafaisade, Rolf Lefering, Marc Maegele, et al. Administration of fibrinogen concentrate in exsanguinating trauma patients is associated with improved survival at 6 hours but not at discharge[J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(2):387 – 393.
- [19] N Curry, C Rourke, R Davenport, et al. Early cryoprecipitate for major haemorrhage in trauma: a randomised controlled feasibility trial[J]. Br J Anaesth, 2015, 115(1):76 – 83.
- [20] B Nascimento, J Callum, H Tien, et al. Fibrinogen in the initial resuscitation of severe trauma (FiiRST): a randomized feasibility trial[J]. Br J Anaesth, 2016, 117(6):775 – 782.
- [21] Jostein S Hagemø, Simon Stanworth, Nicole P Juffermans, et al. Prevalence, predictors and outcome of hypofibrinogenaemia in trauma: a multicentre observational study[J]. Crit Care, 2014, 18(2):R52.