

急性主动脉综合征

急性主动脉综合征并发弥漫性 血管内凝血的临床研究

刘鹏¹ 苏德淳¹ 杨光¹ 黄日红¹ 刘俊² 高连君²

[摘要] **目的:**通过回顾性分析急性主动脉综合征(AAS)合并弥漫性血管内凝血(DIC)患者诊断、治疗及预后。**方法:**回顾性分析大连医科大学附属第一医院 2013-05—2017-05 收治的 232 例 AAS 住院患者的临床资料。其中全部入选患者根据其是否合并 DIC 分为 AAS 合并 DIC 组(AAS-DIC 组)和 AAS 未合并 DIC 组(AAS 组),比较两组之间临床特点的差异。**结果:**对于入组的 232 例 AAS 患者中,合并 DIC 共有 19 例(8.2%),患者预后不佳。其中 10 例入院时确诊 DIC 患者中,5 例行外科手术治疗,3 例死亡;5 例保守治疗患者全部死亡。9 例外科术后合并 DIC 患者中,5 例死亡。AAS 组及 AAS-DIC 组 DIC 筛选指标均存在显著性差异,对于外科手术后合并 DIC 组,引流量存在及 ICU 滞留时间存在显著差异,但体外循环手术时间及停止循环时间方面均无明显差异。**结论:**AAS 易导致 DIC 的发生,外科手术治疗对于救治 AAS 合并 DIC 患者虽然有效,但不能显著改善该类患者的预后。

[关键词] 急性主动脉综合征;弥漫性血管内凝血;心脏外科手术

doi:10.13201/j.issn.1001-1439.2017.11.015

[中图分类号] R544.1 **[文献标志码]** A

Clinical study of acute aortic syndrome with disseminated intravascular coagulation

LIU Peng¹ SU Dechun¹ YANG Guang¹ HUANG Rihong¹ LIU Jun² GAO Lianjun²

(¹Intensive Care Unit, ²Department of Cardiology, The First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, 116011, China)

Corresponding author: HUANG Rihong, E-mail: dl_hrh@163.com

Abstract **Objective:** To retrospectively analyze the diagnosis, treatment and prognosis of patients with acute aortic syndrome (AAS) complicated with disseminated intravascular coagulation (DIC). **Method:** The clinical data of 232 patients with AAS admitted to the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University from May 2013 to May 2017 were analyzed retrospectively. All the patients were divided into AAS-DIC group and AAS group according to whether or not they suffered from DIC. The clinical characteristics of the two groups were compared. **Result:** The 232 patients with AAS were enrolled in our research. There were 19 patients (8.2%) with DIC, and the prognosis of them was poor. Among them, 10 patients were diagnosed with DIC at the time of admission. In the 10 cases, 3 of 5 patients died underwent surgical treatment, another 5 patients also died after nonoperative treatment. Of the 19 cases with DIC, 9 patients were diagnosed with DIC after surgery, 5 of 9 patients died. Between AAS group and AAS-DIC group, there was significant difference in the ICU retention time and the existing drainage, but not in cardiopulmonary bypass operation time and cycle time. **Conclusion:** AAS is prone to DIC and the surgical treatment for AAS patients with DIC is effective, but does not significantly improve the prognosis of these patients.

Key words acute aortic syndrome; disseminated intravascular coagulation; cardiac surgical procedures

急性主动脉综合征(Acute aortic syndrome, AAS)是一种大血管的急症,其主要包括主动脉壁内血肿(Intramural hematoma, IMH)、穿透性主动脉粥样硬化性溃疡(Penetrating atherosclerotic ulcer, PAU)、主动脉夹层(Aortic dissection, AD)。诊断主动脉夹层的主要影像方法有:CT 主动脉造影(主动脉 CTA),彩色超声,磁共振等。主动脉 CTA 为确诊的 AAS 一线手段,这得益于其应用普及、诊断时间快、准确性高、受操作者影响较

小、可评估主动脉全程、并可评价心脏和大血管毗邻结构等优势^[1]。AAS 在发生发展过程中,损伤主动脉内皮,引发组织因子释放,导致血管腔内流动血液中凝血因子被激活^[2],继而导致弥漫性血管内凝血(Disseminated Intravascular Coagulation, DIC)的出现。DIC 则是一种凝血物质大量消耗,纤维蛋白激活,凝血因子大量消耗导致全身出血倾向,诱发休克,甚至多器官功能衰竭综合征。AAS 合并 DIC 虽为临床上少见病,国外仅有个例报道,国内亦无大规模临床研究。但该病一经诊断,病死率高,预后极差,且治疗方式选择,对该病预后起至关重要作用。本研究旨在对 AAS 合并 DIC 患者的

¹大连医科大学附属第一医院心脏重症监护病房(辽宁大连,116011)

²大连医科大学附属第一医院心血管内科

通信作者:黄日红, E-mail: dl_hrh@163.com

诊断、治疗及预后的研究,以期对该病临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 对象

2013-05—2017-05 我院收治,确诊的 232 例 AAS 患者进行回顾性分析。AAS 的诊断标准:(1)明确胸痛的症状;(2)经影像学检查,主动脉 CTA 明确为 AAS。

其中 AD 诊断分类采用 Debakey 分型方法:其中 Debakey I 型:内膜破口位于升主动脉,累及范围近端累及主动脉瓣,远端累及主动脉弓,降主动脉,腹主动脉,甚至髂动脉。Debakey II 型:内膜破口位于升主动脉,累及范围局限于升主动脉或主动脉弓。Debakey III 型:内膜破口位于降主动脉峡部,累及范围降主动脉或(和)腹主动脉。

1.2 方法

采用回顾性研究,分析年龄、性别、血压、既往病史等与 AAS 的发病的关系,以及凝血相,外科手术相关参数及其预后,进一步分析 AAS 合并 DIC 患者诊断、治疗及预后。以期对临床治疗提供参考。

1.3 DIC 的诊断

本研究中根据弥散性血管内凝血诊断中国专家共识(2017 年版)推荐的中国弥散性血管内凝血诊断积分系统 CDSS 评分,所有入组的 232 例患者均无血液疾病病史,无严重肝病病史,无恶性肿瘤,无严重感染病史。本研究对入选的患者,入院时立即复查 DIC 筛选,行外科手术患者术后 12 h 再次复查 DIC 筛选。对于所有患者逐一评分,如评分 ≥ 7 分,即诊断为 DIC。

具体诊断标准为:1)存在导致 DIC 的原发病 2 分。2)具备 DIC 的临床表现,包括①不能用原发病解释的严重或多发出血倾向 1 分。②不能用原发病解释的微循环障碍或休克 1 分。③广泛性皮肤、黏膜栓塞,灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成,不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭 1 分。3)实验室指标,①血小板计数:非恶性血液病 $\geq 100 \times 10^9/L$ 0 分, $80 \sim 100 \times 10^9/L$ 1 分, $< 80 \times 10^9/L$ 2 分,24 h 内下降 $\geq 50\%$ 为 1 分。②D-二聚体: $< 5 \text{ mg/L}$ 为 0 分, $5 \sim 9 \text{ mg/L}$ 为 2 分, $\geq 9 \text{ mg/L}$ 为 3 分。③PT 及 APTT 延长:PT 延长 $< 3 \text{ s}$ 且 APTT 延长 $< 10 \text{ s}$ 为 0 分,PT 延长 $\geq 3 \text{ s}$ 或 APTT 延长 $\geq 10 \text{ s}$ 为 1 分,PT 延长 $\geq 6 \text{ s}$ 为 2 分。④纤维蛋白原: $\geq 1.0 \text{ g/L}$ 为 0 分, $< 1.0 \text{ g/L}$ 为 1 分。

1.4 外科手术术式的定义

本文中提及的治疗 AAS 的外科术式主要为 3 种。(1)Bentall 手术:在全麻低温体外循环下,应用带瓣人造血管替代升主动脉根部和主动脉瓣膜,并移植左右冠状动脉的手术。(2)主动脉弓置换术:在全麻低温体外循环下,行主动脉弓部瘤切除和人

造血管置换术的方法,可具体分为半弓置换,全弓置换,象鼻子术式等。(3)主动脉内覆膜支架腔内隔绝术:在全麻下,微创股动脉穿刺,植入支架从而覆盖隔绝原发的主动脉内膜破口,促进假腔内血栓形成及假腔的缩小,重新扩张真腔及恢复真腔的血流使得主动脉血管壁重构,恢复正常的主动脉壁解剖功能。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 17.0 统计软件进行统计处理。正态性分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组均数比较采用 t 检验,多组均数的显著性分析采用单因素方差分析。

2 结果

2.1 基线资料的分析结果

232 例 AAS 患者中,其中男 185 例(79.7%)。年龄(51.42 ± 12.15)岁,合并高血压病史 218 例(94.0%),合并糖尿病病史 32 例(13.8%),合并脑血管病史 5 例(2.2%)。入我科首次测量血压:收缩压(152.59 ± 13.71)mmHg($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ Kpa}$),舒张压(93.63 ± 12.82)mmHg,心率(80.62 ± 10.23)次/min,血肌酐(96.13 ± 64.25) $\mu\text{mol/L}$ 。

232 例 AAS 患者中,主动脉夹层 Debakey I 型 64 例(27.6%),主动脉夹层 Debakey II 型 5 例(2.2%),主动脉夹层 Debakey III 型 91 例(39.2%),主动脉壁内血肿 59 例(25.4%),主动脉溃疡 13 例(5.6%)。

232 例患者中,死亡总例数为 36 例(15.5%);其中入院 24h 内死亡为 13 例(5.6%),24~72h 死亡 13 例(5.6%)。外科手术术后死亡 22 例(9.5%)。

2.2 所有患者的 CDSS 评分结果

根据中国弥散性血管内凝血诊断积分系统 CDSS 评分系统,对所有入选患者进行评分,共 19 例患者 CDSS ≥ 7 分,故确诊为 AAS 合并 DIC。在总共 19 例 AAS 合并 DIC 患者中,其中 10 例为入院时确诊为 AAS 合并 DIC,10 例患者中 6 例入院时确诊为主动脉夹层 Debakey I 型,3 例患者确诊为主动脉夹层 Debakey III 型,1 例确诊为主动脉壁内血肿。入院时确诊为 AAS,但未合并 DIC,外科手术后确诊为 DIC 为 9 例。对共 19 例 AAS-DIC 及 213 例 AAS 患者 DIC 筛选资料进行统计分析,见表 1 和 2。

2.3 外科手术后合并 DIC

①对于总共 69 例主动脉夹层 Debakey I 型及主动脉夹层 Debakey II 型患者,行经低温体外循环下 Bentall 手术或主动脉弓置换手术 37 例(53.6%),术后 12 h 再次行 DIC 筛选,7 例患者 CDSS 评分 ≥ 7 分,确诊 AAS 外科术后合并 DIC。在 69 例手术患者中,3 例入院时确诊为 AAS 合并 DIC 患者,术后 1 例好转,其中 2 例术后仍确诊为

AAS 合并 DIC。②主动脉夹层 Debakey III 型 91 例患者中,其中 55 例患者(23.7%)行主动脉内覆膜支架腔内隔绝术,术前凝血相正常患者,术后 12 h 复查 DIC 筛选确诊 AAS 外科术后合并 DIC 病例

2 例。入院时确诊为 AAS 合并 DIC 患者中,其中 2 例行主动脉腔内隔绝术,1 例术后仍确诊为 AAS 合并 DIC。

表 1 AAS 组及 AAS 合并 DIC 组凝血相比较
Table 1 Coagulation phase of AAS group and AAS-DIC group

	AAS-DIC 组(19 例)	AAS 组(213 例)	P 值
血小板/($\times 10^9 \cdot L^{-1}$)	82.53 $\pm$ 25.77	200.08 $\pm$ 130.26	<0.01
APTT/s	42.48 $\pm$ 15.52	32.03 $\pm$ 15.1	<0.01
PT/s	23.11 $\pm$ 6.47	14.05 $\pm$ 5.69	<0.01
纤维蛋白原/($g \cdot L^{-1}$)	1.41 $\pm$ 0.71	2.66 $\pm$ 1.55	<0.01
FDP/($mg \cdot L^{-1}$)	52.57 $\pm$ 40.12	45.39 $\pm$ 37.14	<0.01
D-二聚体/($\mu g \cdot L^{-1}$)	12000.42 $\pm$ 9817.26	9039.81 $\pm$ 8796.29	<0.01

表 2 AAS 组及 AAS 合并 DIC 组外科手术数据比较
Table 2 Operation data of AAS group and AAS-DIC group

	AAS-DIC 组(19 例)	AAS 组(213 例)	P 值
12 h 引流量/ml	556.63 $\pm$ 121.92	446.86 $\pm$ 137.63	<0.05
体外循环时间/min	121.29 $\pm$ 23.79	120.86 $\pm$ 29.91	>0.05
主动脉阻断时间/min	52.43 $\pm$ 10.36	54.86 $\pm$ 9.62	>0.05
入住 ICU 时间/d	10.45 $\pm$ 9.51	5.81 $\pm$ 9.63	<0.01

2.4 对于所有 AAS 合并 DIC 患者的死亡原因分析及治疗的研究

19 例 AAS 合并 DIC 患者中,其中共死亡 13 例。入院时确诊为 AAS 合并 DIC 患者 5 例行手术治疗,术后死亡 3 例,死亡原因 2 例为呼吸机相关性肺炎诱发多器官功能衰竭。1 例术前合并下肢缺血坏死,多器官功能衰竭死亡。入院时确诊为 AAS 合并 DIC 选择内科保守治疗的患者共 5 例,虽经积极治疗,但全部死亡,死亡原因:DIC 出血导致低血容量休克死亡 2 例,主动脉夹层破裂死亡 1 例,2 例放弃治疗,自行离院后死亡。入院时确诊 AAS,但未合并 DIC,术后合并 DIC 的总共 9 例患者中,共死亡 5 例,死亡原因:3 例为术后感染导致多器官功能衰竭,1 例为急性脑干梗塞,1 例为下肢缺血坏死导致严重感染及多器官功能衰竭。AAS 合并 DIC 内科保守治疗,给予血液替代治疗为根本,替代治疗的输血方案:如 INR>1.5,给予输注新鲜冰冻血浆 600~800 ml,或(和)冷沉淀 10 治疗量。血小板<80 $\times 10^9/L$ 给予输注血小板 1 治疗量。血红蛋白小于 8 g/L,输血 2~4 u 治疗量。术后 APTT>120 s 或不凝,给予鱼精蛋白对抗肝素。同时给予小剂量低分子肝素皮下注射抗凝治疗,心脏外科术后合并 DIC 患者,常伴引流量明显增多,止血困难,术中给予 VIIa 因子输注止血,术后常规复查活化凝血时间(ACT)并追加鱼精蛋白对抗肝素,使 ACT 达到或接近生理值水平。

3 讨论

AAS 为临床上的急危重症,尤其是主动脉夹层在发病 48 h 内,每延长 1 h,病死率会增加百分之一,未经手术治疗的患者 2 d 之内的病死率高达 50%,最主要的死亡原因是主动脉破裂和重要脏器供血障碍导致的功能衰竭。另外,AAS 可损伤动脉内皮细胞,使大量组织因子释放,导致 DIC 发生,继而引发多器官功能衰竭,DIC 晚期亦可导致周身出血倾向,更易导致夹层动脉瘤破裂的发生。

AAS 外科手术治疗为唯一可以治愈该病的方法。Bentall 术、主动脉弓部置换联合象鼻支架植入手术是治疗累及弓部的 Debakey I 型及 II 型主动脉夹层和动脉瘤的传统而且主流的方法^[3]。而全麻下主动脉覆膜支架腔内隔绝术为治疗 Debakey III 型主动脉夹层主要术式之一。本研究所入选的 AAS 合并 DIC 患者,虽行外科手术治疗,有效控制 AAS 进展,但预后仍不佳。原因在于,部分患者术前就非常危重,存在出血倾向,甚至濒临死亡。且行主动脉弓置换或(和)Bentall 手术,需要经深低温停循环,手术时间长,创面大,出血多,术后并发症也较常规体外循环手术多,更容易再次出现机体凝血机制紊乱,诱发纤溶亢进,甚至 DIC 的出现。但当 AAS 患者术后合并 DIC 后,二次开胸风险、围手术期心血管事件风险、滞留 ICU 时间等大大增加,显著增加 AAS 术后死亡率。国外很多文献指出,体外循环下 AAS 的外科手术治疗虽可有效防止 AAS 的进展,降低死亡率,但并不能减少围手术期

DIC 的发生^[4-5]。AAS 外科术后 DIC 风险增加,是由于在外科手术的过程中,由于对主动脉内皮的进一步损伤,此前 AAS 导致漏口形成,附壁血栓、血管内皮显露、组织因子释放,导致凝血因子、血小板等的大量消耗,最终导致 DIC 形成。此外,血液流经区域的剪切应力湍流会引起血管内溶血的发生^[6-8]。体外循环为心脏外科术后非手术原因诱发 DIC 的最为重要原因,体外循环过程中出现凝血因子过度消耗、血小板减少、鱼精蛋白对抗肝素不足、低温等因素都会促进出血,凝血机制紊乱甚至 DIC 的发生^[9-10]。主动脉内覆膜支架腔内隔绝术与常规开胸体外循环手术术式相比,虽损伤小,且不经体外循环,可使部分 AAS 合并 DIC 患者得以缓解,但是很多 AAS 合并 DIC 患者即使行主动脉腔内隔绝术,病死率仍明显升高^[11-12],且术前 DIC 筛选正常的 AAS 患者术后出现新发 DIC 的病例,可能是由于主动脉支架与自体循环血流接触后激发凝血因子消耗所致。AAS 合并 DIC 的外科手术治疗,并无更多证据证实哪种术式具有优势。

对于已经出现 DIC 的 AAS 患者的内科非手术治疗,给予积极的血液替代治疗为首选治疗方案之一,即大量输注新鲜冰冻血浆(FFP)、血小板、冷沉淀等血液制品,以补充凝血因子,减少出血的发生,以纠正 DIC 的进展。另外早期肝素治疗,尤其是低分子肝素或达肝素钠皮下注射尤为有效,皮下注射达肝素钠联合口服氨甲环酸也可有效治疗 AAS 合并 DIC^[13-15]。口服制剂甲磺酸卡莫司他,阿司匹林和华法林,已是无症状的且为非持续在院患者主动脉夹层合并 DIC 有效^[16-17],AAS 合并 DIC 患者应用利伐沙班口服治疗为门诊患者首选^[18]。

综上,AAS 合并 DIC 为急危重症,外科治疗为首选,但不能减少术后 DIC 发生,不能显著改善预后。

参考文献

- [1] 孔令云,热沙来提·斯拉吉. 不典型急性主动脉夹层 3 例报道及文献回顾[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(1):99-102.
- [2] GERTLER J P, CAMBRIA R P, BREWSTER D C, et al. Coagulation changes during thoracoabdominal aneurysm repair[J]. J Vasc Surg, 1996, 24:936-945.
- [3] 戴仕林,吴伟,王贤灿,等. 78 例累及主动脉弓的主动脉疾病患者弓部处理方式及早期随访结果[J]. 临床心血管病杂志,2017,33(7):678-682.
- [4] KESTIN A S, VALERI C R, KHURI S F, et al. The platelet function defect of cardiopulmonary bypass[J]. Blood,1993,82:107-117.
- [5] BLOME M, ISGRO F, KIESSLING A H, et al. Relationship between factor XIII activity, fibrinogen, haemostasis screening tests and postoperative bleeding in cardiopulmonary bypass surgery[J]. Thromb Haemost, 2005, 93:1101-1107.
- [6] HIGASHIURA W, KICHIKAWA K, SAKAGUCHI S, et al. Deteriorating consumptive coagulopathy with type III endoleak following endovascular repair for abdominal aortic aneurysm associated with liver cirrhosis[J]. J Endovasc Ther, 2007, 14:421-425.
- [7] KEO H H, DIEHM N, BAUMGARTNER I, et al. Disseminated intravascular coagulopathy caused by endoleak type I: successful treatment by endovascular stent-graft extension[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006, 12:98-70.
- [8] ADOLPH R, VORP D A, STEED D L, et al. Cellular content and permeability of intraluminal thrombus in abdominal aortic aneurysm[J]. J Vasc Surg, 1997, 25:916-926.
- [9] Snieciński R M, Chandler W L. Activation of the hemostatic system during cardiopulmonary bypass[J]. Anesth Analg, 2011, 113:1319-1333.
- [10] KOSTER A, FISCHER T, PRAUS M, et al. Hemostatic activation and inflammatory response during cardiopulmonary bypass: impact of heparin management[J]. Anesthesiology, 2002, 97:837-841.
- [11] CROSS K S, BOUCHIER-HAYES D, LEAHY A L, et al. Consumptive coagulopathy following endovascular stent repair of abdominal aortic aneurysm[J]. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2000, 19:94-95.
- [12] OHARA N, MIYATA T, OSHIRO H, et al. Adverse outcome following transfemoral endovascular stent-graft repair of an abdominal aortic aneurysm in a patient with severe liver dysfunction: report of a case[J]. Surg Today, 2000, 30:764-767.
- [13] Ontachi Y, Asakura H, Arahata M, et al. Effect of combined therapy of danaparoid sodium and tranexamic acid on chronic disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm[J]. Circ J, 2005, 69:1150-1153.
- [14] MAJUMDAR G. Long-term management of chronic DIC associated with inoperable aortic aneurysm with low molecular weight heparin[J]. Hematol J, 2004,5:447-448.
- [15] GATATE Y, MASAKI N, SATO A, et al. Tranexamic acid controlled chronic disseminated intravascular coagulation associated with aortic dissection and patent false lumen for three years[J]. Intern Med, 2017, 56:925-929.
- [16] ONEDA K, AMANO I, TANAKA H, et al. Effective use of camostat mesilate for chronic disseminated intravascular coagulation complicated by thoracoabdominal aortic aneurysm[J]. Rinsho Ketsueki, 2001, 42:30-34.
- [17] FUKUDA N, SHIMOHAKAMADA Y, NAKAMORI Y, et al. Thoracic aortic aneurysm with chronic disseminated intravascular coagulation treated successfully with orally administered camostat mesilate, warfarin and aspirin[J]. Rinsho Ketsueki, 2014, 43:199-203.
- [18] KAWANO H, HATA T, UDA A, MAEMURA K. Use of rivaroxaban for the effective management of disseminated intravascular coagulation associated with abdominal aortic aneurysm[J]. Intern Med, 2015, 54:2625-2628.

(收稿日期:2017-07-12)