

Disseminated intravascular coagulation (DIC)

弥散性血管内凝血
珠江医院血液科
许剑辉

Definition 定义

- Disseminated intravascular coagulation (DIC) is a clinicopathologic syndrome in which widespread intravascular coagulation is induced by procoagulants that are introduced or produced in the blood and overcome the natural anticoagulant mechanisms. Perturbation of the endothelium in the microcirculation along with stimulated inflammatory cells play a key role in its mechanism. 广泛血管内凝血的临床病理综合症，内皮损害和炎症细胞刺激是关键。
- The clinical manifestations of intravascular coagulation include (1) multiorgan dysfunction caused by microthrombi, (2) bleeding caused by consumption of platelets, fibrinogen, factor V, and factor VIII, and (3) secondary fibrinolysis and platelets exhaustion. 微血管内血栓、凝血因子血小板消耗、继发性纤溶活化和出血表现。

DIC的相关疾病

包括：

1) sepsis 败血症：

包括革兰氏阴性菌、阳性菌、真菌、病毒及原虫感染等。

2) obstetric disease 病理产科：

妊高症、胎盘早剥、前置胎盘、导致的产后大出血、羊水栓塞等。

DIC的其它病因

- 3) malignant disease 恶性肿瘤：白血病、淋巴瘤、腺癌等。
- 4) intensive traumas 严重的组织创伤、烧伤、主动脉瘤撕裂
- 5) Other disease 其它：原发性巨大血管瘤、心脏附壁血栓、蛇毒或活化凝血因子（凝血酶原复合物）大量进入机体、PNH溶血发作、急进性肾炎、糖尿病酮症酸中毒、系统性红斑狼疮、中暑等。

病例一

- 何某，女，34岁
- 停经 36^{+3} 周，发现血小板减少六月，三月前血小板计数 $52 \times 10^9/L$ ，曾检查抗高尔基抗体阳性，风湿免疫科诊断为结缔组织病，近10天发现血小板计数下降为 $34 \times 10^9/L$ ，泼尼松、丙球治疗后，仍然出现血小板进行性下降至 $28 \times 10^9/L$ ，凝血功能检测除发现PT缩短 $<10s$ 没有发现其它异常，此次妊娠单胎、头位，一直没有出血现象。
- 问题：是否考虑DIC血小板消耗性低下？

病例二

- 周某，女，35岁
- 诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤，行CAR-T细胞治疗后未见疗效，联合化疗和伊布替尼治疗后，在家中出现口腔溃疡、吞咽疼痛四天，自行喷“西瓜霜”止痛两天，出现小腿、脚趾、拇指、鼻尖皮肤疱疹。

病例二



病例二

- 患者出现发热一天，伴有咳嗽、咳血一次，量约5ml，无明显气喘，但有乏力、头晕。
- 入院查体：BP70/40mmHg，心率130次/分，SaO₂ 89%。皮肤多处疱疹，无明显白色脓液，有疱液出血表现。两肺呼吸音粗。
- 门诊血常规：PLT $1 \times 10^9/L$ ，WBC $0.01 \times 10^9/L$ ，Hb 89g/L，凝血功能PT/APTT正常，Fg 8g/L，D-dimer >20mg/L
- 问题：DIC诊断是否成立？

Pathophysiology 病理生理

- disseminated clot formation in microvascular
弥漫性的微血栓形成
- Coagulation abnormality classified into 3 steps
凝血异常分为三个阶段
hypercoagulable state 高凝期
exhausted hypocoagulable state 消耗性低凝
secondary hyperfibrinolytic state 继发性纤溶亢进
- hypoperfusion of microcirculations 微循环障碍

Pathophysiology 病理生理

- Microthrombi formation evidence 微血栓形成的证据
- Intravascular fibrin formation and endothelial cell damage was related to DIC
血管内纤维蛋白形成和内皮细胞的损害代替微血栓形成作为DIC的重要条件
- Organ symptoms were not solely caused by thrombi but endotoxemia and cytokinemia
器官衰竭不仅由血栓导致，而且由内毒素和细胞因子导致

Mechanism of pathology

病理机制

- The release of procoagulation factors
促凝因子的释放：TF
- The emission of chemical mediator
化学介质的释放：TNF- α \IL-1, PAI-1
- Exhausting anti-coagulation factors
消耗抗凝物质：PC\AT\TM\PS\TFPI
- Activation of fibrinolysis
纤溶激活：t-PA

Manifestations 临床表现

- Bleeding climate 出血倾向
- Refractory shock 顽固性休克
- Microcirculation failure 微循环衰竭
anoxia, out of breath, disturbance of consciousness, intracranial hypertension, oliguria
缺氧，呼吸困难，意识障碍，颅内高压，少尿
- Fragmentation-type hemolysis
微血管病性溶血
- Manifestations of underlying diseases 基础病表现

Diagnosis 诊断

- Existence of underlying diseases 存在基础病
- manifestations: multiple signs of bleeding, hypoperfusion signs, effectiveness of anticoagulation. 表现为多发性出血，微灌注不足，抗凝治疗有效

Diagnosis

- Coagulation laboratory tests: decreased platelets $<100,000/\text{ul}$ or $<50,000/\text{ul}$, lowered or elevated fibrinogen $<1.5\text{g/L}$ or $>4\text{g/L}$, increased fibrinolytic parameters $\text{FDP}>20\text{mg/L}$ or $\text{DD}>20\text{mg/L}$, prolonged PT 3' higher than normal
- 实验室检查包括：血小板减少，纤维蛋白原降低或增高，纤溶指标增高，PT延长

诊断的积分标准

依据是否伴有DIC相关的疾病，如伴有就进入显性DIC的ISTH积分标准

	0分	1分	2分	3分
血小板数量	$>100 \times 10^9/L$	$50 \sim 100 \times 10^9/L$	$<50 \times 10^9/L$	
PT延长	$<3s$	$3 \sim 6s$	$>6s$	
纤溶指标	不升高		中度升高	明显升高
纤维蛋白原	$>1g/L$	$<1g/L$		

累计分数达到5分及以上就诊断为显性DIC，否则为非显性DIC，1~2天后再次积分。

我国的诊断标准

- 1.具备DIC的相关性疾病（感染、肿瘤、病理产科、创伤等）
 - 2.具备两条以上的临床表现（出血、顽固性休克、皮肤粘膜栓塞、肺肾脑综合征、抗凝治疗有效）
 - 3.具备以下三条实验室表现者可以诊断
- 血小板减少 <10 万/ μl
- 血浆纤维蛋白原 $<1.5\text{g/L}$ 或者增高 $>4\text{g/L}$
- 3P实验阳性或者D-dimer增高
- PT时间缩短或者延长3秒以上或者APTT延长10秒以上
- 其它：纤溶酶原、抗凝血酶下降、蛋白C活性降低，内皮素1水平、凝血酶调节蛋白水平增高，凝血酶和抗凝血酶复合物增高，纤溶酶和纤溶酶抑制复合物增高，组织因子增高，组织因子途径抑制物减低

Treatment 治疗

- Underlying disease treatment 基础疾病治疗
- Anticoagulation treatment 抗凝治疗（连用3-5天）
 - unfragmented heparin 普通肝素
in early 2 stage DIC, 12,500u/d, iv drop, need monitoring APTT 1.5-2.0 times of normal
DIC早中期, 12500u/d, 静脉点滴, 监测APTT到1.5-2.0倍正常值
 - LMW heparin 低分子量肝素
75-150iu/kg/d hypodermic injection, needn't monitoring
75-150iu/kg/d皮下注射, 以往认为无需监测, 现代使用抗Fxa检测, 维持在0.4-0.7U/ml为最佳治疗剂量

DIC的中期治疗

- 此时患者有微血栓继续形成，同时由于凝血因子的消耗，开始出现出血症状
- 原则上应当在坚持抗凝治疗的基础上充分补充凝血因子和血小板等

Substitution therapy 替代治疗

fresh frozen plasma 10-15ml/kg BW

新鲜冰冻血浆10-15ml/kg

Treatment

- Substitution therapy 替代治疗
platelet concentrate 血小板浓缩液
fibrinogen 纤维蛋白原（首剂补充2-4g，没有纤溶亢进的情况下就可以维持水平在1g/L以上）
FVIII and prothrombin complex concentrate
八因子和凝血酶原复合物
- Other treatment 其它治疗
VitK的补充治疗

DIC的晚期治疗

- Anti-fibrolytic 抗纤溶治疗
- 氨基己酸 小剂量为每日5g以下，中等剂量达每日10g，每小时1g缓慢静滴，防止出现低血压。
氨甲环酸每小时0.1g，大剂量可达2g每天。
- 抑肽酶：产生纤溶凝血双相阻断
每日剂量8-10万单位，分两至三次静注
也可以每小时1万单位，维持静脉滴注

病例3

- 蔡某，女，24岁
- 胎盘前置，产后大出血，出现休克、昏迷24小时，使用大剂量冷沉淀、血浆和血小板，仍未能控制休克，需要大剂量血管收缩药物维持血压。患者仍有阴道出血，床旁摄片，提示双侧胸腔积液，引流出鲜红色不凝血，PT明显延长，而APTT较前缩短，纤维蛋白原1.3g/L，D-dimer>20mg/L，请求会诊指导治疗。

临床考虑

- 患者出血仍多，虽然纤维蛋白原下降不明显，但每日仍需要较多的冷沉淀维持，D-Dimer增高也提示纤溶亢进期的表现。
- 处理主要使用抗纤溶药物治疗，氨基己酸每日10g静脉维持。
- 此外患者血压不稳，出血明显，仍需要积极止血治疗，给予加凝血酶原复合物每日40u/kg体重两次。

效果

- 患者血压稳定
- 阴道出血和胸腔引流停止
- 但患者休克时间较长，缺血缺氧性脑病恢复缓慢

血栓性疾病

定义

- 由血管内血栓形成或血栓栓塞导致相应组织或器官动脉供血不足或静脉回流障碍，这样的病理状态。

Virchow三要素

- Injury to the blood vessel wall 血管壁的损伤 endothelial cell injury reasons included atherosclerosis, inflammation caused by chemistries or biologies or autoimmunities to vessels. 内皮细胞损伤可以由动脉粥样硬化、化学、生物、血管自身免疫导致的炎症引起。

- change of blood component 血液成分改变 caused by thrombocytosis or platelet hyperactive, dysfibrinogenemia, hereditary abnormal in anticoagulation system and the decreasing of fibrinolysis. 由血小板增多或活性增强、异常纤维蛋白血症、遗传性抗凝系统异常和纤溶活性下降
- Abnormal of blood fluidity 血液流动性异常 related with the increasing of blood viscosity by many reasons including dyslipidemia, erythrocytosis et al. 由血脂异常、红细胞增多等因素导致的血液粘滞度增加引起

Clinical manifestations 临床表现

- **thrombophilia 易栓症**
hereditary or acquired diathesis to develop thrombosis. family history, episodes of thrombosis in multiple places in early age. In acquired situations, associated with diseases of liver, renal, connective tissues such as SLE and APS.指遗传性和获得性血栓体质。临床上
有家族史，早期就发现多部位反复的血栓，获得性者与肝病、肾病、结缔组织病SLE、APS有关。

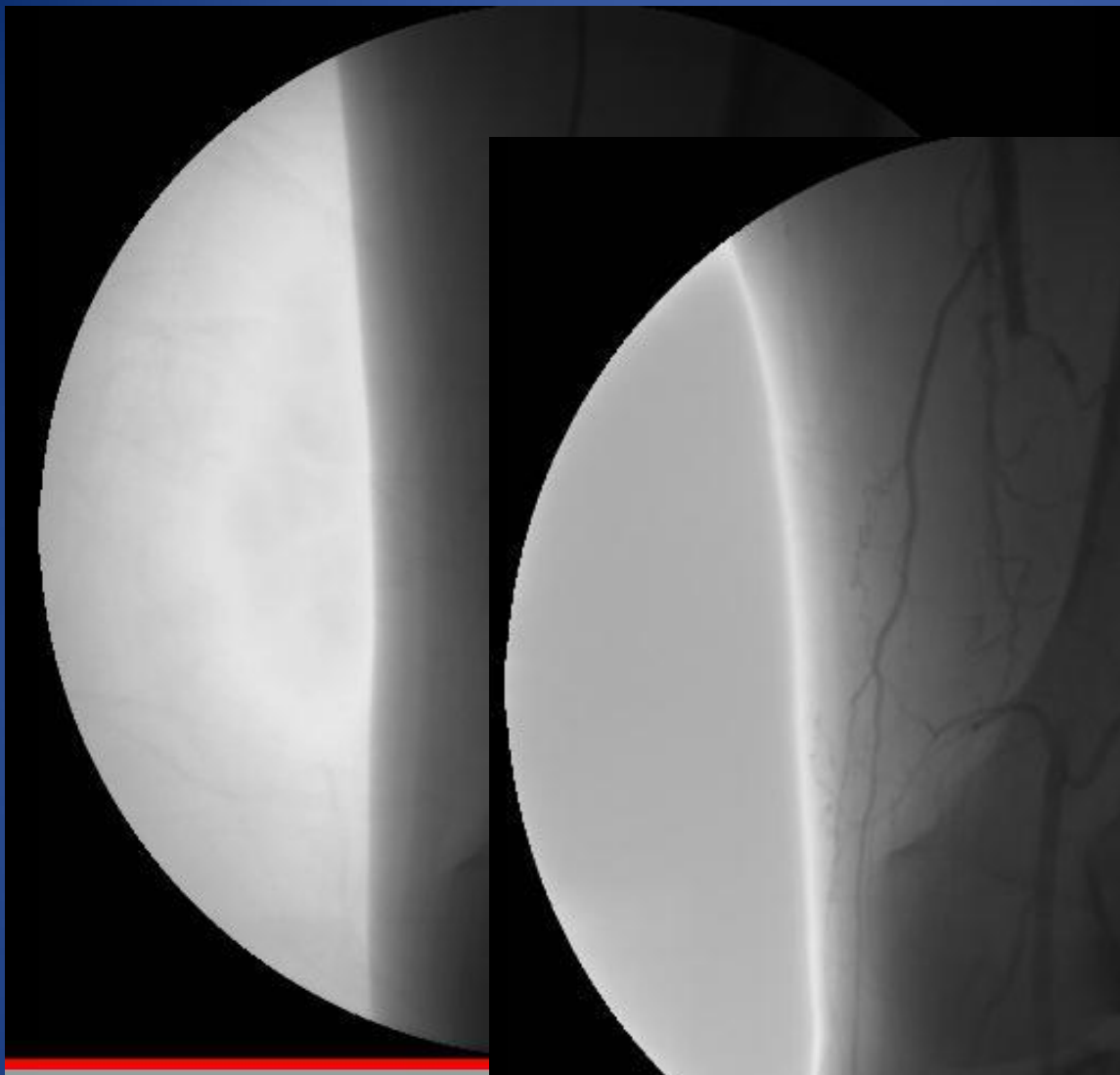
- **Clinical characteristics**临床特点

Venous thrombosis: femoral or popliteal vein most frequent site. swollen, pain and redness. pulmonary embolism. 静脉血栓股静脉、腘静脉最常见，红肿痛为表现，血栓脱落后可引起肺栓塞。

Arterial thrombosis: coronary artery, cerebral artery, mesentery and extremities. angina, abdomen pain and intermittent claudication 冠状动脉、脑动脉、肠系膜和肢体末梢动脉常累及，心绞痛、腹痛、间歇性跛行常见。



动静脉血栓的临床表现



股 动 脉 造 影

- Microvesicular thrombosis: ischemia or necrosis signs of skin and mucous 微血管血栓表现为皮肤黏膜的缺血坏死再出血



Diagnosis protocols, 诊断程序

- **The review of the risk factor of thromboembolism 回顾基础疾病**
smoking, hypertension, diabetes mellitus, nephritis or renal disease, obese, trauma, pregnancy, malignant tumor and long-term contraception usage
- **Symptoms of thrombosis 血栓症状**

- **Verify with radiography**放射影像学证实
Contract medium radiography, CT angiography or MR angiography血管造影术为“金标准”，CT或MR血管成像取代中
- **Coagulation laboratory tests**出凝血实验室检查
PT, APTT, FDP and D-dimer tests are usually employed this situation. PC, PS and AT-III activities are also important especially in hereditary thrombophilia. FDP/D-dimer对诊断血栓有重要价值，PC、PS、ATIII活性检测协助易栓症诊断。

TREATMENT SELECTIONS

治疗选择

- to eradicate the reason of thrombosis or the causing disease
- anti-embolism treatment 溶栓治疗是动脉血栓的标准疗法在动脉血栓发生六小时内使用
尿激酶溶栓治疗 urokinase was usually used in dose of 80,000u intravenously twice a day and it would last for a week.
阿替普酶溶栓治疗 100mg 分成团注10%，快速点滴50%，维持点滴40%，在2小时内完成

- **anti-coagulation treatment**抗凝治疗是静脉血栓的标准治疗
heparin or warfarin are usually used in prophylactic situations for 6 months.
- **antiplatelet therapy**抗血小板治疗
Clopidogrel orally used with 300 mg for first dose and 75 mg per day for subsequent 9-12 months.

病例4

- 女,30岁.妊20周伴双侧耳廓和面颊红肿,疼痛,发黑6天入院.
- 既往史:一年前妊20周时有类似症状,胎死后,皮肤发黑加剧.
- 妊6一女,2次死胎,三次一自然流产.
- 查体:双侧耳廓和面颊红肿,皮肤发黑,有渗液.
- 实验室:Hg105g/L,BPC 55×10^9 /L, KPTT,FVIII:C,LA(+),
- ACA-Ig(+),ANA(-),病理学:变性坏死

耳廓坏死



诊断及治疗

- 诊断:原发性APS伴双侧耳廓坏死.
- 治疗:DXM(30mg/d);阿司匹林100mg/d;尿激酶(10万U/d);
- 丹参注射液;低右.
- 疗效:1周后伴双侧耳廓和面颊红肿,疼痛,消退,结痂.2个月后结痂脱落.LA与ACA仍阳性.

抗心磷脂抗体综合征

- APS是以动脉或静脉血栓及/或妊娠并发征为主要临床表现，且患者血浆中存在抗磷脂-蛋白自身抗体的一种自身免疫性疾病
- 血栓是最突出的临床表现,亦称“抗磷脂抗体血栓综合征(APL-T)”。

临床表现

- 多发生于年轻女性.
- 多系统受累; 症状复杂,
- 涉及多学科的疾病,
- (风湿、血液、妇产、神经、心血管、皮肤等科)
- 易漏诊与误诊.

抗磷脂抗体的生物学特性

- aPL: 抗心磷脂抗体 (ACA, aCL, 固相免疫法测定) 主要作用于磷脂酰丝氨酸 (PS) 和磷脂酰乙醇胺 (PE)
- 狼疮抗凝物 (LA, 依赖磷脂凝血试验延长) 结合蛋白-磷脂复合物及抑制磷脂表面发生凝血反应, 由于抗凝过程也依赖磷脂的参与, 体内抑制抗凝过程促进血栓形成

其它抗磷脂抗体的生物学特性

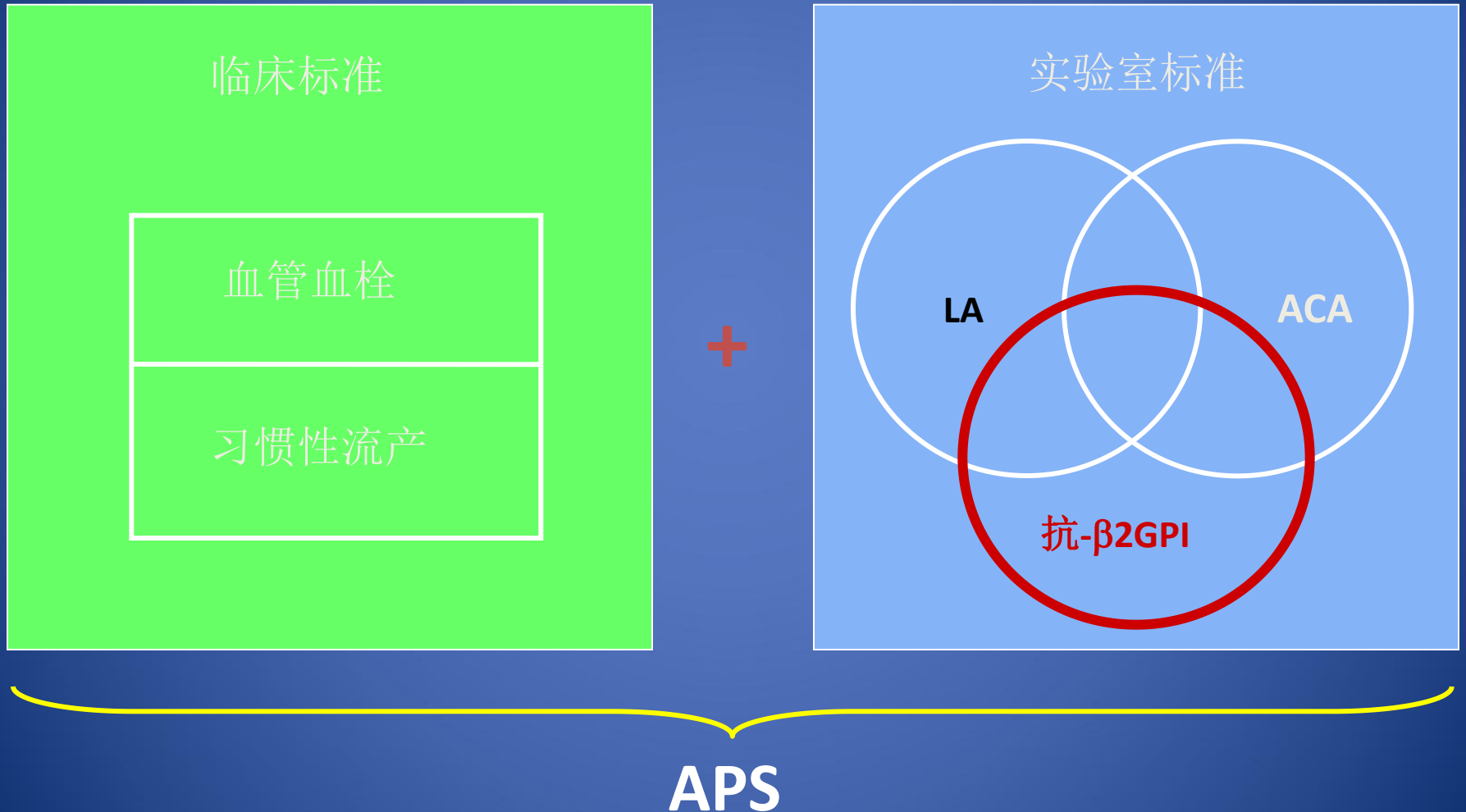
- 与磷脂结合的蛋白 β 2GPI 是重要的辅因子，存在血浆乳糜微粒和脂蛋白中，血浆浓度 200mg/L。直接与磷脂结合，抑制依赖磷脂的凝血过程-人体内天然抗凝物。
- 抗1Domain抗体与血栓(OR18.9) ;*与血栓密切相关
- 抗2,3,4,5Domain抗体与血栓(OR1.1)

总之

- 起源于针对各种负电荷磷脂-蛋白复合物的自身抗体. 通过其识别的抗原性（靶蛋白）不同，与磷脂-蛋白复合物结合，干扰各种依赖磷脂的凝血和抗凝因子发挥作用。

修正的 Sapporo 标准 (2006)

(Miyakis et al. J. Thromb. Haemost. 2006)



治疗

- 免疫抑制治疗

- 抗凝-最有效的治疗：

小剂量肝素（7500~10000U皮下注射，q12h），

同时小剂量阿司匹林（60~80mg/d）

肝素:预防血栓;预防胎盘蜕膜滋养层面血栓形成。

副作用：出血、血小板减少、骨质疏松症。

治疗

- 既往有胎死宫内或反复妊娠流产史：
预防剂量肝素（15,000-20,000 U/天），分次皮下，
同时小剂量ASA
补钙和维D;
- APS合并既往血栓或中风史：
肝素抗凝或预防剂量肝素，分次皮下，
加小剂量ASA;
- 无妊娠流产或血栓史最佳治疗不确定：
不治疗；
小剂量ASA；
预防剂量肝素和小剂量ASA

继发的APS治疗

- 1、治疗原发病，如：SLE。
- 2、急性期：
 - V血栓72小时内；A血栓8-12小时内可取栓或血管旁路术。
 - 手术禁忌的A血栓可溶栓（尿激酶、链激酶、组织纤溶酶激活剂）。
 - 溶栓后用肝素或华法林抗凝治疗。

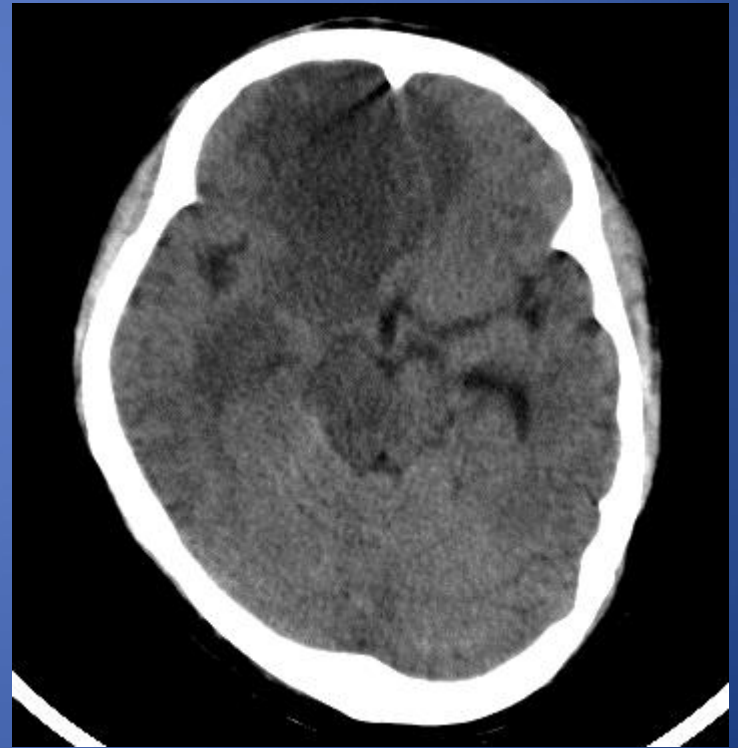
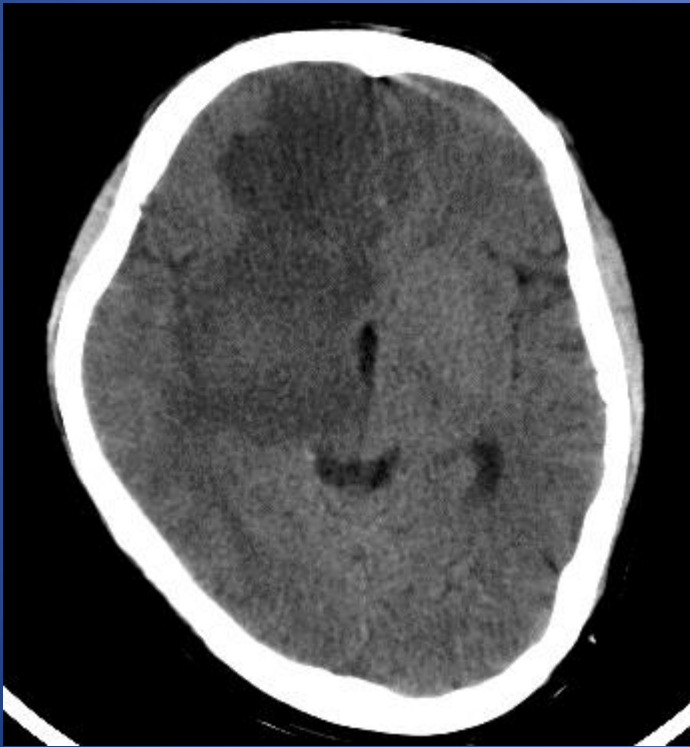
华法林治疗

- 华法林 (OAC): 靶 INR 2.5 (1A级), 12个月 (1C+级)
- 建议 → 不确定 OAC (2C级)
(Buller et al, 2004)
- 无需高靶 INR
- (Crowther et al, 2003; Finazzi et al, 2005)

病例

- 张某，男，17岁
- 诊断为急性淋巴细胞白血病半年，患者规则化疗两月后，自行停止化疗，经骨髓复查，明确为白血病复发。行VDLP方案治疗，使用培门冬后，出现右侧肢体偏瘫，活动不能。

颅脑CT可见右侧额叶和基底节区大片低密度影



结果发现LA敏感实验及确诊实验均异常，PC活性下降，Fg增高

广州医科大学附属第二医院检验报告单

THE SECOND AFFILIATED HOSPITAL OF GUANGZHOU MEDICAL UNIVERSITY LAB REPORT

姓名: 张好儒 病历号: 3894931 标本条码: 样本号: 1011
 性别: 男 科别: 血液(门) 检测仪器: Stago 标本: 血浆
 年龄: 17岁 床号: 执行科室: 血液实验室 标本状态:
 送检项目: 血浆蛋白S测定(PS)(血液)+易栓症B(成) 申请时间: 2016/12/26 9:21:59 送检医生: 李湛宇

项目名称	结果	提示	单位	实验方法	参考区间
IX因子 (IX:C)	123		%	凝固法	60.00—150.00
蛋白C活性(发色法)(PC活性.)	47	↓	%	发色底物法	70—130
狼疮抗凝确诊试验 (DDVC)	47.4	↑	sec	凝固法	34—43
蛋白S抗原 (PS: %)	86		%	免疫比浊	70—150
活化部分凝血活酶时间 (APTT-Ratio)	1.65			凝固法	
活化部分凝血活酶时间 (APTT)	56.0	↑	秒	凝固法	31.5—43.5
凝血酶原时间活动度 (PT-%)	84		%	凝固法	70—120
凝血酶原时间 (PT-SEC)	14.5		秒	凝固法	11.0—15.0
国际标准化比率 (PT-INR)	1.12		INR	凝固法	
纤维蛋白原 (Fib)	4.69	↑	g/L	凝固法	2.00—4.00
狼疮抗凝敏感 (PT-LA)	63.7	↑	秒	凝固法	34.4—40.4
抗凝血酶III (ATIII)	67	↓	%	发色底物法	80—120

采集时间: 2016/12/26 10:06:49
 采集者:
 接收者:

送达时间: 2016/12/26 10:06:49
 检测时间: 2016/12/26 10:06:49
 检验者: 周旭红

接收时间: 2016/12/26 10:06:49
 审核时间: 2016/12/26 12:04:59
 审核者: 李湛宇

- 结论?

谢谢聆听！