

外傷致命三要素： 低體溫、酸血症和凝血異常

高雄醫學大學附設中和紀念醫院 外傷科 林杏麟/李維哲醫師

一、前言

外傷在全世界都是造成年輕族群死傷最常見的原因，但其治療策略與技術的發展，除了因在戰爭中收集到的資料而屢有長足的進步，過往並未獲得應有的重視和研究。一般來說，重大外傷造成病患到院後死亡最主要的原因，是在初始1小時內未能控制的失血，約佔外傷死亡病患的25%以上。而嚴重的失血，也是造成外傷病患後續引發多重器官衰竭或敗血症的主要原因(1)。

嚴重出血最直接的不良後果便是休克，外傷病患有甚麼樣的表徵時，顯示其可能呈現休克的狀態，目前並沒有定論。通常認為休克時血壓應該也偏低，然而低血壓卻並不一定等於低血容或組織的低灌流量，也就是休克的定義。舉例而言，在病患麻醉的情況下，血壓雖然會降低，但並沒有發生低血容或低灌流量的狀況。另一方面，雖然血壓看似正常，但目前的

研究認為，如果收縮壓低於110mmHg(非傳統認為以低於90mmHg來定義的休克狀態)，就有可能會發生全身組織的血液灌流不足。因此如果單以血壓來決定病患是否休克，臨床實務上可能只有一半不到的病患符合此定義而會被錯失，尤其是頭部外傷的病患，可能因腦壓升高而連帶血壓偏高。而傳統上根據ATLS的準則，以生命現象及失血容量來定義I到IV級的休克程度，其與病患實際狀況間的契合程度也受到挑戰。以血壓、心跳及呼吸速率來決定病患是否存在休克以及休克與出血的嚴重度，從大規模的研究中發現其與病患臨床的表現與真實狀況並不相符。其原因來自傳統以手動式的血壓器測量血壓，在病患低血壓時表現的更不精確，此外，血壓、心跳與呼吸速率間變動的關係，也遠較想像中來得複雜。不過，在外傷病患，即使只有單一次的收縮壓低於100mmHg，也要小心其是否有隱而未顯的出血，且必須外科或侵入性放射

科治療的介入。此一單一性血壓降低用來預測病患的死亡率亦有統計學上意義(2)。

無法控制的出血與其引發的休克，所導致的低體溫、酸血症和凝血異常通常是致命的，也對幸而存活病患的最終預後有決定性影響。近年來發現傳統的大量輸液復甦策略雖然可以迅速使血壓回升或矯正休克狀態，但在嚴重大出血病患則可能反而引發或惡化此一「外傷死亡三要素」：低體溫、酸血症與凝血異常。因此，在嚴重出血的重大外傷病患，以「損害控制手術」(damage control surgery)配合「容許的低血壓」(permissive hypotension)與「止血性復甦」(hemostatic resuscitation)策略來取代傳統「一次完工」的手術計畫及大量輸液方式已經證實可以有效降低嚴重外傷性出血休克病患的死亡率。接下來，本文將針對低體溫、酸血症和凝血異常外傷三要素提出一些探討。

二、低體溫

外傷後造成病患的低體溫來自不同的機轉，包括因外傷本身或外來的原因導致，分辨出這兩者造成的低溫的不同是很重要的，才能採取正確的因應策略。低體溫並非一無是處，新的研究發現，在心臟停止的病患復甦後，以低體溫治療可能對病患的神經

學預後有幫助，對頭部外傷的病患以低溫治療也被認為是有助益。但治療性的被動式低體溫與病患因外傷失血造成的低血容，加上大量輸液治療的低體溫情況並不相同，其次，外傷病患也有可能因患部的暴露及醫療上的麻醉造成低體溫。本文將對外傷造成的低體溫加以討論。

外傷病患的體溫低於多少就是低體溫，一般是以低於 35°C 為標準，但目前的研究並沒有定論。有很多的溫度切點都曾經被提出，但大部分還是以低於 35°C 或 36°C 為主(ATLS的準則是定義小於 36°C)。在非外傷造成的低體溫如因低氣溫造成的失溫，可被歸類成輕度($35-32^{\circ}\text{C}$)、中度($32-30^{\circ}\text{C}$)及重度(低於 30°C)。但外傷病患如果體溫低於 36°C 就應該視為發生低體溫，而如果低於 32°C 就應該認為是嚴重的低體溫。由於低溫的定義在之前的研究並不一致，所以外傷的病患其低體溫的發生率在目前的研究並沒有一致的結果，但發生率大約在1.6-13.3%之間，然而低體溫在外傷病患實際發生的機率應該是被低估的(3)。

輕微的體熱散失在人體是可以被容忍的。低溫對人體的反應，包括顫抖及增加肌肉的張力來增加代謝和釋放出catecholamine和thyroxine。但在體溫低於 32°C 下，心臟的傳導會受到影響，在體溫降到 30°C 以下，一半以上的病患會發生心房顫動，而低於 28°C

以下，心跳會開始不規則跳動，病患的呼吸及心肌的收縮會降低，最後可能會造成心臟停止跳動。而低體溫也會造成血液凝集的異常，它會降低凝血酶素的作用和減少血小板的功能，並抑制fibrinogen的合成。而產生的厭氧性代謝，會減少熱能的產生和ATP的合成。

根據之前的研究發現，體溫的調節功能在重大外傷的病患會降低，導致外傷病患即使是低於31°C也不會顫抖。同樣的，病患的血管收縮能力也降低。再加上環境的因子的暴露，外傷病患更容易處在一個低溫的狀態下。然而有些學者認為，在輕度的低溫環境下並不會造成臨床上明顯的血液凝集異常。

根據之前的研究，低溫是否是造成外傷病患的死亡因子仍然有爭議。雖然有部分的學者認為，低溫的外傷病患會有較高的死亡率，但有些學者提出真正造成的死亡的因素可能是因為有較高的創傷嚴重度，及組織灌流的不足，低體溫只是結果而非主因(4)。所以目前低體溫對外傷病患雖然應該有其不良效應，但實際的影響並沒有定論。

三、酸血症

代謝性酸血症被認為是因為低灌流及低血氧而造成組織行無氧呼吸有

關。臨床上最常被用來檢驗是乳酸的濃度。有很多的情況會造成酸血症，包括藥物的使用、中毒及腎衰竭、糖尿病酮體症及高氨血症。如果病患沒有外傷失血或組織灌流減少，那就必須要注意有沒有這些情況。酸血症在外傷的病患是很複雜的。它代表復甦不足及器官將近衰竭。但除了一般認為它會與低體溫及血液凝集異常共同加重病患的死亡外，這三者彼此之間的關連性並不清楚。

酸血症一般是認為血液中的PH值降低到7.36。血液中的酸鹼度經常在外傷病患到院時就在抽血時同時檢驗，低灌流量是造成酸血症及高乳酸和鹼缺乏(base deficit)的主要原因。有很多的因子會造成乳酸的增加及鹼缺乏的產生，但通常這兩個檢驗異常在外傷病患除非有證明是其他原因造成，否則代表仍有持續的出血，(尤其是鹼缺乏>5)。

但以高乳酸血症和鹼缺乏來表示低血容仍然很有一些限制，因為在緊急處置時，不管是可能的原因或是病患當時體液分佈的狀態都無法確認。組織內血紅素(Hg)的攜氧濃度可能可以用來當成外傷病患進一步的低血容監測。在外傷病患所產生的酸血症中，大於50%是來自酸本身而非乳酸的堆積。在急救中所給予的乳酸溶液會增加檢測的乳酸值，而NaCl溶液也會造成酸血症。其他的體內的弱酸包

括白蛋白(albumin)的缺乏會造成體內的酸鹼不平衡(平均減少1 g/dl的albumin會增加base deficit約3.7)。

在試管中，如果沒有低溫的情況下，在酸性的環境中，凝血功能並不會有多大的影響。不過酸在人體中會造成心臟收縮的降低、減少組織對腎上腺素的反應及造成凝血功能的改變。此外，也會造成thrombin聚集的抑制，和血小板的減少。在PH值7.2時，Xa/Va的凝集能力會降低50%，在7.0時降低70%，在6.8時降低90%。而就算將酸中和後，也無法完全回復到正常狀況(5)。所以，酸血症對體內的凝集功能的影響，扮演重要的角色。

至於酸血症對於預後的影響很難評估。有些研究發現，鹼缺乏的值與復甦所需的容積會影響預後，而高乳酸與低心臟輸出和較高的死亡率有相關。鹼缺乏被認為是最佳預測潛在性低灌注的因子，不過雖然它可以預測病患是否須要進一步的復甦或加護病房的照顧，但它仍然無法成為治療策略的唯一依據。酸血症是預後不好的危險因子，但仍然有些病患在PH<6.6下存活下來。雖然目前很多的預後預測因子的模組被建立，但血液中乳酸清除能力被證明與病患的死亡率有相關。根據之前的一項研究，如果病患的乳酸可以在24小時內回到正常值，所有的外傷病患都能存活(6)。

四、凝血異常

人類對於血液凝集的了解，主要來自兩次的世界大戰及美國的兩伊及阿富汗戰爭。血液凝集的作用，傳統上的觀念認為血凝塊的形成是一連串的過程，包括蛋白質的凝血因子，觸動內生及外生性通道，交互作用形成血塊。但這些觀念已經改變，以細胞為主的凝集作用被提出，包含三個重疊的過程，而非連續的過程，並強調血小板的重要性。在啟動期，在血管上或循環中的細胞啟動Factor VII, X和V。在擴大期時，這些因子與血小板的細胞膜結合並擴大此機制。最後的增值期，所有的凝血因子會與血小板上的共同因結合，加速纖維組織形成血塊。

止血的定義是控制出血而沒有造成凝集的反應。而凝血異常就是它的相反。目前有很多的檢驗可以用來測量凝血的狀態，包括Platelet count、Prothrombin time、international normalized ratio、activated partial thromboplastin time、d-dimer和fibrinogen levels等。大部分都是半世紀前發明用來診斷血友病或抗凝血劑的治療監測。但沒有一個可以在臨床上真正預測出血的狀況。因為它們都需要一些時間才能做出結果，就只能代表當時的狀況，等到報告出來時，病患可能早就低溫、酸血症及凝血異常了。

低體溫、酸血症及凝血異常，彼此之間的交互作用已經受到挑戰。外傷造成的凝血異常通常是一開始的反應，隨後因為大量的輸液造成病患體內凝血因子被稀釋及消耗。急性外傷性凝血異常(trauma-induced coagulopathy)通常是組織受傷及休克形成，會造成病患四倍以上的死亡率。大約10-34%的外傷病患會形成某情況的外傷性凝血異常。它會造成廣泛性出血及血凝塊形成，最後導致血栓(7)。有些研究認為這個機制來自於protein C的通道(8)。在內皮細胞內的protein C接收器會接收因低灌流而在內皮細胞內形成的thrombomodulin的訊息，進而抑制V跟VIII和plasminogen activator inhibitor 1的功能，而造成凝血異常及血塊融解。但protein C對需要呼吸器的病患具有預防肺炎的功能，所以目前無法同時抑制其抗凝血功能而不抑制其對細胞保護作用。至於血小板的功用在外傷凝血這部分尚未定論，但其數量減少與病患的死亡率也有相關。然而其功能應該比其數量還重要，目前有一些新的測量工具包括viscoelastic haemostatic assays(VHAs)等已經被用在臨床上。

五、結論

人類對於外傷的反應，包含一系列非常複雜生理、免疫、細胞及生

化的過程。對於組織的低灌流所造成的影響是從細胞、組織到器官。了解外傷的三個致命機轉是很重要的。這樣我們才能發展出標準的作業流程和及時的處理。病患因外傷造成的凝血異常往往在急診接受復甦與處置時就已經發生，了解這些因子可以讓我們知道該給病患怎樣的輸液及治療的策略。以外傷的嚴重度來預測病患的死亡率已經被廣泛的討論，卻較少對這致命的三要素探討。未來對於研究應可針對這三種病理現象發展出可及時偵測的檢驗方式。目前大部分的外傷治療都是以目標導向(Goal-directed therapy)的治療，但也因此只能分別適用在部分的病患身上，必須根據病患的生理狀況、原有的疾病、受傷嚴重度、受傷部位與機轉，以及對治療的反應等，隨時因應調整與料敵機先，避免治療所帶來的不良後果。未來以保存細胞為前題的治療包括低溫及來自血液的分子生物抑制劑，都可能用來治療嚴重外傷的病患。

參考文獻：

1. Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, et al. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg*;98:894-907.
2. Seamon MJ, Feather C, Smith BP, et al. Just one drop: the significance of a single hypotensive blood pressure

- reading during trauma resuscitations. *J Trauma*;68:1289-1294; discussion 1294-1295.
3. Martin RS, Kilgo PD, Miller PR, et al. Injury-Associated Hypothermia: An Analysis of the 2004 National Trauma Data Bank. *Shock* 2005;24:114-118.
 4. Brohi K, Cohen MJ, Davenport RA. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect. *Current Opinion in Critical Care* 2007;13:680-685 610.1097/MCC.1090b1013e3282f1091e1078f.
 5. Hess JR, Holcomb JB, Hoyt DB. Damage control resuscitation: the need for specific blood products to treat the coagulopathy of trauma. *Transfusion* 2006;46:685-686.
 6. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, et al. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993;35:584-588; discussion 588-589.
 7. Maegele M, Lefering R, Yucel N, et al. Early coagulopathy in multiple injury: an analysis from the German Trauma Registry on 8724 patients. *Injury* 2007;38:298-304.
 8. Brohi K, Cohen MJ, Ganter MT, et al. Acute traumatic coagulopathy: initiated by hypoperfusion: modulated through the protein C pathway? *Ann Surg* 2007;245:812-818.



▲(右2)高醫吳俊仁院長及(右3)沈柏青教授獲頒全聯會「台灣醫療典範獎」與(左1)本會林正泰理事長及(右1)高雄縣莊維周理事長合影留念。