

· 临床探讨 ·

中重型创伤性颅脑损伤患者凝血功能变化及对预后的影响*

王松, 苏菲, 高海晓

(河北省邢台市第三医院神经外三科 054000)

摘要:目的 观察中重型创伤性颅脑损伤(TBI)患者外伤后早期不同时间点凝血功能变化情况,评估其对预后的影响。方法 55例中重型TBI患者根据颅脑损伤程度分为中型组31例,重型组24例,选择健康体检者25例作为健康对照组,比较中型组和重型组TBI患者伤后4、12、24、48、72 h凝血功能变化情况,并同健康对照组比较;于外伤后1月后评估患者预后情况。结果 中型组和重型组TBI患者血浆凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间(APTT)、D-二聚体、部分凝血活酶时间(PTT)在伤后4、12、24 h均高于健康对照组($P < 0.05$),且中型组和重型组组间比较差异有统计学意义($P < 0.05$);两组在预后良好率和预后不良率方面比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 中重型TBI患者在伤后早期即可发生凝血功能障碍,颅脑损伤程度越重,凝血功能障碍程度愈高,对预后影响越严重。

关键词:创伤性颅脑损伤; 凝血功能; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.10.039 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)10-1464-03

创伤性颅脑损伤(TBI)是一种常见外伤,其发生率仅次于四肢创伤,是引起永久性残疾或死亡的重要原因之一^[1]。凝血功能障碍是TBI常见的并发症,也是引起继发性脑损伤的主要原因。研究表明,TBI后凝血功能障碍的发生率高达50%,病死率是凝血功能正常者的4~6倍^[2]。研究TBI后凝血功能指标的变化规律,评估其对预后的影响,对指导治疗和减轻继发性脑损伤具有重要的临床意义。本研究对55例中重型TBI患者早期凝血功能指标进行动态监测,分析各项指标变化规律,为TBI患者的病情观察、诊治及预后评估提供新的思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月至2015年3月于本院神经外科入院治疗的中重型TBI患者共55例,根据入院格拉斯昏迷指数(GCS)评分分为中型组(9~13分)31例,重型组(3~8分)24例。中型组中男19例,女12例;年龄18~65岁,平均(35.7±2.6)岁。重型组中男16例,女8例;年龄19~62岁,平均(34.6±2.8)岁。所有患者入院时均存在不同程度的意识障碍,入院后行颅骨去骨瓣减压术,合并颅内血肿者行血肿清除术,术后给予脑保护剂及脱水促醒药物。55例患者治疗过程中脱落5例(中型组2例,重型组3例),50例患者完成观察项目。收集进行体检的健康者25例作为健康对照组,其中男16例,女9例;年龄18~64岁,平均(33.5±2.2)岁。3组患者在性别构成、年龄等方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准和排除标准 纳入标准:(1)有单纯性颅脑外伤病史,经颅脑CT明确存在颅脑损伤者;(2)外伤后4 h内入院;(3)GCS评分3~13分^[3];(4)年龄≥18周岁。排除标准:(1)既往存在糖尿病、冠心病、血液病等可能影响凝血功能疾病者;(2)长期服用阿司匹林等抗凝药物者;(3)合并胸腹损伤等严重复合伤及轻型TBI患者;(4)经期、怀孕妇女。脱落标准:(1)观察过程中输入全血、血制品者;(2)观察过程中应用影响凝血、纤溶药物者;(3)外伤后72 h内死亡资料不全者。

1.3 方法 中型组及重型组TBI患者分别于伤后4、12、24、48、72 h时抽取肘静脉全血3.6 mL,分别加入2支抗凝试管内(每支试管含0.109 mmol/L枸橼酸钠0.2 mL)各1.8 mL,轻轻摇匀,室温下运送至检验科,3 000 r/min离心10 min,获得

血浆后测定凝血功能指标,包括血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、部分凝血活酶时间(PTT)、D-二聚体(D-D)和纤维蛋白降解产物(FDP)。采用全自动血凝仪(德国BE公司生产)检测,D-D检测采用免疫比浊法。注意采血时止血带避免过紧或结扎时间过长,避免低温、长时间留存血标本,若静脉穿刺2次未能成功,需更换穿刺部位及注射器,以免造成检验结果偏差。

1.4 预后评估标准 所有患者于外伤后1个月采用牛津残量表(OHS)评分评估预后^[4],分为预后良好(0~3级)、预后不良(4~5级)和死亡(6级)。

1.5 统计学处理 采用SPSS18.0统计学软件进行数据处理,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用协方差分析,两组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料的组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3组研究对象PT不同时间点水平比较 中型组和重型组TBI患者PT在伤后4、12、24、48、72 h均明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。重型组在各时间点明显高于中型组,差异有统计学意义($P < 0.05$);两组均表现为在伤后12 h内逐渐升高,12 h后逐渐下降。见表1。

2.2 3组研究对象APTT不同时间点水平比较 中型组TBI患者APTT在伤后4、12、24 h明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$),在48、72 h两个时间点比较差异无统计学意义($P > 0.05$),重型组TBI患者APTT在4、12、24、48 h明显高于中型组和健康对照组($P < 0.05$);重型组APTT表现为伤后12 h内逐渐升高,12 h后逐渐下降。见表2。

2.3 3组研究对象PTT不同时间点水平比较 中型组TBI患者PTT在伤后4、12、24、48 h明显高于健康对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);72 h比较差异无统计学意义($P > 0.05$),重型组TBI患者PTT在伤后各时间点均高于中型组和健康对照组($P < 0.05$)。中型组和重型组患者PTT表现为伤后12 h内逐渐升高,12 h后逐渐下降。见表3。

2.4 3组研究对象FDP不同时间点水平比较 中型组和重型组TBI患者FDP在各时间点均高于健康对照组($P < 0.05$),重型组在各时间点均高于中型组($P < 0.05$)。两组FDP表现为24 h内逐渐升高,24 h后逐渐降低。见表4。

* 基金项目:河北省邢台市科学技术研究与发展计划项目(2015ZC225)。

2.5 3 组研究对象 D-D 不同时间点水平比较 中型组和重型组 D-D 在各时间点均高于健康对照组 ($P < 0.05$), 重型组 D-D 在各时间点均高于中型组 ($P < 0.05$), 两组 D-D 表现为在伤后 4 h 逐渐降低。见表 5。

表 1 3 组研究对象 PT 不同时间点水平比较 (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
中型组	29	14.5 ± 1.2▲	15.4 ± 1.4▲	14.8 ± 0.9▲	13.3 ± 1.4▲	12.1 ± 1.3▲
重型组	21	16.6 ± 1.7▲*	17.5 ± 1.4▲*	16.5 ± 1.4▲*	14.7 ± 1.2▲*	13.4 ± 1.0▲*
健康对照组	25	11.7 ± 1.3	11.5 ± 1.5	11.9 ± 1.2	11.6 ± 1.4	11.8 ± 1.3

注:与健康对照组比较,▲ $P < 0.05$;与中型组比较,* $P < 0.05$ 。

表 2 3 组研究对象 APTT 不同时间点水平比较 (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
中型组	29	33.2 ± 2.4▲	32.6 ± 2.3▲	30.2 ± 1.9▲	31.3 ± 2.4	30.1 ± 2.2
重型组	21	34.8 ± 3.1▲*	35.3 ± 3.2▲*	34.6 ± 2.8▲*	32.9 ± 3.0▲*	29.8 ± 2.4
健康对照组	25	29.6 ± 2.1	29.9 ± 2.4	29.5 ± 2.2	29.7 ± 1.9	29.4 ± 2.3

注:与健康对照组比较,▲ $P < 0.05$;与中型组比较,* $P < 0.05$ 。

表 3 3 组研究对象 PTT 不同时间点水平比较 (s, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
中型组	29	23.7 ± 2.6▲	23.9 ± 2.8▲	20.2 ± 2.0▲	18.1 ± 2.3▲	16.5 ± 2.5
重型组	21	26.5 ± 3.3▲*	28.5 ± 3.3▲*	27.3 ± 3.4▲*	22.1 ± 2.1▲*	18.6 ± 2.4▲*
健康对照组	25	17.5 ± 2.0	17.6 ± 2.3	17.1 ± 2.2	17.2 ± 2.1	17.1 ± 2.3

注:与健康对照组比较,▲ $P < 0.05$;与中型组比较,* $P < 0.05$ 。

表 4 3 组研究对象 FDP 不同时间点水平比较 ($\mu\text{g}/\text{mL}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
中型组	29	13.3 ± 2.3▲	17.3 ± 2.2▲	20.5 ± 2.6▲	18.4 ± 2.5▲	16.6 ± 2.5▲
重型组	21	18.4 ± 3.1▲*	24.5 ± 3.5▲*	28.6 ± 2.4▲*	25.4 ± 2.5▲*	22.8 ± 2.3▲*
健康对照组	25	7.3 ± 2.1	7.2 ± 2.3	7.0 ± 2.6	7.1 ± 2.4	6.9 ± 1.8

注:与健康对照组比较,▲ $P < 0.05$;与中型组比较,* $P < 0.05$ 。

表 5 3 组研究对象 D-D 不同时间点水平比较 (mg/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	n	4 h	12 h	24 h	48 h	72 h
中型组	29	9.3 ± 3.0▲	8.3 ± 3.1▲	7.7 ± 2.4▲	7.5 ± 2.8▲	6.4 ± 2.4▲
重型组	21	24.3 ± 0.3▲*	21.6 ± 3.2▲*	18.8 ± 3.4▲*	15.6 ± 2.4▲*	11.8 ± 2.6▲*
健康对照组	25	2.6 ± 2.1	2.9 ± 2.3	2.9 ± 2.4	2.7 ± 2.5	2.9 ± 2.2

注:与健康对照组比较,▲ $P < 0.05$;与中型组比较,* $P < 0.05$ 。

2.6 中型组和重型组 TBI 患者预后评估情况比较 重型组 TBI 患者预后不良率均明显高于中型组 ($P < 0.05$), 预后良好率明显低于中型组 ($P < 0.05$)。见表 6。

表 6 中型组和重型组 TBI 患者预后评估情况比较 [n(%)]

组别	n	死亡	预后不良	预后良好
中型组	29	2(6.9)	2(6.9)	25(86.2)
重型组	21	4(19.0)	7(33.3)▲	10(47.7)▲

注:与中型组比较,▲ $P < 0.05$ 。

3 讨 论

3.1 TBI 后凝血功能障碍的发生机制 研究证实,外源性凝血途径的激活是 TBI 后凝血功能障碍的主要原因。TBI 破坏了血脑屏障,脑组织中富含的组织因子(TF)即凝血因子Ⅲ得以大量释放进入血液循环,同时在应激状态下,机体合成和释放的内毒素和炎性介质等提高了单核细胞、血管内皮细胞上的 TF 表达,TF 活化凝血因子Ⅶ而启动外源性凝血系统。外源性凝血途径启动与内源性途径存在交叉作用,内源性凝血途径在外源性凝血途径启动阶段也被激活,从而启动整个凝血系统。随着大量凝血酶的产生及纤维蛋白原转化为纤维蛋白,机体进入高凝状态^[5]。TBI 后高凝状态常伴有纤溶系统亢进,其

原因可能是颅脑外伤后,大脑动脉、脉络丛及脑膜血管中组织型纤溶酶原激活剂大量释放入血,因纤溶酶原与纤维蛋白结合可提高对纤溶酶原激活物的敏感性,促进纤溶酶原转化为纤溶酶,激活纤溶系统^[6]。由于颅脑损伤患者需长期卧床,病情早期进食少,应用了大量脱水剂和止血剂,使血液黏稠、血流速度慢而加重了高凝状态,增加了深静脉血栓形成的风险^[7]。本研究结果显示,中型组和重型组 TBI 患者入院时的 PT、APTT、PTT、FDP 和 D-D 水平均明显高于健康对照组,且重型组患者凝血指标水平明显高于中型组,提示 TBI 可引起凝血功能障碍,且随着脑创伤严重程度加重,凝血功能障碍程度随之升高。

3.2 TBI 后早期凝血功能指标检测的意义 正常情况下,凝血功能与纤溶功能相关因子维持在一个动态平衡状态,因此有效避免了出血和血栓形成^[8]。TBI 患者因凝血、纤溶功能障碍引起高凝状态,可引起局部或全身弥散性血管内凝血(DIC),导致栓塞或出血,损伤脑组织释放大量的凝血酶,从而促进炎症反应和脑水肿的形成^[9]。袁强等^[10]研究认为,TBI 合并凝血功能障碍显著增加患者输血发生率和住院时间,是影响患者预后的独立影响因子,也是早期可预防的死亡因素。桂成佳等^[11]研究发现,凝血功能障碍是 TBI 的继发性损害之一,以 APTT、PT 和 PTT 等为代表的凝血指标均出现显著变化,提示 TBI 早期机体处于高凝状态,伴随着凝血因子的消耗机体

由高凝状态向纤溶亢进状态转变,导致进行性出血性损伤的发生。因此,高凝状态程度与 TBI 患者的预后明显相关,早期对凝血功能检测对判断 TBI 患者的病情变化和预后评估具有重要的临床意义。

3.2.1 凝血常规指标检测的临床意义 APTT、PT 和 PTT 是凝血因子常规筛查试验,PT 反映了血浆中凝血因子 II、V、VII、X 和纤维蛋白原水平。APTT 则反映了凝血因子 V、VIII 水平,是内源性凝血系统的筛选试验。PTT 主要用作凝血酶诱导的纤维蛋白形成和聚集的判断^[12]。本研究显示,中型组和重型组 TBI 患者入院时的 PT、APTT、PTT 水平均高于健康对照组,且均在颅脑损伤后 12 h 达到高峰;中型组和重型组在各时间点(除 APTT 72 h 外)差异均有统计学意义($P < 0.05$);APTT 在中型组 48 h、重型组 72 h,PTT 在中型组 72 h 与健康对照组差异无统计学意义($P > 0.05$)。表明 TBI 早期即可引起凝血功能障碍,早期的 PT 动态监测与颅脑损伤程度有较好的一致性,可对损伤程度做出客观评估,APTT 和 PTT 则具有一定得辅助参考价值。

3.2.2 FDP 检测的临床意义 纤维蛋白溶解系统是人体最重要的抗凝系统,TBI 后大脑动脉、脉络丛以及脑膜血管中的纤溶酶原激活物被释放入血,促进纤溶酶原向纤溶酶转化,激活纤溶系统,使交联纤维蛋白分解为 A、B、C、D 等肽段,即为 FDP。FDP 可显著抑制血小板的黏附和聚集,其增多提示纤维蛋白或纤维蛋白原降解物活性增强,多发生于休克、DIC 和血栓性疾病^[13]。本研究结果显示,TBI 患者 FDP 值在入院时均高于健康对照组,伤后 24 h 达高峰,随后逐渐降低。重型组 TBI 患者 FDP 水平明显高于中型组,说明 FDP 与临床颅脑损伤程度相关,是判断患者病情的可靠指标。

3.2.3 D-D 检测的临床意义 血液凝固过程中,凝血酶水解纤维蛋白原会产生纤维蛋白肽 A(FPA)和肽 B(FPB)及可溶性纤维蛋白单体(SFM),SFM 形成的稳定的交联纤维蛋白在纤溶系统激活后被降解而产生多种 FDP 碎片,这些 FDP 碎片由 γ 链相连而成 D-D。因此,D-D 是交联纤维蛋白原的特异性降解产物,其可在血栓形成后血液中增多。其升高可见于机体高凝状态、血栓性疾病和 DIC^[14]。D-D 的产生表明纤维蛋白形成和被纤维蛋白酶溶解,提示纤维蛋白溶解的活性。本研究结果显示,TBI 患者伤后早期 D-D 出现异常增高,伤后 4 h 达高峰,随后逐渐下降,说明上述反应在 TBI 后急性期内很快发生并达到最大程度,再逐渐减慢。重型组 TBI 患者 D-D 水平高于中型组提示 D-D 水平与颅脑外伤程度密切相关,是颅脑损伤后迟发性颅内血肿形成重要影响因素。

3.3 凝血障碍对 TBI 患者预后的影响 TBI 患者通常在伤后几小时内便可出现凝血功能紊乱,进一步引起脑梗死、颅内迟发血肿、DIC 等严重并发症,增加了患者的致残率和病死率,因而对 TBI 患者尤其重型 TBI 患者在伤后早期监测凝血功能变化对指导临床治疗有着重要意义^[15]。凝血功能障碍与血管内皮细胞损伤是影响 TBI 患者预后的主要因素,凝血功能障碍程度越重,患者预后越差。马海峰等^[16]比较了不同预后状况的颅脑损伤患者入院时凝血指标数,发现预后良好患者 PT、APTT 等指标优于预后不良患者,提示患者伤后入院时的凝血指标水平对患者预后有着明显的影响,且与其生存状况密切相关,同时也说明 TBI 患者伤后凝血功能障碍的程度反映了颅脑损伤的程度,颅脑损伤的程度越重,凝血功能障碍程度越高,

其对预后影响越严重。本研究中 TBI 患者伤后早期凝血指标均明显增高,且升高越明显,病情越重、预后越差。同时观察到随着治疗的干预和病程的延长,凝血功能的异常大多得到有效的控制。

综上所述,对 TBI 患者早期动态监测凝血指标特别是 PT、FDP、D-D 变化情况,针对凝血功能变化情况尽早采取合理的干预措施,对改善 TBI 患者预后的具有重要的临床意义。

参考文献

- [1] 别黎,刘兴吉.创伤性颅脑损伤主要损伤标志物的研究进展[J].中华创伤杂志,2015,31(4):380-382.
- [2] 裴兵兵,栗超跃,路鑫,等.应用小剂量重组人凝血因子 VIIa 治疗单纯性颅脑创伤性凝血功能障碍[J].中华医学杂志,2013,93(23):1780-1783.
- [3] 陈鑫,严晓铭,柯开富. APACHE II 与 GCS 评分预测神经重症监护患者病死率的价值[J].江苏医药,2014,40(4):444-446.
- [4] 王洪涛,陈凡,刘行高. 针灸联合五虫通络汤治疗对急性脑梗死患者神经功能缺损和牛津障碍评分影响的临床研究[J].中国中医急症,2015,24(1):66-68.
- [5] 杨细平,涂悦,马铁柱,等. 亚低温对重型创伤性脑损伤患者凝血功能的影响[J].中华创伤杂志,2014,30(6):491-494.
- [6] 张彦娜,孙志刚. 创伤性颅脑损伤发展为进展性出血性脑损伤的研究进展[J].中国当代医药,2015,22(14):21-23,31.
- [7] 程振宇,陈亦华. 急性创伤性凝血病与颅脑损伤患者住院期间死亡的相关分析[J].温州医科大学学报,2014,44(4):303-305.
- [8] 吴丹,马晓春. 重型颅脑损伤并发创伤性凝血病 30 例[J].沈阳医学院学报,2014,16(1):21-23.
- [9] 王向,侯立军. 颅脑创伤相关性凝血病的临床研究进展[J].中华创伤杂志,2013,29(3):284-288.
- [10] 袁强,吴惺,卢香琼,等. 弥漫性血管内凝血评分对创伤性脑损伤患者预后的预测价值[J].中华创伤杂志,2015,31(8):676-680.
- [11] 桂成佳,胡丹. 创伤性颅脑损伤患者凝血功能与进行性出血性损伤的临床联系[J].中国医师杂志,2015,17(1):139-141.
- [12] 肖柯. 重型脑外伤患者凝血功能的变化[J].血栓与止血学,2013,19(5):210-212.
- [13] 刘祥平. 重型颅脑损伤患者血浆 D-二聚体和 FDP 联合检测的临床价值[J].医学检验与临床,2014,25(1):58-59.
- [14] 赵飞,何先弟,汪华学,等. 老年颅脑损伤患者血清脑肽、D-二聚体和 C 反应蛋白变化及临床意义[J].中国老年学杂志,2015,35(8):2109-2110.
- [15] 周良辅. 重视颅脑创伤后凝血功能障碍的诊断和治疗[J].中华创伤杂志,2015,31(8):673-675.
- [16] 马海峰,张强. 颅脑损伤患者凝血功能检测的临床分析[J].中国医药导报,2014,11(24):48-50.