

颅脑创伤后进展性出血性损伤与创伤性凝血病的关系

李嗣煜¹, 李坤正^{2*}

¹青海大学研究生院, 青海 西宁

²青海大学附属医院神经外科, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月20日; 录用日期: 2022年4月14日; 发布日期: 2022年4月24日

摘要

颅脑创伤后进展性出血性损伤(PHI)与急性创伤性凝血病(ATC)相关,使颅脑创伤患者不良预后的发生率增加。本文就组织因子假说、蛋白质C途径和血小板减少症等机制在PHI发生发展中的作用进行综述。同时着重讨论PHI与ATC的联系,探讨颅脑创伤患者PHI的预防措施及展望。

关键词

颅脑创伤, 进展性出血性损伤, 急性创伤性凝血病

Relationship between Progressive Hemorrhagic Injury after Traumatic Brain Injury and Acute Traumatic Coagulopathy

Siyu Li¹, Kunzheng Li^{2*}

¹Graduate School of Qinghai University, Xining Qinghai

²Department of Neurosurgery, The Affiliated Hospital of Qinghai University, Xining Qinghai

Received: Mar. 20th, 2022; accepted: Apr. 14th, 2022; published: Apr. 24th, 2022

Abstract

Progressive hemorrhagic injury (PHI) after traumatic brain injury is associated with acute traumatic coagulopathy (ATC), increasing the incidence of adverse outcomes in patients with traumat-

*通讯作者。

ic brain injury. This article reviews the role of tissue factor hypothesis, protein C pathway and thrombocytopenia in the development of PHI. At the same time, the relationship between PHI and ATC is discussed, and the preventive measures and prospects of PHI in patients with brain trauma are discussed.

Keywords

Craniocerebral Trauma, Progressive Hemorrhagic Injury, Acute Traumatic Coagulopathy

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 前言

创伤是 40 岁以下人群的主要死亡原因, 约占所有死亡的 10%, 全球每年发生颅脑创伤(traumatic brain injury, TBI)的人数超过 5000 万人[1] [2]。在美国, 每年估计有 170 万人经历创伤性脑损伤, 导致 140 万人急诊, 27 万人住院, 5.3 万人死亡[3]。TBI 后最初的几个小时, 有 38%~51% 的 TBI 患者发生进展性出血性损伤(progressive hemorrhagic injury, PHI), 发生 PHI 的患者其预后不良的风险增高[4]。迄今为止, 对 PHI 的发生机制有一系列研究, 特别是在凝血功能方面。PHI 可分为凝血相关的 PHI 和正常凝血 PHI, TBI 后一部分发生凝血相关 PHI 的原因是急性创伤性凝血病(acute traumatic coagulopathy, ATC)导致的[4]。研究表明 ATC 与 PHI 相关, 并增加致残率和死亡率[1]。这一机制的明确对提供可能有效的临床干预和良好的预后结果至关重要。本文就 PHI 和 ATC 之间的关系进行综述, 讨论可能的预测因素和治疗方法。

2. 进展性出血性损伤

2.1. 进展性出血性损伤定义

目前, 不同研究中对于 TBI 后发生 PHI 尚无统一定义。自 1891 年 Bollinger 首次将其记录为“继发性颅内血肿”以来, TBI 后发生 PHI 经历了各种各样的描述术语, 包括迟发性外伤性颅内血肿、颅内进行性出血、颅内挫伤出血进展和颅内出血进展等[5]。其中, 每种定义都侧重于不同的分子机制和进展过程。帅俊坤等[6]将 PHI 定义为: TBI 后的几个小时到数天内, 头颅 CT 复查出现新的出血灶或原有的出血灶明显扩大 25%或更多。外伤性迟发性颅内血肿和外伤性进展性颅内血肿这两个概念也应统一包含在 PHI 中[7]。

2.2. 进展性出血性损伤发生机制

目前对于 TBI 后 PHI 发生的解释较为认可的有三种: 1) 初次 TBI 时颅内微血管的持续破裂出血[4]。2) 头颅受到冲击时微血管未破裂, 微血管中的机械敏感分子过程被激活, 导致微血管发生延迟性结构破坏引发 TBI 后 PHI 的发生[4]。3) TBI 患者在初始高凝血状态后炎症反应被激活引起具有兴奋性的毒性物质释放, 以及初始出血中分解产物的增加, 从而发生低凝血状态导致 PHI 发生[4] [8]。

PHI 可能是由于磺酰脲受体 1 (sulfonylurea receptor 1, SUR1)的上调激活毛细血管内皮细胞上的非选择性阳离子通道(nonselective cation channel, NCCa-ATP 通道), 引发内皮细胞死亡导致毛细血管壁完整性破坏, 当 SUR1 作用减弱后, 毛细血管内皮细胞 NCCa-ATP 通道将继续被特异性蛋白 1 (specificity protein 1, Sp1)和核因子-KB (nuclear factor-kappa B, NF-kB)激活, 从而在 TBI 创伤半暗带的毛细血管中继续上调,

这一现象在 TBI 发生 24 h 后损伤区的大脑皮层和皮层深部的底层结构中尤为显著。同时, 运用格列本脲阻断 SUR1 后 TBI 后 PHI 的发生率降低也证实了这一假说[9]。

2.3. 进展性出血性损伤危险因素

PHI 是一种继发性脑损伤, 许多研究证明高龄、受伤至首次 CT 时间、凝血-纤溶指标异常、合并其他脑损伤类型、入院时 GCS 评分、24 h 内 GCS 评分降低、D-二聚体 $> 3 \text{ mg/L}$ 、首次 CT 颅内血肿量大于 10 mL 、蛛网膜下腔出血厚度 $> 5 \text{ mm}$ 、基底池受压消失、首次 CT 出现混杂征或岛征等都是影响 PHI 发生的高危因素[10] [11]。关于 TBI 后 PHI 发生的相关危险因素研究仍在不断更新、验证, 危险因素研究有助于尽早的诊断 PHI 从而尽早提供有效的临床干预, 减少不良预后的发生。

3. 创伤性凝血病

3.1. 创伤性凝血病的定义

发生 TBI 后, 出现外伤性凝血功能障碍, 死亡率增加, 约有 25%~40% 的患者发生 ATC [8]。针对这种发病率上的差异, 主要原因是临床上对于 ATC 的诊断缺乏统一的标准, 国际标准化比率(international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、血小板计数、纤维蛋白原含量、弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation, DIC)、评分改良凝血病评分或 d-二聚体升高, 纤维蛋白原或 FXIII 降低, DIC 评分升高, 改良 DIC 评分或改良凝血功能评分升高, α -2 纤溶酶抑制剂降低等超过 20 个不同的凝血功能障碍参数都应用于 ATC 的诊断中[4] [12]。2016 年的一篇专家共识中指出 ATC 的早期诊断标准为: 实验室标准(其中一项): 1) PT $> 18 \text{ s}$; 2) APTT $> 60 \text{ s}$; 3) TT $> 15 \text{ s}$; 4) 凝血酶原时间比值(prothrombin time ratio, PTr) > 1.2 [13]。上述指标中凝血相关的实验室检查首先因入院手续办理、医嘱下达、临床护理、检验设备对血液标本的处理等程序步骤, 使得普通的凝血指标检查不能及时反映活动性出血患者的真实状况, 因需对 TBI 患者发展床旁快速检测技术弥补这一缺憾, 国外最新粘弹性测试(TEG 和 ROTEM)诊断标准建议为: TEG30 min 时纤溶蛋白分解率 ly-30 $> 3\%$, ROTEM 5 min 凝块振幅 CA5 $\leq 35 \text{ mm}$ [14]。

3.2. 创伤性凝血病的发生机制

存在凝血功能障碍的 TBI 患者在入院时就有严重的临床表现, 组织损伤和机体低灌注状态是 ATC 快速进展的主要因素[15]。目前关于 ATC 的机制研究有很多, 包括组织因子(tissue factor, TF)假说、纤溶亢进、创伤休克急性凝血功能障碍(acute coagulopathy of trauma shock, ACoTs)与激活蛋白质 C、血小板减少、医源性凝血功能障碍等[4] [16]。目前认为组织损伤、休克、酸中毒、血液稀释、低体温和炎性反应是 ATC 的 6 个关键启动因素[13]。TBI 后凝血异常的机制较为复杂, 具有全身创伤性凝血障碍的共同特征[15]。ATC 发病和进展分三个阶段: 第一阶段是由于组织损伤导致的多种凝血途径急性激活, 包括血小板聚集异常、纤维蛋白溶解等; 第二阶段是创伤性休克病人液体复苏输入的胶体液和红细胞引起凝血因子急性稀释, 造成血栓前的高凝状态, 导致静脉血栓栓塞形成; 第三阶段是当创伤性休克的病人液体复苏不成功时, 机体内器官、组织呈持续缺氧状态, 致使凝血功能出现异常[16]。随着对 ATC 机制的不断研究, 其中有些机制在 TBI 后发生 PHI 这一过程中发挥着重要的作用。

4. 进展性出血性损伤和创伤性凝血病的关系

4.1. 组织因子

TBI 后 PHI 的发生与 ATC 相关, 且合并 PHI 与 ATC 发生的患者其致残率和死亡率也随之升高[1] [17]。

TBI 患者发生 ATC 导致 PHI 发生的主要原因是 ATC 引起机体的低凝状态, 其最主要的机制是 TBI 患者发生 ATC 后所引起的 TF 释放、蛋白质 C 途径过度激活、血小板质和量的下降, 导致 PHI 发生和临床不良预后的产生[4]。

TF 作为凝血系统中唯一在细胞表面表达的跨膜蛋白, 在大脑中极为丰富[15] [18]。生理情况下, 直接与循环血液接触的血细胞和表皮细胞不表达 TF, 但约有 0.5% 的活化凝血因子 VII (activated factor VII, FVIIa) 处于活化状态, TBI 患者暴露出 TF, TF 与 FVIIa 结合, 形成 TF/FVIIa 复合物, 启动外源性凝血途径; 激活凝血因子 X (coagulation factor X, FX) 生成 FXa, 形成外源性凝血途径正反馈作用; 同时, TF 也可激活 FIX、FX 使内源性凝血途径和外源性凝血途径相互联系, 相互促进[15] [18]。该过程一旦失代偿可引起 DIC 的发生, 消耗大量凝血因子, 导致纤溶系统亢进, 造成机体发生消耗性凝血障碍和低凝性出血, 引起 TBI 后 PHI 的发生[15]。此过程可由组织纤溶酶原激活物和纤维蛋白降解产物的升高、 α_2 纤溶酶抑制剂减少来表示[4]。然而, Oliveira 等[17]研究对这一假说提出质疑, 该研究显示无论是否达到 ATC 的诊断标准, 所有研究组的 TF 水平都相似。

4.2. 蛋白质 C

蛋白质 C 以酶原的形式存在于血浆中。当凝血酶离开损伤部位而与正常血管内皮细胞上的凝血酶调节蛋白结合后, 可激活蛋白质 C, 后者可水解灭活 FVIIIa 和 FVa, 抑制 FX 和凝血酶原的激活, 从而避免凝血过程向周围正常血管部位进展, 预防 TBI 后 PHI 的发生[19]。Epstein 等[20]认为 TBI 患者损伤区域的低灌注状态和内皮细胞损伤引发蛋白质 C 的过度激活, 抑制 FVa 和 FVIa, 降低纤溶酶原激活物抑制剂水平, 使组织纤溶酶原激活物增加, 导致纤溶水平增高及 D-二聚体水平增加, 降低凝血性, 继而引发 PHI。

4.3. 血小板减少

TBI 患者发生 TATC 后血小板数量和质量缺陷均可导致 PHI 的发生[4]。Juratli 等[21]发现初始血小板计数 $< 100 \times 10^9/L$ 的脑挫裂伤患者发生 PHI 的概率是血小板正常患者的 5 倍。Maegle [1]认为血小板计数 $< 175,000 \text{ mm}^3$ 被认为是 PHI 的高危因素。但 Oliveira 等[17]认为血小板减少对 TBI 后 PHI 的发生影响上并无统计学意义, 且高达 90% 的 PHI 患者血小板计数均正常。

4.4. 其他凝血参数

TBI 患者 APTT 或 PT 或 INR 升高的发生率为 1% 到 31%, 造成这一差异的原因主要受测试时间和损伤严重程度的影响[22]。凝血因子消耗 20% 以上, PT、APTT 值才会延长[23]。Juratli 等[21]认为 TBI 患者的 INR (> 1.2) 和 APTT ($> 36 \text{ s}$) 与 PHI 的发生并没有显著联系。

D-二聚体可以刺激单核细胞的合成和促炎细胞因子的释放, 导致 TBI 患者颅内血肿量的增加和损伤区域水肿加重, 进而引起 PHI 的发生[4]。Tian 等[22]对 194 名 TBI 患者进行研究, 发现其中有 84 名患者 D-二聚体 $> 5 \text{ mg/L}$, 此 84 名患者中发生 PHI 的概率为 19.1%, 灵敏度为 72.8%, 特异性为 78.8%。同时, 许多综述也总结出 D-二聚体与 TBI 后 PHI 的发生显著相关[4] [6] [24]。Jiu 等[4]认为 D-二聚体水平升高不仅能预测 PHI 的发生, 还与 TBI 患者发生不良预后的结局相关。Juratli 等[21]发现 D-二聚体 $\geq 10,000 \text{ Ig/L}$ 患者预后不良的风险显著增加。血浆纤维蛋白是参与止血和血栓形成的主要物质之一, 研究发现: 血浆纤维蛋白浓度与 D-二聚体浓度显著相关, D-二聚体浓度越高血浆纤维蛋白浓度越低, 纤溶亢进出血倾向越严重, 越易发生进展性出血[15]。

5. 进展性出血性损伤的预防

目前, 对于 TBI 后 PHI 的发生并没有明确的预防治疗指南。PHI 与 ATC 相关, TBI 患者行损伤区出

血控制和抗 ATC 为重点的治疗策略, 可以达到预防 PHI 的发生[4]。

重组活化凝血因子 VIIa (recombinant activated factor VII, rFVIIa)。血液中 rFVIIa 通过受损血管壁与暴露的 TF 接触形成复合物, 激活细胞表面 FX 提供有限数量的凝血酶和活化血小板, FVIII 和 FIX 在活化血小板表面形成 FVIII-FIX 复合物, 使 FX 活化, 活化 FX, 产生大量凝血酶, 使损伤区的血小板和 FV、FXII 被激活, 纤维蛋白原转化为纤维蛋白, 导致血栓形成, 起到局部止血作用[25]。rFVIIa 是一种安全、经济的方法, 应用剂量为 60~120 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 时, 可以快速纠正 ATC, 控制出血、亚临床出血和再出血, 应用低剂量 rFVIIa (20 $\mu\text{g}/\text{kg}$) 还可以有效纠正 TBI 患者的凝血功能障碍, 不增加血栓栓塞事件, 并能更有效的防止 PHI 的发生[25]。

ω 3 多不饱和脂肪酸(omega-3 polyunsaturated fatty acids, ω 3-PUFAs)。 ω 3-PUFAs 是人体必需的脂肪酸。 α 亚麻酸(α -linolenic acid, ALA)、二十碳五烯酸(Eicosapentaenoic acid, EPA)、二十二碳六烯酸(Docosahexaenoic acid, DHA)是 ω 3-PUFAs 的 3 种重要成分[26]。孙贺伟等[26]指出 DHA 可以在细胞膜水平上改善血-脑脊液屏障的功能。 ω 3-PUFAs 有抗炎作用并且可修复细胞损伤, 对 TBI 患者进行营养性的干预治疗, 从而起到预防 PHI 发生的作用。

其他预防 PHI 的治疗措施如抗纤溶治疗、输注新鲜冷冻血浆(FFP)等, 因受出血风险较高的限制, 其疗效有待进一步研究。

6. 小结

TBI 后发生 PHI 与 ATC 关系的主要机制仍在探索中, 对入院时 GCS 评分轻、中度的 TBI 患者, 尽早行凝血功能实验室检查。对存在 ATC 患者进行早期干预, 预防 PHI 的发生, 改善 TBI 患者的预后。

参考文献

- [1] Maegele, M. (2013) Coagulopathy after Traumatic Brain Injury: Incidence, Pathogenesis, and Treatment Options. *Transfusion*, **53**, 28s-37s. <https://doi.org/10.1111/trf.12033>
- [2] Jiang, J.Y., Gao, G.Y., Feng, J.F., et al. (2019) Traumatic Brain Injury in China. *The Lancet Neurology*, **18**, 286-295. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30469-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30469-1)
- [3] Carnevale, J.A., Segar, D.J., Powers, A.Y., et al. (2018) Blossoming Contusions: Identifying Factors Contributing to the Expansion of Traumatic Intracerebral Hemorrhage. *Journal of Neurosurgery*, **129**, 1305-1316. <https://doi.org/10.3171/2017.7.JNS17988>
- [4] Liu, J. and Tian, H.L. (2016) Relationship between Trauma-Induced Coagulopathy and Progressive Hemorrhagic Injury in Patients with Traumatic Brain Injury. *Chinese Journal of Traumatology*, **19**, 172-175. <https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2016.01.011>
- [5] Yang, D.B., Yu, W.H., Dong, X.Q., et al. (2014) Plasma Copeptin Level Predicts Acute Traumatic Coagulopathy and Progressive Hemorrhagic Injury after Traumatic Brain Injury. *Peptides*, **58**, 26-29. <https://doi.org/10.1016/j.peptides.2014.05.015>
- [6] 帅俊坤. 创伤性颅脑损伤后进展性出血性损伤高危因素的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(10): 945-949.
- [7] 王洪生, 张威, 侯青, 等. 脑外伤后进展性出血性脑损伤的诊治体会[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2018, 4(3): 139-142.
- [8] Cohen, M.J. (2014) Acute Traumatic Coagulopathy: Clinical Characterization and Mechanistic Investigation. *Thrombosis Research*, **133**, S25-S27. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.03.013>
- [9] Jha, R.M., Bell, J., Citerio, G., et al. (2020) Role of Sulfonylurea Receptor 1 and Glibenclamide in Traumatic Brain Injury: A Review of the Evidence. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, 409. <https://doi.org/10.3390/ijms21020409>
- [10] 李雪元, 马林, 王新军, 等. 急性颅脑损伤后进展性出血性损伤高危因素分析[J]. 重庆医学, 2014(8): 915-917.
- [11] 帅俊坤, 吴金玉, 陈军, 等. 创伤性颅脑损伤后发生进展性出血性损伤的危险因素分析[J]. 临床神经外科杂志, 2021, 18(4): 444-448.

- [12] 张全, 田恒力. 创伤性脑损伤后凝血功能障碍的发生机制和治疗进展[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(3): 173-177.
- [13] 中国研究型医院学会卫生应急学专业委员会, 中国中西医结合学会灾害医学专业委员会. 急性创伤性凝血功能障碍与凝血病诊断和卫生应急处理专家共识(2016) [J]. 中华卫生应急电子杂志, 2016, 2(4): 197-203.
- [14] 刘月高. 急性创伤性凝血病的最新研究进展[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 186-190.
- [15] 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(14): 21-23, 31.
- [16] 尹文, 史小飞. 急性创伤性凝血病的发病机制探讨[J]. 实用休克杂志(中英文), 2019, 3(5): 264-267, 272.
- [17] De Oliveira Manoel, A.L., Neto, A.C., Veigas, P.V., et al. (2015) Traumatic Brain Injury Associated Coagulopathy. *Neurocritical Care*, **22**, 34-44. <https://doi.org/10.1007/s12028-014-0026-4>
- [18] 方峻, 宋善俊. 组织因子的非凝血功能[J]. 中华血液学杂志, 2004, 25(3): 184-186.
- [19] 黄启俊, 傅应云. 蛋白 C/蛋白 S 缺乏肺血栓栓塞症中血小板聚集功能的研究进展[J]. 临床肺科杂志, 2019, 24(4): 751-754.
- [20] Epstein, D.S., Mitra, B., O'reilly, G., et al. (2014) Acute Traumatic Coagulopathy in the Setting of Isolated Traumatic Brain Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Injury*, **45**, 819-824. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.01.011>
- [21] Juratli, T.A., Zang, B., Litz, R.J., et al. (2014) Early Hemorrhagic Progression of Traumatic Brain Contusions: Frequency, Correlation with Coagulation Disorders, and Patient Outcome: A Prospective Study. *Journal of Neurotrauma*, **31**, 1521-1527. <https://doi.org/10.1089/neu.2013.3241>
- [22] Tian, H.L., Chen, H., Wu, B.S., et al. (2010) D-Dimer as a Predictor of Progressive Hemorrhagic Injury in Patients with Traumatic Brain Injury: Analysis of 194 Cases. *Neurosurgical Review*, **33**, 359-365. <https://doi.org/10.1007/s10143-010-0251-z>
- [23] 童武松, 徐俊法, 杨文进, 等. 急性颅脑创伤后早期凝血-纤溶变化的临床意义[J]. 第二军医大学学报, 2009, 30(11): 1260-1263.
- [24] 梁玉敏, 包映晖, 江基尧. 颅脑外伤后进展性出血性损伤的研究进展[J]. 中华创伤杂志, 2006, 22(2): 156-159.
- [25] 刘雨璐, 朱晓霞, 顾若兰, 等. 重组活化凝血因子 VII 药物的临床应用和研发现状[J]. 军事医学, 2021, 45(2): 151-155.
- [26] 孙贺伟, 社会博, 刘学英, 等. ω 3 多不饱和脂肪酸的临床应用[J]. 医学研究杂志, 2021, 50(12): 156-159.