

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2019.04.013
文章编号: 1005-8982 (2019) 04-0061-04

98例脑挫裂伤患者纤溶亢进的相关因素研究*

李民涛, 孙胜房, 贾竹亭, 窦连峰, 陈曦, 李建军, 步乃通, 马会力

(滨州医学院附属医院 急诊外科, 山东 滨州 256600)

摘要: 目的 探讨脑挫裂伤患者发生纤溶亢进的相关因素, 以期优化为外科治疗提供参考依据。**方法** 选取2016年6月—2017年6月滨州医学院附属医院收治的成人创伤患者204例[创伤严重程度评分(ISS) ≥ 16], 分为脑挫裂伤患者98例(实验组)和颅外创伤患者106例(对照组)。将到达急诊室时D-二聚体(D-D) ≥ 38 mg/L定义为纤溶亢进。通过与对照组比较, 评估实验组患者纤溶亢进与创伤严重程度、组织损伤及血压的关系。**结果** 两组发生纤溶亢进的患者损伤严重, 即ISS更高($P < 0.05$); Pearson相关分析结果显示, ISS与凝血酶原时间(PT)、激活部分凝血酶时间(APTT)及D-D呈正相关($P < 0.05$); 根据乳酸脱氢酶(LDH)和肌酸激酶(CK)水平组织损伤程度, 组织损伤与两组中的纤溶亢进呈正相关($P < 0.05$); 实验组纤溶亢进者病死率高于无纤溶亢进者($P < 0.05$); 收缩压与纤溶亢进在实验组呈正相关($P < 0.05$), 而在对照组呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 严重创伤患者伤后易出现纤溶亢进, 并与组织损伤和创伤严重程度有关; 发生纤溶亢进的脑挫裂伤患者病死率更高, 并与收缩压升高有关。

关键词: 脑挫裂伤/脑损伤; 血液凝固障碍; 危险因素

中图分类号: R651.1; R446.1

文献标识码: A

A case control study on the related factors of hyperfibrinolysis in 98 patients with cerebral contusion*

Min-tao Li, Sheng-fang Sun, Zhu-ting Jia, Lian-feng Dou, Xi Chen, Jian-jun Li, Nai-tong Bu, Hui-li Ma
(Department of Emergency Surgery, Binzhou Medical University Hospital, Binzhou, Shandong 256600, China)

Abstract: Objective To investigate the related factors of hyperfibrinolysis in patients with cerebral contusion and to provide reference for its surgical treatment. **Methods** Totally 204 adult trauma patients with an admission ISS score more than 16 admitted to our hospital from June 2016 to June 2017 were selected, among which 98 cases with cerebral contusion were called experimental group and the other 106 cases with extracranial trauma were called control group. Hyperfibrinolysis was defined when the D-dimer level was more than 38 mg/L. Compared with the control group, the relationship between fibrinolysis and the severity of trauma, tissue injury and blood pressure in the experimental group was evaluated. **Results** In both groups, patients with hyperfibrinolysis were more severely damaged and got higher ISS scores. Pearson correlation analysis showed that ISS was positively correlated with PT, APTT and D-dimer, and the correlation coefficients were 0.463, 0.436 and 0.663 respectively. Tissue damage assessed by levels of lactate dehydrogenase (LDH) and creatine kinase (CK) was positively correlated with hyperfibrinolysis in both groups. In the experimental group, mortality of patients with hyperfibrinolysis was higher than that without hyperfibrinolysis. Systolic blood pressure and hyperfibrinolysis in the experimental group were positively correlated

收稿日期: 2018-08-27

* 基金项目: 滨州医学院科技计划重点项目资助 (No: BY2016KJ30)

[通信作者] 马会力, E-mail: yuanhangma@126.com

and negatively correlated in the control group. **Conclusions** Hyperfibrinolysis occurs in the patients with severe trauma and is related to the degree of trauma and tissue injury. The mortality of patients with cerebral contusion and hyperfibrinolysis is higher, which is related to the increased systolic blood pressure.

Keywords: brain contusion; blood coagulation disorders; risk factors

患者在严重创伤的急性期经常会出现创伤性凝血功能障碍,这可能是由于凝血功能异常发展为严重出血导致预后不良,而纤溶亢进是创伤性凝血障碍的重要方面^[1]。传统上认为,D-二聚体(D-D)、纤维蛋白原或纤维蛋白原降解产物水平升高即为纤溶亢进。D-D水平升高是由纤溶酶降解纤维蛋白引起,与游离PA-t水平和抗纤维蛋白溶酶 $\alpha 2$ 消耗增加无关系。因此,D-D水平升高可能是纤溶亢进的敏感指标,也是严重创伤患者预后不良的指标^[2]。

严重脑挫裂伤患者经常在到达急诊科时即发生纤溶亢进,并伴有颅内血肿扩大。此外,纤溶亢进促使凝血功能障碍进展,并使创伤患者的预后更差^[3]。MAEGELE等^[4]提出组织灌注不足可使脑挫裂伤患者发生纤溶亢进。此外,COHEN等^[5]研究发现,单纯脑挫裂伤不会发生纤溶亢进和凝血功能障碍,但若合并有组织灌注不足便可发生。因此,本研究旨在探讨脑挫裂伤患者与纤溶亢进相关的因素,并通过与颅外创伤患者比较,评估脑挫裂伤患者中纤溶亢进与损伤严重程度、组织损伤及血压的关系。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2016年6月—2017年6月滨州医学院附属医院急诊外科收治的成人创伤患者204例进行病例对照研究。其中,脑挫裂伤患者98例(实验组),颅外创伤患者106例(对照组)。纳入标准:①创伤严重程度评分(injury severity score, ISS) ≥ 16 ;②外伤史明确,急诊CT有脑挫裂伤征象(实验组);③年龄18~79岁;④所有患者及家属知晓研究目的,自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①未成年、怀孕;②既往有严重心、肺疾病;③创伤发生前曾使用过抗凝血剂或抗血小板药物;④大面积开放性伤口;⑤在急诊科未及时测量D-D水平。

1.2 方法

将纤溶亢进定义为抵达急诊科时D-D ≥ 38 mg/L,收缩压作为衡量血压的指标,乳酸脱氢酶(lactate

dehydrogenase, LDH)和肌酸激酶(creatine kinase, CK)用作衡量组织损伤的替代指标,因为其由脑组织、肌肉及其他各种组织表达。根据患者伤后24 h、48 h和28 d的病死率及住院死亡率和格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)评估患者的预后。

1.3 统计学方法

数据分析采用SPSS 24.0统计软件。计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,比较用 t 检验;计数资料以率(%)表示,比较用 χ^2 检验。相关性分析采用Pearson法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

实验组和对照组分别有46(47%)和51例(48%)被诊断为纤溶亢进。各组发生纤溶亢进的比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。两组发生纤溶亢进的患者中与组织损伤相关的LDH和CK水平均高于无纤溶亢进的患者。实验组、对照组无纤溶亢进患者ISS、LDH及CK较纤溶亢进患者低($P < 0.05$);实验组PT、APTT及D-D在无纤溶亢进及纤溶亢进患者中差异无统计学意义($P > 0.05$),对照组无纤溶亢进患者PT、APTT、D-D较纤溶亢进患者低($P < 0.05$);实验组纤亢患者收缩压高于非纤亢患者,对照组无纤溶亢进患者收缩压高于纤溶亢进患者($P < 0.05$);GCS在对照组中比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),实验组纤溶亢进患者GCS低于无纤溶亢进患者($P < 0.05$)。两组呼吸频率、心率及收缩压比较,差异无统计学意义($P < 0.05$)。见表1。

2.2 两组病死率比较

实验组发生纤溶亢进患者在伤后24 h、48 h、28 d的病死率和院内病死率高于无纤溶亢进患者。对照组有无纤溶亢进患者的病死率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)见表2。

2.3 创伤严重程度与纤溶亢进的相关性

两组均观察到纤溶亢进和损伤严重程度。Pearson相关分析结果显示,ISS与PT、APTT及D-D呈正相关($P < 0.05$)。见表3。

表 1 两组患者一般资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	ISS	LDH/ (u/L)	CK / (u/L)	PT/s	APTT/s	D-D/ (μ.g/ml)
实验组							
无纤溶亢进	52	20.42 ± 1.63	300.70 ± 40.68	171.94 ± 38.92	1.05 ± 0.17	24.66 ± 1.31	23.27 ± 5.41
纤溶亢进	46	24.33 ± 3.32	491.07 ± 92.34	368.20 ± 76.39	1.09 ± 0.16	24.25 ± 2.21	21.18 ± 8.81
t 值		7.26	12.917	15.713	1.219	-1.129	1.951
P 值		0.000	0.000	0.000	0.226	0.262	0.054
对照组							
无纤溶亢进	55	20.85 ± 2.03	306.81 ± 53.77	184.72 ± 46.36	1.00 ± 0.09	22.75 ± 3.06	21.90 ± 6.50
纤溶亢进	51	22.67 ± 3.94	529.84 ± 117.47	363.88 ± 66.27	1.07 ± 0.12	24.15 ± 3.19	26.03 ± 10.92
t 值		3.006	12.407	163.624	3.335	2.301	2.388
P 值		0.003	0.000	0.000	0.001	0.023	0.019

组别	n	心率 / (次/min)	收缩压 /mmHg	呼吸频率 / (次/min)	体温 /℃	GCS
实验组						
无纤溶亢进	52	89.63 ± 9.58	99.75 ± 5.98	21.48 ± 3.80	36.42 ± 0.39	10.56 ± 3.67
纤溶亢进	46	86.76 ± 11.56	114.13 ± 8.48	22.33 ± 4.53	36.38 ± 0.46	8.07 ± 2.71
t 值		-1.345	9.588	1.005	-0.469	-3.748
P 值		0.182	0.000	0.318	0.640	0.000
对照组						
无纤溶亢进	55	84.62 ± 9.02	138.56 ± 17.87	20.62 ± 3.17	36.48 ± 0.44	8.94 ± 2.53
纤溶亢进	51	82.29 ± 7.79	98.82 ± 10.24	21.63 ± 3.96	36.58 ± 0.36	8.96 ± 2.84
t 值		-1.415	-14.716	1.454	1.298	0.029
P 值		0.160	0.000	0.149	0.197	0.977

表 2 两组有无纤溶亢进患者的病死率比较 例 (%)

组别	n	死亡 24 h	死亡 48 h	死亡 28 d	住院期间
实验组					
无纤溶亢进	52	2 (3.85)	3 (5.77)	5 (9.62)	5 (9.62)
纤溶亢进	46	8 (17.39)	14 (30.44)	16 (34.78)	16 (34.78)
χ ² 值		4.887	10.357	9.182	9.182
P 值		0.027	0.001	0.002	0.002
对照组					
无纤溶亢进	55	2 (3.64)	2 (3.64)	2 (3.64)	2 (3.64)
纤溶亢进	51	4 (7.84)	5 (9.80)	5 (9.80)	5 (9.80)
χ ² 值		0.877	1.632	1.632	1.632
P 值		0.349	0.349	0.349	0.349

表 3 两组 ISS 与 PT、APTT 及 D-D 的 Pearson 相关性分析

指标	r 值	P 值
PT	0.463	0.003
APTT	0.436	0.000
D-D	0.663	0.000

3 讨论

创伤性脑损伤患者易发生凝血功能异常, 其作为继发性损伤易影响患者的预后。本研究根据颅脑损伤解剖学特征, 选取脑挫裂伤患者作为研究对象, 更具体的描述凝血功能异常在颅脑损伤患者中的表达及影响。BROHI 等^[6]认为, 创伤后的纤溶亢进可激活凝血系统并在受损的脑组织中溶解血凝块, 从而导致

出血。本研究选取颅外创伤患者作为对照,更好地体现脑挫裂伤患者在受创后纤溶亢进相关因素的作用。LUSTENBERGER 等^[7]研究 TBI 患者纤溶亢进与低灌注的关系,其中涵盖各种开放及闭合颅脑损伤,而本研究仅限于单纯脑挫裂伤患者从而更具针对性。

研究结果示,两组患者中纤溶亢进活动越强,ISS 分数越高。Pearson 相关分析结果表明 ISS 与 PT、APTT、D-D 呈正相关,这可以体现出创伤患者易出现纤溶亢进,并与创伤严重程度呈正相关。先前相关研究提出纤溶亢进是由组织因子激活的外源性凝血途径或血纤维蛋白溶酶抑制剂 α -2 的消耗等导致,而具体临床中创伤后患者发生纤溶亢进的具体机制尚待更进一步的研究。

本研究中,根据 LDH 和 CK 水平评估的组织损伤与两组纤溶亢进呈正相关。KARAKUS 等^[8]研究显示,LDH 和 CK 与多发伤、肝损伤及脑外伤等严重程度有关。因此,LDH 和 CK 代表创伤诱导的细胞在各种组织中的破坏程度。可能的机制是被破坏的细胞释放组织因子,LDH 和 CK 进入全身循环并在创伤早期阶段激活凝血系统,促使纤溶酶的产生以诱导生理性纤维蛋白溶解。而大量纤维蛋白形成同时诱导纤溶酶增加和 α 2 纤溶酶-抑制剂的消耗,低水平的 α 2 纤溶酶-抑制剂加速纤维蛋白溶解导致纤溶亢进^[9]。本研究中,两组纤溶亢进的病因不同,其发生的具体机制尚待进一步研究。

实验组中发现纤溶亢进与收缩压升高相关。虽然对于单纯脑挫裂伤患者组织损伤是常见的并发症,但是患者很少发生灌注不足。本研究结果提示,收缩压升高纤溶亢进活动越强,其具体的机制是否与颅内压增高代偿期表现等有关需进一步研究。而对照组中收缩压越低纤溶亢进活动越强,其可能的机制与创伤后失血引起休克等机制有关。因为血浆 D-D 的升高是纤维蛋白降解引起的,而与游离 PAI-1 水平增加和抗纤维蛋白溶酶 α 2 的消耗无关,D-D 升高是纤溶亢进的一个更敏感检测工具^[10]。然而 D-D 诊断纤溶亢进的适宜临界值尚不清楚,本研究在前期研究的基础上采用 $D-D \geq 38 \text{ mg/L}$ 作为纤溶亢进的临界值。实验组纤溶亢进者病死率高于无纤溶亢进者,表明脑挫裂伤患者在创收后凝血功能发生异常,纤溶亢进活动增强,并直接与患者的预后有关。

本病例对照研究也存在局限性。首先,实验组发

生纤溶亢进患者数量并不多,这可能存在统计学上的限制;其次,实验组还缺乏其他类型颅脑损伤,如硬膜外血肿、硬膜下血肿等做对照;最后,本研究只是对患者的入院体征及基本血液检查做数据统计分析,其具体的作用机制并未深入研究讨论。

综上所述,严重创伤患者伤后易出现纤溶亢进,并与组织损伤和创伤严重程度有关;发生纤溶亢进的脑挫裂伤患者病死率更高,并与收缩压增高有关。因此,临床针对脑挫裂伤患者医护人员应及时掌握病情及有关血液检验资料,并给予合理临床治疗从而改善患者的预后。

参 考 文 献:

- [1] RAZA I, DAVENPORT R, ROURKE C, et al. The incidence and magnitude of fibrinolytic activation in trauma patients[J]. *J Thromb Haemost*, 2013, 11: 307-314.
- [2] HAYAKAWA M, MAEKAWA K, KUSHIMOTO S, et al. High D-dimer levels predict a poor outcome in patients with severe trauma, even with high fibrinogen levels on arrival: a multicenter retrospective study[J]. *Shock*, 2016, 45: 308-314.
- [3] KUTCHER M E, CRIPPS M W, MCCREERY R C, et al. Criteria for empiric treatment of hyperfibrinolysis after trauma[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73: 87-93.
- [4] MAEGELE M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options[J]. *Transfusion*, 2013, 53(1): 28S-37S.
- [5] COHEN M J, BROHI K, GANTER M T, et al. Early coagulopathy after traumatic brain injury: the role of hypoperfusion and the protein C pathway[J]. *J Trauma*, 2007, 63: 1254-1261.
- [6] BROHI K, COHEN M J, DAVENPORT R A. Acute coagulopathy of trauma: mechanism, identification and effect[J]. *Curr Opin Crit Care*, 2007, 13(6): 680-685.
- [7] LUSTENBERGER T, TALVING P, KOBAYASHI L, et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion challenged[J]. *J Trauma*, 2010, 69: 1410-1414.
- [8] KARAKUS A, KEKEC Z, AKCAN R, et al. The relationship of trauma severity and mortality with cardiac enzymes and cytokines at multiple trauma patients[J]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg*, 2012, 18: 289-295.
- [9] HAYAKAWA M, GANDO S, IEKO M, et al. Massive amounts of tissue factor induce fibrinogenolysis without tissue hypoperfusion in rats[J]. *Shock*, 2013, 39: 514-519.
- [10] THEUSINGER O M, BAULIG W, SEIFERT B, et al. Changes in coagulation in standard laboratory tests and ROTEM in trauma patients between on-scene and arrival in the emergency department[J]. *Anesth Analg*, 2015, 120: 627-635.

(唐勇 编辑)