

DOI:10.3724/SP.J.1008.2009.01260

急性颅脑创伤后早期凝血-纤溶变化的临床意义

童武松¹,徐俊法¹,杨文进¹,郑平¹,李高义¹,郭义君¹,何斌¹,曾劲松¹,唐馨芬²,林同顺²

1.上海市浦东新区人民医院神经外科,上海 201200

2.上海市浦东新区人民医院检验科,上海 201200

[摘要] **目的:**探讨急性颅脑创伤患者伤后早期凝血和纤溶变化以及与病情危重度 GCS 及与预后的关系。**方法:**对 528 例急性颅脑创伤患者进行前瞻性研究,以同期健康体检者 257 例作为对照。检测伤后早期(6 h 内)血浆凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体(D-D)、血小板(PLT)的含量改变,结合临床格拉斯哥昏迷评分(GCS)分型及格拉斯哥预后评分(GOS)预后分级进行统计学分析。**结果:**(1)本组患者早期出现凝血-纤溶指标异常的百分比为 80.49%(425/528),其中不同凝血-纤溶指标根据异常的百分比由高到低依次为 D-D>PT>Fg>APTT>PLT>TT。(2)急性颅脑创伤患者 PT、D-D 与对照组比较均有统计学差异($P<0.05$),且随着颅脑创伤伤情加重 PT、D-D 含量明显升高;Fg 含量在重型和中型患者组与对照组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而中型与轻型患者组比较、轻型患者组与对照组比较均无统计学差异。APTT、TT 含量只有重型患者组与各组比较差异有统计学意义($P<0.05$),而中型、轻型患者及对照组之间比较均无统计学差异。PLT 在各颅脑创伤组及对照组之间均无统计学差异。(3)GOS 1 分组、2~3 分组较 GOS 4~5 分组早期 PT、D-D 均有明显升高,Fg 明显下降($P<0.05$)。**结论:**急性颅脑创伤患者早期存在凝血-纤溶功能异常,PT、D-D、Fg 是比较敏感的指标,有助于临床早期判断伤情及预后。

[关键词] 颅脑创伤;凝血;纤维蛋白溶解

[中图分类号] R 651.15

[文献标志码] A

[文章编号] 0258-879X(2009)11-1260-04

Changes of blood coagulation and fibrinolysis in acute craniocerebral injuries: clinical significance

TONG Wu-song¹, XU Jun-fa¹, YANG Wen-jin¹, ZHENG Ping¹, LI Gao-yi¹, GUO Yi-jun¹, HE Bin¹, ZENG Jin-song¹, TANG Xin-fen², LIN Tong-shun²

1. Department of Neurosurgery, People's Hospital of Pudong New Area, Shanghai 201200, China

2. Department of Laboratory Diagnosis, People's Hospital of Pudong New Area, Shanghai 201200

[ABSTRACT] **Objective:** To investigate the changes of blood coagulation and fibrinolysis in patients with acute craniocerebral injuries (ACI) and to assess their relationship with patients' diagnoses and prognoses. **Methods:** A prospective study was performed using 528 ACI patients and 257 healthy controls taking a physical examination. The prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (Fg), thrombin time (TT), platelet (PLT), and D-dimer (D-D) were observed within 6 h after injury. Glasgow Coma Scale (GCS) and Glasgow Outcome Scale (GOS) were also employed and the statistical analysis was performed. **Results:** The incidence of abnormal blood coagulation and fibrinolysis in our group was 80.49% (425/528), with the abnormal indicators from high incidence to low were: D-D>PT>Fg>APTT>PLT>TT. (2) The levels of PT and D-D in ACI patients were significantly different from those of the control group ($P<0.05$); their levels increased with the aggravation of the severity of the injuries. Fg levels in the severe and moderate ACI patients were significantly different from that in the control group ($P<0.05$); there were no significant differences between the moderate injury group and the slight injury group or between the slight injury group and the control group. The levels of APTT and TT were significantly different between the severe injury group and other groups ($P<0.05$). PLT levels were similar in all the groups. (3) Patients of GOS 1 and 2-3 had significantly increased PT, D-D levels and decreased Fg level compared with patients of GOS 4-5. **Conclusion:** ACI patients have abnormal coagulation and fibrinolysis function early after injury. PT, D-D and Fg are sensitive indices and may be helpful for early prediction of the injuries and prognoses.

[收稿日期] 2009-03-19

[接受日期] 2009-06-01

[基金项目] 上海市浦东新区社会发展局卫生科技专项基金(PW2006A-21). Supported by Special Fund for Health Science and Technology of Social Development Bureau of Shanghai Pudong New Area(PW2006A-21).

[作者简介] 童武松,博士,副主任医师. E-mail: tongws0599@yahoo.com.cn

[KEY WORDS] craniocerebral trauma; coagulation; fibrinolysis

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2009, 30(11):1260-1263]

急性颅脑创伤后引起凝血-纤溶功能异常, 严重影响患者的预后。大脑有丰富的组织因子, 颅脑创伤后凝血因子释放到循环系统, 将激活外源性的凝血通路。而凝血系统激活的程度, 主要决定于受伤脑组织释放组织因子的量^[1-2]。文献报道^[3]凝血功能异常在颅脑创伤患者中发生率为 40%~80%, 凝血-纤溶的变化与颅脑创伤严重程度有关^[4-7]。笔者对本院 2006 年 9 月至 2008 年 5 月收治的 528 例急性颅脑创伤患者进行了前瞻性研究, 检测了伤后 6 h 内的凝血-纤溶指标改变, 探讨其早期变化与颅脑损伤严重程度、预后的关系, 以期为指导临床早期病情判断及早期对症干预提供依据。

1 资料和方法

1.1 一般资料 本组共 528 例, 其中男性 386 例, 女性 142 例; 年龄 6~97 岁, 平均(44.27±17.58)岁。受伤到入院时间: 0.5~6 h, 平均(1.37±1.07)h。受伤方式: 车祸伤 251 例, 砸伤 72 例, 高处坠落伤 79 例, 骑车摔伤 41 例, 跌伤 85 例。入院时 GCS 评分: 3~8 分 71 例, 9~12 分 34 例, 13~15 分 423 例。CT 检查提示: 大脑半球或全脑肿胀 24 例, 弥漫性轴索损伤 13 例, 原发性脑干伤 7 例, 脑挫裂伤 112 例, 硬膜下血肿 88 例, 硬膜外血肿 90 例, 颅内血肿 32 例, 蛛网膜下腔出血 280 例, 颅骨骨折 223 例, CT 检查无明显异常 62 例。保守治疗 417 例, 行开颅血肿清除和(或)去骨瓣减压术 111 例。所有病例均符合下列入选标准: (1) 患者无严重的胸腹部损伤; (2) 既往无肝、肾、血液系统及其他可以引起凝血及纤溶功能改变的疾病; (3) 近期无口服抗凝药物史; (4) 无心肺复苏及休克; (5) 血标本均在伤后 6 h 内采集。对照组取

自同期本院健康体检者 257 例, 其中男 227 例, 女 30 例。年龄 12~88 岁, 平均(53.95±17.10)岁。

1.2 标本采集与检测 本组病例入院后立即行凝血酶原时间(PT)、部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(Fg)、凝血酶时间(TT)、血小板(PLT)、D-二聚体(D-D)测定。取血采用患者静脉血(1.8 ml 静脉血加入 0.2 ml 3.8% 枸橼酸钠抗凝管)。D-D 检测采用胶乳免疫比浊法, 仪器使用日立 7020 全自动化分析仪, 试剂盒由日本第一化学药品株式会社提供。血小板使用东亚 SYSMEX-XE2100 血常规仪检测。凝血功能检测使用 STAGO 血凝仪。所有指标检测均在收集血浆 2 h 内完成。本院凝血-纤溶指标正常参考值: D-D 0~2.6 mg/L、PLT 100~300×10⁹/L、PT 10.4~12.5 s、APTT 19~29 s、Fg 1.8~3.8 g/L、TT 16.5~20.3 s。PT 超过对照 3 s 以上为异常, APTT 超过正常对照 10 s 以上为异常。

1.3 统计学处理 计量数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 所得数据整理后均输入 SAS 统计软件进行数据分析, 资料符合正态分布且组间方差齐性时组间比较采用方差分析, 进一步两两比较采用最小二乘法; 非正态分布资料或组间方差不齐时组间比较采用 Kruskal-Wallis 检验, 进一步两两比较采用 Wilcoxon rank sum 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 急性颅脑创伤患者早期凝血-纤溶指标异常的百分比 本组 528 例急性颅脑创伤患者中早期出现凝血-纤溶指标异常的百分比为 80.49%(425/528), 其中不同凝血-纤溶指标根据异常的百分比由高到低依次为 D-D>PT>Fg>APTT>PLT>TT(表 1)。

表 1 不同伤情患者凝血-纤溶指标异常的百分比

Tab 1 Abnormal rate of coagulation-fibrinolysis in patients with different injuries

Group	N	PT	APTT	Fg	TT	PLT	D-D
GCS 13-15	423	60(14.18)	66(15.60)	56(13.24)	4(0.95)	26(6.15)	320(75.65)
GCS 9-12	34	10(29.41)	3(8.82)	5(14.71)	1(2.94)	2(5.88)	34(100)
GCS 3-8	71	39(54.93)	11(15.49)	30(42.25)	14(19.72)	12(16.90)	71(100)
Total	528	109(20.64)	80(15.15)	91(17.23)	19(3.60)	40(7.60)	425(80.49)

2.2 不同伤情组凝血-纤溶指标均数的变化 表 2 显示了急性颅脑创伤早期不同伤情组凝血-纤溶指标均数的变化: 各组颅脑创伤患者血浆 PT、D-D 含

量均明显高于对照组, 并有统计学意义($P < 0.05$), 血浆 PT、D-D 含量在轻、中、重型患者组间均有统计学差异($P < 0.05$), 伤情程度越重, PT、D-D 升高越

明显。Fg 含量在重型和中型患者组与对照组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而中型与轻型患者组比较、轻型患者组与对照组比较均无统计学差异。APTT、TT 含量只有重型患者组与各组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而中型、轻型患者组及对照

组之间比较均无统计学差异。PLT 在各颅脑创伤组及对照组之间比较均无统计学差异。说明急性颅脑创伤后早期血浆 PT、DD、Fg 含量在发生明显变化, 并且伤情程度越重, PT、DD 升高越明显, Fg 下降越明显。而 PLT 没有明显变化。

表 2 不同 GCS 组凝血-纤溶指标均数的比较

Tab 2 Comparison of coagulation-fibrinolysis indices between groups with different GCS

								($\bar{x} \pm s$)
Group	n	PT t/s	APTT t/s	Fg $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$	TT t/s	PLT ($\times 10^9 L^{-1}$)	D-D $\rho_B / (mg \cdot L^{-1})$	
GCS 3-8	71	15.62 ± 3.68* Δ \blacktriangle	39.31 ± 8.56* Δ \blacktriangle	1.96 ± 0.78* Δ \blacktriangle	20.00 ± 7.15* Δ \blacktriangle	163.35 ± 57.68	125.42 ± 114.03* Δ \blacktriangle	
GCS 9-12	34	13.95 ± 1.06* Δ	35.00 ± 5.54	2.33 ± 0.67*	17.58 ± 1.63	173.59 ± 60.24	80.12 ± 77.25* Δ	
GCS 13-15	423	13.44 ± 1.24*	34.24 ± 6.49	2.50 ± 0.66	17.37 ± 1.45	174.19 ± 50.67	19.07 ± 27.87*	
Control	257	12.66 ± 1.01	35.12 ± 6.93	2.96 ± 0.67	17.66 ± 1.32	177.36 ± 46.43	1.39 ± 0.64	

* $P < 0.05$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs GCS 13-15; $\blacktriangle P < 0.05$ vs GCS 9-12

2.3 不同 GOS 组凝血-纤溶指标均数的比较 急性颅脑创伤治疗后随访 6 个月, 根据 GOS 评分分为 GOS 4~5 分(良好、中残)、GOS 2~3 分(重残, 植物生存)、GOS 1 分(死亡)3 组, 比较不同 GOS 组入院时凝血-纤溶指标均数的变化。由表 3 可见, 治疗 6 个月后不同预后组患者血浆 PT、D-D 含量明显高于对照组, 并有统计学意义 ($P < 0.05$)。血浆 PT、D-D 含量在 GOS 4~5 分组、2~3 分组、1 分组间均有统计学差异 ($P < 0.05$), 患者预后越差, 血浆 PT、D-D 升高越明显。Fg 含量在 GOS 1 分组、GOS 2~3 分

组患者与各组比较差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 只有 GOS 4~5 分患者与对照组比较无统计学差异, 说明患者预后越差, 血浆 Fg 下降越明显。APTT、TT 含量只有 GOS 1 分组与各组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 而 GOS 2~3 分组、GOS 4~5 组及对照组之间比较均无统计学差异; PLT 在不同预后组及对照组之间比较均无统计学差异。提示不同颅脑创伤预后组中, 患者预后越差, 血浆 PT、D-D 升高越明显, 而 Fg 下降越明显; APTT、TT 只有在 GOS 1 分组明显升高, PLT 无明显变化。

表 3 不同 GOS 组凝血-纤溶指标均数的比较

Tab 3 Comparison of coagulation-fibrinolysis indices between groups with different GOS

								($\bar{x} \pm s$)
Group	n	PT t/s	APTT t/s	Fg $\rho_B / (g \cdot L^{-1})$	TT t/s	PLT ($\times 10^9 L^{-1}$)	D-D $\rho_B / (mg \cdot L^{-1})$	
GOS 1	48	16.37 ± 4.39* Δ \blacktriangle	40.76 ± 9.88* Δ \blacktriangle	1.78 ± 0.80* Δ \blacktriangle	21.55 ± 8.49* Δ \blacktriangle	153.50 ± 56.06	160.73 ± 133.31* Δ \blacktriangle	
2-3	27	14.18 ± 1.12* Δ	35.43 ± 5.10	2.16 ± 0.58* Δ	17.80 ± 1.70	169.67 ± 74.12	99.79 ± 45.15* Δ	
4-5	453	13.47 ± 1.17*	34.28 ± 6.31	3.10 ± 1.2.31	17.65 ± 6.92	174.78 ± 50.13	20.47 ± 27.19*	
Control	257	12.66 ± 1.01	35.12 ± 6.93	2.96 ± 0.67	17.66 ± 1.32	177.36 ± 46.43	1.39 ± 0.64	

* $P < 0.05$ vs control group; $\Delta P < 0.05$ vs GOS 4-5 group; $\blacktriangle P < 0.05$ vs GOS 2-3 group

3 讨论

正常生理情况下, 凝血系统诸多因子保持相对稳定, 使机体保持着凝血与纤溶间的动态平衡, 一旦发生异常改变, 将导致该平衡破坏而产生高凝状态或出血倾向。脑是人体含组织凝血活酶最丰富的组织, 颅脑创伤时由于脑组织的损伤及血脑屏障功能的破坏, 凝血物质大量释放并进入血液循环而导致凝血功能的异常, 产生凝血紊乱。本研究检测了 528 例急性颅脑创伤患者伤后 6 h 内的各凝血指标

(PT、APTT、Fg、TT、PLT、D-D), 发现急性颅脑创伤患者早期出现凝血-纤溶指标异常的百分比为 80.49%, 异常百分比 D-D > PT > Fg > APTT > PLT > TT。证实急性颅脑创伤后早期即存在高凝状态和纤溶亢进。

PT 是外源性凝血试验的综合检验指标, 反映凝血系统中因子 VII 和组织因子质和量的异常。颅脑创伤后由于外源性凝血因子途径的激活, 伤后早期即可延长。D-D 是交联纤维蛋白经纤溶酶作用后的特异性的终末产物, 血浆中 D-D 含量增高表明继发性

纤溶亢进,是反映体内高凝状态和纤溶亢进的分子标志物。血浆中其含量增高预示高凝血状态、纤溶亢进及凝血因子的过度消耗。本研究发现急性颅脑创伤后早期血浆 PT、DD 含量在不同颅脑创伤组间均有显著性差异,并且伤情程度越重,PT、DD 升高越明显。说明急性颅脑创伤后早期血浆 PT、D-D 含量可以作为判断伤情的可靠指标。APTT 是内源性凝血系统的综合检验指标,反映凝血因子Ⅻ、Ⅺ、Ⅸ和Ⅷ的水平,APTT 延长提示凝血因子质和量的异常及循环抗凝物质的存在;TT 反映凝血因子Ⅹ、Ⅴ、Ⅱ、Ⅰ水平的变化,是内外源性凝血系统的共同途径,当血液中纤维蛋白原明显减少时 TT 延长。本研究发现,血浆 APTT、TT 含量只有重型患者组与各组比较差异有显著性意义,而中型、轻型患者组及对照组之间比较均无明显差异。分析其原因可能为 APTT、TT 出现异常必须有凝血因子的足够消耗,至少 20%~30%以上^[8],所以在轻型、中型颅脑创伤患者及对照组间无明显差异。Fg 属急性相反反应蛋白,在弥漫性血管内凝血(DIC)高凝血期可增高,在低凝血期和继发性纤溶期常减低。本研究发现急性颅脑创伤早期 Fg 含量明显下降,在重型患者组、中型患者组间与对照组比较差异均有统计学意义,只有轻型患者组与对照组比较均无明显差别。并且伤情程度越重,Fg 下降越明显。因此,血浆 Fg 可作为急性颅脑创伤早期伤情判断的可靠指标,这也提示颅脑创伤后早期患者即存在纤溶亢进。在常用凝血功能检查的指标中,PLT 是一个重要的指标,急性颅脑创伤后 PLT 往往降低,但本组病例 PLT 无明显变化。本研究证实颅脑创伤后早期凝血-纤溶功能异常的程度能代表颅脑创伤损伤的程度,其中 PT、D-D、Fg 是比较敏感的指标,可以作为早期判断伤情的可靠指标。

许多学者^[4-7,9]证实急性颅脑创伤后,通过凝血-纤溶异常的程度可以判断颅脑创伤的严重程度,进而判断伤者预后。Takahashi 等^[4]报道急性颅脑创伤患者血浆 D-D 含量在入院时(伤后 2 h 内)上升,且与预后相关。当血浆 D-D>5 μg/ml,不论患者入院时的意识水平,92%的患者发生了死亡。而当患者 D-D<1 μg/ml,所有患者恢复良好,认为入院时 D-D 水平是推断预后的可靠指标。林其昌等^[6]报道颅脑创伤患者血浆中纤维蛋白原水平明显降低;颅脑创伤越严重,血浆中纤维蛋白原含量越低。本研究对早期颅脑损伤患者选取了多个凝血-纤溶指标进行测定,结果表明,GOS 1 分组 PT、APTT、TT、D-D 较对照组均明显升高($P<0.05$),Fg 明显降低($P<0.05$),PLT 无明显

变化。在所有不同预后患者间及与对照组间比较 PT、D-D 均有显著差异,提示预后愈差,PT、D-D 升高愈明显。Fg 在 GOS 1 分组、GOS 2~3 分患者组间与对照组比较差异均有统计学意义($P<0.05$),只有 GOS 4~5 分组与对照组比较无明显差别。提示预后愈差,Fg 下降愈明显。证实急性颅脑创伤后早期凝血-纤溶功能障碍越明显,患者预后越差,特别是 PT、D-D、Fg 变化与预后关联性最大。

本研究结果表明急性颅脑创伤后早期即存在高凝状态和纤溶亢进,早期凝血-纤溶功能的变化与伤情、预后密切相关,特别是 PT、D-D、Fg 变化与早期伤情及预后关系密切。提示对于急性颅脑创伤患者,早期应密切监测凝血-纤溶功能的变化,若发现有凝血-纤溶功能异常,应加强对症治疗。但由于影响预后的因素较多,本研究结果尚有待于多因素分析进一步证实。

(志谢 本文的统计分析部分得到第二军医大学卫勤系卫生统计学教研室陆建副教授的无私帮助,特表示衷心的感谢!)

[参考文献]

- [1] Olson J D, Kaufman H H, Moake J, O'Gorman T W, Hoots K, Wagner K, et al. The incidence and significance of hemostatic abnormalities in patients with head injuries[J]. *Neurosurgery*, 1989, 24: 825-832.
- [2] Halpern C H, Reilly P M, Turtz A R, Stein S C. Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury[J]. *Neurotrauma*, 2008, 25: 997-1001.
- [3] Selladurai B M, Vickneswaran M, Duraisamy S, Atan M. Coagulopathy in acute head injury—a study of its role as prognostic indicator[J]. *Br J Neurosurg*, 1997, 11: 398-405.
- [4] Takahashi H, Urano T, Takada Y, Nagai N, Takada A. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate [J]. *J Neurosurg*, 1997, 86: 768-772.
- [5] van der Sande J J, Veltkamp J J, Boekhout-Mussert R J, Bouwhuis-Hoogerwerf M L. Head injury and coagulation disorders [J]. *Neurosurg*, 1978, 49: 357-365.
- [6] 林其昌, 林少华, 陈信康. 血浆纤维蛋白原水平在颅脑损伤病人中的变化及其意义[J]. *中华神经医学杂志*, 2006, 5: 1034-1036.
- [7] Lee K R, Betz A L, Keep R F, Chenevert T L, Kim S, Hoff J T. Intracerebral infusion of thrombin as a cause of brain edema [J]. *J Neurosurg*, 1995, 83: 1045-1050.
- [8] 夏志洁. 114 例急性颅脑损伤病人凝血和抗凝功能监测及其预后的研究[J]. *中国临床神经科学*, 2001, 9: 70-71.
- [9] 李 钢, 徐如祥, 柯以铨, 姜晓丹, 张淑芬, 邓碧兰, 等. 重型颅脑创伤急性期 D-dimer 动态变化对预后的价值[J]. *中华神经外科杂志*, 2008, 24: 543-545.