

DOI:10.3724/SP.J.1008.2015.00297

颅脑损伤后凝血功能异常的临床研究进展

张丹枫¹,董艳^{1,2},盛平^{1,2},侯立军^{1*}

1. 第二军医大学长征医院神经外科,上海 200003
2. 第二军医大学长征医院神经科学中心,上海 200003

[摘要] 颅脑损伤患者的凝血功能异常较为常见,与正常凝血-抗凝-纤溶系统失衡有关,但具体发病机制较复杂,并不明确。近年来,国内外大量研究证实颅脑损伤后凝血功能异常与颅脑损伤患者预后关系密切。大多数前瞻性研究也发现凝血、抗凝、纤溶系统指标异常提示患者预后不良,但相关结论仍有争议。因此,本文就相关研究进展作一综述,为后续研究奠定基础。

[关键词] 颅脑损伤;凝血功能异常;预后;治疗

[中图分类号] R 651.15 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2015)03-0297-07

Coagulopathy after traumatic brain injury: recent progress

ZHANG Dan-feng¹, DONG Yan^{1,2}, SHENG Ping^{1,2}, HOU Li-jun^{1*}

1. Department of Neurosurgery, Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China
2. Neuroscience Center of Changzheng Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200003, China

[Abstract] Coagulopathy is common in patients with traumatic brain injury (TBI). It is associated with the dysfunction of the normal clotting-anticoagulant-fibrinolytic system, with unknown pathogenesis. Recently a large number of studies have confirmed that the prognosis of TBI patients is closely related to coagulopathy of these patients at admission. Most prospective studies have also found that several coagulation abnormalities indicate poor prognosis. However, whether there is a cause and effect relationship between coagulopathy and prognosis of TBI patients, whether correcting abnormal coagulation parameters can improve the prognosis, all remain to be illuminated. Here we reviewed the related issue and hope to lay a foundation for future researches.

[Key words] craniocerebral trauma; coagulopathy; prognosis; therapy

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2015, 36(3): 297-303]

急性颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)致死、致残率高,约占15~35岁青年人群死亡人数一半以上^[1]。多项指标与TBI患者预后相关,包括性别、年龄、格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)、瞳孔对光发射和凝血功能异常等临床指标。1960年, Penick等^[2]学者提出TBI能激活患者凝血系统造成机体高凝状态,其后TBI后凝血功能异常逐渐引起国内外学者的广泛关注,人们对其发生机制、诊断及处理方法的认识

也越来越深刻。

1 概述

TBI后凝血功能异常指TBI后凝血系统的异常激活而造成的凝血功能障碍。急性TBI后,患者凝血功能异常发生率为15%~100%,各文献报道结果并不一致,这与临床研究中TBI严重程度、凝血病诊断标准、实验诊断技术以及研究规模等不尽相同有关^[3]。Maegele等^[4]研究发现,TBI患者住院

[收稿日期] 2014-10-02 **[接受日期]** 2015-01-04

[基金项目] 国家自然科学基金(81371382),上海市科委国际科技合作项目(09410705100, 14430721300),军队“十二五”重点课题(BWS12J025)。Supported by National Natural Science Foundation of China (81371382), International Science and Technology Cooperation Projects of Shanghai Municipal Science and Technology Commission (09410705100, 14430721300), and the “12th-Five-Year Plan” Key Project of PLA (BWS12J025)。

[作者简介] 张丹枫,硕士生。E-mail: zhangdfsmmu@163.com

* 通信作者 (Corresponding author)。Tel: 021-81885673, E-mail: lijunhousmmu@yahoo.com

期间凝血障碍的发生率约为 33.7% (9.8% ~ 76.5%)。随后, Epstein 等^[5]对 22 篇文献进行荟萃分析,发现 TBI 患者出现凝血异常的概率为 35.2% (29.0%~41.4%)。其中,部分患者发生弥散性血管内凝血 (disseminated intravascular coagulation, DIC)^[6],是二次脑损伤的主要原因之一。TBI 激活凝血系统造成高凝状态及其随后发生的纤溶亢进可加重脑损害,影响预后。

2 凝血功能异常的定义

凝血异常是正常凝血-抗凝-纤溶系统失衡的结果,系动态变化过程,它可表现为高凝状态而形成微血栓,也可表现为凝血功能下降而出现进展性颅内出血 (progressive hemorrhagic injury, PHI) 等二次损伤。目前研究多采用单一凝血指标来判断预后,缺乏对组合指标的研究。虽有文献使用“凝血功能异常”作为预判指标,但其定义标准大多不一^[6-16]。具体数据详见表 1 和表 2。

目前国内外研究多以血小板计数 (platelet count, PLT)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR) 和 DIC 评分作为判断是否存在凝血功能异常的主要指标。1997 年 Selladurai 等^[7]在研究中引入 DIC 评分,认为 TBI 患者 DIC 评分 >2 即提示存在凝血功能异常。Sun 等^[16]采用国际血栓和止血协会 (International Society of Thrombosis and Haemostasis, ISTH) 2001 年制定的 DIC 评分标准,认为 DIC 评分 >5 或 PT>13.4 s 即可诊断凝血功能异常。Chhabra

等^[14]在研究中将 PT>18.0 s 或 APTT>48 s 定义为凝血障碍。而 Kumar^[15]和 Chang 等^[9]虽使用同样的指标,但均不同程度地降低了凝血障碍的阈值 (PT>14.2 s 或 PTT>38.4 s, PT>13.2 s 或 PTT>32 s)。Franschman 等^[13]则使用 APTT、INR、PLT 作为诊断标准 (APTT>40 s 或 INR>1.2 或 PLT<120×10⁹/L)。Genét 等^[8]在研究中同样降低了凝血功能障碍的阈值,认为 APTT>35 s 或 INR>1.2 即存在凝血功能障碍。

表 1 凝血功能异常的定义

Tab 1 Definition of coagulopathy

Author (publication year)	Definition of coagulopathy
Sun (2011) ^[6]	DIC score>5 or PT>13.4 s
Selladurai (1997) ^[7]	DIC score>2
Genét (2013) ^[8]	APTT>35 s or INR>1.2
Chang (2007) ^[9]	PT>13.2 s or PTT>32 s
Wafaisade (2010) ^[10]	INR>1.3 or PLT<100 000
Schöchl (2011) ^[11]	APTT>35 s or fibrinogen<1 500 mg/L or PLT<100 000
Greuters (2011) ^[12]	APTT>40 s or INR>1.2
Franschman (2012) ^[13]	APTT>40 s or INR>1.2 or PLT<120×10 ⁹ /L
Chhabra (2013) ^[14]	Fibrinogen<2 000 mg/L
Kumar (2013) ^[15]	PT>14.2 s or PTT>38.4 s
Sun (2011) ^[16]	DIC score>5 or PT>13.4 s

PTT: Partial thromboplastin time; APTT: Activated partial thromboplastin time; INR: International normalized ratio; DIC: Disseminated intravascular coagulation; PT: Prothrombin time; PLT: Platelet

表 2 DIC 的 ISTH 评分标准

Tab 2 DIC score calculated according to the following ISTH criteria

DIC score	PLT (×10 ⁹ , L ⁻¹)	D-DT (mg·L ⁻¹)	FIB (g·L ⁻¹)	PT t/s	Overt DIC
Point 0	>100	≤1.0	>1.0	≤3.0	If ≥5 points compatible with overt-DIC
Point 1	50-100	1.0-5.0	<1.0	3.0-6.0	
Point 2	<50	>5.0	-	>6.0	If <5 points suggestive (but not confirmative) for non-overt DIC

DIC: Disseminated intravascular coagulation; ISTH: International society of thrombosis and haemostasis; PLT: Platelet; D-DT: D-dimer; FIB: Fibrogen; PT: Prothrombin time

3 凝血功能异常的发生机制

在生理状态下凝血与纤溶处于动态平衡状态,保持机体不至出血,也无血栓形成^[17]。但当平衡被打破时,机体出现出血或凝血倾向,严重者可导致DIC。在过去的数十年中,多数学者认为组织因子(tissue factor, TF)介导的外源性凝血途径异常激活在TBI后凝血功能异常的发病过程中占主导地位^[18]。组织因子,即凝血因子Ⅲ,是一种跨膜单链糖蛋白,在血管外周平滑肌细胞、周细胞和成纤维细胞中表达,在大脑皮质实质的含量尤高,在星形细胞中也有表达。TF通过与因子Ⅶ/Ⅶa结合而启动血液凝固级联反应。TBI时,TF大量释放入血,激活外源性凝血途径,导致纤维蛋白原形成、血小板激活及炎性因子的大量释放,甚至可以引起DIC,大量消耗凝血因子,导致纤溶亢进。有文献证明,TBI患者血TF水平和活性均明显高于无TBI患者^[19-20]。近期研究结果表明,低灌注及蛋白C通路功能障碍、血小板功能障碍、创伤后炎症反应以及代谢性酸中毒、低体温、血液稀释等均与凝血功能异常有关^[18]。但de Oliveira Manoel等^[21]对345例患者进行的单中心前瞻性研究发现单一TBI并不是导致患者凝血功能异常的独立危险因素,而TBI合并凝血功能异常将大大增加患者死亡率。因此,TBI相关性凝血功能异常发生机制复杂,可能涉及全身多个系统,具体机制仍需进一步研究证实。

4 凝血指标异常与预后的关系

众多研究已证实凝血功能异常会影响TBI患者预后^[22-23]。Wafaisade等^[10]对3114例单一TBI患者进行分析,发现入院时凝血功能异常发生率为22.7%,GCS评分<8分、年龄>75岁和高血压是TBI后凝血功能异常危险因素。研究同时发现凝血功能异常患者开颅手术概率较高,住院患者死亡率为50.4%(凝血功能正常者为17.3%),存活患者中住院日及重症监护时间也明显延长。因此,认为TBI后凝血异常较常见且是预后不良的独立危险因素^[10]。Greuters等^[12]对107例TBI患者的分析提示伤后即刻凝血功能异常发生率为24%,24h后提高至54%,死亡率是凝血功能正常者的3.75倍。凝血功能异常和PHI之间的关系早已确认^[24-25]。

但目前在TBI患者凝血障碍的诊断和治疗上仍然存在较大的争议,我们仍不确定各凝血指标与预后的关系以及在早期高凝阶段开始时的针对性治疗是否可以防止病变的进展并改善预后。本文根据凝血-抗凝-纤溶系统的不同指标来分析国内外关于凝血指标异常与TBI患者预后间关系的研究进展。

4.1 外源性凝血指标 PT是反映TF和外源性凝血功能是否正常的经典检测项目。PT主要由肝脏合成的凝血因子I、II、V、VII、X的水平决定。TBI患者PT异常发生率为5%~54%^[12,18]。Van Beek等^[26]对International Mission for Prognosis And Clinical Trial (IMPACT)数据库中7项前瞻性研究进行荟萃分析,证实TBI患者入院时PT延长是预后不良的独立危险因素(OR 1.42, 95%CI 1.04~1.95)。Seddighi等^[23]对203例轻型闭合性TBI患者进行前瞻性研究,发现PT延长提示预后较差($P<0.05$)。Salehpour等^[27]研究发现TBI后6个月死亡患者的PT明显延长,PT与出院时GCS评分($P=0.001$)和格拉斯哥预后评分(Glasgow outcome scale, GOS)评分($P=0.001$)明显负相关。因此,目前文献多认为PT与预后之间存在非特异性联系,且多数研究探究了其正相关关系及相关程度,但二者之间是否存在因果联系需要进一步研究证实。

4.2 内源性凝血指标 APTT主要反映内源性凝血指标是否正常,由内源凝血途径因子(VIII、IX、XI)水平决定。TBI患者APTT异常发生率为1%~30%^[15,28-29]。一些研究发现APTT延长与预后不良有关。Foaud等^[22]对46例儿童TBI患者和20例正常儿童对照进行病例对照研究,发现两组患者APTT水平差异有统计学意义($P<0.05$)。Bayir等^[30]对62例单一TBI患者进行分析后发现患者死亡率与PTT和PLT变化无关,而与PT延长相关。但该项研究纳入患者年龄范围较大(2~76岁),有可能影响研究结果。因此,目前文献多提示APTT延长与患者预后不良有关,但相关研究多为回顾性研究,且样本量较小,其结果有待大样本前瞻性研究进一步确认。

4.3 纤溶系统指标 纤溶系统的检测主要包括对纤溶酶(原)及其抑制物的检测,其中最常用的指标是D-二聚体(D-dimer)。血浆D-dimer水平检测纤

溶活性敏感度较高,但是组织损伤亦可引起其值升高。其他检测项目包括纤溶酶原激活物抑制物(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)、Fg、纤维蛋白(原)降解产物(fibrin degradation product, FDP)。多项研究结果证实 Fg、FDP 和 D-dimer 等水平变化预示预后较差^[18,30-33]。Bayir 等^[30]认为对于单一 TBI 患者只有伤后 3 h 内的纤溶系统指标变化与预后有关。Takahashi^[31]对 70 例患者进行前瞻性研究发现,当血浆纤维蛋白溶酶抑制剂-纤溶酶复合物(plasminogen inhibitor-plasmin complex, PIC)水平高于 15 mg/mL 或 D-dimer 水平高于 5 mg/mL,92% 的患者死亡;而当血浆 PIC 水平低于 2 mg/mL 或 D-dimer 水平低于 1 mg/mL 时,所有患者预后均较好。而且这一结果与入院时 GCS 评分并不相关。Chhabra 等^[14]在一项前瞻性研究中对 208 例单一 TBI 患者进行随访分析,发现 D-dimer 升高(>2 mg/mL)提示预后不佳(OR=3.4, $P<0.05$)。Foaud 等^[22]则认为 D-dimer 水平较低提示预后较好。因此,纤溶系统指标异常多与患者预后不良有关,但目前研究发现相应指标与预后之间联系的敏感性并不高,仍有待进一步研究。

4.4 血小板计数

当血管破损时,血小板受到损伤部位激活因素刺激而聚集成为血小板凝块,接着血小板产生凝血酶,使邻近血浆中的纤维蛋白原变为纤维蛋白,互相交织的纤维蛋白使血小板凝块与血细胞缠结成血凝块,即血栓。入院血常规检测只能提供血小板计数。随着心脑血管疾病的增多,目前人们愈来愈重视血小板功能的检测,传统的血小板功能检测项目主要有出血时间(bleeding time, BT)、血块收缩试验(clot retraction test, CRT)。Engström 等^[32]对 27 例颅脑外伤患者进行分析,认为血小板水平降低($<150 \times 10^6/L$)不仅是 PHI 的危险因素,更增加患者机械通气时间。Stein 等^[25]对 253 例 TBI 患者进行前瞻性研究发现 PLT 和 PT 水平异常是预后不良(GOS<4)的独立危险因素。Salehpour 等^[27]也发现 TBI 后死亡患者的 PLT 较存活者明显下降;Van Beek 等^[26]认为 PLT 与预后负相关(OR 0.67, 95%CI 0.58~0.78)。因此,血小板计数下降多提示预后不良,但目前文献就致预后不良的血小板计数临界值仍说法不一,需要进一步研究以提供敏感性和特异性均高的血小

板计数阈值。

4.5 复合凝血指标(DIC 评分)

DIC 评分标准不断演变,最初 1983 年日本健康福利部提出了 DIC 诊断标准,在亚洲国家广泛应用。其后, Selladurai 等^[7]纳入损伤严重程度、PT、APTT、FIB、TCT、FDP 等凝血指标,将 DIC 发生情况分为正常(0~3)、轻度(4~6)、中度(7~9)、重度(10~18)。2001 年国家血栓和凝血协会提出改良 DIC 评分标准,该标准应用 PLT、PT、FIB、D-dimer、FDP 等纤溶指标,可以区分 DIC 前状态和 DIC 状态^[33]。多数研究均发现出现 DIC 提示患者预后较差。Sun 等^[16]则在研究中发现 DIC 评分,同入院 GCS 评分一样,与患者预后(GOS 评分)之间联系存在统计学意义($P=0.02$)。Chhabra 等^[14]则通过研究发现与 DIC 评分<5 分者相比,入院时 DIC 评分>5 分的患者预后较差的危险性增加 5 倍($P<0.05$)。

5 脑损伤后凝血障碍的干预治疗

5.1 新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)

新鲜冰冻血浆曾作为常规治疗用于创伤后凝血功能障碍患者^[34]。然而,目前尚无足够证据表明预防性输注 FFP 可以改善患者凝血功能或预后,有些研究则发现伤后早期应用 FFP 会增加 TBI 患者死亡率^[35]。因此,FFP 仅适用于已存在凝血机制异常患者^[18]。

5.2 抗纤溶治疗

抗纤溶药物包括氨甲环酸、丝氨酸蛋白酶抑制剂抑肽酶等。Shakur 等^[36]在一项大型随机对照研究中比较了氨甲环酸和安慰剂在创伤患者中的应用,发现氨甲环酸可明显降低外伤性出血患者的死亡率,但在 TBI 患者中效果并不明显。2012 年 Cochrane 协作组对 4 项临床随机对照试验(Auer 1979, CRASH-2 2010, McMichan 1982, Yuthakasemsunt 2010)进行荟萃分析,结果发现氨甲环酸可以使 TBI 患者死亡率下降 10%(RR=0.90, 95%CI 0.85~0.97; $P=0.0035$),且早期治疗(≤ 3 h)较晚期治疗(> 3 h)效果更显著^[37]。因此,氨甲环酸可以安全地降低创伤患者死亡率,而不增加不良反应的发生率。但其使用应尽早,最好在伤后 3 h 以内。

5.3 重组因子 VIIa(recombinant factor VII, rFVIIa)

rFVIIa 通过结合 TF 激活外源性凝血过程从而改善

患者凝血功能,最初用于血友病的替代治疗。后来,有学者发现,rFⅦa还可改善TBI患者凝血功能^[38]。Mayer等^[39]研究发现颅内出血4h内使用rFⅦa可限制血肿进展,降低死亡率,改善患者神经功能。Pei等^[40]对86例单一TBI患者进行病例对照研究,发现低剂量rFⅦa可显著降低INR值、改善患者凝血功能,而不增加血栓形成并发症发生率。但研究也发现使用rFⅦa组和不使用rFⅦa组在死亡率和住院天数上并无明显差异。因此,使用rFⅦa能否改善TBI患者远期预后仍需进一步大规模临床随机对照试验加以证实。

5.4 抗凝治疗 有学者建议治疗剂量肝素和抗血小板治疗可减小皮质损伤范围,溶解微血栓^[41]。但此类治疗有增加患者颅内出血风险且并无临床证据证明其有效性,故抗凝和抗血小板治疗在TBI患者中的应用目前尚存争议^[42-43]。

6 小结及展望

TBI后凝血功能异常发生机制复杂,是动态变化过程,经常预示患者存在二次损伤可能或预后较差,因此需要全面动态监测患者凝血功能。在过去的十年中,ISTH提出将DIC评分作为预判早期TBI相关凝血异常的指标,其诊断标准也已简化^[33]。然而,DIC评分仅被用于诊断单一TBI相关的凝血病。大多数研究仍依赖于经典的实验室参数,如APTT、PT、D-dimer、INR、Fg和PLT,这些指标各有利弊。相比之下,血栓弹力图(TEG)技术有很大优势,但其对人员、设备要求较高。Kunio等^[44]采用TEG技术对69例TBI患者进行前瞻性分析,研究引入R时间,发现8.7%的患者出现凝血异常($R > 9$ min),入院时R时间延长可增加患者死亡率,减少其非住院天数和非ICU住院天数。动物实验也证实红细胞结合组织纤维蛋白原激活物可选择性溶解微血栓、缩小皮质损伤范围^[45]。但目前尚无明确临床试验证实纠正凝血异常可改善患者预后,未来仍需进行相关大规模多中心临床研究。同时,必须指出,对患者的处理仍应基于各个患者的全身状况、既往病史和相关指标变化情况,制定合理的个体化治疗策略。

7 利益冲突

所有作者声明本文不涉及任何利益冲突。

[参考文献]

- [1] Heron M P. Deaths; Leading causes for 2004[J]. National Vital Statistics Reports, 2007,62;1-97.
- [2] Penick G D, McLendon W W. Disorders of the hemostatic mechanism[J]. Int Rec Med, 1960, 173; 491-496.
- [3] Sillesen M. Coagulation changes following traumatic brain injury and shock[J]. Dan Med J, 2014, 61; B4974.
- [4] Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options [J]. Transfusion, 2013,53 (1 Suppl):28S-37S.
- [5] Epstein D S, Mitra B. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. Int J Care Injured, 2014,45;819-824.
- [6] Sun Y, Wang J, Wu X. Validating the incidence of coagulopathy and disseminated intravascular coagulation in patients with traumatic brain injury—analysis of 242 cases[J]. Br J Neurosurg, 2011,25;363-368.
- [7] Selladurai B M, Vickneswaran M, Duraisamy S. Coagulopathy in acute head injury—a study of its role as a prognostic indicator[J]. Br J Neurosurg,1997,11;398-404.
- [8] Genét G F, Johansson P I, Meyer M A, Sølbeck S, Sørensen A M, Larsen C F, et al. Trauma-induced coagulopathy: standard coagulation tests, biomarkers of coagulopathy, and endothelial damage in patients with traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma, 2013, 30: 301-306.
- [9] Chang E F, Meeker M, Holland M C. Acute traumatic intraparenchymal hemorrhage: risk factors for progression in the early post-injury period[J]. Neurosurgery, 2007,61(1 Suppl):222-230.
- [10] Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, Wutzler S, Simanski C, Paffrath T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury[J]. Neurocrit Care, 2010,12;211-219.
- [11] Schöchl H, Solomon C, Traintinger S, Nienaber U, Tacacs-Tolnai A, Windhofer C, et al. Thromboelastometric (ROTEM) findings in patients suffering from isolated severe traumatic brain injury[J]. J Neurotrauma,2011,28;2033-2041.
- [12] Greuters S, Berg A. Acute and delayed mild coagulop-

- athy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury[J]. *Critical Care*, 2011,15:R2.
- [13] Franschman G, Boer C, Andriessen T M, van der Naalt J, Horn J, Haitsma I, et al. Multicenter evaluation of the course of coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury; relation to CT characteristics and outcome[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 128-136.
- [14] Chhabra G, Sharma S, Subramanian A. Coagulopathy as prognostic marker in acute traumatic brain injury [J]. *J Emerg Trauma Shock*, 2013,6:180-185.
- [15] Kumar M A. Coagulopathy associated with traumatic brain injury[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2013,13: 391.
- [16] Sun Y R, Xi C H, Wang E, Wang J Q, Liu Y, Liu H, et al. Disseminated intravascular coagulation scores as predictors for progressive hemorrhage and neurological prognosis following traumatic brain injury[J]. *Neural Regen Res*, 2011,6:136-142.
- [17] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system[J]. *Indian J Anaesth*, 2014,58:15-23.
- [18] Laroche M, Kutcher M E, Huang M C. Coagulopathy after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70:1334-1345.
- [19] Oshiro A, Yanagida Y, Gando S. Hemostasis during the early stages of trauma: comparison with disseminated intravascular coagulation[J]. *Crit Care*, 2014,18: R61.
- [20] McCully S P, Schreiber M A. Traumatic brain injury and its effect on coagulopathy[J]. *Semin Thromb Hemost*, 2013,39:896-901.
- [21] de Oliveira Manoel A L, Neto A C, Veigas P V, Rizoli S. Traumatic brain injury associated coagulopathy[J]. *Neurocrit Care*, 2014 Jul 23.
- [22] Foaud H M, Labib J R, Metwally H G, El-Twab K M. Plasma D-dimer as a prognostic marker in ICU admitted Egyptian children with traumatic brain injury [J]. *J Clin Diagn Res*, 2014,8:PC01-PC06.
- [23] Seddighi A S, Motiei-Langroudi R, Sadeghian H. Factors predicting early deterioration in mild brain trauma; a prospective study[J]. *Brain Inj*, 2013, 27 (13-14): 1666-1670.
- [24] Wu X, Du Z, Yu J, Sun Y, Pei B, Lu X, et al. Activity of factor VIII in patients with isolated blunt traumatic brain injury: association with coagulopathy and progressive hemorrhagic injury[J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014,76:114-120.
- [25] Stein S C, Young G S, Talucci R C, Greenbaum B H, Ross S E. Delayed brain injury after head trauma: significance of coagulopathy[J]. *Neurosurgery*, 1992,30: 160-165.
- [26] Van Beek J G, Mushkudiani N A, Steyerberg E W, Butcher I, McHugh G S, Lu J, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study[J]. *J Neurotrauma*, 2007,24:315-328.
- [27] Salehpour F, Bazzazi A M, Porhomayon J, Nader N D. Correlation between coagulopathy and outcome in severe head trauma in neurointensive care and trauma units[J]. *J Criti Care*, 2011,26:352-356.
- [28] Yang D B, Yu W H, Dong X Q, Du Q, Shen Y F, Zhang Z Y, et al. Plasma copeptin level predicts acute traumatic coagulopathy and progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury[J]. *Peptides*, 2014, 58:26-29.
- [29] Kurland D, Hong C, Aarabi B, Gerzanich V, Simard J M. Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29:19-31.
- [30] Bayir A, Kalkan E. Fibrinolytic markers and neurologic outcome in traumatic brain injury[J]. *Neurol India*, 2006,54:363-365.
- [31] Takahashi H. Fibrinolytic parameters as an admission prognostic marker of head injury in patients who talk and deteriorate[J]. *J Neurosurg*, 1997,86:768-772.
- [32] Engström M, Romner B. Thrombocytopenia predicts progressive hemorrhage after head trauma[J]. *J Neurotrauma*, 2005,22:291-296.
- [33] Taylor F B, Toh C H, Hoots W K, Wada H, Levi M. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation[J]. *Thromb Haemost*, 2001,86:1327-1330.
- [34] Kashuk J L, Moore E E. Post-injury coagulopathy management: goal directed resuscitation via POC thrombelastography[J]. *Ann Surg*, 2010, 251: 604-614.
- [35] Etemadrezaie H, Baharvahdat H, Shariati Z, Lari S M, Shakeri M T, Ganjeifar B. The effect of fresh frozen plasma in severe closed head injury[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007,109: 166-171.

- [36] Shakur H, Roberts R, Bautista R. Effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2010,376:23-32.
- [37] Roberts I, Shakur H, Ker K, Coats T. Antifibrinolytic drugs for acute traumatic injury[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012,12;CD004896.
- [38] Kenet G, Walden R, Eldad A, Martinowitz U. Treatment of traumatic bleeding with recombinant factor VIIa [J]. *Lancet*, 1999,354:1879.
- [39] Mayer S A, Brun N C, Begtrup K, Broderick J, Davis S, Diringer M N, et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral haemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2005,352:777-785.
- [40] Pei B B, Li C Y, Lu X, Wu X, Gao L, Yu J, et al. Role of small-dose recombinant human coagulation factor VIIa for coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury[J]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 2013, 93:1780-1783.
- [41] Scudday T, Brasel K, Webb T, Codner P, Somberg L, Weigelt J, et al. Safety and efficacy of prophylactic anticoagulation in patients with traumatic brain injury [J]. *J Am Coil Surg*, 2011,213:144-148.
- [42] Dudley R R, Aziz I, Bonnici A, Saluja R S, Lamoureux J, Kalmovitch B, et al. Early venous thromboembolic event prophylaxis in traumatic brain injury with low molecular weight heparin: risks and benefits[J]. *J Neurotrauma*, 2010,27:2165-2172.
- [43] Alexiou G A, Pahatouridis D, Voulgaris S. Coagulation disorders in traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2011,28:68.
- [44] Kunio N R, Differding J A, Watson K M, Stucke R S, Schreiber M A. Thrombelastography-identified coagulopathy is associated with increased morbidity and mortality after traumatic brain injury[J]. *Am J Surg*, 2012,203:584-588.
- [45] Stein S C, Ganguly K, Belfield C M. Erythrocyte-bound tissue plasminogen activator is neuroprotective in experimental traumatic brain injury[J]. *J Neurotrauma*, 2009,26:1585-1592.

[本文编辑] 贾泽军

