

• 论 著 •

颅脑外伤患者使用氨甲环酸时间窗的研究*

熊海兵¹, 徐睿², 程强¹, 朱继^{2△}

(1. 重庆市巴南区人民医院神经外科 401320; 2. 重庆医科大学附属第一医院神经外科 400016)

摘要:目的 比较分析早期和晚期使用氨甲环酸对患者预后的影响;提出氨甲环酸的最佳治疗时间窗。方法 选取 2015—2016 年经 CT 证实有颅脑外伤的患者 112 例,以时间窗为标准,分为早期治疗组 53 例及晚期治疗组 59 例,3 h 之内使用氨甲环酸的患者列入早期治疗组,3 h 之后使用的患者列入晚期治疗组。治疗后 24 h 后复查凝血象及血小板,比较两组弥散性血管内凝血(DIC)评分。入院后 24~48 h 至少复查 1 次头颅 CT,追踪患者 3 个月后的预后,比较两组患者进展性颅内出血的发病率及预后。结果 早期治疗组患者 DIC 评分有明显改善,早期治疗组进展性颅内出血的发病率更低,早期治疗组的预后更好,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论 早期使用氨甲环酸能更有效地治疗外伤性凝血功能障碍,减少进展性颅内出血,从而改善患者预后。

关键词:氨甲环酸; 颅脑外伤; 凝血功能; 进展性颅内出血; 预后

DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2017.19.003 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2017)19-2821-03

Study on time window of tranexamic acid use in patients with traumatic brain injury*

XIONG Haibing¹, XU Rui², CHENG Qiang¹, ZHU Ji^{2△}

(1. Department of Neurosurgery, Banan District People's Hospital, Chongqing 401320, China; 2. Department of Neurosurgery, the First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: **Objective** To comparatively analyze the influence of early and late use of tranexamic acid on the prognosis of the patients with traumatic brain injury and to propose its best treatment time window. **Methods** One hundred and twelve patients with craniocerebral injury confirmed by CT in the hospital from 2015 to 2016 were selected and divided into the early treatment group(53 cases) and late treatment group(59 cases) according to the time window as the criteria. The patients with tranexamic acid use within 3 h were included in the early treatment group and which after 3 h were included in the late treatment group. The coagulogram and platelet were reexamined after 14 h treatment. Then the disseminated intravascular coagulation(DIC) scores were compared between the two groups. The skull CT was reexamined at least once. The prognosis after 3 months was tracked. The occurrence rate of progressive intracranial hemorrhage and prognosis after 3 months were compared between the two groups. **Results** The DIC score after treatment in the early treatment group was significantly improved; the early treatment group had lower occurrence rate of progressive hemorrhage and better prognosis, differences were statistically significant($P<0.05$). **Conclusion** Early use of tranexamic acid can more effectively treat the traumatic coagulation function disorder, reduces the progressive intracranial hemorrhage, thus improves the patient's prognosis.

Key words: tranexamic acid; traumatic brain injury; coagulation function; progressive hemorrhage; prognosis

颅脑外伤(TBI)是神经外科的急重症,其病情复杂多变,治疗难度大,预后差。全世界每年因为 TBI 死亡或就医的患者超过一千万例^[1]。TBI 的发病率占外伤发病率的第 2 位,但致死率则处于第 1 位^[2]。TBI 是青、中年人的主要死亡原因,导致了严重的社会及经济负担。现已证实,氨甲环酸在改善外伤患者的预后中具有积极意义,并已取得一定的临床经验和效果。然而对于 TBI 患者,使用氨甲环酸的时机和时间窗仍缺乏足够的临床依据。本研究在以前临床分析的基础上,选取 112 例 TBI 患者进行前瞻性对照研究,观察早期使用氨甲环酸能否改善患者预后,同时进一步探讨氨甲环酸改善预后的机制,为将来 TBI 的急救,尤其是院前急救提供理论依据,现报

道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2015—2016 年经 CT 证实有 TBI(包括脑挫裂伤、颅内血肿、硬膜下血肿及硬膜外血肿)患者 112 例作为研究对象,致伤原因不限,性别不限。以时间窗为标准,分为早期治疗组 53 例及晚期治疗组 59 例,3 h 之内使用氨甲环酸的患者列入早期治疗组,3 h 之后使用的患者列入晚期治疗组。排除标准:(1)年龄小于 16 岁和大于 70 岁。(2)孕妇及哺乳期女性。(3)合并严重颅脑以外其他部位外伤患者。(4)高度过敏体质或者有严重过敏史者。(5)合并有严重的心、肺、肝、肾等重要脏器的功能障碍。(6)血清学检查阳性者,如艾滋

* **基金项目:**国家临床重点专科建设项目[(2011)170 号];重庆市卫生和计划生育委员会 2015 年重庆市临床重点专科建设项目[渝卫医发[2015]517 号]。

作者简介:熊海兵,男,主治医师,主要从事神经重症及脑血管疾病方面的研究。△ **通信作者,**E-mail:a68690569@sina.com。

病、乙型肝炎、梅毒等。(7)精神病患者。(8)全身或局部正在应用其他影响疗效评估的药物者。(9)近 3 个月参加过其他临床试验者。

1.2 方法 根据颅脑损伤诊疗指南,所有患者入院后予止血、脱水等治疗,有手术指征患者行手术治疗。治疗后 24 h 复查凝血象及血小板。采用国际血栓和止血协会(ISTH)关于弥散性血管内凝血(DIC)评分标准,见表 1,比较两组患者 DIC 评分及 D-二聚体水平。入院后 24~48 h 至少复查 1 次头颅 CT,将入院后复查的头颅 CT 较入院时头颅 CT 脑出血增加或新出现血肿定义为进展性颅内出血。追踪患者 3 个月后的预后,预后标准以国际格拉斯哥预后评分为准。比较两组患者进展性颅内出血的发病率及两组预后。

表 1 DIC 评分标准

评分 (分)	PLT ($\times 10^9/L$)	D-二聚体 (mg/L)	FIB (g/L)	PT 延长值 (s)
0	>100	<1.0	>1.0	<3.0
1	50~100	1.0~5.0	≤ 1.0	3.0~6.0
2	<50	>5.0	—	>6.0

注:—表示无数据

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件对数据进行处理,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验。计数资料采用 χ^2 检验,等级资料采用秩和检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组患者 DIC 评分比较 两组患者在入院时 DIC 评分比较差异无统计学意义($t = 0.43, P = 0.79$),经治疗后 24 h 早期治疗组患者 DIC 评分较晚期治疗组有明显改善,差异有统计学意义($t = 2.24, P = 0.03$),见表 2。

表 2 两组患者 DIC 评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	<i>n</i>	入院时 DIC 评分	24 h DIC 评分
早期治疗组	53	2.18 $\pm$ 0.27	1.48 $\pm$ 0.29
晚期治疗组	59	2.53 $\pm$ 0.35	2.24 $\pm$ 0.20

2.2 两组患者预后比较 两组患者共有 41 例患者出现进展性颅内出血,早期治疗组 13 例,晚期治疗组 28 例,两组比较差异有统计学意义($\chi^2 = 6.32, P = 0.01$);早期治疗组的预后较晚期治疗组更好,差异有统计学意义($P = 0.039$),见表 3。

表 3 两组患者预后比较(*n*)

组别	<i>n</i>	良好	轻度残疾	重度残疾	死亡
早期治疗组	53	22	19	4	8
晚期治疗组	59	14	21	15	9

3 讨 论

氨甲环酸最早被应用于外科手术和临床输血的辅助治疗,能有效的控制出血。建议对于脑外伤患者早期应用抗纤溶药物应慎重。欧美等地组织了一项由 274 家医院参与,涉及到 20 211 例外伤患者的多中心随机对照研究(CRASH-2),CRASH-2 试验随机把患者分为两组,试验组给予氨甲环酸治

疗,对照组给予安慰剂治疗。研究显示早期应用氨甲环酸能减少外伤出血患者的病死率^[3],($RR = 0.85, 95\% CI = 0.76 \sim 0.96, P = 0.008$)。且不会增加血管栓塞事件。因为 CRASH-2 这个研究,氨甲环酸被列为世界卫生组织的基本药物清单。早在 CRASH-2 中就有氨甲环酸在 TBI 中的研究,CRASH-2 中包含一项 270 例 TBI 患者的试验,在随机分组后的 24~48 h 之内复查头颅 CT。结论是早期使用氨甲环酸治疗能减少进展性颅内出血($RR = 0.80, 95\% CI = 0.59 \sim 1.09$),但这项研究中纳入的 270 例患者并没有排除脑外伤联合其他外伤的干扰。这个结论并不能延伸至单纯脑外伤的患者,而且这项研究并没有统计两组患者的伤残率。所以在 CRASH-2 的基础上开始了 CRASH-3 试验,CRASH-3 试验是一项随机双盲对照试验。主要预期结论是早期使用氨甲环酸能减少 TBI 的病死率^[4]。该试验仍在继续,所以氨甲环酸在 TBI 领域的研究仍有价值。氨甲环酸在 TBI 救治中的作用仍缺乏重视,尤其是在 TBI 的院前急救。本研究是在前者研究的基础上提出早期使用氨甲环酸能改善 TBI 的预后。

大脑是人体内凝血激酶(组织因子)水平最丰富的器官。创伤后脑组织会释放大量的凝血激酶,启动凝血机制,但过多的释放凝血激酶造成了异常高凝状态。凝血系统被激活的同时也激活纤溶系统,异常高凝状态进而形成继发性纤溶亢进。亢进的凝血和纤溶的过程会造成过度消耗凝血物质,在受伤组织局部甚至全身形成 DIC,加重凝血功能障碍,从而导致继发性脑出血。关于脑外伤后凝血功能障碍的研究较多,发病率为 3%~64%^[5]。在本试验中选取 DIC 评分作为凝血功能障碍的评价标准。早在 2001 年 ISTH 就提出 DIC 评分能整合各项凝血指标,能早期全面地评价 TBI 后凝血功能障碍。到目前为止多项研究证实 DIC 评分与患者预后有联系^[6]。在进一步的研究中,Bayir 提出早期(3 h 内)凝血功能障碍对患者的预后影响更大。本研究在给予氨甲环酸治疗前两组患者 DIC 评分差异无统计学意义($P > 0.05$),但在治疗后 24 h 早期治疗组的 DIC 评分较晚期治疗组低。抗纤溶治疗能打破高凝-纤溶亢进-凝血功能障碍的病理过程,早期抗纤溶治疗的患者更能改善凝血功能障碍。

TBI 进展性颅内出血会加重 TBI 患者继发性损伤,影响患者预后,其发病率在 10%~60% 不等^[7]。许多研究证实进展性颅内出血的发生与颅脑外伤后凝血功能障碍密切相关^[8],主要的机制是受伤局部的 DIC 形成。进展性颅内出血与早期的凝血功能状态密切相关^[9]。Cole 等^[10]指出早期使用氨甲环酸能改善外伤性出血患者的预后。本研究在早期治疗组的进展性脑出血发病率少于晚期治疗组,早期治疗组患者预后也更好。

另外已有许多研究证实出血性病灶周围发生的继发性损伤及水肿与组织纤溶酶原激活剂(tPA)有关^[11-12]。氨甲环酸能通过阻断纤溶酶原向纤溶酶的转变来对抗 tPA。因此,氨甲环酸可能通过减轻继发性脑损伤来发挥一种特殊的神经保护作用,从而改善患者预后。

综上所述,TBI 发生后启动凝血机制,形成高凝状态,进而形成继发性纤溶亢进。早期使用氨甲环酸能阻断高凝-纤溶亢进-凝血功能障碍的病理过程,治疗外伤性凝血功能障碍,减少

进展性颅内出血,从而改善预后。氨甲环酸抗纤溶治疗是一种简单有效,在各级医院均能开展的一项治疗措施,值得在 TBI 的院前急救及临床治疗中推广应用。

参考文献

[1] Iaccarino MA, Bhatnagar S, Zafonte R. Rehabilitation after traumatic brain injury[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 127(4):411-422.

[2] 王忠诚. 神经外科学[M]. 2 版. 武汉:湖北科学技术出版社, 2015:301-302.

[3] Williams-Johnson JA, McDonald AH, Strachan G, et al. 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]. West Indian Med J, 2010, 59(6): 612-624.

[4] Dewan Y, Komolafe EO, Mejia-Mantilla JH, et al. CRASH-3 tranexamic acid for the treatment of significant traumatic brain injury; study protocol for an international randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. Trials, 2012, 13(1): 1-14.

[5] De Oliveira Manoel AL, Neto AC, Veigas PV, et al. Traumatic brain injury associated coagulopathy[J]. Neurocrit Care, 2015, 22(1):34-44.

[6] Gupta G, Wadhwa C, Garg R, et al. Impact of Coagulation Profile on Outcome of Head Injury[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(1):4-6.

[7] Juratli TA, Zang B, Litz RJ, et al. Early hemorrhagic progression of traumatic brain contusions: frequency, correlation with coagulation disorders, and patient outcome; a prospective study[J]. J Neurotrauma, 2014, 31(17):1521-1527.

[8] Liu J, Tian HL. Relationship between trauma-induced coagulopathy and progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury[J]. Chin J Traumatol, 2016, 19(3):172-175.

[9] 刘宝南. 颅脑损伤的凝血纤溶功能异常与进展性颅内出血的相关性研究[J]. 检验医学与临床, 2015, 12(14): 2100-2102.

[10] Cole E, Davenport R. Early tranexamic acid use in trauma haemorrhage: Why do we give it and which patients benefit most? [J]. Int Emerg Nurs, 2015, 23(1):38-41.

[11] Simão F, Ustunkaya T, Clermont AC, et al. Plasma kallikrein mediates brain hemorrhage and edema caused by tissue plasminogen activator therapy in mice after stroke [J]. Blood, 2017, 129(16):2280-2290.

[12] Shimohata T, Kawamura K, Takahash T, et al. Effects of Angiopoietin-1 on hemorrhagic transformation and cerebral edema after tissue plasminogen activator treatment for ischemic stroke in rats[J]. PLoS One, 2014, 9(6): 214-220.

(收稿日期:2017-02-06 修回日期:2017-04-06)

(上接第 2820 页)

364(9):829-841.

[2] Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, et al. The role of inflammation in cardiovascular outcome[J]. Curr Atheroscler Rep, 2017, 19(3):11.

[3] Lu X, Kakkar V. Inflammasome and atherogenesis[J]. Curr Pharm Des, 2014, 20(1):108-124.

[4] Duewell P, Kono H, Rayner KJ, et al. NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals[J]. Nature, 2010, 464(7293):1357-1361.

[5] Fowokan AO, Lesser IA, Humphries KH, et al. The predictive relationship between baseline insulin and glucose with subclinical carotid atherosclerosis after 5 years in a multi-ethnic cohort[J]. Atherosclerosis, 2017, 257: 146-151.

[6] Bomfim GF, Rodrigues FL, Carneiro FS. Are the innate

and adaptive immune systems setting hypertension on fire? [J]. Pharmacol Res, 2017, 117:377-393.

[7] Witztum JL, Lichtman AH. The influence of innate and adaptive immune responses on atherosclerosis[J]. Annu Rev Pathol, 2014, 9:73-102.

[8] Takeuchi O, Akira S. Pattern recognition receptors and inflammation[J]. Cell, 2010, 140(6):805-820.

[9] Park YM, R Kashyap S, A Major J, et al. Insulin promotes macrophage foam cell formation; potential implications in diabetes-related atherosclerosis[J]. Lab Invest, 2012, 92(8):1171-1180.

[10] Zhou R, Tardivel A, Thorens B, et al. Thioredoxin-interacting protein links oxidative stress to inflammasome activation[J]. Nat Immunol, 2010, 11(2):136-140.

(收稿日期:2017-02-16 修回日期:2017-04-22)

欢迎投稿

欢迎订阅