

· 综 述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2021.18.033

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210517.1932.002.html\(2021-05-18\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.r.20210517.1932.002.html(2021-05-18))

创伤性脑损伤后凝血功能障碍机制及预后的研究进展*

游承燕 综述,符跃强[△],许 峰 审校

(重庆医科大学附属儿童医院重症医学科/儿童发育疾病研究教育部重点实验室/国家儿童健康与疾病临床医学研究中心/儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地/儿科学重庆市重点实验室,重庆 400014)

[摘要] 凝血功能障碍是创伤性脑损伤(TBI)患者发生不良预后的独立危险因素,目前关于TBI患者伤后凝血功能障碍发生机制的研究多且复杂,可能与组织因子的释放、休克、低血压、血小板功能障碍等有关。TBI患者凝血功能障碍的发生可通过凝血功能实验室检查、血栓弹力图等早期识别,防止继发性脑损伤与不良预后的发生。该文总结了目前TBI患者发生凝血功能异常的机制、与不良预后相关性等方面的研究进展,以期为进一步临床研究提供指导。

[关键词] 创伤性脑损伤;凝血功能;机制;预后;综述

[中图分类号] R446.11+1 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2021)18-3210-05

Advances in the mechanism and prognosis of coagulopathy after traumatic brain injury*

YOU Chengyan, FU Yueqiang[△], XU Feng

(Department of Critical Care Medicine, Children's Hospital of Chongqing Medical University/Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders/National Clinical Research Center for Child Health and Disorder/China International Science and Technology Cooperation base of Child Development and Critical Disorder/Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing 400014, China)

[Abstract] Researches revealed that coagulopathy was an independent factor of unfavorable outcome in patients with traumatic brain injury (TBI). The proposed mechanism that trigger hemostatic disorders after TBI is still complex and controversial, which may be associated with tissue factor, shock, hypotension, platelet dysfunction. According to coagulation laboratory test and thromboelastogram, we can early identify whether TBI patients are complicated with coagulopathy and prevent the occurrence of secondary brain injury. This article summarizes the current researches about the mechanism of coagulopathy in TBI patients and its correlation with unfavorable prognosis, hoping to provide guidance for further clinical research.

[Key words] traumatic brain injury; coagulopathy; mechanism; prognosis; reviews

创伤性脑损伤(trumatic brain injury, TBI)患者常合并凝血功能障碍,由于各研究对脑损伤、凝血功能障碍等方面的定义存在差异,目前报道的TBI患者凝血功能障碍的发生率变化较大,为7%~63%^[1]。ALBERT等^[2]发现TBI患者凝血功能障碍与脑损伤严重程度相关,且合并凝血功能障碍的TBI患者住院时间明显延长,病死率增高约4.7倍。因此,对凝血

功能障碍的早期识别及干预可能对TBI患者的病情判断和预后改善有明显帮助。

凝血功能实验室检查如凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、纤维蛋白原、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、D-二聚体、血小板数量等指标可反映凝血系统和纤溶系统情况。血栓弹力图可动态反映血凝块形成、纤维

* 基金项目:科技部重点研发项目(2018YFC0114405);重庆市中央引导地方科技发展专项资金(cstc2017shms-kjfp0116)。 作者简介:游承燕(1994-),在读硕士研究生,主要从事创伤性脑损伤的临床研究。 [△] 通信作者, E-mail: fuyueqiang@sina.com。

蛋白溶解等过程,近年来也越来越多地应用于早期识别 TBI 患者凝血功能障碍。本综述总结了目前 TBI 患者发生凝血功能异常的机制及对预后的影响两个方面的研究进展,以期为进一步临床研究及工作提供参考。

1 TBI 患者发生凝血功能障碍机制

交通意外是青年人发生 TBI 的常见原因,而儿童、老年人发生 TBI 的原因通常为高处坠落,由于老年人常合并其他系统疾病,且多有抗凝药物使用史,这导致老年 TBI 患者颅内出血风险明显增加^[3-4]。GREUTERS 等^[5]对 247 例 TBI 患者进行观察,发现在伤后 24 h,合并凝血功能障碍的 TBI 患者由入院时的 24% 增加到 54%,这提示 TBI 患者伤后凝血功能障碍的发生是一个快速进展过程。目前提出的 TBI 患者损伤后凝血功能障碍的发生机制主要包括以下几个方面。

1.1 血管系统、血脑屏障的破坏

正常血管内皮细胞可表达多种抗凝分子如血栓调节蛋白、蛋白 C 受体等,脑外伤可引起包括血脑屏障在内的脑部血管损伤。有研究发现 TBI 患者循环系统中儿茶酚胺、炎性因子等表达增加^[6-7]与血管内皮细胞损伤标志物增加相关,而损伤的血管内皮细胞可以通过释放血管性血友病因子介导血小板黏附聚集、组织型纤溶酶原激活物启动纤溶过程进而对 TBI 患者的凝血功能造成损害^[8]。

1.2 组织因子的活化

脑组织中富含组织因子,脑损伤后大量组织因子释放进入循环系统,通过活化 VII 因子形成组织因子-VIIa 复合物进一步激活凝血酶原,启动外源性凝血过程^[1]。目前认为 TBI 后组织因子可以立即启动促凝过程,导致凝血因子的消耗,进而引起全身低凝状态。这种机制可能部分解释了 TBI 中常见的迟发性出血。有研究发现 TBI 患者入院时促凝因子组织因子水平与不良结局有明显相关性,入院时抗凝因子血栓调节蛋白与不良结局并没有明显相关性,但伤后 24 h 血栓调节蛋白水平对不良结局的影响较组织因子明显,这一变化支持组织因子介导的高凝状态向低凝状态的转化假说^[7]。

1.3 血小板功能障碍

目前研究发现血小板数量减少与功能障碍对 TBI 患者凝血功能障碍的发生均可产生重要影响。脑部血管系统的破坏触发血小板与内皮细胞或内皮下基质之间的相互作用,导致血小板在损伤部位黏附、活化、聚集,达到止血作用^[1]。血栓弹力图

(thrombelastogram, TEG)能全面反映凝血全过程,可通过最大振幅(maximum amplitude, MA)等数据来评估血小板功能,血小板图也可直接测定二磷酸腺苷(adenosine diphosphate, ADP)抑制率等来了解血小板功能^[9]。CASTELLINO 等^[10]通过血小板图在动物模型中观察到 TBI 组小鼠伤后 15 min ADP 抑制率较未损伤组小鼠增加 1 倍左右(77.6% vs. 39.0%),在对单纯性 TBI 患者的观察性研究中也发现其 ADP 抑制率较健康对照组明显增加,且 ADP 受体抑制程度与损伤严重程度有明显相关性。

1.4 低血压、蛋白 C 通路的活化

乳酸水平平常可用于反映 TBI 患者伤后组织低灌注情况。DEKKER 等^[11]发现合并凝血功能障碍的 TBI 患者伤后乳酸水平较凝血功能正常组明显上升,且乳酸水平上升与纤维蛋白原降低、D-二聚体升高有明显相关性。JAMES 等^[12]在对 155 例中重度 TBI 儿童的研究中发现,25% 中重度 TBI 患儿入院时出现低血压,且入院时低血压是 TBI 患者出现凝血功能障碍的独立危险因素。蛋白 C 系统的活化也被认为是导致 TBI 患者伤后出现凝血功能障碍的另一关键因素^[13]。TBI 患者伤后休克、低血压、内皮细胞损伤等均可提高血管内皮细胞血栓调节蛋白的表达,血栓调节蛋白与凝血酶结合后可活化蛋白 C,活化蛋白 C 通过裂解已活化的凝血因子 V、VIII,并消耗纤溶酶原激活物抑制剂,从而导致 TBI 患者出现全身低凝状态^[1]。

1.5 内源性纤溶酶原激活物的释放

TBI 后受损脑组织还可通过释放内源性纤溶酶原激活物以启动原发性纤溶过程。HIJAZI 等^[14]用小鼠模拟 TBI 患者,发现进行尿激酶型纤溶酶原激活物、组织型纤溶酶原激活物基因敲除的小鼠与野生型小鼠比较,其颅内出血的发生率明显降低,在纤溶酶原激活物抑制剂-1 基因敲除小鼠中增加,这提示内源性纤溶酶原激活物在 TBI 后凝血功能障碍的发生也起着一定作用。

有关微粒的研究也为 TBI 患者凝血功能障碍的发生机制提供了又一研究方向。微粒为直径 0.1~1.0 μm 的囊泡,来自活化或凋亡的血小板、内皮细胞、神经元细胞、造血细胞等,目前研究在单纯性 TBI 患者的血液与脑脊液中均观察到微粒水平升高^[15]。TIAN 等^[16]发现在 TBI 小鼠模型中,血浆内源性微粒水平在伤后 3 h 升高,并持续升高至伤后 6 h,而对健康小鼠注射血浆内源性微粒后发现其凝血功能呈高凝向低凝的转变。

此外,低体温、血液稀释、抗凝药物的使用等也可导致医源性凝血功能障碍。

2 各凝血功能指标对 TBI 患者预后的影响

2.1 PT

PT 能灵敏反映 II、V、VII、X 因子、纤维蛋白原的消耗或功能障碍^[17]。CHONG 等^[18]研究发现,PT 异常在单纯性 TBI 患者及 TBI 合并其他部位损伤患者中均常见(30.6% vs. 51.3%)。一项纳入 66 例 TBI 儿童的研究证明,PT 延长不仅与 1、6 个月不良预后(GOS 评分 1~3 分)相关,且与死亡率增加明显相关^[19]。

2.2 国际标准化比值(international normalized ratio,INR)

INR 是标准化的 PT 结果报告形式。有研究发现 INR>1.25、APTT>36 s 是住院期间死亡的有力预测指标^[20]。CHEN 等^[21]将凝血功能障碍定义为入院时 INR>1.2,多因素 logistic 回归分析发现凝血功能障碍是 TBI 儿童死亡的独立危险因素。一项关于老年 TBI 患者的研究也发现,损伤后 10 h 内通过输注冷沉淀、维生素 K 等方法快速纠正 INR 至正常范围(INR≤1.5)可降低入院前有抗凝药服用史的老年 TBI 患者进展性颅内出血的发生率^[22]。

2.3 纤维蛋白原

TBI 患者纤维蛋白原水平降低与脑损伤严重程度有明显相关性^[20]。一项包含 2 570 例 TBI 患者的研究发现,38.6%的 TBI 患者入院时纤维蛋白原小于 2 g/L,且入院时纤维蛋白原小于 2 g/L 是伤后 3 个月死亡的独立危险因素^[23]。CORBETT 等^[24]通过对 388 例 TBI 患者的研究发现,入院纤维蛋白原水平降低的重度 TBI 患者在伤后 18 个月预后不良的风险明显升高。但纤维蛋白原水平容易受其他因素的影响,如失血过多、血液稀释、纤溶亢进、酸中毒、低体温等^[25]。NAKAE 等^[26]研究发现 TBI 患者伤后 3 h 血浆纤维蛋白原水平较入院时明显降低,伤后 3~6 h 有所上升,但差异无统计学意义($P>0.05$),而在伤后 6~12 h 呈明显上升。一项单中心前瞻性研究也发现单纯性 TBI 患者入院后纤维蛋白原水平呈上升趋势,作者认为这可能是由于纤维蛋白原也是一种急性期反应物,在炎症过程中可增加^[27]。

2.4 APTT

APTT 是反映内源性凝血途径的指标,可灵敏反映 XI、IX、VIII 因子的消耗或功能障碍^[17]。一项纳入 234 例重度 TBI 患者的研究发现伤后 3 h 患者 APTT 较入院时明显升高,且 APTT>30.2 s 是 TBI 患者不

良预后的独立危险因素^[26]。GUPTA 等^[28]在对 TBI 患者的前瞻性研究中也发现中、重度损伤组的死亡患者与存活患者相比,APTT 均明显延长。

2.5 D-二聚体

D-二聚体是纤维蛋白降解产物。有研究认为 D-二聚体是预测 TBI 患者预后的最佳指标^[26],该研究发现 TBI 患者入院时 D-二聚体水平较正常值明显升高,伤后 3 h 明显升高,随后逐渐下降,通过多因素 logistic 回归分析发现 D-二聚体升高是不良预后的独立危险因素。进展性颅内出血是 TBI 患者出现继发性脑损伤的重要原因。FAIR 等^[27]研究发现发生进展性颅内出血的 TBI 患者入院时 D-二聚体水平较对照组(未发生进展性颅内出血的 TBI 患者)明显升高,在入院后 6 h 达到峰值,48 h 内逐渐下降,而对照组 D-二聚体始终保持较低水平,这提示发生进展性颅内出血的 TBI 患者损伤早期即已出现纤溶亢进。NAKAE 等^[29]的另一项研究还发现,75 岁以上的老年 TBI 患者入院及伤后 3~6 h D-二聚体水平均明显高于非老年 TBI 患者,提示纤溶异常在老年 TBI 患者中更为严重,多因素 logistic 回归分析也发现入院时高 D-二聚体水平是不良预后的独立危险因素。

2.6 血小板数量或功能异常

一项回顾性研究发现血小板计数小于 $175 \times 10^9/L$ 的 TBI 患者发生进展性颅内出血的风险明显增加,而进展性颅内出血与接受颅脑手术、死亡率增加明显相关^[30]。另一项研究发现在血小板计数小于 $100 \times 10^9/L$ 的 TBI 患者中有 91% 出现颅内出血,即使其 INR、APTT 在正常范围内;且在 TBI 后第 1 个 24 h 内,血小板数量每减少 $10 \times 10^9/L$,颅内出血的风险可增加 20%^[21]。此外,研究发现血小板功能障碍与 TBI 患者预后不良也有明显相关性。KAY 等^[31]通过血小板图发现单纯性 TBI 患者创伤早期即发生血小板功能异常,且 ADP 抑制率对死亡有明显预测作用。KUCTHER 等^[32]纳入 101 例重症 TBI 患者,发现其中 46 例(45.5%)在入院时合并血小板功能异常,92 例患者(91.1%)在 ICU 住院期间有出现血小板功能低下,且血小板功能降低患者死亡率增加约 10 倍。

综上所述,TBI 患者合并凝血功能障碍与不良预后密切相关,除了积极救治脑损伤原发疾病、降颅压、保证有效颅内压灌注和维持机体内环境稳定等治疗措施外,早期纠正凝血功能紊乱可明显降低 TBI 患者的死亡率。

参考文献

- [1] MAEGELE M, SCHOCHL H, MENOVSKY T, et al. Coagulopathy and haemorrhagic progression in traumatic brain injury: advances in mechanisms, diagnosis, and management [J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(8): 630-647.
- [2] ALBERT V, ARULSEVI S, AGRAWAL D, et al. Early posttraumatic changes in coagulation and fibrinolysis systems in isolated severe traumatic brain injury patients and its influence on immediate outcome [J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2019, 12(1): 32-43.
- [3] ROOZENBEEK B, MAAS A I, MENON D K. Changing patterns in the epidemiology of traumatic brain injury [J]. *Nat Rev Neurol*, 2013, 9(4): 231-236.
- [4] PEETERS W, VAN DEN BRANDE R, POLINDER S, et al. Epidemiology of traumatic brain injury in Europe [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2015, 157(10): 1683-1696.
- [5] GREUTERS S, VAN DEN BERG A, FRANSCHMAN G, et al. Acute and delayed mild coagulopathy are related to outcome in patients with isolated traumatic brain injury [J]. *Crit Care*, 2011, 15(1): R2.
- [6] DI BATTISTA A P, RHIND S G, HUTCHISON M G, et al. Inflammatory cytokine and chemokine profiles are associated with patient outcome and the hyperadrenergic state following acute brain injury [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 16(13): 40.
- [7] DI BATTISTA A P, RIZOLI S B, LEJNIEKS B, et al. Sympathoadrenal activation is associated with acute traumatic coagulopathy and endotheliopathy in isolated brain injury [J]. *Shock*, 2016, 46(3): 96-103.
- [8] CHANG R, CARDENAS J C, WADE C E, et al. Advances in the understanding of trauma-induced coagulopathy [J]. *Blood*, 2016, 128(8): 1043-1049.
- [9] RIOJAS C M, EKANEY M L, ROSS S W, et al. Platelet dysfunction after traumatic brain injury: a review [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(7): 819-829.
- [10] CASTELLINO F J, CHAPMAN M P, DONAHUE D L, et al. Traumatic brain injury causes platelet adenosine diphosphate and arachidonic acid receptor inhibition independent of hemorrhagic shock in humans and rats [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(5): 1169-1176.
- [11] DEKKER S E, DUVEKOT A, DE VRIES H M, et al. Relationship between tissue perfusion and coagulopathy in traumatic brain injury [J]. *J Surg Res*, 2016, 205(1): 147-154.
- [12] JAMES V, CHONG S L, SHETTY S S, et al. Early coagulopathy in children with isolated blunt head injury is associated with mortality and poor neurological outcomes [J]. *J Neurosurg Pediatr*, 2020, 2020: 1-7.
- [13] MAEGELE M, AVERSA J, MARSEE M K, et al. Changes in coagulation following brain injury [J]. *Semin Thromb Hemost*, 2020, 46(2): 155-166.
- [14] HIJAZI N, ABU FANNE R, ABRAMOVITCH R, et al. Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracerebral hemorrhage after traumatic brain injury in mice [J]. *Blood*, 2015, 125(16): 2558-2567.
- [15] NEKLUDOV M, MOBARRAZ F, GRYTH D, et al. Formation of microparticles in the injured brain of patients with severe isolated traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2014, 31(23): 1927-1933.
- [16] TIAN Y, SALSBERY B, WANG M, et al. Brain-derived microparticles induce systemic coagulation in a murine model of traumatic brain injury [J]. *Blood*, 2015, 125(13): 2151-2159.
- [17] LAROCHE M, KUTCHER M E, HUANG M C, et al. Coagulopathy after traumatic brain injury [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(6): 1334-1345.
- [18] CHONG S L, ONG G Y, ZHENG C Q, et al. Early coagulopathy in pediatric traumatic brain injury: a pediatric acute and critical care medicine asian network (PACCMAN) retrospective study [J]. *Neurosurgery*, 2021, 2021: nyab157.
- [19] PODOLSKY-GONDIM G G, FURLANETTI L

- L, VIANA D C, et al. The role of coagulopathy on clinical outcome following traumatic brain injury in children; analysis of 66 consecutive cases in a single center institution [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(12): 2455-2461.
- [20] YUAN Q, YU J, WU X, et al. Prognostic value of coagulation tests for in-hospital mortality in patients with traumatic brain injury[J]. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2018, 26(1): 3.
- [21] CHEN C C, CHEN C P C, CHEN C H, et al. Predictors of in-hospital mortality for school-aged children with severe traumatic brain injury[J]. *Brain Sci*, 2021, 11(2): 136.
- [22] ANDREWS H, RITTENHOUSE K, GROSS B, et al. The effect of time to international normalized ratio reversal on intracranial hemorrhage evolution in patients with traumatic brain injury[J]. *J Trauma Nurs*, 2017, 24(6): 381-384.
- [23] LV K, YUAN Q, FU P, et al. Impact of fibrinogen level on the prognosis of patients with traumatic brain injury: a single-center analysis of 2 570 patients [J]. *World J Emerg Surg*, 2020, 15(1): 54.
- [24] CORBETT J M, HO K M, HONEYBUL S. Prognostic significance of abnormal hematological parameters in severe traumatic brain injury requiring decompressive craniectomy[J]. *J Neurosurg*, 2019, 132(2): 545-551.
- [25] SCHLIMP C J, SCHOCHL H. The role of fibrinogen in trauma-induced coagulopathy[J]. *Hamostaseologie*, 2014, 34(1): 29-39.
- [26] NAKAE R, TAKAYAMA Y, KUWAMOTO K, et al. Time course of coagulation and fibrinolytic parameters in patients with traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2016, 33(7): 688-695.
- [27] FAIR K, FARRELL D, MCCULLY B, et al. Fibrinolytic activation in patients with progressive intracranial hemorrhage after traumatic brain injury [J]. *J Neurotrauma*, 2021, 38(8): 960-966.
- [28] 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): PC4-6.
- [29] NAKAE R, FUJIKI Y, TAKAYAMA Y, et al. Age-related differences in the time course of coagulation and fibrinolytic parameters in patients with traumatic brain injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(16): 5613.
- [30] SCHNURIGER B, INABA K, ABDELSAYED G A, et al. The impact of platelets on the progression of traumatic intracranial hemorrhage [J]. *J Trauma*, 2010, 68(4): 881-885.
- [31] KAY A B, MORRIS D S, COLLINGRIDGE D S, et al. Platelet dysfunction on thromboelastogram is associated with severity of blunt traumatic brain injury [J]. *Am J Surg*, 2019, 218(6): 1134-1137.
- [32] KUTCHER M E, REDICK B J, MCCREERY R C, et al. Characterization of platelet dysfunction after trauma [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2012, 73(1): 13-19.

(收稿日期: 2020-12-18 修回日期: 2021-04-08)