

创伤性颅脑损伤患者凝血功能及炎性因子的变化研究

吕学文 杨永康 张小雷 张亦文

[摘要] **目的** 分析创伤性颅脑损伤病人凝血功能及炎性因子的变化,比较不同严重程度病人各指标水平差异。**方法** 创伤性颅脑损伤病人 80 例,其中轻型组 27 例、中型组 27 例、重型组 26 例,对照组 20 例。动态监测 4 组对象血 PT、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FG)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT)。采用酶联免疫吸附实验 ELISA 法测定白细胞介素(IL)-6、IL-8。采用放射免疫法测定肿瘤坏死因子(TNF)- α 。**结果** 轻、中、重型组血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 与正常组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。轻、中、重型组 IL-6、IL-8、TNF- α 与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。1 个月后经(GOS)评估预后不良组 18 例,良好组 60 例,死亡 2 例,预后不良组血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 与良好组相比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。1 个月后预后不良组 IL-6、IL-8、TNF- α 与良好组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 观察凝血功能及炎性因子变化,有助于判断病人病情严重程度。

[关键词] 创伤性; 颅脑损伤; 凝血功能; 炎性因子

创伤性颅脑损伤引发机体凝血功能障碍。观察凝血功能及炎性因子的变化,有助于早期识别创伤性颅脑损伤的预后,降低并发症,降低死亡率^[1]。因此,有效阻止凝血功能及炎性因子的变化,可降低致残或者死亡率。我们对 80 例创伤性颅脑损伤病人的凝血功能及炎性因子水平进行分析。

对象与方法

一、对象

2015 年~2017 年收治的创伤性颅脑损伤病人 80 例,同期健康对照组 20 例。80 例病人中,男性 70 例,女性 10 例,年龄在 36~68 岁,平均年龄(49.5 ± 3.6)岁。车祸伤 35 例,钝物致伤 6 例,坠落砸伤 10 例,其他损伤 29 例。硬膜下血肿 12 例,脑挫裂伤 16 例,脑挫裂伤合并脑干损伤 15 例,硬膜外血肿 25 例,脑实质内血肿 12 例。80 例创伤性颅脑损伤病人依据颅脑损伤伤情分级-国际通用 GCS 昏迷评分法进行分组^[2],颅脑损伤轻中重分组依据如下:轻型组病人 I 级单纯脑震荡,无颅骨骨折,意识丧失不超过 30 分钟,有轻度头痛、头晕等自觉症状,其他检查无明显改变;中型组病人 II 级轻度脑挫裂伤或颅内小血肿,有或无颅骨骨

折、颅底骨折及蛛网膜下腔出血;无脑受压,昏迷在 6 小时以内,有轻度神经系统阳性体征;重型组病人 III 级广泛颅骨骨折、脑挫裂伤、脑干损伤或颅内血肿,昏迷 6 小时以上,意识障碍加重或再昏迷,有明显的神经系统阳性体征和生命体征改变。轻型组 27 例、中型组 27 例,重型组人 26 例。

纳入标准: (1)符合颅脑损伤诊断标准^[3]; (2)年满 18 周岁; (3)能够明确颅脑外伤史,且伤后 6 小时内入院; (4)经影像学检查确认为颅脑损伤。

排除标准: (1)急慢性脏器疾病^[5]; (2)糖尿病史,脑中风史,神经性系统疾病; (3)多组织器官功能衰竭。

二、方法

1. 指标测定: 测定病人血 PT、凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(FG)、国际标准化比值(INR)、D-二聚体(D-D)、血小板计数(PLT),必要时重复检查。采用酶联免疫吸附实验(ELISA 法),测定白细胞介素(IL)-6、IL-8。采用放射免疫法测定肿瘤坏死因子(TNF)- α 。

2. GOS 评分: 依据格拉斯哥结局评分(GOS),将病人分别按以下内容进行记分:(1)1 分-死亡。(2)2 分-长期持续的植物生存状态,存在眼部的活动和睡眠周期。(3)3 分-严重残疾,日常生活不能独立,需要照顾。(4)4 分-中度残疾,但尚可独立生活,可

以在保护下工作。(5)5 分 - 痊愈良好,恢复正常生活,尽管有些小的残疾。所有入选病人均在伤后 1 个月行 GOS 预后评估。

三、统计学方法

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行分析,计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计数资料分析用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 四组对象凝血功能情况比较:四组研究对象的凝血功能均有显著变化,两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。轻型组血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 与中型组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。重型组 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 与轻型组、中型组相比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。轻、中、重型组血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 与正常组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 1。

伤后 6 小时内入院的病人血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 等指标均超出正常范围,且轻、中、重型病人的各项指标数值也呈现规律性的变化,即轻型数

据值小于中型,中型小于重型,组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。正常组的数据值均在正常参考值范围内,与其他三组比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2. 四组研究对象炎症因子情况比较:四组研究对象炎症因子水平两两比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。轻型组 IL-6、IL-8、TNF- α 与中型组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。重型组 IL-6、IL-8、TNF- α 与轻、中型组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。对照组 IL-6、IL-8、TNF- α 与轻、中、重型三组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 2。

3. 经预后 (GOS) 评估不同组病人的凝血功能比较:1 个月后病人经 (GOS) 评估后不良组 18 例,良好组 60 例,2 例病人死亡。另外,不良组凝血功能各项指标与良好组比较,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。不良组血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 均有所下降,但未恢复至正常范围,良好组各指标均恢复至正常范围,组间比较差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 3。

4. 经预后 (GOS) 评估不同组病人的炎症因子比较:良好组的炎症因子低于不良组,差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 1 四组对象凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血 PT(s)	APTT(s)	FG(g/L)	INR
轻型组	27	14.311 ± 1.811 ^a	30.818 ± 2.718 ^a	2.386 ± 0.53 ^a	1.217 ± 0.415 ^a
中型组	27	19.287 ± 4.632 ^{ab}	38.984 ± 3.216 ^{ab}	3.125 ± 0.66 ^{ab}	1.891 ± 0.328 ^{ab}
重型组	26	23.436 ± 3.815 ^{abc}	43.417 ± 4.424 ^{abc}	4.832 ± 0.74 ^{abc}	3.983 ± 0.042 ^{abc}
对照组	20	10.261 ± 2.421	25.326 ± 1.321	2.117 ± 0.26	1.000 ± 0.001

组别	例数	PLT($\times 10^9/L$)	TT(s)	D-D($\mu g/L$)
轻型组	27	160.418 ± 4.238 ^a	17.32 ± 4.31 ^a	693.164 ± 123.381 ^a
中型组	27	190.524 ± 4.381 ^{ab}	20.69 ± 3.98 ^{ab}	891.885 ± 140.781 ^{ab}
重型组	26	248.423 ± 3.987 ^{abc}	22.15 ± 2.88 ^{abc}	1080.671 ± 79.241 ^{abc}
对照组	20	110.429 ± 2.241	14.98 ± 3.21	350.171 ± 85.942

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻型组比较,^b $P < 0.05$;与中型组比较,^c $P < 0.05$

表 2 四组对象炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s, pg/ml$)

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF- α
轻型组	27	230.931 ± 37.319 ^a	205.931 ± 23.126 ^a	200.399 ± 10.518 ^a
中型组	27	246.394 ± 34.988 ^{ab}	210.482 ± 20.981 ^{ab}	226.197 ± 20.696 ^{ab}
重型组	26	259.981 ± 39.357 ^{abc}	231.697 ± 27.341 ^{abc}	247.932 ± 10.714 ^{abc}
对照组	20	106.931 ± 10.894	110.965 ± 19.321	126.999 ± 10.296

注:与对照组比较,^a $P < 0.05$;与轻型组比较,^b $P < 0.05$;与中型组比较,^c $P < 0.05$

表 3 经预后 (GOS) 评估不同组病人的凝血功能比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血 PT(s)	APTT(s)	FG(g/L)	INR
不良组	18	19.886 ± 1.851	38.496 ± 2.918	3.226 ± 0.439	3.413 ± 0.391
良好组	60	10.312 ± 0.193 ^a	28.773 ± 3.984 ^a	1.283 ± 0.377 ^a	1.000 ± 0.001 ^a

组别	例数	PLT($\times 10^9/L$)	TT(s)	D-D($\mu g/L$)
不良组	18	199.175 ± 69.321	22.151 ± 2.734	976.124 ± 69.371
良好组	60	116.394 ± 51.692 ^a	15.831 ± 2.142 ^a	710.324 ± 58.396 ^a

注:与不良组比较,^a $P < 0.05$

表 4 经预后(GOS)评估不同组病人的炎性因子比较(pg/ml, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6	IL-8	TNF- α
不良组	18	295.399 \pm 35.631	276.361 \pm 35.324	269.413 \pm 39.328
良好组	60	220.119 \pm 15.392 ^a	200.312 \pm 26.394 ^a	200.061 \pm 28.934 ^a

注:与不良组比较,^a $P < 0.05$

讨 论

近年来,在创伤性颅脑损伤休克救治中发现,现有的救治复苏治疗措施并不能够改善病人的死亡,创伤性颅脑损伤病人反而更易出现凝血障碍,并且对于出血难以控制,已经成为创伤性颅脑损伤病人并发症与死亡率频发的关键影响因素^[6]。

创伤性颅脑损伤在伤后 6 小时内白脑细胞计数显著上升,这一现象主要是因为颅脑损伤后病人身体表现的应激反应,使病人出现凝血病^[7]。邓中坤等^[8]认为,及时检测创伤性颅脑损伤病人凝血功能及炎性因子,可帮助医师早期识别高危因素。有研究认为,血小板功能异常主要表现在颅脑损伤后 2 小时内,血小板聚集活动的减少导致凝血反应激活,出现纤维蛋白凝块,形成血栓。于朝旭等^[9]认为,uPA/tPA 的异常激活、神经细胞源性微颗粒的释放、蛋白 C 系统的激活、组织因子的释放,凝血因子 VII 活性改变等,均是导致创伤性颅脑损伤凝血功能异常的主要发病机制。

人脑受创后,神经胶质细胞会分泌 IL-6,浸润脑实质,通过受损伤的血脑屏障直入血液循环,导致血清中的含量升高;另外,IL-8 在颅脑受创后明显上升;颅脑受创后较早发的炎性因子中 TNF- α ,能够启动大量炎性因子,使炎性因子不断增加。

有研究发现,颅脑创伤后及时行血液检测可提示病人预后^[10]。范文慧等^[11]认为,组织损伤是创伤性凝血病发生的基础,判断凝血功能可了解病人的预后。尧小龙等^[12]认为,通过对凝血功能的检查可明确病人颅内出血的原因。D-二聚体作为重要的特异性降解产物,在颅脑损伤的早期检测,便可确定其已经升高,一直保持居高不下,提示预后不良。

本研究结果显示,凝血指标能够反映凝血初始阶段的功能,伤后 6 小时内入院的病人血 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 等指标均超出正常范围值,且轻、中、重型病人比较,差异有统计学意义,对照组在正常参考值范围。四组研究对象的炎性因子均发显著变化。经预后(GOS)评估不良组血 PT、APTT、FG、INR、

PLT、TT、D-D 等指标虽然有所下降,但是仍然没有恢复至正常范围,而良好组的各项凝血功能指标均恢复至正常范围,且组间比较差异有统计学意义。经 1 个月后的预后(GOS)评估不同组病人的炎性因子比较来看,良好组的炎性因子均低于不良组,且组间比较差异有统计学意义。

凝血指标变化能够反映创伤性颅脑损伤病人凝血初始阶段的功能,检测 PT、APTT、FG、INR、PLT、TT、D-D 能够帮助判断病人凝血障碍,炎性因子 IL-6、IL-8、TNF- α 在入院行检测时,所有指标均提示显著升高,进一步表明凝血功能及炎性因子变化,有助于病情程度的判断。

参考文献

- [1] 舒振云,陈明志,廖金平,等. 颅脑损伤患者创伤后凝血病发生的影响因素分析[J]. 创伤外科杂志,2016,18(11):645-647.
- [2] 王诚,张红金. 颅脑损伤开颅术前凝血功能与伤情严重程度及预后的相关性分析[J]. 浙江创伤外科,2016,21(1):9-11.
- [3] Shih F Y, Chang H H, Wang H C, et al. Risk factors for delayed neuro-surgical intervention in patients with acute mild traumatic brain injury and intracranial hemorrhage[J]. World J Emerg Surg, 2016, 11(1):13.
- [4] 孙健,田野,江荣才,等. 平原和高原地区颅脑创伤患者凝血功能的差异性分析[J]. 中华医学杂志,2016,96(39):3125-3128.
- [5] 肖华平,程其许,杨小敏,等. 高渗氯化钠羟乙基 40 淀粉注射液对急性颅脑损伤患者细胞因子及神经功能预后的影响研究[J]. 中国全科医学,2017,20(35):4362-4366.
- [6] 谢彬,王洪正,王帅凯,等. 重型颅脑损伤致严重凝血功能异常患者的危险因素分析[J]. 广东医学,2017,38(s2):42-43.
- [7] 陈国枢,陈立,王涛,等. 急诊车祸多发伤并发创伤性凝血病的相关因素分析[J]. 广东医学,2016,37(7):1016-1018.
- [8] 包贇,邱炳辉,李青,等. 早期肠内营养预防重型颅脑损伤病人应激性溃疡的临床研究[J]. 肠外与肠内营养,2016,23(3):133-135.
- [9] 于朝旭,武焕颖,孙实安,等. 复方麝香注射液联合依达拉奉对颅脑外伤患者凝血和神经功能的影响[J]. 中国药房,2017,28(20):2827-2830.
- [10] 邓中坤,蒋永祥,邓忠跃,等. 国际弥散性血管内凝血评分对颅脑创伤患者预后的预测效果分析[J]. 重庆医学,2017,46(2):236-238.
- [11] 范文慧,裴五四. 丹参川芎嗪注射液对急性颅脑损伤患者炎症因子的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(12):1082-1084.
- [12] 尧小龙,丁卫,岳鹏杰,等. Toll 样受体 4 在创伤性颅脑损伤中的作用及其机制[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(8):8-9.

(收稿日期:2018-07-15)

(本文编辑:杨泽平)