

TNF-α、LPS、IL-6、PAF 与颅脑损伤后急性凝血功能障碍的相关性

李志伟 王著军 徐 旭 郭雅琼 梁永刚 乔 帅 马之嘉 付 芳

【摘要】目的 探讨肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、内毒素(LPS)、白细胞介素-6(IL-6)和血小板活化因子(PAF)与颅脑损伤急性凝血功能障碍的相关性。方法 2009 年 1 月~2012 年 6 月收治创伤指数≥17 分、GCS 评分≤10 分、无其它部位损伤的颅脑损伤患者 65 例(颅脑损伤组),在救治同时行血小板计数(PLT)、血浆 D-二聚体(D-D)、部分活化凝血酶原时间(APPT)等检查,并与 TNF-α、LPS、IL-6、PAF 的检测结果进行相关性分析。另选择同期我院体检健康成年人 43 例作为对照组。结果 与对照组相比,颅脑损伤患者 PLT 明显降低($P<0.05$),而血浆 D-D、APPT、TNF-α、LPS、IL-6 和 PAF 均显著增高($P<0.01$)。颅脑损伤患者 PLT 与 TNF-α、LPS、IL-6、PAF 均呈显著负相关($P<0.01$);D-D、APTT 与 TNF-α、LPS、IL-6、PAF 均呈显著正相关($P<0.01$)。结论 TNF-α、LPS、IL-6、PAF 可能参与颅脑损伤后急性凝血功能障碍的发生。颅脑损伤后早期 TNF-α、LPS、IL-6、PAF 进行干预,可改善凝血功能障碍。

【关键词】 颅脑损伤;凝血功能;肿瘤坏死因子-α;内毒素;白细胞介素-6;血小板活化因子

【文章编号】 1009-153X(2015)01-0025-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1⁺5; R 446.11⁺2

Correlativity of TNF-α, LPS, IL-6 and PAF with acute coagulation dysfunction in the patients with traumatic brain injury
Li Zhi-wei¹, WANG Zhu-jun², XU Xu¹, Guo Ya-qiong¹, LIANG Yong-gang¹, QIAO Shuai¹, MA Zhi-jia¹, FU Fang¹. 1. Emergency Department, The 253rd Hospital, PLA, Huhehaote 00051, China; 2. Emergency Center, Huhehaote International Airport Group Limited company, Huhehaote 00051, China

【Abstract】 **Objective** To study the correlativity of tumor necrosis factor-α (TNF-α), lipopolysaccharide (LPS), interleukin-6 (IL-6) and platelet activating factor (PAF) with the blood coagulation function disorder in the patients with traumatic brain injury (TBI). **Methods** The platelet count (PLT) and the content of D-dimer (D-D), activated partial thromboplastin time (APTT), TNF-α, LPS, IL-6 and PAF in the blood were determined on admission to hospital in 65 patients with TBI, who had trauma index ≥ 17 points and GCS ≤ 10 points, from January, 2009 to June, 2012 and the normal healthful subjects who served as control. **Results** PLT [(74.91±30.70)×10⁹/L] was significantly related negatively to the blood levels of TNF-α [(39.93±18.88)ng/ml], LPS [(439.38±91.48)IU/L], IL-6[(417.61±73.66)ng/ml] and PAF[(16359.91±4321.92)ng/L] ($P<0.01$) and the blood levels of D-D[(1934.92±708.49)U/L] and APTT[(69.44±15.52)s] were significantly related positively to the blood levels of TNF-α, LPS, IL-6 and PAF in the patients with TBI ($P<0.01$). The blood levels of D-D, APTT, TNF-α, LPS, IL-6 and PAT were significantly higher in the patients with TBI than those in the control group ($P<0.01$). The blood level of PLT was significantly lower in the patients with TBI than that in the control group ($P<0.01$). **Conclusions** It is suggested that TNF-α, LPS, IL-6 and PAF may participate in the pathogenesis of the blood coagulation function disorder in the patients with TBI. The treatment early after TBI directed at the changes in the blood levels of TNF-α, LPS, IL-6 and PAF may be helpful to improve the coagulation function and the decrease in the mortality in the patients with TBI.

【Key words】 Traumatic brain injury; Acute coagulating dysfunction; Tumor necrosis factor-α; Lipopolysaccharide; Interleukin-6; Platelet-activating factor

严重创伤患者早期发生的凝血功能障碍被称为创伤性凝血病(tramma induced coagulopathy,

TIC)。新近研究表明,TIC 是机体的凝血、止血系统功能动态失衡所致,在急诊发生率达 38%,死亡率相应增加 24%^[1,2]。颅脑损伤患者 GCS 评分越低,TIC 发生率越高^[3]。本研究探讨肿瘤坏死因子-α(tumor necrosis factor -α, TNF-α)、内毒素(lipopolysaccharide, LPS)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和血小板活化因子(platelet-activating factor, PAF)与颅

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2015.01.008
作者单位:010051 呼和浩特,解放军第二五三医院急诊科(李志伟、徐旭、郭雅琼、梁永刚、乔帅、马之嘉、付芳);010070 呼和浩特,呼和浩特国际机场集团有限公司急救中心(王著军)
通讯作者:徐旭,E-mail:xx6877@126.com

脑损伤TIC的相关性。

1 临床资料

1.1 一般资料 2009年1月至2012年6月我院急诊科收治创伤指数(trauma index, TI)≥17分、GCS评分≤10分、无其它部位损伤及急诊死亡的颅脑损伤患者65例,其中男47例,女18例;年龄18~90岁;平均(42.8±15.4)岁。开放性损伤40例,闭合性损伤25例;坠落伤12例,交通事故伤47例,钝性打击伤6例;脑挫裂伤57例,颅内出血54例,颅骨骨折38例。伤后(1.7±0.5)h内就诊;收缩压(85.2±11.5)mmHg;舒张压(53.2±7.7)mmHg;心率(117.5±10.4)次/min;平均TI(23.3±2.3)分;GCS评分(8.2±1.7)分。以42例同期体检健康人群为对照,其中男27例,女15例;年龄(37.3±10.5)岁。

1.2 方法 就诊后立即抢救,行抗休克、止血、保护神经功能治疗,同时检查血小板计数(platelet count, PLT)、血浆D-二聚体(D-dimer, D-D)、部分活化凝血酶原时间(activated partial thromboplastin time, APPT)、TNF-α、LPS、IL-6和PAF。PLT、D-D、APTT抽血后立即送检,PLT采用流体聚集法用宁波美康SysmexXS800I检测仪测定,D-D采用胶乳增强免疫比浊法用宁波美康BeckmanAu5800检测仪测定,APTT采用湿化学法用无锡产CA500检测仪测定,试剂均由日本希森美康生物制剂有限公司提供。TNF-α、LPS、IL-6、PAF抽血后在4℃条件下以3 800转/min离心15 min,所得上清液置于-70℃冰箱保存。TNF-α、IL-6采用放射免疫法,试剂由北京北方生物技术研究所提供,用西安产xh6080放免仪测定。LPS、PAF采用酶联免疫吸附分析法,试剂由上海郎顿生物技术研究所提供,内蒙古自治区医院免

疫中心测定。

1.3 统计学方法 用SPSS13.0软件进行分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用t检验;采用相关系数进行相关性分析,以 $P<0.05$ 为差异显著。

2 结果

本组患者在急诊科抢救、检查时间为(6.1±3.2)h;后续救治期间,死亡8例,其中男5例,女3例,死亡率12.3%,死亡时间为伤后24~136h;平均(46.9±23.3)h,死于多器官功能障碍综合征5例、弥漫性血管内凝血2例、急性呼吸窘迫综合征1例。

PLT、D-D和APPT的结果详见表1, TNF-α、LPS、IL-6和PAF结果见表2。

颅脑损伤患者PLT与TNF-α、LPS、IL-6和PAF均呈明显负相关($P<0.01$);D-D与TNF-α、LPS、IL-6和PAF则均呈明显正相关($P<0.01$)。

3 讨论

颅脑损伤后1~4h会发生凝血功能异常,严重影响疾病的进展和转归,TIC可加重出血,导致死亡率和合并症发生率增加,对凝血功能障碍早期调控和干预,能有效地阻断创伤对机体造成的损害,改善预后^[4]。颅脑损伤可激活和释放炎症介质,促进炎症的发展,全身炎症反应综合征和凝血级联反应是重症创伤后重要的病理生理变化^[5]。TNF-α可调节IL-6等细胞因子分泌,增加毛细血管通透性、减少肠道血流,其过度分泌可导致过强的炎症反应,引起血流动力学严重紊乱,微循环和细胞功能障碍;还可介导血管内皮细胞损害,破坏其功能,刺激其释放大量组织因子(tissue factor, TF),损害毛细血管抗凝功能,导致微血栓形成^[6]。LPS可诱导TNF-α、IL-6等炎症介

表1 两组患者血PLT、D-D、APTT水平比较

组别	例数	PLT(10 ⁹ /L)	D-D(U/L)	APTT(s)
对照组	42	191.5±23.3	105.8±44.5	22.5±9.4
颅脑损伤组	65	74.9±30.7*	1934.9±708.5*	69.4±15.5*

注:与对照组相应值比,* $P<0.01$;PLT:血小板计数;D-D:血浆D-二聚体;APPT:部分活化凝血酶原时间

表2 两组患者血TNF-α、LPS、IL-6和PAF水平比较

组别	例数	TNF-α(ng/ml)	LPS(IU/L)	IL-6(ng/ml)	PAF(ng/L)
对照组	42	1.3±0.6	87.4±46.5	63.9±41.5	3823.5±529.7
颅脑损伤组	65	39.9±18.9*	439.4±91.5*	417.6±73.7*	16359.9±4321.9*

注:与对照组相应值比,* $P<0.01$;TNF-α:肿瘤坏死因子-α;LPS:内毒素;IL-6:白细胞介素-6;PAF:血小板活化因子

质释放,促发炎症级联反应。LPS 与细胞中相应受体结合后可刺激中性粒细胞和血管内皮细胞活化,释放炎症介质,激活凝血级联反应,增强炎症反应,直接损伤细胞;还可促进释放大量血栓素和前列环素,血栓素可通过细胞内信号转导通路直接作用于血小板,促进微血栓形成,引发凝血功能紊乱^[7]。LPS 及类脂质 A 可激活磷脂酶 A2 导致膜降解,加速花生四烯酸代谢和炎症反应损伤^[8]。IL-6 反过来可促进 TNF- α 释放及中性粒细胞活化、聚集,造成血管内皮细胞损伤,使血管通透性增高,也可通过诱导中性粒细胞产生大量的 PAF,诱导炎症,协同 TNF- α 作用于微血管系统,促使 TF 表达,激活外源性凝血系统,造成微循环血栓形成^[9,10]。PAF 可介导细胞释放大血管活性物质,增强血小板聚集、释放,增强毛细血管通透性^[11]。血小板是联系凝血和炎症的关键物质,血小板减少症是危重病患者死亡的独立危险因素,改善其状态有助于改善预后。TNF- α 升高与血小板活化之间存在联系,其参与了血小板减少症的发病和炎症反应的放大。PLT 能够正确、敏感地反映危重病患者的病情及预后,多器官功能障碍综合征的发生、创伤的严重程度均与血小板数量的减少显著相关^[12-13]。D-D 是判定迟发性颅内血肿发生的重要指标,其水平可反映病情的严重程度,与 APTT 水平呈正相关性^[14]。本研究结果显示,颅脑损伤患者就诊时 PLT、D-D、APTT 的表达即出现显著异常,PLT 下降,D-D 升高,APTT 延长,TNF- α 、LPS、IL-6、PAF 显著高表达,PLT 与 TNF- α 、LPS、IL-6、PAF 显著负相关;D-D、APTT 与 TNF- α 、LPS、IL-6、PAF 之间均显著正相关。这提示 TNF- α 、LPS、IL-6、PAF 参与了凝血功能障碍的发生。其可能的机制是重型颅脑损伤后触发、激活细胞因子网络,TNF- α 在血液中大量表达,促进 IL-6、PAF 等细胞因子活化与表达;同时抑制 LPS 的清除,增加其在血液中的浓度;创伤失血引起肠黏膜缺血改变,屏障功能降低,通透性增加,肠腔内细菌和 LPS 大量吸收入血,形成肠源性内毒素血症,刺激 TNF- α 、IL-6 进一步表达,放大炎症反应;LPS 也诱导、促进 PAF 的表达,启动外源性凝血途径,导致广泛微血栓形成,大量消耗各种凝血因子和血小板,PLT 显著地进行性下降,凝血功能减弱、纤溶活性增加,最终形成弥漫性血管内凝血。本研究结果提示,急诊救治颅脑损伤,除积极抗休克、保护神经细胞功能、拮抗应激和炎症反应、改善微循环外,对 TNF- α 、LPS、IL-6、PAF 应进行早期干预,保护肠黏膜屏障功能,抑制炎症反应、控制内

毒素血症,或可能减轻颅脑损伤凝血功能障碍,改善患者的预后。

【参考文献】

[1] 朱晓梦,陈世德. 急性颅脑损伤大鼠心肌 ATP 酶活性和血浆 TNF- α 含量的变化[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20 (12): 1259-1263.

[2] 蒋国平,雷李美,文 怀,等. 参附注射液对多发伤并发休克患者凝血功能的影响[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21 (10): 1127-1129.

[3] 徐少文,赵子刚,张 茂. 严重创伤救治若干进展[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(5): 456-458.

[4] 徐善祥,王 连,杨位新,等. ICU 中创伤性凝血病的影响因素与临床意义[J]. 中华急诊医学杂志, 2012, 21(9): 1007-1011.

[5] 杨田军,戴金龙,何卫华,等. 单纯严重脑外伤患者组织低灌注发生率与凝血功能紊乱的临床研究[J]. 中国急救医学, 2012, 32(9): 838-841.

[6] 刘 瑜,赵玉生. 多器官功能障碍综合征与基因多态性[J]. 中国危重病急救医学, 2011, 23(11): 699-702.

[7] 梁英健,马晓春,李 鑫,等. p38MAPK/NF- κ B 转导通路在脓毒症所致内皮细胞凝血功能障碍中的作用[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(9): 528-532.

[8] 浦 江,崔立红,刘超群,等. 黄体酮对腹部开放性海水浸泡大鼠肠道黏膜的保护作用研究[J]. 中国急救医学, 2012, 32(7): 635-638.

[9] 武永胜,李德溪,赵海平. 胰性脑病的发病机制[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(1): 105-108.

[10] 康福新,贾利平,王小智. 血必净注射液对凝血功能障碍危重病患者的临床价值研究[J]. 中国急救医学, 2010, 30 (4): 312-314.

[11] 王丽杰,舒林华,许玲芬,等. 银杏苦内酯 B 对内毒素血症幼鼠肠道的保护作用[J]. 中华急诊医学杂志, 2008, 17 (4): 380-384.

[12] 苏 媛,董泽华,付培荣,等. 血必净注射液对严重脓毒症患者血小板参数及凝血功能的影响[J]. 中国急救医学, 2011, 31(7): 599-601.

[13] 齐洛生,杨宏富,孙荣青,等. 严重外伤患者的凝血功能变化[J]. 中国危重病急救医学, 2010, 22(6): 351-353.

[14] 施小燕. 颅脑外伤后继发性脑损伤的防治[J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(12): 1237-1239.

(2013-09-24 收稿, 2014-04-26 修回)