

· 论 著 ·

脑挫裂伤出血进展的危险因素分析

陈雨晴 王 兵 刘小飞 余 轩 何 容 冯 伟 廖勇仕

【摘要】目的 探讨影响脑挫裂伤出血进展(HPC)的危险因素。**方法** 回顾性分析 2015 年 12 月至 2019 年 3 月收治的 216 例脑挫裂伤的临床资料。采用多因素 logistic 回归分析检验 HPC 的危险因素。**结果** 216 例脑挫裂伤中, 84 例发生 HPC, 发生率为 38.89%。多因素 logistic 回归分析结果显示, 长期吸烟、入院血清离子钙水平 $<1.12\text{ mmol/L}$ 、合并蛛网膜下腔出血、初始血肿体积 $>4.0\text{ ml}$ 为 HPC 的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 对于脑挫裂伤病人, 如果存在长期吸烟史、血清离子钙 $<1.12\text{ mmol/L}$ 、蛛网膜下腔出血以及初始血肿体积 $>4.0\text{ ml}$, 应注意采取针对性措施防治 HPC。

【关键词】 颅脑损伤; 脑挫裂伤出血进展; 危险因素

【文章编号】 1009-153X(2020)01-0004-03 **【文献标志码】** A **【中国图书资料分类号】** R 651.1*5

Multivariable regression analysis of factors related to cerebral hemorrhagic progression in patients with cerebral contusion

CHEN Yu-qing¹, WANG Bing¹, LIU Xiao-fei¹, YU Xuan¹, HE Rong¹, FENG Wei², LIAO Yong-shi¹. 1.Department of Neurosurgery, The Second affiliated Hospital, Nanhua University, Hengyang 421001, China; 2.Department of Pediatrics, The Second affiliated Hospital, Nanhua University, Hengyang 421001, China

【Abstract】 Objective To investigate the factors related to the hemorrhagic progression of contusion (HPC) in the contusion patients with closed craniocerebral injury. **Methods** The clinical data of 216 cerebral contusion patients with closed craniocerebral injury, who were treated in our hospital from December, 2015 to March, 2019, were analyzed retrospectively. Of these 216 patients, 84 (38.9%) suffered from HPC and 132 not. The factors related to the HPC were statistically analyzed by univariate and multivariate logistic regression analyses. **Results** The univariate analysis showed that the factors related to HPC included the patient's age, long-term smoking history, systolic blood pressure and mean arterial pressure at admission to hospital, serum level of ionized calcium, associated traumatic subarachnoid hemorrhage and traumatic subdural hematoma and initial hematoma volume ($P<0.05$). The multivariate logistic regression analysis showed that the risk factors related to HPC included long-term smoking history, serum level of ionized calcium $<1.12\text{ mmol/L}$, associated traumatic subarachnoid hemorrhage and initial hematoma volume $>4.0\text{ ml}$ ($P<0.05$). **Conclusion** The present results suggest that there is the high risk of HPC in the contusion patients with closed craniocerebral injury who have long-term smoking history, serum level of ionized calcium $<1.12\text{ mmol/L}$, associated traumatic subarachnoid hemorrhage and initial hematoma volume $>4.0\text{ ml}$.

【Key words】 Closed craniocerebral injury; Hemorrhagic progression of contusion; Related factors

近年来, 颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)在临床诊疗方面取得了很大进展, 但病死率和致残率仍居高不下。脑挫裂伤出血进展(hemorrhagic progression of a contusion, HPC)是指脑挫裂伤后出血量在短时间内进展, 导致神经功能恶化、脑水肿和脑组织坏死^[1], 是导致 TBI 病死率、致残率升高的首要原因。早期预测 HPC, 尽早实施干预措施, 可最大限度地降低 TBI 致残率及病死率。本文对 216 例脑挫裂伤病人的临床资料进行回顾性分析, 探讨 HPC 的

相关危险因素。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2015 年 12 月至 2019 年 3 月收治符合标准的脑挫裂伤 216 例, 其中男 168 例, 女 48 例; 交通事故伤 116 例, 摔伤 49 例, 高处坠落伤 40 例, 其他原因 11 例。

1.2 纳入标准 ①有明确外伤史, 急性闭合性 TBI; ②入院首次头颅 CT 证实存在脑挫裂伤。

1.3 剔除标准 ①受伤至入院时间超过 6 h; ②入院时开颅手术指征明确需急诊开颅手术; ③合并严重肝、脾、肾等脏器损伤及严重失血性休克; ④既往存在肾功能不全、甲状旁腺功能异常等疾病; 摄入影响钙代谢的药物或疾病(如甲状旁腺功能异常、恶性肿瘤、大量输血等); ⑤长期口服阿司匹林等抗凝药物。

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.01.002

基金项目: 湖南省技术创新引导计划临床医疗技术创新引导项目(2017SK50211)

作者单位: 421001 湖南衡阳, 南华大学附属第二医院神经外科(陈雨晴、王 兵、刘小飞、余 轩、何 容、廖勇仕), 儿科(冯 伟)

通讯作者: 廖勇仕, E-mail: liaoy66@163.com

1.4 影响因素的选择 收集病人性别、年龄、糖尿病史、长期吸烟、饮酒史、入院 GCS 评分、受伤至首次 CT 时间、入院各指标基线水平(包括血压、凝血功能、血栓弹力图、甘油三酯、总胆固醇、离子钙、总钙)、初始血肿体积、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿、硬膜外血肿、颅骨骨折、血肿部位。

1.5 HPC 的定义 随访 CT 较首次 CT 检查的血肿进展体积超过 30% 或增加 $\geq 10\text{ ml}^{[2,3]}$;通过 3D slice 软件识别、构建 3D 血肿模型计算血肿体积^[4]。

1.6 统计学分析 使用 SPSS 23.0 软件进行分析;计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,采用 *t* 检验或秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验;采用多因素 logistic 回归分析检验 HPC 的危险因素;*P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HPC 的发生率 216 例脑挫裂伤中,84 例发生 HPC,发生率为 38.89%;其中男性 65 例,女性 19 例;受伤 6 h 内出现 HPC 有 32 例,7~12 h 内 40 例,13~24 h 内 12 例。53 例因出血进展需手术干预。

2.2 HPC 危险因素 单因素分析结果显示,年龄、吸烟、入院血压、入院血清离子钙水平、初始血肿体积、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿与 HPC 有关(*P*<0.05,表 1)。多因素 logistic 回归分析结果显示,长期吸烟、入院血清离子钙水平<1.12 mmol/L、合并蛛网膜下腔出血、初始血肿体积>4.0 ml 为 HPC 的独立危险因素(*P*<0.05,表 2)。

3 讨论

HPC 的病理机制仍不清楚,较为认可的学说有凝血功能障碍或血小板功能障碍、全身缺氧学说等。近年来,研究发现微血管损伤是 HPC 的原因之一。本文结果显示入院血清离子钙<1.12 mmol/L 为 HPC 的独立危险因素。TBI 后,凝血功能障碍涉及凝血因子表达障碍、组织缺氧等机制^[5],离子钙为作为凝血级联的关键辅助因子,在血小板活化和纤维蛋白的形成中起着不可或缺的作用^[6,7];同时,有研究发现离子钙可通过激活血管周围受体调节动脉血管张力,低离子钙病人因其血管舒缩功能失调,血管狭窄弹性降低,使破裂出血风险增加^[8];此外,离子钙作为 TBI 后内源性损伤因子,不仅通过激活磷脂酶、形成自由基、阻断能量产生等方式引起细胞崩解坏死,而且离子钙在微血管损伤中起着重要作用。Gerzanich 等^[9]研究发现当血管内皮细胞中大量离子钙内流时将激活 SUR1-TRPM4 通道,引起微血管内

表 1 颅脑损伤病人 HPC 危险因素的单因素分析结果

影响因素	HPC	无 HPC
男性(例)	65(38.7%)	103(61.3%)
年龄(岁)	58.45±13.12	53.72±17.09*
糖尿病(例)	7(46.7%)	8(53.3%)
长期吸烟史(例)	46(46.5%)	53(53.5%)*
长期饮酒史(例)	10(35.7%)	18(64.3%)
入院收缩压(mmHg)	148.35±24.26	137.33±26.49*
入院舒张压(mmHg)	79.88±12.49	76.68±11.93
平均动脉压(mmHg)	103.14±14.85	96.83±15.13*
入院 GCS 评分(分)	13(10~14)	13(9~14)
初始 CT 检查时间(h)	2.0(2.0~3.3)	3.00(2.0~4.0)
血小板计数(10 ⁹ /L)	177.24±71.40	180.25±62.04
国际标准化比值	1.01 (1.00~1.10)	1.01 (1.00~1.12)
凝血酶原时间(s)	13.10 (12.60~14.08)	13.00 (12.43~14.18)
纤维蛋白原(g/L)	2.41±0.91	2.5±0.91
APTT(s)	34.20 (32.20~38.90)	33.80 (30.73~37.10)
反应时间(min)	2.80 (2.10~4.43)	2.90 (2.20~3.60)
凝固时间(min)	1.60 (1.20~2.20)	1.80 (1.20~2.60)
最大切角(deg)	66.17±10.89	65.24±9.95
最大振幅(mm)	59.85 (53.43~66.10)	61.1 (56.18~65.98)
甘油三酯(mmol/L)	1.10 (0.79~2.04)	1.26 (0.83~2.11)
总胆固醇(mmol/L)	4.30±0.92	4.12±1.03
离子钙(mmol/L)	1.10±0.06	1.15±0.06*
总钙(mmol/L)	2.25(2.17~2.35)	2.23(2.17~2.33)
初始血肿体积(ml)	6.18 (3.36~11.84)	3.49 (2.11~6.50)*
合并 SAH(例)	64(48.5%)	68(51.5%)*
合并 SDH(例)	66(44.3%)	83(55.7%)*
合并 EDH(例)	16(38.1%)	26(61.9%)
合并颅骨骨折(例)	73(41.7%)	102(58.3%)
脑内血肿部位		
额叶	34(34.3%)	65(65.7%)
颞叶	29(38.7%)	46(61.3%)
顶叶	3(37.5%)	5(62.5%)
枕叶	1(50%)	1(50%)
多部位	17(53.1%)	15(46.9%)

注:与 HPC 组相应值比,* *P*<0.05;HPC. 脑挫裂伤出血进展;APTT. 活化部分凝血活酶时间;SAH. 蛛网膜下腔出血;SDH. 硬膜下血肿;EDH. 硬膜外血肿

表 2 颅脑损伤病人 HPC 危险因素的多因素 logistic 回归分析结果

危险因素	比值比(95%置信区间)	P 值
年龄≥65 岁	0.816(0.388~1.717)	0.593
长期吸烟史	2.004(1.033~3.887)	0.040
入院收缩压≥145 mmHg	1.996(0.824~4.835)	0.126
平均动脉压≥94.80 mmHg	1.458(0.559~3.804)	0.441
血清离子钙<1.12 mmol/L	6.220(3.134~12.345)	0.000
合并蛛网膜下腔出血	2.867(1.365~6.021)	0.005
合并硬膜下血肿	1.610(0.744~3.485)	0.227
初始血肿体积>4.0 ml	2.592(1.326~5.066)	0.005

皮细胞水肿、坏死,导致毛细血管结构完整性的完全丧失,最终引起出血。因此,低钙血症病人出现 HPC 可能由于急性 TBI 后受体门控钙通道开放,通过大量钙离子内流激活 SUR1-TRPM4 通道引起微血管损伤进一步参与 HPC 的病理生理过程。

本文还发现长期吸烟史与 HPC 有关。这与 Kim 等^[10]研究一致。吸烟导致颅内动脉血管收缩引起的慢性脑血流减少进而导致继发性脑损伤。我们认为长期吸烟导致微血管的硬化,在应激状态下更容易导致微血管损伤,进而导致 HPC。有研究表明初始血肿体积是 HPC 的预测因子之一。Wan 等^[11]发现初始血肿体积>5.0 ml 与出血进展密切相关。本文多因素 logistic 回归分析显示初始血肿体积>4.0 ml 是导致 HPC 的独立危险因素之一,其可能原因是较大的初始血肿体积存在的更大范围缺血半暗带,局部脑血流量低,更容易出现局部再出血,导致 HPC。

本文结果显示合并蛛网膜下腔出血是 HPC 的独立危险因素。这与 Chieregato 等^[12]研究结论类似,其原因可能是蛛网膜下腔出血加剧脑组织肿胀,激发脑血管痉挛,导致局部血流中断,引起出血进展。

综上所述,对于脑挫裂伤病人,如果存在长期吸烟史、血清离子钙<1.12 mmol/L、蛛网膜下腔出血以及初始血肿体积>4.0 ml,应注意采取针对性措施防治 HPC。

【参考文献】

[1] Kurland D, Hong C, Aarabi B, *et al.* Hemorrhagic progression of a contusion after traumatic brain injury: a review [J]. J Neurotrauma, 2012, 29(1): 19-31.

[2] Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression [J]. J Neurosurg, 2010, 112(5): 1139-1145.

[3] Allison RZ, Nakagawa K, Hayashi M, *et al.* Derivation of a predictive score for hemorrhagic progression of cerebral contusions in moderate and severe traumatic brain injury [J]. Neurocrit Care, 2017, 26(1): 8086.

[4] Xu X, Chen X, Zhang J, *et al.* Comparison of the Tada formula with software slicer: precise and low-cost method for volume assessment of intracerebral hematoma [J]. Stroke, 2014, 45(11): 3433-3435.

[5] 马 涛. 颅脑损伤后凝血功能障碍的机制及干预措施[J]. 中国临床神经外科杂志, 2017, 22(8): 601-603.

[6] De Robertis E, Kozek-Langenecker SA, Tufano R, *et al.* Coagulopathy induced by acidosis, hypothermia and hypocalcaemia in severe bleeding [J]. Minerva Anestesiologica, 2015, 81(1): 65-75.

[7] Nesbitt WS, Giuliano S, Kulkarni S, *et al.* Intercellular calcium communication regulates platelet aggregation and thrombus growth [J]. J Cell Biol, 2003, 160(7): 1151-1161.

[8] Wellman GC, Nathan DJ, Saundry CM, *et al.* Ca²⁺ sparks and their function in human cerebral arteries [J]. Stroke, 2002, 33(3): 802-808.

[9] Gerzanich V, Kwon MS, Woo SK, *et al.* SUR1-TRPM4 channel activation and phasic secretion of MMP-9 induced by tPA in brain endothelial cells [J]. Plos One, 2018, 13(4): e195526.

[10] Kim H, Jin ST, Kim YW, *et al.* Risk factors for early hemorrhagic progression after traumatic brain injury: a focus on lipid profile [J]. J Neurotrauma, 2015, 32(13): 950-955.

[11] Wan X, Fan T, Wang S, *et al.* Progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic intracerebral hemorrhage: characteristics, risk factors and impact on management [J]. Acta Neurochir (Wien), 2017, 159(2): 227-235.

[12] Chieregato A, Fainardi E, Morselli-Labate AM, *et al.* Factors associated with neurological outcome and lesion progression in traumatic subarachnoid hemorrhage patients [J]. Neurosurgery, 2005, 56(4): 671-680.

(2018-04-27 收稿, 2018-06-06 修回)