

颅脑损伤后凝血功能障碍的机制及干预措施

马 涛

【关键词】 颅脑损伤;凝血功能障碍;发病机制;治疗
【文章编号】 1009-153X(2017)08-0601-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

颅脑损伤伤后发生凝血功能障碍是神经外科急诊中的一种常见的并发症,发生率较高,在 56%~70%^[1]。颅脑损伤后的凝血功能障碍主要包括外伤后高凝状态和继发性纤溶系统亢进,使颅脑损伤后再出血和死亡的风险大大提高,严重影响病人预后。本文就颅脑损伤后凝血功能障碍的机制及干预措施进行综述。

1 发病机制

在生理条件下,凝血功能主要通过内源性或外源性途径实现,并使凝血与纤溶系统之间保持一种平衡。颅脑损伤后出现凝血功能障碍,使正常的凝血与纤溶系统出现异常,其机制目前尚不清楚。结合相关文献,现将可能机制总结如下。

1.1 凝血物质过量释放 脑组织是凝血因子含量最大的器官,特别是Ⅲ凝血因子,即组织因子(tissue factor,TF),主要由内皮细胞产生。Halpern等^[2]研究发现大脑组织也能大量表达TF。颅脑损伤后,血脑屏障被破坏,大量Ⅲ凝血因子被释放入血,激活外源性凝血系统,进而产生凝血酶及促使纤维蛋白原转化纤维蛋白而成高凝状态^[3]。外源性凝血途径启动与内源性途径存在交叉作用,因此内源性凝血途径在外源性凝血途径启动阶段也被激活,形成外源性启动和内源性凝血的级联反应,造成大量的凝血物质被消耗后,会引起继发性纤溶亢进,造成二次出血及弥漫性血管内凝血。

1.2 脑组织缺血缺氧 重型颅脑损伤病人常因失血过多或颅内血肿直接压迫导致脑组织低灌注,进而引起缺血、缺氧,脑组织代谢障碍,进一步导致酸中毒,细胞功能出现受损。Xi等^[4]提出此时血管内皮细

胞受损还可以直接激活纤溶系统,导致外伤后纤溶系统比正常激活更快,易导致再出血风险增加。

1.3 炎症因子介导的凝血级联反应 颅脑损伤可引起炎症因子的激活和释放,促进炎症发展,进而可导致凝血级联反应,造成凝血功能障碍。常见的炎症因子有肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF)-α,脂多糖(lipopolysaccharide LPS),血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)等。TNF-α可调节白细胞介素(interleukin, IL)-6等细胞因子分泌,使毛细血管通透性增加,引起微循环和细胞功能障碍;同时还可介导血管内皮细胞损害,刺激其释放大量TF,损害毛细血管抗凝功能,造成凝血功能异常。LPS主要是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TNF-α, IL-6等炎症因子,激活凝血级联反应,促进微血栓形成,引发凝血功能紊乱。PAF可介导细胞释放大量血管活性物质,增强血小板聚集、释放,增强毛细血管通透性^[5],进而造成凝血功能紊乱。

1.4 抗凝血功能的损伤及继发性纤溶系统亢进 重型颅脑损伤病人血管内皮细胞表面蛋白C系统^[6]、组织因子途径抑制物途径,以及内皮细胞表面抗凝血酶Ⅲ抑制途径,都受到不同程度损害,造成机体出现易化的高凝状态。在高凝状态下,纤溶酶原会与纤维蛋白进行大量结合后,提高机体内纤溶酶原激活物的敏感性,引起继发性纤溶亢进^[7];所以颅脑损伤病人凝血途径的激活不仅仅是TF的暴露引起的激活,还有其他很多异常凝血途径的激活,外伤后机体在这种非正常的凝血与纤溶机制下,出现抗凝与纤溶的紊乱,发生凝血功能的障碍。

2 凝血指标的检测

2.1 凝血-抗凝血系统检测

2.1.1 凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplasting

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2017.08.030
作者单位:230031 合肥,中国人民解放军第105医院神经外科(马涛)

time, APIT)^[8,9] PT、APTT 分别是外源性和内源性凝血系统筛选实验,间接反映血浆中凝血 I~X II 因子的水平及消耗状态;还能反映颅脑损伤严重程度,并评估预后。

2.1.2 血浆纤维蛋白原 其水平增高提示血栓前状态,降低提示纤溶亢进。

2.1.3 凝血酶调节蛋白、血浆蛋白 C 他们介导抗凝血功能,水平降低表示凝血途径异常或受损,增高反映机体抗凝作用亢进。

2.2 纤溶系统检测

2.2.1 D-二聚体 其变化可放映颅脑损伤的严重程度,同时还能间接反映伤情的演变过程,可作为纤维蛋白形成后溶解的直接指标,同时可以作为判断伤情和预后的敏感性与特异性极高的指标。

2.2.2 组织纤溶酶原激活物 可激活纤维蛋白溶酶原,从而加速纤维蛋白的降解,激活纤溶系统,其过度增高反映纤溶系统亢进。

2.2.3 纤维蛋白(原)降解产物 增高反映纤维蛋白或纤维蛋白原降解产物增多,提示纤溶系统亢进。

2.2.4 血浆纤溶酶原激活抑制物 增高常见于血栓前状态,减低反映纤溶活性增高。

3 其他评估指标

3.1 炎性介质 有研究发现内毒素、IL-6、磷脂酶 A2、PAF 等炎性介质与颅脑损伤后凝血功能障碍呈显著正相关,早期对炎性介质的干预能降低颅脑损伤后凝血功能障碍^[10,11]。

3.2 血糖 袁鹏^[12]研究发现创伤后血糖水平多出现应激性升高,对凝血功能也能产生一定的影响,血糖水平的变化亦影响预后。血糖水平可为创伤性凝血病的早期诊治提供新的方法,并对病人预后评价具有重要参考价值。

3.3 血浆皮质醇 颅脑损伤后,机体出现应激反应,会出现一过性皮质醇浓度升高,长期过度的高浓度或者低浓度皮质醇则可能导致体内代谢紊乱,影响机体的凝血功能,导致机体出现相应的并发症,病死率和伤残率升高。颅脑损伤后监测皮质醇水平的变化对病情发展有重大意义。

3.4 CT 检查 CT 检查是诊断颅脑损伤伴颅内出血的金标准。部分病人因凝血功能障碍导致迟发型颅内血肿必需通过 CT 来诊断。Franschma 等^[13]根据观察 CT 扫描特征,发现颅内压增高的轻微迹象和颅内出血是颅脑损伤病人并发延迟或持续的凝血障碍的独立危险因素。

3.5 GCS 评分 颅脑损伤程度越重,发生凝血功能障碍的程度越高^[14]。

4 临床干预措施

4.1 凝血因子的减少 对颅脑损伤后继发纤维蛋白原减少,替代治疗是关键性措施^[15]。临床常用的凝血酶原复合物浓缩剂(prothrombin complex concentrates, PCC)包括三凝血因子制剂(凝血因子 II、IX、X)和四凝血因子制剂(凝血因子 II、IV、IX、X),具有容量小、迅速纠正凝血功能的特点^[16]。另外,也可以考虑应用冷沉淀和新鲜冰冻血浆替代疗法,如严重的颅内出血危及病人生命时,可以进行预防性的输注替代治疗,使得血浆纤维蛋白原水平达到 0.5 g/L 以上。

4.2 术中凝血功能障碍 颅脑损伤急诊手术中,往往因手术时间长,进行输液导致血液稀释出现凝血功能障碍。如果术中监测结果表明凝血功能下降,应采取相对应的替代治疗方案,可采用补充凝血因子 VIII、输注血小板或冷沉淀等措施进行补救。同样,补充足够的纤维蛋白原在处理稀释性凝血功能障碍中也非常重要。当需要快速有针对性恢复凝血因素时,血浆纯化因子浓缩物及其多种重组成分也是常常被用来纠正凝血功能障碍。

4.3 术后合并凝血功能障碍 术后出血是颅脑损伤常见严重并发症之一,对颅脑损伤合并凝血功能障碍的急诊病人,更应关注术后引起异常出血风险,除了需密切观察病人意识及生命体征变化外,及时进行头颅影像学检查及实验室相关凝血功能检测,在仔细评估的基础上补充输注血小板、新鲜冷冻血浆、纤维蛋白原及凝血因子,是此类病人术后预防再次出血处理的关键措施。

4.4 应用改善微循环药物 复方丹参注射液可以降低血浆 P 选择素、血管性假血友病因子和 D-二聚体水平,能减轻外伤性脑梗死病人血管内皮损伤的程度,减少血小板的黏附聚集和相关凝血因子的过度消耗。复方丹参注射液有效成分丹参酮能抑制血脑屏障的通透性从而减轻脑组织水肿,阻止 Ca^{2+} 向细胞内流动并发挥清除氧自由基的作用,还能调节局部组织微循环,改善缺血区的血液供应及细胞对氧的摄取及利用,从而减轻缺血缺氧对脑组织细胞的损害^[17]。另外,复方丹参注射液还具有抗脂质过氧化损伤作用,促使受损脑细胞功能恢复。对颅内血肿量大、压迫时间长的病人,术后应用丹参改善微循环起到预防脑梗死的作用。

4.5 亚低温治疗 亚低温治疗对改善颅脑损伤后高凝状态也是一种有效的手段。机制主要是^[18]:亚低温通过降低脑组织耗氧量、减轻脑水肿、减少乳酸堆积、抑制内源性产物的生成和释放,减少Ca²⁺内流、从而达到抑制凝血酶对脑组织的神经毒性作用等机制减轻脑创伤,抑制脑组织释放凝血活酶,达到抑制高凝状态;与亚低温抑制凝血因子和酶的功能有关。Lei等^[19]等证实亚低温治疗可使重型颅脑损伤病人术后APTT明显下降;另外,与常温比较,D-二聚体含量在同一时相明显降低,高凝状态明显得以改善,同时未见增加颅内出血倾向。因此,亚低温对颅脑损伤后凝血功能有积极的保护作用,既可防止伤后凝血功能异常,又可预防高凝状态后纤溶亢进。

综上所述,颅脑损伤后凝血障碍与病人预后密切相关。颅脑损伤后凝血功能障碍是个矛盾而又复杂的问题,病人预后取决于对凝血状态全面、准确、持续动态的评估,坚持个体化治疗原则,在用相关药物治疗的同时,须权衡病人的获益及风险,合理选择有效的干预措施防范措施及时纠正凝血功能和/或血小板功能的异常。

【参考文献】

[1] Kutcher ME, Ferguson AR, Cohen MJ. A principal component analysis of coagulation after trauma [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2013, 74(5): 1223-1230.

[2] Halpern CH, Reilly PM, Turtz AR, *et al.* Traumatic coagulopathy: the effect of brain injury [J]. J Neurotrauma, 2008, 25(8): 997-1001.

[3] Palta S, Saroa R, Palta A. Overview of the coagulation system [J]. Indian J Anaesth, 2014, 58(5): 515-523.

[4] Xi G, Keep RF, Hof JT. Pathophysiology of brain edema formation [J]. J Neurosurg Clin Am, 2002, 13(3): 371-383.

[5] 李志伟,王著军,徐旭,等. TNF- α 、LPS、IL-6、PAT与颅脑损伤后急性凝血功能障碍的相关性[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(1): 25-27.

[6] Sillesen M, Rasmussen LS, Jin G, *et al.* Assessment of coagulopathy, endothelial injury, and inflammation after traumatic brain injury and hemorrhage in a porcine model [J]. J Trauma Acute Care Surg, 2014, 76(1): 12-19.

[7] Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options [J]. Transfusion,

2013, 53: 28S-37S.

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

[9] 张渊,李涛,李建勋,等. 高原地区颅脑损伤后凝血功能异常的临床分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2014, 19(3): 150-152.

[10] Yuan Q, Wu X, Du ZY, *et al.* Low-dose recombinant factor VIIa for reversing coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury [J]. J Crit Care, 2015, 30(1): 116-120.

[11] 徐旭,李志伟,董浩,等. 肿瘤坏死因子- α 、白细胞介素-6、血小板活化因子与重症颅脑损伤凝血功能障碍的相关性探讨[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(5): 31-34.

[12] 袁鹏. 脑外伤病人凝血功能、血糖、血脂变化及其与预后的关系[J]. 山东医药, 2010, 50(40): 94-95.

[13] Franschman G, Boer C, Andriessen TM, *et al.* Multicenter evaluation of the course of coagulopathy in patients with isolated traumatic brain injury: relation to CT characteristics and outcome [J]. J Neurotrauma, 2012, 29(1): 128-136.

[14] 李业生,曲良锁,张伟,等. 重型颅脑损伤并凝血功能异常 32 例治疗分析[J]. 中国临床神经外科杂志, 2015, 20(3): 190-191.

[15] Hanger HC, Geddes JA, Wilkinson TJ, *et al.* Warfarin-related intracerebral haemorrhage: better outcomes when reversal includes prothrombin complex concentrates [J]. Intern Med J, 2013, 43(3): 308-321.

[16] Tanaka KA, Mazzeffi M, Durila M. Role of prothrombin complex concentrate in perioperative coagulation therapy[J]. J Intensive Care, 2014, 2(1): 60

[17] 郑红玲. 纳络酮联合复方丹参注射液治疗新生儿缺氧缺血性脑病的疗效和安全性[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2013, 16(13): 26-27.

[18] 姚晓腾,荆国杰,谢乙团,等. 重型颅脑损伤病人亚低温治疗凝血功能指标的变化与预后[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(21): 3-6.

[19] Lei J, Gao G, Mao Q, *et al.* Rationale, methodology, and implementation of a nationwide multicenter randomized controlled trial of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury (the LTH-1 trial) [J]. Contemp Clin Trials, 2015, 40: 9-14.

(2017-01-16收稿,2017-06-30修回)