

颅脑损伤病人红细胞输注治疗的研究进展

刘 磊 综述 徐国政 审校

【关键词】 颅脑损伤;红细胞输注治疗;血液保存  
【文章编号】 1009-153X(2020)12-0883-03 【文献标志码】 A 【中国图书资料分类号】 R 651.1+5

颅脑损伤(trumatic brain injury, TBI)合并出血或贫血在临床上十分常见,合理有效地输注多种成分血液有助于改善脑组织缺氧缺血、纠正凝血功能紊乱,减少继发性脑损伤,改善病人的预后<sup>[1,2]</sup>。红细胞是临床上用于增强机体携氧能力、纠正贫血最常见的血液制品,但TBI病人的输血治疗尤其是红细胞血液制品的输注,仍然存在一些争论。本文从红细胞输注的必要性、输注策略以及红细胞保存时间对输注效果影响等三个方面,对TBI病人的红细胞输注治疗进展进行综述,为TBI病人的临床输血治疗提供参考。

1 红细胞输注的必要性

TBI合并贫血临床上十分常见,40%~50%的中、重型TBI表现有红细胞压积减少30%以上,导致贫血的主要原因包括创伤导致的大量出血,炎症反应抑制促红细胞生成素生成导致造血减少,频繁感染致使红细胞无法正常摄取铁,以及静脉液体复苏导致的血液稀释等。贫血易造成损伤区脑组织缺血、供氧不足,进而加重继发性脑损伤。有研究证实TBI合并贫血与临床不良结局的发生有重要联系<sup>[3]</sup>。因此,及时纠正贫血对于降低TBI病人的病死率、改善病人预后尤为重要。

血红蛋白(hemoglobin, Hb)是临床上用于评估贫血程度的重要指标之一。健康志愿者发生急性等容性贫血时,Hb含量降至50 g/L才出现明显的认知功能障碍和中枢神经系统受损。TBI病人由于脑损伤导致耗氧量增加、脑血管舒张受损,使脑缺氧造成

的损伤往往发生在较高的Hb浓度下降<sup>[4]</sup>。TBI病人Hb含量低下往往提示预后不良,Hb含量每增加10 g/L预后良好的发生率可提高33%<sup>[5]</sup>。研究表明,TBI病人Hb含量在90 g/L以下时,会出现组织缺氧、代谢障碍,甚至引发蛛网膜下腔出血、颅内出血等不良预后<sup>[6,7]</sup>。由此看来,TBI合并贫血病人通过输注红细胞制品以维持Hb含量在某一水平十分必要。但近些年的临床研究却指出,输注红细胞制品似乎并没有显著改善病人预后,而且输血导致的不良反应如溶血反应、过敏反应、低体温、高血钾以及循环负荷等反而不利于病人恢复,如输血后病人病死率升高、器官功能恶化、ICU住院时间延长以及神经调节功能损伤加重等情况<sup>[8-10]</sup>。因此,现阶段TBI合并贫血病人的红细胞输注治疗仍然需要十分小心谨慎,要具有针对性地结合病人的各项检测指标、输血指征与临床表现,制定个性化的治疗方案,充分考量纠正贫血带来的益处与输血后可能带来的弊端,不能轻易给病情稳定的贫血病人输注红细胞制剂,而病人由于贫血出现严重并发症甚至危及生命时,准确及时地选择成分血液制品进行输注则十分必要。

2 红细胞输注的策略

相关临床指南指出重型TBI病人Hb低于70 g/L时需要进行红细胞输注<sup>[11,12]</sup>,限制性输血策略更适用于TBI合并贫血病人,因为正常人在Hb低于70 g/L时会出现反应迟钝、记忆力降低等一些神经系统症状,但这些症状会随着Hb的升高而消失。然而,临床实际工作中,不同地域、不同背景的临床医师认可的TBI病人红细胞输注阈值往往在70~100 g/L。研究表明,重症非出血病人的外科手术中,采用开放性输血策略(较高的Hb输血阈值)或限制性输血策略(较低的Hb输血阈值)并不会对手术结果或病人预后造成显著差别<sup>[13]</sup>,然而有关于神经危重症病人相关的临床证据尚不足。一项最新的关于TBI病人输

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2020.12.025  
基金项目:武汉中青年医学骨干人才培养工程(武卫通[2019]87号)  
作者单位:430070 武汉,中国人民解放军中部战区总医院输血科(刘磊),神经外科,中国人民解放军神经外科研究所(徐国政)  
通讯作者:徐国政,E-mail:xu-gz@163.com

血策略与预后相关的 Meta 分析指出,约 30% 的 TBI 病人入院后接受红细胞血液制品的输注,原发性脑损伤的受损程度与病人是否输血显著相关,且病人输注红细胞与住院病死率并无显著关联,但采用开放性输血策略的病人输血与其临床不良结局存在一定相关性<sup>[14]</sup>。近年来,另一项多中心的回顾性队列分析也得到了相似结论<sup>[15]</sup>。这可能是由于红细胞输注后激活了脑损伤引发的炎症与凝血级联信号通路,导致病人神经功能预后获得的弊端大于收益,而且这种不良情况在病人输血阈值 Hb 含量较高时更容易发生,临床表现也更显著。

一项美国创伤中心的调查显示,临床医师在治疗中更倾向于给急性重型 TBI 病人输血,神经外科医师相比于创伤科、重症医学科医师更倾向于采用开放性输血策略,这些差异与临床医师对于输血相关免疫调节认识的不同有重要关联<sup>[16]</sup>。此外,55% 以上的临床医师支持重型 TBI 病人应该采用限制性输血策略,但也有 23% 的临床医师在实际治疗中采用的输血阈值为 Hb 含量  $\geq 100$  g/L。这可能是源于神经外科医师与其它学科医师联合治疗病人时汇总了来自各方的治疗意见。一项欧洲重症监护医学会的研究报告显示,近半数欧洲和北美等地的临床医师在 TBI 病人的输血治疗中更倾向于选择限制性输血策略,而这一比例在亚非地区及大洋洲明显更高<sup>[17]</sup>;神经系统功能评估是影响临床医师确定输血阈值的重要因素,心血管疾病、活动性出血以及严重缺氧是影响选择的主要非神经系统方面因素。TBI 病人主治医师的出身、背景、学习经历以及工作经验都是影响输血阈值选择的重要因素,而这也与缺乏可靠、明确的 TBI 临床输血指南有关。

### 3 红细胞保存时间的影响

红细胞制品的最长保存时间为 42 d,而实际用于临床的红细胞制剂平均保存时间在 16~21 d。红细胞保存期限内,细胞内的代谢及能量消耗会导致红细胞形态、理化指标及生物学功能发生变化,称为红细胞的贮存损伤。随着红细胞保存时间的延长,其携氧能力也会有所降低,输注保存时间过久的红细胞可能会对病人的治疗效果或预后产生一定影响。研究表明,输注衰老红细胞会增加心脏手术病人以及创伤性出血病人的死亡风险,然而这项研究却没有针对性得出是否会对 TBI 病人的预后造成影响<sup>[18]</sup>。目前,有关于红细胞贮存损伤是否影响 TBI 病人输注疗效及预后的针对性研究还很少。一项前瞻

性研究指出,将病人按输注新鲜红细胞(保存时间  $\leq 14$  d)和衰老红细胞(保存时间  $>14$  d)分组比较输血治疗效果,发现红细胞保存时间对病人治疗后的颈静脉血氧饱和度、脑组织氧代谢、GOS 评分以及病死率等均无显著影响<sup>[19]</sup>。另一项观察性研究也获得了相似结论,即输注新鲜红细胞(保存时间  $\leq 19$  d)与衰老红细胞(保存时间  $>19$  d)治疗后对病人的脑组织氧供改善未产生显著差异<sup>[20]</sup>。一项纳入 217 例 TBI 病人的队列分析结果指出,在排除了病人性别、年龄、病情及 GOS 评分等影响因素后,输注新鲜红细胞(平均保存时间为 5.2 d)与衰老红细胞(平均保存时间为 18.2 d)相比对病人随访 6 个月的预后情况(包括 ICU 住院时间、总住院时间、病死率以及相关并发症等)无显著影响<sup>[21]</sup>。总体看来,现阶段的研究结论大都认为红细胞的保存时间对 TBI 病人输注后的疗效及预后未造成显著影响,但尚且缺乏相关的大样本前瞻性研究结论,研究中许多与神经系统预后相关的因素如颅内压、瞳孔反应性以及头颅 CT 结果等在分组时并未纳入考量,这些因素都可能使结论产生混杂偏倚;而且病人随访时间普遍在 6 个月以内,长期的预后影响尚且未知,病人较高的失访率也是影响结论准确性的重要原因。此外,各研究中新鲜与衰老红细胞保存时间的界定不统一,这很可能会对结论造成影响。

综上所述,TBI 病人输注红细胞对改善脑组织缺氧具有一定作用,但输注后产生的不良反应可能造成不良结局,临床医师在选择输血治疗方案时要谨小慎微,严格评估输血指征与临床症状、临床收益及可能不良结局间的联系,不必要输血治疗的病人可通过补充促红细胞生成素、铁剂等辅助治疗。不同地域、不同学科及不同背景的临床医师在针对 TBI 病人选择输血策略时有一定差异,限制性输血策略目前得到世界各地学者更广泛的认可。有关于 TBI 病人的临床输血指南或专家共识还很缺乏,这需要更多相关学科的学者参与进来,开展大样本、多中心且级别更高的前瞻性临床研究势在必行。我们相信,随着研究的不断深入,TBI 病人的输血治疗方案一定会得到不断的完善和优化,为病人的临床治疗及预后改善提供最可靠、获益最大的保障。

### 【参考文献】

- [1] Zhang W, Du K, Chen X. Benefits of red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury [J]. Crit Care,

- 2019, 23(1): 218.
- [2] East JM, Viau-Lapointe J, McCreddie VA. Transfusion practices in traumatic brain injury [J]. *Curr Opin Anaesthesiol*, 2018, 31: 219–226.
- [3] Sekhon MS, Mclean N, Henderson WR, *et al.* Association of hemoglobin concentration and mortality in critically ill patients with severe traumatic brain injury [J]. *Crit Care*, 2012, 16: R128.
- [4] Safaeian N, David T. A computational model of oxygen transport in the cerebrocapillary levels for normal and pathologic brain function [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2013, 33(10): 1633–1641.
- [5] Litofsky NS, Martin S, Diaz J, *et al.* The negative impact of anemia on outcome from traumatic brain injury [J]. *World Neurosurg*, 2016, 90: 82–90.
- [6] Kramer AH, Zygun DA, Bleck TP, *et al.* Relationship between hemoglobin concentrations and outcomes across subgroups of patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage [J]. *Neurocrit Care*, 2009, 10(2): 157–165.
- [7] Oddo M, Levine JM, Kumar M, *et al.* Anemia and brain oxygen after severe traumatic brain injury [J]. *Intensive Care Med*, 2012, 38(9): 1497–1504.
- [8] Acker SN, Partrick DA, Ross JT, *et al.* Blood component transfusion increases the risk of death in children with traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2014, 76(4): 1082–1088.
- [9] Elterman J, Brasel K, Brown S, *et al.* Transfusion of red blood cells in patients with a prehospital Glasgow Coma Scale score of 8 or less and no evidence of shock is associated with worse outcomes [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2013, 75(1): 8–14.
- [10] Sekhon MS, Griesdale DE, Czosnyka M, *et al.* The effect of red blood cell transfusion on cerebral autoregulation in patients with severe traumatic brain injury [J]. *Neurocrit Care*, 2015, 23(2): 210–216.
- [11] Retter A, Wyncoll D, Pearse R, *et al.* Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients [J]. *Br J Haematol*, 2013, 160(4): 445–464.
- [12] Rossaint R, Bouillon B, Cerny V, *et al.* The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition [J]. *Crit Care*, 2016, 20(1): 100.
- [13] Carless PA, Henry DA, Carson JL, *et al.* Transfusion thresholds and other strategies for guiding allogeneic red blood cell transfusion [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 4(10): CD002042.
- [14] Boutin A, Chasse M, Shemilt M, *et al.* Red blood cell transfusion in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. *Transfus Med Rev*, 2016, 30(1): 15–24.
- [15] Boutin A, Moore L, Green RS, *et al.* Hemoglobin thresholds and red blood cell transfusion in adult patients with moderate or severe traumatic brain injuries: a retrospective cohort study [J]. *J Crit Care*, 2018, 45: 133–139.
- [16] Sena MJ, Rivers RM, Muizelaar JP, *et al.* Transfusion practices for acute traumatic brain injury: a survey of physicians at US trauma centers [J]. *Intensive Care Med*, 2009, 35(3): 480–488.
- [17] Badenes R, Oddo M, Suarez JJ, *et al.* Hemoglobin concentrations and RBC transfusion thresholds in patients with acute brain injury: an international survey [J]. *Crit Care*, 2017, 21(1): 159.
- [18] Wang D, Sun J, Solomon SB, *et al.* Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis [J]. *Transfusion*, 2012, 52(6): 1184–1195.
- [19] Yamal JM, Benoit JS, Doshi P, *et al.* Association of transfusion red blood cell storage age and blood oxygenation, long-term neurologic outcome, and mortality in traumatic brain injury [J]. *J Trauma Acute Care Surg*, 2015, 79: 843–849.
- [20] Leal-Noval SR, Munoz-Gomez M, Arellano-Orden V, *et al.* Impact of age of transfused blood on cerebral oxygenation in male patients with severe traumatic brain injury [J]. *Crit Care Med*, 2008, 36(4): 1290–1296.
- [21] Ruel-Laliberte J, Lessard Bonaventure P, Fergusson D, *et al.* Effect of age of transfused red blood cells on neurologic outcome following traumatic brain injury (ABLE-tbi Study): a nested study of the Age of Blood Evaluation (ABLE) trial [J]. *Can J Anaesth*, 2019, 66(6): 696–705.

(2019-10-10 收稿, 2019-11-07 修回)