

氨甲环酸在颅脑损伤中的应用进展

郇国虎 高玉军 综述 蒋 伟 审校

【关键词】 颅脑损伤;氨甲环酸;应用进展
【文章编号】 1009-153X(2021)06-0471-03 【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)是导致青壮年死亡和残疾的主要原因之一^[1,2]。TBI病人预后影响因素很多,从急诊室、监护室、手术室及术后管理等环节的处理都有关。近年来,氨甲环酸(tranexamic acid, TAX)在TBI中的应用逐步引起重视。研究表明,TBI后3 h内使用TAX治疗,能够降低轻、中型TBI的死亡风险^[3-5]。本文就TAX在TBI中的应用进展进行综述。

1 TAX的作用机制

纤维蛋白溶解增加是导致TBI后凝血功能障碍的主要原因^[6]。纤维蛋白溶解在TBI中很普遍,并且可以作为颅内进行性出血的评估指标^[7]。TAX是一种人工合成的赖氨酸衍生物,属抗纤维蛋白溶解剂,可以通过血脑屏障进入脑脊液^[8],能与纤维蛋白溶酶原形成1:1的复合物,从而引起纤维蛋白溶酶原构象改变,或与纤维蛋白溶酶的重链结合,引起其构象变化,使其失去活性,发挥抗纤维蛋白溶解的作用,阻止血凝块溶解^[4,9],进而阻止颅内出血的扩大及纤溶酶原在损伤时所引起的脑水肿^[10],从而达到改善TBI病人预后的作用。

2 TAX的应用时机

CRASH试验是关于使用TAX治疗创伤的一项国际性、多中心、随机、安慰剂对照试验^[5]。CRASH-2的试验结果表明,TBI后8 h内给予TAX可减少因颅内出血造成的死亡^[11]。但是,通过预先指定的亚组分析表明,伤后3 h内给予TAX治疗并不能降低

病死率^[12]。还有研究表明在8 h内使用TAX治疗,可以减少TBI的出血几率^[13,14]。不同研究得出不同结论,考虑与样本量及使用TAX时间窗偏差等因素影响有关。涉及1 3000例TBI的CRASH-3试验结果表明,轻、中型TBI伤后3 h内使用TAX治疗可减少病死率,风险降低约25%(RR为0.72;95%CI在0.56~0.92),明显改善病人预后($P=0.005$)^[5]。一项涉及40 138例TBI使用TAX治疗的随机试验荟萃分析表明,伤后立即使用TAX进行治疗,明显提高生存率($P<0.0001$);伤后3 h内,每延迟15分钟使用TAX,生存获益降低10%^[3]。还有研究表明,3 h后使用TAX,不一定会有效^[15-17]。因此,建议TBI后3 h内甚至更早使用TAX,可有效改善轻、中型TBI病人的预后。

3 TAX的使用方法

关于TAX对急性TBI病人死亡、残疾、血管闭塞事件和其他并发症影响的CRASH-3试验报道,干预组10 min内静脉注射负荷剂量的TAX(1 g),然后8 h内静脉滴注1 g;安慰剂组输注同等量0.9%氯化钠,该文献未提到具体TAX配比^[18]。Fakharian等^[19]在研究TAX对TBI迟发性颅内出血预防作用的一项随机双盲试验中所采用的方法为:干预组10 min内静脉滴注0.9%氯化钠配比的TAX溶液(1 g),然后再用0.9%氯化钠1 000 ml配比TAX(1 g)维持8 h;对照组输注同等量的0.9%氯化钠。一项关于TAX在TBI中应用的随机对照试验所采用的方法为^[20]:干预组先在10 min内静脉注射0.9%氯化钠配比的TAX(1 g),然后在8 h内持续静脉滴注0.9%氯化钠溶液500 ml配比的TAX(1 g),对照组输注同等量0.9%氯化钠。Chakroun-Walha等^[21]在对TAX是否获益的前瞻性随机研究所采用的方法和Jokar等^[20]一致。虽然目前较多研究没有提到TAX的具体配比^[14,18],但是大致原则基本为:在初始10 min内静脉注射1 g的TAX,

doi:10.13798/j.issn.1009-153X.2021.06.022
作者单位:430064 武汉,武汉科技大学附属天佑医院神经外科(郇国虎),精神科(高玉军);430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科(蒋 伟)
通讯作者:蒋 伟,E-mail:fmatthias_jiang@hotmail.com

然后在 8 h 内静脉滴注 1 g 的 TAX 维持;配比溶液通常选择 0.9% 氯化钠,在初始需要选择 0.9% 氯化钠溶液 100 ml 进行配比,后面 8 h 内的维持可根据情况(比如年龄、心脏功能、基础疾病等)选择 0.9% 氯化钠 500 ml 或 1 000 ml 配比。但是,以上研究均未提及身高、体重对药物的影响。

4 TAX 治疗 TBI 的临床效果

一项涉及 29 个国家 175 家医院的 CRASH-3 试验^[18],纳入 TBI 达 12 737 例,其中 9202 例(72.2%) 在伤后 3 h 内接受 TAX 治疗;结果显示 TAX 治疗组相关死亡风险为 18.5%,安慰剂组为 19.8%;排除 GCS 评分 3 分或双侧瞳孔固定的病人后,在通过预先指定的敏感性进行分析,TAX 组头部损伤相关死亡风险为 12.5%,而安慰剂组为 14.0%;TAX 能够降低轻、中型 TBI 死亡风险($RR=0.78$; 95% CI 0.64~0.95; $P=0.005$),但不能降低重型 TBI 死亡风险($RR=0.99$; 95% CI 0.91~1.07; $P=0.73$);两组血管闭塞事件($RR=0.98$; 95% CI 0.74~1.28)及癫痫发作风险($RR=1.09$; 95% CI 0.90~1.33)均无统计学差异($P>0.05$)。另外一项涉及 1 767 例 TBI 的 CRASH-3 试验表明^[14],对于瞳孔有反应及轻、中型 TBI,早期使用 TAX 治疗,能够降低出血风险($RR=0.88$; 95% CI 0.80~0.96; $P=0.0047$)。Jokar 等^[20]研究表明,TAX 能减少 TBI 出血量。另外一项涉及 40 个国家和地区 274 家医院的 CRASH-2 试验,纳入伤后 8 h 内有严重出血或有发生严重出血风险的成人创伤,干预方法同 CRASH-3 试验^[18],结果表明,TAX 治疗显著降低 28 d 病死率,其中干预组 1 463 例病死率为 14.5%,安慰剂组 1 613 例病死率为 16.0% ($RR=0.91$; 95% CI 0.85~0.97; $P=0.0035$)^[17];出血导致的死亡风险显著降低,其中干预组 489 例死亡(4.9%),而安慰剂组 574 例死亡(5.7%) ($RR=0.85$; 95% CI 0.76~0.96; $P=0.0077$);进一步亚组分析显示,1 h 内接受 TAX 治疗,能够显著降低因出血导致的死亡风险,干预组 3 747 例中 198 例(5.3%)死亡,安慰剂组 3 704 例中 286 例(7.7%)死亡($RR=0.68$; 95% CI 0.57~0.82; $P<0.0001$);1~3 h 进行治疗也降低因出血而死亡的风险,干预组 3 037 例中 147 例(4.8%)死亡,安慰剂组 2 996 例中 184 例(6.1%)死亡($RR=0.79$; 95% CI 0.64~0.97; $P=0.03$);3 h 后治疗增加因出血而死亡的风险,干预组 3 272 例中 144 例(4.4%)死亡,安慰剂组 3 362 例中 103 例(3.1%)死亡($RR=1.44$; 95% CI 1.12~1.84; $P=0.004$)。因此,TBI 早期(至少 3 h 内)使

用 TAX 治疗,能够降低颅内出血风险,从而降低轻、中型 TBI 死亡风险,不增加血管闭塞及癫痫风险。

5 TAX 在国内的应用现状

目前,在已发表的外文文献中,仅有两篇我国学者发表的相关荟萃分析^[22,23]。在已发表的中文文献当中,倪燕青等^[24]研究表明,与对照组相比,TAX 治疗组入院 1 d 血浆 D-2 聚体水平明显降低($P<0.01$),NICU 时间明显缩短($P<0.01$),GOS 评分明显提高($P<0.01$)。陈晨等^[25]对 52 例轻型 TBI 的研究表明,TAX 治疗组住院时间和 ICU 时间明显缩短,再出血率明显降低($P<0.05$),而且 TAX 治疗明显减少血肿体积($RR=0.45$; 95% CI 0.34~0.49; $P=0.005$),明显降低手术治疗率($RR=0.65$; 95% CI 0.44~0.4992; $P=0.035$)。熊海兵等^[26]对 TBI 使用 TAX 时间窗的研究表明,早期治疗组弥漫性血管内凝血评分明显改善、进展性颅内出血发生率明显降低、预后明显改善($P<0.05$)。王磊等^[27]对 TBI 院前使用血凝酶或 TAX 的研究表明,血凝酶对 TBI 止血效果更满意,有利于降低再出血风险,改善预后,不增加血栓性疾病的发生风险($P<0.05$)。虽然,该研究显示出血凝酶的优势,但是 TAX 的研究涉及样本量大,具有国际性、多中心性、随机、对照等优势,相对比较成熟。因此,血凝酶在 TBI 中的应用需要更多研究验证。

总之,TBI 后 3 h 内使用 TAX 治疗,能够降低轻、中型 TBI 的死亡风险,而且不会增加血管闭塞及癫痫风险。虽然,TAX 不能降低重型 TBI 的死亡风险,但也未见明显不良后果。TAX 使用方法为:初始 10 min 内静脉注射 1 g 的 TAX,然后 8 h 内静脉滴注 1 g 的 TAX 维持。建议对无 TAX 使用禁忌症的 TBI,常规超早期(1 h 内),最晚不要超过 3 h 使用 TAX 治疗。

【参考文献】

- [1] Postolache TT, Wadhawan A, Can A, *et al.* Inflammation in traumatic brain injury [J]. J Alzheimers Dis, 2020, 74(1): 1-28.
- [2] Lorente L, Martín MM, Pérez- Cejas A, *et al.* Traumatic brain injury patients mortality and serum total antioxidant capacity [J]. Brain Sci, 2020, 10(2): 2-7.
- [3] Gayet- Ageron A, Prieto- Merino D, Ker K, *et al.* Effect of treatment delay on the effectiveness and safety of antifibrinolytics in acute severe haemorrhage: a meta- analysis of individual patient- level data from 40138 bleeding patients

- [J]. Lancet, 2018, 391: 125-132.
- [4] Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding [J]. Anaesthesia, 2015, 70: 50-53.
- [5] CRASH-3 trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394: 1713-1723.
- [6] Epstein DS, Mitra B, Cameron PA, *et al.* Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: definition, incidence and outcomes [J]. Br J Neurosurg, 2015, 29(1): 118-122.
- [7] Medcalf RL. Fibrinolysis: from blood to the brain [J]. Thromb Haemost, 2017, 15(11): 2089-2098.
- [8] Lecker I, Wang DS, Romaschin AD, *et al.* Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors [J]. J Clin Invest, 2012, 122(12): 4654-4666.
- [9] Beno S, Ackery AD, Callum J, *et al.* Tranexamic acid in pediatric trauma: why not [J]? Crit Care, 2014, 18: 313-313.
- [10] McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis [J]. Drugs, 2012, 72(5): 585-617.
- [11] CRASH-2 Collaborators, Shakur H, Roberts I, *et al.* Effects of tranexamic acid Page 10 of 18 Wellcome Open Research 2018, 3:86 Last updated: 26 SEP 2018 on death, vascular occlusive events, and blood transfusion in trauma patients with significant haemorrhage (CRASH-2): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2010, 376: 23-32.
- [12] CRASH-2 Collaborators, Roberts I, Shakur H, *et al.* The importance of early treatment with tranexamic acid in bleeding trauma patients: an exploratory analysis of the CRASH-2 randomised controlled trial [J]. Lancet, 2011, 377(9771): 1096-1101.
- [13] Mousavinejad M, Mozafari J, Ilkhchi RB, *et al.* Intravenous tranexamic acid for brain contusion with intraparenchymal hemorrhage: randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. Rev Recent Clin Trials, 2020, 15(1): 70-75.
- [14] CRASH-- Intracranial Bleeding Mechanistic Study Collaborators. Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial [J]. Eur J Trauma Emerg Surg. Epub 2020 Feb 19. doi: 10.1007/s00068-020-01316-1.
- [15] Hijazi N, Abu Fanne R, Abramovitch R, *et al.* Endogenous plasminogen activators mediate progressive intracranial hemorrhage after traumatic brain injury [J]. Blood, 2015, 125: 2558-2567.
- [16] Medcalf RL. The traumatic side of fibrinolysis [J]. Blood, 2015, 125: 2457-2458.
- [17] Roberts I, Shakur H, Coats T, *et al.* The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients [J]. Health Technol Assess, 2013, 17(10): 1-79.
- [18] CRASH- trial collaborators. Effects of tranexamic acid on death, disability, vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial [J]. Lancet, 2019, 394(10210): 1713-1723.
- [19] Fakharian E, Abedzadeh-Kalahroudi M, Atoof F. Effect of tranexamic acid on prevention of hemorrhagic mass growth in patients with traumatic brain injury [J]. World Neurosurg, 2018, 109(1): e748-e753.
- [20] Jokar A, Ahmadi K, Salehi T, *et al.* The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a randomized controlled trial [J]. Chin J Traumatol, 2017, 20(1): 49-51.
- [21] Chakroun-Walha O, Samet A, Jerbi M, *et al.* Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients [J]. Eur J Trauma Emerg Surg, 2019, 45(4): 719-726.
- [22] Weng S, Wang W, Wei Q, *et al.* Effect of tranexamic acid in patients with traumatic brain injury: a systematic review and meta-analysis [J]. World Neurosurg, 2019, 123(3): 128-135.
- [23] Lei J, Gao GY, Jiang JY. Is management of acute traumatic brain injury effective: a literature review of published Cochrane Systematic Reviews [J]. Chin J Traumatol, 2012, 15(1): 17-22.
- [24] 倪燕青, 杨静红, 顾昀来, 等. 氨甲环酸在颅脑创伤院前急救中的应用[J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(4): 293-298.
- [25] 陈晨, 白磊, 霍国进, 等. 氨甲环酸预防创伤性脑损伤患者的颅内血肿增大的疗效研究[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(6): 722-725.
- [26] 熊海兵, 徐睿, 程强, 等. 颅脑外伤患者使用氨甲环酸时间窗的研究[J]. 检验医学与临床, 2017, 14: 2821-2823.
- [27] 王磊, 周开国, 李建忠. 院前使用血凝酶或氨甲环酸对颅脑损伤患者止血效果及预后影响的研究[J]. 中国药事, 2020, 34(2): 246-252.