

·临床研究·

术后凝血功能异常与创伤性颅脑损伤严重程度和肝功能的相关性分析

彭智涛,翟志浩,陈建良,游恒星,练晓文,钟远强,罗斌,袁立,徐挺

作者单位
中山大学附属第八
医院神经外科
广东 深圳 518000
收稿日期
2017-11-25
通讯作者
翟志浩
dizhihao32@163.
com

摘要 目的:探讨术后凝血功能异常与创伤性颅脑损伤严重程度和血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)水平的相关性分析。**方法:**选取我院收治并进行手术的创伤性颅脑损伤患者204例,根据凝血功能情况按照1:3配比病例对照研究分为凝血功能正常组153例及凝血功能异常组51例,分析患者术后凝血功能障碍与损伤严重程度及肝功能的关系。**结果:**根据格拉斯哥昏迷评分(GCS),患者术后凝血功能异常发生情况与颅脑损伤严重程度有关,重型颅脑损伤患者较轻中型颅脑损伤患者更容易发生凝血功能障碍,差异有统计学意义($\chi^2=23.416, P<0.01$)。凝血功能正常组与凝血功能异常组的AST、ALT、ALP、 γ -GT与TBIL异常情况对比差异有统计学意义($P<0.05$)。轻中型颅脑损伤患者中,术后凝血功能与血清ALT、AST水平未见明显相关性(均 $P>0.05$);重型颅脑损伤患者中,术后凝血功能与血清ALT、AST水平有一定的相关性($P=0.008, OR=4.318, 95\%$ 可信区间1.429~13.053; $P=0.036, OR=3.109, 95\%$ 可信区间1.064~9.081)。**结论:**术后凝血功能异常的发生情况与创伤性颅脑损伤的严重程度相关,并且发生术后凝血功能异常的重型颅脑损伤患者更容易并发肝功能异常。

关键词 凝血功能障碍;创伤性颅脑损伤;肝功能;丙氨酸氨基转移酶;天门冬氨酸氨基转移酶

中图分类号 R741;R651.1+1;R641 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2018.09.013

创伤性颅脑损伤是目前世界上导致中青年致残、致死的最主要原因,相关数据显示,每年颅脑损伤的发病概率为211.35/10万人^[1]。创伤性颅脑损伤的致残率、致死率极高,其所带来的并发症不仅严重影响患者的生活质量,也给国家的医疗资源带来了极大的消耗^[2]。相关研究提出,创伤性颅脑损伤会导致机体凝血纤溶系统发生异常,从而发生机体凝血功能障碍,进一步诱发患者发生肝功能损害、创伤应激、低血压、失血等危害^[3,4]。目前关于创伤性颅脑损伤患者术后发生的凝血功能障碍与肝功能的研究较少。本文探讨术后凝血功能异常与创伤性颅脑损伤严重程度和血清ALT、AST水平的相关性,为创伤性颅脑损伤发生术后凝血功能障碍的临床治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取2013年1月至2016年11月我院收治并进行手术的创伤性颅脑损伤患者204例,根据凝血功能障碍判断标准,按1:3配比病例对照研究分成凝血功能异常组(51例)和凝血功能正常组(153例),配对因素包括性别、年龄、受伤入院时间、受伤方式以及受伤类型等。纳入标准:均具有明确的外伤史,且创伤发生时间为入院前3 d内;均接受过开颅手术;除头部以外,其他部位创伤严重程度评分(3个以上部位简明损伤定级评分最高值的平方和) <16 (单发性)。排除标准:颅脑创伤发生前患有其他脑部疾病以及肿瘤;既往有凝血功能障碍史或有服用抗凝抗血小板药物史以及大量输液史;发生创伤

前已有肝功能异常;失血量 $>20\%$;合并酸中毒。①凝血功能正常组153例,男117例,女36例;年龄(47.2 ± 1.80)岁;病程(11.90 ± 1.50)d;手术时长(5.9 ± 1.40)h;出血量(295.8 ± 35.60)mL;受伤原因为交通事故63例,袭击26例,坠楼28例,跌倒37例;脑挫裂伤82例,硬膜下血肿46例,硬膜外血肿29例,蛛网膜下腔出血37例;②凝血功能异常组51例,男39例,女12例;年龄(46.9 ± 1.20)岁;病程(12.20 ± 1.00)d;手术时长(6.20 ± 1.10)h;出血量(305.3 ± 20.60)mL;受伤原因为交通事故21例,袭击9例,坠楼9例,跌倒12例;脑挫裂伤27例,硬膜下血肿15例,硬膜外血肿9例,蛛网膜下腔出血13例。2组一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 凝血功能障碍判断标准 以下指标中只要有一个异常即为凝血功能异常:①凝血酶原时间在参考值11.0~14.3范围内延长 >3 s;②凝血酶原活动度在参考值80%~120%范围内 $<60\%$;③国际标准化比值(international normalized ratio, INR) >1.2 ;④纤维蛋白原 <2 g/L;⑤活化部分凝血酶时间在参考值31.5~43.5 s范围内延长 >10 s;⑥血小板计数 $<100\times10^9/L$ 。

1.2.2 肝功能异常判断标准 对2组在进行开颅手术前及手术后3 d内均采集10 mL静脉血检验相关肝功能指标。以下指标若其中有一项以上出现异常即判断为肝功能异常:血清天门冬氨酸氨基转移酶(aspartate transaminase, AST)、血清丙氨酸氨基转移酶(alanine aminotransferase, ALT)、血清 γ -谷氨酰

基转移酶(γ -glutamyl transpeptidase, γ -GT)、血清碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、血清总胆红素(total bilirubin, TBIL)。

1.2.3 颅脑创伤严重程度分级 入院时根据格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale, GCS)对患者的颅脑损伤严重程度进行分级:轻中型颅脑损伤 GCS 9~15分;重型颅脑损伤 GCS 3~8分。

1.3 统计学处理

采用SPSS18.0统计软件分析数据,计量资料采用t检验,二分类计数资料采用Pearson χ^2 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 创伤术后凝血功能障碍与颅脑损伤严重程度关系

根据GCS评分标准,凝血功能异常组中轻中度颅脑损伤23例(41.18%),重度颅脑损伤28例(54.9%);凝血功能正常组中轻中度颅脑损伤123例(80.39%),重度颅脑损伤30例(19.61%)。2组颅脑损伤严重程度有显著性差异($\chi^2=23.416, P<0.01$)。

2.2 创伤术后凝血功能障碍与肝功能指标的相关性

凝血功能正常组与凝血功能异常组的AST、ALT、ALP、 γ -GT与TBIL异常情况对比差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

2.3 创伤术后凝血功能障碍的影响因素 Logistic回归分析

将单因素分析中不同凝血功能组中比较差异有统计学意义的血清学指标纳入到创伤术后凝血功能障碍的影响因素Logistic回归分析模型中,以患者是否存在创伤术后凝血功能是否正常为应变量(正常=0,异常=1),以AST、ALT、ALP、 γ -GT、TBIL水平(正常=0,异常=1)进行二分类Logistic回归分析。结果显示,在轻中度颅脑损伤患者中,未见有存在统计学意义的患者创伤术后凝血功能障碍影响因素;而在重度颅脑损伤患者中,可见AST、ALT水平为影响创伤术后患者发生凝血功能障碍的主要危险因素,见表2。

3 讨论

近年来许多研究结果显示,颅脑损伤会导致机体的凝血功能会发生局部亦或是全身不同程度的障碍,这是由于颅脑损伤后会过度释放凝血物质^[5,6]。当颅脑发生损伤时,脑组织及血脑屏障功能受到破坏,促使凝血物质大量释放并进入血液循环使机体凝血功能出现障碍。另外因为脑组织不仅是血液循环最丰富的部位,其中还含有大量外源性凝血因子-组织因子(凝血激酶、因子Ⅷ),组织因子释放入血后会使得外源性凝血途径发生激活从而使血液高凝^[7]。另外,有研究指出,发生创伤性颅脑损伤程度越严重的患者不仅凝血功能会发生障碍,其纤溶功能也会发生显著改变,血液高凝状态提高纤溶酶原激活物的敏感性,甚至激活纤溶酶原,从而使机体血液处于高凝或者低凝状态,严重者可导致DIC^[8,9]。这与本研究中创伤性颅脑损伤患者的术后凝血功能异常发生情况与颅脑损伤严重程度有关,重型颅脑损伤患者较轻中型颅脑损伤患者更容易发生凝血功能障碍的结论相符。

许多研究显示,除凝血功能障碍以外,颅脑损伤患者还会发生其他严重影响患者疗效以及生活质量的术后并发症,应激性肝损害就是其中一个常见的颅脑损伤并发症^[10,11]。对于颅脑损伤造成肝损害并发的发病机制尚未明确,但有研究认为,其发生可能是由于脑组织发生损伤,释放大量的细胞因子,不仅损伤脑组织,并且对肝组织进行伤害有关,这些细胞因子包括炎症因子、内毒素、氧自由基、花生四烯酸等^[12]。关于细胞因子损伤学说^[13]尚无定论,还需大量的临床试验加以证实,但是毋庸置疑的是,肝损伤是颅脑损伤常见的并发症。有研究指出,肝损伤的发生率与创伤性颅脑损伤的严重程度有关,重型颅脑损伤患者更容易并发肝损伤^[13,14]。这与本研究得到的结论相符。因此,可以认为颅脑创伤后继发的肝损伤可作为颅脑损伤严重程度及病情发展情况的评价指标。而作为评价肝功能常用的指标AST、ALT水平不仅可对肝功能损耗情况进行评价,还能对颅脑损伤患者的病情进行评估,对颅脑损伤后患者术后的有效恢复具有十分重要的作用。另外,机体凝血因子的合成与肝脏功能密切

表1 创伤术后凝血功能障碍与肝功能指标的相关性(例,n)

组别	AST异常	ALT异常	ALP异常	γ -GT异常	TBIL异常
凝血功能正常组	49	55	43	61	58
凝血功能异常组	26	31	16	26	25
t/ χ^2 值	15.676	18.246	6.933	8.778	7.844
P值	<0.01	<0.01	<0.01	0.003	0.005

表2 创伤术后凝血功能障碍的 Logistic影响因素分析

组别	例数		AST异常	ALT异常	ALP异常	γ -GT异常	TBIL异常
轻中度颅脑损伤	145	OR值	0.615	0.454	0.913	1.225	0.742
		95%可信区间	0.294~1.288	0.041~0.055	0.723~1.152	0.834~1.798	0.421~1.308
		P值	0.198	0.521	0.443	1.002	1.447
重度颅脑损伤	58	OR值	2.328	1.596	0.828	0.893	1.044
		95%可信区间	1.639~3.307	1.298~1.897	0.488~1.404	0.618~1.290	0.802~1.359
		P值	<0.01	<0.01	0.484	1.343	0.747

[2] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.

[3] Celikbilek A, Ismailogullari S, Zararsiz G. Neutrophil to Lymphocyte Ratio Predicts Poor Prognosis in Ischemic Cerebrovascular Disease[J]. *J Clin Lab Anal*, 2014, 28: 27-31.

[4] Fassbender K, Rossol S, Kammer T, et al. Proinflammatory cytokines in serum of patients with acute cerebral ischemia: Kinetics of secretion and relation to the extent of brain damage and outcome of disease[J]. *J Neurol Sci*, 1994, 122: 135-139.

[5] 朱慧, 孟燃, 吴涛, 等. 脑梗死患者急性期外周血白细胞及亚型细胞变化[J]. *神经损伤与功能重建*, 2015, 10: 383-386.

[6] Imtiaz F, Shafique K, Mirza SS, et al. Neutrophil lymphocyte ratio as a measure of systemic inflammation in prevalent chronic diseases in Asian population[J]. *Int Arch Med*, 2012, 5: 2.

[7] Youn CS, Choi SP, Kim SH, et al. Serum highly selective C-reactive protein concentration is associated with the volume of ischemic tissue in acute ischemic stroke[J]. *Am J Emerg Med*, 2012, 30: 124-128.

[8] Elkind MS, Cheng J, Boden-Albala B, et al. Northern Manhattan Stroke Study. Elevated white blood cell count and carotid plaque thickness: the northern manhattan stroke study[J]. *Stroke*, 2001, 32: 842-849.

[9] Stoll G, Bendszus M. Inflammation and atherosclerosis: Novel insights into plaque formation and destabilization[J]. *Stroke*, 2006, 37:

1923-1932.

[10] Elkind MS, Sciacca RR, Boden-Albala B, et al. Relative elevation in baseline leukocyte count predicts first cerebral infarction[J]. *Neurology*, 2005, 64: 2121-2125.

[11] Azab B, Zaher M, Weiserbs KF, et al. Usefulness of neutrophil to lymphocyte ratio in predicting short- and long-term mortality after non-ST-elevation myocardial infarction[J]. *Am J Cardiol*, 2010, 106: 470-476.

[12] Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, et al. Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome[J]. *Am J Cardiol*, 2008, 102: 653-657.

[13] Rosell A, Ortega-Aznar A, Alvarez-Sabin J et al. Increased brain expression of matrix metalloproteinase-9 after ischemic and hemorrhagic human stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1399-1406.

[14] Zhou F, Chen B, Chen C et al. Elevated homocysteine levels contribute to larger hematoma volume in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: 784-788.

[15] Yao ES, Tang Y, Xie MJ, et al. Elevated Homocysteine Level Related to Poor Outcome After Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke[J]. *Med Sci Monit*, 2016, 22: 3268-3273.

[16] Ribo M, Montaner J, Molina CA, et al. Admission fibrinolytic profile is associated with symptomatic hemorrhagic transformation in stroke patients treated with tissue plasminogen activator[J]. *Stroke*, 2004, 35: 2123-2127.

(本文编辑:王晶)

(上接第475页)

相关,因此肝功能的异常也可能诱发凝血功能异常,因此颅脑损伤术后对肝功能指标进行检测极为重要^[15]。

综上所述,创伤性颅脑损伤患者的术后凝血功能不仅与患者损伤严重程度有关,而且发生术后凝血功能异常的重型颅脑损伤患者更容易并发肝功能异常。患者围术期对肝功能指标ALT、AST进行有效的监测,可对患者的创伤病情以预后情况进行评估,对创伤性颅脑损伤的临床治疗具有重要的意义。

参考文献

[1] 包义君, 王鹏飞, 陶山伟, 等. 急性单发性创伤性颅脑损伤术后凝血功能障碍与肝功能异常的相关性[J]. *中国医科大学学报*, 2016, 45: 209-213.

[2] Laroche M, Kutcher ME, Huang MC, et al. Coagulopathy after traumatic brain injury[J]. *Neurosurgery*, 2012, 70: 1334.

[3] 姚士伟, 吴静, 崔培林, 等. 血清转氨酶异常对急性颅脑损伤预后的评价研究[J]. *山东医药*, 2009, 49: 71-72.

[4] 李民涛, 任阳光. 创伤性脑损伤后凝血功能异常机制的研究进展[J]. *医学综述*, 2013, 19: 1365-1367.

[5] Maegele M. Coagulopathy after traumatic brain injury: incidence, pathogenesis, and treatment options[J]. *Transfusion*, 2013, 53 Suppl 1: 28S.

[6] Zhang J, Jiang R, Liu L, et al. Traumatic Brain Injury-Associated Coagulopathy[J]. *J Neurotrauma*, 2012, 29: 2597-605.

[7] 凌伟华, 徐峰, 葛文卿. 重型颅脑损伤合并创伤性凝血病诊治分析[C]//长三角地区创伤学术大会暨2014年浙江省创伤学术年会, 2014.

[8] Sanfilippo F, Veenith T, Santonocito C, et al. Liver function test abnormalities after traumatic brain injury: is hepato-biliary ultrasound a sensitive diagnostic tool?[J]. *Br J Anaesth*, 2013, 112: 298-303.

[9] 刘昊, 王佳. 重型颅脑外伤患者早期TF、TFPI-1的变化[J]. *神经损伤与功能重建*, 2016, 11: 230-232.

[10] Epstein DS, Mitra B, O'Reilly G, et al. Acute traumatic coagulopathy in the setting of isolated traumatic brain injury: A systematic review and meta-analysis[J]. *Injury*, 2014, 45: 819-824.

[11] 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: 128-136.

[12] 王松, 苏菲, 高海晓. 中重型创伤性颅脑损伤患者凝血功能变化及对预后的影响[J]. *检验医学与临床*, 2017, 14: 1464-1466.

[13] 李田飞, 李军, 魏梁锋, 等. 创伤性颅脑损伤继发性凝血功能异常的发生机制[J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2016, 2: 302-304.

[14] 郭胜, 卢颖. 大鼠创伤性脑损伤后肝肾功能的变化[J]. *齐齐哈尔医学院学报*, 2007, 8: 901-902.

[15] 王国锋, 吴宗平, 周金东. 重型颅脑损伤并发急性肝功能损害102例报道[J]. *中华神经医学杂志*, 2007, 6: 964-966.

(本文编辑:王晶)