·个案报道·

重型颅脑损伤术后远期迟发性脑内出血1例

何吉洪[1]，练湘红[2,3]

关键词 脑挫伤；进展性出血；分子机制；凝血功能
中图分类号 R741；R743.34 **文献标识码** A **DOI** 10.16780/j.cnki.sjssgncj.2019.11.019
何吉洪, 练湘红. 重型颅脑损伤术后远期迟发性脑内出血1例[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(11): 593-594.

作者单位
1. 郫都区人民医院 成都 611730
2. 四川大学华西第二医院药学部/循证药学中心 成都 610041
3. 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室 成都 610041
收稿日期
2019-02-25
通讯作者
练湘红
1026687240@qq.com

颅脑外伤后脑组织损伤的严重程度由原发性损伤决定，由撞击时所传递的动能引起，再加上大量的继发性损伤反应，几乎不可避免地加重原发性损伤。当头部外伤导致脑挫伤时，出血性病变通常在撞击后的最初几个小时内进展，或扩大或发展为新的、非连续的出血性病变，这种现象称为挫伤出血性进展（hemorrhagic progression of contusion，HPC）[1]。由于出血性挫伤标志着挫伤脑组织基本完全丧失功能，而且血液是大脑可接触到的毒性最强的物质之一，因此HPC是创伤性脑损伤（traumatic brain injury，TBI）后最严重的继发性损伤类型之一。国外一次大规模创伤性脑实质内出血试验（traumatic intracerebral hemorrhage，TICH）表明，进行早期手术可能是治疗TICH宝贵的工具，特别是在格拉斯哥昏迷评分（Glasgow coma scale，GCS）9~12分时[2]。早期的研究显示，原发性脑损伤时，脑微血管破裂导致持续出血是HPC的重要原因，于是产生持续出血可能是由于显性或隐性凝血功能障碍导致的观点，促使人们尝试用重组因子Ⅶa等药物使凝血功能正常化[3,4]。最近，一种新的机制被假设可以解释HPC，包括延迟的、进行性微血管衰竭所引发的影响[5]。本文描述一例重型颅脑损伤迟发性脑内出血的治疗过程，并回顾相关文献阐述在头部创伤后导致迟发性挫伤后脑出血的进展性微血管衰竭的机制。

1 临床资料

患者，男，54岁8月，因“外伤后意识障碍1 h”入院。入院时生命体征稳定，神志浅昏迷，刺痛睁眼，能发音，刺痛肢体躲避，GCS评分9分，四肢张力稍高，颈阻阳性。急诊头颅CT示双侧额颞部脑挫伤伴小血肿形成，左侧额颞顶部硬膜下血肿，最厚约0.8 cm；右侧颞部少量硬膜外血肿，蛛网膜下腔出血，脑组织肿胀，中线结构右偏，右侧颞骨、枕骨骨折，颅内积气，右侧乳突少许积血（图1A）。诊断：双侧额叶脑挫伤伴小血肿、左侧额颞顶部硬膜下血肿、蛛网膜下腔出血、右侧颞部硬膜外血肿、右侧枕骨、颞骨骨折、后枕部头皮挫伤伴血肿。入院后急诊全麻下行开颅左侧额颞叶多发脑挫伤伴血肿清除术、颅内减压术。术后给予支持治疗并顺利脱机拔管，治疗相关并发症。患者生命体征平稳，意识较前恢复。分别于术后第1天及术后第1周复查头颅CT（图1B、图1C），结果提示术区及脑内未见迟发性出血。术后2周患者出现意识加深呈嗜睡状，混合型失语，复查头颅CT示额叶、颞叶脑内均有迟发性血肿（图1D）。出血量未达到手术指征，予以脱水等内科治疗后患者症状逐渐好转出院。治疗期间定期复查血常规、凝血功能及CRP（表1）。

2 讨论

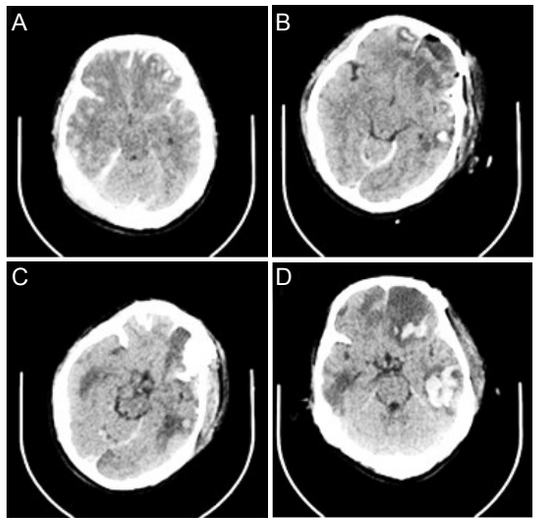
2.1 凝血功能障碍导致延迟性出血观点

早期研究表明，原发性脑损伤时微血管破裂导致持续出血是迟发性出血的原因。有人认为持续出血可能是由于明显或潜在的凝血功能障碍[6]。TBI的文献中，凝血障碍往往是广泛定义为任何扰动患者血液凝固参数，可能包括延长PT、国际标准化比率（international normalized ratio，INR）、部分活化凝血酶原时间（activated partial thromboplastin time，APTT），或者减少血小板（platelets，PLT）计数[3]。Lustenberger等[4]对独立的重度TBI的研究发现，多达45%的患者发生凝血功能改变，凝血功能障碍可在损伤后5 d内发生，其发生率与损伤的严重程度呈线性相关。外源性凝血通路的弥漫性激活可能导致弥漫性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC），随后凝血因子消耗可能是出血倾

表1 患者凝血检测及CRP结果

指标	术前	术后1 d	术后3 d	术后5 d	术后1周	术后2周
MA/mm	79.90	80.20	86.2	88.70	88.50	85.60
PT/s	10.8	11.9	10.7	10.9	11.9	11.3
CRP/(mg/L)	133.0	181.6	254.3	252.8	148.4	90.0

注：血小板功能（maximum amplitude，MA），凝血酶原时间（prothrombin time，PT），C反应蛋白（C-reactive protein，CRP）。MA为血栓弹力图实验最大振幅，反映血小板功能，虽然整个过程仍有血小板活化，但MA变化不明显。PT反映外源性凝血功能，检测结果皆正常，变化不明显；CRP是损伤后反应炎症强度指标，伤后逐渐升高，其中第5天达到峰值后逐渐降低，但CRP降低其后续分子事件可能仍存在



注：A：术前。B：术后第一天复查示左侧颅骨术后改变，术区颅内血肿基本清除，同侧颞叶内可见少量出血，额叶未见出血。C：术后1周复查提示术区改变同前，颞叶内血肿变淡。D：术后2周复查示手术侧额叶及颞叶内新鲜血肿，周围脑组织受压，水肿明显，中线略有偏移

图1 患者病程中头颅CT

向的基础。也有其他的解释，当组织损伤和灌注不足同时存在时，凝血功能障碍更容易发生，其中蛋白C通路可能起重要作用。然而，一些研究报告PT的测量值和HPC的发病率无明显的关系，Tian等[7]观察到，在CT显示进行性损伤的患者中，只有7.4%的患者PT升高。本文患者的凝血功能在入院后的2周内未见明显变化。

2.2 细胞和分子事件导致迟发性出血观点

最近一种新的观点认为受伤时动能不足以使微血管破坏，但足以诱导一系列不适应的分子事件导致微血管破坏，从而导致延迟性斑点状出血。在脑组织的血管系统中，大血管和微血管的血管平滑肌细胞和内皮细胞对机械力非常敏感。许多涉及整合素、离子通道和转录因子的信号通路形成这种机械力敏感性，其中两个转录因子，特异性蛋白1（Specific protein 1，Sp1）和核因子-κB（Nuclear factor-κB，NF-κB），都极易受机械力影响[8]，两者都在磺酰脲类受体1（Sulfonylurea receptor 1，Sur1）的转录调控中发挥关键作用[9,10]。Sur1形成NCCa-ATP通道的调节亚基，它与微血管功能障碍有关，包括水肿形成和颅脑损伤后的迟发性出血。此外，直接与Sur1转录相关的Sp1和NF-κB（p65）在受到颅脑损伤的瞬间被激活并发生核易位。伤后几个小时，同一区域的微血管开始显示新表达的Sur1（该通道的成孔亚基尚未被研究）。转录上调后，Sur1调控通道的打开与血管内皮细胞肿胀和神经元、星形胶质细胞和内皮细胞的死亡有关[10]。内皮细胞的死亡导致毛细血管破裂。半暗带脑组织免疫标记显示出血发生的半暗带区域毛细血管节段缩短、断裂[12]。毛细血管破裂导致血液外溢，形成瘀点出血。损伤后12 h内，瘀点出血继续形成、增多并合并，导致HPC逐渐积累。由此可见，本例患者的CRP在最初5 d内逐渐升高，一系列分子事件持续存在，2周左右出血位于原发挫伤灶周围。

本文显示脑挫伤后迟发性出血发生之前凝血功能未见明显异常，然而反应炎症剧烈程度的CRP却存在一个明显的峰值。同时回顾相关基础与临床研究，表明挫伤后脑组织一系列分子事件在再次出血中的重要作用。由于经治疗后迟发性出血病例相对较少，有必要扩大临床研究规模来支持该观点。脑挫伤后出血进展的发生是延迟的，通常在患者接受治疗的数小时后，这意味着应该有时间采取行动，防止这种可怕的现象发生。只有在更好地了解潜在分子机制的情况下才能有效防治迟发性出血进展。

参考文献

[1] Alahmadi H, Vachhrajani S, Cusimano MD, et al. The natural history of brain contusion: an analysis of radiological and clinical progression [J]. J Neurosurg, 2010, 112: 1139-1145.
[2] Gregson BA, Rowan EN, Francis R, et al. Surgical Trial In Traumatic intraCerebral Haemorrhage (STITCH): a randomised controlled trial of Early Surgery compared with Initial Conservative Treatment [J]. Health Technol Assess, 2015, 19: 1-138.
[3] Wafaisade A, Lefering R, Tjardes T, et al. Acute coagulopathy in isolated blunt traumatic brain injury [J]. Neurocrit Care, 2010, 12: 211-219.
[4] Lustenberger T, Talving P, Kobayashi L, et al. Early coagulopathy after isolated severe traumatic brain injury: relationship with hypoperfusion [J]. J Trauma, 2010, 69: 1410-1414.
[5] Yokota H. Cerebral endothelial damage after severe head injury[J]. J Nippon Med Sch, 2007, 74: 332-337.
[6] Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study [J]. J Neurotrauma, 2007, 24: 315-328.
[7] Tian HL, Chen H, Wu BS, et al. D-dimer as a predictor of progressive hemorrhagic injury in patients with traumatic brain injury: analysis of 194 cases [J]. Neurosurg Rev, 2010, 33: 359-365.
[8] Verstraeten SV, Mackenzie GG, Oteiza PI, et al. The plasma membrane plays a central role in cells response to mechanical stress [J]. Biochim Biophys Acta, 2010, 1798: 1739-1749.
[9] Simard JM, Geng Z, Woo SK, et al. Glibenclamide reduces inflammation, vasogenic edema, and caspase-3 activation after subarachnoid hemorrhage [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2009, 29: 317-330.
[10] Simard JM, Chen M, Tarasov KV, et al. Newly expressed SUR1-regulated NC(Ca-ATP) channel mediates cerebral edema after ischemic stroke [J]. Nat Med, 2006, 12: 433-440.

（本文编辑：王晶）

（上接第567页）

[18] Agarwal S, Bajaj NS, Kumbhani DJ, et al. Meta-analysis of transcatheter closure versus medical therapy for patent foramen ovale in prevention of recurrent neurological events after presumed paradoxical embolism [J]. JACC Cardiovasc Interv, 2012, 5: 777-789.
[19] Burow A, Schwerzmann M, Wallmann D, et al. Atrial fibrillation following device closure of patent foramen ovale [J]. Cardiology, 2008, 111: 47-50.
[20] Sievert H, Horvath K, Zadan E, et al. Patent foramen ovale closure in patients with transient ischemia attack/stroke [J]. J Interv Cardiol, 2001, 14: 261-266.
[21] Alaeddini J, Feghali G, Jenkins S, et al. Frequency of atrial tachyarrhythmias following transcatheter closure of patent foramen ovale [J]. J Invasive Cardiol, 2006, 18: 365-368.
[22] Merkler AE, Gialdini G, Yaghi S, et al. Safety Outcomes After Percutaneous Transcatheter Closure of Patent Foramen Ovale [J]. Stroke, 2017, 48: 3073-3077.
[23] Messe SR, Gronseth G, Kent DM, et al. Practice advisory: Recurrent stroke with patent foramen ovale (update of practice parameter): Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology [J]. Neurology, 2016, 87: 815-821.

（本文编辑：王晶）