

急性中重型颅脑损伤后亚低温治疗对凝血功能及预后的影响

张志花¹ 赵平¹ 汤建磊¹ 周玲¹ 崔微艳¹

[摘要] 目的:研究急性中度至重度创伤性脑损伤患者凝血功能障碍特点及亚低温疗法对其预后影响。方法:这项回顾性队列研究纳入了2021年6月—2023年6月江苏大学附属武进医院重症医学科收治的中度至重度脑外伤的所有成年患者(152例),获得了患者人口统计学和创伤特征的详细信息,根据患者28d的预后分为存活组(107例)和死亡组(45例);根据不同治疗方式分为亚低温治疗组(69例)和对照组(83例)。检测亚低温组和对照组入住重症医学科之后不同时间点凝血功能指标。结果:对比入选患者存活组与死亡组治疗前即刻凝血功能情况,死亡组凝血酶原时间、凝血酶时间、活化部分凝血活酶时间明显延长和D-二聚体明显增高,各组间差异均有统计学意义($P<0.05$)。存活组患者的亚低温组治疗结束后纤维蛋白原高于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论:凝血功能障碍在急性中重型颅脑损伤后很常见,而亚低温治疗可能对凝血功能有一定影响,值得进一步研究。

[关键词] 中重型颅脑损伤;亚低温;凝血功能

DOI:10.13201/j.issn.1009-5918.2024.01.006

[中图分类号] R651.15 **[文献标志码]** A

Effect of mild hypothermia on coagulation function and prognosis after acute moderate to severe craniocerebral injury

ZHANG Zhihua ZHAO Ping TANG Jianlei ZHOU Ling CUI Weiyan

(Department of Critical Care Medicine, Wujin Hospital Affiliated with Jiangsu University, Changzhou, Jiangsu, 213000, China)

Corresponding author: CUI Weiyan, E-mail: cuiweiyan82@163.com

Abstract Objective: To study the characteristics of coagulation dysfunction in patients with acute moderate to severe traumatic brain injury(TBI)and the effect of mild hypothermia therapy on their prognosis. **Methods:** This retrospective cohort study included all adult patients with moderate to severe TBI admitted to the Department of Critical Care Medicine of Wujin Hospital Affiliated to Jiangsu University from June 2021 to June 2023(152 cases), and obtained detailed information on patient demographics and trauma characteristics were obtained. According to the 28d prognosis of patients, they were divided into survival group(107 cases) and death group(45 cases). According to different treatment methods, they were divided into mild hypothermia group(69 cases) and control group(83 cases). The coagulation function of the mild hypothermia group and the control group at different time points was measured after admission to the intensive care department. **Results:** The results showed that before treatment prothrombin time, thrombin time, activated partial thromboplastin time were significantly prolonged and D-dimer was significantly increased in the death group, and the differences among all groups were statistically significant($P<0.05$). In the survival group, the blood clotting index fibrinogen in the mild hypothermia group was higher than that in the control group, and the difference was statistically significant($P<0.05$). **Conclusion:** Coagulation dysfunction is very common after acute moderate to severe cranial injury, and mild hypothermia may have a certain effect on coagulation function, which is worth further studying.

Key words moderate to severe craniocerebral injury; mild hypothermia; coagulation function

颅脑创伤(trumatic brain injury, TBI)是世界范围内致残和死亡的一个重要原因。近1/4的严重创伤性脑损伤患者会在住院期间死亡,仅有不到一半的幸存者会有良好的神经预后^[1-3]。颅脑创伤

患者的预后不仅取决于原发性颅脑损伤的程度,还取决于其他因素引起的继发性颅脑损伤,因此患者的治疗仍然是临床的一大难题。近年的研究认为,亚低温可降低脑代谢需求,降低颅内压和减轻发热负担,降低血脑屏障通透性,抑制多种神经损伤机制,改善凝血功能,防止神经元死亡和避免创伤性

¹江苏大学附属武进医院重症医学科(江苏常州,213000)
通信作者:崔微艳,E-mail:cuiweiyan82@163.com

脑损伤后继发性脑损伤^[4-5]。其中,凝血功能障碍是评估颅脑损伤严重程度的关键决定因素,对判断预后是非常重要的^[6-8]。本文对凝血功能在急性中重型颅脑损伤后亚低温治疗患者进行研究,为临床上急性中重型颅脑损伤患者的治疗提供参考,有益于判断病情、改善治疗效果和早期预判预后。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择 2021 年 6 月—2023 年 6 月就诊于我院重症医学科(intensive care unit,ICU)的急性中重型颅脑损伤患者,根据头颅 CT 和格拉斯哥昏迷评分(Glasgow coma scale,GCS)评估颅脑损伤的严重程度,最终共纳入 152 例急性中重型颅脑损伤患者入组,其中女 47 例,男 105 例。根据不同治疗方式分为亚低温组 69 例(45.4%)和对照组 83 例(54.6%),亚低温组患者年龄 22~97 岁,平均(55.64±17.52)岁;根据患者 28 d 的预后分为存活组 107 例(70.4%)和死亡组 45 例(29.6%)。本研究经我院医学伦理委员会审核批准(No:2023-SR-101)。

入选标准:①创伤 24 h 内入院;②GCS 评分≤12 分;③经头颅 CT 检查均确诊为重型颅脑损伤;④单纯性颅脑损伤,不存在其他出血性创伤;⑤临床资料完整。排除标准:①亚低温禁忌证;②脑死亡;③血液系统疾病;④癌症晚期;⑤严重肝肾功不全;⑥姑息治疗或预计 48 h 内死亡;⑦基础服用抗血小板、抗凝药物;⑧未提供知情同意书。

1.2 方法

收集患者人口统计学数据、院前数据、初始 GCS

评分、急性生理学与慢性健康状况系统Ⅱ(acute physiology and chronic health evaluationⅡ,APACH Ⅱ)评分(入 ICU 24 h 内)及凝血功能,包括入住 ICU 之后即刻和治疗结束后,或死亡前的凝血功能结果。所有入选患者均按照标准治疗方案进行管理,常规给予缓解脑血管痉挛、脑保护、脱水降颅内压、机械通气、营养支持、抗感染、维持内环境稳定等治疗,并根据影像学结果,结合临床表现评估外科手术指针。亚低温组在对照组基础上采用亚低温治疗^[9-11];采用冰帽+冰毯联合冬眠合剂(氯丙嗪 50 mg、盐酸哌替啶注射液 100 mg 及异丙嗪 50 mg 加入 0.9%NaCl 稀释到 100 mL 持续静脉泵入)对患者进行降温,肛温目标为 34~35 ℃,持续 5 d。

1.3 统计学方法

所有数据统计分析均使用 SPSS 20.0 软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{X} \pm S$ 表示,组间比较采用独立样本 *t* 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示。组间比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

152 例患者中,中型颅脑损伤(GCS 9~12 分)72 例(47.4%),重型颅脑损伤(GCS 3~8 分)80 例(52.6%);损伤类型:颅内血肿 53 例,脑挫裂 18 例,硬膜外血肿 20 例,硬膜下血肿 32 例,弥漫性颅内损伤 29 例。各组患者在年龄、基础疾病、初始 GCS 评分、APACH Ⅱ评分方面均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 患者基本临床资料

项目	28 d 预后				治疗方式			
	存活组(107 例)	死亡组(45 例)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>	亚低温组(69 例)	对照组(83 例)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	58.21±17.79	59.20±17.69	-0.312	0.755	55.64±17.52	60.89±17.61	-1.836	0.068
高血压/例	55	25	0.595	0.734	33	47	2.193	0.334
冠心病/例	6	5	1.390	0.238	3	8	0.837	0.360
肾功能不全/例	1	2	0.611	0.434	0	3	—	Fisher=0.251
脑血管病/例	9	3	0.133	0.716	5	7	0.073	0.787
糖尿病/例	13	5	0.033	0.856	6	12	1.198	0.274
APACH Ⅱ/分	17.72±6.72	19.58±7.82	-1.482	0.140	18.22±7.934	18.31±6.332	-0.083	0.934
GCS 评分/分	7.79±2.92	7.69±3.02	0.184	0.855	7.59±3.084	7.89±2.824	-0.620	0.536

2.2 各组患者在急性中重度颅脑损伤后凝血功能

比较存活组与死亡组治疗前即刻凝血功能情况,死亡组凝血酶原时间(prothrombin time,PT)、凝血酶时间(thrombin time,TT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT)明显延长和 D-二聚体(D-Dimer,D-

D)明显增高,且各组间差异均有统计学意义($P < 0.05$);两组国际标准化比值(INR)和纤维蛋白原(Fib)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。亚低温组和对照组入院治疗前即刻凝血各指标之间差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

表 2 各组患者在急性中重度颅脑损伤后治疗前即刻凝血功能变化

$\bar{X} \pm S$

项目	28 d 预后				治疗方式			
	存活组(107 例)	死亡组(45 例)	t/χ^2	<i>P</i>	亚低温组(69 例)	对照组(83 例)	t/χ^2	<i>P</i>
PT/s	12.06±1.68	17.78±17.63	-3.336	0.001	13.35±8.68	14.10±10.97	-0.455	0.647
TT/s	18.47±6.68	23.95±14.37	-3.215	0.002	20.45±9.55	19.79±10.21	0.407	0.684
INR	2.05±5.05	1.70±2.31	0.443	0.659	1.52±3.39	2.31±5.14	-1.087	0.279
APTT/s	25.22±7.71	32.91±17.01	-3.841	0.001	27.92±9.34	27.14±13.50	0.407	0.685
Fib/(g/L)	2.60±1.3	2.15±1.40	1.858	0.065	2.59±1.70	2.36±1.01	1.021	0.309
D-D/(mg/L)	19.18±26.36	37.99±67.01	-2.483	0.014	19.07±28.33	29.37±52.02	-1.471	0.144

2.3 各组患者治疗结束后凝血功能指标

比较存活组患者的亚低温组与对照组及死亡组患者的亚低温组与对照组的凝血功能,存活组和

死亡组的 Fib 指标大小均为亚低温组高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。其余指标在两组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 3。

表 3 各组患者治疗结束后 24 h 凝血功能

$\bar{X} \pm S$

项目	存活组				死亡组			
	亚低温组(50 例)	对照组(57 例)	t/χ^2	<i>P</i>	亚低温组(19 例)	对照组(26 例)	t/χ^2	<i>P</i>
PT /s	12.16±2.01	11.81±1.82	0.974	0.332	12.67±3.58	16.75±17.53	-1.279	0.208
TT/s	15.35±2.81	15.16±2.07	0.416	0.678	17.42±9.64	24.90±22.31	-1.369	0.178
INR	1.23±1.12	1.16±0.93	0.388	0.699	1.12±0.22	2.03±2.98	-1.316	0.195
APTT/s	28.37±4.49	27.90±4.27	0.559	0.577	31.58±6.34	37.83±30.27	-0.883	0.383
Fib/(g/L)	5.86±2.82	4.88±1.90	2.131	0.035	4.88±3.03	3.92±1.78	2.724	0.009
D-D/(mg/L)	9.55±31.85	4.65±6.48	1.135	0.259	6.85±7.76	21.45±30.67	-2.020	0.050

3 讨论

随着工业社会的发展,交通事故、高空坠落、生产活动等引起的颅脑外伤数量不断增加,成为创伤性死亡的主要原因之一。过去十年中,尽管科学界和医学界做出了巨大的努力,但在未来几年内脑外伤引起的负担,仍将超过许多疾病^[12-13]。脑本身比机体其他器官温度要高,颅脑损伤早期,因急性期下丘脑体温调节中枢的直接损伤引起高热^[14],可能导致相关的继发性脑损伤,通过各种机制发挥其有害作用:兴奋性氨基酸和自由基增加、抑制蛋白水解酶活性、大脑脆弱区域缺血面积扩大,全身性释放组织因子和脑磷脂进入血液循环,引起凝血障碍,这是继发性脑损伤进展的关键因素。继发性脑损伤被认为是脑外伤后不良预后的主要原因,包括认知障碍、瘫痪、昏迷和脑死亡^[15-17]。亚低温已被建议作为中重型颅脑损伤辅助治疗的重要方式之一,以防止神经元死亡和避免创伤性脑损伤后继发性脑损伤,降低脑代谢需求和颅内压,降低血脑屏障通透性,降低谷氨酸释放引起的兴奋毒性和炎症反应^[18-19]。

本研究发现急性中重度颅脑损伤后患者早期可引起凝血功能障碍,表现为死亡组较存活组初始凝血酶原时间、APTT、凝血酶时间均明显延长 D-D 明显增高,这反映了机体在最初颅脑创伤后几个小时的特点是凝血系统紊乱,这是大量和全身激活

的结果,以及高纤溶,这两者都可能导致病变进展,进一步导致多器官功能障碍,这与常盼盼等^[20]对于颅脑损伤患者凝血功能检测结果一致,可能影响其临床病程。Hui 等^[21]和曲鑫^[22]的研究发现,对 GCS 评分 4~8 分、颅内压 ≥ 25 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa)的重型颅脑创伤患者进行连续 5 d 的低温治疗,发现低温治疗可显著改善患者的临床预后。本研究表明,亚低温可能使凝血指标 Fib 升高,可能会改善凝血功能,改善预后。同时也应注意到在解决伴随出血延长和出血性病变更进展的低凝血病风险时,伴随血栓形成倾向增加的高凝血病风险也值得考虑。既往研究发现血浆 Fib 浓度升高,可发生在颅脑损伤的后期,可引起炎症,损伤半暗带脑血管通透性增加,高于正常浓度,因为它可能影响脑损伤愈合过程^[23-24]。已有研究被证明颅脑损伤后期中断止血对降低脑损伤相关死亡率的风险有效,但具体时间点尚不清楚^[24]。

目前,亚低温治疗是急性中重症脑损伤众多神经保护方法中为数不多的有效方法之一,可能改善患者预后。本研究亚低温治疗的目标温度控制在 34~35℃,亚低温治疗组病死率为 27.54%,低于对照组病死率(31.33%),这与 Hui 等^[21]研究一致,但 Cooper 等^[25]研究团队发现预防性低温治疗组和常温治疗组神经功能预后差异无统计学意义。

综上所述,急性中重度颅脑损伤后可能发生广

泛的凝血功能障碍,凝血功能进行性恶化对患者预后较差有一定提示意义,而亚低温对凝血功能有一定影响,可能降低患者28 d死亡率。然而由于本研究属于单中心小样本研究,尚需要大规模、前瞻性、随机性研究来评估亚低温对中重型颅脑损伤的安全性和有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Basha AK, Mahmoud MA, Al Ashwal MI, et al. Management of Severe Traumatic Brain Injury: A Single Institution Experience in a Middle-Income Country [J]. *Front Surg*, 2021, 8: 690723.
- [2] Robinson CP. Moderate and Severe Traumatic Brain Injury [J]. *Continuum (Minneapolis Minn)*, 2021, 27(5): 1278-1300.
- [3] 曹霞, 张蓉蓉, 薛晓宏. 颅内压联合 PCT 与 NSE 监测对重型颅脑损伤患者病情的预测价值研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2023, 24(3): 137-142.
- [4] Krishnamoorthy V, Komisarow JM, Laskowitz DT, et al. Multiorgan Dysfunction After Severe Traumatic Brain Injury: Epidemiology, Mechanisms, and Clinical Management [J]. *Chest*, 2021, 160(3): 956-964.
- [5] 郑曙光, 项彦斌. 床旁即时超声测量视神经鞘直径与重型颅脑损伤患者术后颅内压增高的关系研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(10): 715-719.
- [6] Marc M. Coagulopathy and Progression of Intracranial Hemorrhage in Traumatic Brain Injury: Mechanisms, Impact, and Therapeutic Considerations [J]. *Neurosurgery*, 2021, 89(6): 954-966.
- [7] Kockelmann F, Maegele M. Acute Haemostatic Depletion and Failure in Patients with Traumatic Brain Injury (TBI): Pathophysiological and Clinical Considerations [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2809.
- [8] Jin J, Wang F, Tian J, et al. Neutrophil extracellular traps contribute to coagulopathy after traumatic brain injury [J]. *JCI Insight*, 2023, 8(6): e141110.
- [9] 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会心脏重症脑保护学组, 中国研究型医院学会神经再生与修复专业委员会神经重症护理与康复学组. 亚低温脑保护中国专家共识 [J]. *中华危重病急救医学*, 2020, 32(4): 385-391.
- [10] 卢安阳, 吕汝琦. 呼气末二氧化碳动态变化与亚低温治疗的心肺复苏患者神经预后的关系研究 [J]. *临床急诊杂志*, 2022, 23(8): 548-552.
- [11] 张丽娜, 蒋渊, 艾宇航. 重症神经系统疾病患者救治: 保护为先 [J]. *中华重症医学电子杂志(网络版)*, 2020, 6(3): 241-243.
- [12] Kumar M. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017 [J]. *Lancet*, 2018, 392(10159): 1923-1994.
- [13] Picetti E, Rossi S, Abu-Zidan FM, et al. WSES consensus conference guidelines: monitoring and management of severe adult traumatic brain injury patients with polytrauma in the first 24 hours [J]. *World J Emerg Surg*, 2019, 14: 53.
- [14] 中国医师协会急诊医师分会, 中国医药教育协会急诊医学专业委员会, 成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识组. 成人急危重症脑损伤患者目标温度管理临床实践专家共识 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2019, 28(3): 282-291.
- [15] 陈益磊, 刘劲芳. 颅脑创伤后凝血功能障碍的研究进展 [J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2020, 47(2): 208-212.
- [16] Lai JQ, Shi YC, Lin S, et al. Metabolic disorders on cognitive dysfunction after traumatic brain injury [J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2022, 33(7): 451-462.
- [17] Bossers SM, Mansvelder F, Loer SA, et al. Association between prehospital end-tidal carbon dioxide levels and mortality in patients with suspected severe traumatic brain injury [J]. *Intensive Care Med*, 2023, 49(5): 491-504.
- [18] 彭羽, 林赞, 侯晓林, 等. 亚低温治疗对脑出血模型大鼠动物行为学的影响及其机制 [J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(9): 1359-1364.
- [19] Jo KW. Target temperature management in traumatic brain injury with a focus on adverse events, recognition, and prevention [J]. *Acute Crit Care*, 2022, 37(4): 483-490.
- [20] 常盼盼, 刘畅, 崇巍. 严重创伤性脑损伤后凝血功能障碍与预后的关系 [J]. *中国医科大学学报*, 2019, 48(5): 425-429.
- [21] Hui J, Feng J, Tu Y, et al. Safety and efficacy of long-term mild hypothermia for severe traumatic brain injury with refractory intracranial hypertension (LTH-1): A multicenter randomized controlled trial [J]. *E Clin Med*, 2021, 32: 100732.
- [22] 曲鑫. 神经重症患者目标温度管理的研究进展 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2023, 23(6): 485-489.
- [23] Juffermans NP, Wirtz MR, Balvers K, et al. Towards patient-specific management of trauma hemorrhage: the effect of resuscitation therapy on parameters of thromboelastometry [J]. *J Thromb Haemost*, 2019, 17(3): 441-448.
- [24] Fletcher-Sandersjoo A, Thelin EP, Maegele M, et al. Time Course of Hemostatic Disruptions After Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature [J]. *Neurocrit Care*, 2021, 34(2): 635-656.
- [25] Cooper DJ, Nichol AD, Bailey M, et al. Effect of Early Sustained Prophylactic Hypothermia on Neurologic Outcomes Among Patients With Severe Traumatic Brain Injury: The POLAR Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2018, 320(21): 2211-2220.

(收稿日期: 2023-09-05)