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

王磊,周开国,李建忠(首都医科大学附属北京同仁医院急诊科,北京100175)

摘要 目的:探讨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的影响。方法:选择2016年1月至2019年6月期间本院神经外科住院部收治的颅脑损伤患者124例,采用随机数字表法将患者分为血凝酶组和氨甲环酸组,各62例。血凝酶组院前使用血凝酶进行止血治疗;氨甲环酸组院前使用氨甲环酸进行止血治疗。结果:血凝酶组平均出血量明显少于氨甲环酸组,治疗前,两组Hb水平比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,两组Hb水平较治疗前明显降低,P<0.05;血凝酶组Hb水平较氨甲环酸组明显增高,P<0.05。治疗前,两组HCT、Fib、APTT、PT、PAR水平比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,两组HCT、PAR水平较治疗前明显降低,P<0.05,而两组治疗前后Fib、APTT、PT水平比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,两组HCT、PAR水平较治疗前明显降低,P<0.05,而两组治疗前后Fib、APTT、PT水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。治疗后,血凝酶组HCT、PAR水平较氨甲环酸组明显增高,P<0.05,两组Fib、APTT、PT水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。血凝酶组再出血率、预后不良率为1.61%、22.58%,明显低于氨甲环酸的11.29%、40.32%,P<0.05。两组药物不良反应发生率比较差异无统计学意义(P>0.05)。结论:与院前使用氨甲环酸比较,血凝酶对颅脑损伤患者止血效果更满意,有利于更明显降低再出血风险,改善预后状况,且不增加血栓性疾病的发生风险,值得临床推广应用。

关键词: 颅脑损伤; 血凝酶; 氨甲环酸; 院前急救; 止血; 预后

中图分类号:R973⁺.1; R641 文献标识码:A 文章编号:1002-7777(2020)02-0246-07 doi:10.16153/j.1002-7777.2020.02.015

Effects of Prehospital Use of Hemagglutinase or Tranexamic Acid on Hemostasis and Prognosis for Patients with Craniocerebral Injury

Wang Lei, Zhou Kaiguo, Li Jianzhong (Emergency Department, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100175, China)

Abstract Objective: To investigate the effects of prehospital use of hemagglutinase and tranexamic acid on hemostasis and prognosis for patients with craniocerebral injury. **Methods:** One hundred and twenty-four patients with craniocerebral injury admitted to neurosurgery inpatient department of our hospital from January, 2016 to June, 2019 were selected, and the patients were equally divided into hemagglutinase group and tranexamic acid group by random number table method. Hemagglutinase was prehospitally used in hemagglutinase group for hemostatic treatment. Tranexamic acid was prehospitally used in tranexamic acid group for hemostatic treatment. **Results:** The average blood loss in hemagglutinase group was significantly lower than that in tranexamic acid group. Before the treatment, the difference in Hb level between the two groups had no statistical significance (P > 0.05). After the treatment, Hb level in the two groups were significantly lowered (P < 0.05), and Hb level in

作者简介: 王磊, 主治医师; Tel: (010) 98506699; E-mail: wangleiPW@126.com

hemagglutinase group was significantly higher than that in tranexamic acid group (P<0.05). Before the treatment, there was no significant difference in HCT, Fib, APTT, PT and PAR levels between the two groups (P>0.05). After the treatment, HCT and PAR levels in the two groups were significantly lowered (P<0.05), while there was no significant difference in Fib, APTT and PT levels of the two groups between pretherapy and post-therapy(P>0.05). After the treatment, HCT and PAR levels in hemagglutinase group were significantly higher than those in tranexamic acid group (P<0.05), and the difference in Fib, APTT and PT levels between the two groups had no statistical significance (P>0.05). Hemorrhage rate and poor prognosis rate in hemagglutinase group were 1.61% and 22.58%, respectively, which were significantly lower than those in tranexamic acid group of 11.29% and 40.32% (P<0.05). The difference in adverse drug reaction rate between the two groups had no statistical significance (P>0.05). Conclusion: Compared with the prehospital use of tranexamic acid, hemagglutinase showed a more satisfying hemostatic effect for patients with craniocerebral injury, significantly reduced rebleeding risks, improved prognosis, and did not increase risk of thrombotic disease, suggesting that hemagglutinase was worthy of clinical application.

Keywords: craniocerebral injury; hemagglutinase; tranexamic acid; pre-hospital first aid; hemostatic effects; prognosis

颅脑损伤是常见的创伤性疾病, 损伤后容易 出现不同部位和不同程度的颅内血肿,其发生率、 死亡率和残疾率极高,如未实施及时的抢救对策则 可能明显增加死亡风险[1]。目前,院前急救是颅脑 损伤患者的主要救治方式,常规手段主要包括加压 包扎止血, 但止血效果欠佳, 容易使颅脑损伤患者 由于大量失血致治疗难度增加或预后状况欠佳[2]。 因此,如何改善止血效果和预后状况在颅脑损伤患 者的治疗期间具有重要的价值。马瑞等研究表明, 氨甲环酸有利于明显减少全膝关节置换术后出血量 和输血率,且合理应用不可能增加肺栓塞和血栓形 成的风险,经证实,该药物可有效安全应用于止血 治疗期间[3]。另有文献证实,血凝酶和氨甲环酸均 具有理想的止血效果[4]。但目前关于院前使用血凝 酶与氨甲环酸对颅脑损伤患者止血效果及预后的影 响研究较为罕见,本试验就上述观点进行研究,旨 在为改善颅脑损伤患者止血效果和预后状况提供新

型的治疗手段。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年1月至2019年6月期间本院神经外科住院部收治的颅脑损伤患者124例,其中男72例,女52例,年龄21~62岁,平均年龄(43.28±10.38)岁,创伤后时间1~6 h,平均创伤时间(2.68±0.71)h,格拉斯哥昏迷评分(Glasgow Coma Score, GCS)3~8分,平均GCS评分(6.12±1.52)分。采用随机数字表法将患者分为血凝酶组和氨甲环酸组,各62例。两组患者在性别、年龄、体质量指数(Body Mass Index,BMI)、就诊时间、GCS评分、致伤原因、损伤类型和手术方式等一般资料之间的比较差异无统计学意义(P > 0.05),见表1,具有可比性。本研究经医院医学伦理委员会批准。

表 1 两组患者一般资料之间的比较

一般资料		血凝酶组(n=62)	氨甲环酸组(n=62)	t/χ^2	P
性别	男	38	34	0.204	0.652
	女	24	18		
平均年龄/岁		43.31 ± 10.41	43.25 ± 10.29	0.032	0.496
平均 BMI 指数 / (kg·	· m ⁻²)	26.01 ± 5.14	25.98 ± 6.12	0.030	0.514

					续表 1
一般资料	ł	血凝酶组(n=62)	氨甲环酸组(n=62)	t/χ^2	P
平均创	伤时间 /h	2.73 ± 0.72	2.63 ± 0.69	0.790	0.261
平均 G	CS评分/分	6.15 ± 1.49	6.09 ± 1.51	0.223	0.154
致伤原因	头部碰击伤	16	15	0.043	0.835
	高处坠落伤	19	22	0.328	0.567
	交通意外伤	27	25	0.132	0.716
损伤类型	脑挫裂伤	12	14	0.195	0.659
	硬膜下血肿	24	26	0.134	0.714
	硬膜外血肿	26	22	0.544	0.461
手术方式	开颅血肿清除术	11	12	0.053	0.817
	血肿清除 + 去骨瓣减压术	21	23	0.141	0.707
	血肿清除 + 坏死组织清除术	30	27	0.292	0.589

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 [5]

全部患者经临床症状、病史、头颅 CT 证实颅脑损伤,GCS 评分 3~8分,创伤后时间<6h, 患者及其家属签署知情同意书。

1.2.2 排除标准 [6]

拒绝参加本研究试验,具有血凝酶、氨甲环酸的禁忌症,近期使用抗炎、抗凝、糖皮质激素和免疫抑制剂等治疗,具有酗酒或吸毒史,妊娠哺乳期妇女,合并创伤性大动脉破裂、骨干骨折、脾破裂、恶性肿瘤、严重心血管疾病、感染性疾病、非创伤性脑血管疾病、肝肾功能障碍、严重高血压、糖尿病、凝血功能障碍和精神性疾病等患者。

1.3 治疗方法

两组患者采用常规急救治疗,血凝酶组院前使 用血凝酶,氨甲环酸组院前使用氨甲环酸,人院后 对于具有手术指征的患者及时实施手术治疗。

1.3.1 常规急救治疗

将患者搬离危险场所,开放气道,维持呼吸道 通畅,建立静脉通道,保持生命体征稳定,绷带、 敷料加压包扎出血部位,准确评价病情程度,协助 医师进行急救处理,小心将患者移动至担架和救护 车上,将患者安全转送至院内进行救治。

1.3.2 血凝酶组

院前使用血凝酶(商品名:巴曲亭,生产企业:蓬莱诺康药业有限公司,批准文号:国药准

1.3.3 氨甲环酸组

院前使用氨甲环酸(山西普德药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H14020887,规格 5 mL: 0.5 g) 1 g,静脉注射,院前建立静脉通道后使用氨甲环酸 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} + 0.9\%$ 氯化钠注射液 100 mL,静脉滴注,速度维持 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。

1.4 观察指标

1.4.1 止血效果

观察指标主要包括平均出血量,平均血红蛋白(Hemoglobin,Hb)和红细胞压积(Hematocrit,HCT)。采用容积法,结合 Nadler 公式和 Cross 方程「计算出血量,出血量=术前血容量(Preoperative Blood Volume,PBV)×(手术前 HCT -手术后 HCT),PBV=k1×身高(m)+k2×体质量(kg)+k3, 男性:k1、k2、k3=0.3669,0.03219,0.06041,女性:k1、k2、k3=0.3561,0.03308,0.1833。同时,比较两组凝血功能参数的差异,主要包括纤维蛋白原(Fibrinogen,Fib)、部分凝血活酶时间(Activation Partial Thrombin Time,APTT)、凝血酶原时间(Prothrombin Time,PT)和血小板聚集率(Platelet Aggregation Rate,PAR),采集静脉血2mL,经3000 r·min⁻¹,离心半径

8.5 cm, 离心 10 min, 采用全自动生化分析仪检测血液生化指标, 采用全自动血凝仪结合凝固法测定凝血功能参数。

1.4.2 预后状况

入院治疗28 d后,采用格拉斯哥预后评分(Glasgow Outcome Scale, GOS)标准^[8]评价预后状况,对于存在轻度残疾但不影响正常工作及生活、中度残疾可独立生活但需在他人辅助下工作、重度残疾且需在他人辅助下生活、植物生存且有睁眼反应、死亡分别评定5、4、3、2、1分,对于4~5分评价为预后良好;1~3分评价为预后不良。比较两组再出血率、预后良好率和预后不良率的差异。

1.4.3 药物不良反应

主要包括恶心呕吐、腹泻、脑栓塞、肺栓塞、深静脉血栓形成(Deep Venous Thrombosis, DVT)和肌间静脉血栓(Intermuscular Vein Thrombosis, IMVT),比较两组药物不良反应发生率的差异。

1.5 统计学处理

采用SPSS18.0软件,符合正态分布的计量资料

以 $_{x}$ ± s表示,两组间比较采用t检验,计数资料以n/n (%)表示,两组间比较采用 χ^{2} 检验,P<0.05提示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组止血效果的比较

血凝酶组平均出血量明显少于氨甲环酸组,治疗前,两组Hb水平比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,两组Hb水平较治疗前明显降低,P<0.05;血凝酶组Hb水平较氨甲环酸组明显增高,P<0.05,见表2。治疗前,两组HCT、Fib、APTT、PT、PAR水平比较差异无统计学意义(P>0.05),治疗后,两组HCT、PAR水平较治疗前明显降低,P<0.05,而两组治疗前后Fib、APTT、PT水平比较差异无统计学意义(P>0.05);血凝酶组治疗后HCT、PAR水平较氨甲环酸组明显增高,P<0.05,治疗后的两组Fib、APTT、PT水平比较差异无统计学意义(P>0.05)。见表3。

表っ	两组	止血效果的比较
18 4	アグラコ	XXI) LL 4X

组别与统计	例数	平均出血量 /mL	Hb/ (g ⋅ L ⁻¹)		
组剂刊纸川	沙川安义	十均山皿里/mL	治疗前	治疗后	
血凝酶组	62	958.17 ± 85.41	112.84 ± 10.26	95.97 ± 7.42*	
氨甲环酸组	62	1238.28 ± 91.07	112.74 ± 9.65	$78.16 \pm 8.02^*$	
t	_	17.665	0.056	12.835	
P	-	0.000	0.218	0.000	

注: *表示与同组治疗前比较, t=10.491、21.700, P < 0.05。

表 3 两组治疗前后凝血指标的比较

组别	时间段	НСТ/%	Fib/s	APTT/s	PT/s	PAR/%
血凝酶组	治疗前	40.58 ± 5.01	3.15 ± 0.42	33.38 ± 4.15	12.45 ± 1.36	50.71 ± 6.18
	治疗后	$38.01 \pm 3.95^*$	3.14 ± 0.38	33.87 ± 4.08	12.91 ± 1.42	$44.01 \pm 4.87^*$
	t	3.172	0.139	0.663	1.842	6.705
	P	0.009	0.415	0.154	0.097	0.000
氨甲环酸组	治疗前	40.63 ± 4.85	3.14 ± 0.39	33.41 ± 4.13	12.48 ± 1.46	50.88 ± 6.24
	治疗后	34.79 ± 3.71	3.16 ± 0.44	33.91 ± 4.17	12.85 ± 1.54	39.01 ± 5.41
	t	7.531	0.271	0.671	1.373	11.317
	P	0.000	0.381	0.137	0.089	0.000

注: *表示与氨甲环酸组相应值比, t=4.679、5.409, P=0.000。

2.2 两组预后状况的比较

血凝酶组再出血率为 1.61% (1/62), 氨甲环酸组再出血率为 11.29% (7/62), 两组比较差异

具有统计学意义(χ^2 = 4.810,P= 0.028)。血凝酶 组预后良好率明显高于氨甲环酸组,预后不良率明显低于氨甲环酸组,P < 0.05,见表 4。

组别与统计 例数 GOS 评分 / 例 预后良好/ 预后不良/ % % 1分 2分 3分 4分 5分 血凝酶组 62 2 5 7 10 77.42 22.58 38 氨甲环酸组 62 4 7 14 30 7 59.68 40.32 χ^2 4.526

表 4 两组预后状况的比较

2.3 两组药物不良反应发生率的比较

血凝酶组和氨甲环酸组药物不良反应发生率

比较差异无统计学意义 (P > 0.05) , 见表 5。

0.033

组别与统计	例数	恶心呕吐	腹泻	脑栓塞	肺栓塞	DVT	IMVT	合计
血凝酶组	62	2	2	0	0	0	0	4.84
氨甲环酸组	62	2	1	0	0	0	0	6.45
χ^2	_							0.151

表 5 两组药物不良反应发生率的比较

3 讨论

3.1 血凝酶与氨甲环酸的止血机理

血凝酶通过促进凝血酶原向血凝酶转变,促进血小板不可逆性集聚,使出血部位形成血凝块,最终发挥止血的作用,其仅针对出血部位,而对正常血管无影响,不可能增加血栓形成风险。同时,血凝酶通过形成纤维蛋白肽 A 和纤维蛋白而发挥止血作用。氨甲环酸是人工合成的赖氨酸衍生物,通过竞争性拮抗纤维蛋白酶原和赖氨酸结合,抑制纤维蛋白降解,进而达到止血的目的。理论上,不管是促凝药物(血凝酶)和抗纤溶药物(氨甲环酸)均可能诱发脑栓塞、肺栓塞、DVT 和 IMVT等血栓性疾病。由于血凝酶仅具有类凝血酶成分,其导致弥散性血管内凝血(Diffuse Intravascular Coagulation,DIC)和血管内栓塞的风险极低^[9]。另有大量文献证实,氨甲环酸仅对出血部位具有止

血作用,对正常血管不可能诱发血栓性疾病形成^[10]。 基于上述理论,本试验将血凝酶和氨甲环酸应用于 颅脑损伤患者的止血治疗期间,以明确两者的止血 效果及其对预后状况的影响差异。

3.2 院前使用血凝酶与氨甲环酸对颅脑损伤患者 止血效果分析

颅内出血是颅脑损伤患者的常见症状,且由于脑组织血运丰富,若大量出血则可能导致脑组织缺血缺氧,严重影响患者的预后状况^[11]。同时,由于缺血缺氧性损伤、纤溶 – 凝血系统紊乱等因素均可能导致颅脑损伤患者再出血而形成颅内血肿,其不但严重影响脑组织供氧供血,而且可能通过压迫脑组织而明显增加死亡风险,严重影响预后状况^[12]。因此,如何有效止血具有重要的临床意义。本研究结果显示,与氨甲环酸治疗患者相比,血凝酶组平均出血量明显减少,Hb、HCT、PAR 水平

0.697

的降低幅度更低,而两者对 Fib、APTT、PT 等凝 血功能指标几乎无影响。Hb、HCT是血常规的主 要指标, 颅内出血患者 Hb、HCT 水平明显降低; PAR 主要反映血小板集聚程度, 其水平越高往往 提示血小板集聚程度越明显[11]。当颅内出血时, 血小板集聚率明显降低,而止血药物的应用可有利 于明显延缓 Hb、HCT、PAR 水平的降低速度,结 合本研究结果,血凝酶组患者 Hb、HCT、PAR 水 平的降低幅度更小则提示该药物的止血效果更佳。 血凝酶主要是从巴西矛头蝮蛇蛇毒中提取而成的促 凝剂,经相关文献证实,颅脑损伤手术中使用血凝 酶有利于明显减少出血量,且不增加药物不良反应 发生率[12]。作为抗纤溶药物, 氨甲环酸具有类赖 氨酸成分,通过拮抗纤溶酶原吸附而抑制纤维蛋白 降解, 进而发挥止血的作用。结合本研究结果, 院 前优先使用血凝酶有利于发挥更理想的止血效果。 相关文献显示, 氨甲环酸未能有效针对血凝块集中 在出血部位, 进而影响止血效果[13]。血凝酶的有 效成分主要包括类凝血激酶和类凝血酶, 其通过释 放血小板因子3和凝血因子,促进难溶性纤维蛋白 形成, 最终达到有效的止血目的, 且其通过有效 促进血小板集聚在出血部位,因而可有效加快凝 血进程, 更快速形成血凝酶, 从而达到更理想的 止血效果[14]。

3.3 院前使用血凝酶与氨甲环酸改善颅脑损伤患者预后状况的重要性

本研究结果显示,与院前使用氨甲环酸治 疗患者相比,血凝酶治疗患者再出血率、预后不 良率明显降低, 而两者药物不良反应发生率比较 差异无显著性。血凝酶通过促进血凝块和纤维蛋 白形成而发挥止血的作用; 氨甲环酸通过拮抗血 凝块和纤维蛋白溶解而发挥止血的作用,即使两 者药理机制具有差异性, 但是两者均可发挥有效 的止血作用。李静的研究证实, 血凝酶对预防颅 脑损伤再出血中的价值更显著,因而可使患者在 改善预后状况中获益[15]。同时,本研究发现,院 前使用血凝酶或氨甲环酸均无血栓性疾病形成,提 示两者均具有良好的药物安全性。血凝酶在正常血 管内无促血小板集聚效应, 因此对纤溶系统几乎无 任何影响; 氨甲环酸对纤溶系统具有拮抗效应, 但 对凝血功能几乎无影响[16]。在停止使用促凝药物 或抗纤溶药物后,药效开始消失,溶解酶通过溶解 出血血管的血栓栓子,因而不会增加血栓形成的 危险。

综上所述,与院前使用氨甲环酸比较,血凝酶对颅脑损伤患者止血效果更满意,有利于更明显改善预后状况,且不增加血栓性疾病的发生风险。但本研究仍具有一定的局限性,如颅脑损伤的病理机制较为复杂,且由于纳入样本量较少,不可代表全部病例的实际状况。但院前使用血凝酶有利于明显改善颅脑损伤患者的止血效果和预后状况,且药物安全性较高,为颅脑损伤患者止血和院前急救提供借鉴。

参考文献:

- [1] Zhang HM, Liu P, Jiang C, et al. Notch Signaling Inhibitor DAPT Provides Protection against Acute Craniocerebral Injury[J]. Plos One, 2018, 13 (2): 193-237.
- [2] Einarsen C E, Van J D N, Jacobs B, et al. Moderate Traumatic Brain Injury: Clinical Characteristics and a Prognostic Model of 12 Month Outcome[J]. World Neurosurgery, 2018, 114 (2): 1199-1210.
- [3] 马瑞,杨佩,王春生,等.不同氨甲环酸给药途径在全膝关节置换术的有效性和安全性[J]. 中华关节外科杂志: 电子版,2018,12(5):666-670.
- [4] 吴志明. 血凝酶与氨甲环酸对颅脑外伤手术患者止血效果比较[J]. 医药导报, 2018, 37(9): 1086-1089.
- [5] 黄丽萍. 早期康复护理训练对重度颅脑外伤偏瘫肢体运动功能康复的影响[J]. 国际医药卫生导报, 2015, (23): 3510-3511.
- [6] 晏峰. 用高压氧疗法对危重颅脑外伤患者进行治疗的效果探究[J]. 当代医药论丛, 2015, 13(24): 2-3.
- [7] 徐培,杨进,刘震,等.急性高容量血液稀释联合控制性降压对脊柱手术患者失血量、内稳态及微球蛋白、胱抑素-C水平的影响[J].临床血液学杂志:输血与检验,2019,32(1):67-71.
- [8] Formisano R, Aloisi M, Ferri G, et al. The Glasgow Outcome Scale Extended-revised (GOSE-R) to Include Minimally Conscious State in the Vegetative State Category [J]. J Neurol Sci., 2018, 388 (1): 22-26.
- [9] 王建新. 上消化道出血应用注射用血凝酶联合兰索拉唑治疗的效果评析[J]. 中国实用医药, 2017, 12 (27): 135-136.
- [10] 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 (19): 2821-2823.
- [11] 袁阳,王慧星,周海旭,等. 颅脑外伤后迟发性颅内 出血与凝血机制异常的关系研究[J]. 血栓与止血学, 2018,24(2):214-216.
- [12] Ribeiro C J N, Ara ú jo A C S D, Brito S B, et al. Pain Assessment of Traumatic Brain Injury Victims Using the Brazilian Version of the Behavioral Pain Scale[J]. Rev Bras Ter Intensiva, 2018, 30 (1): 42–49.
- [13] 顾平,李钟勇,陈平,等. 2017年遂宁市中心医院围手术期预防性应用注射用矛头蝮蛇血凝酶的合理性分析[J]. 现代药物与临床,2019,34(2):544-548.

- [14] 张英,苏婷婷,邱源旺,等.白眉蛇毒血凝酶治疗食管胃静脉曲张破裂出血致严重低纤维蛋白原血症的相关因素[J].中国中西医结合消化杂志,2019,27(1):62-65,70.
- [15] 李静. 血凝酶联合奥美拉唑治疗颅脑损伤并上消化道出血的疗效观察[J]. 河南外科学杂志, 2016, 22(6): 27-28.
- [16] 颜楠,韩峰,郝晓柯.临床常用蛇毒类凝血酶制剂对凝血指标的影响[J]. 检验医学,2019,34(2):162-164.

(收稿日期 2019年6月18日 编辑 王雅雯)