

• 论 著 •

急性脑出血患者凝血功能指标对血肿扩大的预测价值分析

赵 晖¹, 杜 洋^{2#}, 吕 虹¹, 张丽敏¹, 李 斌¹, 宋 蓓¹, 赵运转¹, 刘 扬¹, 张国军^{1△}, 赵性泉^{2▲}
(首都医科大学附属北京天坛医院; 1. 实验诊断中心; 2. 神经内科, 北京 100070)

摘 要:目的 探讨急性脑出血患者凝血功能指标对血肿扩大的预测价值。方法 选取 2017 年 10 月至 2019 年 1 月就诊于该院的急性脑出血患者 95 例为研究对象。入院后进行凝血功能指标检测, 根据 CT 检查中血肿体积变化将患者分为血肿扩大组($n=20$)和血肿未扩大组($n=75$)。结果 血肿扩大组凝血酶时间(TT)、凝血因子Ⅱ水平均高于血肿未扩大组, 差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示, 凝血因子Ⅱ活性升高是急性脑出血患者发生血肿扩大的危险因素($OR=1.101, 95\%CI: 1.012\sim1.199$)。结论 脑出血患者预后评估中, 凝血功能指标的检测可反映患者血肿扩大情况, 凝血因子Ⅱ活性升高使急性脑出血患者出现血肿扩大的风险增加。

关键词:脑出血; 血肿; 凝血功能; 凝血因子

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2020.20.016

中图法分类号:R446.1

文章编号:1673-4130(2020)20-2498-04

文献标识码:A

Value of coagulation function indicators in prediction of hematoma enlargement in patients with acute cerebral hemorrhage

ZHAO Hui¹, DU Yang^{2#}, LYU Hong¹, ZHANG Limin¹, LI Xiao¹, SONG Bei¹,
ZHAO Yunzhuang¹, LIU Yang, ZHANG Guojun^{1△}, ZHAO Xingquan^{2▲}

(1. Centre of Laboratory Diagnosis; 2. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

Abstract:Objective To discuss the value of coagulation function indicators in prediction of hematoma enlargement in patients with acute cerebral hemorrhage. **Methods** A total of 95 patients with acute cerebral hemorrhage from October 2017 to January 2019 were selected as research subjects who had performed coagulation function tests. According to the change of hematoma volume displayed on CT, the hematoma enlargement group ($n=20$) and the non-hematoma enlargement group ($n=75$) were set. **Results** Thrombin time (TT) and coagulation factor Ⅱ in the hematoma enlargement group were significantly higher than that of non-hematoma enlargement group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression showed that elevated coagulation factor Ⅱ activity was the risk factors of hematoma enlargement ($OR=1.101, 95\%CI: 1.012-1.199$). **Conclusion** In the assessment of the prognosis of patients with cerebral hemorrhage, the coagulation function indicators test can reflect the enlargement of the patient's hematoma. Elevated coagulation factor Ⅱ activity may increase the risk of hematoma enlargement in patients with acute cerebral hemorrhage.

Key words:cerebral hemorrhage; hematoma; coagulation function; coagulation factor

脑出血是脑卒中的常见类型, 其病死率和致残率居脑血管病之首^[1-2]。脑出血后 24 h 内有 20%~38% 的患者出现血肿扩大, 有文献表明, 脑出血后血肿扩大是病情进展、预后不良的独立危险因素^[3-4]。因此, 对于脑出血早期血肿扩大进行预测, 对血肿扩大的高危患者采取相应措施, 改善患者预后, 具有重要的临床意义^[5]。目前对血肿扩大的预测主要根据影像学特征, 血肿相对体积增加 33% 或绝对体积增加超过 12.5 mL 为早期血肿扩大标准^[6-7]。除影像学特

征外, 有文献表明, 实验室凝血指标对急性脑出血血肿扩大有一定预测价值^[5]。本文通过对 2017 年 10 月至 2019 年 1 月就诊于本院的 95 例急性脑出血患者发病后凝血指标进行检测, 探讨实验室凝血指标对急性脑出血早期血肿扩大的预测价值, 为急性脑出血患者血肿扩大的防治提供一定实验室依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2017 年 10 月至 2019 年 1 月就诊于本院的急性脑出血患者 95 例为研究对象, 入组

作者简介:赵晖, 女, 副主任技师, 主要从事临床基础检验及血液学家检验方面的研究。 # 共同第一作者: 杜洋, 男, 在读博士研究生, 主要从事临床脑血管疾病方面的研究。 △ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com; ▲ 共同通信作者, E-mail: zxq@vip.163.com。

本文引用格式:赵晖, 杜洋, 吕虹, 等. 急性脑出血患者凝血功能指标对血肿扩大的预测价值分析[J]. 国际检验医学杂志, 2020, 41(20): 2498-2500.

患者符合《第四届全国脑血管病学术会议》^[6]关于脑出血的诊断标准。其中男 61 例、女 34 例,平均年龄(57.91±13.30)岁。患者到院后立即完善头部 CT 检查,病情稳定的患者于发病 24 h 内常规进行头部 CT 检查,如果症状加重的患者则立即进行 CT 复查。同时记录患者的年龄、性别、吸烟史、饮酒史、卒中史及抗凝药使用史,同时记录血肿体积是否大于 30 mL。参考文献^[6-7]的相关临床试验结果,如果血肿相对体积增加 33%或绝对体积增加超过 12.5 mL 即判断为

血肿扩大。根据 CT 结果将患者分为血肿扩大组(20 例)和血肿未扩大组(75 例)两组。纳入标准:(1)经过 CT 或 MRI 诊断的成年脑出血患者;(2)急性期患者(发病 12 h 内)。排除标准:(1)肝脏疾病、血液系统疾病或凝血功能障碍者;(2)脑出血继发于颅内动静脉畸形、脑瘤或外伤、梗死后出血等。(3)使用抗血栓或抗血小板药物。(4)年龄小于 18 岁。血肿扩大组和血肿未扩大组一般资料的比较见表 1。

表 1 血肿扩大组和血肿未扩大组一般资料的比较

组别	<i>n</i>	年龄 (岁, $\bar{x}\pm s$)	性别 (男/女, <i>n</i> / <i>n</i>)	卒中史 [<i>n</i> (%)]	抗凝药服用史 [<i>n</i> (%)]	饮酒史 [<i>n</i> (%)]	吸烟史 [<i>n</i> (%)]	血肿体积> 30 mL[<i>n</i> (%)]
血肿未扩大组	75	58.23±12.83	44/31	11(14.7)	14(18.7)	27(36.0)	31(41.3)	19(25.3)
血肿扩大组	20	56.70±15.22	17/3	7(35.0)	3(15.0)	13(65.0)	14(70.0)	4(20.0)
<i>P</i>		0.651	0.029	0.039	0.704	0.020	0.023	0.621

1.2 方法 患者入院后立即抽取静脉血,置于枸橼酸钠抗凝(1:9)的试管中充分混匀,标本采集完成后,尽快在室温下送检,4 h 内完成凝血及纤溶系统功能相关指标的检测,所用仪器为 ACL TOP 700 全自动凝血仪。检测的凝血功能指标如下:凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、纤维蛋白原(Fib)。检测的纤溶系统功能指标如下:纤溶酶原(PLG)、纤维蛋白(原)降解产物(FDPs)、D-二聚体(D-D),凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅹ。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 统计软件对数据进行分析。符合正态分布的计量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表

示,组间比较采用两独立样本 *t* 检验。非正态分布的计量资料采用中位数和四分位数间距[*M*(*P*₂₅,*P*₇₅)]表示,组间比较采用秩和检验。采用 Logistic 回归分析血肿扩大的影响因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组凝血及纤溶系统功能指标比较 血肿扩大组 TT、凝血因子Ⅱ活性均高于血肿未扩大组,差异有统计学意义(*P*<0.05)。PT、APTT、PLG、D-D、FDP、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅷ、凝血因子Ⅹ活性两组间比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),见表 2。

表 2 两组凝血及纤溶系统功能指标比较

组别	<i>n</i>	PT (s, $\bar{x}\pm s$)	APTT (s, $\bar{x}\pm s$)	Fib (g/L, $\bar{x}\pm s$)	TT (s, $\bar{x}\pm s$)	D-D [mg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]
血肿未扩大组	75	11.12±2.28	27.06±4.73	2.68±0.73	17.34±1.75	0.6(0.5,0.9)
血肿扩大组	20	11.12±1.01	27.85±5.18	2.54±0.56	18.16±1.57	0.6(0.5,0.9)
<i>P</i>		0.08	0.52	0.39	0.04	0.69

组别	<i>n</i>	FDP [mg/L, <i>M</i> (<i>P</i> ₂₅ , <i>P</i> ₇₅)]	PLG (%, $\bar{x}\pm s$)	凝血因子Ⅱ活性 (%, $\bar{x}\pm s$)	凝血因子Ⅶ活性 (%, $\bar{x}\pm s$)	凝血因子Ⅷ活性 (%, $\bar{x}\pm s$)	凝血因子Ⅹ活性 (%, $\bar{x}\pm s$)
血肿未扩大组	75	2.4(1.4,2.5)	94.35±16.10	92.29±17.12	87.86±24.40	149.65±70.63	88.98±21.63
血肿扩大组	20	2.5(2.4,2.5)	99.0±8.07	101.72±12.02	92.99±14.96	124.08±49.34	92.70±13.54
<i>P</i>		0.31	0.11	0.04	0.45	0.15	0.59

2.2 血肿扩大的影响因素分析 采用多因素 Logistic 回归分析出血患者发生血肿扩大的危险因素,将年龄、性别、卒中史、吸烟史、饮酒史、抗凝药使用史、血肿体积>30 mL 等混杂因素进行校正。结果显示,凝血因子Ⅱ活性升高是急性脑出血患者发生血肿扩大的危险因素(*OR* = 1.101,95%*CI*: 1.012~1.199,*P*<0.05),提示凝血因子Ⅱ活性升高使急性脑出血患者出现血肿扩大的风险增加,见表 3。

表 3 影响血肿扩大的多因素分析

指标	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
年龄	1.030	0.973~1.090	0.313
性别(女)	0.178	0.019~1.679	0.133
卒中史	3.289	0.616~17.566	0.164
抗凝药使用史	0.769	0.198~2.989	0.704
饮酒史	3.892	0.520~29.142	0.186

续表 3	影响血肿扩大的多因素分析		
指标	OR	95%CI	P
吸烟史	0.252	0.032~1.981	0.190
血肿体积>30 mL	0.737	0.219~2.478	0.622
PT	0.964	0.706~1.316	0.817
APTT	1.032	0.935~1.140	0.531
Fib	0.669	0.303~1.477	0.319
TT	1.732	0.996~3.011	0.052
PLG	1.017	0.980~1.056	0.366
D-D	0.571	0.201~1.616	0.291
FDP	0.879	0.611~1.265	0.487
凝血因子Ⅱ	1.101	1.012~1.199	0.025
凝血因子Ⅶ	1.008	0.983~1.034	0.517
凝血因子Ⅷ	0.994	0.984~1.004	0.222
凝血因子Ⅹ	1.006	0.978~1.035	0.687

3 讨 论

已有研究报道,1/3 的脑出血患者在脑出血症状出现的 24 h 内可发生血肿扩大现象,较大的血肿造成的神经损害越严重,病死率越高^[8-11],因此尽早识别可能发生血肿扩大的患者,对于及时有效地调整治疗方案,改善患者预后具有积极作用。目前预测血肿扩大的方法主要根据影像学特征,计算机断层扫描血管造影(CTA)的特征与早期血肿扩大有关^[12]。除影像学特征外,部分实验室指标可预测和识别脑出血患者血肿扩大的风险,对指导临床治疗及评估患者预后都具有重要价值。有研究表明,早期的血肿可能与凝血功能障碍或血管条件较差有关^[12]。因此,实验室凝血指标对急性脑出血血肿扩大有一定预测价值。凝血酶的形成,在脑出血和缺血性卒中后调节脑损伤中起着重要作用^[13]。有研究表明,动物大脑中输注大剂量凝血酶可引起炎性细胞浸润、间充质细胞增殖,导致瘢痕形成、脑水肿和癫痫发作,且脑出血后急性期凝血酶被激活,并持续发挥作用 24 h^[14]。在脑出血的急性期,激活凝血酶可能对血肿扩大有一定影响。

TT 是加入标准化凝血酶后形成纤维蛋白时间,其延长表明纤维蛋白水平较低、纤溶亢进或血中存在肝素或其他抗凝物质,提示凝血功能下降。本研究结果显示,血肿扩大组 TT 高于血肿未扩大组,差异有统计学意义($P<0.05$),表明发生血肿扩大的患者凝血功能受到一定影响。

同时,本研究结果显示,血肿扩大组凝血因子Ⅱ活性高于血肿未扩大组($P<0.05$),多因素 Logistic 回归分析显示,凝血因子Ⅱ活性升高是脑出血急性期发生血肿扩大的危险因素($P<0.05$)。凝血因子Ⅱ即凝血酶原是凝血酶的前体物质,是一种维生素 K 依赖的单链糖蛋白,内源性或外源性凝血途径产生的 Xa 激活凝血酶原使之裂解产生凝血酶,促使纤维蛋白原转变成纤维蛋白,参与血液凝固的过程。故凝血因子Ⅱ活性可能通过转变成凝血酶而引起一系列炎性反

应及细胞毒性作用,最终导致血肿的扩大^[15-17]。

有文献报道,Fib 水平较低、D-D 水平升高与血肿扩大具有一定相关性^[18-19]。本研究结果显示,血肿扩大组 Fib、D-D 水平虽低于血肿未扩大组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。产生差异的原因可能为研究对象的构成不同。

4 结 论

在脑出血患者预后评估中,凝血功能指标和纤溶系统功能指标可反映患者血肿扩大情况,临床可根据凝血指标的变化及时有效地调整治疗方案。因此,及时监测患者入院时的凝血功能指标和纤溶系统功能指标,对于脑出血疾病的临床治疗及预后转归都有积极的临床意义。

本研究尚存在一些不足,如样本量较小,未对随访患者的临床结局进行进一步分析,后期有待扩大样本量进行进一步研究。

参考文献

[1] XU X H,GAO T,ZHANG W J,et al. Remote Diffusion-Weighted imaging lesions in intracerebral hemorrhage: characteristics, mechanisms, outcomes, and therapeutic implications[J]. Front Neurol,2017,8:678.

[2] SANDEEP Y S,GURU M R,JENA R K,et al. Clinical study to assess the outcome in surgically managed patients of spontaneous intracerebral hemorrhage[J]. Int J Crit Illn Inj Sci,2017,7(4):218-223.

[3] DAVERAT P,CASTEL J P,DARTIGUES J F,et al. Death and functional outcome after spontaneous intracerebral hemorrhage. A prospective study of 166 cases using multivariate analysis[J]. Stroke,1991,22(1):1-6.

[4] CHEUNG R T,ZOU L Y. Use of the original,modified, or new intracerebral hemorrhage score to predict mortality and morbidity after intracerebral hemorrhage [J]. Stroke,2003,34(7):1717-1722.

[5] 张巧莹,周俊林. 预测脑出血血肿扩大研究进展[J]. 中国医学影像技术,2019,35(3):443-446.

[6] 吴长鸿,刘斌. 第四届全国脑血管病学术会议[J]. 中华医学信息导报,1996,11(6):4.

[7] DU F Z,JIANG R,GU M,et al. The accuracy of spot sign in predicting hematoma expansion after intracerebral hemorrhage:a systematic review and meta-analysis[J]. PLoS One,2014,9(12):e115777.

[8] MAYER S A,BRUN N C,BRODERICK J,et al. Recombinant activated factor VII for acute intracerebral hemorrhage: US phase IIa trial[J]. Neurocrit Care,2006,4(3):206-214.

[9] BROTT T,BRODERICK J,KOTHARI R,et al. Early hemorrhage growth in patients with intracerebral hemorrhage[J]. Stroke,1997,28(1):1-5.

[10] ANDERSON C S,HEELEY E,HUANG Y,et al. Rapid Blood-Pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. N Engl J Med,2013,368(25):2355-2365.

(下转第 2505 页)

参考文献

[1] 刘映霞,杨扬,张聪,等. 新型冠状病毒(2019-ncov)感染患者肺损伤相关的临床及生化指标研究[J]. 中国科学:生命科学,2020,50(3):258-269.

[2] WANG D, HU B, HU C, et al. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus infected pneumonia in Wuhan, China[J]. JAMA, 2020, 323(11):1061-1069.

[3] LU H, AI J, SHEN Y, et al. A descriptive study of the impact of diseases control and prevention on the epidemics dynamics and clinical features of SARS-CoV-2 outbreak in Shanghai, lessons learned for metropolis epidemics prevention[J/OL]. medRxiv. (2020-02-23) [2020-03-05]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.19.20025031v1>

[4] XU X W, WU X X, JIANG X G, et al. Clinical findings in a group of patients infected with the 2019 novel coronavirus (SARS-CoV-2) outside of Wuhan, China: retrospective case series[J]. BMJ, 2020, 368:m606.

[5] 石亚玲,区静怡,陈星,等. 多种炎症指标在 2019 新型冠状病毒肺炎的表达水平及临床应用价值[J]. 中华检验医学杂志,2020,43(4):346-351.

[6] 中华人民共和国国家卫生健康委员会办公厅,国家中医药管理局办公室. 关于印发新型冠状病毒肺炎诊疗方案(试行第六版)的通知:国卫办医函〔2020〕145 号[EB/OL]. (2020-02-19)[2020-03-25]. <http://www.nhc.gov.cn/yzygj/s7653p/202002/8334a8326dd94d329df351d7da8aefc2.shtml>.

[7] CHEN N, ZHOU M, DONG X, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study[J].

The Lancet, 2020, 395(10223):507-513.

[8] 庄英杰,陈竹,李进,等. 26 例新型冠状病毒肺炎确诊病例临床和流行病学特征[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(6):817-820.

[9] CHEN Z, HU J, ZHANG Z, et al. Caution: Clinical characteristics of COVID-19 patients are changing at admission[J]. The Lancet. (2020-03-02) [2020-03-25]. https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3546044.

[10] YANG Y, LU Q, LIU M, et al. Epidemiological and clinical features of the 2019 novel coronavirus outbreak in China[J]. medRxiv. (2020-02-21) [2020-03-25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.10.20021675v2>.

[11] GUAN W J, LIANG W H, ZHAO Y, et al. Comorbidity and its impact on 1 590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis[J]. Euro Respir J, 2020, 55(5): 2000547.

[12] HAMMING I, TIMENS W, BULTHUIS M L C, et al. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis[J]. J Pathol, 2004, 203(2):631-637.

[13] 胡利琳,王玮珺,朱清静,等. 新型冠状病毒肺炎相关肝损伤:病因分析及治疗策略[J]. 中华肝脏病杂志,2020,28(2):97-99.

[14] FAN C, LI K, DING Y, et al. ACE2 expression in kidney and testis may cause kidney and testis damage after 2019-nCoV infection[J]. medRxiv. (2020-02-13) [2020-03-25]. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.02.12.20022418v1>

(收稿日期:2020-03-28 修回日期:2020-05-13)

(上接第 2500 页)

[11] QURESHI A I, PALESCH Y Y. Antihypertensive treatment of acute cerebral hemorrhage (ATACH) II: design, methods, and rationale[J]. Neurocrit Care, 2011, 15(3):559-576.

[12] MCCARRON M O, HOFFMANN K L, DELONG D M, et al. Intracerebral hemorrhage outcome: apolipoprotein E genotype, hematoma, and edema volumes[J]. Neurology, 1999, 53(9):2176-2179.

[13] WADA R, AVIV R I, FOX A J, et al. CT angiography “spot sign” predicts hematoma expansion in acute intracerebral hemorrhage[J]. Stroke, 2007, 38(4):1257-1262.

[14] APPELBOOM G, PIAZZA M, HAN J E, et al. von Willebrand factor genetic variant associated with hematoma expansion after intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2013, 22(6):713-717.

[15] LEE K R, KAWAI N, KIM S, et al. Mechanisms of edema formation after intracerebral hemorrhage: effects of thrombin on cerebral blood flow, blood-brain barrier per-

meability, and cell survival in a rat model[J]. J Neurosurg, 1997, 86(2):272-278.

[16] XI G H, KEEP R F, HOFF J T. Mechanisms of brain injury after intracerebral haemorrhage[J]. Lancet Neurol, 2006, 5(1):53-63.

[17] XI G H, REISER G, KEEP R F. The role of thrombin and thrombin receptors in ischemic, hemorrhagic and traumatic brain injury: deleterious or protective? [J]. J Neurochem, 2003, 84(1):3-9.

[18] HUYNH T J, AVIV R I, DOWLATSHAHI D, et al. Validation of the 9-Point and 24-Point hematoma expansion prediction scores and derivation of the PREDICT A/B scores[J]. Stroke, 2015, 46(11):3105-3110.

[19] LAURIDSEN S V, HVAS A M, SANDGAARD E A, et al. Coagulation profile after spontaneous intracerebral hemorrhage: a cohort study[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(11):2951-2961.

(收稿日期:2020-02-02 修回日期:2020-06-03)