

血浆纤维蛋白单体浓度对重型颅脑损伤并发进展性出血性脑损伤的预测价值

罗立峰 翁建丰 岑萌 俞文华 杜权 郑永科 胡炜 董晓巧 张立新 王晓锋

【摘要】目的 探讨血浆纤维蛋白单体(FM)浓度对重型颅脑损伤(sTBI)并发进展性出血性脑损伤(PHI)的预测价值。**方法** 选取2017年1月—2020年1月收治的128例sTBI患者(包括慈林医院41例、浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院54例、杭州市第九人民医院33例)为研究对象,比较PHI与非PHI患者临床资料,采用多因素logistic回归分析sTBI患者并发PHI的影响因素,ROC曲线分析各影响因素对sTBI患者并发PHI的预测效能。**结果** sTBI患者并发PHI 62例(48.4%)。PHI组患者格拉斯哥昏迷量表(GCS)评分明显低于非PHI组,而瞳孔散大比例、急诊手术比例、鹿特丹CT评分、血浆FM浓度均明显高于非PHI组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,GCS评分($OR=0.548, 95\%CI: 0.389\sim0.770, P<0.05$)、鹿特丹CT评分($OR=2.485, 95\%CI: 1.395\sim4.424, P<0.05$)、血浆FM浓度($OR=1.007, 95\%CI: 1.001\sim1.013, P<0.05$)是sTBI患者并发PHI的独立影响因素。ROC曲线分析显示,GCS评分、鹿特丹CT评分、血浆FM浓度预测sTBI患者并发PHI的AUC及95%CI分别为0.782(0.701~0.850)、0.779(0.697~0.847)、0.743(0.658~0.816);血浆FM浓度联合GCS评分、血浆FM浓度联合鹿特丹CT评分预测sTBI患者并发PHI的AUC及95%CI分别为0.862(0.790~0.917)、0.870(0.799~0.923)。当血浆FM浓度 >148.14 mg/L时,其预测sTBI患者并发PHI的灵敏度、特异度分别为0.726、0.667。**结论** 血浆FM浓度有助于早期预测sTBI并发PHI。

【关键词】 纤维蛋白单体 重型颅脑损伤 进展性出血性脑损伤 预测价值

Predictive value of plasma fibrin monomer concentrations for progressive hemorrhagic injury secondary to severe traumatic brain injury

LUO Lifeng, WENG Jianfeng, CEN Meng, YU Wenhua, DU Quan, ZHENG Yongke, HU Wei, DONG Xiaoqiao, ZHANG Lixin, WANG Xiaofeng

First-author's address: Department of Neurosurgery, Cilin Hospital, Cixi 315315, China

Corresponding author: WENG Jianfeng, E-mail: sxwjlszg@163.com

【Abstract】Objective To discern the predictive value of plasma fibrin monomer(FM) concentrations for progressive hemorrhagic injury(PHI) secondary to severe traumatic brain injury(sTBI). **Methods** A total of 128 sTBI patients, who were treated at Cilin Hospital(41 cases), the Affiliated Hangzhou First People's Hospital, Zhejiang University School of Medicine(54 cases) and the Hangzhou Ninth People's Hospital(33 cases) from January 2017 to January 2020, were selected as study subjects. Clinical materials were compared between PHI and non-PHI patients. The multivariate logistic regression model was applied to analyze influential factors of PHI of patients with sTBI. The ROC curve was used to analyze the predictive efficiencies of all influential factors for PHI of sTBI patients. **Results** There were 62 cases of PHI among sTBI patients (48.4%). As compared to non-PHI group, patients in PHI group had significantly decreased GCS scores, while displayed substantially elevated percentages of dilated pupils and emergency operation, significantly raised Rotterdam CT scores and plasma FM concentrations, and the differences were statistically significant(all $P<0.05$). The multivariate logistic regression

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2022.44.12.2021-1578

基金项目:杭州市科技发展计划项目(20180533B43);慈溪市农业和社会发展科技计划项目(CN2019032)

作者单位:315315 慈溪,慈林医院神经外科(罗立峰、翁建丰、岑萌);浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院神经外科(俞文华、杜权、郑永科、胡炜、董晓巧);杭州市第九人民医院神经外科(张立新、王晓锋)

通信作者:翁建丰, E-mail: sxwjlszg@163.com

analysis showed that GCS score ($OR=0.548$, 95% $CI:0.389-0.770$, $P<0.05$), Rotterdam CT score ($OR=2.485$, 95% $CI:1.395-4.424$, $P<0.05$) and plasma FM concentrations ($OR=1.007$, 95% $CI:1.001-1.013$, $P<0.05$) were the independent influential factors of PHI of sTBI patients. ROC curve analysis showed that the AUCs and 95% CIs of GCS score, Rotterdam CT score and plasma FM concentrations for predicting PHI of sTBI patients were 0.782(0.701-0.850), 0.779(0.697-0.847) and 0.743(0.658-0.816) respectively, and the AUCs and 95% CIs of plasma FM concentrations combined with GCS score and Rotterdam CT score for predicting PHI of sTBI patients were 0.862(0.790-0.917) and 0.870(0.799-0.923) respectively. When plasma FM concentrations exceeded 148.14 mg/L, it predicted PHI of sTBI patients with sensitivity and specificity of 0.726 and 0.667 respectively. **Conclusion** Plasma FM concentrations may be helpful to early predict PHI after sTBI.

【Key words】 Fibrin monomer Severe traumatic brain injury Progressive hemorrhagic injury Predictive value

进展性出血性脑损伤(progressive hemorrhagic injury, PHI)是指颅脑损伤后新出现的出血性病灶或原有出血性病灶扩大^[1],可明显增加重型颅脑损伤(severe traumatic brain injury, sTBI)患者预后不良甚至死亡的发生风险^[2]。sTBI后出现凝血功能异常是 PHI 发生的重要原因之一。研究表明,纤溶和凝血亢进均能预测 PHI 的发生^[3]。纤维蛋白单体(fibrin monomer, FM)是 Fibrin 在凝血酶的作用下脱掉肽 A、肽 B 后形成的蛋白^[4],能反映凝血酶的活性,是凝血功能增强的早期分子标志物,也是血栓前状态的标志物^[5]。因此,本研究就血浆 FM 浓度对 sTBI 并发 PHI 的预测价值作一探讨,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 对象 选取 2017 年 1 月—2020 年 1 月收治的 128 例 sTBI 患者为研究对象,其中慈林医院 41 例,浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院 54 例,杭州市第九人民医院 33 例;男 75 例,女 53 例;年龄 18~77(44.81 ± 14.00)岁;合并高血压 24 例,糖尿病 22 例,高脂血症 23 例;吸烟 61 例;饮酒 71 例;外伤原因:车祸 63 例,坠落或跌倒 49 例,其他 16 例;外伤至入院时间(4.96 ± 2.44)h;外伤至首次头颅 CT 检查时间(5.73 ± 2.45)h;格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale, GCS)评分 5(4,6)分;瞳孔散大 50 例;急诊手术 68 例;鹿特丹 CT 评分 5(4,6)分;收缩期动脉压(122.91 ± 29.02)mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),舒张期动脉压(78.05 ± 20.53)mmHg。纳入标准:(1)外伤至入院时间≤12 h;(2)外伤后 24 h 内接受头颅 CT 检查≥2 次;(3)入院时 GCS 评分<9 分;(4)胸、腹、骨盆等部位简易损伤评分<3 分。排除标准:(1)使用抗凝剂或抗血小板聚集药物;(2)合并血液系统疾病;(3)有出血性或缺血性脑卒中病史;(4)合并血栓栓塞性疾病;(5)最近 1 个月内发生过急性感染;(6)合并严重的心、肝、肺、肾等器官

疾病。本研究经浙江大学医学院附属杭州市第一人民医院伦理委员会审查通过,所有患者或家属签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 资料收集 收集患者性别、年龄、基础疾病、吸烟史、饮酒史、外伤原因、外伤至入院时间、外伤至首次头颅 CT 检查时间、GCS 评分、瞳孔散大发生情况、急诊手术情况、鹿特丹 CT 评分、血压、入院时血浆 FM 浓度等资料。血浆 FM 浓度检测:采用 ELISA 法。经肘静脉抽取患者静脉血 2 ml,立即置于无菌抗凝管内,室温下 3 000 r/min 离心 15 min,收集血浆并存于 -70 ℃ 冰箱内;使用 FM ELISA 试剂盒(批号:36734512,上海江莱生物科技有限公司)进行检测。

1.2.2 PHI 定义 PHI 是指头颅在受到创伤打击后几小时至数天内,再次 CT 检查证实出现新的出血性病灶或原有的出血性病灶明显扩大,与外伤后首次 CT 检查结果比较,出血性病灶范围增大 25% 及以上^[6]。

1.3 统计学处理 采用 SPSS 20.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本 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 Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验。sTBI 患者并发 PHI 的影响因素分析采用多因素 logistic 回归分析。各影响因素对 sTBI 患者并发 PHI 的预测效能采用 ROC 曲线分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PHI 与非 PHI 患者临床资料比较 经外伤后 24 h 内至少两次头颅 CT 检查确定 PHI 62 例,非 PHI 66 例;sTBI 患者并发 PHI 的比例为 48.4%。PHI 组患者 GCS 评分明显低于非 PHI 组,而瞳孔散大比例、急诊手术比例、鹿特丹 CT 评分、血浆 FM 浓度均明显高于非 PHI 组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$);两组患者在性

别、年龄、高血压、糖尿病、高脂血症、吸烟、饮酒、外伤原因、外伤至入院时间、外伤至首次头颅 CT 检查时间、收缩期动脉压、舒张期动脉压等方面比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表 1。

表 1 PHI 与非 PHI 患者临床资料比较

	PHI 组($n=62$)	非 PHI 组($n=66$)	P 值
性别(男/女, n)	36/26	39/27	>0.05
年龄(岁)	47.01 ± 13.75	42.74 ± 14.03	>0.05
高血压[n (%)]	15(24.2)	9(13.6)	>0.05
糖尿病[n (%)]	12(19.4)	10(15.2)	>0.05
高脂血症[n (%)]	9(14.5)	14(21.2)	>0.05
吸烟[n (%)]	28(45.2)	33(50.0)	>0.05
饮酒[n (%)]	31(50.0)	40(60.6)	>0.05
外伤原因(车祸/坠落或跌倒/其他, n)	33/18/11	30/31/5	>0.05
外伤至入院时间(h)	5.10 ± 2.53	4.83 ± 2.37	>0.05
外伤至首次头颅 CT 检查时间(h)	5.91 ± 2.44	5.56 ± 2.46	>0.05
GCS 评分(分)	4(3,5)	6(5,7)	<0.05
瞳孔散大[n (%)]	32(51.6)	18(27.3)	<0.05
急诊手术[n (%)]	39(62.9)	29(43.9)	<0.05
鹿特丹 CT 评分(分)	6(5,6)	4(5,5)	<0.05
收缩期动脉压(mmHg)	122.5 ± 29.94	123.30 ± 28.36	>0.05
舒张期动脉压(mmHg)	80.02 ± 21.20	76.20 ± 19.87	>0.05
血浆 FM 浓度(mg/L)	193.63 ± 76.38	124.88 ± 77.84	<0.05

注:PHI 为进展性出血性脑损伤;GCS 为格拉斯哥昏迷量表;FM 为纤维蛋白单体;1 mmHg=0.133 kPa

2.2 sTBI 患者并发 PHI 的影响因素分析 将上述 $P < 0.05$ 的 5 个变量纳入多因素 logistic 回归分析,结果显示 GCS 评分($OR=0.548, 95\%CI:0.389 \sim 0.770, P < 0.05$)、鹿特丹 CT 评分($OR=2.485, 95\%CI:1.395 \sim 4.424, P < 0.05$)、血浆 FM 浓度($OR=1.007, 95\%CI:1.001 \sim 1.013, P < 0.05$)是 sTBI 患者并发 PHI 的独立影响因素。

2.3 各影响因素对 sTBI 患者并发 PHI 的预测效能分析 ROC 曲线分析显示,GCS 评分、鹿特丹 CT 评分、血浆 FM 浓度预测 sTBI 患者并发 PHI 的 AUC 及 95%CI 分别为 0.782 (0.701~0.850)、0.779 (0.697~0.847)、0.743 (0.658~0.816);血浆 FM 浓度联合 GCS 评分、血浆 FM 浓度联合鹿特丹 CT 评分预测 sTBI 患者并发 PHI 的 AUC 及 95%CI 分别为 0.862 (0.790~0.917)、0.870 (0.799~0.923)。当血浆 FM 浓度 > 148.14 mg/L (最大约登指数为 0.393) 时,其预测 sTBI 患者并发 PHI 的灵敏度、特异度分别为 0.726、0.667,见图 1。

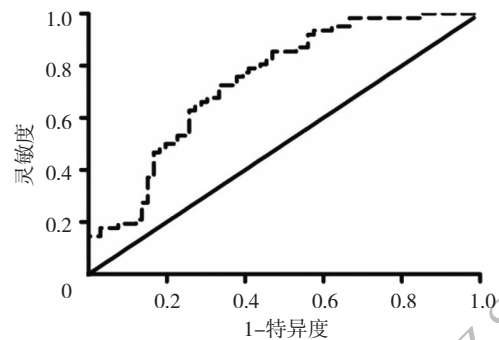


图 1 血浆纤维蛋白单体浓度预测重型颅脑损伤患者并发进展性出血性脑损伤的 ROC 曲线

3 讨论

本研究结果显示,128 例 sTBI 患者并发 PHI 的比例为 48.4%,与相关研究报道的 40%~50% 相符^[1-3]。研究表明,颅脑损伤后出现外周血 D-二聚体浓度升高可以预测 PHI 的发生^[7]。脑组织释放的组织因子在 PHI 的促凝阶段发挥着重要作用^[1],主要由胶质细胞表达,在脑组织中的含量非常高^[8]。sTBI 患者脑组织通常释放出大量组织因子至血液循环系统中^[9],组织因子与凝血因子 VIIa 结合,从而激活外源性凝血途径,进而促进凝血酶的生成,导致纤维蛋白沉积、血管内微血栓形成、凝血因子及血小板消耗^[10],最终促进 PHI 的发生、发展。因此,检测凝血系统激活标志物可能预测 PHI。

正常人血液中仅有微量或不存在 FM。研究表明,血浆 FM 浓度升高提示血液中有凝血酶生成,表示凝血机制已活化^[5]。FM 在弥散性血管内凝血、静脉血栓形成、脓毒症性休克相关高凝状态的早期诊断与预测中具有明显作用^[11-14]。由于多发伤患者往往伴有低血容量和低体温,对血浆 FM 浓度的影响与单纯性 sTBI 明显不同^[15]。因此本研究排除了胸、腹、骨盆等部位简易损伤评分 ≥ 3 分的患者。同时,由于血浆 FM 浓度受血液系统疾病、血栓栓塞性疾病、抗凝剂使用等因素的影响,因此本研究也作了排除。本组纳入单纯性 sTBI 患者 128 例,多因素 logistic 回归分析显示 GCS 评分、鹿特丹 CT 评分、血浆 FM 浓度是 sTBI 患者并发 PHI 的独立影响因素。进一步作 ROC 曲线分析显示,血浆 FM 浓度预测 sTBI 患者并发 PHI 的 AUC 为 0.743,与 GCS 评分、鹿特丹 CT 评分的 AUC 接近。同时,与仅 GCS 评分或鹿特丹 CT 评分比较,血浆 FM 浓度联合 GCS 评分或鹿特丹 CT 评分预测 sTBI 患者并发 PHI 的效能明显提高。

综上所述,血浆 FM 浓度有助于早期预测 sTBI 并

发 PHI, 以指导临床治疗方案的调整, 提高 sTBI 的救治率。

4 参考文献

- [1] 何吉洪, 任民, 彭伟, 等. 创伤性脑损伤进展性出血分子机制研究进展[J]. 中国医学创新, 2019, 16(31):169-172. DOI:10.3969/j.issn.1674-4985.2019.31.042.
- [2] 王晓锋, 俞文华, 张立新, 等. 血清巨噬细胞移动抑制因子水平对颅脑损伤患者住院期间主要不良事件的预测价值[J]. 浙江医学, 2020, 42(21):2323-2326. DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2020.42.21.2020-1035.
- [3] 胡悦, 宋灏哲, 陈佳树, 等. 老年急性单纯性创伤性脑损伤患者凝血指标与进展性出血性损伤的相关性[J]. 首都医科大学学报, 2020, 41(2):302-306. DOI:10.3969/j.issn.1006-7795.2020.02.028.
- [4] Kristoffersen AH, Petersen PH, Bjørge L, et al. Concentration of fibrin monomer in pregnancy and during the postpartum period [J]. Ann Clin Biochem, 2019, 56(6):692-700. DOI:10.1177/0004563219869732.
- [5] Hasegawa M, Wada H, Miyazaki S, et al. The evaluation of fibrin-related markers for diagnosing or predicting acute or sub-clinical venous thromboembolism in patients undergoing major orthopedic surgery[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2018, 24(1):107-114. DOI:10.1177/1076029616674824.
- [6] 帅俊坤. 创伤性颅脑损伤后进展性出血性损伤高危因素的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(10):945-949. DOI:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.10.018.
- [7] Xu DX, Du WT, Li X, et al. D-dimer/fibrinogen ratio for the prediction of progressive hemorrhagic injury after traumatic brain injury[J]. Clin Chim Acta, 2020, 507:143-148. DOI:10.1016/j.cca.2020.04.022.
- [8] Grover SP, Mackman N. Tissue factor: an essential mediator of hemostasis and trigger of thrombosis[J]. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2018, 38(4):709-725. DOI:10.1161/ATVBAHA.117.309846.
- [9] Suehiro E, Fujiyama Y, Kiyohira M, et al. Probability of soluble tissue factor release lead to the elevation of D-dimer as a bio-marker for traumatic brain injury[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 2019, 59(2):63-67. DOI:10.2176/nmc.oa.2018-0254.
- [10] Grover SP, Mackman N. Tissue factor in atherosclerosis and atherothrombosis[J]. Atherosclerosis, 2020, 307:80-86. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2020.06.003.
- [11] 陈哲, 林红, 王芳, 等. 血清纤维蛋白单体在下肢骨折术后深静脉血栓诊断中的应用效能[J]. 山东医药, 2020, 60(6):75-77. DOI:10.3969/j.issn.1002-266X.2020.06.019.
- [12] 王汉, 李儒琳. 血清血小板活化因子、脂蛋白(a)、纤维蛋白单体对骨折患者发生近端深静脉血栓评估价值[J]. 创伤与急危重病医学, 2021, 9(2):120-123. DOI:10.16048/j.issn.2095-5561.2021.02.09.
- [13] 郝建伟. 研究 D-二聚体、纤维蛋白单体及血栓调节蛋白在下肢骨折术后患者血清中的表达[J]. 中国实用医药, 2021, 16(6):49-51. DOI:10.14163/j.cnki.11-5547/r.2021.06.019.
- [14] Yoshihisa A, Sato Y, Kimishima Y, et al. Soluble fibrin monomer complex is associated with cardio- and cerebrovascular events in patients with heart failure[J]. Int J Cardiol Heart Vasc, 2020, 32:100697. DOI:10.1016/j.ijcha.2020.100697.
- [15] Sandström L, Engström Å, Nilsson C, et al. Experiences of suffering multiple trauma: a qualitative study[J]. Intensive Crit Care Nurs, 2019, 54:1-6. DOI:10.1016/j.iccn.2019.07.006.

(收稿日期: 2021-05-19)

(本文编辑: 陈丹)

(上接第 1324 页)

- 志, 2020, 31(9):665-670. DOI:10.12117/jccmi.2020.09.014.
- [14] Nebelung, Sven, Tingart, et al. Ex vivo quantitative multiparametric MRI mapping of human meniscus degeneration[J]. Skeletal Radiol, 2016, 45(12):1649-1660. DOI:10.1007/s00256-016-2480-x.
- [15] Chhabra A, Ashikyan O, Hlis R, et al. The international society of arthroscopy, knee surgery and orthopaedic sports medicine classification of knee meniscus tears: three-dimensional MRI and arthroscopy correlation[J]. Eur Radiol, 2019, 29(11):6372-6384. DOI:10.1007/s00330-019-06220-w.
- [16] Lorio S, Tierney TM, McDowell A, et al. Flexible proton density (PD) mapping using multi-contrast variable flip angle (VFA) data[J]. Neuroimage, 2019, 186:464-475. DOI:10.1016/j.neuroimage.2018.11.023.
- [17] 陈逸群, 赵雪文. 磁共振 T₂ mapping、T₂rho 序列对膝关节炎症定量成像的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(17):3492-3496. DOI:10.3969/j.issn.1006-2084.2018.17.032.
- [18] Sharafi A, Xia D, Chang G, et al. Biexponential T1ρ relaxation mapping of human knee cartilage in vivo at 3T[J]. NMR Biomed, 2017, 30(10). DOI:10.1002/nbm.3760.
- [19] 崔峰, 王聪, 王娅, 等. MAGiC 技术的基本原理及临床研究进展[J]. 临床放射学杂志, 2021, 40(12):2434-2437. DOI:10.13437/j.cnki.jcr.2021.12.039.

(收稿日期: 2022-02-27)

(本文编辑: 沈亚芳)