doi:10.11659/jjssx.12E020055

·临床报道·

氨甲环酸治疗老年轻中度颅脑损伤的临床疗效

邰国虎[1],刘 杰[2],蒋 伟[3] (1.武汉科技大学附属天佑医院神经外科,湖北 武汉 430064;2.大冶市人民医院神经外科,湖北 黄石 435100;3.华中科技大学同济医学院附属同济医院神经外科,湖北 武汉 430030)

[摘 要] **目的** 探讨氨甲环酸(TXA)治疗老年轻中度颅脑损伤(TBI)的临床疗效。**方法** 选取30例老年轻中度TBI患者作为研究对象,按照随机数字表法分成TXA组及对照组,每组15例。TXA组在初始10 min内静脉注射0.9%氯化钠注射液100 mL配比的1 g TXA,然后在8 h内静脉滴注0.9%氯化钠注射液500 mL配比的1 g TXA维持;对照组输注同等量0.9%氯化钠注射液。评估2组颅内血肿变化、手术例数、入住神经外科重症监护病房(NICU)时间、住院时间、格拉斯哥预后量表(GOS)评分;观察TXA组使用TXA不良反应情况。**结果** 2组治疗前血肿量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TXA组治疗后血肿量少于对照组($P<0.05$)。TXA组入住NICU时间及住院时间短于对照组($P<0.05$)。TXA组GOS评分优于对照组($P<0.05$)。2组手术例数方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。TXA组未见明显不良反应发生。**结论** 对于老年轻中度TBI患者,早期(3 h内)使用TXA不仅能够控制进展性颅内出血,缩短入住NICU时间及住院时间,还可以改善预后。

[关键词] 老年人;颅脑损伤;氨甲环酸;预后

[中图分类号] R651 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-12-12

Clinical effect of tranexamic acid on mild and moderate traumatic brain injury in elderly patients

KUAI Guo-hu[1],LIU Jie[2],JIANG Wei[3] (1.Department of Neurosurgery,Tianyou Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology,Wuhan Hubei 430064,China;2.Department of Neurosurgery,Daye People's Hospital,Huangshi Hubei 435100,China;3.Department of Neurosurgery,TongJi Hospital Affiliated to Tongji Medical College of Huazhong University of Science and Technology,Wuhan Hubei 430030,China)

Abstract: Objective To investigate the clinical effect of tranexamic acid (TXA) on mild and moderate traumatic brain injury (TBI) in elderly patients. **Methods** A total of 30 elderly patients with mild and moderate TBI were selected as the research objects and divided into the TXA group and the control group according to the random number table method,with 15 cases in each group. In the TXA group,1 g of TXA mixed with 100 mL of 0.9% sodium chloride injection was injected intravenously within the first 10 minutes,and then 1 g of TXA mixed with 500 mL of 0.9 sodium chloride injection was injected intravenously within 8 hours for maintenance. The control group received the same amount of 0.9% sodium chloride injection. The changes of intracranial hematoma,the number of surgical cases,the time of admission to neurosurgical intensive care unit (NICU),hospital stay,Glasgow outcome scale (GOS) score between the two groups were evaluated. The adverse reactions of TXA in the TXA group were observed. **Results** There was no statistically significant difference in the volume of hematoma between the two groups before operation ($P>0.05$). The volume of hematoma after operation in the TXA group was less than that in the control group ($P<0.05$). The time of admission to NICU and hospital stay in the TXA group were shorter than those in the control group ($P<0.05$). The GOS score of the TXA group was better than that of the control group ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the number of surgical cases between the two groups ($P>0.05$). There was no obvious adverse reactions in the TXA group. **Conclusion** For the elderly patients with mild and moderate TBI,the early use (within 3 hours) of TXA can not only control the progressive intracranial hemorrhage,shorten the time of admission to NICU and hospital stay,but also improve the prognosis of patient.

Keywords: old people;traumatic brain injury;tranexamic acid;prognosis

在老年人(≥60岁)中,颅脑损伤(traumatic brain injury,TBI)居于全身创伤的首位。对于老年人而言,由于全身机能衰退,且通常伴发多种基础疾病,因此TBI成为其致残、致死的主要原因[1-2]。老年TBI患者通常具有伤情重、病情变化快、预后差、病死率高等特点,且对手术耐受也相对较差,因此,合理有效的药物治疗成为目前治疗老年TBI患者的主要措施。CRASH试验是一项关于使用氨甲环酸(tranexamic acid,TXA)治疗创伤患者的国际性、多中心、随机、安慰剂对照的试验[3]。2013年及2019年的CRASH试验均证实,早期使用TXA治疗TBI患者,能够降低其颅内出血的风险,从而降低轻中度TBI患者的死亡风险[3-4]。但目前未见TXA用于治疗老年轻中度TBI患者的报道,本研究旨在探讨TXA治疗老年轻中度TBI

[基金项目] 湖北省科学技术厅自然科学基金面上项目(2020CFB512);武汉科技大学校级一般项目(2020X26)

[通信作者] 蒋 伟,E-mail:matthias_jiang@hotmail.com

的临床效果,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2017年1月至2019年1月武汉科技大学附属天佑医院神经外科收治的30例老年轻中度TBI患者作为研究对象,按照随机数字表法分成TXA组及对照组,每组15例。纳入标准[5]:格拉斯哥昏迷量表(Glasgow coma scale,GCS)评分10~15分;头颅CT扫描异常(有血肿、挫裂伤、脑肿胀)且伤后3 h内无需手术;年龄>60岁。排除标准:复合伤;休克;长期口服抗凝药物;伤后3 h以上入院;受伤时间未知;中线移位;颅内血肿量>30 mL;对TXA过敏;过去2周使用过TXA。本研究经武汉科技大学附属天佑医院伦理委员会审核批准,患者家属均签署知情同意书。2组患者在年龄、性别、创伤史、收缩压、出血类型、入院血肿体积、受伤到入院时间及入院GCS评分方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性,见表1。

表1 2组患者一般资料比较($n=15$)

项目		TXA组	对照组	χ^2/t	P
年龄/岁		65.7±5.5	64.3±4.3	0.777	0.444
性别/例(%)	男	11(73.3)	12(80.0)	0.186	0.666
	女	4(26.7)	3(20.0)		
创伤史/例(%)	交通事故	10(66.7)	11(73.3)	0.247	0.884
	坠落伤	3(20.0)	2(13.3)		
	打击伤	2(13.3)	2(13.3)		
收缩压/mmHg		150.8±21.5	155.6±20.8	0.621	0.539
出血类型/例(%)	硬膜外血肿	4(26.7)	5(33.3)	0.202	0.904
	硬膜下血肿	5(33.3)	5(33.3)		
	脑内血肿	6(40.0)	5(33.3)		
入院血肿体积/mL		18.5±4.2	17.4±4.8	0.668	0.509
受伤到入院时间/h		1.8±1.1	1.7±1.3	0.227	0.822
入院GCS评分/分		11.8±2.3	12.2±2.4	0.466	0.644

1.2 方法

TXA组在初始10 min内静脉注射0.9%氯化钠注射液100 mL配比的1 g TXA,然后在8 h内静脉滴注0.9%氯化钠注射液500 mL配比的1 g TXA维持;对照组输注同等量0.9%氯化钠注射液。血肿扩大达到手术指征者则行手术治疗。

1.3 观察指标

所有患者在干预后48 h进行头部CT扫描。根据多田公式评估颅内血肿量,血肿量=π/6×(血肿最大长径×最大宽径×层数)。记录2组手术例数、入住神经外科重症监护病房(neurosurgical intensive care unit,NICU)时间及住院时间。观察TXA组使用TXA不良反应情况。随访3个月,根据格拉斯哥预后量表(Glasgow outcome scale,GOS)评分(1~5分)对2组进行评估,分值越高,预后越好。

1.4 统计学方法

采用SPSS 19.0软件进行数据处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,采用两独立样本t检验;计数资料以率(%)表示,采用χ^2检验。以$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结果

2组治疗前血肿量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);TXA组治疗后血肿量少于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。TXA组入住NICU时间及住院时间短于对照组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。TXA组GOS评分优于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。2组手术例数方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表2。TXA组未见明显腹泻、恶心、血栓形成等不良反应。

表2 2组相关指标比较($n=15$)

组别	血肿量/mL		手术例数/例(%)	入住NICU时间/d	住院时间/d	GOS评分/分
	治疗前	治疗后				
TXA组	18.5±4.2	23.4±4.5	2(13.3)	4.5±1.5	13.5±4.6	4.2±0.6
对照组	17.4±4.8	26.9±4.8	4(26.7)	6.5±1.8	18.5±5.6	3.8±0.4
χ^2/t	0.668	2.060	0.208	3.306	2.672	2.148
P	0.509	0.048	0.648	0.003	0.012	0.041

3 讨论

随着人口老龄化逐渐加剧,中老年TBI患者的比例逐渐上升,年龄为进展性出血性损伤的危险因素之一,同时老年TBI患者常伴多种基础疾病而更易发生进展性出血性损伤,其病情往往较非老年患者更严重,且预后更差[6]。虽然目前对于TBI患者的救治水平有所提高,但是依然没有较好的药物可以治愈该疾病。在治疗TBI的药物当中,所推荐的药物仅包括ATP、CoA、维生素B_6和维生素C,虽然以上药物缺乏Ⅰ级临床循证医学证据,但是因其无毒副作用、价格便宜、药理作用明确,在临床中一直被推荐使用[7]。随着研究的进一步深入,TXA在TBI中的应用逐步得到重视,国外越来越多的研究证实,轻中度TBI患者在受伤后3 h内使用TXA进行治疗,能够降低其死亡风险[3-4,8]。但是,国内对于TXA在TBI患者中的应用研究较少,且目前未有将TXA用于治疗老年轻中度TBI的临床研究。

纤维蛋白溶解增加是导致患者TBI后凝血功能障

碍及进行性颅内出血的因素,TXA 是一种由赖氨酸氨基酸制成的合成物质,其可穿透血脑屏障进入脑脊液[9]。纤溶酶通过赖氨酸结合位点与纤维蛋白结合,然后将纤维蛋白分裂成纤维蛋白降解产物,发挥其抗纤维蛋白溶解的作用,阻止血凝块的溶解[10-11],进而阻止颅内出血的扩大及纤溶酶原在损伤时所引起的脑水肿[12],从而达到改善 TBI 患者预后的目的。

Jokar 等[13]的研究表明 TXA 能够减少轻中度 TBI 患者的进展性出血发生,其中 TXA 组和对照组的平均出血量分别增加(1.7 ± 9.7)mL 和(4.3 ± 12.9)mL,具有明显统计学差异。本研究结果显示,治疗后 TXA 组血肿量少于对照组,提示 TXA 能够减少轻中度 TBI 患者的进展性出血发生。一项 2013 年的 CRASH-2 试验研究分别分析了 TXA 干预组 10 060 例和安慰剂组 10 067 例患者的资料,结果表明,TXA 干预组显著降低了治疗后 28 d 的病死率;从时间段上进一步进行亚组分析,在 1 h 内接受 TXA 治疗,能够显著降低出血导致的死亡风险;在 1 ~ 3 h 之间进行的治疗也可降低出血导致的死亡风险;3 h 后给予的治疗并不能降低出血导致的死亡风险[3]。而最新的一项涉及 12 737 例 TBI 患者的研究也表明,TXA 不仅能降低轻中度 TBI 患者的死亡风险,还不会增加血管闭塞事件及癫痫发作的风险,但不能降低重度 TBI 患者的死亡风险[4]。以上大样本研究均证实 TXA 治疗轻中度 TBI 患者的疗效较为确切。而本研究中 TXA 组入住 NICU 时间及住院时间均短于对照组,GOS 评分优于对照组,也证实 TXA 治疗老年轻中度 TBI 患者同样具有良好的效果,但 2 组在手术例数方面差异无统计学意义。过去,TXA 在 TBI 患者中的运用在国内并没有引起关注,目前国外较为成熟的研究对于 TXA 的使用大致原则为:在初始 10 min 内静脉注射 1 g TXA,然后在 8 h 内静脉滴注 1 g TXA 维持[4,14-15]。同时建议常规超早期(1 h 之内),最晚不要超过 3 h 使用 TXA 进行治疗。

综上所述,对于老年轻中度 TBI 患者,早期(3 h 内)使用 TXA 不仅能够控制进展性颅内出血,缩短入住 NICU 时间及住院时间,还可以改善预后。但本研究的局限在于样本量较小,其临床效果还需要更大样本量进一步支持。

[参考文献]

[1] 李明涛,赵元立. 老年人闭合性颅脑损伤的特点与治疗[J]. 中华神经创伤外科电子杂志,2016,2(5):313 - 315. doi:10.3877/cma.j.issn.2095 - 9141.2016.05.012.

[2] Lorente L,Martín MM,Pérez-Cejas A,et al. Traumatic brain injury patients mortality and serum total antioxidant capacity[J]. Brain Sci,2020,10(2):110. doi:10.3390/brainsci10020110.

[3] Roberts I,Shakur H,Coats T,et al. The CRASH-2 trial: a randomised controlled trial and economic evaluation of the effects of tranexamic acid on death, vascular occlusive events and transfusion requirement in bleeding trauma patients[J]. Health Technol Assess,2013,17(10):1 - 79. doi:10.3310/hta17100.

[4] CRASH-trialcollaborators. Effects of tranexamic acid on death,disability,vascular occlusive events and other morbidities in patients with acute traumatic brain injury (CRASH-3): a randomised, placebo-controlled trial[J]. Lancet,2019,394(10210):1713 - 1723. doi:10.1016/s0140 - 6736(19)32233 - 0.

[5] 赵继宗,周定标. 神经外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:139 - 140.

[6] 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.

[7] 赵继宗,周定标. 神经外科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2014:145.

[8] Slomski A. Tranexamic acid improves outcomes in TBI[J]. JAMA,2019,322(24):2375. doi:10.1001/jama.2019.20077.

[9] Lecker I,Wang DS,Romaschin AD,et al. Tranexamic acid concentrations associated with human seizures inhibit glycine receptors[J]. J Clin Invest,2012,122(12):4654 - 4666. doi:10.1172/JCI63375.

[10] Hunt BJ. The current place of tranexamic acid in the management of bleeding[J]. Anaesthesia,2015,1:50 - 53. doi:10.1111/anae.12910.

[11] Beno S,Ackery AD,Callum J,et al. Tranexamic acid in pediatric trauma: Why not?[J]. Crit Care,2014,18(4):313. doi:10.1186/cc13965.

[12] McCormack PL. Tranexamic acid: a review of its use in the treatment of hyperfibrinolysis[J]. Drugs,2012,72(5):585 - 617. doi:10.2165/11209070 - 000000000 - 00000.

[13] Jokar A,Ahmadi K,Salehi T,et al. The effect of tranexamic acid in traumatic brain injury: a randomized controlled trial[J]. Chin J Traumatol,2017,20(1):49 - 51. doi:10.1016/j.cjtee.2016.02.005.

[14] CRASH-3 Intracranial Bleeding Mechanistic Study Collaborators. Tranexamic acid in traumatic brain injury: an explanatory study nested within the CRASH-3 trial[J]. Eur J Trauma Emerg Surg,2021,47(1):261 - 268. doi:10.1007/s00068 - 020 - 01316 - 1.

[15] Chakroun-Walha O,Samet A,Jerbi M,et al. Benefits of the tranexamic acid in head trauma with no extracranial bleeding: a prospective follow-up of 180 patients[J]. Eur J Trauma Emerg Surg,2019,45(4):719 - 726. doi:10.1007/s00068 - 018 - 0974 - z.

(编辑:贺绍梅)