临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyxb.001438

aSAH后早期凝血功能变化与迟发性脑缺血的相关性研究

毛 磊[1],苑玉清[2],程崇杰[1],吴精川[1],柴伟娜[1],蒋登志[1],张晓冬[1],孙晓川[1]
(1. 重庆医科大学附属第一医院神经外科,重庆 400016;2. 成都市第三人民医院神经外科,成都 610031)

【摘 要】目的:探讨动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmalsubarachnoid hemorrhage,aSAH)后早期凝血功能各参数变化与迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia,DCI)的相关性,为临床上早期预测及干预迟发性脑缺血提供依据。**方法**:回顾性分析 77 例 aSAH 患者发病 24 h 内的凝血象和血栓弹力图(thromboelastography,TEG)参数,同期收集 22 例未破裂动脉瘤(unruptured intracranial aneurysm,UIA)患者作为对照。根据是否发生 DCI 将 aSAH 患者分为 DCI 组(n=38)和 No-DCI 组(n=39),比较 2 组间一般资料、凝血象和 TEG 参数的差异,多因素 logistic 回归分析确定危险因素。**结果**:与 No-DCI 组比较,DCI 组患者 D-D、FDP、Fib、α 角、MA 值明显升高(P=0.000、0.000、0.000、0.043、0.042),R 和 K 值明显降低(P=0.002、0.036);多因素分析显示 D-D(OR=9.739,95%CI=1.896~50.042,P=0.006)、K 值(OR=0.026,P=0.028,95%CI=0.01~0.681)为 DCI 的独立危险因素。**结论**:aSAH 患者早期 D-D、FDP、Fib、α 角、MA 值明显升高,R、K 值下降,与 DCI 的发生存在相关性,其中 D-D 与 K 值为 aSAH 后发生 DCI 独立危险因素。因此,早期监测凝血功能有助于预测 DCI 的发生,并指导相应处理。

【关键词】蛛网膜下腔出血;迟发性脑缺血;凝血象;血栓弹力图
【中图分类号】R651.1 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2017-01-04

Correlation between the early coagulation function and delayed cerebral ischemia after aSAH

Mao Lei[1], Yuan Yuqing[2], Cheng Chongjie[1], Wu Jingchuan[1], Chai Weina[1], Jiang Dengzhi[1], Zhang Xiaodong[1], Sun Xiaochuan[1]
(1. Department of Neurosurgery, The First Affiliated Hospital of Chongqing Medical University; 2. Department of Neurosurgery, The Third People's Hospital of Chengdu)

【Abstract】*Objective*: To investigate the correlation between the parameter of early coagulation function and the incidence of delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage and to provide basis of early prediction and intervention for delayed cerebral ischemia in clinical treatment. ***Methods***: The coagulation and TEG of 77 patients with aSAH within 24 hours from onset was analyzed retrospectively and 22 cases of unruptured aneurysms(UIA) were collected as matched group. aSAH patients were divided into the DCI group(38 cases) and No-DCI group(39 cases) to compare the clinical data, coagulogram and parameter of TEG. The multi-factor logistic regression analysis was adopted to determine the risk factors. ***Results***: Compared with those of the No-DCI group, the values of DD, FDP, Fib, α and MA in DCI group were significantly higher(P=0.000, 0.000, 0.000, 0.043, 0.042), while values of R and K were lower(P=0.002, 0.036). The result of multiple-factor analysis shows that the parameter of D-D and K were the independent risk factors. ***Conclusion***: The parameter of D-D, FDP, Fib, α angle, MA is significantly increased, while the parameter of R and K is significantly decreased in aSAH. D-D and K are independent risk factors of DCI. Therefore, early monitoring of coagulation function can help predict the occurrence of DCI, as well as guide the therapies.

【Key words】subarachnoid hemorrhage; delayed cerebral ischemia; coagulation; thromboelastography

迟发性脑缺血(delayed cerebral ischemia,DCI)是动脉瘤性蛛网膜下腔出血(aneurysmalsubarachnoid hemorrhage,aSAH)后常见的并发症,其发病率为 20%~40%[1-2],是造成 aSAH 患者不良预后的主要原因[3-4]。临床早期发现 aSAH 后 DCI 并给予治疗,对改善预后有重要意义。既往研究认为脑血管痉挛是动脉瘤蛛网膜下腔出血后发生 DCI 的主要原因,近来研究发现微血栓形成参与了 DCI 的发生,而凝血功能亢进与血栓的形成密切相关[5-6]。本研究通过观察 aSAH 早期凝血象及 TEG 各参数变化,对比分析各参数与迟发性脑缺血的相关性,为临床上早期预测 DCI 的发生提供依据。

作者介绍:毛 磊,Email:441391089@qq.com,
研究方向:脑血管方向。
通信作者:孙晓川,Email:sunxch1445@gmail.com。
基金项目:国家自然科学基金面上资助项目(编号:81571159)。
优先出版:http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20171128.1715.060.html (2017-11-28)

1 资料与方法

1.1 资料及分组

1.1.1 一般资料 收集 2014 年 9 月至 2015 年 9 月重庆医科大学附一院神经外科符合纳入标准的 aSAH 患者与 UIA 患者作为研究对象，aSAH 患者共 77 例，其中男性 28 例，女性 49 例，年龄(52.96 ± 10.06)岁。发病 24 h 内即行凝血功能、血栓弹力图检查，收集患者改良 Fisher 分级、年龄、性别、高血压病及糖尿病病史、是否发生脑血管痉挛、凝血象参数及 TEG 参数。UIA 患者共 22 例，其中男性 10 例，女性 12 例，年龄(53.55 ± 10.46)岁，收集术前凝血象参数及 TEG 参数。

1.1.2 纳入标准 年龄 18~80 岁；CT、CTA 或 DSA 检查确诊为 aSAH；发病 24 h 内并完成凝血象及 TEG 检查；近 1 个月内未口服相关抗凝药物、促纤溶药物等；无肝肾疾病、重症感染、肿瘤、免疫系统、血液系统等全身性疾病。

1.1.3 DCI 诊断标准[7-8] 临床神经功能恶化，即局灶性神经功能缺损(偏瘫、失语、失用等)或全脑神经功能缺损(表现为意识水平下降)持续时间至少超过 1 h，不能归因于其他影像的发现(如再出血、脑水肿、脑积水等)、实验室检查异常(即严重电解质紊乱、酸碱中毒等)及其他病情变化(如发热、癫痫等)。

1.1.4 改良 Fisher 分级标准[9] Ⅰ级：局灶或弥散的薄层 SAH(厚度<1 mm)，没有脑室内积血；Ⅱ级：局灶或弥散的薄层 SAH，合并脑室内积血；Ⅲ级：局灶或弥散的较厚 SAH(厚度>1 mm 或脑池内有血凝块)，没有脑室内积血；Ⅳ级：局灶或弥散的较厚 SAH，合并脑室内积血。

1.1.5 脑血管血管痉挛分度[10] 通过 CTA 检查对比测量 Willis 环、基底动脉、大脑前动脉、大脑中动脉、大脑后动脉管径大小，判断是否发生血管痉挛。

1.1.6 分组 将上述 77 例患者根据是否发生 DCI 分成 2 组，即 DCI 组共 38 例(男性 12 例，平均年龄 51.83 岁；女性 26 例，平均年龄 55.34 岁)，No-DCI 组共 39 例(男性 16 例，平均年龄 51.62 岁；女性 23 例，平均年龄 52.69 岁)。根据改良 Fisher分级：Ⅰ~Ⅱ级组共计 60 例(男性 22 例，平均年龄52.25 岁；女性 38 例，平均年龄 52.19 岁)，Ⅲ~Ⅳ级组共计 17 例(男性 6 例，平均年龄 54.44 岁；女性 11 例，平均年龄54.71 岁)。

1.2 方法

1.2.1 凝血象检查 采用全自动血凝仪 CA-7000 检测 D-二聚体(D-dimer，D-D)、血浆纤维蛋白原(plasma fibrinogen，Fib)、纤维蛋白原(fibrinogen，FDP)、血浆凝血酶原时间(prothrombin time，PT)、部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time，APTT)及国际标准化比值(international normalized ratio，INR)。

1.2.2 血栓弹力图检查 采集符合标准的患者空腹静脉血，用 0.109 mol/L 枸橼酸钠 9:1 抗凝，2 h 内待测。仪器采用美国 Haemoscope Cro 公司生产的 Thrombelastograph Analyzer TEG-5000 血栓弹力仪(TEG-5000)，试剂使用配套进口试剂高岭土促进剂(Kaolin)；血液样本均用 TEG-5000 自动描记检测 TEG 各参数，当测定出血栓最大振幅(maximumamplitude，MA)后再描记 30 min 停机。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理，计数资料以率表示，采用卡方检验，计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示。组间比较采用独立样本 t 检验；对有统计学意义的因素用多因素 logistic 回归分析。检验水准 α=0.05。

2 结 果

2.1 aSAH 组与 UIA 组患者凝血功能的比较

77例 aSAH 患者与 22 例 UIA 患者的凝血功能比较结果见表 1。aSAH 组 D-D、FDP 值高于 UIA 组(P<0.05)，2 组间 Fib、PT、APTT、INR、R、K、α 角、MA 值无统计学意义(P>0.05)。

表 1 aSAH 组与 UIA 组凝血功能参数比较

Tab.1 Comparison of coagulation parameters between aSAH and UIA Group

参数比较	aSAH组(n=77)	UIA组(n=22)	t 值	P 值
凝血象参数				
D-D(mg/L)	2.60 ± 1.55	0.59 ± 0.59	5.317	0.000
FDP(mg/L)	8.68 ± 5.36	2.50 ± 1.70	5.703	0.000
Fib(g/L)	2.70 ± 0.65	2.90 ± 0.61	1.444	0.152
INR(%)	1.02 ± 0.06	1.05 ± 0.12	0.189	0.851
PT(s)	13.50 ± 0.72	13.10 ± 0.56	0.273	0.785
APTT(s)	33.21 ± 7.38	35.67 ± 0.57	1.539	0.127
TEG 参数				
R(min)	5.86 ± 1.31	5.56 ± 0.90	1.034	0.304
K(min)	2.12 ± 0.57	2.20 ± 0.40	0.600	0.550
α 角(deg)	60.75 ± 8.15	60.59 ± 6.52	0.088	0.930
MA(min)	59.61 ± 7.13	59.96 ± 5.40	0.213	0.832

2.2 DCI 组与 NO-DCI 组一般资料比较

aSAH 后 DCI 组与 No-DCI 组的年龄、性别、是否患高血压及糖尿病构成比，差异均无统计学意义(P>0.05)；DCI 组病例发生 CVS 的比例为 71.1%，明显高于 No-DCI 组(33.3%)，差异有统计学意义，表明 CVS 与 DCI 的发生密切相关，但结果同时发现发生 CVS 的患者并不一定产生 DCI，无 CVS 也可出现 DCI，提示 DCI 发生有其他因素参与。改良 Fisher 分级Ⅲ-Ⅳ级病例在 DCI 组中占 31.6%，而在 No-DCI 组中仅占 12.8%，DCI 组中的 Fisher 分级高级别病例显著多余 No-DCI 组，差异有统计学意义(P<0.05)，表明 DCI 的发生与改良Fisher 分级有关，见表 2。

表 2 一般资料比较(n,%)

Tab.2 Comparison of general information(n,%)

参数比较	DCI组(n=38)	No-DCI组(n=39)	χ^2 值	P 值
>50 岁	23(60.52)	20(51.28)	0.667	0.414
高血压	13(34.21)	16(41.03)	0.381	0.537
糖尿病	1(2.63)	3(7.69)	1.001	0.317
性别				
男	12(31.58)	16(42.03)	0.742	0.389
女	26(68.42)	23(57.97)		
Fisher 分级				
Ⅰ-Ⅱ级组	26(68.42)	34(87.18)	3.937	0.047
Ⅲ-Ⅳ级组	12(31.58)	5(12.82)		
脑血管痉挛				
CVS	27(71.05)	13(33.33)	10.970	0.001
NO-CVS	11(28.95)	26(66.67)		

2.3 DCI 组与 No-DCI 组凝血功能比较

与 No-DCI 组相比，DCI 组患者的 D-D、FDP、Fib 值明显升高（$P<0.01$），但 INR、APTT、PT 值差异无统计学意义（$P>0.05$）；R、K 值明显降低，α 角、MA 值明显升高（$P<0.05$），见表 3、表 4。

表 3 DCI 组与 No-DCI 组凝血象参数比较

Tab.3 Comparison of coagulation parameters between DCI and No - DCI Group

凝血象参数	DCI组（n=38）	No-DCI组（n=39）	t 值	P 值
D-D(mg/L)	3.62 ± 1.49	1.62 ± 0.81	7.303	0.000
FDP(mg/L)	11.75 ± 5.54	5.70 ± 3.03	5.969	0.000
Fib(g/L)	2.96 ± 0.64	2.56 ± 0.61	2.838	0.006
INR(%)	1.02 ± 0.06	1.03 ± 0.06	0.356	0.723
PT(s)	13.49 ± 0.76	13.50 ± 0.68	0.031	0.975
APTT(s)	31.93 ± 3.48	34.51 ± 9.80	1.551	0.125

表 4 DCI 组与 No-DCI 组 TEG 参数比较

Tab.4 Comparison of TEG parameters between DCI and No-DCI Group

TEG参数	DCI组（n=38）	No-DCI组（n=39）	t 值	P 值
R(min)	5.52 ± 1.19	6.21 ± 1.37	2.371	0.020
K(min)	1.98 ± 0.56	2.25 ± 0.55	2.135	0.036
α 角(deg)	62.65 ± 8.05	58.90 ± 7.94	2.058	0.043
MA(min)	61.27 ± 6.81	57.98 ± 7.10	2.068	0.042

2.4 多因素统计学分析结果

将 Fisher 分级、CVS、D-D、FDP、Fib、R、K、α 角、MA 值作为 aSAH 患者发生 DCI 的危险因素的自变量，建立 logistic 模型，进行多因素分析。结果显示：Fisher 分级、CVS、FDP、Fib、R、α 角、MA 值无统计学意义（$P>0.05$），予以剔除；有意义的危险因素是 D-D、K 值（$P<0.05$），见表 5、表 6，经逐步回归有意义的是 D-D、K 值以及是否发生 CVS。

表 5 DCI 相关因素及其赋值

Tab.5 DCI related factors and assignment

因 素	变 量	赋 值
DCI	Y	0：否；1：是
Fisher分级	X1	0：Ⅰ-Ⅱ级；1：Ⅲ-Ⅳ级
CVS	X2	0：否；1：是
D-D	X3	0：≤2.62；1：>2.62
FDP	X4	0：≤8.72；1：>8.72
Fib	X5	0：≤2.76；1：>2.76
R	X6	0：≥5.86；1：<5.86
K	X7	0：≥2.11；1：<2.11
α 角	X8	0：≤60.77；1：>60.77
MA	X9	0：≤59.62；1：>59.62

3 讨 论

DCI 是指 SAH 后出现迟发性神经功能缺损或者影像学证实有新的脑内梗死灶，一般发生在 SAH 后 4~7 d[11]。DCI 是蛛网膜下腔出血后病情加重的重要因素之一，但其发生机制仍不清楚。既往观点[12]认为脑血管痉挛是导致 DCI 的原因，然而临床观察发现轻中度脑血管痉挛的患者不一定出现 DCI，出现 DCI 的患者不一定有脑血管痉挛，提示除脑血管痉挛外尚有其他因素参与 DCI 的发生。本研究发现有 28.95%的 DCI 患者无脑血管痉挛，与以往研究结果相吻合。近年来研究发现微血栓形成、微循环障碍、皮层扩散抑制也是引起 DCI 的原因[6,13]。研究[14-19]发现 SAH 患者及大鼠模型脑血管内有微血栓形成，提示脑血管内微血栓形成在 DCI 中起重要作用。因此，本研究以 SAH 早期凝血功能状态为切入点，旨在寻找与 DCI 的发生、发展高度相关的临床指标。

凝血功能异常被公认为是血栓形成的病理机制之一，既往主要通过 D-D、Fib、FDP、INR、PT 及 APTT 值等凝血象相关指标予以监测。近年来，TEG 逐渐被用于临床工作监测凝血功能状态，它完整地反映了血栓形成的全过程，其主要参数 R 表示凝血因子活性，MA 表示血小板功能及数量，K 与 α 角表示纤维蛋白原水平及功能。早期研究发现 R、K 与 PT、APTT 值呈正相关，与 D-D、Fib 值呈负相关，α 角、MA 值与 PT、APTT 值呈负相关，与 D-D、Fib 值呈正相关。其中 D-D、FDP、Fib、α 角升高，K 值下降表示纤溶亢进，同时提示血栓形成风险增加。R、INR、PT、APTT 值降低，α 角、MA 值升高表示处于高凝状态，反之则表示低凝状态，但 PT、APTT 值的特异性及敏感性低。本研究结果发现，aSAH 后 24 h 内即出现凝血功能紊乱，尤其是 D-D 及 FDP 值升高，预示血栓形成风险增加，且 DCI 组患者 TEG 与凝血象参数变化趋势相吻合，D-D、Fib、FDP、α 角、MA 值明显升高，R、K 值明显下降，显示 DCI 的发生与凝血功能亢进密切相关。多因素回归分析结果证实 D-D

表 6 DCI 危险因素 logistic 回归分析

Tab.6 Risk factors of DCI by logistic regression analysis

变 量	β	SE	$Wals$	OR	P	95%CI
D-D	2.276	0.835	7.430	9.739	0.006	1.896~50.042
K	-3.651	1.667	4.798	0.026	0.028	0.01~0.681

和 K 值是发生 DCI 的独立危险因素，并且与 DCI 的发生呈正相关，这些结果都提示早期监测 aSAH 患者凝血功能的重要性。上述指标对 DCI 的发生有一定预测作用，但是，对于 aSAH 患者发病 24 h 后的凝血功能状态演变尚需进一步研究。

Veldeman 等[20]综述文献后发现迟发性脑缺血的治疗尚有争论，临床上以预防脑血管痉挛为主要目标的治疗方法不能完全避免 DCI 的发生，说明可能存在其他病理机制参与，目前 SAH 临床治疗指南上未考虑凝血状态在 DCI 中所起的作用，而本研究发现凝血功能亢进与 DCI 的发生密切相关，提示除了针对脑血管痉挛的治疗外，还需针对高凝状态进行干预，目前 Wurm 团队[21]在临床上使用小剂量肝素治疗 SAH 后脑缺血，证实其安全、有效，并且对长期预后有帮助，说明凝血功能在 SAH 中的重要作用开始得到人们的关注。在临床工作中，针对aSAH早期凝血功能状态，何时给予抗凝治疗值得关注和思考。

综上所述，TEG 参数是监测 aSAH 早期凝血功能状态的有效手段。D-D 和改良 Fisher 分级是 DCI 的独立危险因素。aSAH 患者早期凝血功能亢进能够预测出现 DCI 的风险增加，在未来的工作中，准备设计前瞻性研究，对 aSAH 发病早期和 3 d 后凝血功能进行动态监测，为抗凝药物在 DCI 中的应用提供更多临床依据。

参 考 文 献

[1] Greenberg ED, Gobin YP, Riina H, et al. Role of CT perfusion imaging in the diagnosis and treatment of vasospasm[J]. Imaging Med, 2011, 3(3): 287-297.

[2] Castanares-Zapatero D, Hantson P. Pharmacological treatment of delayed cerebral ischemia and vasospasm in subarachnoid hemorrhage [J]. Ann Intensive Care, 2011, 1(1): 12.

[3] Roos Y. Antifibrinolytic treatment in subarachnoid hemorrhage: a randomized placebo-controlled trial[J]. Neurology, 2000, 54(1): 77-82.

[4] Juvela S, Siironen J, Varis J, et al. Risk factors for ischemic lesions following aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. J Neurosurg, 2005, 102(2): 194-201.

[5] Macdonald RL, Pluta RM, Zhang JH. Cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the emerging revolution[J]. Nat Clin Pract Neurol, 2007, 3(5): 256-263.

[6] Naraoka M, Matsuda N, Shimamura N, et al. The role of arterioles and the microcirculation in the development of vasospasm after aneurysmal SAH[J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 253746.

[7] Vergouwen MD, Vermeulen M, van Gijn J, et al. Definition of delayed cerebral ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage as an outcome event in clinical trials and observational studies: proposal of a multidisciplinary research group[J]. Stroke, 2010, 41(10): 2391-2395.

[8] Diringer MN, Bleck TP, Claude HJ, et al. Critical care management of patients following aneurysmal subarachnoid hemorrhage: recommendations from the Neurocritical Care Society's Multidisciplinary Consensus Conference[J]. Neurocrit Care, 2011, 15(2): 211-240.

[9] Frontera JA, Claassen J, Schmidt JM, et al. Prediction of symptomatic vasospasm after subarachnoid hemorrhage: the modified fisher scale[J]. Neurosurgery, 2006, 59(1): 21-27.

[10] Aralasmak A, Akyuz M, Ozkaynak C, et al. CT angiography and perfusion imaging in patients with subarachnoid hemorrhage: correlation of vasospasm to perfusion abnormality[J]. Neuroradiology, 2009, 51(2): 85-93.

[11] Kasius KM, Frijns CJ, Algra A, et al. Association of platelet and leukocyte counts with delayed cerebral ischemia in aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Cerebrovasc Dis, 2010, 29(6): 576-583.

[12] Ferguson S, Macdonald RL. Predictors of cerebral infarction in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2007, 60(4): 658-667.

[13] 张元隆，康德智，王灯亮. 蛛网膜下腔出血后迟发性脑缺血机制和治疗[J]. 医学综述，2011，8(22)：3423-3425.

[14] Suzuki S, Suzuki M, Iwabuchi T, et al. Role of multiple cerebral microthrombosis in symptomatic cerebral vasospasm: with a case report [J]. Neurosurgery, 1983, 13(2): 199-203.

[15] Wang Z, Chen G, Zhu WW, et al. Influence of simvastatin on microthrombosis in the brain after subarachnoid hemorrhage in rats: a preliminary study[J]. Ann Clin Lab Sci, 2010, 40(1): 32-42.

[16] Stein SC, Browne KD, Chen XH, et al. Thromboembolism and delayed cerebral ischemia after subarachnoid hemorrhage: an autopsy study[J]. Neurosurgery, 2006, 59(4): 781-787.

[17] Sabri M, Ai J, Lakovic K, et al. Mechanisms of microthrombi formation after experimental subarachnoid hemorrhage[J]. Neuroscience, 2012, 224: 26-37.

[18] Vergouwen MD, Vermeulen M, Coert BA, et al. Microthrombosis after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: an additional explanation for delayed cerebral ischemia[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2008, 28 (11): 1761-1770.

[19] Suzuki S, Kimura M, Souma M, et al. Cerebral microthrombosis in symptomatic cerebral vasospasm--a quantitative histological study in autopsy cases[J]. Neurol Med Chir(Tokyo), 1990, 30(5): 309-316.

[20] Veldeman M, Höllig A, Clusmann H, et al. Delayed cerebral ischaemia prevention and treatment after aneurysmal subarachnoid haemorrhage: a systematic review[J]. Br J Anaesth, 2016, 117(1): 17-40.

[21] Wurm G, Tomancok B, Nussbaumer K, et al. Reduction of ischemic sequelae following spontaneous subarachnoid hemorrhage: a double-blind, randomized comparison of enoxaparin versus placebo[J]. Clin Neurol Neurosurg, 2004, 106(2): 97-103.

（责任编辑：冉明会）