

# 氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶治疗外伤后脑出血患者头颅 CT 变化及临床疗效

欧海荣 李越 龙霄翱

**【摘要】** 目的 研究氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶治疗外伤后脑出血患者的头颅 CT 变化及临床治疗效果。方法 选择吴川市人民医院神经外科一区 and 广东医科大学附属第一医院自 2016 年 1 月至 2017 年 12 月收治的 136 例 TBI 后脑出血患者作为研究对象, 分为试验组和对照组, 每组 68 例。对照组给予矛头蝮蛇血凝酶, 试验组在矛头蝮蛇血凝酶的基础上联合使用氨甲环酸, 头颅 CT 检测患者颅内血肿的变化情况及影像学特征, 比较 2 组患者脑出血血肿增大的发生率、治疗疗效、并发症和临床预后。结果 试验组中血肿继续增加和达到手术指征的患者(3 例、1 例)均显著少于对照组(10 例、8 例), 差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。患者头颅 CT 检查显示试验组患者血肿量逐渐吸收, 血肿周围水肿情况较对照组更轻。试验组患者的肺部感染、褥疮的发生率明显低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 而深静脉感染、泌尿系感染、营养不良方面则差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 试验组患者在疾病恢复期第 3、6、9 个月的日常生活能力评分(ADL)均显著高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶预防性用药能够降低脑创伤后颅内出血血肿增大的发生率, 且能够改善临床治疗效果。

**【关键词】** 脑出血; 氨甲环酸; 矛头蝮蛇血凝酶

**CT changes and clinical efficacy of tranexamic acid combined with hemocoagulase bothrops atrox in the treatment of patients with cerebral hemorrhage after trauma** Ou Hairong, Li Yue, Long Xiao'ao. District 1, Department of Neurosurgery, Wuchuan People's Hospital, Wuchuan 524500, China  
Corresponding author: Long Xiao'ao, Email: longer1963@126.com

**【Abstract】 Objective** To study the clinical effect of tranexamic acid combined with hemocoagulase bothrops atrox on preventing hematoma enlargement after traumatic cerebral hemorrhage. **Methods** One hundred and thirty-six exception injury after cerebral hemorrhage patients admitted to District 1 of Neurosurgery Department of Wuchuan People's Hospital and Affiliated Hospital of Guangdong Medical University from January 2016 to December 2017 were selected as the research object, and they were randomly divided into experimental group and control group, 68 cases respectively. Control group were given hemocoagulase bothrops atrox, experiment group were given hemocoagulase bothrops atrox combination of tranexamic acid. Then compare two groups of patients with cerebral hemorrhage haematoma increases the incidence of differences, treatment efficacy and complications, and clinical outcomes. **Results** In the experimental group, hematoma continued to increase and reached the operation indication (3 cases, 1 case) were significantly less than the control group (10 cases, 8 cases), the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). CT examination of the patient's head showed that the amount of hematoma in the experimental group was gradually absorbed, and the hematoma surrounding edema was lighter than that in the control group. The incidence of pulmonary infection and bed sore in the experimental group was significantly lower than that in the control group ( $P < 0.05$ ), but there was no significant difference in deep vein infection, urinary tract infection and malnutrition ( $P > 0.05$ ). The ADL scores of the experimental group was significantly higher than that of the control group at the 3<sup>rd</sup>, 6<sup>th</sup> and 9<sup>th</sup> month of the recovery period ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** Tranexamic acid combined with hemocoagulase bothrops atrox can reduce the incidence of intracerebral hemorrhage hematoma after traumatic brain injury and improve the clinical treatment effect.

**【Key words】** Brain hemorrhage; Tranexamic acid; Hemocoagulase bothrops atrox

DOI:10.3877/cma.j.issn.2095-123X.2020.06.009

作者单位: 524500 广东吴川, 吴川市人民医院神经外科一区

(C)1994-2021 China Academic Journal Electronic Publishing House. All rights reserved. http://www.cnki.net

通信作者: 龙霄翱, Email: longer1963@126.com

我国每年约数十万人因创伤性脑损伤(traumatic brain injury, TBI)致死、致残<sup>[1]</sup>。在 TBI 患者中,约有 60% 的严重脑外伤患者可出现颅内出血,包括硬膜外出血、硬膜下出血、脑内出血、脑室出血,严重影响患者的生命健康<sup>[2]</sup>。对 TBI 后颅内出血尚未达到手术指征的患者,在疾病治疗早期出现可血肿增加,病情加重,甚至需要紧急手术清除血肿<sup>[3-4]</sup>。早期临床干预未达到手术指征的 TBI 后脑出血,降低血肿增加的发生率,避免病情加重开颅手术造成二次脑损伤,对改善 TBI 后脑出血患者的预后具有极大的价值<sup>[5-6]</sup>。氨甲环酸和矛头蝮蛇血凝酶是脑外伤后常用的止血药物,目前报道表明这 2 种药物在降低脑出血血肿再增大、缩小血肿体积上有一定的临床疗效,但是现有的临床报道主要集中于其在自发性脑出血中的应用,对 TBI 脑出血的研究较为缺乏<sup>[7-9]</sup>。我科近 2 年开展了氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶治疗 TBI 后脑出血的研究,现将结果报道如下。

## 资料与方法

### 一、一般资料

选择自 2016 年 1 月至 2017 年 12 月吴川市人民医院神经外科一区和广东医科大学附属第一医院治疗的 136 例外伤后脑内出血患者作为研究对象,根据治疗方案的差别分为试验组和对照组,每组 68 例。2 组患者的性别构成、年龄、发病距离开始治疗时间、出血量、入院时 GCS 评分差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性(表 1)。纳入标准:(1)闭合性脑创伤患者;(2)入院时 CT 检查见颅内出血;(3)患者入院时尚未达到手术指征;(4)TBI 后 3 h 内送至医院。排除标准:(1)研究期间死亡病例;(2)血液系统疾病史,凝血功能异常者;(3)有精神性疾病史者;(4)治疗期间出现药物不良反应较明显者;(5)医嘱性差、失访的患者。本研究经本院医学伦理委员会的审核并同意进行(伦审号:W2016008C)。

### 二、分组和干预措施

对照组采用矛头蝮蛇血凝酶(蓬莱诺康药业,

0.5 单位)治疗,2 个单位剂量,静注 1 次。试验组在对照组的基础上联合使用氨甲环酸氯化钠注射液(广州白云山天心制药,10 mL:1.0 g),先以 1 g 氨甲环酸/100 mL 生理盐水 10 min 内静滴完成,再以 1 g 氨甲环酸/1000 mL 生理盐水静脉维持 8 h。2 组患者的其他治疗方式保持一致,包括:严格脑卒中相关治疗指南进行系统全面的治疗,对病情变化达到手术指征的患者予以急诊手术治疗,并送 ICU,病情稳定后转回普通病房。患者开始治疗后 2 d 内均复查头部 CT,之后根据病情变化复查头部 CT,根据 CT 结果评估血肿变化情况。

### 三、观察指标

头颅 CT:72 h 内患者每隔 24 h 复查 1 次头颅 CT,若观察期间患者病情出现明显变化,则立即进行复查 CT 已明确颅内病情变化。血肿变化情况分为:血肿增大、血肿无改变及血肿减小。血肿量= $\pi/6 \times (\text{血肿最大长径} \times \text{最大宽径} \times \text{层数})$ 。治疗后 1 周再次复查头颅 CT。

手术指征情况:患者住院期间,由于病情恶化,CT 复查结果明确患者病情达到手术指征的例数。

患者住院期间并发症情况:包括肺部感染、深静脉血栓、褥疮、泌尿系感染、营养不良等,计算各类并发症的发生率及总并发症发生率。并发症发生率=并发症出现的人数/总人数 $\times 100\%$ 。

恢复期患者日常生活能力评分(activities of daily living, ADL):恢复期第 3、6、12 个月对患者的日常生活能力进行评分。

### 四、统计学分析

采用 SPSS20.0 软件进行统计学分析。计量资料中正态分布资料以均数 $\pm$ 标准差(Mean $\pm$ SD)表示,采用两独立样本  $t$  检验;计数资料以率(%)表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结果

### 一、2 组患者治疗后头颅 CT 影像学变化特点和

表 1 2 组患者的基本资料比较

项目	试验组(n=68)	对照组(n=68)	$t/\chi^2$ 值	P 值
性别(男/女)	37/31	35/33	0.118	0.731
年龄(岁, Mean $\pm$ SD)	37.81 $\pm$ 8.60	36.34 $\pm$ 9.36	0.954	0.342
发病距开始治疗时间(min, Mean $\pm$ SD)	81.90 $\pm$ 31.30	78.01 $\pm$ 33.53	0.698	0.486
血肿量(cm <sup>3</sup> , Mean $\pm$ SD)	23.35 $\pm$ 3.27	22.59 $\pm$ 3.45	1.326	0.187

差异比较

入院 72 h 内, 试验组中血肿继续增加的患者有 3 例, 对照组有 10 例, 试验组显著少于对照组, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=4.168, P=0.041$ )。并且, 随着患者住院期间病情变化, 试验组有 1 例达到手术指征, 而对照组则有 8 例达到手术指征, 差异有统计学意义 ( $\chi^2=5.830, P=0.033$ )。试验组血肿不增加病例在入院时、入院后 72 h 复查、治疗第 7 天时的头颅 CT 情况 (图 1A~C), 患者颅内右侧基底节区血肿量不增加, 血肿逐渐吸收, 血肿周围未见明显水肿。对照组血肿增加病例在入院时、入院后 72 h 复查、治疗第 7 天时的头颅 CT 情况 (图 1D~F), 患者入院时左额叶挫裂伤伴少量出血, 经治疗后 24 h 内病情恶化, 复查 CT 见左侧额部至枕部有大量硬膜下出血、脑实质内出血和蛛网膜下腔出血, 后行开颅血肿清除术治疗, 第 7 天复查 CT 可见少量硬膜下出血残留, 病灶区脑水肿较为严重。

二、2 组患者住院期间并发症情况

试验组患者肺部感染、褥疮的发生明显少于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ ), 而在深静脉感染、泌尿系感染、营养不良方面差异无统计学意义 ( $P>0.05$ , 表 2)。

三、2 组患者恢复期 ADL 评分情况比较

试验组患者在疾病恢复期第 3、6、9 个月时 ADL 评分均显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P<0.05$ , 表 3)。

表 2 2 组患者住院期间并发症发生率比较[例(%)]

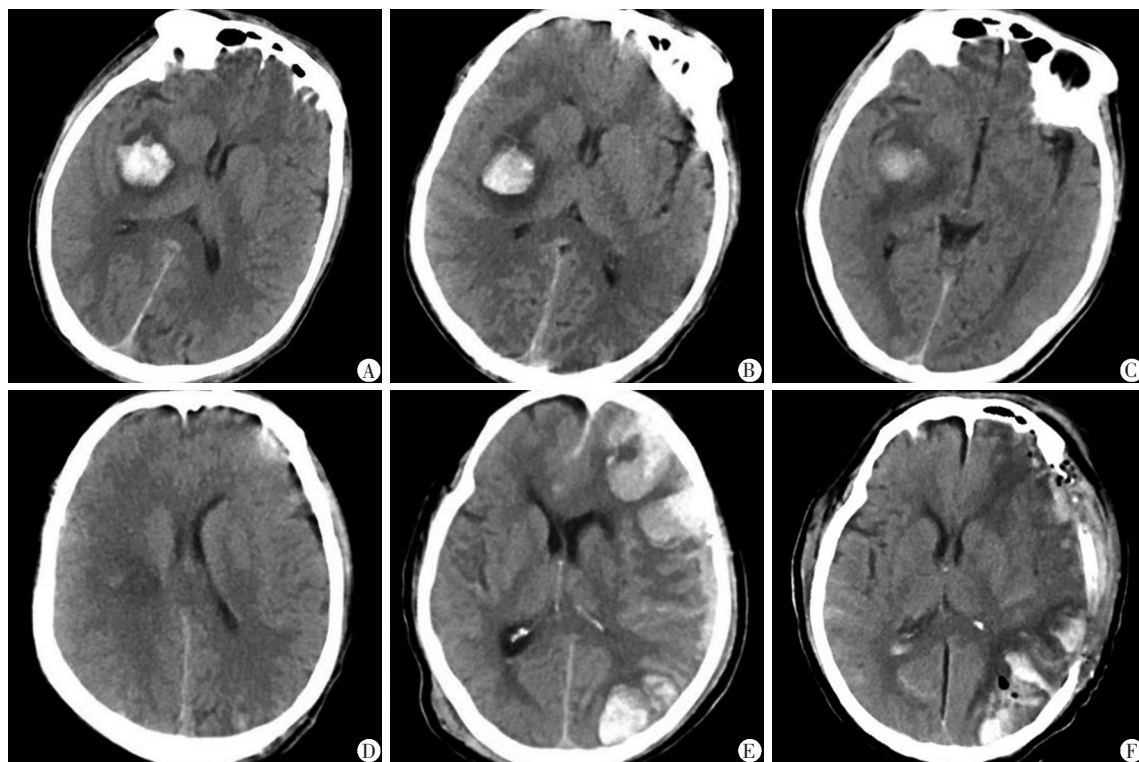
并发症	试验组(n=68)	对照组(n=68)	$\chi^2$ 值	P 值
肺部感染	6(8.82)	15(22.06)	4.561	0.033
深静脉血栓	5(7.35)	3(4.41)		0.718
褥疮	5(7.35)	13(19.12)	4.098	0.043
泌尿系感染	3(4.41)	7(10.29)		0.325
营养不良	4(5.88)	9(13.24)	2.126	0.145

表 3 2 组患者恢复期日常生活能力评分比较(Mean±SD)

组别	例数	3 个月	6 个月	9 个月
试验组	68	67.72±8.83	72.87±7.45	74.12±7.58
对照组	68	64.41±9.87	69.85±8.51	70.29±9.85
t 值		2.061	2.199	2.707
P 值		0.041	0.030	0.008

讨论

氨甲环酸、蛇毒血凝酶均是临床中围手术期、创



A~C: 试验组(A:入院时;B:入院后 72 h 复查;C:治疗第 7 天);D~F:对照组(D:入院时;E:入院后 72 h 复查;F:治疗第 7 天)

图 1 试验组和对照组患者典型病例头颅 CT 影像学资料

伤后常用的止血、预防再出血的药物<sup>[10-11]</sup>。氨甲环酸是通过抑制赖氨酸残基与纤溶酶重链之间的相互作用,从而阻断纤溶酶和纤维蛋白单体的结合,进而抑制纤维蛋白凝块裂解而达到止血的目的<sup>[12]</sup>;蛇毒血凝酶的止血作用更为复杂,能促进血小板聚集(作为血凝块成分),还能通过机体的凝血瀑布反应,促进凝血过程而生成稳定的纤维蛋白以产生止血效应<sup>[13]</sup>。目前临床上对 TBI 患者常规性使用止血性药物,本地区多使用注射用血凝酶,而对氨甲环酸的使用国内外存在一定的争议。较早有研究认为氨甲环酸虽然能够降低脑出血患者再出血风险,但是增加了患者治疗期间出现血管痉挛、血栓的风险<sup>[14]</sup>。而近来又有研究指出氨甲环酸在不增加血栓等不良血管事件发生率的情况下,可降低 TBI 患者病死率<sup>[15]</sup>。

本院收治的 TBI 患者数量较多,年均达到 200 例以上,对于这类患者,排除禁忌证后,常规性使用蛇毒凝血酶预防出血或预防血肿扩大,但是临床发现仍有一定数量的患者使用凝血酶后有继续出血的趋势,效果仍不满意。考虑氨甲环酸的药理学作用能够与蛇毒凝血酶互补,近几年笔者开展了应用氨甲环酸联合蛇毒凝血酶治疗 TBI 患者的研究。本研究纳入未达到手术指征的患者作为研究对象,研究发现,试验组中血肿继续增加的患者数量较对照组少,且达到手术指征的患者数量也明显更少。这一结果也说明了 2 种药物的联合应用能够提高止血效率,而且试验组患者的颅内血肿情况更为轻微。为了评价止血药物联合应用可能带来的不良反应,笔者对相关并发症的发生率进行了比较,结果发现,药物联合应用并未增加血栓事件发生率的显著变化,并且降低了肺部感染、褥疮的发生率,这可能是药物止血效果提高后,患者恢复更快的效果。因此,为了更加客观地评价药物联合应用对患者预后的影响,本研究在治疗后第 3、6、9 个月进行了 ADL 评分比较,结果表明,试验组患者在疾病恢复期的 ADL 评分均显著高于对照组。

综上所述,氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶预防性用药能够降低 TBI 后颅内出血、血肿增大的发生率,且能够改善临床治疗效果。但本研究还存在一定的局限性,纳入的研究对象数量较少,且为单中心研究,评

价的治疗尚表浅,需要在今后的研究中进一步完善。  
利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

#### 参 考 文 献

- [1] 林清松, 康德智. 创伤性脑血管损伤[J]. 中华神经创伤外科电子杂志, 2016, 2(3): 178-180.
- [2] Gabbe BJ, Biostat GD, Lecky FE, et al. The effect of an organized trauma system on mortality in major trauma involving serious head injury: a comparison of the United Kingdom and Victoria, Australia[J]. *Ann Surg*, 2011, 253(1): 138-143.
- [3] Sobuwa S, Hartzenberg HB, Geduld H, et al. Predicting outcome in severe traumatic brain injury using a simple prognostic model [J]. *S Afr Med J*, 2014, 104(7): 492-494.
- [4] 中国医师协会神经外科医师分会中国神经创伤专家委员会. 中国颅脑创伤外科手术指南[J]. 中华神经外科杂志, 2009, 25(2): 100-101.
- [5] Kim H, Edwards NJ, Choi HA, et al. Treatment strategies to attenuate perihematomal edema in patients with intracerebral hemorrhage[J]. *World Neurosurg*, 2016, 94: 32-41.
- [6] Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368(10): 893-903.
- [7] 陈晨, 白磊, 霍国进, 等. 氨甲环酸预防创伤性脑损伤患者的颅内血肿增大的疗效研究[J]. 卒中与神经疾病, 2018, 25(6): 722-725.
- [8] 刘振川, 张士孟. 血凝酶注射液防治高血压脑出血早期血肿再扩大的临床应用[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2013, 20(2): 147.
- [9] 何黎明, 刘保国, 陈招, 等. 注射用白眉蛇毒血凝酶在创伤性脑损伤患者围术期中的应用[J]. 使用临床医药杂志, 2016, 20(13): 11-14.
- [10] 刘月高. 急性创伤性凝血病的最新研究进展[J]. 中国急救医学, 2016, 36(2): 186-190.
- [11] 郑胜, 徐跃, 谭德明, 等. 蛇毒血凝酶对急性创伤的止血疗效及安全性[J]. 中国中西医结合外科杂志, 2018, 24(1): 39-42.
- [12] Roberts I, Perel P, Prieto-Merino D, et al. Effect of tranexamic acid on mortality in patients with traumatic bleeding: prespecified analysis of data from randomized controlled trial[J]. *BMJ*, 2012, 345: e5839.
- [13] 金有豫. 注射用血凝酶及其止血作用机制[J]. 中国医院用药评价与分析, 2012, 12(6): 488-490.
- [14] Roos YB, Rinkel GJ, Vermeulen M, et al. Antifibrinolytic therapy for aneurysmal subarachnoid haemorrhage[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 34(2): CD001245.
- [15] 陈静雅, 冯轲. 氨甲环酸在创伤出血患者中的应用[J]. 中国普外基础与临床杂志, 2016, 23(3): 374-377.

(收稿日期: 2020-07-19)

(本文编辑: 马帅)

欧海荣, 李越, 龙霄翔. 氨甲环酸联合矛头蝮蛇血凝酶治疗外伤后脑出血患者头颅 CT 变化及临床疗效[J/CD]. 中华脑科疾病与康复杂志(电子版), 2020, 10(6): 357-360.