

儿童重型颅脑损伤患者预后危险因素分析

周利兵,李 莺

(苏州大学附属儿童医院 PICU,江苏 苏州 215003)

[摘要] 目的:分析影响儿童重型颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)预后的相关危险因素。方法:回顾性分析苏州大学附属儿童医院儿童重症监护病房(pediatric intensive care unit, PICU)2012年1月~2013年8月收治的64例TBI患儿的临床资料,比较存活与死亡患者的临床特点,并进行相关均数 t 检验和多因素 Logistic 回归分析。结果:64例中存活36例,死亡28例,病死率43.75%。相关危险因素 t 检验和 χ^2 检验结果显示,格拉斯哥评分(glasgow comas core, GCS)、儿童危重症评分(pediatric critical illness score, PCIS)、白蛋白、血清乳酸水平、血糖、活化部分凝血酶时间、乳酸脱氢酶、 α -羟丁酸脱氢酶和肌酸激酶同工酶对儿童TBI预后具有显著影响(P 均 < 0.05);多因素 Logistic 回归分析共筛选出2个影响因素,分别是GCS($OR = 29.081, 95\% CI: 3.125 \sim 270.614, P = 0.003$)、血清乳酸($OR = 10.609, 95\% CI: 2.552 \sim 44.094, P = 0.001$)。对并发症发生率行卡方检验,死亡组急性肾衰竭、高钠血症的发生率较存活组明显增加(P 均 < 0.05)。结论:GCS、血清乳酸水平是儿童TBI预后的独立危险因素,急性肾衰竭、高钠血症的发生对患儿的预后具有显著影响。

[关键词] 儿童;重型颅脑损伤;预后;危险因素

[中图分类号] R720.597

[文献标志码] B

[文章编号] 1007-4368(2014)01-056-05

doi: 10.7655/NYDXBNS20140113

因未成年儿童对危险缺乏认识,又缺少规避危机的能力,故而成为意外伤害的高发人群,且往往预后较差。儿童意外伤害以车祸、溺水、跌落、中毒最常见,其合并颅脑损伤的发生率为(100~150)/10万,病死率约15%~20%,是儿童意外伤害致死、致残的最常见原因^[1]。本研究通过回顾性分析本院收治儿童重型颅脑损伤(traumatic brain injury, TBI)患者的临床资料,探讨影响其预后的危险因素,为临床提供参考。

1 对象和方法

1.1 对象

2012年1月~2013年8月苏州大学附属儿童医院PICU收治的64例颅脑损伤患儿。其中男36例,女28例,男:女为1.29:1,年龄1~156个月,颅脑损伤原因:车祸23例,溺水13例,跌(坠)落8例,颅脑肿瘤术后6例,脑血管意外4例,迟发型维生素K₁缺乏4例,暴力伤4例,麻醉意外1例,机械伤1例。纳入标准:入PICU时均存在一定程度的意识障碍,格拉斯哥评分(GCS)3~8分,符合儿童《重型颅脑损伤诊断标准》^[2];剔除标准:除外可以引起水、电解质、酸碱平衡紊乱的疾病,如肾上腺皮质功能亢进或功能不全、糖尿病等内分泌疾病和遗传代谢疾病。根据预后情况分为死亡组(28例)和存活

组(36例)。

1.2 方法

收集患者入院24h内GCS评分、儿童危重症评分、血气分析、电解质、凝血功能、肝肾功能、血红蛋白、血糖、血乳酸、肝功能、凝血功能和心肌酶谱和影像学资料,同时监测生命体征和并发症发生情况。

1.3 统计学方法

采用SPSS13.0软件,计数资料采用 χ^2 检验,计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,进行组间比较,并进行 t 检验。用单因素研究筛选出多个混杂因素采用Logistic回归分析, $P \leq 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 儿童重型TBI的病因分析

本组研究显示,引起儿童重型TBI的常见原因有车祸、溺水、跌(坠)落、脑肿瘤、脑血管意外、暴力和机械伤害、维生素K₁缺乏、麻醉意外。其中,最主要的原因有车祸(23例,35.94%)、溺水(13例,20.31%)和跌(坠)落(8例,12.5%),三者共占68.75%,且均为意外伤害所致,这与国外文献报道一致^[3]。

2.2 两组患者的基本情况及临床特点分析

64例中,男:女1.29:1,两组间性别无统计学意

义($P = 0.253$),低体温 16 例(25.00%),发热 26 例(40.63%),中度以上贫血 17 例(26.56%),低钠血症 37 例(57.81%),高钠血症 16 例(25.00%),低钾血症 29 例(45.31%),高钾血症 2 例(3.13%),高乳酸血症 45 例(70.31%),高血糖 50 例(78.13%),低血糖 1 例(1.56%),凝血障碍 23 例(35.94%),低蛋白血症 20 例(31.25%),肝功能损害 28 例(43.75%),心肌损害 48 例(75.00%)。两组患者的年龄、性别、血钾、纤维蛋白原(FIB)、血红蛋白(Hb)、天门冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸氨基转移酶(ALT)、前白蛋白(PA)、胆碱酯酶(CHE)、肌酸激酶(CK)等均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。死亡组 GCS 评分、儿童危重症评分(PCIS)、血钠、白蛋白(ALB)较存活组明显降低,而血乳酸、血糖、活化部分凝血酶时间(APTT)、凝血酶时间(PT)、乳酸脱氢酶(LDH)、 α -羟丁酸脱氢酶(HBDH)、肌酸激酶同工酶(CKMB)水平明显增高,差异有统计学意义(均 $P < 0.05$,表 1)。

2.3 Logistic 回归分析

将单因素分析中具有统计学意义的 11 项变量(PCIS、GCS、血钠、乳酸、血糖、APTT、PT、ALB、LDH、HBDH、CKMB)进行 Logistic 回归分析,设死亡为 1,存活为 0;根据资料及临床实践,取 PCIS 界值为 76 分,GCS 界值为 6 分,血钠界值为 130 mmol/L(135~145 mmol/L),乳酸界值为 5.0 mmol/L (1.0~2.5 mmol/L),血糖界值为 13.9 mmol/L (3.90~6.44 mmol/L),APTT 界值为 50 s(20~40 s),PT 界值 15 s (10~12 s),ALB 界值为 30 g/L(38~54 g/L),LDH 界值为 764 U/L (172~382 U/L),HBDH 界值为 624 U/L(15.6~312.0 U/L),CKMB 界值为 52 U/L(1.0~26.0 U/L), $>$ 界值为 1, \leq 界值为 0。代入 Logistic 回归方程,最后 GCS 评分、乳酸 2 项进入回归方程,表达式: $\ln[p/(1-p)] = -7.493 + 3.370X_1 + 2.360X_2$ 。结果显示 GCS、LAC 为儿童重型 TBI 预后的独立危险因素(表 2)。

2.4 两组患者并发症发生情况

存活组合并消化道出血 12 例,急性肾衰竭 3 例,高钠血症 2 例,肺部感染 19 例;死亡组分别为 15 例、14 例、10 例、20 例。两组间急性肾衰竭($P < 0.001$)、高钠血症($P = 0.002$)的发生率差异有统计学意义(表 3)。

2.5 两组患者影像学资料分析

64 例患者中,54 例在条件允许下进行了头颅 CT 检查,其中存活组 36 例,死亡组 18 例。所有影像学资料中,仅 5 例未见明显异常,均存活。余存活组

患者,脑内血肿和脑室内出血 11 例(30.56%),硬膜外出血 5 例(13.89%),硬膜下出血 5 例(13.89%),脑疝形成和(或)中线移位 4 例(11.11%,包括 3 例海马、钩回疝,1 例小脑扁桃体疝),单纯脑水肿 4 例(11.11%),脑震荡及脑挫裂伤 3 例(8.33%)。死亡组 18 例有影像学资料的患者中,脑内血肿和脑室内出血 13 例(72.22%),硬膜外出血 6 例(33.33%),硬膜下出血 7 例(38.89%),脑疝形成和(或)中线移位 12 例(66.67%,包括 6 例海马、钩回疝,5 例小脑扁桃体疝,1 例大脑镰疝),原发性脑干损伤 1 例(5.56%)。死亡组脑疝和(或)中线移位的发生率明显高于存活组($\chi^2 = 17.763, P < 0.001$),两组间差异有统计学意义。

3 讨论

儿童重型 TBI 具有病情凶险、预后差、致残、致死率高的临床特点。本组 64 例均为重症监护室收治的重型 TBI 患者,病死率达 43.75%,高于国内外报道的 9.00%~18.32%^[4-5],这可能与各研究组住院患者缺乏统一的衡量标准有关。尽管普遍认为儿童的脑组织和脑血管顺应性较强,代偿能力较好,颅脑损伤的病死率较成人的 33%~51%低。但从本组数据看,儿童重型颅脑损伤的病死率与成人相仿,值得临床医师重视。

GCS 是反映意识障碍严重程度的特异性评分系统,其简单、方便,被临床广泛应用。动态观察 GCS,可显示意识障碍的演变过程。本组中,病死组 GCS 平均值明显低于存活组($P < 0.05$),当 GCS < 6 分时,患儿的死亡风险较之 GCS ≥ 6 分时明显升高(OR = 29.081)。PCIS 是反映疾病危重程度的非特异性评分,其融合了多项生理指标和个体因素,动态观察 PCIS 可显示疾病的转归和治疗效果。本组研究中,死亡组 PCIS 平均值明显低于存活组($P < 0.05$),两组间差异有统计学差异。但 PCIS 并未进入 Logistic 回归方程,这可能与未囊括对 TBI 预测至关重要的意识状态有关。且 PCIS 系统中呼吸和循环的指标并不能真实反映脑组织缺血、缺氧的状态。在重型 TBI 患者,呼吸和循环功能的紊乱更大程度上是中枢功能受累的结果,其与意识障碍并行,并不独立于意识障碍而存在。故 GCS 虽未包括呼吸、循环的相关指标,但能间接反映患者呼吸、循环的状态,能较准确地对颅脑损伤预后进行预测,是 TBI 预后的独立危险因素。

血清乳酸是厌氧糖酵解的代谢产物,在机体损

表 1 临床特点分析

项目	存活组(n=36)	死亡组(n=28)	t 值	P 值
年龄(月)	51.03 ± 41.00	51.86 ± 41.29	0.079	0.937
体温(℃)	38.44 ± 1.71	37.44 ± 2.40	-1.868	0.068
PCIS(分)	85.49 ± 8.46	70.29 ± 11.52	-6.036	0.000
GCS(分)	7.57 ± 2.82	3.68 ± 1.52	-6.997	0.000
血钠(mmol/L)	133.44 ± 5.90	142.49 ± 22.58	2.065	0.048
血钾(mmol/L)	3.59 ± 0.68	3.91 ± 0.89	1.599	0.115
乳酸(mmol/L)	3.79 ± 3.12	9.27 ± 5.50	4.696	0.000
血糖(mmol/L)	10.21 ± 5.95	17.91 ± 11.43	3.233	0.003
APTT(s)	34.88 ± 24.32	56.74 ± 36.41	2.727	0.009
PT(s)	14.70 ± 6.41	21.41 ± 13.86	2.365	0.024
FIB(g/L)	1.92 ± 0.87	1.69 ± 1.39	-0.765	0.448
HB(g/L)	106.80 ± 16.34	98.29 ± 30.50	-1.332	0.191
ALB(g/L)	40.97 ± 6.72	35.23 ± 9.16	-2.771	0.008
AST(U/L)	157.08 ± 326.80	265.04 ± 305.48	1.341	0.185
ALT(U/L)	60.10 ± 135.09	130.06 ± 169.89	1.822	0.073
LDH(U/L)	511.60 ± 198.06	779.13 ± 529.61	2.535	0.016
PA(mg/L)	142.89 ± 51.61	125.32 ± 61.23	-1.235	0.221
CHE(U/L)	7 366.29 ± 2 515.25	6 369.57 ± 2 434.09	-1.585	0.118
HBDH(U/L)	379.17 ± 130.56	499.00 ± 269.19	2.161	0.037
CK(U/L)	626.68 ± 1 036.14	780.24 ± 796.60	0.646	0.521
CKMB(U/L)	67.31 ± 59.87	272.48 ± 407.12	2.644	0.013

表 2 颅脑损伤预后因素 Logistic 回归分析

变量	回归系数	标准误	P 值	OR 值	95%可信区间
GCS	3.370	1.138	0.003	29.081	3.125~270.014
乳酸	2.360	0.727	0.001	10.609	2.552~44.094

伤后 30 min 即可检测到血乳酸水平升高,是中枢神经系统缺血/缺氧或损伤的标志物^[6]。血乳酸及其协同发生的酸效应至今仍被认为是脑缺血/再灌注过程中造成神经元损伤的重要因素^[7]。TBI 后,脑组织

表 3 并发症发生情况

并发症	存活组(n=28)	死亡组(n=36)	χ^2	P 值	OR	95%CI
消化道出血	12(42.9)	15(41.7)	2.645	0.104	2.308	0.836~6.373
急性肾衰竭	3(10.7)	14(38.9)	14.018	<0.001	11.000	2.727~44.379
高钠血症	2(7.1)	10(27.8)	9.403	0.002	9.444	1.865~44.825
肺部感染	19(60.7)	20(55.6)	2.302	0.129	2.237	0.784~6.386

的损伤和缺血、缺氧引起脑代谢紊乱和多种内源性神经递质异常释放,参与并加重继发性脑损伤过程。脑脊液乳酸增高,释放至外周循环从而引起血乳酸水平升高^[8]。因此,理论上 TBI 患者的脑脊液乳酸比血清乳酸能更早、更准确地反映脑组织缺血、缺氧的状况。但儿童重型颅脑损伤患者反复留取脑脊液困难而不安全,在儿童的应用受到限制。一项基于成人的研究报道,上腔静脉汇集双侧颈内静脉,测量上腔静脉乳酸与动脉血净差值的大小可以反映全脑氧代谢的情况,净差值为负值是提示 TBI 患者预后差的早期重要标志^[9]。而这一研究在儿童 TBI 患者中是否有意义尚未见文献资料报道,但随着 PICC 技术和深静脉穿刺技术在儿科的广泛应用,上腔静脉采血将变得简单和方便,为研究奠定了技术基础。

从本组研究来看,死亡组血乳酸较存活组明显增高,差异有统计学意义,且入院时血乳酸水平越高,其预后越差,当乳酸 ≥ 5 mmol/L 时,其病死率明显增高。这与 Khosrarani 等^[10]的报道相似。由此可见,虽然血乳酸水平为 TBI 的非特异性指标,但因其能早期反映全身总的氧代谢水平和脑损伤程度,仍对危重症患儿预后具有一定的作用。

在临床应用中,GCS 和血乳酸都具有一定局限性。GCS 虽能特异性评估意识障碍和脑损伤的程度,但只能进行定性分析;血乳酸反映的是全身氧代谢的情况,虽敏感但缺乏特异性。有研究发现,GCS 与乳酸有相关性,共同决定重型颅脑损伤的死亡风险。GCS 越低,则血乳酸水平越高,死亡危险性越大,反之亦然^[4,11]。Alokananda 等^[12]通过 MRI 测量脑

室/脑比(ventricle-to-brain ratio, VBR),脑白质体积,并与GCS进行相关分析。最后得出结论,GCS与VBR、脑白质体积有强相关性,GCS越低,则VBR越高,脑白质体积越小,脑组织损伤就越重,预后越差。引入VBR、脑白质体积等影像学数据后,通过动态测量VBR和脑白质体积,结合GCS变化,不仅可定量衡量脑损伤的程度,还可以评价治疗效果和脑功能的状态,并能较准确地预测患者的预后,这为临床医师提供了一个新的评估患者预后的方法。

急性肾衰竭是重型TBI中后期最主要的死亡原因。本组重型TBI患儿急性肾衰竭的总发病率为26.56%,病死率高达82.35%,存活组急性肾衰竭发病率明显低于死亡组($P < 0.001$)。因此,对于重型TBI的患者,在积极控制颅高压、改善脑组织血流灌注的同时,合理使用脱水剂和肾毒性小的药物,降低肾衰竭发病风险,对改善预后,降低死亡风险至关重要^[13]。重型TBI后高钠血症通常发生在入院第3天~1周内,有报道病死率可达48%~75%^[14]。本组研究中,共12例高钠血症患儿,总的发生率为18.75%,病死率为83.33%。重型TBI继发高钠血症的可能机制有:①促肾上腺皮质激素(ACTH)分泌亢进;②由于创伤、神经外科手术、缺血缺氧性脑病等使下丘脑—神经垂体系统受损,抗利尿激素分泌减少导致中枢性尿崩症;③意识障碍或下丘脑渴感中枢损害致饮水明显受限;④大量使用渗透性脱水剂、襻性利尿剂,水和溶质被大量排出,水丢失又多于钠;⑤高热、机械通气过程中的不显性失水;⑥血糖升高或尿糖阳性致渗透性利尿;⑦为了防治脑水肿而人为限制液体,同时大量使用高张或等张液体,而治疗上液体又相对不足。高钠血症主要导致脑细胞失水,引起脑萎缩、皱缩,颅内压下降继发脑血管性损害;脑血管扩张,毛细血管通透性增加、血浆液渗出,脑脊液蛋白含量增多,硬膜下积液,桥静脉撕裂出血,蛛网膜下腔出血,软脑膜充血,硬脑膜下血肿,脑内点状出血和血肿,大静脉窦血栓形成等,致使继发脑水肿,颅内压增高而死亡。故高钠血症的发生既是TBI的结果,也是二次TBI的主要原因。因此,有效预防和控制高钠血症的发生,对儿童重型TBI预后意义重大。随着血液净化技术在儿童重症医学中的普及,无论是急性肾衰竭,还是高钠血症均可得到有效的控制,从而降低患者的病死率,改善预后。

无论是急性肾衰竭还是高钠血症,都在一定程度上与脱水剂,特别是甘露醇的使用有关。因此,在

TBI的治疗中,如何合理选择脱水剂的种类、剂量、疗程是防止并发症发生、降低病死率的关键因素之一。随着高渗性盐水在降颅压治疗中的应用,甘露醇的地位逐渐被其取代,特别是第2版重型创伤性脑损伤儿童急性期治疗指南^[15]的推出,这一趋势将越来越明显。

对两组患者的影像学资料进行分析,除5例CT未见明显异常外,其余均有不同程度的脑水肿。儿童TBI的CT表现以脑内血肿、脑室内出血、脑疝、中线移位及硬膜外、硬膜下出血为主。将脑疝和(或)中线移位作为变量进行回归分析,脑疝和(或)中线移位进入方程但 $P = 0.067$,虽然在统计学上其作为独立危险因素无意义,但 $P < 0.1$ 说明其做为高相关危险因素对TBI的轻重程度及患者预后的判断仍具有一定意义。

儿童重型TBI的治疗复杂而持久,其预后受诸多因素的影响。本文仅从患者入院时的GCS、PCIS、实验室检查和影像学检查以及相关并发症等方面进行了探讨,并未对其进行动态监测和对比,结论具有一定的局限性,还有待进一步的动态研究。此外,对存活患者的远期生活质量的评估,还需要临床工作者花费大量的精力去观察和研究。新的研究发现,轻中度TBI与重度TBI有相似的病理生理机制,但其所引起的脑细胞缺血缺氧损伤、坏死却并不多见。这可能与线粒体通透性转化孔(mitochondrial permeability transition pore, mPTP)的激活与TBI后组织细胞的存活明显相关。通过抑制mPTP的开放可以保持线粒体活性,同时抑制细胞凋亡级联反应的发生。而环孢素A可用来阻止mPTP的开放,从而减少线粒体的破坏。mPTP激活机制的发现为TBI的治疗指明了新的发展方向^[16]。

[参考文献]

- [1] Chiu WT, Huang SJ, Tsai SH, et al. The impact of time, legislation, and geography on the epidemiology of traumatic brain injury [J]. *J Clin Neurosci*, 2007, 14(10): 930-935
- [2] 李映梁, 夏佐中, 梁平, 等. 小儿重型颅脑损伤的诊断和治疗[J]. *中华神经外科杂志*, 2002, 18(6): 364-366
- [3] Hawley CA, Ward AB, Long J, et al. Prevalence of traumatic brain injury amongst children admitted to hospital in one health district: a population-based study [J]. *Injury*, 2003, 34(4): 256-260
- [4] Ushewokunze S, Sgouros S. Brain tissue oxygenation changes in children during the first 24h following head

injury[J]. Childs Nerv Syst, 2009, 25(3):341-345

[5] 何 勇,吴明灿. 儿童重型颅脑损伤的危险因素及干预对策[J]. 中华实验外科杂志, 2005, 22(4):406

[6] Moomey CB, Melton SM, Croce MA, et al. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD50 model of penetrating trauma [J]. Crit Care Med, 1999, 27(1):154-161

[7] Groeneveld AB. Interpreting the venous arterial PCO₂ difference[J]. Crit Care Med, 1998, 26(6):978-979

[8] Laode RA, Djoko W, Andi AI, et al. The Role of Blood Lactate Levels as Outcome Predictor of Isolated Traumatic Brain Injury Patients[J]. Bali Med J, 2012, 1(1):22-28

[9] 张育苗, 朱寅南, 王国萍, 等. 上腔静脉血二氧化碳分压、乳酸与动脉血净差值、氧利用率在早期重型颅脑损伤患者中的变化[J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(7):18-21

[10] Khosravani H, Shahpori R, Stelfox HT, et al. Occurrence and adverse effect on outcome of hyperlactatemia in the critically ill[J]. Crit Care, 2009, 13(4):R90

[11] Glenn TC, Kelly DF, Boscardin WJ, et al. Energy dysfunction as a predictor of outcome after moderate or severe head injury: indices of oxygen, glucose, and lactate metabolism [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2003, 23(10):1239-1250

[12] Ghosh A, Wilde EA, Hunter JV, et al. The relation between Glasgow Coma Scale score and later cerebral atrophy in paediatric traumatic brain injury [J]. Brain Inj, 2009, 23(3):228-233

[13] 邓安国, 梅风阶, 刘建社, 等. 大剂量甘露醇反复静脉输注的肾毒性作用 [J]. 同济医科大学学报, 1993, 6(2):145

[14] Howanitz JH, Howanitz PJ. Evaluation of serum and whole blood sodium critical values [J]. Am J Clin Pathol, 2007, 127(1):56-59

[15] Kochanek PM, Carney N, Adelson PD, et al. Guidelines for the acute medical management of severe traumatic brain injury in infants, children, and adolescents-second edition[J]. Pediatr Crit Care Med, 2012, 13(Suppl 1):S1-82

[16] Mazzeo AT, Beat A, Singh A, et al. The role of mitochondrial transition pore, and its modulation, in traumatic brain injury and delayed neurodegeneration after TBI[J]. Exp Neurol, 2009, 218(2):363-370

[收稿日期] 2013-07-06

本刊现已启用网上稿件管理系统，作者登陆
<http://jnmu.njmu.edu.cn/>即可在线投稿并查询稿件
 审理情况。