

rt-PA 静脉溶栓后颅内出血转化相关机制的研究进展

何子龙 马国重 崔芳

【关键词】 缺血性脑卒中； 重组组织型纤溶酶原激活剂； 静脉溶栓； 颅内出血转化； 综述文献

doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.021

Advances in mechanism of intracranial hemorrhage and transformation after intravenous thrombolysis treatment with rt-PA HE Zi-long, MA Guo-zhong, CUI Fang. Department of Neurology, Hainan Branch, PLA General Hospital, Sanya 572031, China

【Key words】 Ischemic stroke; rt-PA; Intravenous thrombolysis; Intracranial hemorrhage transformation; Reviews

急性缺血性脑卒中是最常见的脑卒中类型，重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant Tissue Plasminogen Activator, rt-PA)静脉溶栓是急性缺血性脑卒中有效的治疗方法，具有明确的循证学依据，美国国立神经疾病与卒中研究所(NINDS)、欧洲急性卒中协作研究(ECASS)及中国2014中国急性缺血性脑卒中诊治相关指南均加以推荐使用。rt-PA静脉溶栓后部分类型颅内出血，严重影响患者预后，增加患者的死亡及伤残率，是阻碍静脉溶栓实施的重要因素。因此，探讨rt-PA静脉溶栓后颅内出血转化的发病机制，具有重要意义。本文就溶栓后颅内出血转化的分类、rt-PA药理作用、不同类型出血转化发病机制加以综述。

1 颅内出血转化的分类

溶栓后颅内出血转化是指急性缺血性脑卒中患者给予静脉溶栓后一段时间内出现的出血性卒中，对于静脉溶栓后与出血性转化的时间界定，不同的标准并不相同，时间跨度较大，介于22 h~7 d^[1]，由于目前使用的溶栓药物半衰期短，以rt-PA为例，其相对血浆半衰期仅为5 min，代谢较快，NINDS关于rt-PA缺血性脑卒中溶栓后研究数据表现，所有致死性颅内血肿病例均发生在24 h内，其中80%出血转化发生于12 h内，大部分研究认为对于静脉溶栓后24 h以内发生的颅内出血与药物高度相关，而后期出血存在其他因素影响^[2]。

影像学上诊断标准主要包括NINDS及ECASS相

关标准，其中应用较广的为ECASS标准，其将颅内出血转化分为出血性梗死(Hemorrhagic Infarcts, HI)和脑实质血肿(Parenchymal Hematomas, PH)。研究表明，HI及PH两者尽管都在头部影像学上存在血征象，但两者转归并不相同，与HI患者良性病程相比，PH患者预后差、死亡率高、早期神经功能明显恶化^[3-4]。结合临床表现及影像学表现，静脉溶栓后颅内出血转化可分为两种类型：症状性出血(Symptomatic Intracerebral Hemorrhage, sICH)及非症状性出血(Non-symptomatic Hemorrhage, ICH)，对sICH的具体诊断标准，主要包括NINDS、ECASS及卒中和监测研究(SITS-MOST)标准，三者标准并不一致^[3-6]。其中相比其他两种标准，ECASS除去出血转化时限定义过长(7 d)的不足外，具有更好的测试者一致性及不良预后预测功能，因此应用最为广泛^[1,7]。但上述标准尚存在以下不足，即未将溶栓后存在症状性脑出血，但出血位置位于脑实质外(例如蛛网膜或硬膜下)的出血转化纳入标准，相关研究显示此类出血转化约占总数的27.5%^[7]。

据急性缺血性脑卒中后出血转化不同部位可分为两种，一为出血转化局限于梗死区或邻近梗死区，二为梗死区的远隔部位。两者的发病机制并不相同。在第一种出血转化类型中，出血发生在与梗死区相同血管支配区域，为急性缺血性脑卒中出血转化的主要类型，其发病机制可能为：患者在本身已存在发生病变大小血管的基础上，在各种危险因素作用下进一步发生严重狭窄或闭塞等病变相关，导致急性缺血性脑卒中发生血-脑屏障(Blood-brain Barrier,

作者单位：572031 解放军总医院海南分院神经内科

BBB)通透性受损, rt-PA 溶栓治疗后, 进入循环系统的 rt-PA 遇到血栓内交联的纤维蛋白被大量激活; 而受损血管处局部内源性组织型纤溶酶原激活物浓度也明显上升, 内源性和外源性组织型纤溶酶原激活物共同作用进一步加重 BBB 的损伤, 最终导致出血转化的发生。其中 HI 为血栓被溶解后再灌注后产生, 对患者预后并无不良影响, 相反能反映溶栓有效性; 而形成明显占位效应的 PH, 对患者预后造成严重危害, 增加了患者的伤残及死亡率。另一种出血转化为离颅内梗死区远隔部位出血转化, 出血转化与支配梗死区的血管分布并不一致, 甚至发生在与梗死区不同的大脑半球。与局限于原发梗死区域的 PH 常见的溶栓前高血糖、心源性栓塞、CT 动脉高度影等危险因素不同, 远隔部位出血主要与高龄、既往脑卒中病史相关, 提示两者存在不同发病机制^[8-9]。远隔部位出血转化可能存在以下病因: 颅内血管存在弥漫性病变, 患者本身存在凝血功能障碍疾病; 患者对静脉溶栓药物过度敏感。目前发现颅内血管弥漫性病变主要为小血管病变, 最常见为脑淀粉样病变(Cerebral Amyloid Angiopathy, CAA); 一项系统分析显示, 存在 CAA 的患者接受 rt-PA 溶栓治疗后出血转化概率高达 70%, 明显高于同年龄段的患者溶栓后 22% 出血概率^[10-11]。虽然 CAA 的确诊需要病理结果, 但其在影像学上存在广泛微出血特点, 因此利用核磁共振梯度回波序列或磁敏感成像发现广泛点状微出血(Cerebral Microbleeds, CMB), 高度提示 CAA。存在微出血患者由于小血管炎症及纤维素样坏死, 给予 rt-PA 后易由小范围出血进一步恶化进展为大出血, 并在其他部位形成新的小出血点。一项 Meta 分析显示, 存在 CMB 的患者与对照组相比, 发生 sICH 的相对危险度(RR)为 1.90(95% CI=0.92~3.93, $P=0.08$)^[4]; Kimura 等^[12]发现本身存在 CMB 患者在溶栓后早期新出现 CMB 概率更高, 而 24 h 内新出现 CMB 的患者发生 sICH 的风险显著高于对照组。患者对静脉溶栓药物过度敏感可能与基因多态性相关, Mehta 等^[13]发现与其他种群相比, 除去梗死严重程度高血压等常见危险因素影响, 亚洲人群存在更高的 rt-PA 静脉溶栓后症状出血风险, 但具体的基因作用机制并不明确。

2 急性缺血性脑卒中后出血转化相关机制

急性缺血性脑卒中后出血转化主要与 BBB 正常功能被破坏相关, BBB 破坏后其渗透性明显增加, 从而导致大量血液成分渗出血管, 甚至形成血肿。血管内皮细胞及血管基底膜是构成 BBB 的渗透功能的基础, 而急性缺血性脑卒中后产生大量兴奋性氨基酸、血小板活化因子、激肽释放酶、氧自由基、肿瘤

坏死因子- α 等有害因子, 上述因子能严重损伤血管内皮细胞及血管基底膜, 破坏了两正常情况下的紧密连接状态^[14-15], 而后续的再灌注能进一步加重缺血性卒中的程度。再灌注存在两种类型, 一为血栓破裂后碎片向远端血管迁移, 再通后的血管出现再灌注损伤, 其出血转化表现为发生在栓塞区支配血管近端; 二为邻近的血管如软脑膜脉络区侧支循环血管大量开放, 对梗死区进行再灌注, 表现梗死区血管支配区远端边缘处出现出血性转化; 在血管再灌注的基础上, 如患者存在血压明显升高, 将会加重再灌注的程度, 进而引发出血程度加重^[4]。由于血管在颅内灰质组织(包括深部的灰质核团及皮层)相对白质更为分布密集, 因此灰质区域均为出血转化高发区域, 如果出血转化局限发生在已坏死丧失功能的脑组织, 将不影响功能的进一步变化; 但如血管内皮及基底膜严重损伤, 将从散在点状分布的无明显临床症的出血发展为面积广, 影响功能的 sICH。

溶栓后出血转化与溶栓时间窗密切相关, 溶栓的理论是基于挽救缺血半暗带脑细胞。缺血半暗带脑细胞处于可逆性状态, 其电活动虽处于停止状态, 但细胞结构仍能保持正常状态, 仅有功能性改变, 而无形态学改变。随着血流的再通, 缺血半暗带脑组织能恢复正常; 而超过一定的时间窗, 脑细胞将出现不可逆性受损, 溶栓血管再通后, 在自由基受损、能量代谢障碍、细胞内钙超载及兴奋性氨基酸类神经递质的毒性作用综合作用下, 出现再灌注损伤, 反而加重脑细胞的损伤, 出现出血等不良反应; 超早期行溶栓的患者发生再灌注损伤的概率小, 而随着溶栓治疗时间的延长, 其再灌注损伤的比例增大^[16-17]。

出血转化的发生机制为多种因素参加, 并非单一原因。研究出血转化主要为更好预测、防范症状性出血的发生。根据现有的循证学证据, 目前溶栓后出血转化包括 SITS、GRAPSPS、SEDAN、HAT 等 7 种模型, 其主要组成要素包括年龄、基线 HINSS 评分等, 模型对风险的预测能力评价指标是可靠性 C 值(C-statistic), 即随着模型评分增高发生症状性颅内出血的风险, 上述模型的 C 值波动于 0.62~0.70, 说明上述预测模型虽能一定程度上预测溶栓前出血转化的发生, 但目前即使最佳的模型预测程度仍为中等程度^[18-20], 提示仍有大量的风险因素未被发现, 而其潜在的相关机制也未完全明确。

3 rt-PA 的药理作用

急性脑卒中患者溶栓后出血转化的比率相比对照组更高, 包括 HI 和 PH 两种类型均出现比例增加, 其中 ECASS-I 研究显示, 急性缺血性脑卒中 rt-PA 溶栓患者 36 h 内出血转化率高达 30%, 而未

溶栓患者出血转化为13%。此外,研究表明同样使用rt-PA溶栓治疗,相对于rt-PA治疗心肌梗死患者出血转化率,rt-PA治疗缺血性脑卒中患者出血率更高^[21]。提示rt-PA的使用加重抑或改变急性缺血性脑卒中的出血转化的自然进程,主要包括以下两个方面:(1)rt-PA对凝血系统或纤溶系统将产生一定影响,rt-PA的主要药理作用为激活纤维蛋白酶原,形成纤维蛋白酶,从而降解血栓中的交联纤维蛋白,继而血栓溶解,但rt-PA选择性降解已形成血栓的纤维蛋白是相对特异性的,即对循环中的游离纤维蛋白原也有一定降解性,从而在短时间形成低纤维蛋白原血症,而在一定的人群中对rt-PA异常敏感,纤维蛋白原大量降解,造成PH严重后果^[2];(2)rt-PA对血管本身存在不良影响,同样的rt-PA总剂量下,动脉内使用rt-PA局部溶栓PH发生率高于静脉rt-PA溶栓,提示局部rt-PA浓度越高,对血管的损伤越大^[22]。rt-PA局部对血管的损伤与血管内皮细胞及细胞基底膜相关,从而导致BBB渗透性受损,rt-PA损伤细胞基底膜与多种机制相关,包括激活血管低密度脂蛋白受体相关蛋白(LDL Receptor-related Protein, LRP)、血小板生长源性因子C(Derived Growth Factor C)、N-甲基-d-天冬氨酸(N-methyl-d-aspartate, NMDA)NR1亚型受体等途径,从而促进钙离子化学及电控门通道开放,大量细胞外钙离子进入细胞内,造成细胞内钙离子超载形状,导致细胞膜磷脂分解和细胞骨架破坏,并产生大量自由基,对细胞产生严重伤害,上述过程并伴有炎症介质的产生,加速细胞凋亡;此外,rt-PA也能促进中性粒细胞的脱颗粒化而促进出血转化,而通过阻止白细胞迁移从而抑制中性粒细胞脱颗粒化,能降低溶栓后的出血风险^[23-27]。而rt-PA对组织的损伤并不局限于对BBB血管内皮细胞及细胞基底膜,通过BBB渗透至脑实质后尚能对缺血及正常脑实质细胞造成进一步损伤^[28]。rt-PA也能诱发金属蛋白酶(Matrix Metalloproteinase, MMP),尤其是MMP-3及MMP-9的激活及释放,MMP为肽链内切酶,属于细胞外基质蛋白酶家族,可以降解几乎所有细胞外基质的成分,因此对BBB的渗透性损伤极大^[14, 26, 28]。

综上所述,缺血性脑卒中本身的引起的BBB的变化,患者本身可能存在的个体特异性,rt-PA对于已损伤的血管及凝血系统的影响,可能在出血转化中发挥了重要作用,但rt-PA静脉溶栓后出血具体、全部的机制尚不明确,有待于在未来研究中进一步探索。

参 考 文 献

- [1] 黄镗,武剑.静脉溶栓后出血转化的风险预测的研究进展[J].
- [2] 中国卒中杂志,2013,8(3):190-196.
- [3] Vandelli L, Marietta M, Gambini M, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(2):394-400.
- [4] Kase CS, Furlan AJ, Wechsler LR, et al. Cerebral hemorrhage after intra-arterial thrombolysis for ischemic stroke: the PROACT II trial[J]. Neurology, 2001, 57(9):1603-1610.
- [5] lvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013, 12(7):689-705.
- [6] Larrue V, von Kummer RR, Müller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)[J]. Stroke, 2001, 32(2):438-441.
- [7] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study[J]. Lancet, 2007, 369:275-282.
- [8] Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis[J]. Neurology, 2011, 77(4):341-348.
- [9] Mazya MV, Ahmed N, Ford GA, et al. Remote or extracerebral intracerebral hemorrhage--an uncommon complication of stroke thrombolysis: results from the safe implementation of treatments in stroke-international stroke thrombolysis register[J]. Stroke, 2014, 45(6):1657-1663.
- [10] O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of Postthrombolysis Hemorrhagic and Orolingual Angioedema Complications[J]. Neurohospitalist, 2015, 5(3):133-141.
- [11] Winkler DT, Biedermann L, Tolnay M, et al. Thrombolysis induces cerebral hemorrhage in a mouse model of cerebral amyloid angiopathy[J]. Ann Neurol, 2002, 51(6):790-793.
- [12] Charidimou A, Shoamanesh A, Wilson D, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk Updated meta-analysis[J]. Neurology, 2015, 85(11):924-927.
- [13] Kimura K, Aoki J, Shibasaki K, et al. New appearance of extracerebral microbleeds on T2*-weighted magnetic resonance imaging 24 hours after tissue-type plasminogen active administration[J]. Stroke, 2013, 44(10):2276-2281.
- [14] Mehta RH, Cox M, Smith EE, et al. Race/Ethnic differences in the risk of hemorrhagic complications among patients with ischemic stroke receiving thrombolytic therapy[J]. Stroke, 2014, 45(8):2263-2269.
- [15] 陈立云,王拥军,赵性泉.急性缺血性脑卒中后出血性转化的研究进展[J].中国卒中杂志,2006,1(12):904-906.
- [16] Simard JM, Kent TA, Chen M, et al. Brain oedema in focal ischaemia: molecular pathophysiology and theoretical implications[J]. Lancet Neurol, 2007, 6(3):258-268.
- [17] 詹珊珊,叶涛,陆世建.扩大溶栓时间窗治疗急性缺血性脑卒中的研究进展[J].医学综述,2016,22(23):4649-4653.
- [18] Sommer CJ. Ischemic stroke: experimental models and reality[J]. Acta Neuropathol, 2017, 133(2):245-261.
- [19] Lo WT, Cheung CY, Li CK, et al. Thrombolysis in chinese ischemic stroke patients with renal dysfunction[J]. Interv Neurol, 2015, 3(2):101-106.

血管性认知障碍的研究进展

狄景龙 孙伟

【关键词】 卒中； 痴呆； 血管性认知障碍； 综述文献
doi: 10.3969/j.issn.1009-6574.2017.03.022

Research progress in vascular cognitive impairment DI Jing-long, SUN Wei. Department of Neurology, the First Affiliated Hospital(Qunli Branch) of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

【Key words】 Stroke; Dementia; Vascular cognitive impairment; Reviews

血管性认知障碍(Vascular Cognitive Impairment, VCI)的概念最早由Hachinski和Bowler^[1]于1993年提出,指单纯由于血管因素引起的轻度认知功能减退。随着研究的深入,VCI的概念得到不断的修改和完善,现将其定义为一类特征为影响至少一个认知区域的临床卒中或者亚临床脑损伤的临床综合征,其伴随的认知功能障碍,涵盖了从血管来源的轻度认知功能障碍(Vascular Mild Cognitive Impairment, VaMCI)到重度血管性痴呆(Vascular Dementia, VaD)的认知缺陷的所有表现形式^[2]。

作者单位: 150000 哈尔滨医科大学附属第一医院(群力院区)神经内科

通讯作者: 孙伟 Email: 13634809995@163.com

VCI是具有多种多样临床表现、病因和治疗方式的一系列疾病,其特点为执行功能(规划、解决问题等)的减退,临床表现为非常广泛的认知功能障碍、非认知特征和行为改变。现通过对VCI的概念、分类、危险因素、流行病学资料、病理生理、神经生理及预防等方面进行概述,旨在对VCI做出全面、客观的认识,提高人们对VCI的重视程度,努力做到对VCI的早期诊治,延缓VCI患者的病情进展。

1 VCI的分类

目前,国际上VCI的分类方法多种多样,不同的分类标准(根据病情程度、病因、遗传因素等)往往分类不同,到目前仍缺乏统一的标准。

1.1 根据病情程度分类 Hachinski和Bowler^[1]提出将VCI分为脑危险期、围症状期和症状期3个阶段。

- [19] Maestrini I, Strbian D, Gautier S, et al. Higher neutrophil counts before thrombolysis for cerebral ischemia predict worse outcomes [J]. *Neurology*, 2015, 85(16):1 408-1 416.
- [20] Huang W, FitzGerald G, Goldberg RJ, et al. Performance of the GRACE Risk Score 2.0 Simplified Algorithm for Predicting 1-Year Death After Hospitalization for an Acute Coronary Syndrome in a Contemporary Multiracial Cohort [J]. *Am J Cardiol*, 2016, 118(8):1 105-1 110.
- [21] Trouillas P, von KR. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2006, 37(2):556-561.
- [22] Crumrine RC, Marder VJ, Taylor GM, et al. Intra-arterial administration of recombinant tissue-type plasminogen activator (rt-PA) causes more intracranial bleeding than does intravenous rt-PA in a transient rat middle cerebral artery occlusion model [J]. *Exp Transl Stroke Med*, 2011, 3(1):10.
- [23] Cuadrado E, Ortega L, Hernández-Guillamon M, et al. Tissue plasminogen activator (t-PA) promotes neutrophil degranulation and MMP-9 release [J]. *J Leukoc Biol*, 2008, 84(1):207-214.
- [24] 王娟, 陈传国, 费世早. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗急性脑梗死的中文文献Meta分析 [J]. *神经疾病与精神卫生*, 2015, 15(5):474-477.
- [25] Yepes M, Roussel BD, Ali C, et al. Tissue-type plasminogen activator in the ischemic brain: more than a thrombolytic [J]. *Trends Neurosci*, 2009, 32(1):48-55.
- [26] Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator [J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3):376-385.
- [27] Lopez-Atalaya JP, Roussel BD, Levrat D, et al. Toward safer thrombolytic agents in stroke: molecular requirements for NMDA receptor-mediated neurotoxicity [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2008, 28(6):1 212-1 221.
- [28] Bartosz K, Henry H, Eric ES, et al. What causes intracerebral bleeding after thrombolysis for acute ischaemic stroke? Recent insights into mechanisms and potential biomarkers [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86(10):1 127-1 136.

(收稿日期: 2016-12-26)