

RT-PA 溶栓治疗急性缺血性脑卒中所致脑出血的研究进展

张春娇 王丽华

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2017)02-0153-03

【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.02.021

脑梗死是当今世界威胁中老年人生命与健康的常见病、多发病,已经有确切的证据表明急性脑梗死患者应用重组组织型纤溶酶原激活物(rtPA)溶栓治疗,不仅可以显著减少患者严重残疾的危险性,而且能够改善患者的生存质量。目前临床影像学的进步推动了 rtPA 的应用,降低了出血转化的风险,但在临床的实际工作中仍有一些患者由于发生了颅内出血(ICH),限制了后续的抗栓治疗,使得神经功能恢复不佳,甚至超过了溶栓治疗的益处。人们由于担心 rt-PA 溶栓治疗可能带来脑出血这一严重的并发症,因而往往在治疗方案的选择上延误了 rt-PA 应用,错过了溶栓治疗的最佳时机,本研究的目的主要是针对急性缺血性脑卒中所致脑出血的研究进展进行归纳,希望能找到增加溶栓治疗所致颅内出血的可能危险因素,助于溶栓治疗前对溶栓效果做出正确的评估。

1 RT-PA 溶栓治疗急性缺血性脑卒中所致脑出血的流行病学调查

rtPA 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中最严重的并发症是症状性颅内出血(sICH),在治疗后 1 周内 sICH 发生率为 7.7%,且 sICH 患者的致残率、致死率较高^[1]。尽管发生了 sICH 并不意味着患者一定会死亡,但是在一些患者身上发生了 rtPA 相关的 sICH 有着极差的预后及人们对于 sICH 的惧怕仍限制了 rtPA 广泛应用^[2]。1986 年 OttBR 等提出“出血性转化”(hemorrhagic Transformation, HT)表示首次脑 CT 未发现,而再复查脑 CT 发现的梗死区内、梗死区远隔部位出血。欧洲-澳大利亚急性脑卒中研究(European-Australasian Acute Stroke Study, ECASSII)将出血性转化分为出血性脑梗死和脑梗死后出血,其中将出血性脑梗死分为出血性脑梗死 1 型(梗死灶边缘小的淤点出血)、出血性脑梗死 2 型(梗死区域中较大的斑片状出血,无空间占位效应);将脑实质出血分为脑实质出血 1 型(梗死区中的血肿占梗死量的 30%,有轻度占位效应)和脑实质出血 2 型(血肿面积>梗死面积的 30%,占位效应明显)。

2 RT-PA 治疗急性缺血性脑卒中的机制

tPA 是一种丝氨酸蛋白酶,可以将血纤维蛋白溶酶原转

化为血浆纤溶酶,从而促进纤维蛋白溶解^[3]。内皮细胞产生的 tPA 是循环血中 tPA 的主要来源,正常情况下 tPA 对纤溶酶原的激活作用较低,在纤维蛋白的存在下 t-PA 对纤溶酶原的亲和力大大增加,激活纤溶酶原的效应可增加 1000 倍。tPA 以非酶原的低活性单链形式分泌及其与纤维蛋白结合后活性增加的特性可能有利于确保纤维蛋白生成时纤溶的即可启动和将纤溶限制在血凝块局部,并增强局部的纤溶强度^[4]。tPA 的基因位于 8 号染色体,并且在血管内皮的表达受多种因素的调控,上调因素有血栓素、组胺,下调因素有血纤维蛋白溶酶^[5]。它释放的促发因素有 X 因子、缓激肽、纤维蛋白、血小板活化因子、凝血酶。其他促使 TPA 释放的因素有焦虑、运动、接受外科手术、电休克治疗。tPA 主要功能是血管腔内纤维蛋白原溶解,还发现 tPA 的其他功能例如与神经轴突的生长、再生、神经颗粒细胞的迁移及激素的合成有关,并且可影响血脑屏障的通透性^[6]。

3 RT-PA 溶栓治疗急性缺血性脑卒中所致脑出血可能的因素

3.1 在相似的环境下给予机体相同剂量的 rtPA 会出现不同的结果,这是由于个体内生化机制的不同,即在血浆中持续存在的循环因子可激活或者抑制(r)tPA,因此在一些条件下血浆中只有一少部分 tPA 是被激活的,另一方面血浆中有很低浓度的 tPA 可能会有很高的活性。血浆中丝氨酸蛋白酶的抑制物包括(PAIs) 1、2、3, α 2-巨球蛋白, C1 脂酶抑制剂及(TAFI)。内皮细胞可产生抗凝、抗血小板聚集、前抗凝血因子,这些物质可促进血栓降解和溶栓治疗。tPA 由内皮细胞产生,它的浓度由血浆因子调控,随着时间变化很快,会对外源性 tPA 的输注产生快速的变化。内生性 tPA 的浓度可能会与注入标准剂量的外生性的 rtPA 达到相似的浓度^[7]。

3.1.1 PAI-1 是内源性 tPA 关键的抑制物^[8],其血浆中的浓度高与低,分别与血栓形成和出血风险相关。相对来说,血浆中活化的 tPA 占总浓度的 2%~33%^[9],这取决于 PAI-1 的浓度,增加的 PAI-1 浓度会增加患者的血管危险。在 1 个前瞻性研究中 PAI-1 复合物的浓度可独立预测首次脑卒中(缺血性或出血性)的风险,在 1 个新形成的血栓中 PAI-1 的水平足以抑制治疗急性缺血性脑卒中的常规剂量的 rt-PA。事实上,(r)tPA/PAI-1 形成的复合物清除是由肝脏的 LRP-1 系统调节的,半衰期为 5~10 min^[10],因此血浆中的 PAI-1 的浓度远远超过抑制循环中内源性的 tPA 所需的浓

度,外源性的 rtPA 中和剩余的 PAI-1 才可能发挥溶栓作用,血浆中 PAI-1 浓度的升高或降低可能会降低或增加溶栓出血风险^[5],尚需要临床试验证实。

3.1.2 纤溶酶原激活剂抑制物(TAFI)在抑制纤溶的过程中扮演重要的角色,纤溶酶和凝血酶调节蛋白复合物的形成,干扰血纤维蛋白溶酶原与 tPA 的结合。TAFI 主要由肝细胞和巨核细胞产生,在 1 个病例对照研究中发现脑梗死患者发病 10 d 和 3 个月时血浆中有相对高浓度的 TAFI。在基因研究中发现基因型即 H2B 基因携带者发生隐性脑卒中中的风险较大,H2D 和 H2E 基因携带者发生小血管病变危险性大,H1B 基因携带者发生小血管病变危险性较小,尽管生物学上基因的多态性与脑卒中风险相关,但血浆中 TAFI 水平、该基因的多态性与脑卒中治疗的预后关系并不明确,主要原因是这方面的研究数据较为缺乏^[11]。

3.1.3 最后基因的多态性影响凝血-纤溶系统功能或蛋白结构,并且血小板功能会影响血栓溶解,基因因素可能会引起小的个体差异。有一项研究关于种族和溶栓后症状性颅内出血的风险。亚洲发生 rtPA 相关的 sICH 更高。这一因素独立于脑卒中的严重程度、高血压病史及发病时血压情况^[12]。然而基因的影响及病理生理机制仍不是很清楚。基因的多样性与 rt-PA 相关的 sICH 有关,TAFI 基因和 ACE 基因的变异与 rtPA 溶栓治疗后血流重建有关。十三基因 V34L 多态性与严重的颅内出血及早期的致死相关^[13]。最近的一项荟萃分析表明,tPA 基因-7351 c/T 多态性与东亚人和白种人的大血管的缺血性脑卒中风险有关^[14]。还有研究表明 DI/DtPA 的等位基因的多样性增加了缺血性脑卒中的风险^[15]。那些未确定的 tPA 基因的变异与溶栓治疗的效果需要进一步的研究。缺血性脑卒中溶栓治疗后的颅内出血可被归类为对于敏感患者生物预期效果过高。

3.2 溶栓时的体温 最近一项关于缺血性脑卒中的研究对比 111 例血栓溶解的患者和 139 例血栓未溶解的患者,发现在活体内体温升高会加速 rtPA 溶解纤维蛋白原的功能,但是在血栓未被溶解的患者中这些好处被发热的其他副作用给平衡掉了^[16]。观察 229 例急性脑梗死患者,体温增高是预后差的 1 个因素,且与控制心源性栓塞脑卒中类型、较高的 NIHSS 评分、大面积的脑梗死面积有关;仍发现体温增高独立与脑出血转化有关,且在排出 MMP-9、cFn 的影响后这一独立因素仍然存在^[17]。

3.3 来自 4 家医院的 318 例接受 rtPA 溶栓治疗的急性脑卒中患者的研究发现房颤、CT 影像的早期改变、致密动脉征预示着发生大量出血^[18]。一项关于 rtPA 溶栓治疗后颅内出血量的预测研究入选患者 349 例,有 31 例由于特殊原因被排除,在剩下的 246 例患者中无 1 例出血,48 例出血量为 0~15 mL,12 例出血量为 15~25 mL,12 例出血量>25 mL;发现出血量与房颤($OR=3.38, 95\% CI=1.87\sim6.09$)、早期的 CT 改变($s(OR=3.17, 95\% CI=1.69\sim5.93)$)、大脑动脉密度征($OR=1.90, 95\% CI=1.07\sim3.39$)有关^[18]。

3.4 年龄与溶栓时间 ECASSI 的研究发现年龄是脑实质出血唯一预测因素,年龄每增加 10 岁脑实质出血风险增加 0.3 倍,这与老年人群微血管病变高发有关,尤其是脑白质淀

粉样血管病变,这是目前公认的脑实质出血的危险因素^[19]。另有报道如果将发病至溶栓时间控制在 3 h 之内即便年龄超过 80 岁仍能从溶栓治疗中获益^[20]。现有研究表明在继发 HT 组溶栓治疗前头颅 CT 缺血性改变的比例显著大于无 HT 组,且 CT 有缺血改变的患者继发 HT 的风险是 CT 无缺血改变患者的 5.63 倍^[21]。但是 CT 发现早期缺血的敏感性及重复性差,近年来有报道通过 MRI 选择患者进行个体化溶栓治疗更具优势,即 MRI 选择的溶栓患者较 CT 选择的患者 SCIH 及病死率较低^[22]。MRI 是否能取代 CT 选择溶栓治疗患者还有待于更深入的研究。

3.5 血压和血糖 针对 rt-PA 溶栓治疗的研究认为缺血性脑卒中发生后 24 h 内的高血压病是任何类型 ICH 的独立预测因子^[23]。因此,溶栓术后应密切监测血压,综合多项研究建议在第 1 个 24 h 将血压控制在 $\leq 185/110$ mmHg 范围。溶栓前血糖水平过高是比较明确的继发 HT 的危险因素^[24],易导致微血管损伤、血脑屏障破坏,从而发生脑出血。

4 结束语

临床影像学对于溶栓后脑出血的风险评估预测价值有限,新的风险预测方法结合潜在的病理生理途径可能使脑卒中患者溶栓更安全 and 有效。PAI-1、TAFI 是内源性 tPA 关键的抑制物,它们的浓度在一定范围内降低可能会增加溶栓出血的风险,它们的浓度升高可能会导致溶栓后再通率下降,具体的浓度范围需要后续临床实验进一步证实,或许血液中 PAI-1、TAFI 浓度检测会成为溶栓治疗前的常规检查,帮助判断 rtPA 溶栓治疗急性脑梗死患者的预后。脑梗死后出血性转换可能是多种因素共同作用的结果,发热、大面积脑梗死、高血压病、糖尿病、心房纤颤都与脑梗死后出血性转换有密切关系。

参 考 文 献

- [1] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial: a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363.
- [2] Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies [J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 2904-2909.
- [3] Carmeliet P, Schoonjans L, Kieckens L, et al. Van den Oord JJ; collen D; mulligan RC. physiological Consequences of loss of plasminogen activator gene function in mice [J]. *Nature International Weekly Journal of Science*, 1994, 368(6470): 419-424.
- [4] 朱大年主编.生理学[M].北京:人民卫生出版社,2007.
- [5] Oliver J, Webb J, Newby E. Stimulated tissue plasminogen activator release as a marker of endothelial function in humans [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(12): 2470-2479.
- [6] Sappino P, Madani R, Huarte J, et al. Extracellular proteolysis in the adult murine brain [J]. *J Clin Invest*, 1993, 92(2): 679-685.

- [7] Colucci Mario, Semeraro Nicola. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor: at the nexus of fibrinolysis and inflammation [J]. *Thromb Res*, 2012, 129(3): 314-319.
- [8] Damare J, Brandal S, Fortenberry YM. Inhibition of DAI-I anti-proteolytic activity against t PA by RNA aptamers [J]. *Nucleic Acid Therapeutics*, 2014, 24(4): 239.
- [9] Chandler L, Trimble L, Loo C, et al. Effect of PAI-1 levels on the molar concentrations of active tissue plasminogen activator (t-PA) and t-PA/PAI-1 complex in plasma [J]. *Blood*, 1990, 76(5): 930-937.
- [10] Jin Rong, Yang Guojun, Li Guohong. 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.
- [11] Ladenvall Claes, Gils Ann, Jood Katarina, et al. Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor activation peptide shows association with all major subtypes of ischemic stroke and with TAFI gene variation [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2007, 27(4): 955-962.
- [12] Mehta H, Cox Margueritte, Smith E, 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.
- [13] Gonzalez-Conejero Rocio, Fernandez-Cadenas Israel, Iniesta A, et al. Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in thrombolytic therapy in stroke patients [J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2288-2293.
- [14] Sun Xunsha, Lai Rong, Li Jiaoxing, et al. The-7351C/T polymorphism in the TPA gene and ischemic stroke risk: a meta-analysis [J]. *PLoS One*, 2013, 8(1): e53558.
- [15] Babu Sai, Prabha Surya, Kaul Subhash, et al. Association of genetic variants of fibrinolytic system with stroke and stroke subtypes [J]. *Gene*, 2012, 495(1): 76-80.
- [16] Naess Halvor, Idicula T, Lagallo N, et al. Inverse relationship of baseline body temperature and outcome between ischemic stroke patients treated and not treated with thrombolysis: the Bergen stroke study [J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 122(6): 414-417.
- [17] Leira Rogelio, Sobrino Tom s, Blanco Miguel, et al. A higher body temperature is associated with haemorrhagic transformation in patients with acute stroke untreated with recombinant tissue-type plasminogen activator (rtPA) [J]. *Clin Sci (Lond)*, 2012, 122(3): 113-119.
- [18] Shon Hyun, Heo Hyuk, Kim Joon, et al. Predictors of hemorrhage volume after intravenous thrombolysis [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10): 2543-2548.
- [19] Mateen J, Buchan M, Hill D, et al. Outcomes of thrombolysis for acute ischemic stroke in octogenarians versus nonagenarians [J]. *Stroke*, 2010, 41(8): 1833-1835.
- [20] Sylaja N, Cote Robert, Buchan M, et al. Thrombolysis in patients older than 80 years with acute ischaemic stroke: Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(7): 826-829.
- [21] Tanne David, Kasner E, Demchuk M, et al. Markers of increased risk of intracerebral hemorrhage after intravenous recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke in clinical practice: the Multicenter rt-PA Stroke Survey [J]. *Circulation*, 2002, 105(14): 1679-1685.
- [22] K hrmann Martin, J ttler Eric, Fiebach B, et al. MRI versus CT-based thrombolysis treatment within and beyond the 3 h time window after stroke onset: a cohort study [J]. *The Lancet Neurology*, 2006, 5(8): 661-667.
- [23] Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al. Derex, L. et al. clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J. neurol. neurosurg. psychiatry* 76, 70-75 [J]. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 2005, 76(1): 70-75.
- [24] Paciaroni Maurizio, Agnelli Giancarlo, Caso Valeria, et al. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2): 119-123.

(2016-10-16 收稿)