

# 缺血性脑卒中溶栓后出血性转化的研究进展

廖艳 李光勤

【中图分类号】 R743.3    【文献标识码】 A    【文章编号】 1007-0478(2017)02-0156-03  
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2017.02.022

组织型纤溶酶原激活剂(tissue-type plasminogen activator, t-PA)溶栓治疗是急性缺血性脑卒中最有效的治疗方法。但 t-PA 溶栓治疗会显著增加出血性转化(hemorrhagic transformation, HT)的发生率,严重的出血性转化可导致病情急剧恶化,甚至死亡。美国国立神经疾病与卒中研究所在2004年的一项研究表明,脑梗死后3h内应用尿激酶(urokinase, UK)或 t-PA 治疗后的症状性出血性转化的发生率为11%<sup>[1]</sup>。急性脑卒中后自发出血性转化的发生率为10%~43%,应用 t-PA 或链激酶溶栓后出血性转化率提高2~3倍<sup>[2-4]</sup>。因此,了解溶栓后出血性转化相关因素对于临床治疗和预后判断很重要。

## 1 出血性转化分型

根据溶栓后影像学表现 HT 可分为出血性脑梗死(hemorrhagic infarct, HI)和脑实质血肿(parenchymal hematoma, PH)二类,包括4个亚型:(1)HI<sub>0</sub> 围绕梗死灶边沿的小出血点;(2)HI<sub>20</sub> 梗死灶内出血点融合,但没有占位效应;(3)PH<sub>10</sub> 血肿体积<30%的梗死灶,仅有轻度占位效应;(4)PH<sub>20</sub> 致密血肿体积>30%的梗死区,有明显占位效应,或在梗死灶以外任何部位有出血性损伤<sup>[5-6]</sup>。在大队列急性缺血性脑卒中研究观察中 HI 的发生率高于 PH<sup>[7]</sup>。

## 2 出血性转化发生机制

溶栓治疗后出血转化的机制与闭塞血管再通后高灌注、侧支循环开放及严重脑梗死造成血管壁的缺血性损伤等因素有关。血管损害与神经血管单位内的基质蛋白水解有一定的关系,研究表明基质金属蛋白酶9(Matrix metalloproteinase, MMP-9)在脑缺血再灌注后表达过度,最新研究表明中性粒细胞在 MMP-9 发生的细胞过程及缺血性组织损伤起主要作用<sup>[8]</sup>。研究发现, t-PA 可以诱导血管内皮细胞 MMP 的表达,导致出血并发症的发生。临床证据证实 MMP-9 在缺血性脑卒中溶栓过程中的有害作用,运用 t-PA 治疗,除了溶解血块的作用,新的研究表明 t-PA 也是胞外蛋白酶和脑信号分子,通过与 NMDA 型谷氨酸盐受体相互作用, t-PA 激活 MMP,可降解细胞外基质的完整性和增加神经血管细胞死亡的风险,使血脑屏障渗漏,水肿和出血<sup>[9-10]</sup>。

## 3 相关危险因素

### 3.1 临床相关因素

#### 3.1.1 脑卒中严重程度及发生部位

脑梗死的面积与 HT 发生率密切相关,且大面积脑梗死时 HT 发生率显著增高<sup>[11-13]</sup>。在大面积脑梗死时常伴周围脑组织水肿,压迫周围血管,血管壁长时间缺血、缺氧,水肿消退后引起 HT 的发生。HT 常发生在灰质,特别是供血丰富的大脑皮层,常导致大面积脑水肿;相反,由终末段血管闭塞引起的白质梗死,发生 HT 少见。

#### 3.1.2 收缩压

既往研究表明,血压不是溶栓后 HT 的危险因素。最新研究表明,收缩压变异是缺血性脑卒中早期溶栓后出现严重 HT 的独立危险因素<sup>[14]</sup>。可能是较高的血压变异引起脑灌注不足,导致血脑屏障通透性损伤及破坏<sup>[15-16]</sup>。

#### 3.1.3 溶栓时间及溶栓剂剂量

t-PA 本身可使纤溶活性增强,使血管内皮损伤,增加出血风险。研究发现,溶栓组脑实质出血、症状性颅内出血的发生率比安慰剂组高, t-PA 与脑实质出血时间、t-PA 与症状性颅内出血显著相关且延迟溶栓更易诱发 HT 的发生<sup>[17]</sup>。研究指出 t-PA 在不同的时间点应用对血脑屏障通透性方面可以不同程度地影响 HT 发生,可能是血脑屏障缺血后导致 t-PA 可能更容易到达,使血脑屏障通透性更高,导致 HT 更容易发生<sup>[18]</sup>。溶栓药物的用量也会影响到 HT 的发生。早期研究显示 rt-PA 应用剂量超过0.9 mg 的患者症状性 HT 的发生率要高于此剂量以下的患者<sup>[19]</sup>。

#### 3.1.4 糖尿病及高血压

一项 t-PA 静脉溶栓治疗急性脑梗死研究显示当血糖>8.4 mmol/L 时溶栓后的出血比例显著增高。当血糖>11.1 mmol/L 时症状性脑出血风险达 25%<sup>[20]</sup>,可能因为高血糖损伤微血管,使红细胞及体液外漏<sup>[21]</sup>。最新研究表明,高血糖显著增加脑卒中后 MMP-3 活性,加剧 HT 发生,运用 MMP-3 抑制剂显著减少了 HT 发生,同时可改善功能预后<sup>[22]</sup>。

### 3.2 生化指标

#### 3.2.1 球蛋白水平

既往研究表明,在动脉溶栓患者中高水平球蛋白是 HT 的独立危险因素。可能的机制与肝脏急性期产生的炎症细胞因子(IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ), MMP-9 和由肝脏中合成阳性急性期反应物有关<sup>[23]</sup>。

### 3.2.2 C-反应蛋白

既往研究显示,大脑中动脉供血区发生的缺血性脑卒中患者接受 t-PA 溶栓治疗发生 HT 的患者中内源性 C-反应蛋白在 t-PA 1 h 后达到峰值,2 h 时仍处于 C-反应蛋白峰值的患者更容易发生梗死后脑实质出血和更高的病死率<sup>[24]</sup>。

### 3.2.3 血清铁超载

研究表明,脑梗死患者接受 t-PA 静脉溶栓后溶栓前血清铁蛋白 > 79 g/L,铁超载可引起出血性转化。可能的机制是游离铁具有细胞毒性作用,并可产生代表活性氧的羟基和烷氧基,引起或加重机体氧化应激反应<sup>[25]</sup>。

### 3.2.4 细胞纤维连接蛋白

血管纤维连接蛋白(fibronectin,Fn)几乎分布于血管内皮细胞,Fn 水平高低更准确反映微血管损伤的程度。研究表明,出血性转化者行 t-PA 治疗前血液 Fn 水平显著高于没有发生出血性转化者,且出血越严重,Fn 水平越高<sup>[26]</sup>。

### 3.2.5 血浆中 PAI-1 和 TAFI 水平

研究表明,血浆中纤溶酶原激活物抑制因子(plasminogen activator inhibitor,PAI)、凝血酶激活的纤溶抑制物(thrombin activatable fibrinolysis inhibitor,TAFI)水平的变化对纤溶系统的平衡及出血性转化起重要作用<sup>[27-29]</sup>。如溶栓前及溶栓后的 PAI、TAFI 表达水平低均可增加溶栓后出血性转化的风险<sup>[30]</sup>。

### 3.3 影像学指标

在 CT 扫描上大脑中动脉高密度征是溶栓后 HT 发生的独立预测因子<sup>[31]</sup>。通过单因素及多因素分析证实溶栓前早期 CT 有缺血改变是溶栓后 HT 的独立危险因素<sup>[21]</sup>。可能原因为头颅 CT 有早期缺血改变反映了脑组织缺血的严重性,造成血管壁完整性破坏、通透性增加,从而导致血栓溶解后的出血。MRI 在 FLAIR 成像脑沟高信号提示与 HT 相关<sup>[32]</sup>。“毛刷征”是指侧脑室旁大量(>10 条)扩张的深部髓质静脉(deep medullary vein,DMV)在 SWI 最大密度投影图中呈现一列由齐整的线条状信号缺失组成的毛刷状结构<sup>[33]</sup>。研究表明,急性脑梗死溶栓后 MRI 毛刷征阳性的患者 HT 发生率高<sup>[34]</sup>。

## 4 展望

了解溶栓治疗缺血性脑卒中后 HT 的相关机制及危险因素有助于临床对于缺血性脑卒中的治疗。近年来包括抑制 tPA 的活性及改善血脑屏障和新型溶栓剂的研究均可以为未来缺血性脑卒中溶栓提供更好的治疗措施。外源转化生长因子- $\beta$ 1(GF- $\beta$ 1)保护基底膜的完整性,从而减小酶原激活剂诱导的血脑屏障破坏和 HT。有研究表明,TWS119 降低激活剂诱导的 HT 和减少血脑屏障破坏,可能是通过 Wnt 信号/ $\beta$ 连环蛋白信号传导途径的活化。这项研究提供了一个潜在的治疗策略,可以防止缺血性脑卒中溶栓后 HT<sup>[35]</sup>。既往研究发现局部脑缺血后运用二十二碳六烯酸(DHA)治疗是一个潜在的神经保护,可能是由于增加血脑屏障的完整性和抑制细胞间粘附分子-1 表达,运用 DHA 组合治疗可以增加溶栓的安全性和有效性<sup>[36]</sup>。研究表明,新型溶栓剂

SMTP-7 抑制 MMP-9 的活化,减少基底膜受损及血脑屏障的损害,同时降低神经功能缺损程度及病死率<sup>[37]</sup>。上述研究均为今后 HT 的防治提供了希望。

## 参考文献

- [1] Bourekas EA, Shah R, et al. Intraarterial thrombolytic therapy with in 3 hours of the onset of stroke[J]. Neurosurgery, 2004, 54(1): 39-44.
- [2] Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue-Asymptomatic or symptomatic? [J]. Stroke, 2001, 32(6): 1330-1335.
- [3] Gilligan AK, Markus R, Read S, et al. Baseline blood pressure but not early computed tomography changes predicts major hemorrhage after streptokinase in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2002, 33(9): 2236-2242.
- [4] Motto C, Ciccone A, Aritzu E, et al. Hemorrhage after an acute ischemic stroke[J]. Stroke, 1999, 30(4): 761-764.
- [5] Fioelli M, Bastranello S, Von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationship with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European cooperative acute stroke study I (ECASSI) [J]. Stroke, 1999, 30(11): 2283.
- [6] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute stroke (ECASS II) [J]. Lancet, 1998, 352.
- [7] Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study[J]. Stroke, 2008, 39(8): 2249-2256.
- [8] Turner RJ, Sharp FR. Implications of MMP9 for blood brain barrier disruption and hemorrhagic transformation following ischemic stroke[J]. Front Cell Neurosci, 2016, 4(10): 56.
- [9] Wang X, Lee SR, Arai K, et al. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator[J]. Nat Med, 2003, 9(10): 1313-1317.
- [10] Wang X, Tsuji K, Lee SR, et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke[J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1): 2726-2730.
- [11] Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis [J]. J Neurol, 2014, 261(5): 905-912.
- [12] Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. Neuroepidemiology, 2009, 33(3): 261-265.
- [13] Wang BG, Yang N, Lin M, et al. Analysis of risk factors of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: cerebral microbleeds do not correlate with hemorrhagic transformation[J]. Cell Biochem Biophys, 2014, 70(1): 135-142.
- [14] Liu K, Yan S, Zhang S, et al. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis[Z], 2016.
- [15] Bang OY, Buck BH, Saver JL, et al. Prediction of hemorrhagic

transformation after recanalization therapy using T2\*-permeability magnetic resonance imaging[J]. *Ann Neurol*, 2007, 62(2):170-176.

- [16] Kassner A, Roberts TP, Moran B, et al. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: an Mr imaging permeability study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(10):1864-1869.
- [17] 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.
- [18] Zhang Y, Wang Y, Zuo Z, et al. Effects of tissue plasminogen activator timing on blood-brain barrier permeability and hemorrhagic transformation in rats with transient ischemic stroke [J]. *J Neurol Sci*, 2014, 347(1-2):148-154.
- [19] Levy DE, Brott TG, Haley EC Jr, et al. Factors related to intracranial hematoma formation in patients receiving tissue-type plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1994, 25(2):291-297.
- [20] 帅杰. 急性卒中的静脉溶栓治疗新证据、新思考[J]. *国际脑血管病杂志*, 2009, 17(11):802.
- [21] Tanne D, Kasner SE, Demchuk AM, 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] Hafez S, Abdelsaid M, El-Shafey S, et al. Matrix Metalloproteinase 3 Exacerbates Hemorrhagic Transformation and Worsens Functional Outcomes in Hyperglycemic Stroke [J]. *Stroke*, 2016, 47(3):843-851.
- [23] Xing Y, Guo ZN, Yan S, et al. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy [J]. *Neurosci Bull*, 2014, 30(3):469-476.
- [24] Mendioroz M, Fernández-Cadenas I, Alvarez-Sabín J, et al. Endogenous activated protein C predicts hemorrhagic transformation and mortality after tissue plasminogen activator treatment in stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2):143-150.
- [25] Millan M, Sobrino T, Castellanos M, et al. Increased body iron stores are associated with poor outcome after thrombolytic treatment in acute stroke [J]. *Stroke*, 2007, 38(1):90-95.
- [26] 袁文肖. 血浆纤维连接蛋白与急性缺血性卒中患者出血性转化的相关性[J]. *国际脑血管病杂志*, 2012, 20(3):162.
- [27] Brouns R, Heylen E, Sheorajpanday R, et al. Carboxypeptidase U (TAFIa) decreases the efficacy of thrombolytic therapy in ischemic stroke patients [J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2009, 111(2):165-170.
- [28] 龙洁, 曲辉, 白云, 等. 脑血栓形成患者血浆组织纤溶酶原激活物及其快速抑制物的变化及临床意义[J]. *中华神经科杂志*, 1998, 31(5):267-270.
- [29] Montaner J, Ribo M, Monasterio J, et al. Thrombin-activable fibrinolysis inhibitor levels in the acute phase of ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2003, 34(4):1038-1040.
- [30] 孙威, 杨颖, 李雪媛, 等. 血浆中 PAI-1 和 TAFI 水平与溶栓后出血性转化相关性研究[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2012, 29(8):722-725.
- [31] Zou M, Churilov L, He A, et al. Hyperdense middle cerebral artery sign is associated with increased risk of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for patients with acute ischaemic stroke. *J Clin Neurosci*, 2013, 20(7):984-987.
- [32] Kim EY, Kim SS, Na DG, et al. Sulcal hyperintensity on fluid-attenuated inversion recovery imaging in acute ischemic stroke patients treated with intra-arterial thrombolysis: iodinated contrast media as its possible cause and the association with hemorrhagic transformation [J]. *J Comput Assist Tomogr*, 2005, 29(2):264-269.
- [33] Morita N, Harada M, Uno M, et al. Ischemic findings of T2\*-weighted 3-tesla MRI in acute stroke patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26(4):367-375.
- [34] Terasawa Y, Yamamoto N, Morigaki R, et al. Brush sign on 3-T T2\*-weighted MRI as a potential predictor of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator therapy [J]. *Stroke*, 2014, 45(1):274-276.
- [35] Wang W, Li M, Wang Y, et al. GSK-3 $\beta$  inhibitor TWS119 attenuates rtPA-induced hemorrhagic transformation and activates the Wnt/ $\beta$ -catenin signaling pathway after acute ischemic stroke in rats [J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 53(10):7028-7036.
- [36] Lin Y, Xu M, Wan J, et al. Docosahexaenoic acid attenuates hyperglycemia-enhanced hemorrhagic transformation after transient focal cerebral ischemia in rats [J]. *Neuroscience*, 2015, 301(20):471-479.
- [37] Ito A, Niizuma K, Shimizu H, et al. SMTP-7, a new thrombolytic agent, decreases hemorrhagic transformation after transient middle cerebral artery occlusion under warfarin anticoagulation in mice [J]. *Brain Res*, 2014, 1578(26):38-48.

(2016-07-07 收稿)