

急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展

吕文蝶 万跃

【中图分类号】 R743.3 【文献标识码】 A 【文章编号】 1007-0478(2022)02-0183-06
【DOI】 10.3969/j.issn.1007-0478.2022.02.019

急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)指的是由缺血缺氧引起的脑组织坏死软化引起的神经功能缺损综合征,其发病率占所有脑卒中的 60%~70%^[1],是导致全球残疾和死亡的主要原因之一^[2],其具有较高病死率及致残率,给患者家庭及社会带来了沉重的负担。超早期应用重组组织型纤溶酶原激活剂(Recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)进行早期溶栓以恢复缺血区的血液供应在急性缺血性脑卒中的临床治疗中至关重要。然而许多患者在使用 rt-PA 溶栓后会出现严重的并发症,尤其是出血性转化(Hemorrhagic transformation, HT),这限制了 rt-PA 的使用^[3]。这种 HT 可导致接受 rt-PA 治疗的缺血性脑卒中患者的早期神经功能恶化和临床预后更差,甚至死亡。因此,降低 rt-PA 治疗后发生 HT 的风险,提高溶栓治疗效果是十分必要的。本研究主要就急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的分类、发生机制、危险因素、预测指标等方面研究进展进行综述。

1 出血转化(HT)的分类

HT 包括出血性脑梗死(Hemorrhagic infarction, HI)或实质血肿(Parenchymal hematoma, PH),其分为 4 个亚型:小点状出血性梗死(HI1)、融合性点状出血性梗死(HI2)、小块实质血肿(PH1,占位面积≤30%,轻度占位效应)和大块实质血肿(PH2,占位面积>30%,显著占位效应);根据临床表现 HT 分为无症状性 HT[美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分未增加],轻微症状性 HT(NIHSS 评分增加 1~3 分)和严重症状性 HT(NIHSS 评分增加 4 分以上)^[4]。无症状 HT 和有症状 HT 都被认为是急性缺血性脑卒中的并发症,都可以导致患者预后不良。

2 出血转化(HT)的发生机制

HT 的发生机制是多种因素作用的结果,许多潜在的机制尚未阐明,本节主要从神经炎症反应、氧化应激、氮化应激和血脑屏障破坏等几个方面进行阐述。

2.1 神经炎症反应

基金项目:湖北省医学青年拔尖人才项目、湖北省卫健委科研项目(WJ2019F172)

作者单位:430056 武汉,江汉大学医学院(吕文蝶);湖北省第三人民医院神经内科[万跃(通信作者)]

炎症是介导再灌注损伤的重要因素。缺血后再灌注导致中性粒细胞、小胶质细胞和巨噬细胞数量增加,它们可分泌各种炎性介质和效应分子来增强炎症反应,这损伤了细胞或细胞外基质^[5],从而导致急性缺血性脑卒中溶栓后的血脑屏障(Blood brain barrier, BBB)破坏和随后的 HT 的发生^[6]。此外,缺血性脑卒中溶栓后引起免疫系统的强烈激活,其中趋化因子、炎性细胞、炎性细胞因子和补体在破坏 BBB 中发挥作用。Jickling 等认为白细胞在血管中的粘附和迁移激活许多信号级联反应(蛋白激酶 C,黏着斑激酶),导致 BBB 通透性增加和 HT 的发生^[7]。最近的一项研究报告,rt-PA 通过激活 Toll 样受体 4(Toll-like receptor4, TLR4)/核转录因子(Nuclear transcription factor, NF-κB)信号通路,从而促进一系列炎症介质的产生(如细胞因子、趋化因子和基质金属蛋白酶)并加重缺血后脑损伤和导致 HT 发生^[8]。最新研究表明,一种新合成的神经保护剂邻苯二甲酸酯衍生物 CD21 通过抑制 TLR4/NF-κB 通路和神经炎症来减少急性缺血性脑卒中后使用 rt-PA 诱导的 HT^[9]。因此,抑制 rt-PA 相关炎症的治疗策略可能减少 HT 的发生,改善患者的预后。

2.2 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)

MMP 是一种依赖锌和钙的蛋白水解酶,可降解细胞外基质中的结构蛋白^[10],包括 MMP-9、MMP-2 和 MMP-3 在内的金属蛋白酶是参与缺血性脑卒中后 BBB 破坏和 HT 发生的关键分子。其中 MMP-9 在局灶性缺血性脑卒中后 BBB 的破坏中最为关键,MMP-9 可以强烈降解紧密连接蛋白和基底膜,从而加重 BBB 损伤和缺血性脑卒中溶栓治疗相关的 HT 倾向^[11]。缺血后 MMP-9 被激活的机制包括(1)活性氧类(Reactive oxygen species, ROS)诱导 MMP-9;(2)白细胞介素 1(Interleukin-1, IL-1)、肿瘤坏死因子(Tumor necrosis factor, TNF)和其他激活 MMP-9 的细胞因子,将 proMMP-9 转化为活性 MMP-9;(3)高迁移率族蛋白 B1(High mobility group protein B1, HMGB1)诱导 MMP-9;(4)NF-κB 诱导 MMP-9^[12]。MMP-2 与缺血后紧密连接蛋白(Tight junction protein, TJP)的降解和神经元损伤密切相关^[13]。MMP-3 可以靶向作用于神经血管的大部分成分,导致基底膜和 TJP 的降解^[14]。Lapchak 等研究表明,MMP-9 抑制剂 BB-94 可有效降低 rt-PA 诱导的脑缺血动物出血量和出血率^[15],因此降低 MMP-9 表达水平能减少急性缺血性脑卒中后 rt-PA 诱导的 HT 发生。

rt-PA 不仅能通过激活各种纤溶酶原,还能促进 MMP-2、MMP-3 和 MMP-9 的过表达以及激活脂蛋白受体相关蛋

白(Lipoprotein receptor related protein, LRP)或血小板衍生生长因子受体 α (Platelet-derived growth factor receptor α , PDGFR α)等途径影响 BBB^[7]。Suzuki 等研究表明 rt-PA 可通过激活 LRP, 从而促进内皮细胞中 MMP-3 的释放^[16]。此外, Hafez 等认为氧化和氮化应激可能是导致大鼠高血糖脑卒中 MMP-3 激活的潜在机制^[17]。最新动物实验研究表明, rt-PA 溶栓后介导神经炎症的缺氧诱导因子(Hypoxia inducible factor, HIF-1)在缺血脑组织中的表达显著增加; Kong 等研究发现抑制 HIF-1 的药物 YC-1(HIF-1 抑制剂)不仅能抑制炎症因子的释放和 HMGB1/TLR4/NF- κ B 信号通路的激活, 还能抑制基质金属蛋白酶表达, 增加紧密连接蛋白表达, 减少 BBB 破坏和 HT 的发生, 因此 HIF-1 可能是 rt-PA 诱导的 HT 的潜在治疗靶点^[18]。

2.3 氧化应激和氮化应激

缺血再灌注损伤后机体会产生大量活性氧类(Reactive oxygen species, ROS)和活性氮类(Reactive nitrogen species, RNS)。有研究表明线粒体电子转运链是再灌注损伤中 ROS 和 RNS 的主要来源, 导致缺血性细胞死亡; 还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸(Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, NADPH)氧化酶是一种细胞质酶, 其可能是体内神经元 N-甲基-D-天冬氨酸受体(N-methyl-D-aspartic acid receptor, NMDA 受体)激活物和缺血后超氧化物的另一重要来源^[19]。低水平的 ROS 作为氧化还原信号分子在生理条件下维持生物功能, 而高水平 ROS 可通过氧化应激损伤 DNA、脂质、蛋白质导致细胞死亡, 造成血脑屏障的破坏和 HT 的发生^[20]。氮化应激易损伤脑小动脉的平滑肌细胞和血管内皮细胞, 氮化应激主要由一氧化氮(Nitric oxide, NO)和过氧亚硝酸根离子(ONOO⁻, peroxynitrite)形式的 RNS 引起, 并且 RNS 能进一步诱导 MMP 的激活^[21]。缺血再灌注产生的 ROS 和 RNS 可通过损伤内皮细胞、周细胞、平滑肌细胞和星形胶质细胞来破坏神经血管, 这导致血脑屏障通透性增加和 HT 的发生。毛细血管的损伤可能导致点状出血, 而小动脉、内皮细胞和平滑肌细胞的损伤可能会产生更大的实质脑出血。综上所述, 氧化应激与氮化应激反应与 HT 密切相关。

2.4 血脑屏障(BBB)破坏

BBB 是脑实质和血液循环之间的屏障, 由内皮细胞、基底膜、周细胞和星形胶质细胞组成, 它过滤血液中有毒物质使大脑免受血液中有毒物质的损害, 为中枢神经系统提供解剖和生理保护^[22]。有研究表明, 内皮细胞能调节血脑屏障通透性; 缺血性脑卒中急性期多种影响内皮功能的血管活性因子如内皮素-1(Endothelin-1, ET-1)、血管内皮生长因子(Vascular endothelial growth factor, VEGF)、基质金属蛋白酶(MMP)和血管生成素 I (Angiogenin-1, Ang-1)迅速增加, 其中 VEGF 和 Ang-1 能促进血管生成和保持内皮细胞的完整性, 在早期的血管重塑中具有重要作用, 但同时增加了血脑屏障的通透性^[23]。基底膜(Basement membrane, BM)主要成分是蛋白质, 包括胶原蛋白、层粘连蛋白、纤连蛋白等, Yamashita 等研究表明使用 rt-PA 的缺血脑组织中可见基底膜蛋白成分的降解, 从而导致 BBB 的破坏^[24]。上述神经炎

症、氧化和氮化应激、基质金属蛋白酶都能通过各种机制破坏 BBB, 然而 BBB 的破坏和通透性增加易导致出血转化的发生。

3 HT 的临床危险因素

3.1 血糖和血压

Xing 等在短暂性大脑中动脉闭塞的动物实验中发现, 急性高血糖可诱导 HT 的发生^[25]。高血糖诱发 HT 的机制复杂, 有些研究认为高血糖可加剧动脉壁的缺氧坏死, 导致血脑屏障破坏、神经血管损伤、脑水肿和 HT 的发生。Yuan 等研究认为应激性高血糖状态的应激性高血糖比率(Stress hyperglycemia ratio, SHR)与急性缺血性脑卒中(Acute ischemic stroke, AIS)患者出血性转化风险的增加显著相关^[26]。故在溶栓治疗期间监测和随时调控 AIS 患者血糖十分必要。

高血压对脑血管的影响也可能增加 HT 的发生风险。长期高血压可导致动脉壁硬化, 静脉溶栓后易破裂出血。高血压还可能通过促进 ROS 的形成、MMP 的激活和炎症反应, 从而导致 BBB 破坏和 HT 的发生^[27]。Ahmed 等研究表明, rt-PA 治疗后血压升高与 HT 相关, 收缩压越高, 出现症状性脑出血的风险越高^[28]。目前指南推荐, 溶栓治疗期间和治疗后早期血压超过 180/105 mmHg, 需要进行降压治疗, 以降低 HT 的风险。

3.2 血小板和纤维蛋白原

根据目前临床指南, 血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 会增加 HT 的发生风险, 不建议这些患者行溶栓治疗。Cheng 等研究表明, 低血小板计数(Platelet, PLT)、低平均血小板体积(Mean platelet volume, MPV)和高纤维蛋白原(Fibrinogen, FIB)水平与非房颤患者的 HT 独立相关。此外, MPV 和 FIB 与非房颤 HT 患者的不良预后显著相关^[29]。因此, 入院时的止血及凝血功能检查可能有利于临床医生在早期识别 HT 高风险患者, 提高患者预后。然而, Wang 等认为部分血小板活化时间延长、低纤维蛋白原水平和低血小板计数与 HT 风险相关, 且 $FIB < 1.50 g/L$ 是 HT 的危险因素^[30]。因此 FIB 和 HT 之间的关系仍然未知, 还需要进一步研究。最近的一项研究表明, 较高的血小板分布宽度(Platelet distribution width, PDW)与更严重的出血性转化(PH1/PH2)相关, 在接受静脉溶栓治疗的脑梗死患者中较高水平的 MPV 值与预后不良有关^[31]。

3.3 心房颤动

心房颤动引起的脑血管阻塞是心源性脑梗死的主要原因之一。有研究表明, 心房颤动与 HT 有关, 房颤患者的 HT 发生风险比没有房颤的患者高出近 5 倍; Tan 等研究表明心房颤动是 HT 的独立预测因子^[32]。Tu 等研究认为, 心房颤动与更严重的基线灌注不足有关, 可导致大面积脑梗死、更严重的 HT 和更差的预后^[33]。

3.4 梗死面积

大面积脑梗死通常伴有严重脑水肿, 可导致脑血管受压, 长时间的缺血缺氧会增加血管壁的通透性, 从而大大增加水肿消退后发生 HT 的风险。Tan 等研究表明, 大面积脑

梗死是 HT 的独立预测因子^[32]。另有研究表明,脑梗死面积与 HT 发生率呈正相关,HT 风险增加也会增加大面积脑梗死的发生率^[34]。

3.5 脑白质疏松

脑白质疏松症是一种常见的小血管病变,与认知功能减退有关。Charidimou 等研究结果显示,脑白质疏松症可能导致 rt-PA 治疗后发生症状性颅内出血的风险增加 1 倍以上,脑卒中后功能预后不良的风险增加 2 倍;脑白质疏松症是症状性脑出血的独立预测因子。尽管脑白质疏松可能增加溶栓后早期症状性颅内出血和脑卒中后不良预后的风险,但对 AIS 合并脑白质疏松症患者进行静脉溶栓治疗的临床益处大于其不良后果^[35]。

3.6 基因因素

基因因素可能在 HT 发生中起重要作用。有研究表明, α -2 巨球蛋白、因子 XIII 164 和因子 XIII 165 中的单核苷酸多态性与 rt-PA 溶栓治疗后脑梗死患者发生的 HT 相关^[7]。Jickling 等研究表明,发生 HT 的缺血性脑卒中患者的血液中有 29 个基因的 RNA 表达水平存在差异,包括 SMAD4 基因、5-肌醇多磷酸酶基因(Inositol polyphosphate-5-phosphatase, INPP5D)、血管内皮生长抑制因子基因(Vascular endothelial growth inhibitor, VEGI)、双调蛋白基因(Amphiregulin, AREG)、多种凝血因子缺乏 2 基因(Multiple coagulation factor deficiency 2, MCFD2)和膜相关环指 7 基因(Membrane-associated ring finger7, MARCH7)等。这些基因与脑卒中后炎症和凝血功能异常有关,在脑卒中发生后 3 h 内和 HT 发生前表达可能增加脑卒中后 HT 发生的风险^[36]。

3.7 其他危险因素

除了上述因素外,高龄、高胆固醇水平、高尿酸、高球蛋白水平等也与 HT 相关^[37]。

4 出血转化的预测手段

为了提高 rt-PA 使用的安全性,临床因素、影像学检查和血液生物标志物可用于评估及预测 rt-PA 溶栓后 HT 发生的风险。

许多临床评分可用于预测脑梗死患者的预后及 HT 发生的风险,如症状性出血危险因素(SEDAN scores)评分、运动功能状态量表(Motor status scale, MSS)评分、缺血性脑卒中风险预测评分(Ischemic stroke predictive risk score, iScore)等,其中美国国立卫生研究院卒中量表(National institutes of health stroke scale, NIHSS)评分最常用,NIHSS 评分是 HT 的独立预测指标^[38]。缺血性脑卒中后 HT 的其他预测指标包括神经影像学 and 血液生化标志物。一些影像学检查方法可用于脑梗死后预测 HT,例如磁共振扩散加权成像(Diffusion weighted image, DWI)和灌注加权成像(Perfusion weighted imaging, PWI)可以提高 HT 的早期检测率。在一项研究中通过脑脊液钆增强来评估局灶性脑缺血引起的早期血脑屏障开放程度,脑脊液的钆增强称为“高信号急性再灌注标志物”,被认为是 HT 的独立预测因子^[39]。Scalzo 等研究表明,动态对比磁共振增强成像(Dynamic contrast enhanced-Magnetic resonance imaging, DCE-MRI)和计

算机断层扫描(Dynamic contrast enhanced-computed tomography, DCE-CT)用于评估急性缺血性脑卒中患者的 BBB 通透性及预测 HT 方面具有良好的敏感性和特异性^[40]。另外,通过 CT 灌注成像(CT perfusion imaging, CTP)评估血脑屏障通透性也可预测 HT^[41]。与缺血性脑卒中 HT 相关的血液生化标志物包括 MMP-9、血清钙结合蛋白(S100 calcium-binding protein B, S100B)、血清铁蛋白、纤维蛋白原、活化蛋白 C、凝血酶激活的纤溶抑制剂和纤溶酶原激活剂抑制剂-1 等。其中 MMP-9 是 rt-PA 溶栓后 HT 有力预测因子^[42]。溶栓治疗前血清高水平的 S100B 是 HT 的独立危险因素^[43]。此外,高铁蛋白水平是急性缺血性脑卒中患者 HT 的重要预测因子,降低铁蛋白水平可能有助于预防缺血性脑卒中的 HT^[44]。

5 治疗

目前通过药物抑制 MMP、降低 ROS、保护微血管内皮细胞和调节炎症等机制可以减少 rt-PA 治疗后的 HT 发生,并改善 AIS 患者的治疗效果。临床常用的丁苯酞是国内首个获批用于治疗急性缺血性脑卒中的天然苯酞。丁苯酞治疗缺血性脑卒中的机制包括抗氧化作用、抗炎症反应、抗凋亡、抗血栓形成和线粒体保护等。研究报道 rt-PA 和丁苯酞联合治疗可降低 AIS 患者 HT 的发生率并改善预后,这些有益作用与减轻 rt-PA 诱导的神经炎症有关^[45]。依达拉奉是一种自由基清除剂,通过抑制血管内皮细胞损伤和改善神经元损伤,在脑缺血模型中发挥神经保护作用^[46]。在大鼠局灶性脑缺血模型中 rt-PA 和依达拉奉联合治疗可能会抑制脑微血管内 MMP-9 的表达并保护基底膜免受过量自由基侵害,从而保护脑微血管完整性,减少 BBB 损伤,降低 HT 发生。

在临床试验中显示出潜在益处的药物如芬戈莫德是一种与 1-磷酸鞘氨醇受体结合的鞘氨醇类似物,它能抑制淋巴细胞从淋巴结中释放并限制其再循环,减轻脑缺血引起的炎症反应。在血栓栓塞性大脑中动脉闭塞(Middle cerebral artery occlusion, MCAO)的动物模型中芬戈莫德和 rt-PA 的应用减轻了神经功能损伤并减少了梗死面积和 HT 的发生^[47]。此外,少数患者在脑缺血后 4.5~6 h 接受了 rt-PA 和芬戈莫德联合治疗,观察到神经功能损伤有所改善^[48]。然而,在接受 rt-PA 治疗的 AIS 患者中性粒细胞与淋巴细胞的比率失衡与 HT 的更高风险相关^[5]。因此,rt-PA 和芬戈莫德联合治疗的效果仍然需要进一步研究。雌激素在实验性缺血性脑卒中中具有神经保护作用,并能降低脑水肿,保持 BBB 的完整性。有研究表明,在脑缺血的急性期用 17 β -雌二醇减少了 rt-PA 产生的不良反应,包括抑制 MMP-9 活性、降低 BBB 渗透性和促进 HT 的发生^[49]。这些研究表明,雌激素可能成为缺血性脑卒中溶栓治疗后 HT 的潜在治疗。褪黑素是一种胺类激素,主要由色氨酸和血清素代谢合成。它主要由松果体分泌,并作为一种有效的抗氧化剂在神经保护中发挥重要作用^[50]。有研究表明,褪黑素通过抑制蛛网膜下腔出血后早期脑损伤的炎症和细胞凋亡而发挥神经保护作用,这可能与褪黑素的抗氧化作用有关^[51]。褪黑素通

过抑制高血糖大鼠脑缺血后 ROS 诱导的 Nod 样受体蛋白 3 (Nod-like receptor protein 3, NLRP3) 炎性体的激活来减轻炎症反应, 减少出血转化^[52]。因此, 褪黑素具有防止高血糖引起的 HT 发生的潜在功能, 可为临床提供相关的治疗方法。

新一代的溶栓药替奈普酶是阿替普酶的基因工程变异体, 与 rt-PA 相比, 具有更长的半衰期和更高的纤维蛋白特异性。这些特性赋予替奈普酶拥有更有效的血栓溶解能力和更少的出血并发症的能力。Campbell 等研究表明, 在缺血性脑卒中后 4.5 h 内接受替奈普酶或阿替普酶治疗的 AIS 患者中替奈普酶组的再灌注率和 24 h 的临床效果优于阿替普酶组^[53]。另一项 III 期临床试验, Logallo 等纳入 1100 例急性缺血性脑卒中患者的研究显示, 替奈普酶的疗效和安全性与阿替普酶相似^[54], 然而大血管闭塞性缺血性脑卒中患者在血管内血栓切除术 (Endovascular thrombectomy, EVT) 前静脉注射替奈普酶的临床试验表明, 与低剂量替奈普酶 (0.25 mg/kg) 相比, 高剂量替奈普酶 (0.40 mg/kg) 并未显著改善脑再灌注^[55]。因此, 对于计划进行 EVT 的大血管闭塞性缺血性脑卒中患者, 高剂量的替奈普酶并不比低剂量更具优势。与阿替普酶相比, 替奈普酶采用单次静脉推注给药、给药时间短、价格较便宜、临床操作更便利, 因此替奈普酶被认为可能成为阿替普酶的有效替代品。当然新一代的属丝氨酸蛋白酶系列的特异性溶栓药尿激酶原 (Pro urokinase, Pro-UK) 也在研究中。但目前阿替普酶仍然是唯一批准用于治疗急性缺血性脑卒中的血栓溶解剂。

6 结束语

综上所述, HT 的发病机制是一个十分复杂的过程, 然而许多潜在的机制尚未阐明, HT 的发生机制仍有待进一步研究。随着缺血性脑卒中后的 HT 发生机制、危险因素和预测指标被不断挖掘, 有助于临床医师更迅速准确地预测 HT、减少出血转化的发生以及早期预防治疗。目前还没有有效的药物来避免 HT 发生, 研究用于预防 HT 的脑保护剂及开发新型溶栓药可能会是未来的发展方向。

参 考 文 献

- [1] Liu X, Rao S, Wang J. Intravenous thrombolysis in combination with mild hypothermia therapy in the treatment of acute cerebral infarction[J]. Pakistan Journal of Medical Sciences, 2019, 35(4): 1161-1166.
- [2] Gauberti M, Potzema F, Vivien D, et al. Impact of bradykinin Generation during thrombolysis in ischemic stroke[J]. Frontiers in Medicine, 2018, 5(7): 195.
- [3] Zhang J, Yang Y, Sun H, et al. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges[J]. Ann Transl Med, 2014, 2(8): 81.
- [4] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2011, 42(8): 2235-2239.
- [5] Wang L, Song Q, Wang C, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts poor outcomes after acute ischemic stroke: A cohort study and systematic review[J]. J Neurol Sci, 2019, 406(11): 116445.
- [6] Shi K, Zou M, Jia DM, et al. tPA mobilizes immune cells that exacerbate hemorrhagic transformation in stroke[J]. Circ Res, 2021, 128(1): 62-75.
- [7] Jickling GC, Liu DZ, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(2): 185-199.
- [8] Garcia-Culebras A, Palma-Tortosa S, Moraga A, et al. Toll-Like receptor 4 mediates hemorrhagic transformation after delayed tissue plasminogen activator administration in in situ thromboembolic stroke[J]. Stroke, 2017, 48(6): 1695-1699.
- [9] Liu DL, Hong Z, Jy L, et al. Phthalide derivative CD21 attenuates tissue plasminogen activator-induced hemorrhagic transformation in ischemic stroke by enhancing macrophage scavenger receptor 1-mediated DAMP (peroxiredoxin 1) clearance[J]. J Neuroinflammation, 2021, 18(1): 143.
- [10] Park CH, Shin TK, Lee HY, et al. Matrix metalloproteinase inhibitors attenuate neuroinflammation following focal cerebral ischemia in mice[J]. Korean J Physiol Pharmacol, 2011, 15(2): 115-122.
- [11] Ma G, Pan Z, Kong L, et al. Neuroinflammation in hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator thrombolysis: Potential mechanisms, targets, therapeutic drugs and biomarkers[J]. Int Immunopharmacol, 2021, 90(7): 107216.
- [12] 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.
- [13] Liu J, Jin X, Liu KJ, et al. Matrix metalloproteinase-2-mediated occludin degradation and caveolin-1-mediated claudin-5 redistribution contribute to blood-brain barrier damage in early ischemic stroke stage[J]. J Neurosci, 2012, 32(9): 3044-3057.
- [14] 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.
- [15] Lapchak PA, Chapman DF, Zivin JA. Metalloproteinase inhibition reduces thrombolytic (tissue plasminogen activator)-induced hemorrhage after thromboembolic stroke[J]. Stroke, 2000, 31(12): 3034-3040.
- [16] Suzuki Y, Nagai N, Umemura K. Novel situations of endothelial injury in stroke—mechanisms of stroke and strategy of drug development; intracranial bleeding associated with the treatment of ischemic stroke: thrombolytic treatment of ischemia-affected endothelial cells with tissue-type plasminogen activator [J]. J Pharmacol Sci, 2011, 116(1): 25-29.
- [17] Hafez S, Abdelsaid M, Fagan SC, et al. Peroxynitrite-Induced tyrosine nitration contributes to matrix metalloproteinase-3 activation: relevance to hyperglycemic ischemic brain injury and tissue plasminogen activator[J]. Neurochem Res, 2018, 43(2): 259-266.
- [18] Kong L, Ma Y, Wang Z, et al. Inhibition of hypoxia inducible factor 1 by YC-1 attenuates tissue plasminogen activator induced hemorrhagic transformation by suppressing HMGB1/

- TLR4/NF- κ B mediated neutrophil infiltration in thromboembolic stroke rats[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 94(5): 107507.
- [19] Brennan AM, Suh SW, Won SJ, et al. NADPH oxidase is the primary source of superoxide induced by NMDA receptor activation[J]. *Nat Neurosci*, 2009, 12(7): 857-863.
- [20] Sun MS, Jin H, Sun X, et al. Free radical damage in Ischemia-Reperfusion injury: an obstacle in acute ischemic stroke after revascularization therapy[J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2018, (1): 3804979.
- [21] Chen HS, Chen X, Li WT, et al. Targeting RNS/caveolin-1/MMP signaling cascades to protect against cerebral ischemia-reperfusion injuries: potential application for drug discovery[J]. *Acta Pharmacol Sin*, 2018, 39(5): 669-682.
- [22] Jia W, Lu RC, Martin TA, et al. The role of claudin-5 in blood-brain barrier (BBB) and brain metastases (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2014, 9(3): 779-785.
- [23] Zhang ZG, Zhang L, Jiang Q, et al. VEGF enhances angiogenesis and promotes blood-brain barrier leakage in the ischemic brain[J]. *J Clin Invest*, 2000, 106(7): 829-838.
- [24] Yamashita T, Kamiya T, Deguchi K, et al. Dissociation and protection of the neurovascular unit after thrombolysis and reperfusion in ischemic rat brain[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2009, 29(4): 715-725.
- [25] Jiang X, Yi Y. Hemorrhagic transformation induced by acute hyperglycemia in a rat model of transient focal ischemia[J]. *Acta Neurochir Suppl*, 2011, 111(111): 49-54.
- [26] Yuan C, Chen S, Ruan Y, et al. The stress hyperglycemia ratio is associated with hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke[J]. *Clin Interv Aging*, 2021, 16(3): 431-442.
- [27] Pires PW, Dams RC, Matin N, et al. The effects of hypertension on the cerebral circulation[J]. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*, 2013, 304(12): H1598-H1614.
- [28] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis retrospective analysis from safe implementation of thrombolysis in Stroke-International stroke thrombolysis register (SITS-ISTR)[J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2442-2449.
- [29] Cheng HR, Chen YB, Zeng YY, et al. Hemostasis functions are associated with hemorrhagic transformation in non-atrial fibrillation patients: a case-control study[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 36.
- [30] Wang R, Zeng J, Wang F, et al. Risk factors of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with rt-PA in acute cerebral infarction[J]. *QJM*, 2019, 112(5): 323-326.
- [31] Dourado SF, Calçada A, Aguiar DD, et al. Mean platelet volume is a prognostic marker in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2021, 30(6): 105718.
- [32] 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.
- [33] Tu HT, Campbell BC, Christensen SA, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation[J]. *International Journal of Stroke*, 2015, 10(4): 534-540.
- [34] Terruso V, Damelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. *Neuroepidemiology*, 2009, 33(3): 261-265.
- [35] Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke a Meta-Analysis (v1)[J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2364-2372.
- [36] Jickling GC, Ander BP, Stamova B, et al. RNA in blood is altered prior to hemorrhagic transformation in ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(2): 232-240.
- [37] Nagaraja N, Tasneem N, Shaban A, et al. Cerebral microbleeds are an Independent predictor of hemorrhagic transformation following intravenous alteplase administration in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(5): 1403-1411.
- [38] Ge WQ, Chen J, Pan H, et al. Analysis of risk factors increased hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(12): 3587-3590.
- [39] Kidwell CS, Latour L, Saver JL, et al. Thrombolytic toxicity: blood brain barrier disruption in human ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(4): 338-343.
- [40] Scalzo F, Alger JR, Hu X, et al. Multi-center prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke using permeability imaging features[J]. *Magn Reson Imaging*, 2013, 31(6): 961-969.
- [41] Suh CH, Jung SC, Cho SJ, et al. Perfusion CT for prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(8): 4077-4087.
- [42] Inzitari D, Giusti B, Nencini P, et al. MMP9 variation after thrombolysis is associated with hemorrhagic transformation of lesion and death[J]. *Stroke*, 2013, 44(10): 2901-2903.
- [43] Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2491-2495.
- [44] Choi KH, Park MS, Kim JT, et al. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke[J]. *European Journal of Neurology*, 2012, 19(4): 570-577.
- [45] Wang S, Ma F, Huang L, et al. Dl-3-n-Butylphthalide (NBP): A promising therapeutic agent for ischemic stroke[J]. *CNS Neurol Disord Drug Targets*, 2018, 17(5): 338-347.
- [46] Yamaguchi T, Awano H, Matsuda H, et al. Edoxaban with and without 6 mg/kg Alteplase within 4.5 Hours after Ischemic Stroke: A Prospective Cohort Study (PROTECT 4.5)[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26(4): 756-765.
- [47] Qin T, Castillo J. Fingolimod reduces hemorrhagic transformation associated with delayed tissue plasminogen activator treatment in a mouse thromboembolic model[J]. *Stroke*, 2013, 44(2): 505-511.
- [48] Tian DC, Shi K, Zhu Z, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic

stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(5): 717-728.

- [49] Li M, Zhang Z, Sun W, et al. 17 β -estradiol attenuates breakdown of blood-brain barrier and hemorrhagic transformation induced by tissue plasminogen activator in cerebral ischemia[J]. *Neurobiol Dis*, 2011, 44(3): 277-283.
- [50] Nilgönenol, Nazrolu M. Melatonin reduces traumatic brain injury-induced oxidative stress in the cerebral cortex and blood of rats[J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(11): 1112-1116.
- [51] Shi L, Liang F, Zheng J, et al. Melatonin regulates apoptosis and autophagy via ROS-MST1 pathway in subarachnoid hemorrhage[J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11(3): 93.
- [52] Shao A, Gao S, Wu H, et al. Melatonin ameliorates hemorrhagic transformation via suppression of ROS-Induced NLRP3 activation after cerebral ischemia in hyperglycemic rats[J].

Oxid Med Cell Longev, 2021, (3): 6659282.

- [53] Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus Alteplase before Thrombectomy for Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17): 1573-1582.
- [54] Novotny V, Assmus J. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10): 781-788.
- [55] Campbell B, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke; the EXTEND-IA TNK part 2 randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2020, 323(13): 1257-1265.

(2021-08-27 收稿)

(上接第 177 页)

围、半卵圆中心的白质改变,也可以出现在中脑、脑桥等部位,脑皮质通常不受累。脑白质异常信号出现部位从多到少依次为额顶叶、颞叶、外囊、枕叶,胼胝体也可受累。双侧颞叶前高信号对于 CADASIL 的诊断有着 90% 的灵敏度和 100% 的特异度。MRI 的关键特征可以概括为白质高信号、微出血及腔隙性脑梗死。CADASIL 患者的 NOTCH3 基因

突变多发生在 19 号染色体短臂上,几乎所有突变均发生在 2~23 号外显子。在我国大陆,约 85% 的基因突变发生在 3 和 4 外显子上,其次是 11 外显子。CADASIL 无特异性治疗方案,以对症支持治疗为主。本病需要与 CARASIL(伴皮质下梗死和白质病的常染色体隐性脑动脉病)、多发性硬化、脑卒中、颅内感染、帕金森综合征等疾病相鉴别。

(2021-07-13 收稿)

(上接第 178 页)

星形细胞病是一种累及脑、脊髓、脑膜和视神经的神经综合征,于 2016 年被美国学者 Lennon 首次报道,并发现 GFAP 抗体是其特异性标志物。目前对于该病的认识时间尚短,相关研究极少,国内未见相关案例报道,国外仅见少量报道,因此 GFAP 星形细胞病的病因尚不明确,部分研究认为该病可能继发于肿瘤如脑膜瘤、甲状腺肿瘤及病毒感染如流行性病毒感染、单纯疱疹病毒感染发生,而进一步动物研究显示 GFAP 星形细胞病相关的特异性 T 细胞免疫参与了该病的发病机制。

目前 GFAP 星形细胞病无相关流行病学报道,主要多见于 40 岁以上的女性患者,病程多呈亚急性或者急性,部分患者可呈复发-缓解型。GFAP 星形细胞病主要表现为脑炎(45%~54.5%)、脊髓炎(10.5%~68.4%)、视力受损(63.2%)样症状如发热、头痛、视觉障碍、偏瘫、感觉异常及癫痫发作等。该病尚无统一诊断标准,需结合影像学、实验室检查甚至病理学检查综合考虑,其中 MRI 平扫检查无特异性,70% 患者可见颅内多发病灶,而 50% 患者 MRI 增强扫描可发现垂直于脑室的脑白质血管样放射样强化表现,被认为是 GFAP 星形细胞病的特异性影像学表现,同时此强化可随着治疗逐渐减轻。实验室检查方面脑脊液中白细胞可高达 $50 \times 10^{-6}/L$,蛋白水平也可明显升高,常 $>1 g/L$,部分患者常规、生化可正常,而在脑脊液或血清中检测出 GFAP 抗体是该病的特异性标志物,有研究显示脑脊液抗体阳性检出率明显高于血清(92% vs 45%, $P < 0.01$)。组织病理学方面因各研究纳入的样本量小,结论也存在较大差异。治疗

方面目前主要为临床经验性治疗,急性期常以激素冲击、丙种球蛋白冲击或血浆置换,后期给予长期激素或免疫抑制剂维持治疗。关于该病的预后,大部分患者病情能得到缓解,但可能遗留不同程度的神经系统体征甚至复发;有研究表明对于影像学显示脑脊髓广泛病灶伴高 GFAP 抗体的患者往往存在激素、丙种球蛋白治疗效果较差,此类患者可尝试早期血浆置换治疗,后期给予免疫抑制剂维持治疗。

本例患者入院初期由于对 GFAP 星形细胞病的认识不足,本研究除考虑视神经脊髓炎谱系疾病、脑炎可能外,还曾考虑到以下鉴别疾病:(1)中枢神经系统白塞病。支持点:患者有中枢神经系统受损体征,血沉增高;不支持点:患者无结缔组织受损表现,针刺试验阴性;(2)中枢神经系统肿瘤。支持点:患者呈亚急性起病,肿瘤标志物提示异常;不支持点:无明显头痛、呕吐等高颅压症状,腰穿脑脊液未见肿瘤细胞、颅外相关检查未搜寻到肿瘤依据且激素治疗有效。本患者 GFAP 抗体阳性,同时相关检查排除了其他疾病及 GFAP 抗体与其他抗体病叠加综合征可能,因此诊断 GFAP 星形细胞病明确。

目前对 GFAP 星形细胞病的研究极少,大部分医生对于该病认识不足,极易误诊及漏诊,今后临床中对于影像学表现为视神经脊髓炎谱系疾病但抗体谱阴性的患者应考虑到 GFAP 星形细胞病的可能,可进一步完善 GFAP 抗体有利于明确诊断。然而,目前该病的病因、发病机制、诊断及治疗均缺乏相关标准,亟需进一步大规模的临床及基础研究。

(2021-08-15 收稿)