

急性脑梗死静脉溶栓治疗后所致脑出血的研究进展

王伟

天津市红桥医院神经内外科, 300131

通信作者: 王伟, Email: 18649133836@163.com

【摘要】 脑出血是急性脑梗死(ACI)静脉溶栓治疗后严重的并发症,可导致溶栓率降低。现就急性脑梗死静脉溶栓治疗后所致脑出血的定义与类型,以及基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、发病至溶栓时间、年龄、血压、心房颤动(AF)、血糖等因素进行综述,分析脑出血的危险因素,为实现患者个体化溶栓、提高溶栓疗效和降低出血性转化风险提供依据。

【关键词】 急性脑梗死; 溶栓治疗; 出血性转化

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.033

Research progress of cerebral hemorrhage after intravenous thrombolytic therapy for acute cerebral infarction Wang Wei

Department of Neurosurgical Surgery, Tianjin Hongqiao Hospital, Tianjin 300131, China

Corresponding author: Wang Wei, Email: 18649133836@163.com

【Abstract】 Cerebral hemorrhage is a serious complication after intravenous thrombolysis of acute cerebral infarction (ACI), which leads to low thrombolysis rate. In this paper, the factors such as definition and type of cerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis of ACI, the baseline NIHSS score, the time from onset to thrombolysis, age, blood pressure, atrial fibrillation (AF), blood glucose, etc were reviewed in combination with recent literature. The risk factors of cerebral hemorrhage were analyzed to provide basis for achieving individualized thrombolysis, improving thrombolytic efficacy and reducing the risk of hemorrhagic transformation.

【Key words】 Acute cerebral infarction; Thrombolytic therapy; Hemorrhagic transformation

DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2019.05.033

急性脑梗死(ACI)是中老年人的常见病、多发病,占我国脑卒中的 69.6%~70.8%^[1]。有研究表明,ACI 每分钟能导致 200 万个脑细胞的不可逆性损伤^[2]。尽管 ACI 的治疗方法很多,但当前除了溶栓和口服阿司匹林抗血小板聚集外,尚未证实其他治疗和干预方法对大多数 ACI 患者有效。目前治疗 ACI 较有效的方法之一是静脉溶栓,但各地 ACI 患者静脉溶栓率普遍偏低^[3]。脑出血是 ACI 静脉溶栓治疗后溶栓率偏低原因之一。

1 ACI 静脉溶栓治疗后所致脑出血的概念和类型

ACI 静脉溶栓后脑出血性转化(HT)是指患者给予静脉溶栓后,导致梗死区动脉血管损伤,血液从损伤梗死区动脉血管中漏出,尤其是在血压波动影响下使梗死区动脉发生破损,导致出血,这种出血通常发生在静脉溶栓治疗后 24 h 内,是 ACI 静脉溶栓治疗后严重的并发症之一^[4]。根据欧洲急性卒中研究 I (ECASS I),ACI 静脉溶栓后出血可分为出血性脑梗死(HI,指无占位效应的出血)和脑实质血肿(PH,指有占位效应的出血),进一步分为:HI1 是小点状出血;HI2 是多个小点状出血并聚合在一起,点片状的出血;PH1 为梗死灶大小≤30%,占位效应轻微;PH2 为梗死灶大小>30%,占位效应明显或远离梗死灶^[5]。在临床上导致 ACI 患者临床症状加重、预后较差的主要类型是 PH2。目前对 HT 多个临床研究都有不同的命名及定义,尚未统一。王勤鹰等^[6]总结了国立神经病及中风研究所(NINDS)、ECASS I~III 和阿替普酶急性非介入溶栓治疗缺血性卒中研究(ATLANTIS)、阿替普酶急性卒中溶栓安全应用的监测

研究(SITS-MOST)、第三国际卒中试验(IST-3),结果显示,大部分试验认为严重的 HT 均伴有临床症状恶化,称为症状性颅内出血(SICH),可明显影响 ACI 患者溶栓治疗的预后。

2 ACI 静脉溶栓治疗后所致脑出血的可能原因

2.1 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分: 脑卒中的病情评估是治疗决策的关键,NIHSS 评分是目前最常用于评价脑卒中病情严重程度的指标^[7]。NIHSS 评分越高表明脑缺血面积就越大。溶栓前的 NIHSS 评分是静脉溶栓治疗后导致脑出血的独立危险因素^[8]。有研究根据 NIHSS 评分将 ACI 患者分为两组,NIHSS 评分 20(3~29)分组和 14(1~37)分,比较两组溶栓后症状性出血的差异,结果显示,NIHSS 评分 20(3~29)分预后较 14(1~37)分差^[9]。鲁文先等^[10]研究显示,治疗前 NIHSS 评分是溶栓后出血的独立危险因素之一〔优势比(OR)=1.517,95%可信区间(95%CI)=1.214~2.261,P<0.05〕。Kellert 等^[11]报道,NIHSS 评分每升高 1 分,溶栓后出血风险增加 1.08(OR=1.08,95%CI=1.00~1.17)。治疗前 NIHSS 评分>25 分,多为危重患者,溶栓应谨慎,充分评估收益与出血转化风险,再决定是否进行溶栓治疗。

2.2 发病至溶栓时间: 2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[1]指出,静脉溶栓时间窗为 3 h 内、3~4.5 h、6 h 内。时间就是大脑,越早溶栓获益越大。不同时间窗内,在使用相同药物和治疗剂量的前提下,ECASS II^[12](治疗时间窗为 6 h 内)较 NINDS^[9](治疗时间窗为 3 h)HT 和 SICH 的发生率升高。研究显示,从发病到静脉溶栓治疗的时间越长,治

疗后 HT 的发生率就越高,因此应严格掌握静脉溶栓治疗的时间和适应证,并严密观察患者治疗后的病情变化情况,从而降低 HT 的发生率^[13]。

2.3 年龄:年龄越大脑卒中就越严重,尤其是年龄 ≥ 80 岁的患者致残率和病死率更高。ECASS I 的研究显示,年龄是预测脑出血的因素,年龄每增长 10 岁,脑出血的危险性就增加 0.3 倍^[5]。2014 年的中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[14]指出,3~4.5 h 静脉溶栓时间窗内年龄 > 80 岁是相对禁忌证。2018 年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[1]指出年龄 > 80 岁是 6 h 内尿激酶静脉溶栓时间窗的禁忌证。IST-3 研究中 53% 的患者年龄 > 80 岁,结果同样提示高龄患者能从溶栓治疗中获益^[15]。老年人群微血管病变高发,尤其是脑实质淀粉样血管病变发生率更高。对高龄患者尤其是 > 80 岁者,应充分评估 HT 风险,进行个体化治疗。

2.4 血压:静脉溶栓的收缩压应控制在 < 180 mmHg (1 mmHg=0.133 kPa)、舒张压 < 100 mmHg。Yong 等^[16]研究认为,静脉溶栓后 24 h 内收缩压升高是 PH 型 HT 发生的独立危险因素。苏敏等^[17]研究发现,舒张压增高对患者血管的破坏性较收缩压升高更加严重,因此认为基线舒张压 ≥ 100 mmHg 是 HT 的独立危险因素。长期高血压导致大动脉血管壁动脉粥样硬化,ACI 患者血压升高导致脑血管的自动调节功能异常,血压波动过大,反映了动脉血管弹性下降,急性期血压升高是梗死后颅压增高、脑水肿的重要因素,高血压导致动脉血管壁的破坏,使患者更容易发生出血。因此静脉溶栓治疗过程中及结束后 2 h 内,每 15 min 测量 1 次血压;然后再每 30 min 测量 1 次,持续 6 h;以后每小时 1 次直至治疗后 24 h,保持收缩压 < 180 mmHg、舒张压 < 100 mmHg,且平稳。

2.5 心房颤动 (AF):AF 可导致左心房血流瘀滞、血管壁结构与解剖发生改变和高凝状态,导致血栓形成,栓子脱落后形成心源性栓塞。AF 不是静脉溶栓的禁忌证,但有 AF 的 ACI 往往较无 AF 患者动脉闭塞更完全、症状更重、脑梗死的面积更大、头颅 CT 发现病灶也更早,头颅 CT 显示大面积脑梗死是溶栓的禁忌证之一^[18]。娄一萍等^[19]回顾性分析了 330 例 ACI 患者的临床资料,其中合并 AF 患者 137 例 (占 41.5%),结果显示合并 AF 可增加脑梗死区及半暗带区的再灌注,也增加脑梗死区及半暗带区出血的风险,但 AF 不是影响 ACI 患者静脉溶栓 3 个月后神经功能结局的独立危险因素。因此,在临床上面对 ACI 合并 AF 患者,要仔细慎重评估其出血风险,权衡风险与获益,降低不良后果的发生。

2.6 血糖:血糖 < 2.8 mmol/L 或 > 22.22 mmol/L 是静脉溶栓禁忌证。可导致高血糖患者动脉壁血管缺氧和营养不佳^[20],可促进动脉硬化血栓形成,动脉壁变性坏死,HT 发生;在高血糖状态下糖原的无氧酵解增多,使乳酸的生成增加,脑组织缺氧,可导致细胞性的脑水肿;乳酸增多导致酸中毒,使动脉血管扩张,渗出增多,细胞性脑水肿程度加重,压迫周围组织,造成缺氧状况进一步增加,脑梗死面积增大,加重了患者的病情,促进 HT 的发生。张中银等^[21]报道,血糖增高可使 ACI 患者面积扩大 25 倍,出血机会增加 5 倍;低血糖易

导致类卒中症状,增加溶栓风险。

3 总结

综上所述,静脉溶栓是目前治疗 ACI 最有效的方法,可使堵塞的血管畅通,恢复缺血半暗带区脑组织血供,挽救尚未发生坏死的脑组织,从而降低患者致残率和病死率。基线 NIHSS 评分、从发病到静脉溶栓的时间、年龄、血压、AF、血糖均可影响溶栓后 HT,根据患者情况实施个体化的溶栓策略,可提高溶栓疗效,降低 HT 的风险。

参考文献

- [1] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组.中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J].中华神经科杂志,2018,51(9):666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51 (9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [2] Saver JL. Time is brain: quantified [J]. Stroke, 2006, 37 (1): 263-266. DOI: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
- [3] 苏庆杰,陈琳,李鹏翔,等.海南省急性脑梗死患者溶栓治疗现状调查及其原因分析[J].中华老年心脑血管病杂志,2015,17(10):1058-1060. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.10.014. Su QJ, Chen L, Li PX, et al. The reasons why acute ischemic stroke patients are treated with thrombolysis in Hainan province [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2015, 17 (10): 1058-1060. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.10.014.
- [4] 华扬,郑宇,凌晨,等.动脉粥样硬化危险因素与颈动脉狭窄和缺血性卒中的相关性[J].中国脑血管病杂志,2004,1(2):69-72. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2004.02.005. Hua Y, Zheng Y, Ling C, et al. The relationship between the risk factors of arteriosclerosis and carotid stenosis as well as ischemic stroke [J]. Chin J Cerebrovasc Dis, 2004, 1 (2): 69-72. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2004.02.005.
- [5] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke [J]. JAMA, 1995, 274 (13): 1017-1025. DOI: 10.1001/jama.274.13.1017.
- [6] 王勤鹰,詹青.急性脑梗死重组组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓后严重出血性转化研究进展[J].神经病学与神经康复学杂志,2017,13(1):25-31. DOI: 10.12022/jnrm.2017-0003. Wang QY, Zhan Q. Advances in severe hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute brain infarction [J]. J Neurol Neurorehabil, 2017, 13 (1): 25-31. DOI: 10.12022/jnrm.2017-0003.
- [7] Lyden P, Raman R, Liu L, et al. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues [J]. Stroke, 2009, 40 (7): 2507-2511. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532069.
- [8] 李凡.97例急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓的疗效及出血性转化影响因素分析[J].上海医药,2017,38(23):25-27. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2017.23.007. Li F. The efficacy of intravenous thrombolytic therapy in 97 patients with acute cerebral infarction and the analysis of impact factors of hemorrhagic transformation [J]. Shanghai Med Pharm J, 2017, 38 (23): 25-27. DOI: 10.3969/j.issn.1006-1533.2017.23.007.
- [9] Frankel M. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. N Engl J Med, 1995, 333 (24): 1581-1588. DOI: 10.1056/NEJM199605233342114.
- [10] 鲁文先,苏毅鹏,陈金波.急性脑梗死患者阿替普酶静脉溶栓的疗效及出血性转化影响因素分析[J].脑与神经疾病杂志,2017,25(1):29-33. Lu WX, Su YP, Chen JB. The efficacy and risk factors of hemorrhagic transformation of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) in acute cerebral infarction patients [J]. J Brain Nerv Dis, 2017, 25 (1): 29-33.
- [11] Kellert L, Hametner C, Rohde S, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome [J]. Stroke, 2013, 44 (5): 1453-1455. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000502.
- [12] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind

placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9136): 1245–1251. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08020-9.

[13] 杨润华, 范赞芝, 张龙海, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后出血性转化的影响因素研究 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2015, 23 (12): 16–19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.12.005.

Yang RH, Fan YZ, Zhang LH, et al. Influencing factors of intravenous thrombolysis-induced hemorrhagic transformation in patients with acute cerebral infraction [J]. *Pract J Cardiac Cereb Pnum Vasc Dis*, 2015, 23 (12): 16–19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.12.005.

[14] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48 (4): 246–257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48 (4): 246–257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

[15] 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 [IST-3]): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2012, 379 (9834): 2352–2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.

[16] Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS- II trial [J]. *Stroke*, 2008, 39 (2): 366–372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.492330.

[17] 苏敏, 杨卫新, 王万华, 等. 急性缺血性卒中重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓致出血性转化及其预后的危险因素分析 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44 (11): 754–758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.11.009.

Su M, Yang WX, Wang WH, et al. Risk factors and prognosis for hemorrhagic transformation caused by intravenous thrombolysis treatment with recombinant tissue plasminogen activator treatment in acute cerebral infarction [J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44 (11): 754–758. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.11.009.

[18] 孙玉芳, 张芹, 李继梅, 等. 静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的研究进展 [J]. *中国全科医学*, 2015, 18 (12): 1371–1375. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.12.005.

Sun YF, Zhang Q, Li JM, et al. Research progress in thrombolytic therapy in treatment of acute ischemic stroke [J]. *Chin Gen Pract*, 2015, 18 (12): 1371–1375. DOI: 10.3969/j.issn.1007-9572.2015.12.005.

[19] 娄一萍, 严慎强, 张圣, 等. 合并心房颤动对急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗后临床结局的影响 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2014, 43 (1): 28–35. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2014.01.020.

Lou YP, Yan SQ, Zhang S, et al. Impact of atrial fibrillation on clinical outcome in patients with acute ischemic stroke undergoing thrombolytic therapy [J]. *J Zhejiang Univ (Med Sci)*, 2014, 43 (1): 28–35. DOI: 10.3785/j.issn.1008-9292.2014.01.020.

[20] Alvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients [J]. *Stroke*, 2003, 34 (5): 1235–1241. DOI: 10.1161/01.STR.0000068406.30514.31.

[21] 张中银, 谭琦, 陈豪. 急性脑梗死静脉溶栓的临床研究 [J]. *卒中与神经疾病*, 2004, 11 (4): 236–237. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2004.04.013.

Zhang ZY, Tan Q, Chen H. Clinical study of intravenous thrombolysis in patients with acute cerebral infarction [J]. *Stroke Nerv Dis*, 2004, 11 (4): 236–237. DOI: 10.3969/j.issn.1007-0478.2004.04.013.

(收稿日期: 2019-09-25)

• 读者 • 作者 • 编者 •

本刊常用不需要标注中文的缩略语

- 基础生命支持 (basic life support, BLS)
- 酒精性肝炎 (Alcoholic hepatitis, AH)
- 用力肺活量 (forced vital capacity, FVC)
- 不规则趋化因子 (irregular chemokines, CX3CL1)
- 糖化血红蛋白 (glycosylated hemoglobin, HbA1c)
- 谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GSH-Px)
- 第三国际卒中试验 (the third international stroke trial, IST-3)
- 蛋白质免疫印迹试验 (Western Blot)
- 酶联免疫吸附试验 (enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)
- 多器官功能障碍综合征 (multiple organ dysfunction syndrome, MODS)
- 全身炎症反应综合征 (systemic inflammatory response syndrome, SIRS)
- 智能精神状态检查量表 (intelligent mental state examination scale, MMSE)
- 肺微血管内皮细胞 (lung microvascular endothelial cells, LMVEC)
- 高氧性急性肺损伤 (hyperoxia-induced acute lung injury, HALI)
- 白细胞 DR 抗原 (human leukocyte DR antigen, HLA-DR)
- 下肢深静脉血栓形成 (lower extremity deep venous thrombosis, LEDVT)
- 活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)
- 急性呼吸窘迫综合征 (acute respiratory distress syndrome, ARDS)
- 羟甲基戊二酰辅酶 A (hydroxymethylglutaryl Coenzyme A, HMG-CoA)
- 低密度脂蛋白胆固醇 (low density lipoprotein cholesterol, LDL-C)
- 高密度脂蛋白胆固醇 (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C)
- 急诊床旁肺部超声 (bedside lung ultrasound in emergency, BLUE)
- 营养风险筛查评分 (nutritional risk screening 2002, NRS2002)
- 美国心脏协会 (American Heart Association, AHA)
- 美国麻醉医师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA)
- 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)
- N 末端 B 型钠尿肽前体 (N-terminal brain natriuretic peptide precursor, NT-proBNP)
- 急性生理学与慢性健康状况评分 II (acute physiology and chronic health evaluation II, APACHE II)
- 慢性阻塞性肺疾病急性加重期 (acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease, AECOPD)
- 阿替普酶急性非介入溶栓治疗缺血性卒中研究 (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in ischemic Stroke, ATLANTIS)
- 阿替普酶急性卒中溶栓安全应用的监测研究 (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST)