

• 综述 •

急性脑梗死溶栓后出血转化机制的研究进展

贾翔¹, 黄燕², 孙景波²

(1. 广州中医药大学, 广东 广州 510405; 2. 广东省中医院, 广东 广州 510120)

【关键词】 脑梗死; 溶栓; 出血转化; 机制

中图分类号: R255.2 文献标识码: A DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.027

溶栓是目前惟一被循证医学证实治疗急性脑梗死的有效方法, 组织型纤溶酶原激活物(t-PA)及重组 t-PA(rt-PA)是现在主要应用的溶栓药物。然而溶栓治疗后可出现严重并发症出血转化(HT), 大大限制了溶栓治疗的临床应用。现就急性脑梗死溶栓后 HT 的机制研究进展进行综述。

1 溶栓后 HT 的概念及分型

溶栓后 HT 是指脑梗死溶栓治疗后, 由于缺血区血管重新恢复血流灌注, 导致血液从发生缺血性改变的动脉中漏出, 甚至在血压作用下使动脉破裂而出血。欧洲急性卒中合作组(ECASS)将 HT 分为出血性梗死(HI)和脑血肿形成(PH)。HI 又分为梗死灶边缘小点状出血的 HI-1 型和梗死区内有较大融合斑点状影、无占位效应的 HI-2 型; PH 又分为血肿不超过梗死区 30%、伴有轻微占位效应的 PH-1 型和血肿块超过梗死区 30%、伴有明显占位效应的 PH-2 型。根据有无相应临床表现, HT 可分为非症状性 HT 及症状性 HT。症状性 HT 是指 CT 显示有明显的占位效应, 梗死灶内有可见的、在时间顺序上与临床表现恶化密切相关的出血。美国国立神经疾病与卒中研究所(NINDS)证实, rt-PA 溶栓治疗后 HT 发生率为 10.5%, 且大部分出血发生在 rt-PA 治疗的最初 36 h 内^[1]。t-PA 溶栓后症状性 HT 的发病率为 4.5%^[2]。

2 溶栓后 HT 的病理学

病理学检查溶栓后 HT 可为外渗性出血, 也可以是大块出血灶。前者缺血局部脑微血管内广泛血栓形成, 其周围有

灶性或瘀点状出血灶, 组织间隙见散在红细胞, 血管壁结构破坏, 神经细胞坏死。大的出血形成血肿, 周围组织见充血、水肿改变。显微镜下见红色软化区的细胞内含大量含铁血黄素, 使组织呈黄色或棕色。吞噬细胞中含铁血黄素的细胞可多年甚至永久不消失。HT 好发于皮质, 白质出血较少, 这与皮质梗死多为较大动脉闭塞, 易于再通, 梗死、水肿范围大, 侧支循环丰富有关。Nakano 等^[3]研究溶栓患者 CT 出现高密度区域与 HT 的关系后指出, 大脑皮质是 HT 最好发部位(73.7%), 但大多数为小的瘀点状出血而非大血肿。涉及的病理生理学机制包括: ①血管壁缺血性损伤; 脑血管轻、中度闭塞时内皮细胞变性、坏死, 血管通透性异常增高, 红细胞渗出, 闭塞时间越长, 毛细血管发生破裂的危险性也越大; ②闭塞血管再通; 溶栓后继发性纤溶亢进和凝血障碍引起血栓溶解等均可导致再灌注损伤; ③侧支循环建立; 大面积梗死时脑水肿严重、病变周围小血管受压、血液淤滞, 水肿消退后, 侧支循环开放导致再灌注后出现 HT。

3 溶栓后 HT 的发生机制

3.1 HT 与血脑屏障(BBB); BBB 是一层连续覆盖在脑毛细血管腔表面的内皮细胞膜, 主要由毛细血管内皮细胞、血管基底膜及星形胶质细胞的足突等构成, 对于维持中枢神经系统内环境稳定具有重要意义。血管基底膜与内皮细胞是维持 BBB 完整的重要结构基础, 所以由于血管基底膜及内皮细胞结构与功能的破坏使得 BBB 通透性增高是脑梗死溶栓后发生 HT 的重要原因。

3.1.1 血管基底膜的降解: 近年来, 国内外对于脑梗死后血管基底膜成分降解导致 BBB 通透性增高从而产生 HT 的研究相对较多。基底膜是包裹着血管外膜细胞和内膜细胞的组织, 主要成分为细胞外基质(ECM)分子, 如 N 型胶原、层粘连蛋白和纤维连接蛋白等, 是 BBB

的重要组成部分, 对维持 BBB 的完整性尤为重要。基质金属蛋白酶(MMPs)则是 ECM 的主要降解酶, 与血管壁 ECM 的破坏和重建有密切关系。

MMPs 是一组 Zn²⁺ 依赖性蛋白酶, 在胚胎发生、正常组织重塑、血管形成以及多发性硬化等免疫性疾病中起重要作用。特别是 MMP-9 与脑卒中关系密切, 柯绍发等^[4]用免疫组化法测定急性脑出血及脑外伤手术患者脑组织 MMP-9 阳性细胞表达率, 认为两组患者无显著差异, 说明 MMP-9 参与了人类急性脑出血、脑水肿的形成。MMP-9 主要攻击基底膜的主要成分层粘连蛋白和纤维连接蛋白, 破坏 BBB, 是降解 ECM 的最重要物质, 李章平等^[5]发现, 心肺复苏早期大鼠脑组织 MMP-9 mRNA 表达升高, 且其组织抑制剂 mRNA 表达亦明显上调, 抑制了 MMP-9 活性, 使 MMP-9 及其组织抑制剂的动态平衡破坏, 从而导致 ECM 异常降解。Castellanos 等^[6]对急性脑梗死患者进行溶栓治疗并测定血浆 MMP-9 浓度后发现, MMP-9 可作为脑梗死患者溶栓后 HT 的独立预测指标; 对预测 HT、MMP-9 具有高敏感性、高阴性预测性及良好的特异性。体内 MMP-9 水平的高低可能决定了溶栓治疗是否有效及是否发生严重的出血并发症。国内也有研究发现, MMP-9 的高表达与溶栓后 HT 有关^[7], 急性脑梗死有 HT 患者血浆 MMP-9 高于无 HT 者^[8]。MMP-9 导致脑梗死 HT 的机制包括以下几个方面: ①脑缺血损伤时, 受损区细胞释放出黏附分子及细胞因子, 使循环中的白细胞到达中枢神经系统并聚集在脑缺血损伤区; ②聚集在脑损伤区的白细胞在其他因子的作用下开始表达前 MMP-9; ③一系列的级联网络把无活性的前 MMP-9 激活为有活性的 MMP-9; ④激活后的 MMP-9 则行使其蛋白水解酶的作用, 降解基底膜, 破坏 BBB, 增加了血管壁的通透性, 导致脑出血后水肿

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81072783); 广东省中医药专项资助项目(粤财社[2010]5号)

通信作者: 孙景波, Email, sunhuachen96@163.com

作者简介: 贾翔(1982-), 男(汉族), 山西省人, 博士研究生。

及脑梗死 HT。

t-PA/rt-PA 是目前最有效的治疗急性脑梗死药物,国外研究发现其与体内 MMP-9 激活和表达增加密切相关。Sumii 和 Lo^[9]用自体血栓栓塞法制作自发性高血压大鼠大脑中动脉闭塞模型,给予 t-PA 及 MMP 抑制剂 BB-94 后得出结论:①t-PA 使 MMP-9 表达增加;②MMPs 参与了 t-PA 导致 HT 的机制;③联合应用 MMP 抑制剂可降低出血的风险。Ning 等^[10]观察了 52 例急性缺血性卒中患者,发现 rt-PA 导致 MMP-9 的过度表达。Wang 等^[11]研究表明,t-PA 在体外可以诱导内皮细胞 MMP-9 的表达。另有研究发现,老龄大鼠脑缺血/再灌注(I/R)后微血管基底膜损伤特点与纤溶酶原激活系变化有关^[12]。

3.1.2 血管内皮细胞紧密连接(TJ)完整性的破坏:脑毛细血管的内皮细胞富含线粒体,缺乏小孔,存在 TJ。TJ 位于相邻细胞间隙的顶端侧面,呈箍状环绕细胞,将相邻两个细胞连接起来,并封闭了细胞间的空隙,阻挡细胞外大分子物质经细胞间隙进入组织内,是调节 BBB 通透性的中心环节,其表达水平的变化与脑血管通透性的改变及脑水肿甚至出血程度密切相关^[13]。跨膜蛋白 clauding、occluding 和连接黏附分子(JAM)组成 TJ 的跨膜结构,闭锁小带蛋白 ZO-1 是与 TJ 相连接的胞质附着蛋白^[14]。claudins 与相邻内皮细胞的同型蛋白结合形成“绑鞋带”样结构,封闭细胞,形成 TJ 的第一个封条;occludin 在 BBB 内皮细胞上高浓度表达,形成 TJ 的第二个封条,对 BBB 跨膜电阻抗以及细胞间水通道的形成发挥一定的作用;ZO-1 位于细胞的胞质内,不形成细胞间的封条,然而其对各种影响 BBB 功能的刺激敏感,成为一种显示 TJ 功能正常与否的可靠标志。TJ 的完整性依赖肌动蛋白(F-actin)结构组装和功能状态,将由跨膜蛋白和胞质附着蛋白组成的连接复合物(occludin-ZO1-actin 链及 claudins-ZO1-actin 链)固定在细胞内,在细胞中发挥着骨架和动力的作用。

在低氧刺激下,occludin、claudins 从胞膜迁移到胞质,造成 TJ 复合体链断裂。occludin 的位置分布改变和 ZO-1 的表达量减少,是导致缺氧缺血后 BBB 通透性增加的可能机制之一^[15]。局灶性脑 I/R 损伤后缺血区皮质 BBB 的超微

结构受损,occludin mRNA 和蛋白表达水平下调,说明 BBB 的超微结构损伤及 occludin 的表达下降加重了 I/R 损伤^[16]。国外有研究证实 t-PA 可以破坏 occludin 蛋白^[17],MMPs 降解 TJ 蛋白,从而使 BBB 开放^[18-19],而给予常压氧治疗(减少 MMP-9 的表达)及 MMP 抑制剂 BB-1101 可减少 TJ 蛋白降解^[13]。

3.2 炎症反应与炎症介质:大量研究表明,炎症反应在脑 I/R 后的继发性损伤中扮演着重要角色。溶栓后脑缺血区血液重新复流,I/R 导致的急性期(数小时内)血管损害主要是氧自由基及其他信使激活炎症细胞因子和致炎症酶原,引起趋化因子释放,白细胞黏附分子上调,使白细胞向内皮细胞移动和黏附,致使白细胞在组织中浸润引起血管损伤,BBB 开始渗漏,白蛋白和高相对分子质量复合物渗出,颅内压升高,损害血管的因子主要是超氧化物和内皮素-1;亚急性期(数小时至数日)缺血脑组织水肿甚至出现 HT,其有害因子包括白细胞介素-1 β 、肿瘤坏死因子- α 、MMPs 等^[20]。

4 溶栓后 HT 的预防

目前发现,MMP 抑制剂、自由基清除剂及血小板膜糖蛋白 I b/II a 受体拮抗剂等能够减轻溶栓所致的 HT,延长溶栓时间窗。但这些预防 HT 的药物仍在研究阶段,至今还没有一种真正广泛应用于临床的药物。很多研究认为中药的整体调节作用在预防溶栓后 HT 方面具有潜在优势。吴根喜等^[21]采用尿激酶颈动脉溶栓配合补阳还五汤,可改善患者的神经功能缺损情况,提高治愈率。可见,中医药防治溶栓后 HT 是一条很有前景的道路。

综上所述,溶栓后的 HT 大大限制了溶栓药物在急性脑梗死治疗中的应用,目前在其防治方面也缺乏有效的方法。通过对溶栓后 HT 机制方面的研究,可以为今后找出 HT 安全有效的预防措施提供帮助。

参考文献

[1] The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*, 1997, 28 (11): 2109-2118.
 [2] Tanahashi N. Thrombolysis by intravenous tissue plasminogen activator (t-PA)—current status and future direction. *Brain Nerve*, 2009, 61 (1): 41-52.

[3] Nakano S, Iseda T, Kawano H, et al. Parenchymal hyperdensity on computed tomography after intra-arterial reperfusion therapy for acute middle cerebral artery occlusion: incidence and clinical significance. *Stroke*, 2001, 32(9): 2042-2048.
 [4] 柯绍发,金笑平,张可浩,等.脑出血灶周围组织 MMP-2 和 MMP-9 的表达. *中国危重病急救医学*, 2007, 19(6): 336-339.
 [5] 李章平,陈寿权,王姗姗,等.大鼠心肺复苏后脑组织基质金属蛋白酶及其组织抑制剂表达的研究. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(9): 548-551.
 [6] Castellanos M, Sobrino T, Millán M, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study. *Stroke*, 2007, 38(6): 1855-1859.
 [7] Ji X, Li K, Li W, et al. The effects of blood pressure and urokinase on brain injuries after experimental cerebral infarction in rats. *Neurol Res*, 2009, 31(2): 204-208.
 [8] 李明超,沈霞,崔桂云.急性缺血性脑卒中患者血浆 MMP-9 水平与出血转化的关系. *山东医药*, 2009, 49(37): 41-43.
 [9] Sumii T, Lo EH. Involvement of matrix metalloproteinase in thrombolysis-associated hemorrhagic transformation after embolic focal ischemia in rats. *Stroke*, 2002, 33(3): 831-836.
 [10] Ning M, Furie KL, Koroshetz WJ, et al. Association between t-PA therapy and raised early matrix metalloproteinase-9 in acute stroke. *Neurology*, 2006, 66(10): 1550-1555.
 [11] Wang X, Lee SR, Arai K, et al. Lipoprotein receptor-mediated induction of matrix metalloproteinase by tissue plasminogen activator. *Nat Med*, 2003, 9(10): 1313-1317.
 [12] 刘珂,李建生,王明航,等.老龄大鼠脑缺血/再灌注微血管基底膜损伤变化及与纤溶酶原激活系的关系. *中国危重病急救医学*, 2005, 17(11): 654-657.
 [13] Liu W, Hendren J, Qin XJ, et al. Normobaric hyperoxia attenuates early blood-brain barrier disruption by inhibiting MMP-9-mediated occludin degradation in focal cerebral ischemia. *J Neurochem*, 2009, 108(3): 811-820.
 [14] Tsukita S, Yamazaki Y, Katsuno T, et al. Tight junction-based epithelial microenvironment and cell proliferation. *Oncogene*, 2008, 27(55): 6930-6938.
 [15] 吴丽文,尹飞,彭镜,等.紧密连接蛋白 ZO-1、occludin 和 actin 参与缺氧缺血诱导的脑屏障通透性增加. *中国当*

代儿科杂志, 2008, 10(4): 513-516.

[16] 孙伟, 杨鲲鹏, 盛利, 等. 大鼠局灶性脑缺血再灌注血脑屏障超微结构及紧密连接蛋白 Occludin 变化的研究. 中风与神经疾病杂志, 2007, 24(4): 425-427.

[17] Reijerkerk A, Kooij G, van der Pol SM, et al. Tissue-type plasminogen activator is a regulator of monocyte diapedesis through the brain endothelial barrier. J Immunol, 2008, 181(5): 3567-3574.

[18] Yang Y, Estrada EY, Thompson JF,

et al. Matrix metalloproteinase-mediated disruption of tight junction proteins in cerebral vessels is reversed by synthetic matrix metalloproteinase inhibitor in focal ischemia in rat. J Cereb Blood Flow Metab, 2007, 27(4): 697-709.

[19] Rosenberg GA, Yang Y. Vasogenic edema due to tight junction disruption by matrix metalloproteinases in cerebral ischemia. Neurosurg Focus, 2007,

22(5): E4.

[20] Fagan SC, Hess DC, Hohnadel EJ, et al. Targets for vascular protection after acute ischemic stroke. Stroke, 2004, 35(9): 2220-2225.

[21] 吴根喜, 郑道海, 张保荣. 尿激酶颈动脉溶栓配合中药治疗急性脑梗死 48 例临床观察. 中国中西医结合急救杂志, 2004, 11(4): 248-250.

(收稿日期: 2010-07-17)
(本文编辑: 李银平)

• 经验交流 •

11 例急性乌头碱中毒的临床分析

梁伟波¹, 张颖², 谢平畅¹, 李建英¹, 覃小兰¹

(1. 广东省中医院, 广东 广州 510370; 2. 广州市越秀区诗书街社区服务中心, 广东 广州 510120)

【关键词】 中毒; 乌头碱; 救治; 心律失常

中图分类号: R595.4 文献标识码: B DOI: 10.3969/j.issn.1008-9691.2010.06.028

对本院 2006 年 3 月至 2010 年 10 月收治的 11 例急性乌头碱中毒患者的资料进行回顾性分析, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料: 男 5 例, 女 6 例; 年龄 22~75 岁, 平均 (47.8±17.2) 岁; 附子中毒 3 例, 川乌、草乌中毒 7 例, 草乌中毒 1 例。服药至发病 <30 min 7 例, 31~60 min 3 例, 61~90 min 1 例。

1.2 临床表现: 口舌、四肢麻木 9 例, 头晕、头痛或头胀 8 例, 全身乏力 4 例, 烦躁 2 例, 抽搐 1 例, 昏迷 2 例; 胸闷、心悸 7 例, 低血压 6 例 (其中休克 2 例), 室颤 1 例; 呼吸衰竭 2 例, 均行气管插管、呼吸机辅助通气 (其中 1 例行气管切开)。

1.3 心电图检查: 11 例患者均有不同程度的心脏损害, 主要表现为各类型心律失常, 其中频发多源室性期前收缩 (早搏) 8 例, 短阵室性心动过速 (室速) 6 例, 室颤 2 例, 窦性心动过缓 (窦缓) 2 例, 非阵发性交界性心动过速 2 例, III 度房室传导阻滞 1 例, 交界性早搏 2 例, 偶发室性早搏 1 例, 偶发房性早搏 1 例; 2 种以上心律失常并存者 9 例。

1.4 实验室检查: 白细胞升高 5 例, 低钾血症 6 例, 心肌酶升高 4 例, 转氨酶升高 3 例, 肌酐升高 1 例。

1.5 治疗: ①一般处理: 心电、血压、血氧监护, 吸氧, 留置胃管、尿管; ②减少毒作者简介: 梁伟波 (1978-), 男 (汉族), 广东省人, 医学硕士, 主治医师。

物吸收, 促进毒物排泄; 及时催吐、彻底洗胃, 鼻饲硫酸镁或大承气汤或单味大黄汤导泻, 无低血压者静脉给予速尿利尿、维生素 C 注射液解毒, 有条件者可予活性炭吸附、血液灌流; ③大量补液, 维持水、电解质平衡; ④抗胆碱药物的应用: 根据中毒程度早期、足量、个体化使用阿托品; ⑤室速等心律失常者使用利多卡因、胺碘酮等, 1 例有血流动力学改变者行电复律并植入临时心脏起搏器; ⑥室颤者给予紧急除颤; ⑦营养心肌, 保护胃黏膜, 预防感染, 给予对症支持治疗, 并酌情使用糖皮质激素; ⑧有呼吸衰竭者给予气管插管、呼吸机辅助通气; ⑨有休克者予以抗休克处理; ⑩所有患者给予中药解毒, 如静脉给予参麦注射液, 浓煎绿豆甘草汤、防风黑豆甘草蜂蜜汤频服。

2 结果

11 例患者中 10 例 (90.9%) 痊愈出院, 经随访无后遗症; 其中 7 例 (63.6%) 在 72 h 内出院, 住院时间最长为 10 d。1 例年龄最大者服药后昏迷 6 h 才被送入医院, 来诊时已脑死亡、终末呼吸、顽固性室颤, 经积极抢救 10 d 后, 因经济原因转下级医院继续康复治疗。离院时患者呈浅昏迷状态, 气管切开, 生命体征平稳。

3 讨论

乌头碱中毒主要表现为神经及心血管系统症状, 其毒性作用为引起中枢神经系统及周围神经系统的先兴奋后麻

痹; 还可直接作用于心肌, 并兴奋迷走神经中枢, 导致各种心律失常。尽早使用抗胆碱药物及抗心律失常药物在整个救治过程中至关重要^[1-2]。

中药在解毒方面具有特色及优势, 在彻底洗胃后及时灌服大承气汤或单味大黄汤导泻, 可以促进毒物排泄。早期应用参麦注射液可解除乌头碱对心脏能量代谢及心肌细胞膜系统的毒性^[3]。甘草能解百毒, 有研究表明甘草降低乌头碱毒性的成分主要为甘草酸, 甘草酸首先与乌头碱结合成盐, 此盐逐步释放出游离的乌头碱和甘草酸, 而释放的甘草酸又促进乌头碱的水解, 因此甘草酸对乌头碱有控释和促进水解的双重作用^[4]。因此, 我们应用对乌头碱有明确解毒作用的甘草配伍其他解毒中药如绿豆、防风等, 浓煎后兑蜂蜜频服治疗乌头碱中毒, 在延迟心律失常发作及治疗心律失常方面都有肯定的效果。

参考文献

[1] 张颖, 周玉华. 乌头碱中毒致心律失常 68 例临床分析. 中国危重病急救医学, 1999, 11(5): 319.

[2] 卢中秋, 胡国新. 乌头碱急性中毒及诊治研究现状. 中国中西医结合急救杂志, 2005, 12(2): 119-121.

[3] 陈锐. 参麦注射液治疗乌头碱中毒的救治体会. 海南医学院学报, 2008, 14(5): 513-514, 518.

[4] 马鸿雁, 刘小彬, 李楠, 等. 乌头碱和甘草酸作用的研究. 时珍国医国药, 2006, 17(2): 208-209.

(收稿日期: 2010-10-23)
(本文编辑: 李银平)