

- [25] Yang J, Zhang X, Chen X, et al. Exosome mediated delivery of miR-124 promotes neurogenesis after ischemia [J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 278-287.
- [26] Saraiva C, Talhada D, Rai A, et al. MicroRNA-124-loaded nanoparticles increase survival and neuronal differentiation of neural stem cells in vitro but do not contribute to stroke

outcome in vivo [J]. *PLoS One*, 2018, 13 (3): e0193609.

- [27] Huang L, Ma Q, Li Y, et al. Inhibition of microRNA-210 suppresses pro-inflammatory response and reduces acute brain injury of ischemic stroke in mice [J]. *Exp Neurol*, 2018, 300: 41-50.

脑梗死后出血转化的病因研究进展

庞永博, 胡倩, 伊恋, 闫文慈, 王静 综述 王建秀 审校
哈尔滨医科大学附属第一医院, 黑龙江省哈尔滨市 150000

摘要:脑梗死后出血转化(HT)是指梗死区内继发出血现象,其增加了缺血性脑卒中的致残率和死亡率,出血转化的发生也使病情变得更为复杂,该疾病已被证实与不良预后有关。因此,探讨出血转化的风险,可以帮助临床医生识别可能的风险因素,调整治疗方案,从而减少 HT 的发生。本文首先介绍脑梗死后出血转化的定义及其发生机制,然后介绍导致出血转化的多种病因的进展,主要包括心源性栓塞、大面积脑梗死、重组人组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)治疗、高血压、高血糖和凝血系统疾病,通过对脑梗死后出血转化的病因研究,对其预防和治疗具有积极作用。

关键词:脑梗死后出血;出血转化;病因;研究进展

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2018.06.023

大多数脑梗死后出血患者可无明显病情加重的临床表现,仅在复查脑 CT 时发现在原有的低密度区内出现散在或局限性高密度影,不易引起重视,如继续使用改善循环药物,易导致出血量增加,出现神经功能缺损症状加重和颅内压增高,甚至出现脑疝,危及生命,对患者预后产生不良影响。多项研究表明脑梗死后出血,尤其是脑实质血肿,可增加患者致残率和死亡率。因此,对急性缺血性脑卒中患者的出血转化危险因素进行评估和管理是非常重要的,对出血转化的预防和治疗具有积极作用。

1 脑梗死后出血转化的定义

脑梗死后出血性转化(hemorrhagic transformation, HT),也称出血性脑梗死(hemorrhagic infarction, HI)是指急性脑梗死后,梗死区内出现继发性出血的现象。在脑 CT 扫描或脑 MRI 检查中显示在原有的梗死灶内出现散在或局限性出血。出血

转化(HT)可能是缺血性脑卒中的自然转归过程,也可能是由于使用抗血小板、抗凝药物或溶栓治疗而引起的。国内外对 HI 的发生率报道不一,在 3%~43% 之间,可能与是否对脑梗死患者动态观察影像学检查有关^[1]。

2 出血转化的发生机制

虽然 HT 的机制尚不完全清楚,但目前普遍认为的是由脑梗死后血脑屏障的破坏、梗死区再灌注损伤所引起的。脑梗死破坏了血脑屏障基底膜的 $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ ATP 酶的活性,其中还包括基质金属蛋白酶和自由基的产生,通过一系列细胞损伤和代谢紊乱导致血脑屏障被破坏。在动物实验中,缺血或再灌注会引起金属蛋白酶的释放和激活,导致基底膜的断裂,使基底膜完整性受到损害,血液渗出进入脑实质^[2]。血脑屏障受损的程度还取决于缺血时间,缺血时间越长通过再灌注损伤血脑屏障越严重,出血转化风险就会越高^[3]。因此,HT 的发生可

收稿日期:2018-02-22;修回日期:2018-07-09

作者简介:庞永博(1991-),男,医师。

通信作者:王建秀(1973-),女,博士,硕士研究生导师,副主任医师,主要从事脑梗死后病理和老年性痴呆的研究。E-mail:ytb19711231@163.com。

能与血脑屏障的破坏和长时间缺血后再灌注有关。

3 出血转化的分型

欧洲卒中研究协会 (ECASS) 根据脑部计算机断层扫描 (CT) 将 HT 分为 4 型^[4]: ①HI-1 型: 沿梗死边缘的点状出血。②HI-2 型: 梗死区内片状出血, 但无占位效应。③PH-1 型: 有血肿形成, 占位效应轻, 小于梗死面积的 30%。④PH-2 型: 血肿超过梗死面积的 30%, 有明显占位效应以及远离梗死区的出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下出血。其中, HI 的发生率高于 PH, HI 和 PH 以及 HI-1 和 HI-2 可以混合存在。需注意的是, 当 CT 检查发现颅内不止一处的出血灶时, 应按出血最严重的病灶来分型。HT 还可根据脑梗死患者发生出血转化后, 是否有神经系统症状加重分为有症状的 HT 和无症状的 HT。

4 出血转化的病因

脑梗死后出血性转化是非常复杂且动态变化的病理过程, 常见病因有心源性栓塞、大面积脑梗死、重组人组织型纤溶酶原激活物 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓后、高血压、高血糖和凝血功能障碍等都与脑梗死后出血转化有着密切关系。

4.1 心源性栓塞

1984 年 Calamde 病理报告指出, 出血性脑梗死以心源性脑卒中继发出血最常见。心源性脑梗死会增加 HT 的风险^[5]。其病因包括心房颤动、心力衰竭、左心室栓塞、卵圆孔未闭和二尖瓣狭窄等。在心律骤变时栓子脱落引起脑梗死, 导致血管闭塞的栓子可以被溶栓治疗或自行溶解, 从而导致已经闭塞的血管会不同程度的再通, 这会使血管壁受到损伤变得脆弱, 容易破裂, 缺血闭塞血管和侧支循环的开放增加了 HT 风险。

心房颤动所导致的颅内血管闭塞在临床中最为常见。心房颤动脱落的栓子会导致脑实质严重的低灌注, 引起更大面积的梗死和较严重的脑梗死后出血转化^[6]。Curtze 等^[7]认为心房颤动的患者长期服用抗凝药物, 当缺血性脑卒中发生后, 抗凝药物会增加 HT 的风险, 并且导致较大面积的脑梗死。所以在临床工作中, 当已确定或高度怀疑脑梗死患者为心源性栓塞时, 应动态复查头 CT, 关注患者是否发生脑梗死后出血转化, 并及时调整治疗方案。

4.2 大面积脑梗死

目前大面积脑梗死诊断标准尚未统一, 国内专

家共识, 大面积脑梗死为梗死灶最大直径大于 5 cm, 同时累计两个或两个以上脑叶, 或梗死面积大于同侧 1/2 或 2/3。^[8]大面积脑梗死是脑梗死后出血转化最危险的因素之一, 且梗死面积与 HT 发生率呈正相关^[5]。大面积脑梗死通常伴有严重的脑水肿, 导致周围血管受压; 血管受压引起脑组织长时间的缺血和缺氧, 血管壁的通透性增强, 导致 HT 的发生。急性大面积脑梗死患者静脉 rt-PA 治疗时, 会因大面积脑梗死本身就有较高的 HT 风险, 还可能与静脉溶栓药物协同作用而导致 HT 的发生。因此, 在大面积脑梗死患者中, 无论临床症状是否改善或恶化, 均应定期进行颅脑 CT 或磁共振成像 (MRI) 检查, 及时了解患者病情变化, 以及是否发生出血转化, 对于发生出血转化的患者, 动态观察其严重程度, 并给予相应的治疗方案。

4.3 rt-PA 治疗

目前静脉 rt-PA 是唯一一种获得国际治疗指南推荐的急性缺血性卒中溶栓治疗药物。静脉使用 rt-PA 治疗的时间窗虽然已经被延长到 4.5 h, 但可以接受 rt-PA 治疗的患者仍不足所有急性脑梗死患者的 5%^[9]。严重或致命的 HT 风险会随着治疗时间的延迟而增加。出血转化是急性缺血性卒中静脉溶栓治疗中最严重的并发症。在临床试验和前瞻性卒中研究中, 以 0.9 mg/kg 的标准剂量接受静脉溶栓的患者出现症状性脑出血的发生率在 2% ~ 7% 之间^[10], 但这很可能与采用了严格的纳入标准有关, 事实上, 在经过 rt-PA 治疗后, 有症状的脑出血发病率和死亡率接近 50%^[11]。静脉溶栓引起 HT 的风险可能与使用 rt-PA 的剂量有关, 剂量大于 0.9 mg/kg 时出血转化率会更高, 最近一项主要在亚洲人群中进行的随机试验表明^[12], 与治疗时使用标准剂量 rt-PA (0.9 mg/kg) 相比, 使用低剂量的 rt-PA (0.6 mg/kg) 出血转化的发生率会降低, 而疗效与标准剂量 rt-PA (0.9 mg/kg) 相同。但更低剂量 (<0.6 mg/kg) 的 rt-PA 出血转化发生率并没有随着剂量的减少而明显降低^[13]。因此, 临床医生应严格遵守 rt-PA 静脉溶栓适应症和禁忌症, 评估患者出血转化风险, 将风险降到最低, 还应掌握对已发生出血转化的患者进行相应治疗。

4.4 高血压

既往有高血压病史的急性脑梗死患者及脑梗死后血压升高都与出血转化风险增加有关^[14]。有研究显示, 发生出血转化的脑梗死患者的收缩压和

舒张压均明显高于非出血转化的患者,这可能因为高血压增加了颅内压力,从而加重缺血性损伤,导致梗死区的责任血管失去自我调节能力,梗死灶周围血管压力增高,继而导致破裂出血^[15]。急性升高的血压也直接影响了血脑屏障的通透性,增加了 HT 的发生率。高血压也会促进金属蛋白酶的激活和炎症反应,从而加重了对血脑屏障的损害。在接受 rt-PA 治疗后的患者中,血压升高,会增加 HT 的风险。因此,在 rt-PA 治疗前,将血压降低至 185/110 mmHg 以下,是降低 HT 风险治疗要求的一部分^[16]。慢性高血压病对脑循环的影响也可能增加 HT 的风险。慢性高血压会损伤血管内皮细胞,增加血管阻力,降低血管顺应性,破坏侧支循环,从而增加 HT 的风险。因此,临床医生应对急性脑梗死患者的血压进行管理,并告知既往有高血压病史的患者,高血压病对心脑血管的危害,使患者予以重视,并通过干预将血压降至正常范围。

4.5 高血糖

高血糖可能与急性缺血性脑卒中的出血转化有关,但多是通过动物实验得出这些结论^[17]。这些研究大多探讨急性高血糖与出血转化之间的关系,而卒中前慢性高血糖对出血转化的影响很少被提及。事实上,高血糖是早期缺血性脑卒中患者的常见现象,即使是那些没有糖尿病病史的人,脑梗死后也会使血糖应激性升高。相对而言,糖化血红蛋白(HbA1c)表示两到三个月前的血糖水平,通常不受血糖水平临时变化的影响。现有研究表明^[18],糖化血红蛋白水平升高增加了 HT 的风险,这提示了 HT 可能与慢性高血糖引起的长期血管损伤有关。所以,急性脑梗死患者应将血糖降至正常水平,对于糖尿病患者医生应告知患者高血糖对心脑血管的危害性,积极控制血糖,使心脑血管疾病及出血转化发生率降至最低。

4.6 凝血系统

在使用抗凝剂、抗血小板药物和溶栓治疗时,凝血时间的延长、血小板减少和凝血因子的异常都会导致 HT 的风险增加。凝血功能的异常,会使原本较轻的出血转化恶化为较大的实质性脑出血。当国际标准化比值(international normalized ratio, INR)大于 1.7 时,由于凝血功能异常,会增加 HT 发病的风险,从而成为了 rt-PA 使用的禁忌症。在急性脑梗死后,早期的抗凝治疗,如肝素或依诺肝素等会增加经 rt-PA 治疗或未经治疗的脑梗死患

者的 HT 发病风险^[19]。高纤维蛋白原血症会导致溶栓后纤维蛋白原减少更加明显,所以溶栓前高纤维蛋白原血症会增加 HT 的风险^[20]。IV 型胶原蛋白是血脑屏障基底膜的重要组成部分,在发生急性脑梗死 24 h 内,IV 型胶原蛋白会减少,血脑屏障遭到破坏,因此可能导致与凝血有关的出血转化^[21]。此外,抗血小板药物也会增加患者的 HT 风险,采用双抗治疗的患者脑梗死后出血转化的风险会增高。当血小板低于 100 000/mm³ 的水平时,也会增加 HT 的风险,而成为了 rt-PA 治疗的禁忌症。由此而知,在临床工作中,尤其是对于在溶栓时间窗内患者,应及时关注患者凝血功能,给予恰当的治疗方案。

4.7 其他病因

除以上病因及危险因素外,像年龄因素、高脂血症、肾功能损伤和尿蛋白的出现等都会增加 HT 风险。近年来,一些新颖的研究也有较大的突破,研究表明,经溶栓治疗后或非溶栓治疗的脑梗死患者,抗磷脂抗体的出现会使出血性转化的风险明显增加^[22];亚临床脑血管病,如淀粉样脑血管病变或白质脱髓鞘也与较高的 HT 风险有关^[23]。

5 小结

综上所述,脑梗死后出血转化的各种病因和危险因素,虽然是独立存在的,但彼此之间又是相互联系、相互影响的病理过程。像心源性栓塞、大面积脑梗死这样严重的危险因素,也不是 HT 的决定性因素。例如心房颤动容易发生大面积脑梗死,大面积脑梗死后血压增高会使 HT 发病率增加;又如经 rt-PA 治疗后的患者,要严格控制血压,慎用影响凝血功能的药物等。这些危险因素通过发病机制的联系和相互的协同作用,共同推进了 HT 的发生。所以,通过对脑梗死后出血转化危险因素和病因的进一步深入研究,使临床医生及患者对脑梗死和梗死后出血转化加以重视,将更加有利于脑梗死治疗措施的选择并更好地改善患者的预后。

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Del Zoppo GJ, von Kummer R. Ischaemic damage of brain microvessels: inherent risks for thrombolytic treatment in stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1998, 65 (1): 1-

9.

- [3] Stone JA, Willey JZ, Keyrouz S, et al. Therapies for Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke [J]. *Curre Treat Opt Neurol*, 2017, 19(1): 1.
- [4] Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort [J]. *Stroke*, 1999, 33(11): 2280-2284.
- [5] 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.
- [6] Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Worse stroke outcome in atrial fibrillation is explained by more severe hypoperfusion, infarct growth, and hemorrhagic transformation [J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(4): 534-540.
- [7] Curtze S, Sibolt G, Melkas S, et al. Symptomatic post-thrombotic intracerebral hemorrhage is not related to the cause of stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(12): 1700-1704.
- [8] Borenstein AR, Wu Y, Mortimer JA, et al. Developmental and vascular risk factors for Alzheimer's disease [J]. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(3): 325-334.
- [9] Kanazawa M, Takahashi T, Nishizawa M. Therapeutic Strategies to Attenuate Hemorrhagic Transformation After Tissue Plasminogen Activator Treatment for Acute Ischemic Stroke [J]. *J Ather Thromb*, 2017, 24(3): 240-253.
- [10] Seet RC. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions [J]. *Cerebrovascular dis*, 2012, 34(2): 106-114.
- [11] Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study [J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(12): 1451-1457.
- [12] Toyoda K, Koga M, Naganuma M, et al. Routine use of intravenous low-dose recombinant tissue plasminogen activator in Japanese patients: general outcomes and prognostic factors from the SAMU RAI register [J]. *Stroke*, 2009, 40(11): 3591-3595.
- [13] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-Dose versus Standard-Dose Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke [J]. *New Engl J Med*, 2016, 374(24): 2313-2323.
- [14] Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe Implementation of Treatments in Stroke (SITS) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score [J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1524-1531.
- [15] Webber M, Krishnan A, Thomas NG. Association between serum alkaline phosphatase and C-reactive protein in the United States National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006 [J]. *Clin Chem Lab Med*, 2010, 48(2): 167-173.
- [16] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 870-947.
- [17] Desilles JP, Syvannarath V, Ollivier V, et al. Exacerbation of Thromboinflammation by Hyperglycemia Precipitates Cerebral Infarct Growth and Hemorrhagic Transformation [J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1932-1940.
- [18] Zhang G, He M, Xu Y, et al. Hemoglobin A1c Predicts Hemorrhagic Transformation and Poor Outcomes after Acute Anterior Stroke [J]. *Eur J Neurol*, 2018. [Epub ahead of print]
- [19] Giugliano RP, McCabe CH, Antman EM, et al. Lower-dose heparin with fibrin lysis is associated with lower rates of intracranial hemorrhage [J]. *Eur Heart J*, 2001, 22(5): 742-750.
- [20] Xu X, Li C, Wan T, et al. Risk factors for hemorrhagic transformation following intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction: a retrospective single-center study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 101: 155-160.
- [21] Gould DB, Phalan FC, van Mil SE, et al. Role of COL4A1 in small-vessel disease and hemorrhagic stroke [J]. *New Engl J Med*, 2006, 354(14): 1489-1496.
- [22] Mehta T, Hussain M, Sheth K, et al. Risk of hemorrhagic transformation after ischemic stroke in patients with antiphospholipid antibody syndrome [J]. *Neurol Res*, 2017, 39(6): 477-483.
- [23] Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, et al. Leukoencephalopathy, Cerebral Hemorrhage, and Outcome After Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A Meta-Analysis (v1) [J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2364-2372.