

急性脑梗死再灌注治疗后颅内出血分型的研究进展

严浩宁, 罗海彦*

重庆医科大学附属第二医院神经内科, 重庆

收稿日期: 2024年3月8日; 录用日期: 2024年4月1日; 发布日期: 2024年4月9日

摘要

再灌注损伤是急性缺血性脑卒中患者接受静脉溶栓后常见的并发症, 表现为颅内出血或脑水肿。本文综述了再灌注损伤后颅内出血的发生机制、危险因素、预后影响因素、临床和影像学表现以及预防和治疗措施。再灌注损伤后颅内出血可表现为脑实质出血、蛛网膜下腔出血和脑室出血。影像学检查可提示出血的部位和严重程度。目前针对再灌注损伤后出血的预防和治疗方法主要包括: 严格筛选溶栓适应证, 控制溶栓后血压, 辅以神经保护剂等药物治疗。总体而言, 再灌注损伤后出血的危害严重, 需要引起临床医师的高度重视并采取相应的预防和治疗措施。

关键词

急性脑梗死, 再灌注损伤, 颅内出血, 预防, 治疗

Research Progress on the Type of Intracranial Hemorrhage after Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke

Haoning Yan, Haiyan Luo*

Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 8th, 2024; accepted: Apr. 1st, 2024; published: Apr. 9th, 2024

Abstract

Reperfusion injury is a common complication of acute ischemic stroke patients after intravenous

*通讯作者。

thrombolysis, manifested as intracranial hemorrhage or cerebral edema. This article reviews the mechanism, risk factors, prognostic influencing factors, clinical and imaging manifestations, and prevention and treatment measures of intracranial hemorrhage after reperfusion injury. Intracranial hemorrhage after reperfusion injury can be manifested as cerebral parenchymal hemorrhage, subarachnoid hemorrhage and ventricular hemorrhage. Imaging examination can indicate the location and severity of the bleeding. At present, the prevention and treatment methods for bleeding after reperfusion injury mainly include: strict screening of thrombolytic indications, control of post thrombolytic blood pressure, supplemented by neuroprotective agents and other drug treatment. Generally speaking, the harm of bleeding after reperfusion injury is serious, which requires clinicians to pay great attention and take corresponding prevention and treatment measures.

Keywords

Acute Ischemic Stroke, Reperfusion Injury, Intracranial Hemorrhage, Prevention, Therapy

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

急性缺血性脑卒中是常见的危重疾病,若不及时开通血管,可导致不可逆的神经功能损伤甚至死亡。静脉溶栓治疗是再通梗死动脉的有效手段,但再灌注后也会引起一定程度的损伤,即再灌注损伤(Reperfusion injury) [1]。再灌注损伤的主要表现之一是颅内出血,可严重影响患者预后。因此,深入探讨再灌注损伤后颅内出血的发生机制、预防和治疗对于改善溶栓治疗效果意义重大。本文主要综述再灌注损伤后颅内出血的研究进展。

2. 再灌注损伤后颅内出血的发生机制

2.1. 血管原因

再灌注损伤后颅内出血的血管性发生机制主要与基底动脉病变有关。急性缺血可导致血管内皮细胞损伤,激活凝血和炎症通路,增加巨噬细胞和白细胞聚集和黏附。再灌注后,大量氧自由基释放造成血管内皮进一步损害,血管通透性增加,血脑屏障破坏。此外,基底动脉带支管区细小动脉结构脆弱,缺血和再灌注可使其管壁破裂出血。再灌注早期,受损动脉出现挛缩和再张开(Hyper contractibility and reflow paradox),可加重微血管和毛细血管的损伤。溶栓后基底动脉血流恢复迅速,而微血管粘连减少和血管保护作用下降使管壁脆性增加,最终导致脑组织出血。有实验研究证实动脉硬化可通过加重微血管病变与出血风险相关[1]。此外,靶动脉再通后,区域脑血流量迅速增加,超过代偿性自动调节范围可诱发血流动力学性血管破裂。因此,血管损伤性发生机制在再灌注损伤后出血中的作用日益明确,特别是基底动脉微血管和小动脉病变在发病过程中起关键作用。

2.2. 血液再灌注损伤

再灌注损伤后颅内出血的血液再灌注损伤机制主要与再灌注后释放大量的氧自由基、炎症因子、谷氨酸异常累积等有关[2]。缺血可导致ATP耗竭,Na⁺/K⁺ATP酶失活使细胞内Na⁺升高和水肿。再灌注早

期血流动力学改变和氧自由基暴增可加重此过程并导致细胞色素 C 释放激活凋亡途径。此外, 中性粒细胞聚集释放活性氧、氮自由基, 并通过诱导膜磷脂过氧化损害细胞和血管内皮。再灌注可激活补体和凝血系统, 增加血栓形成。炎症因子如白细胞介素- 1β 亦可通过上调黏附分子促血管内皮损伤。另一方面, 大量兴奋性神经递质谷氨酸释放诱发钙超载损伤神经元。高强度谷氨酸刺激可打开血脑屏障, 增加血管通透性。此外, 再灌注损伤可破坏血管自主调节, 抑制一氧化氮合成酶活性, 减少一氧化氮生成。上述多种因素共同促成缺血再灌注损伤后脑组织出血。

3. 再灌注损伤后颅内出血的危险因素

3.1. 年龄大于 70 岁

年龄大于 70 岁是再灌注损伤后颅内出血的重要危险因素。这主要与老年人血管病变和血脑屏障功能减弱有关。老年脑血管存留动脉硬化病变, 可引起微小血管病、脆性小动脉形成[3]。此外, 老年人炎症状态较年轻人增高, 血管内皮功能减退。这些变化导致老年人在急性缺血后血管再灌注更易损伤血管完整性。老年脑组织韧带减少、支撑结构减弱也使其再灌注损伤后更易出血。老年大鼠实验显示与年轻对照组比, 老年大鼠再灌注损伤后血脑屏障受损更严重, 紧密连接蛋白表达下降, 炎症因子和氧化应激水平升高, 提示老年动物屏障修复能力下降[4] [5] [6] [7]。此外, 老年脑组织中毛细血管密度较低, 脑组织弹性和血管反应性下降, 微循环障碍恢复迟缓。

3.2. 高血压病史

急性缺血性脑卒中合并高血压病史是再灌注损伤后颅内出血的独立危险因素。这主要与长期高血压可引起动脉硬化改变, 小动脉结构异常有关。高血压症在脑供血动脉、穿支动脉和微血管可导致严重病理改变, 包括平滑肌细胞增生、细胞外基质增加、内皮功能障碍等。这些改变降低脑血管顺应性, 搭配急性缺血选择性神经元坏死, 使脑组织弹性和支撑结构减少。再灌注时血流动力学改变可诱发这些病变脆弱血管破裂出血。此外, 高血压病史常合并血管内皮功能障碍、脂质代谢异常、炎症状态增加等, 这些因素也会促成再灌注损伤过程放大。急性高血压也会加重脑组织高灌注压力, 超过微血管病变动脉的承受能力[8] [9] [10]。

3.3. 梗死面积大于 1/3 中大脑动脉供血区

梗死面积大于中大脑动脉供血区三分之一是危险因素之一, 因为更广泛的脑梗死可引起更大范围的脑组织损伤和微环境改变, 从而增加再灌注损伤的严重程度。广泛梗死可破坏神经支撑结构, 降低再灌注血管的结构完整性。同时大脑中动脉(MCA)供血较广, 损伤面积大提示栓塞血管直径大, 再通后血流动力学变化更显著。此外, 大面积梗死可激活更强的炎症反应。大量炎性细胞聚集释放促炎细胞因子、蛋白酶等加重组织和血管损伤。梗死面积大于一定范围还伴有血脑屏障更严重破坏和水肿加重。再灌注这些损伤脑组织, 微环境改变增大, 机械压力升高, 小血管和毛细血管承受能力减低, 从而增加出血风险[11]。此外, 梗死面积大还提示人们接受系统溶栓治疗, 而强力抗凝增加出血风险。

4. 再灌注损伤后颅内出血的临床和影像学表现

4.1. 实质性脑出血

再灌注损伤后实质性脑出血是最常见的颅内出血类型, 主要发生在急性脑梗死灶及邻近区的脑实质内。临床表现为神经功能缺损症状急性加重, 严重者可出现颅内压升高表现。脑 CT 和 MRI 可提示出血部位、范围及出血量。CT 呈现为脑内高密度团块影或混合密度影, 出血早期密度较高, 后期密度降低。

MRI 呈现稍长 T1 信号及明显长 T2 信号, 椭圆形或不规则状, T2 加权图像中可能存在的亮度过高的现象, 该现象可能影响到 DWI 序列的解释。梗死区常合并实质性出血, 提示两者可能相关。SWI 序列可检出更多病灶。再灌注损伤后实质出血多发生在灶周围组织, 提示局部微环境和微循环障碍参与其发生。出血范围从点状小出血到融合性大出血不等, 提示缺血和再灌注损害脆弱血管形成微出血, 这些病灶可进一步融合生长。再灌注损伤后实质出血预后较差, 病死率、残疾率增高, 需引起重视。

4.2. 蛛网膜下腔出血

蛛网膜下腔出血是再灌注损伤的较为常见的并发症之一。表现为患者颅内压迅速升高, 意识障碍或呼吸心跳骤停, 需立即治疗。脑 CT 提示蛛网膜下腔内分布不均匀或弥漫性的高密度或混合密度影, 脑 MRIT1WI 呈现微高信号, T2WI 表现为明显高信号。影像学上蛛网膜下腔积血呈圆形或椭圆形, 与四周脑脊液形成清楚边界, 好发位置在小脑半球与枕尾部、中脑和脑桥。临床和影像表现可辅助诊断。蛛网膜下腔出血约占颅内出血总数的 15%, 预后较差。其发生机制与急性期高灌注压诱发微血管破裂、基底细胞色素堆积、蛛网膜下腔微血管栓塞、微血栓形成导致微出血、溶酶体酶损伤血管基底膜等相关。再灌注早期显著的血压、血流动力学变化也可诱发微血管破裂出血。临床工作中, 对危重患者需警惕蛛网膜下腔出血风险, 密切监测生命体征, 及时采取降颅压等对症治疗措施, 以改善预后。

4.3. 脑室出血

再灌注损伤后脑室出血较为少见。临床表现为意识状态急剧恶化, 神经系统体征异常, 颅内压明显升高, 严重威胁生命。头颅 CT 提示脑室周围或室内可见暗红色新鲜出血, 密度略高于脑脊液。MRI 表现为脑室内异常信号, T1WI 为稍长信号, T2WI 为明显长信号, 即脑脊液信号改变。SWI 序列可显著提高病变检出率。脑室出血多见于脑室周围白质区, 提示再灌注损伤后白质微血管破裂溢出血液累积脑室。病理表现为脑室周围可见散在或融合性点状出血。再灌注后血流动力学改变、血管破裂、微血栓形成、炎症因子作用等在发病中具有重要意义。脑室出血预后极差, 病死率近 90%。对脑室出血, 临床工作者应警惕颅内压升高可能, 及时补充甘露醇降颅压, 必要时可外引流室引流治疗。综上所述, 再灌注损伤后脑室出血需高度重视, 对症及时治疗改善预后。

5. 再灌注损伤后颅内出血的预防和治疗

5.1. 严格筛选溶栓适应证

再灌注损伤后颅内出血的预防, 首先需要严格筛选静脉溶栓的适应证。目前认为梗死面积过大(如超过大脑中动脉供血区三分之一)、病程超过 4.5 小时的患者不宜接受静脉溶栓治疗。广泛脑梗死区域的微环境改变和组织损伤严重, 再灌注后极易引起血管破裂出血。延长病程也会加重炎症级联反应、钙调素系统激活、细胞外基质降解等, 加重出血风险。此外, 卒中评分过高, 全身炎症反应过强, 血管病变严重以及凝血功能异常的患者也不宜溶栓。溶栓后如头 CT 提示广泛早期脑梗死体征, 应立即停止溶栓, 避免加重出血风险。对高龄、长期吸烟、高血压病史、糖尿病、心房颤动等危险因素患者应审慎选择溶栓治疗[12]。总体而言, 严格筛选溶栓适应证, 避免对出血高危人群使用溶栓药物, 是预防再灌注损伤后颅内出血的关键措施。这需要医生综合评估患者病情和体质。

5.2. 控制血压

再灌注损伤后出血的有效预防措施之一是严格控制血压。理想血压管理可保证脑灌注压在安全范围, 同时避免血流动力学改变过大。对急性缺血性卒中患者, 国内外指南均不推荐溶栓前积极降压治疗, 以

免延误救治时间窗口。但对高血压卒中患者, 建议首先糖皮质激素小剂量降压后再溶栓, 降至理想血压范围。溶栓过程中应持续监测血压, 防止血压过高反跳。有指南建议收缩压控制在 180 mmHg 以下, 而对一般患者, 收缩压控制在 140~160 mmHg 较为稳定。再灌注初期应密切监测, 发现血压过高需立即调整。常用降压药包括尼卡地平等, 应避免心率过缓。此外, 血管紧张素转化酶抑制剂和利尿剂也可用于稳定血压。但再灌注损伤期血管痉挛性增高, 应避免过度降压[13]。总体而言, 溶栓后早期监测和积极控制血压对减少血流动力学损伤, 预防出血具有重要意义。

5.3. 应用神经保护剂

神经保护剂也被广泛用于预防和治疗再灌注损伤后出血。目前常用的神经保护剂主要包括树突状细胞神经营养因子(Cerebral dopamine neurotrophic factor, CDNF)、一氧化氮供体、抗氧化剂等。CDNF 可促进神经营养, 减轻氧化应激和细胞凋亡。实验证实 CDNF 可抑制炎症反应, 调节谷氨酸释放, 减轻再灌注损伤, 并显著降低出血转化率。一氧化氮供体也通过调节微循环、抑制炎症反应和血小板聚集来发挥神经保护作用。抗氧化剂如异硫氰酸盐、青黛素和超氧化物歧化酶均可清除氧自由基, 减轻氧化应激反应, 保护神经元。此外, 硫化氢供体植物苏打可促进神经功能恢复。总体而言, 神经保护剂可通过多途径参与神经保护, 减轻再灌注损害。临床工作中可在静脉溶栓后早期应用神经保护剂, 以减少氧化应激、炎症反应、细胞因子释放等效应, 维持血管和细胞结构完整性, 从而减少出血并缓解神经功能损害。

5.4. 手术治疗

对于再灌注损伤后严重颅内出血, 当内科治疗无效时, 可考虑手术治疗。手术主要采取的措施包括血肿清除、颅骨切除减压和外引流等。血肿清除主要应用于脑内血肿, 包括脑实质出血、脑室出血等。病灶切除可快速减轻颅内压, 但创伤较大。颅骨切除减压适用于蛛网膜下腔出血, 通过切开颅骨减轻颅内压力, 可有效降低颅内压及其并发症, 是救命的重要手段。外引流室引流可用于治疗脑室出血, 通过引流部分血液和脑脊液明显降低颅内压力, 并可减轻脑组织损伤。需要注意的是, 手术治疗再灌注损伤后出血存在一定风险, 应严格把控适应证。对病情危重、药物治疗无效的患者, 术后预后较差。此外, 老年患者由于脑萎缩, 血肿体积占颅内容积比例小, 颅骨切除减压效果较差。因此, 对于出血后遗症如水肿或脑疝形成的患者, 及时手术治疗可能获得更大治疗效益。总之, 对特定患者人群, 基于多学科讨论后及时实施适当的神经外科手术是拯救生命的重要措施。

6. 结语

再灌注损伤后颅内出血是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓治疗的严重并发症, 明确其发生机制、影响因素和表现, 制定有效的预防和治疗策略, 对改善脑梗死溶栓疗效意义重大。但目前在这方面的研究还不够深入, 有待进一步开展多中心大样本的前瞻性研究, 为制定规范化的诊治方案提供更有力的循证医学证据。

参考文献

- [1] 石李. 急性大血管闭塞性脑卒中机械取栓成功再灌注预后不良的影响因素分析[D]: [硕士学位论文]. 大连: 大连医科大学, 2023.
- [2] 姚勇刚. MG53 对脑缺血再灌注损伤的保护作用及其机制研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 第三军医大学, 2016.
- [3] Jin, F., Jin, L., Wei, B., et al. (2024) miR-96-5p Alleviates Cerebral Ischemia-Reperfusion Injury in Mice by Inhibiting Pyroptosis via Downregulating Caspase 1. *Experimental Neurology*, **374**, Article ID: 114676. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2024.114676>
- [4] 刘奕娴, 王绮婧, 刘星辰, 等. 侧支循环对再灌注治疗后出血转化及短期预后的影响[J]. 中华神经医学杂志,

- 2021, 20(11): 1108-1116.
- [5] 王峰. 无框架-立体定向软通道技术治疗急性缺血性卒中再灌注相关出血转化的临床疗效[D]: [硕士学位论文]. 青岛: 青岛大学, 2023.
- [6] 黄嘉诚. 替罗非班治疗急性缺血性卒中的多中心临床研究[D]: [博士学位论文]. 重庆: 中国人民解放军陆军军医大学, 2023.
- [7] 张娴娴. 醒后卒中临床特征、再灌注治疗及急性期昼夜节律分析[D]: [博士学位论文]. 苏州: 苏州大学, 2021.
- [8] Lee, M.A., Hwang, B.W., Ha, S.W., *et al.* (2023) Endovascular Reperfusion Therapy in Minor Stroke with Neurologic Deterioration beyond 24 Hours from Onset. *Neurointervention*, **18**, 159-165. <https://doi.org/10.5469/neuroint.2023.00353>
- [9] Winkelmeier, L., Faizy, T.D., Brekenfeld, C., *et al.* (2023) Comparison of Thrombolysis in Cerebral Infarction (TICI) 2b and TICI 3 Reperfusion in Endovascular Therapy for Large Ischemic Anterior Circulation Strokes. *Journal of Neurointerventional Surgery*, **0**, 1-7. <https://doi.org/10.1136/jnis-2023-020724>
- [10] Sisodia, V., Roosendaal, S.D., *et al.* (2023) Bilateral Thalamic Infarction: Role of CT Perfusion Imaging. *Practical Neurology*, **23**, 521-522. <https://doi.org/10.1136/pn-2023-003769>
- [11] Liu, S., Chen, T., *et al.* (2023) Predictive Value of Whole-Brain CT Perfusion Combined with ABCD3 Score for Short-Term Secondary Cerebral Infarction after TIA. *Frontiers in Neurology*, **14**, Article ID: 1244014. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1244014>
- [12] Kobeissi, H., Ghozy, S., *et al.* (2023) 2b Or 2c-3? A Meta-Analysis of First Pass Thrombolysis in Cerebral Infarction 2b vs Multiple Pass Thrombolysis in Cerebral Infarction 2c-3 Following Mechanical Thrombectomy for Stroke. *Interventional Neuroradiology: Journal of Peritherapeutic Neuroradiology, Surgical Procedures and Related Neurosciences*. <https://doi.org/10.1177/15910199231193925>
- [13] Thorén, M., Escudero-Martínez, I., Andersson, T., *et al.* (2023) Reperfusion by Endovascular Thrombectomy and Early Cerebral Edema in Anterior Circulation Stroke: Results from the SITS-International Stroke Thrombectomy Registry. *International Journal of Stroke: Official Journal of the International Stroke Society*, **18**, 1193-1201. <https://doi.org/10.1177/17474930231180451>