**急性脑梗死早期静脉溶栓后颅内出血的研究进展**

贾慧 袁军

（1.内蒙古医科大学，内蒙古 呼和浩特 010110；

2.内蒙古自治区人民医院神经内科，内蒙古 呼和浩特 010017）

摘要：早期静脉溶栓治疗是目前急性脑梗死（AIS）的有效方法，已显示阿替普酶（rt-PA）可对在4.5小时内出现急性中风症状的患者提供益处，但近几年静脉溶栓后并发症也较多，其中最主要的是颅内出血（ICH），它会影响溶栓的疗效和安全性，导致患者迅速恶化和死亡，并阻碍溶栓治疗的推广。因此发病早期有效评估患者情况，减少溶栓后症状性颅内出血（sICH）的发生对脑梗死患者意义重大。现将早期急性脑梗死静脉溶栓后颅内出血的研究做以下综述。

关键词：急性脑梗死；静脉溶栓；症状性颅内出血；阿替普酶

分类号：R743.32

**Research progress of intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis in acute cerebral infarction**

Jia Hui Yuan Jun

1.Inner Mongolia Medical University

2.Department of Neurology, People's Hospital of

Inner Mongolia Autonomous Region

Abstract: Early intravenous thrombolysis is an effective method for acute ischemic stroke (AIS). It has been shown that alteplase (rt-PA) can provide benefits to patients with acute stroke symptoms within 4.5 hours [4], but there have been many complications after thrombolysis reported in recent years, the main one is intracranial hemorrhage (ICH), which will affect the efficacy and safety of thrombolysis, leading to rapid deterioration and death of patients , And hinder the spread of thrombolytic therapy. Therefore, it is of great significance for patients with cerebral infarction to effectively assess the patient's condition early onset and reduce the occurrence of symptomatic intracranial hemorrhage after thrombolysis. The research on intracranial hemorrhage after intravenous thrombolysis in early acute cerebral infarction is now reviewed as follows.

Keywords: Acute ischemic stroke（AIS）; intravenous thrombolysis; symptomatic intracranial hemorrhage(sICH);Alteplase(rt-PA)

AIS是脑血管病中的主要疾病，目前已超过恶性肿瘤成为世界上第一大死亡原因，具有高发病率，高死亡率及高致残率的特点[1]。AIS的最有效的治疗方法是在发病后的4.5小时内进行静脉溶栓。阿替普酶作为主要的溶栓剂，已被证明对AIS患者有效且有益[2]。但是，并非所有的AIS患者都可以从静脉溶栓 rt-PA中受益，约有23–37％的患者会出现静脉溶栓后并发症，其中颅内出血（ICH）被认为是最常见的并发症，发生率在8.5％到40％之间[3],从而增加了致残率和死亡率。

1.**急性脑梗死静脉溶栓后症状性颅内出血机制**

早期多项研究提出了症状性颅内出血[4]，在NINDS试验中被定义为rt-PA治疗后36小时内与出血相关的任何神经系统恶化，而在ECASS III和SITS-MOST研究中，ICH和基线NIHSS增加≥4点被认为是sICH。在世界范围内，sICH的发生率为2.2％至8％，在中国为4.87％至7.3％，是AIS后预后不良的危险因素。从病理生理学的角度来看，局部血管闭塞再通后的过度灌注以及局部缺血/再灌注级联所涉及的各种机制和因素均会导致血脑屏障的损害和血管基底层功能障碍[5]，这可能会导致sICH。根据以前的研究和临床实践中的排除标准可能推断出先前梗死对血脑屏障和血管基底层的损害尚未完全恢复，而rt-PA可以在溶栓发生时直接将纤溶酶原激活为纤溶酶，同时增加这些区域出血的风险,因此，理论上ICH可发生在闭塞血管的供血区域。在PROACT II试验中，所有ICH都发生在梗塞区域。在临床实践中，还观察到溶栓后在梗塞外发生少量出血（<3％），这可能与脑淀粉样血管病，白质疏松或微出血有关[6]。

2**.导致静脉溶栓后颅内出血的危险因素**

高血压是导致脑出血最重要的危险因素，高血压与中风之间的相互作用十分复杂。早期Bruno等人在AIS静脉溶栓的研究中发现随着入院平均血压的升高，不利结局的几率逐渐增加[7]。在临床工作中，对AIS患者静脉溶栓之前血压一般控制到<185/110 mm Hg的目标。但是也有研究指出如果血压太低，患者的预后可能更差[8]。因此，除了建议的给药之前血压要控制在<185/110mmHg，给药之后控制在<180/105mmHg，没有强有力的证据支持在静脉tPA之前严格控制血压。如果不能通过静脉注射降压药维持血压<185/110 mm Hg，则不建议使用溶栓治疗。

心脏栓塞性脑卒中患者溶栓后出血的风险会增加。其机制为心源性血栓脱落的血凝块随血流进入颅内堵塞血管，大量的治疗性外源组织纤溶酶原激活物会迅速溶解血凝块，而颅内血管壁因缺血导致内皮损伤，细胞间隙增大，突然的血管再通发生脑组织血流再灌注，血液从破损的血管壁渗出（导致出血趋势增加）[9]。Sposato等[10]报道了一例由于房颤引起的AIS患者，其症状由于最初的静脉溶栓治疗后110h因栓塞而恶化，因此，患者反复接受了rt-PA静脉溶栓治疗，反复的溶栓导致了梗塞区域的出血性转化。不幸的是，该患者入院后25天最终因肺炎和其他并发症而死亡。但也有学者发现心脏栓塞性中风和小血管闭塞的患者预后良好，静脉溶栓后心脏栓塞性卒中的良好结局可能与容易被溶栓剂溶解的新鲜血块有关，而不是与旧血块有关。

糖尿病作为AIS的主要危险因素之一，急性中风发作时的高血糖可能会对预后产生不利影响。研究发现，糖化血红蛋白指数与静脉溶栓后的预后呈负相关，也就是说糖尿病患者的糖化血红蛋白水平越高，AIS患者静脉溶栓后sICH的发生率越高。2012年发表的欧洲合作性急性卒中研究（ECASS）显示，在溶栓过程中，血糖水平为166μmg/ dL的患者比血糖水平为127μmg/ dL的患者更容易发生sICH。之后中国学者Liu等[11]分析了1128例接受rt-PA静脉溶栓治疗的AIS患者中sICH的独立危险因素，包括入院时血糖> 90 mmol / L。结果表明，AIS患者在静脉溶栓过程中血糖异常升高或控制不良可能会增加sICH风险。上述可能的机制是[12]：微血管和大血管的损伤，增加了患者颅内出血的风险；长期糖尿病或持续性高血糖会增加血液凝结，并且对抗血栓形成疗法有抵抗力。糖尿病还与纤维蛋白溶解能力降低和血清纤溶酶原激活物抑制剂浓度升高有关。这些研究的结论可能会指导静脉溶栓的治疗，从而使溶栓治疗的疗效和/或安全性得到改善。

3.展望

尽管在了解急性缺血性卒中rt-PA治疗后不良临床结果和出血并发症的机制方面取得了进展，但仍无法解释一些脑梗死危险因素与rt-PA静脉溶栓后sICH的关系。如果通过进一步研究可以指导治疗从而避免或预防这些危险因素，将有助于更好地选择溶栓治疗适应症，并提高中国患者溶栓治疗的安全性，从而减少出血并提高疗效。

**参考文献**

1. 陈竺.全国第三次死因回顾抽样调查报告[M].[中国协和医科大学出版社](http://search.dangdang.com/?key3=%D6%D0%B9%FA%D0%AD%BA%CD%D2%BD%BF%C6%B4%F3%D1%A7%B3%F6%B0%E6%C9%E7&medium=01&category_path=01.00.00.00.00.00" \t "http://product.dangdang.com/_blank)，2008：23-26.

[2]. Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. Lancet. 2010,375:1695–703.

[3].Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. IST-3 Collaborative Group. 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. 2012,379:2352–63.

[4].Liu M, Pan Y, Zhou L, et al. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. PLoS One 2017,12:e0184646.

[5].Zhao H, Han Z, Ji X, et al.Epigenetic Regulation of Oxidative Stress in Ischemic Stroke[J]. Aging Dis, 2016,7: 295-306.

[6].Nighoghossian N, Abbas F, Cho TH,et al.. Impact of leukoaraiosis on parenchymal hemorrhage in elderly patients treated with thrombolysis[J]. Neuroradiology,2016,58: 961-7.

[7].Bruno A, Levine SR, Frankel MR,et al. Admission glucose level and clinical outcomes in the NINDS rt-PA Stroke Trial[J]. Neurology. 2002,59:669–74.

[8].Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med,2016,374:2313–23.

[9].Satyakam Bhagavati, Intravenous thrombolysis for ischaemic strokes: a call for reappraisa[J]. Brain,2015,138(4):e341

[10].Yoo HS, Kim YD, Lee HS, et al.Repeated thrombolytic therapy in patients with recurrent acute ischemic stroke[J]. J Stroke, 2013,15: 182-8.

[11].Liu SY, Cao WF, Wu LF, et al. Effect of glycated hemoglobin index and mean arterial pressure on acute ischemic stroke prognosis after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator [J].Medicine (Baltimore). 2019 ,98(19):e15739.

[12].Poppe AY, Majumdar SR, Jeerakathil T, et al. Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study Investigators. Admission hyperglycemia predicts a worse outcome in stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. Diabetes Care,2009,32:617–22.