

脑梗死后出血转化的危险因素研究进展

么琳¹ 李永秋² 高海凤²

(1.华北理工大学 2.唐山市工人医院)

摘要: 脑梗死后出血转化 (Hemorrhagic transformation HT) 是指急性脑梗死后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血。分为自然发生的出血和干预措施后的出血。目前普遍采用的定义为: 脑梗死后首次 CT 或磁共振检查未发现出血, 而再次头 CT 或磁共振检查时发现颅内出血, 或根据首次头颅 CT 或磁共振检查可以确定的出血性梗死。HT 是脑梗死的严重并发症之一, 然而, 一部分出现出血转化的患者无明显症状, 如不及时发现并调整治疗方案, 将导致出血量增大, 为患者及社会带来沉重的负担。本文对脑梗死后发生 HT 的影响因素进行综述。

关键词: 急性脑梗死; 出血转化; 危险因素; 预后

脑梗死 (cerebral infarction) 又称缺血性脑卒中, 是指因脑部血液循环障碍, 缺血、缺氧所致的局限性脑组织的缺血性坏死或软化。脑梗死是脑血管病中最常见的一种类型。脑梗死后出血转化 (Hemorrhagic transformation HT) 是指急性脑梗死后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血。包括自然发生的出血 (自发性出血转化) 和干预措施后 (包括溶栓、取栓和抗凝) 等的出血 (继发性出血转化)。有症状的出血转化可导致患者神经功能恶化, 甚至死亡^[1]。临床研究表明, 急性脑卒中患者发病后 24 h 内, 约有 15.19% 的患者会出现出血转化, 在整个卒中中期, 其发病率约为 30.2%^[2,3]。脑梗死最重要的治疗原则之一是抑制血小板聚集或抗凝治疗。权威资料表明, 在脑梗死患者中, 约有 8.5%~30% 的患者曾出现出血转化, 其中有症状的约为 1.5%~5%。一旦出现出血转化, 需要及时调整治疗方案。否则将导致出血量增大, 为患者及社会带来沉重的负担。因此, 找到能够预判 HT 发生的指标就尤为重要, 通过这些指标能够提前预判疾病走向, 采取积极措施预防出血转化的发生, 可以有效改善脑梗死患者的预后^[4,5]。

目前, 国内外的研究成果提示发生 HT 的影响因素主要有以下几个方面:

1.1 高血糖

高血糖是导致缺血性卒中中发生出血转化 (HT) 的重要危险因素。高血糖促进卒中后 HT 的发生涉及能量代谢障碍、线粒体功能异常、血管损伤、炎症反应等多种机制, 也与烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/还原型烟酰胺腺嘌呤二核苷酸/去乙酰化酶 1、低氧诱导因子 1 α /血管内皮生长因子/基质金属蛋白酶、晚期糖基化终末产物/晚期糖基化终末产物受体、高迁移率族蛋白 1/Toll 样受体 4/NF- κ B、凋亡诱导因子/胱天蛋白酶 3 等多个通路和靶点相关^[6]。高血糖能够使细胞内糖酵解增多, 导致血管的舒缩失去协调作用, 毛细血管内皮肿胀, 血管管腔直径变小, 脑细胞受损区域血流量减少, 血管内红细胞淤积, 引起对应的血管破裂, 最终导致出血转化^[7]。近期一项国外研究表明, 糖尿病能够导致血脑屏障破坏、神经炎症和细胞凋亡, 这些因素都能够加大 HT 发生的风险^[8]。国外一项研究通过收集 287 名 HT 患者与 285 名非 HT 脑梗死患者的血糖、血红蛋白水平数据, 得到相应的应激性高血糖比值 (SHR)。运用统计学方法, 对比两组患者的 SHR。研究显示, HT 患者 SHR 明显高于非 HT 患者。因此说明急性缺血性脑卒中患者的应激性高血糖的发生率与急性缺血性脑卒中患者出血性转化的风险增加显著相关^[9]。

1.2 尿酸

血尿酸水平对脑梗死后出血转化的发生发展有着重要的影响。研究表明, 在一定浓度范围内的血尿酸有抗氧化作用。急性脑梗死后, 脑组织缺血部位发生再灌注损伤时, 血尿酸与细胞外的氧自由基结合, 使氧自由基对 DNA、脂质、蛋白质等的直接毒害作用减轻, 并且使机体的氧

化级联反应下降。但尿酸并不能在任何浓度都发挥抗氧化效应。研究显示, 急性脑卒中患者血尿酸水平与 NHSS 评分是非线性相关的。当血尿酸 < 372 μ mol/L 时, 神经损伤程度与血尿酸水平呈负相关, 血尿酸水平越高对神经细胞的保护作用越强。当血尿酸浓度超过 372 μ mol/L 时, 这种保护作用会消失^[10]。脑梗死后出血转化的发生依赖的主要结构因素是血脑屏障受损, 血尿酸对血脑屏障的保护作用可通过多种途径实现。血尿酸能够调控及保护神经胶质细胞, 它是血脑屏障的重要组成部分。很多研究结果认为, 高迁移率族蛋白 1/Toll 样受体 4/核因子 κ B 通路是急性脑卒中发病过程中无菌性炎症反应关键的调控通路。血尿酸通过抑制此通路在神经胶质细胞中的信号传导, 减少由缺血后再灌注损伤导致的神经胶质细胞释放的炎症因子^[11], 进而减轻氧化级联反应带来的血脑屏障的损伤。由此可见, 血尿酸对脑细胞的保护作用是通过多种机制来实现的, 最终起到维持血脑屏障结构和功能完整的作用。

1.3 血脂

近期国内一项研究选取出血转化组 116 例和非出血转化组 84 例患者。检测并比较 2 组血脂 [包括高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C)、低密度脂蛋白胆固醇 (LDL-C)、三酰甘油 (TG)、总胆固醇 (TC)] 水平。得到结果: 出血转化组有高脂血症比例高于非出血转化组 ($P < 0.05$)。因此得出结论: 高脂血症史为脑梗死发生出血转化的危险因素^[12]。

1.4 大面积脑梗死

大面积脑梗死是梗死后出血转化的另一个危险因素^[13]。大面积脑梗死患者往往存在严重的甚至致命的脑水肿。这种脑水肿会导致外周血管系统压力增加。脑组织长期缺氧及供血不足, 进一步引起脑血管管壁通透性增强。这一系列变化最终导致出血转化的发生率大大增加。对于大面积脑梗死的患者来说, 无论临床症状是否减轻, 都有必要定期复查相关影像学检查, 以免出现被忽视的出血转化。在是否选择溶栓治疗这种治疗手段时, 也应充分考虑到这个因素, 谨慎选择治疗方案^[14]。

1.5 脑微量出血灶

在接受静脉溶栓治疗的脑卒中患者中, 脑微出血的存在往往预示着出血转化的发生^[15]。此前一项研究纳入 292 名病例, 其研究表明, 即接受静脉注射阿替普酶治疗的急性卒中患者的高微出血灶数量与自发性颅内出血 (sICH) 风险较高存在关联。但即使存在脑微出血灶, sICH 的总体发生率仍非常低, 因此说明当急性脑卒中发生时, 不应以是否存在脑微出血灶作为是否使用阿替普酶、尿激酶等溶栓药物进行治疗的影响因素^[16]。Maria 等人的研究也证明了这一观点, 当我们判断急性脑卒中患者是否适合溶栓治疗时, 需要从其他更多方面来评估溶栓剂对患者治疗效果的影响。存在脑微出血对于经过 rt-PA 治疗后的患者来说, 是其发生出血转化的独立危险因素^[17]。

1.6 心房颤动

心房颤动是导致心源性栓塞以及脑梗死后出血转化的重要原因之一。近期一项研究阐明了心房颤动与神经功能受损加重之间的关系^[18]。这项研究发现,有心房颤动病史的患者更容易发生脑细胞缺血性再灌注后的脑细胞损伤,进而使发生脑梗死后出血转化的概率增高。Paciaroni 等人的一项前瞻性研究表明:HT 与心房颤动存在关联,尤其是会较无心房颤动病史的患者更多地出现脑实质血肿^[19]。

综上所述,现阶段对 HT 患者的研究主要围绕患者血糖、尿酸、血脂、梗死面积、脑微量出血灶、心房颤动病史等影响因素。这些危险因素的存在,能够对脑梗死后出血转化的发生起到提示作用,进而使临床医生能够及早预判发生 HT 的可能性,从而及时调整治疗方案,为患者及社会创造更大的效益。然而,目前本领域的研究在对卒中患者肝功能、免疫等方面的研究还较欠缺,有待进一步开展。

参考文献:

- [1]Hong Ji Man, Kim Da Sol, Kim Min. Hemorrhagic Transformation After Ischemic Stroke: Mechanisms and Management [J]. *Frontiers in Neurology*, 2021, 12.
- [2]Wang Changyi, Wang Lu, Zhong Di, Deng Linghui, Qiu Shi, Li Yuxiao, Liu Ming, Wu Bo. Association between Red Blood Cell Distribution Width and Hemorrhagic Transformation in Acute Ischemic Stroke Patients[J]. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2019, 48(3-6).
- [3]Olushola D Adebayo, Gary Culpan. Diagnostic accuracy of computed tomography perfusion in the prediction of haemorrhagic transformation and patient outcome in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis[J]. *European Stroke Journal*, 2020, 5(1).
- [4]信瑞强, 张双, 张殿平, 等. 脑微出血与梗死后出血转化的相关性研究 [J]. *中国综合临床*, 2016, 32 (7): 619-621.
- [5]毕会芹, 陈丽丽, 袁丽, 刘江, 王素洁, 张建兴, 陈国娟, 李晶晶, 李培, 王海英. 335 例急性脑梗死患者出血转化的危险因素探讨[J]. *重庆医学*, 2017, 46(32): 4540-4543.
- [6]刘楠楠, 魏广义, 王淑美, 孔令雷, 杜冠华. 高血糖诱发卒中后出血转化的发生机制及治疗药物研究进展[J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2020, 34(11): 862-872.
- [7]Huang Yu-Hua, Chung Chia-Li, Tsai Hung-Pei, Wu Shu-Chuan, Chang Chih-Zen, Chai Chee-Yin, Lee Tao-Chen, Kwan Aij-Lie. Hyperglycemia Aggravates Cerebral Vasospasm after Subarachnoid Hemorrhage in a Rat Model[J]. *Neurosurgery*, 2017, 80(5).
- [8]Jiang Yinghua, Han Jinrui, Spencer Pierce, Li Yadan, Vodovoz Samuel J., Ning Ming Ming, Liu Ning, Wang Xiaoying, Dumont Aaron S.. Diabetes mellitus: A common comorbidity increasing hemorrhagic transformation after tPA thrombolytic therapy for ischemic stroke[J]. *Brain Hemorrhages*, 2020, 2(3).
- [9]Yuan Chengxiang, Chen Siyan, Ruan Yiting, Liu Yuntao, Cheng Haoran, Zeng Yaying, Chen Yunbin, Cheng Qianqian, Huang Guiqian, He Weilei, He Jincai. The Stress Hyperglycemia Ratio is Associated with Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Ischemic Stroke[J]. *Clinical intervention -ns in aging*, 2021, 16.
- [10]Wang Ruying, Zhong Yi, Zhou Quan, Xu Ping. Relationship between Uric Acid Level and Severity of Acute Primary Cerebral Infarction: A Cross-Sectional Study[J]. *BioMed research international*, 2020, 2020.
- [11]Wang Qiang, Zhao Hairong, Gao Yuan, Lu Jiaming, Xie De, Yu Wei, He Furong, Liu Weidong, Hisatome Ichiro, Yamamoto Tetsuya, Wang Wei, Cheng Jidong. Uric acid inhibits HMGB1-TLR4-NF- κ B signaling to alleviate oxygen-glucose deprivation/reoxygenation injury of microglia[J]. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 2021, 540.
- [12]孔伟丽, 王琴, 吕康, 徐爱兰, 刘慧, 王永会, 刘兰丽. 脑梗死患者发生梗死后出血转化的临床特征及危险因素分析[J]. *解放军医药杂志*, 2021, 33(08): 101-104.
- [13]Tan Song, Wang Deren, Liu Ming, Zhang Shihong, Wu Bo, Liu Bian. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis[J]. *Journal of neurology*, 2014, 261(5).
- [14]Zhang Jie, Yang Yi, Sun Huijie, Xing Yingqi. Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges[J]. *Annals of translational medicine*, 2014, 2(8).
- [15]Chacon-Portillo Martin A, Llinas Rafael H, Marsh Elisabeth B. Cerebral microbleeds shouldn't dictate treatment of acute stroke: a retrospective cohort study evaluating risk of intracerebral hemorrhage[J]. *BMC neurology*, 2018, 18(1).
- [16]Capuana Maria Luisa, Lorenzano Svetlana, Caselli Maria Chiara, Paciaro -ni Maurizio, Toni Danilo. Hemorrhagic risk after intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients with cerebral microbleeds and white matter disease[J]. *Neurological sciences : official journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology*, 2020, 42(5).
- [17]Nandakumar Nagaraja, Nudrat Tasneem, Amir Shaban, Sudeepa Dandapat, Uzair Ahmed, Bruno Policeni, Heena Olalade, Hyungsub Shim, Edgar A. Samaniego, Connie Pieper, Santiago Ortega-Gutierrez, Enrique C. Leira, Harold P. Adams. Cerebral Microbleeds are an Independent Predictor of Hemorrhagic Transformation Following Intravenous Alteplase Administration in Acute Ischemic Stroke[J]. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 2018, 27(5).
- [18]Hans T. H. Tu, Bruce C. V. Campbell, Soren Christensen, Patricia M. Desmond, Deidre A. De Silva, Mark W. Parsons, Leonid Churilov, Maarten G. Lansberg, Michael Mlynash, Jean-Marc Olivot, Matus Straka, Roland Bammer, Gregory W. Albers, Geoffrey A. Donnan, Stephen M. Davis. Worse Stroke Outcome in Atrial Fibrillation is Explained by More Severe Hypoperfusion, Infarct Growth, and Hemorrhagic Transformation[J]. *International Journal of Stroke*, 2015, 10(4).
- [19]D'Anna Lucio, Filippidis Filippos T, Harvey Kirsten, Marinescu Marilena, Bentley Paul, Korompoki Eleni, Veltkamp Roland. Extent of white matter lesion is associated with early hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke related to atrial fibrillation[J]. *Brain and behavior*, 2021, 11(8).

第一作者简介: 姓名: 么琳 性别: 女 民族: 汉族 出生年月: 1984年11月籍贯: 河北唐山 学历: 本科生 专业: 神经病学

通讯作者简介: 姓名: 高海凤 性别: 女 民族: 汉族 出生年月: 1970年2月籍贯: 河北唐山 学历: 硕士 专业: 神经病学