

- [J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(5): 1043 - 1046.
- 21 张旭, 黄品同, 刘春媚, 等. 经直肠超声弹性成像在前列腺癌诊断中的应用[J]. 中华超声影像学杂志, 2011, 20(9): 775 - 778.
- 22 张艳, 唐杰, 李岩密, 等. 实时组织弹性成像应变指数在前列腺周围区病灶的鉴别诊断价值[J]. 中国医学科学院学报, 2010, 32(5): 549 - 552.
- 23 张迎春, 方军初, 马麒, 等. 经直肠超声联合弹性成像与 MR 联合波谱检查诊断前列腺癌的比较分析[J]. 中国医学影像技术, 2011, 27(8): 1643 - 1646.
- 24 张艳, 唐杰, 李岩密, 等. 经直肠实时组织弹性成像联合灰阶超声诊断前列腺周围区病灶的价值[J]. 中华男科学杂志, 2010, 16(11): 979 - 983.
- [收稿日期 2014-09-09][本文编辑 谭毅 黄晓红]

新进展综述

心源性脑栓塞超急性期静脉溶栓治疗的研究进展

劳全坤(综述), 王大成(审校)

作者单位: 536000 广西, 北海市人民医院神经内科

作者简介: 劳全坤(1978-), 男, 大学本科, 学士学位, 主治医师, 研究方向: 脑血管病和神经重症的诊治。E-mail: 15928410@qq.com

[摘要] 脑栓塞发病急骤、脑缺血坏死面积大、神经功能损害较严重, 病情可在短时间内快速进展到高峰。脑栓塞发病后, 脑血流突然中断, 加上侧支循环代偿不足, 脑细胞不可逆的死亡严重, 从而使得该病的残疾率、病死率极高。脑栓塞最理想的治疗目的是早期使闭塞的脑血管再通。在起病 3 h 内的心源性脑栓塞患者进行静脉溶栓治疗是可行的, 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分越低溶栓效果越佳, 发生出血的几率也越小。而发病时间 > 3 h 者或 NIHSS 评分 > 20 分者, 出血风险大, 疗效欠佳, 需谨慎考虑。除严格掌握适应证和禁忌证外, 溶栓前可行 SITS SICH 风险评分和多模式核磁共振(T1、T2、DWI、PWI 及 SWI)进行出血风险评估。此外, 降低血压变异率, 可降低溶栓后脑出血的风险。该文对心源性脑栓塞超急性期静脉溶栓治疗的研究进展作一简要的综述。

[关键词] 心源性脑栓塞; 房颤; 静脉溶栓; 超急性期; 出血性转换

[中图分类号] R 743.33 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2015)06-0583-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2015.06.29

Advances of intravenous thrombolytic therapy in hyperacute cardiogenic cerebral embolism LAO Quan-kun, WANG Da-cheng. Department of Neurology, the People's Hospital of Beihai City, Guangxi 536000, China

[Abstract] Cerebral embolism is a serious condition, resulting in a large infarct size and progressing rapidly in a short time. Embolism causes a sudden interruption of blood flow which leads to sufficient collateral circulation in the brain tissues, and dead brain cells. Cerebral embolism leads to massive cerebral infarction, high morbidity and high mortality. The best treatment of cerebral embolism is to make occlusive cerebral artery recanalization at the early stage. It is feasible to carry out intravenous thrombolytic therapy within 3 h of the onset of cardiogenic cerebral embolism in patients. The lower the score of national institutes of health stroke scale(NIHSS), the better the thrombolytic effect and the lower the probability of occurrence of cerebral hemorrhage. If the onset time > 3 h or NIHSS score > 20 points, thrombolysis should be cautious, because these situations are prone to cerebral hemorrhage. Thrombolysis should be performed strictly according to its indications and contraindications. It is necessary to use SITS SICH risk score and multimodal magnetic resonance imaging(T1, T2, DWI, PWI, SWI) to assess the risks of cerebral hemorrhage before doing thrombolysis. In addition, reducing blood pressure variability may reduce the risk factors of intracerebral hemorrhage after thrombolysis.

[Key words] Cardiogenic cerebral embolism; Atrial fibrillation; Intravenous thrombolytic therapy; Hyperacute; Hemorrhage transformation

脑栓塞起病急骤,其脑缺血坏死面积通常较大,神经功能损害严重,治疗和预后相对不佳。其病情较脑血栓形成严重,具有高发病率、高致残率、高病死率、高复发率、并发症多等特点。其中心源性脑栓塞约占脑栓塞中的75%,而房颤是心源性脑栓塞最重要的危险因素^[1]。令人担忧的是,房颤的患病率在日益增高,欧洲心脏病学会研究者警示,在50年后,55岁以上人群中的房颤患者的数量将翻倍^[2]。除了加强防治房颤外,如何更有效地治疗心源性脑栓塞,越来越为临床和科研人员所重视。近几年国内外大量的临床研究证实,脑梗死超急性期的静脉溶栓治疗,能快速和有效地改善脑缺血,使闭塞的脑血管再通,挽救濒临死亡的脑组织细胞,从而恢复神经功能,缓解症状体征。因此,溶栓治疗现被认为是可能挽救缺血脑组织的最佳治疗方案^[3]。但在临床应用中,心源性脑栓塞超急性期的溶栓治疗在疗效和出血风险上普遍争议较大,即使是在保守治疗情况下,心源性脑栓塞在发病后7~14 d,出现缺血性卒中出血性转换亦较常见^[4]。现综述近年来静脉溶栓在心源性脑栓塞超急性期应用的研究进展。

1 心源性栓子的特点

心源性栓子常见为心室和心房内的血小板血栓、堆积的脂质和纤维、肿瘤性物质、赘生物、瓣膜性钙化物质、粘液瘤性物质和炎症、脓毒性物质等。栓子的疾病来源则常见于左房粘液瘤、心室壁瘤、未闭的卵圆孔、心肌梗死、心瓣膜疾病以及人工瓣膜^[5]等。而在上述的疾病当中,又大多合并有心房纤颤(AF)。心源性栓子形成的主要原因:(1)心房颤动引起心房肌肉收缩乏力、心房腔逐渐扩张,致使心房内的血液流动变得缓慢、淤滞和湍流,其中血液内血小板团块、脂质、纤维、炎症物质等堆积,较容易形成附壁血栓;(2)二尖瓣狭窄等瓣膜病变和心肌梗死等病因引起心内膜损伤,凝血系统激活,导致纤维蛋白沉积在内膜损伤处,并持续堆积,最后导致附壁血栓形成^[6]。

2 心源性脑栓塞静脉溶栓治疗的可行性

脑栓塞发生后,缺血中心部位脑组织很快即出现坏死,而坏死区域周围的脑组织,则处于一个低血流灌注和代谢功能尚存的状态,这个脑组织区域被称为缺血半暗带^[7]。但如若缺血半暗带的血流灌注在数小时内仍得不到有效地改善,缺血则会进一步加重,导致该区域更多的脑组织处于无血流灌注状态,坏死区域将会不断扩大^[8]。因此,通过治疗及时地纠正缺血半暗带的低灌注状态,维持其脑

组织的正常能量代谢,从而最大化地减少脑组织坏死,这是脑栓塞超急性期治疗的主要目标。而溶解血栓、尽快再通闭塞的脑血管、恢复脑血流灌注则是针对此目标的最有效的治疗方法。目前临床上应用的静脉溶栓药物主要为非特异性纤溶酶原激活剂和特异性纤溶酶原激活剂,这些药物能激活纤维蛋白溶解酶原,使之转化为纤维蛋白溶解酶,而纤维蛋白溶解酶能降解纤维蛋白原、单链纤维蛋白^[9],从而达到溶栓的目的,对富含纤维蛋白的栓子效果更为显著。国外 Yamaji 等^[10]教授对心源性栓子的构成成分作出了深入的研究和分析,通过对76例心源性脑栓塞发病后1个月内死亡的患者尸体进行解剖后发现,在心耳处的新鲜血栓中检测出含有大量的纤维蛋白原物质。可见,心源性栓子对纤维蛋白溶解剂具有更高的敏感性,相比富含血小板和血管内皮组织物质的动脉粥样硬化性血栓凝块更为敏感^[11],因而其血管再通的几率更高。王岩教授^[12]报道对29例合并左房附壁血栓的风湿性心脏病二尖瓣狭窄患者给予尿激酶治疗,结果溶栓后时间为 (12.9 ± 5.4) d,血栓完全溶解20例(69%),明显缩小5例(17%),无严重出血和栓塞等并发症发生。表明纤溶酶原激活剂在对心房附壁血栓方面的治疗是比较有效和安全的,相比较于华法林的临床应用更有效,治疗的周期更短。

3 心源性脑栓塞溶栓治疗的出血风险

溶栓治疗最常见的并发症是出血,尤其是颈内动脉系统的大面积栓塞,比椎基底系统的栓塞更容易发生栓塞后的出血性转换^[13]。其可能机制:(1)脑栓塞发病时脑血管突然的闭塞、血流中断,致使脑组织细胞和脑血管壁损害严重,给予溶栓治疗,血管得以再通后,灌注压骤然快速升高,引起血液往血管外渗漏;相比于脑血栓形成(多见小动脉闭塞),脑栓塞通常为动脉主干和大中血管的闭塞,其灌注恢复后,灌注压骤升幅度要比小动脉更高得多,因此更容易增加脑实质血肿型出血转化的风险。(2)溶栓治疗后,纤溶系统激活并且较为亢进,止血以及凝血功能均明显下降,从而增加了脑出血的风险。多因素 Logistic 回归分析发现继发脑出血的独立危险因素之中包含有房颤、溶栓治疗因素,溶栓治疗的脑梗死患者出血性转换的发生率较不溶栓者增大6.51倍,伴有房颤的脑梗死患者出血性转换的概率更高,约增大4.90倍,而血浆纤维蛋白原浓度则是保护性的因素,每升高1 g/L,继发出血的几率减少为原来的一半^[14],反之,该浓度越低,出血风险则越大。溶

栓后脑出血常好发于脑栓塞发病3 d内,血压控制不佳、过早使用血管扩张剂、溶栓后抗凝或抗血小板聚集治疗不当等均是常见的临床原因^[15]。

4 改善心源性脑栓塞静脉溶栓疗效和降低风险的研究概况

4.1 溶栓前的出血风险评估 SITS SICH评分^[16]是基于欧洲的脑卒中安全治疗实施(SITS)数据库所研发的用于预测症状性颅内出血(SICH)风险和选择合适的静脉溶栓病例的评估工具。徐娜等^[17]研究表明,对于经标准的rt-PA静脉溶栓方案(时间窗为4.5 h,rt-PA剂量为0.9 mg/kg体重)治疗中国急性脑梗死患者,SITS SICH风险评分分值的增加与脑栓塞出血性转换风险的增加呈正相关,该评分是一个能够预测rt-PA静脉溶栓后继发性脑出血风险的简单易行的实用临床工具。因此,除了掌握适应证和禁忌证外,应用SITS SICH风险评分,能为临床静脉溶栓治疗降低脑出血风险提供帮助。

4.2 多模式磁共振的应用 多模式磁共振,特别是DWI和PWI序列对超急性脑梗死患者可以作出准确的诊断,可以安全、迅速、有效地指导临床进行早期溶栓治疗^[18],提高溶栓的疗效,为临床提供收益方面的评估。除此之外,多模式磁共振也可为风险作出评估。骆焕洪等^[19]报道,将48例脑栓塞患者分为常规溶栓对照组(24例)和经磁共振T1、T2、DWI及SWI检测后行选择性溶栓治疗组(24例),观察比较两组的总有效率以及脑出血转化率。发现头颅磁共振T1、T2、DWI检测可明确脑细胞不可逆坏死区域大小,以及SWI能够比常规梯度回波序列更为敏感地显示出出血病灶,在判断微小出血方面优势更明显,为脑外伤、脑肿瘤、脑血管畸形、脑血管病及某些神经变性病的诊断等提供依据,为临床避免溶栓出血风险带来影像学方面的指导,可以明显降低心源性脑栓塞患者溶栓治疗中脑出血性转换发生率。

4.3 时间窗对溶栓疗效的影响 因缺血半暗带组织的可逆性取决于发病时间和残存的脑血流灌注这两个因素^[20]。因此,早期在脑组织及脑血管壁受损程度未达到高峰时,应用纤溶酶原激活剂使血管再通,改善低灌注状态,从而减少脑组织坏死,减轻血管壁的损伤^[21],降低出血率。发病后3 h内,尤其在2 h内进行溶栓,能使梗死范围显著缩小,改善临床症状,减少神经功能损害,而且栓塞后出血风险降低。因此,对发病在2~3 h内的心源性脑栓塞患者进行静脉溶栓治疗是可行的,效果明显;而发病时间>

3 h者需慎重考虑,对于后循环栓塞者可适当放宽时间窗处理,可结合多模式MRI了解缺血半暗带再作决定^[22];而对于发病时间>4.5 h者,应用纤溶酶原激活剂静脉溶栓,无论是近期获益还是3个月的预后,均不理想^[23]。

4.4 NIHSS评分对溶栓疗效的影响 美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分临床上用于评估神经系统损害程度,其分值越低,提示神经功能损害程度越轻,溶栓治疗效果越好,出血并发症的概率也越小^[24]。其原因主要是NIHSS评分低的病例多为中、小脑血管的栓塞,或者栓塞发病以后缺血灶附近能产生良好的侧支循环代偿,溶栓治疗后血管再通概率高,出血风险小。而评分高的病例多见于颅内动脉主干的栓塞,缺血面积过大,侧支循环代偿差,溶栓治疗后血管不容易再通,即使再通,因为其侧支循环代偿不佳,非常容易导致灌注压骤升,再灌注损伤^[25]。因此NIHSS评分>20分的患者,溶栓治疗的选择应谨慎考虑^[26]。此外,因NIHSS评分的高低与后循环缺血程度的判定有时偏差过大,非正相关关系,因此不推荐NIHSS评分作为后循环缺血溶栓治疗的评估标准^[27]。

4.5 血压变异性对溶栓后出血性转换的影响 张泽进^[28]于2008~2012年通过对84例溶栓患者的观察和研究,发现脑梗死溶栓治疗后的出血性转换与血压变异性密切相关,出血性转换的患者其血压变异更加明显。心源性脑栓塞急性期血压升高,随后有自发性下降趋势。根据其先高后低的血压波动特点,合理用药维持血压稳定,从而维持稳定的有效灌注压,是降低溶栓后出血风险的有力措施之一^[29]。24 h血压下降率在0~20%时预后最好,血压7 d连续性变异率越大,出血率、病死率、残疾率则越高^[30]。

5 结语

综上所述,心源性栓子对纤维蛋白溶解剂具有敏感性,再通率更高。在起病3 h内的无溶栓禁忌证的心源性脑栓塞患者进行静脉溶栓治疗是可行的,且疗效确切。另外可通过降低血压变异率,以及应用NIHSS评分、SITS SICH风险评分、多模式磁共振等联合评估,降低静脉溶栓后继发脑出血的风险。

参考文献

- 高艳玲,赵世刚. 心源性脑栓塞的临床分析及临床防治[J]. 医学信息,2014,27(12):661.
- Heeringa J. Atrial fibrillation: is the prevalence rising? [J]. Eu-

ropace, 2010, 12(4):451-452.

3 苗阳,于楠. 心源性脑栓塞溶栓的20例临床观察[J]. 中国保健营养(上旬刊), 2014, 24(2):704.

4 郭志强. 缺血性卒中出血性转化36例临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2011, 14(9):64-65.

5 安荷娣,黄东雅,余飞,等. 经食道心脏超声在心源性栓塞性脑梗死诊断中的应用[J]. 中华脑血管病杂志(电子版), 2010, 4(6):440-445.

6 刘巍. 脑栓塞的诊断与治疗[J]. 中外健康文摘, 2012, 9(43):179-180.

7 张加英,倪光夏. 缺血半暗带的研究概况[J]. 中华中医药学刊, 2011, 29(6):1312-1315.

8 刘振华,杜怡峰,吕京光,等. 脑缺血半暗带病理损伤机制的研究进展[J]. 中国综合临床, 2011, 27(7):673-675.

9 鲍宇. 急性脑梗死溶栓药物及安全性研究[J]. 医学综述, 2013, 19(11):2059-2061.

10 Yamaji K, Fujimoto S, Yutani C, et al. Is the site of thrombus formation in the left atrial appendage associated with the risk of cerebral embolism[J]. *Cardiology*, 2002, 97(2):104-110.

11 马莉. 心源性脑栓塞20例临床治疗分析[J]. 中国实用医学, 2011, 6(5):79-80.

12 王岩. 尿激酶对风心病二尖瓣狭窄合并左房血栓患者溶栓作用的评价[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(3):350-352.

13 徐建华. 36例心源性脑栓塞后出血性转化临床分析[J]. 江苏医药, 2011, 37(22):2712-2713.

14 张春生,金辉,胡喜庆,等. 溶栓、抗凝、抗血小板治疗与脑微出血及脑梗死后出血性转换的关系[J]. 脑与神经疾病杂志, 2011, 19(4):253-258.

15 孙超艳,杨春华. 出血性脑梗死16例的临床观察[J]. 中国临床新医学, 2011, 4(7):610-612.

16 von Klemperer A, Bateman K, Owen J, et al. Thrombolysis risk prediction: applying the SITS-SICH and SEDAN scores in South African patients[J]. *Cardiovasc J Afr*, 2014, 25(5):224-227.

17 徐娜,陈木柯,牛建平,等. 用SITS SICH风险评分预测脑梗死rt-PA静脉溶栓后症状性颅内出血风险的临床研究[J]. 现代生物医学进展, 2013, 13(36):7089-7093.

18 祁建军,栾阳,高向东,等. 磁共振DWI和PWI在超急性脑梗死诊治中的应用[J]. 实用医学影像杂志, 2012, 13(2):69-71.

19 骆焕洪,宋兴旺,由行,等. 基于磁共振的心源性脑栓塞选择性溶栓治疗分析[J]. 临床医学工程, 2013, 20(6):664-665.

20 姜传武,刘学军,刘珍友,等. 扩散和灌注加权成像对兔脑缺血半暗带的量化[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(1):4-8.

21 杨瑞琦,张阳,于宪君. 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗急性脑梗死30例[J]. 广州医学院学报, 2012, 40(3):81-84.

22 石志革,尤年兴,刘晖. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗心源性脑栓塞的临床研究[J]. 中国血液流变学杂志, 2013, 23(2):235-238.

23 Lindley RI. Odds of favourable 3-month outcome following ischaemic stroke are greatest when treatment with intravenous alteplase is initiated up to 90 min following event, with no benefit seen if alteplase is given after 270 min[J]. *Evid Based Med*, 2011, 16(1):22-23.

24 欧艳. NIHSS评分与SSS评分对脑梗死急诊溶栓后出血转化的预测价值[J]. 实用医学杂志, 2014, 30(19):3124-3126.

25 蒋嘉能,刘倩,赵锋. 基础NIHSS评分、血管闭塞对预测早期急性脑梗死患者预后的价值[J]. 中国现代医生, 2014, 52(7):53-54, 58.

26 刘萍. 心源性脑栓塞30例静脉溶栓治疗探讨[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2008, 29(11):1332-1333.

27 于海艳. 基底动脉尖综合征尿激酶静脉溶栓疗效分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2012, 15(12):1933-1934.

28 张泽进. 血压变异性与脑梗死溶栓治疗后出血转化的相关性研究[J]. 中国全科医学, 2013, 16(22):2595-2597.

29 秦琳,周其达,邹锡良,等. 血压变异对急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2013, 7(12):5603-5605.

30 魏义兰,邵国富,刘明玲,等. 脑卒中急性期血压变化规律及影响因素的研究[J]. 神经疾病与精神卫生, 2011, 11(1):15-18.

[收稿日期 2015-01-16][本文编辑 谭毅 潘洪平]

《中国临床新医学》杂志读者、作者联系卡

(本表复印填写后寄回本刊)

姓名		性别		出生年月		职务	
职称		学位		专业			
单位			地址				
电话		E-mail				邮编	