

神经病学

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.002741

脑梗死出血转化生物学标志及预测研究进展

王思琪¹, 冯锦文², 孟 强²

(1. 昆明理工大学医学院, 昆明 650504; 2. 云南省第一人民医院神经内科, 昆明 650032)

【摘要】在缺血性中风的发病机制中, 由于内皮细胞等血脑屏障结构破坏、再灌注损伤、溶栓药治疗后凝血功能障碍等, 恢复的血流从破坏的血管进入脑组织中, 称为出血转化(haemorrhagic transformation, HT)。严重的 HT 是导致患者死亡的原因之一。研究发现多种因素可能与 HT 有关, 如高龄、糖尿病、患者病情严重等。能否由生物学标记物定量确定 HT 概率, 并通过管理减少 HT, 将为临床 HT 的防治提供帮助。为此, 本文就该方面的研究进展进行综述。

【关键词】出血转化; 病理机制; 嗜酸性粒细胞绝对值; 组织蛋白酶 K; 血尿素氮/肌酐比值; 活性氧

【中图分类号】R543

【文献标志码】A

【收稿日期】2020-06-30

Advances in research on biomarkers and prediction of cerebral infarction hemorrhage transformation

Wang Siqi¹, Feng Jinwen², Meng Qiang²

(1. Medical School, Kunming University of Science and Technology;

2. Neurology Department, First People's Hospital of Yunnan Province)

【Abstract】In the pathogenesis of ischemic stroke, due to the breakdown of blood-brain barrier structures such as endothelial cells, reperfusion injury, and coagulation dysfunction after thrombolytic therapy, etc., the restored blood flow enters the brain tissue from the damaged blood vessels, which is called hemorrhagic transformation (HT). Severe HT is one of the causes of death in patients. Researches find that HT may be related to many factors, such as venerable age, diabetes, and the severity of the patient's condition. It will be helpful for the prevention and treatment of clinical HT whether the probability of HT can be determined quantitatively by biological markers and reduced by management. Therefore, this paper reviews the advances in this area.

【Key words】haemorrhagic transformation; pathological mechanism; absolute eosinophil value; cathepsin K; blood urea nitrogen/creatininatio; reactive oxygen species

1 脑梗死出血转化的机制及影响因素

临床实践中的成像显示, 出血转化(haemorrhagic transformation, HT)位于初始缺血性梗死的近端及大部分梗死区域, 通常呈斑块状分布; 有时在梗死区域内呈回旋型。HT 可分为出血性梗死(1 型和 2 型)和实质性出血(1 型和 2 型)。出血性梗死和实质性出血不同, 出血性梗死由多灶性红细胞外渗引起, 主要发生在灰质区域; 而实质性出血是单个出血部位的结果。CT 扫描特征结果显示, 出血性梗死 1 型与 2 型中融合的点状出血组织均无相关质量效应; 1 型实质性出血的肿块所占梗死面积低于 30%; 2 型实质性出血病变组织占梗死区域的 30% 以上, 具有一定的质量效应, 且出血可能会扩展到心室空间及梗死区域以外^[1]。

作者简介:王思琪, Email: 626551137@qq.com,

研究方向: 血脑屏障在缺血性脑血管病发生发展中的作用。

通信作者:孟 强, Email: mq301@sina.com。

基金项目:国家自然科学基金资助项目(编号: 81960228)。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20210325.1747.022.html>

(2021-03-29)

HT 是复杂的多因素现象, 在不同情况下可能有多种机制起作用。按照形成原因可分为再灌注损伤、凝血功能紊乱和血脑屏障破坏。再灌注损伤通常是由于脑血管栓塞、栓子碎裂甚至溶解或远端血管麻痹后扩张使栓子随血流移向血管远端, 在血压的作用下破裂出血, 导致 HT 形成; 除此之外, 过度开放的侧支循环系统、凝血功能的紊乱也能导致 HT 发生。究其原因可能是由于阿替普酶溶栓治疗等药物的使用, 会使得凝血因子功能异常或血小板减少, 凝血功能紊乱, 延长凝血酶原时间和部分凝血酶时间, 导致溶栓后 HT 发生^[2]。血脑屏障损伤被认为是关键的病理过程, 其很大程度上造成了脑缺血中的 HT 和不良预后。脑梗死后, 缺血使得内皮细胞受损并进一步瓦解基底膜, 导致神经血管单元功能损毁和结构破坏, 血液成分(包括血细胞)逐步渗漏, 从而引起 HT^[3]。

发生 HT 的因素很多, 如①时间因素: 发生 HT 的时间有很大差异, 由治疗干预引发的 HT 倾向于在可预测的时间内发生。例如, 溶栓后的 HT 通常是早期事件(<24 h), 其中所有致命的实质性出血均发生在该时间段内, 其中 80% 发生在治疗后 12 h 内。②人口因素: 年龄较大的患者具有更高的 HT 风险。③血管危险因素: 患有高血压、糖尿病、高脂血症、心脏颤动, 或有既往卒中病史的患者具有较高的出血风险。④中风严重程度: NIHSS 评分较高的患者具有较高风险。⑤入院

时血压血糖水平;收缩压、舒张压和血糖水平与 HT 显著相关。⑥栓塞的位置:磁共振血管造影术检测近端闭塞(颈内动脉)及其他颈动脉时可发现,栓塞部位为颈内动脉时 HT 的发生率及严重程度更高^[1]。

本综述将重点研究影响 HT 发生频率和严重程度的生物学标志物因素,以帮助临床医生评估和预测可用于治疗急性缺血性卒中及术后并发症相关技术的风险。希望这些数据能够帮助减少卒中患者 HT 发生频率,降低其严重程度及为后续临床提供措施。

2 影响脑梗死出血转化的生物学标志物

2.1 嗜酸性粒细胞数量的管理

近年来,有人提出中风后免疫系统的激活可能与 HT 的发生有关^[4]。在缺血后早期,由于血脑屏障的通透性增加,免疫细胞继续渗入血流并进入脑实质。

嗜酸性粒细胞是一种能够分泌超过 35 种细胞因子、生长因子和趋化因子的免疫细胞。其中包括血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF;能诱导体内血管新生)和较高的嗜酸性粒细胞(与 HT 发生概率降低相关)。据临床数据统计,在 201 例患者中有 23 人(11.4%)患有 HT,与 HT 组患者相比,非 HT 组嗜酸性粒细胞数量的中位数高达 62.5%^[5]。

嗜酸性粒细胞对 HT 发展减弱的一个可能性机制与血管生成的调节有关。它的直接促血管生成作用主要归因于 VEGF 的产生。VEGF 在嗜酸性粒细胞中呈强阳性表达,具有神经保护特性。早期脑室内给予 VEGF 可减少梗死体积并降低缺血诱导的血脑屏障通透性。因此,脑内腔和近腔部位 VEGF 受体的刺激可能导致不同信号通路的激活。如果嗜酸性粒细胞能像中性粒细胞一样在中风术后从脑膜外血管渗出并到达大脑的腺泡部位,则它们产生的 VEGF 可能具有神经保护作用并能降低血脑屏障的通透性。另一方面必须强调,嗜酸性粒细胞还分泌与破坏血脑屏障变化相关的物质,如基质金属蛋白酶-9 和促炎细胞因子白介素-6、白介素-1^[6]。嗜酸性粒细胞对 HT 发展的影响可能取决于分泌的神经保护物质和神经损伤物质之间的微妙平衡。可以采集入院患者的嗜酸性粒细胞绝对值信息,以便及时判断患者病情,从而进行预防和治疗。

尽管研究结果支持嗜酸性粒细胞数量的管理被认为是用静脉溶栓治疗急性缺血性中风后 HT 的独立预测指标,但它们只是暗示了这种联系。因此,需要更多的前瞻性多中心研究来进一步评估嗜酸性粒细胞绝对值的时间动态及其在预测 HT 发展中的可行性,尤其是症状性颅内出血,它是 HT 临床上最相关的亚型。更好地了解卒中期间嗜酸性粒细胞的作用是必要的,因为它是能够帮助静脉溶栓治疗急性缺血性脑梗死 HT 的一种新型免疫调节疗法。

2.2 组织蛋白酶 K 管理可能改善卒中后阿替普酶治疗安全性

研究发现,受到紊乱的血流影响后,组织蛋白酶在体内的一些蛋白酶被激活,继而参与血管重塑、血管生成,改变动脉壁^[7]。在缺氧条件下诱导降解血管基质的组织蛋白酶也会发生活化。

组织蛋白酶 K(cathepsin K, CtsK)是细胞外基质代谢中的必需酶。目前的证据表明,血管重塑过程中,CtsK 在增生的

血管和炎症细胞中表达,如若缺失,将会抑制体内的细胞增殖和迁移浸润。CtsK 激活一种对血管生成至关重要的蛋白质 Notch1, Notch 受体是胚胎发育和心血管稳态的重要调节剂。其中 Notch1 信号调节多种参与新生血管生成基因的转录,影响血管重塑过程。在受体被激活后,Notch1 细胞内结构域(Notch1 intracellular domain, NICD)被早老素蛋白酶切割,并转移至原生态样蛋白相关的核以激活下游靶基因的转录,这些基因包括了分裂同源物 1 的毛状增强子(hairy enhancers1, Hes1),毛状增强子控制相关阻遏物及血管生成因子的生成。缺乏这种信号的传导致使 CtsK 缺陷小鼠中发生更大范围的脑水肿、更严重的血脑屏障破坏、更多的凋亡神经元和更程度的 HT。因此,CtsK 的激活诱导了缺血诱导的新生血管形成、体内 Notch1 的加工和下游信号转导。

组织蛋白酶敲除导致神经血管单位损伤并诱导血脑屏障分解,可能是通过影响 Akt-mTOR-VEGF 信号级联反应。为了进一步明确 CtsK 在 HT 中的机制,必须深入研究。

相关报道指出,组织蛋白酶给药确实具有改善卒中后阿替普酶治疗安全性新方法的潜力,组织蛋白酶参与再灌注损伤和中风后的 HT 是有意义的。因此,建议入院患者可通过 CtsK 的管理抑制 VEGF 表达来预防 HT。但是为了保障患者的安全,具体做法还有待研究细化。

2.3 血尿素氮/肌酐比值对糖尿病急性缺血性中风患者 HT 的预测

最近,有研究提出血尿素氮(blood urea nitrogen, BUN)/肌酐(creatinine, Cr)比值可以作为临床不良预后的独立指标。报道称,BUN/Cr 升高是急性缺血性卒中患者静脉血栓栓塞的独立危险因素^[8]。但是,目前还没有研究集中于 BUN/Cr 与 HT 风险之间的关系。大约 30%的急性缺血性中风患者存在肾功能不全。探索肾脏损害的生物标志物可能有助于评估脑微血管风险和中风并发症的相关性。

BUN 是血浆中除蛋白质以外的一种含氮化合物,从肾小球滤过而排出体外。在肾功能不全失代偿时,BUN 将升高。Cr 是肌肉在人体内代谢的产物,主要由肾小球滤过排出体外。研究表明,升高的 BUN/Cr 可能是缺血性脑梗死患者早期神经功能恶化和 3 个月预后的潜在标志^[9-10]。在 1 项纳入 1 738 名平均年龄(62.7 ± 14.0)岁的参与者研究中,以剂量依赖的方式探索了 BUN/Cr 与 HT 之间的非线性关系,得出 BUN/Cr 与糖尿病患者的 HT 呈正相关^[11]。

BUN/Cr 常用于评估肾功能。肾功能受损会增加出血风险,可能与血小板功能异常及血小板-血管壁相互作用异常有关。肾功能不全被报道与小血管性脑血管疾病和红细胞性微血管病变的风险增加有关。此外,肾脏损害与炎症及内皮功能障碍有关。肾功能不全产生的微炎症可能会改变 HT 发病机制中的血管活化和白细胞浸润;肾功能不全患者的出血还可能源自凝血系统的紊乱。因此,推测 BUN/Cr 升高可能通过增加小血管性脑血管病的患病率而增加 HT 患病风险。

值得注意的是,BUN/Cr 升高与急性缺血性中风患者的出血转化呈正相关,在有糖尿病症的中风患者临床结果最差。因此改善糖尿病亚组的预后非常重要。以前的研究也表明糖尿病/高血糖与 HT 有关^[12-13]。相对来说,糖尿病患者的微血管更加脆弱,所以糖尿病可能是 HT 患者早期发生更严重脑血管损伤的原因。

这些结果支持对缺血性脑梗死患者预后的判断,可以帮

助临床医生发现潜在风险,调整治疗方案,减少 HT 的发生率,从而改善生活质量。

2.4 通过抑制活性氧预防脑损伤并降低 HT

研究发现,在大鼠大脑动脉栓塞模型中观察到较高的活性氧水平并呈持续升高趋势,再灌注 1 h 后活性氧形成破裂,这可能与微血管完整性和血脑屏障的破坏有关,这支持了活性氧在早期 HT 中的作用。

早期 HT 发生于发病后的前 18~24 h,主要介质是活性氧和基质金属蛋白酶。中风后活性氧升高的可能来源包括细胞内线粒体、烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶、黄嘌呤氧化酶、细胞膜受体和炎性介质^[14]。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶是活性氧的重要来源。烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-4 诱导的活性氧显示出可促进缺血后内皮细胞的迁移和血流的恢复^[15]。并且,当烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-1 或烟酰胺腺嘌呤二核苷酸磷酸氧化酶-2 在鼠体内被敲除后,也观察到缺血引起的新生血管形成^[16]。动物模型研究已经证实了抑制活性氧可以预防血脑屏障的破坏、预防脑损伤并降低出血转化。

脑缺血后,控制组织内活性氧能够预防脑损伤并降低 HT 已在动物模型上得到证实。为了很好地利用这一发现,应该积极探索可能的临床治疗方案。氢已被证明具有神经保护作用,可用来降低活性氧。它可以很容易地通过细胞,但是确切的神经保护分子机制尚不明确。除了抗氧化特性外,富氢盐水可能还具有抗炎特性,并可能降低大鼠短暂性脑缺血和再灌注后炎症因子的表达和活性。在局灶性缺血和再灌注大鼠模型中都观察到类似的结果,即氧化应激和炎症的减轻^[17-18]。这或许是一种在临床上可行的抑制活性氧的方法。

3 展望

目前尚无明确的 HT 治疗指南,但 HT 的早期预测对缺血性中风的临床决策至关重要。本文总结了与 HT 相关的生物标志物并且对可能会出现潜在风险进行了预测。其他应细化的方面如下:①生物标志物与 HT 之间的因果关系可能涉及持续的不确定性,很少有研究调查 HT 中生物标志物的动态变化,因此应引起关注。②生物标志物和神经影像学之间的互补可提高 HT 早期预测的准确性。但是,HT 的影像征象与生物标志物之间的相关性研究很少。③预测模型:应考虑 HT 的临床特征、治疗、危险因素、中风的亚型和发病机制、生物标志物及神经影像学,以帮助临床中更准确地确定 HT 的风险。此外,非血栓溶解性 HT 的研究应引起更多关注。总之,迫切需要进行进一步的研究,尤其是多中心临床前瞻性试验。

参考文献

[1] Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7):689-705.
[2] Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(9):1181-1185.

[3] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(12):e343-e361.
[4] Fu Y, Liu Q, Anrather J, et al. Immune interventions in stroke[J]. *Nat Rev Neurol*, 2015, 11(9):524-535.
[5] Jucevičiūtė N, Mikužis P, Balnytė R. Absolute blood eosinophil count could be a potential biomarker for predicting haemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):127.
[6] Varathara A, Galea I. The blood-brain barrier in systemic inflammation[J]. *Brain Behav Immun*, 2017, 60:1-12.
[7] Platt MO, Shockey WA. Endothelial cells and cathepsins: biochemical and biomechanical regulation[J]. *Biochimie*, 2016, 122:314-323.
[8] Lin WC, Shih HM, Lin LC. Preliminary prospective study to assess the effect of early blood urea nitrogen/creatinine ratio-based hydration therapy on poststroke infection rate and length of stay in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(12):2720-2727.
[9] Bhatia K, Mohanty S, Tripathi BK, et al. Predictors of early neurological deterioration in patients with acute ischaemic stroke with special reference to blood urea nitrogen (BUN)/creatinine ratio & urine specific gravity[J]. *Indian J Med Res*, 2015, 141(3):299-307.
[10] Deng L, Qiu S, Wang C. Effects of the blood urea nitrogen to creatinine ratio on haemorrhagic transformation in AIS patients with diabetes mellitus[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1):63.
[11] Ong CT, Wong YS, Wu CS, et al. Atrial fibrillation is a predictor of in-hospital mortality in ischemic stroke patients[J]. *Ther Clin Risk Manag*, 2016, 12:1057-1064.
[12] 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.
[13] Fraser PA. The role of free radical generation in increasing cerebrovascular permeability[J]. *Free Radic Biol Med*, 2011, 51(5):967-977.
[14] Craig SM, Chen K, Pei Y, et al. NADPH oxidase 4 promotes endothelial angiogenesis through endothelial nitric oxide synthase activation[J]. *Circulation*, 2011, 124(6):731-740.
[15] Garrido-Urbani S, Jemelin S, Deffert C, et al. Targeting vascular NADPH oxidase 1 blocks tumor angiogenesis through a PPAR α mediated mechanism[J]. *PLoS One*, 2011, 6(2):e14665.
[16] Zuo W, Zhang W, Han N, et al. Compound IMM-H004, a novel coumarin derivative, protects against CA1 cell loss and spatial learning impairments resulting from transient global ischemia[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2015, 21(3):280-288.
[17] Zuo W, Chen J, Zhang S, et al. IMM-H004 prevents toxicity induced by delayed treatment of tPA in a rat model of focal cerebral ischemia involving PKA- and PI3K-dependent Akt activation[J]. *Eur J Neurosci*, 2014, 39(12):2107-2118.
[18] Liu Y, Liu W, Sun X, et al. Hydrogen saline offers neuroprotection by reducing oxidative stress in a focal cerebral ischemia-reperfusion rat model[J]. *Med Gas Res*, 2011, 1(1):15.

(责任编辑:冉明会)