

脑血管病 急诊介入治疗学

Endovascular Intervention
for Acute Stroke

主编 吉训明



NLIC2970875936



人民卫生出版社



THE
THE

脑血管病 急诊介入治疗学

主 编 吉训明

副主编 缪中荣 孟 然

编 者 (以姓氏笔画为序)

王亚冰	王金龙	卢 洁	吉训明
华 扬	李坤成	陈 健	宋为群
周景升	孟 然	赵 博	贾建平
高宗恩	缪中荣		

人民卫生出版社

图书在版编目 (CIP) 数据

脑血管病急诊介入治疗学/吉训明主编. —北京:
人民卫生出版社, 2013.3
ISBN 978-7-117-16483-2

I. ①脑… II. ①吉… III. ①脑血管疾病-介入性治疗
IV. ①R743.05

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2012) 第 270010 号

人卫社官网 www.pmph.com 出版物查询, 在线购书
人卫医学网 www.ipmph.com 医学考试辅导, 医学数
据库服务, 医学教育资
源, 大众健康资讯

版权所有, 侵权必究!

ISBN 978-7-117-16483-2



9 787117 164832 >

脑血管病急诊介入治疗学

主 编: 吉训明

出版发行: 人民卫生出版社 (中继线 010-59780011)

地 址: 北京市朝阳区潘家园南里 19 号

邮 编: 100021

E - mail: pmph@pmph.com

购书热线: 010-67605754 010-65264830

010-59787586 010-59787592

印 刷: 北京人卫印刷厂

经 销: 新华书店

开 本: 787×1092 1/16 印张: 11

字 数: 268 千字

版 次: 2013 年 3 月第 1 版 2013 年 3 月第 1 版第 1 次印刷

标准书号: ISBN 978-7-117-16483-2/R · 16484

定 价: 69.00 元

打击盗版举报电话: 010-59787491 E-mail: WQ@pmph.com

(凡属印装质量问题请与本社销售中心联系退换)

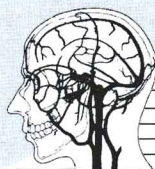
主编简介



吉训明 医学博士、MBA、神经外科主任医师、教授、博士生导师。现任首都医科大学宣武医院副院长、北京市老年病医疗研究中心副主任、卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会副主任委员、卫生部高颅压与脑静脉病变诊治中心主任、首都医科大学宣武医院-哈佛大学麻省总医院中美神经科学研究所中方主任、北京市脑血管病首席专家。师从于我国神经介入放射学先驱凌锋教授,先后在美国迈阿密大学脑血管病研究所和哈佛大学麻省总医院卒中中心从事研究工作。目前主要从事脑血管病介入治疗与神经保护研究。先后承担包括国家支撑计划、国家 973 计划、863 计划及国家自然科学基金

等国家级科研项目 8 项,省部级科研项目 12 项,获国家专利 5 项,培养研究生 20 余人。在国内外学术期刊发表论文 260 余篇,其中 SCI 论文 46 篇;先后获得国家科技进步奖 1 项,中华医学科技奖 2 项,教育部科技进步奖 1 项。获得北京市科技新星、北京市卫生局高层次人才、北京市教委优秀人才、北京市百千万人才和教育部新世纪人才等项目资助。

序



呼啸的救护车,带着刺耳的警笛声划过寒冬的街道飞驰而过是我们常见到的城市景象。每到此时,人们都会心头一紧:“不知谁家又有了急病人?”特别是在拥堵的交通环境下,警笛疲惫地呼叫着,却挪不动半步,车内车外的人都捏着汗,揪着心!好不容易到了医院,分科过细,相互会诊,排队检查、交费又耽误了许多时间。这就是目前城市急救的现状。

“时间就是大脑”,大脑这个无比娇嫩的神秘的组织实在经受不住任何对血氧的“饥渴”而罢工不干。我们看到太多的病人因为未及时救治而撒手人寰或留下不可恢复的残疾。每到此时,扼腕痛惜之情会将我们淹没……。

人们渴望知道如何能建立一个急性脑卒中的绿色通道,如何能让病人得到及时有效的治疗?现在好了,以宣武医院副院长吉训明教授为主编的工作和协作小组的同志们以自己的知识和经验书就了这本《脑血管病急诊介入治疗学》。结合大量病例及国际最新研究趋势和临床动态信息编辑而成。为了提高本书的临床实践指导价值,选择了大量成功与失败病例,详细描述了患者临床表现、影像学特征、综合评估、技术要点和临床预后,并配有针对性的评述,指导读者在遇到类似病例时该如何选择适应证、如何有效处理,以及预防严重并发症的发生。同时,对难治性或重症脑静脉窦血栓的处置也做了详细描述,使本书的内容更加完整,进一步提高了其临床指导价值。

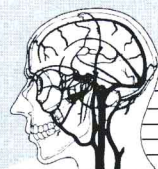
参加本书编写的人员,都是我院常年从事急性脑缺血溶栓治疗的多团队一线人员,包括急诊科、神经内科、神经外科、介入放射科、重症监护室、康复科、麻醉科和卒中护理专家。他们在努力完成繁重的临床、教学和科学研究工作之余,坚持总结经验,分析失败原因,勤于笔耕,利用业余时间完成了本书的撰写工作。吉训明教授是我的博士后研究生,主要从事急性脑缺血的动脉溶栓与神经保护研究。他先后赴美国 Miami 大学脑血管病研究所和哈佛大学麻省总医院卒中中心研修。对急诊动脉溶栓联合血管内区域性低温保护进行了创新性、系统性研究,部分研究成果已经开始向临床转化,显示出延长急性脑缺血溶栓治疗时间窗,降低出血风险,改善预后的美好前景。

我们有理由相信,随着我国政府在急性脑卒中基础与临床研究投入力度的加大,安全有效的神经介入放射学器材的研发与应用,介入技术人员血管内操作技术水平的提高,以及神经损伤保护研究成果的临床转化,我国急性脑缺血急诊救治能力和水平会快速提升,进入国际领先水平行列,实现尽快降低我国脑卒中致残率和死亡率的目标。

凌 锋

2012 年 12 月 5 日

前 言



据 2010 年中国卫生统计年鉴公布的数字,脑卒中已经成为我国居民第一位致残和致死原因,且发病率呈逐年增高趋势。r-tPA 静脉溶栓治疗已经成为国际首选的缺血性卒中治疗手段,但我国静脉溶栓患者占急诊就诊患者的比例不足发达国家的 10%。加强人群科普宣传和卒中中心建设,积极推广规范的影像指导下的动脉溶栓、机械性取栓和神经保护治疗,有望使我国急性溶栓治疗的技术水平尽快赶上发达国家水平。

“时间就是大脑”,挽救缺血半暗区脑组织需快捷、有效。准确的影像学诊断和评估,及时的溶栓治疗,有效的血流灌注,改善组织代谢,积极的早期康复训练和预防并发症是急性缺血性卒中公认有效的治疗手段。科学、规范的干预治疗可使约 75% 的患者基本康复或恢复生活自理能力。因此,组织化的卒中管理、选择正确的治疗手段、尽可能挽救缺血脑组织、改善卒中患者预后是脑血管病专家矢志不渝的追求目标。溶栓治疗已经成为国内外公认的卒中有效治疗手段。

“神经血管单元是神经保护治疗靶点”,急性脑缺血的治疗已经从单纯关注神经元的神经保护治疗和单纯关注血管再通的溶栓治疗向神经血管单元联合保护治疗,关注神经功能的康复转变。在溶栓时间窗内,既要尽可能恢复缺血脑组织血流灌注,又要关注溶栓药物的血管毒性;神经保护和组织损伤修复治疗以尽可能增加或恢复缺血组织的血流灌注为前提。因此,恢复脑血流的溶栓治疗是控制卒中进展、神经保护、干细胞移植和神经康复治疗的基础。在全球神经保护药物临床试验全部失败的情况下,亚低温、缺血适应等非药物性治疗手段均有针对神经血管单元的多靶点保护作用,陆续进入临床试验,神经保护治疗的前景令人欣慰。

“组织化管理,支撑多学科协同诊治”,急性卒中的治疗涉及多个学科、多种技术和多个阶段,收益和风险共存。卒中中心须多学科联手,加强人群的科普教育、患者院前急救、急诊处置、神经功能评估、影像诊断、介入操作、麻醉处理、重症监护和神经康复,实现卒中系统化和流程化救治。多学科人员组成的卒中抢救小组是急性脑缺血有效治疗的前提,优化的卒中抢救流程和操作规范是动脉溶栓治疗成功的关键,组织化管理是卒中溶栓治疗能否常态化的保障。

“多技术应用,提高血管再通率”。无论一味追求血管再通率的溶栓治疗,还是过于保守的治疗方法选择均有失偏颇,需以影像评估为基础,结合患者神经功能评估和全身状况,以确保患者安全和神经功能修复为指导,选择包括静脉溶栓、动静脉溶栓、动脉溶栓、机械性取栓和血管成形等方法,权衡患者功能恢复与安全、缩短缺血时间与血管再通率、医疗投入与疗效产出、循环医学与个体化精确医学治疗。这是一门实践科学,需要及时的知识更新和规

范的技术培训。

宣武医院自国家九五攻关以来,与全国的同仁一道进行急性脑梗死动脉溶栓治疗的研究工作。在单中心 500 多例急诊脑血管造影和溶栓治疗经验总结基础上,组织领域内的优秀专家紧密结合国际学术发展动向,撰写本书。本书共分 11 章,主要介绍了缺血性脑卒中概述、急诊影像学检查、静脉溶栓和动脉溶栓治疗、脑静脉窦血栓形成、急性脑卒中溶栓术后管理与护理、康复等内容,系统阐述了急性缺血性脑卒中溶栓治疗的临床进展。本书的编写以临床实践为基础,力求实用、新颖,采用大量的病例资料、影像资料和随访治疗,参考国际多中心的最新治疗指南,深入浅出介绍缺血性脑卒中的最新进展和治疗方式,为广大神经内科、神经外科、急诊科、影像科、介入放射科临床工作人员和进修医师提供指导;为研究人员和研究生提供参考。

参加该书编写的专家在繁忙的工作中,以严谨求实、认真负责的态度,完成了本书的编写工作,使之能按时顺利出版,在此对他们辛勤的工作表示诚挚的谢意。

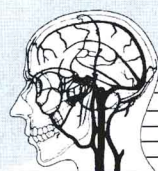
在该书出版之际,衷心感谢首都医科大学神经介入放射学院院长凌锋教授。是她的谆谆教导和大力支持,使我进入神经介入放射学这一神圣领域,并专注于脑卒中急诊溶栓研究工作。同时,感谢李慎茂教授、朱风水教授、王宁教授、秦俭教授和武剑教授等宣武医院同仁的鼎力支持。

缺血性脑卒中的前沿进展非常迅速,书中的某些观点可能会落伍或不正确;另外作者水平有限,错误疏漏之处在所难免,敬请广大专家、学者指正。

吉训明

2012 年 10 月 29 日于北京

目 录

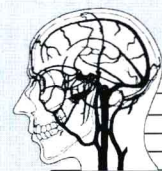


第一章 概述	1
第一节 中国脑卒中发病现状	1
第二节 中国急性缺血性脑卒中治疗现状	2
第二章 急性缺血性卒中的病理生理	4
第一节 血栓形成的病理生理学	4
第二节 缺血半暗带理论	5
第三节 溶解血栓的病理生理学	8
第三章 急诊绿色通道	10
第一节 现场及急救车上的紧急救治	11
第二节 紧急转运	15
第三节 紧急评价	16
第四节 卒中绿色通道	17
第五节 急诊卒中治疗小组	18
第四章 急性缺血性卒中的影像学	23
第一节 CT 评价	23
第二节 MRI 评价	26
第三节 超声评价	29
第四节 影像学指导下的治疗方法选择	30
第五章 全脑血管造影与评估	32
第一节 基本操作	32
第二节 脑血管造影结果的判断	35
第六章 溶栓前准备	44
第一节 病史采集	44
第二节 一般处理	45
第三节 影像学检查	48

第七章 静脉溶栓	50
第一节 历史回顾	50
第二节 静脉溶栓治疗的适应证和禁忌证	54
第三节 静脉溶栓治疗的方法和步骤	54
第四节 静脉溶栓的并发症和预防	55
第八章 动脉溶栓	57
第一节 概述	57
第二节 动脉溶栓的适应证和禁忌证	74
第三节 术前准备	75
第四节 基本技术	75
第五节 各部位血管闭塞溶栓方法	76
第九章 脑静脉窦血栓形成	121
第一节 历史回顾	121
第二节 发病机制	122
第三节 临床表现与影像学检查	127
第四节 CVST 的治疗	138
第五节 CVST 溶栓的基本技术	141
第六节 并发症和预防	149
第七节 CVST 的预后	150
第十章 急性脑卒中溶栓术后管理	151
第一节 溶栓术后重要生命体征的监护	151
第二节 溶栓术后一般处理	152
第三节 脑卒中溶栓后续治疗	153
第四节 溶栓术后评价	155
第五节 溶栓术后急性期并发症的处理	155
第六节 动脉及静脉窦溶栓术后急性期的处理	157
第十一章 溶栓治疗后的护理和康复	159
第一节 溶栓治疗的护理	159
第二节 溶栓治疗后的康复	160
参考文献	163

第一章

概述



第一节 中国脑卒中发病现状

第二节 中国急性缺血性脑卒中治疗现状

第一节 中国脑卒中发病现状

2008 年公布的我国居民第三次死因抽样调查结果显示,脑血管病已成为我国国民第一位的死亡原因。我国脑卒中呈现高发病率、高致残率、高死亡率和高复发率的特点。据世界卫生组织调查,我国脑卒中发病率高于世界平均水平,比美国高出一倍;我国的缺血性脑卒中仍以每年 8.7% 的速率上升。世界卫生组织对中国脑卒中死亡的人数进行了预测,如果死亡率维持不变,到 2030 年,我国每年将有近 400 万人口死于脑卒中;如果死亡率增长 1%,到 2030 年,我国每年将有近 600 万人口死于脑卒中。我国现存脑卒中患者近 700 万,其中致残率高达 75%,约有 450 万患者有不同程度的劳动能力丧失或生活不能自理。脑卒中复发率超过 30%,5 年内再次发生率达 54%。脑卒中在严重危害患者的生命和生活质量的同时,还造成了患者及其家庭和社会沉重的医疗、经济和社会负担。2003 年的调查显示,缺血性脑卒中救治直接费用 107 亿元,总费用达 198 亿元,相当于全国卫生总支出的 3.0%。

2010 年 8 月,卫生部成立了“脑卒中筛查与防治工程委员会”,以期全面推动中国的脑卒中筛查与防治工作。脑卒中筛查与防治是一项包括规范筛查、健康教育与生活行为指导、内科科学用药、外科手术与介入治疗、康复医学、专科护理、疾病管理等多方面内容的系统性工程,涉及多个临床专业和公共卫生服务领域。该工程将深入宣传脑卒中预防知识,大力推广健康的生活行为方式,建立并完善全国脑卒中筛查与防控网络体系,制订相关标准和干预准则,培养专业人才,指导临床规范筛查、循证施治、合理用药,开展科学研究,实现 3 年内在全国筛查和干预高危人群 100 万人以上。这也表明了我国政府的认识与决心。

一项由 21 个国家 38 个中心参与、调查监测人群达 2000 多万名的全球莫尼卡方案研究结果表明,中国脑卒中发病率为 250/10 万,仅次于前苏联西伯利亚地区(为 300/10 万),居世界第二位;冠心病发病率在我国为 60/10 万,其中男性在全球发病率最低,为大于 70/10

万,女性居倒数第二,为小于 30/10 万。

首都医科大学宣武医院循证医学中心、北京大学公共卫生学院专家近日发表的脑卒中流行病学研究进展报告称,高收入国家脑卒中发病率在下降,中低收入国家脑卒中发病率在上升。我国脑卒中发病率一直处于高水平,近几年,脑卒中死亡率无论是在城市还是在农村均呈上升趋势。该研究报告发表在《中华流行病学杂志》上。

根据该报告,国际上一份时间跨度 40 年、覆盖 26 个国家和地区的综合报告显示,世界各国脑卒中发病率存在的趋势变化是,1970 ~ 2008 年,高收入国家脑卒中发病率下降了 42%,中低收入国家脑卒中发病率上升了 100%,其中 75 岁以上老年人增幅最明显;2000 ~ 2008 年,中低收入国家脑卒中发病率首次超过了高收入国家。据我国在 20 世纪 80 年代进行的全国脑卒中流行病学调查,其发病率处在 136/10 万 ~ 441/10 万的高水平。近二三十年的部分城市相关研究显示,居民脑卒中发病率仍保持在水准。以我国脑卒中发病年龄分布进行统计,44 岁以下年龄组发病率为 30/10 万,45 岁 ~ 64 岁组为 680/10 万,65 岁 ~ 74 岁组为 1150/10 万,75 岁以上组为 1880/10 万。

据对全国各省(区、市)数千万人口死亡监测,自 20 世纪 80 年代起,脑卒中在我国一些大城市和北方中等城市的全死因顺位中即已居前 3 位,居民 1985 ~ 2009 年脑卒中标准化死亡率,城市波动在 94/10 万 ~ 137/10 万,农村波动在 76/10 万 ~ 134/10 万。自 1998 年开始,城市脑卒中死亡率持续下降,至 2001 年死亡水平与农村持平;2005 年起,农村脑卒中死亡率超过城市。近几年,城市脑卒中死亡率在连年下降后又重新上升,农村脑卒中死亡率也在短暂下降后重新上升。

脑卒中是严重威胁人民群众健康和社会的公共卫生问题,作为危害最为严重的慢性非传染性疾病之一,脑卒中以其高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率及逐年递增的防治费用给国民造成巨大的社会、经济负担,已成为严重影响国计民生的重要公共卫生问题。2004 ~ 2005 年,我国居民前五位死亡原因依次是脑卒中、恶性肿瘤、呼吸系统疾病、心脏病以及损伤和中毒,同时脑卒中已成为导致居民致残的主要疾病。全国每年新发病例约 250 万,死于脑卒中超过 150 万,幸存者 600 万 ~ 700 万,残疾率高达 75%。中国脑卒中直接医疗费用年平均增长速度为 18.04%,年均增长速度超过了同期 GDP 增长速度(8.95%)。随着社会经济的发展,人口老龄化进程的加剧,我国脑卒中的防治形势将日益严峻。

第二节 中国急性缺血性脑卒中治疗现状

随着我国影像技术不断完善和国内外学术交流的普及,包括静脉溶栓、动脉溶栓、神经保护、神经康复、中医中药等多种治疗手段的应用,使得我国脑卒中预后和国外的差距越来越小。但是不同地区、不同级别医院治疗与国际脑卒中指南的要求还有一定差距,尚需进一步规范。

就静脉溶栓而言:中国脑卒中医疗质量评估(QUEST)协作组在中国 8 个大区 32 个城市 62 家医院进行调查研究,结果显示:从 2006 年 7 月 1 日至 11 月 30 日期间共筛查了 13 038 例,符合入组标准的 6416 例,其中缺血性脑卒中 74.5% (4783 例),脑出血 24.5% (1571 例),不能分类 1.0% (62 例),如图 1-1 所示。根据缺血性脑卒中 TOAST 分型结果,小动脉

腔隙性脑梗死 3411 例(71.3%),大动脉脑梗死 1071 例(22.4%),心源性脑栓塞 190 例(4.0%),不明原因的脑梗死 100 例(2.1%),其他脑梗死 11 例(0.2%)。4783 例缺血性脑卒中平均年龄(65 ± 12)岁,男性占 62.2%(2973 例),既往有高血压史 61.0%,脑卒中史 28.9%,糖尿病史 18.5%,高脂血症 18.0%,心房纤颤 6.6%,吸烟 28.8%。

缺血性脑卒中患者从发病到医院所耗时间平均为 20.1h,发病 3h 内到医院的有 1019 例(21.3%),其中到二级医院的 186 例,到三级医院的 833 例,3h 内到医院在南方 20.1%、北方 22.2%,南、北方医院之间差异没有统计学差异。

发病 3h 内静脉溶栓情况(使用尿激酶或重组组织型纤溶酶原激活剂,rt-PA):4783 例患者中在发病 3h 内到医院的有 1019 例(21.3%),共有 91 例(1.9%)接受了 rt-PA 溶栓治疗,如图 1-2 所示。根据医院的级别分层后,南、北方的三级医院溶栓率相比差异有统计学差异,23.5%的脑卒中患者既未得到溶栓治疗,也未得到阿司匹林治疗。而静脉或口服中药的脑卒中患者达到 83.1%。

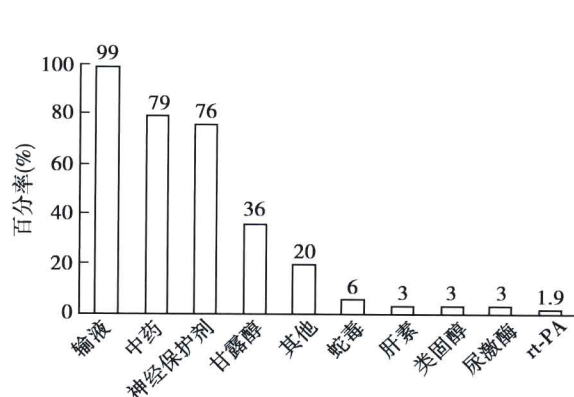


图 1-1 缺血性脑卒中静脉治疗情况

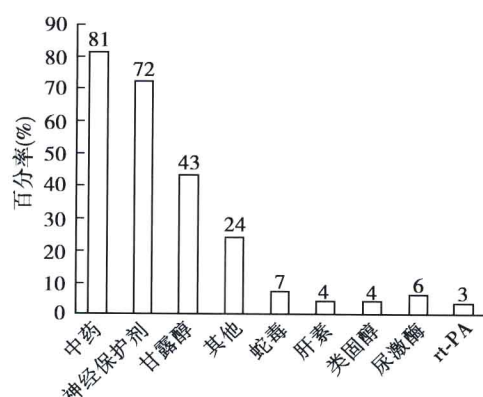


图 1-2 发病 3h 内静脉治疗情况

目前中国缺血性脑卒中治疗现状喜忧参半,阿司匹林的应用虽然与指南存在差距,但是基本达到西方的应用水平;临床过多使用神经保护剂和中药,而确实有效的溶栓治疗却远远不够,脑卒中发生以后到医院的时间明显长于国外;按照脑卒中治疗指南选择药物,知道哪些药物需要急用,哪些缓用,哪些禁用,对神经科医务人员很重要;对大众宣传教育,缩短发病到医院时间,及时溶栓治疗,会使更多的脑卒中患者从中获益。

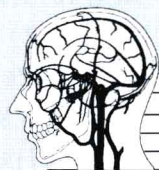
发病 4.5h 的急性脑卒中患者溶栓治疗已经列入欧洲指南,我国也已经开始发病 4.5h 内脑卒中患者静脉溶栓的临床治疗和研究工作。

发病 6 小时内的动脉溶栓治疗在我国几个大型医院已经进行了十余年的临床研究工作,但是缺乏多中心随机对照研究结果。在少数几家医院正尝试针对发病 6 小时以外患者施行影像指导下的血管内机械性取栓和低温神经保护治疗。

(高宗恩)

第三章

急性缺血性卒中的 病理生理



- 第一节 血栓形成的病理生理学
- 第二节 缺血半暗带理论
- 第三节 溶解血栓的病理生理学

第一节 血栓形成的病理生理学

了解血栓形成的主要机制及相关药物的作用机制,对选择药物及创用新的药物均非常重要。急性缺血性卒中包括局部粥样硬化基础上的血栓形成及血栓脱落导致的栓塞两大类。血栓形成的不同时期有不同的组成,因此对不同溶栓药物的反应也有差别。通常血栓最初形成包括两大过程:①血小板黏附、活化及聚集;②凝血系统激活。血栓形成的最后公共通路就是血小板之间借纤维蛋白形成交联,机体内另存在溶栓系统来平衡凝血系统及血栓形成的反应,对上述三个步骤有不同的治疗机制。

1. 内皮细胞在凝血及纤溶过程中的作用 内皮细胞的作用体现在以下两方面:

(1) 内皮细胞的完整性受到破坏是血栓形成的始动因素:正常时保持完整的血管内皮层提供了将血管壁深层的高致凝血活性的物质与血管内的血细胞及血浆因子隔离开的屏障,避免激活血小板聚集及凝血系统活化,保持血液的液体性质。在血管壁内皮层下的内皮下组分具有很强的致凝血活性,这些组分主要包括胶原纤维、von Willebrand 因子及组织因子(也称凝血因子Ⅲ或组织凝血酶原激酶)。组织因子是内皮下主要的致凝血因素,其存在于成纤维细胞及巨噬细胞的细胞膜,是一种膜蛋白。血管损伤后,内皮细胞完整性遭破坏,内皮下的结构暴露于血液,同时激活血小板及凝血系统。血栓形成的程度就取决于损伤的严重性及内皮下结构暴露的程度。

(2) 内皮细胞也是纤维蛋白溶解系统的主要组分,发挥抑制血栓形成的重要作用。纤溶系统的主要酶是纤溶酶,该酶通常处于失活状态,在纤溶酶激活物作用下转变为活性态,并分解纤维蛋白。

2. 血小板 血管壁损伤后显露内皮下组织,此时导致血小板黏附,这是止血过程的第一步反应。血小板通过特异的膜糖蛋白与内皮下层的蛋白质相连接。血小板黏附后发生血

血小板活化。血小板活化后就引起血小板形态改变,并活化膜上糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体。活化的血小板Ⅱb/Ⅲa受体可以结合纤维蛋白原分子,后者在不同的邻近血小板之间形成连接,并促进血小板的聚集。另一方面血小板活化可以释放二磷酸腺苷(ADP)、血清素(5-HT)及血栓素A₂来募集和活化周围的血小板。

3. 组织因子介导的凝血系统激活 组织因子广泛存在于动脉的内膜下层及粥样硬化斑块内,在血管壁发生损伤后即暴露于血液内,其将凝血因子Ⅶ转化为活性状态Ⅶa,并形成组织因子-因子Ⅶa复合物,后者依次活化凝血因子Ⅸ和Ⅹ,凝血因子Ⅹ也可以通过内源性凝血机制激活,后者需激活凝血因子Ⅷ、Ⅻ、Ⅺ、Ⅸ。凝血系统的激活与血小板活化同时发生,激活的凝血因子Ⅹ将凝血酶原转化为凝血酶,凝血酶水解纤维蛋白原使之成为纤维蛋白单体,后者自发多聚化成为纤维蛋白块。

纤维蛋白与血小板膜上的Ⅱb/Ⅲa受体相结合,这样血小板和纤维蛋白网共同形成血栓的框架,其内含有红细胞,这就形成了血栓。

机体内含有抗凝血系统来限制血栓形成的范围。在凝血系统激活的同时机体通过血浆内的数种蛋白酶来抑制凝血系统并促进纤维蛋白溶解避免血栓形成过度。这些酶最主要的是抗凝血酶Ⅲ(ATⅢ),可以中和凝血酶和凝血因子Ⅸ、Ⅹ。

4. 血栓纤维蛋白溶解系统 抑制血栓形成的重要机制就是纤维蛋白溶解系统。内皮细胞在调节纤维蛋白溶解系统的活性上具有重要作用。纤维蛋白溶解系统的主要组成部分是一个无活性的酶前体,即纤溶酶原。纤溶酶原激活物可将前者转化为具有活性的蛋白酶——纤溶酶。纤溶酶可把纤维蛋白分解为可溶的降解产物。

目前已发现了两大类纤溶酶原激活物:组织型纤溶酶原激活物(tPA)和尿激酶型纤溶酶原激活物。纤溶酶原激活物的活性通过血浆纤溶酶原激活物抑制物(plasma plasminogen activator inhibitors, PAIs)调节,而活化的纤溶酶则通过血浆中的 α_2 抗纤溶酶调节。血液循环中存在凝血系统及纤溶系统的活化及抑制平衡,来保持血栓形成的范围。

第二节 缺血半暗带理论

在20世纪的后半期,急性缺血性脑卒中的最大治疗进展的重要理论基础就是缺血半暗带学说(见表2-1)。Astrup等人在对脑缺血引起的细胞活动改变的研究基础上,提出了缺血半暗带概念,其定义为电活动停止但细胞外钾离子浓度正常或轻度增高的脑组织。在人类,在脑血流下降到16~17ml/(100g·min)时,脑电活动即停止,在不同物种,脑组织电活动停止的脑血流数值比较相近。当血流进一步下降至约10ml/(100g·min)时,脑细胞将发生离子泵衰竭,细胞外钾离子浓度升高,而细胞内钠离子浓度增加,含水量增加并坏死。所以上述两个血流限度之间的脑组织即“缺血半暗带”,半暗带内的脑组织处于轻度的能量衰竭,作者指出半暗带组织恢复可能与时间有关。此后不同的学者从不同的研究角度对缺血半暗带做了定义。

因此基于这样的定义我们可以得出缺血半暗带的三个特征:①缺血半暗带是没有神经功能的;②缺血半暗带是仍然存活的脑组织,而且其功能是可能恢复的;③缺血半暗带组织的血流限度很窄,即电活动沉默与发生离子泵衰竭的脑血流差值很小。

表 2-1 对缺血半暗带的不同定义

1. 脑血流量(CBF)减低且电活动停止,但离子平衡和跨膜电位尚保留的区域
2. 脑血流减低但能量代谢尚存的区域
3. 脑血流减低但能量代谢仅轻度减低的区域
4. 蛋白质合成水平改变但 ATP 代谢保留的区域
5. 有可能被逆转的缺血区域
6. 将要转变为梗死的缺血区域,但及时的治疗干预可挽救的组织

此后进一步的研究揭示了脑组织缺血之后,细胞生理活动的改变(见图 2-1)。图表中数据显示发生缺氧性去极化,细胞内钙离子浓度增加和钾离子外流的脑血流值为 $10\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$,与 Astrup 等人最初的报道相近。但可以看到在脑血流降低的过程中,脑组织首先发生适应过程,这个过程中蛋白质合成减少,脑组织葡萄糖代谢率增加,组织无氧酵解和乳酸生成增加。因此缺血后脑组织随着残余血流的减少而逐渐变化,也推测随着缺血时间延长发生不可逆变化。同样在不同的病人缺血半暗带的范围不同,所以对急性缺血性脑卒中应进行个体化的针对半暗带的检测并进行个体化治疗。

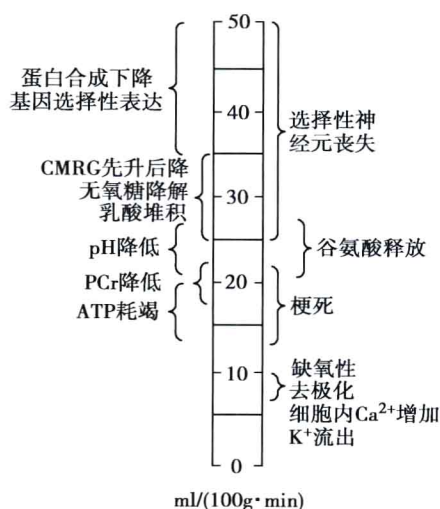


图 2-1 显示随着脑组织血流量的减少,细胞活动的变化

由于半暗带的能量代谢已有轻度异常,所以其将随着缺血时间延长逐渐向梗死转化。参与这个过程的病理机制主要有:

1) 钙离子内流:局灶性脑缺血后,局部兴奋性氨基酸的浓度增加,其中主要为谷氨酸;后者可以激活受体介导的钙离子通道,如 NMDA 和 AMPA,这些离子通道的激活可导致细胞内钙离子蓄积并进一步活化电压门控钙离子通道,释放细胞内的钙离子库,并激活不利的细胞内酶体并导致不可逆损伤。另外钙离子蓄积还可以促进氧自由基生成,加剧细胞损伤。

2) 多形核白细胞聚集和微循环受阻,即“无复流现象”。其原因包括红细胞和白细胞在微循环内聚集、内皮细胞及胶质细胞肿胀、微栓子形成和血管痉挛。另外白细胞还可通过生成氧自由基和表达细胞黏附因子加重组织损伤。

3) 梗死周围去极化扩布,即与去极化抑制相似的现象。这种现象在多个物种的脑缺血模型中观察到,但在人类尚待证实。通常认为这是一个耗能的过程,所以对于已经发生缺血的脑组织,这被视为一种能量应激,并不利于缺血组织存活。

4) 凋亡:尽管凋亡在缺血后的组织损伤中被广泛研究,但因为这是一个耗能且发生蛋白质合成的生理反应,而在脑血流减低到 $30 \sim 35\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$ 时蛋白质合成已减少,所以该机制只在缺血半暗带周边的组织中起作用。

在确立半暗带的理论之后,这些功能能够恢复的组织就成为急性缺血性脑卒中急诊治疗的重要挽救目标。最初的缺血半暗带概念来自于动物实验的结果,此后有学者从临床角

度对其重新做了界定:可能会发生脑梗死的缺血组织,但尚未发生不可逆损伤,而且是急诊治疗的目标。

许多学者利用无创的检测方法(PET,SPECT,Xe-CT,DWI-MRI,PWI-MRI)测定脑组织的血流并检测缺血半暗带的存在,并观察人类缺血半暗带的变化。缺血半暗带的范围随着缺血持续时间延长而缩小,其血流范围大约为 $20\text{ml}/(100\text{g} \cdot \text{min})$;在 PET 研究的基础上,缺血半暗带的限定特征为:①脑血流量(CBF)减低;②氧摄取分数(OEF)增加;③组织的氧代谢率(CMRO₂)基本正常。并且神经功能恢复的程度与最终未发生梗死的半暗带体积成正比。该作者也指出了半暗带转归的影响因素,由于缺血半暗带的存活依赖于侧支循环,所以推测其于局部灌注压及其影响因素有关,如基础血管病变、糖尿病、年龄、动脉闭塞的部位、侧支循环的程度、体温、血糖、系统血压波动等。研究认为 DWI/PWI 不匹配的脑组织区域内,达峰时间(TTP) $\geq 6\text{s}$ 的区域将进展为脑梗死,而 $4\text{s} \leq \text{TTP} < 6\text{s}$ 的区域在脑梗死急性期内也出现功能障碍,但其最终并未进展为脑梗死(见表 2-2)。

表 2-2 PET 对局部脑缺血后组织不同的缺血状态的分类

1. 自我调节机制——脑血容量(CBV)增加,以保持脑血流量(CBF)
2. 少血——脑血流量(CBF)减低,导致氧摄取分数(OEF)增加以保持脑氧代谢率(CMRO ₂)
3. 缺血——尽管氧摄取分数(OEF)增加但脑血流量(CBF)和脑氧代谢率(CMRO ₂)均降低
4. 不可逆性损伤——氧摄取分数(OEF)已达极限,脑血流量(CBF)和脑氧代谢率(CMRO ₂)均降低

基于缺血半暗带是潜在的功能可恢复的脑组织,而且随着缺血时间延长可向脑梗死转化的理论,有理由认为半暗带的存在是急性缺血性脑卒中急诊治疗时间窗的主要决定因素。在 NINDS 研究得出在急性缺血性脑卒中起病 3h 以内给予 rt-PA 行静脉内溶栓治疗之后,这个时间窗的局限性在日常临床工作凸显出来。

随着 MRI 技术及 CT/CTP 等影像技术的发展与普及,对超过静脉溶栓时间窗的患者,即可对急性缺血脑组织进行功能影像评价,识别缺血半暗带,进行血管再通治疗。学者也应用 MRI 技术研究缺血半暗带的转归。其研究将缺血后脑组织分为 3 部分:①缺血核心区;②进展至脑梗死的半暗带;③逐渐恢复至正常组织的半暗带。研究认为进展为脑梗死的半暗带最相关的指标是相对脑血流量(rCBF,即与对侧的脑血流量相比, <0.59)和平均通过时间(MTT, >1.63),其中前者与半暗带的转归最为相关。所以 DWI/PWI MRI 不匹配应当用来作为急性缺血性脑卒中患者治疗选择的指标(见图 2-2)。

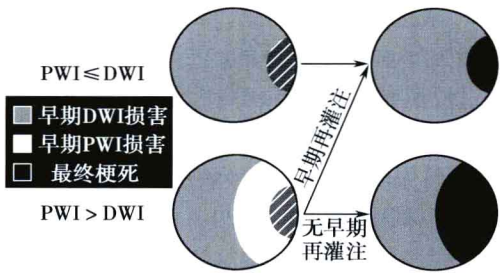


图 2-2 显示弥散(DWI)与灌注(PWI)面积的不匹配(mismatch)。灌注减退的面积大于弥散减退的面积,两者的差值即缺血半暗带