

Patrick D. Lyden

 Springer

急性卒中溶栓治疗

第 3 版

Thrombolytic Therapy for Acute Stroke

Third Edition

主 编 [美] 帕特里克·D. 莱登

主 译 李焰生 沈 沸

天津出版传媒集团

◆ 天津科技翻译出版有限公司

Patrick D. Lyden

急性卒中溶栓治疗

第 3 版

Thrombolytic Therapy
for Acute Stroke

Third Edition

主 编 〔美〕帕特里克·D. 莱登
主 译 李焰生 沈 沸

著作权合同登记号:图字:02-2016-267

图书在版编目(CIP)数据

急性卒中溶栓治疗/(美)帕特里克·D.莱登(Patrick D. Lyden)主编;李焰生,沈沸主译. —天津:天津科技翻译出版有限公司, 2017.6

书名原文: Thrombolytic Therapy for Acute Stroke

ISBN 978-7-5433-3710-7

I. ①急… II. ①帕… ②李… ③沈… III. ①脑血管疾病-急性病-治疗 IV. ①R743.305

中国版本图书馆 CIP 数据核字 (2017) 第 124237 号

Translation from the English language edition;

Thrombolytic Therapy for Acute Stroke

Edited by Patrick Lyden

Copyright © Springer International Publishing Switzerland 2015

This Springer imprint is published by Springer Nature

The registered company is Springer International Publishing AG

All rights reserved

中文简体字版权属天津科技翻译出版有限公司

授权单位: Springer-Verlag GmbH

出版: 天津科技翻译出版有限公司

出版人: 刘庆

地址: 天津市南开区白堤路 244 号

邮政编码: 300192

电话: 022-87894896

传真: 022-87895650

网址: www.tsttpc.com

印刷: 天津市银博印刷集团有限公司

发行: 全国新华书店

版本记录: 787×1092 16 开本 17.5 印张 300 千字

2017 年 6 月第 1 版 2017 年 6 月第 1 次印刷

定价: 98.00 元

(如发现印装问题,可与出版社调换)

译者名单

主 译 李焰生 沈 沸

译 者 (按照姓氏汉语拼音排列)

高 丽 华驾略 李焰生 糜建华

秦洁行 沈 沸 宋峥宏 王 飞

王丽玲 杨晓岚 周洁茹

译者序

随着我国社会、经济和医学的发展,人群的平均寿命显著延长,而与之伴随的慢性非传染性疾病也日益增多,并已成为影响健康和增加疾病负担的最重要因素。脑卒中是导致我国人口死亡和残疾的首要病因,特别是其中的缺血性卒中,具有发病率高、死亡率高、残疾率高和复发率高的特点,因而努力地降低缺血性卒中的死亡率和残疾率,乃我国广大卒中神经科医师、神经科医师及其他所有参与脑卒中救治的医务人员的头等大事。

虽然在过去的半个多世纪里,几代的国内外医学专家对急性缺血性卒中做了大量的基础和临床研究,探索了各种救治方法,但是迄今唯一被证明有效的救治方法仍只是血管再通治疗,包括静脉用重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)的溶栓治疗(1995年后被证实)和血管内介入治疗(2015年后才被证实)。在我国,急性缺血性卒中的危害极其严重,对其救治水平参差不齐,血管再通治疗的普及和应用率还很低。例如,血管内介入治疗只能在大中城市里的少数有专业经验和资质的医疗中心开展且有特定的条件限制,受益者甚少;而本可在更广泛区域中推广(如欧美国家的社区卫生中心,可参见本书部分章节)的静脉用 rt-PA 的溶栓治疗却没有得到普及和运用,大量患者未能得到最有效的救治。导致如此境况的原因有很多,涉及政策的引导和支持、大众教育和接受度、医务人员的接受度和积极运用等方方面面,而后者又是影响血管再通治疗能否普及运用的最直接因素。

囿于我国医学本科教材的相对滞后和继续医学教育的不够普及,广大从事急性脑卒中救治的医务人员对静脉溶栓治疗的知识掌握和能力均明显不足,即使一些已经开展静脉溶栓治疗的医院,也还存在较多的违背溶栓治疗方案的情况(违背方案早已被证明与疗效差和增加治疗不良反应有关,参见本书部分章节)。因此,临床医师特别需要一本简明、系统和权威的指导用书,能够把溶栓有关的基础知识和临床实践予以全面的介绍,让临床医师有更多的信心和意愿去开展这个唯一有效的治疗。

《急性卒中溶栓治疗》恰恰是能够担当此重任的专业教材,全书共 14 章,分别介绍了缺血性卒中的病理生理机制(特别地简明扼要)、溶栓治疗的发展历史和现状(不同溶栓药物和方法、溶栓治疗与神经保护联合、血管内介入治疗)、溶栓治疗的实践问题(时间判断、患者转运、卒中团队、远程卒中)以及与溶栓治疗有关的神经影像学知识(CT 和 MRI),具有极强的针对性和实用性。特别是,该书在之后演示了 20 个不同情形下溶栓治疗的实际病例,启发性和互动性很强,对于初学者大有裨益。

该书已经是其第三版,主编是国际知名的卒中专家 P.D. Lyden 教授,他直接设计和参加了里程碑式试验——NINDS rt-PA 卒中研究,他在近 30 年里始终致力于急性缺血性卒中的

溶栓治疗,开展过大量的临床相关研究,具有极为丰富的临床经验,也曾参加过美国心脏协会/卒中协会(AHA/ASA)相关指南的编写。本书的所有编者均是来自于美国和德国的在卒中救治和血管再通治疗领域顶尖的专家学者,具有扎实的专业知识基础和丰富的临床经验,因而所写内容科学翔实,每章节都附有详细的参考文献。这些编者多是发表过许多研究论著的专家,善于写作,文笔流畅,言简意赅,图文并茂,让人读后欲罢不能。

本书的译者长期致力于脑卒中的防治,开展静脉溶栓治疗也有十余年的经验,阅读完全书,感到深受启迪,获益良多,整体的印象就是简明、系统和权威!在此,特别愿意把此书推荐给我国读者。本书适于所有参与脑卒中救治的医务人员,包括卒中神经科医师、神经科医师、神经介入医师、急诊科医师、影像科医师、120 医疗急救医师、全科和社区医生、相关护理人员、医疗行政人员和政策制定者。

本书的翻译者是上海交通大学医学院附属仁济医院南院的年轻的神内科医师,他们在极其繁忙的临床工作中认真翻译、仔细校对,保证了本书的及时出版,在此表示衷心的感谢!本书的顺利出版和发行,得到了天津科技翻译出版有限公司的大力支持,在此予以感谢!感谢勃林格殷格翰(中国)投资有限公司对本书出版和发行的大力支持!

我愿意在此重复一遍该书主编在前言中的呼唤:溶栓治疗可以降低卒中引起的残疾。时间就是大脑,我的朋友,时钟正在哒哒作响!



2017 年 5 月于上海

编者名单

Michael J. Alexander, M.D. Department of Neurosurgery, Cedars–Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Frank C. Barone, Ph.D. Cerebrovascular Division, Department of Neurology, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA

Andrew D. Barreto, M.D. Department of Neurology, The University of Texas Medical School at Houston, Houston, TX, USA

Joseph P. Broderick, M.D. Department of Neurology and Rehabilitation Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

Askiel Bruno, M.D., M.S. Department of Neurology, Medical College of Georgia at Georgia Regents University, Augusta, GA, USA

Paula Eboli, M.D. Department of Neurosurgery, Cedars–Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Anthony J. Furlan, M.D. Department of Neurology and Neurological Institute, University Hospitals Case Medical Center, Case Western Reserve University, Cleveland, OH, USA

James C. Grotta, M.D. Director of Stroke Research and Director Mobile Stroke Unit Consortium, Memorial Hermann Hospital–Texas Medical Center, Houston, TX, USA

E. Clarke Haley, M.D. Department of Neurology, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA, USA

Randall Higashida, M.D. Division of Interventional Neurovascular Radiology, Department of Neuroradiology, University California San Francisco Medical Center, San Francisco, CA, USA

Christine Holmstedt, D.O. Department of Neurosciences, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

Edward C. Jauch, M.D., M.S. Division of Emergency Medicine, Department of Medicine, Medical University of South Carolina, Charleston, SC, USA

Irene Katzan, M.D. Department of Neurology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Syed Faraz Kazim, M.D. Department of Physiology & Pharmacology, School of Graduate Studies, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA

Martin K. hrmann, M.D., Ph.D. Department of Neurology, University of Erlangen–Nuremberg, Erlangen, Germany

Rüdiger von Kummer, M.D. Department of Neuroradiology, Technische Universität Dresden, Dresden, Germany

Steven R. Levine, M.D. Department of Neurology, SUNY Downstate Medical Center & Stroke Center, Brooklyn, NY, USA

Patrick D. Lyden, M.D. Stroke Program, Department of Neurology, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

John Marler, M.D. US Food and Drug Administration, White Oak, MD, USA

Brett C. Meyer, M.D. UCSD Stroke Center, UC San Diego Health Sciences, San Diego, CA, USA

Pirouz Piran, M.D. Department of Neurology, SUNY Downstate Medical Center, Brooklyn, NY, USA

Andrew Russman, D.O. Department of Neurology, Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA

Peter D. Schellinger, M.D., Ph.D. Department of Neurology, Johannes Wesling Clinic Minden, Minden, Germany

Department of NeuroGeriatry, Johannes Wesling Clinic Minden, Minden, Germany

Michael Schiraldi, M.D., Ph.D. Department of Neurosurgery, Cedars-Sinai Medical Center, Los Angeles, CA, USA

Konrad H. Schlick, M.D. Department of Neurosciences, UCSD School of Medicine, San Diego, CA, USA

Blake A. Smith, M.D. Department of Neurology and Rehabilitation Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA

Jeffrey A. Switzer, D.O., M.C.T.S. Department of Neurology, Medical College of Georgia at Georgia Regents University, Augusta, GA, USA

前言

本书的目标读者是任何希望学习有关急性卒中溶栓治疗的临床医师。与之前的版本一样,我们提供了事实和数据供读者参考,同时在事实之外清楚地陈述了我们的观点。在此第3版,我们对许多章节予以广泛的更新,并增加部分章节介绍最新的技术。特别是一些卒中MRI领域的领先专家更新了关键的章节,期望有助于改善对卒中患者的选择。在较长的一段时间内,CT仍将是最广泛应用的影像学方法,Rüdiger von Kummer教授对该章进行了全面的更新。

仔细的患者选择仍然是个挑战,所有描述背景、使用和溶栓治疗细节的章节都做了更新。书中提供了您想要了解的各方面内容,包括原理、临床前试验、早期试验和重要的试验。实用性章节则引导您治疗急性卒中患者,包括溶栓和非溶栓治疗。为使得读者能够将所学知识用于临床实践,我们新增了互动性的病例分析。我认为在各类卒中治疗学书籍中,这本书的独特之处在于,这种实例分析可使您能够应用书中提供的事实和建议。通过学习病例,您就能够很好地处理您的首位患者。

卒中溶栓治疗的历史值得学习,我推荐看Justin Zivin和John Simmons医生的回忆录(*t-PA for Stroke: The Story of a Controversial Drug*. Justin A. Zivin and John Galbraith Simmons. December 2010. Oxford University Press, USA.),他们对背景资料做了深入的解读。最初,在人类的溶栓治疗导致了灾难,没有人知道会有那么高的风险。过了20多年之后,医学界才重新尝试对卒中进行溶栓治疗。20世纪90年代初,依据对动物实验的严谨分析,Greg del Zoppo和Justin Zivin医生,特别是John Marler医生,重新启动了大型随机试验,这给我们所有人留下了深刻的印象。

令人遗憾的是,溶栓治疗在今天,仍然只是我们这代人治疗卒中的唯一有效的方法。但值得庆幸的是,我们终于开始超越过去,溶栓治疗从过去只在那些配备有各种“突击队员”并愿意救治卒中的特别中心已开始全面推行。如今,卒中患者的溶栓可以在不同场合、经不同的医生(急诊科、内科及家庭医生)得以实施。在美国,联合委员会(Joint Commission)授权了初级和高级卒中中心,论证了我们做出的某些预测——多年来我们试图将急性卒中的溶栓治疗向更广的民众推广。今天,一如既往地,仍然需要投入精力来学习溶栓方法。

最初的NINDS试验的作者,同时也是我的朋友和同事,其付出的代价已经成为临床神经病学的传奇。这些传奇,在某些方面,既轻描淡写又过分夸大了我们所经历的斗争。是的,确实有离婚、孩子被忽略、高速野蛮驾驶闯红灯或闯高速公路中线,但没有一个故事,在舒适的教室或学术报告厅讲述时,能重现你在20分钟前给患者推注无可挽救的致死剂量的溶栓

剂时的感受！对我而言最重要的是，今天许多中心的卒中溶栓治疗已经成为常规，如同紧急救治和心脏移植，已成为中心的日常功能。达到这一目标，需要我们具有创造力、奉献精神、加倍的付出，有时还要有些英雄主义。艰难的工作已经完成，剩下的工作是要在医务界和大众中传播这些知识，因为得到良好的卒中救治的患者实在太少，而且就在您阅读这篇前言的时间里，美国又发生了至少 2 例致残的卒中！

溶栓治疗可以降低卒中引起的残疾。时间就是大脑，我的朋友，时钟正在哒哒作响！

Patrick D. Lyden M.D.
西达赛奈医学中心神经科
洛杉矶，加利福尼亚，美国

致 谢

编著一部多作者的著作是个艰辛但令人高兴的体验，离开他人的能力和奉献是难以完成的。感谢作者们在难以置信的极短时间内完成辛苦的写作和润色。感谢施普林格出版社的编辑，特别是 Portia Levasseur 和 Gregory Sutorius。特别要感谢我的加利福尼亚大学圣地亚哥分校卒中中心的同事，他们在多年的圣地亚哥编码卒中过程中遵循本书的原则而做出长期艰辛的工作，也要感谢 Justin Zivin 博士长期的指导。在加利福尼亚大学圣地亚哥分校和 Cedars-Sinai 卒中中心的护理同事，他们不仅致力于卒中的研究和患者照料，也给我本人予以大量的支持。我要感谢那些参加 NINDS 急性卒中 rt-PA 试验及之后相关试验的同事们，特别是 Karen Rapp，她是非常有能力、积极热情的护士和研究者。我深深地感谢我的女儿汉娜和希拉里，她们多年参加了“编码卒中”。我还要感谢 Laurie Schechter 女士在家能够忍受我主持的这项工作能顺利完成。

目 录

第 1 章	缺血半暗带与细胞存活	1
第 2 章	溶栓治疗应用于急性缺血性卒中临床的历程:溶栓临床前研究及溶栓辅助 治疗研究	21
第 3 章	溶栓治疗联合抗栓剂和神经保护剂	48
第 4 章	卒中溶栓治疗的探索和初步研究	61
第 5 章	急性缺血性卒中中的静脉溶栓治疗:大型随机临床试验的结果	72
第 6 章	急性缺血性卒中动脉内溶栓	86
第 7 章	经血栓切除装置的机械性血管重建	101
第 8 章	联合静脉 t-PA 和血管内治疗	110
第 9 章	急性卒中中的溶栓治疗及其时间的检验	122
第 10 章	如何运行有效的编码卒中	134
第 11 章	远程卒中:递送和设计	146
第 12 章	神经影像对急性卒中治疗的影响:计算机断层扫描的作用	169
第 13 章	神经影像对急性卒中治疗的影响:磁共振成像的作用	188
第 14 章	急性卒中 rt-PA 溶栓方案	203
后记		214
演示病例		216
索引		260

第 1 章

缺血半暗带与细胞存活

Patrick D. Lyden

1. 引言

局灶性脑缺血缘于栓子栓塞或原位血栓形成而导致的血管阻塞。动脉的阻塞使得其供给区域失去血流营养,除非侧支能另外供应充足的血流。静脉的阻塞阻断了血液回流,使其所支配的回流区的血液流入受阻或停滞。血流阻断如果严重且时间持续较长,就会导致组织缺氧及低糖状态,进而引起脑梗死。氧和葡萄糖的剥夺会通过一系列代谢变化,产生乳酸酸中毒、 $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ 泵损坏、过量谷氨酸盐释放入突触、大量反应性氧基(自由基)形成以及快速失控的钙内流。细胞内钙的升高会触发多种进程,最终导致细胞膜和核酸的瓦解。此外,自由基的释放、血脑屏障的破坏以及广泛和多相的炎性反应,均会共同作用进一步造成细胞损伤。

几个世纪以来,人们一直认为大脑耐受缺血过不了几分钟,脑细胞就会死亡。到了 20 世纪 80 年代,一系列研究证明在局

灶性缺血后迅速造成不可逆性损伤的只是脑组织的一部分。周围区域可能仍可存活几个小时,这一现象即所谓的“缺血半暗带”^[1-6]。在大约一小时内恢复该区域血流就可以挽救这些“可存活”细胞,并减少神经功能损害的程度。重建血流就需要溶解或者机械性去除栓子。“半暗带”概念的阐明——特别是认识了有些脑组织区域能够耐受持续性缺血状态而不死亡,使得人们想到使用溶栓技术作为一种可行的脑卒中治疗方法。

不难想到,使用溶栓的临床医生实际上是承认了缺血半暗带的存在,尽管其无法被快速地、可复制性地测量或记录。溶栓试验的成功则顺理成章地支持了一部分缺血脑组织仍可在症状出现后数小时内得到挽救的观点。尽管在日常临床实践中,“武断地”使用着缺血半暗带概念,但是能证明可挽救的脑细胞就存在于半暗带内的直接证据仍然寥寥无几。了解缺血半暗带概念的由来是运用脑部溶栓技术的认知基础。

2. 缺血半暗带及神经血管单元的保护

2.1 缺血半暗带

血管闭塞后,闭塞动脉或静脉支配区内的脑血流(CBF)、脑灌注、脑代谢水平全都下降。经典的半暗带模型是指局部脑血流(rCBF)处于两个关键值之间的脑区域^[1,4]。第一个是上界值,与神经元麻痹相关联,即脑局部所接收的rCBF小于18~20mL/100(g·min)时,脑功能停止运作。第二个是下界值,与脑细胞死亡相关联,即脑局部的rCBF小于8~10 mL/100(g·min)时,将无法存活,该区域可能会演变成梗死的核心区。半暗带内的神经元代谢缓慢,称其为“闲散中”,暗示其是可被挽救的。核心区内的细胞迅速死亡(几分钟内),而半暗带内的细胞可能会存活数个小时^[7]。

在起初描述半暗带后不久,人们就认识到细胞不会在半暗带内永久存活并一直“闲散”下去^[8,9]。因此,很明显,半暗带涉及两个不同的参数:血流量和时间。例如在狒狒实验中,位于脑血流为20mL/100(g·min)区域的细胞可存活几个小时,而位于脑血流为12mL/100(g·min)区域的细胞则只能存活2h。这些数据表明梗死的“核心区”会随时间而不断扩大,最终覆盖整个半暗带。因此就有了那句临床格言:“时间就是大脑。”换句话说,不断有脑组织因其血流量低于存活临界值而死亡。

半暗带演变成脑梗死的时间进程在不同物种间可能各有不同。在大鼠中,暂时阻断大脑中动脉超过30min会导致不同程度

的脑梗死^[10]。与永久闭塞相比,及时再通(如30min后),将会限制梗死的扩散。然而,2h后再通将不会改变梗死范围。在梗死区周围,会有不同数量的神经元损失^[11]。在梗死后3周内,仍然可在梗死边界大约3mm以内检测到变性的神经元。许多研究发现,rCBF与梗死周围神经元密度密切相关:距离囊变区边界越远,血流量和神经元密度就越大。在人类,很难在距离完全梗死区或囊变区数毫米之内记录神经元损失量之类的的数据。这些数据与长期观察数据相一致,即从长远来看,半暗带也不会幸免。然而,若能早期再通,半暗带组织或许能存活。否则,其边缘组织最终会变成梗死,从而加入梗死核心所形成的囊变中。

Baron和同事们用正电子发射断层扫描(PET)获得了简明的数据以探索半暗带的概念。研究表明在卒中后,随着时间的推移,有一个氧提取过度的脑区域,可能代表着梗死核心区,它确实在不断扩大^[12]。对于我们设计治疗方案不利的是,半暗带的时间演化过程有相当大的个体差异。有些患者的缺血半暗带迟至发病后16h才被发现,而另一些则在发病5h后即已出现。在另一个类似的研究中,有些患者在发病后48h,还可在半暗带中发现有可能存活的组织^[13]。在CT下用氩标记脑血流,人们观察到在起病1~6h的患者中,只能发现很薄的一圈缺血半暗带环^[14]。此外,半暗带的大小与“核心区”脑血流量以及所致的结局间并无相关性^[15]。斯坦福大学的Moseley和同事们采用了磁共振(MRI)的水弥散成像技术做了多种相似的实验,水弥散成像可以作为对梗死核心区、血液灌注以及缺血半暗带的一个可能的标记。这些研究发现,有些患者的确存在提示

一个小于半暗带的核心区^[16]。在未经治疗的患者中,梗死区的最终大小与半暗带大小一致,这说明核心区的确在不断扩大并覆盖了半暗带。在接受了血管再通的一些患者中,最终梗死面积被限制在了初始核心区的大小,这也表明溶栓事实上是能够防止梗死扩大到半暗带的。MRI 标记的缺血半暗带概念同样也被 Fisher 和其同事们用到了大鼠实验^[17]。在血流阻断 1h 后,出现了弥散加权像异常的核心区及范围更大的低灌注区。在血流阻断 2h 后,该核心区与半暗带完全等同,且病症表现更为严重。然而,人们仍不能确定此弥散异常区域与低灌注区的匹配差异是否就代表了缺血半暗带^[18]。

在本书上一版的第 13 章,有关于用 MRI 来测量缺血半暗带的广泛讨论。该章的图 13.1 和图 13.5,记录了卒中早期弥散加权像的各种变化。尽管如何定义“早期”还不清楚,但近来人们正在努力寻求如何在卒中发病后观察半暗带的更好影像学方法,并以此来发现那些进行血管再通安全性高的患者。高效的半暗带成像会使溶栓治疗只针对性地使用在那些还有潜在可挽救脑组织的患者身上,让那些已形成完全性脑梗死的患者避免承受不必要的风险,而并不需要关注起病后时间长短。对未经治疗患者展开的一系列 MRI 研究发现,用弥散影限定梗死核心区,随时间推移,不断扩大到以灌注影像定义的半暗带里^[18]。与此相反,在早先那些病案报道中发现,实现成功血管再通的患者,其弥散显像的核心区小于灌注显像的半暗带区。这些观察提示,溶栓可以阻止梗死核心区的扩大。这些数据也支持了如图 1.1a 所示的模型:一个匀质的梗死核心被包裹在一个匀质的半暗带外壳里。随着时间的

推移,这两个区域高度重叠在一起,同时半暗带退变成继发性梗死灶并与核心区相融合。DEFUSE 和 EPITHET 试验为这一模型提供了可信的数据,尽管在 DEFUSE 试验的 74 例患者中有 10 例并没有表现出这种典型的模式^[19,20]。Kidwell 和同事回顾了更多最近的 MRI 研究,指出这种半暗带-核心“壳”模型并不能充分地反映出全部的临床数据。特别的是,MRI 识别的弥散异常核心区并非均匀,而是包含有小的半暗带和可恢复的区域^[21]。另一方面,MRI 上的灌注损伤区也不是那么均匀,因为它们还包含有不会融入梗死核心的区域。半暗带稳定性的变异度高且个体性强,这一点有着重要的临床意义。对于临床影像变异性一个可能的解释是,在现有的空间分辨率下,会有掺杂了正常和异常信号的平均化的部分容积效应。实际上,现行的影像协议(ADC 图和弥散系数图)很明显会过高估算代谢损伤组织的体积^[22,23]。这种误差效应会导致临床医生在本可使患者得到理想获益的时候,错误地撤消血管再通治疗方案。人类急性脑卒中后超高场强 DWI 成像证实,在许多患者中呈现一种多样性的损伤模式,即在标记的灌注失败区呈现散在的岛样高信号灶^[24]。

近年来的 PET 研究也证实了缺血灶的多样性表现。Baron、Donnan、Heiss 等运用 PET 标记物对半暗带概念进行了重新探索。地西洋 ¹¹C-氟马西尼 (benzodiazepine ¹¹C-flumazenil) 可以与可能未受累组织内的 GABA-A 受体结合。在急性期患者中,PET 上 ¹¹C-氟马西尼摄取降低区会走向梗死,而相关的低灌注区域最终表现则各不相同^[26],尽管其 ¹¹C-氟马西尼的结合率还在正常范围。另一种示踪剂 F¹⁸-米索硝唑 (¹⁸F-fluo-

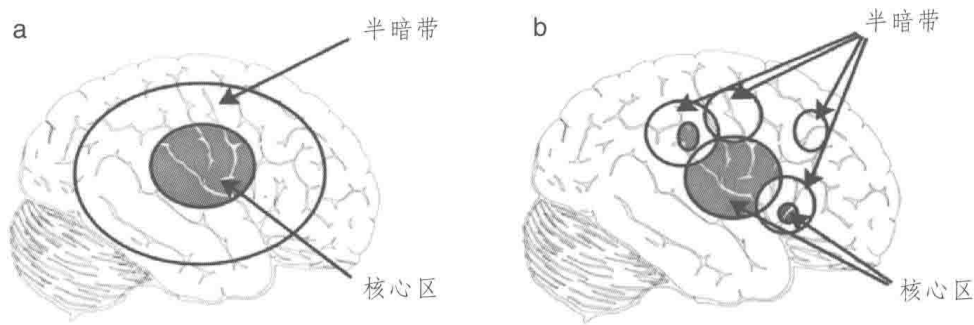


图 1.1 (a)传统的概念是梗死核心区周围被缺血半暗带包裹。(b)另一种概念认为核心区和半暗带分布可以各式各样。

romisonidazole)可标记低氧区域,应用此类影像可为观测核心区和半暗带的多样性提供更多的支持^[27,28]。综上所述,这些实验和临床研究都支持了核心区和半暗带呈现多变性的脑缺血表现模式。如图 1.1b 所示,严重低血流核心区被多块分散的半暗带区围绕。反过来,这些半暗带区块内可能也包含有极低或核心类型的血流状态。

2.2 不完全性再灌注

尽管供应半暗带的动脉明显地恢复了血供,仍然会有延迟的各种各样的半暗带细胞损伤,原因不明。一种可能性是,不同的脑区域接收着半暗带水平的血流量,由于来自其他血管的侧支循环的程度不同,决定了这些区域在脑内的分布。这些侧支一般与大动脉末端支相接或通过微血管网连接。相对于知名的大动脉来源的侧支血流,人们还在大鼠上发现了广泛的呈网状结构的毛细血管侧支循环网^[29]。关于人类是否存在这种微血管侧支来源,还有待进一步证实。

血流的多变性可能对再灌注时血管的损伤程度以及炎症反应造成影响^[30]。微血管

一直处于低血流状态,残留的血液成分会逐渐开始聚集(图 1.2)。如果恢复血流太晚的话,会使这一过程雪上加霜。近期,在一过性大脑中动脉(MCA)阻断模型,对活体脑微循环影像研究表明,再灌注与沿脑内微静脉管壁的白色细胞聚集相关联。血液稀释(清蛋白治疗)以及微静脉再灌注的改善,可以减轻这种白色细胞的聚集,最终缩小脑梗死体积^[32]。再灌注损伤会随着血小板和白细胞对管壁的黏附,而呈现一种时间依赖性的加重。这可能很好地说明了介导血小板黏附的黏附分子的时间依赖性的表达增多,如内皮细胞表面以及血小板上的 P-选择素^[33]。内皮激活早期标志物还包括 E-选择素、细胞间黏附分子-1 (ICAM-1)、血管间黏附分子 (VCAM) 和尿激酶血浆纤溶原激活物受体 (uPAR)^[34,35]。P-选择素接着会启动一连串炎症和血栓形成性瀑布式反应机制。这些数据表明,血管损伤及继之而来的微血管阻塞可能是半暗带之多变性的背后机制。

再灌注失败的另一原因可能是微循环远端的栓子堆积,起先被认为是无再流(no-reflow)现象。好几组研究都发现远离大动脉

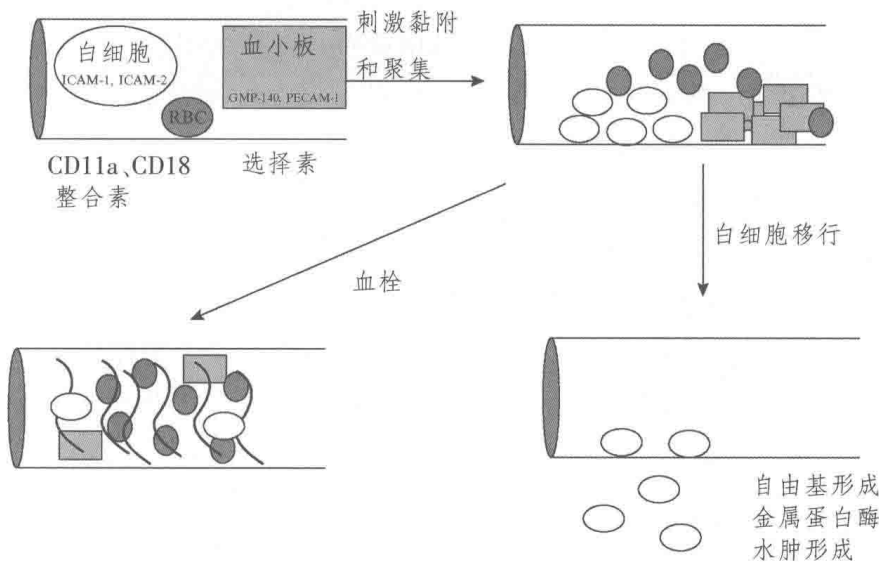


图1.2 阻塞后,粒细胞离开血液循环进入缺血脑组织。

闭塞部位的微循环区的小血栓,但很难排除血栓是在死后形成的可能。在对狒狒纹状体的研究中发现,内皮细胞的激活,也就是作者意指的能促进并加重血栓形成的炎症标志物的正向上调,与神经细胞死亡之间存在明显关联^[39]。这些数据提示溶栓治疗能使卒中患者受益,但是其临床试验,包括阿昔单抗、肝素及类肝素药物治疗均以失败告终^[40,41]。目前还不清楚这些试验的失败原因是设计缺陷(入组时间窗选择太宽、患者选择的异质性太大),还是因为远端微循环栓塞作用对于半暗带血流失败的病理解剖机制微不足道。正由于这些临床试验的失败,使人们不得不考虑存在其他机制。

血管再通后半暗带无再流的另一原因是下游的血管收缩。下游血管收缩的机制有几种可能。首先,MCA 等近端大动脉的闭塞,会从血管内皮及原位栓子上释放出多种物质,其中许多物质可以在远端造成血管平滑肌细胞的收缩。目前还不清楚这种

现象是否对结局有一定意义,但对活体测量证实了动脉注入一定量的此类物质会改变远端血流^[42,43]。其次,现已明确星形细胞参与调节局部脑血流,它们可能是通过直接刺激小动脉的收缩和扩张来实现的^[44,45]。数据显示星形细胞通过细胞间隙介导钙流传递信号到下游^[46]。第三,直接的肌肉收缩能通过动脉树下传,从近端的受损部位向远端的分支小动脉传递。尽管在之前离体的活体试验中记录到了这种血管壁痉挛所产生的传递波,但其与局部脑血流的直接关联性还未被证实。

再流异质性的最后推测原因是,皮层和纹状体中感受器通路的分布不尽相同。例如,存在一个人们熟知的全面性缺血后选择性易损的模式^[47]。在易损区内,兴奋性突触较抑制性突触要密集得多^[48,49]。尽管探索得很少,但毋庸置疑的是,重要感受器系统的分布存在着明显差异,小动脉上的血管收缩物质受体的分布就是一例。