

• 讲座 •

早期缺血性脑梗死的选择性动脉内溶栓治疗

吉训明 贺能树

随着现代影像检查设备的飞速发展,早期缺血性脑梗死的诊断已实现了从器官水平向细胞水平、形态结构水平向细胞功能水平的飞跃,使缺血性脑梗塞的早期动脉内溶栓治疗成为可能。现综述有关进展如下。

一、脑梗塞的发病机理

脑梗塞是由于脑供血障碍,组织缺血、缺氧而引起的脑软化。分为脑血栓形成(thrombosis)和脑栓塞(embolism)。脑细胞完全中断血供 8 分钟,即可导致不可逆的死亡。然而,在颈内动脉和椎基动脉主干及其分支发生闭塞后由于侧支循环的存在,尤其是脑基底动脉环的作用,可使突然缺血的脑细胞获取一定数量的侧支血供,在较长时间内使脑细胞维持在“饥饿”状态。大量研究证明,急性脑组织缺血在血流阻断超过 6 小时将出现不可逆的神经损害,但其周边区域,即缺血半暗区(penumbra)的神经组织仅出现代谢性损害,恢复血流灌注后有功能恢复的可能。缺血半暗区理论为早期缺血性脑梗死的溶栓治疗提供了理论依据。随着缺血时间的延长,缺血核心区脑组织发生坏死和血脑屏障的破坏。同时,缺血半暗区脑组织的代谢进一步受损,脑血管的内皮细胞缺氧肿胀并激活血管粘附分子的表达。大量趋化的白细胞引起微循环的堵塞,溶栓后发生缺血半暗区血管的不再流现象(no reflow),丧失溶栓治疗时机。

二、溶栓作用

溶栓治疗的目的是及时溶解血栓,尽快恢复缺血组织的血液供应,挽救周边区域的缺血组织,从而减轻相应的神经功能损害。血栓形成后自身纤溶系统有一定的防御作用,溶栓治疗可在局部提高自身纤溶作用,促进血管再通。由于机体内纤溶系统自然发挥作用,闭塞的血管可自发再通,其发生率为 44%~75%。再通的时间从发病后数小时至数天、数年不等,发生再通的高峰在发病后 3~4 天。由于这种自发再通大多在起病后数天才发生,而此时代谢率极高的脑组织已出现不可逆的损害。因而促进

血栓及早溶解,避免脑组织的永久损害是治疗急性缺血性脑梗死的关键。溶栓治疗可减少 37% 脑梗死死亡的危险性,减少 56% 症状恶化的危险性。因此,溶栓治疗对改善早期脑梗死症状、提高疗效、降低死亡率是有意义的。

三、溶栓药物

(一)非血栓选择性纤溶酶原激活剂 使血栓和血浆内的纤溶酶原均被激活。血栓内的纤溶酶有溶解血栓作用,而血液内的纤溶酶原被激活可引起高纤溶血症。后者的结果是产生全身性抗凝状态。高纤溶血症的存在,对溶解血栓、抑制血栓扩展具有一定作用。但是,由此而产生的全身抗凝状态有引起或加重脑内外出血的潜在危险。

1、链激酶(SK) 由 C 组 β 溶血性链球菌培养过程中产生的,具有抗原性。使用时必须先给一个初始量,中和体内抗体。链激酶不直接激活纤溶酶原,但通过形成 1:1 链激酶纤维蛋白溶酶原复合物而使纤溶酶原转化为活性纤溶酶。

2、尿激酶(UK) 是从人尿中提取的活性蛋白酶,无抗原性。它可使纤溶酶原中的精氨酸 560-缬氨酸 561 键断裂,直接使纤溶酶原转化为纤溶酶。尿激酶的半衰期为 14 分钟左右。

3、精制蝮蛇抗栓酶(Staver 3) 是蝮蛇毒的提取物,主要含有类凝血酶、纤溶酶和激肽酶,属复合酶制剂。其作用包括抗凝、增强体内纤溶系统功能、改善微循环、抑制血小板聚集和营养神经。

(二)血栓选择性纤溶酶原激活剂 有选择性地和血栓表面的纤维蛋白结合的能力,结合后的复合物对纤溶酶原有很高的亲和力,在局部有效地使纤溶酶原转化为纤溶酶。对循环血液中的纤溶系统几乎没有影响,不致产生全身纤溶状态,而且不引起凝血因子 V 等的失活,因而不产生全身抗凝状态。

1、组织型纤维蛋白溶酶原激活剂(t-PA) 是存在于血管内皮和组织的丝氨酸蛋白酶,属天然的血栓选择性纤溶酶原激活剂。血浆中的半衰期为 3~8 分钟。t-PA 对纤溶酶原的激活作用依赖于纤维蛋白及裂解产物的出现,对与纤维蛋白交联的纤溶酶原的激活作用比循环血液中的纤溶酶原快 100 倍。

2、单链尿激酶(scr PA) 是一种新型的血栓选择性纤维蛋白药物,其溶栓的效果高于 tPA,出血副作用更低,现处于临床试验阶段。

尿激酶因其无抗原性、价格相对便宜、半衰期短、颅内溶栓效果较好而成为目前溶栓治疗的主流药物。

四、溶栓时机及适应证

(一) 缺血半暗区(ischemic penumbra) 在严重缺血而发生梗死的脑组织周围环以缺血程度在梗死阈值($8 \sim 10 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$)之上,血流再通后能恢复神经元功能的脑组织。当缺血区血流量低于 $22 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,脑组织通过扩张局部血管、增加氧的利用率(血管储备)进行代偿,维持缺血脑组织的正常代谢。缺血脑组织的血流量低于 $15 \sim 18 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,因血管储备能力丧失,脑细胞的电活动渐渐消失,而残余灌注血液供应的氧气使脑细胞维持接近正常浓度的 ATP。一旦再灌注,细胞的电生理活动即恢复正常。当脑组织的血液灌注量低于 $8 \sim 10 \text{ ml} \cdot 100 \text{ g}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$ 时,缺血组织的供氧量不足以维持其能量代谢,ATP 产生减少, $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ 泵功能减弱甚至丧失,引起胞外钾离子浓度升高,胞内钠、氯离子浓度升高,细胞肿胀而死亡。在缺血脑组织中,缺血半暗区较稳定,能持续数小时。缺血半暗带理论的提出使人们对脑梗死的认识大大提高了一步,改变了急性脑梗死无法治疗的旧观念。

(二) 溶栓治疗时间窗(therapeutic time window) 即既能恢复神经组织功能又不致于或很少产生出血合并症的时间带。时间窗的问题是关系到溶栓治疗成败的关键性问题。由于影响缺血局部脑组织血流状态的因素很多,国内外尚未得出广泛认同的时间窗。影响治疗时间窗的因素可归纳为以下几个方面:①局灶性脑梗死病理生理对治疗时间窗的影响。不同缺血部位经历不同的缺血损伤机制。②侧支循环对治疗时间窗的影响。③血压对时间窗的影响,血压的变化直接影响颅内血流。④年龄对治疗时间窗的影响。不同年龄脑卒中的发病率与耐受力均不相同。⑤脑卒中类型对治疗时间窗的影响。不完全性脑卒中,从血管的闭塞到梗死的完全形成可能长达数天;完全性卒中,有时在 6 小时内即已产生大面积梗死、水肿,治疗时间窗消失。⑥合并症对治疗时间窗的影响。高血糖、高热是梗死常见的并发症,同样也会影响梗死的发展和转归。

(三) 溶栓治疗适应证 溶栓的适应证主要与从症状出现到溶栓的时间及梗死的部位有关。原则上

溶栓治疗越早越好。进行性脑梗死是溶栓治疗的首选适应证。缺血时间在 6 小时之内的颈内动脉供血区缺血、缺血时间在 48~72 小时的椎基动脉供血区缺血且 CT 检查未发现大面积脑水肿和颅内出血的病人溶栓治疗几乎是安全的。但并不能断定血管闭塞超过上述时间的病人溶栓为禁忌。

五、超选择性动脉内溶栓技术

病人经临床初步诊断为脑栓塞后,立即经静脉给予小剂量的溶栓和抗自由基药物,同时积极做术前准备,争取尽早插管。在 X 线监视下将 tracker-18 微导管通过栓子与动脉壁之间的间隙尽可能地插至栓子远端。DSA 确认远端血管通畅后,以每分钟 1~2 万单位注入尿激酶。注入后再行 DSA 或血管造影了解血管再通情况,根据情况追加尿激酶。如果不能将导丝及微导管插至栓子远端,则将部分栓子捣碎后再行溶栓,或采用高压注射,将溶栓剂经微导管的侧孔喷射入血栓内,提高其与血栓的接触面积,增加溶栓效果。手术结束时机,原则上是获得完全再通或者凝血时间超过正常值的 2.5 倍。

六、临床疗效

经动脉内注入溶栓剂使血管再通,因其使溶栓剂的用量大大下降(静脉用药剂量的 1/10),局部的药物浓度明显提高,减少出血并发症,是目前人们普遍认可的最合理的治疗方法。超选择性地导丝和微导管通过栓子和动脉壁之间的间隙,尽可能地插到栓子远端,然后注药。一方面一部分病人由于 Willis 动脉环以及来自脑表面软脑膜的侧支循环的介入,血液可以发生逆流,从栓子的远端注入的纤溶剂就能随逆向血流到达栓子旁,可以使纤溶剂在栓子旁的浓度增加,加强溶栓效果,缩短溶栓时间减少纤溶剂用量;另一方面还可以同时溶解存在于血栓远端的栓子碎片,减少栓子向末梢移行的危险性。有人报道 12 例中 11 例(91.7%)获得部分或完全再通,临床症状改善者 7 例(58.3%),4 例获得显效(33.3%)。

七、溶栓并发症

(一) 出血 继发性颅内出血是选择性动脉内溶栓最严重最常见的并发症。包括出血性梗死和脑实质出血。多数文献报道,经 CT 证实出血性脑梗死自然发生率 5%~10%,主要表现为壳核斑点状出血灶,常常不引起临床症状的加重。脑实质出血较少见,一旦发生则常伴有临床症状的恶化,经 CT 证实的自然发病率约 5%,Wardlaw 等复习 1992 年以前 30 多篇文献,以估计出血的发生率,1573 例应用

SK、UK、tPA 经静脉或动脉途径溶栓,溶栓后 10% 病人发生出血性梗塞,1781 例中 5% 发生了有症状的脑实质血肿,结果提示,溶栓后出血性梗死和有症状的脑实质血肿发生率同自然病程的发生率无明显差异。

(二) 再灌注损伤 再灌注水肿也是溶栓治疗的

潜在危险。关于再灌注损伤的原因,学者们提的 3 个理论即:自由基学说、钙超载学说、兴奋性氨基酸学说。另外,NO 学说在再灌注损伤中的作用也引起了学者们的广泛关注。

(三) 再梗死 溶栓治疗后再梗死的发生很低,机理尚不清楚。抗凝剂能否预防再梗死尚不明确。

(收稿:1999-06-29)

• 讲座 •

与肿瘤介入治疗有关的一些基础理论问题

贾雨辰

一、转移癌的发生、发展及其临床意义

多数癌肿患者的预后,经常不是由原发癌所决定的,而是死于广泛转移,原发灶可经手术或放疗给予根治,不幸的是很多小癌,早期即有血路或淋巴路转移。肝癌术后的转移和复发在 95% 以上,病理检查 91.8% 患者门脉内可见癌栓^[1];晚期肝癌 82% 向肺内转移;消化道的癌肿约 50% 向肝内转移。因此,抑制癌肿的复发与转移,在延长患者的生存期和改善生活质量方面,显得十分重要。

转移癌是从原发癌分离出而异位生长的子灶,癌细胞的转移是肿瘤与宿主间复杂较量的结果,有人将癌细胞转移的发生和发展分为 10 个阶段^[2],在其转移的复杂过程中,阻断任何一步,都可以防止转移癌临床症状的发生。Morgan parkes^[3] 将转移癌的发展机制和流程(cascade)分为以下几步(图 1):

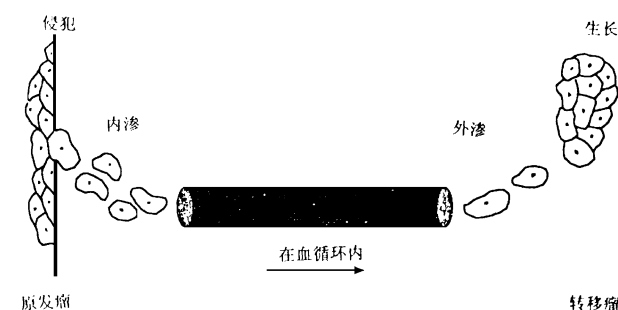


图 1 转移癌的发展过程

(一) 侵犯(invasion) 见图 2,恶性细胞穿入细胞外基质,有三个生化步骤:(1) 粘附(attachment)。癌细胞凭籍其表面粘附蛋白受体(integrin)粘附到

基底膜或细胞外基质上,基底膜是连续的细胞外结构,它将器官的实质与基质分开,是癌细胞侵袭必须通过的第一道屏障;(2) 蛋白分解(proteolysis)。由肿瘤产生的蛋白溶解酶使基底膜或细胞外基质发生局部溶解;(3) 局部位移(locomotion)。其侵入的范围和深度受瘤体和宿主多种分泌因子的影响,当溶解发生后,癌细胞跨越基底膜产生局部位移,类似白细胞的局部运动(见图 2)。

(二) 内渗(intravasation) 即癌细胞进入血流,新生的肿瘤血管往往是不健全的,肿瘤细胞更易进入。

(三) 在血循环内(Circulation) 进入血循环的癌细胞可以是单个或成团块。每天可有百万计的脱落癌细胞进入血流,但仅有一小部分(< 0.01%) 进入血流的癌细胞能形成转移灶。动物实验证明,在血流中有多种阻抗或破坏癌细胞的因子,如血流的压力可破坏细胞膜;当癌细胞通过末梢动静脉吻合支时,由于癌细胞被拉长(elongation)和受磨擦,大多数癌细胞被破坏。经静脉注射的癌细胞,4 小时内有 50% 死亡,24 小时内 99.5% 死亡。在杀伤癌细胞中 NK(自然杀伤)细胞有重要作用。

(四) 附留(arrest) 血流中的癌细胞用尽各种办法去附着于靶器官的血管壁,包括机械性楔入、血小板和纤维素的网捕以及通过癌细胞特异表面感受器去粘附靶器官的内皮细胞。不同的肿瘤表现出不同的黏附因子及其好发的部位。

(五) 外渗(extravasation) 附留癌细胞的命运和时间长短,因其附着部位而不同。血流中的癌细胞 90% 经终末血管离开血流,附留后的癌细胞,因内皮细胞收缩,基底膜暴露并行退化分解,其后 8~