

· 综述 ·

心脑血管死的临床研究进展

芦宇宁^{1,2} 徐珊瑚² 万曙^{1,2}¹ 浙江中医药大学第二临床医学院, 杭州 310053; ² 浙江大学医学院附属浙江医院
脑科中心, 杭州 310013

通信作者: 万曙, Email: wanshu@zju.edu.cn

基金项目: 浙江省医药卫生重大科技计划 (WKJ-ZJ-2014); 浙江省科技厅省重点研发计划
(2021C03105)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.026

心脑血管死 (cardio-cerebral infraction, CCI) 由 Omar 等学者在 2010 年首次提出^[1], 指同时或短时间内相继发生急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 和急性心肌梗死 (acute myocardial infraction, AMI) 的疾病状态。两者发病间隔的确切时间尚无统一定义, Lennie 等^[2]将 AMI 发作后 12 h 内出现 AIS 或 AIS 发作后 6 h 内出现 AMI 的情况定义为同步性 CCI; 超过这一时限而两者相邻时间小于 72 h 则定义为异时性 CCI。临床上以异时性 CCI 更为常见, 据文献报道, 异时性 CCI 的发病率为 0.9% ~ 12.7%^[3-5], 同步性 CCI 的发生率仅为 0.009%^[6]。虽然临床少见, 但由于 CCI 病情凶险且紧急, 治疗时间窗口狭窄, 治疗决策复杂, 临床预后差, 需要引起临床医生的高度重视。

目前关于 CCI 的临床研究不多, AIS 和 AMI 治疗的先后顺序和方法选择常常困扰临床医生。两种疾病的治疗和预后都具有时间依赖性, 需要紧急有效的干预措施来保障器官功能和预防并发症。但对于一种疾病的治疗, 可能会影响另一种疾病的治疗。如先进行 AMI 的治疗, 对 AIS 的延迟干预可能会导致脑组织不可逆的损伤。AMI 治疗使用的抗血栓药物可能会增加与 AIS 静脉溶栓相关的出血转化风险^[7]。反之, 如果先进行 AIS 的治疗, 对 AMI 的延迟干预必然会增加恶性心血管疾病发生的机率。在治疗方法上, AMI 首选经皮冠状动脉介入治疗 (percutaneous coronary intervention, PCI)^[8,9], AIS 则首选药物静脉溶栓^[10]。即使是静脉溶栓治疗在两种疾病的使用剂量和方法也不尽相同^[3]。鉴于 CCI 疾病的危重性和临床诊治的难点, 本文将近年内 CCI 相关的临床研究进行总结并阐述, 为全面认识 CCI 和进一步深入研究提供依据。

1 病因和发病机制

1.1 同步性 CCI

因 AIS 和 AMI 两种疾病同属血管疾病, 有着几乎相同的危险因素包括高血压、糖尿病、血脂异常、吸烟、饮

酒等^[7], 心、脑血管动脉粥样硬化狭窄是其最主要的病理生理改变。在机体各种因素诱发下, 心脑血管可同时发生闭塞^[11]; 或全身血压骤降, 两者狭窄部位低灌注而引起梗死。

此外, 全身系统性疾病也可引起同步性 CCI, 包括原发性/遗传性血小板增多症^[12]、多发性骨髓瘤等血液系统疾病和各种恶性肿瘤导致的全升高凝状态; 引起多发性血栓形成的血管炎; 继发于电损伤的冠状动脉和脑血管同时痉挛^[13]等。

临床上需要警惕主动脉夹层引发的 CCI^[14]。当升主动脉剥离延伸至冠状动脉口、颈动脉或椎动脉和基底动脉时, 可以同时发生 AIS 和 AMI^[15]。

1.2 异时性 CCI

AMI 诱发 AIS: 常见有栓塞和低灌注两种发病机制。栓塞机制通常是 AMI 引起的局部室壁运动异常导致血流缓慢淤积, 在低剪切率和其他因素作用下激活凝血级联反应, 促进左心室血栓形成^[16], 左心室的血栓沿着体循环闭塞颅内动脉而引起 AIS。此外, AMI 并发的心房颤动^[17]也会增加发生栓塞型卒中的可能性。低灌注机制常见于长期高血压患者发生 AMI 时, 心肌功能受损, 心室泵血量骤降而引起严重低血压, 血压的自我调节机制失效, 脑血流量突然减少致脑供血不足, 继而发生 AIS^[11], 常见的有分水岭区脑梗死。

AIS 诱发 AMI: 较为少见, 可能与岛叶皮质受损有关。研究发现岛叶皮质在中枢自主神经系统的调节中起着关键作用^[18]。左侧岛叶皮质的受损可导致交感神经-迷走神经平衡失调, 进而引起心律失常、心肌损伤、血压昼夜变化中断和心房颤动等相关改变^[18], 从而诱发 AMI。而右侧岛叶皮质受损时未发现上述作用机制^[19]。

2 临床表现和诊断

CCI 的诊断重点在于对两种疾病的分别确诊。AMI 的

初始诊断通常基于持续性的心肌缺血症状如胸骨后或心前区剧烈的压榨性疼痛,心电图 ST 段弓背向上型抬高和心肌损伤标记物如肌钙蛋白的进行性升高。AIS 的初始诊断一般基于临床表现和颅脑影像学检查。常见的临床表现有偏侧肢体(伴或不伴面部)无力或麻木、言语障碍、眼球凝视、眩晕等;颅脑影像学检查包括平扫 CT(computerized tomography)、CT 血管造影(computed tomography angiography, CTA)、颅脑磁共振检查(magnetic resonance imaging, MRI)等。两者确诊的金标准均为数字减影血管造影^[20](digital subtraction angiography, DSA)。具体诊断标准可参见 2019 年《急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南》^[21]和 2018 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南》^[22]。

若 AIS 和 AMI 的症状典型,则 CCI 的诊断通常容易且明确。临床上还存在仅表现为单个疾病症状,另一疾病症状被掩盖的情况。例如 AMI 患者由于剧烈的胸痛而忽视了 AIS 导致的肢体感觉/运动异常;AIS 患者由于失语、意识障碍或意识水平低下而无法主诉症状时,极易漏诊 AMI^[23-24]。为避免类似情况,除了尽可能全面的问诊和详细的体格检查,还应动态关注心电图、心肌酶谱等相关指标^[22,25]。若 AIS 患者出现各种心律失常却难以用电解质紊乱或发热等其他原因解释时,应高度警惕合并有 AMI 的可能。尽早明确 CCI 的诊断有助于治疗方式的选择及预后的改善。

3 治疗和难点

CCI 患者病情危重,需常规给予吸氧、心电监护、开通静脉通路;密切关注生命体征、意识、瞳孔、神经系统体征等变化;定期动态复查心电图、心肌酶谱、肌钙蛋白、颅脑影像学等进行评估。对于病情危重患者或气道受累者,需要气道支持和辅助通气。

目前关于 CCI 具体治疗方式尚无循证医学研究,尤同步性 CCI 仅为个案报道,截止 2022 年 4 月共从 PubMed、中国知网和万方等数据库收集到 11 例同步性 CCI 的个案报道。我们结合文献报道,提出 CCI 治疗的难点和注意事项。个案报道的具体治疗方法和预后详见附表 1。

3.1 血压管理

降压治疗是 AMI 患者管理的重要部分。根据欧洲心脏病学会指南,降压药(例如 β 受体阻滞剂,血管紧张素转换酶抑制剂 ACEI 等)能明显降低 ST 段抬高的心肌梗死后 30 d 死亡率^[8]。然而,针对 AIS 患者早期是否应该立即降压、降压目标值、卒中后何时开始恢复原用降压药及降压药物的选择等问题,目前尚缺乏统一意见^[22]。在一些临床试验中,缺血性卒中早期降压治疗与病情严重程度和不良预后相关^[26]。因此对 CCI 患者的血压管理需兼顾 AIS

和 AMI 治疗中对血压的要求,应避免过度灌注或低灌注对脑的再次损伤。但合适的血压控制范围和降压药物的选择,仍需要更多的研究来确定。

3.2 再灌注治疗

尽快恢复心脏组织、脑组织的血液灌注是治疗 CCI 的首要原则^[27]。在 AIS 和 AMI 异时呈现的情况下,可根据标准的治疗指南,分别对初发疾病进行治疗。但是,当两者同步或接近同步发生时,目前尚无明确的指南建议,如何进行再灌注治疗仍是临床治疗难题。

在同时患有 AIS 和 AMI 的病例中,重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)是目前唯一被批准可使用的溶栓药物^[6]。但两种疾病的使用剂量和方法不同。AIS 推荐静脉滴注 rt-PA 的用量为 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg),其中 10% 在最初 1 min 内静脉推注,其余持续滴注 1 h^[22]。而 AMI 则推荐 rt-PA 100 mg 在 90 min 内完成静脉给予:先静脉推注 15 mg,继而 30 min 内静脉滴注 50 mg,其后 60 min 再滴注 35 mg^[21]。

目前尚无 CCI 患者静脉注射 rt-PA 的推荐用法和剂量。若按照 AMI 的推荐剂量 100 mg 进行治疗,对 AIS 来说则高于常规推荐剂量,会增加症状性颅内出血的风险^[28-30];反之, AIS 推荐的静脉注射 rt-PA 的剂量用于治疗 AMI 可能疗效欠佳^[6]。此外,根据 AIS 治疗指南,对于合并 3 个月内的急性心肌梗死是溶栓的相对禁忌症^[10];近 6 个月发生过缺血性卒中是 AMI 溶栓治疗的绝对禁忌症^[21]。这给临床医生针对 CCI 的溶栓治疗增加了难度。此外还需警惕由主动脉夹层引起的 CCI,这是静脉注射 rt-PA 的禁忌症^[31]。虽然升主动脉夹层的发生率极低,但由于主动脉夹层的患者使用溶栓药物会产生心包积血或由主动脉破裂引起的心包填塞^[32],因此需在静脉溶栓前进行排除。

另一静脉溶栓药物替奈普酶,在 AIS 和 AMI 的分别治疗中都显示出较好的有效性和安全性^[33],目前尚处于临床试验阶段,可能会成为未来 CCI 静脉溶栓的另一种可选择的治疗用药。

血管内介入治疗是 AIS 和 AMI 再灌注治疗的另一手段,在 AIS 上主要适用于大血管闭塞型脑梗死。在同时性 CCI 患者中,若优先选择 PCI 来治疗 AMI,那么 AIS 的延迟治疗可能会导致不可逆的脑损伤。相反,如果先对脑血管进行干预,则 AMI 的延迟处理必然会增加心力衰竭、心律失常、休克等发生的概率。

在报道的 11 例个案中,2 例患者仅进行一般药物治疗,预后不良,考虑与当时医疗水平受限有关^[1,34];1 例延迟诊断的患者,因超出再灌注治疗时间窗而仅接受阿司匹林抗血小板治疗,脑梗死症状不可逆^[35];2 例生命体征稳定者

按 AIS 进行静脉溶栓治疗, 预后良好^[6,35]; 另有 3 例患者先按 AIS 进行静脉溶栓, 后进行 PCI 治疗或颅内介入治疗, 1 例因发病过程中有心跳骤停, 最后抢救无效^[20,36], 另 2 例预后尚可^[24,36]。3 例因静脉溶栓禁忌而行血管内介入治疗, 2 例先 PCI 治疗再颅内介入取栓治疗, 预后良好^[6]; 1 例先行脑血管介入取栓再行 PCI 治疗, 因血流动力学不稳定最后死亡^[6]。由上可见, CCI 的治疗预后与疾病发展的严重程度、发病至接受治疗的时间间隔、患者的一般情况相关。

结合所报道的病例及临床经验, 我们认为在 CCI 再灌注治疗的选择上, 首先保证患者血流动力学的稳定, 在此基础上可优先进行 AIS 的静脉溶栓治疗^[36]。Akinseye 等^[3]提出, 可先给予卒中剂量的 rt-PA 来治疗 AIS(0.9 mg/kg), 然后进行经皮冠状动脉腔内成形术和支架植入术; 后续可再进行脑血管造影来评估颅内介入手术的必要性。

3.3 抗血小板治疗

临床常用的抗血小板聚集剂包括阿司匹林、氯吡格雷和替格瑞洛等。AMI 患者无论采用何种治疗策略, 均需要联合应用口服抗血小板药物, 负荷剂量后给予维持剂量^[21]。而 AIS 患者抗血小板药物的应用取决于前期的治疗方式。对于未进行静脉溶栓或血管内取栓的患者应尽早启动抗血小板治疗。接受溶栓治疗的患者原则上应在静脉溶栓 24 h 后开始使用抗血小板药物, 如果患者存在其他特殊情况, 在评估获益大于风险后也可考虑在 24 h 内开始使用^[22]。因此, 临床上需对 CCI 患者进行常规抗血小板治疗, 而早期何时开始应用抗血小板药物, 可综合评估患者采用的治疗策略后再确定。

3.4 抗凝治疗

除非有禁忌, 所有 AMI 患者无论是否采用溶栓治疗, 均应在抗血小板治疗基础上常规联合抗凝治疗。抗凝治疗既可建立和维持梗死部位相关血管的通畅, 也可预防深静脉血栓、心室内血栓形成和肺动脉栓塞等并发症, 尤其是伴有心房颤动的 AMI 患者。然而, 考虑到出血转化, 对于大多数 AIS 患者, 不推荐早期进行抗凝治疗。尤其是对于大面积的脑卒中的患者, 严禁使用抗凝剂^[37-38]。对少数特殊 AIS 患者(如放置心脏机械瓣膜)是否进行抗凝治疗, 需综合评估病灶大小、血压控制、肝肾功能等情况, 可在充分沟通后谨慎选择抗凝药物^[22]。特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗患者, 应在 24 h 后使用抗凝剂。对于 CCI 患者, 需综合评估患者病因、基础情况和再灌注治疗的选择等, 由此判断是否需要抗凝治疗。

4 总结

CCI 是累及心血管系统和脑血管系统的一类急性泛血管疾病^[39]。目前, 对于同步性 CCI 的治疗, 还没有临床试

验或共识指南。临床上对静脉溶栓的统一剂量、最佳给药时间、抗血小板药物的应用以及经皮冠状动脉和脑血管内联合治疗的优先等关键性问题尚未达成统一认识^[3]。所以, 在缺乏高质量证据和临床指南的情况下, 目前 CCI 的治疗应高度个体化, 同时也要提高对 CCI 早期诊断的准确性。本综述通过对 CCI 相关的临床研究总结分析, 提出诊治中的难点, 以期对全面认识和深入研究 CCI 提供一定的思路。

本文有附录, 可登陆中华急诊网(www.cem.org.cn)浏览本文(Html 格式全文)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Omar HR, Fathy A, Rashad R, et al. Concomitant acute right ventricular infarction and ischemic cerebrovascular stroke; possible explanations[J]. Int Arch Med, 2010, 3: 25.DOI: 10.1186/1755-7682-3-25.
- [2] de Castillo LLC, Diestro JDB, Tuazon CAM, et al. Cardiocerebral infarction: A single institutional series[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2021, 30(7): 105831.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105831.
- [3] Akinseye OA, Shahreyar M, Heckle MR, et al. Simultaneous acute cardio-cerebral infarction: is there a consensus for management?[J]. Ann Transl Med, 2018, 6(1): 7.DOI: 10.21037/atm.2017.11.06.
- [4] Chin PL, Kaminski J, Rout M. Myocardial infarction coincident with cerebrovascular accidents in the elderly[J]. Age Ageing, 1977, 6(1): 29-37.DOI: 10.1093/ageing/6.1.29.
- [5] Sakuta K, Mukai T, Fujii A, et al. Endovascular therapy for concurrent cardio-cerebral infarction in a patient with trousseau syndrome[J]. Front Neurol, 2019, 10: 965.DOI: 10.3389/fneur.2019.00965.
- [6] Yeo LLL, Andersson T, Yee KW, et al. Synchronous cardiocerebral infarction in the era of endovascular therapy: which to treat first?[J]. J Thromb Thrombolysis, 2017, 44(1): 104-111.DOI: 10.1007/s11239-017-1484-2.
- [7] Ng TP, Wong C, Leong ELE, et al. Simultaneous Cardio-Cerebral Infarction - A Meta-Analysis[J]. Qjm, 2021.DOI: 10.1093/qjmed/hcab158.
- [8] Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society

- of Cardiology (ESC)[J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(2): 119-177. DOI: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [9] Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 64(24): e139-e228. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.09.017.
- [10] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: 10.1161/str.0000000000000211.
- [11] Kawada N, Imai E, Karber A, et al. A mouse model of angiotensin II slow pressor response: role of oxidative stress[J]. *J Am Soc Nephrol*, 2002, 13(12): 2860-2868. DOI: 10.1097/01.asn.0000035087.11758.ed.
- [12] Wang L, Mao X, Zheng J, et al. A case of simultaneous acute cardio-cerebral infarction in a woman with essential thrombocythemia[J]. *J Int Med Res*, 2019, 47(9): 4557-4561. DOI: 10.1177/0300060519865062.
- [13] Verma GC, Jain G, Wahid A, et al. Acute ischaemic stroke and acute myocardial infarction occurring together in domestic low-voltage (220-240V) electrical injury: a rare complication[J]. *J Assoc Physicians India*, 2014, 62(7): 620-623.
- [14] Cook J, Aeschlimann S, Fuh A, et al. Aortic dissection presenting as concomitant stroke and STEMI[J]. *J Hum Hypertens*, 2007, 21(10): 818-821. DOI: 10.1038/sj.jhh.1002208.
- [15] Kawano H, Tomichi Y, Fukae S, et al. Aortic dissection associated with acute myocardial infarction and stroke found at autopsy[J]. *Intern Med*, 2006, 45(16): 957-962. DOI: 10.2169/internalmedicine.45.1589.
- [16] Vaitkus PT, Barnathan ES. Embolic potential, prevention and management of mural thrombus complicating anterior myocardial infarction: a meta-analysis[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1993, 22(4): 1004-1009. DOI: 10.1016/0735-1097(93)90409-t.
- [17] Schmitt J, Duray G, Gersh BJ, et al. Atrial fibrillation in acute myocardial infarction: a systematic review of the incidence, clinical features and prognostic implications[J]. *Eur Heart J*, 2009, 30(9): 1038-1045. DOI: 10.1093/eurheartj/ehn579.
- [18] Nagai M, Hoshida S, Kario K. The insular cortex and cardiovascular system: a new insight into the brain-heart axis[J]. *J Am Soc Hypertens*, 2010, 4(4): 174-182. DOI: 10.1016/j.jash.2010.05.001.
- [19] Christensen H, Boysen G, Christensen AF, et al. Insular lesions, ECG abnormalities, and outcome in acute stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2005, 76(2): 269-271. DOI: 10.1136/jnnp.2004.037531.
- [20] 王娟, 杨艳敏, 谭慧琼. 心脏骤停复苏后凝血 - 纤溶改变的研究进展 [J]. *中华急诊医学杂志*, 2021, 30(11): 1402-1406. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2021.11.026.
- [21] 急性 ST 段抬高型心肌梗死诊断和治疗指南 (2019)[J]. *中华心血管病杂志*, 2019, (10): 766-767-768-769-770-771-772-773-774-775-776-777-778-779-780-781-782-783. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3758.2019.10.003.
- [22] 彭斌, 吴波. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(09): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [23] Granot M, Khoury R, Berger G, et al. Clinical and experimental pain perception is attenuated in patients with painless myocardial infarction[J]. *Pain*, 2007, 133(1-3): 120-127. DOI: 10.1016/j.pain.2007.03.017.
- [24] Abe S, Tanaka K, Yamagami H, et al. Simultaneous cardio-cerebral embolization associated with atrial fibrillation: a case report[J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 152. DOI: 10.1186/s12883-019-1388-1.
- [25] Katsuki M, Katsuki S. A case of cardiac tamponade during the treatment of simultaneous cardio-cerebral infarction associated with atrial fibrillation - Case report[J]. *Surg Neurol Int*, 2019, 10: 241. DOI: 10.25259/sni_504_2019.
- [26] Gąsecki D, Kwarcianny M, Kowalczyk K, et al. Blood pressure management in acute ischemic stroke[J]. *Curr Hypertens Rep*, 2020, 23(1): 3. DOI: 10.1007/s11906-020-01120-7.
- [27] 张筱彤, 万尊慧, 陈宇. 不同治疗方式对于急性同步心脑血管梗死预后的影响 [J]. *吉林医学*, 2021, 42(05): 1091-1094. DOI: 10.3969/j.issn.1004-0412.2021.05.023.
- [28] Kijpaisalratana N, Chutinet A, Suwanwela NC. Hyperacute simultaneous cardiocerebral infarction: rescuing the brain or the heart first?[J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 664. DOI: 10.3389/fneur.2017.00664.
- [29] Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 689-705. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70055-3.
- [30] Brott TG, Haley EC, Jr, Levy DE, et al. Urgent therapy for

- stroke. Part I. Pilot study of tissue plasminogen activator administered within 90 minutes[J]. Stroke, 1992, 23(5): 632-640.DOI: 10.1161/01.str.23.5.632.
- [31] Messé SR, Tanne D, Demchuk AM, et al. Dosing errors may impact the risk of rt-PA for stroke: the multicenter rt-PA acute stroke survey[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2004, 13(1): 35-40.DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.01.001.
- [32] Dhand A, Nakagawa K, Nagpal S, et al. Cardiac rupture after intravenous t-PA administration in acute ischemic stroke[J]. Neurocrit Care, 2010, 13(2): 261-262.DOI: 10.1007/s12028-010-9384-8.
- [33] Choi N, Yoon JE, Park BW, et al. Delayed surgery for aortic dissection after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Korean J Thorac Cardiovasc Surg, 2016, 49(5): 392-396.DOI: 10.5090/kjtc.2016.49.5.392.
- [34] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2012, 366(12): 1099-1107.DOI: 10.1056/NEJMoa1109842.
- [35] 郑淦湖. 心脑同梗 1 例 [J]. 重庆医学, 1996, (03): 192..
- [36] 李德志. 急性心梗合并脑梗死 1 例 [J]. 医学信息, 2009, 22(12): 2967.DOI: 10.3969/j.issn.1006-1959.2009.12.226.
- [37] Seiffge DJ, Werring DJ, Paciaroni M, et al. Timing of anticoagulation after recent ischaemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(1): 117-126. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30356-9.
- [38] Smythe MA, Parker D, Garwood CL, et al. Timing of initiation of oral anticoagulation after acute ischemic stroke in patients with atrial fibrillation[J]. Pharmacotherapy, 2020, 40(1): 55-71.DOI: 10.1002/phar.2345.
- [39] 杨靖, 王克强, 霍勇, 等. 泛血管疾病综合防治科学声明 [J]. 中国循环杂志, 2019, 34(11): 1041-1046.DOI: 10.3969/j.issn.1000-3614.2019.11.001.

(收稿日期: 2022-04-18)

(本文编辑: 何小军)

中性粒细胞胞外陷阱在脓毒症作用机制中的研究进展

马向丽 张彤哲 李虹瑶 林钰洁 李培武

兰州大学第二医院急诊科, 兰州 730030

通信作者: 李培武, Email: lipeiw@lzu.edu.cn

基金项目: 甘肃省自然科学基金(21JR11RA106)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2022.10.025

在脓毒症中, 入侵的病原体可以引起机体免疫失调, 从而形成一种以持续过度炎症和免疫抑制为特征的病理综合征^[1]。主要表现为淋巴细胞减少和未成熟中性粒细胞增多^[2]。在过去 40 年里, 严重脓毒症的发病率大幅增加^[3]。美国的一项研究发现, 2017 年全球脓毒症发病率估计为 4870 万例, 与脓毒症相关的死亡人数为 1.1 亿人, 占全球死亡人数的 19.7%^[4], 降低脓毒症发病率及病死率并改善患者的长期预后, 是急危重症医学面临的一大挑战^[5]。近年来, 越来越多的研究提示 NETs 在脓毒症及其相关的功能障碍中发挥着重要的作用。NETs 是一把双刃剑, 一方面具有杀菌活性, 局限感染灶, 当机体被细菌、真菌等侵入时, 这些胞外结构能够诱捕致病微生物, 防止其扩散, 并保证高浓度的局部抗菌药物降解毒力因子, 使捕获及杀灭病原微生物变得容易^[6]。但是目前在临床研究中表明, NETs 本身含有大量蛋白酶和抗菌肽以及组蛋白, 可以直接损伤上皮细胞和上皮细胞。同时 NETs 的形成, 也伴随着大量胞

内和核内自身抗原的暴露, 当 NETs 大量形成或清除不及时, 可诱导机体产生众多的自身抗体。这些抗体一旦被激活, 往往表现出超敏表型, 在局部和全身发挥有害作用^[7], NETs 控制病原的积极作用被促炎作用所抵消。不受管制的 NETs 对脓毒症诱导的多器官损害有显著影响, 包括动脉低血压、低氧血症、凝血功能障碍、肾脏、神经系统和肝功能障碍。针对 NETs 的过度产生和不恰当的分解的调节在对抗脓毒症引起的多器官衰竭方面具有重要的治疗价值^[8]。因此, 干预 NETs 的过度释放将会有效地预防脓毒症中与 NETs 有关的器官损伤^[9]。

1 中性粒细胞胞外陷阱

1.1 中性粒细胞胞外陷阱概述

NETs 是 Volker-Brinkmann 等^[10]在 2004 年应用佛波酯 (phorbol 12-myristate 13-acetate, PMA) 等物质刺激中性粒细胞后发现一种由细胞内释放到细胞外的 DNA 网状结构,