中国临床医学
Chinese Journal of Clinical Medicine
ISSN 1008-6358
CN 31-1794/R

非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者抗栓治疗疗效分析

朱建建，张爱萍，施建生，成亚琴，张元媛，樊兴娟

引用本文:
朱建建, 张爱萍, 施建生, 等. 非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者抗栓治疗疗效分析[J]. 中国临床医学, 2020, 27(2): 263–268.

在线阅读 View online: https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2020.20192088

您可能感兴趣的其他文章

Articles you may be interested in

低剂量与标准剂量阿替普酶静脉溶栓治疗高龄急性缺血性脑卒中患者的临床疗效对比

Clinical efficacy of intravenous thrombolysis with low–dose and standard–dose alteplase is similar in the treatment of elderly patients with acute ischemic stroke

中国临床医学. 2018, 25(6): 945–948 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2018.20180914

基于多中心的非瓣膜性心房颤动患者抗凝治疗现状及影响因素分析

Current status and influencing factors of anticoagulant therapy in patients with non–valvular atrial fibrillation: multi–center study

中国临床医学. 2018, 25(5): 728–732 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2018.20180086

利伐沙班与传统抗凝药物在80岁以上静脉血栓栓塞症患者中的有效性与安全性对比

Comparison of efficacy and safety between rivaroxaban and traditional anticoagulants in patients over 80 years old with venous thromboembolism

中国临床医学. 2019, 26(2): 272–276 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2019.20181336

ABCB1和CYP2C19基因多态性与动脉粥样硬化性脑梗死患者氯吡格雷疗效的相关性

Correlation between ABCB1 and CYP2C19 genotype and efficacy of clopidogrel in patients with atherosclerotic cerebral infarction

中国临床医学. 2019, 26(6): 827–833 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2019.20190421

隐源性卒中患者检出阵发性心房颤动的危险因素分析

Risk factors of paroxysmal atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke

中国临床医学. 2017, 24(6): 924–929 https://doi.org/10.12025/j.issn.1008–6358.2017.20170598

DOI:10.12025/j.issn.1008-6358.2020.20192088

·短篇论著·

非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者抗栓治疗疗效分析

朱建建[1]，张爱萍[1]，施建生[2]，成亚琴[2]，张元媛[2]，樊兴娟[2*]

1. 如皋市人民医院神经内科，如皋　226500

2. 南通大学附属医院神经内科，南通　226000

［摘要］ **目的**：通过前瞻性观察性研究分析非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者的临床资料，探讨合并房颤的急性脑梗死出血转化患者行低剂量低分子肝素（low-molecular-weight heparin，LMWH）抗凝治疗的疗效。**方法**：纳入 2016 年 1 月至 2018 年 11 月在如皋市人民医院神经内科住院的非瓣膜性房颤脑梗死无症状性出血转化患者 120 例，根据是否予以低剂量低分子肝素抗凝治疗，分为抗凝组（n=56）和对照组（n=64），分析入组患者急性期的临床资料，随访 30 d，以美国国立卫生研究院卒中量表（the National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS）减分值、30 d 改良 Rankin（mRs）评分、30 d 良好预后（mRs 2 分）、再发脑梗死、其他栓塞事件、颅内外出血事件为主要观察指标。**结果**：抗凝组和对照组在 NIHSS 减分值、再发脑梗死（1.79% *vs* 14.06%）差异有统计学意义（P<0.05）；30 d mRs 评分、30 d 良好预后、颅内外出血事件及其他栓塞事件差异无统计学意义；单因素（抗凝治疗）分析显示，NIHSS 减分值（OR=2.41，95%CI 1.30～3.51）、再发脑梗死（OR=0.10，95%CI 0.01～0.79）差异有统计学意义（P<0.05）；多因素分析显示，NIHSS 减分值（OR=39.87，95%CI 21.98～57.77）、再发脑梗死（OR=0.10，95%CI 0.01～0.86）差异有统计学意义（P<0.05）。**结论**：合并非瓣膜性房颤的急性脑梗死无症状性出血转化患者行低剂量低分子肝素抗凝治疗能改善神经功能，降低再发脑梗死风险，且不增加颅内外出血事件。

［关键词］ 非瓣膜性房颤；脑梗死；出血转化；抗凝；低剂量低分子肝素

［中图分类号］ R 743.33　　［文献标志码］ A

Study on anticoagulant treatment of asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke with non-valve atrial fibrillation

ZHU Jian-jian[1], ZHANG Ai-ping[1], SHI Jian-sheng[2], CHENG Ya-qin[2], ZHANG Yuan-yuan[2], FAN Xing-juan[2*]

1. Department of Neurology, the People's Hospital of Rugao, Rugao 226500, Jiangsu, China

2. Department of Neurology, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, China

［**Abstract**］ **Objective**: To investigate the therapeutic effect of low-dose low-molecular-weight heparin (LMWH) anticoagulation therapy in acute phase by prospective observational study and analyze clinical data of patients with asymptomatic hemorrhage transformation after acute ischemic stroke with non-valve atrial fibrillation. **Methods**: The clinical data of 120 patients with asymptomatic hemorrhage transformation after acute ischemic stroke with non-valve atrial fibrillation hospitalized in Neurology of the People's Hospital of Rugao from January 2016 to November 2018 were selected. According to whether the patients with hemorrhagic cerebral infarction were treated with LMWH, they were divided into two groups: anticoagulation group (n=56) and control group (n=64). All patients were followed up for 30 days, with National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) reduction score, 30 days modified Rankin (mRs) score, 30 days good prognosis (mRs≤2), recurrentcerebral infarction, other embolic events, intracranial/extracranial hemorrhage events as the main observation indexs. **Results**: The main observation indexes of anticoagulant group and control group were compared: NIHSS reduction score, recurrentcerebral infarction (1.79% *vs* 14.06%) were statistically significantly different (P<0.05). There were no significant difference in 30 days mRs score, 30 days good prognosis, intracranial/extracranial hemorrhage events and other embolization events. Single factor (anticoagulant therapy) analysis showed NIHSS reduction score (OR=2.41, 95%CI 1.30-3.51), recurrentcerebral infarction (OR=0.10, 95%CI 0.01-0.79) were statistically significant (P<0.05), and multi-factor analysis showed that NIHSS reduction score (OR=39.87, 95%CI 21.98-57.77) and recerebral infarction (OR=0.10, 95%CI 0.01-0.86) were

［收稿日期］ 2019-11-17　　［接受日期］ 2020-01-16

［基金项目］ 南通市市级科技计划指导项目（MSZ18102）. Supported by Nantong Municipal Science and Technology Plan Guidance Project (MSZ18102).

［作者简介］ 朱建建，硕士，主治医师. E-mail: 7636359@163.com

* 通信作者（Corresponding author）. Tel: 13962913699, E-mail: fxingjuan@163.com

statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions**: LMWH anticoagulant therapy in the acute phase of asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke with non-valve atrial fibrillation can improve neurological function, reduce the risk of recurrentcerebral infarction, and not increase the incidence of intracranial/extracranial bleeding events.

[**Key Words**] non-valve atrial fibrillation; acute ischemic stroke; hemorrhagic transformation; anticoagulant; low-molecular-weight heparin

随着抗血小板药物、抗凝及溶栓药物的应用，缺血性脑卒中患者出血转化发生率明显增加，同时出血转化也是缺血性脑卒中自然病程一部分。临床出血转化分类主要参照欧洲急性脑卒中联合研究(ECASSⅡ)的分类标准[1]，基于影像学表现将出血转化分为 2 大类，(1)出血性脑梗死(hemorrhagic infarction，HI)：①HI-1 型，沿梗死边缘的小的点状出血；②HI-2 型，梗死区内片状出血，无占位效应。(2)脑实质出血(parenchymal hematoma，PH)：①PH-1 型，有血肿形成，占位效应轻，小于梗死面积的 30%；②PH-2 型：血肿超过梗死面积的 30%；有明显占位效应以及远离梗死区的出血。不同出血转化类型预后差别很大，在非瓣膜性房颤脑梗死患者发生出血转化后如何重启抗凝治疗预防栓塞事件，同时又不增加颅内出血风险一直未有明确结论。因此本研究基于真实世界进行前瞻性研究，探讨早期抗栓治疗对房颤合并脑梗死出血转化患者临床预后的影响。

1 临床资料和方法

1.1 *研究对象* 2016 年 1 月至 2018 年 11 月如皋市人民医院神经内科房颤合并脑梗死出血转化患者。纳入标准：(1)年龄≥18 岁；(2)发病前改良 Rankin 量表评分≤2 分；(3)脑梗死诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》标准[2]；(4)出血转化参照 ECASSⅡ分类标准，符合 HI 表现；(5)临床症状无明显加重；(6)NIHSS≤15 分。排除标准：(1)发病<6 h，静脉溶栓和(或)血管内治疗；(2)既往存在出血性脑血管病患者；(3)既往长期服用抗凝药物(华法林及非维生素 K 拮抗剂抗凝药物，如达比加群、利伐沙班等)；(4)存在凝血功能障碍、血小板减少；(5)风湿性心脏病、瓣膜性心脏病；(6)不能配合完成随访或随访丢失患者；(7)不能坚持低分子肝素治疗 4 周。

本研究为基于真实世界的前瞻性研究，通过如皋市人民医院伦理委员会批准(批准文号：KY20150402)，患者或家属全部知情同意并签署知情同意书。

1.2 *研究方法*

1.2.1 *基线资料* (1)人口资料基本特征：年龄、性别；(2)伴随疾病：高血压、糖尿病、既往脑梗死病史、冠心病、吸烟；(3)血生化指标：血小板、血浆凝血酶原时间、活化部分凝血酶时间、纤维蛋白原、血浆 D-二聚体、丙氨酸氨基转移酶、天门冬氨酸氨基转移酶、胆碱酯酶、肌酸激酶、肌酸激酶同工酶、尿酸、血糖、三酰甘油、总胆固醇、低密度脂蛋白；(4)梗死病灶特点：单一大面积脑梗死，多发性脑梗死；(5)所有患者均有统一培训的神经内科医生进行 NIHSS 评分，CHA2DS2-VASc 评分、HAS-BLED 评分。

1.2.2 *影像学检查* 采用 3.0 TMRI 及 64 排 CT 进行头颅影像学检查及出血转化分类，有 1 名影像科高级职称和 1 名神经内科高级职称医师共同完成影像学诊断。

1.2.3 *治疗方案* 非瓣膜性房颤脑梗死患者在出血转化前予以常规阿司匹林/氯吡格雷抗血小板聚集治疗，病程中 1 周内复查 CT/MRI，在发现无症状性出血转化后，征求患者或家属同意，纳入抗凝(低分子肝素)组，在出血转化后停用抗血小板药物，予以低分子肝素 5 000 iu qd 皮下注射，对照组停用抗栓药物。4 周后予以口服抗栓治疗。

1.2.4 *评价指标* 通过电话、门诊随访，评价患者 30 d NIHSS 评分减分值、30 d 改良 Rankin 评分、再发脑梗死、出血事件(包括颅内出血、消化道出血、呼吸道出血)、血管栓塞事件(包括肺栓塞、深静脉血栓形成)。

1.2.5 *统计学方法* 采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据分析，符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示，组间比较采用两独立样本 t 检验；偏态分布的计量资料以 $M(IQR)$ 表示，组间比较采用秩和检验；计数资料以 n(%)表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法比较；采用单因素分析对基线资料进行比较，将 $P<0.05$ 基线变量进行多变量 logistic 回归分析。检验水准(α)为 0.05。

2　结　果

2.1　临床基线资料比较　120 例非瓣膜性房颤脑梗死无症状出血转化患者根据治疗方案分为抗凝组(56 例)及对照组(64 例),年龄及性别在组间比较差异无统计学意义。伴随疾病中以高血压最多,2 组吸烟患者为 15 例 *vs* 30 例(26.79% *vs* 46.88%),差异存在统计学意义($P<0.05$)。

生化指标中,抗凝组白细胞、中性粒细胞、天门冬氨酸氨基转移酶、胆碱酯酶、肌酸激酶均低于对照组,差异存在统计学意义($P<0.05$),其他纳入观察指标组间差异无统计学意义。

根据病灶特点分为单一大面积脑梗死和多发性梗死病灶,组间比较差异无统计学意义。房颤脑卒中风险评分 CHA2DS2-VASc 评分及抗凝出血风险评估 HAS-BLED 评分 2 组组间比较差异无统计学差异。神经功能损伤严重程度评价即入组时 NIHSS 评分 2 组组间比较差异无统计学意义,详见表 1。

表 1　出血性脑梗死患者不同治疗方案组临床资料比较

观察指标	抗凝组($n=56$)	对照组($n=64$)	P 值
年龄(岁)	72.16±10.15	70.57±11.58	0.43
女性 n(%)	34(60.71)	29(45.31)	0.09
伴随疾病 n(%)			
高血压	36(64.29)	42(65.63)	0.88
糖尿病	19(33.93)	21(32.81)	0.90
冠心病	28(50.00)	22(34.38)	0.08
既往脑梗死	22(39.29)	18(28.13)	0.20
吸烟	15(26.79)	30(46.88)	0.02
血生化指标			
白细胞($\times10^9$/L)	6.37±1.79	7.79±2.79	0.001
中性粒细胞($\times10^9$/L)	4.41±1.91	5.62±2.85	0.008
血小板($\times10^9$/L)	192.95±55.65	196.25±68.74	0.78
血浆凝血酶原时间(s)	12.63±1.63	12.57±1.60	0.84
活化部分凝血酶时间(s)	27.67±5.08	27.39±5.35	0.77
纤维蛋白原(g/L)	2.58±0.75	2.55±0.70	0.79
血浆 D-二聚体(mg/L)	1.73±2.59	1.15±1.43	0.17
丙氨酸氨基转移酶(U/L)	19.91±9.87	27.19±25.94	0.05
天门冬氨酸氨基转移酶(U/L)	21.41±6.87	28.32±12.83	0.00
胆碱酯酶(U/L)	7 490.95±1 714.65	8 171.11±1 944.0	0.046
肌酸激酶(U/L)	81.25±53.32	121.53±115.28	0.018
肌酸激酶同工酶(U/L)	16.5±18.89	17.41±8.24	0.73
尿酸(μmol/L)	320.02±117.64	313.65±106.83	0.76
血糖(mmol/ L)	7.54±2.74	7.04±2.04	0.25
三酰甘油(mmol/ L)	1.49±1.24	1.76±1.67	0.31
总胆固醇(mmol/ L)	4.37±1.26	4.82±1.23	0.05
低密度脂蛋白(mmol/ L)	2.47±0.85	2.74±0.85	0.08
梗死病灶特点 n(%)			0.48
单一大面积梗死	36(64.29)	45(70.31)	
多发性梗死	20(35.71)	19(29.69)	
临床评分			
CHA2DS2-VASc 评分	4.95±1.30	4.71±1.35	0.34
HAS-BLED 评分	3.5±0.76	3.65±0.90	0.61
入组 NIHSS	9(6)	9(8)	0.50

2.2 预后比较 抗凝组和对照组在 30 d 观察期内，NIHSS 减分值、再发脑梗死组间比较差异存在统计学意义（$P<0.05$），30 d mRs、30 d 良好预后、颅内外出血事件及其他全身栓塞事件差异无统计学意义，见表 2。

表 2 出血性脑梗死患者不同治疗方案组主要观察指标比较

指 标	抗凝组（$n=56$）	对照组（$n=64$）	P 值
30 d NIHSS 减分值	4(3)	3(5)	0.04
30 dmRs	2(3)	3(4)	0.08
30 dmRs≤2 分 n(%)	29(51.79)	29(45.31)	0.48
再发脑梗死 n(%)	1(1.79)	9(14.06)	0.02
其他栓塞事件 n(%)	0(0)	4(6.25)	0.06
颅内出血 n(%)	2(3.57)	2(3.13)	0.63
颅外出血 n(%)	3(5.36)	5(7.81)	0.59

在不增加其他协变量时，以抗凝为单因素进行 logistic 回归分析显示抗凝组在 NIHSS 减分值（OR=2.41，95% CI 1.30～3.51）、再发脑梗死（OR=0.1，95%CI 0.01～0.79）差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 3。在多因素模型中，本研究纳入 P 值小于 0.05 的变量（吸烟、白细胞计数、中性粒细胞计数、谷草转氨酶、胆碱酯酶、肌酸激酶）进行分析，同对照组相比，抗凝组患者 NIHSS 减分值的 OR=39.87（95% CI 21.98～57.77），患者 30 d 的再发脑梗死 OR=0.10（95% CI 0.01～0.86），2 组差异具有统计学意义（$P<0.05$），见表 4。

表 3 出血性脑梗死合并非瓣膜性房颤急性期 1 个月内 NIHSS 减分值的 OR 值

组别	单因素 OR(95%CI)	多因素 OR(95%CI)
抗凝组	2.41(1.30～3.51)	39.87(21.98～57.77)
对照组	1(Reference)	1(Reference)

单因素：抗凝治疗；多因素：吸烟、白细胞、中性粒细胞、谷草转氨酶、胆碱酯酶、肌酸激酶。

表 4 HI 合并非瓣膜性房颤急性期 1 个月再发脑梗死的 OR 值

组别	单因素 OR(95%CI)	多因素 OR(95%CI)
抗凝组	0.10(0.01～0.79)	0.10(0.01～0.86)
对照组	1(Reference)	1(Reference)

单因素：抗凝治疗；多因素：吸烟、白细胞、中性粒细胞、谷草转氨酶、胆碱酯酶、肌酸激酶

3 讨 论

随着我国缺血性脑卒中患者年龄增大，非瓣膜性房颤患病率增加，脑卒中发病率增高，脑梗死出血转化比例不断上升，针对非瓣膜性房颤脑梗死出血转化后抗凝治疗尚无统一定论。

Kahn 等[3]研究显示，房颤患者无论既往史如何，其内源性组织型纤溶酶原激活物（t-PA）水平高于窦性心律患者，心源性脑栓塞患者 t-PA 同样增加[4]，t-PA 具有溶栓作用，同时也可能通过 t-PA 依赖通路和纤溶酶依赖通路[5-6]对缺血脑组织（包括血脑屏障）产生毒性作用，血管内皮基底膜和细胞外基质降解，脑微血管完整性丧失[7-8]，血脑屏障破坏和缺血脑组织出血转化（从点状出血到严重脑实质出血）[9]。心源性脑栓塞超急性期血脑屏障破坏程度较其他脑卒中亚型更为严重[10]，所以脑栓塞出血转化较其他脑卒中亚型常见。

心源性脑栓塞出血转化患者具有高龄、高 NIHSS 评分、大面积脑梗死、低胆固醇和三酰甘油[11]、低脑血容量（CBV）-ASPECT 评分[12]及侧支循环少[13]等特点，本研究发现非瓣膜性房颤脑梗死出血转化患者中高血压占总人数 65.0%（78/120），与戚玉琴等[14]研究相似（房颤合并高血压占 59.3%）。本研究入组患者平均年龄大于 70 岁，NIHSS 评分中位数 9 分，与 Guan 等[15]、Wang 等[16]的研究一致。

CHA2DS2-VASc 评分表和 HAS-BLED 评分表之间存在部分共同危险因素，如高血压、年龄、既往卒中病史，导致 CHA2DS2-VASc 评分高的患者可能存在 HAS-BLED 评分增高可能，本研究 CHA2DS2-VASc 评分男性均≥2 分，女性均≥3 分，HAS-BLED≥3 分，均为栓塞及出血高风险患者，所有入组患者的 CHA2DS2-VASc 评分均高于 HAS-BLED 评分。

抗凝治疗是房颤患者的主要治疗方式，脑卒中急性期患者的抗凝治疗一直存在争议，目前多国指南[17-19]采用了 2013 年欧洲心脏病协会欧洲心律协会根据大面积脑梗死比小片状脑梗死更容易发生出血转化，推荐“1-3-6-12”原则，目前缺乏房颤合并脑梗死出血转化患者急性期抗栓治疗研究。缺血性脑卒中出血患者多数无症状或症状轻微，Pessin 等[20]研究显示继续予以抗栓治疗安全可靠。《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 版》[21]提出，对于 HI 患者，可以继续予以抗栓治疗；Hawryluk 等[22]指出，对于高栓塞风险患者应在脑出血 3 d 后重启抗凝。2016 年欧洲房颤管理指

南[19]指出,对于出血风险高但又非常需要抗凝治疗的患者,则需要采取低剂量抗凝剂治疗。Timothy等研究[23]显示,低分子肝素不会增加脑梗死出血转化。低分子肝素具有很高的抗凝血因子Xa活性和较低的抗凝血因子Ⅱa或抗凝血酶活性,皮下注射后100%吸收,使用3 h达到血浆峰值,半衰期约3.5 h。因此,本研究对纳入的房颤脑梗死无症状性出血转化患者选择药代动力学稳定的低分子肝素作为急性期抗凝治疗的药物。

本研究纳入患者具有高CHA2DS2-VASc评分、高NIHSS评分,且大梗死灶患者多,约8.33%(10/120)患者出现梗死面积扩大或新发梗死灶。研究中抗凝组1例患者在起病后第6天出现脑梗死,对照组9例(14.06%)患者出现再发梗死,其中起病1周内再发梗死患者有6例,第10天1例,第13天1例,第21天1例,既往研究[24]报道,伴有房颤的脑梗死患者复发性梗死达31.86%(31/113),同期研究[25]脑梗死合并非瓣膜性房颤急性期复发率达33.96%(36/106),复发患者中高血压、糖尿病、冠心病、既往卒中史所占比例增高,复发组双抗加抗凝治疗比率低于对照组。

本研究抗凝组和对照组NIHSS减分中位数分别为4和3,组间比较存在显著统计学差异,2组30 d mRS组间无统计学差异,2组NIHSS减分值与30 d mRS良好预后不一致,对照组再发脑梗死患者多,导致NIHSS减分中位线数低于抗凝组。FISS-tris研究[26]和Yi等[27]研究显示,入院10 d内低分子肝素预防早期神经功能恶化、脑卒中进展优于阿司匹林。本研究进行单因素及多因素分析显示,在非瓣膜性房颤脑梗死出血转化后给予低分子肝素抗凝治疗,可改善神经功能评分、降低30 d内脑梗死再发风险,与既往研究[26-27]基本一致。

RETRACE研究[28]显示,在非口服抗凝剂、华法林、非维生素K拮抗剂口服抗凝药物导致的脑出血患者中,应用肝素预防深静脉血栓是安全的。本研究抗凝组无下肢深静脉血栓及肺栓塞形成,而对照组出现4例肺栓塞,其中2例合并有下肢深静脉血栓形成,2组组间比较虽然未显示出明显统计学差异,但抗凝治疗似乎有减少患者其他全身栓塞事件的可能性。

本研究结果显示,抗凝组和对照组分别出现3例(5.36%)和5例(7.81%)颅外出血。颅外出血事件以消化道出血最常见,均为3例。对照组其他患者1例牙龈出血和1例咯血(咯血病因不明确),所有入组观察患者中,4例颅内出血占总人数的3.33%(4/120),抗凝组和对照组各有2例,抗凝组1例梗死后4 d(入组24 h内)症状加重,CT提示出血转化血肿形成(PH-1型),1例起病后12 d(入组6 d)出现原偏瘫对侧肢体活动不便,CT检查存在梗死区对侧顶叶血肿形成。对照组2例患者分别在梗死后第2天和第3天(均在入组后24 h内)出血转化血肿形成、出现占位效应。2组患者颅内外出血事件组间比较差异无统计学意义。

对于非瓣膜性房颤脑梗死患者在发现无症状性出血转化后予以低剂量LMWH抗凝治疗可改善近期神经功能、降低再发脑梗死风险,不增加颅内外出血事件风险,对于无症状性出血转化的远期疗效需要进一步探讨研究。

参考文献

[1] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS Ⅱ). Second European-Australasian acute stroke study investigators[J]. Lancet, 1998, 352(9136): 1245-1251.

[2] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.

[3] KAHN S R, SOLYMOSS S, FLEGEL K M. Increased tissue plasminogen activator levels in patients with nonvalvular atrial fibrillation[J]. CMAJ, 1997, 157(6): 685-689.

[4] OLIVOT J M, LABREUCHE J, MAHAGNE M H, et al. Endogenous tissue-type plasminogen activator and cardioembolic brain infarct subtype[J]. J Thromb Haemost, 2006, 4(11): 2513-2514.

[5] WANG X, TSUJI K, LEE S P, et al. Mechanisms of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke[J]. Stroke, 2004, 35(11 Suppl 1): 2726-2730.

[6] NIEGO B, MEDCALF R L. Plasmin-dependent modulation of the blood-brain barrier: a major consideration during tPA-induced thrombolysis? [J]. J Cereb Blood Flow Metab, 2014, 34(8): 1283-1296.

[7] CASTELLANOS M, LEIRA R, SERENA J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2003, 34(1): 40-46.

[8] MONTANER J, MOLINA C A, MONASTETIO J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke[J]. Circulation, 2003, 107(4): 598-603.

[9] VON KUMMER R, BRODEICK J P, CAMPBELL B C, et al. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy [J]. Stroke, 2015, 46(11): 2981-2986.

[10] LIU C, SHI F N, CHEN Z, et al. Severe blood-brain barrier disruption in cardioembolic stroke[J]. Front Neurol, 2018, 9: 55.

[11] NAGARAJA N, TASNEEM N, SHABAN A, et al. Cerebral microbleeds are an independent predictor of hemorrhagic transformation following intravenous alteplase administration in acute ischemic stroke [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(5): 1403-1411.

[12] LIU L, WU B, ZHAO J, et al. Computed tomography perfusion alberta stroke program early computed tomography score is associated with hemorrhagic transformation after acute cardioembolic stroke[J]. Front Neurol, 2017, 8: 591.

[13] REBELLO L C, BOUSLAMA M, HAUSSEN D C, et al. Stroke etiology and collaterals: atheroembolic strokes have greater collateral recruitment than cardioembolic strokes[J]. Eur J Neurol, 2017, 24(6): 762-767.

[14] 戚玉勤,金雪娟,李 双,等. 上海市社区老年人群心房颤动的流行病学特征及抗凝治疗现状调查[J]. 中国临床医学, 2018, 25(1): 1-4.

[15] GUAN T, MA J, LI M, et al. Rapid transitions in the epidemiology of stroke and its risk factors in China from 2002 to 2013[J]. Neurology, 2017, 89(1): 53-61.

[16] WANG J, WEN X, LI W, et al. Risk factors for stroke in chinese population: a systematic rview and meta-analysis[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2017, 26(3): 509-517.

[17] 张 澍,杨艳敏,黄从新,等. 中国心房颤动患者卒中预防规范(2017)[J]. 中华心律失常学杂志, 2018, 22(1): 17-30.

[18] HEIDBUHEL H, VERHAMME P, ALINGS M, et al. EHRA Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation: executive summary[J]. Eur Heart J, 2013, 34(27): 2094-2106.

[19] KIRCHHOF P, BENUSSI S, KOTECHA D, et al. 2016 ESC guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS [J]. Eur J Cardiothorac Surg, 2016, 50(5): e1-e88.

[20] PESSIN M S, ESTOL C J, LAFRANCHISE F, et al. Safety of anticoagulation after hemorrhagic infarction [J]. Neurology, 1993, 43(7): 1298-1303.

[21] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 258-273.

[22] HAWRYLUK G W, AUSTIN J W, FURLAN J C, et al. Management of anticoagulation following central nervous system hemorrhage in patients with high thromboembolic risk [J]. J Thromb Haemost, 2010(7): 1500-1508.

[23] ENGLAND T J, BATH P M, SARE G M, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype [J]. Stroke, 2010, 41(12): 2834-2839.

[24] 李慎军,王树才,谷明明,等. 伴心房纤颤急性脑梗死患者的临床特点及预后[J]. 中华医学杂志, 2015, 95(43): 3509-3513.

[25] 孙慧杰. 脑梗死合并非瓣膜性房颤急性期复发危险因素研究[D]. 青岛:青岛大学, 2018.

[26] WANG Q, CHEN C, CHEN X Y, et al. Low-molecular-weight heparin and early neurologic deterioration in acute stroke caused by large artery occlusive disease [J]. Arch Neurol, 2012, 69(11): 1454-1460.

[27] YI X, LIN J, WANG C, et al. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic data-rioration and improving six-month outcome [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6): 1537-1544.

[28] SPRÜGEL M I, SEMBILL J A, KURAMATSU J B, et al. Heparin for prophylaxis of venous thromboembolism in intracerebral haemorrhage [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019, 90(7): 783-791.

[本文编辑] 王 迪,贾泽军