

· 综述 ·

阿替普酶静脉溶栓后发生早期神经功能恶化的研究进展

齐婷婷 丰宏林

150001 哈尔滨医科大学附属第一医院神经内科

通信作者: 丰宏林, Email: fenghonglin567@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.02.022

【摘要】急性缺血性卒中是最常见的卒中类型,到目前为止,阿替普酶是国际上唯一被批准的治疗该疾病的有效药物,但是部分溶栓患者临床症状并未改善,甚至还发生了早期神经功能恶化(END)。END在临床上并不少见,但END的定义并没有统一的概念,其流行病学、发病机制、危险因素等仍未完全明了。大量研究表明END的发生与患者的不良预后有着直接联系,所以预防和治疗END具有重要的意义。近年来上述问题一直是国内外众多学者讨论的热点,现就以上内容进行综述。

【关键词】缺血性卒中; 静脉溶栓; 早期神经功能恶化; 综述

Study on the early neurological deterioration after intravenous thrombolysis therapy with alteplase

Qi Tingting, Feng Honglin

Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150001, China

Corresponding author: Feng Honglin, Email: fenghonglin567@sina.com

【Abstract】Acute ischemic stroke is the most common type of stroke. So far, alteplase is the only approved drug in the world to treat this disease. However, the clinical symptoms of some patients with thrombolysis have not improved, and even early neurological deterioration (END) has occurred. END is not uncommon in clinical practice, but the definition of END does not have a unified concept. Its epidemiology, pathogenesis, and risk factors are still not fully understood. A large number of studies have shown that the occurrence of END is directly related to the poor prognosis of patients, so prevention and treatment of END is of great significance. In recent years, the problems mentioned above have been the hotspots discussed by many scholars in China and abroad. The above contents are reviewed in this paper.

【Key words】Ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Early neurological deterioration; Review

最新调查显示,卒中已成为全世界死亡和残疾的主要原因之一,在我国的发病率亦是居高不下,严重危害了人们的身心健康及生活质量。缺血性脑卒中是最常见的卒中类型。目前主要的治疗方法包括溶栓、取栓、改善循环、抗血小板治疗等,其中,时间窗内应用阿替普酶的静脉溶栓治疗是当前被批准的最有效治疗,美国国立神经疾病与卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)实验结果显示,3 h内阿替普酶静脉溶栓组3个月完全或接近完全神经功能恢复者比例显著高于安慰剂对照组,欧洲急性卒中协作研究(European cooperative acute stroke study, ECASS) III实验结果显示在发病后3~4.5 h静脉使用阿替普酶仍然有效^[1]。但尽管如此,仍有相当一部分患者神经

功能缺损没有恢复甚至进一步加重,即发生早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END),严重影响预后。目前END发生的病理生理机制并未完全明了,亦缺乏早期的识别手段,从而使治疗更加困难,本文就阿替普酶静脉溶栓后发生END的相关问题进行综述。

一、END的定义

由于各研究所使用的卒中量表不同,所规定的恶化时间窗存在差异,导致END的诊断目前仍未统一。临床上最常应用的END定义为:静脉溶栓后24 h内美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分较入院时增加 ≥ 4 分或者死亡^[2]。也有部分研究应用斯堪的纳维亚卒中量表(Scandinavian Neurological

Stroke Scale, SSS) 及加拿大神经功能评分(Canadian Neurological Scale, CNS) 来定义END, 但由于NIHSS评分更具有临床相关性, 并且是目前应用最广泛神经功能缺损量表, 故其应用更为广泛。

二、流行病学

定义不同, END的发生率在各项研究中显著不同。有报告显示接受阿替普酶静脉溶栓的患者END发生率在6%~38%^[3]。其变化与众多因素相关, 如诊断标准、研究对象及评估时间等。但总体而言, END的发生并不罕见, 大约会发生在1/7的溶栓患者中^[2]。病情危重的患者更容易发生END。

在溶栓和非溶栓样本中, END最强和最一致的入院预测因素为高血糖、既往未服用阿司匹林、短暂性脑缺血发作、近段动脉闭塞和早期CT改变, 最常见的24 h随访相关因素为没有再通或再闭塞, 大面积梗死和颅内出血^[2]。

三、END的病因

1. 颅内出血(intracranial haemorrhage, ICH): 除了症状性颅内出血(symptomatic ICH, sICH)外, 很少有研究报告END的其他原因^[2], sICH被认为是溶栓后最具破坏性的不良事件之一, 它可能与缺血性损伤、凝血功能障碍、血脑屏障破坏、脑血管完整性的损伤等因素相关。而意识水平的变化则被认为是其独立的危险因素。Seners等^[2]的研究显示, sICH可以解释溶栓患者中约20%的END, 在非溶栓患者中约占5%。目前的卒中管理指南建议在急性缺血性卒中患者溶栓治疗的24 h内应停用抗血栓及抗凝药物。尽管sICH发生在近6%的患者中并且具有接近50%的死亡率^[4], 但Schmitz等^[5]报道称, 溶栓治疗虽然增加缺血性脑卒中后出血转换的风险, 但除了罕见的大量血肿病例外, 出血转换并不会影响患者的预后, 患者远期存活率提高, 获益大于风险。

2. 恶性脑水肿: 恶性脑水肿是导致END发生的另一主要原因^[6], 与不良结局或死亡存在明确关联, 特别是在恶性进展的严重卒中中。有报道END脑水肿发病率在14%~27%, 占急性缺血性脑卒中总样本的2%~3%^[2]。尽管水肿通常在卒中发病后的3~5 d达到峰值, 但神经功能的恶化可在24 h时内出现并急剧加重。其原因可归结为以下3点: 首先, 颅内动脉的急性闭塞, 可导致其下游分支动脉供血不足, 从而影响相应脑组织的血液灌注, 脑组织缺血缺氧、血管内皮细胞受损会引发血脑屏障的破坏, 导致脑水肿向血源性发展。其次, 梗死周围的脑组织形成水肿带压迫周围正常组织使颅内压升高, 影

响静脉回流, 从而进一步加重脑缺血, 甚至引起正常脑组织移位而导致脑疝, 使病情迅速恶化。近端动脉闭塞、较高的NIHSS评分、较高的基线血糖、较差的侧支循环和较低的Alberta卒中操作早期急性卒中分级CT评分(ASPECTS)与恶性脑水肿相关, 如果早期进行去骨瓣减压术, 可以改善一部分患者的预后^[7]。但在当前医疗水平下, 尚缺乏降低脑水肿发生的有效治疗手段。

3. 早期复发性缺血性卒中(early recurrent ischaemic stroke, ERIS): 有研究显示缺血进展或复发是溶栓后END的主要原因, 发生率是sICH的2倍以上。然而, 由于缺血进展的狭义定义, 与出血性并发症相比, 溶栓治疗后24 h内缺血性卒中进展或复发的患病率和特征被低估了。ERIS定义为在新的独立的动脉供血区域临床及影像上证实发生缺血性卒中, 并且排除因动脉再闭塞或栓子延伸而发生的神经功能缺损程度加重^[8]。接受溶栓治疗的患者中2.6%检测到早期缺血, 而房颤是一种危险因素^[9]。Awadh等^[8]的研究认为, 对于心源性栓塞患者来说, 二次栓塞被认为是静脉溶栓诱导心脏内或血管内的血栓崩解、脱落, 形成新栓子的结果, 同时动脉-动脉栓塞也是早期再发脑卒中的机制之一。ERIS常突然导致神经功能恶化、意识障碍等, 在阿替普酶输注期间或之后不久发生。应重视ERIS的不良预后, 在某些研究中, 接近100%的病例在恶化后的几天内死亡^[2]。

4. 血管再闭塞: 阿替普酶静脉溶栓治疗后, 血管再通的患者中仍有14%~34%出现再闭塞^[10], 导致部分患者溶栓后出现神经功能缺损症状复发或加重。动脉粥样硬化是其独立的危险因素^[9]。血管再闭塞的原因可能是: (1) 血栓溶解过程中, 会导致动脉粥样硬化斑块表面暴露, 因其具有高度致栓性, 是血栓扩大和再次形成的根源; (2) 较大的斑块崩解破碎后, 所形成的小栓子可随着血液循环流动, 堵塞直径与其相似的狭窄动脉的远端分支, 导致相应脑组织缺血缺氧, 加重临床症状; (3) 凝血因子V是一种强有力的血小板活化剂, 溶栓时, 纤溶酶可通过激活其生成从而加速凝血酶的形成, 直接激活血小板, 导致血液呈高凝状态; 有研究显示, END与血管再闭塞有关, 早期再闭塞预示预后较差^[11]。

5. 早期痫性发作: Naylor等^[12]研究表明, 急性缺血性卒中静脉溶栓治疗与痫性发作显著相关, 认为卒中后痫性发作风险的增加可能是治疗本身所固有的。这与Alvarez等^[13]的观点一致, 以下机制可

能解释了这一观点。首先,脑灌注的突然变化可以引起包括痫性发作的临床综合征,因为当缺血的脑组织灌注改善时,炎症反应的级联会导致脑循环的重建,促成再灌注综合征的发展和随后的癫痫发作。其次,再灌注也可以导致兴奋性代谢物的聚集,从而导致癫痫的发作。鉴于早发性痫性发作是晚发性痫性发作和癫痫发展的危险因素,因此急性卒中治疗再灌注可能同时增加这些人群癫痫发作的风险。目前相关研究还较少,尚需进一步试验进行验证。

6. 未明确的END病因:除上述可能导致溶栓后END发生的病因,溶栓后24 h内发生的END大部分是无法解释的,Seners等^[14]将这部分原因称为“END unexplained”。并提出其预测因子包括既往未使用抗血小板药物、较低的NIHSS评分、高血糖水平、影像学上大面积错配及邻近血管闭塞等。亦有研究表明血流动力学因素也起到关键作用^[15]。目前尚缺乏这类患者的明确管理指南。

四、END的相关危险因素

1. 高血糖水平:多项研究表明,既往糖尿病史尤其是发病时较高血糖水平与溶栓后END相关。机制可能有以下几点:(1)高血糖水平会增加脑无氧酵解及氧自由基水平,使脑内乳酸堆积,导致缺血半暗带灌注及细胞代谢发生紊乱,最终导致脑组织发生坏死。有研究显示,应用胰岛素治疗即使显著降低了血糖,减少了脑乳酸水平,但与安慰剂相比并未阻止梗死的进展^[6]。(2)很多糖尿病患者由于长期暴露在高血糖环境中,可导致广泛的微血管病变,导致对血压波动调节的能力及耐受性均较差,侧支循环建立困难^[16],也是导致缺血性卒中后更广泛的神经损伤的主要原因^[17-18]。(3)由于糖尿病的卒中患者接受胰岛素的治疗,隐匿性低血糖的发生可导致不明原因的END^[6]。(4)较高的血糖具有促进血栓形成及延伸的作用。

2. 血压:在急性缺血性脑卒中的最初几个小时内,过高的收缩压或高度可变的血压通常是关注的焦点,也是停止溶栓治疗的常见原因,主要是考虑到继发性脑出血发生的可能。早期降压治疗似乎对出血性卒中患者有益,但对缺血性卒中患者发病早期是否应该立即降压尚缺乏充分的研究依据。目前的分析表明,过高的收缩压或高度可变的血压特征不仅与sICH的风险增加有关,而且与其他脑不良事件、早期死亡及6个月时的功能不良结果有关。而且高度可变的血压还会破坏脑动脉自动调节系统,使一些患者的脑灌注压非常低,从而导致END的发

生。在Eivind Berge研究中发现,早期降压治疗与大多数类型的早期不良事件数量减少相关,并且在6个月时降低了预后不良的风险。但在血压大幅下降的患者中复发缺血性卒中的数量略有增加,可能与低血压通过减少侧支血流引起END和梗死进展有关^[19]。总之,在作为溶栓治疗候选者的缺血性卒中患者中,在最初24 h内的血压特征和降压治疗似乎对短期和长期预后具有重要影响。较高的基线收缩压和较大的血压变异性与较差的预后相关。这些发现强调了缺血性卒中后血压的重要性,并表明血压的早期变化可能比以前考虑的更重要^[20]。

3. 入院时神经功能缺损严重程度:NIHSS评分是目前最常用的评价急性缺血性卒中患者神经功能缺损程度的量表,是现有和大多数已发表的临床试验中主要的独立死亡风险因素,与溶栓后END的发生关系较强^[21-22],NIHSS评分越高,证明患者闭塞的血管越靠近主干血管,临床症状越重,常导致卒中中进行性发展而发生END。NIHSS评分较低的轻度卒中患者往往远端动脉闭塞更多,血栓风险更低,再通率更高或具有良好侧支的中央闭塞。有研究显示,NIHSS评分>12分为END的独立危险因素^[23]。

4. 神经影像因素:早期CT扫描显示,若低密度影累及>50%大脑中动脉供血区以及存在大脑中动脉高密度征是神经功能恶化的独立预测因素^[24]。有研究表明,存在近端动脉闭塞、DWI/PWI不匹配(即存在半暗带)、后续成像血管无再通等因素为不明原因END的预测因子^[6]。Strambo等^[25]研究中指出,由于大脑中动脉支配的深部区域有皮质脊髓束穿过并且容易受到侧支循环不良的损害,该区域对运动缺陷相当敏感。在一些报道中,患有深部白质或基底神经节梗死的患者在溶栓或血管内治疗后患有不良结局。因此,即便是该区域的小病灶也可能对轻度缺血性卒中的预后至关重要。

5. 缓激肽水平:临床前和临床证据表明,静脉内溶栓可产生大量缓激肽,缓激肽是一种具有强效促炎作用和水肿作用的肽。这种组织纤溶酶原激活物(tPA)触发的缓激肽的产生可能参与溶栓的有害作用,在卒中患者的溶栓过程中存在大量的缓激肽。鉴于迄今为止所描述的缓激肽在神经血管单元中的多重作用,包括血脑屏障通透性增加,炎症细胞因子上调,星形胶质细胞释放谷氨酸和小胶质细胞激活(缺血性卒中中所有潜在的致病因子),推测很有可能由阿替普酶给药引发的缓激肽的产生参与其有害作用^[26]。

五、治疗

从以上方面来看, END是急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后威胁生命的严重并发症, 早期对其进行正确地识别与治疗可以明显改善患者的病情及预后。虽然END的明确病因并未完全明了, 但其众多潜在机制已被学术界所认可, END的发生是多因素共同作用的结果。故临床治疗时必须实行针对多种病因的个体化治疗, 有END发生高危因素的患者以及存在恶化征象的患者均应该收入卒中单元进行相应治疗。有研究分析显示, 卒中前服用阿司匹林的患者较未服用阿司匹林的患者相比, 临床恶化率低, 拥有更加良好的预后, 而且颅内出血的风险相差无几^[27]。Wang等^[28]研究表示, 氯吡格雷联合阿司匹林联合服用在30 d内的END发生率低于单用阿司匹林, 并在6个月时改善某些亚组的临床结果。但两组之间在症状性出血的发生率方面差异没有统计学意义。

综上所述, 随着急性缺血性脑卒中患者的管理逐渐迈向超急性期, 如何早期识别及预防END是当前需要解决的重要问题, 因此国内外学者对于END的研究仍会继续, 而其诊断标准及病理生理机制仍然是未来所讨论的热点。只有急性缺血性脑卒中患者的治疗满足个体化、规范化的要求, 并且尽早识别END的危险因素并给予相应治疗, 才会降低END的发生率, 改善患者的预后并提高生活质量。

利益冲突 文章所有作者共同认可文章无任何利益冲突

作者贡献声明 论文构思与设计、资料收集、论文撰写及修订为齐婷婷, 审校为丰宏林

参 考 文 献

- [1] 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2018 [J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(9): 666. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
Chinese Medical Association Neurology Branch, Chinese Medical Association Neurology Branch Cerebrovascular Disease Group. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(9): 666.
- [2] Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: a systematic review with pathophysiological implications [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2015, 86(1): 87-94. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308327.
- [3] Tschirret O, Moreno Legast G, Mansuy A, et al. Impact of Brain Atrophy on Early Neurological Deterioration and Outcome in Severe Ischemic Stroke Treated by Intravenous Thrombolysis [J]. Eur Neuro, 2018; 240-246. DOI: 10.1159/000487668.
- [4] Zinkstok SM, Beenen LF, Majoie CB, et al. Early deterioration after thrombolysis plus aspirin in acute stroke: a post hoc analysis of the Antiplatelet Therapy in Combination with Recombinant t-PA Thrombolysis in Ischemic Stroke trial [J]. Stroke, 2014, 45(10): 3080-3082. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006268.
- [5] Schmitz ML, Simonsen CZ, Hundborg H, et al. Acute ischemic stroke and long-term outcome after thrombolysis: nationwide propensity score-matched follow-up study [J]. Stroke, 2014, 45: 3070-3072. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006570.
- [6] Seners P, Baron JC. Revisiting 'progressive stroke': incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. J Neurol, 2018, 265(1): 216-225. DOI: 10.1007/s00415-017-8490-3.
- [7] Kimberly WT, Dutra BG, Boers AMM, et al. Association of Reperfusion With Brain Edema in Patients With Acute Ischemic Stroke [J]. JAMA Neurology, 2018. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.5162.
- [8] Awadh M, Macdougall N, Santosh C, et al. Early Recurrent Ischemic Stroke Complicating Intravenous Thrombolysis for Stroke: Incidence and Association With Atrial Fibrillation [J]. Stroke, 2010, 41(9): 1990-1995. DOI: 10.1161/strokeaha.109.569459.
- [9] Kim JM, Moon J, Ahn SW, et al. The Etiologies of Early Neurological Deterioration after Thrombolysis and Risk Factors of Ischemia Progression [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(2): 383-388. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.10.010.
- [10] Rubiera M, AlvarezSabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke [J]. Stroke, 2005, 36(7): 1452. DOI: 10.1161/01.STR.0000170711.43405.81.
- [11] Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study [J]. Stroke, 2007, 38(1): 69-74. DOI: 10.1161/01.STR.0000251800.01964.f6.
- [12] Naylor J, Thevathasan A, Churilov L, et al. Association between different acute stroke therapies and development of post stroke seizures [J]. BMC Neurology, 2018, 18(1): 61. DOI: 10.1186/s12883-018-1064-x.
- [13] Alvarez V, Rossetti AO, Papavasileiou V, et al. Acute seizures in acute ischemic stroke: does thrombolysis have a role to play? [J]. J Neuro, 2013, 260(1): 55-61. DOI: 10.1007/s00415-012-6583-6.
- [14] Seners P, Turc G, Tisserand M, et al. Unexplained Early Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis: Incidence, Predictors, and Associated Factors [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2004-2009. DOI: 10.1161/strokeaha.114.005426.
- [15] Tisserand M, Seners P, Turc G, et al. Mechanisms of Unexplained Neurological Deterioration After Intravenous Thrombolysis [J]. Stroke, 2014, 45(12): 3527-3534. DOI: 10.1161/strokeaha.114.006745.
- [16] Hou Q, Zuo Z, Michel P, et al. Influence of Chronic Hyperglycemia on Cerebral Microvascular Remodeling: An In Vivo Study Using Perfusion Computed Tomography in Acute Ischemic Stroke Patients [J]. Stroke, 2013, 44(12): 3557-3560. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.003150.

· 综述 ·

缺血性卒中后认知障碍的动态演变及影响因素

焦旭瑞 孙伟

150000 哈尔滨医科大学附属第一医院群力院区神经内二科

通信作者: 孙伟, Email: 13634809995@qq.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2018.02.023

【摘要】 缺血性卒中是神经内科常见病之一, 不仅可以导致卒中幸存者运动功能残疾, 还可以引起不同程度及类型的认知障碍。卒中后认知障碍(PSCI) 不仅对卒中幸存者生活质量以及工作能力产生影响, 而且与其预后也息息相关。现结合近年来国内外的相关研究, 对急性缺血性卒中患者PSCI的动态演变, 卒中后神经功能重塑、人口学资料、生化指标以及缺血性卒中后影像学特征与PSCI的关系进行逐一阐述。

【关键词】 缺血性卒中; 认知障碍; 动态演变; 影响因素; 神经功能重塑; 综述

Dynamic evolution and influencing factors of cognitive impairment after ischemic stroke Jiao Xurui, Sun Wei

The Second Ward of Neurology Department, the First Affiliated Hospital of Harbin Medical University, Harbin 150000, China

Corresponding author: Sun Wei, Email: 13634809995@qq.com

【Abstract】 Ischemic stroke is one of the common diseases in neurology department. It can not only cause disability in the motor function of stroke survivors, but also cause different degrees and types of cognitive impairment. Post-stroke cognitive impairment (PSCI) not only has a negligible effect on the quality of life and work ability of stroke survivors, but also is closely related to the prognosis of stroke survivors. This article will

- [17] Ozkul A, Ayhan M, Akyol A, et al. The effect of insulin resistance on inflammatory response and oxidative stress in acute cerebral ischemia[J]. Neuro Endocrinol Lett, 2013, 34(4): 52-57.
- [18] Liu A, Carmichael KA, Schallom ME, et al. Detecting and Managing Diabetes Mellitus and Prediabetes in Patients With Acute Stroke[J]. Diabetes Educ, 2015, 41(5): 592-598. DOI: 10.1177/0145721715599267.
- [19] Kobayashi M, Tanaka R, Yamashiro K, et al. Pre-existing Mobile Cardiac Thrombus and the Risk of Early Recurrent Embolism after Intravenous Thrombolysis: A Case Report[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(6): e161-e163. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.03.001.
- [20] Berge E, Cohen G, Lindley RI, et al. Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment During the First 24 Hours Among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke[J]. Stroke, 2015, 46(12): 3362-3369. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010319.
- [21] Morita N, Harada M, Uno M, et al. Evaluation of Initial Diffusion-weighted Image Findings in Acute Stroke Patients using a Semiquantitative Score[J]. Magn Reson Med Sci, 2009, 8(2): 47-53. DOI: 10.2463/mrms.8.47.
- [22] Haeusler KG, Gerischer LM, Vatankhah B, et al. Impact of Hospital Admission During Nonworking Hours on Patient Outcomes After Thrombolysis for Stroke[J]. Stroke, 2011, 42(9): 2521. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.612697.
- [23] Tanne D, Macko RF, Lin Y, et al. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2006, 37(7): 1798-1804. DOI: 10.1161/01.STR.0000226897.43749.27.
- [24] Manno EM, Nichols DA, Fulgham JR, et al. Computed Tomographic Determinants of Neurologic Deterioration in Patients With Large Middle Cerebral Artery Infarctions[J]. Mayo Clin Proc, 2003, 78(2): 156-160. DOI: 10.4065/78.2.156.
- [25] Strambo D, Zambon AA, Roveri L, et al. Defining minor symptoms in acute ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2015, 39(3/4): 209-215. DOI: 10.1159/000375151.
- [26] Gauberti M, Potzaha F, Vivien D, et al. Impact of Bradykinin Generation During Thrombolysis in Ischemic Stroke[J]. Front Med (Lausanne), 2018, 5: 195. DOI: 10.3389/fmed.2018.00195.
- [27] Grotta JC, Welch KMA, Fagan SC, et al. Clinical Deterioration Following Improvement in the NINDS rt-PA Stroke Trial[J]. Stroke, 2001, 32(3): 661-668. DOI: 10.1161/01.str.32.3.661.
- [28] Wang C, Yi X, Zhang B, et al. Clopidogrel Plus Aspirin Prevents Early Neurologic Deterioration and Improves 6-Month Outcome in Patients With Acute Large Artery Atherosclerosis Stroke[J]. Clin Appl Thromb Hemost, 2015, 21(5): 453-461. DOI: 10.1177/1076029614551823.

(收稿日期: 2018-12-24)

(本文编辑: 赵金鑫)