

· 综述 ·

## rt-PA 溶栓治疗急性缺血性脑卒中后脑出血的研究进展

姚沫如 苏丹颖

150001 哈尔滨医科大学附属第四医院神经内科

通信作者: 苏丹颖, Email: sudanying2006@sina.com

DOI: 10.3969/j.issn.1009-6574.2019.05.023

**【摘要】** 重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)溶栓治疗急性缺血性脑卒中(AIS)后脑出血是溶栓治疗中的严重并发症。rt-PA在局部溶栓的同时增加了机体出血风险,可能导致脑出血性转化(HT),其发病与纤溶酶原激活物抑制剂1(PAI1)和凝血酶激活的纤溶抑制物(TAFI)的基因多态性和生理差异有关。体温、年龄、头颅CT或MRI的影像表现、血压和血糖等多种因素均是影响rt-PA溶栓治疗AIS后脑出血的因素。在rt-PA溶栓治疗中,针对不同生理状态和临床特征的AIS患者进行预见性地监测和目的地护理具有重要的临床意义。

**【关键词】** 重组组织型纤溶酶原激活物; 缺血性脑卒中; 脑出血性转化; 纤溶酶原激活物抑制剂1; 凝血酶激活的纤溶抑制物; 综述

### Research progress on cerebral hemorrhage caused by rt-PA thrombolytic therapy in acute ischemic stroke patients Yao Moru, Su Danying

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

Corresponding author: Su Danying, Email: sudanying2006@sina.com

**【Abstract】** Cerebral hemorrhage in acute ischemic stroke (AIS) patients is a serious complication after thrombolytic therapy using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA). The rt-PA increases the risk of bleeding while treating local thrombolysis, which potentially leads to cerebral hemorrhagic transformation (HT). This process is related to the gene polymorphism and physiological differences of plasminogen activator inhibitor 1 (PAI1) and thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI). Body temperature, age, brain CT or MRI imaging, blood pressure and blood sugar levels are factors that can affect the likelihood of cerebral hemorrhage caused by rt-PA thrombolytic therapy while treating AIS. In rt-PA thrombolytic therapy, it is of great clinical importance to adopt predictive monitoring and purposeful nursing for AIS patients with different physiological conditions and clinical characteristics.

**【Key words】** Recombinant tissue plasminogen activator; Acute ischemic stroke; Cerebral hemorrhagic transformation; Plasminogen activator inhibitor 1; Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor; Review

脑卒中属于威胁全人类生命与健康的三大疾病之一,在中国每年有超过200万的新发脑卒中病例<sup>[1]</sup>。尽管2000年以来全球范围内脑卒中病死率有所下降,但总体发病率仍呈现上升趋势,且我国脑卒中患者总体预后不佳,致残率高达75%以上<sup>[2]</sup>。重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)是临床公认的急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)一线治疗药物,国内外大量临床研究表明在合适的时间窗对AIS患者运用rt-PA进行溶栓治疗可以降低残疾风险,改善临床预

后,降低死亡率<sup>[3-4]</sup>。rt-PA治疗是缺血脑组织恢复血流灌注的有效手段,但溶栓的同时会增加出血风险,在实际的临床工作中尽管严格控制rt-PA的安全剂量,仍有部分患者会出现脑出血,形成脑出血性转化(cerebral hemorrhagic transformation, HT)<sup>[5]</sup>。因此,对于部分脑出血风险较高的AIS患者,治疗过程中难以平衡rt-PA溶栓的利弊,临床上往往选择推迟rt-PA的应用,错过了溶栓治疗的最佳时机<sup>[6]</sup>。基于rt-PA治疗的矛盾性和AIS溶栓的必要性,本文对AIS治疗后脑出血的研究进行归纳分析,希望为

rt-PA 溶栓治疗的临床决策提供依据。

### 一、rt-PA 溶栓治疗 AIS 后的脑出血性转化

AIS 进行 rt-PA 溶栓治疗后, 机体纤溶平衡受到影响, 可能发生 CHT, 症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) 也是 CHT 的一种, sICH 可能是 AIS 患者死亡的直接原因, 出现 sICH 的患者病死率高达 50% ~ 80%, 某种程度上其危害高于 AIS<sup>[7]</sup>。为避免医患纠纷, 临床决策时往往推迟甚至不建议使用 rt-PA 溶栓治疗。AIS 患者首次头颅 CT 检查时未发现脑梗死灶, 在 rt-PA 治疗后再次复查头颅 CT 发现新的脑出血灶, 即为 CHT, 出血灶可能位于脑梗死灶内, 也可能位于脑梗死灶远端。CHT 多发生在 rt-PA 治疗 AIS 后 48 h 内, 其发病时间早于自发性脑出血<sup>[8]</sup>。杨润华等<sup>[9]</sup>对 100 例接受溶栓治疗后出现 CHT 的 AIS 患者进行分析发现, 溶栓治疗可能导致脑损伤加重, 严重影响溶栓治疗的安全性和有效性, 且 CHT 的发病受患者个体因素影响较大。耿云平等<sup>[10]</sup>对 AIS 患者进行头颅 CT 灌注成像检查, 发现灌注 CT 微血管通透性 (permeability surface, PS) 对 CHT 的发病具有良好的预测作用, 发生 CHT 的患者 PS 值显著高于未发生 CHT 的患者, 且  $PS > 5.86 \text{ ml}/(\text{min} \cdot 100 \text{ g})$  的患者是 CHT 发病的高危人群, 在 rt-PA 溶栓治疗过程中值得重视。有研究对大面积 AIS 患者分析发现, 采用头颅 CT 平扫基础上的增强 CT 扫描检查可以提前 CHT 的检出时间, 有利于 CHT 的早期诊断并调整溶栓方案, 有利于大面积 AIS 患者的远期预后<sup>[11]</sup>。

### 二、rt-PA 溶栓治疗 AIS 后脑出血的作用机制

1. 个体差异导致不同患者对相同剂量的 rt-PA 的耐受程度不同: 由于丝氨酸蛋白酶抑制物 (PAIs) 等循环因子的存在, 血浆中仅有极少组织型纤溶酶原激活物 (tPA) 处于激活状态。PAIs 中对 tPA 抑制作用较强的主要包括纤溶酶原激活物抑制剂 1 (PAI1) 和凝血酶激活的纤溶抑制物 (TAFI)。

血浆中活化的 tPA 仅有 2% ~ 33%, 其活化浓度决定着血栓形成和出血风险, 而 PAI1 是 tPA 的内源性抑制物, PAI1 的浓度可以预测首次脑卒中的风险。PAI1 是由 379 个氨基酸组成的糖蛋白, 其抗 tPA 作用与其特殊的蛋白质结构有关, 能够阻止纤溶酶原转化为具有活性的纤溶酶<sup>[12]</sup>。有研究对 PAI1 位点各基因型频率检测发现, PAI1 的基因多样性与女性缺血性脑卒中有关, 且在 PAI1 的基因多样性联合口服避孕药的综合作用下可能会导致卒中发病风险升高。PAI1 基因多态性主要由启动子区鸟嘌呤单核苷酸的插入或缺失引起, 仅有 5G 等位基

因具有蛋白抑制点位, 而 4G 等位基因无该点位, 因此 4G 等位基因产生的 PAI1 可升高 6 倍, 个体表达的 PAI1 具有显著差异<sup>[13]</sup>。PAI1 基因表达水平受到多种因素影响, 欧阳海春等<sup>[14]</sup>通过人脐静脉内皮细胞培养发现, 醒脑静等药物可以抑制 PAI1 相关 mRNA 的表达, 降低 PAI1 的分泌水平。另外 tPA-PAI1 复合物形成后, 主要在肝脏中低密度脂蛋白相关受体 1 (low-density lipoprotein receptor-related protein-1, LRP-1) 的调节下进行代谢, 其半衰期在 5 ~ 10 min, 相同剂量的 rt-PA 作用后代谢周期和作用强度不一, 可能会增加出血风险。

TAFI 属于血浆酶原, 主要被凝血酶及其调节蛋白和纤溶酶等物质激活, 主要由肝脏合成, 浓度为 4 ~ 15  $\mu\text{g}/\text{ml}$ <sup>[15]</sup>。TAFI 活化后作用于纤维蛋白羧基端, 使其发生脱精氨酸/赖氨酸转化, 阻碍纤溶酶与纤维蛋白的结合, 从而调节凝血-纤溶平衡<sup>[16]</sup>。在胃癌的相关研究中发现胃癌病理分期与 TAFI 水平呈正相关, TAFI 水平还与淋巴结转移有关, 均考虑为 TAFI 对凝血和纤溶系统的调节作用所致<sup>[17]</sup>。Wyseure 等<sup>[18]</sup>通过动物实验发现, 对脑梗死小鼠抑制 TAFI 后可以发挥溶栓效果, 且出血风险较低, 提示低水平的 TAFI 在脑梗死中具有一定的神经保护作用。Tokgoz 等<sup>[19]</sup>对 TAFI 单核苷酸多态性分析后发现, 脑卒中与 TAFI 单核苷酸多态性关系不明显, 可能与样本量有关。国外一项研究为探究 TAFI 活化程度在脑梗死中的作用和安全性, 借助于液相色谱技术测定 TAFI 后发现 TAFI 在溶栓过程中具有较高的指导价值, 是评估治疗有效性和安全性的重要指标<sup>[20]</sup>。由于 TAFI 与脑卒中的关系十分密切, Naderi 等<sup>[21]</sup>进一步探究发现 TAFI 的 Thr325Ile 基因多态性与脑梗死具有一定的相关性, 主要表现在 TAFI 的 Thr325Ile 基因。由于不同个体 TAFI 基因多态性差异, 在接受 rt-PA 溶栓治疗后具有不同的反应性和耐受性, 这也是 rt-PA 溶栓治疗 AIS 后脑出血的重要原因之一。

2. 溶栓条件导致对 rt-PA 的耐受程度不同: 接受 rt-PA 溶栓治疗时的体温也能影响出血风险, 体温升高会加强 rt-PA 的生理功能, 加速纤维蛋白原的转化<sup>[22-23]</sup>。Shon 等<sup>[24]</sup>对 349 例 rt-PA 溶栓后患者进行预测性分析, 统计出现 rt-PA 溶栓后脑出血的患者人数, 出血量 < 15 ml 者 48 例, 15 ~ 25 ml 者 12 例, 还有 12 例患者 > 25 ml。对以上患者进行相关性分析发现心房颤动、早期头颅 CT 改变和大脑中动脉高密度征均与出血量有关。年龄也是溶栓后出现脑出血的影响因素, 老年患者颅内微血管病变更为严重,

尤其是合并淀粉样血管病变基础的老年人群在接受rt-PA溶栓治疗过程中易发脑出血。CT检查是预判出血风险和及时发现早期出血的重要手段,但张柏昌等<sup>[25]</sup>发现CHT患者的CT和MRI检查结果各有特点,小出血影在CT检查中易被掩盖,MRI检查可发现梗死区内的斑片状或团块状强化信号影,总体来说MRI的敏感性、准确性和可重复性均高于CT,具有一定的预测诊断优势。因此,部分患者可能难以判断早期的脑出血趋势,可能会增加rt-PA溶栓治疗后脑出血发病风险。目前rt-PA剂量采用的是指南推荐的每天0.9 mg/kg(每天最大剂量90 mg),有一项包括220例AIS患者的研究表明低剂量rt-PA溶栓治疗安全有效,0.6~0.7 mg/kg可能是适合中国人的rt-PA剂量,在确保有效性的前提下,低剂量rt-PA溶栓治疗可以降低大剂量治疗引起的脑出血的风险;Anderson<sup>[26-27]</sup>发起的一项强化降压管理和溶栓治疗的临床研究(Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study, ENCHANTED)表明,低剂量rt-PA显著降低了sICH发生率,但有效性低于标准剂量,所以适合中国人的最佳rt-PA应用剂量仍需进一步临床验证。此外,患者发病至溶栓开始治疗时间(onset to treatment time, OTT)也是影响溶栓后出现脑出血的重要因素,欧洲急性卒中协作研究(the European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)、rt-PA非侵入性溶栓治疗AIS试验(Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, ATLANTIS)和美国国立神经疾病和卒中研究所(the National Institutes of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)等研究分析发现溶栓时间窗与AIS预后结局相关<sup>[28]</sup>,rt-PA在时间窗内越早用于患者就越早地实现闭塞血管再通,最大限度地减少神经元的可逆性损伤,OTT延长,即使血管再通也无法挽救缺血坏死的脑细胞,且容易发生CHT。不同血压和血糖水平的AIS患者溶栓治疗后脑出血情况不同,高血压病是脑出血的独立预测因子;血糖控制不佳的患者微血管损伤较为严重,血脑屏障功能有所降低,也是溶栓后继发脑出血的重要原因。患者生理病理基础不同,个体之间溶栓条件的差异也会导致对rt-PA的耐受程度不同。

### 三、rt-PA溶栓治疗AIS后脑出血的保护策略及预防措施

明确CHT发生的危险因素是预防和保护rt-PA溶栓治疗AIS所致脑出血的前提。对于高龄AIS患者,溶栓过程中应控制rt-PA的剂量,此外低剂量rt-PA静脉溶栓可能在安全性方面具有优势,这对

出血风险高的AIS患者可能是更合理的选择。因脑梗死相关CHT多发生在溶栓后48 h甚至24 h内,在治疗的前期应加强对脑出血征象的监控和预测,采用增强CT和MRI等多种手段尽早发现早期的小量脑出血,及时纠正溶栓方案,避免严重CHT的发生。OTT延长会增加溶栓后出现脑出血的风险,在时间窗内越早溶栓,发生CHT风险越小,应优化缺血性脑卒中治疗绿色通道,缩短来院时间、术前检查和术前准备时间,以减少CHT特别是sICH的发生。此外,超过时间窗的AIS患者或许可以通过多模态影像学技术评估对缺血半暗带确定后再行溶栓治疗,在多模态影像学技术的帮助下扩大溶栓时间窗,仍需大量临床试验验证。对于高血糖和(或)高血压患者,在谨慎选择rt-PA溶栓方案的同时还应注意在治疗前采取有效的手段,积极降压降糖。第三次国际卒中试验(the third International Stroke Trial, IST-3)对3 035例AIS患者分析得出,在最初的24 h内降压治疗可能与良好的预后相关<sup>[29]</sup>。指南推荐rt-PA溶栓前血压应控制在185/110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)以下,溶栓后至少在最初的24 h内,血压应维持在180/105 mmHg以下,血糖水平控制在7.8~10.0 mmol/L,有助于避免溶栓后脑出血的发生。心房颤动形成的心源性血栓阻塞局部脑血管后导致的脑卒中占缺血性脑卒中的1/5左右。对于溶栓前明确具有心房颤动基础的患者,脑出血并发症发生率较高,应列入CHT高危人群进行监视和护理。美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)是反映神经功能缺损情况的重要评估手段,分值越高提示AIS患者脑组织缺血越严重。鉴于NIHSS高分患者溶栓后发生脑出血概率较高的特点,2018年美国心脏协会(American Heart Association, AHA)/美国卒中学会(American Stroke Association, ASA)急性缺血性脑卒中早期治疗指南提示,在3~4.5 h的时间窗内rt-PA静脉溶栓将NIHSS > 25分的患者列为相对禁忌标准<sup>[30-31]</sup>。

### 四、rt-PA溶栓治疗AIS后脑出血的临床监测和护理干预

CHT是AIS患者rt-PA溶栓治疗后最为凶险的并发症,借助于影像学、凝血功能等检查手段具有一定的局限性,临床监测对尽早发现溶栓后脑出血具有较高的预测价值<sup>[32]</sup>。临床监测中主要以神经功能为主,溶栓后应严密监视患者意识状态、瞳孔和肌力变化。对于具有头痛、呕吐、视神经乳头水肿等颅内压增高征象的患者应尤其重视,脉搏缓慢、呼吸深慢、血压异常等情况也应及早处理。当患者

出现语言障碍,肌力降低等明显表现时提示可能已经出现较为严重的神经功能损伤,应及时复查头颅CT并根据结果积极处理。另外,对神经系统以外的预见性评估和观察也能辅助判断早期出血性倾向。在规律监测凝血功能基础上,应重视对皮肤黏膜和牙龈等出血敏感部位的监视<sup>[33]</sup>。应鼓励患者自我监测排便情况,警惕黑便、血便等消化道出血征象。同时观察鼻饲管患者胃内容物颜色,观察尿潴留患者导尿后血尿情况,观察输液患者皮肤刺破后凝血情况等,也可以作为评估患者出血风险的重要参考依据<sup>[34]</sup>。AIS发病后护理干预也是改善患者预后的一项重要环节。护理工作中应注意呼吸道、口腔和氧气管、尿管、鼻导管等各种管道的密切护理。辅助患者排痰,及时清理呼吸道,警惕肺部感染,保证各个管道通畅。在rt-PA溶栓后的0.5 h内避免留置胃管、导尿管;在溶栓后的24 h内应尽量避免放置中心静脉导管,禁止动脉穿刺等高危操作。保证各个管道完全通畅的基础上,还应严密监视液体出入量,做好心电监护。

### 五、小结

rt-PA溶栓治疗AIS后脑出血是较为凶险的并发症,溶栓过程中对CHT的担忧限制了rt-PA溶栓治疗的临床应用价值。rt-PA主要通过促进纤维蛋白原活化为纤维蛋白在血栓局部发挥强烈的溶栓作用,其溶栓活性的激活与纤维蛋白的作用有关。rt-PA溶栓治疗AIS所致脑出血的原因主要与患者个体差异有关,其中PAI1和TAFI的基因多态性和生理作用影响着AIS患者对rt-PA溶栓药物的耐受性和敏感性,其水平差异是导致rt-PA溶栓治疗AIS后脑出血发生的重要原因。根据二者独特的生理学特性,在影像学检查和常规实验室检查的基础上,可以考虑对PAI1和TAFI进一步临床实验分析二者作用强度和作用浓度,有效辅助对溶栓后脑出血倾向的预见性评估。另外,体温、年龄、头颅CT或MRI的影像表现、血压和血糖等多种因素均是影响rt-PA溶栓治疗AIS后脑出血的因素,临床工作中应予以重视和差别处理。对溶栓后脑出血高危患者进行多方面的临床监测,并予以科学合理的护理干预具有重要的临床意义。

**利益冲突** 文章所有作者共同认可文章无相关利益冲突

**作者贡献声明** 构思与设计、资料收集、综述撰写为姚沫如,审校为苏丹颖

### 参 考 文 献

[1] Wu S, Wu B, Liu M, et al. Stroke in China: advances and

challenges in epidemiology, prevention, and management[J]. *Lancet Neurol*, 2019, 18(4): 394-405. DOI: 10.1016/S1474-4422(18)30500-3.

[2] 孙海欣,王文志.中国60万人群脑血管病流行病学抽样调查报告[J].*中国现代神经疾病杂志*, 2018, 18(2): 83-88. DOI: 10.3969/j.issn.1672-6731.2018.02.002.

Sun HX, Wang WZ. A nationwide epidemiological sample survey on cerebrovascular disease in China[J]. *Chin J Contemp Neurol Neurosurg*, 2018, 18(2): 83-88.

[3] Lekoubou A, Awoumou JJ, Kengne AP. Incidence of seizure in stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: A systematic review and meta-analysis[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(9): 923-931. DOI: 10.1177/1747493017729239.

[4] Gurman P, Miranda OR, Nathan A, et al. Recombinant tissue plasminogen activators (rtPA): a review[J]. *Clin Pharmacol Ther*, 2015, 97(3): 274-285. DOI: 10.1002/cpt.33.

[5] Wu BN, Wu J, Hao DL, et al. High serum sICAM-1 is correlated with cerebral microbleeds and hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients[J]. *Br J Neurosurg*, 2018, 4(1): 1-6. DOI: 10.1080/02688697.2018.1518515.

[6] 张莉文,徐家立,刘新亚,等.重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗后循环脑梗死的临床研究[J].*中西医结合心脑血管病杂志*, 2015, 13(15): 1711-1715. DOI: 10.3969/j.issn.1672-1349.2015.15.006.

Zhang LW, Xu JL, Liu XY, et al. Intravenous Thrombolytic Therapy with Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Posterior Circulation Cerebral Infarction[J]. *Chinese Journal of Integrative Medicine on Cardio-/Cerebrovascular Disease*, 2015, 13(15): 1711-1715.

[7] Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and Outcome of Thrombolysis-Related Hemorrhage: A Multicenter Retrospective Study[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(12): 1451-1457. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2371.

[8] Okazaki S, Yamagami H, Yoshimoto T, et al. Cerebral hyperperfusion on arterial spin labeling MRI after reperfusion therapy is related to hemorrhagic transformation[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2017, 37(9): 3087-3090. DOI: 10.1177/0271678X17718099.

[9] 杨润华,范贇芝,张龙海,等.急性脑梗死患者静脉溶栓治疗后出血性转化的影响因素研究[J].*实用心脑血管病杂志*, 2015, 23(12): 16-19. DOI: 10.3969/j.issn.1008-5971.2015.12.005.

Yang RH, Fan YZ, Zhang LH, et al. Influencing Factors of Intravenous Thrombolysis-induced Hemorrhagic Transformation in Patients with Acute Cerebral Infarction[J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2015, 23(12): 16-19.

[10] 耿云平,郭广春,刘蕾,等.灌注CT微血管通透性对缺血性脑卒中患者出血性转化的预测[J].*中华老年心脑血管病杂志*, 2015, 17(12): 1286-1288. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2015.12.016.

Geng YP, Guo GC, Liu L, et al. Microvascular permeability detected by perfusion CT predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients[J]. *Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis*, 2015, 17(12): 1286-1288.

[11] 谢启约,耿俊山,谢佳固,等.增强CT扫描对大面积脑梗死后出血性转化的预测价值分析[J].*中国CT和MRI杂志*, 2015, 13(4): 8-10, 23. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2015.04.03.

Xie QY, Geng JS, Xie JG, et al. Predictive Value of Enhanced CT Scanning in the Diagnosis of Hemorrhagic Transformation after Large Area Cerebral Infarction[J]. *Chinese Journal of CT*

- and MRI, 2015, 13(4): 8-10, 23.
- [ 12 ] 佴雪芹, 杨慧, 杨继珍, 等. 女性脑卒中与纤溶酶原激活物抑制剂1基因关系[ J ]. 现代预防医学, 2015, 42(9): 1596-1599, 1606.  
Nai XQ, Yang H, Yang JZ, et al. Association of oral contraceptive use and plasminogen activator inhibitor-1 polymorphism on the risk of stroke in women[ J ]. Modern Preventive Medicine, 2015, 42(9): 1596-1599, 1606.
- [ 13 ] Adler G, Mahmutbegovic E, Valjevac A, et al. Association Between- 675 ID, 4G/5G PAI-1 Gene Polymorphism and Pregnancy Loss: A Systematic Review[ J ]. Acta Inform Med, 2018, 26(3): 156-159. DOI: 10.5455/aim.2018.26.156-159.
- [ 14 ] 欧阳海春, 吴沃栋, 钟冬梅, 等. 人脐静脉内皮细胞分泌组织型纤溶酶原激活物及其抑制剂1对醒脑静干预的反应[ J ]. 中国组织工程研究, 2015, 19(11): 1717-1721. DOI: 10.3969/j.issn.2095-4344.2015.11.015.  
Ouyang HC, Wu WD, Zhong DM, et al. Effects of Xingnaojing on recombinant human tumor necrosis factor-mediated tissue-type plasminogen activator and plasminogen activator inhibitor-1 expression in human umbilical cord vein endothelial cells[ J ]. Chinese Journal of Tissue Engineering Research, 2015, 19(11): 1717-1721.
- [ 15 ] Leenaerts D, Bosmans JM, van der Veken P, et al. Plasma levels of carboxypeptidase U (CPU, CPB2 or TAFIa) are elevated in patients with acute myocardial infarction[ J ]. J Thromb Haemost, 2015, 13(12): 2227-2232. DOI: 10.1111/jth.13135.
- [ 16 ] Gurewich V, Pannell R. Structure-function relationships in thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor: comment[ J ]. J Thromb Haemost, 2016, 14(9): 1899-1900. DOI: 10.1111/jth.13396.
- [ 17 ] 张钧. 胃癌患者血浆TAFI及TAT的变化及其临床意义[ J ]. 实用癌症杂志, 2016, 31(3): 390-392. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5930.2016.03.013.  
Zhang J. Levels and Clinical Significances of Thrombin Activated Fibrinolysis Inhibitor(TAFI) and Thrombin-antithrombin Complex (TAT) in Gastric Cancer[ J ]. The Practical Journal of Cancer, 2016, 31(3): 390-392.
- [ 18 ] Wyseure T, Rubio M, Denorme F, et al. Innovative thrombolytic strategy using a heterodimer diabody against TAFI and PAI-1 in mouse models of thrombosis and stroke[ J ]. Blood, 2015, 125(8): 1325-1332. DOI: 10.1182/blood-2014-07-588319.
- [ 19 ] Tokgoz S, Zamani AG, Durakbasi-Dursun HG, et al. TAFI gene polymorphisms in patients with cerebral venous thrombosis[ J ]. Acta Neurol Belg, 2013, 113(3): 291-297. DOI: 10.1007/s13760-012-0170-6.
- [ 20 ] Durand A, Chauveau F, Cho TH, et al. Effects of a TAFI-inhibitor combined with a suboptimal dose of rtPA in a murine thromboembolic model of stroke[ J ]. Cerebrovasc Dis, 2014, 38(4): 268-275. DOI: 10.1159/000366266.
- [ 21 ] Naderi M, Alizadeh S, Kazemi A, et al. Central nervous system bleeding in pediatric patients with factor XIII deficiency: a study on 23 new cases[ J ]. Hematology, 2015, 20(2): 112-118. DOI: 10.1179/1607845414Y.0000000172.
- [ 22 ] de Ridder I, den Hertog H, van Gemert M, et al. Increased benefit of alteplase in patients with ischemic stroke and a high body temperature[ J ]. Cerebrovasc Dis, 2013, 35(1): 60-63. DOI: 10.1159/000345335.
- [ 23 ] Kim SH, Saver JL. Initial body temperature in ischemic stroke: nonpotentiation of tissue-type plasminogen activator benefit and inverse association with severity[ J ]. Stroke, 2015, 46(1): 132-136. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.006107.
- [ 24 ] Shon SH, Heo SH, Kim BJ, et al. Predictors of Hemorrhage Volume after Intravenous Thrombolysis[ J ]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2016, 25(10): 2543-2548. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.035.
- [ 25 ] 张柏昌, 曾官红, 黄明忠, 等. 脑梗死出血性转化的CT、MRI影像特点分析[ J ]. 中国CT和MRI杂志, 2017, 15(6): 24-26. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5131.2017.06.008.  
Zhang BC, Zeng GH, Huang MZ, et al. Imaging Features of CT and MRI in Hemorrhagic Transformation of Cerebral Infarction[ J ]. Chinese Journal of CT and MRI, 2017, 15(6): 24-26.
- [ 26 ] Zheng M, Lei H, Cui Y, et al. Clinical efficacy and safety of hypernormal shortened door to needle time (DNT) plus individualized low-dose alteplase therapy in treating acute ischemic stroke[ J ]. Pak J Med Sci, 2016, 32(4): 811-816. DOI: 10.12669/pjms.324.9518.
- [ 27 ] Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial[ J ]. Lancet, 2019, 393(10174): 877-888. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)30038-8.
- [ 28 ] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials[ J ]. Lancet, 2004, 363(9411): 768-774. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
- [ 29 ] 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.
- [ 30 ] Valentino F, Gentile L, Terruso V, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of posterior cerebral stroke: Posterior ischemic stroke and hemorrhagic transformation[ J ]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 592. DOI: 10.1186/s13104-017-2889-x.
- [ 31 ] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[ J ]. Stroke, 2018, 49(3): e46-46e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [ 32 ] Castro P, Azevedo E, Serrador J, et al. Hemorrhagic transformation and cerebral edema in acute ischemic stroke: Link to cerebral autoregulation[ J ]. J Neurol Sci, 2017, 372(1): 256-261. DOI: 10.1016/j.jns.2016.11.065.
- [ 33 ] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[ J ]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [ 34 ] Yaghi S, Willey JZ, Cucchiara B, et al. Treatment and Outcome of Hemorrhagic Transformation After Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[ J ]. Stroke, 2017, 48(12): e343-343e361. DOI: 10.1161/STR.0000000000000152.

(收稿日期: 2019-03-24)

(本文编辑: 赵金鑫)