

· 临床研究 ·

老年男性脑出血患者重启抗血小板治疗对临床结局的影响

朱子凡^{1,2,3,4}, 陈建桥¹, 石学志², 李月蕊¹, 李轶^{1,2,3,4}, 郑瑾¹, 刘宏斌^{1*}(中国人民解放军总医院: ¹第二医学中心心血管内科, ²京南医疗区羊坊店门诊部, 北京 100853; ³中国人民解放军总医院国家老年疾病临床医学研究中心, 北京 100853; ⁴解放军医学院, 北京 100853)

【摘要】目的 探讨重启抗血小板治疗对老年男性脑出血(ICH)患者临床结局的影响。**方法** 回顾性分析2006年1月至2021年12月解放军总医院第二医学中心收治的113例老年ICH男性患者的临床资料,根据是否重启抗血小板治疗,分为重启抗血小板组(Re-AP组,67例)和未重启抗血小板组(Non-AP组,46例)。收集患者基线资料和临床结局(缺血性血管事件、复发性ICH、全因死亡、血管性死亡)等。采用SPSS 26.0统计软件进行数据分析。根据数据类型,分别采用 t 检验、Mann-Whitney U 检验、 χ^2 检验或Fisher精确检验进行组间比较。采用单变量和多变量Cox比例风险回归模型分析临床结局事件的危险因素。**结果** 与Non-AP组相比,Re-AP组患者房颤、服用他汀类药物的比例更高,脑叶出血的比例和血肌酐水平更低。重启抗血小板的中位时间为178(46,780)d。Cox多因素回归分析显示,重启抗血小板治疗与缺血性血管事件的风险降低独立相关($HR=0.377, 95\%CI 0.160\sim 0.888; P=0.026$);重启抗血小板治疗与复发性ICH的风险增加无关($HR=1.563, 95\%CI 0.767\sim 3.184; P=0.219$);重启抗血小板治疗与全因死亡($HR=0.734, 95\%CI 0.404\sim 1.336; P=0.312$)和血管性死亡($HR=0.454, 95\%CI 0.159\sim 1.293; P=0.139$)的风险增加无关;年龄($HR=1.100, 95\%CI 1.048\sim 1.155; P=0.000$)和血肌酐升高($HR=1.009, 95\%CI 1.005\sim 1.014; P=0.000$)是全因死亡的独立危险因素;血肌酐升高是血管性死亡的独立危险因素($HR=1.009, 95\%CI 1.001\sim 1.017; P=0.028$)。 **结论** 对于老年男性ICH患者,中位时间178d后重启抗血小板治疗能够降低缺血性血管事件的风险,且不增加ICH复发的风险。

【关键词】 老年人;脑出血;重启抗血小板治疗;缺血性血管事件;复发性ICH;全因死亡;血管性死亡**【中图分类号】** R743.34**【文献标志码】** A**【DOI】** 10.11915/j.issn.1671-5403.2022.09.139**Effect of restarting antiplatelet therapy on clinical outcomes in elderly male patients with intracranial hemorrhage**ZHU Zi-Fan^{1, 2,3,4}, CHEN Jian-Qiao¹, SHI Xue-Zhi², LI Yue-Rui¹, LI Yi^{1,2,3,4}, ZHENG Jin¹, LIU Hong-Bin^{1*}(¹Department of Cardiology, Second Medical Center, ²Yangfangdian Outpatient Department, Southern Medical Branch, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ³National Clinical Research Center for Geriatric Diseases, Chinese PLA General Hospital, Beijing 100853, China; ⁴Chinese PLA Medical School, Beijing 100853, China)

【Abstract】 Objective To investigate the effect of restarting antiplatelet therapy on clinical outcomes in elderly male patients with intracranial hemorrhage (ICH). **Methods** Clinical data of 113 elderly male ICH patients admitted in the Second Medical Center of Chinese PLA General Hospital from January 2006 to December 2021 were collected and retrospectively analyzed. According to whether antiplatelet therapy was restarted, they were divided into restart antiplatelet group (Re-AP, $n=67$) and non-restart antiplatelet group (Non-AP, $n=46$). Their baseline data and clinical outcomes (ischemic vascular events, recurrent ICH, all-cause death, and vascular death) were recorded. SPSS statistics 26.0 was used for data analysis. Depending on the data types, student's t test, Mann-Whitney U test, χ^2 -square test, or Fisher's exact test was employed for comparison between groups. Univariate and multivariate Cox proportional hazards regression models were applied to analyze the risk factors for clinical outcome events. **Results** The Re-AP group had larger proportions of atrial fibrillation and statin use, and lower ratio of lobar hemorrhage and lower serum creatinine level than the Non-AP group. The median time to restart antiplatelet therapy was 178 (46,780) d. Multivariate Cox regression analysis showed that restarting antiplatelet therapy was independently associated with a reduced risk of ischemic vascular events ($HR=0.377, 95\%CI 0.160\sim 0.888$;

收稿日期: 2022-03-25; 接受日期: 2022-05-30

基金项目: 国家重点研发计划(2020YFC2008304)

通信作者: 刘宏斌, E-mail: liuhbcad301@163.com

$P=0.026$), but not associated with an increased risk of recurrent ICH ($HR=1.563$, 95% CI 0.767–3.184; $P=0.219$), all-cause mortality ($HR=0.734$, 95% CI 0.404–1.336; $P=0.312$) or vascular death ($HR=0.454$, 95% CI 0.159–1.293; $P=0.139$). Age and elevated creatinine level were independent risk factors for all-cause mortality ($HR=1.100$, 95% CI 1.048–1.155; $P=0.000$; $HR=1.009$, 95% CI 1.005–1.014; $P=0.000$), and elevated serum creatinine level was an independent risk factor for vascular death ($HR=1.009$, 95% CI 1.001–1.017; $P=0.028$). **Conclusion** In elderly male patients with ICH, restarting antiplatelet therapy after a median time of 178 d reduces the risk of ischemic vascular events and does not increase the risk of recurrence of ICH.

【Key words】 aged; intracranial hemorrhage; restart antiplatelet therapy; ischemic vascular events; recurrent intracranial hemorrhage; all-cause death; vascular death

This work was supported by the National Key Research and Development Program of China(2020YFC2008304).

Corresponding author: LIU Hong-Bin, E-mail: liuhbcad301@163.com

脑出血(intracerebral hemorrhage, ICH)是一种常见的卒中类型,约占全球所有卒中的15%和卒中相关死亡率的50%^[1]。亚洲人群 ICH 发生率高于大多数其他种族群体^[2],中国卒中患者中 ICH 比例占20%~30%^[3]。使用抗血小板药物会增加 ICH 发生率^[4],并增加 ICH 住院死亡率^[5],在 ICH 发生后一般会立即停用抗血小板药物。对于幸存的 ICH 患者,会面临两难的选择:重启抗血小板药物可能会增加 ICH 复发的风险,不重启抗血小板又可能会增加缺血性血管事件的风险。关于 ICH 后重启抗血小板治疗的研究,RESTART 是该领域唯一的多中心随机对照研究,其结果表明重启抗血小板药物不会增加复发性 ICH 的风险^[6];一些荟萃分析研究也得出相同的结论^[7-9]。然而目前的研究较少涉及亚洲人群,并且纳入患者平均年龄偏小,未涉及平均年龄 ≥ 80 岁的老年患者群体,且随着年龄的增长,多种合并疾病发生率明显升高,服用抗血小板后发生 ICH 的风险更高,后果也更为严重^[10]。本研究旨在探讨老年 ICH 患者重启抗血小板治疗对临床结局的影响,为老年 ICH 患者的后续治疗决策提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2006 年 1 月至 2021 年 12 月解放军总医院第二医学中心收治的 ICH 患者的临床资料。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)男性;(3) ICH 发生时正在接受抗栓治疗, ICH 发生后停用抗栓药物, ICH 发生后存活 >90 d;(4)颅脑 CT 或 MRI 证实存在 ICH。排除标准:(1)动脉瘤、肿瘤或血管畸形引起的 ICH;(2)疾病终末期阶段,如恶性肿瘤等。最终纳入 113 例老年男性 ICH 患者。

1.2 数据收集

通过查询电子病历获取患者基线数据、病史、检验结果及影像学资料(颅脑 CT、MRI)。病史包括出血时年龄、吸烟史、饮酒史、使用他汀类药物、高血

压、糖尿病、房颤、冠心病、缺血性脑卒中/短暂性脑缺血(ischemic stroke/transient ischemic attack, IS/TIA)等。记录 ICH 发生后就诊时的血常规、凝血功能、急诊生化等指标。ICH 按出血位置分为脑叶出血和非脑叶出血,脑叶出血包括脑叶和脑叶下方白质的出血,非脑叶出血包括基底神经节、丘脑、脑干和小脑部位的出血。

1.3 随访

所有临床数据均从电子病历中检索获得,部分患者电话随访核实信息。重启抗血小板治疗(restart antiplatelet therapy, Re-AP)定义为 ICH 发生后查询到抗血小板药物的医嘱或处方。未重启抗血小板(not restart antiplatelet therapy, Non-AP)定义为未能在电子病历中查询到抗血小板药物的医嘱或处方。ICH 后是否重启抗血小板治疗及重启治疗时机均由临床医师根据患者病情综合决定。临床结局事件包括缺血性血管事件、复发性 ICH、全因死亡及血管性死亡。Non-AP 组的临床结局事件从 ICH 确诊后立即开始计算;Re-AP 组的临床结局事件从重启抗血小板治疗开始计算,同时记录重启抗血小板距离 ICH 发生的时间。缺血性血管事件包括缺血性卒中(ischemic stroke, IS)、短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)和急性冠脉综合征(coronary artery disease, ACS)。IS 和复发性 ICH 均由颅脑 CT 或 MRI 确诊。全因死亡定义为临床上任何原因引起的死亡;血管性死亡定义为由缺血性血管事件或复发性 ICH 引起的死亡。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件进行数据分析。正态分布的计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量资料使用中位数(四分位数间距) $[M(Q_1, Q_3)]$ 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。使用单变量和多变量 Cox 回归模型分析各危险因素对临

床结局事件的影响。使用 Kaplan-Meier 曲线绘制生存曲线,采用 log-rank 检验比较 2 组累积生存率的差异。将单变量 Cox 回归分析中 $P < 0.1$ 的变量纳入多变量 Cox 回归分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2 组患者基线资料比较

共纳入 153 例老年男性 ICH 患者,其中 29 例患者 90 d 内死亡;7 例患者由动脉瘤破裂、颅内肿瘤破裂、动静脉血管畸形引起;3 例患者有严重全身疾病,1 例失访,均予以排除,最终共有 113 例老年男性患者纳入统计分析。患者随访中位时间为 1164 (423, 2318) d。

根据是否重启抗血小板治疗,将患者分为重启抗血小板组 (Re-AP 组) 和未重启抗血小板组 (Non-AP 组)。Re-AP 组,67 例,年龄 (82.79±9.78) 岁;重启抗血小板中位时间为 178 (46, 780) d。Non-AP 组,46 例,年龄 (85.39±9.18) 岁。与 Non-AP 组相比,Re-AP 组脑叶出血患者占比更少、血肌酐水平更低、房颤患者和服用他汀的患者更多,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);其他临床特征方面比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$;表 1)。

2.2 结局事件比较

随访期间,Re-AP 组有 9 例发生缺血性血管事件,而 Non-AP 组有 13 例发生缺血性血管事件,差异有统计学意义 ($P = 0.012$)。复发性 ICH、全因死亡和血管性死亡比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$;表 2)。

2.3 缺血性血管事件的危险因素

单因素 Cox 回归分析显示,IS/TIA 病史、血肌酐升高与缺血性血管事件风险增加相关;重启抗血小板治疗与缺血性血管事件风险减少相关。多因素 Cox 回归分析显示,既往 IS/TIA 病史 ($HR = 2.335$, 95% CI 1.003 ~ 5.434; $P = 0.049$) 与缺血性血管事件风险增加独立相关;而重启抗血小板治疗与缺血性血管事件风险减少独立相关 ($HR = 0.377$, 95% CI 0.160 ~ 0.888; $P = 0.026$;表 3)。Re-AP 组和 Non-AP 组间累计缺血性血管事件生存率比较,差异有统计学意义 ($P = 0.026$;图 1)。

2.4 复发性 ICH 的危险因素

Cox 单因素和多因素回归分析均表明,重启抗血小板治疗与复发性 ICH 的风险增加无关 ($HR = 1.563$, 95% CI 0.767 ~ 3.184; $P = 0.219$),未发现任何因素与复发性 ICH 事件显著相关。

表 1 2 组患者基线特征比较

Table 1 Comparison of baseline data between two groups

Item	Re-AP group (n=67)	Non-AP group (n=46)	P value
Age (years, $\bar{x} \pm s$)	82.79±9.779	85.39±9.178	0.157
Lobar bleed [n(%)]	25(37.3)	26(56.5)	0.044
Smoking [n(%)]	29(43.3)	19(41.3)	0.934
Drinking alcohol [n(%)]	17(25.4)	12(26.1)	0.932
Statin use [n(%)]	33(49.3)	14(30.4)	0.046
Hypertension [n(%)]	48(71.6)	36(78.3)	0.429
Diabetes mellitus [n(%)]	23(34.3)	16(34.8)	0.960
Atrial fibrillation [n(%)]	15(22.4)	3(6.5)	0.024
Coronary heart disease [n(%)]	36(53.7)	19(41.3)	0.194
IS/TIA [n(%)]	22(32.8)	21(45.7)	0.168
Hemoglobin (g/L, $\bar{x} \pm s$)	125.48±16.72	122.54±19.17	0.390
Platelet ($\times 10^9/L$, $\bar{x} \pm s$)	183.49±72.86	181.74±66.96	0.897
APTT (s, $\bar{x} \pm s$)	38.04±6.11	37.21±5.50	0.464
PT (s, $\bar{x} \pm s$)	13.95±1.20	14.11±1.29	0.500
INR ($\bar{x} \pm s$)	1.08±0.12	1.10±0.14	0.476
D-dimer ($\mu g/ml$, $\bar{x} \pm s$)	2.38±3.11	2.26±3.50	0.859
C-reaction protein (mg/L, $\bar{x} \pm s$)	1.35±2.14	1.78±2.61	0.336
Blood glucose (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	7.05±2.41	6.91±2.21	0.769
Creatinine ($\mu mol/L$, $\bar{x} \pm s$)	88.98±29.91	110.35±75.88	0.039
LDL-C (mmol/L, $\bar{x} \pm s$)	2.24±0.76	2.43±0.76	0.194

IS/TIA: ischemic stroke/transient ischemic attack; APTT: activated partial thromboplastin time; PT: prothrombin time; INR: international normalized ratio; LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; AP: antiplatelet.

表 2 2 组患者结局事件发生情况比较

Table 2 Comparison of clinical outcomes between two groups [n(%)]

Item	Re-AP group (n=67)	Non-AP group (n=46)	P value
Ischemic vascular events	9(13.4)	13(28.3)	0.012
Recurrent ICH	17(25.4)	14(30.4)	0.215
All-cause death	25(37.3)	19(41.3)	0.309
Vascular death	6(9.0)	9(19.6)	0.063

ICH: intracerebral hemorrhage; AP: antiplatelet.

2.5 全因死亡和血管性死亡的危险因素

重启抗血小板治疗与全因死亡 ($HR = 0.734$, 95% CI 0.404 ~ 1.336; $P = 0.312$) 和血管性死亡 (调整后 $HR = 0.454$, 95% CI 0.159 ~ 1.293; $P = 0.139$) 的风险增加无关。年龄和血肌酐升高是全因死亡的独立危险因素 (分别为 $HR = 1.100$, 95% CI 1.048 ~ 1.155; $P = 0.000$; $HR = 1.009$, 95% CI 1.005 ~ 1.014; $P = 0.000$)。血肌酐升高是血管性死亡的独立危险因素 ($HR = 1.009$, 95% CI 1.001 ~ 1.017; $P = 0.028$)。

表3 Cox 回归分析缺血性血管事件的危险因素

Table 3 Cox regression analysis of risk factors for ischemic vascular events

Factor	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	HR (95%CI)	P value	HR (95%CI)	P value
Age	1.045(0.994-1.099)	0.087	1.024(0.972-1.079)	0.368
Hypertension	0.926(0.362-2.370)	0.873		
Diabetes mellitus	0.785(0.307-2.007)	0.613		
Coronary heart disease	1.527(0.659-3.537)	0.323		
Atrial fibrillation	0.757(0.224-2.558)	0.654		
IS/TIA	2.528(1.090-5.863)	0.031	2.335(1.003-5.434)	0.049
Lobar bleed	1.922(0.821-4.501)	0.132		
Smoking	1.477(0.640-3.408)	0.361		
Drinking alcohol	0.532(0.180-1.578)	0.255		
Statin use	0.755(0.316-1.799)	0.525		
Re-AP therapy	0.352(0.150-0.826)	0.016	0.377(0.160-0.888)	0.026
Creatinine	1.009(1.000-1.018)	0.049	1.006(0.997-1.016)	0.185

IS/TIA: ischemic stroke/transient ischemic attack; AP: antiplatelet.

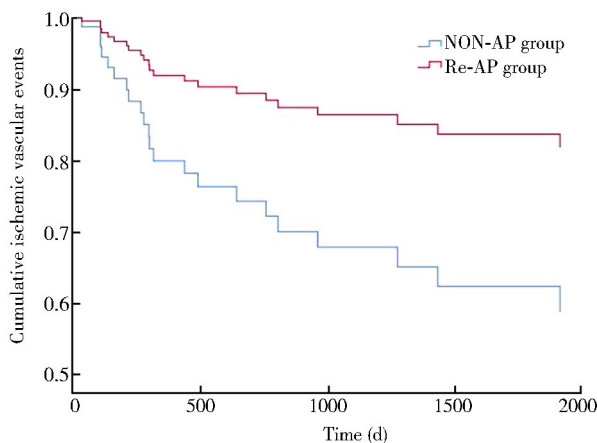


图1 2组患者累积缺血性血管事件Kaplan-Meier曲线 (调整年龄、IS/TIA病史、血肌酐后)

Figure 1 Kaplan-Meier curve of cumulative ischemic vascular events of two groups (adjusted age, IS/TIA, creatinine)

IS/TIA: ischemic stroke/transient ischemic attack; AP: antiplatelet.

3 讨论

本研究结果显示,在存活超过90 d的老年男性ICH患者中,Re-AP组中服用他汀和有房颤病史的患者更多见,Non-AP组脑叶出血和血肌酐升高更多见,组间差异有统计学意义。他汀类药物主要用于降脂治疗,而高脂血症是冠心病明确的危险因素,这类患者更有可能积极重启抗血小板治疗;房颤会导致更多的缺血性卒中事件,选择重启抗血小板治疗合理,这也与既往研究一致^[11, 12]。目前研究明确,脑淀粉样血管病(cerebral amyloid angiopathy, CAA)是老年患者发生ICH最重要的危险因素,并且CAA更容易引起复发性ICH^[1],CAA导致的出血一般位于脑叶,这似乎可以解释为何Non-AP组患者脑叶出血的比例更高,因为临床上医师很可能担心复发

性ICH而未给予脑叶出血患者重启抗血小板治疗。肾功能不全的患者本身用药有很多限制,有研究显示,合并慢性肾功能不全的ICH患者死亡率也更高,功能结局更差^[13],这部分解释了为何在未重启抗血小板治疗组中血肌酐升高者更多见。

对于ICH后重启抗血小板治疗,目前研究较为一致的结论是不会增加ICH的复发风险^[14-16],但对于能否降低缺血性血管事件的风险仍有一定争议^[8, 14, 17]。本研究发现,在老年男性ICH患者中,重启抗血小板治疗与缺血性血管事件风险降低相关,并且不增加复发ICH的风险。对于老年患者,当有临床用药指征时,重启抗血小板治疗必要且安全。

关于全因死亡和血管性死亡,既往有研究显示脑出血后1年内使用低剂量阿司匹林可提高生存率^[18],韩国一项队列研究显示ICH后使用抗血小板治疗会降低死亡率^[19]。本研究结果显示,重启抗血小板治疗与全因死亡和血管性死亡的风险降低无关,年龄和血肌酐升高是老年男性ICH患者全因死亡的独立危险因素,血肌酐升高是血管性死亡的独立危险因素。这提示我们对老年ICH患者加强肾功能保护具有重要意义。

ICH后重启抗血小板治疗的最佳时间尚不清楚。2019年中国脑出血指南建议对于有抗栓指征且既往使用抗栓药物的患者,可在脑出血数天后开始阿司匹林单药治疗^[20]。既往的研究中恢复抗血小板的时间较早,RESTART研究中恢复抗栓的时间平均为76 d^[6],一项纳入2801例ICH患者的meta分析研究中,恢复抗血小板的中位时间为7~39 d^[9]。这些研究中患者的平均年龄均<80岁。本研究结果显示,对于老年男性ICH患者,在中位时间178 d恢复抗血小板治疗与缺血性血管事件的风险降低有关,并且未增加复发性ICH的风险。

本研究存在以下局限性。(1)本研究是单中心回顾性研究,样本量较小,结论外推至其他人群时需谨慎。(2)本中心女性患者非常少(只有6例女性ICH患者),因此没有纳入女性患者,性别对研究结论是否有影响尚不明确。有研究显示 ICH 患者随着年龄的增长,男性和女性的死亡率相似^[21],故本研究仍有较大参考意义。(3)受限于样本量,本研究未能寻找重启抗血小板治疗的最佳时间,并且重新开始抗血小板是专家根据个人经验结合患者自身的疾病情况做出的决策,这可能也对结果造成了选择偏差。(4)受限于临床资料的完整性,本研究中没有统计患者中CAA的情况,我们用出血的部位进行了替代,但两者之间并不能完全相等;ICH的另一重要的危险因素是高血压,未控制的高血压也是复发性ICH的重要危险因素^[1,11,22]。(5)由于随访时间跨度长,无法准确评估患者血压控制情况,本研究没有分析ICH后血压控制情况对临床结局的影响。

综上所述,对于老年男性ICH患者,中位时间178d后重启抗血小板治疗与缺血性血管事件风险降低独立相关,并且不会增加复发ICH的风险。重启抗血小板治疗与全因死亡和血管性死亡无关。年龄和血肌酐升高是全因死亡的独立危险因素,血肌酐升高是血管性死亡的独立危险因素。

【参考文献】

[1] Schrag M, Kirshner H. Management of intracerebral hemorrhage: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(15): 1819-1831. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.10.066.

[2] GBD 2016 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(5): 439-458. DOI: 10.1016/s1474-4422(19)30034-1.

[3] Feigin VL, Lawes CM, Bennett DA, et al. Worldwide stroke incidence and early case fatality reported in 56 population-based studies: a systematic review[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(4): 355-369. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70025-0.

[4] Diener HC, Hankey GJ. Primary and secondary prevention of ischemic stroke and cerebral hemorrhage: JACC focus seminar[J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 75(15): 1804-1818. DOI: 10.1016/j.jacc.2019.12.072.

[5] Franco L, Paciaroni M, Enrico ML, et al. Mortality in patients with intracerebral hemorrhage associated with antiplatelet agents, oral anticoagulants or no antithrombotic therapy[J]. Eur J Intern Med, 2020, 75: 35-43. DOI: 10.1016/j.ejim.2019.12.016.

[6] Effects of antiplatelet therapy after stroke due to intracerebral haemorrhage (RESTART): a randomised, open-label trial[J]. Lancet, 2019, 393(10191): 2613-2623. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30840-2.

[7] Li L, Poon MTC, Samarasekera NE, et al. Risks of recurrent stroke and all serious vascular events after spontaneous intracerebral haemorrhage: pooled analyses of two population-based studies[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(6): 437-447. DOI: 10.1016/s1474-4422(21)00075-2.

[8] Cheng B, Li J, Peng L, et al. Efficacy and safety of restarting antiplatelet therapy for patients with spontaneous intracranial haemorrhage: a systematic review and meta-analysis[J]. J Clin Pharm

Ther, 2021, 46(4): 957-965. DOI: 10.1111/jcpt.13377.

[9] Murthy SB, Biffi A, Falcone GJ, et al. Antiplatelet therapy after spontaneous intracerebral hemorrhage and functional outcomes[J]. Stroke, 2019, 50(11): 3057-3063. DOI: 10.1161/strokeaha.119.025972.

[10] Li L, Geraghty OC, Mehta Z, et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study[J]. Lancet, 2017, 390(10093): 490-499. DOI: 10.1016/s0140-6736(17)30770-5.

[11] Ma X, Liu D, Niu S, et al. Low-dose antiplatelet therapy survey after intracerebral hemorrhage in China: a retrospective hospital-based study[J]. Neurosurg Rev, 2021, 44(5): 2923-2931. DOI: 10.1007/s10143-021-01483-8.

[12] Roquer J, Vivanco-Hidalgo RM, Prats-Sánchez LL, et al. Interaction of atrial fibrillation and antithrombotics on outcome in intracerebral hemorrhage[J]. Neurology, 2019, 93(19): e1820-e1829. DOI: 10.1212/wnl.00000000000008462.

[13] Beuscher VD, Spritzel MI, Gerner ST, et al. Chronic kidney disease and clinical outcomes in patients with intracerebral hemorrhage[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29(8): 104802. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.104802.

[14] Al-Shahi Salman R, Minks DP, Mitra D, et al. Effects of antiplatelet therapy on stroke risk by brain imaging features of intracerebral haemorrhage and cerebral small vessel diseases: subgroup analyses of the RESTART randomised, open-label trial[J]. Lancet Neurol, 2019, 18(7): 643-652. DOI: 10.1016/S1474-4422(19)30184-X.

[15] Al-Shahi Salman R, Frantzijs J, Lee RJ, et al. Absolute risk and predictors of the growth of acute spontaneous intracerebral haemorrhage: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. Lancet Neurol, 2018, 17(10): 885-894. DOI: 10.1016/s1474-4422(18)30253-9.

[16] Perry LA, Berge E, Bowditch J, et al. Antithrombotic treatment after stroke due to intracerebral haemorrhage[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017, 5(5): Cd012144. DOI: 10.1002/14651858.CD012144.pub2.

[17] Ding X, Liu X, Tan C, et al. Resumption of antiplatelet therapy in patients with primary intracranial hemorrhage — benefits and risks: a meta-analysis of cohort studies[J]. J Neurol Sci, 2018, 384: 133-138. DOI: 10.1016/j.jns.2017.11.009.

[18] González-Pérez A, Gaist D, de Abajo FJ, et al. Low-dose aspirin after an episode of haemorrhagic stroke is associated with improved survival[J]. Thromb Haemost, 2017, 117(12): 2396-2405. DOI: 10.1160/th17-05-0342.

[19] Moon JY, Lee JG, Kim JH. Antiplatelet therapy after intracerebral hemorrhage and subsequent clinical events: a 12-year South Korean cohort study[J]. Eur Neurol, 2021, 84(3): 183-191. DOI: 10.1159/000514552.

[20] 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.中国脑出血诊治指南(2019)[J].中华神经科杂志, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage 2019[J]. Chin J Neurol, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.

[21] Ringler J, Steck M, Shah SP, et al. Indications and evidence for dual antiplatelet therapy after acute ischemic stroke[J]. Crit Care Nurs Q, 2020, 43(2): 122-137. DOI: 10.1097/cnq.0000000000000298.

[22] Teo KC, Lau GKK, Mak RHY, et al. Antiplatelet resumption after antiplatelet-related intracerebral hemorrhage: a retrospective hospital-based study[J]. World Neurosurg, 2017, 106: 85-91. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.06.015.