·临床研究·

高龄急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血性转化的危险因素

李洪杰,杜昌儒,邓博师,谢儒宁,王国权*
(海口市第三人民医院急诊科,海口 571100)

【摘 要】 **目的** 探讨高龄急性缺血性脑卒中(AIS)患者静脉溶栓后出血性转化(HT)的危险因素。**方法** 收集2016年1月至2019年3月海口市第三人民医院急诊科收治的高龄AIS患者326例。根据其静脉溶栓后是否发生HT,分为HT组(51例)和无HT组(275例)。采用SPSS 20.0统计软件进行数据分析。应用单因素分析及多因素logistic回归分析,评价影响高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的危险因素。**结果** 单因素分析显示,HT组的心房颤动、尿蛋白阳性、溶栓后24 h收缩压、血糖、国际标准化比值、溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、溶栓后24 h NIHSS评分及发病至溶栓时间>3 h明显高于无HT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示,溶栓后24 h收缩压($OR=1.935$,95%CI 1.226~4.162)、血糖($OR=2.240$,95%CI 1.638~5.237)、溶栓前NIHSS评分($OR=2.435$,95%CI 1.805~5.726)、溶栓后24 h NIHSS评分($OR=3.381$,95%CI 2.216~7.250)及发病至溶栓时间>3 h($OR=2.703$,95%CI 1.914~6.116)是高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的独立危险因素($P<0.05$)。**结论** 溶栓后24 h收缩压、血糖、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24 h NIHSS评分及发病至溶栓时间>3 h是高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的独立危险因素,可为临床溶栓治疗提供参考。

【关键词】 高龄;急性缺血性脑卒中;静脉溶栓;出血性转化;危险因素
【中图分类号】 R743.3 【文献标志码】 A 【DOI】 10.11915/j.issn.1671-5403.2020.10.172

Risk factors of hemorrhagic transformation in elderly patients with acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis: an analysis of 326 cases

LI Hong-Jie, DU Chang-Ru, DENG Bo-Shi, XIE Ru-Ning, WANG Guo-Quan*
(Emergency Department of Neurology, Third People's Hospital of Haikou, Haikou 571100, China)

【**Abstract**】 **Objective** To explore the risk factors of hemorrhagic transformation (HT) in elderly patients with acute ischemic stroke (AIS) after intravenous thrombolysis. **Methods** The clinical data of 326 elderly AIS patients undergoing intravenous thrombolysis in our department from January 2016 to March 2019 were retrospectively collected. They were divided into HT group ($n=51$) and non-HT group ($n=275$) according to whether HT occurred after intravenous thrombolysis. SPSS statistics 22.0 was used for data analysis. Univariate analysis and multivariate logistic regression were used to analyze the risk factors of HT in elderly patients with AIS after intravenous thrombolysis. **Results** Univariate analysis showed that atrial fibrillation, positive urinary protein, systolic blood pressure 24 h after thrombolysis, blood glucose, international standardized ratio, National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score before thrombolysis, NIHSS score 24 h after thrombolysis and the time from onset to thrombolysis >3 h were significantly higher in the HT group than the non-HT group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that systolic blood pressure ($OR=1.935$, 95%CI 1.226-4.162), blood glucose ($OR=2.240$, 95%CI 1.638-5.237), NIHSS score before thrombolysis ($OR=2.435$, 95%CI 1.805-5.726) and 24 h after thrombolysis ($OR=3.381$, 95%CI 2.216-7.250) and thrombolytic time >3 h ($OR=2.703$, 95%CI 1.914-6.116) were independent risk factors for HT after intravenous thrombolysis in elderly AIS patients ($P<0.05$). **Conclusion** Systolic blood pressure 24 h after thrombolysis, blood glucose, NIHSS scores before and 24 h after thrombolysis and time from onset to thrombolysis >3 h are independent risk factors for HT in elderly patients with AIS after intravenous thrombolysis, and these indicators can provide reference for clinical thrombolysis treatment.

【**Key words**】 advanced age; acute ischemic stroke; intravenous thrombolysis; hemorrhagic transformation; risk factors
This work was supported by the Medical and Health Scientific Research Foundation of Hainan Province (18A200206).
Corresponding author: WANG Guo-Quan, E-mail: a498161478@163.com

收稿日期:2019-12-27;**接受日期**:2020-04-02
基金项目:海南省医药卫生科研基金项目(18A200206)
通信作者:王国权,E-mail:a498161478@163.com

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke,AIS)是高龄人群常见的中枢神经系统血管疾病,其发病率、致残率及死亡率均较高,严重威胁患者的生命健康和生活质量[1]。近年来,随着我国经济的发展和人民生活水平的提高,人口老龄化越来越明显,而高龄AIS的发病率在逐年增加,给社会及患者家庭带来了沉重的负担[2]。目前,AIS的诊疗指南推荐在规定时间窗内实施阿替普酶静脉溶栓作为首选治疗方法[3]。然而,静脉溶栓增加了出血性转化(hemorrhagic transformation,HT)的风险,HT是溶栓治疗最主要及危险的并发症,可造成患者病情急剧恶化和死亡,影响溶栓治疗的安全性和有效性[4,5]。高龄AIS患者血管弹性明显减弱,并且多伴有各种基础疾病,增加了脑出血的概率。为此,笔者旨在探讨高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的危险因素,以期为临床医师在预防HT提供可靠的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

收集2016年1月1日至2019年3月31日海口市第三人民医院急诊科收治的高龄AIS患者326例。其中男性219例,女性107例;年龄80~93(86.72±5.30)岁。本研究通过海口市第三人民医院医学伦理委员会批准同意。

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南(2014年)》[6]诊断标准,且年龄≥80岁;(2)在发病24 h内入院,且经头颅CT或MRI证实未发现出血。排除标准:(1)首次头颅CT或MRI检查即有出血;(2)脑出血、脑肿瘤、脑外伤、多叶梗死或心肌梗死;(3)凝血功能和血小板计数异常;(4)严重心肺疾病、肝肾功能不全或严重感染;(5)近期曾接受溶栓治疗或有颅内、脊柱内手术;(6)收缩压>185 mmHg/舒张压>110 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)或相关药物过敏史;(7)临床资料不完整。

1.2 研究分组

326例高龄AIS患者静脉溶栓后依据临床症状及头颅CT结果分为出血性转化组和无出血性转化组。出血性转化组患者51例,其中,男性36例,女性15例,年龄82~93(87.13±5.24)岁。无出血性转化组患者275例,其中,男性183例,女性92例,年龄80~91(86.35±5.46)岁。2组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.3 静脉溶栓治疗方法

所有患者均于发病4.5 h内接受阿替普酶(商品名:爱通立,规格:50 mg/支或20 mg/支干粉制剂,德国勃林格殷格翰公司)静脉溶栓。静脉注射剂量按0.9 mg/kg,最大剂量不超过90 mg,其中10%在1~2 min内静脉推注,余下90%的溶栓药于1 h内静脉滴注完毕。

1.4 收集指标

记录患者的年龄、性别、脑卒中史、高血压、糖尿病、高脂血症、心房颤动、吸烟史、饮酒史、抗血小板治疗、发病至治疗时间、血压、血常规、肝肾功能、血糖、血脂和凝血功能,溶栓后出血性转化的部位、程度、发生时间和结果。

1.5 HT的判断标准

溶栓治疗后24~72 h内复查头颅CT,若病情加重,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale,NIHSS)评分较溶栓前有所增加,则随时复查头颅CT。于溶栓前及溶栓后24 h进行NIHSS评分。HT是指头颅CT证实的新发的出血同时有明显的神经症状加重,且最新的NIHSS评分较基线NIHSS评分增加≥4分。

1.6 统计学处理

采用SPSS 20.0统计软件进行数据处理。计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,两独立样本均数的比较采用成组t检验。计数资料以例数(百分率)表示,组间比较采用χ^2检验。采用单因素分析及多因素logistic回归分析影响高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的危险因素。$P<0.05$为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HT组与非HT组临床资料的单因素分析

HT组的心房颤动、尿蛋白阳性、溶栓后24 h收缩压、血糖、国际标准化比值、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24 h NIHSS评分及发病至溶栓时间>3 h明显高于无HT组,差异有统计学意义($P<0.05$)。HT组与无HT组的年龄、性别、冠心病、糖尿病、高脂血症、高血压、既往脑卒中史、吸烟史、饮酒史、入院前服用抗凝药、服用抗血小板药、服用降糖药、服用降脂药、溶栓前收缩压、溶栓前舒张压、溶栓后24 h舒张压、甘油三酯、总胆固醇、高密度脂蛋白胆固醇、低密度脂蛋白胆固醇、凝血酶原时间、活化部分凝血活酶时间、纤维蛋白原、白细胞计数及血小板计数比较,差异无统计学意义($P>0.05$;表1)。

表 1 HT 组与无 HT 组临床资料的单因素分析

Table 1 Univariate analysis of clinical data in HT and non-HT groups

Item	HT group (n=51)	Non-HT group (n=275)	χ^2/t	P value
Age(years, $\bar{x}\pm s$)	87.13±5.24	86.35±5.46	0.815	0.470
Male[n(%)]	36(70.6)	183(66.5)	0.319	0.572
Coronary heart disease[n(%)]	10(19.6)	46(16.7)	0.251	0.616
Diabetes Mellitus[n(%)]	15(29.4)	70(25.4)	0.350	0.554
Hyperlipidemia[n(%)]	18(35.2)	105(38.2)	0.153	0.696
Hypertension[n(%)]	32(62.7)	157(57.1)	0.565	0.452
Previous stroke history[n(%)]	13(25.5)	53(19.3)	1.030	0.310
Atrial fibrillation[n(%)]	22(43.1)	58(21.1)	11.292	0.001
Smoking history[n(%)]	20(39.2)	98(35.6)	0.239	0.625
Drinking history[n(%)]	14(27.5)	86(31.3)	0.295	0.587
Urine protein positivity[n(%)]	13(25.4)	28(10.2)	9.170	0.002
Anticoagulants before admission[n(%)]	6(11.8)	19(6.9)	1.433	0.231
Antiplatelet drugs before admission[n(%)]	15(29.4)	88(32.0)	0.133	0.715
Hypoglycemic drugs before admission[n(%)]	5(9.8)	36(13.1)	0.423	0.516
Lipid-lowering drugs before admission[n(%)]	8(15.7)	33(12.0)	0.532	0.466
Systolic blood pressure before thrombolysis(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	158.20±12.70	155.60±11.85	0.428	0.753
Diastolic blood pressure before thrombolysis(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	88.40±8.72	87.20±8.60	0.703	0.538
Systolic blood pressure 24 hours after thrombolysis(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	161.20±14.50	149.30±9.46	6.918	<0.001
Diastolic blood pressure 24 hours after thrombolysis(mmHg, $\bar{x}\pm s$)	87.40±8.25	85.60±8.34	0.762	0.504
Blood glucose(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	8.15±1.30	6.73±0.92	5.214	0.003
Triglyceride(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	1.68±0.58	1.62±0.64	0.806	0.452
Total cholesterol(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	5.52±0.63	5.13±0.56	0.914	0.327
High density lipoprotein cholesterol(mmol/L,$\bar{x}\pm s$)	1.73±0.41	1.82±0.58	0.793	0.464
Low density lipoprotein cholesterol(mmol/L, $\bar{x}\pm s$)	3.80±0.35	3.36±0.42	0.847	0.381
Prothrombin time(s, $\bar{x}\pm s$)	12.86±1.27	12.25±1.14	0.711	0.536
Activated partial thromboplastin time (s, $\bar{x}\pm s$)	30.82±6.20	31.27±6.70	1.062	0.283
Fibrinogen(g/L, $\bar{x}\pm s$)	3.18±0.94	3.47±1.12	0.873	0.346
International standardized ratio($\bar{x}\pm s$)	0.94±0.05	1.16±0.18	3.847	0.035
WBC($\times10^9$/L, $\bar{x}\pm s$)	8.72±1.63	8.40±1.83	0.431	0.751
PLT($\times10^9$/L, $\bar{x}\pm s$)	175.80±53.20	180.40±56.37	0.728	0.530
NIHSS score before thrombolysis(points, $\bar{x}\pm s$)	18.26±7.30	11.90±6.20	7.205	<0.001
NIHSS score 24 hours after thrombolysis(points, $\bar{x}\pm s$)	25.30±12.45	8.25±4.10	15.348	<0.001
Onset to thrombolysis time >3 hours[n(%)]	27(52.9)	86(31.3)	8.919	0.003

WBC: white blood cell; PLT: platelet count; NIHSS: National Institute of Health stroke scale. 1 mmHg=0.133 kPa.

2.2 高龄 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的多因素 logistic 回归分析

以出血性转化为应变量,心房颤动、尿蛋白阳性、溶栓后 24 h 收缩压、血糖、国际标准化比值、溶栓前 NIHSS 评分、溶栓后 24 h NIHSS 评分及发病至溶栓时间>3 h 为自变量,进行多因素 logistic 回归分析显示,溶栓后 24 h 收缩压、血糖、溶栓前 NIHSS 评分、溶栓后 24 h NIHSS 评分及发病至溶栓时间>3 h 是高龄 AIS 患者静脉溶栓后发生 HT 的独立危险因素(表 2)。

3 讨 论

AIS 是一类以神经功能缺损症状为主要临床表现的常见脑血管疾病,可导致患者死亡和残疾,已成为全球范围内高龄人群死亡的主要原因之一[7]。静脉溶栓是治疗 AIS 患者的有效手段之一,可恢复血流、挽救缺血半暗带从而改善患者短期和长期预后,但会增加 HT 的发生率,严重的 HT 发生可导致病情急剧恶化,甚至造成死亡。溶栓后 HT 是指溶栓后血液可从发生缺血性改变的动脉中漏出,或者在血压作用下使病变动脉破裂出血,是急性缺血性脑卒中的一种严重并发症。HT 的发生与多种机制作用有关,其中血栓碎裂并向远端移行,缺血血管床再灌注,从而导致邻近闭塞部位的出血性转化,如大脑中动脉主干栓塞性闭塞后的基底节区出血性转化[8]。另外,从邻近未受累血管区经软脑膜的侧支循环可使缺血动脉区实现再灌注,从而导致最远端的 HT。因此,若能有效地预测 HT 风险、早期识别具有极高危险 HT 的患者、提前评估患者的预后,对于临床静脉溶栓治疗具有重要的作用。

表2 高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的多因素logistic回归分析

Table 2 Multivariate logistic regression analysis of HT after intravenous thrombolysis in elderly patients with AIS

Factor	β	*SE*	*Wald* χ^2	*OR*(95%*CI*)	*P* value
Atrial fibrillation	0.168	0.045	2.207	1.205(0.986-1.712)	0.135
Urine protein positivity	0.087	0.030	0.971	1.117(0.952-1.496)	0.408
Systolic blood pressure 24 hours after thrombolysis	0.724	0.202	4.260	1.935(1.226-4.162)	0.031
Blood glucose	0.906	0.312	5.284	2.240(1.638-5.237)	0.012
International standardized ratio	0.061	0.020	1.571	0.981(0.873-1.305)	0.208
NIHSS score before thrombolysis(points)	0.972	0.319	6.315	2.435(1.805-5.726)	<0.001
NIHSS score 24 hours after thrombolysis(points)	2.115	0.427	8.264	3.381(2.216-7.250)	<0.001
Onset to thrombolysis time >3 hours[*n*(%)]	1.102	0.328	5.217	2.703(1.914-6.116)	0.016

AIS: acute ischemic stroke; NIHSS: National Institute of Health stroke scale.

本研究结果显示,HT组的心房颤动、尿蛋白阳性、溶栓后24 h收缩压、血糖、国际标准化比值、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24 h NIHSS评分及发病至溶栓时间>3 h明显高于无HT组。既往研究也发现,多种因素与AIS患者发生HT有关,其中血糖、心房颤动及入院时NIHSS评分是HT的主要危险因素[9,10]。对上述危险因素进行多因素logistic回归分析显示,溶栓后24 h收缩压、血糖、溶栓前NIHSS评分、溶栓后24 h NIHSS评分及发病至溶栓时间>3 h是高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的独立危险因素。其中,溶栓前NIHSS评分及溶栓后24 h NIHSS评分是HT发生的重要影响因素。NIHSS评分通常用来评价患者神经功能缺损的严重程度,溶栓前NIHSS评分高的患者,往往梗死面积大,梗死后脑水肿易使血管受压缺血,血管壁完整性破坏、通透性增加,以致血栓溶解后的再灌注损伤明显,成为溶栓后HT发生的主要原因。Xing等[11]应用阿替普酶溶栓治疗AIS的研究结果显示,随着NIHSS评分的增加,发生脑出血的风险也相应增加,高NIHSS评分往往提示溶栓效果差且预后不良。陈海恋等[12]研究也发现,溶栓前NIHSS评分及溶栓后24 h NIHSS评分高是老年AIS患者静脉溶栓后发生HT的独立危险因素。本研究中溶栓后24 h收缩压高者溶栓后HT发生率较高,可能是溶栓后血压高可损伤动脉内皮细胞,血管壁完整性破坏、通透性增加,从而导致HT发生。刘春梅等[13]研究也表明,溶栓后24 h收缩压高是溶栓后HT发生的危险因素,溶栓后应密切监测24 h动态血压。本研究血糖增高是发生HT的独立危险因素。血糖升高可促进脑缺血再灌注过程中基质金属蛋白酶的表达,不利于血-脑屏障的维持;同时增加乳酸堆积含量,使细胞膜上的离子通道发生改变,血-脑屏障的通透性进一步升高,进而增加了再灌注出血的风险[14]。Shin等[15]研究显示,基线血糖增高可显著增加HT的发生率,对于静脉溶栓患者更为精确的血糖控制具有重要的意义。此外,发病至溶栓时间>3 h也是高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的独立危险因素,发病>3 h不是溶栓的最佳时间窗,分析其原因可能是缺血时间长,氧自由基生成,再灌注损伤中自由基可以破坏脑血管相关膜结构,导致血管破坏。陈颖等[16]研究也发现,发病至溶栓>3 h是AIS患者静脉溶栓后发生症状性出血转化的危险因素。因此,对于血糖高、溶栓前NIHSS评分高及发病至溶栓时间>3 h者,溶栓应慎重选择,以减少HT发生,提高溶栓疗效;同时应密切关注溶栓后24 h收缩压及溶栓后24 h NIHSS评分的改变,有助于发现高龄AIS患者发生HT的风险,并采取相应的措施,以减少患者病情的恶化。

综上,溶栓后24 h收缩压高、血糖高、溶栓前NIHSS评分高、溶栓后24 h NIHSS评分高及发病至溶栓时间>3 h是高龄AIS患者静脉溶栓后发生HT的独立危险因素,临床医师针对这些危险因素,制定出个体化的综合治疗方案,从而最大程度降低溶栓后HT的发生率。但本研究为单中心的回顾性研究,其结果可能存在一定的偏倚,不能代表国内的研究现状,尚需扩大样本量进行更大规模的多中心前瞻性临床研究来进一步证实。

【参考文献】

[1] Harada S, Inatomi Y, Nakajima M, *et al*. Clinical characteristics of oldest-old patients with ischemic stroke [J]. Rinsho Shinkeigaku, 2019, 59(3): 125-132. DOI: 10.5692/clinicalneurol.cn-001262.

[2] Chen Z, Jiang B, Ru X, *et al*. Mortality of stroke and its subtypes in China: results from a nationwide population-based survey[J]. Neuroepidemiology, 2017, 48(3-4): 95-102. DOI: 10.1159/000477494.

[3] Chai E, Li C, Jiang L. Factors affecting in-hospital delay of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a retrospective

cohort study [J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(19): e15422. DOI: 10.1097/MD.0000000000015422.

[4] Chalos V, LeCouffe NE, Uyttenboogaart M, *et al*. Endovascular treatment with or without prior intravenous alteplase for acute ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2019, 8(11): e011592. DOI: 10.1161/JAHA.118.011592.

[5] 高红玉, 刘宏. rt-PA 静脉溶栓治疗高龄急性缺血性脑卒中的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2019, 22(1): 98-102. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.020.
Gao HY, Liu H. Research progress of rt-PA intravenous thrombolysis in elderly patients with acute ischemic stroke[J]. Chin J Pract Neurol Dis, 2019, 22(1): 98-102. DOI: 10.12083/SYSJ.2019.01.020.

[6] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.
Neurology branch of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Neurology Branch of Chinese Medical Association. Chinese guidelines for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

[7] 中国老年医学学会急诊医学分会, 中华医学会急诊医学分会卒中学组, 中国卒中学会急救医学分会. 急性缺血性脑卒中急诊急救中国专家共识 2018[J]. 中国卒中杂志, 2018, 13(9): 956-967. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.09.013.
Emergency Medicine Branch of Chinese Geriatrics Society, Stroke Group of Emergency Medicine Branch of Chinese Geriatrics Society, Emergency Medicine Branch of Chinese Stroke Society. Chinese experts consensus on emergency treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. Chin J Stroke, 2018, 13(9): 956-967. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.09.013.

[8] 许雯樱, 田力, 李进伟, 等. 静脉溶栓后出血性转化研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2019, 52(4): 334-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.014.
Xu WY, Tian L, Li JW, *et al*. Research progress of hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis[J]. Chin J Neurol, 2019, 52(4): 334-339. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.014.

[9] 孙洋洋, 周李娅, 葛晓利, 等. 急性缺血性脑卒中静脉溶栓预后预警指标研究[J]. 中华急诊医学杂志, 2019, 28(2): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.017.
Sun YY, Zhou LY, Ge XL, *et al*. Study on prognosis and early warning indicators of intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Chin J Emerg Med, 2019, 28(2): 214-218. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0282.2019.02.017.

[10] 尹小燕, 罗国刚, 康丽, 等. 心房颤动对急性缺血性脑卒中溶栓后出血转化的影响[J]. 中国临床神经科学, 2019, 27(1): 22-28.
Yin XY, Luo GG, Kang L, *et al*. The effect of atrial fibrillation on the transformation of hemorrhage after thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. Chin Clin Neurosci, 2019, 27(1): 22-28.

[11] Xing Y, Guo ZN, Yan S, *et al*. Increased globulin and its association with hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis therapy[J]. Neurosci Bull, 2014, 30(3): 469-476. DOI: 10.1007/s12264-013-1440-x.

[12] 陈海恋, 何超明, 庞明武, 等. 老年急性缺血性脑卒中患者预后不良的影响因素[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(1): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.01.012.
Chen HL, He CM, Pang MW, *et al*. Influencing factors of poor prognosis in elderly patients with acute ischemic stroke[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2017, 19(1): 42-46. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.01.012.

[13] 刘春梅, 周俊山, 施洪超, 等. 阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中后出血性转化的影响因素分析[J]. 中国神经免疫学和神经病学杂志, 2018, 25(3): 188-192. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.03.008.
Liu CM, Zhou JS, Shi HC, *et al*. Analysis of influencing factors of thrombolysis with ateplase in the treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke[J]. Chin J Neuroimmunol Neurol, 2018, 25(3): 188-192. DOI: 10.3969/j.issn.1006-2963.2018.03.008.

[14] O'Carroll CB, Aguilar MI. Management of postthrombolysis hemorrhagic and orolingual angioedema complications[J]. Neurohospitalist, 2015, 5(3): 133-141. DOI: 10.1177/1941874415587680.

[15] Shin DH, Kang MJ, Kim JW, *et al*. The impact of discrepancy between measured *versus* stated weight on hemorrhagic transformation and clinical outcomes after intravenous alteplase thmmbolysis[J]. Cerebrovasc Dis, 2017, 44(5-6): 241-247. DOI: 10.1159/000479941.

[16] 陈颖, 窦智, 许雯蔚, 等. 严重急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后症状性出血转化的危险因素及预后分析[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2017, 19(9): 914-917. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.005.
Chen Y, Dou Z, Xu WW, *et al*. Analysis of risk factors and prognosis of symptomatic haemorrhagic transformation in patients with severe acute ischemic stroke after intravenous thrombolysis[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2017, 19(9): 914-917. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2017.09.005.

(编辑: 温玲玲)