

急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化的研究现状

王玉青^{1,2} 李永秋² 马佳丽^{2,3} 李佳宁^{1,2} 周彦君^{1,2} 李姗^{2,3}

1.华北理工大学研究生院 河北 唐山 063000

2.唐山市工人医院 河北 唐山 063000

3.河北医科大学研究生院 河北 石家庄 050000

【摘要】：在中国，急性缺血性脑卒中（Acute ischemic stroke,AIS）是导致患者致残和致死的首位原因^[1]，目前指南推荐重组组织型纤溶酶原激活剂 rt-PA 是 AIS 患者在发病后 4.5h 内血管再通的最有效的治疗手段之一^[2]，可以有效改善患者的临床神经功能缺损症状，降低死亡和严重致残的发生率。但静脉溶栓后导致的出血转化，尤其是症状性出血转化 sICH，可使患者临床症状加重，造成患者脑组织不可逆损害、不良远期预后及神经功能结局。本文就溶栓后出血转化的类型、发病机制、危险因素及预测模型作一综述，为急性脑梗死患者的临床治疗做出指导。

【关键词】：急性缺血性卒中；阿替普酶；静脉溶栓；出血转化；预测模型

脑梗死（cerebral infarction）又称缺血性卒中，是脑卒中最常见的脑血管病类型，约占脑卒中的大约 80%，是指各种原因所致脑部血液供应障碍，导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死，而出现相应神经功能缺损的一类临床综合征^[3]。目前脑卒中如果不能得到及时有效的治疗，将会造成不可逆的后果，据研究统计，新发脑卒中致残率可达 40%-60%^[4]，对个人、家庭和社会都造成了巨大的经济负担。AIS 急性期治疗最重要的原则是尽早实现闭塞或狭窄血管再通，挽救缺血半暗带。目前证实，在患者出现症状 4.5h 内，可以接受的最有效的血管再通治疗是静脉输注重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓治疗^[5]。但静脉溶栓同样存在出血转化的风险，是阿替普酶在脑血管病应用中一项不可避免的不良事件^[6]，因此了解脑梗死患者溶栓后发生出血转化的类型、发生率、发病机制、影响因素和预测模型，对我们的临床决策及不良事件的规避有重要指导意义，本文将从以上几个方面对溶栓后出血转化做出相关阐述。

1 溶栓后出血转化的类型和发生率

静脉溶栓后出血转化（hemorrhagic transformation, HT）是指急性缺血性卒中后 CT/MRI 图像上新发现的颅内出血。HT 依据不同的评判标准有不同的分型。临床上通过 NIHSS 评分及症状来预测溶栓后出血转化的严重程度。影像学上通过 CT/MRI 的判读，确定出血部位、大小、与梗死灶的位置关系、出血周围水肿程度等，继而进行分型^[7]。

1.1 根据临床症状分型

根据出血后是否存在临床症状，分为症状性颅内出血（symptomatic Intracranial Hemorrhage, sICH）和非症状性颅内出血（asymptomatic intracranial hemorrhage），其中 sICH

为患者出现临床神经功能缺损症状加重时，头颅 CT 显示的脑内任何部位的高密度影，证实为症状性出血。症状性出血（sICH）一般发生在静脉溶栓后 36h 内，发生率在 2%-7%，可能导致 3 个月后的不良结局。也有研究表明，sICH 大部分发生在溶栓 24h 以内，只有 10%-15%发生在 24h 之后，最多不超过 36h。由于许多研究证实入院时血压为发生 sICH 的重要影响因素，我们可以合理的推断，将血压的检测时间延长至 36h 以后是有必要的，且可以使患者受益的做法^[8]。非症状性出血即患者在 CT/MRI 上虽然显示高密度影提示出血，但无临床症状的恶化、头痛、癫痫等症状，多项国内外研究表明，非症状性出血对患者 3 个月后的预后无明显影响。

1.2 根据影像学表现分型

目前国际公认的出血转化的影像学分型主要包括 NINDS 分型、欧洲急性卒中协作研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)分型以及 Heidelberg 分型。其中 NINDS 分型^[9]主要将出血转化分为 2 型，梗死组织的出血转化

（hemorrhagic infarction）HI 型：头颅 CT 见急性梗死灶内的点状或边界模糊的不同的低密度/高密度病灶。脑实质血肿（parenchymal hemorrhagic）PH 型：头颅 CT 见典型的同质的边界清楚的高密度病变，伴或不伴脑水肿或占位效应。而欧洲协作性急性卒中研究（ECASS-II）^[10]在上述分型的基础上更加细化了出血类型，每种分型分出 2 种子类型。HI 分为 HI1 型：沿梗死区边缘小的出血点、斑。HI2 型：在梗死区内融合的出血点、斑，但无占位效应。PH 分为 PH1 型：梗死区内血肿≤30%梗死区，有轻度占位效应。PH2 型：梗死区内血肿>30%梗死区，有显著占位效应。Heidelberg 分型^[11]除了包含梗死组织的出血转化和脑实质出血，还包括脑梗死远隔部位的出血转化，具体分为 PHr1 型：远离梗死区的小

至中等血肿,可有轻度占位效应。**PHr2型**:远离梗死区的大融合血肿,有明显占位效应。脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下血肿^[12]。

1.3 出血转化的发生率

研究表明, **siCH** 是造成脑梗死患者接受静脉溶栓治疗后预后不良的一项重要因素。因此国际上对于 **siCH** 的发生率有大量研究。在不同的研究和不同的阿替普酶应用剂量下, **siCH** 发生率各有不同。欧洲 **ECASS III** 研究表明,在临床试验组或既往接受过静脉溶栓治疗的患者中,应用标准剂量为 **0.9mg/kg** 阿替普酶 1 小时后,症状性颅内出血发生率在 **2%** 到 **7%** 之间,且 **siCH** 比率高于安慰剂组^[7]。一项研究荟萃中指出,自发性 **HT** 的发病率在验尸研究中为 **38%** 至 **71%**,在 **CT** 研究中为 **13%** 至 **43%**,而 **siCH** 的发病率为 **0.6%** 至 **20%**^{[13][14]}。**NINDS** 研究中显示,3 小时之内发生症状性颅内出血的概率为 **10.9%** 左右。而最近的一项以亚洲人群为主的随机试验中,低剂量阿替普酶(**0.6mg/kg**)比全剂量阿替普酶(**0.9mg/kg**)**siCH** 发生率更低,但前者疗效较后者欠佳。不同研究中得出的结论不同可能与研究对象不同、实验设计存在差异、样本量不足等因素相关,需要大样本、设计良好的大型随机对照试验进一步得出更为准确的数据结果。

2 静脉溶栓后出血转化的发病机制

目前静脉溶栓后发病机制尚存在不同意见,本文综合各种研究结果及目前较为公认的 5 中发病机制做出以下总结分析。静脉溶栓后出血转化的机制主要有以下四个方面:

(1) 闭塞血管再通:阿替普酶使血管壁不稳定斑块溶解、破裂,继而闭塞的血管再通,近端栓子崩解或向远端移行后,原位血栓部位血管内皮细胞受损,受到血流冲击后,血管壁通透性增加引起血液渗出,但也有可能与长期慢性缺血引起的脑自动调节和血脑屏障损害有关^[15]。

(2) 再灌注损伤:大面积梗塞的团块效应以及水肿、压迫梗塞周围的血管引起血液滞留,水肿减退后这些小血管发生再灌注,已发生坏死的小血管破裂致斑点状、片状渗血^[16]。国内一项研究表明, **MMP-9** 与再灌注损伤和出血性转化呈负相关,与之相关的 **SOD**, **MDA**, **TNF- α** 水平则间接导致缺血-再灌注损伤和出血性转化向更严重的程度发展^[17]。而阿替普酶可以间接促进 **MMP-9** 在血液中的表达,从而造成血脑屏障的破坏,梗死范围可能进一步扩大,最终导致出血转化^[18]。

(3) 侧支循环建立:在脑组织发生因血管闭塞导致缺血时,会代偿性地形成侧支循环供血。新形成的侧支循环一部分是由新生的毛细血管管构成,这些毛细血管管壁发育不

完整,无平滑肌成分,仅由有孔的内皮细胞和片状的基膜构成,本身存在较为脆弱、血管壁通透性强、容易出血的特点。当血管再通时,较薄弱的血管壁收到血流的冲击,很容易造成渗血、甚至管壁破裂形成血肿^[19]。

(4) 阿替普酶诱导的凝血障碍:国内一项大鼠动物实验, **tPA** 诱发血液中嗜中性粒细胞和 **T** 细胞的迅速激增,并且会加剧内皮损伤,增加嗜中性粒细胞和 **T** 细胞的粘附和迁移,这些细胞与受脑卒中大鼠脑出血有关。中性粒细胞和 **T** 细胞的遗传消融会降低 **tPA** 对这些细胞的影响,分别阻断淋巴细胞的流出和骨髓细胞的招募,减轻出血转化,改善 **tPA** 血栓溶解后的神经功能^[20]。

(5) 阿替普酶的作用:阿替普酶溶栓后可导致脑血管及脑组织的缺血再灌注,进一步诱发细胞的氧化应激反应,产生大量的氧自由基,对血管内皮细胞、平滑肌细胞、神经胶质细胞等产生损伤,血管壁细胞水肿间接导致基底层胶原和层黏连蛋白水解,使血管壁发生渗漏和塌陷,血管通透性增加,小胶质细胞和星形胶质细胞水肿后导致脑组织水肿。一系列反应导致神经血管单元损伤后,最终血脑屏障遭到破坏^[21]。并且 **rt-PA** 可激活中性粒细胞/淋巴细胞以及各种炎症因子,促进缺血半暗带血管重塑,与前者共同作用,使血-脑屏障的支持结构发生塌陷,导致其通透性增加,脑组织发生水肿,最终发生脑梗死体积扩大及出血转化^{[22][23]}。

3 溶栓后出血转化的相关危险因素及预测模型

3.1 相关危险因素分析

Fan Sun^[24]等人纳入了 306 名急性缺血性中风且接受静脉溶栓治疗的患者,发现年龄 ≥ 68 岁、吸烟、心房颤动、**NIHSS** 在血栓溶解前得分 ≥ 17 、溶栓后 2 小时收缩压 (**mmHg**) ≥ 149 增加溶栓后 **HT** 的风险。值得注意的是,在溶栓治疗后,血清中微囊蛋白-1(**ng/mL**)浓度 ≤ 0.12 和微囊蛋白-2(**ng/mL**) ≤ 0.43 增加了 **HT** 的风险。一项系统评价及 **Meta** 分析中脑梗死患者静脉溶栓后出血转化危险因素,分析结果显示,高龄、房颤、既往卒中病史、发病前使用抗血小板药物、**NIHSS** 评分高、入院高血压及入院高血糖水平均为脑梗死溶栓后出血转化的危险因素^[25]。国外一项研究包括 366 名患者,在 87 名 (23.8%) 患者中观察到出血转化,在 95 例 (25.9%) 中观察到脑微出血,在多因素分析中,脑微出血的存在与 **rt-PA** 治疗后出血转化有独立关联^[26]。但最近多项研究表明,并不能证明 **SWI** 中提示的多发微出血灶会增加出血转化的风险或导致不良的远期预后,故目前影像学是否能准确特异的预测溶栓后出血转化尚存在争议,这就需要临床医生在临床诊治过程中结合不同患者的其他多种因素制定个体化方案。

LUO^[27]等人研究得出结论,高同型半胱氨酸血症(Hhcy)是溶栓后发生出血转化的独立的危险因素,同时也导致溶栓后的预后不良结局。

综合国内外多项较大样本研究结果,我们可以发现sICH有证据的危险因素有以下:卒中严重程度、高龄、高血压、房颤、糖尿病、基线血糖高、肾功能不全、充血性心衰、缺血性心衰、抗血小板药物使用、影像学梗死灶已显现、白质疏松、脑微出血。其中严重的卒中、大面积脑梗死以及多发的微出血是目前较为公认的造成溶栓后出血风险较高的危险因素。但是危险因素的证据级别高低不一,各个研究中sICH的发生率差异较大,可能与溶栓药物的剂量、溶栓时间不同、评价标准有关,尚需要考虑并纳入更完整的影响因素、更统一的治疗方案、以及更合理的实验设计、更大样本的人群,从而得出有助于临床诊治及预测的研究结果。

3.2 预测模型

3.2.1 HAT 评分

溶栓后出血模型(Hemorrhage After Thrombolysis)^[28],简称HAT评分,包含了3项评价指标:糖尿病病史或入院时基线血糖、溶栓前NIHSS评分、首次头CT可见的低密度区。

表1 溶栓后出血模型(Hemorrhage After Thrombolysis)

HAT 评分		
项目	危险因素	计分
糖尿病或入院时基线血糖>200mg/L (11.1mmol/L)	否	0
	是	1
	<15	0
治疗前 NIHSS 评分	15-20	1
	≥20	2
	无	0
首次头 CT 可见的低密度区	<1/3MCA 供血区	1
	≥1/3 供血区	2

表2 HAT 不同评分出血风险评估

评分	症状性出血比率
0 分	2%
1 分	5%
2 分	10%
3 分	15%
>3 分	44%

从 HAT 评分表中,我们可以看到,症状性出血比率是伴

随评分的增加成倍的增长的,总的来说,任何有症状的ICH的发生率为2%(0分),5%(1分),10%(2分),15%(3分)和44%(>3分),评分>3的患者比评分为0的患者sICH发生风险高20倍以上,该评分还合理地预测了国家神经疾病和中风rt-PA治疗患者第90天的预后良好(mRS≤2)和严重预后不良(mRS≥5)的功能结局。溶栓后出血(HAT)评分是一种实用、快速且可操作性强的量表,可以对静脉溶栓后出血进行合理的风险分层。临床医生可以根据HAT评分结果预判患者溶栓后出血风险,HAT≤2分时,溶栓后出血转化的发生率相对较低,我们可以采取相对积极的治疗方案。

3.2.2 SITS-MOST 评分

卒中安全治疗及症状性颅内出血风险(Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MOnitoring Study (SITS-MOST)^[29],SIST评分是2012年多个欧美国家的医学院校和医院进行了卒中安全治疗(SITS)的多中心研究,包括抗血小板用药史、NIHSS评分、血糖、年龄、血压、体重等9项相关影响因素。

表3 卒中安全治疗及sICH风险预测模型(safe implementation of treatments in stroke),SIST评分

危险因素	计分
阿司匹林+氯吡格雷	3
阿司匹林单药治疗	2
NIHSS 评分≥13 分	2
NIHSS 评分 7-12 分	1
基线血糖≥180mg/dl	2
年龄≥72 岁	1
收缩压≥146mmHg	1
体重≥95kg	1
发病—治疗时间≥180min	1
高血压病史	1

表4 SIST 不同评分出血风险评估

评分	危险度	出血风险比率
0-2 分	低危	0.4%
3-5 分	中低危	1.5%
6-8 分	中危	3.6%
≥9 分	高危	9.2%

该研究表明,高龄、高血糖、NIHSS评分高以及当前成

像扫描中的梗死与不良结局有关。收缩压、心房颤动和体重是症状性脑出血的次要预测因素，目前吸烟者的症状性脑出血率较低。发病时 mRS 评分 2-5、舒张压、阿司匹林以外的抗血小板药物、充血性心力衰竭、在新中心接受治疗的患者和男性与溶栓后 3 个月时的高死亡率相关。该评分系统显示分值 ≥ 10 分患者发生 sICH 的风险是 0 分患者的约 70 倍，是预测静脉溶栓后发生 sICH 风险的一个快速、简易量表，相对于 HAT 量表评估项目更为全面、详细，但缺少对于影像学的评估。

3.3.3 SEDAN 评分

症状性颅内出血危险因素 (SEDAN) 评分^[30]是 2012 年赫尔辛基大学中央医院纳入了 974 名缺血性卒中后接受静脉溶栓的患者，评估了与 sICH 相关参数的预测值得出的评估溶栓后症状性颅内出血风险的模型。其中的各项指标包括血糖、年龄、早期 CT 早期脑梗死征象以及 NIHSS 评分等，并且该评分的准确性和有效性在 3 个瑞士队列 (洛桑、巴塞尔和日内瓦) 的 828 名患者中得到了验证。

表 5 症状性颅内出血危险因素 (SEDAN) 评分

项目	危险因素	计分
血糖 (mmol/L)	≤ 8	0
	8.1-12	1
	> 12	2
早期缺血征象	无	0
	有	1
动脉高密度征	无	0
	有	1
年龄	≤ 75 岁	0
	> 75 岁	1
基线 NIHSS 分	0-9 分	0
	≥ 10	1

表 6 SEDAN 不同评分出血风险评估

评分	RR
0 分	0.19
1 分	0.40

参考文献:

[1] 姜岩,逢冬.脑卒中病人发生残疾的影响因素分析[J].护理研究,2019,33(12):2130-2133.

2 分	1.23
3 分	1.85
4 分	3.68
5 分	5.66

SEDAN 评分中 5 分的人群比 0 分的人群溶栓后发生症状性脑出血的概率高 30 倍，同样是随着 SEDAN 评分越高，患者发生 sICH 的可能风险就越大。但该评分的只纳入了前循环梗死的患者，排除了基底动脉供血区梗死的患者。我们需要纳入更完整的梗死范围的患者，以期使该评分系统适用范围更广泛，更多的患者从中获益。

此外，还有多中心卒中调查 (multicenter stroke survey, MSS) 评分 (以年龄、NIHSS 评分、血糖、血小板计数为指标评分)^[31]，GRASPS 评分 (除了年龄、基线 NIHSS 评分、收缩压、血糖，该模型还提出了种族、性别也是症状性颅内出血危险因素，总分 101 分，但未纳入影像学指标)^[32]，DRAGON 评分 (可预测静脉溶栓后 3 个月预后)^[33]，血管事件健康风险汇总评分 (totaled health risks in vascular events score, THRIVE)^[34]，卒中溶栓预测 (stroke thrombolytic predictive instrument, Stroke-TPI) 等多种预测模型评分。曾有多项研究对各类预测评分效能做出验证，得出结论各有不同。但大多数研究表明，HAT 评分临床评价效果较好，且可操作性最强。但目前多种静脉溶栓出血转化评分量表研究人群均为欧美人种，GRASPS 评分中提出种族差异也是导致 sICH 发生率不同的影响因素。故国内应该基于上述各类评分量表，以中国人群为研究群体，制定出适合中国人种的预测模型，以便应用于国内的临床工作中。

4 展望

溶栓后发生的出血转化可导致急性脑梗死患者近期临床功能恶化，造成远期不良预后结局，目前国内外关于溶栓后出血转化的类型、发病机制、预测模型等有大量的研究，使临床医生在工作中能够更好地把握急性脑梗死患者静脉溶栓的适应症、禁忌症，规避出血风险，提高静脉溶栓安全性，为患者获得更好的临床结局。目前对于出血转化的治疗尚无统一的推荐指南，需要我们在临床实践中设计出大样本临床标准化实验研究，以指导溶栓后出血转化的具体治疗策略的制定。

- [2] XUAD,WANGYJ,WANGDZ,etal.Consensus statement on the use of intravenous recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke by the Chinese Stroke Therapy Expert Panel[J].CNS Neurosci Ther,2013,19(8):543- 548.
- [3] JAUCH E C,SAVER J L,ADAMS H P J R, 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.
- [4] LEVYEI,SIDDIQUIAH,CRUMLISHA,etal.First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute ischemic stroke) [J].Stroke,2009,40(11):3552-3556.
- [5] 霍晓川,高峰.急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018[J].中国卒中杂志,2018,13(07):706-729.
- [6] 朱健行,张蓓,李亚军.急性缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化的研究进展[J].卒中与神经疾病,2019,26(05):638-641.
- [7] Yaghi S,Willey JZ,Cucchiara B,etal. 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.Stroke.2017;48(12):e343-e361.
- [8] Zhang J,Yang Y, Sun H,Xing Y.Hemorrhagic transformation after cerebral infarction: current concepts and challenges.Ann Transl Med. 2014;2(8):81.
- [9] The NINDS t-PA Stroke Study Group.Intracerebral hemorrhage after intravenous t—PA therapy for ischemic stroke[J].Stroke,1997,28(11): 2109—2118.
- [10] Lees KR.ECASS-II:intravenous alteplase in acute ischaemic stroke. European Co-operative Acute Stroke Study-II.Lancet.1999;353(9146):65-68.
- [11] von Kummer R, Brode^ckJP, Campbell BC,ela1.The Heidelberg bleeding classification:classification of bleeding events after ischemic stroke and reped-usion therapy[J].Stroke,2015,46fl 01:2981—2986.
- [12] 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):666-682.
- [13] Yaghi S,Willey JZ,Cucchiara B,etal. 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.Stroke.2017;48(12):e343-e361.
- [13] Jaillard A,Cornu C,Durieux A, etal.Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. The MAST-E study.MAST-E Group. Stroke 1999;30:1326-32.
- [14] Bang OY,Saver JL,Kim SJ, etal.Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke. Stroke 2011;42:2235-9.
- [15] Gao F, Sun X, Guo X, Li D, Xu GD, Miao ZR. Endovascular Recanalization of Symptomatic Nonacute Intracranial Internal Carotid Artery Occlusion: Proposal of a New Angiographic Classification. AJNR Am J Neuroradiol.2021;42(2):299-305.
- [16] Ogata J, Yutani C, Imakita M, et a1.Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in eardioembolic stroke[J].Stroke.1989, 20(7): 876—883.
- [17] 肖洁.梗死后出血转化中基质金属蛋白酶表达及其发病机制的实验研究[D].泸州医学院,2010.
- [18] 徐慈航,李敬伟,朱晓蕾.急性缺血性卒中出血转化的研究进展[J].中国卒中杂志,2020,15(04):446-451.
- [19] 党肖萍,李亚军.缺血性脑卒中静脉溶栓后出血转化发生机制的研究进展[J].卒中与神经疾病,2019,26(06):764-766.
- [20] Shi K, Zou M, Jia DM, et al. tPA Mobilizes Immune Cells That Exacerbate Hemorrhagic Transformation in Stroke.Circ Res.

2021;128(1):62-75.

[21] Gao Y,Churilov L,Teo S,et al.Remote intracerebral haemorrhage post intravenous thrombolysis: experience from an Australian stroke centre[J].J Clin Neurosci,2015,22(2):352-356.

[22] 孙瑞,朱武生.缺血性卒中溶栓后出血转化发生机制的研究进展[J].中国脑血管病杂志,2018,15(01):52-56.

[23] 许雯樱,田力,李进伟,薛维爽,滕伟禹.静脉溶栓后出血性转化研究进展[J].中华神经科杂志,2019(04):334-339.

[24] Sun F, Liu H, Fu HX, et al. Predictive Factors of Hemorrhage After Thrombolysis in Patients With Acute Ischemic Stroke. Front Neurol. 2020;11:551157. Published 2020 Nov 3.

[25] Guo Y, Yang Y, Zhou M, He L. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis. Stroke Vasc Neurol. 2018;3(4):203-208. Published 2018 May 26.

[26] 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 Stroke Cerebrovasc Dis. 2018;27(5):1403-1411.

[27] Luo Y, Jin H, Guo ZN, et al. Effect of Hyperhomocysteinemia on Clinical Outcome and Hemorrhagic Transformation After Thrombolysis in Ischemic Stroke Patients. Front Neurol. 2019;10:592. Published 2019 Jun 4.

[28] Lou M, Safdar A, Mehdiratfa M, et al. The HAT score: a simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis[J].Neurology,2008,71(18):1417-1423.

[29] Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase: safe implementation of treatments in stroke(SITS)symptomatic intracerebral hemorrhage risk score[J].Stroke,2012, 43(6):1524-1531.

[30] Strbian D, Engelter S, Micher P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score[J]. Ann Neurol, 2012, 71 (5) : 634-641.

[31] Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis,2008,17(6):331-333.

[32] Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-type plasminogen activator. Stroke. 2012;43(9):2293-2299.

[33] Strbian D,Meretoja A,Ahlhelm FJ,etal.Predicting outcome of IV thrombolysis-treated ischemic stroke patients: the DRAGON score.Neurology.2012;78(6):427-432.

[34] Flint AC,Cullen SP, Faigles BS, Rao VA. Predicting long-term outcome after endovascular stroke treatment: the totaled health risks in vascular events score. AJNR Am J Neuroradiol.2010;31(7):1192-1196

作者简介: 王玉青, 1994.03.02, 女, 汉族, 河北省衡水市, 硕士研究生, 单位: 华北理工大学研究生院/唐山工人医院, 研究方向: 神经病学。

通讯作者: 李永秋, 男, 汉族, 河北省唐山市, 教授/主任医师, 博士学位, 单位: 唐山市工人医院, 研究方向: 神经病学。