

中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019

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

通信作者:刘鸣,四川大学华西医院神经内科,成都 610041, Email: wyplmh@hotmail.com; 崔丽英,中国医学科学院北京协和医院神经科,中国医学科学院神经科学中心 100730, Email: pumchcuily@sina.com

【摘要】 急性脑梗死后出血转化是脑梗死自然病程的一部分,也是溶栓等疗法的主要不良反应,不仅与脑梗死预后不良相关,也是多种改善血流疗法使用不足的重要原因。因此有必要科学认识出血转化的定义、分型、危险因素、诊断和处理原则。中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组组织写作组,通过查询和评价现有研究证据、参考国际共识和指南、结合国情反复讨论,提出了相关的共识性意见,希望对出血转化的正确认识、临床处理和进一步研究提供指导和参考。

【关键词】 脑梗塞; 出血转化; 共识

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003

Consensus on diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in China 2019

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society

Corresponding author: Liu Ming, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: wyplmh@hotmail.com; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Center of Neuroscience, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchcuily@sina.com

【Abstract】 Hemorrhagic transformation (HT) is part of the natural history of ischemic stroke, and is a common complication of therapeutic interventions used in the acute phase of ischemic stroke, such as intravenous thrombolytic therapy. HT is associated with poor outcomes after stroke and the reason for underusing of reperfusion therapies. Understanding of the definitions, classifications, risk factors, diagnosis and treatment of HT is helpful for better management and future researches on HT. Therefore, a consensus statement for diagnosis and treatment of HT was drafted based on current available evidence. Several drafts were circulated until a consensus was achieved, and the final statement was approved by the Chinese Society of Neurology and the Chinese Stroke Society.

【Key words】 Brain infarction; Hemorrhagic transformation; Consensus

Conflicts of interest: None declared

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003

急性脑梗死后出血(出血转化)是急性脑梗死自然病程的一部分,也是改善血流疗法(溶栓、抗凝、抗血小板、介入等)的常见并发症,其不仅与脑梗死预后不良相关,也是上述有效疗法明显使用不足的重要原因^[1]。美国的相关共识^[2]只针对溶栓后症状性出血转化的处理提出了相应推荐,未涉及静脉溶栓以外的其他原因出血转化、自发性出血转化及无症状性出血转化等更多临床热点问题。相对于西方发达国家,当前国内医生、患者及其家属都对出血转化问题更加恐惧和担忧,且有研究提示亚洲人继发性/治疗性出血(包括华法林、溶栓及血管

内治疗等)和脑出血的发生率都显著高于西方人群^[3-8]。加之我国医患关系紧张,使问题更加突出。此外对脑梗死出血转化后何时重启抗栓治疗(抗凝和抗血小板药物),国内外尚无统一标准。因此有必要对脑梗死后出血转化自然史和结局、自发性出血转化以及症状性/无症状性出血转化等概念有科学的认识和恰当的处理。为此,中华医学会神经病学分会及其脑血管病学组组织写作组,通过查询和评价现有研究证据、参考国际相关共识和指南内容、结合国情和国内需求反复讨论,提出了诊断和处理的共识性意见,希望对脑梗死后出血转化的正

确认识、临床处理和进一步研究提供参考。

出血转化的定义和分类型

出血转化是指急性脑梗死后缺血区血管重新恢复血流灌注导致的出血,包括自然发生的出血(自发性出血转化)和采取干预措施后(包括溶栓、取栓和抗凝等)的出血(继发性/治疗性出血转化)^[9]。出血的部位既可在梗死灶内,也可在梗死灶远隔部位。目前多数研究采用的定义为:脑梗死后首次头颅 CT/MRI 未发现出血,而再次头颅 CT/MRI 检查时发现颅内出血^[9],或根据首次头颅 CT/MRI 可以确定的出血性梗死^[10]。

既往观察性研究和随机对照试验结果^[11]显示出血转化发生率在各研究间差异很大(0~85%),其原因主要为不同研究间的研究设计、研究对象及采用的出血转化定义和影像学检查手段(CT/MRI)和检查时间等不同。其中较一致的是溶栓后症状性出血转化发生率为 2%~7%^[2]。规范出血转化的定义和分类分型将有利于临床研究和临床实践的比较和交流。

一、根据治疗情况分类^[9]

1. 自发性出血转化:目前不同研究对自发性出血转化的定义尚不统一,有多种描述,包括:(1)未使用任何治疗(包括抗血小板、抗凝和溶栓治疗等)发生的出血^[10,12-14];(2)未使用溶栓和(或)血管内治

疗发生的出血^[15-17];(3)未使用溶栓和抗凝药物发生的出血^[18];(4)未使用包括溶栓、血管内治疗、抗栓(抗凝和抗血小板)等有增加出血风险的治疗方法而发生的出血。

2. 继发性(或治疗性)出血转化:脑梗死后使用了包括溶栓、血管内治疗、抗栓等有增加出血风险的治疗方法后,在梗死区内或远隔部位的出血^[9]。

二、根据有无临床症状加重分类

基于有无神经功能缺损加重可分为症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)和无症状性颅内出血(asymptomatic intracranial hemorrhage)。西方国家更加关注症状性出血转化,关于无症状性出血转化研究较少,但近年有研究提示一些无症状性出血转化也可致不良预后,尤其对患者远期的认知和神经功能方面的损害^[19-20],或可转化为症状性出血转化。当前研究提示与预后不良相关的主要是 sICH,但其定义尚未统一(表 1)。其中使用较多的为 NINDS^[22]、ECASS II^[23]和 SITS-MOST 研究^[25]的定义。

三、根据病理特点分类^[29-31]

1. 毛细血管型(非血肿型):梗死灶内水肿的脑组织挤压破坏毛细血管,新生的毛细血管与软脑膜血管和周围皮质血管互相沟通时,出现血液外漏,多位于皮层周边部,出血灶呈多灶性、分散性瘀点,

表 1 不同研究关于症状性颅内出血的定义

Table 1 Definitions of symptomatic intracranial hemorrhage

研究	临床表现	影像学	与加重的神经症状的因果关系	时间窗
PROACT-2 ^[21]	NIHSS 评分增加≥4 分或意识水平加重 1 分	CT 上见出血	由出血引起	CT: 治疗后 24 h
NINDS ^[22]	临床上怀疑出血或只要有神经功能减退	CT 上见出血	无论因果关系	CT: 发病后 24 h、7~10 d、临床上怀疑出血时;主要分析发病 36 h 内出血
ECASS II ^[23]	提示临床加重的表现(如嗜睡、偏瘫加重)或 NIHSS 评分增加≥4 分	CT 上见出血	无论因果关系	CT: 发病后 22~36 h、7 d
ECASS III ^[24]	NIHSS 评分增加≥4 分或死亡	任何出血	出血是神经症状加重的主要原因	CT/MRI: 发病后 22~36 h
SITS-MOST ^[25]	NIHSS 评分较入院或入院后 24 h 内最低水平增加≥4 分;出血导致死亡	梗死区或远隔区 PH2	无论因果关系	CT/MRI: 发病后 22~36 h
GWTC-S ^[26]	只要有神经功能减退	CT 上见出血	由出血引起	CT/MRI: 发病后 24 h
IST-3 ^[27]	有卒中量表证实的临床症状恶化或出现提示卒中复发的临床综合征	明显的出血	出血足以导致临床症状恶化	CT/MRI: 发病后 24~48 h 或有临床改变时;主要评价 7 d 以内出血
Heidelberg classification scheme ^[28]	NIHSS 总分较恶化前增加≥4 分或有一条目增加≥2 分或需要插管、去骨瓣减压术等手术治疗	任何出血	没有其他可以解释的临床症状恶化的原因	治疗后 24 h

注:NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;PH:脑实质出血

或融合成瘀斑。

2. 小动脉型(血肿型):远端血管缺血缺氧、血管壁受损、血管再通或血管破裂、血液再灌注引起出血,其出血量较大,颅内高压症状明显;多发生于基底节附近,出血灶近梗死中心部,呈单个或多个血肿。

四、根据影像特点(部位和形态)分型

目前关于出血转化影像特点分型主要包括 NINDS 分型^[32]、欧洲急性卒中协作研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)分型^[33]以及 Heidelberg 分型^[28],详见表 2。NINDS 和 ECASS 分型主要在于区分出血性梗死和脑实质血肿,未考虑梗死区远隔部位出血和发生在蛛网膜下腔、硬膜下和脑室出血等情况,Heidelberg 分型对此进行了补充。目前临床研究使用较为广泛的影像学分型为 ECASS 分型方法^[33],见图 1。

推荐意见:(1)出血转化定义为脑梗死后首次头颅 CT/MRI 未发现出血,再次头颅 CT/MRI 检查发现颅内出血,或根据首次头颅 CT/MRI 可以确定的出血性梗死。(2)根据出血前是否采用了增加出血风险的治疗方法(包括溶栓、血管内治疗、抗栓等),分为自发性或继发性(治疗性)出血转化。(3)可采用 NIHSS 评分增加≥4 分或表 1 中其他标准来定义临床症状加重(症状性出血转化),更加客观和实用的症状性出血转化定义有待进一步研究。(4)影像学分型可采用 ECASS 分型或 Heidelberg 分型方法。

出血转化的流行病学

由于采用的定义、影像检查方法和时间、病情恶化评价方法和标准等不统一,现有研究报道的出

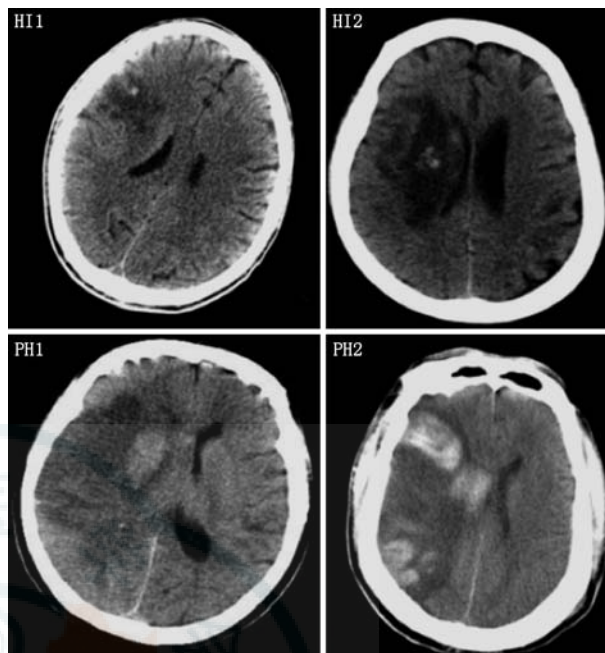


图 1 ECASS (European Cooperative Acute Stroke Study)分型方法。HI:出血性脑梗死;PH:脑实质出血

Figure 1 Radiographic classification of hemorrhagic transformation on MRI. HI: hemorrhagic infarction; PH: parenchymal hemorrhage

血转化发生率差异很大(0~85%)^[11]。关于自发性出血转化的发生率研究较少,不同研究对自发性出血转化的定义不同。由于抗血小板药物的广泛使用,对未使用任何治疗发生的自发性出血转化的研究更少,主要集中在 1997 年前的研究。

2006 年研究者对 245 例未使用溶栓和抗凝治疗的脑梗死患者进行尸检发现,自发性出血转化发生率为 29%^[34]。2004 年 1 篇系统评价^[11]对 28 项出血转化相关的观察性研究和 19 项随机对照试验分

表 2 常用的出血转化影像特点分型

Table 2 Radiographic classification of hemorrhagic transformation after ischemic stroke

NINDS	ECASS	Heidelberg
HI 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	HI1 沿梗死灶边缘小点状出血	1a HI1,沿梗死灶边缘小点状出血,无占位效应
PH 头颅 CT 见典型的同质的边界清楚的高密度病变,伴/不伴脑水肿或占位效应	HI2 梗死区内片状无占位效应出血或多个融合的点状出血	1b HI2,梗死区内片状无占位效应出血或多个融合的点状出血,无占位效应
	PH1 血肿<梗死面积的 30% 并有轻微占位效应的出血	1c PH1,血肿<梗死面积的 30% 并有轻微占位效应的出血
	PH2 血肿>梗死面积的 30% 并有明显占位效应的出血或远离梗死灶的出血	2 血肿超过梗死面积的 30%,有明显占位效应
		3a 远离脑梗死区域的脑实质出血
		3b 脑室内出血
		3c 蛛网膜下腔出血
		3d 硬膜下出血

注:HI:出血性脑梗死;PH:脑实质出血

析发现:(1)未使用抗血小板、肝素和溶栓治疗的脑梗死患者,CT检出自发性出血转化率为7%~10%,其中症状性出血转化占1%~2%;(2)脑梗死后使用阿司匹林或肝素的患者中,出血转化发生率为8%~22%,其中症状性出血转化占2%~9%;(3)使用溶栓治疗的患者中,出血转化发生率达10%~48%,其中症状性出血转化占1%~20%。2014年一项荟萃分析纳入9个随机对照试验^[35],分析结果显示静脉予以阿替普酶[重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)]后发生症状性出血转化的风险高于对照组,为2%~7%。SITS-ISTR和SAINT随机对照试验^[36-37]结果提示溶栓前双联抗血小板(阿司匹林+氯吡格雷)患者的溶栓后症状性颅内出血发生率增至13.4%~20.6%。2015年1篇系统评价对24项脑梗死后早期抗凝的随机对照试验分析发现早期(≤14 d)使用抗凝剂,其sICH的发生率是其他治疗方法的2.5倍^[38]。法国THRACE随机对照试验^[39]结果表明血管内治疗后出血转化发生率为46.0%,其中症状性出血转化为2%。2016年一项荟萃分析对5项随机对照试验^[40]分析发现血管内治疗后症状性出血转化为4.4%,PH2型出血转化为5.1%。中国一项多中心登记研究^[8]报道的血管内治疗后出血转化发生率为49.5%,其中症状性出血转化为16.0%,高于美国多中心登记研究的症状性出血转化发生率(9.9%)^[41]。

现有研究结果提示亚洲人群发生出血的倾向明显高于西方人群^[3-8]。回顾性分析GWTG(Get With The Guidelines-Stroke)数据的两项研究均发现亚洲人群溶栓后出血的风险高于白种人^[7,26],其中亚洲人群sICH发生率是白种人的1.5倍^[7],但未专门报告中国人群数据。然而,一项随机对照试验(Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study; ENCHANTED)纳入了60%亚洲人群,并未发现在使用标准剂量的rt-PA溶栓后,亚洲人和白种人发生溶栓后出血的差异^[42]。随机对照试验严格的入组条件,可能致纳入的研究对象存在选择偏倚,难以反映真实世界的情况。

推荐意见:(1)现有研究报告的出血性转化总体发生率差异大(0~85%),自发性出血转化发生率为7%~29%;溶栓后出血转化发生率为10%~48%,其中症状性出血转化发生率为2%~7%;血管内治疗后出血转化发生率为46.0%~49.5%,其中症状性出血转化发生率为2%~16%;使用阿司匹林或肝素的患者出血转化发生率为8%~22%,其中症状性出

血转化占2%~9%。(2)中国人群出血转化的大样本临床流行病学数据较少,有待更多研究。

出血转化的病理生理机制

关于出血转化发生机制,目前认为主要有梗死后缺血损伤^[2]、再灌注损伤^[43]、凝血功能紊乱^[44]、血脑屏障破坏^[45-46]及其他。此外,也有学者根据出血转化发生时间不同提出早期出血转化和晚期出血转化的机制不尽相同^[47]。当前对出血转化病理生理机制研究较多,但其细致的确切机制仍不清楚,有待进一步研究探明。文中仅对目前较公认的4种机制进行归纳总结。

1. 缺血损伤^[2]:脑梗死后缺血使内皮细胞损伤和基底膜降解,导致神经血管单元功能和结构破坏,血液内的成分(包括血细胞)逐渐渗出,从而导致出血转化。

2. 再灌注损伤^[43]:脑血管被栓塞,栓子碎裂、溶解或因远端血管麻痹后扩张使栓子随血流移向血管远端,在血压的作用下破裂出血而形成出血转化;另外,侧支循环开放、毛细血管破裂也可发生出血或渗出,引起梗死周围点状和片状出血^[9]。

3. 凝血功能紊乱^[44]:溶栓、抗凝、抗血小板等药物的使用,可致凝血因子功能异常或血小板减少而增加出血转化的发生风险。其中研究较多的为rt-PA溶栓后凝血功能紊乱相关机制。脑梗死后应用rt-PA可促进纤溶酶原转化为纤溶酶,溶解缺血部分血栓,恢复血流再灌注,改善患者预后,也因降低纤维蛋白原,导致凝血功能紊乱,延长凝血酶原时间和部分凝血酶时间,最终致溶栓后出血转化的发生^[48]。

4. 血脑屏障破坏^[45-46]:脑梗死后氧化应激反应、炎症反应和血管反应的激活释放一系列炎症因子、氧自由基和细胞因子破坏血脑屏障致出血转化发生;缺血后细胞外基质蛋白溶解酶(主要为基质金属蛋白酶)的激活可降解细胞外基质(包括胶原蛋白、层黏蛋白),破坏内皮细胞之间的紧密连接^[47,49],导致血脑屏障破坏,最终致出血转化发生。

推荐意见:出血转化机制主要与梗死后缺血损伤、再灌注损伤、凝血功能紊乱和血脑屏障破坏等相关,但其明确的机制尚不完全清楚,需要深入研究。

出血转化的危险因素及其风险预测模型(量表)

早期识别出血转化的危险因素,有助于实施再

灌注和抗栓治疗前更好地选择获益大于出血风险的患者,使治疗获益最大化,风险最小化,有利于更精准的个体化治疗。

一、危险因素

1. 临床因素:研究发现除溶栓、取栓及抗凝等引起出血的治疗因素外,卒中严重程度和梗死面积大小与出血转化最为相关^[15,50],而其中卒中严重程度(NIHSS评分)对出血转化有较好和稳定的预测作用。一项纳入9个随机对照试验共6 756例急性脑梗死患者的系统评价^[51]分析结果显示:入院NIHSS评分 ≤ 4 分,其溶栓后致死性症状性出血转化为0.9%;入院NIHSS评分 ≥ 22 分,其致死性症状性出血转化风险可增至6.8%。另一项纳入55个研究的系统评价发现,年龄、卒中的严重程度、入院高血糖、高血压、充血性心力衰竭、肾功能障碍、糖尿病、缺血性心脏疾病、心房颤动、既往使用抗血小板药物等均与出血转化风险增加相关,而近期吸烟史显示相反的关系^[52]。抗凝、抗血小板和溶栓药物的使用,血小板减少以及凝血因子功能异常均可增加出血转化的发生率^[53-55]。当血脑屏障破坏后,凝血功能异常可能增加出血转化的发生,也可导致小的瘀点样出血变为大的血肿^[47]。

2. 血生化标志物:研究发现基质金属蛋白酶-9(MMP-9)^[56-59]、细胞纤维结合蛋白(cellular fibronectin)^[60]、纤维蛋白原^[61]、S100B^[62]、血清铁蛋白^[63]、活化的C反应蛋白^[64]、凝血酶活化的纤溶抑制剂和纤溶酶原激活物抑制剂-1^[64]等可能与脑梗死后出血转化的发生相关。近年来研究发现低游离T₃水平与急性脑梗死患者静脉溶栓后发生出血转化以及出院时不良的神经功能结局独立相关^[65];另外肝功能^[66]、高敏肌钙蛋白^[67]、碱性磷酸酶^[68]、肾小球滤过率^[69]等生物学指标可能与出血转化发生相关。其中MMP-9的研究证据相对更多。

3. 遗传因素:研究发现 $\alpha 2$ 巨球蛋白^[70]、凝血因子XII和XIII基因^[71]以及白细胞相关6种基因(amphiregulin、C3HC4、SMAD4、INPP5D、MCFD2和VEGFI)与出血转化发生可能相关^[72]。

4. 神经影像:CT和MRI(DWI)显示的梗死面积或梗死体积^[50,73]、CT的早期梗死征和致密动脉征^[74]、白质疏松^[52]、侧支循环^[75]、高密度急性损伤标志物(hyperintense acute injury marker)^[76]等与出血转化发生可能相关。其中MRI脑白质疏松和微出血等与溶栓后脑出血相关性研究较多^[52]。

二、出血转化风险预测模型(量表)

尽管已发现较多可能与出血转化相关的因素,但单个因素对于脑梗死后出血转化的预测价值有限。长期以来,识别脑梗死后出血转化高危个体主要根据临床经验。建立综合的出血转化风险预测模型(量表)可能较单个危险因素,及非定量的临床经验能提高预测的准确性。虽然近年脑血管病领域有多种半定量的预测模型(量表)发表,但能兼顾简便、快速、准确并得到公认的预测模型仍在探索之中。

目前发表的急性期预测模型主要针对溶栓后出血转化。尽管研究报告提示一些量表能够预测溶栓后出血转化的发生风险,有助于临床工作中与患者和家属沟通病情,但由于其精准性有限,且一些出血风险高者获益的可能性也增加^[2],故预测模型尚未被指南推荐,临床工作中尚不能根据现有量表来决定rt-PA溶栓的使用与否,但有专家认为决策困难时可以适当参考并进行综合考虑。更精准简便的出血转化风险预测模型有待进一步研究。

推荐意见:(1)除溶栓、取栓及抗凝等引起出血的治疗因素外,卒中严重程度(NIHSS评分)和影像显示的大面积脑梗死是当前较为公认的出血转化相关危险因素。(2)更加简便、快捷且精准的出血转化风险预测模型(量表)有待进一步研究。

出血转化的诊断和检测

目前出血转化的诊断标准为:脑梗死后首次头颅CT/MRI未发现出血,再次头颅CT/MRI检查时发现有颅内出血^[9],或根据首次头颅CT/MRI可以确定的出血性梗死^[10]。因缺乏研究数据,该标准未明确规定第二次影像检查的时间。为及时发现出血转化,早期给予干预,最终改善患者的临床结局,有必要对出血转化发生的时间进行研究。基础研究发现在动物模型中出血转化主要发生于24 h内^[47],而临床研究发现脑梗死患者出血转化发生的时间不定,且差异较大^[77-78],从数小时、2周内到1个月内均有报道。

一、自发性出血转化的发生时间

目前的观察性研究安排影像复查的时间从发病后36 h至1个月不等^[50]。与治疗性出血转化研究相比,自发性出血转化研究监测的时间更长。一项小样本前瞻性研究^[79]纳入65例未溶栓的脑梗死患者,采用头颅CT观察出血转化发生的时间,发现10%的出血转化发生于24 h内,39%发生在第一周,而54%发生在第二周。意大利学者对未溶栓的

急性脑梗死患者进行分析,发现出血转化的平均诊断时间为发病第3天^[50]。另一项针对自发性出血转化的系统评价对研究的纳入标准强调了影像复查时间应在发病1~2周之内^[11]。我国一项基于407例急性脑梗死患者的研究发现,22%的自发性出血转化发生在发病3 d内,40%发生在发病4~7 d内,22%发生在发病8~14 d内,另外16%发生在发病15~30 d^[15]。另一项基于12 415例患者的研究观察了发病14 d内的自发性出血转化的发生情况,其中90%以上的出血转化发生在发病7 d内^[10]。

二、溶栓后出血转化的发生时间

一些急性脑梗死研究调查了溶栓后出血转化的发生时间,但因观察时间窗不同,结论缺乏可比性^[80]。NINDS、DEFUSE、SITS-MOST和SITS-ISTR研究认为溶栓后出血转化多发生在溶栓后36 h内^[22,81-83],而ECASS II试验认为溶栓后7 d以内的出血转化更有临床意义^[23]。芬兰一项研究结果显示88%的出血转化发生在溶栓后24 h内^[84]。NINDS试验中所有致死性症状性出血转化均发生在溶栓24 h之内,80%发生在前12 h内^[32]。虽然溶栓7 d以后仍可能发生出血转化,但绝大多数症状性出血转化发生在36 h内,36 h后出现的出血转化通常不被认为与溶栓导致的凝血紊乱相关,且可能混淆治疗与出血之间的关系。回顾性研究显示溶栓开始到发生症状性出血转化的中位时间是5~10 h^[1,85-86]。因此,临床工作者可考虑对出血转化的高危患者延长每30分钟1次的神经功能和生命体征监测至溶栓后12 h^[2],这也许有助于溶栓后出血转化的早期诊断,但需大样本的前瞻性研究进一步证实这一临床策略的成本效益比。

三、症状性出血转化的检测

出血转化的检测主要依靠头部影像学检查^[48]。CT和MRI对于发现PH型出血转化具有同样的敏感度,但对于HI型出血转化,MRI的梯度回波序列和磁敏感加权成像比CT更敏感^[9,28]。有报道只以MRI梯度回波序列作为判断出血的“金标准”时,伴有HI2型出血转化的大面积梗死引起的占位效应可能会被误判为PH型出血转化^[87]。随着3T MRI系统的广泛应用,PH型出血转化的假阳性率可能会增加,结合FLAIR、DWI和梯度回波序列的多模态影像手段更适合于HI型出血转化的研究^[87]。症状性出血转化的检测通常是患者出现神经功能恶化时,急诊复查头部影像发现出血而诊断。但神经功能恶化到何种程度才需要进行影像

复查尚不明确。在NINDS试验和一些观察性研究中,只要病情加重即开始复查影像^[15,22,88-89],此复查标准可能潜在增加与临床病情无关的出血检测率。另有研究在NIHSS评分增加 ≥ 4 分时复查^[90]。相比HI型出血转化,NIHSS评分增加 ≥ 4 分可能与PH型出血更相关^[91]。但此标准的局限在于多数出血发生在缺血区域内部,出血早期可能并未发生明显的神经功能恶化^[80,92],后期由于占位效应或颅内高压才出现新症状。例如近年来一项多中心研究结果显示溶栓后3 h内发现的症状性出血转化患者较3 h后诊断的患者的NIHSS评分更低^[1]。此外,NIHSS评分还存在“天花板效应”,即在较高的NIHSS评分范围内,新的神经功能缺损并不会明显改变分数。因此,对于重症脑梗塞患者可考虑更积极地安排急诊影像学复查,有助于出血转化的早期诊断和治疗。

四、出血转化的诊断流程

出血转化诊断流程应包括以下几个步骤:第一步,是否为出血转化?采用前述诊断标准。第二步,是否为症状性出血转化?根据NIHSS评分或其他公认标准评估患者临床症状是否加重,考虑是否为症状性出血转化。第三步,出血转化影像分型:可采用ECASS分型或Heidelberg分型,见前推荐。第四步,出血转化发生的原因(自发性或继发性出血转化):结合患者病史、用药情况、出血转化发生时间和影像学检查等确定。诊断流程见图2。



图2 出血转化诊断流程

Figure 2 Flowchart of diagnosing hemorrhagic transformation

推荐意见:(1)根据上述诊断标准和流程进行出血转化诊断。(2)多数自发性出血转化发生在发病7~14 d内,准确时间有待研究;溶栓后出血转化一般发生在溶栓后36 h内,可结合病史、临床症状

和可行性等因素个体化选择影像检查时间。对于出血转化高风险的患者,有条件时可考虑将每30分钟1次的神经功能和生命体征监测延长至溶栓后12 h。(3)对于重症脑梗死患者(如NIHSS评分 \geq 12分)可更积极地安排影像学复查。

自然史与结局

了解出血转化自然史与结局,对于客观科学地认识和更恰当地处理这一临床现象有非常重要的临床意义。但目前国内尚缺乏相关的大样本系统性研究。

长久以来,无症状性出血转化和自发性出血转化没有引起研究人员的足够重视,因此研究相对很少。然而,近期研究发现无症状性出血转化也可导致患者的不良预后,尤其可能影响患者远期的认知功能和神经功能^[19-20],或转化为症状性出血转化。一些研究探讨了无症状性出血转化与患者3个月改良Rankin量表评分的关系,但结果不一致^[19-20,88,93]。国内一项基于1789例患者的研究结果显示,与未发生出血转化的患者相比,伴有无症状性出血转化的患者3个月预后较差^[19]。但另一项基于NINDS试验和ATLANTIS试验患者资料的研究未发现无症状性出血转化对90 d结局的影响具有统计学意义^[93]。与无症状性出血转化相比,关于症状性出血转化的研究较多,结果较为一致,其与患者的不良结局(残疾和死亡)发生风险相关^[74,84,94]。对IST-3研究数据分析发现,仅8%的溶栓后发生sICH的患者在6个月时能生活自理^[94]。

目前关于不同影像亚型的出血转化与临床结局关系的研究中,结论较为一致的是PH2型对结局的作用,而HI型和PH1型与临床结局的关系尚不明确^[9,95]。ECASS I试验结果提示PH2型出血转化与早期神经症状加重和3个月死亡相关^[96],得到后续ECASS II试验证实,并发现PH2型患者病死率接近50%^[91];PH1型与早期神经症状加重有关,但不影响患者的长期预后^[91];而HI型与患者的不良预后无明显相关性^[28,91,96]。

研究认为影响脑梗死患者的结局因素包括入院时病情严重程度、年龄、起病-治疗时间、入院血糖、梗死面积、治疗措施等临床和影像因素^[84]。由于缺血事件与出血转化同时存在,因此难以区分造成患者不良结局是缺血本身(自然转归)导致还是出血导致的,未来需要对此进一步研究。

推荐意见:(1)症状性出血转化及PH2型与不

良结局(残疾和死亡)相关,其中PH2型的患者病死率可高达50%。(2)关于无症状性出血转化、自发性出血转化以及其他影像亚型的出血转化(如HI型和PH1型)研究较少,其与患者临床结局的关系尚不明确,有待进一步研究。

出血转化的处理

目前对出血转化尚缺乏明确有效的特殊治疗措施,无法判断是否任何一种纠正出血的手段均可用于出血转化^[48,97]。出血转化一般处理原则与自发性脑出血的治疗类似,包括必要时行循环和呼吸支持、血压管理、监测神经功能恶化情况、预防血肿扩大、治疗颅内高压等对症治疗以及处理出血引起的其他并发症包括癫痫发作等,具体细则可参考《中国脑出血诊治指南》^[98]。同时应注意寻找导致出血的可调节原因并进行处理,例如血压的控制、凝血功能检查及合并用药情况等。

一、症状性出血转化的处理

症状性出血转化首先应停用抗栓或溶栓等致出血药物,同时遵循脑出血一般处理原则。必要时可考虑使用逆转凝血功能紊乱的药物治疗。

(一)药物治疗

1. 溶栓后症状性出血转化:对溶栓后24 h内症状性出血转化的管理包括停用rt-PA,急诊行头颅CT扫描,检测全血细胞、凝血酶原时间(国际标准化比值)、活化部分凝血活酶时间和纤维蛋白原水平,并交叉配比。必要时可考虑辅助使用冷沉淀,纤维蛋白原,抗纤维蛋白溶解剂(凝血酸或 ϵ -氨基己酸)等逆转凝血功能紊乱治疗。给予纠正凝血障碍药物的指征一直是临床工作中的难点和重点。现有研究结果提示溶栓24 h内发生的或伴有低纤维蛋白原血症的症状性出血转化患者可能是给予逆转凝血功能紊乱药物的指征^[2]。关于给予何种纠正凝血障碍的药物,可参列表3^[2]。

2. 抗栓(抗凝或抗血小板)相关症状性出血转化:可参照《中国脑出血诊治指南》^[98]中关于口服抗凝药物相关脑出血和2018版中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[99]的推荐,停用抗栓(抗凝和抗血小板)等致出血药物。对抗血小板相关症状性出血转化,必要时可静脉输注血小板。值得注意的是,静脉输注血小板可能对阿司匹林引起的出血更有效,而对氯吡格雷效果不明显,其原因为两种药物发挥药效的机制不同^[100]。对华法林相关症状性出血转化,必要时可根据条件静脉应用维生素K、新鲜冰冻血

表3 静脉应用阿替普酶后36 h内发生症状性出血转化可考虑使用的逆转rt-PA作用的药物

Table 3 Suggestions for reversal agents that may be considered on the basis of the mechanisms of action of the agent and alteplase in patients with symptomatic intracranial hemorrhage occurring within 36 hours after alteplase infusion

抗凝药物	建议剂量	潜在获益	不良反应
冷沉淀	一旦诊断应立即送检纤维蛋白原水平,经验性输注10 U冷沉淀,随后继续输注,直至纤维蛋白原水平 ≥ 1.5 g/L(每10单位冷沉淀物约升高纤维蛋白原0.5 g/L)	所有类型的症状性出血均可获益,应作为首选,但仍需要更多研究支持	输血反应及输血相关性肺损伤
血小板	8~10 U	除血小板减少者(血小板 $< 100 \times 10^9/L$)可能获益外,其余尚不明确	输血反应及输血相关性肺损伤,容量负荷过重
新鲜冰冻血浆	12 ml/kg	获益尚不明确,仅华法林使用者考虑使用	输血反应及输血相关性肺损伤,容量负荷过重
凝血酶原复合物	25~50 U/kg(根据INR值调整)	获益尚不明确,仅华法林使用者考虑作为辅助治疗方案	血栓形成并发症
维生素K	静脉注射10 mg	获益尚不明确,仅华法林使用者考虑作为辅助治疗方案	过敏反应
重组VIIa因子	20~160 μ g/kg	获益尚不明确,无证据支持其使用时不应使用	血栓形成并发症
抗纤维蛋白溶解剂	氨基己酸:第一个小时静脉注射4 g,随后8 h给予1 g/h;氨甲环酸:10 mg/kg, 3~4次/d(根据肾功能调整)	所有类型的症状性出血均可能获益,特别是不适于输血或者患者/家属拒绝输血、无法获取冷沉淀时;其安全性及有效性有限	血栓形成并发症

注:rt-PA:重组组织型纤溶酶原激活剂;INR:国际标准化比值

浆和凝血酶原复合物^[101];对新型口服抗凝药物(达比加群、阿哌沙班、利伐沙班)相关出血,应评估是否存在可调节的危险因素,如适应证掌握是否恰当、剂量、血压处理、同时合并其他药物,如抗血小板药物等。特殊处理可考虑静脉输注血小板、冰冻血浆、凝血酸,必要时可根据条件应用凝血酶原复合物、达比加群特异性拮抗剂(idarucizumab)以及阿哌沙班、利伐沙班特异性拮抗剂(andexanet alpha)^[102]。

(二)外科手术治疗

外科手术通常不作为症状性出血转化的常规治疗手段,因为溶栓相关凝血障碍常伴有较高的围手术期风险,且目前缺乏证据指导手术干预的时间和术式的选择^[2,48]。外科治疗的主要目的在于解除占位效应和恶性脑水肿等引起的机械压迫,具体术式可参考脑出血指南^[98]。手术治疗前,应纠正患者的凝血障碍,同时充分评估有凝血障碍时出血并发症的发生风险。美国一项多中心研究发现,外科治疗(如血肿清除或去骨瓣减压)有降低症状性出血转化患者病死率趋势($P < 0.10$)^[1],其作用类似于伴有恶性脑水肿的大面积脑梗死患者通过手术预防脑疝的发生从而降低病死率,但患者仍会遗留严重的残疾^[103]。因此,在临床实践中,应小心权衡外科手段快速减压与医源性损伤之间的利与弊。

二、无症状性出血转化的处理

当前在国际上,与症状性出血转化相比,无症状性出血转化通常不被充分重视,现有脑梗死指南对无症状性出血转化者尚无特殊治疗建议^[99]。目前只有一项研究报道了溶栓后无症状性出血转化的凝血因子治疗,但此研究仅涉及了PH2型出血^[85]。尽管无症状性出血转化处理的证据有限,对于溶栓24 h内发生的无症状的血肿型出血转化(PH型),特别是有凝血障碍的患者可以考虑予以纠正凝血障碍的药物治疗^[2]。理论上,同时进行溶栓和机械取栓的无症状性出血转化患者更容易发生血肿扩大的风险,特别是因血管成功再通或操作过程中血管损伤所导致的出血。未来的研究需进一步探讨何种无症状性出血转化可能进展为症状性出血转化,发生的比例多大,发生时间间隔多长等。

推荐意见:(1)出血转化的一般处理原则与自发性脑出血的治疗类似,包括必要时行循环和呼吸支持、血压管理、监测神经功能恶化情况、预防血肿扩大、治疗颅内高压以及处理出血引起的其他并发症包括癫痫发作等对症处理。同时应注意寻找导致出血的可调节原因并进行处理,例如血压的控制、凝血功能检测及合并用药情况等。(2)症状性出血转化应停用抗栓和rt-PA等致出血药物:溶栓后

症状性出血转化必要时可考虑辅助使用逆转凝血功能紊乱的药物,包括冷沉淀、纤维蛋白原、抗纤维蛋白溶解剂(凝血酸或 ϵ -氨基己酸)。抗栓治疗相关症状性出血转化可参照2014版中国脑出血诊治指南中关于口服抗凝药物相关脑出血和2018版中国急性缺血性脑卒中诊治指南的推荐。(3)溶栓24 h内发生的无症状血肿型出血转化(PH型),特别是有凝血障碍的患者可考虑予以逆转rt-PA作用的药物治疗。(4)对于无症状性出血转化,是否需要停用抗栓和rt-PA等致出血的药物,及怎样处理有待进一步研究。

出血转化后重新启动抗栓(抗血小板和抗凝药物)治疗的时间

目前尚缺乏高质量研究证据指导出血转化后重新启动抗栓治疗(抗血小板和抗凝)的最佳时间,相关指南的推荐意见也不统一。少数观察性研究发现脑出血后15~27个月重启抗血小板治疗不会增加出血复发的风险^[104-105];一些观察性研究探讨了脑出血患者是否以及何时应该重启抗凝治疗^[106-108]。不同研究推荐的重启时间差异较大,从出血后7 d到30周不等^[106,109]。我国及欧洲脑出血指南均未给出具体重启时间的推荐意见^[98,110];美国脑出血指南认为抗凝治疗在脑出血后至少4周重启可能是安全的,必要时,抗血小板单药治疗可以在脑出血后数天启动,但重启的时间仍不明确^[111]。美国脑卒中二级预防指南2014版推荐对于出血转化患者,抗凝治疗的时间应该推迟到脑梗死发病14 d后^[112]。美国2018版《急性缺血性脑卒中早期管理指南》对此意见进行了修订,认为根据具体临床评估的结果,出血转化的患者可以考虑启用或继续使用抗血小板或抗凝治疗(HB/B-NR)^[113],有观察性研究结果显示出血转化的患者使用抗栓药物不会加重出血^[114-115]。我国急性脑梗死指南的推荐意见是需要抗栓治疗的患者,可于症状性出血转化病情稳定后10 d至数周后开始抗栓治疗,应权衡利弊;对于再发血栓风险相对较低或全身情况较差者,可用抗血小板药物代替华法林^[99]。

推荐意见:(1)出血转化后可根据患者临床评估结果,个体化重新启用或继续使用抗栓治疗(包括抗血小板或抗凝药物)。(2)对于症状性出血转化的患者,应评估患者临床情况并权衡利弊,待病情稳定后10 d至数周后开始抗栓治疗。(3)出血转化后启动抗栓治疗的确切时间,有待大样本临床研究

进一步探索提供证据。

执笔 刘鸣、刘峻峰(四川大学华西医院)

专家委员会成员(以姓氏拼音为序) 崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、陈海波(北京医院)、陈会生(解放军沈阳军区总医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、樊东升(北京大学第三医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、龚涛(北京医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、韩建峰(西安交通大学第一附属医院)、韩钊(温州医科大学附属第二医院)、何志义(中国医科大学第一临床学院)、胡波(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、黄如训(中山大学附属第一医院)、黄一宁(北京大学第一医院)、贾建平(首都医科大学宣武医院)、李刚(上海同济大学附属东方医院)、李继梅(首都医科大学附属北京友谊医院)、李新(天津医科大学第二医院)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘新峰(南京军区南京总医院)、刘运海(中南大学湘雅医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、吕传真(复旦大学附属华山医院)、马欣(首都医科大学宣武医院)、孟强(云南省第一人民医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解放军总医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、饶明俐(吉林大学第一医院)、施福东(天津医科大学总医院)、宋水江(浙江大学医学院附属第二医院)、孙钦健(山东省立医院)、田成林(解放军总医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、王文志(北京市神经外科研究所)、汪银洲(福建省立医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、吴波(四川大学华西医院)、吴江(吉林大学第一医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、武剑(北京清华长庚医院)、谢鹏(重庆医科大学第一附属医院)、徐恩(广州医科大学第二附属医院)、许予明(郑州大学第一附属医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨清武(陆军军医大学新桥医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、殷小平(南昌大学第二附属医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张杰文(河南省人民医院)、张苏明(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张通(北京博爱医院)、张祥建(河北医科大学第二医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

志谢 韦琛琛、王亚楠、宋渠洪、叶晨(四川大学华西医院)

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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): e343-361. DOI: 10.1161/STR.000000000000152.
- [3] Shen AY, Yao JF, Brar SS, et al. Racial/ethnic differences in the risk of intracranial hemorrhage among patients with atrial fibrillation[J]. *J Am Coll Cardiol*, 2007, 50(4): 309-315. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.01.098.
- [4] Ueshima S, Matsuo O. The differences in thrombolytic effects of administered recombinant t-PA between Japanese and Caucasians[J]. *Thromb Haemost*, 2002, 87(3): 544-546.
- [5] Krishnamurthi RV, Feigin VL, Forouzanfar MH, et al. Global and regional burden of first-ever ischaemic and haemorrhagic stroke during 1990-2010: findings from the Global Burden of Disease Study 2010 [J]. *Lancet Glob Health*, 2013, 1(5): e259-281. DOI: 10.1016/S2214-109X(13)70089-5.
- [6] Kim BJ, Han MK, Park TH, et al. Low-versus standard-dose alteplase for ischemic strokes within 4.5 hours: a comparative effectiveness and safety study[J]. *Stroke*, 2015, 46(9): 2541-2548. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010180.
- [7] Mehta RH, Cox M, Smith EE, et al. Race/ethnic differences in the risk of hemorrhagic complications among patients with ischemic stroke receiving thrombolytic therapy[J]. *Stroke*, 2014, 45(8): 2263-2269. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.005019.
- [8] Hao Y, Yang D, Wang H, et al. Predictors for symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1203-1209. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.016368.
- [9] Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 689-705. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70055-3.
- [10] Chen G, Wang A, Zhao X, et al. Frequency and risk factors of spontaneous hemorrhagic transformation following ischemic stroke on the initial brain CT or MRI: data from the China National Stroke Registry (CNSR)[J]. *Neurol Res*, 2016, 38(6): 538-544. DOI: 10.1080/01616412.2016.1187864.
- [11] Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13(6): 235-246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003.
- [12] Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, et al. Computed tomographic-angiographic findings within the first five hours of cerebral infarction[J]. *Stroke*, 1991, 22(10): 1245-1253.
- [13] Horowitz SH, Zito JL, Donnarumma R, et al. Clinical-radiographic correlations within the first five hours of cerebral infarction[J]. *Acta Neurol Scand*, 1992, 86(2): 207-214.
- [14] Weingarten K, Filippi C, Zimmerman RD, et al. Detection of hemorrhage in acute cerebral infarction. Evaluation with spin-echo and gradient-echo MRI[J]. *Clin Imaging*, 1994, 18(1): 43-55.
- [15] Tan S, Wang D, Liu M, et al. Frequency and predictors of spontaneous hemorrhagic transformation in ischemic stroke and its association with prognosis[J]. *J Neurol*, 2014, 261(5): 905-912. DOI: 10.1007/s00415-014-7297-8.
- [16] D'Amelio M, Terruso V, Famoso G, et al. Early and late mortality of spontaneous hemorrhagic transformation of ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(4): 649-654. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.06.005.
- [17] Alexandrov AV, Black SE, Ehrlich LE, et al. Predictors of hemorrhagic transformation occurring spontaneously and on anticoagulants in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 1997, 28(6): 1198-1202.
- [18] Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous recanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke[J]. *Stroke*, 2001, 32(5): 1079-1084.
- [19] Lei C, Wu B, Liu M, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: is it clinically innocuous?[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2767-2772. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.024.
- [20] Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, et al. Asymptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry[J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 75-79. DOI: 10.1161/01.STR.0000251644.76546.62.
- [21] del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke. PROACT Investigators. Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism[J]. *Stroke*, 1998, 29(1): 4-11.
- [22] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1581-1587. DOI: 10.1056/nejm199512143332401.
- [23] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II)[J]. *Lancet*, 1998, 352(9136): 1245-1251. DOI: 10.1016/s0140-6736(98)08020-9.
- [24] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
- [25] Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST)[J]. *Stroke*, 2008, 39(12): 3316-3322. DOI: 10.1161/strokeaha.107.510768.
- [26] 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[J]. *Stroke*, 2012, 43(9): 2293-2299. DOI: 10.1161/strokeaha.112.660415.
- [27] Sandercock P, Lindley R, Wardlaw J, et al. Third international stroke trial (IST-3) of thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Trials*, 2008, 9: 37. DOI: 10.1186/1745-6215-9-37.
- [28] von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The Heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2981-2986. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010049.
- [29] 田洪, 张玉波. 脑梗死出血性转化的研究进展[J]. *微循环学杂志*, 2012, 22(3): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2012.03.021.
- Tian H, Zhang YB. Research progress in hemorrhage

- transformation after acute cerebral infarction[J]. *Chin J Microcirc*, 2012, 22(3): 61-63. DOI: 10.3969/j.issn.1005-1740.2012.03.021.
- [30] Vinay K, Abul KA, Jon CA, et al. Robbins and Cotran pathologic basis of disease[M]. Ninth Ed. Amsterdam: Elsevier, 2015: 129-131, 1266-1267.
- [31] Frizzell JP. Acute stroke: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. *AACN Clin Issues*, 2005, 16(4): 421-440.
- [32] The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1997, 28(11): 2109-2118.
- [33] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)[J]. *JAMA*, 1995, 274(13): 1017-1025.
- [34] Kerenyi L, Kardos L, Szasz J, et al. Factors influencing hemorrhagic transformation in ischemic stroke: a clinicopathological comparison[J]. *Eur J Neurol*, 2006, 13(11): 1251-1255. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01489.x
- [35] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60584-5
- [36] Diedler J, Ahmed N, Sykora M, et al. Safety of intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy at stroke onset[J]. *Stroke*, 2010, 41(2): 288-294. DOI: 10.1161/strokeaha.109.559724.
- [37] Cucchiara B, Kasner SE, Tanne D, et al. Factors associated with intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for ischemic stroke: pooled analysis of placebo data from the Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT) I and SAINT II Trials[J]. *Stroke*, 2009, 40(9): 3067-3072. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.554386.
- [38] Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub4.
- [39] Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): a randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(11): 1138-1147. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30177-6.
- [40] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387(10029): 1723-1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [41] Zaidat OO, Castonguay AC, Gupta R, et al. North American Solitaire Stent Retriever Acute Stroke registry: post-marketing revascularization and clinical outcome results[J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6(8): 584-588. DOI: 10.1136/neurintsurg-2013-010895.
- [42] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2313-2323. DOI: 10.1056/NEJMoa1515510.
- [43] Ogata J, Yutani C, Imakita M, et al. Hemorrhagic infarct of the brain without a reopening of the occluded arteries in cardioembolic stroke[J]. *Stroke*, 1989, 20(7): 876-883.
- [44] Vandelli L, Marietta M, Gambini M, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(2): 394-400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.005.
- [45] Jin R, Yang G, Li G. Molecular insights and therapeutic targets for blood-brain barrier disruption in ischemic stroke: critical role of matrix metalloproteinases and tissue-type plasminogen activator[J]. *Neurobiol Dis*, 2010, 38(3): 376-385. DOI: 10.1016/j.nbd.2010.03.008.
- [46] Kim EY, Na DG, Kim SS, et al. Prediction of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke: role of diffusion-weighted imaging and early parenchymal enhancement[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26(5): 1050-1055.
- [47] Jickling GC, Liu D, Stamova B, et al. Hemorrhagic transformation after ischemic stroke in animals and humans[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2014, 34(2): 185-199. DOI: 10.1038/jcbfm.2013.203.
- [48] Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(9): 1181-1185. DOI: 10.1001/jamaneurol.2014.1210.
- [49] Wang W, Li M, Chen Q, et al. Hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator reperfusion therapy for ischemic stroke: mechanisms, models, and biomarkers[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52(3): 1572-1579. DOI: 10.1007/s12035-014-8952-x.
- [50] Terruso V, D'Amelio M, Di Benedetto N, et al. Frequency and determinants for hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. *Neuroepidemiology*, 2009, 33(3): 261-265. DOI: 10.1159/000229781
- [51] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials [J]. *Lancet*, 2014, 384(9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- [52] Whiteley WN, Slot KB, Fernandes P, et al. Risk factors for intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis of 55 studies[J]. *Stroke*, 2012, 43(11): 2904-2909. DOI: 10.1161/strokeaha.112.665331.
- [53] Pfeilschifter W, Spitzer D, Czech-Zechmeister B, et al. Increased risk of hemorrhagic transformation in ischemic stroke occurring during warfarin anticoagulation: an experimental study in mice[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1116-1121. DOI: 10.1161/strokeaha.110.604652.
- [54] Hankey GJ. Dual antiplatelet therapy in acute transient ischemic attack and minor stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 82-83. DOI: 10.1056/NEJMe1305127.
- [55] Larue V, von Kummer RR, Muller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)[J]. *Stroke*, 2001, 32(2): 438-441.
- [56] Montaner J, Molina CA, Monasterio J, et al. Matrix metalloproteinase-9 pretreatment level predicts intracranial hemorrhagic complications after thrombolysis in human stroke [J]. *Circulation*, 2003, 107(4): 598-603.
- [57] Castellanos M, Leira R, Serena J, et al. Plasma metalloproteinase-9 concentration predicts hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2003, 34

- (1): 40-46.
- [58] Yuan R, Tan S, Wang D, et al. Predictive value of plasma matrix metalloproteinase-9 concentrations for spontaneous haemorrhagic transformation in patients with acute ischaemic stroke: A cohort study in Chinese patients[J]. *J Clin Neurosci*, 2018, 58: 108-112. DOI: 10.1016/j.jocn.2018.09.014.
- [59] Wang L, Wei C, Deng L, et al. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1653-1665. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2018.01.023.
- [60] Castellanos M, Sobrino T, Millan M, et al. Serum cellular fibronectin and matrix metalloproteinase-9 as screening biomarkers for the prediction of parenchymal hematoma after thrombolytic therapy in acute ischemic stroke: a multicenter confirmatory study[J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1855-1859. DOI: 10.1161/strokeaha.106.481556.
- [61] Trouillas P, Derex L, Philippeau F, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy is predictive of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis: a study of 157 cases[J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1323-1328. DOI: 10.1161/01.STR.0000126040.99024.cf.
- [62] Foerch C, Wunderlich MT, Dvorak F, et al. Elevated serum S100B levels indicate a higher risk of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy in acute stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38(9): 2491-2495. DOI: 10.1161/strokeaha.106.480111.
- [63] Choi KH, Park MS, Kim JT, et al. The serum ferritin level is an important predictor of hemorrhagic transformation in acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19(4): 570-577. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2011.03564.x.
- [64] Mendioroz M, Fernandez-Cadenas I, Alvarez-Sabin J, et al. Endogenous activated protein C predicts hemorrhagic transformation and mortality after tissue plasminogen activator treatment in stroke patients[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(2): 143-150. DOI: 10.1159/000225907.
- [65] Liu J, Wang D, Xiong Y, et al. Low free triiodothyronine levels are related to symptomatic intracranial hemorrhage and poor functional outcomes after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients[J]. *Neuro Res*, 2016, 38(5): 429-433. DOI: 10.1080/01616412.2016.1178480.
- [66] Tan G, Lei C, Hao Z, et al. Liver function may play an uneven role in haemorrhagic transformation for stroke subtypes after acute ischaemic stroke[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23(3): 597-604. DOI: 10.1111/ene.12904
- [67] Liu J, Wang D, Xiong Y, et al. Association of elevated high sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) levels with hemorrhagic transformation and 3-month mortality in acute ischemic stroke patients with rheumatic heart disease in China [J]. *PLoS One*, 2016, 11(2): e0148444. DOI: 10.1371/journal.pone.0148444.
- [68] Liu J, Wang D, Li J, et al. Increased serum alkaline phosphatase as a predictor of symptomatic hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients with atrial fibrillation and/or rheumatic heart disease[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(10): 2448-2452. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.06.017.
- [69] Liu B, Wang D, Hao Z, et al. Reduction in estimated glomerular filtration rate (eGFR) results in an increased risk of spontaneous hemorrhagic transformation in patients with large-artery atherosclerosis stroke[J]. *Curr Neurovasc Res*, 2016, 13(1): 75-81. DOI: 10.2174/1567202612666151027151445.
- [70] del Rio-Espinola A, Fernandez-Cadenas I, Giralt D, et al. A predictive clinical-genetic model of tissue plasminogen activator response in acute ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2012, 72(5): 716-729. DOI: 10.1002/ana.23664.
- [71] Gonzalez-Conejero R, Fernandez-Cadenas I, Iniesta JA, et al. Role of fibrinogen levels and factor XIII V34L polymorphism in thrombolytic therapy in stroke patients[J]. *Stroke*, 2006, 37(9): 2288-2293. DOI: 10.1161/01.STR.0000236636.39235.4f.
- [72] Jickling GC, Ander BP, Stamova B, et al. RNA in blood is altered prior to hemorrhagic transformation in ischemic stroke [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74(2): 232-240. DOI: 10.1002/ana.23883.
- [73] Tong DC, Adami A, Moseley ME, et al. Prediction of hemorrhagic transformation following acute stroke: role of diffusion-and perfusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. *Arch Neurol*, 2001, 58(4): 587-593.
- [74] Strbian D, Engelter S, Michel P, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5): 634-641. DOI: 10.1002/ana.23546.
- [75] Bang OY, Saver JL, Kim SJ, et al. Collateral flow averts hemorrhagic transformation after endovascular therapy for acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(8): 2235-2239. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.604603.
- [76] Kidwell CS, Latour L, Saver JL, et al. Thrombolytic toxicity: blood brain barrier disruption in human ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25(4): 338-343. DOI: 10.1159/000118379.
- [77] Seidel G, Cangur H, Albers T, et al. Sonographic evaluation of hemorrhagic transformation and arterial recanalization in acute hemispheric ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2009, 40(1): 119-123. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.516799.
- [78] Paciaroni M, Agnelli G, Corea F, et al. Early hemorrhagic transformation of brain infarction: rate, predictive factors, and influence on clinical outcome: results of a prospective multicenter study[J]. *Stroke*, 2008, 39(8): 2249-2256. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510321.
- [79] Hornig CR, Dorndorf W, Agnoli AL. Hemorrhagic cerebral infarction—a prospective study[J]. *Stroke*, 1986, 17(2): 179-185.
- [80] Seet RC, Rabinstein AA. Symptomatic intracranial hemorrhage following intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a critical review of case definitions[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2012, 34(2): 106-114. DOI: 10.1159/000339675.
- [81] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study[J]. *Lancet*, 2007, 369(9558): 275-282. DOI: 10.1016/s0140-6736(07)60149-4.
- [82] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: an updated analysis from SITS-ISTR[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 866-874. DOI: 10.1016/s1474-4422(10)70165-4.
- [83] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study[J]. *Ann Neurol*, 2006, 60(5): 508-517. DOI: 10.1002/ana.20976.
- [84] Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis[J]. *Neurology*, 2011, 77(4): 341-348. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267b8c.
- [85] Alderazi YJ, Barot NV, Peng H, et al. Clotting factors to treat

- thrombolysis-related symptomatic intracranial hemorrhage in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(3): e207-214. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.10.009.
- [86] Mokin M, Kass-Hout T, Kass-Hout O, et al. Blood pressure management and evolution of thrombolysis-associated intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2012, 21(8): 852-859. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.05.006.
- [87] Fiebach JB, Bohner G. T₂*-weighted imaging enables excellent interobserver concordance but should not be considered as sole gold standard imaging for hemorrhagic transformation classification after thrombolysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29(6): 605-606. DOI: 10.1159/000312868.
- [88] Park JH, Ko Y, Kim WJ, et al. Is asymptomatic hemorrhagic transformation really innocuous? [J]. *Neurology*, 2012, 78(6): 421-426. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318245d22c.
- [89] Schmulling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16(3): 183-190. DOI: 10.1159/000071114.
- [90] 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.
- [91] Berger C, Fiorelli M, Steiner T, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic brain tissue: asymptomatic or symptomatic?[J]. *Stroke*, 2001, 32(6): 1330-1335.
- [92] Trouillas P, von Kummer R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2006, 37(2): 556-561. DOI: 10.1161/01.STR.0000196942.84707.71.
- [93] Kent DM, Hinchey J, Price LL, et al. In acute ischemic stroke, are asymptomatic intracranial hemorrhages clinically innocuous?[J]. *Stroke*, 2004, 35(5): 1141-1146. DOI: 10.1161/01.STR.0000125712.02090.6e.
- [94] Whiteley WN, Thompson D, Murray G, et al. Targeting recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke based on risk of intracranial hemorrhage or poor functional outcome: an analysis of the third international stroke trial[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1000-1006. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.004362.
- [95] Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: an updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS, and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375(9727): 1695-1703. DOI: 10.1016/s0140-6736(10)60491-6.
- [96] Fiorelli M, Bastianello S, von Kummer R, et al. Hemorrhagic transformation within 36 hours of a cerebral infarct: relationships with early clinical deterioration and 3-month outcome in the European Cooperative Acute Stroke Study I (ECASS I) cohort[J]. *Stroke*, 1999, 30(11): 2280-2284.
- [97] 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.
- [98] 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(2014) [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage (2014) [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
- [99] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [100] Angiolillo DJ, Goodman SG, Bhatt DL, et al. Antithrombotic therapy in patients with atrial fibrillation undergoing percutaneous coronary intervention: a North American perspective-2016 update [J]. *Circ Cardiovasc Interv*, 2016, 9(11): e004395. DOI: 10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004395.
- [101] Lip GYH, Banerjee A, Boriani G, et al. Antithrombotic therapy for atrial fibrillation: CHEST guideline and expert panel report [J]. *Chest*, 2018, 154(5): 1121-1201. DOI: 10.1016/j.chest.2018.07.040.
- [102] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association practical guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation [J]. *Eur Heart J*, 2018, 39(16): 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- [103] Lu X, Huang B, Zheng J, et al. Decompressive craniectomy for the treatment of malignant infarction of the middle cerebral artery [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 7070. DOI: 10.1038/srep07070.
- [104] Chong BH, Chan KH, Pong V, et al. Use of aspirin in Chinese after recovery from primary intracranial haemorrhage [J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2): 241-247. DOI: 10.1160/TH11-06-0439.
- [105] Flynn RW, MacDonald TM, Murray GD, et al. Prescribing antiplatelet medicine and subsequent events after intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2606-2611. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.589143.
- [106] Majeed A, Kim YK, Roberts RS, et al. Optimal timing of resumption of warfarin after intracranial hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41(12): 2860-2866. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.593087.
- [107] Chandra D, Gupta A, Grover V, et al. When should you restart anticoagulation in patients who suffer an intracranial bleed who also have a prosthetic valve? [J]. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*, 2013, 16(4): 520-523. DOI: 10.1093/icvts/ivs545.
- [108] Claassen DO, Kazemi N, Zubkov AY, et al. Restarting anticoagulation therapy after warfarin-associated intracerebral hemorrhage [J]. *Arch Neurol*, 2008, 65(10): 1313-1318. DOI: 10.1001/archneur.65.10.1313.
- [109] Aguilar MI, Hart RG, Kase CS, et al. Treatment of warfarin-associated intracerebral hemorrhage: literature review and expert opinion [J]. *Mayo Clin Proc*, 2007, 82(1): 82-92. DOI: 10.4065/82.1.82.
- [110] Steiner T, Al-Shahi Salman R, Beer R, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(7): 840-855. DOI: 10.1111/ajs.12309.
- [111] Hemphill JC, 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2015, 46(7): 2032-2060. DOI: 10.1161/str.

- 0000000000000069.
- [112] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2014, 45(7): 2160-2236. DOI: 10.1161/str.0000000000000024.
- [113] 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): e46-110. DOI: 10.1161/str.000000000000158.
- [114] England TJ, Bath PM, Sare GM, et al. Asymptomatic hemorrhagic transformation of infarction and its relationship with functional outcome and stroke subtype: assessment from the Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke Trial[J]. Stroke, 2010, 41(12): 2834-2839. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.573063.
- [115] Kim JT, Heo SH, Park MS, et al. Use of antithrombotics after hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. PLoS One, 2014, 9(2): e89798. DOI: 10.1371/journal.pone.0089798. (收稿日期:2019-01-16)
- (本文编辑:汪谋岳)

·启事·

本刊对来稿中统计学处理的要求

1. 统计学符号:按照 GB 3358.1—2009《统计学词汇及符号》的有关规定,统计学符号一律采用斜体排印。常用的有:(1)样本的算术平均数用英文小写 \bar{x} (中位数用英文大写 M);(2)标准差用英文小写 s ;(3)标准误用英文小写 $s_{\bar{x}}$;(4) t 检验用英文小写 t ;(5) F 检验用英文大写 F ;(6)卡方检验用希腊文小写 χ^2 ;(7)相关系数用英文小写 r ;(8)自由度用希腊文小写 ν ;(9)概率用英文大写 P 。

2. 研究设计:应交代研究设计的名称和主要做法。如调查设计分为前瞻性、回顾性或横断面调查研究;实验设计应交代具体的设计类型,如自身配对设计、成组设计、交叉设计、析因设计、正交设计等;临床试验设计应交代属于第几期临床试验,采用了何种盲法措施等。主要做法应围绕 4 个基本原则(随机、对照、重复、均衡)概要说明,尤其要交代如何控制重要非试验因素的干扰和影响。

3. 资料的表达与描述:用 $\bar{x} \pm s$ 表达近似服从正态分布的定量资料,用 $M(Q_n)$ 表达呈偏态分布的定量资料。使用统计表时,要合理安排纵横标目,并将数据的含义表达清楚;使用统计图时,统计图的类型应与资料性质相匹配,并使数轴上刻度值的标法符合数学原则;使用相对数时,分母不宜 < 20 ,要注意区分百分率与百分比。

4. 统计学分析方法的选择:对于定量资料,应根据所采用的设计类型、资料所具备的条件和分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 t 检验和单因素方差分析;

对于定性资料,应根据所采用的设计类型、定性变量的性质和频数所具备的条件以及分析目的,选用合适的统计学分析方法,不应盲目套用 χ^2 检验。对于回归分析,应结合专业知识和散布图,选用合适的回归类型,不应盲目套用简单直线回归分析,对具有重复实验数据的回归分析资料,不应简单化处理;对于多因素、多指标资料,要在一元分析的基础上,尽可能运用多元统计学分析方法,以便对因素之间的交互作用和多指标之间的内在联系进行全面、合理的解释和评价。

5. 统计结果的解释和表达:当 $P < 0.05$ (或 $P < 0.01$)时,应说明对比组之间的差异具有统计学意义,而不应说对比组之间具有显著性(或非常显著性)差异;应写明所用统计学分析方法的具体名称(如成组设计资料的 t 检验、两因素析因设计资料的方差分析、多个均数之间两两比较的 q 检验等)。统计量的具体值应明确给出,如 $t=3.45$ 、 $\chi^2=4.68$ 、 $F=6.79$ 等。 P 值亦应尽可能给出具体值(如 $P=0.0238$)。在使用不等式表示 P 值的情况下,一般选用 $P > 0.05$ 、 $P < 0.05$ 和 $P < 0.01$ 3 种表达方式即可满足需要,无需再细分为 $P < 0.001$ 或 $P < 0.0001$ 。当涉及总体参数(如总体均数、总体率等)时,在给出显著性检验结果的同时,应再给出 95% 可信区间(95%CI)。

中华神经科杂志编辑部