

既往抗血小板治疗对合并颅内微出血急性缺血性卒中患者静脉溶栓的安全性分析

严慎强,毛颖盈,钟根龙,张 圣,楼 敏

浙江大学医学院附属第二医院神经内科,浙江 杭州 310009

[摘要] 目的:本研究旨在探讨既往抗血小板药物使用对合并颅内微出血患者静脉溶栓后发生出血转化以及预后的影响。方法:连续分析2009年6月至2015年6月期间在浙江大学医学院附属第二医院神经内科接受重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者临床资料,纳入溶栓前行磁敏感序列检查的患者,收集其既往抗血小板药物使用记录;根据ECASS II标准评估溶栓后出血转化情况,随访3个月改良Rankin量表(mRS)评分。结果:最终纳入分析449例患者,平均年龄(66.8 ± 12.9)岁,女性151例(33.6%),男性298例(66.4%),发病至溶栓时间为(229.0 ± 103.7)min,溶栓前美国国立卫生研究院卒中量表评分为10(5~15)分;共172例(38.3%)合并颅内微出血,63例(14.0%)既往使用抗血小板药物。Logistic回归分析提示,既往抗血小板药物治疗不增加合并颅内微出血患者静脉溶栓后血肿型出血转化风险($OR = 0.809$;95% $CI: 0.201 \sim 3.262$; $P = 0.766$),也不增加其3个月神经功能结局不良($mRS \geq 3$)的比例($OR = 1.517$;95% $CI: 0.504 \sim 4.568$; $P = 0.459$)。而对于合并多发微出血(≥ 3)的患者,既往使用抗血小板药物增加其梗死外出血转化风险($OR = 9.737$;95% $CI: 1.364 \sim 69.494$; $P = 0.023$),但对神经功能结局无显著影响($OR = 1.697$;95% $CI: 0.275 \sim 10.487$; $P = 0.569$)。结论:目前没有证据显示需要将既往抗血小板药物使用作为合并颅内微出血患者静脉溶栓的禁忌,而合并多发颅内微出血的患者需要更大样本的研究。



[关键词] 卒中/药物治疗;急性病;脑缺血/药物治疗;组织型纤溶酶原激活剂/治疗应用;血栓溶解疗法;输注,静脉内;预后;血小板聚集抑制剂

[中图分类号] R743 **[文献标志码]** A

Safety of intravenous thrombolysis in cerebral microbleeds patients with prior antiplatelet therapy

YAN Shen-qiang, MAO Ying-ying, ZHONG Gen-long, ZHANG Sheng, LOU Min
(Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of

收稿日期:2015-09-08 接受日期:2015-10-10

基金项目:浙江省重大科技专项计划(2013C03043-3);国家自然科学基金(81171095, 81471170)

第一作者:严慎强(1987-),男,博士研究生,主要从事神经病学研究;E-mail:shenqiangyan@yahoo.com;http://orcid.org/0000-0001-6425-0672

通讯作者:楼敏(1976-),女,博士,教授,主任医师,博士生导师,从事神经病学研究;E-mail:loumingxc@vip.sina.com;http://orcid.org/0000-0002-6627-064X

Medicine, Hangzhou 310009, China)

Corresponding author: LOU Min, E-mail: loumingxc@vip.sina.com

[**Abstract**] **Objective:** To evaluate the safety of intravenous thrombolysis (IVT) in cerebral microbleeds (CMBs) patients with prior antiplatelet therapy. **Methods:** Four hundred and forty nine patients with acute ischemic stroke aged (66.8 ± 12.9) years, including 298 males and 151 females, underwent susceptibility-weighted imaging (SWI) examination and MRI-guided IVT therapy between June 2009 and June 2015. The presence of CMBs, previous antiplatelet therapy, HT subtypes according to ECASS II criteria and functional outcome based on modified Rankin scale (mRS) at 3 months were analyzed in logistic regression model. **Results:** Total 934 CMBs were detected in 172 (38.3%) patients, among whom 63 (14.0%) previously received antiplatelet therapy. All patients received intravenous recombinant tissue-plasminogen activator (rt-PA) for thrombolysis with the onset-to needle time of (229.0 ± 103.7) min. The pretreatment National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score was 10 (IQR 5 - 15). Logistic regression analysis indicated that prior antiplatelet use increased neither risk of parenchymal hematoma (PH) ($OR = 0.809, 95\% CI: 0.201 - 3.262, P = 0.766$) nor adverse functional outcome ($OR = 1.517, 95\% CI: 0.504 - 4.568, P = 0.459$) in patients with CMBs; while in patients with multiple CMBs (≥ 3) prior antiplatelet use increased risk of hemorrhagic transformation ($OR = 9.737, 95\% CI: 1.364 - 69.494, P = 0.023$), but not adverse functional outcome ($OR = 1.697, 95\% CI: 0.275 - 10.487, P = 0.569$). **Conclusion:** The study indicates that in patients with CMBs, thrombolytic therapy should not be excluded due to the prior use of antiplatelet; however, the larger prospective studies are needed in future for patients with multiple CMBs.

[**Key words**] Stroke/drug therapy; Acute disease; Brain ischemia/drug therapy; Tissue plasminogen activator/therapeutic use; Thrombolytic therapy; Infusions, intravenous; Prognosis; Platelet aggregation inhibitors

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2015,44(6) :618-624.]

颅内微出血 (cerebral microbleeds) 是指梯度回波 (gradient recalled echo) 的 T2* 图像或磁敏感加权成像 (susceptibility weighted imaging, SWI) 上, 脑实质内边缘呈现清晰的微小圆形低信号病灶^[1], 常见于老年正常人群及脑血管疾病患者中^[2-3]。组织病理学研究结果显示, 颅内微出血为含铁血黄素沉积, 可能来源于小血管渗漏的红细胞^[4]。既往研究表明, 在接受抗血小板治疗时, 合并颅内微出血者发生脑出血的比例显著增加^[5]。同时, 最新的 meta 分析结果提示, 合并颅内微出血的急性缺血性卒中患者静脉溶栓后症状性脑出血 (symptomatic intracranial hemorrhage) 的比例显著增加^[6]。因此, 既往抗血小板药物的使

用可能会增加颅内微出血患者静脉溶栓后出血的风险, 从而影响其临床预后。我们利用收集的多模式 MRI 指导的溶栓病例资料, 分析既往抗血小板药物使用对合并颅内微出血患者静脉溶栓后发生出血转化和临床预后的影响, 以期对静脉溶栓患者的合理选择提供一定依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

2009年6月至2015年6月期间浙江大学医学院附属第二医院神经内科收集的接受重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中

患者。静脉溶栓的纳入标准和排除标准详见既往的研究^[7]。纳入溶栓前或溶栓后 24 h 内行多模式 MRI 检查的患者,序列包括 T2 液体衰减反转恢复序列 (FLAIR)、弥散加权成像 (DWI)、灌注加权成像 (PWI)、SWI、磁共振脑血管造影 (MRA); 且有明确的既往是否使用抗血小板药物的记录。既往抗血小板药物使用定义为规律服用抗血小板药物,且溶栓前 1 周以内未停药。静脉溶栓桥接动脉取栓治疗以及影像学检查数据质量较差的患者均予排除。收集入组患者的人口学、临床及影像学检查数据,包括年龄和性别;既往史如心房颤动、高血压、糖尿病、高脂血症、冠心病、抗血小板药物使用;发病至溶栓时间和基线美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS) 评分;出血转化情况;溶栓后 3 个月神经功能结局。

本研究经浙江大学医学院附属第二医院伦理委员会批准,所有患者均知情同意并签署知情同意书。

1.2 多模式 MRI 检查及参数

所有序列均在 3.0 T 磁共振仪器 (Signa Excite HD, 美国通用电气公司) 上完成。其中扫描序列 SWI 及其所用参数如下:平行前联合至后联合 (AC-PC) 连线的轴向扫描,使用包含 11 个等距回波时间的三维梯度回波,参数如下:TR/TE = 58/4.5 ms,视野 = 24 cm × 24 cm;矩阵大小 = 256 × 256,翻转角 = 20°,层厚 = 2.0 mm,无层间距,分辨率 = (0.4688 mm × 0.4688 mm)/像素。

1.3 溶栓治疗方法

溶栓治疗均选用德国勃林格英格翰公司生产的 rt-PA (商品名爱通立),规格为 50 mg/支或 20 mg/支的干粉制剂。溶栓剂量按照指南^[8]规定的 0.9 mg/kg 体质量,最大剂量不超过 90 mg,先予静脉推注其中 10% 剂量,余下剂量持续静脉微泵 60 min。

1.4 颅内微出血的评价标准

在 SWI 序列的幅值图像上,根据微出血解剖学评价量表 (Microbleed Anatomical Rating Scale, MARS)^[9]计数颅内微出血数目,并将微出血严重程度分为三级:微出血数目 0 为无微出血;微出血数目 1~2 个为少量微出血;微出血数目 3 个及以上为多发微出血。

颅内微出血的详细标准如下:① GRE-T2* 或 SWI 序列上均一的低信号 (黑色) 病灶,确保病灶

是顺磁性物质以及可能含有血液降解成分;②呈圆形或卵圆形 (而非线性),以除外血管与浅表皮层铁质沉着;③与 T1、T2 序列相比,在 GRE-T2* 或 SWI 序列上存在晕染效果 (blooming effect),确保病灶的磁敏感特性;④尺寸小,上限通常为 5~10 mm;⑤ T1、T2 序列上无高信号表现,避免海绵状血管瘤 (T2 高信号)、转移性黑色素瘤 (T1 高信号) 等一些类似表现;⑥病灶被脑实质包绕 (至少一半),除外非常浅表的病灶;⑦排除弥漫性轴索损伤病史,避免二次损伤所致的颅内微出血与小血管病的混淆;⑧区别其他低信号病灶或伪影^[1]。

1.5 神经功能结局评定

治疗后 3 个月应用改良 Rankin 量表 (mRS) 评分评定神经功能,3 个月后 mRS ≥ 2 为神经功能结局不利,mRS ≥ 3 为神经功能结局不良^[10]。

1.6 出血转化的评价

溶栓后 24 h 评估出血转化,参照 ECASS II 标准^[11]分为以下两个类型:①出血性脑梗死 (HI):梗死灶边缘少量渗血或梗死范围内片状出血灶,但无占位效应;②脑实质水肿 (PH):有水肿并伴占位效应。症状性颅内出血亦参照 ECASS II 标准,定义为存在神经系统功能恶化 (NIHSS 分值增高 ≥ 4 分),并且颅内出血与症状恶化存在相关性。

梗死区外脑出血定义如下:24 h 复查 SWI 序列上新出现的低信号病灶或复查 CT 高密度病灶,位于基线梗死区域之外,直径大于 10 mm,且至少有一条不满足上述颅内微出血的判断标准^[12]。

1.7 统计学方法

应用 SPSS 14.0 进行统计分析,计量资料用均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,计量资料行独立样本 *t* 检验;不符合正态分布则用中位数 (四分位距) [$M(Q_1 \sim Q_3)$] 表示,采用非参数检验 (Mann-Whitney *U* 检验)。计数资料用 *n* (%) 表示行卡方检验,统计学显著性水平定为双侧检验。单因素分析中 $P \leq 0.2$ 的变量进入多因素 logistic 回归分析模型。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

449 例接受静脉 rt-PA 治疗的患者纳入本次研究,年龄为 (66.8 ± 12.9) 岁,女性 151 例

(33.6%),男性 298 例(66.4%);发病至溶栓时间为(229.0 ± 103.7) min,溶栓前 NIHSS 评分为 10(5~15);共 172 例(38.3%)合并颅内微出血,数量总计为 934 个;共 63 例(14.0%)既往使用抗血小板药物治疗;共 138 例(30.7%)溶栓后发生出血转化,其中 98 例(21.8%)为 HI 型,40 例(8.9%)为 PH 型,9 例(2.0%)为症状性颅内出血,15 例(3.3%)为梗死区外脑出血。

2.2 患者颅内微出血与既往抗血小板治疗的单因素分析

通过有无合并颅内微出血的单因素分析发现,存在颅内微出血的患者年龄更大,合并高血压及糖尿病者更多,溶栓后发生 PH 型出血转化的风险更高(15.1% 与 5.1%),梗死区外脑出血的发生率更高(6.4% 与 1.4%),3 个月 mRS 评分更高;任意出血转化及症状性颅内出血差异无统计学意义。详见表 1。

通过有无既往抗血小板药物使用的单因素分析发现,既往抗血小板治疗的患者年龄更大,合并心房颤动及高血压者更多;其余变量单因素分析差异无统计学意义。详见表 2。

2.3 患者溶栓后发生出血转化和不良神经功能结局的多因素分析

二元 logistic 回归分析发现,校正基线 NIHSS 评分、年龄、心房颤动、高血压、糖尿病以及颅内微出血数目后,在合并颅内微出血(≥1)的患者中,既往抗血小板药物使用不增加 HI 型或 PH 型出血转化、PH 型出血、症状性颅内出血以及梗死区外脑出血的风险,同时也不增加不良神经功能结局(mRS≥3)的比例,见表 3。

而在合并多发颅内微出血(≥3)的患者中,既往抗血小板药物使用不增加 HI 型或 PH 型出血转化、PH 型出血以及症状性颅内出血的风险,但增加梗死区外脑出血的风险,而不增加不良神经功能结局(mRS≥3)的比例,见表 3。

3 讨论

我们的研究发现,对于合并颅内微出血(≥1)的患者来说,既往抗血小板药物的使用不增加溶栓后各种类型的出血转化风险,也不影响其神经功能结局;而对于合并多发颅内微出血(≥3)的患者来说,既往抗血小板药物的使用可能增加其梗死区外脑出血的风险,但仍不影响患者 3 个月神经功能结局。

随着磁共振影像检查技术的发展,颅内微出血越来越受到临床学者的重视,其在健康人群中

表 1 急性缺血性卒中溶栓治疗患者有无颅内微出血的单因素分析

Table 1 Univariate comparison between acute ischemic stroke patients with and without cerebral microbleeds before thrombolysis [$(\bar{x} \pm s)$ 或 $n(\%)$ 或 $M(Q_1 \sim Q_3)$]

变量	有颅内微出血(n=172)	无颅内微出血(n=277)	检验值	P 值	
基本信息	年龄(岁)	71.2 ± 10.5	64.0 ± 13.5	-6.324	<0.001
	女性	52(30.2)	99(35.7)	1.442	0.230
	基线 NIHSS 评分	10(5~14)	10(5~15)		0.798*
	发病至溶栓时间(min)	221.8 ± 85.2	233.4 ± 113.6	1.153	0.249
既往史	心房颤动	72(41.9)	99(35.7)	1.686	0.194
	高血压	139(80.8)	169(61.0)	19.318	<0.001
	糖尿病	48(27.9)	48(17.3)	7.064	0.008
	高脂血症	73(42.4)	126(45.5)	0.399	0.528
	冠心病	15(8.7)	22(7.9)	0.085	0.771
	抗血小板药物	20(11.6)	43(15.5)	1.335	0.248
	出血类型 1	HI 型	36(20.9)	62(22.4)	13.298
PH 型		26(15.1)	14(5.1)		
出血类型 2		HI 型或 PH 型出血转化	62(36.0)	76(27.4)	3.695
出血类型 2	症状性出血	6(3.5)	3(1.1)	3.125	0.077
	梗死区外脑出血	11(6.4)	4(1.4)	8.056	0.005
	临床预后	中位 mRS 评分	2(1~4)	1(0~3)	
mRS≥2		101(58.7)	135(48.7)	4.242	0.039
mRS≥3		83(48.3)	98(35.4)	7.312	0.007

* 非参数检验。

表 2 急性缺血性卒中溶栓治疗患者有无既往抗血小板药物使用的单因素分析

Table 2 Univariate comparison between acute ischemic stroke patients with and without antiplatelet use before thrombolysis

变量	[($\bar{x} \pm s$) 或 $n(\%)$ 或 $M(Q_1 \sim Q_3)$]		检验值	P 值
	既往使用抗血小板药物 ($n=63$)	既往未使用抗血小板药物 ($n=386$)		
基本信息				
年龄(岁)	69.8 ± 11.4	66.3 ± 13.1	2.249*	0.027
女性	22(34.9)	129(33.4)	0.055	0.815
基线 NIHSS 评分	10(5~14)	10(5~15)		0.902*
发病至溶栓时间(min)	220.7 ± 87.0	230.3 ± 106.2	-0.682	0.495
既往史				
心房颤动	38(60.3)	133(34.5)	15.362	<0.001
高血压病	51(81.0)	257(66.6)	5.193	0.023
糖尿病	18(28.6)	78(20.2)	2.254	0.133
高脂血症	28(44.4)	171(44.3)	<0.001	0.983
冠心病	7(11.1)	30(7.8)	0.799	0.372
颅内微出血分级			1.917	0.383
少量(1~2)	11(17.5)	98(25.4)		
多发(≥3)	9(14.3)	54(14.0)		
数目	0(0~1)	0(0~1)		0.323*
出血类型 1			3.595	0.166
HI 型	8(12.7)	90(23.3)		
PH 型	6(9.5)	34(8.8)		
出血类型 2			2.495	0.114
HI 型或 PH 型出血转化	14(22.2)	124(32.1)		
症状性出血	1(1.6)	8(2.1)	0.065	0.799
梗死区外脑出血	3(4.8)	12(3.1)	0.458	0.498
临床预后				
中位 mRS 评分	1(0~4)	2(1~4)		0.497*
mRS ≥ 2	30(47.6)	206(53.4)	0.718	0.397
mRS ≥ 3	23(36.5)	158(40.9)	0.441	0.507

* 非参数检验.

的患病率为 4.7% ~ 15.3%^[13-16],而在接受静脉

溶栓治疗的急性缺血性卒中患者中可高达 12.2% ~ 38.5%^[6]。本研究颅内微出血的检出率也达 38.3%,可能与我们中心采用高磁场强度(3.0 T)下的薄层(2.0 mm)SWI 扫描序列有关。此外,我们的数据显示存在颅内微出血的患者通常年龄更大,合并高血压与糖尿病者更多,这与既往研究一致。2010 年更新的 Rotterdam 研究表明在 45 ~ 50 岁人群中颅内微出血患病率为 6.5%,而在 80 岁以上人群中这一比例上升至 35.7%^[16],meta 分析也显示在健康人群或合并脑血管疾病的患者中,高血压和糖尿病是颅内微出血的两大危险因素^[17]。高血压引起颅内微出血的机制可能系深穿支血管出现玻璃样变和粥样硬化,从而导致血脑屏障破坏引起血液外渗。糖尿病引起颅内微出血的机制尚不明确,推测可能与血脑屏障通透性损伤有关,不排除单纯系偶然现象。

有研究发现,静脉 rt-PA 溶栓后 90 min 内使用抗血小板药物,仅增加症状性颅内出血风险,而不改善神经功能结局^[18]。该结果进一步支持目前指南所建议的需在静脉溶栓 24 h 之后使用抗血小板药物。虽然既往抗血小板药物的使用目前并不是静脉溶栓治疗的禁忌证,但研究表明,高达三分之一的患者在进行静脉溶栓的同时可能正在接受抗血小板治疗^[19]。尽管多个 meta 分析均发现,在未校正混杂因素时,既往抗血小板药物的使用与静脉溶栓后自发性脑出血风险的增加有关^[19-21],但这可能与接受抗血小板治疗的患者年龄更大,且合并有更多的心脑血管危险因素有关。在校正年龄与相应血管危险因素之后,既往抗血小板药物的使用与溶栓后症状性颅内出血的发生无显著相关性^[19,21]。

合并颅内微出血的患者存在更高的静脉溶栓

表 3 既往抗血小板治疗在合并颅内微出血急性缺血性卒中患者溶栓治疗后发生出血转化及其临床预后的多因素分析

Table 3 Multivariate regression analysis of prior antiplatelet use for hemorrhagic transformation and clinical outcome in acute ischemic stroke patients receiving thrombolysis

结局	合并微出血(≥1)			合并多发微出血(≥3)		
	OR 值	95% CI	P 值	OR 值	95% CI	P 值
HI 型或 PH 型出血转化	0.812	0.282 ~ 2.340	0.700	0.338	0.050 ~ 2.292	0.267
PH 型出血	0.809	0.201 ~ 3.262	0.766	0.633	0.085 ~ 4.743	0.657
症状性出血	1.274	0.122 ~ 13.334	0.840	1.724	0.060 ~ 49.524	0.750
梗死区外脑出血	2.284	0.513 ~ 10.179	0.279	9.737	1.364 ~ 69.494	0.023
mRS ≥ 2	0.988	0.320 ~ 3.049	0.983	0.808	0.138 ~ 4.717	0.813
mRS ≥ 3	1.517	0.504 ~ 4.568	0.459	1.697	0.275 ~ 10.487	0.569

多因素分析校正因素为基线 NIHSS 评分、年龄、心房颤动史、高血压病史、糖尿病史以及颅内微出血数目。

后出血转化的风险^[6,22],而抗血小板药物的使用可能会增加这种风险^[5]。目前尚无研究探讨既往抗血小板药物的使用是否会增加合并颅内微出血患者静脉溶栓后出血的风险,并影响其神经功能结局。本研究显示,校正基线NIHSS评分、年龄、心房颤动史、高血压史、糖尿病史以及颅内微出血数目后,在合并颅内微出血的患者中,既往抗血小板药物使用并不增加溶栓后各种类型的出血转化,也不影响神经功能结局。而在合并多发颅内微出血(≥ 3)的患者中,既往抗血小板药物的使用增加了其梗死区外脑出血的风险,但对神经功能结局亦无影响。梗死区外脑出血,又称远隔部位脑实质出血(remote parenchymal hemorrhage, PHr),指在远离症状责任缺血区,自身无明显缺血损伤的脑区出现单发或多发的脑出血。静脉溶栓后发生PHr的比例在1.3%~3.7%^[23]。除白血病、血管炎等系统性原因,PHr的发生通常与脑血管结构异常有关,如动静脉畸形或脑淀粉样血管病。而多发颅内微出血,尤其是位于脑叶出血的颅内微出血与脑淀粉样血管病密切相关,有研究发现将GRE T2*扫描发现的脑叶微出血纳入Boston诊断标准后,诊断脑淀粉样血管病的特异性和敏感性均显著增加^[24]。所以,合并多发颅内微出血的患者中可能存在相当比例的脑淀粉样血管病,导致其在溶栓后PHr的发生,而既往抗血小板药物的使用增加了这种风险。

本研究初步探讨了颅内微出血、既往抗血小板药物使用与溶栓后出血转化三者之间的关系,但也存在一些局限与不足之处。首先,在我们中心的数据中,既往抗血小板药物使用的比例为14%,远低于国外研究显示的30%。可能有以下两方面原因:第一,国内一级预防与二级预防中对于抗血小板药物的使用还不够普遍,且患者依从性相对较差。国内一项多中心的研究结果,患者既往抗血小板药物的使用比例为14.2%^[25],与我们的数据基本一致。第二,受传统观念的影响,在临床工作中,该类由于心脏或其他血管植入支架后接受抗血小板治疗患者通常被排除在MRI检查之外,这也从侧面解释了我们的结果中,患者是否合并冠心病与其既往是否使用抗血小板药物无关。再次,患者溶栓后发生出血转化的风险可能随着颅内微出血数目的增加而增加。因为样本量的限制,我们没有对合并多数(数目 ≥ 10)颅内微

出血的患者进一步行亚组分析,这可能需要将来更大样本的多中心研究予以明确。最后,在本研究中,由于联合动脉取栓治疗的患者例数较少而被排除在外,但目前的随机对照试验均显示,静脉溶栓桥接动脉取栓治疗的患者其预后显著优于单纯静脉溶栓的患者^[26],今后的研究需将重点放在这一类患者。

总之,本研究提示,即使合并颅内微出血的患者,目前没有证据显示需要将既往抗血小板药物使用作为其静脉溶栓的禁忌;而对于合并多发颅内微出血的患者则需要将来更大样本的前瞻性研究,进一步评估其带来的梗死区外脑出血风险的增加是否足以抵消溶栓治疗所带来的获益。

参考文献

- [1] GREENBERG S M, VERNOOIJ M W, CORDONNIER C, et al. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(2): 165-174.
- [2] VERNOOIJ M W, VAN DER LUGT A, IKRAM M A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study [J]. *Neurology*, 2008, 70(14):1208-1214.
- [3] WERRING D J, COWARD L J, LOSSEFF N A, et al. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA [J]. *Neurology*, 2005, 65(12): 1914-1918.
- [4] FAZEKAS F, KLEINERT R, ROOB G, et al. Histopathologic analysis of foci of signal loss on gradient-echo T2*-weighted MR images in patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: evidence of microangiopathy-related microbleeds [J]. *Am J Neuroradiol*, 1999, 20(4):637-642.
- [5] LOVELOCK C E, CORDONNIER C, NAKA H, et al. Antithrombotic drug use, cerebral microbleeds, and intracerebral hemorrhage: a systematic review of published and unpublished studies [J]. *Stroke*, 2010, 41(6):1222-1228.
- [6] CHARIDIMOU A, SHOAMANESH A, WILSON D, et al. Cerebral microbleeds and postthrombolysis intracerebral hemorrhage risk: updated meta-analysis [J]. *Neurology*, 2015, 85(11):927-934.
- [7] 林悦涵,楼敏,朱仁洋,等.多模式MRI指导缺血性脑卒中静脉溶栓降低出血转化的研究[J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2012, 41(6):665-671.
LIN Yue-han, LOU Min, ZHU Ren-yang, et al. Multi-mode MRI-based intravenous thrombolysis with

- recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) reduces hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients [J]. **Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)**, 2012, 41(6):665-671. (in Chinese)
- [8] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010 [J]. **中华神经科杂志**, 2010, 43(2):146-152.
- The Chinese Medical Association Credits Will Cerebrovascular Disease Neuropathy Study Group with Acute Ischemic Stroke Treatment Guidelines Writing Group. Chinese acute ischemic stroke treatment guidelines 2010 [J]. **Chinese Journal of Neurology**, 2010, 43(2):146-152. (in Chinese)
- [9] GREGOIRE S M, CHAUDHARY U J, BROWN M M, et al. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS): reliability of a tool to map brain microbleeds [J]. **Neurology**, 2009, 73(21):1759-1766.
- [10] 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.
- [11] LARRUE V, VON KUMMER R R, MÜLLER 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.
- [12] YAN S, CHEN Y, ZHANG X, et al. New microbleeds after thrombolysis: contiguous thin-slice 3T MRI [J]. **Medicine (Baltimore)**, 2014, 93(20):e99.
- [13] ROOB G, SCHMIDT R, KAPPELLER P, et al. MRI evidence of past cerebral microbleeds in a healthy elderly population [J]. **Neurology**, 1999, 52(5):991-994.
- [14] JEERAKATHIL T, WOLF P A, BEISER A, et al. Cerebral microbleeds: prevalence and associations with cardiovascular risk factors in the Framingham Study [J]. **Stroke**, 2004, 35(8):1831-1835.
- [15] SVEINBJORNSDOTTIR S, SIGURDSSON S, ASPELUND T, et al. Cerebral microbleeds in the population based AGES-Reykjavik study: prevalence and location [J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2008, 79(9):1002-1006.
- [16] POELS M M, VERNOOIJ M W, IKRAM M A, et al. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: an update of the Rotterdam scan study [J]. **Stroke**, 2010, 41(10 Suppl):S103-S106.
- [17] CORDONNIER C, AL-SHAHI SALMAN R, WARDLAW J. Spontaneous brain microbleeds: systematic review, subgroup analyses and standards for study design and reporting [J]. **Brain**, 2007, 130(Pt 8):1988-2003.
- [18] ZINKSTOK S M, ROOS Y B; ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial [J]. **Lancet**, 2012, 380(9843):731-737.
- [19] MESEGUER E, LABREUCHE J, GUIDOUX C, et al. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use [J]. **Int J Stroke**, 2015, 10(2):163-169.
- [20] PAN X, ZHU Y, ZHENG D, et al. Prior antiplatelet agent use and outcomes after intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: a meta-analysis of cohort studies and randomized controlled trials [J]. **Int J Stroke**, 2015, 10(3):317-323.
- [21] MEURER W J, KWOK H, SKOLARUS L E, et al. Does preexisting antiplatelet treatment influence postthrombolysis intracranial hemorrhage in community-treated ischemic stroke patients? An observational study [J]. **Acad Emerg Med**, 2013, 20(2):146-154.
- [22] YAN S, JIN X, ZHANG X, et al. Extensive cerebral microbleeds predict parenchymal haemorrhage and poor outcome after intravenous thrombolysis [J]. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, 2015, 86(11):1267-1672.
- [23] TROUILLAS P, VON KUMMER R. Classification and pathogenesis of cerebral hemorrhages after thrombolysis in ischemic stroke [J]. **Stroke**, 2006, 37(2):556-561.
- [24] VAN ROODEN S, VAN DER GROND J, VAN DEN BOOM R, et al. Descriptive analysis of the Boston criteria applied to a Dutch-type cerebral amyloid angiopathy population [J]. **Stroke**, 2009, 40(9):3022-3027.
- [25] PAN Y, CHEN Q, LIAO X, et al. Preexisting dual antiplatelet treatment increases the risk of post-thrombolysis intracranial hemorrhage in Chinese stroke patients [J]. **Neurol Res**, 2015, 37(1):64-68.
- [26] GROTTA J C, HACKE W. Stroke neurologist's perspective on the new endovascular trials [J]. **Stroke**, 2015, 46(6):1447-1452.

[本文编辑 沈敏 陈韶华]