

中高海拔地区急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后出血转化的影响因素分析

杜康¹, 施迪方², 吴昊昊¹, 黄保岗¹, 郑岩¹, 保建见¹, 梁稀¹, 文娟³

摘要: **目的** 探究中高海拔地区中急性缺血性卒中(AIS)患者静脉溶栓后发生出血转化(HT)的影响因素。**方法** 回顾性纳入2019年2月—2024年4月在云南省曲靖市第一人民医院收治的以尿激酶或者重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)作为静脉溶栓药物治疗的AIS患者进行研究,根据静脉溶栓后是否发生HT分为HT组和非HT组,使用多因素Logistic回归分析AIS患者经过静脉溶栓后发生HT的独立影响因素。**结果** 研究共纳入437例接受了静脉溶栓的AIS患者,其中45例(10.3%)发生出血转化。与非HT组相比,HT组中既往房颤史、入院时收缩压、溶栓前NIHSS评分、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比值(NLR)和溶栓之前血糖的差异均有统计学意义($P < 0.05$)。将上述因素纳入多因素Logistic回归模型中,结果显示,入院时血糖($OR=1.122, 95\%CI 1.007\sim 1.251$)及房颤史($OR=3.896, 95\%CI 1.632\sim 9.303$)是静脉溶栓后出血转化的独立危险因素(P 均 < 0.05)。**结论** 房颤、入院时收缩压水平、溶栓前NIHSS评分、入院血糖水平、治疗前NLR水平是中高海拔地区AIS患者静脉溶栓后发生HT的影响因素,其中房颤病史和溶栓前血糖为独立危险因素。

关键词: 中高海拔地区; 急性缺血性卒中; 静脉溶栓; 出血转化; 危险因素

中图分类号:R743

文献标识码:A

Influencing factors for hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke in plateau areas DU Kang¹, SHI Difang², WU Haohao¹, HUANG Baogang¹, ZHENG Yan¹, BAO Jianjian¹, LIANG Xi¹, WEN Juan³. (1. Department of Neurology, Qujing First People's Hospital, Qujing 655000, China; 2. Department of Thoracic Surgery I, The Third Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650100, China; 3. Department of Neurology, Hospital of Guizhou Panjiang Coal & Power Co., Ltd., Panzhou 553400, China)

Abstract: **Objective** To investigate the influencing factors for hemorrhagic transformation (HT) after intravenous thrombolysis (IVT) in patients with acute ischemic stroke (AIS) in plateau areas. **Methods** A retrospective analysis was performed for AIS patients who were admitted to our hospital from February 2019 to April 2024 and received IVT with urokinase or recombinant tissue plasminogen activator, and according to the presence or absence of HT after IVT, they were divided into HT group and non-HT group. The multivariate Logistic regression analysis was used to investigate the independent risk factors for HT after IVT in AIS patients. **Results** A total of 437 AIS patients who underwent IVT were included in this study, among whom 45 (10.3%) experienced HT. There were significant differences between the HT group and the non-HT group in the proportion of patients with a past history of atrial fibrillation, systolic blood pressure on admission, NIHSS score before thrombolysis, neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR), and blood glucose before thrombolysis (all $P < 0.05$). The above factors were included in a multivariate logistic regression model, and the results showed that blood glucose on admission ($OR=1.122, 95\%CI 1.007\sim 1.251, P < 0.05$) and history of atrial fibrillation ($OR=3.896, 95\%CI 1.632\sim 9.303, P < 0.05$) were independent risk factors for HT after IVT. **Conclusion** History of atrial fibrillation, systolic blood pressure on admission, NIHSS score before thrombolysis, blood glucose level on admission, and NLR level before treatment are influencing factors for HT after IVT in AIS patients in plateau areas, among which history of atrial fibrillation and blood glucose level before thrombolysis are independent risk factors.

Key words: Plateau areas; Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Hemorrhagic transformation; Risk factors

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)具有高发病率、高致残率、高复发率、高死亡率等四大特点,尽早地恢复血流可减少梗死的面积、恢复神经功能、降低致残率。静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)是发病4.5 h内的AIS患者的早期再灌注标准治疗,出血转化(hemorrhagic transformation, HT)是其最常见也最严重的治疗并发症,会严重影响患者溶栓后的功能预后,探索IVT后HT的危险因素以早

收稿日期:2025-05-10;修订日期:2025-08-20

基金项目:曲靖市第一人民医院2023年院级科研课题项目基金(2023YJKT02)

作者单位:(1. 云南省曲靖市第一人民医院神经内科,云南 曲靖 655000; 2. 昆明医科大学第三附属医院胸外一科,云南 昆明 650100; 3. 贵州盘江煤电集团有限责任公司医院神经内科,贵州 盘州 553400)

通信作者:文娟, E-mail: 15761602526@163.com; 杜康, E-mail: dukangyn@126.com

期识别高风险人群具有重要意义。中高海拔地区的自然环境具有低气压、低氧、强紫外线辐射和温差大等特点,加上当地的特殊的饮食结构,可能会加速机体动脉粥样硬化的进程,因此该地区人群发生 AIS 的临床特点及预后可能与平原地区存在一定的差异,IVT 后 HT 的发生率可能更高,症状可能更为严重^[1],但目前对中高海拔地区 AIS 患者在 IVT 后发生 HT 的研究较少。本研究以中高海拔地区 AIS 患者为研究对象,旨在探索静脉溶栓后发生 HT 的相关危险因素,为早期识别高风险人群,开展及时有效的干预措施,降低 IVT 后 HT 的发生率提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性纳入 2019 年 2 月—2024 年 4 月在云南省曲靖市第一人民医院收治的以尿激酶或者重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)作为静脉溶栓药物治疗的 437 例 AIS 患者根据 IVT 后是否发生 HT 分为 HT 组和非 HT 组。

纳入标准:(1)符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》中有关 AIS 的相关诊断标准^[2],并经颅头部 CT、PCT 或头部 MRI 检查确诊者;(2)发病时间≤6 h;(3)患者或家属知情同意,并签署《静脉溶栓治疗知情同意书》;(4)在中高海拔地区生活时间超过 5 年。

排除标准:(1)有活动性出血者;(2)凝血功能障碍者;(3)合并严重心、肝、肾等功能不全者;(4)脑血管形、动脉瘤及既往颅内出血者;(5)入院完善检查后为中枢神经系统感染、肿瘤、代谢性脑病等患者。

1.2 研究方法 所有患者均接受尿激酶或 rt-PA 静脉溶栓治疗。治疗过程中未使用影响血压、心率的药物。采集两组临床基本数据,包括年龄、性别、吸烟史、糖尿病史、高血压史、房颤史、冠心病史、既往脑梗死史、溶栓前 NIHSS 评分、溶栓时收缩压和舒张压、血小板计数、血糖、C-反应蛋白(C-reactive

protein, CRP)、血小板计数与淋巴细胞计数比(platelet to lymphocyte ratio, PLR)、中性粒细胞计数与淋巴细胞计数比(neutrophil tolymphocyte ratio, NLR)、LDL-C、Hcy、发病至溶栓时间。在实施溶栓治疗 24 h 后,行头部 CT、头部 MRI 或头部 SWI 复查,以评估溶栓后是否发生 HT。使用多因素 Logistic 回归分析来比较两组临床资料的差异。研究 AIS 患者经过静脉溶栓后发生 HT 的独立影响因素。

1.3 统计学方法 使用 SPSS 24.0 统计学分析软件处理数据,对于连续变量,采用中位数(四分位数间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]或($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料用频数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 Fisher's 确切概率法检验或 χ^2 检验;计量资料均进行正态性检验,由于计量资料均不符合正态分布,因此组间比较采用 Mann-Whitney U 非参数检验。通过二元 Logistic 回归模型,筛选出中高海拔地区 AIS 静脉溶栓者纳入相关因素中发生 HT 的独立影响因素。采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组临床资料比较 在研究期限内,共纳入 437 例接受了 IVT 的 AIS 患者,使用尿激酶溶栓 85 例,占比 19.5%,使用 rt-PA 352 例,占比 80.5%,有 45 例静脉溶栓后出现 HT,发生率为 10.3%。其中 HT 组尿激酶 6 例,占比 13.3%,rt-PA 39 例,占比 86.7%,非 HT 组尿激 79 例,占比 20.2%,rt-PA 313 例,占比 79.8%。

两组间入院时收缩压、入院时血糖、房颤史、NLR、溶栓前 NIHSS 评分差异均有统计学意义($P < 0.05$);年龄、性别、吸烟史、既往卒中史、糖尿病病史、高血压病史、CPR、Hcy、LDL-C、血小板计数均无统计学意义($P > 0.05$);HT 组中位年龄、中位入院时舒张压、中位 PLR、中位发病至溶栓时间均高于非 HT 组,差异无统计学意义(见表 1)。

表 1 静脉溶栓患者出血转化组(HT)与非出血转化组(non-HT)临床资料对比

变量	HT组(n=45)	non-HT组(n=392)	统计值	P值
男性[n(%)]	32(71.1)	243(62.0)	$\chi^2=1.440$	0.230 2
年龄 ^a [$M(P_{25}, P_{75})$],岁	71(57.5, 79)	67(57, 74)	$Z=-1.170$	0.243 0
高血压[n(%)]	34(75.5)	288(73.4)	$\chi^2=0.091$	0.763 4
糖尿病[n(%)]	14(31.1)	90(22.9)	$\chi^2=1.479$	0.223 9
冠心病[n(%)]	11(24.4)	60(15.3)	$\chi^2=2.477$	0.115 5
房颤史[n(%)]	15(33.3)	54(13.7)	$\chi^2=11.612$	0.000 7
吸烟史[n(%)]	22(48.8)	170(43.3)	$\chi^2=0.500$	0.479 7
既往卒中史[n(%)]	8(17.7)	84(21.4)	$\chi^2=0.324$	0.569 4
rt-PA[n(%)]	39(86.7)	313(79.8)	$\chi^2=1.198$	0.273 7
入院时收缩压 ^b [$M(P_{25}, P_{75})$],mmHg	159(138, 173)	150(132, 161.0)	$Z=-2.422$	0.015 1
入院时舒张压 ^c [$M(P_{25}, P_{75})$],mmHg	90(82, 98.5)	87(75, 97)	$Z=-1.750$	0.076 1
入院时 NIHSS ^d [$M(P_{25}, P_{75})$]	8(4.5, 16)	4(2, 10)	$Z=-3.471$	0.000 5
入院时血糖 ^e [$M(P_{25}, P_{75})$],mmol/L	7.3(6.4, 9.3)	6.7(5.4, 7.9)	$Z=-2.825$	0.005 0

续表

变量	HT组(n=45)	non-HT组(n=392)	统计值	P值
CRP ^d [M(P ₂₅ ,P ₇₅),mg/L]	4(1,13)	2.8(1.3,6.3)	Z=-1.925	0.054 0
NLR ^e [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	4(2.6,8.2)	3.1(2.1,4.4)	Z=-3.027	0.002 4
PLR ^h [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	161.5(108,231.1)	128.1(99.4,178.3)	Z=-1.893	0.058 2
低密度脂蛋白胆固醇水平 ⁱ [M(P ₂₅ ,P ₇₅),mmol/L]	3.1(2.3,3.6)	3(2.5,3.5)	Z=-0.670	0.504 4
同型半胱氨酸 ^j [M(P ₂₅ ,P ₇₅),μmol/L]	13.8(11.4,16.6)	13.3(11,17.2)	Z=-0.595	0.554 2
血小板 ^k [M(P ₂₅ ,P ₇₅)]	208(178,236)	205(168,245)	Z=-0.001	0.999 7
发病至溶栓时间 ^l [M(P ₂₅ ,P ₇₅),min]	190(165,261)	177(129,232)	Z=-1.883	0.059 5

注:*P表示差异有统计学意义。a、b、c、d、e、f、g、h、i、j、k、l:HT组及非HT组可用数据量分别为45和392,45和391,45和392,39和367,35和317,39和352,39和352,36和376,39和288,39和353,45和387。CRP,C反应蛋白;HT,出血转化;NIHSS,美国国立卫生研究院卒中量表评分;NLR,中性粒细胞与淋巴细胞计数比值;non-HT,非出血转化;PLR,血小板与淋巴细胞计数比值;rt-PA,重组组织型纤溶酶原激活剂。

2.2 溶栓治疗丘脑出血出血转化的二元Logistic回归分析结果 以经静脉溶栓结局是否为HT(1=是,0=否)为因变量,纳入单因素分析中具有统计学意义(P<0.05)的变量,进行二元Logistic回归分析,结果显示入院时血糖水平(OR=1.122,95%CI 1.007~1.251,P=0.038)及房颤史(OR=3.896,95%CI 1.632~9.303,P=0.002)为HT的独立影响因素(P均<0.05)(见表2)。

表2 多因素Logistic回归分析

变量	β值	Wald χ ²	P值	OR	95%CI
收缩压	0.016	3.049	0.081	1.016	0.998~1.034
NIHSS	0.008	0.088	0.766	1.008	0.956~1.063
入院时血糖	0.115	4.318	0.038	1.122	1.007~1.251
CRP	0.005	0.713	0.399	1.005	0.993~1.017
NLR	0.025	0.191	0.662	1.026	0.915~1.15
PLR	0.001	0.117	0.732	1.001	0.996~1.005
房颤史	1.36	9.382	0.002	3.896	1.632~9.303

注:CRP,C反应蛋白;NIHSS,美国国立卫生研究院卒中量表评分;NLR,中性粒细胞与淋巴细胞计数比值;PLR,血小板与淋巴细胞计数比值。

3 讨论

静脉溶栓是以尽早疏通闭塞或狭窄血管,提高局部血流量,抑制和缩小半暗带,为超早期急性脑梗死的主要治疗方式,但不同患者治疗结局有差异,其中HT为较严重的并发症,HT为患者不良预后独立危险因素^[3]。中高海拔地区的低气压、低氧、强紫外线辐射和温差大等环境特点,容易加速机体动脉粥样硬化进程,长期处于中高海拔地区居民体内血液黏滞度升高、血小板活化,为发生血栓的高危人群^[4],使得AIS发病率可能增加。既往报道中高海拔AIS溶栓后HT发生率约为21.0%~57.4%^[5-7],非高海拔地区的HT发生率可能低于20%^[8-10]。可能与中高海拔环境抑制了肠道微生物的活动而减弱了对抗

栓药物的生物转化,中高海拔地区患者血栓素(thromboxane, TXB2)显著降低,表明抗栓药物抑制血小板TXB2的合成作用更强,容易导致出血倾向^[11];另一方面,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)水平在高海拔地区会有所升高,低氧可启动机体氧化应激反应,增加了HT的风险^[12];低氧环境下同样也会影响大多数药物代谢动力学,呈清除率显著降低,半衰期和平均驻留时间显著延长等特点^[13],加重HT风险。

对HT发生的影响因素较多,既往大多国内研究为低海拔地区结果,影响因素主要为心房颤动、基线NIHSS评分、发病到溶栓时间、入院血压及血糖、全身炎症水平、年龄等^[9,10,14],张冬等^[7]报道的一项高海拔地区(青海地区)研究显示除了上述常见因素外,血小板和D-二聚体同样是影响中高海拔地区AIS患者静脉溶栓后HT的危险因素。这可能与上述提到的中高海拔地区低氧导致的血小板抑制相关。本研究对中高海拔地区的研究结果显示,AIS患者经静脉溶栓后HT的影响因素为房颤、入院时血糖、入院时收缩压、溶栓前NIHSS评分、NLR,其中血糖、房颤与否为HT的独立危险因素,与既往低海拔地区结果一致,但本研究未纳入患者血小板及凝血相关指标。

既往研究显示30%~40%的AIS患者会出现高血糖^[15]。高血糖状态会引起神经内分泌激素的紊乱(如儿茶酚胺和糖皮质激素的增加)可能引起微血管痉挛,加重脑组织损伤^[16],导致了糖有氧氧化途径受累,加强了神经元的无氧糖酵解速度,引起了无氧产物乳酸的堆积,从而导致脑血管细胞膜上内外电位改变,进而促使血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)的通透性增高;高血糖状态同时会促进MMP的产生,介导BBB受到破坏,致使HT风险增高^[17]。但急性期严格的血糖控制目标可能不能改善预后和生存率^[18]。本研究中HT组中合并房颤的AIS患者高达33.3%,其栓子大多考虑心源性来源,最终导致远端供血区的血流动力学的改变伴并发生缺血再灌注损

伤^[19],且静脉溶栓后心源性栓子不易被溶栓药物溶解,导致栓塞时间延长,脑组织缺血时间相对延长,在一定程度上静脉溶栓时间增加,其HT风险可能随之增加。国内最新卒中指南表示 ENCHANTED 研究虽未能证实低剂量 rt-PA(0.6 mg/kg)静脉溶栓组 90 d 残疾或死亡比例不劣于标准剂量^[18],但严重症状性颅内出血比例更低,且国外有卒中治疗指南推荐对于发病 4.5 h 内符合适应证的 AIS 患者使用低剂量 rt-PA(0.6 mg/kg)静脉溶栓治疗^[20]。在评估 AIS 合并房颤时,是否可建议患者予以低剂量 rt-PA 静脉溶栓治疗需要未来进一步研究。

既往研究发现经发病到静脉溶栓治疗血管再通的时间越长,其发生再灌注损伤风险越大,HT 发生率越高^[21]。但本研究中未发现这一特点,考虑可能与两组患者静脉溶栓时间窗大多 <3 h 相关。既往溶栓时间窗在 6 h 内的 ECASS II 临床试验^[22]总 HT 发生率明显高于溶栓时间窗 3 h 内 NINDS 临床试验^[23](46.7% vs 10.6%)。在对 2 037 例来自 ECASS、ATLANTIS 和 NINDS 3 个临床试验^[24]的 AIS 综合分析后发现,rt-PA 静脉溶栓 3 h 内总 HT 发生率与对照组差异无统计学意义,但 3~6 h 内溶栓组 HT 发生率明显高于对照组,且溶栓组 4.5~6 h 内 HT 发生率高于 3~4.5 h。在陈燕平^[25]、姜敏等^[10]国内的报道中也观察到,HT 与非 HT 组发病至溶栓平均时间均在 3 h 内,两组差异无统计学意义。但 HT 组发病至溶栓平均时间超过 3 h 后,HT 组与非 HT 组差异有统计学意义^[7,14,26]。因此,发病至溶栓 3 h 可能是出血转化的临界风险时间点。静脉溶栓绝对禁忌证其中有梗死面积 >1/3 大脑中动脉供血区,相对禁忌为 NIHSS 评分 >25 分^[18],因大面积梗死时,其梗死部位及其周围脑组织水肿类似占位现象,导致缺血半暗带的血管受压,引起其中脑小血管的缺血坏死,面积越大受累脑小血管越多,当水肿带消退后,受压脑小血管相当于再通灌注,引发灌注损伤导致自发性出血转化。对于 NIHSS 评分过高者,实施静脉溶栓治疗时需要谨慎,并且要密切关注 NIHSS 是否有变化,同时要及时监测溶栓后的颅内状况。本研究显示溶栓前 NIHSS 评分为相关因素,非独立危险因素,考虑为该研究纳入样本大多为轻、中型脑卒中,占全部纳入患者的 88.6%。

本研究提示入院时收缩压为 HT 危险因素。AIS 患者急性期其出现收缩压 140 mmHg 或以上的比例可达 75.3%~81.6%^[27],考虑与脑卒中后应激状态、继发脑水肿、病前存在高血压、尿潴留、疼痛、焦虑、躁动等相关。血压升高时,血管内膜被破坏,最终导致脑血流自主调节功能紊乱,溶栓再通后可能导致过度灌注,容易出血 HT;其次,血压升高会提高脑小血管压力而引起破裂,扰乱血-脑屏障的功能^[28],

ENCHANTED 研究显示强化降压(目标收缩压 130~140 mmHg)可使颅内出血的发生率明显下降,但不能改善患者转归^[29]。但也有研究表明在静脉溶栓后 6 h 内,高变异性的收缩压增加了出血风险^[30]。导致了预后不良。说明在整个 AIS 过程中维持血压稳定的是非常重要的。

另外,AIS 可强烈激活机体的免疫系统,NLR 和全身免疫状况以及炎症表达密切相关。本研究显示 HT 组中 NLR 高于非 HT 组,高 NLR 可以预测 AIS 患者的 HT 和 3 个月死亡率^[31]。基质蛋白降解被认为是 HT 发生的中间环节,中性粒细胞是 AIS 主要的炎症反应细胞,一方面,中性粒细胞是卒中发生后脑组织内产生 MMP-9 的重要来源,参与基质蛋白降解,破坏血管结构的完整性,导致 BBB 通透性增加^[32];另一方面,中性粒细胞还可产生过量的活性氧(Reactive oxygen species, ROS)介导细胞膜脂质过氧化,破坏 BBB^[33]。调节性 T 细胞是缺血后神经炎症的关键内源性调节剂,可以改善缺损的神经功能、减少核心梗死区^[34]。淋巴细胞的凋亡增加,使得体内炎症因子增加、动脉粥样硬化负荷的增加,进一步加重缺血损伤^[35,36]。相关研究对静脉溶栓后 AIS 者是否发生 HT 与 NLR 之间进行了动态观察,当 NLR ≥ 10.59 时,症状性颅内出血 OR=7.93 及实质血肿 OR=8.50^[37]。NLR 作为卒中相关急性应激反应的标志,在最初 24 h 内升高,是预后不良的指标^[38]。

本研究存在一定的局限性,首先,回顾性研究可能会导致研究中的选择偏倚;其次,本研究纳入的样本以轻、中型脑卒中且未行血管内治疗为主的患者群体,可能导致 HT 发生率及相关危险因素存在偏倚。

综上,房颤、入院时血糖、入院时收缩压、溶栓前 NIHSS 评分、NLR 为 AIS 患者静脉溶栓 HT 的相关危险因素,其中房颤和入院时血糖为独立危险因素;入院时舒张压、PLR、发病至溶栓时为重点关注指标。

伦理学声明: 本研究方案经云南省曲靖市第一人民医院伦理委员会审批(批号:2023-008),患者均签署知情同意书。

利益冲突声明: 所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明: 杜康、文娟负责设计论文框架、起草论文;吴昊昊、郑岩负责研究过程的实施;文娟、施迪方、黄保岗、保健见、梁稀负责数据收集;施迪方、杜康负责统计学分析;杜康负责拟定写作思路、指导撰写论文、论文修改并最后定稿。

[参考文献]

- [1] 马秀清,贾海菊,秦惠萍,等. 青海地区急性脑梗死患者 IL-6 等 8 项指标的变化[J]. 检验医学, 2019, 34(9): 821-825.
- [2] 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.
- [3] 黄华云. 急性缺血性卒中静脉溶栓出血转化及不良预后分析[J]. 浙江临床医学, 2019(11):1502-1504.
- [4] 杨晓莉, 张庆欣, 吴世政, 等. 高海拔地区轻型卒中与非轻型卒中的相关危险因素对比研究[J]. 脑与神经疾病杂志, 2018, 26(8): 476-480.
- [5] 李宝娜. 高海拔地区多模态MR对急性缺血性卒中出血转化的评价[D]. 西宁: 青海大学, 2023.
- [6] 牛 壮. 中高海拔地区血清FSTL1、 β 淀粉样蛋白水平对急性脑梗死出血转化的预测及相关性研究[D]. 西宁: 青海大学, 2022.
- [7] 张 冬, 解战兵. 中高海拔地区急性脑梗死患者静脉溶栓后出血转化的因素分析及列线图预测模型构建[J]. 国际神经病学神经外科学杂志, 2021, 48(5): 461-465.
- [8] Wei C, Liu J, Guo W, et al. Development and validation of a predictive model for spontaneous hemorrhagic transformation after ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2021, 12: 747026.
- [9] 段延龙, 张春阳, 石秋艳, 等. 急性脑梗死静脉溶栓患者出血转化及预后的危险因素研究[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2021, 38(1): 36-41.
- [10] 姜 敏, 张 婉, 薛 楠, 等. 急性脑梗死患者静脉溶栓后继发出血转化预警模型构建[J]. 齐鲁护理杂志, 2023, 29(19): 114-117.
- [11] 孙月梅. 中高海拔缺氧环境肠道菌群对阿司匹林药代动力学和药效学的影响[D]. 兰州: 兰州大学, 2019.
- [12] 张莉媛. 中、高海拔藏族OSAHS患者血清IL-18、MMP-9及TIMP-1水平及意义的研究[D]. 西宁: 青海大学, 2017.
- [13] 年永琼, 辛元尧, 周雪姣, 等. 中高海拔低氧环境对人体的生理影响以及人体药物代谢动力学特征的研究进展[J]. 药理学研究, 2018, 37(6): 346-351.
- [14] 王 彬. 溶栓治疗急性缺血性卒中患者发生出血性转化的危险因素探讨[J]. 神经损伤与功能重建, 2019, 14(11): 568-570.
- [15] Luitse MJA, Biessels GJ, Rutten GEHM, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 261-271.
- [16] Ago T, Matsuo R, Jun H, et al. Insulin resistance and clinical outcomes after acute ischemic stroke [J]. *Neurology*, 2018, 90(17): e1470-e1477.
- [17] 苗赛赛, 倪森洁. 应激性高血糖比与急性脑梗死出血转化的相关性分析[J]. 浙江临床医学, 2023, 25(1):111-113.
- [18] 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南2023[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6):523-559.
- [19] 鲍婕好, 赵建华, 刘 娜, 等. 症状性大脑中动脉不同部位闭塞的临床和影像特征[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2022, 39(2): 115-118.
- [20] Miyamoto S, Ogasawara K, Kuroda S, et al. Japan stroke society guideline 2021 for the treatment of stroke [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(9): 1039-1049.
- [21] 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-e361.
- [22] 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.
- [23] The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke [J]. *Stroke*, 1997, 28(11): 2109-2118.
- [24] 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.
- [25] 陈燕平. 急性缺血性脑梗死静脉溶栓后发生出血转化的危险因素分析及预测模型构建[J]. 全科护理, 2023, 21(29): 4068-4071.
- [26] 王 宁, 秦 利, 孟 剑, 等. 急性脑梗死静脉溶栓疗效的影响因素分析[J]. 罕见疾病杂志, 2023, 30(9): 29-30.
- [27] Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10): 938-948.
- [28] Kassner A, Roberts TL, Moran B, et al. Recombinant tissue plasminogen activator increases blood-brain barrier disruption in acute ischemic stroke: An MR imaging permeability study [J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2009, 30(10): 1864-1869.
- [29] Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): An international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial [J]. *Lancet*, 2019, 393(10174):877-888.
- [30] Liu K, Yan S, Zhang S, et al. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis [J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(3): 186-191.
- [31] Zhang R, Wu X, Hu W, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts hemorrhagic transformation in ischemic stroke: A meta-analysis [J]. *Brain Behav*, 2019, 9(9): e01382.
- [32] 戴 玥, 刘 羽. 缺血性卒中静脉溶栓后出血转化发生机制的研究进展[J]. 右江医学, 2024, 52(4): 289-295.
- [33] Carbone F, Bonaventura A, Montecucco F. Neutrophil-related oxidants drive heart and brain remodeling after ischemia/reperfusion injury [J]. *Front Physiol*, 2020, 10: 1587.
- [34] Liesz A, Zhou W, Na SY, et al. Boosting regulatory T cells limits neuroinflammation in permanent cortical stroke [J]. *J Neurosci*, 2013, 33(44): 17350-17362.
- [35] Park BJ, Shim JY, Lee HR, et al. Relationship of neutrophil-lymphocyte ratio with arterial stiffness and coronary calcium score [J]. *Clin Chim Acta*, 2011, 412(11-12): 925-929.
- [36] 周 静, 温昌明, 高 军, 等. 靶向TRIM63调节氧化应激通路改善急性脑卒中后血脑屏障损伤和神经功能恢复[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2024, 41(9): 806-810.
- [37] Guo Z, Yu S, Xiao L, et al. Dynamic change of neutrophil to lymphocyte ratio and hemorrhagic transformation after thrombolysis in stroke [J]. *J Neuroinflammation*, 2016, 13(1): 199.
- [38] Yasir Pektezel M, Yilmaz E, Murat Arsava E, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio and response to intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(7): 1853-1859.

引证本文: 杜 康, 施迪方, 吴昊昊, 等. 中高海拔地区急性缺血性卒中患者静脉溶栓后出血转化的影响因素分析[J]. 中馈与神经疾病杂志, 2026, 43(2): 167-171.