

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1206

时间管理对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓效果的影响

张敏敏, 吴雄枫, 陈蕾, 姜一, 朱宣, 张永巍, 吴涛, 邓本强*

第二军医大学长海医院脑血管病中心, 上海 200433

[摘要] **目的** 分析静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中患者的疗效及预后, 探讨时间管理对疗效的影响。 **方法** 将2013年9月至2015年12月在我院脑血管病中心接受重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓治疗的198例急性缺血性脑卒中患者, 按溶栓后24 h NIHSS评分分为有效组($n=74$)及无效组($n=124$), 单因素分析两组患者的临床资料, logistic回归分析影响疗效的因素; 按3个月时改良Rankin量表(mRS)评分分为预后良好组($n=157$)及预后不良组($n=41$), 单因素分析两组患者的临床资料, logistic回归分析影响疗效的因素。同时比较有效组及无效组间从发病至用药的各段时间的差异, 评价时间管理对预后的影响。 **结果** 有效组和无效组患者溶栓前NIHSS评分、发病至溶栓开始的时间及冠心病史差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$), 溶栓前NIHSS评分低、发病至溶栓开始的时间短、溶栓前无冠心病史是疗效良好的独立预测因素。预后良好组与预后不良组患者的年龄、发病时的血糖水平、患者的糖尿病史、房颤史、溶栓前NIHSS评分、溶栓前GCS评分及发病至溶栓开始的时间差异有统计学意义($P<0.01$, $P<0.05$), 溶栓前NIHSS评分低是预后良好的独立预测因素。在时间管理上, 有效组与无效组患者, 发病至溶栓开始的时间差异有统计学意义($P<0.01$), 且主要是由发病至就诊时间的差异($P<0.01$)导致的。 **结论** 在急性缺血性脑卒中患者的rt-PA静脉溶栓治疗中, 溶栓前NIHSS评分低、发病至溶栓开始的时间短、溶栓前无冠心病史预示rt-PA静脉溶栓疗效良好, 溶栓前NIHSS评分低预示静脉溶栓预后良好。降低患者发病至就诊的时间可提高静脉溶栓的疗效。

[关键词] 脑梗死; 血栓溶解疗法; 组织型纤溶酶原激活物; 时间安排; 入院到进针时间

[中图分类号] R 743.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)10-1206-06

Influence of time management on intravenous thrombolysis outcome in acute ischemic stroke

ZHANG Min-min, WU Xiong-feng, CHEN Lei, JIANG Yi, ZHU Xuan, ZHANG Yong-wei, WU Tao, DENG Ben-qiang*
Stroke Center, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

[Abstract] **Objective** To analyze the efficacy and prognosis of intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke, so as to discuss the influence of time management on the thrombolysis outcome. **Methods** We retrospectively analyzed the clinical data of the 198 acute ischemic stroke patients who received intravenous thrombolysis in Changhai Hospital from Sep. 2013 to Dec. 2015. The patients were divided into two groups according to U. S. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) scores 24 h after thrombolysis; effective group and ineffective group. The clinical data of the two groups were compared to identify the factors influencing the prognosis. The patients were also divided into two groups according to modified Rankin Scale (mRS) after 90 d; good prognosis and poor prognosis groups; the clinical data of the two groups were also analyzed to identify the influencing factors. The differences were compared between the effective group and ineffective group from the onset to different medication periods, so as to evaluate the influence of time management on prognosis. **Results** The 198 consecutive acute ischemic stroke patients included 74 in the effective group and 124 in the ineffective group. Single-factor analysis indicated that the pre-thrombolysis baseline NIHSS score, time from onset to the beginning of thrombolysis, and history of coronary heart disease were significantly different between the effective group and ineffective group ($P<0.01$, $P<0.05$). Logistic regression analysis showed that low baseline NIHSS score before thrombolysis, shorter time from onset to the beginning of thrombolysis, and no history of coronary heart disease were the independent predictors of a good effect. Single-

[收稿日期] 2016-04-26 **[接受日期]** 2016-09-04

[基金项目] 上海市科委医学引导项目(124119a8900), 上海申康医院发展中心临床管理优化项目(SHDC2015607). Supported by Medical Guiding Project of Shanghai Science and Technology Committee (124119a8900) and Clinical Management Optimization Program for Shanghai Shengkang Hospital Development Center (SHDC2015607).

[作者简介] 张敏敏, 硕士生. E-mail: drzhmm@163.com

* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

factor analysis of indicated that the age, blood glucose level prior to thrombolysis, history of diabetes mellitus, history of atrial fibrillation, baseline NIHSS score and GCS score prior to thrombolysis, time from onset to the beginning of thrombolysis and history of coronary heart disease were significantly different between the good prognosis group (157 cases) and the poor prognosis group (41 cases) ($P < 0.01$, $P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that low baseline NIHSS score before thrombolysis were independent predictors of good prognosis. Concerning the time management, the time periods from onset to the beginning of thrombolysis were significantly different between the ineffective group and effective group ($P < 0.01$), which was mainly caused by the time from the onset to treatment ($P < 0.01$). **Conclusion** Lower pre-thrombolysis NIHSS score, shorter time from stroke onset to beginning of thrombolysis, no history of coronary heart disease are associated with good short-term efficacy, and lower pre-thrombolysis NIHSS score is the independent factor of good prognosis for acute ischemic stroke. Early treatment may increase the efficacy of intravenous thrombolysis.

[Key words] brain infarction; thrombolytic therapy; tissue plasminogen activator; time management; door-to-needle time [Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1206-1211]

缺血性脑卒中作为脑血管系统的常见疾病,致残率及致死率均较高^[1]。在急性期通过静脉及动脉途径使闭塞血管再通,及时恢复缺血脑组织的血供,才能从根本上减少缺血造成的脑组织快速坏死。其中,重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中的安全性和有效性已得到公认,并被多国指南推荐。本研究选取我院 2013 年 9 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日收治的 198 例进行单纯 rt-PA 静脉溶栓治疗的急性缺血性脑卒中患者,探讨影响静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效的因素,并研究在管理模式改变后各阶段时间包括发病至就诊、就诊至 CT 检查、CT 检查至进针以及入院到溶栓治疗(进针)的时间(door-to-needle time, DNT)的缩短对急性缺血性脑卒中短期疗效及预后的影响。

1 资料和方法

1.1 临床资料 选择 2013 年 9 月 1 日至 2015 年 12 月 31 日我院脑血管病中心收治的急性缺血性脑卒中单纯 rt-PA 静脉溶栓治疗患者 198 例。患者发病时间在 3.0~4.5 h 内,诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》的标准^[2]。

1.2 病例选择^[3] 入选标准:(1)预计能在发病 4.5 h 内进行静脉溶栓;(2)年龄 18~80 岁,3 h 内溶栓者年龄可 >80 岁;(3)临床考虑为缺血性脑卒中,并引起神经功能缺损;(4)患者或家属同意。

绝对排除标准:(1)近 3 个月内有明显头部创伤或卒中病史;(2)近 7 d 内行不可压迫部位的动脉穿刺;(3)颅内出血史;(4)颅内新生物、动静脉畸形或动脉瘤;(5)近期颅内或椎管内手术史;(6)血压升高(收缩压 > 185 mmHg,舒张压 > 110 mmHg;

1 mmHg=0.133 kPa);(7)活动性内出血;(8)急性出血倾向,包括血小板计数 < $100 \times 10^9/L$;(9)近 48 h 内曾行肝素治疗,APTT 异常增高超过正常上限;(10)近期使用抗凝剂,国际标准化比值(INR) > 1.7 或凝血酶原时间(PT) > 15 s;(11)近期使用过直接凝血酶抑制剂或直接 Xa 因子抑制剂,且相关指标升高;(12)血糖 < 2.7 mmol/L;(13)CT 提示多个脑叶梗死(低密度范围超过大脑半球的 1/3)。

4.5 h 内附加排除标准:(1)年龄 > 80 岁;(2)美国国立卫生研究院卒中量表(U. S. National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[4]评分 > 25 分;(3)使用口服抗凝药(无论 INR 值);(4)既往有糖尿病和缺血性脑卒中史。

相对排除标准:(1)轻微或自发改善的卒中症状;(2)妊娠;(3)痫性发作后遗留神经功能缺损;(4)近 14 d 内有重大手术或严重创伤史;(5)21 d 内胃肠道或泌尿系统出血;(6)3 个月内发生心肌梗死。

1.3 rt-PA 静脉溶栓治疗^[5] (1)溶栓前检测指尖血糖,行头颅 CT、血常规、凝血试验、肝肾功能检查。(2)静脉溶栓治疗选用德国勃林格-英格翰公司生产的 rt-PA(规格:50 mg,批号:503981),患者使用剂量为 0.9 mg/kg,总量不超过 90 mg,其中 10% 静脉推注,余 90% 静脉微泵持续注射 60 min。溶栓过程中予急诊心电图检查。用药过程中以及用药后 24 h 内不使用抗凝、抗血小板药物。对于存在高血压及糖尿病的患者,对症给予调整血压、血糖等治疗。(3)溶栓完成即刻复查头颅 CT 排除颅内出血,予他汀类药物治疗;(4)溶栓后 24 h 复查头颅 CT 若排除出血,可应用抗血小板、抗凝药物,其他常规治疗包括给予活血药物、依达拉奉等治疗。

1.4 静脉溶栓流程的改进 为缩短患者 DNT,我

院脑血管病中心急诊建立绿色通道,挂号后通知脑血管病急诊值班医生,由医生进行NIHSS评分,并陪同患者进行头颅CT检查。若确定需要静脉溶栓,则先用药后付费。

1.5 评估方法

1.5.1 临床数据收集 收集患者性别、年龄、发病至治疗时间、DNT、NIHSS评分、格拉斯哥昏迷评分量表(GCS)评分^[6]、血糖等数据,以及高血压、糖尿病、心房颤动(房颤)、短暂性脑缺血发作(TIA)、冠心病、缺血性脑卒中、吸烟、饮酒等既往史及个人史。

1.5.2 观察指标 比较患者治疗前后的NIHSS评分,观察静脉溶栓后24h颅内出血情况及随访发病后3个月的改良Rankin量表(mRS)^[7]评分。

1.5.3 疗效和预后评定 疗效评估方法:有效是指rt-PA治疗后NIHSS评分与治疗前相比较,降低 ≥ 4 分或者降至0分;其余为无效^[8]。预后评定:以mRS评分作为评定预后的标准,90d时mRS评分为0~2分即预后良好,3~6分(包括死亡者)即预后不良^[7]。

1.6 统计学处理 本研究资料均采用SPSS 17.0软件处理。计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,符合正态分布的数据组间比较采用独立样本 t 检验,不符合正态分布的数据采用独立样本的Mann-Whitney U 检验;计数资料以百分比(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验。将单因素分析有差异($P < 0.1$)的项目纳入多因素分析,使用logistic回归进行统计分析。检验水准(α)为0.05。

2 结果

2.1 临床资料 从2013年9月1日到2015年12月31日,第二军医大学长海医院脑血管病中心通过多模式血流重建共诊疗患者420例,其中单纯rt-PA静脉溶栓患者198例,静脉溶栓+脑血管造影术64例,静脉溶栓+动脉取栓患者58例,静脉溶栓+血管成形术6例,直接动脉取栓患者47例,直接血管成形术5例,单纯脑血管造影41例,动脉溶栓患者1例。

接受单纯rt-PA静脉溶栓的198例患者的基线临床资料见表1。其中男性125例,女性73例;年龄22~91岁,平均(67.6 \pm 12.8)岁。患有高血压的患者124例(62.6%),糖尿病57例(28.8%),房颤39例(19.7%),既往缺血性脑卒中39例(19.7%),冠心病40例(20.2%),吸烟史64例(32.3%)。发病至溶栓开始(进针)的平均时间为(150.5 \pm 60.2)min,平均DNT为(46.2 \pm 17.5)min。基线NIHSS评分平均为6.2 \pm 4.1。

2.2 影响早期静脉溶栓疗效的相关因素分析

2.2.1 影响早期疗效的单因素分析 198例单纯rt-PA静脉溶栓患者静脉溶栓后24h评估疗效,有效组74例(37.4%),无效组124例(62.6%)。对两组患者临床资料、神经功能缺损和溶栓治疗进行单因素分析,结果见表1。结果显示有效组患者溶栓前NIHSS评分低于无效组($P < 0.01$),有效组患者发病至溶栓开始的时间短于无效组($P < 0.01$),但两组DNT差异无统计学意义。另外,有效组冠心病史的比例高于无效组($P < 0.05$)。

表1 患者溶栓后24h疗效及90d预后的单因素分析

Tab 1 Risk factors for early efficacy and 90 days prognosis in patients undergoing intravenous thrombolysis (univariate analysis)

Factor	Recipient N=198	Early efficacy		90 d prognosis	
		Effective N=74	Ineffective N=124	Good N=157	Poor N=41
Age (year), $\bar{x} \pm s$	67.6 \pm 12.8	68.1 \pm 11.5	67.1 \pm 13.1	63.7 \pm 12.6	70.3 \pm 10.2 $\Delta\Delta$
Male n(%)	125(63.1)	51(68.9)	74(59.7)	97(61.8)	28(68.3)
Glucose c_B /(mmol \cdot L ⁻¹), $\bar{x} \pm s$	7.6 \pm 2.9	7.2 \pm 1.9	7.9 \pm 3.4	7.5 \pm 2.3	7.7 \pm 2.0 $\Delta\Delta$
Hypertension n(%)	124(62.6)	49(66.2)	75(60.5)	94(59.9)	30(73.2)
Diabetes n(%)	57(28.8)	19(25.7)	37(29.8)	42(26.8)	15(36.6) Δ
Atrial fibrillation n(%)	39(19.7)	16(21.6)	23(18.5)	20(12.7)	19(46.3) Δ
TIA history n(%)	24(12.1)	11(14.9)	13(10.5)	19(12.1)	5(12.2)
CHD n(%)	40(20.2)	14(18.9)	26(21.0)*	32(20.4)	8(19.5)
Ischemic stroke history n(%)	39(19.7)	17(23.0)	22(17.7)	29(18.5)	10(24.4)
Smoking n(%)	64(32.3)	22(29.7)	42(33.9)	47(29.9)	17(41.5)
NIHSS before treatment $\bar{x} \pm s$	6.2 \pm 4.1	5.9 \pm 4.3	6.6 \pm 4.2**	6.0 \pm 4.3	6.5 \pm 4.0 $\Delta\Delta$
GCS before treatment $\bar{x} \pm s$	14.2 \pm 1.9	14.1 \pm 2.0	14.3 \pm 1.9	14.6 \pm 1.5	13.7 \pm 2.5 $\Delta\Delta$
Time from onset to needle t/min, $\bar{x} \pm s$	150.5 \pm 60.2	134.2 \pm 58.7	164.2 \pm 73.8**	144.1 \pm 97.8	153.5 \pm 70.0 $\Delta\Delta$
DNT t/min, $\bar{x} \pm s$	46.2 \pm 17.5	42.6 \pm 17.6	50.6 \pm 18.2	47.6 \pm 18.8	43.9 \pm 12.2

TIA: Transient ischemic attack; CHD: Coronary heart disease; NIHSS: U. S. National Institutes of Health Stroke Scale; GCS: Glasgow Coma Scale; DNT: Door-to-needle time. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ vs effective group; $\Delta P < 0.05$, $\Delta\Delta P < 0.01$ vs good prognosis group

2.2.2 影响疗效的多因素分析 多因素 logistic 回归分析显示溶栓前 NIHSS 评分低(OR=0.66, 95% CI 0.54~0.87, $P=0.006$)、发病至溶栓开始的时间短(OR=0.39, 95% CI 0.25~0.74, $P=0.005$)、溶栓前无冠心病史(有冠心病史相对于无冠心病史: OR=4.07, 95% CI 1.49~11.13, $P=0.03$)是疗效可靠的独立预测因素。

2.3 并发症 静脉溶栓后发生严重出血 9 例(4.5%)。其中颅内出血 6 例(3.0%), 包括 PH-2 型 5 例、HI-2 型 1 例; 另有 1 例泌尿系统出血, 1 例消化道出血, 1 例玻璃体出血导致失明。5 例 PH-2 中, 1 例患者 3 个月后 mRS 评分为 1 分, 另 4 例预后不佳(mRS 评分 ≥ 5 分, 其中 3 例死亡); 2 例患者年龄 < 50 岁, 发病时 NIHSS 评分 < 4 分, 3 例患者年龄 > 80 岁, 发病时 NIHSS 评分 > 20 分。

2.4 影响静脉溶栓预后的相关因素分析

2.4.1 影响预后的单因素分析 90 d 时随访, 预后良好患者 157 例, 预后不良 41 例。对急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓的预后因素进行单因素分析, 结果(表 1)显示预后良好患者年龄低于预后不良患者

($P<0.01$), 发病时的血糖水平低于预后不良患者($P<0.01$), 有糖尿病和房颤病史的患者比例也低于预后不良患者($P<0.05$)。预后良好患者溶栓前 NIHSS 评分和 GCS 评分低于预后不良患者($P<0.01$), 发病至溶栓开始的时间也低于预后不良患者($P<0.01$)。

2.4.2 影响预后的多因素分析 多因素 logistic 回归分析表明溶栓前 NIHSS 评分低是预后良好的独立预测因素(OR=0.55, 95% CI 0.43~0.68, $P=0.001$)。

2.5 时间管理对患者疗效的影响 根据单因素及多因素分析结果, 有效组与无效组分析显示影响溶栓疗效的主要为发病至静脉溶栓开始的时间, 因此我们将这段时间分成若干时间段, 分析比较有效组及无效组间各段时间的差异。发病至静脉溶栓开始的时间由以下组成: 发病至就诊时间、就诊至行 CT 检查的时间、CT 检查至进针用药时间。两组间的发病至就诊时间差异具有统计学意义($P=0.006$), 而就诊至 CT 检查时间及 CT 检查至进针用药时间差异无统计学意义, DNT 差异也无统计学意义(表 2)。

表 2 发病至静脉溶栓开始的不同时间段对疗效的影响

Tab 2 Influence of time management on effect of rt-PA in patients receiving intravenous thrombolysis

	<i>t/min, $\bar{x}\pm s$</i>				
Early efficacy	Onset to needle	Onset to admission	Admission to CT scan	CT scan to needle	DNT
Effective $n=74$	134.2 \pm 58.7	84.5 \pm 57.9	23.8 \pm 12.1	24.7 \pm 12.6	42.6 \pm 17.6
Ineffective $n=124$	164.2 \pm 73.8**	113.1 \pm 72.9**	22.8 \pm 12.2	26.2 \pm 14.3	50.6 \pm 18.2

rt-PA: Recombinant tissue plasminogen activator; DNT: Door-to-needle time. ** $P<0.01$ vs effective group

3 讨论

2015 年 6 月, 美国心脏协会(AHA)联合美国卒中协会(ASA)共同发布了《急性缺血性卒中患者早期血管内治疗指南(更新版)》。AHA/ASA 复习了近年来的最新证据和治疗推荐, 发现 2014 年年底至 2015 年发表的 6 项相关临床试验证明对于适宜的患者可在发病 6 h 内进行支架-取栓术, 故在 2015 年指南中推荐的恢复血流再灌注的方法有静脉溶栓、动脉取栓及急性血管内支架成形术等, 但即使符合动脉内干预, 符合 rt-PA 静脉溶栓的患者应接受 rt-PA 治疗, 因此 rt-PA 静脉溶栓仍是急性缺血性脑卒中患者超早期的首选治疗方案^[9]。

目前多个研究已证实溶栓前缺血性脑卒中严重

程度即溶栓前 NIHSS 评分对静脉溶栓疗效和预后的影响, 发病时 NIHSS 评分越高代表卒中越严重, 疗效及预后不佳^[10-11], 可能原因有大血管病变、缺血性脑卒中面积大或梗死部位侧支代偿较差^[12]。本研究不仅发现患者溶栓前 NIHSS 评分是影响急性缺血性脑卒中静脉溶栓早期疗效的独立危险因素, 更证实了溶栓前 NIHSS 评分是唯一一个影响溶栓预后的独立危险因素, 这提示预后与发病时的病情严重状态更为相关。

关于溶栓的时间窗问题, 已经公认的是越早越好。本组实验亦证实发病至溶栓开始的时间是静脉溶栓治疗急性缺血性脑卒中疗效可靠的独立预测因素。在多模式血流重建前, DNT 较现在延长至少 1 h, 实施多模式血流重建后, 至少使 46.3% 的患者进行

了溶栓治疗。在联合急诊科、放射科、检验科、120等多个部门的前提下,使得DNT大大缩短,从而缩短了发病至溶栓治疗的时间。其手段包括:溶栓预警机制,溶栓前只要求检测患者的血糖、血压及头颅CT,付费及检查绿色通道、熟练的病情判断、成熟的谈话技巧、先用药后付钱等。虽单纯改善DNT对溶栓效果无显著影响,但通过改善DNT达到缩短发病至溶栓治疗的时间,可使更多的患者得到溶栓治疗。

本研究还发现冠心病史是影响急性缺血性脑卒中静脉溶栓疗效的独立危险因素,这在既往的研究中较少提及。高血压、糖尿病、高脂血症、高同型半胱氨酸血症以及吸烟等是冠心病和缺血性脑卒中的共同危险因素,Iwasak等^[13]研究认为,冠心病在缺血性脑卒中患者中有较高的发病率,其中25%的缺血性脑卒中患者具备患冠心病的高风险。另有研究表明,缺血性脑卒中患者发生冠心病的风险较高^[14-15]。冠心病史提示患者既往有动脉粥样硬化的血管基础,这样的患者在卒中TOAST分型中归类为大动脉粥样硬化型或小动脉闭塞型的可能性大,需要进一步通过分组讨论证实。

在并发症中,高龄患者发病时较高的NIHSS评分预示着更高风险的PH-2型出血转化,从而导致不良的结局,而中年患者出现颅内出血并发症可能与其他病因相关,如血管畸形等^[16],有待进一步证实。

同时,通过研究观察到静脉溶栓流程改善后,不管是有效组还是无效组的就诊至CT时间、CT至进针时间都缩短了,使DNT也显著缩短,但两组间差异无统计学意义。我们通过管理模式的变化及流程的改善,使DNT<60 min患者的比例达到70.7%,达到国际领先水平。但是,更多的时间浪费在发病至就诊这一段时间内。据王伊龙等^[17]在2009年的报道,在中国东部较发达的7个城市,接受静脉溶栓治疗的患者只占全部缺血性脑卒中患者的2.7%,溶栓比例显著低于国外登记及社区为基础的调查比例;其中,院前延迟的平均时间达到了1.17 h。而在本研究中,院前延迟的平均时间更是长达1.41 h [(84.5±57.9) min]。可见虽然随着时代的变化,公民的科普意识及公众服务水平均有所提高,但在急性脑卒中的识别及院前运转方面,仍有待加强。

一项前瞻性、多中心的急性脑卒中登记研究中指出,院前延迟主要由在家发病、转运至较大医院就诊及糖尿病导致;相反,脑出血、房颤、以意识障碍起病、120转运及冠心病史是减少延迟的相关因素^[18]。今后需要范围更广、程度更深的科普宣教等使更多的公众认识、重视这一疾病,加强120急救建设和管理,从而能在发病的第一时间将患者送至有条件的医院进行诊治,使其获益更多,减少功能残障。

[参考文献]

- [1] COUTINHO J M, ZUURBIER S M, STAM J. Declining mortality in cerebral venous thrombosis: a systematic review[J]. *Stroke*, 2014, 45: 1338-1341.
- [2] 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]. *中国全科医学*, 2011, 14: 4013-4017.
- [3] VAN SWIETEN J C, KOUDSTAAL P J, VISSER M C, SCHOUTEN H J, VAN GIJN J. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients[J]. *Stroke*, 1988, 19: 604-607.
- [4] DUNNING K. National institutes of health stroke scale[M]//*Encyclopedia of clinical neuropsychology*. New York: Springer New York, 2011: 1714-1715.
- [5] ROTH E J. Recombinant tissue plasminogen activator [M]//*Encyclopedia of clinical neuropsychology*. New York: Springer New York, 2011: 2128-2129.
- [6] ZAFONTE R D, HAMMOND F M, MANN N R, WOOD D L, BLACK K L, MILLIS S R. Relationship between Glasgow coma scale and functional outcome [J]. *Am J Phys Med Rehabil*, 1996, 75: 364-369.
- [7] KHATRI P, YEATTS S D, MAZIGHI M, BRODERICK J P, LIEBESKIND D S, DEMCHUK A M, et al. Time to angiographic reperfusion and clinical outcome after acute ischaemic stroke: an analysis of data from the Interventional Management of Stroke phase 3 (IMS III) trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13: 567-574.
- [8] HACKE W, DONNAN G, FIESCHI C, KASTE M, VON KUMMER R, BRODERICK J P, et al. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials[J]. *Lancet*, 2004, 363: 768-774.
- [9] POWERS W J, DERDEYN C P, BILLER J, COFFEY C S, HOH B L, JAUCH E C, et al; American Heart

- Association Stroke Council. 2015 AHA/ASA focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment[J]. *Stroke*, 2015, 46: 3020-3035.
- [10] 严晓波,张 圣,严慎强,楼 敏. 不同严重程度急性缺血性卒中患者静脉溶栓预后的影响因素分析[J]. *浙江大学学报(医学版)*,2015,44:54-60.
- [11] RUSANEN H, SAARINEN J T, SILLANPÄÄN. The association of blood pressure and collateral circulation in hyperacute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39: 130-137.
- [12] MITEFF F, LEVI C R, BATEMAN G A, SPRATT N, MCELDUFF P, PARSONS M W. The independent predictive utility of computed tomography angiographic collateral status in acute ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2009, 132(Pt 8): 2231-2238.
- [13] IWASAKI K, HARAOKA K, HAMAGUCHI T, IMAMURA T, KAWADA S, OHNO M, et al. Prevalence of subclinical coronary artery disease in ischemic stroke patients[J]. *J Cardiol*, 2014, 65: 71-75.
- [14] SASAO H, FUJIWARA H, MURAI H, SHIMIZU T, HOTTA H, HORIUCHI N, et al. Does motor dysfunction after cerebral infarction impede the development of angina symptoms? A comparison of coronary angiographic findings in patients with and without prior cerebral infarction [J]. *Int Heart J*, 2013, 54: 1-6.
- [15] HOSHINO A, NAKAMURA T, ENOMOTO S, KAWAHITO H, KURATA H, NAKAHARA Y, et al. Prevalence of coronary artery disease in Japanese patients with cerebral infarction: impact of metabolic syndrome and intracranial large artery atherosclerosis [J]. *Circ J*, 2008, 72: 404-408.
- [16] DANNENBERG S, SCHEITZ J F, ROZANSKI M, ERDUR H, BRUNECKER P, WERRING D J, et al. Number of cerebral microbleeds and risk of intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis[J]. *Stroke*, 2014, 45: 2900-2905.
- [17] 王伊龙,吴 敌,周 永,赵性泉,王春雪,王拥军. 中国七城市卒中患者急诊溶栓情况分析[J]. *中国卒中杂志*,2009,4:23-28.
- [18] JIN H, ZHU S, WEI J W, WANG J, LIU M, WU Y, et al. Factors associated with prehospital delays in the presentation of acute stroke in urban China[J]. *Stroke*, 2012, 43: 362-370.

[本文编辑] 孙 岩