

急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗 24 h 内 血小板活化的研究进展

李雪梅, 赵志鸿

(湖南省人民医院 湖南师范大学第一附属医院神经内科, 湖南省长沙市 410005)

[关键词] 急性脑梗死; 血小板活化; 静脉溶栓; 抗血小板治疗

[摘要] 急性脑梗死目前最理想的治疗是尽快使闭塞的血管再通, 静脉溶栓治疗是急性脑梗死确证有效的开通闭塞动脉的急救措施, 桥接治疗提高了闭塞血管的再通机率, 但仍有一部分患者存在残余血管狭窄。已知血小板在急性脑梗死的发生和发展中起着重要作用。溶栓/桥接治疗后导致血管再通后再闭塞的关键因素之一是溶栓后 24 h 内禁止抗血小板聚集药物的使用, 血小板的聚集与活化使一部分残余动脉狭窄患者发生了动脉再闭塞。本文针对血小板活化机制及近年来关于急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗后血小板活化状态及抗血小板治疗联合静脉溶栓/桥接治疗的研究进行综述, 以探讨在静脉溶栓/桥接治疗后 24 h 内使用抗血小板聚集药物的可行性及安全性, 从而改善患者的预后。

[中图分类号] R5

[文献标识码] A

Research progress of intravenous thrombolysis/bridging in the treatment of platelet activation within 24 hours of acute cerebral infarction

LI Xuemei, ZHAO Zhihong

(Hunan Provincial People's Hospital, the Neurology Department of the First Affiliated Hospital of Hunan Normal University, Changsha, Hunan 410005, China)

[KEY WORDS] acute cerebral infarction; platelet activation; intravenous thrombolysis; antiplatelet therapy

[ABSTRACT] The most ideal treatment for acute cerebral infarction is the recanalization of occlusive vessels as soon as possible. Intravenous thrombolytic therapy is an effective treatment for acute cerebral infarction. Bridging therapy improves the recanalization rate of occlusive vessels, but there are still some patients with residual vascular stenosis. Platelets are known to play an important role in the occurrence and development of acute cerebral infarction. One of the key factors for reocclusion of blood vessels after thrombolytic / bridging treatment is the prohibition of antiplatelet aggregation within 24 hours after thrombolytic therapy. Platelet aggregation and activation make a part of the patients with residual artery stenosis reoccluded. In order to explore the feasibility and safety of using antiplatelet drugs within 24 hours after intravenous thrombolysis/bridging treatment and improving the prognosis of patients, this paper reviewed the mechanism of platelet activation and the platelet activation status after intravenous thrombolysis/bridging therapy in acute cerebral infarction and the related research of antiplatelet combined with intravenous thrombolysis/bridging therapy.

脑梗死是指各种原因所致脑部血液供应障碍, 导致局部脑组织缺血、缺氧性坏死, 从而出现相应神经功能缺损的一类临床综合征, 具有高发病率、高致残率、高病死率^[1]。是当今社会引起人类死亡及致残的主要疾病。静脉溶栓 (IVT) 治疗是急性脑梗死开通闭塞动脉的有效方法。近年来随着桥接

治疗广泛应用于临床, 显著提高了闭塞血管的再通率^[2-4], 但仍有一部分患者存在残余血管狭窄。研究表明, 急性脑梗死患者血小板活化水平明显增高, 血小板相关活化指标的变化规律对于急性脑梗死的诊断和治疗具有重要意义^[5]。因此探索急性脑梗死溶栓/桥接治疗后血小板活化的动态变化,

[收稿日期] 2018-08-23

[修回日期] 2018-11-11

[基金项目] 湖南省卫生计生委科研计划课题项目 (B20180797); 湖南省临床医疗技术创新引导计划项目 (2017SK50512)

[作者简介] 李雪梅, 硕士, 住院医师, 研究方向为脑血管病, E-mail 为 153627709@qq.com。通信作者赵志鸿, 硕士, 主任医师, 教授, 研究方向为脑血管病、神经介入, E-mail 为 1019200187@qq.com。

适时早期加用抗血小板聚集药物,对于防止动脉再闭塞非常迫切与重要^[6-7]。

1 血小板活化的机制

血小板是一种具有黏附、聚集、释放等多种功能作用的细胞,健康人群血液中的血小板形态、功能与代谢处于未活化状态,称为静止状态血小板,它并不黏附于内皮细胞而聚集,而在高切应力及血管损伤等一些病理情况下,血小板与损伤的血管壁相互作用,损伤血管壁暴露的胶原蛋白、凝血酶、活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)以及其它血小板诱导剂,使血小板膜蛋白重新分布、分子结构及形态变化、伪足形成、 Ca^{2+} 流动和细胞内磷酸化反应,使血小板在内皮细胞上黏附伸展,与纤维蛋白原连接,从而使血小板发生黏附、聚集,称为血小板的活化反应^[8-9]。血小板膜表面和血浆特定血小板糖蛋白成分发生变化,成为血小板活化的标志。目前,已有许多生物化学改变或血小板成分可作为血小板活化的标志物,如血栓素 A2(thromboxane A2, TXA2)、血栓素 B2(thromboxane B2, TXB2)、P 选择素、溶酶体颗粒糖蛋白、血管舒张刺激磷蛋白(vasodilator stimulated phosphoprotein, VASP)及凝血酶敏感蛋白(thrombin sensitive protein, TSP)等。血小板活化标志物检测可以准确反映血小板聚集功能的激活及动态变化^[10-12]。

1.1 胶原蛋白介导的血小板活化机制

胶原蛋白是细胞外基质中最丰富、最具血栓形成能力的成分,是一种非常重要的血小板激动剂,主要通过血小板上糖蛋白 VI(glycoprotein VI, GP VI)跨膜受体信号,引发血小板活化和扩张、储存颗粒分泌、血栓素 A2 产生和纤维蛋白原结合整合素 $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 的激活,从而导致血小板聚集^[13-14]。

GP VI 没有固有的信号转导能力,必须结合 IgG Fc 受体(Fc Receptor, FcR)才能转导信号。当其与胶原结合以后,促使由原癌基因编码的,位于细胞质的非受体型酪氨酸蛋白激酶磷酸化 FcR γ 链,GP VI 复合物与 FcR γ 链一经连接,酪氨酸激酶介导的信号转导途径便被激活,最终在酪氨酸磷酸化的基础上激活磷脂酶 C(phospholipase C, PLC) γ_2 。促进 1,2-甘油二酯(diacylglycerol, DAG)和 1,4,5-三磷酸肌醇(inositol-1,4,5-triphosphosphate, IP3)的释放,随后激活蛋白激酶 C 并动员钙,从而引起颗粒释放^[15],整合素 $\alpha\text{IIb}\beta_3$ 活化,最终血小板聚集^[16]。

1.2 凝血酶介导的血小板活化机制

凝血酶是一种丝氨酸蛋白酶,可裂解纤维蛋白原转化为纤维蛋白以及促进凝血因子 V、VIII、IX、XIII 产生外,还可参与血管张力调节、炎症反应和平滑肌细胞增殖^[17],凝血酶活化血小板时涉及两种细胞膜成分:富亮氨酸重复家族受体糖蛋白(glycoprotein, GP)Ib-V-IX 复合物和 G 蛋白耦合的 7 次跨膜受体(protease activated receptor, PAR)。两者通过不同的方式活化血小板,GP Ib-V-IX 复合物参与血小板的黏附,而 PAR 则主要参与血小板的聚集。

1.2.1 PAR 途径 PAR 是一类蛋白酶激活受体,它存在 4 个独立的 PAR 受体,在人类血小板 PAR-1 和随后的 PAR-4 中,证实了凝血酶对血小板的激活作用^[18]。PAR-1 在一个特定位点被凝血酶切割时,揭示了一个新的氨基末端,这个新的氨基末端能够在分子内结合到 PAR1 本身从而诱导信号传导,激活 GQ、G12/13、和 G1/z 家族的异三聚体 G 蛋白^[19]。GQ 介导血小板从颗粒分泌到整合素激活和聚集的反应。因此,PAR1 与 GQ、G13 的偶联可能是凝血酶对血小板作用的主要原因。

1.2.2 GPIb-V-IX 复合物途径 GPIb 在血小板膜上非常丰富。在人血小板上表达了约 40~50 000 个分子,它们与凝血酶具有高亲和力结合位点。GPIb 似乎是凝血酶充分激活血小板所必需的。GPIb-V-IX 复合物是一种由 4 种不同亚基组成的异源复合物,即 GpIb α 、GpIb β 、GpV 和 GpIX。凝血酶结构域参与 GpIb α 的连接,多年来一直是一个有争议的领域。凝血酶有两个“识别域”,这两个结构域分别是纤维蛋白原识别位点和肝素结合位点。有些人提出 α -凝血酶可结合 GpIb α 的两个相邻分子,促进 GpIb α 信号复合物的膜内聚集和 PAR 的切割,从而促进血小板聚集^[20]。

2 急性脑梗死血小板活化状态

脑梗死是一种血栓性疾病,血小板在脑缺血的发生和发展中起着重要作用,血小板活化是其病理机制之一。脑细胞缺血后,血小板即被激活,从而引起血小板的活化。急性脑梗死患者血小板活化、聚集水平明显增强,脑梗死体积越大,病情越重,血小板活化、聚集指标升高越明显^[5]。另外,有研究显示,急性脑梗死患者血浆中 P-选择素、糖蛋白-53、可溶性 CD40 配体和血小板-单核细胞相互作用及血小板-淋巴细胞相互作用明显升高,且与患者的

病情严重程度及预后有相关关系^[21]。

2.1 P-选择素

P-选择素是体内血小板活化的特异性标志之一,为一种血小板膜糖蛋白,它是一种非常重要的黏附分子,具有多种生物学功能及特性,它可以介导白细胞的移动、黏附和聚集,在炎症反应、血栓形成、动脉粥样硬化的病理生理过程中起着非常重要的作用。在正常情况下 P-选择素一般不表达或很少表达,当血小板被激活时,质膜与颗粒膜融合并在质膜上表达,P-选择素表达增加是血小板活化灵敏而特异的指标之一^[22]。相关研究表明,P-选择素参与了急性脑梗死发病早期的病理生理过程,且 P-选择素表达明显增强,反应了血小板的活化程度与功能状态,并促进了脑梗死的发生发展,可作为评价缺血性脑损伤早期的外周标志物^[23]。

2.2 血小板膜糖蛋白(GP) IIb 和 GPII

血小板膜糖蛋白(GP) IIb / IIIa 受体是主要血小板膜成分,与活化血小板表面纤维蛋白原受体构成一个整体,其结合循环纤维蛋白原是血小板聚集的最终和关键步骤^[24]。当其被激活时,受体发生构象变化使纤维蛋白原与其他配体结合,最终导致血小板聚集。文献^[25]研究显示脑梗死患者活化血小板 GP IIb / IIIa 复合物表达在急性期明显升高并持续到 3 月后,同时发现活化血小板 GP IIb / IIIa 复合物持续升高的患者卒中的复发率也较高。

2.3 血小板活化因子

血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)是一种具有生物活性的脂质递质,具有许多生物活性,它参与多种生理、病理过程。在脑内,PAF 是由两种不同的途径合成的:更新途径和重塑途径。在生理条件下,更新途径有助于 PAF 的合成,维持其基础水平,缺血时重塑途径更多参与 PAF 的产生,在再灌注期间,过度生产 PAF 应该是这两种途径共同作用的结果^[26]。大量临床试验表明,PAF 在脑梗死的发生、发展过程中起着重要的作用,是最强的血小板聚集诱导剂,活化血小板仅需数秒^[27]。

3 急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗 24 h 内抗血小板治疗

急性脑梗死最理想的治疗是尽快使闭塞的血管再通,最大限度的挽救缺血半暗带,改善神经功能,缩小梗死面积。脑动脉闭塞的早期再通对急性缺血性脑卒中的临床改善有重要意义,在降低急性

脑梗死患者的致死、致残率方面起到了重要作用。2015 年前,静脉溶栓是急性脑梗死唯一有效的开通闭塞动脉的急救措施,静脉溶栓被认为是治疗急性缺血性脑卒中的一种有效、安全的方法,并已延长到卒中发病后的第 1 个 4.5 h^[28]。然而,表现为大血管闭塞的患者在 IVT 后再通率较低,临床结果不佳^[29]。对 IVT 治疗的 Meta 分析表明,大血管闭塞的总再通率仅为 43%^[30]。2015 年后,静脉溶栓并动脉取栓治疗(桥接治疗)取得突破进展,显著提高了大血管闭塞的开通率。因此,桥接治疗被《急性缺血性卒中血管内治疗中国指南 2018》、2018 版美国《急性缺血性卒中的血管内治疗共识》所推荐,但残余动脉狭窄患者易发生血管再闭塞。因此,国内外学者均提出脑梗死溶栓后早期神经功能的保护极为重要,尤其是抗血小板治疗,得到了广大临床工作者的认可^[31]。文献^[32]报道急性脑梗死前使用抗血小板药物的患者较未使用抗血小板药物患者血管再通率高,提示在溶栓及桥接治疗后早期抗血小板治疗有可能增加血管再通率。目前国内外对静脉溶栓以及桥接治疗后抗血小板的研究虽取得一些新进展,但是对于静脉溶栓以及桥接治疗后 24 h 内血小板活化状态以及 24 h 内抗血小板聚集药物的使用时机的探讨研究报道较少。

3.1 关于静脉溶栓治疗

静脉溶栓治疗是指静脉推注或滴注如尿激酶、重组组织型纤溶酶原激活物等纤溶酶原激活剂将血栓溶解为可溶性的纤维蛋白降解产物。静脉溶栓治疗的时机影响疗效。治疗时间越早,获益比例越大。目前研究认为治疗时限应在发病 4.5 h 内。4.5 h 内进行溶栓,神经功能恢复好,不仅使梗死灶缩小,而且也相对安全。

3.2 急性脑梗死溶栓治疗 24 h 内血小板活化

大量研究表明,急性脑梗死的发生与血小板活化密切相关,但是关于急性脑梗死溶栓治疗后血小板活化的报道较少。一些研究发现脑梗死急性期血浆中 α 颗粒膜蛋白、血栓素 B2 水平明显高于正常人,说明血小板处于高活化状态,尿激酶溶栓期间血浆 α 颗粒膜蛋白、血栓素 B2 升高,血小板再次被激活^[33]。说明急性脑梗死早期静脉溶栓期间纤溶增加的同时伴有血小板再次被激活。分析其机制可能有:①血栓溶解时又暴露了原始部位的动脉粥样硬化斑块,重新激活血小板^[33];②正在溶解的血栓富含高度激活的血小板和凝血酶等,凝血酶在

血栓溶解时被释放出,可再次引起血小板活化^[34]。

3.3 急性脑梗死溶栓治疗前使用过抗血小板聚集药物较未使用抗血小板聚集药物的疗效及出血风险

根据以往的研究报道,导致血管再通后再闭塞的关键因素之一是溶栓后 24 h 禁止抗血小板药物的使用^[35-36]。以往的研究表明,当抗血小板聚集药物与链激酶溶栓治疗联合使用时,早期死亡的风险主要是由于症状性颅内出血的早期发生,联合组比单独使用链激酶组更高;然而,在溶栓后 6 个月,观察到联合治疗组有减少长期残疾的趋势^[37]。就 rt-PA 溶栓而言,目前进行这种临床试验以评估这种组合的有效性和安全性是不安全的。然而,在临床实践中,超过三分之一的急性脑梗死患者在静脉溶栓和中风发作前已接受抗血小板治疗^[38]。根据先前抗血小板治疗评价溶栓后的结果可能是溶栓 24 h 内联合抗血小板治疗安全性和有效性的替代指标。

3.3.1 急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗后早期脑出血转化的相关因素 目前,对于急性脑梗死的有效治疗以静脉溶栓治疗为主,通过溶栓治疗可以改善患者症状、降低残疾率,从而改善预后。但是,静脉溶栓也存在一定的局限性,增加了症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, SICH)的风险^[39]。因此,对于影响急性脑梗死静脉溶栓治疗后早期 SICH 的因素探讨具有重要的临床意义。

目前国内外对于静脉溶栓后影响 SICH 的因素相关研究颇多^[40-43],静脉溶栓后 SICH 的影响有以下几点:①心源性栓塞;②入院时 NIHSS 评分高于 20 分;③入院时血糖较高;④年龄大于 70 岁;⑤发病到溶栓治疗间隔时间。预先存在的抗凝剂治疗没有增加 SICH 的风险,然而先前使用低分子肝素似乎增加了 SICH 的风险。

3.3.2 抗血小板预处理对急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗的影响 近年文献^[44-45]报道,缺血性脑卒中桥接治疗前既往抗血小板治疗显著增加了 37.7% 的闭塞动脉开通率,降低了缺血性脑卒中患者的死亡和残疾率。临床研究显示,对于血小板激活的缺血性脑卒中静脉溶栓或桥接治疗患者,早期抗血小板治疗的血管再通率更高,神经功能等临床预后明显优于常规治疗,而症状性颅内出血风险未显著性增加^[46-48]。在再灌注治疗前静脉或动脉使用抗血小板聚集药物并没有明显的不利影响^[49]。Šaňák 等^[50]研究表明,急性脑梗死发病前使用抗血小板聚集药物,患者静脉溶栓结束后 2 h 内大脑中动脉再

通率明显提高,且未增加静脉溶栓后 24 h 颅内出血的风险。一项大型荟萃分析表明,接受长期抗血小板药物治疗的急性缺血性卒中患者溶栓后发生症状性颅内出血的风险更大,然而,卒中前抗血小板治疗与不良结局或死亡率之间的整体独立关联是不显著的,卒中前抗血小板治疗与结果之间的关联取决于时间和抗血小板药物^[51]。Zinkstok 等^[7]一项多中心、随机研究表明,在急性脑梗死静脉溶栓后 90 min 内,静脉溶栓加用阿司匹林不能改善急性脑梗死患者的预后反而增加 SICH 的风险,而该研究 SICH 增加的原因可能是对所有溶栓病例未加选择均进行抗血小板治疗,从而抵消了静脉溶栓早期联用阿司匹林所带来的获益。最近, Tsivgoulis 等^[52]研究表明,在接受静脉溶栓治疗的急性脑梗死患者,双重抗血小板预处理与 SICH 高风险无关,且 3 个月的死亡率不受卒中前双抗血小板摄入的影响。

3.3.3 急性脑梗死静脉溶栓/桥接治疗后出血风险评估 随着静脉溶栓/桥接治疗更加广泛地用于临床,如何早期预测溶栓后出血转化成为临床关注的重点,如何有效地评估溶栓后出血风险成为研究的热点。

或许可以通过测定患者血小板的活化指标从而预测静脉溶栓后出血转化风险,研究发现 CT 灌注成像对急性缺血性脑卒中出血性转化有较好的预测价值,黄丹江等^[53]研究发现,CT 灌注成像脑血流量(cerebral blood flow, CBF)、脑血容量(cerebral blood volume, CBV)与脑出血转化呈负相关,患侧 CBF、CBV 较健侧越小,表明患侧缺血越严重,则血脑屏障破化越严重,因而发生脑出血转化的风险越高。

通过评分系统可以对静脉溶栓后出血转化风险进行预测。近年来国外学者对影响静脉溶栓后出血转化因素进行分析^[54-57],总结出 5 种应用于临床的评分系统:溶栓后出血评分,当前血糖、人种、年龄、性别、当前收缩压、当前卒中严重程度评分,基线血糖、早期梗死征象、CT 动脉高密度征、年龄、美国国立卫生研究院卒中量表评分,多中心卒中调查评分,以及卒中后静脉溶栓的安全性监测研究评分系统。均可为临床预测静脉溶栓后出血转化风险提供依据。

4 展 望

伴随着医学技术的不断进步,关于急性脑梗死

静脉溶栓/桥接治疗后抗血小板聚集药物的认识也不断更新。2018 年 1 月在 Stroke 杂志上发表了《2018 年 AHA/ASA 急性缺血性卒中患者早期管理指南:美国心脏协会/美国卒中协会医疗专业人员指南》,指南中指出:对于发病 24 ~ 48 h 的卒中患者,推荐口服阿司匹林治疗。对于接受静脉阿替普酶治疗的患者,口服阿司匹林通常需要延迟到 24 h 后,但如果存在伴发疾病时可以考虑在 24 h 内开始口服阿司匹林^[58]。而不是仅仅严格遵循抗血小板时机的“一刀切”策略(即“溶栓 24 h 后”),应用与否则需要考虑到是否会带来实质性的获益或风险。因此溶栓后早期使用抗血小板药物治疗预防再闭塞的用药应该个体化,应根据患者可能出现的获益或风险综合考虑,从而使患者获得最大受益。或许我们可以通过测定急性脑梗死溶栓/桥接治疗后患者的血小板活化指标、多模 CT 影像评估患者的侧枝循环、溶栓后出血风险评分,以评估患者的出血风险,从而评估急性脑梗死患者溶栓/桥接治疗后早期抗血小板治疗获益及风险以及使用时机,提高患者闭塞血管的再通率,从而改善患者的预后,但还需更多的前瞻性、多中心、随机对照试验来验证。

[参考文献]

- [1] 贾建平,陈生弟,崔丽英,等. 神经病学[M]. 第 7 版. 北京:人民卫生出版社,2013:175-176.
- [2] Ontario HQ. Mechanical thrombectomy in patients with acute ischemic stroke: a health technology assessment[J]. Ont Health Technol Assess Ser, 2016, 16(4): 1-79.
- [3] Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, et al. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: systematic review and meta-analysis [J]. BMJ, 2016, 353: 1754.
- [4] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. N Engl J Med, 2015, 372(1): 11-20.
- [5] 石磊. 急性脑梗死病情程度与血小板活化、聚集状态的相关性及临床意义[J]. 中国现代药物应用, 2016, 10(3): 24-25.
- [6] Mulder MJ, Berkhemer OA, Fransen PS, et al. Does prior antiplatelet treatment improve functional outcome after intra-arterial treatment for acute ischemic stroke[J]. Int J Stroke, 2016, 12(4): 368-376.
- [7] Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. Lancet, 2012, 380(9843): 731-737.
- [8] Wu KK. Platelet activation mechanisms and markers in arterial thrombosis[J]. J Intern Med, 2010, 239(1): 17-34.
- [9] Suzukiinoue K. Activation and inhibitory mechanisms of blood platelets[J]. Nihon Rinsho, 2014, 72(7): 1212-1217.
- [10] Janssen PW, ten Berg JM. Platelet function testing and tailored antiplatelet therapy [J]. J Cardiovasc Transl Res, 2013, 6(3): 316-328.
- [11] Xu XR, Carrim N, Neves MAD, et al. Platelets and platelet adhesion molecules: novel mechanisms of thrombosis and anti-thrombotic therapies[J]. Thromb J, 2016, 14(s1): 29.
- [12] Liu G, Liang B, Song X, et al. P-selectin increases angiotensin II-induced cardiac inflammation and fibrosis via platelet activation [J]. Mol Med Rep, 2016, 13(6): 5021-5028.
- [13] Nurden AT. Platelets, inflammation and tissue regeneration[J]. Thromb Haemost, 2011, 105(s1): 13-33.
- [14] Michelson AD. Antiplatelet therapies for the treatment of cardiovascular disease[J]. Nat Rev Drug Discov, 2010, 9(2): 154-169.
- [15] Wang SB, Jang JY, Chae YH, et al. Kaempferol suppresses collagen-induced platelet activation by inhibiting NADPH oxidase and protecting SHP-2 from oxidative inactivation[J]. Free Radical Biol Med, 2015, 83: 41-53.
- [16] Huang LF, Shi HL, Gao B, et al. Decichine enhances hemostasis of activated platelets via AMPA receptors[J]. Thromb Res, 2014, 133(5): 848-854.
- [17] Licari LG, Kovacic JP. Thrombin physiology and pathophysiology [J]. J Vet Emerg Crit Car, 2009, 19(1): 11-22.
- [18] Ramachandran R, Noorbakhsh F, Defea K, et al. Targeting proteinase-activated receptors: therapeutic potential and challenges [J]. Nat Rev Drug Discov, 2012, 11(1): 69-86.
- [19] Clemetson KJ. A short history of platelet glycoprotein Ib complex [J]. ThrombHaemost, 2007, 98(1): 63-68.
- [20] Zarpellon A, Marchese P, Zampolli A, et al. Platelet aggregation and fibrin deposition: the yin and yang of thrombin activity regulation by platelet glycoprotein Ib α [J]. 2014, 124: 114.
- [21] Tsai NW, Chang WC. Levels and value of platelet activation markers in different subtypes of acute non-cardio-embolic ischemic stroke[J]. Thromb Res, 2009, 124(2): 213-218.
- [22] Ay C, Jungbauer LV, Kaider A, et al. P-selectin gene haplotypes modulate soluble P-selectin concentrations and contribute to the risk of venous thromboembolism[J]. Thromb Haemost, 2008, 99(5): 899-904.
- [23] Wang Q, Zhao W, Bai S. Association between plasma soluble P-selectin elements and progressive ischemic stroke[J]. Exp Ther Med 2013, 5(5): 1427-1433.
- [24] Li X, Cong H. Platelet-derived microparticles and the potential of glycoprotein IIb/IIIa antagonists in treating acute coronary syndrome[J]. Tex Heart Inst J, 2009, 36(2): 134-139.
- [25] Fateh-Moghadam S, Htun P, Tomandl B, et al. Hyperresponsiveness of platelets in ischemic stroke[J]. Thromb Haemost, 2007, 97(6): 974-978.
- [26] Francescangeli E, Boila A, Goracci G. Properties and regulation of microsomal PAF synthesizing enzymes in rat brain cortex[J]. Neurochem Res, 2000, 25(5): 705-713.
- [27] Farooqui AA. Lipid mediators in the neural cell nucleus: their metabolism, signaling, and association with neurological disorders [J]. Neuroscientist, 2009, 15(4): 392-407.
- [28] 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: 1317-1329.
- [29] Ribo M, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Temporal profile of recanalization after intravenous tissue plasminogen activator: selec-

- ting patients for rescue reperfusion techniques[J]. *Stroke*, 2006, 37(4): 1000-1004.
- [30] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 967-973.
- [31] Janjua N, Alkawi A, Suri MF, et al. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29(2): 253-258.
- [32] Sanak D, Kuliha M, Herzig R, et al. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Eur Neurol*, 2012, 67(1): 52-56.
- [33] 谢惠芳, 田时雨, 刘兰平, 等. 急性脑梗塞静脉溶栓期间血小板活化状态的动态观察[J]. *第一军医大学学报*, 1998, 18(3): 54-55.
- [34] Fassbender K, Dempfle CE, Mielke O, et al. Changes in coagulation and fibrinolysis markers in acute ischemic stroke treated with recombinant tissue plasminogen activator[J]. *Stroke*, 1999, 30(10): 2101-2104.
- [35] Geng J, Yu L, Sun Y, 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.
- [36] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 457-507.
- [37] Group MAST. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke: Lancet[J]. *Lancet*, 1995, 346(8989): 1509-1514.
- [38] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363.
- [39] Wann LS, Curtis AB, Ellenbogen KA, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (update on Dabigatran): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines[J]. *Circulation*, 2011, 123(10): 1144-1150.
- [40] Liu M, Pan Y, Zhou L, et al. Predictors of post-thrombolysis symptomatic intracranial hemorrhage in Chinese patients with acute ischemic stroke[J]. *Plos One*, 2017, 12(9): e0184646.
- [41] Rao NM, Levine SR, Gornbein JA, et al. Defining clinically relevant cerebral hemorrhage after thrombolytic therapy for stroke: analysis of the national institute of neurological disorders and stroke tissue-type plasminogen activator trials[J]. *Stroke*, 2014, 45(31): 2728-2733.
- [42] Álvarez-Sabín J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 689-705.
- [43] 陈颖, 窦智, 许雯蔚, 等. 严重急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓后症状性出血转化的危险因素及预后分析[J]. *中华老年心脑血管病杂志*, 2017, 19(9): 914-917.
- [44] 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.
- [45] Diener HC, Foerch C, Riess H, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with thrombolysis or thrombectomy in patients receiving anti-thrombotic treatment[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(7): 677-688.
- [46] Li W, Lin L, Zhang M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2649-2651.
- [47] Chen S, Lu X, Zhang W, et al. Does prior antiplatelet treatment increase the risk of hemorrhagic transformation and unfavorable outcome on day 90 after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(6): 1366-1370.
- [48] Amaro S, Llull L, Urra X, et al. Risk and benefits of early antithrombotic therapy after thrombolytic treatment in patients with acute stroke[J]. *Plos One*, 2013, 8(8): e71132.
- [49] 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.
- [50] Šaňák D, Kuliha M, Herzig R, et al. Prior use of antiplatelet therapy can be associated with a higher chance for early recanalization of the occluded middle cerebral artery in acute stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Eur Neurol*, 2012, 67(1): 52-56.
- [51] Luo S, Zhuang M, Zeng W, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in patients receiving antiplatelet therapy: a systematic review and meta-analysis of 19 studies[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5(5): e003242.
- [52] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Mavridis D, et al. Intravenous thrombolysis for ischemic stroke patients on dual antiplatelets[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84(1): 89-97.
- [53] 黄丹江, 王宏清, 王鹏. CT灌注成像在预测急性缺血性脑卒中溶栓治疗后出血转化的应用[J]. *临床放射学杂志*, 2014, 33(2): 166-170.
- [54] Alkhaled M, Langner B, Brüning T. Predicting risk of symptomatic intracerebral hemorrhage and mortality after treatment with recombinant tissue-plasminogen activator using SEDAN score[J]. *Acta Neurol Scand*, 2016, 133(4): 239-244.
- [55] Marsh EB, Llinas RH, Schneider AL, et al. Predicting hemorrhagic transformation of acute ischemic stroke: prospective validation of the HeRS score[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(2): e2430.
- [56] Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase[J]. *Stroke*, 2012, 43(6): 1524-1531.
- [57] Sterbian D, Engelter S, Michel P. Symptomatic intracranial hemorrhage after stroke thrombolysis: the SEDAN score[J]. *Ann Neurol*, 2012, 71(5): 634-641.
- [58] Furie KL, Jayaraman MV. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.

(此文编辑 朱雯霞)