

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

林悦涵,楼敏,朱仁洋,严余清,陈智才,丁美萍
(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:**对比 CT 与多模式 MRI 指导下缺血性脑卒中静脉溶栓治疗后出血转化的差异,明确多模式 MRI 指导溶栓的安全性。**方法:**回顾分析 2009 年 6 月-2011 年 10 月期间接受静脉重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓治疗的缺血性脑卒中患者资料,包括性别、年龄、既往史、溶栓时间、基线 NIHSS、血压、血糖、电解质、凝血谱和心电图,以及溶栓后 CT 与 MRI 检查等,按照中国缺血性卒中亚型(CISS)标准予以病因分组。**结果:**共 113 例患者接受静脉 rtPA 治疗,平均年龄:(66 ± 12)岁,男性 74 例,占 65.5%,溶栓前美国国立卫生院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale,NIHSS)评分 12.4 ± 6.5 ,发病至溶栓时间:(259.7 ± 131.7)min;溶栓后 24 h 复查发现,34 例(30.1%)出现溶栓后出血转化,其中 9 例(8%)为症状性出血。Logistic 回归分析发现,多模式 MRI 指导下溶栓后的出血转化风险明显减少($OR=0.599, 95\% CI:0.373 \sim 0.962; P=0.034$)。**结论:**多模式 MRI 指导溶栓相对于 CT 筛查,在静脉 rtPA 溶栓治疗后显示更低的出血转化率。

[关键词] 磁共振成像;脑缺血/药物治疗;脑梗死/药物治疗;血栓溶解疗法;多模式 MRI;静脉溶栓;脑梗死;rtPA;出血转化;临床研究

[中图分类号] R 743.33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1008-9292(2012)06-0665-07

Multi-mode MRI-based intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) reduces hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients

LIN Yue-han, LOU Min, ZHU Ren-yang, YAN Yu-qing, CHEN Zhi-cai, Ding Mei-ping (Department of Neurology, The Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the safety of intravenous thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator (rtPA) in ischemic patients under the guidance of CT and multi-mode MRI. **Methods:** The clinical, laboratory, and radiologic data from 113 consecutive hyperacute ischemic patients who received intravenous rtPA therapy from June 2009 to October 2011 was retrospectively reviewed. The rate of hemorrhagic transformation (HT) and the clinical outcome between CT and multi-mode MRI was compared. Etiological subgroups were classified according to Chinese ischemic stroke subclassification (CISS). **Results:** Among 113 patients treated with intravenous rtPA, the mean age was 66 ± 12 years, 74

收稿日期:2011-12-09 修回日期:2012-04-18

基金项目:浙江省重大科技专项国际科技合作项目(2008C14078);浙江省卫生厅省部共建项目(WKJ2010-2-010)

作者简介:林悦涵(1986-),女,神经病学在读研究生。

通讯作者:楼敏(1976-),女,副主任医师,从事神经病学研究;E-mail:loumingxc@vip.sina.com

(65.5%) were man, the pretreatment National Institutes of Health Stroke Scale score (NIHSS) was 12.4 ± 6.5 , and time from symptom onset to therapy was 259.7 ± 131.7 min. Postlytic radiological HT was found in 34 patients (30.1%). Symptomatic ICH occurred in 9 patients (8%). Logistic regression analysis suggested that multi-mode MRI was an independent predictor of reduced risk of HT.

Conclusion: The risk of hemorrhagic complications is lower in patients receiving intravenous thrombolytic therapy with rtPA guided by multi-mode MRI than those guided by CT scan.

[Key words] Magnetic resonance imaging; Brain ischemia/drug therapy; Brain infarction/drug therapy; Thrombolytic therapy; Multi-mode MRI; Intravenous thrombolysis; Cerebral infarct; Recombinant tissue plasminogen activator (rtPA); Hemorrhagic transformation (HT); Clinical study

[J Zhejiang Univ (Medical Sci), 2012, 41(6): 665-671.]

缺血性脑卒中静脉溶栓的主要并发症是出血转化(hemorrhagic transformation, HT)^[1],影响溶栓疗效和安全性,尤其是症状性颅内出血会加重脑组织损伤,对预后不利^[2]。由于不同患者的血管基础病变、侧支循环、血流储备以及缺血耐受性各异,因此,目前临床应用较广的单纯依靠溶栓时间窗和CT检查无法判断患者的病理生理状况^[3]。随着影像学技术的发展,依据磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)和弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)不匹配这一客观的影像,来判断有无缺血半暗带从而指导溶栓,已成为当前研究的热点^[4]。因此,我们假设多模式MRI指导的静脉溶栓可能较常规的CT指导的溶栓更安全,减少出血转化风险。本研究利用我们收集的溶栓数据库,对比CT和多模式MRI指导下静脉重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)溶栓治疗后出血转化发生率的差异,明确多模式MRI指导溶栓的安全性。

1 对象与方法

1.1 对象 2009年6月-2011年10月期间,本科收集的急性脑梗死静脉rtPA溶栓治疗患者113例,纳入标准:①年龄18~80岁;②脑功能损害的体征持续存在超过1h,且比较严重(NIHSS 4~27分)或NIHSS < 4分但功能损害严重影响日常工作生活;③发病在3h(2010年3月以前)和4.5h(2010年3月中国急性缺血

性脑卒中诊治指南发布以后)以内,头颅CT排除颅内出血;④发病在3~6h或4.5~6h者,头颅多模式MRI,包括弥散加权成像(DWI)、灌注加权成像(PWI)、磁敏感成像(SWI)、磁共振血管成像(MRA)提示存在不匹配区(PW/DWI (1.2))^[5]且大血管狭窄或闭塞,并排除出血;⑤患者或家属签署知情同意书。排除标准:①既往有颅内出血,包括可疑蛛网膜下腔出血;近3个月有头颅外伤史;近3周内胃肠或泌尿系统出血;近2周内进行过大的外科手术;近1周内有不可压迫部位的动脉穿刺;②近3个月有脑梗死或心肌梗死史,但陈旧小腔隙未遗留神经功能体征者除外;③严重心、肾、肝功能不全或严重糖尿病患者;④体检发现有活动性出血或外伤(如骨折)的证据;⑤已口服抗凝药,且INR > 1.5;48h内接受过肝素治疗(aPTT超出正常范围);⑥血小板计数 < 100 000/mm³,血糖 < 2.7mmol/L(50 mg/dL);⑦处理后的收缩压 > 180 mmHg,或舒张压 > 100 mmHg;⑧妊娠。

1.2 治疗方法 溶栓治疗均选用德国勃林格英格翰国际公司生产的rtPA(商品名爱通立),为规格50 mg/支和20 mg/支的干粉制剂。溶栓剂量按照指南规定的0.9 mg/kg体重,首剂为10%静脉推注。

1.3 病因分组标准 溶栓治疗后患者接受心电图、心脏超声、颅内外MRA(或CTA)、TCD以及颈部动脉B超等检查寻找病因,病因分型参照中国缺血性卒中亚型(CISS)标准^[6]。

1.4 神经功能评分 在入院时应用美国国立

卫生院卒中量表 (National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS) 评价神经功能^[7]。

1.5 出血转化的评价 所有患者溶栓后 24 h 内复查头颅 CT 或 MRI, 神经功能恶化患者及时行头颅影像学检查。参照 ECASS II 标准^[8]将出血转化 (hemorrhagic transformation, HT) 分为以下 4 个类型: 1) HI-1: 梗塞灶边缘少量渗血; 2) HI-2: 梗塞范围内呈片状出血灶, 但无占位效应; 3) PH-1: 血肿大小不超过 30% 的梗塞面积, 伴轻微占位效应; 4) PH-2: 血肿大小超过 30% 梗塞面积, 伴明显占位效应。症状性脑出血 (SICH)^[9] 定义为引起神经系统功能恶化 (NIHSS 增高 4 分或更多) 的脑实质出血。

1.6 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件, 计量资料数据以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 行独立样本 *t* 检验或非参数检验, 计数资料行卡方检验, 统计学显著性水平定为双侧检验, $P < 0.05$ 认为差异有统计学意义。出血转化的危险因素采用逐步 Logistic 回归分析, 单因素分析中 P 值 < 0.20 的变量作为自变量, 进入标准为 $P < 0.05$ 。

2 结果

共 113 例患者接受静脉 rtPA 治疗, 平均年龄 (66.0 ± 12.3) 岁, 男性 74 例, 占 65.5%, 溶栓前 NIHSS 12.4 ± 6.5 (中位数 12), 发病至溶栓时间 (259.7 ± 131.7) min。108 例 (96%) 患者在溶栓后 24 h 接受多模式 MRI 复查, 5 例 (4%) 因 MRI 禁忌而行常规 CT 复查。结果发现, 34 例 (30.1%) 出现溶栓后出血转化, 其中 9 例 (8%) 为症状性出血, 18 例 (15.9%) 出血表现为 HI 型, 16 例 (14.2%) 表现为 PH 型。期间 2 例患者因并发脑疝而死亡, 但 24 h 复查未见出血转化。

2.1 CT 和多模式 MRI 指导溶栓的基线特征及出血转化比较 CT 指导下溶栓有 57 例 (50.4%), 与多模式 MRI 指导下溶栓患者基线特征比较发现, 两者基线 NIHSS 有统计学差异 $(14 \pm 6$ vs $11 \pm 7, P < 0.01)$, 发病溶栓时间无显著差异 $(263 \pm 147$ vs $253 \pm 120, P = 0.701)$, 详见表 1。通过比较两组病例出血转化情况, 发

表 1 两组溶栓患者的基线特征比较

Table 1 The baseline characteristics of the two groups

参 数	基于 CT 溶栓 ($n=57$)	基于 MRI 溶栓 ($n=56$)	<i>P</i> 值
年龄 (岁)	66 ± 12	66 ± 13	0.994
男性 (%)	33 (57.9%)	40 (71.4%)	0.133
既往史			
脑卒中 (%)	5 (8.8%)	4 (7.1%)	0.749
房颤 (%)	22 (38.6%)	17 (30.4%)	0.357
高血压病 (%)	36 (63.2%)	39 (69.6%)	0.466
糖尿病 (%)	10 (17.5%)	13 (23.2%)	0.454
高脂血症 (%)	15 (26.3%)	12 (21.4%)	0.578
吸烟 (%)	10 (17.5%)	13 (23.2%)	0.454
冠心病 (%)	13 (22.8%)	11 (19.6%)	0.681
既往服阿司匹林 (%)	9 (15.8%)	6 (10.7%)	0.449
基线 NIHSS	14.30 ± 6.02	10.79 ± 7.01	0.005 *
体温	36.70 ± 0.57	36.61 ± 0.36	0.359
收缩压 (mmHg)	151.25 ± 25.69	157.43 ± 24.46	0.193
舒张压 (mmHg)	87.58 ± 15.09	87.54 ± 14.13	0.987
发病-溶栓时间 (min)	262.7 ± 146.9	253.0 ± 120.1	0.701
血糖 (mmol/L)	7.46 ± 2.88	7.98 ± 2.98	0.348
血小板 (/mm ³)	181.00 ± 66.03	178.29 ± 56.11	0.817
INR	1.02 ± 0.11	1.00 ± 0.068	0.272
纤维蛋白原 (g/L)	2.84 ± 0.76	2.64 ± 0.85	0.185
血钠 (mmol/L)	138.47 ± 3.04	139.20 ± 2.96	0.203
血钾 (mmol/L)	3.95 ± 0.39	3.76 ± 0.48	0.023 *

现 CT 指导下溶栓患者中 22 例(38.6%)出现出血转化,13(22.8%)例为 PH 型;多模式 MRI 指导溶栓中 12 例(21.4%)发生出血转化,PH 型 3 例(5.4%),CT 指导下溶栓的出血转化和 PH 型出血均较多模式 MRI 指导者显著增加($P < 0.05$),详见表 2。

表 2 CT 和多模式 MRI 指导溶栓后出血转化的对比

Table 2 The comparison of hemorrhagic transformation between two groups

组别	基于 CT 溶栓($n = 57$)	基于 MRI 溶栓($n = 56$)	P 值
所有出血转化	22(38.6%)	12(21.4%)	0.047*
HI 型	9(15.8%)	9(16.1%)	0.638
PH 型	13(22.8%)	3(5.4%)	0.016*
症状性出血	7(12.3%)	2(3.5%)	0.265

2.2 溶栓后出血转化的单因素分析 对溶栓后出血转化的单因素分析发现,发生出血转化的患者基线 NIHSS 高(神经功能缺失严重),而既往高脂病史、服用阿司匹林以及穿支动脉病患者出血转化低(表 3)。

表 3 溶栓后出血转化的单因素分析

Table 3 Univariate analysis of hemorrhagic transformation after thrombolytic therapy

参 数	出血转化组($n = 34$)	无出血转化组($n = 79$)	P 值
年龄(岁)	66 ± 13	66 ± 12	0.916
男性(%)	22(64.7%)	51(64.6%)	0.988
既往史			
脑卒中(%)	1(2.9%)	8(10.1%)	0.196
房颤(%)	16(47.1%)	23(29.1%)	0.066
高血压病(%)	21(61.8%)	54(68.4%)	0.496
糖尿病(%)	5(14.7%)	18(22.8%)	0.328
高脂血症(%)	3(8.8%)	24(30.4%)	0.016*
吸烟(%)	7(20.6%)	16(20.3%)	0.968
冠心病(%)	8(23.5%)	16(20.3%)	0.696
既往服阿司匹林(%)	1(2.9%)	14(17.7%)	0.034*
基线 NIHSS	17.15 ± 6.62	10.58 ± 5.79	0.00*
体温	36.6 ± 0.46	36.68 ± 0.49	0.409
收缩压(mmHg)	155.00 ± 24.75	154.01 ± 25.50	0.849
舒张压(mmHg)	89.29 ± 12.17	86.81 ± 15.48	0.408
发病-溶栓时间(min)	254.4 ± 87.0	259.4 ± 150.0	0.858
血糖(mmol/L)	7.22 ± 2.05	7.92 ± 3.17	0.245
血小板(mm^3)	174.52 ± 63.89	181.84 ± 60.02	0.566
INR	1.03 ± 0.08	1.00 ± 0.10	0.188
纤维蛋白原(g/L)	2.68 ± 0.79	2.76 ± 0.82	0.630
血钠(mmol/L)	139.46 ± 3.14	138.56 ± 2.93	0.143
血钾(mmol/L)	3.83 ± 0.39	3.86 ± 0.47	0.756
CISS 分型			
心源性	18(52.9%)	28(35.4%)	0.082
大动脉粥样硬化型	13(38.2%)	34(43.0%)	0.635
穿支动脉病	0(0%)	11(13.9%)	0.024*
其他	3(8.8%)	6(7.6%)	0.791

2.3 溶栓后出血转化的 Logistic 回归分析

Logistic 回归分析发现,基线 NIHSS 评分($OR = 1.189, 95\% CI: 1.091 \sim 1.290; P = 0$)是溶栓后出血转化的一项独立影响因素,多模式MRI指导下溶栓后的出血转化风险明显减少($OR = 0.599, 95\% CI: 0.373 \sim 0.962; P = 0.034$),既往高脂病史($OR = 0.434, 95\% CI: 0.221 \sim 0.852; P = 0.015$)、服用阿司匹林($OR = 0.327, 95\% CI: 0.112 \sim 0.958; P = 0.041$)以及穿支动脉病变($OR = 0.075, 95\% CI: 0.008 \sim 0.663; P = 0.020$),也是降低出血转化的影响因素。

3 讨 论

3.1 多模式MRI在指导溶栓治疗中的安全性优势 我们的研究结果发现,多模式MRI检查后筛选溶栓患者的出血转化率低,尤其是PH型出血明显降低,提示多模式MRI检查在剔除有出血转化的溶栓患者中有明显的安全性优势。该结果和Köhrmann等研究类似,他们报道多模式MRI指导的溶栓后症状性出血的发生率和死亡率均较CT指导下溶栓明显降低,而治疗时间对结局无明显影响^[10]。Sehellingner等也报道了1210例多模式MRI指导扩大时间窗(>3 h)与普通CT指导标准时间窗(<3 h)静脉溶栓的比较研究,发现采用多模式MRI指导溶栓较CT指导溶栓能提高34.9%获得良好预后的可能^[11]。也有报道表明,对于发病3~6 h的患者,经过MRI选择的患者转归良好率显著提高,颅内出血发生率显著降低^[12,13]。

常规的CT扫描筛选溶栓患者时,仅根据脑梗死发生的时间和临床症状,以及CT检查排除脑出血及无明显早期脑梗死低密度改变等,而缺乏颅内血液动力学变化和组织存活状态,如脑组织灌注状态和缺血核心范围等,因此溶栓治疗前评估不够全面。多项研究表明,联合使用PWI、DWI在6 h内能准确判断急性脑梗死及确定缺血半暗带的范围^[14]。PWI异常区域代表脑组织灌注降低区,而DWI异常范围与核心梗死区范围基本一致。在急性缺血性卒中发生的12 h之内,50%~80%的患者存在着两者的不匹配,未经治疗卒中患者DWI所代表的梗死范围将逐步扩大为早期灌注异常范围。

联合使用PWI和DWI,可出现如下几种影像学情况:①PWI>DWI提示存在缺血半暗带,这类患者的溶栓治疗可取得良效;②PWI=DWI提示脑血管闭塞后侧支循环差,形成了不可逆梗死区;③PWI<DWI时,提示梗死已达到最大范围,血管已部分再通;④PWI异常DWI正常者,提示血流已有障碍,但还没有下降到造成组织缺血性损伤的程度,常见于临床上的TIA;⑤PWI正常DWI异常表明血管已经再通,但受损的组织尚未完全恢复。Sorensen等认为,如果后4种情况进行溶栓治疗,会增加患者颅内出血的风险,而不影响最终梗死区。因此我们推测,在基于CT溶栓的患者中,如果行多模式MRI检查,可能存在PWI=DWI、PWI<DWI等不适合溶栓治疗的情况,但我们已经单纯依据CT进行了溶栓,从而可能增加了患者颅内出血的风险。这也解释了CT指导溶栓组患者的出血转化发生率明显高于多模式MRI指导溶栓患者组的原因。

多模式MRI序列也可早期预测溶栓后出血转化。研究证实,早期MR增强上显示实质强化与溶栓后出血转化显著相关^[15],机制可能是脑血管屏障的内皮细胞缺血性损伤,导致小分子物质如Gd-DTPA从受损的血管漏出。较多报道中使用表观弥散系数(apparent diffusion coefficient, ADC)研究DWI预测HT的可能,与非HT区相比,HT区ADC值较低,提示ADC值高低可预测溶栓后出血^[16]。OC等对645例溶栓病例的影像学分析中发现,溶栓前DWI病变体积 ≥ 100 ml者溶栓后症状性出血转化风险高达16.1%^[17]。PWI参数变化(包括脑血流量CBF、脑血容量CBV及峰值时间TTP)均可能预测出血^[18,19]。最近,Campbell等提出脑局部极低的血容量(VLCBV)能更好的预测HT^[20]。此外,SWI还可以发现一些CT无法显示的海绵状血管瘤、动静脉畸形等溶栓禁忌的隐匿性血管病^[21],因此SWI检查可筛除此类患者。在我们的临床实践中,我们很大程度依赖了多模式MRI这些序列的综合判断,从而有助于降低溶栓后出血转化率。

3.2 其他因素对溶栓后出血转化的影响 我们的研究发现CISS分型中的穿支动脉病变导

致的缺血性卒中经溶栓后无 1 例出血,该结果和我们的前期发现是一致的^[22]。另外本研究还发现了一个有趣的现象:既往高脂血症和服用阿司匹林对溶栓后出血转化有保护作用。这可能和胆固醇可维持脑小血管壁完整性有关^[23,24],还可能和既往高血脂长期使用他汀类药物有关^[25]。而阿司匹林可能促进 rtPA 溶栓后的早期血管再通,减少再灌注损伤,从而降低出血转化,该结果与最近的 SITS 研究结果相似^[26]。近期一项关于溶栓联合 300 mg 阿司匹林是否改善卒中预后的 ARTIS 试验也正在进行中^[27]。

3.3 多模式 MRI 指导溶栓对溶栓时间窗的影响 多模式 MRI 检查时间的延长是主要的担心,但是我们的研究中,两组的发病溶栓时间并无显著差异,这主要因为我们在临床溶栓时,一旦患者的 DWI 显示急性梗死,我们就立即和家属进行知情谈话和签字,在 MRI 结束后就直接进行了溶栓治疗,从而将常规 CT 检查后的谈话时间融入了 MRI 检查时间内,最终不增加院内溶栓时间。

综上所述,多模式 MRI 检查有利于更全面的评价脑缺血患者的组织状况,有效扩大溶栓时间窗的同时,剔除不能从溶栓治疗获益的患者和存在出血转化风险的患者,从而降低溶栓后出血转化,明显提高溶栓的安全性。多模式 MRI 应用于临床急性缺血性脑卒中患者的溶栓治疗指导,将使更多的急性脑梗死患者受益。

References:

- [1] VON KUMMER R. Brain hemorrhage after thrombolysis: good or bad [J]? *Stroke*, 2002, 33 (6):1446-1447.
- [2] COPIN J C, GASCHÉ Y. Effect of the duration of middle cerebral artery occlusion on the risk of hemorrhagic transformation after tissue plasminogen activator injection in rats [J]. *Brain Research*, 2008, 1243:161-166.
- [3] LIEBESKIND D S. Collateral circulation [J]. *Stroke*, 2003, 34(9):2279-2284.
- [4] KAKUDA W, LANSBERG M G, THIJS V N, et al. Optimal definition for PWI/DWI mismatch in acute ischemic stroke patients [J]. *Journal of Cerebral Blood Flow; Metabolism*, 2008, 28(5):887-891.
- [5] DAVIS S M, DONNAN G A, PARSONS M W, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET): a placebo-controlled randomised trial [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(4):299-309.
- [6] GAO S, WANG Y J, XU A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 15(2):6.
- [7] WILLIAMS L S, YILMAZ E Y, LOPEZ-YUNEZ A M. Retrospective assessment of initial stroke severity with the NIH stroke scale [J]. *Stroke*, 2000, 31 (4):858-862.
- [8] LARRUE V, VON KUMMER R R, 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.
- [9] FURLAN A, HIGASHIDA R, WECHSLER L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke: the PROACT II study: a randomized controlled trial [J]. *JAMA*, 1999, 282(21):2003-2011.
- [10] KOHRMANN M, SAUER R, HUTTNER H B, et al. MRI mismatch-based intravenous thrombolysis for isolated cerebellar infarction [J]. *Stroke*, 2009, 40(5):1897-1899.
- [11] SCHELLINGER P D, THOMALLA G, FIEHLER J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: an analysis of 1210 patient [J]. *Stroke*, 2007, 38(10):2640-2645.
- [12] BAI Q, ZHAO Z, LI Y, et al. The application of fast multiparametric protocol MRI-based thrombolysis with rt-PA hyperacute cerebral infarction [J]. *Neurol Res*, 2008, 30(4):344-347.
- [13] HJORT N, BUTCHER K, DAVIS S M, et al. Magnetic resonance imaging criteria for thrombolysis in acute cerebral infarct [J]. *Stroke*, 2005, 36(2):388-397.
- [14] BEAUCHAMP N J J R, ULUG A M, PASSE T J, et al. MR diffusion imaging in stroke review and controversies [J]. *Radiographics*, 1998, 18(5):

- 1269-1283.
- [15] VO K D, SANTIAGO F, LIN W, et al. MR imaging enhancement patterns as predictors of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke [J]. **AJNR Am J Neuroradiol**, 2003, 24 (4): 674-679.
- [16] TONG D C, ADAMI A, MOSELEY M E, 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.
- [17] SINGER O C, HUMPICH M C, FIEHLER J, et al. Risk for symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolysis assessed by diffusion-weighted magnetic resonance imaging [J]. **Annals of Neurology**, 2008, 63(1): 52-60.
- [18] SELIM M, FINK J N, KUMAR S, et al. Predictors of hemorrhagic transformation after intravenous recombinant tissue plasminogen activator: prognostic value of the initial apparent diffusion coefficient and diffusion-weighted lesion volume [J]. **Stroke**, 2002, 33(8): 2047-2052.
- [19] COPEN W A, REZAI GHARAI L, BARAK E R, et al. Existence of the diffusion-perfusion mismatch within 24 hours after onset of acute stroke dependence on proximal arterial occlusion [J]. **Radiology**, 2009, 250(3): 878-886.
- [20] CAMPBELL B C, CHRISTENSEN S, BUTCHER K S, et al. Regional very low cerebral blood volume predicts hemorrhagic transformation better than diffusion-weighted imaging volume and thresholded apparent diffusion coefficient in acute ischemic stroke [J]. **Stroke**, 2009, 41(1): 82-88.
- [21] WALDMAN A, REES J H, BROCK C S, et al. MRI of the brain with ultra-short echo-time pulse sequences [J]. **Neuroradiology**, 2003, 45(12): 887-892.
- [22] ZHU Ren-yang, LOU Min, XU Min et al. (朱仁洋, 楼敏, 徐敏, 等). The safety study of rt-PA thrombolytic therapy used in perforator artery isolated infarctions. [J]. **Journal of Emergency Medicine(中华急诊医学杂志)**, 2012, 21(2): 193-198.
- [23] ALVAREZ-SABIN J, HUERTAS R, QULINTANA M, et al. Prior statin use may be associated with improved stroke outcome after tissue plasminogen activator [J]. **Stroke**, 2007, 38(3): 1076-1078.
- [24] ADAMS H P J R, ADAMS R J, BROTT T, et al. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the stroke council of the american stroke association [J]. **Stroke**, 2003, 34(4): 1056-1083.
- [25] TAXEL P, FALL P M, PRESTWOOD K M, et al. Changes in urinary excretion of helical peptide during therapy for osteoporosis in older adults [J]. **Clinical Chemistry**, 2004, 50(4): 747-750.
- [26] 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.
- [27] ZINKSTOK S M, VERMEULEN M, STAM J, et al. A randomised controlled trial of antiplatelet therapy in combination with Rt-PA thrombolysis in ischemic stroke: rationale and design of the ARTIS-Trial [J]. **Trials**, 2010, 11(1): 51.

[责任编辑 张荣连]