

• 论 著 •

## 缺血性脑卒中溶栓患者出凝血变化规律的探讨\*

赵 晖<sup>1</sup>, 王 玉<sup>2#</sup>, 吕 虹<sup>1</sup>, 张丽敏<sup>1</sup>, 李 琥<sup>1</sup>, 宋 蓓<sup>1</sup>, 赵运转<sup>1</sup>, 刘 扬<sup>1</sup>, 张国军<sup>1△</sup>, 赵性泉<sup>2▲</sup>

(首都医科大学附属北京天坛医院:1. 实验诊断中心;2. 神经内科, 北京 100070)

**摘要:**目的 通过观察急性缺血性脑卒中患者组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓前后凝血及血小板指标变化的规律,进一步探讨与病情转归及临床预后的关系。方法 选取 2017 年 11 月至 2018 年 10 月在本医院就诊的急性缺血性卒中并进行 rt-PA 静脉溶栓治疗患者 54 例,检测患者溶栓前及溶栓后 24 h 的凝血及血小板指标,包括血小板(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)、凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)、D 二聚体(DD)、纤维蛋白/原降解产物(FDP)、纤溶酶原(PLG)、血管性血友病因子含量(vWF:Ag)、血管性血友病因子活性(vWF:A)、凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅷ、凝血因子Ⅹ,同时记录患者入院时及静脉溶栓 24 h 的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。分析患者溶栓前和溶栓后 24 h 凝血及血小板指标的变化;轻型卒中(NIHSS 评分≤5 分)和重型卒中(NIHSS 评分≥6 分)2 组患者溶栓前各项指标变化;溶栓后 24 h 的 NIHSS 评分升高组及降低组患者各项指标变化。结果 溶栓后 24 h 跟溶栓前相比,PT、APTT、MPV 增高,FIB、PLG、vWF:Ag、vWF:A、凝血因子Ⅷ降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。重型卒中和轻型卒中 2 组患者相比,凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ明显增高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。溶栓后 24 h 时 NIHSS 评分升高组和 NIHSS 评分降低组相比,PLG 明显降低,vWF:Ag、vWF:A 明显升高,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 急性缺血性脑卒中溶栓后 24 h 的凝血指标及血小板功能有较为明显的变化,并与病情的严重程度及预后均有较密切的联系,通过对以上指标进行观察能辅助预后和评估出血转化,对指导治疗有积极的临床意义。

**关键词:**急性缺血性脑卒中; 溶栓; 凝血功能; 血小板; 美国国立卫生研究院卒中量表

**DOI:**10.3969/j.issn.1673-4130.2020.09.011

**中图分类号:**R743.3;R446.1

**文章编号:**1673-4130(2020)09-1069-05

**文献标识码:**A

### Study on the changes of coagulation function in ischemic stroke patients with thrombolysistherapy

ZHAO Hui<sup>1</sup>, WANG Yu<sup>2#</sup>, LYU Hong<sup>1</sup>, ZHANG Limin<sup>1</sup>, LI Xiao<sup>1</sup>, SONG Bei<sup>1</sup>,

ZHAO Yunzhuan<sup>1</sup>, LIU Yang<sup>1</sup>, ZHANG Guojun<sup>1△</sup>, ZHAO Xingquan<sup>2▲</sup>

(1. Laboratory Diagnosis Center; 2. Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China)

**Abstract: Objective** The changes of coagulation and platelet indexes before and after intravenous thrombolysis of tissue plasminogen activator (rt-PA) were observed in patients with acute ischemic stroke, and the relationship between the changes and clinical prognosis was further explored. **Methods** Fifty-four patients with acute ischemic stroke who were treated with rt-PA intravenous thrombolysis in our hospital from November 2017 to October 2018 were selected. The coagulation and platelet parameters of patients before and 24 hours after thrombolysis were measured. The blood coagulation and platelet parameters, including platelet (PLT), mean platelet volume (MPV), platelet distribution width (PDW), prothrombin time (PT), activated partial thromboplastin time (APTT), fibrinogen (FIB), thrombin time (TT), D-dimer (DD), fibrin/fibrinogen degradation (FDP), plasminogen (PLG), von Willebrand factor content (vWF:Ag), von Willebrand factor activity (VWF:A), coagulation factor Ⅱ, coagulation factor Ⅶ, coagulation factor Ⅷ, and coagulation factor X, and the

\* 基金项目:北京市医院管理局“登峰”人才培养计划(DFL20150501);神经系统重大疾病创新药物临床评价技术平台建设项目(2017ZX09304018)。

作者简介:赵晖,女,副主任技师,主要从事临床基础检验及血液学检验;王玉,女,博士研究生在读,主要从事脑血管病方面的研究。

# 共同第一作者。△ 通信作者, E-mail: tiantanzgj@163.com。▲ 共同通信作者, E-mail: zxq@vip.163.com。

本文引用格式:赵晖,王玉,吕虹,等.缺血性脑卒中溶栓患者出凝血变化规律的探讨[J].国际检验医学杂志,2020,41(9):1069-1073.

NIHSS scores of patients at the time of admission and 24 hours of intravenous thrombolysis were recorded. The changes of coagulation and platelet indexes before and 24 hours after thrombolysis were analyzed, and the changes of indexes before thrombolysis in light stroke (NIHSS score  $\leq 5$  points) and heavy stroke (NIHSS score  $\geq 6$  points) were analyzed. 24 hours after thrombolysis, the NIHSS scores of the two groups increased and decreased. **Results** Compared with that before thrombolysis, PT, APTT and MPV increased, FIB, PLG, vWF:Ag, vWF:A and coagulation factor VIII decreased 24 hours after thrombolysis ( $P < 0.05$ ). The levels of coagulation factor II and coagulation factor VII were significantly higher in severe stroke group than in light stroke group ( $P < 0.05$ ). At 24 hours after thrombolysis, PLG, vWF:Ag and vWF:a were significantly higher in the NIHSS group than in the NIHSS group ( $P < 0.05$ ). **Conclusion** There are obvious changes in coagulation index and platelet function 24 hours after thrombolysis in acute ischemic stroke, and they are closely related to the severity and prognosis of the disease. The observation of the above indexes can assist the prognosis and evaluate the transformation of hemorrhage, which has positive clinical significance for guiding the treatment.

**Key words:** acute ischemic stroke; thrombolysis; coagulation; platelets; stroke scale of national institutes of health

脑卒中已经在中国人疾病死亡原因中排第一位,其中急性缺血性脑卒中是一种常见类型,占 75% 以上<sup>[1]</sup>,具有发病率、致残率、致死率和复发率高的特点。组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)是唯一批准用于临床救治急性缺血性脑卒中的药物。早期给予 rt-PA 静脉溶栓是改善急性缺血性脑卒中患者预后的有效治疗手段<sup>[2]</sup>,能够促进阻塞血管的再通,进而恢复血流灌注,降低脑组织的缺血坏死程度,但其溶栓后临床结局却不一致。溶栓最大的风险是颅内出血;部分患者还可能出现溶栓效果差,血管再闭塞,导致缺血半暗带转变为梗死灶使病情加重。本研究针对临床中溶栓前后凝血功能及血小板数目、功能进行观察,探究了 rt-PA 静脉溶栓前后凝血及血小板指标变化的规律,旨在进一步探讨与病情转归及临床预后的关系。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选择 2017 年 11 月至 2018 年 10 月在首都医科大学附属北京天坛医院神经内科急诊初筛为缺血性卒中并进行 rt-PA 静脉溶栓治疗患者 54 例,其中男性 36 例,女性 18 例,平均年龄(58.28 ± 11.21)岁,其中 80 岁以上者 5 例。

**1.2 纳入标准** 符合 WHO 发布的缺血性卒中诊断标准,急性起病(发病 7 h 内),局灶或全面神经功能缺损症状和体征持续 24 h,年龄大于 18 岁的缺血性脑卒中患者。

**1.3 排除标准** 颅内出血、肿瘤或动脉瘤患者;近期有颅内或椎管手术者;24 h 内肝素治疗或口服抗凝药患者。

**1.4 仪器与试剂** 使用 ACL TOP700LAS 全自动凝血分析仪、BC-5390 CRP 血液细胞分析仪及配套原

装试剂检测。

**1.5 方法** 抽取患者的溶栓前及溶栓后 24 h 的静脉血,分别用枸橼酸钠和乙二胺四乙酸(EDTA)抗凝,4 h 内完成检测。实验室检测包括血小板的数量及功能[血小板计数(PLT)、平均血小板体积(MPV)、血小板分布宽度(PDW)],血管内皮功能检测[血管性血友病因子含量(vWF:Ag)、血管性血友病因子活性(vWF:A)],凝血初筛试验[凝血酶原时间(PT)、活化的部分凝血活酶时间(APTT)、纤维蛋白原(FIB)、凝血酶时间(TT)]及纤溶指标[D 二聚体(DD)、纤维蛋白/原降解产物(FDP)、纤溶酶原(PLG)]及凝血因子 II、凝血因子 VII、凝血因子 VIII、凝血因子 X。观察 54 例入组患者溶栓前及溶栓后 24 h 各项指标的变化。同时记录患者入院时及静脉溶栓 24 h 的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分。根据患者入院后基线 NIHSS 评分将患者分为轻型卒中(NIHSS  $\leq 5$  分)与重型卒中(NIHSS  $\geq 6$  分),观察轻型卒中(40 例)和重型卒中(14 例)2 组各项指标的水平;根据患者溶栓后 24 h 的 NIHSS 评分较入院时升高及降低分为 2 组,观察 NIHSS 评分升高组(11 例)和 NIHSS 评分降低组(43 例)各项指标水平。

**1.6 统计学处理** 采用 SPSS22.0 统计软件进行数据整理及分析,符合正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 *t* 检验进行组间比较,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

**2.1 溶栓前和溶栓后 24 h 凝血及血小板指标变化** PT、APTT、TT、PLT、PDW、MPV、DD、FDP 溶栓后 24 h 较溶栓前增高,FIB、PLG、vWF:Ag、vWF:A、凝血因子 II、凝血因子 VII、凝血因子 VIII、凝血因子 X 溶

栓后 24 h 较溶栓前降低。其中 PT、APTT、FIB、MPV、PLG、vWF:Ag、vWF:A、凝血因子Ⅷ在溶栓前和溶栓后 24 h 的变化差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。溶栓前和溶栓后 24 h 凝血及血小板指标的变化见表 1。

表 1 溶栓前和溶栓后 24 h 凝血及血小板指标变化 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	溶栓前(n=54)	溶栓后 24 h(n=54)	P
PT(s)	10.75±2.02	11.40±0.79	0.04
APTT(s)	27.59±3.15	29.15±4.26	0.03
FIB(g/L)	3.03±0.67	2.56±0.66	0.01
TT(s)	16.01±3.08	16.54±3.43	0.50
PLT( $\times 10^9/L$ )	236.10±57.70	236.20±56.30	0.99
PDW(%)	12.07±1.80	12.42±1.83	0.44
MPV(fL)	9.89±0.86	10.32±0.79	0.04
DD(mg/L)	1.05±1.64	1.19±1.94	0.75
FDP(mg/L)	2.20±2.34	2.79±1.53	0.27
PLG(%)	93.52±16.33	79.41±16.04	0.00
vWF:Ag(%)	208.25±67.51	159.69±61.95	0.01
vWF:A(%)	212.51±82.39	145.36±57.58	0.00
凝血因子Ⅱ(%)	93.93±13.27	88.57±9.89	0.09
凝血因子Ⅶ(%)	90.05±22.48	78.74±20.57	0.06
凝血因子Ⅷ(%)	149.57±51.31	100.42±39.54	0.00
凝血因子Ⅹ(%)	85.77±13.59	83.44±14.05	0.53

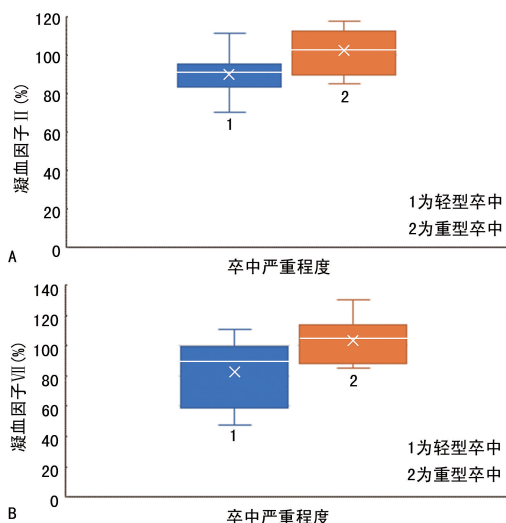
**2.2 轻型卒中和重型卒中 2 组患者溶栓前各项指标水平** 年龄在 80 岁以上患者,与年龄在 80 岁以下患者相比,重型卒中的比例高(70.2% vs. 49.6%)。PT、APTT、TT 重型卒中较轻型卒中患者低, FIB、PLG、DD、FDP、PLT、PDW、MPV、vWF:Ag、vWF:A、凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅷ、凝血因子Ⅹ 重型卒中较轻型卒中患者高。其中,凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ在重型卒中与轻型卒中患者之间差异有统计学有( $P < 0.05$ ),见表 2、图 1。

表 2 轻型卒中与重型卒中溶栓前凝血及血小板指标水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	轻型卒中(n=40)	重型卒中(n=4)	P
PT(s)	10.81±0.54	10.04±2.83	0.37
APTT(s)	27.34±2.74	27.29±3.57	0.97
FIB(g/L)	2.86±0.75	3.31±0.68	0.40
TT(s)	16.68±3.12	16.46±2.79	0.85
PLG(%)	92.45±17.57	93.33±21.53	0.92
PLT( $10^9/L$ )	235.15±68.52	236.61±49.41	0.95
PDW(%)	11.99±1.78	12.25±1.94	0.72
MPV(fL)	9.77±0.86	10.04±0.97	0.46
DD(mg/L)	0.67±0.36	1.50±2.55	0.32

续表 2 轻型卒中与重型卒中溶栓前凝血及血小板指标水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	轻型卒中(n=40)	重型卒中(n=4)	P
FDP(mg/L)	2.01±1.42	2.77±2.90	0.48
vWF:Ag(%)	192.52±68.90	220.44±65.83	0.42
vWF:A(%)	202.88±88.77	219.00±61.08	0.67
凝血因子Ⅱ(%)	89.81±10.55	102.09±11.77	0.03
凝血因子Ⅶ(%)	83.08±22.30	103.43±15.63	0.04
凝血因子Ⅷ(%)	142.54±55.09	158.54±51.54	0.52
凝血因子Ⅹ(%)	83.16±10.96	92.68±12.89	0.10



注:A 表示凝血因子Ⅱ;B 表示凝血因子Ⅶ。

图 1 轻型卒中与重型卒中溶栓前凝血因子Ⅱ、Ⅶ分布

**2.3 NIHSS 评分升高及 NIHSS 评分降低 2 组患者溶栓 24 h 后结果** APTT、FIB、TT、PLT、PDW、PLG、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅷ、凝血因子Ⅱ NIHSS 评分升高组较 NIHSS 评分降低组低,PT、DD、FDP、MPV、vWF:Ag、vWF:A、凝血因子Ⅹ NIHSS 评分升高组较 NIHSS 评分降低组高。其中,vWF:Ag、vWF:A、PLG 在 NIHSS 评分升高组与 NIHSS 评分降低组之间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。见表 3、图 2。

表 3 溶栓后 24 h NIHSS 评分降低组与 NIHSS 评分升高组间凝血及血小板指标水平 ( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	溶栓后 NIHSS 评分降低(n=43)	溶栓后 NIHSS 评分升高(n=11)	P
PT(s)	11.45±0.93	11.48±0.73	0.94
APTT(s)	28.93±1.58	28.47±2.88	0.46
FIB(g/L)	2.62±0.65	2.22±0.51	0.13
TT(s)	17.08±3.78	16.52±3.22	0.49
PLG(%)	79.85±13.38	60.17±27.76	0.02
PLT( $\times 10^9/L$ )	242.67±60.64	215.67±62.65	0.36

续表 3 溶栓后 24 h NIHSS 评分降低组与 NIHSS 评分升高组间凝血及血小板指标水平( $\bar{x} \pm s$ )

检测指标	溶栓后 NIHSS 评分降低(n=43)	溶栓后 NIHSS 评分升高(n=11)	P
PDW(%)	12.54±20.80	12.13±1.30	0.65
MPV(fL)	10.37±0.91	10.40±0.40	0.95
DD(mg/L)	1.49±2.34	3.60±5.44	0.16
FDP(mg/L)	2.88±1.33	3.54±1.37	0.34
vWF:Ag(%)	143.72±51.43	207.21±45.22	0.01
vWF:A(%)	134.51±48.37	190.40±45.95	0.01
凝血因子Ⅱ(%)	87.57±9.97	85.35±9.39	0.63
凝血因子Ⅶ(%)	83.96±21.44	78.56±17.81	0.54
凝血因子Ⅷ(%)	106.49±31.58	99.18±47.15	0.64
凝血因子Ⅸ(%)	83.01±15.45	84.57±16.96	0.85

缺氧坏死<sup>[2]</sup>。目前,国内外针对急性缺血性脑卒中凝血功能的研究仅是针对其中某几个指标,并且缺乏动态观察。

缺血性脑卒中急性期,血液处于高凝状态和进展的纤溶亢进状态,溶栓治疗后,rt-PA 作用于纤溶酶原,降解血栓中的纤维蛋白,且对整个凝血系统的影响可持续到溶栓后较长时间<sup>[3]</sup>。本研究结果显示,缺血性脑卒中急性期,血液凝固系统、纤溶系统、血管内皮及血小板功能在溶栓后 24 h 内比溶栓前均有明显改变。

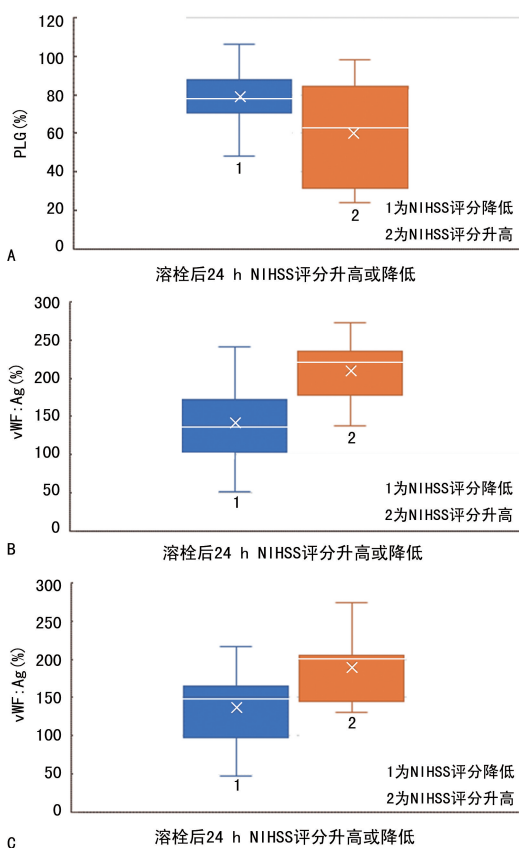
PLT 反映血小板生成和衰亡的动态平衡,显示机体凝血情况。体积大的血小板富含较多的致密颗粒,可释放更多的活性物质,使血小板聚集功能增强<sup>[4]</sup>,因此,MPV 增高是血小板活化的间接标志之一,可作为评估血小板功能的指标。PDW 反映血小板体积差异程度,血小板破坏和消耗增加时,引起血小板大小不均,PDW 增大。有文献显示,MPV、PDW 是卒中患者 3 个月功能预后的独立预测指标,其升高与预后不良相关<sup>[5-6]</sup>。本研究显示,PDW、MPV 在急性缺血性脑卒中溶栓后 24 h 较溶栓前有明显增高,未发现与卒中严重程度及预后有明显相关,这与以往研究结果一致<sup>[7-8]</sup>。

凝血因子活性增高导致的血液高凝状态是脑血管疾病的病因之一。本研究显示,重型卒中患者凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ高于轻型卒中,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。凝血因子Ⅷ在脑卒中患者静脉溶栓后 24 h 较溶栓前降低,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

NIHSS 评分是临床常用评估急性缺血性脑卒中神经功能缺损程度的工具,其分值越高则梗死越严重,且溶栓前 NIHSS 分值越高的卒中治疗后更易发生深部出血转化<sup>[9]</sup>。本研究显示,重型卒中患者 FIB、PLG、DD、FDP、PLT、PDW、MPV、vWF:Ag、vWF:A、凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ、凝血因子Ⅷ、凝血因子Ⅸ水平高于轻型卒中患者。其中,凝血因子Ⅱ、凝血因子Ⅶ在重型卒中与轻型卒中组间差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

急性缺血性脑卒中纤溶系统被激活,纤溶酶原转化为纤溶酶,将纤维蛋白分解为纤维蛋白降解产物。本研究中,PLG 在 NIHSS 评分升高组明显低于 NIHSS 评分降低组。另外,有文献表明 DD 和 FDP 为卒中进展的危险因素<sup>[10]</sup>,且动态监测 FDP 和 DD 可以评价溶栓治疗效果。本研究未发现 DD 和 FDP 与卒中严重程度及溶栓预后有较大关系,需加大样本量作进一步研究。

vWF 是一种调节血小板黏附和聚集的多聚体糖



注:A 表示 PLG;B 表示 vWF:Ag;C 表示 vWF:A。

图 2 溶栓后 24 h NIHSS 评分降低组与升高组 PLG、vWF:Ag、vWF:A 分布

### 3 讨论

急性缺血性脑卒中是脑卒中的一种常见类型,已成为威胁我国居民健康和生活的的主要原因。早期(发病后 3.0~4.5 h 时间窗内)给予 rt-PA 静脉溶栓是改善急性缺血性脑卒中患者预后的有效治疗手段<sup>[2]</sup>。缺血性脑卒中的主要病理机制是血栓形成和血栓栓塞,其最终途径都是阻塞局部血流,使得脑组织发生

蛋白,被称为评估出血和血栓形成的风险因子<sup>[11]</sup>。有学者分析 rt-PA 溶栓治疗后的血管再通与内皮生物标志物相关<sup>[12]</sup>,vWF 抗原水平高的患者心血管死亡风险更高<sup>[13]</sup>。临床通常采用 NIHSS 评分作为静脉溶栓后预测患者预后的性能指标,而溶栓后出血转化是不良预后的重要影响因素,有文献表明,溶栓后 NIHSS 分值越高则出血转化风险越高,并且恢复较差<sup>[14-15]</sup>。由于本研究中,仅有 3 例患者发生出血转化,病例数较少,无法按出血转化进行分组,因此,根据溶栓后 24 h 的 NIHSS 评分升高与降低进行了分组,各项指标变化显示,vWF:Ag、vWF:A 在 NIHSS 评分升高组高于 NIHSS 评分降低组,且差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。

#### 4 结 论

综上所述,急性缺血性脑卒中溶栓后 24 h 的凝血指标及血小板功能有较为明显的变化,并与病情的严重程度及预后均有较为密切的联系,通过对凝血指标进行全面观察能辅助预后判断和评估出血转化,有助于指导治疗。本文选取全面进行凝血指标检测的患者进行分析,因此,病例数较少,数据统计可能存在偏差,应加大样本量做进一步分析。

#### 参考文献

- [1] MOZAFFARIAN D, BENJAMIN E J, GO A S, et al. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the american heart association [J]. *Circulation*, 2016, 133(4): e38-e60.
- [2] GAO S, WANG Y J, XU A D, et al. Chinese ischemic stroke subclassification [J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6.
- [3] HACKE W, KASTE M, BLUHMKI E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Eng J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329.
- [4] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): second european-australasian acute stroke study investigators [J]. *Lancet*, 1998, 352(9136): 1245.
- [5] XIE D W, XIANG W W, WENG Y Y, et al. Platelet Volume Indices for the prognosis of acute ischemic stroke patients with intravenous thrombolysis [J]. *Int J Neurosci*, 2018, 1(20): 3782-3788.
- [6] JOSÉ CARLOS A L, JUANA C G, ALEJANDRA Á O, et al. Mean platelet volume in acute phase of ischemic stroke, as predictor of mortality and functional outcome after 1 year [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 297-303.
- [7] GEORGE N, OZGUR G, MOHAMED F, et al. Mean platelet volume in the early phase of acute ischemic stroke is not associated with severity or functional outcome [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 29: 484-489.
- [8] YILMAZ E, BAYRAM K A, BOZPOLAT A, et al. The relationship between hematological parameters and prognosis of children with acute ischemic stroke [J]. *Childs Nerv Syst*, 2018, 34(4): 655-661.
- [9] 陈艳超, 雷春艳, 刘鸣, 等. 脑梗死后出血转化不同亚型与预后关系的系统评价 [J]. *中国卒中杂志*, 2015, 13(10): 827-834.
- [10] MARK B, PETER L, ANN R, et al. Hemostatic function and progressing ischemic stroke: D-dimer predicts early clinical progression [J]. *Stroke*, 2004, 35(6): 1421-1425.
- [11] 陈伟伟, 高润霖, 刘力生, 等. 《中国心血管病报告 2017》概要 [J]. *中国循环杂志*, 2018, 33(1): 1-8.
- [12] FAILLE D, LABREUCHE J, MESEGUER E, et al. Endothelial markers are associated with thrombolysis resistance in acute stroke patients [J]. *Eur J Neurol*, 2014, 21(4): 643-647.
- [13] SONNEVELD M A, FRANCO O H, IKRAM M A, et al. Von willebrand factor, ADAMTS13, and the risk of mortality: the rotterdam study [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2016, 36(12): 2446-2451.
- [14] 常虹, 李雁翔, 王琳, 等. 小卒中合并高血糖患者静脉溶栓的有效性和安全性 [J]. *实用医学杂志*, 2017, 33(20): 3444-3448.
- [15] 王耀辉, 张重阳, 孙伟, 等. 基于急救医疗服务的院前干预对急性缺血性脑卒中静脉溶栓门-针时间的影响 [J]. *中华危重病急救医学*, 2018, 30(7): 667-670.

(收稿日期: 2019-09-15 修回日期: 2020-03-10)