

· 临床研究 ·

老年急性早期进展性缺血性卒中患者静脉溶栓后
桥接治疗方案探讨袁莉¹, 陈丽丽¹, 王素洁¹, 刘江², 毕会芹¹, 张建兴¹, 陈国娟¹, 李晶晶¹

1. 河北省唐山市工人医院神经内科, 河北省唐山 063000 2. 河北省唐山市工人医院麻醉科

摘要 目的 探讨老年急性早期进展性缺血性卒中患者静脉溶栓后较适宜的桥接治疗方案, 为选择最佳的静脉溶栓后桥接治疗方案提供依据。方法 纳入 2012 年 1 月至 2016 年 12 月唐山市工人医院神经内科收治的 100 例老年急性早期进展性缺血性卒中患者为研究对象, 分为静脉溶栓后即刻桥接静脉泵入普通肝素组 28 例、皮下注射低分子肝素抗凝治疗组 40 例以及 24 h 后桥接阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗组 32 例, 治疗前后采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评价神经功能, 治疗后 48 h 和治疗后 10 d 复查 CT 评价症状性颅内出血发生率。采用 SPSS 19.0 统计软件进行方差分析、秩和检验、 χ^2 检验和重复测量资料的方差分析。结果 静脉泵入普通肝素组、皮下注射低分子肝素组和抗血小板组患者 NIHSS 评分差异有统计学意义($P < 0.01$), 且随着治疗时间的推移, NIHSS 评分持续降低, 有统计学意义($P < 0.01$)。组别和时间存在交互效应, 随着治疗时间的推移, 不同组别 NIHSS 评分差异有统计学意义($P < 0.05$)。静脉泵入普通肝素组 NIHSS 评分下降幅度最大, 其次是皮下注射低分子肝素组, 下降幅度最小的是抗血小板组。抗血小板组患者治疗后 48 h 和治疗后 10 d 症状性颅内出血发生率均低于静脉泵入普通肝素组和皮下注射低分子肝素组, 差异均有统计学意义($P < 0.05$)。结论 老年急性早期进展性缺血性卒中患者静脉溶栓后即刻桥接抗凝治疗(普通肝素静脉泵入和低分子肝素皮下注射)较 24 h 后桥接阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗更有助于改善神经功能, 但颅内出血风险升高。

关键词 进展性脑梗死 静脉溶栓 肝素 低分子肝素 抗凝 抗血小板聚集

中图分类号: R743.3 文献标志码: B 文章编号: 1004-6194(2019)07-0541-04

急性进展性缺血性卒中占有缺血性卒中的 20%~40%, 其中以急性早期进展性缺血性卒中最为常见, 表现为早期神经功能恶化, 病情迅速进展, 严重影响患者

预后^[1-2]。老年患者因生理功能减退、抵抗力降低, 且合并多种基础疾病, 一旦出现进展性缺血性卒中, 病残率和病死率显著升高, 是造成家庭和社会负担的重要原因之一。目前, 静脉溶栓是治疗急性缺血性卒中的有效方法, 但仍有部分患者静脉溶栓后病情进行性加重^[3]。静脉溶栓后桥接抗凝或抗血小板治疗已得到临床专家的认可^[4], 但何种桥接方案更有利于老年患者神经功能的

DOI: 10.16386/j.cjpcd.issn.1004-6194.2019.07.014

基金项目 河北省卫生厅重点科技研究计划项目(20171365)

作者简介 袁莉, 本科, 副主任护师, 从事神经内科临床护理工作,

E-mail: yl1507558871@163.com

通讯作者 陈丽丽 E-mail: chenlili20107@sohu.com

能, 提高日常生活能力, 机制可能与上调血清 BDNF、bFGF 水平有关, 且安全性较高。

参考文献

- [1] 程文姚, 杨健, 余新沛, 等. 丁苯酞软胶囊与尼莫地平对卒中后血管性痴呆患者的疗效 [J]. 解放军预防医学杂志, 2016, 34(4): 516-518.
- [2] 毕尚青, 骆振宇, 翟亮, 等. 血清瘦素、BDNF 水平与血管性认知功能障碍相关性研究 [J]. 新医学, 2017, 48(11): 38-43.
- [3] Diniz BS, Butters MA, Albert SM, et al. Late-life depression and risk of vascular dementia and Alzheimer's disease: systematic review and meta-analysis of community-based cohort studies [J]. Br J Psychiatry, 2013, 202(5): 329-335.
- [4] 向绍通, 徐书雯, 杨帆, 等. 前列地尔注射液联合奥拉西坦注射液对血管性痴呆患者的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2017, 14(8): 139-142.
- [5] 蒋颖. 丁苯酞软胶囊联合阿托伐他汀钙片治疗血管性痴呆患者的临床效果 [J]. 中国医药导报, 2018, 15(14): 42-46.
- [6] 林文. 奥拉西坦联合丁苯酞软胶囊治疗血管性痴呆的临床价值 [J]. 临床合理用药杂志, 2017, 11(2): 27-28.
- [7] 张孟, 隋晓琳, 张春燕, 等. 地黄导痰汤制剂对血管性痴呆患者脑血流及炎症细胞因子的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(5): 473-475.
- [8] 李庶茂, 王雷. 奥拉西坦联合甲氯酚脂治疗血管性痴呆急性加重期疗效观察 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2017, 15(18): 2338-2339.
- [9] 卜晓刚, 胡艳芹, 高玲霞, 等. 奥拉西坦、丁苯酞软胶囊联合血栓心脉宁片治疗血管性痴呆疗效观察 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(22): 2412-2414.
- [10] 李凤, 谭守文. 脑苷肌肽联合奥拉西坦对卒中后血管性痴呆患者认知功能及血清 NSE、BDNF 的影响 [J]. 脑与神经疾病杂志, 2017, 25(11): 27-31.
- [11] Adachi N, Numakawa T, Richards M, et al. New insight in expression, transport and secretion of brain-derived neurotrophic factor: implications in brain-related diseases [J]. World J Biol Chem, 2014, 5(4): 409-428.
- [12] 滕陈怀, 吴芳芳, 张曼, 等. 碱性成纤维细胞生长因子对小鼠创伤性脑损伤后周细胞的影响及其意义 [J]. 中华创伤杂志, 2018, 34(1): 61-67.

收稿日期 2019-03-19 修回日期 2019-04-30 本文编辑 何雅晖

恢复尚无定论^[5]。本研究对 100 例接受静脉溶栓治疗的老年急性早期进展性缺血性卒中患者桥接不同治疗方案,比较神经功能改善和颅内出血风险,为老年急性早期进展性缺血性卒中患者选择最佳的静脉溶栓后桥接治疗方案提供依据。

1 对象与方法

1.1 对象 选择 2012 年 1 月至 2016 年 12 月在河北省唐山市工人医院神经内科连续接受静脉溶栓治疗的 100 例老年急性早期进展性缺血性卒中患者为研究对象。治疗前向患者及其家属详细交待静脉溶栓后不同治疗方案、获益和风险,根据自愿选择的原则分为静脉溶栓后静脉泵入普通肝素抗凝治疗组(静脉泵入普通肝素组,28 例)、静脉溶栓后皮下注射低分子肝素抗凝治疗组(皮下注射低分子肝素组,40 例)和静脉溶栓 24 h 后抗血小板治疗组(抗血小板组,32 例)。纳入标准:(1)急性缺血性卒中的诊断符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6];(2)年龄≥60 岁;(3)发病至入院时间≤4.5 h,无静脉溶栓禁忌证;(4)发病至静脉溶栓后神经功能缺损进行性加重,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale,NIHSS)评分增加≥2 分。排除标准:(1)静止性缺血性卒中;(2)出血性卒或缺血性卒中出血性转化(Hemorrhagic Transformation,HT);(3)合并中枢神经系统感染、颅脑创伤(TBI)等;(4)发病前即已存在神经功能缺损;(5)凝血功能障碍。本研究经河北省唐山市工人医院道德伦理委员会审核批准,所有患者及其家属均签署知情同意书。

1.2 方法 所有患者均参照《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[6]溶栓治疗方案接受重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)阿替普酶(德国勃林格殷格翰公司,国药准字 S20010052)0.90 mg/kg 静脉溶栓,溶栓后即刻复查头部 CT,无颅内出血的患者给予抗凝和抗血小板治疗。静脉泵入普通肝素组:静脉溶栓后即刻给予普通肝素(常州千红生化制药股份有限公司,国药准字 H32022088)1 000 U/h 微量泵持续静脉泵入,每 6 h 监测活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time,APTT),使其控制在溶栓前基线值(28~40 s)

的 1.50~2.50 倍^[5]。静脉泵入维持 48 h 后再给予常规药物治疗(包括阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 口服双联抗血小板,以及营养神经和抗氧自由基等神经保护治疗)^[7]。皮下注射低分子肝素组:静脉溶栓后即刻给予低分子肝素 5 000 U/次,2 次/d 皮下注射,治疗 10 d 后,再给予常规药物治疗,治疗方案同静脉泵入普通肝素组。抗血小板组:静脉溶栓后 24 h 给予阿司匹林 100 mg/d 和氯吡格雷 75 mg/d 口服双联抗血小板,以及营养神经和抗氧自由基等神经保护治疗,共治疗 3 周。

1.3 观察指标 (1)神经功能:所有患者分别于治疗前、治疗后 48 h 和治疗后 10 d 采用 NIHSS 量表评价神经功能,NIHSS 量表包括意识(0~7 分)、凝视(0~2 分)、视野(0~3 分)、面瘫(0~3 分)、上肢运动(0~9 分)、下肢运动(0~9 分)、共济失调(0~9 分)、感觉(0~2 分)、言语(0~3 分)、构音障碍(0~9 分)和忽视(0~2 分)共 11 项内容,评分越高,神经功能缺损越严重。(2)颅内出血:所有患者均于治疗后 48 h 和治疗后 10 d 复查 CT 观察颅内出血情况。症状性颅内出血定义为 CT 显示颅内出血且 NIHSS 评分增加≥4 分^[6]。

1.4 统计学分析 采用 SPSS 19.0 统计软件进行数据处理与分析。计数资料以构成比或率表示,组间比较用 χ^2 检验。呈正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,3 组间比较用单因素方差分析,两两比较行 LSD-*t* 检验,不符合正态分布的用中位数和四分位数(P_{25} , P_{75})表示,组间比较用秩和检验。3 组患者不同观察时间点 NIHSS 评分的比较采用重复测量资料的方差分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 调查对象基本情况 调查的 100 例患者中,男性 58 例,女性 42 例,年龄 60~85 岁,平均(68.8±6.6)岁,发病至入院时间为 0~6 h,平均(2.57±0.56)h;既往有高血压 69 例(69%)、冠心病 22 例(22%)、糖尿病 74 例(74%)、吸烟 41 例(41%)、饮酒 36 例(36%)。病变位于颈动脉系统 43 例(43%),基底动脉系统 57 例(57%)。3 组患者一般资料比较,差异均无统计学意义($P>0.05$) 均衡可比,见表 1。

表 1 3 组患者的临床资料比较

组别	例数	性别 ^a		年龄 ($\bar{x} \pm s$, 岁)	发病至入院 时间(h) ^b	高血压 ^c	冠心病 ^c	糖尿病 ^c	吸烟 ^c	饮酒 ^c	病变部位 ^a	
		男性	女性								颈动脉系统	基底动脉系统
静脉泵入普通肝素组	28	17(60.70)	11(39.30)	69.3±7.4	2.25(1.00, 3.75)	24(85.71)	5(17.86)	21(75.00)	11(39.29)	10(35.71)	12(42.86)	16(57.14)
皮下注射低分子肝素组	40	23(57.50)	17(42.50)	69.0±6.2	2.00(1.63, 3.00)	25(62.50)	12(30.00)	25(62.50)	18(45.00)	16(40.00)	16(40.00)	24(60.00)
抗血小板组	32	18(56.20)	14(43.80)	68.1±6.6	3.00(2.13, 3.88)	20(62.50)	5(15.62)	28(87.50)	12(37.50)	10(31.25)	15(46.88)	17(53.12)
χ^2 值、F 值或 Z 值		$\chi^2=0.129$		$F=1.449$	$Z=3.906$	$\chi^2=5.079$	$\chi^2=2.530$	$\chi^2=5.795$	$\chi^2=0.461$	$\chi^2=0.592$	$\chi^2=0.343$	
P 值		0.938		0.119	0.097	0.079	0.282	0.055	0.794	0.744	0.842	

注:^a括号外数据为例数,括号内数据为构成比(%);^b括号外数据为发病至入院时间的中位数,括号内数据为其 P_{25} , P_{75} ; ^c括号外数据为例数,括号内数据为率(%).

2.2 3组患者治疗前后NIHSS评分比较 重复测量资料方差分析结果显示,静脉泵入普通肝素组、皮下注射低分子肝素组和抗血小板组患者NIHSS评分组间差异有统计学意义($F_{组别}=2.464, P<0.01$),且随着治疗时间的推移,NIHSS评分持续降低,有统计学意义($F_{时间}=155.294, P<0.01$)。组别和时间存在交互效应,随着治疗时间的推移,不同组别NIHSS评分差异有统计学意义($F_{组别,时间}=0.944, P<0.05$)。静脉泵入普通肝素组NIHSS评分下降幅度最大,其次是皮下注射低分子肝素组,下降幅度最小的是抗血小板组,见表2。

表2 3组患者治疗前后NIHSS评分的比较($\bar{x}\pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后48h	治疗后10d
静脉泵入普通肝素组	28	17.89±3.77	12.11±3.47	9.75±1.78
皮下注射低分子肝素组	40	16.30±3.01	13.25±2.55	11.80±1.84
抗血小板组	32	16.38±4.21	14.03±1.99	12.88±1.78

2.3 3组患者治疗后症状性颅内出血发生率的比较 抗血小板组患者治疗后48h和治疗后10d症状性颅内出血发生率均低于静脉泵入普通肝素组和皮下注射低分子肝素组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。静脉泵入普通肝素组与皮下注射低分子肝素组颅内出血发生率差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 3组患者治疗后48h和10d症状性颅内出血发生率的比较

组别	例数	治疗后48h	治疗后10d
静脉泵入普通肝素组	28	10(35.71)	8(28.57)
皮下注射低分子肝素组	40	10(25.00)	8(20.00)
抗血小板组	32	2(6.25) ^a	1(3.12) ^b

注:括号外数据为例数,括号内数据为百分率(%)。与静脉泵入普通肝素组比较,^a $P<0.05$;与皮下注射低分子肝素组比较,^b $P<0.05$ 。

3 讨论

缺血性卒中急性期即使予以积极有效的治疗,仍有约20%的患者神经功能呈渐进性或阶梯样恶化,称为进展性缺血性卒中^[8-9],进展时间为数小时至数十天不等,尤以早期进展性缺血性卒中最为常见。

进展性缺血性卒中的发病机制目前尚未阐明,考虑可能与以下原因有关。首先,病变血管进一步狭窄、闭塞或侧支血管闭塞,使缺血半暗带区逐渐扩大或出现不可逆性损伤,这是进展性缺血性卒中的最常见原因^[10]。其次,大血管病变导致狭窄远端脑血流量下降,脑血流速度减慢,形成微血栓,这是微循环障碍的重要原因^[11]。最后,血管再通后的缺血-再灌注损伤,导致氧自由基大量释放,引起脂质过氧化反应,使神经细胞功能缺失,这是迟发性脑组织损伤的主要原因^[12-13]。

早期静脉溶栓是急性缺血性卒中后迅速开通闭塞

血管的有效方法之一,有助于重建脑组织血液循环,挽救处于可逆状态的缺血半暗带区神经细胞,改善急性期症状和预后^[14]。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》建议,rt-PA静脉溶栓24h后复查头部CT,若无颅内出血即给予抗血小板治疗^[6]。然而临床实践中,有部分患者在静脉溶栓后24h内出现病情加重,影响溶栓效果,因此,探讨进展性缺血性卒中静脉溶栓后桥接早期抗凝治疗具有重要临床意义。理论上,该治疗方案可以抑制血栓再形成和延伸,有效预防脑卒中复发,改善预后^[15]。

肝素是临床最常应用的抗凝药,通过与抗凝血酶Ⅲ结合,抑制凝血酶和凝血因子活性,经静脉注射10min后即发挥抗凝作用^[16]。低分子肝素是普通肝素经化学或酶促法解聚而成,可以选择性抑制凝血因子Xa活性,抗凝作用更显著、安全性更高,越来越广泛地应用于缺血性卒中的治疗^[17-18]。国内外关于肝素的治疗剂量和治疗时间大致一致,均经静脉注射后静脉滴注,使APTT在24h内达到基线值的1.50~2.00倍,维持5~7d。李静^[19]的研究发现,急性缺血性卒中患者应用阿替普酶静脉溶栓后桥接肝素抗凝治疗,可以有效改善神经功能。但毅平^[20]的研究也显示,阿替普酶静脉溶栓后序贯低分子肝素抗凝治疗,可以减轻神经细胞损伤,抑制神经细胞凋亡和炎性因子活化。而国外研究对急性缺血性卒中静脉溶栓后即刻桥接抗凝治疗存有较大争议:与静脉溶栓后24h桥接抗血小板治疗相比,静脉溶栓后即刻桥接抗凝治疗的患者颅内出血发生率较高,应慎重;近期研究则对静脉溶栓后即刻桥接抗凝治疗予以肯定,认为该治疗方案确可改善神经功能,但仍需警惕症状性颅内出血的风险^[18]。本研究结果显示,3组患者治疗后48h和治疗后10dNIHSS评分均低于治疗前,随着治疗时间的推移,NIHSS评分持续降低,而且,治疗后48h和治疗后10d静脉泵入普通肝素组和皮下注射低分子肝素组NIHSS评分均低于抗血小板组,表明静脉溶栓后即刻桥接抗凝治疗(普通肝素静脉泵入和低分子肝素皮下注射)对神经功能的改善作用优于24h后桥接抗血小板治疗。

症状性颅内出血是静脉溶栓后桥接抗凝治疗的严重并发症。急性缺血性卒中后病变血管远端出现血管内皮坏死、间隙增宽、基底膜破坏、炎性细胞浸润等,静脉溶栓后血管再通,其远端血管因上述改变而发生渗血,甚至片状出血,此时桥接抗凝治疗不利于远端血管修复^[8-9]。一旦发生症状性颅内出血,应及时停止抗凝治疗,静脉注射维生素K₁10~20mg或静脉输注新鲜冻干血浆,必要时行手术治疗。有文献报道,静脉溶栓后颅内出血发生率升高,其中症状性颅内出血发生率为3.3%~16.0%^[21]。静脉溶栓后24h给予抗凝或抗血小板治疗,但此期间部分患者可发生血管再闭塞,临床结局

更差。临床实践中因为严格掌握静脉溶栓的适应证 较少发生严重的颅内出血，且部分颅内出血是由于血管再通导致血液从受损伤的血管壁渗出所致，对预后无明显影响^[22]。本研究结果显示 静脉泵入普通肝素组和皮下注射低分子肝素组治疗后 48 h 和治疗后 10 d 症状性颅内出血发生率均高于抗血小板组，使得静脉溶栓后抗凝治疗的弊端较明显的凸显出来，但是本研究样本量较小，尚待继续收集病例，扩大样本量进一步验证。刘卉咏^[23]和陈百瑜^[24]的研究显示，普通肝素和低分子肝素治疗急性缺血性卒中，均可有效改善神经功能缺损症状且无严重颅内出血等不良反应。

综上所述，老年急性早期进展性缺血性卒中患者静脉溶栓后即刻桥接抗凝治疗（静脉泵入普通肝素和低分子肝素皮下注射）较 24 h 后桥接阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗更有助于改善神经功能，但症状性颅内出血发生率上升；与皮下注射低分子肝素相比，静脉泵入普通肝素可能更有利于改善神经功能，尚待进一步研究。

参考文献

- [1] Chen Y, Liu Y, Luo C, et al. Analysis of multiple factors involved in acute progressive cerebral infarction and extra and intracranial arterial lesions[J]. *Exp Ther Med* 2014, 7(6):1495-1505.
- [2] Llobart V, Dominguez C, Bustamante A, et al. Fluorescent molecular peroxidation products: a prognostic biomarker of early neurological deterioration after thrombolysis[J]. *Stroke* 2014, 45(2):432-437.
- [3] 邓丽, 刘晓冬, 张拥波, 等. 急性脑梗死的治疗进展[J]. *中国全科医学* 2011, 14(8):825-829.
- [4] Newsom H, Cresilda T. Low-molecular-weight heparin or heparinoids vs. unfractionated heparin in acute ischemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Cd000119. DOI:10.1002/14651858.CD000119.pub2. DOI:10.1002/14651858.CD000119.pub2
- [5] Sjögren V, Grzymalalubanski B, Renlund H. Safety and efficacy of bridging with low-molecular-weight heparin during temporary interruptions of warfarin: a register-based cohort study [J]. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017, 23(8):961-966.
- [6] 中华医学会神经病学分会. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014[J]. *中华神经科杂志* 2015, 48(4):246-257.
- [7] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischemic stroke (Cochrane review)[J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2002, 33(7):1925-1926.
- [8] Bene AD, Palumbo V, Lamassa M, et al. Progressive lacunar stroke: Review of mechanisms, prognostic features and putative treatments [J]. *Int J Stroke* 2012, 7(4):321-329.
- [9] Seners P, Baron JC. Revisiting 'progressive stroke' incidence: predictors, pathophysiology and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke [J]. 2018, 265(5):216-225.
- [10] Zhang FL, Guo ZN, Liu Y, et al. Dissection extending from extra- to intracranial arteries [J]. *Medicine* 2017, 96(21):e6980.
- [11] Simonsen CZ, Schmitz ML, Madsen MH, et al. Early neurological deterioration after thrombolysis: clinical and imaging predictors [J]. *Int J Stroke* 2016, 11(7):776-782.
- [12] 李丽. 低分子肝素钙联合丁苯酞对急性进展性脑梗死患者血清炎症因子及血管内皮功能的影响 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2016, 19(24):63-65.
- [13] Tanabe N, Hiraoka E, Hoshino M, et al. Progressive ischemic stroke due to thyroid storm-associated cerebral venous thrombosis [J]. *Am J Case Rep* 2017, 18:194-197. DOI:10.12659/ajcr.902297
- [14] Dominik Groß. Cerebral nitinol stenting in progressive stroke and in crescendo TIAs [J]. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2015, 76(6):499-507.
- [15] Yi X, Chi W, Wang C, et al. Low-molecular-weight heparin or dual antiplatelet therapy is more effective than aspirin alone in preventing early neurological deterioration and improving the 6-month outcome in ischemic stroke patients [J]. *J Clin Neuro* 2015, 11(1):57-65.
- [16] Sandercock PA, Leong TS. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev* 2017, 4(6):Cd000119.
- [17] 范顺太, 杨霄鹏. 替罗非班联合低分子肝素钙治疗急性脑梗死的效果观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志* 2015, 2(6):119-120.
- [18] Feiz F, Sedghi R, Salehi A, et al. Study of the efficacy, safety and tolerability of low-molecular-weight heparin vs. unfractionated heparin as bridging therapy in patients with embolic stroke due to atrial fibrillation [J]. *J Vasc Interv Neurol* 2016, 9(1):35-41.
- [19] 李静. 对用阿替普酶进行溶栓后的急性脑梗死患者使用肝素钠进行抗凝治疗的效果分析 [J]. *当代医药论丛* 2017, 15(8):39-40.
- [20] 但毅平. 阿替普酶溶栓序贯低分子肝素钙抗栓对脑梗死患者神经功能及血清细胞因子的影响 [J]. *海南医学院学报* 2017, 23(8):1153-1156.
- [21] Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for health-care professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke* 2013, 44(3):870-947.
- [22] Arndt SM, Dinkins, Mooney LH. Very early mobilization in stroke patients treated with intravenous recombinant tissue plasminogen activator [J]. *J stroke Cerebrovasc Dis* 2015(6):1168-1173. DOI:10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.007.
- [23] 刘卉咏. 进展性脑梗死患者采用普通肝素微量持续泵入治疗对神经功能缺损程度的改善作用 [J]. *中国实用神经疾病杂志* 2016, 19(14):77-78.
- [24] 陈百瑜. 小剂量肝素联合依达拉奉治疗进展性脑梗死效果观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志* 2015, 4(7):85-86.

收稿日期 2019-05-17 修回日期 2019-05-29 本文编辑 刘亚萍