

·综述 General review·

急性缺血性脑卒中取栓术后出血转化相关因素研究进展

吕晓颖, 王承汉, 王正则, 高连波

【摘要】 机械取栓是目前大血管闭塞所致急性缺血性脑卒中(AIS)最有效的再通治疗方法,其安全性和有效性已由多项研究证实。随着机械取栓技术逐渐普及,出血转化(HT)发生及其相关因素也受到广泛关注。HT是机械取栓术后主要并发症之一,可能降低甚至抵消取栓治疗获益,增加AIS患者病死率。HT与临床不良预后直接相关。该文就大血管闭塞性AIS患者机械取栓术后HT发生机制、分型、影像学评估及危险因素等研究现状作一综述,为神经介入医师评估术后HT风险、筛选适合机械取栓患者、预防HT发生提供参考。

【关键词】 缺血性脑卒中;机械取栓;出血转化;综述

中图分类号:R743.3 文献标志码:A 文章编号:1008-794X(2022)-03-0310-05

Research progress in the related factors of hemorrhagic transformation in patients with acute ischemic stroke after thrombectomy LYU Xiaoying, WANG Chenghan, WANG Zhengze, GAO Lianbo. Department of Neurology, Fourth Affiliated Hospital of China Medical University, Shenyang, Liaoning Province 110032, China

Corresponding author: GAO Lianbo, E-mail: gaolbdoc@163.com

【Abstract】 Mechanical thrombectomy (MT) has been the most effective treatment for acute ischemic stroke (AIS) caused by large vessel occlusion, and its safety and effectiveness have already been confirmed by many studies. With the gradual popularization of MT technique, the hemorrhagic transformation (HT) and its relevant factors have also attracted wide attention. HT is one of the main postoperative complications, which may reduce or even clear up the therapeutic benefit of MT and increase the mortality. HT is directly related to poor clinical prognosis. This article aims to make a comprehensive review about mechanism, typing, imaging evaluation and risk factors of HT in patients with AIS caused by large vessel occlusion after MT treatment, so as to provide reference for neurointerventional physicians to assess postoperative risk of HT, select patients suitable for MT, and prevent the occurrence of HT. (J Intervent Radiol, 2022, 31: 310-314)

【Key words】 ischemic stroke; mechanical thrombectomy; hemorrhagic transformation; review

急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke, AIS)具有高发病、高致残和高病死率特点^[1]。大血管闭塞性AIS治疗关键在于早期开通闭塞血管,挽救缺血半暗带。机械取栓可提高血管再通率,具有安全性和有效性^[2-3]。DAWN^[4]、DEFUSE 3^[5]临床试验研究结果也表明大血管闭塞性AIS患者发病6~24 h、6~16 h存在缺血半暗带时,接受机械取栓治疗有较高的有效再通率和良好预后。因此,精确筛选适合机械取栓患者,挽救缺血半暗带、改善神经功能缺损很重要。机械取栓是一把双刃剑,出血转化(hemorrhagic transformation, HT)是取栓术后严重并发症之一^[6]。

有研究表明取栓术后HT发生率达49.5%,其中症状性出血发生率为16.0%^[7]。取栓术后出血可能会降低或抵消取栓治疗带来的获益,并增加患者病死率^[8],是阻碍机械取栓技术开展的重要原因。本文就大血管闭塞性AIS患者机械取栓术后HT发生机制、分型、影像学评估及危险因素等研究现状综述如下。

1 HT评估

1.1 HT定义及机制

目前常用的HT定义:AIS后首次头颅CT/MRI

检查未发现颅内出血,再次头颅 CT/MRI 检查时发现颅内出血^[6],或根据首次头颅 CT/MRI 可确定的出血性梗死^[9]。

HT 主要指红细胞等小分子物质外渗,与脑血管壁完整性密切相关,而脑血管壁完整性取决于血脑屏障(blood-brain barrier, BBB)和细胞外基质。在 AIS 早期,脑组织能量缺乏导致级联反应发生,产生大量兴奋性氨基酸、氧自由基、基质金属蛋白酶等有害因子,这些因子可损伤血管内皮细胞和基底膜,并破坏两者正常情况下的紧密连接状态;血管再通后,由于大脑自动调节发生脑组织充血, BBB 通透性和局部脑血流提高,引起炎症反应和氧化应激,诱导活性氧(ROS)生成增多、BBB 通透性增加, 18~96 h 后发生血管性水肿和血管生成、血管内皮细胞水肿和微绒毛形成,导致新陈代谢减低、微循环闭塞、脑组织灌注不足及血管通透性增高,大分子物质溢至细胞外^[10]。此外,缺血早期血管内皮细胞上会出现白细胞黏附受体,引起内皮细胞受损, BBB 正常功能和结构被破坏,其渗透性明显增加导致大量血液成分渗出血管,甚至形成血肿。细胞外基质连接内皮细胞与邻近细胞层, AIS 后细胞外基质降解,细胞出现水肿坏死,发生 HT。所以,取栓后血管再通,除了可恢复缺血半暗带血供,改善神经功能,还能进一步加重 BBB 破坏程度,发生 HT 并发症。

1.2 HT 判断

取栓术后复查头颅 CT 上出现高密度影是一种常见现象^[11],但这种高密度影是 HT 还是对比剂外渗,目前尚无明确的统一方法予以鉴别。然而无论是对比剂外渗还是 HT,均被认为是 AIS 后 BBB 受损所致^[12]。碘化对比剂成像时间可至少达 48 h,而术后出血可持续数日至数周。有研究在术后 48、72 h 分别行头颅 MRI 和 CT 鉴别 HT,结果表明术后即刻 CT 及术后 48 h MRI 并不能鉴别出患者真实情况,其灵敏度和特异度均为 50%,而术后 72 h MRI 或 CT 可予鉴别^[13]。但临床实践中患者神经功能体征,往往不允许等到 72 h 后明确诊断并调整治疗方案。有研究报道通过 0.9%氯化钠溶液稀释的碘化对比剂(iodinated contrast agents diluted with normal saline, IODNS)和动脉血稀释的对比剂(iodinated contrast agents diluted with arterial blood, IODBL)在 MR 弥散加权成像(DWI)上信号强度鉴别高密度影,前者代表对比剂外渗,后者代表 HT,结果显示 IODNS 在 DWI 上表达 T2 缩短效应,而 IODBL 由于

血液环境的结合水及耦联效应低于水环境,表达为更强 T2 缩短效应;在梯度回波(gradient recalled-echo, GRE)序列,由于对比剂与血液磁敏感度不同,IODNS 显示更小的信号下降^[14]。所以,基于以上研究,术后即刻复查头颅 DWI 和 GRE 序列可鉴别 HT 与对比剂外渗。

有研究认为,双能 CT(dual-energy CT, DECT)是鉴别对比剂外渗和术后出血的金标准^[13]。通过双能量三物质分离技术对碘进行识别,获得碘图和不含碘对比剂的虚拟平扫图像^[15],实现对碘化对比剂外渗和出血的鉴别。有研究认为 DECT 灵敏度和特异度可分别达到 100%和 92.8%,DECT 最大碘浓度 > 1.35 mg/mL 可鉴别 HT 的灵敏度为 100%、特异度为 67.6%^[16-17]。但是 DECT 有后处理时间长、价格昂贵及尚未广泛应用等缺点。

1.3 HT 临床分型

根据临床神经功能有无恶化,可将 HT 分为症状性出血和非症状性出血两种类型。有研究将症状性颅内出血定义为脑血肿形成所致美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加 ≥ 4 分或死亡^[18]。NINDS 研究组^[19]将症状性颅内出血定义为复查头颅 CT 或 MRI 提示 HT,并有与 HT 相关的神经功能恶化。Kidwell 等^[20]研究中将 HT 分为:①无症状 HT:尽管有 HT,但 NIHSS 评分未增加;②有轻度症状 HT:NIHSS 评分增加 1~3 分;③有重度症状 HT:NIHSS 评分增加 ≥ 4 分。

1.4 HT 影像学分型

影像学分型主要有欧洲急性脑卒中协作研究(ECASS) II 分型^[21]和 Heidelberg 分型^[22]。两种分型基本一致,将 HT 主要分为出血性脑梗死(hemorrhagic infarction, HI)和脑实质出血(parenchymal hemorrhage, PH)。Heidelberg 分型在 ECASS II 分型基础上,将脑实质外 HT 类型纳入分型,分为①HI-1 型:梗死灶周围有散在小出血点,无占位效应;②HI-2 型:梗死灶内出血点融合,无占位效应;③PH-1 型:血肿体积 < 30%的梗死体积,无明显占位效应;④PH-2 型:血肿体积 ≥ 30%的梗死体积,有明显占位效应;⑤梗死灶外血肿:血肿区在梗死灶外;⑥脑室内出血;⑦蛛网膜下腔出血;⑧硬膜下出血。但是,这种分型标准未考虑到 AIS 患者是否有神经功能恶化以及神经功能恶化是否与 HT 及其分型有关。Molina 等^[23]研究发现 HI 组患者预后好于非 HI 组,表明 HI 发生可能标志着血管再通,因为血流恢复成功改善了患者神经功能。Dzialowski 等^[24]研究 HT 类型与 AIS

患者预后的关系,结果显示 HI-1 型对患者预后无影响,HI-2、PH-1、PH-2 型是患者预后不良的危险因素。因此,明确 HT 类型,可判断患者预后,从而为临床治疗策略的选择提供参考。

2 HT 危险因素

2.1 Alberta 卒中项目早期 CT 评分

Alberta 卒中项目早期 CT 评分(ASPECTS)可评估脑组织急性缺血改变范围及分布,评分高低代表卒中严重程度,评分越低表示脑组织梗死核心体积越大,卒中越严重,对脑组织和 BBB 损害越大,BBB 通透性越高。近年有研究发现 ASPECTS 评分较低会增加取栓术后颅内出血风险, ≤ 7 分时颅内出血风险明显增加^[7,25-26]。通过 ASPECTS 评分对梗死体积进行评估进一步证实了梗死体积与取栓术后出血发生相关,脑梗死体积越大,术后出血发生风险越高,提示取栓术前对患者梗死体积进行评估的重要性。ASPECTS 评分具有简单、可靠等优势,术前可通过快速评估脑梗死体积预测 HT 发生,从而筛选出适合取栓的 AIS 患者。

2.2 血管再通时间

术前头颅 CT 已显现低密度影,说明脑组织缺血和血管闭塞时间较长。Alvarez-Sabin 等^[6]研究发现,术前头颅 CT 上脑实质低密度灶是 HT 的预测因素,其阳性预测值可达 77%,阴性预测值高达 94%。Kass-Hout 等^[27]研究分析股动脉穿刺至血管再通时间对 AIS 患者临床预后的影响,发现血管再通时间越长,术后出血并发症发生率越高。有研究发现 AIS 发病至股动脉穿刺时间 >270 min,可增加出血风险^[7]。以上研究均说明血管再通时间与 AIS 患者 HT 发生呈正相关。其原因可能是随着病变血管再通时间延长,脑组织梗死面积增大,血管壁通透性增加,再灌注损伤风险增大,HT 发生率增高。此外,再通时间长提示病变复杂,血栓负荷量大,从而取栓次数增加,血管内皮损伤更严重^[3]。有研究发现,取栓次数大于 3 次是术后出血独立预测因素^[28]。有研究提示,颅内血管栓塞取栓术前持续抽吸技术,可快速开通闭塞血管,缩短再通时间,减少血管损伤^[29]。因此,术前快速地精准评估 AIS 患者病情及影像资料,在保证血管再通前提下合理选择手术器械及技术,尽可能减少取栓次数、缩短再通时间、减少取栓术后出血风险,可成为未来血管内治疗研究方向。

2.3 侧支循环

侧支循环指发生脑血管严重狭窄或闭塞时血通过侧支或新的血管吻合到达缺血区供血。有研

究发现,美国介入和治疗神经放射学学会(ASITN)/介入放射学学会(SIR)侧支分级系统 <2 级可增加取栓术后出血风险^[7]。Wufuer 等^[30]研究表明良好的侧支循环可降低 AIS 患者 HT 发生风险。侧支循环可维持缺血半暗带血供,防止梗死核心进一步扩大,减少对 BBB 破坏,减少脑组织梗死释放炎性因子,同时也可保持血管内皮结构及功能完整性。此外,侧支循环可预测 AIS 患者梗死面积及严重程度。因此,发生急性脑梗死时侧支循环差,可导致缺血半暗带小,梗死核心体积大,术后发生出血风险增高。所以,通过术前头颅 MRA 或头颈 CTA、DSA 评估侧支循环分级,有助于进一步明确取栓术后出血风险。

2.4 心源性栓塞

研究发现,相对于大动脉粥样硬化所致 AIS、心源性栓塞所致 AIS 患者取栓术后出血发生率明显增高^[31]。心源性栓塞 AIS 由心源性栓子脱落堵塞大血管导致,脑血管侧支循环差、代偿不足使得缺血半暗带较小、核心梗死面积较大,因此术后发生出血风险高^[7]。研究表明,CT 所示大脑中动脉高密度影、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)双血管征、液体衰减反转回复(FLAIR)血管高信号征提示心源性栓塞可能性大^[29]。但心源性栓塞患者术前抗凝剂应用是否与 HT 相关,目前尚无定论。有研究显示华法林应用会提高颅内出血风险^[32],而有研究将糖尿病 SD 大鼠分为治疗组(给予利伐沙班治疗)和对照组(给予 0.9%氯化钠溶液),检测大鼠凝血酶原时间,构建大脑中动脉闭塞 AIS 模型后模拟机械取栓,结果表明治疗组与对照组相比并未增加 HT 风险^[33]。因此,抗凝剂应用是否与取栓术后 HT 相关,还需要多中心大样本随机对照试验加以验证。

2.5 中性粒细胞/淋巴细胞比率

中性粒细胞与淋巴细胞比例失衡是炎症反应的基础。中性粒细胞/淋巴细胞比率(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)综合中性粒细胞与淋巴细胞,可更客观地反映机体炎症状态,其值越高表示炎症反应越强烈。有研究发现 NLR >0.83 与 AIS 患者取栓后症状性颅内出血相关^[7]。Goyal 等^[34]、Pikija 等^[35]研究也发现 NLR 是大血管闭塞 AIS 患者血管内治疗后症状性颅内出血和 3 个月死亡的独立预测因素。脑卒中后发生炎症反应,中性粒细胞在缺血脑组织区聚集并释放细胞因子、趋化因子、自由基等,引起促炎症反应,破坏神经元完整性;中性粒细胞还可释放基质金属蛋白酶-9,水解破坏 BBB 微小血管基底膜及其纤黏蛋白和层黏蛋白,致使 BBB 渗透性增高,导

致取栓术后出血发生^[36]。当中性粒细胞浸润减少,即可降低基质金属蛋白酶-9 释放,避免 AIS 后 BBB 损害和神经功能恶化^[37]。淋巴细胞具有抗炎性,可修复损伤和炎性组织。脑卒中后诱发的免疫抑制可使淋巴细胞减少,进一步促进炎症反应。因此,监测术前 NLR 变化可预测取栓术后出血发生风险,是否可通过术前抗炎性反应治疗降低出血风险也值得考虑,尚需进一步研究证实。

2.6 脑微出血

AIS 患者脑微出血提示存在易出血的脑血管病。有研究发现 AIS 伴脑微出血患者发生 HT 风险高,脑微出血是 HT 独立预测因素,且伴有脑叶微出血患者发生 HT 风险最高^[38]。分析其原因,可能在于伴有脑微出血 AIS 患者往往有血管稳定性和完整性破坏,取栓时进一步加重血管壁损伤,造成小分子物质渗出,从而发生 HT。此外,高血压性脑微出血多发生在基底节,而脑淀粉样血管病性脑微出血多发生在脑叶。有研究表明脑淀粉样血管病性脑微出血发生出血风险较高^[39]。由于头颅 CT 不易发现脑微出血,术前可行 MRI-SWI 检查,判断 AIS 患者是否伴发脑微出血及其部位、数量,从而判定患者是否适合机械取栓治疗。

2.7 脑白质疏松

脑白质疏松(leukoaraiosis)指弥漫性斑点状或斑片状白质损伤,在影像学上表现双侧脑室旁和半卵圆中心白质区域 CT 上低密度影并在 MR T2 加权成像上呈高信号区域,是脑小血管病的一种常见表现。AIS 患者中常见脑白质疏松,年龄、高血压及不良侧支循环均为其发生的危险因素。有研究表明,脑白质疏松与取栓后出血相关,且其程度越严重发生 HT 风险越高^[40-41];脑白质疏松可预测 AIS 患者无效再通^[42]。脑白质疏松发生机制主要包括脑缺血低灌注、BBB 破坏、内皮功能障碍和氧化应激、静脉胶原性疾病及炎症反应。BBB 损伤在脑白质疏松发生发展中起关键性作用^[43]。脑白质疏松自身 BBB 已受到严重损伤,当大血管急性闭塞时其供血区脑组织出现缺血、缺氧,产生有害物质,BBB 进一步破坏,渗透性增加,有害物质进入脑组织间隙,加重脑组织损伤,病变血管再通后易发生再灌注损伤,导致取栓术后出血发生。因此,术前通过头颅 CT 或 MRI 判断 AIS 患者是否有脑白质疏松及其严重性,显得尤为重要。

3 展望

大血管闭塞所致 AIS 行机械取栓使血管再通

是目前一线治疗方法,但取栓术后 HT 并发症发生限制了机械取栓发展。今后临床实践中应进一步着重研究 AIS 机械取栓术后 HT 机制、分型、影像学评估及危险因素,更加精确地筛选出适合机械取栓再通治疗的 AIS 患者,从而达到更有效、安全、个体化治疗。

[参考文献]

- [1] GBD 2016 Lifetime Risk of Stroke Collaborators, Feigin VL, Nguyen G, et al. Global, regional, and country-specific lifetime risks of stroke, 1990 and 2016[J]. N Engl J Med, 2018, 379: 2429-2437.
- [2] Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, et al. Emergent management of tandem lesions in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2019, 50: 428-433.
- [3] 孟飞龙,徐浩文,权涛,等.急性颅内大血管闭塞机械再通患者预后影响因素分析[J].介入放射学杂志,2020,29:1177-1181.
- [4] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. N Engl J Med, 2018, 378: 11-21.
- [5] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. N Engl J Med, 2018, 378: 708-718.
- [6] Alvarez-Sabin J, Maisterra O, Santamarina E, et al. Factors influencing haemorrhagic transformation in ischaemic stroke[J]. Lancet Neurol, 2013, 12: 689-705.
- [7] Hao Y, Yang D, Wang H, et al. Predictors for symptomatic intracranial hemorrhage after endovascular treatment of acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2017, 48: 1203-1209.
- [8] Charidimou A, Shams S, Romero JR, et al. Clinical significance of cerebral microbleeds on MRI: a comprehensive meta-analysis of risk of intracerebral hemorrhage, ischemic stroke, mortality, and dementia in cohort studies(v1)[J]. Int J Stroke, 2018, 13: 454-468.
- [9] Chen G, Wang A, Zhao X, et al. Frequency and risk factors of spontaneous hemorrhagic transformation following ischemic stroke on the initial brain CT or MRI: data from the China National Stroke Registry(CNSR)[J]. Neurol Res, 2016, 38: 538-544.
- [10] Tuo YH, Liu Z, Chen JW, et al. NADPH oxidase inhibitor improves outcome of mechanical reperfusion by suppressing hemorrhagic transformation[J]. J Neurointerv Surg, 2017, 9: 492-498.
- [11] Payabvash S, Khan AA, Qureshi MH, et al. Detection of intraparenchymal hemorrhage after endovascular therapy in patients with acute ischemic stroke using immediate postprocedural Flat-Panel computed tomography scan[J]. J Neuroimaging, 2016, 26: 213-218.
- [12] Chen Z, Zhang Y, Su Y, et al. Contrast extravasation is predictive of poor clinical outcomes in patients undergoing endovascular therapy for acute ischemic stroke in the anterior circulation[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2020, 29: 104494.
- [13] Yedavalli V, Sammet S. Contrast extravasation versus hemorrhage after thrombectomy in patients with acute stroke[J]. J Neuroimaging,

- 2017, 27: 570-576.
- [14] You SH, Kim B, Kim BK, et al. MR imaging for differentiating contrast staining from hemorrhagic transformation after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: phantom and patient study[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39: 2313-2319.
 - [15] Krauss B. Dual-energy computed tomography: technology and challenges[J]. *Radiol Clin North Am*, 2018, 56: 497-506.
 - [16] Phan CM, Yoo AJ, Hirsch JA, et al. Differentiation of hemorrhage from iodinated contrast in different intracranial compartments using dual-energy head CT[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2012, 33: 1088-1094.
 - [17] Bonatti M, Lombardo F, Zamboni GA, et al. Iodine extravasation quantification on dual-energy CT of the brain performed after mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke can predict hemorrhagic complications[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2018, 39: 441-447.
 - [18] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the safe implementation of thrombolysis in stroke - monitoring study (SITS-MOST): an observational study[J]. *Lancet*, 2007, 369: 275-282.
 - [19] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
 - [20] Kidwell CS, Saver JL, Carneado J, et al. Predictors of hemorrhagic transformation in patients receiving intra-arterial thrombolysis[J]. *Stroke*, 2002, 33: 717-724.
 - [21] Larrue V, von Kummer R R, Müller 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: 438-441.
 - [22] von Kummer R, Broderick JP, Campbell BC, et al. The heidelberg bleeding classification: classification of bleeding events after ischemic stroke and reperfusion therapy[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2981-2986.
 - [23] Molina CA, Alvarez-Sabin J, Montaner J, et al. Thrombolysis-related hemorrhagic infarction: a marker of early reperfusion, reduced infarct size, and improved outcome in patients with proximal middle cerebral artery occlusion[J]. *Stroke*, 2002, 33: 1551-1556.
 - [24] Dzialowski I, Pexman JH, Barber PA, et al. A symptomatic hemorrhage after thrombolysis may not be benign: prognosis by hemorrhage type in the Canadian alteplase for stroke effectiveness study registry[J]. *Stroke*, 2007, 38: 75-79.
 - [25] 任海兵, 颜静, 赵晓晖, 等. 急性前循环大血管闭塞性脑卒中机械取栓术后颅内出血的影响因素分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2020, 19: 890-896.
 - [26] Yogendrakumar V, Al-Ajlan F, Najm M, et al. Clot burden score and early ischemia predict intracranial hemorrhage following endovascular therapy[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2019, 40: 655-660.
 - [27] Kass-Hout T, Kass-Hout O, Sun CJ, et al. Longer procedural times are independently associated with symptomatic intracranial hemorrhage in patients with large vessel occlusion stroke undergoing thrombectomy[J]. *J Neurointerv Surg*, 2016, 8: 1217-1220.
 - [28] Bourcier R, Saleme S, Labreuche J, et al. More than three passes of stent retriever is an Independent predictor of parenchymal hematoma in acute ischemic stroke[J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11: 625-629.
 - [29] 李元辉, 李文波, 严澎, 等. 颅内血管栓塞取栓术前持续抽吸取栓在急性前循环大血管闭塞治疗中的应用[J]. *介入放射学杂志*, 2020, 29: 654-658.
 - [30] Wufuer A, Wubuli A, Mijiti P, et al. Impact of collateral circulation status on favorable outcomes in thrombolysis treatment: a systematic review and meta-analysis[J]. *Exp Ther Med*, 2018, 15: 707-718.
 - [31] 左滕, 杨东, 周志明, 等. 血管内治疗急性前循环缺血性卒中的转归: 颅内动脉粥样硬化与心源性栓塞性卒中的比较[J]. *国际脑血管病杂志*, 2017, 25: 990-995.
 - [32] Fang MC, Go AS, Chang Y, et al. Death and disability from warfarin-associated intracranial and extracranial hemorrhages[J]. *Am J Med*, 2007, 120: 700-705.
 - [33] Liu FD, Zhao R, Feng XY, et al. Rivaroxaban does not influence hemorrhagic transformation in a diabetes ischemic stroke and endovascular thrombectomy model[J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 7408.
 - [34] Goyal N, Tsivgoulis G, Chang JJ, et al. Admission neutrophil-to-lymphocyte ratio as a prognostic biomarker of outcomes in large vessel occlusion strokes[J]. *Stroke*, 2018, 49: 1985-1987.
 - [35] Pikijsa S, Sztrija LK, Killer-Oberpfalzer M, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio predicts intracranial hemorrhage after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *J Neuroinflammation*, 2018, 15: 319.
 - [36] Munuswamy-Ramanujam G, Khan KA, Lucas AR. Viral anti-inflammatory reagents: the potential for treatment of arthritic and vasculitic disorders[J]. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*, 2006, 6: 331-343.
 - [37] Guo Z, Yu S, Chen X, et al. Suppression of NLRP3 attenuates hemorrhagic transformation after delayed rtPA treatment in thromboembolic stroke rats: involvement of neutrophil recruitment[J]. *Brain Res Bull*, 2018, 137: 229-240.
 - [38] Nagaraja N, Tasneem N, Shaban A, et al. Cerebral microbleeds are an Independent predictor of hemorrhagic transformation following intravenous alteplase administration in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27: 1403-1411.
 - [39] Eriguchi M, Yakushiji Y, Tanaka J, et al. Thrombolysis-related multiple lobar hemorrhaging in cerebral amyloid angiopathy with extensive strictly lobar cerebral microbleeding[J]. *Intern Med*, 2017, 56: 1907-1910.
 - [40] Shi ZS, Loh Y, Liebeskind DS, et al. Leukoaraiosis predicts parenchymal hematoma after mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1806-1811.
 - [41] 史宗杰, 郑素洁, 施天明, 等. 脑白质疏松严重程度与急性前循环大血管闭塞性脑卒中机械取栓治疗预后的相关性研究[J]. *中华神经医学杂志*, 2019, 18: 973-979.
 - [42] Gilberti N, Gamba M, Premi E, et al. Leukoaraiosis is a predictor of futile recanalization in acute ischemic stroke[J]. *J Neurol*, 2017, 264: 448-452.
 - [43] Chiti A, Cecchi P, Pesaresi I, et al. Functional magnetic resonance imaging with encoding task in patients with mild cognitive impairment and different severity of leukoaraiosis[J]. *Psychiatry Res Neuroimaging*, 2018, 282: 126-131.

(收稿日期: 2020-11-17)

(本文编辑: 边 倩)