

房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效的影响

黄银辉¹, 何文钦¹, 陈振杰², 蔡若蔚³

1. 中国人民解放军第 180 医院神经内科, 福建省泉州市 362000
2. 安溪县铭选医院神经内科, 福建省泉州市 362000
3. 福建医科大学附属第二医院神经内科, 福建省泉州市 362000

摘要: **目的** 探讨房颤是否对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效产生影响及对于合并房颤的急性缺血性脑卒中患者是否给予尿激酶溶栓治疗。**方法** 本研究为回顾性病例对照研究。从 2006 年 4 月到 2012 年 1 月连续收集发病 6 小时内给予尿激酶溶栓的急性缺血性脑卒中患者作为研究对象。根据有无合并房颤将符合入选标准的病例分为两组: 房颤组 (26 例) 和无房颤组 (60 例)。采用美国国立卫生研究院卒中量表 (NIHSS)、改良的 Rankin 量表评价治疗效果。**结果** 房颤组与无房颤组溶栓治疗后 7 d 溶栓有效率比较, 差异无统计学意义 (57.7% vs 56.7%, $P > 0.05$)。在尿激酶静脉溶栓治疗后 90 d, 房颤组 57.7% 的病人功能恢复好, 无房颤组 65.0% 的病人功能恢复好, 两组比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。房颤组颅内出血的发生率、症状性颅内出血的发生率及死亡率均较高, 但与无房颤组比较差异均无统计学意义。**结论** 合并房颤的急性缺血性脑卒中患者与无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者均可以从溶栓中获益, 房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效无显著影响, 合并房颤的急性缺血性脑卒中患者应予尿激酶溶栓治疗。

关键词: 房颤; 急性缺血性脑卒中; 尿激酶; 疗效

Thrombolysis with urokinase for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation

HUANG Yin-Hui, HE Wen-Qin, CHEN Zhen-Jie, CAI RUO-Wei. Department of Neurology, Liberation Army No. 180 Hospital, Quanzhou, Fujian 362000, China

Abstract: Objective It is controversial whether urokinase thrombolysis should be administered in acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation (AF). This study aimed to explore the efficacy of urokinase thrombolysis in these patients. **Methods** This is a retrospective case-control study. Consecutive patients with acute ischemic stroke who received intravenous urokinase within 6 hours of symptom onset were included between April 2006 and January 2012. These patients who met the inclusion criteria were classified into two groups: AF ($n = 26$) and non-AF ($n = 60$) groups. National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) and modified Rankin Scale were used to evaluate therapeutic effects. **Results** There was no significant difference in the efficacy between the two groups (57.7% vs. 56.7%, $P > 0.05$). Ninety days after urokinase treatment, functional recovery was seen in 57.7% of patients in the AF group compared with 65.0% in the non-AF group ($P > 0.05$). The AF group demonstrated higher incidences of intracranial hemorrhage, symptomatic intracranial hemorrhage and mortality rate than the non-AF group, but the differences were not significant ($P > 0.05$). **Conclusions** The patients with acute ischemic stroke, no matter whether they have AF or not, can benefit from urokinase thrombolysis. AF does not seem to affect the efficacy of urokinase thrombolysis in patients with acute ischemic stroke. Thrombolysis therapy is recommended for acute ischemic stroke with AF.

Key words: atrial fibrillation; acute ischemic stroke; urokinase; efficacy

心房颤动 (简称房颤) 是最常见的心律失常, 绝对数量居世界首位^[1]。脑卒中已超过恶性肿瘤据保守估计目前我国的房颤患者大约 900 万例, 成为我国人口死亡的首要原因, 与脑卒中发生相关

收稿日期: 2012-09-13; 修回日期: 2012-11-12

作者简介: 黄银辉 (1986-), 男, 医师, 硕士研究生, 主要从事脑血管病研究。

通讯作者: 蔡若蔚 (1958-), 男, 主任医师, 主要从事脑血管病研究。E-mail: 251045413@qq.com。

的心脏病中最常见的是房颤^[2]。各种类型的心房颤动均可使各年龄段发生脑卒中的危险增加4~5倍,是窦性心律患者的5~6倍,房颤增加卒中和死亡的发生率^[3]。在有房颤基础上发生的脑卒中与无房颤患者相比导致严重功能障碍和致死的比例更高^[4,5]。欧洲急性卒中协作多项研究的汇总分析指明:在重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓的脑卒中患者,约1/5有伴随房颤^[6]。静脉溶栓疗法目前被国内公认为是治疗急性缺血性脑卒中最有前途,最有希望的方法之一^[7]。尿激酶静脉溶栓治疗用于发病6h以内的急性缺血性脑卒中患者已写入了2005年我国脑血管病防治指南^[8]。几项研究表明,合并房颤的急性缺血性脑卒中患者溶栓疗效较差,溶栓会增加出血和死亡的风险,房颤为缺血性脑卒中不良预后的独立预测因子^[9-11]。然而也有研究表明,房颤对急性缺血性脑卒中溶栓治疗疗效无影响^[12],更有新近研究认为房颤患者溶栓疗效更佳^[13],对于合并房颤的急性缺血性脑卒中患者应予溶栓治疗。房颤是否对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效产生影响及对于合并房颤的急性缺血性脑卒中患者是否给予尿激酶静脉溶栓治疗目前仍存在争议,本文通过回顾性病例对照研究进行分析。

1 对象和方法

1.1 对象

我们连续收集了于2006年4月至2012年1月在我市两所三甲医院及一所三乙医院神经内科住院治疗起病6h以内急性缺血性脑卒中给予静脉尿激酶溶栓治疗的患者作为研究对象。所有的适合尿激酶静脉溶栓治疗的患者,都是根据2005年中国脑血管病防治指南^[8]和2010年中国急性缺血性脑卒中诊治指南^[14]的标准的确定的。房颤的诊断是通过标准的12导联心电图或24小时动态心电图确定的。研究获得患者及家属的知情同意。

1.2 分组

根据有无合并房颤将符合入选标准的病例分为两组:房颤组(26例发病6h内合并心房颤动的急性缺血性脑卒中给予静脉注射尿激酶治疗患者)和无房颤组(60例发病6h内无合并心房颤动的急性缺血性脑卒中给予静脉注射尿激酶治疗患者)。

1.3 方法

凡符合入选标准的病例,尿激酶20~50wu在最初1min内静脉推注,剩余的50~100wu在1h

持续静脉泵入。并于溶栓后24h复查头颅CT证实无大面积脑梗死或实质性脑出血,给予无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者口服氯吡格雷75mg/d,共90d;或给予合并房颤的急性缺血性脑卒中患者低分子肝素5000u皮下注射,每日两次,共10d,10d后根据患者全身状况,若出血风险大,予改为氯吡格雷75mg/d,若出血风险小,予改为华法林抗凝,控制国际标准化比值(INR)在2.0~3.0之间,共80d,总疗程为90d。收治的急性缺血性脑卒中患者均予以登记,并与每月随访1次。我们采用的尿激酶为广东天普生化医药股份有限公司生产,氯吡格雷为杭州赛诺菲安万特民生制药有限公司生产,低分子肝素为法玛西亚普强公司生产。

对急性缺血性脑卒中尿激酶溶栓患者我们收集以下临床资料:年龄,性别,起病到溶栓治疗时间,血管的危险因素,起病时卒中的严重程度,90d内的症状性颅内出血、颅内出血、死亡、功能恢复差人数,溶栓前心率,心源性因素所致脑卒中,溶栓前血压,溶栓前使用的药物,在尿激酶静脉溶栓治疗前,治疗后2h、24h、7d、14d和30d的美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分得分及尿激酶静脉溶栓治疗后90d的改良的Rankin量表(mRS)评分。在尿激酶静脉溶栓前、溶栓24h后或者临床观察患者中风症状恶化时进行头颅CT检查等,并完善超声和心脏彩超等相关检查,在这些检查结果的基础上明确急性缺血性脑卒中的发病机制并根据TOAST分型进行病因分型^[15]。

1.4 疗效评定

神经功能缺损评分采用美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)^[16],在静脉溶栓治疗7d后NIHSS评分降低4分认为溶栓早期治疗有效^[17],NIHSS评分降3分或升3分认为无效^[18],NIHSS评分上升4分或死亡认为恶化^[12],功能恢复是通过脑卒中发病90d后改良的Rankin量表(mRS)评价的。Rankin量表评分大于2分的认为是溶栓治疗功能恢复差^[18]。

1.5 安全性评定

如发生颅内出血,其他系统并发症等等均随时记录其发生时间、严重程度及处理经过和最后结局。其中颅内出血的发生及严重性是根据欧洲急性卒中研究协会的标准确定的^[19]。症状性颅内出血是指溶栓后36h引起美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分增加大于4分或死亡的颅内出血^[20]。

1.6 统计学分析

根据 SPSS 17.0 软件进行统计学处理。连续变量以均数和标准差表示,分类变量以计数和百分比表示。缺血性脑卒中有无合并房颤,其差异性的比较:连续变量用独立 t 检验来分析,分类变量用卡方检验来分析。当 $P < 0.05$ 认为有统计学意义,均采用双侧检验。

2 结果

从 2006 年 4 月至 2012 年 1 月共收集 93 例急性缺血性脑卒中尿激酶静脉溶栓治疗患者,其中 7 例患者因尿激酶未使用足够剂量而剔除,最后 86 例患者进入回顾性病例对照研究分析。

86 例患者中合并房颤的急性缺血性脑卒中患者 26 例,无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者 60 例。26 例合并房颤的急性缺血性脑卒中患者中,有 2 例患者有心脏瓣膜病(1 例二尖瓣狭窄合并二尖瓣关闭不全,1 例二尖瓣狭窄),吸烟 5 例,高脂血症 10 例,既往 TIA 或中风发作 1 例,糖尿病 7 例,高血压病 37 例,死亡人数 2 例,症状性颅内出血 4 例,颅内

出血 5 例,心源性因素所致脑卒中 9 例;无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者中,有 4 名心脏瓣膜病(1 例二尖瓣狭窄伴关闭不全行二尖瓣生物瓣膜置换术,2 例二尖瓣狭窄,1 例卵圆孔未闭),吸烟 10 例,高脂血症 15 例,既往 TIA 或中风发作 5 例,糖尿病 4 例,高血压病 23 例,死亡人数 2 例,症状性颅内出血 5 例,颅内出血 5 例,心源性因素所致脑卒中 21 例。从起病到尿激酶静脉溶栓治疗的间隔时间房颤组是 136.54 ± 68.11 min,无房颤组是 150.67 ± 61.00 min。房颤组较无房颤组在性别、溶栓前的实验室数据(溶栓前血糖等)均无显著性差异($P > 0.05$);此外房颤组与无房颤组相比,房颤组入院时 NIHSS 评分高(14.27 ± 6.11 vs. 12.80 ± 5.64 , $P = 0.282$)。

两组在年龄、高血压病、既往中风或 TIA(短暂性脑缺血发作)发作、既往华法林的使用、入院时心率方面差异均有统计学意义($P < 0.05$),提示房颤组的患者年龄较大,常合并有高血压病,既往使用华法林抗凝率、TIA 或中风发生率较高,并且入院时有较快的心率。见表 1。

表 1 两组患者之间临床资料比较

临床特征	合并房颤的缺血性脑卒中患者	无合并房颤的缺血性脑卒中患者	P 值
年龄(岁)	72.08 ± 13.05	62.33 ± 11.63	0.001
男/女(例)	12/14	30/30	0.743
既往史			
高血压病 [例(%)]	23(88.5%)	37(61.67%)	0.013
糖尿病 [例(%)]	4(15.4%)	7(11.67%)	0.635
心脏瓣膜病 [例(%)]	2(7.7%)	4(6.7%)	0.867
既往 TIA 或中风 [例(%)]	5(19.2%)	1(1.7%)	0.003
高脂血症 [例(%)]	10(38.5%)	15(25%)	0.207
吸烟 [例(%)]	5(19.2%)	10(16.7%)	0.774
溶栓前使用的药物			
调脂药 [例(%)]	4(15.4%)	6(10%)	0.474
降糖药 [例(%)]	0(0)	1(1.7%)	0.508
抗血小板聚集药 [例(%)]	4(15.4%)	6(10%)	0.474
华法林 [例(%)]	2(7.7%)	0(0)	0.03
缺血性卒中的特征			
溶栓前 NIHSS 评分(分)	14.27 ± 6.11	12.80 ± 5.64	0.282
起病到治疗时间(min)	136.54 ± 68.11	150.67 ± 61.00	0.344
心源性因素所致脑卒中 [例(%)]	9(34.6%)	21(35%)	0.973
溶栓前舒张压(mm/Hg)	89.62 ± 12.29	87.53 ± 10.67	0.430
溶栓前收缩压(mm/Hg)	154.15 ± 19.88	146.82 ± 20.74	0.131
溶栓前心率(次/min)	86.5 ± 23.5	77.6 ± 16.3	0.035
实验室数据			
溶栓前 PT(血浆凝血酶原时间)(s)	13.5 ± 0.98	13.2 ± 1.97	0.448
溶栓前 Fbg(血浆纤维蛋白原)(g/L)	3.07 ± 0.876	3.23 ± 1.322	0.561
溶栓前白细胞计数($\times 10^9/L$)	8.07 ± 2.54	8.37 ± 2.58	0.504
溶栓前血小板计数($\times 10^9/L$)	212.7 ± 83.2	218.2 ± 62	0.735
溶栓前血糖(mmol/L)	7.13 ± 2.66	7.74 ± 3.00	0.37

续表 1

临床特征	合并房颤的缺血性脑卒中患者	无合并房颤的缺血性脑卒中患者	P 值
溶栓前 INR	1.07 ± 0.26	1.03 ± 0.11	0.297
溶栓前 APTT(活化的部分凝血活酶时间) (s)	31.15 ± 6.1	31.42 ± 5.75	0.844
尿激酶溶栓后 NIHSS 评分(分)			
溶栓后 2 h	11.20 ± 5.92	11.37 ± 6.31	0.905
溶栓后 24 h	10.77 ± 6.58	10.23 ± 6.35	0.723
溶栓后 7 d	10.15 ± 6.23	9.47 ± 6.35	0.464
溶栓后 14 d	7.72 ± 6.90	8.98 ± 9.55	0.553
溶栓后 30 d	7.04 ± 6.75	8.14 ± 9.33	0.597

两组在尿激酶静脉溶栓治疗后 7 d, 溶栓有效率差异无统计学意义 (57.7% vs. 56.7%, $P = 0.930$); 但房颤组较容易出现症状恶化 (11.5% vs. 5%, $P = 0.274$); 在尿激酶静脉溶栓治疗后 90 d, 57.7% 的房颤组患者功能恢复好, 能得到有利的结果, 65.0% 的无房颤组功能恢复好, 能得到有利的结果, 两组相比差异无统计学意义 ($P = 0.520$); 在尿激酶静脉溶栓治疗后 90 d 内, 房颤组较无房颤组在颅内出血的发生率 (19.2% vs. 8.3%, $P = 0.148$)、症状性颅内出血的发生率 (15.4% vs. 8.3%, $P = 0.327$) 及死亡率 (7.7% vs. 3.3%, $P = 0.378$) 均较高。见表 2 至表 7。

表 2 两组之间溶栓治疗后 7 d 疗效的比较 [n(%)]

合并房颤	有效(溶栓后 7 天 NIHSS 评分下降 ≥ 4 分)	无效
有	15(57.7)	11(42.3)
无	34(56.7)	26(43.3)

表 3 两组间溶栓治疗后 7 d 临床恶化的比较 [n(%)]

合并房颤	恶化(溶栓后 7 天 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分或死亡)	无恶化
有	3(11.5)	23(88.5)
无	3(5.0)	57(95.0)

表 4 两组间溶栓治疗后 90 d 内颅内出血发生率的比较 [n(%)]

合并房颤	有颅内出血	无颅内出血
有	5(19.2)	21(80.8)
无	5(8.3)	55(91.7)

表 5 两组间溶栓治疗后 90 d 内症状性颅内出血发生率的比较 [n(%)]

合并房颤	有症状性颅内出血	无症状性颅内出血
有	4(15.4)	22(84.6)
无	5(8.3)	55(91.7)

表 6 两组间溶栓治疗后 90 d 内死亡率发生率的比较 [n(%)]

合并房颤	死亡	无死亡
有	2(7.7)	24(92.3)
无	2(3.3)	58(96.7)

表 7 两组间溶栓治疗后远期疗效的比较 [n(%)]

合并房颤	功能恢复差 (溶栓后 90 天 mRS 评分 > 2 分)	功能恢复好 (溶栓后 90 天 mRS 评分 ≤ 2 分)
有	11(42.3)	15(57.7)
无	21(35.0)	29(65.0)

3 讨论

尿激酶及 rt-PA 静脉溶栓治疗目前被国内公认为是治疗急性缺血性脑卒中最有前途, 最有希望的方法之一^[7], 是能迅速使闭塞血管再通的治疗方法。对于发病 6 h 以内符合条件的急性缺血性脑卒中患者应把尿激酶静脉溶栓治疗作为一线治疗已写入了 2005^[8] 及 2010 年^[14] 我国脑血管病诊治指南。我们的回顾性病例对照研究发现, 合并房颤的急性缺血性脑卒中患者往往年龄更大, 常合并有高血压病, 既往使用华法林抗凝率、TIA 或中风发生率较高, 并且入院时有较快的心率, 这与之前的研究^[12] 相似, 原因上考虑合并房颤的急性缺血性脑卒中患者年龄较大, 合并高血压病患者多, 其房颤可导致心率较快, 华法林使用率更高, 心腔中的血栓可反复脱落, 故既往较常出现 TIA 或中风发作。其与无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者组相比, 在尿激酶溶栓治疗后 7 d 症状恶化、有效率及溶栓治疗后 90 d 内颅内出血、症状性颅内出血、死亡发生率、溶栓治疗后 90 d 能得到有利结果中存在一定的差异, 但差异均无统计学意义, 因此我们的研究认为合并房颤的急性缺血性脑卒中患者尿激酶静脉溶栓获益, 房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效及安全性无影响, 这与之前的研究^[7, 21, 22] 相一致。Frank 等^[22] 通过对 3027 例静脉溶栓患者 (其中有 639 合并房颤) 90 d 的 mRS 评分对比分析发现, 合并房颤的溶栓患者卒中严重程度更大 (平均 NIHSS 评分, 14 vs. 12) 和年龄更大 (平均年龄为 74.0 vs. 66.5), 对于房颤患者, 溶栓治疗是并不增加继发出血, 房颤与溶栓结果无关联。因此认为脑卒中患者溶栓疗效不受房颤影响, 而是受年龄和卒中的严重程度的影响。此外一些学者

在房颤对 rt-PA 静脉溶栓疗效的影响也得出相同的研究结果, Zhang 等^[12] 收集了 53 例发病 4.5 h 之内并予 rt-PA 静脉溶栓急性缺血性脑卒中患者为实验组, 并收集 44 例合并房颤的急性缺血性脑卒中患者无 rt-PA 溶栓治疗且年龄与 NIHSS 评分均与合并房颤的急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓组相匹配的作为对照组, 研究结果显示, 合并房颤的 rt-PA 静脉溶栓脑卒中组与合并房颤的无 rt-PA 静脉溶栓组有更多的症状性颅内出血, 但死亡率较低; 在合并房颤的 rt-PA 静脉溶栓脑卒中组与无合并房颤的 rt-PA 静脉溶栓组两组比较发现, rt-PA 静脉溶栓 7 d 后, 合并房颤的 rt-PA 静脉溶栓脑卒中组临床症状显著改善的较少 (31.8 vs. 41.9%), 更常出现临床症状恶化 (22.7 vs. 9.7%)。rt-PA 静脉溶栓后 90 d, 36.4% 合并房颤的 rt-PA 静脉溶栓脑卒中患者得到有利的结果, 51.6% 无合并房颤的 rt-PA 静脉溶栓卒中患者得到有利的结果。认为与合并房颤无溶栓患者比, 他们可以从溶栓中获益, 溶栓治疗增加颅内出血的发生率但不增加死亡率。Molina 等^[23] 观察对不同原因发病 3 h 内大脑中动脉阻塞性脑梗死病例的溶栓效果发现, 心源性栓塞的血凝块溶解速度明显快于伴有颈动脉 50% 以上狭窄或闭塞的大血管病变者, 因此认为房颤血栓所致脑卒中比其它类型卒中更容易再通。

然而也有研究^[9-11] 认为合并房颤的 AIS 患者的溶栓结果较无合并房颤的 AIS 患者差, 其症状性颅内出血发生率高且溶栓治疗后 90 d 的溶栓有利结果少, 认为房颤患者年龄大且血栓陈旧耐受溶栓。在我们的研究中发现合并房颤的急性缺血性脑卒中患者其 NIHSS 评分较无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者组高, 我们的研究结果支持了 Zhang 等^[12] 的报告。在静脉溶栓的患者中, 卒中的严重程度是神经功能恢复程度及死亡发生率的强有力预测因子^[20, 24]。因此我们考虑合并房颤的急性缺血性脑卒中尿激酶溶栓组与无合并房颤的急性缺血性脑卒中尿激酶溶栓组在尿激酶溶栓治疗后 7 d 症状恶化及溶栓治疗后 90 d 内颅内出血、症状性颅内出血、死亡发生率、溶栓治疗后 90 d 有利结果均较差, *P* 值较接近 0.05 存在一定的差异, 这可能与卒中的严重程度有关。

房颤患者的血栓可能导致心源性栓塞, 栓塞好发于颈动脉系统^[25], 大脑中动脉 (MCA) 是颈内动脉的自然延伸, 故绝大数进入大脑中动脉, 其供应大脑半球的额、颞、顶叶和基底节区, 内有许多重要中枢。MCA 分支较少, 导致分支代偿少, 无慢性缺血过程, 脑组织缺血适应能力小, 其闭塞必然引起

大面积脑梗死, 出血性梗死发生率高, 病死率高、病情重等。而且, 65% 的心源性栓塞患者起病 48 h 内病灶内可自发出血^[26], 脑的缺血损害及继发性脑出血均会进一步导致预后差, 死亡率高。众所周知, 减少溶栓出血的有效措施是早期溶栓。我们的研究表明房颤组尿激酶溶栓患者近期及远期疗效均与无房颤组相比差异无统计学意义, 且无明显增加颅内出血、症状性颅内出血及死亡的发生率, 溶栓可使合并房颤的急性缺血性脑卒中患者获益。基于上述原因, 我们认为合并房颤的急性缺血性脑卒中患者应予尿激酶治疗。

当然我们的研究有许多局限: ①该研究是回顾性病例对照研究。②该研究样本取材的区域小, 病例数太少, 缺少多中心、大规模、随机性、前瞻性和对照的系列性研究的可控性、严密性等特点。③并非所有的病人都做 SPECT 等血管造影检查, 我们不能正确评估溶栓后阻塞血管再通情况, 进一步分析房颤与尿激酶溶栓再通的关系及早期再通与溶栓后颅内出血发生的关系。

合并房颤的急性缺血性脑卒中患者与无合并房颤的急性缺血性脑卒中患者相比, 病情重、预后差, 在尿激酶溶栓治疗后 7 d 症状恶化、有效率及溶栓治疗后 90 d 内颅内出血、症状性颅内出血、死亡发生率、溶栓治疗后 90 d 有利结果差异均无统计学意义, 虽存在一定的差异可能与卒中的严重程度有关, 他们均可以从溶栓中获益, 房颤对急性缺血性脑卒中患者尿激酶溶栓疗效无显著影响, 合并房颤的急性缺血性脑卒中患者应予尿激酶治疗。

参 考 文 献

- [1] 黄从额, 马长生, 杨延宗, 等. 心房颤动: 目前的认识和治疗建议. 中华心律失常学杂志, 2006, 10 (12): 167-197.
- [2] 岳晓军, 胡志兵, 李婉媚, 等. 老年人慢性心房颤动病因及与脑卒中的关系. 中西医结合心脑血管病杂志, 2005, 3 (9): 813-814.
- [3] Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. European Heart Rhythm Association; European Association for Cardio-Thoracic Surgery. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2010, 31 (19): 2369-2429.
- [4] Savelieva I, Camm J. Update on atrial fibrillation: part II. Clin Cardiol, 2008, 31 (3): 102-108.
- [5] Asberg S, Henriksson KM, Farahmand B, et al. Ischemic stroke and secondary prevention in clinical practice: a cohort study of 14, 529 patients in the Swedish Stroke Register. Stroke, 2010, 41 (7): 1338-1342.
- [6] Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al. GWTG-Stroke

- Steering Committee and Investigators. The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lyric therapy in 30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*, 2010, 41(7): 1431-1439.
- [7] 马欣,贾建平. 心源性脑栓塞的溶栓治疗. *中国脑血管病杂志*, 2006, 3(9): 385-387.
- [8] 饶明俐. 2005 中国脑血管病防治指南. *中风与神经疾病杂志*, 2006, 23(1): 6-7.
- [9] Tu HT, Campbell BC, Christensen S, et al. Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial (EPITHET) Investigators. Pathophysiological determinants of worse stroke outcome in atrial fibrillation. *Cerebrovasc Dis*, 2010, 30(4): 389-395.
- [10] Sanák D, Herzig R, Král M, et al. Is atrial fibrillation associated with poor outcome after thrombolysis? *J Neurol*, 2010, 257(6): 999-1003.
- [11] Seet RC, Zhang Y, Wijedicks EF, et al. Relationship Between Chronic Atrial Fibrillation and Worse Outcomes in Stroke Patients After Intravenous Thrombolysis. *Arch Neurol*, 2011, 68(11): 1454-1458.
- [12] Zhang JB, Ding ZY, Yang Y, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischemic stroke patients with atrial fibrillation. *Neurol Res*, 2010, 32(4): 353-358.
- [13] Mendonça N, Rodriguez-Luna D, Rubiera M, et al. Predictors of Tissue-Type Plasminogen Activator Nonresponders According to Location of Vessel Occlusion. *Stroke*, 2012, 43(12): 417-421.
- [14] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组指南协作组. 2010 中国急性缺血性卒中诊治指南. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 146-154.
- [15] Madden KP, Karanjia PN, Adams HP Jr, et al. Accuracy of initial stroke subtype diagnosis in the TOAST study. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment. *Neurology*, 1995, 45(11): 1975-1979.
- [16] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS tPA Stroke Study group. *Stroke*, 1994, 25(3): 2220-2226.
- [17] Kerr DM, Fulton RL, Lees KR. Seven-Day NIHSS Is a Sensitive Outcome Measure for Exploratory Clinical Trials in Acute Stroke: Evidence From the Virtual International Stroke Trials Archive. *Stroke*, 2012, 43(2): 417-421.
- [18] Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke*, 1988, 19(12): 1497-1500.
- [19] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS). Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. *JAMA*, 1995, 274(13): 1017-1025.
- [20] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1317-1329.
- [21] Molina CA, Alexandrov AV, Demchuk AM, et al. Improving the predictive accuracy of recanalization on stroke outcome in patients treated with tissue plasminogen activator. *Stroke*, 2004, 35(11): 151-156.
- [22] Frank B, Fulton R, Weimar C, et al. Impact of atrial fibrillation on outcome in thrombolized patients with stroke: evidence from the Virtual International Stroke Trials Archive (VISTA). *Stroke*, 2012, 43(7): 1872-1877.
- [23] Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, et al. Differential pattern of tissue plasminogen activator induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes. *Stroke*, 2004, 35(11): 486-490.
- [24] Rubiera M, Alvarez-Sabin J, Ribo M, et al. Predictors of early arterial reocclusion after tissue plasminogen activator-induced recanalization in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005, 36(10): 1452-1456.
- [25] 芮德源. 脑血管疾病的基础与临床. 黑龙江人民出版社, 1995, 631-632.
- [26] Molina CA, Montaner J, Abilleira S, et al. Timing of spontaneous reanalization and risk of hemorrhagic transformation in acute cardioembolic stroke. *Stroke*, 2001, 32(11): 1079-1084.