

80 岁以上急性缺血性脑卒中患者阿替普酶静脉溶栓治疗效果及预后影响因素分析

章熠 胡美玲 陶安阳 林蕾

【摘要】目的 探讨 80 岁以上急性缺血性脑卒中患者重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)阿替普酶静脉溶栓治疗的安全性、有效性及 90d 临床预后的影响因素。**方法** 回顾性分析接受阿替普酶静脉溶栓治疗的 201 例 26~90 岁的急性缺血性脑卒中患者,比较 ≥ 80 岁组(31 例)及 < 80 岁组(170 例)的基线资料[性别、发病至静脉溶栓时间、发病前改良 Rankin 量表(mRS)评分、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分、吸烟史、高血压、高脂血症、房颤、冠心病、糖尿病、充血性心力衰竭、血糖、溶栓前收缩压、体重、PLT、纤维蛋白原、尿酸]及临床结局(90d mRS 评分)、症状性出血转化率。分析比较 ≥ 80 岁组预后良好者(90d mRS ≤ 2 分,20 例)与预后不良者(90d mRS > 2 分,11 例)的基线资料、出血风险。**结果** ≥ 80 岁组与 < 80 岁组的基线资料、临床结局、出血风险差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。在 ≥ 80 岁组中,预后良好者与预后不良者之间的基线 NIHSS 评分、症状性出血转化率差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),其余项目比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 0~4h 内对 80 岁及以上的患者进行 rtPA 静脉溶栓治疗的安全性、有效性与 80 岁以下患者相似。基线 NIHSS、症状性出血转化可能与 90d 临床预后不良相关。

【关键词】 高龄 急性缺血性脑卒中 静脉溶栓 重组组织型纤溶酶原激活剂 临床预后

Efficacy and safety of intravenous thrombolysis in elderly stroke patients ZHANG Yi, HU Meiling, TAO Anyang, et al. Department of Neurology, Taizhou First People's Hospital, Taizhou 318020, China

【Abstract】Objective To evaluate the efficacy and safety of intravenous thrombolysis (IVT) in elderly patients with acute ischemic stroke(AIS)and to analyze risk factors for 90-day clinical outcomes. **Methods** Clinical data of 201 AIS patients aged 26-90 years old (y/o) treated by IVT with recombinant tissue plasminogen activation (rtPA) between January 2015 and February 2017 were retrospectively analyzed. The gender, age, body weight, onset to needle time (ONT), the modified rankin scale (mRS) scores before onset, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, history of smoking, hypertension, hyperlipemia, atrial fibrillation, coronary artery disease, diabetes mellitus, congestive heart failure, baseline blood glucose, baseline systolic pressure, platelets counts, fibrinogen, and uric acid, hemorrhagic transformation (HT) rate, and 90-day mRS scores were documented and compared between patients ≥ 80 y/o($n=31$) and patients < 80 y/o($n=170$) with Chi-square tests, t test and Wilcoxon rank sum test. The baseline data and HT rate between patients ≥ 80 y/o with favorable clinical outcomes (90-day mRS ≤ 2 , $n=20$)and those with unfavorable clinical outcomes (90-day mRS > 2 , $n=11$). **Results** No significant difference in demographic data, clinical baseline data, HT, and clinical outcomes was found between AIS patients ≥ 80 y/o treated with IVT and younger patients. In AIS patients ≥ 80 y/o, patients with 90-day unfavorable outcomes had no significant difference in demographic data, clinical baseline data, HT, other than higher median NIHSS scores ($P=0.02$) and higher incidence of symptomatic intracranial hemorrhage($P=0.036$), compared with those with 90-day favorable outcomes. **Conclusion** Outcomes and risks of IVT within 0~4 hours in AIS patients ≥ 80 y/o are not significantly different with those in younger patients. Higher median NIHSS scores and higher incidence of symptomatic intracranial hemorrhage may be associated with worse clinical outcomes in AIS patients ≥ 80 y/o treated with IVT.

【Key words】 Elderly Acute ischemic stroke IV thrombolysis Recombinant tissue plasminogen activator Clinical outcomes

DOI:10.12056/j.issn.1006-2785.2019.41.12.2018-613

作者单位:318020 台州市第一人民医院神经内科(章熠、胡美玲、陶安阳),体检中心(林蕾)

通信作者:林蕾,E-mail:ling15105868932@163.com

脑卒中是最主要的致死致残的神经系统疾病,急性缺血性脑卒中占有所有脑卒中的 60%~80%^[1]。静脉溶栓已被循证医学证实能够有效治疗急性缺血性脑卒中,也是目前最重要的恢复血流的举措,可以显著降低致残率和病死率,改善其远期生存质量。重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activation, rtPA)阿替普酶是全球使用的最主要的溶栓药物,目前认为有效抢救缺血半暗带组织的时间窗为 4.5h 或 6h 以内^[2]。本研究回顾性分析阿替普酶静脉溶栓应用于 80 岁及以上急性缺血性脑卒中患者的安全性,有效性及相关的预后影响因素,现将结果报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2015 年 1 月至 2017 年 2 月在本院接受阿替普酶静脉溶栓的急性缺血性脑卒中患者 201 例,年龄 26~90 岁,中位年龄 66 岁,其中男 118 例,女 83 例,均符合 2014 中国急性缺血性脑卒中诊治指南的溶栓适应证。患者根据年龄分为 ≥ 80 岁组及 < 80 岁组。 ≥ 80 岁组 31 例,男 18 例,女 13 例,年龄 80~90 岁,中位年龄 83 岁; < 80 岁组 170 例,男 98 例,女 72 例,年龄 26~79 岁,中位年龄为 64 岁。纳入标准:(1)有缺血性脑卒中导致的神经功能缺损症状;(2)症状出现 < 4.5 h;(3)年龄 ≥ 18 岁。排除标准:(1)既往有颅内出血或近 90d 有重大头颅外伤史或脑卒中史;(2)颅内肿瘤,动静脉畸形,动脉瘤或可疑蛛网膜下腔出血;(3)近 1 周内有不有在不易压迫部位的动脉穿刺或近期有颅内或椎管内手术;(4)活动性内出血或急性出血倾向,包括 PLT 低于 $100 \times 10^9/L$ 等其他情况;(5)已口服抗凝剂者国际标准化比值(international normalized ratio, INR) > 1.7 或 PT > 15 s,或目前正在使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂,各种敏感的实验室检查异常(如 APTT、INR、PLT、ecarin 蛇毒凝固时间、TT 或恰当的 Xa 因子活性测定等);(6)血糖 < 2.7 mmol/L;(7)血压升高,收缩压 ≥ 180 mmHg,或舒张压 ≥ 100 mmHg;(8)CT 检查提示多脑叶梗死(低密度影 $> 1/3$ 大脑半球)^[3]。患者或患者家属均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗方法

所有入选患者均经急诊检查完善头颅 CT 平扫、血常规、肾功能、电解质、心肌标志物、凝血功能、血糖、心电图、美国国立卫生研究院卒中量表(The National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS),并静脉给予阿替普酶溶栓治疗。使用方法为立即予阿替普酶 0.9mg/kg(最大剂量为 90mg)静脉滴注,10%在最初 1min

内静脉推注,剩余部分持续滴注 1h,并持续监护患者 24h,给予阿托伐他汀或瑞舒伐他汀降脂稳定斑块治疗,24h 后复查头颅 CT,如未见出血则给予阿司匹林或氯吡格雷抗血小板聚集治疗。溶栓过程中及溶栓结束后 24h 内不使用抗凝、抗血小板、降纤及其他溶栓药物。

1.2.2 基线资料收集与比较

收集 201 例研究对象的性别、年龄、体重、个人史及既往史(包括吸烟、高血压、高脂血症、房颤、冠心病、糖尿病、充血性心力衰竭)、起病到溶栓时间(onset-to-needle time, ONT)、病灶部位、出血转化、症状性出血转化(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)、起病前改良 Rankin 量表(modified Rankin scale, mRS)、基线 NIHSS、溶栓前血糖、收缩压、PLT、纤维蛋白原、尿酸。分析比较 ≥ 80 岁组与 < 80 岁组的基线资料。

1.2.3 临床结局、出血风险比较

收集 201 例研究对象的 7d NIHSS 评分、90d mRS 评分、梗死后出血转化情况。采用 mRS 评估临床结局。发病 90d mRS 评分 ≤ 2 分定义结局为良好, > 2 分定义为结局不良。sICH 采用欧洲急性卒中协作研究 II(European Cooperative Acute Stroke Study II, ECASS II)定义,即溶栓后颅脑影像学检查提示脑出血,且 NIHSS 评分较基线 NIHSS 评分或基线至溶栓后 7d 期间的最低 NIHSS 评分增加 ≥ 4 分,或出血致患者死亡^[4]。对 ≥ 80 岁组与 < 80 岁组的临床结局、有无 sICH 进行比较。

1.2.4 ≥ 80 岁组患者临床预后影响因素分析

并对 ≥ 80 岁组阿替普酶静脉溶栓治疗临床预后影响因素进行分析,将 ≥ 80 岁组患者根据 90d mRS 评分是否 > 2 分分为预后良好组(90d mRS 评分 ≤ 2 分)、预后不良组(90d mRS 评分 > 2 分),对两组的基线资料、出血风险进行分析比较。

1.3 统计学处理

采用 SPSS17.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 *t* 检验。偏态分布的计量资料以中位数及四分位间距表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 ≥ 80 岁组与 < 80 岁组患者基线资料比较

见表 1。

由表 1 可见,两组患者各项观测指标比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 ≥ 80 岁组与 < 80 岁组患者的临床结局、出血风险比较

见表 2。

表 1 ≥80 岁组与 <80 岁组患者基线资料比较

组别	n	性别(女/男,n)	体重(kg)	吸烟[n(%)]	房颤[n(%)]	冠心病[n(%)]	糖尿病[n(%)]	充血性心力衰竭[n(%)]
≥80 岁	31	13/18	60.0 (55.0, 68.0)	10 (32.3)	7 (22.6)	5 (16.1)	5 (16.1)	3 (9.7)
<80 岁	170	72/98	61.0 (49.0, 69.5)	49 (28.8)	20 (11.8)	13 (7.6)	31 (18.2)	7 (4.1)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.014	1.555	0.132	2.333	1.990	0.011	1.430
P 值		0.965	0.536	0.150	0.127	0.158	0.809	0.232

组别	n	高脂血症[n(%)]	高血压[n(%)]	溶栓前收缩压(mmHg)	起病前 mRS(分)	基线 NIHSS(分)
≥80 岁	31	3 (9.7)	20 (64.5)	156.9 ± 23.3	0 (0, 0)	5 (2, 12)
<80 岁	170	32 (18.8)	116 (68.2)	160.5 ± 23.9	0 (0, 0)	3 (2, 7)
$\chi^2/t/Z$ 值		1.525	0.164	0.430	1.562	3.795
P 值		0.217	0.684	0.443	0.233	0.083

组别	n	ONT(min)	PLT(×10 ⁹ /L)	纤维蛋白原(g/L)	血糖(mmol/L)	尿酸(μmol/L)
≥80 岁	31	165.0 (125.0, 227.5)	201.0 (170.0, 253.0)	3.07 (2.66, 3.75)	7.47 (6.18, 9.80)	314.97 ± 94.83
<80 岁	170	162.5 (125.0, 222.0)	214.0 (183.0, 253.0)	3.08 (2.61, 3.59)	6.92 (5.63, 8.75)	314.83 ± 101.97
$\chi^2/t/Z$ 值		0.038	0.629	0.001	1.010	0.276
P 值		0.918	0.368	0.936	0.096	0.995

表 2 ≥80 岁组与 <80 岁组患者临床结局、出血风险比较[例(%)]

组别	n	90d 预后良好	出血转化	sICH
≥80 岁	31	20 (64.5)	4 (13.0)	2 (6.5)
<80 岁	170	134 (78.8)	7 (4.1)	3 (1.8)
χ^2 值		2.996	3.098	1.812
P 值		0.083	0.078	0.178

由表 2 可见, 两组患者之间的 90d 预后良好率、出血转化率及 sICH 率差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.3 ≥80 岁组临床预后影响因素分析 见表 3。

由表 3 可见, 两组之间的基线 NIHSS、sICH 的差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$), 其余项目比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

3 讨论

溶栓治疗是目前急性缺血性脑卒中最重要恢复血流的特异性治疗, 阿替普酶是全世界范围内最常使用的溶栓药物。有多个大规模临床试验对急性缺血性脑卒中患者进行阿替普酶静脉溶栓治疗的有效性和安全性进行了研究评价。美国国立神经疾病和卒中研究所 rPA 静脉溶栓试验发现 3h 内进行阿替普酶静脉溶栓的患者与未进行溶栓的患者相比, 90d 神经功能改善更显著, 病死率比较差异无统计学意义, 但是症状性颅内出血发生率增高^[5]。

研究发现大约 30% 缺血性脑卒中患者的年龄超过 80 岁^[6-7], 大约 2/3 脑卒中相关残疾和死亡发生在年龄 ≥

表 3 ≥80 岁组患者临床预后影响因素分析

组别	n	性别(女/男,n)	体重(kg)	吸烟[n(%)]	高血压[n(%)]	高脂血症[n(%)]	糖尿病[n(%)]
预后良好组	20	7/13	60 (55.0, 67.9)	6 (30.0)	15 (75.0)	2 (10.0)	5 (25.0)
预后不良组	11	6/5	65 (48.0, 70.0)	4 (36.4)	5 (45.5)	1 (9.1)	0 (0.0)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.327	116.500	0.130	2.673	0.007	3.279
P 值		0.292	0.787	0.718	0.102	0.934	0.070

组别	n	房颤[n(%)]	冠心病[n(%)]	充血性心力衰竭[n(%)]	起病前 mRS(分)	基线 NIHSS(分)	溶栓前收缩压(mmHg)	ONT(min)
预后良好组	20	6 (30.0)	5 (25.0)	3 (15.0)	0 (0, 0)	3.5 (1.3, 7.3)	160.2 ± 25.4	180.0 (130.0, 227.5)
预后不良组	11	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0, 0)	14.0 (7.0, 20.0)	153.0 ± 21.3	147.5 (125.0, 225.0)
$\chi^2/t/Z$ 值		1.981	3.279	2.804	106.500	54.000	-1.063	135.500
P 值		0.159	0.070	0.094	0.821	0.020	0.297	0.496

组别	n	血糖(mmol/L)	PLT(×10 ⁹ /L)	纤维蛋白原(g/L)	尿酸(μmol/L)	出血转化[n(%)]	sICH[n(%)]
预后良好组	20	7.95(6.73, 9.68)	198.0 (158.8, 245.0)	3.08(2.63, 3.80)	338.31 ± 90.52 (290.08, 386.55)	1 (5.0)	0 (0)
预后不良组	11	6.83(6.12, 9.69)	195.0 (164.0, 272.7)	3.05(2.71, 3.94)	278.00 ± 104.97 (202.91, 353.09)	3 (27.3)	2 (18.2)
$\chi^2/t/Z$ 值		111.000	104.000	104.000	-1.331	3.010	4.400
P 值		0.483	0.070	0.869	0.173	0.083	0.036

80 岁的患者中^[8-9]。这些老年人有较大一部分在溶栓时间窗内就诊,早期的阿替普酶临床试验未纳入 80 岁以上的缺血性脑卒中患者,因而 80 岁以上的患者使用阿替普酶的安全性及有效性均不明确。2012 年有一项系统评价汇总分析了 12 项实验共 7 012 例患者,结果显示在 3h 内,80 岁以上高龄患者与 80 岁以下患者阿替普酶静脉溶栓效果相似^[10]。

研究发现静脉溶栓治疗的启动时间延迟与获益减少相关,由此可以推测 80 岁以上高龄患者 3~4.5h 溶栓获益可能减少,因此对于 3~4.5h 时间窗范围的高龄患者溶栓的获益及风险存在争议。有研究显示,年龄 \geq 80 岁的患者能够从静脉溶栓中获益,老年患者与年轻患者相似,其静脉溶栓获益的减少与治疗启动的延迟具有相关性^[11-12]。另一项随机对照研究也提示 6h 内静脉溶栓治疗的启动延迟将减弱静脉溶栓的获益,但未相应增加症状性颅内出血的相对风险^[13]。对于 80 岁以上高龄患者起病 3h 以后是否启动静脉溶栓治疗各国的指南莫衷一是,欧洲指南推荐 80 岁以上高龄患者在起病 4.5h 内可以进行静脉溶栓^[14];北美指南并不推荐发病 3~4.5h 的年龄 \geq 80 岁的老年人进行静脉溶栓治疗^[15];2018 中国急性缺血性卒中诊治指南中提出 3h 内年龄 \geq 80 岁不是 rtPA 静脉溶栓的禁忌证,3~4.5h 内年龄 \geq 80 岁是 rtPA 静脉溶栓的相对禁忌证^[3]。ECASS III 试验提示在 3~4.5h 时间窗进行阿替普酶静脉溶栓仍有效^[16]。一项荟萃分析结果提示对 80 岁以上患者在起病后 0~6h 内进行静脉溶栓治疗是获益的 ($OR=1.56, 95\%CI: 0.17\sim 2.58$),进一步分析发现在 3~4.5h 的时间窗内, <80 岁患者获益更显著 ($OR=1.26, 95\%CI: 1.04\sim 1.54$),高龄患者的样本量较小,在该时间窗内有一定程度获益 ($OR=1.36, 95\%CI: 0.87\sim 2.14$),但无统计学意义^[17]。Ahmed 等^[18]利用国际卒中溶栓登记研究-卒中治疗安全性研究数据库,分析比较了年龄 \geq 80 岁的患者在发病 3~4.5h 和发病 3h 内进行静脉溶栓的预后和风险。结果提示年龄 \geq 80 岁的患者,与 3h 内溶栓治疗相比,在 3~4.5h 进行静脉溶栓,其 sICH 发生率稍高,功能预后相对不良,但差异很小。

本研究比较了 \geq 80 岁及 <80 岁溶栓治疗的患者的临床基线资料、sICH 及 90d 临床预后,发现两组间差异无统计学意义,提示 80 岁及以上不伴溶栓禁忌证的高龄急性缺血性脑卒中患者,在 4h 以内进行溶栓治疗可能是同样安全有效的。

目前对 80 岁以上患者静脉溶栓治疗临床预后影响因素的研究较少。本研究将 80 岁以上患者根据 90d

mRS 评分分为预后良好组、预后不良组,比较分析两组的基线资料和出血转化率,以发现影响临床预后的因素,结果提示基线 NIHSS 及 sICH 是影响 90d 临床预后的因素。

基线 NIHSS 评分增高与 90d 临床预后不良相关。基线 NIHSS 评分能够反映急性缺血性脑卒中患者神经功能缺损程度,评分越高,功能缺损越严重,此外研究发现 NIHSS 评分可能可预测前循环大动脉病变,起病 6h 内 NIHSS 评分 >7 分提示前循环大动脉病变的灵敏度为 76.2%,特异度达到 70.1%^[19],起病 $<3h$,NIHSS 评分 >9 分对前循环大动脉病变的阳性预测值达到 80.7%,3~6h >7 分的阳性预测值为 77%^[20]。因此,基线 NIHSS 评分与较好的临床预后呈负相关的原因可能是 NIHSS 评分较高提示梗死体积可能较大,甚至责任血管可能为大动脉,梗死部位的侧支循环代偿不足。本研究结果与 Ahmed 等^[18]、李鸿飞等^[21]、Dharmasaroja 等^[22]的研究结果一致。

sICH 的诊断标准不一,目前有 NINDS、ECASS 及脑卒中和检测研究标准,其中 ECASS 标准应用最为广泛,因其除去定义出血转化的时限过长(7d)的不足外,测试者一致性不良预后预测功能更好^[23]。NINDS 关于急性缺血性脑卒中 rtPA 静脉溶栓治疗研究数据发现,所有致死性颅内血肿均发生于 24h 内,其中 80% 出血转化发生于 12h 内,不少研究认为 rtPA 静脉溶栓后 24h 内发生的颅内出血与药物的使用高度相关,后期的出血转化可能存在其他影响因素^[24],本研究 80 岁以上静脉溶栓患者良好预后组与不良预后组的 sICH 均发生于溶栓后 24h 内。既往研究证实静脉溶栓治疗在显著降低急性缺血性脑卒中患者病死率的同时,会增加出血转化,尤其是 sICH^[25-26]。sICH 是导致静脉溶栓患者死亡的重要原因,静脉溶栓后 sICH 的发生率为(5.6 \pm 2.3)%,发生 sICH 的患者病死率可达 50%~80%,严重残疾率和病死率 $>90%$ ^[27-28]。本研究结果同样提示 sICH 与 90d 临床预后不良相关。

Ahmed 等^[18]研究发现 3~4.5h 时间窗内 80 岁以上静脉溶栓患者的起病前 mRS 评分、基线 NIHSS 评分、糖尿病病史、吸烟史、降压治疗、影像学显示梗死病灶、血糖、ONT 可能是临床预后的影响因素。其他影响因素在本实验中未得到证实,可能由于本研究样本量较小,可能存在偏倚,无法进行不同时间溶栓治疗的安全性及预后的分析比较。今后可扩大样本量进一步分析预后影响因素,或开展 3~4.5h 高龄急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓的随机对照研究。

4 参考文献

- [1] Mensah GA, Norrving B, Feigin VL. The Global Burden of Stroke[J]. *Neuroepidemiology*, 2015, 45(3):143–145. DOI: 10.1159/000441082.
- [2] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2018, 49(3): e46–e110. DOI: 10.1161/STR.000000000000158.
- [3] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018[J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51(9): 666–682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [4] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. 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. DOI: 10.1016/S0140-6736(98)08020-9.
- [5] The national institute of neurological disorders and stroke rtPA stroke study group. Tissue Plasminogen Activator For Acute Ischemic Stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24):1581–1587. DOI: 10.1056/NEJM199605233342114.
- [6] Juan Didier PG, Edgardo Jorge EV, Martinez HR. Epidemiology of ischemic strokes in elderly[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(5):54. DOI: 10.1177/1747493016632256.
- [7] Favate AS, Younger DS. Epidemiology of Ischemic Stroke[J]. *Neurologic Clinics*, 2016, 34(4):967–980. DOI: 10.1016/j.ncl.2016.06.013.
- [8] Teh WL, Abdin E, Vaingankar JA, et al. Prevalence of stroke, risk factors, disability and care needs in older adults in Singapore: results from the WISE study[J]. *BMJ Open*, 2018, 8(3):e020285. DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020285.
- [9] Gan Y, Wu J, Zhang S, et al. Prevalence and risk factors associated with stroke in middle-aged and older Chinese: A community-based cross-sectional study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):9501. DOI: 10.1038/s41598-017-09849-z.
- [10] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2364. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
- [11] Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive[J]. *BMJ*, 2010, 341(7783):c6046. DOI: 10.1136/bmj.c6046.
- [12] Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet Neurology*, 2016, 15(9):925–933. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X.
- [13] Ford GA, Ahmed N, Azevedo E, et al. Intravenous alteplase for stroke in those older than 80 years old[J]. *Stroke*, 2010, 41(11):2568. DOI: 10.1161/STROKEAHA.110.581884.
- [14] Ntaios G, Dziedzic T, Michel P, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines for the management of temperature in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10(6):941–949. DOI:10.1111/ijis.12579.
- [15] Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke: A Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2016, 47(2):581. DOI: 10.1161/STR.000000000000086.
- [16] Torbey MT, Jauch E, Liebeskind DS. Thrombolysis 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *New England Journal of Medicine*, 2008, 359(26):2841. DOI: 10.1056/NEJMc082179.
- [17] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384(9958):1929. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60584-5.
- [18] Ahmed N, Lees KR, Ringleb PA, et al. Outcome after stroke thrombolysis in patients >80 years treated within 3 hours vs >3–4.5 hours[J]. *Neurology*, 2017, 89(15):1561. DOI: 10.1212/WNL.0000000000004499.
- [19] Olavarría VV, Delgado I, Hoppe A, et al. Validity of the NIHSS in predicting arterial occlusion in cerebral infarction is time-dependent[J]. *Neurology*, 2011, 76(1):62–68. DOI:10.1212/WNL.0b013e318203e977.
- [20] Heldner MR, Zubler C, Mattle HP, et al. National Institutes of Health stroke scale score and vessel occlusion in 2152 patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2013, 44(4):1153. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.000604.
- [21] 李鸿飞, 徐冬娟, 张为强. 80 岁以上急性缺血性脑卒中患者 rtPA 静脉溶栓治疗的预后影响因素分析[J]. *全科医学临床与教育*, 2017, 15(3): 272–275. DOI: 10.13558/j.cnki.issn1672-3686.2017.03.010.
- [22] Dharmasaroja PA, Muengtawepong S, Dharmasaroja P. Early outcome after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurology India*, 2011, 59(3):351–354. DOI: 10.4103/0028-3886.82723.
- [23] Strbian D, Sairanen T, Meretoja A, et al. Patient outcomes from symptomatic intracerebral hemorrhage after stroke thrombolysis[J]. *Neurology*, 2011, 77(4):341–348. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3182267b8c.
- [24] Vandelli L, Marietta M, Gambini M, et al. Fibrinogen decrease after intravenous thrombolysis in ischemic stroke patients is a risk factor for intracerebral hemorrhage[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24(2):394–400. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.09.005.
- [25] Yijia G, Yaqiong Y, Muke Z, et al. Risk factors of haemorrhagic transformation for acute ischaemic stroke in Chinese patients receiving intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke and Vascular Neurology*, 2018, 3(4): 203–208. DOI: 10.1136/svn-2018-000141.

(下转第 1333 页)

SAS 评分等指标均明显降低,术后对护理工作的满意度明显提高。这提示实施心理护理与手部抚触对甲状腺手术患者术后疼痛及心理状态均有积极影响,有助于促进患者早日康复。

4 参考文献

- [1] 陆少青,韦洪娟,刘章莲.抚触和心理护理对女性甲状腺手术患者应激反应影响分析[J].中国现代药物应用,2015,9(1):153-155. DOI:10.14164/j.cnki.cn11-5581/r.2015.01.111.
- [2] 潘国玉.外科手术患者焦虑情绪的护理[J].医学信息,2013,26(6):338-338. DOI:10.3760/cma.j.issn.1672-7088.2011.24.110.
- [3] 王梅.心理疏导及放松训练对子宫全切患者手术应激的影响[J].国际护理学杂志,2013,34(1):146-148. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2013.01.080.
- [4] 王振华.手术应激反应 60 例调查分析[J].中国社区医师(医学专业),2013,15(2):56. DOI:10.3969/j.issn.1007-614x.2013.02.049.
- [5] 陈金金.护理干预对甲状腺手术患者心理状态和疼痛的影响[J].世界临床医学,2016,10(13):181.
- [6] 高萍.探讨护理干预对甲状腺手术患者心理状态和疼痛的影响[J].中外女性健康研究,2016,2(23):83-84. DOI:10.3969/j.issn.2096-0417.2016.23.052.
- [7] 高万露,汪小海.患者疼痛评分法的术前选择及术后疼痛评估的效果分析[J].实用医学杂志,2013,29(23):3892-3894. DOI:10.3969/j.issn.1006-5725.2013.23.038.
- [8] 严广斌.NRS 疼痛数字评价量表 numerical rating scale[J].中华关节外科杂志(电子版),2014(3):410. DOI:10.3969/j.issn.1674-134X.2014.03.034.
- [9] 许素莲,郑瑛,王晓君.音乐放松疗法干预对全子宫切除围手术期患者应激反应的影响[J].中国实用医药,2013,8(5):203-204. DOI:10.3969/j.issn.1673-7555.2013.05.150.
- [10] 黄玉群,吴绮丽,李苏女.女性甲状腺手术应激反应 28 例心理护理[J].齐鲁护理杂志,2013,19(6):107-108. DOI:10.3969/j.issn.1006-7256.2013.06.062.
- [11] 俞旺娣,李素珍,袁莉华.综合心理干预对应用 LABP 患者术后心理应激反应的影响[J].实用临床医学,2013,14(1):101-104. DOI:10.3969/j.issn.1009-8194.2013.01.043.
- [12] 陈允恩,姜宝顺,彭焱.甲状腺癌患者术前、术后健康状况调查[J].中国健康心理学杂志,2016,24(3):355-358. DOI:10.13342/j.cnki.cjhp.2016.03.009.
- [13] 周俊峰,王庆辉.个体化护理干预对甲状腺手术患者焦虑心理的影响[J].中国继续医学教育,2015(25):241-242. DOI:10.3969/j.issn.1674-9308.2015.25.166.
- [14] 刘瑶.甲状腺结节与代谢紊乱研究进展[J].临床医药实践,2016,25(6):450-452. DOI:10.16047/j.cnki.cn14-1300/r.2016.06.017.
- [15] 刘洋,马丽斯,周云菲.个性化护理措施在甲状腺手术护理中的效果体会[J].世界最新医学信息文摘,2016,16(68):235-235. DOI:10.3969/j.issn.1671-3141.2016.68.205.
- [16] 李红梅,闫凯凯,张利,等.感受式音乐疗法在甲状腺癌根治术患者围术期的应用[J].国际护理学杂志,2018,37(22):3155-3157. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4351.2018.22.043.

(收稿日期:2019-03-25)

(本文编辑:李媚)

(上接第 1294 页)

- [26] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2018, 49(3):e46-e110. DOI: 10.1016/j.jvs.2018.04.007.
- [27] Seet RCS, Rabinstein AA. Symptomatic Intracranial Hemorrhage following Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke: A

Critical Review of Case Definitions[J]. Cerebrovascular Diseases, 2012, 34(2):106-114. DOI: 10.1159/000339675.

- [28] Lansberg MG, Albers GW, Wijman CA. Symptomatic intracerebral hemorrhage following thrombolytic therapy for acute ischemic stroke: a review of the risk factors[J]. Cerebrovascular Diseases, 2007, 24(24):1-10. DOI: 10.1159/000103110.

(收稿日期:2018-03-11)

(本文编辑:杨丽)

(上接第 1297 页)

- [12] 陈哲周,李美岩.网织红细胞血红蛋白含量诊断妊娠妇女铁缺乏的临床应用研究[J].中国全科医学,2017,20(5):609-612. DOI:10.3969/j.issn.1007-9572.2017.05.022.
- [13] Habib MA, Raynesgreenow C, Soofi SB, et al. Prevalence and determinants of iron deficiency anemia among non-pregnant women of reproductive age in Pakistan[J]. Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition, 2018, 27(1):195. DOI:10.6133/apjcn.042017.14.
- [14] Naqash A, Ara R, Bader GN. Effectiveness and safety of ferric

carboxymaltose compared to iron sucrose in women with iron deficiency anemia: phase IV clinical trials[J]. BMC Womens Health, 2018, 18(1):6. DOI:10.1186/s12905-017-0506-8.

- [15] 吴晓燕,张光宇,王扬滢. PON1 功能活性在糖尿病合并大血管病变中的预测价值以及多种危险因素对其影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(4):433-435. DOI:10.3969/j.issn.1008-8849.2018.04.029.

(收稿日期:2019-05-26)

(本文编辑:沈昱平)