

注射用丹参多酚酸联合替罗非班对急性进展性脑梗死患者NIHSS评分和mRS评分的影响

刘银芳, 曹心慧, 张晓曼*

郑州市第一人民医院 神经内科, 河南 郑州 450004

摘要: **目的** 观察注射用丹参多酚酸联合替罗非班对急性进展性脑梗死患者的NIHSS评分和mRS评分的影响。**方法** 选择2017年1月—2019年12月在郑州市第一人民医院治疗的急性进展性脑梗死患者82例作为研究对象。将患者依据入组时间随机分为对照组和观察组, 每组各41例。对照组前30 min静脉泵入负荷剂量盐酸替罗非班氯化钠注射液, 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$, 后给予0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ 的低剂量维持24 h。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸, 0.13 g加入到250 mL氯化钠注射液中, 1次/d。两组均治疗14 d。观察并比较两组患者的美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)、改良Rankin量表评分(mRS)和不良反应情况。**结果** 治疗后, 两组NIHSS评分均显著下降, 同组治疗前后比较差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 观察组NIHSS评分明显低于对照组, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗90 d后随访, 观察组mRS评分总有效率为82.9%, 显著高于对照组的61.0%, 两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组患者均未出现严重不良反应, 在肝功能异常、血小板减少、牙龈出血、皮肤黏膜出血等方面, 差异无统计学意义。**结论** 注射用丹参多酚酸联合替罗非班能够减轻急性进展性脑梗死患者神经缺损症状, 改善预后, 且不良反应轻, 安全性好, 具有一定的临床应用推广价值。

关键词: 注射液丹参多酚酸; 替罗非班; 急性进展性脑梗死; 美国国立卫生研究院卒中量表评分; 改良Rankin量表; 不良反应

中图分类号: R971

文献标志码: A

文章编号: 1674-6376(2020)08-1635-04

DOI: 10.7501/j.issn.1674-6376.2020.08.031

Effect of Salvianolic Acids for Injection combined with tirofiban on NIHSS and mRS scores in patients with acute progressive cerebral infarction

LIU Yinfang, CAO Xinhui, ZHANG Xiaoman

Department of Neurology, the First People Hospital of Zhengzhou, Zhengzhou 450004, China.

Abstract: Objective To observe the effect of Salvianolic Acids for Injection combined with tirofiban on NIHSS and mRS scores in patients with acute progressive cerebral infarction. **Methods** A total of 82 patients with acute progressive cerebral infarction treated in the First People Hospital of Zhengzhou from January 2017 to December 2019 were selected as study subjects. The patients were randomly divided into the control group and the observation group according to the enrollment time, with 41 cases in each group. Patients in the control group were injected intravenously for Tirofiban hydrochloride Sodium Chloride Injection with a loading dose of 0.4 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ in the first 30 min, and then 0.1 $\mu\text{g}/(\text{kg}\cdot\text{min})$ was given as a low dose for 24 h. Patients in the observation group were iv administered with Salvianolic Acids for Injection on the basis of control group, 0.13 g was added to 250 mL sodium chloride injection, once daily. Both groups were treated for 14 d. After treatment, NIHSS score, mRS score, and adverse reactions were observed and compared in two groups. **Results** After treatment, NIHSS score in two groups were decreased significantly, and the difference before and after treatment in the same group was statistically significant ($P<0.05$). After treatment, the NIHSS score in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$). After 90 days of follow-up, the total effective rate of mRS score in the observation group was 82.9%, which was significantly higher than 61.0% in the control group, and the difference between two groups was statistically significant ($P<0.05$). There were no serious adverse reactions in two groups, and there were no statistically significant differences in liver function abnormalities, thrombocytopenia, gingival bleeding, skin mucosal bleeding in two groups. **Conclusion** Salvianolic Acids for

收稿日期: 2020-07-04

第一作者: 刘银芳(1985—),男,硕士,主治医师,研究方向脑血管病。E-mail:l20075620824@163.com

*通信作者: 张晓曼(1970—),女,硕士,主任医师,研究方向脑血管病。E-mail:zhangxiaoman2@126.com

Injection combined with tirofiban can alleviate nerve defect symptoms and improve prognosis in patients with acute progressive cerebral infarction, with mild adverse reactions and good safety, and certain clinical application value.

Key words: Salvianolic Acids for Injection; tirofiban; acute progressive cerebral infarction; NIHSS score; mRS score; adverse reactions

急性脑梗死是一种好发于中老年人且致残率及死亡率较高的脑血管疾病,约75%患者遗留神经功能障碍^[1],其中进展性脑梗死神经缺损症状进展快,预后差,是危害严重的一种临床亚型^[2]。进展性脑梗死常发生在急性脑梗死发病后6 h~7 d,错失静脉溶栓及介入取栓的最佳时机,则致残率及致死率显著增高。但目前仍无控制进展性脑梗死特效药物,临床上采取抗血小板药物、抗凝、扩容等治疗措施改善缺血部位供血,挽救缺血半暗带^[3]。

替罗非班是具有溶栓潜能且快速有效的血小板聚集抑制剂,能够改善微循环,已被建议作为治疗进展性脑梗死的一种选择,但仍由不足之处,对部分小血管闭塞型进展性脑梗死效果较好,但对大动脉粥样硬化型等其他类型效果欠佳^[4]。注射用丹参多酚酸是一种从丹参精炼的有效物质,近些年研究发现其具有抑制血小板聚集黏附、保护心脑血管、抗氧化、抗动脉粥样硬化、清除自由基等多重作用,能够改善急性脑梗死梗死部位及周边缺血半暗带的血液循环,促进侧枝生成及开放,进而改善神经功能缺损^[5]。本研究采用注射用丹参多酚酸联合替罗非班治疗急性进展性脑梗死,观察其对急性进展性脑梗死患者的神经损伤症状及预后的影响,并通过观察药物相关不良反应,分析其疗效及安全性,为急性进展性脑梗死探索新的治疗方案。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选择2017年1月—2019年12月在郑州市第一人民医院治疗的急性进展性脑梗死患者82例作为研究对象。其中男50例,女32例;年龄32~80岁,平均年龄(67.41±11.55)岁;发病至入院时间4~21 h,平均发病至入院时间(11.82±4.74)h。既往吸烟35例,饮酒19例;高血压37例,糖尿病27例;发病前改良Rankin量表评分^[6](mRS)0分68例,mRS 1分14例。

1.2 纳入和排除标准

入选标准:(1)所有患者符合中国急性缺血性脑卒中诊治指南中诊断标准^[7],且经头颅核磁共振(MR)或电子计算机断层扫描(CT)证实存在急性脑梗死;(2)年龄18~80岁,发病在24 h内;(3)美国国立卫生研究院卒中量表评分(NIHSS)^[8]在4~24

分;(4)在24 h内出现神经缺损症状进行性加重或阶梯性恶化,NIHSS评分进展≥1分;(5)患者及家属知情同意。

排除标准:(1)发病前mRS>1级者;(2)起病时间窗不明确或晨醒卒中者;(3)有凝血功能异常或既往脑出血病史者;(4)2周内消化道出血病史或3个月内受到严重创伤或进行大手术者;(5)合并严重肝肾功能不全等疾病者;(6)意识障碍且无亲属者;(7)瘤卒中者;(8)对试验药物过敏者。

1.3 分组和治疗方法

将患者依据入组时间随机分为对照组和观察组,每组各41例。对照组男24例,女17例;年龄32~80岁,平均年龄(68.73±9.99)岁;发病至入院时间4~20 h,平均发病至入院时间(11.40±4.26)h;收缩压110~240 mmHg(1 mmHg=133 Pa),平均收缩压(169.41±73.17)mmHg;既往高血压21例,糖尿病15例,吸烟16例,饮酒8例;发病前MRS 0分36例,1分5例。观察组男26例,女15例;年龄38~80岁,平均年龄(66.10±12.92)岁;发病至入院时间4~21 h,平均发病至入院时间(12.23±5.20)h;收缩压106~270 mmHg,平均收缩压(182.12±136.38)mmHg;既往高血压25例,糖尿病12例,吸烟19例,饮酒11例;发病前MRS 0分32例,1分9例。两组在性别、年龄、入院时收缩压、脑血管病危险因素(糖尿病、高血压、吸烟、饮酒)及发病前mRS等方面差异无统计学意义。

两组患者均给予抑制血小板聚集、强化降脂、清除自由基等药物治疗。对照组前30 min静脉泵入负荷剂量盐酸替罗非班氯化钠注射液(远大医药(中国)有限公司,国药准字H20041165,规格100 mL:盐酸替罗非班5 mg与氯化钠0.9 g;生产批号170101、181101、190102),0.4 µg/(kg·min),后给予0.1 µg/(kg·min)的低剂量维持24 h。观察组在对照组治疗的基础上静脉滴注注射用丹参多酚酸(天津天士力之骄药业有限公司,规格0.13 g/支,生产批号20170103、20181001),0.13 g加入到250 mL氯化钠注射液中,1次/d。两组均治疗14 d。

1.4 观察指标

采取NIHSS评分及mRS评分评定两组患者神

经功能缺损及预后状况^[9],其中NIHSS评分是目前应用最广泛的神经功能缺损及病情严重程度的评估量表,由11项内容组成,包括意识、凝视、视野、面瘫、上下肢运动、感觉、共济失调、语言、构音障碍、忽视等内容,分数为0~42分,分数越高神经缺损及病情越严重。mRS是判断脑卒中预后的重要指标,分为1~6分,0分完全无症状,1分尽管有症状,但无明显残疾;2分轻度残疾;3分中度残疾,需要一些帮助,但行走不需帮助;4分重度残疾,不能独立行走;5分严重残疾,卧床,大小便失禁,要求持续护理和关注;6分表示死亡。由2名高年资医生评定患者治疗前后的NIHSS评分及90 d后随访mRS评分,并分析其组间差异。90 d mRS评分0~2分,提示预后良好,mRS 3~5分提示预后不良,6分表示死亡。

总有效率=预后良好例数/总例数

1.5 不良反应观察

收集两组药物相关性不良反应,包括血小板减少、肝功能损伤、牙龈出血、皮肤黏膜出血、消化道出血、脑梗死、颅内出血等,通过比较两组患者的不良反应,观察药物的安全性。

1.6 统计学方法

利用SPSS 17.0统计软件进行数据分析,如计量资料等符合正态分布,采用独立样本 t 检验,以 $\bar{x} \pm s$ 表示,如不符合正态分布,采用秩和检验的方法;计数资料采用 χ^2 检验。

2 结果

2.1 两组NIHSS评分比较

治疗后,两组NIHSS评分均显著下降,同组治

疗前后比较差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组NIHSS评分明显低于对照组,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表1。

表1 两组NIHSS评分比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison on NIHSS score between two groups($\bar{x} \pm s$)

组别	n/例	NIHSS评分	
		治疗前	治疗后
对照	41	12.39±4.55	7.56±6.03*
观察	41	12.24±5.39	4.63±4.64**

与同组治疗前比较: * $P < 0.05$; 与对照组治疗后比较: ** $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs same group before treatment; ** $P < 0.05$ vs control group after treatment

2.2 两组90 d后mRS评分比较

治疗90 d后随访,观察组mRS评分0分12例,1分14例,2分8例,3分4例,4分2例,5分1例,总有效率为82.9%,对照组mRS评分0分9例,1分10例,2分6例,3分11例,4分3例,5分2例,总有效率为61.0%,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表2。

2.3 两组不良反应比较

观察组治疗后出现2例肝功能异常,1例血小板减少,7例牙龈出血,3例皮肤黏膜出血;对照组治疗后出现3例肝功能异常,5例牙龈出血,1例皮肤黏膜出血,两组均未出现脑出血、消化道出血等严重不良反应,停药后不良反应均消失。两组不良反应无统计学意义,见表3。

表2 两组mRS评分比较

Table 2 Comparison on mRS score between two groups

组别	n/例	mRS评分							预后良好/例	总有效率/%
		0分/例	1分/例	2分/例	3分/例	4分/例	5分/例	6分/例		
对照	41	9	10	6	11	3	2	0	25	61.0
观察	41	12	14	8	4	2	1	0	34*	82.9*

与对照组比较: * $P < 0.05$

* $P < 0.05$ vs control group

表3 不良反应发生情况比较

Table 3 Comparison on adverse effects between two groups

组别	n/例	肝功能异常/例	血小板减少/例	牙龈出血/例	皮肤黏膜出血/例	消化道出血/例	颅内出血/例
对照	41	3	0	5	1	0	0
观察	41	2	1	7	3	0	0

3 讨论

急性进展性脑梗死常发生在卒中后6 h至1周

内,患者神经功能缺损症状进行性或阶梯型恶化,进展迅速,致死和残疾率高,严重影响患者生活质

量^[2]。目前临床上仍无治疗进展性脑梗死的特效药物,即使进展性脑梗死在时间窗内得到静脉溶栓治疗,仍有11.8%的患者会出现临床症状恶化,其中82%会出现持续闭塞或再闭塞^[10]。国内外学者对进展性脑梗死的病理生理及发病机制进行了一系列研究,目前普遍认为其与颅内动脉粥样硬化持续进展、动脉附壁斑块破裂、侧支循环未建立或开通不良、血栓的不断增大等因素相关,部分研究表明高血压、低血压、血糖、炎症因子等也参与了进展性脑梗死的发病过程^[11-12]。急性进展性脑梗死发病机制复杂,有众多因素参与,单一的药物很难达到理想的治疗效果,因此需要采取多种不同作用机制及靶点的药物来协同治疗急性进展性脑梗死。抗血小板、抗凝、抗氧化、清除自由基、保护线粒体、促进侧枝生成、扩容等药物在进展性脑梗死的治疗上取得一定成效,但仍不能完全阻止脑梗死进展。急性进展性脑梗死危害较大,往往导致患者致死或遗留严重残疾,因此探索多种药物联合治疗急性进展性脑梗死非常必要且意义重大。

血栓形成及扩大在急性进展性脑梗死的发病进程中发挥重要作用,因此快速起效且副作用小的抗血小板聚集药物非常关键。传统药物抗血小板药物阿司匹林及氯吡格雷等治疗急性脑梗死得到了各大指南的推荐^[13-14],但是阻止急性进展性脑梗死的进展仍有一定不足,起效相对慢,不同人耐受剂量不同且部分人群存在药物抵抗现象。替罗非班是GPIIb/IIIa受体抑制剂,能够可逆抑制血小板表面的GPIIb/IIIa受体,直接作用血小板的聚集的最终通路,中断血小板聚集黏附的进程,阻止血栓形成^[15-16],静脉给药5 min即可达到抑制血小板聚集作用,1 h可达到稳定血药浓度,且半衰期短,停药3至4 h可恢复血小板功能,因此具有强效的抗血小板聚集黏附作用,同时无药物抵抗现象且不增加出血事件的发生^[16]。Philipps J^[17]等研究表明,替罗非班能够抑制血小板聚集、改善血管内皮细胞功能,进而改善微循环,显著逆转急性进展小血管闭塞性脑梗死的神经损伤症状。尹帅领^[18]在进展性脑梗死患者中应用替罗非班,发现短期应用替罗非班可显著降低脑梗死再进展风险且不增加出血风险。

注射用丹参多酚酸是从丹参中提取的水溶性酚酸类物质组成,主要组成为丹酚酸D内酯、丹酚酸D、原儿茶醛、迷迭香酸、紫草酸、丹酚酸B、丹酚酸Y等^[19]。研究表明,丹参具有保护心脑血管、抗氧化、抑制血小板聚集及黏附、抗动脉粥样硬化、清

除自由基、抗炎、改善血管内皮功能、减轻再灌注损伤等多重作用,在急性进展性脑梗死的治疗上取得一定成效^[20-21]。

本研究采用注射用丹参多酚酸联合替罗非班治疗急性进展性脑梗死取得显著疗效。治疗后,两组患者治疗后NIHSS评分均下降,但观察组NIHSS评分下降更显著,90 d后随访mRS评分,观察组总有效率显著高于对照组,说明注射用丹参多酚酸联合替罗非班疗效显著。药物不良反应是临床关注的重点,本研究中共22例出现不良反应,主要集中在肝功能异常、血小板减少、牙龈出血、皮肤黏膜出血等方面,特别是牙龈及皮肤黏膜出血,未出现脑出血及消化道出血等严重不良反应。观察组比对照组不良反应例数稍多,但无统计学意义。两组不良反应经治疗或停药后均消失,未造成严重不良事件,说明注射用丹参多酚酸联合替罗非班治疗急性进展性脑梗死是安全有效。

综上所述,注射用丹参多酚酸联合替罗非班能够减轻急性进展性脑梗死患者神经缺损症状,改善预后,且不良反应轻,安全性好,具有一定的临床应用价值。

参考文献

- [1] Ojike N, Ravenell J, Seixas A, et al. Racial disparity in stroke awareness in the US: an analysis of the 2014 national health interview survey [J]. J Neurol Neurophysiol, 2016, 7(2): 365.
- [2] 李少梅, 林耀波. 急性前循环进展性缺血性卒中影响因素分析 [J]. 中国医学工程, 2009, 17(12): 29-30.
- [3] 王国清, 贾 炜. 进展性卒中的病因分析及治疗进展 [J]. 实用心脑血管病杂志, 2008, 16(6): 83-84.
- [4] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识 [J]. 中国卒中杂志, 2019, 14(10): 1034-1044.
- [5] 梁文仪, 陈文静, 杨光辉, 等. 丹参酚酸类成分研究进展 [J]. 中国中药杂志, 2016, 41(5): 806-812.
- [6] 袁俊亮, 张晓丹, 李海英, 等. smRSq量表在部分中国脑卒中人群中信度和效度的初步研究 [J]. 临床神经病学杂志, 2016, 29(3): 161-163.
- [7] 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2014 [J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(4): 246-257.
- [8] 侯东哲, 张 颖, 巫嘉陵, 等. 中文版美国国立卫生院脑卒中量表的信度与效度研究 [J]. 中华物理医学与康复杂志, 2012, 34(5): 372-374.

(下转第1650页)

还原系统的动态失衡。注射用丹参多酚酸中的酚酸通过清除自由基、抑制自由基生成和抗脂质过氧化3个过程来达到抗氧化作用^[10-11]。本研究结果显示,在常规抗血小板、强化他汀、改善脑灌注等药物治疗的基础上,大面积脑梗死患者2周内加用注射用丹参多酚酸治疗,神经功能缺损程度大幅度减少。本研究把脑梗死体积作为大面积脑梗死患者应用丹参多酚酸治疗后的一个对比指标,对照组在治疗后3个月时脑梗死体积较治疗前显著降低,观察组在治疗后1个月及3个月时脑梗死体积显著降低($P<0.01$)。治疗后1个月,观察组脑梗死体积显著低于对照组($P<0.01$)。

综上所述,注射用丹参多酚酸治疗大面积脑梗死患者可降低患者病死率,对患者生活质量、神经功能恢复及梗死体积均有一定的影响。

参考文献

- [1] Huttner H B, Schwab S. Malignant middle cerebral artery infarction: clinical characteristics, treatment strategies, and future perspectives [J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10): 949-958.
- [2] 段雪云, 李剑敏, 熊 隽. 注射用丹参多酚酸盐的临床应用分析 [J]. *药物流行病学杂志*, 2013, 22(11): 591-593.
- [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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273.
- [4] 张 磊, 刘建民. 美国国立卫生研究院卒中量表 [J]. *中华神经外科杂志*, 2012, 28(5): 455.
- [5] 闵 瑜, 吴媛媛, 燕铁斌. 改良 Barthel 指数(简体中文版)量表评定脑卒中患者日常生活活动能力的效度和信度研究 [J]. *中华物理医学与康复杂志*, 2008, 30(3): 185-188.
- [6] Aoki J, Tateishi Y, Cummings C L, et al. Diffusion-weighted imaging volume as the best predictor of the diffusion-perfusion mismatch in acute stroke patients within 8 hours of onset [J]. *J Neuroimaging*, 2015, 25(2): 217-225.
- [7] Zha A M, Sari M, Torbey M T. Recommendations for management of large hemispheric infarction [J]. *Curr Opin Crit Care*, 2015, 21(2): 91-98.
- [8] 田介峰, 阎 红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [9] Zhao G R, Zhang H M, Ye T X, et al. Characterization of the radical scavenging and antioxidant activities of danshensu and salvianolic acid B [J]. *Food Chem Toxicol*, 2008, 46(1): 73-81.
- [10] Chang C C, Chang Y C, Hu W L, et al. Oxidative stress and Salvia miltiorrhiza in aging-associated cardiovascular diseases [J]. *Oxidative Med Cell Longev*, 2016, 2016: 1-11.
- [11] Liu X Y, Gao Z G, Wu Y R, et al. Author Correction: Salvianolic acids from antithrombotic Traditional Chinese Medicine Danshen are antagonists of human P2Y1 and P2Y12 receptors [J]. *Sci Rep*, 2018, 8: 11380.
- [12] 魏书艳, 杨 凡, 李 轩, 等. 颅内动脉钙化与进展性脑梗死的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(12): 1087-1089.
- [13] 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.
- [14] Furie K L, Jayaraman M V. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.
- [15] Yang M, Huo X C, Miao Z R, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor tirofiban in acute ischemic stroke [J]. *Drugs*, 2019, 79(5): 515-529.
- [16] Schwarz M, Meade G, Stoll P, et al. Conformation-specific blockade of the integrin GPIIb/IIIa: a novel antiplatelet strategy that selectively targets activated platelets [J]. *Circ Res*, 2006, 99(1): 25-33.
- [17] Philipps J, Thomalla G, Glahn J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban: experience in 35 patients [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 28(5): 435-438.
- [18] 尹帅领. 替罗非班对急性进展性脑梗死的疗效观察 [J]. *中国实用神经疾病杂志*, 2018, 21(21): 2373-2377.
- [19] 田介峰, 阎 红, 王瑞静, 等. 丹参多酚酸提取物化学成分分离与鉴定 [J]. *中草药*, 2018, 49(21): 5024-5028.
- [20] 司肖曼, 李小梅, 程 坤, 等. 注射用丹参多酚酸对进展性脑梗死患者血清 MMP-9、S100B、MBP 的影响 [J]. *药物评价研究*, 2019, 42(2): 250-253.
- [21] 于超男, 李 渊, 于风景, 等. 注射用丹参多酚酸联合肝素治疗进展性脑卒中的临床研究 [J]. *药物评价研究*, 2020, 43(3): 477-481.

(上接第1638页)

- [9] 黄文龙, 谢小华. 脑卒中特异性神经功能缺损程度评估量表的研究进展 [J]. *广东医学*, 2018, 39(S1): 305-308.
- [10] Saqqur M, Molina C A, Salam A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study [J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 69-74.
- [11] Thanvi B, Treadwell S, Robinson T. Early neurological deterioration in acute ischaemic stroke: predictors, mechanisms and management [J]. *Postgrad Med J*, 2008, 84(994): 412-417.
- [12] 魏书艳, 杨 凡, 李 轩, 等. 颅内动脉钙化与进展性脑梗死的相关性研究 [J]. *中风与神经疾病杂志*, 2017, 34(12): 1087-1089.
- [13] 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.
- [14] Furie K L, Jayaraman M V. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke [J]. *Stroke*, 2018, 49(3): 509-510.