1例脑梗死出血转化合并心房颤动患者的药学监护Δ

高　领[1,2],袁　静[3],覃文杰[1,4],朱　斌[2],李现周[1,5],钱　皎[1#](1.海军军医大学第一附属医院药学部,上海 200433;2.中国人民解放军陆军第七十一集团军医院药剂科,江苏 徐州　221004;3.海军军医大学第一附属医院儿科,上海　200433;4.湖南省人民医院药学部,长沙　410005;5.联勤保障部队第九九零医院药剂科,河南 驻马店　463000)

中图分类号　R969.3　　**文献标志码**　A　　**文章编号**　1001-0408(2024)24-3071-05
DOI　10.6039/j.issn.1001-0408.2024.24.18

摘　要　目的　为脑梗死出血转化合并心房颤动患者的药学监护提供参考。**方法**　临床药师参与1例脑梗死出血转化合并心房颤动患者的治疗过程。针对患者支架植入及动脉取栓术后发生脑梗死出血转化,临床药师建议停用抗血小板药物,并给予血浆和冷沉淀治疗;针对患者D-二聚体显著升高,临床药师建议给予低分子肝素抗凝;针对患者脑梗死出血转化复发,临床药师建议停用利伐沙班,给予人凝血酶原复合物。**结果**　医生采纳临床药师的建议。经治疗后,患者病情好转,准予带药出院。**结论**　临床药师通过权衡抗凝-出血的治疗矛盾,开展凝血指标监测、判断重启抗凝的时间和指征、药学监护等药学服务,评估个体化风险,优化患者用药方案,保障了患者用药的安全性和有效性。

关键词　脑梗死出血转化;心房颤动;抗凝重启;药学监护;临床药师

Pharmaceutical care in a patient with hemorrhagic transformation after cerebral infarction complicated with atrial fibrillation

GAO Ling[1,2], YUAN Jing[3], QIN Wenjie[1,4], ZHU Bin[2], LI Xianzhou[1,5], QIAN Jiao[1] (1. Dept. of Pharmacy, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 2. Dept. of Pharmacy, the 71st Group Army Hospital of PLA, Jiangsu Xuzhou 221004, China; 3. Dept. of Pediatrics, the First Affiliated Hospital of Naval Medical University, Shanghai 200433, China; 4. Dept. of Pharmacy, Hunan Provincial People's Hospital, Changsha 410005, China; 5. Dept. of Pharmacy, the 990 Hospital of Joint Logistics Support Force, Henan Zhumadian 463000, China)

ABSTRACT　OBJECTIVE To provide a reference for pharmaceutical care in patients with hemorrhagic transformation after cerebral infarction complicated with atrial fibrillation. **METHODS** Clinical pharmacists participated in the treatment practice of a patient with hemorrhagic transformation after cerebral infarction complicated with atrial fibrillation. Because the patient had a hemorrhagic transformation after cerebral infarction after stent implantation and arterial thrombolysis, the clinical pharmacists recommended stopping antiplatelet drugs and giving plasma and cold precipitation; because D-dimer was significantly elevated, the clinical pharmacists recommended anticoagulant therapy with low-molecular heparin. Due to the patient's recurrence of hemorrhagic transformation after cerebral infarction, the clinical pharmacists recommended discontinuing rivaroxaban and administering human prothrombin complex concentrate. **RESULTS** The physician adopted the clinical pharmacists' recommendation. After treatment, the patient's condition tended to improve steadily and was allowed to be discharged with medication. **CONCLUSIONS** The clinical pharmacists assessed the individualized risk and optimized the patient's medication regimen by suggesting discontinuation of antiplatelet and anticoagulant drugs, carrying out pharmaceutical care such as coagulation index monitoring, determining the time and indications for restarting anticoagulation, and pharmaceutical monitoring, to ensure the safety and efficacy of the patient's medication.

KEYWORDS　hemorrhagic transformation after cerebral infarction; atrial fibrillation; anticoagulant restart; pharmaceutical monitoring; clinical pharmacist

脑梗死出血转化是指脑梗死患者缺血区恢复血流灌注所导致的出血现象,目前定义为脑梗死后首次颅脑计算机断层扫描(computed tomography,CT)/磁共振成像(magnetic resonance imaging,MRI)未发现出血,而再

Δ**基金项目**　国家自然科学基金面上项目(No.82171867);海军军医大学校级课题(No.2023MS025)

＊**第一作者**　主管药师,硕士。研究方向:抗凝治疗。E-mail:gaoling9797@163.com

#**通信作者**　副主任药师,博士。研究方向:临床药学。E-mail:qianjiaosmmu@163.com

次CT/MRI检查时发现有颅内出血，或首次CT/MRI可以确定的出血性梗死[1]。脑梗死出血转化主要包括自发性脑出血转化和治疗性脑出血转化，其中治疗性脑出血转化又可分为溶栓相关性脑出血转化、抗血小板药物相关性脑出血转化和抗凝药物相关性脑出血转化。其中，抗凝药物相关性脑出血转化是指脑梗死患者经抗凝治疗后出现的出血转化。有文献报道，口服抗凝药物相关性脑出血转化占全部脑梗死出血转化的25.8%，且较自发性脑出血转化有更高的血肿扩大发生率、更高的死亡率和更差的预后[2]。治疗性脑出血转化合并心房颤动患者抉择抗栓治疗方案的难度大，如何有效干预此类患者的抗栓治疗存在诸多困难和疑点。本文分析了临床药师参与1例抗凝药物相关性脑出血转化合并心房颤动患者的治疗过程，探索出血原因及治疗监护要点，旨在为临床识别、诊断和治疗此类患者提供依据。

1 病例资料

患者，男性，46岁，体重80 kg，因“突发言语不清伴左侧肢体无力6 h余”于2024年4月12日于海军军医大学第一附属医院就诊。患者既往有高血压病史5年，口服苯磺酸氨氯地平片治疗，血压控制欠佳，无糖尿病和心房颤动病史，无其他用药史。

患者入院查体示体温36.0 ℃，脉搏112次/min，呼吸18次/min，血压168/115 mmHg（1 mmHg＝0.133 kPa），血糖20.9 mmol/L；格拉斯哥昏迷量表（Glasgow Coma Scale，GCS）评分15分，美国国立卫生研究院卒中量表（National Institute of Health Stroke Scale，NIHSS）评分16分；神志嗜睡，言语欠清晰；肌张力正常，左侧肌力3级，未见不自主运动；左侧肢体痛觉减退。

患者CT检查示右侧颈内动脉重度狭窄，右侧大脑中动脉闭塞，右侧额颞叶梗死灶；心电图检查示心房颤动伴快速心室率、左前分支阻滞；凝血功能指标检查示D-二聚体（D-dimer，D-D）0.67 mg/L，凝血酶原时间（prothrombin time，PT）11.3 s，国际标准化比值（international normalized ratio，INR）0.96；肝肾功能检查示天冬氨酸转氨酶30 U/L，丙氨酸转氨酶32 U/L，肌酐102 μmol/L，肾小球滤过率91 mL/min。

患者入院诊断包括：（1）急性脑梗死；（2）右侧颈动脉闭塞；（3）右侧大脑中动脉闭塞；（4）高血压3级（极高危）；（5）心房颤动。

2 主要治疗过程

2024年4月12日，患者突发脑梗死6 h余入院（因超过溶栓时间窗，故未接受溶栓治疗），予以盐酸替罗非班氯化钠注射液[50 mL，q12 h，微泵（10 mL/h）]抗血小板+盐酸乌拉地尔注射液（200 mg，临时，微泵）降压+人胰岛素注射液（6 IU，临时，皮下注射，随后40 IU，临时，微泵）降糖+阿托伐他汀钙片（20 mg，1次/晚，胃管注入）调脂+丁苯酞氯化钠注射液（25 mg，q12 h，静脉滴注）营养神经+注射用艾司奥美拉唑钠（40 mg，q12 h，静脉滴注）抑酸护胃等治疗。该患者的CHA2DS2-VASc-60评分（用于评价心房颤动患者的栓塞风险）3分，HAS-BLED评分（用于评价心房颤动患者的出血风险）4分，提示栓塞风险与出血风险均较高。

2024年4月13日，患者情况好转，能够口服给药，故停用盐酸替罗非班氯化钠注射液，调整为阿司匹林肠溶片（100 mg，qd，口服）和硫酸氢氯吡格雷片（75 mg，qd，口服）抗血小板。

2024年4月14日，患者行“右侧颈内动脉支架植入术+右侧大脑中动脉取栓术”，术后CT检查示未见颅内出血。胸部CT示双肺炎症、渗出，提示肺部感染，予以注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠（3 g，q8 h，静脉滴注）抗感染治疗。

2024年4月15日，患者复查CT示右侧额叶及基底节区出血转化，血常规检查示红细胞计数2.04×10^{12} L^{-1}、血小板计数（platelet，PLT）81×10^{9} L^{-1}、血红蛋白65 g/L。血栓弹力图检测示凝血综合指数－2.2，凝血时间4.8 min，最大振幅45 mm。根据患者病例资料及用药经过，临床药师考虑为抗血小板药物相关性脑出血转化，建议停用抗血小板药物并给予血浆200 mL和冷沉淀10单位输血治疗。患者粪隐血试验示“++”，胃隐血试验示“+++”，提示术后发生应激性溃疡，继续给予注射用艾司奥美拉唑钠治疗。

2024年4月16日，患者复查CT示脑出血转化与前日相仿。由于患者出现脑水肿伴颅内压增高，故行“右侧去骨瓣减压术”减压。

2024年4月17日，患者痰培养结果示金黄色葡萄球菌“++”，医生停用注射用头孢哌酮钠舒巴坦钠，予以注射用盐酸万古霉素（0.5 g，q12 h，静脉滴注）治疗。

2024年4月18日，患者复查凝血指标示D-D 6.29 mg/L，栓塞风险升高。临床药师建议给予低分子肝素抗凝治疗，医生采纳该建议，予依诺肝素钠注射液（4 000 IU，qd，皮下注射）。

2024年4月20日，患者血生化检查示肾小球滤过率51 mL/min，肾功能明显受损。临床药师考虑可能为万古霉素引起的不良反应，建议停用万古霉素，改为注射用哌拉西林钠他唑巴坦钠（4.5 g，q8 h，静脉滴注）治疗，医生采纳该建议。

2024年4月24日，患者血生化检查示肾小球滤过率为44 mL/min，复查CT示脑梗死出血转化较前吸收，由于患者合并心房颤动具有抗凝适应证，医生启用利伐沙班片（15 mg，qd，口服）治疗。

2024年4月28日，患者复查CT示脑梗死出血转化较前出现进展、蛛网膜下腔出血，遂立即停用利伐沙班片，临床药师建议给予人凝血酶原复合物（800 IU，临时，静脉滴注），医生采纳该建议。

2024年5月4日，患者复查CT示脑梗死出血转化较前吸收，凝血指标基本恢复正常，感染控制良好，予以出院。出院后继续给予硫酸氢氯吡格雷片（75 mg，qd，口服）抗血小板治疗。临床药师针对用药注意事项对患者进行了用药教育。

患者出院诊断包括：（1）急性脑梗死；（2）右侧颈动脉闭塞（夹层）支架植入术后；（3）右侧大脑中动脉闭塞取栓术后；（4）脑梗死出血转化；（5）脑疝去骨瓣减压术后；（6）肺部感染；（7）高血压3级（极高危）；（8）心房颤动；（9）应激性溃疡；（10）肾功能不全。

患者住院期间的凝血指标监测结果见表1，抗栓药物使用情况见表2。

表1　患者住院期间的凝血指标监测结果

指标	4月12日	4月13日	4月15日	4月18日	4月19日	4月21日	4月23日	4月25日	4月27日	4月29日	5月2日	5月4日
D-D/(mg/L)	0.67	1.31	1.81	6.29	1.04	0.83	0.98	1.20	1.31	1.21	2.44	2.51
PT/s	11.3	12.2	12.7	15.5	15.2	12.7	14.4	15.1	15.6	16.6	14.2	13.9
INR	0.96	1.04	1.08	1.33	1.30	1.08	1.23	1.29	1.34	1.43	1.21	1.19
PLT($\times10^9$)/L^{-1}	101	97	81	53	87	132	205	204	275	161	125	123

表2　患者住院期间抗栓药物使用情况

时间	药物名称	用法用量
4月12日	盐酸替罗非班氯化钠注射液	50 mL，q12 h，微泵（10 mL/h）
4月13－15日	阿司匹林肠溶片	100 mg，qd，口服
4月13－15日	硫酸氢氯吡格雷片	75 mg，qd，口服
4月18－23日	依诺肝素钠注射液	4 000 IU，qd，皮下注射
4月24－28日	利伐沙班片	15 mg，qd，口服

3　用药分析与药学监护

3.1　脑梗死出血转化的发生原因及危险因素

目前，学界公认的脑梗死出血转化的病理生理机制包括梗死后缺血损伤、再灌注损伤、凝血功能紊乱和血脑屏障破坏，其中健康神经血管单元和血脑屏障的功能障碍、损伤是出血转化的病理生理学基础[1]。美国心脏协会/美国卒中学会发布的2022版《自发性脑出血诊疗指南》将脑梗死出血转化的发生原因归纳为血管畸形、脑血管淀粉样变、动脉硬化疾病、药物治疗相关、高血压和其他原因，抗栓治疗是除自身基础疾病外较常见的出血原因[3]。

脑梗死出血转化发生的相关危险因素包括高龄、高血压、高血糖、缺血性心脏病、肾功能障碍、心房颤动、PLT低和抗栓治疗等[1]。相关研究表明，与西方人群相比，亚洲人群接受溶栓治疗的概率更低，且更易发生治疗性脑出血转化[4]。PACIFIC-STROKE 2期试验结果表明，男性、脑梗死直径超过15 mm、皮质梗死、慢性脑梗死、脑微出血和慢性皮质铁沉着症均与早期脑梗死出血转化独立相关[5]；此外，基质金属蛋白酶9、细胞纤连蛋白、血清铁蛋白、活化C反应蛋白、可溶性细胞间黏附分子1、纤维蛋白原等均与脑梗死出血转化的发生相关，以上因素有望作为预测脑梗死出血转化的生物标志物[1,6]。

临床药师通过分析发现，本例患者为亚洲男性，入院时NIHSS评分16分（重度卒中）、血压168/115 mmHg，血糖20.9 mmol/L，PLT低（101×10^9 L^{-1}）且合并心房颤动，以及使用抗栓药物，这些都是患者脑梗死出血转化发生风险升高的风险因素。临床药师推测其出血原因：4月14日患者术后CT检查未见出血，前日服用抗血小板药物阿司匹林肠溶片和硫酸氢氯吡格雷片，4月15日复查CT示脑梗死出血转化，医生与临床药师共同讨论后考虑患者出现的脑梗死出血转化可能与抗血小板药物引起的PLT显著下降相关；4月24日复查CT示出血吸收，但4月28日再次复查CT示出血进展，在排除其他因素后，临床药师考虑为利伐沙班引发的抗凝药物相关性脑出血转化，并且患者住院期间发生的肾功能损伤可能加重了出血倾向。因此，临床药师建议停用利伐沙班片并给予人凝血酶原复合物800 IU，医生采纳建议，患者出血情况好转。

3.2　抗栓用药策略分析

抗血小板药物治疗是脑梗死患者抗栓治疗的基石。糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体特异性拮抗剂替罗非班可通过占据受体结合位点，阻断黏附蛋白结合路径，从而抑制血小板聚集[7]。《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》推荐，替罗非班用于急性脑梗死的推荐剂量为静脉给予负荷剂量0.4 μg/（kg·min），持续30 min（总剂量不超过1 mg），后静脉泵入0.1 μg/（kg·min），维持24 h，治疗周期不超过72 h[7]。本例患者使用的替罗非班总量为50 mL（2.5 mg），以10 mL/h（0.5 mg/h）微泵，虽然用法用量符合上述专家共识的推荐，但未先给予负荷剂量，存在抗血小板作用起效不及时的风险。《自发性脑出血诊疗指南》建议，脑出血发作后24～48 h给予肝素或低分子肝素预防血栓形成是合理的[3]。一项纳入9项研究、4 055例患者的荟萃分析结果显示，脑出血患者在发病1～7 d内预防性使用肝素并不会增加血肿扩大、伤残和死亡的发生风险[8]。本例患者在首次脑出血后第3天D-D升高至6.29 mg/L，栓塞风险较高，且已停用抗血小板药物，故临床药师建议启用预防剂量（4 000 IU，qd）的依诺肝素钠注射液治疗，医生采纳建议。经治疗后，患者D-D水平显著下降，栓塞风险明显降低。

心房颤动相关脑卒中抗凝时机的选择目前多遵循欧洲心脏协会推荐的“1-3-6-12”原则[9]。本例患者NIHSS评分16分，属于重度卒中，虽根据“1-3-6-12”原则，在急性脑梗死后12 d重启抗凝，但未考虑脑梗死后第3天发生了脑梗死出血转化。目前，脑梗死出血转化后抗凝治疗重启的最佳时间点尚无统一共识。《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019》建议，脑梗死出血转化患者可在病情稳定10 d至数周后重启抗栓治疗[1]。Steffel等[9]研究发现，脑梗死出血转化合并心房颤动的患者重启抗凝的平均时间为10 d～2个月。《中国脑出血

诊治指南》建议，在抗凝药物相关性脑出血合并心房颤动患者中，抗凝治疗至少应在脑出血后4周重启[10]。Pennlert等[11]研究纳入了2 619例心房颤动合并首次脑出血患者，结果显示，患者的最佳抗凝启动时间为出血后的7～8周。《自发性脑出血诊疗指南》同样推荐脑出血后7～8周重启抗凝治疗[3]。临床药师综合考虑本例患者的获益风险比，推荐重启抗凝治疗的时间应延长至出血后4～8周，并需经颅脑CT检查示出血完全吸收后再决定。此外，本例患者启用利伐沙班时的肾小球滤过率为44 mL/min，用药剂量选择15 mg，qd，符合《慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者抗凝管理的专家共识》推荐[12]。

3.3 抗凝逆转及药学监护

抗凝逆转是指在使用抗凝药物后，为了纠正或防止出血，恢复患者的正常凝血功能而采取的旨在快速逆转抗凝药物效果的治疗手段。目前，临床常用的抗栓药物包括溶栓药物、抗血小板药物和抗凝药物。针对溶栓相关性脑出血转化和抗血小板药物相关性脑出血转化的首要措施是立即停药，必要时还可应用冷沉淀、血小板、新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma，FFP）、凝血酶原复合物（prothrombin complex concentrate，PCC）、抗纤维蛋白溶解剂等进行逆转治疗[2]。《中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识》推荐在血栓弹力图、光学比浊法、血小板功能测定等血小板功能监测的指导下对抗血小板药物相关性脑出血转化进行逆转治疗[13]。对于抗凝药物相关性脑出血转化患者，静脉使用鱼精蛋白是最推荐和常用的肝素类药物抗凝逆转方案。对于维生素K拮抗剂相关的脑出血转化患者建议静脉注射维生素K和凝血因子替代治疗（包括FFP、PCC等）。与FFP相比，PCC因起效快、容量负荷低、输血反应少、止血效果优而更被指南推荐[14]。对于新型口服抗凝药物相关性脑出血转化患者，最有效的抗凝逆转方案为抗凝药物的特异性拮抗剂，比如依达赛珠单抗逆转达比加群，Andexanet alfa逆转Xa因子抑制剂。然而，国内仅有依达赛珠单抗上市且价格较贵、普及率较低。目前临床常用方案仍是凝血因子替代治疗，推荐PCC、活化PCC、FFP和静脉输注血小板等[3]。本例患者在发生抗血小板药物相关性脑出血转化后立即停药，并予以输注血浆和冷沉淀治疗。输注一个单位血小板，理论上可提高PLT（10～20）×10^9 L^{-1}[15]。本例患者经多次输注后PLT恢复正常。

对于脑梗死出血转化合并心房颤动的患者，药学监护内容应涵盖患者的凝血功能、血小板、血压、血糖、肝肾功能、感染控制等方面。本例患者药学监护要点和实施过程主要包括：（1）凝血功能及血小板监测。临床药师根据4月18日D-D显著升高，建议使用低分子肝素抗凝治疗；根据血栓弹力图及血小板监测结果建议输注血浆和冷沉淀。（2）血糖、血压控制。《中国脑出血诊治指南》推荐脑出血患者的血糖控制在7.8～10.0 mmol/L，收缩压150～220 mmHg的患者在数小时内降压至130～140 mmHg[10]。本例患者脑出血后收缩压基本维持在140 mmHg以下，血糖基本维持在10.0 mmol/L左右。（3）感染控制。本例患者发生肺部感染，医生经验性给予头孢哌酮钠舒巴坦钠治疗，后续根据痰培养结果改为万古霉素。临床药师对万古霉素血药浓度及其对肾功能影响进行了评估，确保血药浓度达标，保证抗感染治疗的有效性。（4）肝肾功能监测。本例患者肾小球滤过率从4月12日的91 mL/min逐步降低至4月20日的51 mL/min，临床药师考虑为万古霉素引起的不良反应，建议停用万古霉素，改为对凝血功能和肾功能影响更小的哌拉西林钠他唑巴坦，医生采纳建议。（5）应激性溃疡的处置。质子泵抑制剂和H_2受体拮抗剂是目前预防应激性溃疡的临床一线用药，推荐应用标准剂量，q12 h，静脉滴注，连续使用3～7 d，少数可延至2周[16]。本例患者合并多项危险因素，虽使用标准方案预防，但术后仍出现应激性溃疡和消化道出血。4月15日，本例患者的粪隐血试验示“++”，胃隐血试验示“+++”。医生继续予以注射用艾司奥美拉唑钠40 mg，q12 h，静脉滴注抑酸护胃后，患者情况好转。

4 结语

脑梗死出血转化合并心房颤动患者存在突出的“抗凝-出血”的治疗矛盾，此类患者出血复发和血栓阻塞的发生风险均较高，如何平衡相关风险，使患者治疗收益最大化是医生在治疗决策时最关心的问题，特别是多数情况下重启抗凝的收益大于停止抗凝。本例患者的诊疗过程涵盖了两次脑梗死出血转化的发生及处置、血压血糖控制、抗感染治疗、发生肾功能受损时不良反应的处置，以及应激性溃疡的治疗等。临床药师全面地考虑患者自身合并的多重危险因素及肝肾功能的动态变化，评估凝血功能和合并使用的非抗栓类药物或是否存在影响凝血功能的中成药，谨慎地判断重启抗凝的时间和指征，协助医生制订安全有效的个体化给药方案，保障了临床用药的安全性。

参考文献

[1] 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. 中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019[J]. 中华神经科杂志，2019，52(4)：252-265.
Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Branch of Neurology of Chinese Medical Association. Consensus on diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in China 2019[J]. Chin J Neurol，2019，52(4)：252-265.

[2] 中华医学会神经外科学分会，中国医师协会急诊医师分会，国家卫生健康委员会脑卒中筛查与防治工程委员会. 出凝血功能障碍相关性脑出血中国多学科诊治指南

[J]. 中国急救医学,2021,41(8):647-660.
Branch of Neurosurgery of Chinese Medical Association, Branch of Emergency Physicians of Chinese Medical Doctor Association, Stroke Screening and Prevention Project Committee of the National Health Commission. Guidelines for multidisciplinary diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage associated with bleeding and coagulation dysfunction in China[J]. Chin J Crit Care Med, 2021, 41(8):647-660.

[3] GREENBERG S M, ZIAI W C, CORDONNIER C, et al. 2022 guideline for the management of patients with spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. Stroke, 2022, 53(7):e282-e361.

[4] MAN S M, SOLOMON N, MAC GRORY B, et al. Trends in stroke thrombolysis care metrics and outcomes by race and ethnicity, 2003-2021[J]. JAMA Netw Open, 2024, 7(2):e2352927.

[5] CHEN C H, SHOAMANESH A, COLORADO P, et al. Hemorrhagic transformation in noncardioembolic acute ischemic stroke: MRI analysis from pacific-stroke[J]. Stroke, 2024, 55(6):1477-1488.

[6] KOVÁCS K B, BENCS V, HUDÁK L, et al. Hemorrhagic transformation of ischemic strokes[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(18):14067.

[7] 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.
Chinese Stroke Association, Chinese Interventional Neuroradiology Society, Intervention Group of Committee of Stroke Prevention and Control of Chinese Preventive Medicine Association. Chinese experts consensus on clinical application of tirofiban in atherosclerotic cerebrovascular diseases[J]. Chin J Stroke, 2019, 14(10):1034-1044.

[8] PAN X, LI J H, XU L, et al. Safety of prophylactic heparin in the prevention of venous thromboembolism after spontaneous intracerebral hemorrhage: a meta-analysis[J]. J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg, 2020, 81(3):253-260.

[9] STEFFEL J, VERHAMME P, POTPARA T S, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation: executive summary[J]. Europace, 2018, 20(8):1231-1242.

[10] 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.中国脑出血诊治指南:2014[J].中华神经科杂志,2015,48(6):435-444.
Branch of Neurology of Chinese Medical Association, Cerebrovascular Disease Group of Branch of Neurology of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage in China: 2014[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(6):435-444.

[11] PENNLERT J, ASPLUND K, ERIKSSON M. Response by Pennlert et al to letter regarding article, "optimal timing of anticoagulant treatment after intracerebral hemorrhage in patients with atrial fibrillation"[J]. Stroke, 2017, 48(4):e116.

[12] 慢性肾脏病非瓣膜性心房颤动抗凝管理工作组.慢性肾脏病合并非瓣膜性心房颤动患者抗凝管理的专家共识[J].中国血液净化,2023,22(8):561-573.
The Working Group on Anticoagulation Management of Non-valvular Atrial Fibrillation in Chronic Kidney Disease Patients. Expert consensus on anticoagulation management in chronic kidney disease patients complicated with non-valvular atrial fibrillation[J]. Chin J Blood Purif, 2023, 22(8):561-573.

[13] 刘晓辉,宋景春,张进华,等.中国抗血栓药物相关出血诊疗规范专家共识[J].解放军医学杂志,2022,47(12):1169-1179.
LIU X H, SONG J C, ZHANG J H, et al. Chinese experts consensus for standardized diagnosis and treatment of antithrombotic drug-related bleeding[J]. Med J Chin People's Liberation Army, 2022, 47(12):1169-1179.

[14] SMITH M M, SCHROEDER D R, NELSON J A, et al. Prothrombin complex concentrate vs plasma for post-cardiopulmonary bypass coagulopathy and bleeding: a randomized clinical trial[J]. JAMA Surg, 2022, 157(9):757-764.

[15] NAGREBETSKY A, AL-SAMKARI H, DAVIS N M, et al. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies[J]. Br J Anaesth, 2019, 122(1):19-31.

[16] 中华医学会创伤学分会神经损伤专业组,中华医学会神经外科学分会颅脑创伤专业组.颅脑创伤后应激性溃疡防治中国专家共识[J].中华神经外科杂志,2018,34(7):649-652.
Neurological Injuries Specialty Group of Branch of Traumatology of Chinese Medical Association, Craniocerebral Trauma Specialty Group of Branch of Neurosurgery of Chinese Medical Association. China expert consensus on prevention and treatment of stress ulcer after traumatic brain injury[J]. Chin J Neurosurg, 2018, 34(7):649-652.

(收稿日期:2024-07-17　修回日期:2024-11-26)
(编辑:陈　宏)