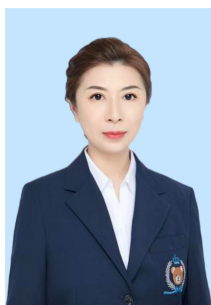


· 专家论坛 ·



专家简介: 孙忠人, 二级教授, 主任医师, 博士研究生导师。黑龙江中医药大学原校长, 国家临床重点专科、国家中医药管理局重点专科中医脑病学科带头人、国家中医药管理局重点学科针灸推拿学科带头人、国家卫计委有突出贡献中青年专家、黑龙江省首批头雁团队-针灸临床创新研究团队带头人、龙江学者、黑龙江省“德艺双馨名中医”、黑龙江省优秀中青年专家、黑龙江省“教学名师”。现任中国针灸学会副会长、中国针灸学会针灸技师工作委员会主任委员、中国针灸学会学科与学术工作委员会副主任委员、世中联脑病专业委员会副会长、世中联中医手法专业委员会副会长、中华中医药学会民间特色诊疗技术研究分会主任委员、全国中医药高等教育学会副理事长、黑龙江省针灸学会会长。主要研究方向: 针灸促进神经损伤再生修复与针灸防治脑脊髓神经病。以第一作者或通信作者在核心期刊发表学术论文200余篇。



专家简介: 杨添淞, 医学博士, 哈尔滨医科大学神经内科出站博士后, 黑龙江省中医药信息学重点实验室主任, 黑龙江中医药大学附属第一医院主任医师, 博士研究生导师。哈尔滨市青年科技奖获得者, 国家自然科学基金函审专家, 国家中医药管理局重点针灸学科梯队骨干成员, 国家临床重点专科、国家中医药管理局重点专科“中医脑病学”人才梯队骨干成员, 黑龙江省政府首批人才项目“头雁计划”针灸康复临床科研创新团队骨干成员。现任中国康复医学会针灸康复专业委员会副主委、中国针灸学会青年工作委员会常委等。主要研究方向: 针灸防治神经系统疾病的临床和机制研究、基于多组学联合分析电针抗慢性疲劳与复合性压力刺激状态下的脑肠调控物质基础与效应网络。发表学术论文91篇, 以第一及通信作者发表SCI论文20篇。

急性缺血性卒中合并免疫性血小板减少症: 发病趋势与治疗现状



扫描二维码
查看更多

陈涛¹, 屈媛媛¹, 李彬彬¹, 鲁菁¹, 邵玉莹¹, 郭述豪¹, 冯楚文², 孙维伯³, 孙忠人⁴, 杨添淞^{5, 6}

【摘要】 从流行病学角度分析, 急性缺血性卒中(AIS)仍是影响我国乃至全球居民生活质量和身体健康的常见病及多发病。免疫性血小板减少症(ITP)属于血液系统恶性疾病, 以血小板减少和自发出血倾向为主要特征, 其发病率虽然较低, 但该病患者发生AIS的风险更高; 且AIS患者经治疗后也会出现血小板减少情况。而AIS的抗凝治疗与ITP的抗出血治疗相矛盾, 故缺乏有效的治疗方案, 导致该类患者死亡率较高、疗效不佳、预后较差。因此, AIS患者合并ITP时应引起临床医师重视。本文基于流行病学分析了AIS与ITP的发病趋势、ITP增加AIS发病风险的原因/机制, 并综述了AIS合并ITP的治疗方案及治疗难点, 以期提高临床医生对AIS合并ITP患者的诊治水平。

【关键词】 缺血性卒中; 血小板减少症; 免疫性血小板减少症; 治疗; 综述

【中图分类号】 R 743.3 R 558.2 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2023.00.162

Acute Ischemic Stroke Complicated with Immune Thrombocytopenia: Morbidity Trend and Treatment Status CHEN Tao¹, QU Yuanyuan¹, LI Binbin¹, LU Jing¹, SHAO Yuying¹, GUO Shuhao¹, FENG Chuwen², SUN Weibo³, SUN Zhongren⁴,

基金项目: 国家自然科学基金面上项目(82074539); 国家自然科学基金青年项目(81704170); 黑龙江省自然科学基金资助项目(LH2020H092)

作者单位: 1.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学研究生院 2.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学附属第一医院教务科 3.150081黑龙江省哈尔滨市, 哈尔滨医科大学第一临床医学院 4.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学 5.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江中医药大学附属第一医院康复二科 6.150040黑龙江省哈尔滨市, 黑龙江省中医药信息学重点实验室

通信作者: 孙忠人, E-mail: sunzhong_ren@163.com 杨添淞, E-mail: 958218699@qq.com

YANG Tiansong^{5,6}

1. Graduate School of Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

2. Department of Academic Affairs, the First Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

3. The First Clinical Medical of Harbin Medical University, Harbin 150081, China

4. Heilongjiang University of Chinese Medicine, Harbin 150040, China

5. Second Department of Rehabilitation, First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Harbin 150040, China

6. Key Laboratory of Chinese Medicine Informatics in Heilongjiang Province, Harbin 150040, China

Corresponding author: SUN Zhongren, E-mail: sunzhong_ren@163.com; YANG Tiansong, E-mail: 958218699@qq.com

【Abstract】 From an epidemiological analysis, acute ischemic stroke (AIS) remains a major common and frequent disease affecting the quality of life and physical health of the population in China and worldwide. Although the incidence of immune thrombocytopenia (ITP), a malignant disease of the hematological system characterized by thrombocytopenia and spontaneous bleeding tendency, is low, patients with this disease are at higher risk of AIS; and thrombocytopenia also occurs in patients with AIS after treatment. The anticoagulant therapy of AIS is inconsistent with the anti-bleeding therapy of ITP, so there is no effective treatment, resulting in a high mortality rate, poor outcome, and poor prognosis for this group of patients. Therefore, the combination of ITP in patients with AIS should attract the attention of clinicians. This article analyzes the trend of AIS and ITP based on epidemiology and the reason/mechanism of ITP increasing the risk of AIS, and reviews the treatment options and treatment difficulties of AIS combined with ITP, with the aim of improving clinicians' treatment outcomes for patients with AIS combined with ITP.

【Key words】 Ischemic stroke; Thrombocytopenia; Immune thrombocytopenia; Treatment; Review

卒中是一种发病率高、致残率高、致死率高、复发率高的疾病。急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是最常见的卒中类型, 占全部卒中患者的60%~80%^[1]。从流行病学角度分析, AIS是影响我国乃至全球居民生活质量和身体健康的常见病、多发病^[2-3]。免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP) 是一种由体液免疫和细胞免疫介导的攻击外周血小板和骨髓巨核细胞后引起的自身免疫性出血疾病^[4], 其主要特征是自身抗体诱导的血小板破坏或血小板产生减少, 进而导致包括颅内出血在内的各种出血并发症^[5]。虽然ITP发病率较低, 但是ITP的出血治疗与AIS的抗凝治疗使AIS合并ITP患者的治疗成为临床难题。本文基于流行病学分析了AIS与ITP的发病趋势, 并综述了AIS合并ITP的治疗方案及治疗难点, 以期提高临床医生对AIS合并ITP患者的诊治水平。

1 基于流行病学分析AIS与ITP的发病趋势

1.1 AIS的发病趋势 全球疾病负担研究 (Global Burden of Disease Study, GBD) 数据显示, 2005—2019年的15年间, 我国缺血性卒中的发病率由117/10万上升至145/10万, 患病率由1 044/10万上升至1 256/10万, 死亡率由71/10万下降到62/10万, 其发病率远高于全球平均水平和发达国家同期水平, 其死亡率虽然呈现下降趋势, 但也远高于发达国家同期水平^[6]。从流行病学特点来看, 我国缺血性卒中中具有平均发病年龄低、死亡率男性低于女性、卒中疾病负担呈现“北高南低”的地域

差异、患病率及死亡率城市高于农村、出院人数及人均医药费用呈持续增长等特点^[2-3]。

1.2 ITP的发病趋势 ITP检出率与检测手段密切相关。据报道, 成人ITP发病率为(2~10)/10万^[7-8], 虽然ITP的发病率较低, 但其检测手段有限且人们对ITP的认识不足, 这不可避免地导致ITP的发病率偏低。调查显示, 成人ITP的发病率呈现逐年升高趋势, 儿童及60岁以上老年人ITP发病率高于其他年龄段, 儿童ITP的发病率为0.004 2%/年, 2~5岁男童ITP发病率略高于女童, 其他年龄段未见明显差异^[9]。此外, 随着年龄增长ITP相关出血风险逐渐升高^[10]。

2 ITP增加AIS发病风险的原因/机制

虽然AIS是临床常见病及多发病, 但其发病机制尚未完全阐明, 且治疗难度较大。韩国国立首尔医院进行的一项调查研究显示, 部分AIS患者无血管危险因素, 但仍发生了AIS, 表明除高血压、高脂血症、心房颤动等血管危险因素外, 其他因素 (如ITP) 也可能增加AIS的发病风险^[11]。因此, 若AIS患者同时存在血管危险因素与ITP, 尚无法明确谁是主要发病原因。目前, AIS合并ITP患者的治疗原则主要为对症治疗, 而寻找新的治疗方法及解决其治疗难题的首要条件是明确ITP增加AIS发病风险的原因/机制。

2.1 血小板被破坏 ITP患者体内血小板被抗体等免疫活性物质或其他因素破坏后, 将释放一种可促进血栓形成的成分——血小板微粒 (platelet microparticle,

PMP)。有研究者在AIS合并ITP患者血液学检测中发现其存在PMP增高现象,而PMP可以激活凝血酶和其他凝血因子,从而促进血栓形成^[12]。此外,在血小板破坏过程中,骨髓中也会释放相当比例的未成熟血小板,进而与血小板破坏过程中产生的大量血小板-白细胞-单核细胞聚集并激活抗体,从而增加血栓形成风险^[13-15]。

2.2 ITP的治疗方法 ITP患者的部分治疗方法会引起血栓并发症,从而增加AIS的发生风险。脾脏是人的重要免疫器官,而脾切除术是ITP的治疗方法之一。MOHREN等^[16]研究发现,约10%的ITP患者在接受脾切除术后出现了血栓并发症,包括门静脉血栓、深静脉血栓和肺栓塞等。静脉注射人免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)和类固醇治疗也会增加ITP患者血栓形成风险。研究发现,IVIG和类固醇治疗可以增加ITP患者血液黏稠度、激活血小板或引起血管痉挛,从而引发血栓并发症,且IVIG治疗后患者的血小板数量会激增^[17-18]。除上述治疗方法外,达那唑治疗也可能与ITP患者动脉血栓形成有关^[19]。

2.3 其他因素 研究表明,在健康个体中一氧化氮具有防止血小板在血管壁黏附的生理作用;但在ITP患者中,一氧化氮或可激活机体的免疫系统,从而增加血栓形成风险^[20]。此外,ITP患者合并其他疾病也可促进血栓形成,如ITP合并抗磷脂综合征或血栓性血小板减少性紫癜可引发血栓事件^[21-23]。

3 AIS合并ITP的治疗方案

3.1 静脉溶栓治疗

3.1.1 指南推荐 静脉溶栓治疗是AIS最有效的治疗方法之一,其药物包括重组组织型纤溶酶原激活剂(recombinanthuman tissue plasminogen activator for injection, rt-PA)、尿激酶和替奈普酶。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[24]指出,使用rt-PA、尿激酶进行静脉溶栓治疗时,血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 为具有明确的出血倾向;除血小板计数降低是ITP患者静脉溶栓治疗的禁忌证外,近期有脏器出血相关病史也属于ITP患者静脉溶栓治疗的禁忌证。《急性缺血性卒中患者早期管理指南:美国心脏协会/美国卒中协会医疗保健专业人员指南》^[25]、《急性缺血性卒中静脉注射阿替普酶纳入和排除标准的科学依据:美国心脏协会/美国卒中协会医疗保健专业人员的声明》^[26]、《加拿大急性脑卒中管理最佳实践建议:院前、急诊科和急性住院脑卒中护理》^[27]指出,血小板计数低下为卒中患者静脉溶栓治疗的相对禁忌证,其中血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 为卒中患者静脉溶栓治疗的绝对禁忌证。但目前血小板计数与出血风险的关系尚不清楚,将血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 列为卒中患者静脉溶栓治疗的绝对禁忌证尚缺乏相关数据支持,故对于AIS合并ITP患

者,在血小板计数允许的情况下或可考虑使用静脉溶栓治疗,但仍需要充分评估其具体情况。

3.1.2 临床研究 THACHIL等^[28]报道了2例发生脑梗死的ITP患者,结果显示,1例患者就诊时血小板计数为 $40 \times 10^9/L$ 、美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分为16分,行rt-PA静脉溶栓治疗后还进行了血管内血栓切除术,治疗结束后24 h、4 d及6个月进行随访,患者NIHSS评分为0分,且未出现出血并发症;另一例患者就诊时血小板计数也 $<100 \times 10^9/L$,行静脉溶栓治疗和血管内血栓切除术后2 h患者出现呕血与脑出血,输注血小板后出血症状未缓解,最后死亡,分析该例患者死亡的原因可能与其凝血功能异常有关,提示脑梗死患者出血死亡原因不能仅考虑为血小板计数低下。LU等^[29]研究发现,血小板计数异常的AIS患者与血小板计数正常的AIS患者出血并发症发生风险无统计学差异,且体外研究也发现,rt-PA对血小板活化无明显影响。

上述研究样本量小,且证据不足,故血小板计数异常是否应作为AIS患者静脉溶栓治疗的绝对禁忌证尚需要相关领域专家进一步论证。

3.2 血管内介入治疗

3.2.1 指南推荐 血管内介入治疗手段包括血管内机械取栓、血管内血栓抽吸、动脉溶栓、急性期血管成形术及支架置入术等。《中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南2022》^[30]指出,血管内介入治疗的禁忌证应参考《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》中静脉溶栓治疗的禁忌证,即血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 。

3.2.2 临床研究 NOGUEIRA等^[31]研究结果显示,35例血小板计数正常的卒中患者接受血管内机械取栓治疗后的临床转归优于270例血小板计数异常的卒中患者,但两组患者存在混杂因素,故尚不能说明血小板计数异常的卒中患者不适宜接受血管内机械取栓治疗;此外,血小板计数正常与血小板计数异常的卒中患者接受血管内机械取栓治疗后的出血风险比较无统计学差异。MÖNCH等^[32]研究结果显示,血小板计数 $<150 \times 10^9/L$ 的卒中患者接受血管内机械取栓治疗后死亡率高于血小板计数正常的卒中患者,临床转归差于血小板计数正常的卒中患者,但二者的出血风险比较无统计学差异。同时回顾相关研究发现,卒中患者进行血管内介入治疗时对血小板计数的要求普遍比静脉溶栓治疗低,如在MULTI-MERCI研究^[33]中部分卒中患者血小板计数 $<30 \times 10^9/L$,在MR-CLEAN研究^[34]中部分卒中患者血小板计数 $<40 \times 10^9/L$,在WIFT PRIME研究^[35]和EXTEND-IA研究^[36]中部分卒中患者血小板计数 $<100 \times 10^9/L$,在DAWN研究^[37]和DEFUSE研究^[38]中部分卒中患者血小板计数 $<50 \times 10^9/L$ 。上述研究表

明,虽然部分患者经血管内介入治疗后出现了出血并发症,但绝大部分患者临床预后良好。

综上,出血风险并不能作为AIS合并ITP患者选择血管内介入治疗的决定性指标,而根据出血风险拒绝进行血管内介入值得商榷。

3.3 抗血小板治疗及抗凝治疗 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》^[24]指出,使用抗血小板药物治疗AIS患者时需要确保无相关禁忌证;而对于特殊AIS患者采用抗凝治疗时需要进行综合评估,如出血风险低但致残性脑栓塞风险高时需谨慎使用,其中以阿司匹林为代表的抗血小板药物仍以血小板减少作为临床用药禁忌证。目前,关于AIS患者接受抗血小板治疗时血小板计数的参考范围仍无直接证据。一项关于ITP患者使用抗血小板药物及抗凝药物情况的调查报告显示,当患者血小板计数 $>50 \times 10^9/L$ 时可以使用抗血小板药物及抗凝药物,但对于血小板计数 $\leq 50 \times 10^9/L$ 的患者仍应谨慎使用抗血小板药物及抗凝药物^[39-40]。

3.4 其他治疗方法 近年来脑冷却疗法与辅助性细胞保护疗法等新兴疗法开始出现。WU等^[41]针对脑冷却疗法进行了动物实验,其通过注射自体血凝块阻塞大脑中动脉而制备缺血性卒中模型,然后对其进行rt-PA静脉溶栓治疗,2.5 h后在大脑中动脉内注射一次冷乳酸林格氏液100 ml ($0 \sim 4^\circ C$),结果显示,完全再通或部分再通的模型梗死体积缩小,神经功能缺损及上肢运动功能障碍减轻,但无再通的模型无上述表现,提示再灌注是脑冷却疗法发挥神经保护作用的前提条件。脑冷却疗法治疗卒中虽然有一定效果,但目前尚缺乏该疗法的规范性指导意见,即何时开始降温、降温后的冷却时长、最佳目标温度及深度、重新变暖时间窗及应用何种设备对人体进行系统冷却等问题仍未解决^[42-43]。目前,辅助性细胞保护疗法相关研究较少,其与脑冷却疗法相同,仅用于动物实验,但其可能具有巨大的应用前景。

4 AIS合并ITP的治疗难点

4.1 循证医学证据不足 目前,关于AIS合并ITP的研究报道较少,且主要为个案报道。同时,ITP发病率低导致相关研究样本量有限,缺少足够的临床数据,不能为AIS合并ITP患者的临床治疗提供指导。此外,临床医生高度重视再灌注治疗和抗血小板或抗凝治疗会增加AIS患者大出血发生风险,而ITP属于自身免疫性出血疾病,两种疾病间的治疗矛盾也导致AIS合并ITP的治疗需要更多临床证据支持,而临床证据的缺乏反过来又导致临床工作者无法有效评估ITP患者的潜在出血风险,从而延误治疗,导致更高的致死率和致残率。

4.2 AIS与ITP的发病机制不明确 病例报道显示,1例烟雾病缺血性卒中合并ITP的患儿在接受包含IVIG在内的一线治疗方案后,血小板计数明显升高,但患儿仍多

次出现缺血性卒中,故研究者认为ITP患者合并缺血性卒中并不是偶然发生^[44]。而明确AIS与ITP的发病机制对AIS合并ITP的预防、治疗及预后改善具有至关重要的作用。

4.3 治疗周期较长 AIS合并ITP患者面临的难题不仅是卒中发病时的治疗困境,其治疗后的康复与预防问题也同样重要。AIS和ITP的治疗周期均较长,尤其是ITP还缺乏治愈方法。

5 小结与展望

ITP患者作为一个特殊群体,其发病率虽然较低,但该病患者发生AIS的风险更高;且AIS患者经治疗后也会出现血小板减少情况。目前,将AIS的治疗手段用于ITP合并AIS患者仍存在很大争议。除明确发病机制外,AIS的血栓成分或许对治疗有一定帮助,如梅照军等^[45]对41例进行机械取栓术的AIS患者的血栓成分进行了分析,结果发现,其中17例患者的血栓中富含红细胞,24例患者的血栓中富含纤维蛋白。KIM等^[46]研究发现,22例心源性栓塞患者血栓主要由红细胞组成,8例动脉粥样硬化患者血栓主要由纤维蛋白和血小板组成。BOECKH-BEHRENS等^[47]研究发现,血栓中含有白细胞。DENORME等^[48]研究发现,血栓中还存在血管性血友病因子。此外,还有学者在血栓中发现了细菌及钙化等^[49-52]。上述研究表明,隐源性缺血性卒中患者的血栓成分并不主要是血小板,甚至并不是血小板。因此,AIS治疗手段是否会影响血小板计数,从而增加出血风险尚需要进一步研究证实。

现有研究数据提示,AIS合并ITP患者治疗前应首要考虑血小板情况,对于血小板计数 $<100 \times 10^9/L$ 的AIS患者需要待血小板计数恢复正常后再进行治疗是临床允许且合理的。而AIS合并ITP是多个专科亟需解决的难题,其需要血液病学专家与神经病学专家协作、现代医学与传统医学结合,共同寻找患者治疗风险与受益的平衡点。

作者贡献:陈涛进行文章的构思与设计、文章的可行性分析、文献/资料收集,撰写论文;屈媛媛、李彬彬、鲁菁、邵玉莹、郭述豪、冯楚文、孙维伯进行文献/资料整理;孙忠人、杨添淞负责文章的质量控制及审核,并对文章整体负责、监督管理。

本文无利益冲突。

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.
- [2] 王亚楠,吴思缈,刘鸣.中国脑卒中15年变化趋势和特点[J].华西医学,2021,36(6):803-807.DOI:10.7507/1002-

- 0179.202105046.
- [3] LIU J F, ZHENG L K, CHENG Y J, et al. Trends in outcomes of patients with ischemic stroke treated between 2002 and 2016: insights from a Chinese cohort [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2019, 12 (12): e005610. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.119.005610.
- [4] LEVINE D N, BROOKS M B. Immune thrombocytopenia (ITP): pathophysiology update and diagnostic dilemmas [J]. *Vet Clin Pathol*, 2019, 48 (Suppl 1): 17–28. DOI: 10.1111/vcp.12774.
- [5] CORTELAZZO S, FINAZZI G, BUELLI M, et al. High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *Blood*, 1991, 77 (1): 31–33.
- [6] Global Burden of Disease Collaborative Network. Global Burden of Disease Tudy 2019 (GBD 2019) results [EB/OL]. [2023-01-20]. <http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool>.
- [7] RING E, AMMER K. Infrared thermal imaging in medicine [J]. *Physiol Meas*, 2012, 33: R33–46. DOI: 10.1088/0967-3334/33/3/R33.
- [8] 张冉, 朱胜群, 瞿强, 等. 红外热成像技术在西医学领域的研究进展 [J]. *中国卫生产业*, 2019, 16 (4): 197–198.
- [9] YONG M, SCHOONEN W M, LI L, et al. Epidemiology of paediatric immune thrombocytopenia in the general practice research database [J]. *Br J Haematol*, 2010, 149 (6): 855–864. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08176.x.
- [10] DEANE S, TEUBER S S, GERSHWIN M E. The geoepidemiology of immune thrombocytopenic purpura [J]. *Autoimmun Rev*, 2010, 9 (5): A342–349. DOI: 10.1016/j.autrev.2009.11.020.
- [11] PARK H K, LEE S H. Ischemic stroke associated with immune thrombocytopenia: lesion patterns and characteristics [J]. *Neurol Sci*, 2014, 35 (11): 1801–1806. DOI: 10.1007/s10072-014-1843-0.
- [12] JY W, HORSTMAN L L, ARCE M, et al. Clinical significance of platelet microparticles in autoimmune thrombocytopenias [J]. *J Lab Clin Med*, 1992, 119 (4): 334–345.
- [13] RHEE H Y, CHOI H Y, KIM S B, et al. Recurrent ischemic stroke in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Thrombolysis*, 2010, 30 (2): 229–232. DOI: 10.1007/s11239-009-0431-2.
- [14] AHN Y S, HORSTMAN L L, JY W, et al. Vascular dementia in patients with immune thrombocytopenic purpura [J]. *Thromb Res*, 2002, 107 (6): 337–344. DOI: 10.1016/s0049-3848(02)00337-7.
- [15] ALEDORT L M, HAYWARD C P, CHEN M G, et al. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies [J]. *Am J Hematol*, 2004, 76 (3): 205–213. DOI: 10.1002/ajh.20104.
- [16] MOHREN M, MARKMANN I, DWORSCHAK U, et al. Thromboembolic complications after splenectomy for hematologic diseases [J]. *Am J Hematol*, 2004, 76 (2): 143–147. DOI: 10.1002/ajh.20018.
- [17] RODEGHIERO F. A critical appraisal of the evidence for the role of splenectomy in adults and children with ITP [J]. *Br J Haematol*, 2018, 181 (2): 183–195. DOI: 10.1111/bjh.15090.
- [18] EMERSON G G, HERNDON C N, SREIH A G. Thrombotic complications after intravenous immunoglobulin therapy in two patients [J]. *Pharmacother J Hum Pharmacol Drug Ther*, 2002, 22 (12): 1638–1641. DOI: 10.1592/phco.22.17.1638.34125.
- [19] ALVARADO R G, LIU J Y, ZWOLAK R M. Danazol and limb-threatening arterial thrombosis: two case reports [J]. *J Vasc Surg*, 2001, 34 (6): 1123–1126. DOI: 10.1067/mva.2001.118078.
- [20] FREEDMAN J E, LOSCALZO J. Nitric oxide and its relationship to thrombotic disorders [J]. *J Thromb Haemost*, 2003, 1 (6): 1183–1188. DOI: 10.1046/j.1538-7836.2003.00180.x.
- [21] DIZ-KÜÇÜKKAYA R, HACIHANEFİOĞLU A, YENEREL M, et al. Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study [J]. *Blood*, 2001, 98 (6): 1760–1764. DOI: 10.1182/blood.v98.6.1760.
- [22] STEIN R S, FLEXNER J M. Idiopathic thrombocytopenic Purpura during remission of thrombotic thrombocytopenic Purpura [J]. *South Med J*, 1984, 77 (12): 1599–1601. DOI: 10.1097/00007611-198412000-00034.
- [23] OLENICH M, SCHATTNER E. Postpartum thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP) complicating pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura (ITP) [J]. *Ann Intern Med*, 1994, 120 (10): 845–847. DOI: 10.7326/0003-4819-120-10-199405150-00005.
- [24] 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.
- [25] JAUCH E C, SAVER J L, ADAMS JR H P, et al. 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*, 2013, 44 (3): 870–947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [26] DEMAERSCHALK B M, KLEINDORFER D O, ADEOYE O M, 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): 581–641. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.
- [27] BOULANGER J M, LINDSAY M P, GUBITZ G, et al. Canadian stroke best practice recommendations for acute stroke management: prehospital, emergency department, and acute inpatient stroke care, 6th edition, update 2018 [J]. *Int J Stroke*, 2018, 13 (9): 949–984. DOI: 10.1177/1747493018786616.
- [28] THACHIL J, CALLAGHAN T, MARTLEW V. Thromboembolic events are not uncommon in patients with immune thrombocytopenia [J]. *Br J Haematol*, 2010, 150 (4): 496–497. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2010.08234.x.
- [29] LU J, HU P, WEI G Y, et al. Effect of alteplase on platelet function and receptor expression [J]. *J Int Med Res*, 2019, 47

- (4): 1731-1739.DOI: 10.1177/0300060519829991.
- [30] 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, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南2022 [J].中华神经科杂志, 2022, 55 (6): 565-580.DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220225-00137.
- [31] NOGUEIRA R G, SMITH W S.Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis [J].Stroke, 2009, 40 (2): 516-522.DOI: 10.1161/strokeaha.108.525089.
- [32] MÖNCH S, BOECKH-BEHRENS T, KREISER K, et al. Thrombocytopenia and declines in platelet counts: predictors of mortality and outcome after mechanical thrombectomy [J].J Neurol, 2019, 266 (7): 1588-1595.DOI: 10.1007/s00415-019-09295-z.
- [33] SMITH W S, SUNG G, SAVER J, et al.Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the multi MERCI trial [J].Stroke, 2008, 39 (4): 1205-1212.DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.497115.
- [34] FRANSEN P S, BEUMER D, BERKHEMER O A, et al.MR CLEAN, a multicenter randomized clinical trial of endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands: study protocol for a randomized controlled trial [J].Trials, 2014, 15: 343.DOI: 10.1186/1745-6215-15-343.
- [35] SAVER J L, GOYAL M, BONAFE A, et al.Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke [J].N Engl J Med, 2015, 372 (24): 2285-2295.DOI: 10.1056/NEJMoa1415061.
- [36] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, KLEINIG T J, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J].N Engl J Med, 2015, 372 (11): 1009-1018. DOI: 10.1056/nejmoa1414792.
- [37] ALBERS G W, MARKS M P, KEMP S, et al.Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging [J].N Engl J Med, 2018, 378 (8): 708-718.DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
- [38] ALBERS G W, MARKS M P, KEMP S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging [J].N Engl J Med, 2018, 378 (8): 708-718.DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
- [39] PISHKO A M, MISGAV M, CUKER A, et al.Management of antithrombotic therapy in adults with immune thrombocytopenia (ITP): a survey of ITP specialists and general hematologist-oncologists [J].J Thromb Thrombolysis, 2018, 46 (1): 24-30.DOI: 10.1007/s11239-018-1649-7.
- [40] MCCARTHY C P, STEG G, BHATT D L.The management of antiplatelet therapy in acute coronary syndrome patients with thrombocytopenia: a clinical conundrum [J].Eur Heart J, 2017, 38 (47): 3488-3492.DOI: 10.1093/eurheartj/ehx531.
- [41] WU D, CHEN J, HUSSAIN M, et al.Selective intra-arterial brain cooling improves long-term outcomes in a non-human primate model of embolic stroke: efficacy depending on reperfusion status [J].J Cereb Blood Flow Metab, 2020, 40 (7): 1415-1426. DOI: 10.1177/0271678X20903697.
- [42] WU C J, ZHAO W B, AN H, et al.Safety, feasibility, and potential efficacy of intraarterial selective cooling infusion for stroke patients treated with mechanical thrombectomy [J].J Cereb Blood Flow Metab, 2018, 38 (12): 2251-2260.DOI: 10.1177/0271678X18790139.
- [43] HAYASHI T, AKIOKA N, KASHIWAZAKI D, et al.Ischemic stroke in pediatric moyamoya disease associated with immune thrombocytopenia—a case report [J].Childs Nerv Syst, 2015, 31 (6): 991-996.DOI: 10.1007/s00381-015-2619-4.
- [44] GENSICKE H, AL SULTAN A S, STRBIAN D, et al.Intravenous thrombolysis and platelet count [J].Neurology, 2018, 90 (8): e690-697.DOI: 10.1212/WNL.0000000000004982.
- [45] 梅照军, 许恩喜, 钱宇, 等.手术时间对机械取栓病人术后症状性颅内出血及预后的影响 [J].中国微侵袭神经外科杂志, 2021, 26 (5): 218-221.DOI: 10.11850/j.issn.1009-122X.2021.05.007.
- [46] KIM S K, YOON W, KIM T S, et al.Histologic analysis of retrieved clots in acute ischemic stroke: correlation with stroke etiology and gradient-echo MRI [J].AJNR Am J Neuroradiol, 2015, 36 (9): 1756-1762.DOI: 10.3174/ajnr.A4402.
- [47] BOECKH-BEHRENS T, SCHUBERT M, FÖRSCHLER A, et al. The impact of histological clot composition in embolic stroke [J].Clin Neuroradiol, 2016, 26 (2): 189-197.DOI: 10.1007/s00062-014-0347-x.
- [48] DENORME F, LANGHAUSER F, DESENDER L, et al. ADAMTS13-mediated thrombolysis of t-PA-resistant occlusions in ischemic stroke in mice [J].Blood, 2016, 127 (19): 2337-2345.DOI: 10.1182/blood-2015-08-662650.
- [49] HERNÁNDEZ-FERNÁNDEZ F, ROJAS-BARTOLOMÉ L, GARCÍA-GARCÍA J, et al.Histopathological and bacteriological analysis of thrombus material extracted during mechanical thrombectomy in acute stroke patients [J].Cardiovasc Intervent Radiol, 2017, 40 (12): 1851-1860.DOI: 10.1007/s00270-017-1718-x.
- [50] BHASKAR S, SAAB J, CAPPELEN-SMITH C, et al.Clots histopathology in ischemic stroke with infective endocarditis [J].Can J Neurol Sci, 2019, 46 (3): 331-336.DOI: 10.1017/cjn.2019.8.
- [51] PATRAKKA O, PIENIMÄKI J P, TUOMISTO S, et al.Oral bacterial signatures in cerebral thrombi of patients with acute ischemic stroke treated with thrombectomy [J].J Am Heart Assoc, 2019, 8 (11): e012330.DOI: 10.1161/JAHA.119.012330.
- [52] KHASHIM Z, FITZGERALD S, KADIRVEL R, et al.Clots retrieved by mechanical thrombectomy from acute ischemic stroke patients show no evidence of bacteria [J].Interv Neuroradiol, 2019, 25 (5): 502-507.DOI: 10.1177/1591019918819707.

(收稿日期: 2023-02-16; 修回日期: 2023-05-16)

(本文编辑: 谢武英)