

静脉溶栓治疗急性脑梗死与术后血压管理和预后的相关性研究进展

王越*, 薛艺东#

延安大学附属医院, 陕西 延安

收稿日期: 2022年4月16日; 录用日期: 2022年5月11日; 发布日期: 2022年5月18日

摘要

急性缺血性脑卒中是神经内科最常见的疾病之一, 静脉溶栓是目前国内外指南推荐的改善急性脑梗死(AIS)结局最有效的药物治疗手段。关于AIS患者溶栓急性期血压的降压方式, 目前指南并没有明确的指向性, 只指出了允许的最高血压。通过分析国内外多篇关于溶栓急性期是否需要强化降压治疗的文献, 神经内科医生可以对患者的出血风险及预后进行初步评估, 具有一定的指导意义。

关键词

急性脑梗死, 溶栓, 血压, 预后

Intravenous Thrombolysis Treatment of Acute Cerebral Infarction and Postoperative Blood Pressure Management and Prognosis of the Correlation Research Progress

Yue Wang*, Yidong Xue#

Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Apr. 16th, 2022; accepted: May 11th, 2022; published: May 18th, 2022

Abstract

Acute ischemic stroke is one of the most common diseases in the department of neurology. Intra-

*第一作者。

#通讯作者。

文章引用: 王越, 薛艺东. 静脉溶栓治疗急性脑梗死与术后血压管理和预后的相关性研究进展[J]. 临床医学进展, 2022, 12(5): 4181-4186. DOI: 10.12677/acm.2022.125606

venous thrombolysis is the most effective drug therapy recommended by domestic and foreign guidelines to improve the outcome of AIS. As for the way to reduce blood pressure in the acute stage of thrombolysis in patients with AIS, the current guidelines do not have clear directivity, but only indicate the maximum allowable blood pressure. By analyzing many domestic and foreign literatures on the need for intensive antihypertensive therapy in the acute stage of thrombolysis, neurologists can preliminarily evaluate the bleeding risk and prognosis of patients, which has certain guiding significance.

Keywords

Acute Cerebral Infarction, Thrombolysis, Blood Pressure, The Prognosis

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 溶栓的概述

1.1. 溶栓治疗时间窗的历史演变

1995年, 一项具有里程碑意义的临床实验研究在美国国家神经疾病及卒中研究所进行, 该研究证实了 tPA 和 r-tPA 对急性缺血性脑卒中患者发病 3 小时内的神经功能改善的疗效。随后经过长达 12 年的努力, 欧洲协作性急性卒中研究(ECASS)将溶栓治疗时间窗扩大到 4.5 h, 这是急性卒中治疗年来最大的进步, 也成为“黄金 4.5 h” [1]。紧接着 8 年后, 机械取栓术临床实验的荟萃分析显示, 我们可以通过静脉取栓与血管内取栓结合将治疗窗扩大到 6 h。

1.2. 溶栓的剂量选择

关于临床应用 rt-PA 溶栓的剂量选择上, 低剂量与标准剂量 rt-PA 对腔隙性和非腔隙性 AIS 患者静脉溶栓的治疗有无差异效果呢? 有学者[2]对 ENCHANTED (强化高血压和溶栓性卒中研究)试验结果进行事后分析, 得出结论是没有发现低剂量阿替普酶比标准剂量对明确/可能的腔隙性 AIS 有任何优势, 其中对于腔隙性 AIS 患者, 低剂量阿替普酶没有额外安全性或优势高于标准剂量阿替普酶(II 类数据)。

1.3. 替奈普酶与阿替普酶治疗急性缺血性脑卒中大血管闭塞的安全性比较

替奈普酶最近几年成为 AIS 大血管闭塞型患者的一种替代性溶栓药物, 它在实现早期再灌注方面可能比阿替普酶更优。有学者[3]把两个三级卒中中心进行静脉溶栓的 AIS 大血管闭塞型的患者分为两组进行前瞻性研究, 通过比较两组的安全性结果(症状性颅内出血的发生率和死亡率)及疗效结果(避免取栓及 24 小时内神经系统显著改善)以评估两者溶栓的安全性及有效性。在 logistic 多变量回归分析中, 溶栓药物与安全性或有效性结果之间没有相关性。初步研究结论为接受替奈普酶(剂量为 0.25 mg/kg)治疗的 LVO 患者获得早期神经功能改善比接受 rt-PA 治疗的可能性更高, 但在调整研究混杂因素后这种相关性减弱。上述研究结论究竟可信度有多少呢? 首先上述研究样本量较小, 不具有很强的代表性; 其次临床结果评价中缺乏随机化和盲法; 最关键的局限性在于不同时间段的数据比较和“真实世界”研究的内在选择偏倚。因此上述结论还需要通过样本量更大、多中心的研究来验证, 但研究方法值得我们借鉴。

1.4. 溶栓时间延迟

静脉注射阿替普酶溶栓是治疗急性缺血性脑卒中明确有效的方法, 在我们的临床工作中, 符合溶栓条件的患者比例很低, 大多数人不会从治疗中获益, 因为额外的住院延误时间远远超过推荐的治疗时间窗。Acherqui Mohamed, Khattab Hajar 等学者[4]通过评估卡萨布兰卡大学医院急诊科的 432 例 AIS 患者是否符合溶栓标准, 以分析患者错过溶栓最佳时间窗的主要原因。研究分析显示缩短溶栓延迟时间的三个核心因素是全社会的公共卒中教育、对紧急医疗服务系统(EMS)的优化及患者住院计划的制定。只有社会上的所有公民共同努力建立起全面的卒中联盟, 我们才能从根本上改善溶栓率, 降低溶栓院前及院后时间延误, 从而享受溶栓带给人们尽可能大的获益。随着静脉溶栓在 AIS 治疗中的广泛运用, 我们不禁提出疑问, 这种治疗方法是否受到神经专科医生专用性的限制呢? 有学者[5]通过评估来自两所不同医院的神经内科医生和非专科医生对急性脑卒中溶栓治疗患者的预后, 研究表明有无专业神经内科医生的医院卒中溶栓患者 3 个月的神经功能转归和并发症发生率无显著差异。这对于我们来说是非常有利的, 它很大程度的解决了我们的顾虑, 我们知道溶栓治疗有严格的时间窗, 患者可以就近采取有效地治疗, 为生命争取时间, 但同时非神经专科医生的能力提出更高的要求, 或许可以先对急诊科医生进行溶栓知识培训及普及, 这在一定程度上可以改善急性脑卒中患者的预后。

2. 影响溶栓预后的部分危险因素

2.1. 吸烟

另一项国际析因随机评估是对 AIS 患者静脉注射 rt-PA 的剂量比较和急性期血压控制水平进行评估, 探究吸烟与否和患者神经功能恢复的关系。Sun Lingli 和 Song Lili [6]等研究者通过多因素 logistic 回归分析对大样本数据进行分析得出结论为吸烟预示着 AIS 静脉溶栓患者神经功能恢复不良。

2.2. 尿酸

Sun Zhenjie, Feng Jiying [7]等研究者在探究血清尿酸水平与 AIS 患者溶栓预后的关系过程中得出了意料之外的结果, 它提示相对高的尿酸水平可改善患者短期疗效及预后, 学者们分析这可能与尿酸具有抗氧化及神经保护的功能有关, 有待进一步研究。

2.3. 糖尿病前期

众所周知, 糖尿病是心脑血管疾病的重要危险因素之一, 糖尿病前期是临界于正常糖代谢和 DM 之间的中间代谢状态, 它们之间应该是单向箭头的关系, 糖尿病前期表示未来发展为 2 型糖尿病的风险增加。许多研究表明, 急性期一过性高血糖(大于 140 mg/dl)是 AIS 静脉溶栓后死亡的重要预测因子, 但入院时短暂高血糖不是卒中后一年内死亡的独立危险因素。Kim BG, Kim GY, Cha JK [8]等人对东亚大学卒中中心的 669 例使用 rt-PA 进行静脉溶栓的患者纳入研究, 采用糖化血红蛋白指标进行分组, 通过观察各分组之间终点、住院死亡、90 天和 1 年的功能不良结局评估预后。得出的结论是糖尿病与 AIS 静脉溶栓后较差的长期预后相关, 而糖尿病前期对溶栓后终末和住院死亡的发生有显著影响, 也就是对短期结果有影响。研究中还提出比较关键的一点是糖化血红蛋白在鉴别不受急性期反应影响的急性脑卒中患者的糖尿病前期比 OGTT 更有优势。因此临床中我们对 AIS 患者 HbA1C 的筛查是很有必要的。

3. 溶栓具有挑战性的并发症之一：出血性转化

目前为止, 国内外指南均推荐在发病 4.5 小时内采用静脉溶栓作为治疗 AIS 的首选方法, 但此方法仍存在选择性差、急性大血管闭塞再通率低等特点, 它最严重且具有挑战性的并发症: 出血性转化, 成

为大多数人惧怕溶栓治疗的主要原因[9]。有研究证明, 静脉输注 tPA 是通过降解基板破坏血脑屏障促进 AIS 患者血流再灌注, 而血脑屏障中断的程度及其通透性可能在 24 小时内发生改变, 导致早期 HT 与 24 小时后的晚期 HT 有所不同, 后者可能持续数周。活性氧(ROS)、血源性基质金属蛋白酶(MMP)-9 和脑源性 MMP-2 引导早期 HT, 而脑源性 MMP-3、MMP-9 和其他蛋白酶引导晚期 HT, 同时伴有血管重构和神经炎症的发生[10]。tPA 诱导的 HT 非溶栓模式是通过两条通路, 一是蛋白酶激活受体-1、脂蛋白受体蛋白受体信号通路和中性粒细胞脱粒增加 MMPs (MMP-2, MMP-3, MMP-9)活性, 二是通过 pdgf -受体- α 信号通路增加 PDGF-CC 活性促成的。在了解上述生化机制的基础上, 我们在临床工作中可以早期发现并通过控制影响因素来减少 HT 的发生率吗? 答案是肯定的。众所周知, rt-PA 静脉溶栓后 HT 的重要影响因素包括 NIHSS 评分、CDS 评分、CSVD 总负担和 OTT, Wu Yaya, Chen Hui 等[11]研究者最新研究提出一种统计预后模型, 它能够通过将不同个体的预后和上述决定性变量整合起来, 用统计学模型预测 AIS 患者静脉溶栓后 HT 的发生率, 尚需临床实践验证, 但研究意义极大。

2018 年《中国缺血性脑卒中溶栓指南》[12]提出溶栓禁忌症之一是已口服抗凝剂 INR > 1.7。在临床工作中, 由于缺乏足够的随机对照实验、现有病例数据冲突、存在 sICH 的风险, 我们对华法林治疗的国际标准化比值(INR) \leq 1.7 的 AIS 患者静脉给予 r-tPA 的安全性仍然存在担忧。Mowla Ashkan、Memon Aurangzeb 等[13]学者通过回顾性研究在大容量综合中心 9.6 年期间接受静脉注射 r-tPA 治疗 AIS 的患者, 将其中 54 名华法林组与 54 名非华法林组患者相匹配, 校正了 sICH 的独立危险因素(年龄、住院 NIHSS、糖尿病史)。根据 INR (1~1.3 vs 1.3~1.7)对华法林治疗组进行进一步的二分类, 并对结果组的安全性和结局进行了比较, 得出的结论是: 华法林治疗组与非华法林组在 sICH 的发生率和出院时预后良好的机会方面比较差异无统计学差异, 也就是对接受华法林治疗的 INR 低于 1.7 的 AIS 患者给予阿替普酶静脉溶栓治疗并不会增加发生 sICH 的风险。

4. AIS 患者静脉溶栓后急性期强化他汀治疗的安全性和可靠性

Yang Wan-Yong, Li Yu-Feng 等[14]学者对接受阿替普酶治疗的 310 例急性脑卒中患者进行实验性研究, 研究对象分为强化他汀组及对照组, 实验结论为强化他汀治疗与低剂量他汀治疗相比对于患者 90 天症状性颅内出血事件的发生率无明显差异, 可能对患者预后无明显改善, 两组安全性及有效性相当。

5. 溶栓与急性期血压管理的研究进展

对于 AIS 溶栓急性期合并高血压患者, 血压管理问题是有争议的, 本文对国内外部分研究成果进行分析并讨论。Qin Jingcui 和 Zhang Zhijun 等[15]学者通过对 2020 年 2 月之前关于 IVT 或 EVT 治疗后早期收缩压变异性的文章相关数据结果进行分析, 其中 Tomii 等人[16]发现, AIS 患者溶栓后 24 小时内, 尤其是 8 小时后, 较低的 SP、PP 和 HR 值与 3 个月预后有关, 收缩压最大值和变异系数与脑出血可能相关。Endo 等人[17]采用以多中心医院为基础的回溯性研究, 通过观察 600 名接受静脉注射 rt-PA 的 AIS 患者 25 小时内血压变异性对卒中预后的影响, 得出结论是 SBPV 与功能预后之间没有显著相关性, 而早期 SBPV 与静脉溶栓后 sICH 和死亡呈正相关。Berge 等人[18]指出, 较高的基线收缩压和较大的血压变异性与 AIS 溶栓预后可能呈负相关, 而早期血压下降和在 24 小时内给予降压治疗均与良好的预后相关。

Huang Yining 和 Sharma Vijay K [19]等学者组成的团队对 2300 名 AIS 患者随机分组进行 ENCHANTED 试验(强化控制高血压和溶栓性卒中研究)探究静脉注射 rt-PA 标准剂量 or 低剂量、强化降压 or 标准降压对 AIS 患者预后更好。试验证明低剂量的阿替普酶和早期强化降压可降低 ICH 风险、改善患者预后。同时研究指出静脉溶栓的缺点之一是成本问题, 只有成本相对低且广泛适用的治疗可能产生重大的公共卫生影响, 上述结果正好满足要求, 因此 ENCHANTED 试验可以向临床提供数据证明更安全、

有效、经济的治疗方法, 从而减轻 AIS 患者的经济负担, 为患者提供更有益的治疗方法, 这也是本试验的意义所在。Li C, Wang Y, Chen 等[20]研究者也做了相关研究, 发现 AIS 患者溶栓急性期采用强化降压的方式, 颅内出血发生率及死亡率显著降低, 90d 神经功能改善较指南推荐降压组好转, 同时研究表明目标收缩压水平控制在 141~150 mmHg 为静脉溶栓治疗急性期的理想血压范围。Gill Dipender 等人[21]研究发现溶栓后 24 小时收缩压的下降与溶栓后 24 小时 NIHSS 评分的改善呈一定相关性: 收缩压每降低 10 mmHg, NIHSS 评分降低 0.51 分。分析原因可能是血管再通成功或血压下降对软脑膜侧支循环需求减少, 或许溶栓后收缩压恢复正常范围一定程度上可以成为脑组织缺血再灌注的替代信号。

而 2021 的又一次 ENCHANTED 试验[22], 来自澳大利亚墨尔本医学系的部分学者们将 1632 例接受静脉溶栓的 AIS 患者分为腔隙性梗死组和非腔隙性梗死组, 通过收集数据绘制患者 0~7 天的平均血压变化曲线, 评估 90 天 mRS 评分及任何形式的 sICH 发生率比较早期强化降压和指南推荐降压在两组患者治疗的差异效应, 研究结论为早期强化降压与指南推荐降压对腔隙性和非腔隙性组的静脉溶栓患者治疗效果无差异性, 研究中还发现个有趣的现象, 对于非腔隙性梗死组早期强化降压与指南推荐降压相比在数字上看到更多的颅内出血事件发生。出血是腔隙形成过程中一种病理生理结果, 它可能与内皮功能障碍和血脑屏障破坏有关, 腔隙性梗死由于尚未建立小动脉侧支循环, 强化降压可能不会增加溶栓后脑出血风险, 溶栓急性期大幅度降低血压是否会加重小动脉的损伤, 增加血脑屏障通透性的机制尚不清楚。然而, 由于颅内出血事件较少, 此猜想尚需样本量更大、更严谨的临床研究来证明。Wang Xia 和 Song Lili 等[23]学者的研究结论与上述结论相悖: 不过他们的研究对象为轻中度 AIS 患者, 同时研究指出, 静脉溶栓的 AIS 患者急性期强化降压并不能改善 ICH 发生率及 90 天预后, 且与静脉注射阿替普酶的剂量无明显相关性。

另外, 国内医疗团队对溶栓治疗前血压预处理与否和预后的关系研究较少, Darger Bryan、Gonzales Nicole 等[24]学者研究发现溶栓前降压与否和 AIS 患者预后无明显相关性, 此结论是在调整患者基线差异后得出的; 同时研究还发现溶栓前对患者血压进行预处理并没有增加 DNT (发病至溶栓时间), 它启示我们在溶栓治疗过程中, 对于治疗前需要进一步干预的患者, 采用适当的方法可优化 DNT。

综上, 静脉溶栓是治疗急性缺血性脑卒中最重要方法, 目前国内溶栓率并不高, 国内外多项研究表明只要我们鼓动全社会公民建立卒中联盟, 降低溶栓时间延误, 强调对患者进行个性化风险/效益评估, 可能会降低出血后转化的发生率, 使溶栓带给公民更多获益。关于 AIS 患者静脉溶栓急性期血压管理问题尚存在争议, 该争论还需要国际性、多中心、大样本的临床研究尚能得出结论。

参考文献

- [1] Pan, Y.M. and Shi, G.W. (2021) Silver Jubilee of Stroke Thrombolysis with Alteplase: Evolution of the Therapeutic Window. *Frontiers in Neurology*, **12**, Article ID: 593887. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.593887>
- [2] Zhou, Z.E., Delcourt, C., Xia, C., et al. (2021) Low-Dose vs Standard-Dose Alteplase in Acute Lacunar Ischemic Stroke: The ENCHANTED Trial. *Neurology*, **96**, e1512-e1526. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000011598>
- [3] Psychogios, K., Palaiodimou, L., Katsanos, A.H., et al. (2021) Real-World Comparative Safety and Efficacy of Tenecteplase versus Alteplase in Acute Ischemic Stroke Patients with Large Vessel Occlusion. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, **14**. <https://doi.org/10.1177/1756286420986727>
- [4] Acherqui, M., Khattab, H., Habtany, Y., et al. (2020) Assessment of Eligibility for Thrombolysis in Acute Ischaemic Stroke Patients in Morocco. *The Pan African Medical Journal*, **36**, Article No. 351. <https://doi.org/10.11604/pamj.2020.36.351.22599>
- [5] Chew, S.H., Looi, I., Neoh, K.K., et al. (2021) Clinical Outcomes of Acute Stroke Thrombolysis in Neurologist and Non-Neurologist Centres—A Comparative Study in Malaysia. *Medical Journal of Malaysia*, **76**, 12-16.
- [6] Sun, L.L., Song, L.L., Yang, J., et al. (2021) Smoking Influences Outcome in Patients Who Had Thrombolysed Ischaemic Stroke: The ENCHANTED Study. *Stroke and Vascular Neurology*, **6**, 395-401. <https://doi.org/10.1136/svn-2020-000493>

- [7] Sun, Z.J., Feng, J.Y., He, M.L., *et al.* (2020) Higher Uric Acid Is Associated with Better Discharge Recovery and Short-Term Outcome in Stroke Patients Treated with Thrombolysis. *Neurological Sciences*, **42**, 3225-3231. <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04919-z>
- [8] Kim, B.-G., Kim, G.Y. and Cha, J.-K. (2021) Pre-Diabetes Is a Predictor of Short-Term Poor Outcomes after Acute Ischemic Stroke Using IV Thrombolysis. *BMC Neurology*, **21**, Article No. 72. <https://doi.org/10.1186/s12883-021-02102-1>
- [9] 吴连爽, 唐茜, 王本玄, 尹昌浩. 缺血性脑卒中静脉溶栓出血转化风险预测的研究进展[J]. 中国实用神经疾病杂志, 2020, 23(19): 1744-1748.
- [10] Flint, A.C., Faigeles, B.S., Cullen, S.P., Kamel, H., Rao, V.A., Gupta, R., *et al.* (2013) THRIVE Score Predicts Ischemic Stroke Outcomes and Thrombolytic Hemorrhage Risk in VISTA. *Stroke*, **44**, 3365-3369. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.002794>
- [11] Wu, Y.Y., Chen, H., Liu, X.Y., *et al.* (2020) A New Nomogram for Individualized Prediction of the Probability of Hemorrhagic Transformation after Intravenous Thrombolysis for Ischemic Stroke Patients. *BMC Neurology*, **20**, Article No. 426. <https://doi.org/10.1186/s12883-020-02002-w>
- [12] 彭斌, 吴波. 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.
- [13] Mowla, A., Memon, A., Razavi, S.-M., *et al.* (2021) Safety of Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke in Patients Taking Warfarin with Subtherapeutic INR. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article ID: 105678. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2021.105678>
- [14] Yang, W.-Y., Li, Y.-F., Wang, Z.-R., *et al.* (2021) Combined Therapy of Intensive Statin plus Intravenous rt-PA in Acute Ischemic Stroke: The INSPIRE Randomized Clinical Trial. *Journal of Neurology*, **268**, 2560-2569. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10388-3>
- [15] Qin, J.C. and Zhang, Z.J. (2020) Prognostic Significance of Early Systolic Blood Pressure Variability after Endovascular Thrombectomy and Intravenous Thrombolysis in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain and Behavior*, **10**, e01898. <https://doi.org/10.1002/brb3.1898>
- [16] Tomii, Y., Toyoda, K., Nakashima, T., *et al.* (2011) Effects of Hyperacute Blood Pressure and Heart Rate on Stroke Outcomes after Intravenous Tissue Plasminogen Activator. *Journal of Hypertension*, **29**, 1980-1987. <https://doi.org/10.1097/HJH.0b013e32834a764e>
- [17] Endo, K., Kario, K., Koga, M., *et al.* (2013) Impact of Early Blood Pressure Variability on Stroke Outcomes after Thrombolysis: The SAMURAI rt-PA Registry. *Stroke*, **44**, 816-818. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.112.681007>
- [18] Berge, E., Cohen, G., Lindley, R.I., *et al.* (2015) Effects of Blood Pressure and Blood Pressure-Lowering Treatment during the First 24 Hours among Patients in the Third International Stroke Trial of Thrombolytic Treatment for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **46**, 3362-3369. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.010319>
- [19] Huang, Y.N., Sharma, V.K., Robinson, T., *et al.* (2015) Rationale, Design, and Progress of the Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study (Enchanted) Trial: An International Multicenter 2×2 Quasi-Factorial Randomized Controlled Trial of Low- vs. Standard-Dose rt-PA and Early Intensive vs. Guideline-Recommended Blood Pressure Lowering in Patients with Acute Ischaemic Stroke Eligible for Thrombolysis Treatment. *International Journal of Stroke*, **10**, 778-788. <https://doi.org/10.1111/ijis.12486>
- [20] Li, C., Wang, Y., Chen, Y., *et al.* (2015) Optimal Blood Pressure Levels in Patients Undergoing Intravenous Thrombolysis for AIS. *Minerva Medica*, **106**, 255-258.
- [21] Gill, D., Cox, T., Aravind, A., *et al.* (2016) A Fall in Systolic Blood Pressure 24 Hours after Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke Is Associated with Early Neurological Recovery. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **25**, 1539-1543. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.03.002>
- [22] Zhou, Z.E., Xia, C., Carcel, C., *et al.* (2021) Intensive versus Guideline-Recommended Blood Pressure Reduction in Acute Lacunar Stroke with Intravenous Thrombolysis Therapy: The ENCHANTED Trial. *European Journal of Neurology*, **28**, 783-793. <https://doi.org/10.1111/ene.14598>
- [23] Wang, X., Song, L.L., Yang, J., *et al.* (2019) Interaction of Blood Pressure Lowering and Alteplase Dose in Acute Ischemic Stroke: Results of the Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study. *Cerebrovascular Diseases*, **48**, 207-216. <https://doi.org/10.1159/000504745>
- [24] Darger, B., Gonzales, N., Banuelos, R.C., *et al.* (2015) Outcomes of Patients Requiring Blood Pressure Control before Thrombolysis with tPA for Acute Ischemic Stroke. *The Western Journal of Emergency Medicine*, **16**, 1002-1006. <https://doi.org/10.5811/westjem.2015.8.27859>