

血压变异性与缺血性卒中静脉溶栓后发生症状性颅内出血的相关性研究

魏 衡, 贾复敏, 尹虹祥, 周 瑞

(湖北省中西医结合医院神经内科, 湖北省武汉市 430015)

[关键词] 血压变异性; 缺血性卒中; 静脉溶栓; 症状性颅内出血

[摘要] **目的** 探讨早期血压变异性(BPV)预测急性缺血性卒中(AIS)静脉溶栓(IVT)后发生症状性颅内出血(sICH)风险的价值。**方法** 纳入2012至2016年的发病4.5 h内行重组组织型纤溶酶原激活剂IVT且临床资料完整的AIS患者。依据溶栓治疗后48 h内头颅CT或MRI结果及NIHSS评分变化分为sICH组(22例)和非sICH组(157例)。采用单因素 t 、 χ^2 检验和多因素Logistic回归分析2组sICH危险因素的差异性。进一步分别将24 h收缩压标准差(24hSBPsd)和24 h舒张压标准差(24hDBPsd)以四分位数分为4组,以最低四分位组为参照组,其余组分别与参照组比较。**结果** 单因素分析表明,sICH组年龄、纤维蛋白原(FIB)、吸烟史、24hSBPsd、24hDBPsd均高于非sICH组(均 $P<0.05$)。多因素Logistic回归分析表明,sICH组年龄(OR 3.117, 95%CI 1.089~8.920)、吸烟史(OR 2.933, 95%CI 1.042~8.257)及24hSBPsd(OR 4.135, 95%CI 1.397~12.237)均仍高于非sICH组(均 $P<0.05$),而2组之间FIB、24hDBPsd比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。校正年龄、吸烟史危险因素后,最高四分位组24hSBPsd、24hDBPsd发生sICH风险分别是最低四分位组的10.882倍(95%CI 2.088~56.717)、6.025倍(95%CI 1.550~23.417),差异均有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 早期BPV越大,发生IVT后sICH风险越高,以收缩压变异性的影响更明显。

[中图分类号] R743

[文献标识码] A

Correlation between blood pressure variability and symptomatic intracerebral hemorrhage of ischemic stroke after intravenous thrombolysis

WEI Heng, JIA Fumin, YIN Hongxiang, ZHOU Rui

(Department of Neurology, Hubei Province Hospital of Integrated Chinese and Western Medicine, Wuhan, Hubei 430015, China)

[KEY WORDS] blood pressure variability; ischemic stroke; intravenous thrombolysis; symptomatic intracerebral hemorrhage

[ABSTRACT] **Aim** To explore the value of early blood pressure variability (BPV) in predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage (sICH) after intravenous thrombolysis (IVT) in acute ischemic stroke (AIS). **Methods** AIS patients were collected who received recombinant tissue plasminogen activator IVT within 4.5 hours of onset from 2012 to 2016 with complete clinical data. According to skull CT or MRI findings and NIHSS scores within 48 hours after IVT therapy, the patients were divided into sICH group (22 cases) and non-sICH group (157 cases). The differences of sICH risk factors between the two groups were analyzed by single factor t test, χ^2 test and multivariate Logistic regression analysis. The 24-hour systolic blood pressure standard deviation (24hSBPsd) and 24-hour diastolic blood pressure standard deviation (24hDBPsd) were further divided into four groups in quartiles, with the lowest quartile group as the reference group, and the rest groups were compared with the reference group, respectively. **Results** Univariate analysis showed that age, fibrinogen (FIB), smoking history, 24hSBPsd and 24hDBPsd in sICH group were higher than those in non-sICH group (all $P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age (OR 3.117, 95% CI 1.089-8.920), smoking history (OR 2.933, 95% CI 1.042-8.257) and 24hSBPsd (OR 4.135, 95% CI 1.397-12.237) in sICH group were still higher than those in non-sICH group (all $P<0.05$); There was no significant difference in FIB and 24hDBPsd between the

two groups ($P>0.05$). After adjusting for risk factors of age and smoking history, the risks of sICH in 24hSBPsd and 24hDBPsd of the highest quartile group were 10.882 times (95% CI 2.088-56.717) and 6.025 times (95% CI 1.550-23.417) higher than those of the lowest quartile group, respectively, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusion** The higher the early BPV, the higher the risk of sICH after IVT, and the more obvious the influence of systolic blood pressure variability.

脑血管病具有发病率高、致残率高、致死率高的特点,是导致全球人群死亡的第二大疾病,严重威胁全球人群健康^[1]。缺血性卒中(ischemic stroke, IS)是最常见的脑血管病类型,我国脑卒中亚型中,近 70% 的患者为 IS^[2]。静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)是目前循证医学证据最充分的治疗超早期急性 IS(acute ischemic stroke, AIS)的方法,最主要的并发症是溶栓后发生症状性颅内出血(symptomatic intracerebral hemorrhage, sICH),其会导致患者临床症状加重,甚至死亡。国外流行病学调查显示^[3-5], IVT 后早期 sICH 发生率约为 1.7%~10.3%。大型 Interstroke 研究^[6]显示,10 项可干预危险因素决定了 90% 的卒中风险,其中高血压是权重最大的一种可干预危险因素。基线收缩压(systolic blood pressure, SBP)每增高 10 mmHg,卒中风险增高 49%,舒张压(diastolic blood pressure, DBP)每增高 5 mmHg,卒中风险增高 46%,表明血压是卒中预后判断的强有力的预测因素。IS 患者发病早期多有血压异常升高,而血压升高会增加 IVT 后出血的风险,血压升高亦是增加缺血半暗带血流灌注的常见代偿机制,目前对这类患者是否降压存在争议,尤其是接受 IVT 患者。有研究^[7-8]表明, AIS 积极降压治疗不能改善功能预后,降压可能会导致缺血半暗带血流灌注减少,以致病灶扩大,脑损害加重。其他研究^[9-12]表明,入院时或入院后 24 h 内 SBP 水平升高与 sICH、死亡及不良预后呈 U 形关系,表明血压 141~150 mmHg 可改善 AIS 患者 90 天的功能预后。因此,血压变化是否与 IVT 后发生 sICH 有关尚不明确。有研究表明,血压升高与 IVT 后 sICH 有关,而部分研究则表明两者无相关性^[13-14]。

近年来,学者对血压变异性(blood pressure variability, BPV)的关注度逐渐增加,其能够反映血压一段时间内的波动及变化程度^[15-16]。故本研究拟纳入 IVT 患者,采用前瞻性病例系列研究方法探讨发病早期的 BPV 与 IVT 后发生 sICH 的相关性,旨在为临床上 IVT 治疗的安全性提供参考依据。

1 资料和方法

1.1 研究对象

纳入 2012 年 6 月至 2016 年 12 月入住湖北省中西医结合医院(湖北省新华医院)神经内科且资料完整的 IVT 患者 179 例(男 110 例,女 69 例),平均年龄(65.82 ± 10.30)岁。在获得患者和(或)直系家属签订知情同意后,于发病 4.5 h 内进行 IVT 治疗^[17]。所有患者入院时需行头颅 CT 检查及美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分评定, IVT 后 48 h 内均复查头颅 CT 或磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)检查及 NIHSS 评分,依据头颅 CT 或 MRI 结果及 NIHSS 评分变化,分为 sICH 组和非 sICH 组。sICH 定义^[18]指 IVT 后 24 h 内头颅 CT 或 MRI 检查证实为颅内出血,同时 NIHSS 评分升高 ≥ 4 分。所有 AIS 患者均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》的诊断标准^[17],且均经头颅 CT 或 MRI 确诊,排除脑出血、蛛网膜下腔出血、脑血管畸形、颅脑外伤、感染等其他原因所致。本研究已通过医院伦理委员会批准实施。

1.2 静脉溶栓方法

阿替普酶(商品名:爱通立,50 毫克/支)由德国 Boehringer-Ingelheim 公司提供。使用剂量为 0.90 mg/kg,最大剂量 90 mg,其中 10% 于 1~2 min 内经静脉推注,其余 90% 经微量泵静脉滴注,持续输注 1 h^[19]。

1.3 危险因素的评估及定义

由经过专业培训的神内科医生使用自制问卷,记录纳入研究患者的常见脑血管病危险因素,包括高血压病史、糖尿病史、低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL)、纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)、体质指数(body mass index, BMI)、吸烟史、心房颤动史、家族脑卒中史等。这些资料一般通过患者本人采集,如果与患者不能沟通(意识障碍、失语、痴呆、精神障碍等),可通过直系亲属采集。同时检测患者血常规、肝肾功能、电解质、凝血常规、血脂、糖化血红蛋白等指标。变量定义:①高血压病史:3 次随机血压 $\geq 140/90$ mmHg,及(或)已确诊

为高血压病并药物治疗者;②糖尿病史:2次空腹血糖 ≥ 7.0 mmol/L (126 mg/dL),糖化血红蛋白 $\geq 6.5\%$,口服葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT) 2 h 血糖 ≥ 11.1 mmol/L (200 mg/dL),及(或)已确诊为糖尿病并药物治疗者;③BMI=体重/身高²(kg/m²);④吸烟史:平均 >10 支/天,吸烟时间 >5 年;⑤心房颤动史:入院心电图有心房颤动表现,及(或)已确诊为心房颤动并药物治疗者;⑥家族脑卒中病史:至少1位一级直系亲属曾患脑血管病。

1.4 血压变异性测定

患者入院时立即完善动态血压监测,统一使用国际标准。无创式便携动态血压监测仪由日本A&D公司生产,监测时间为24 h。袖带一般固定于健侧上肢,监测时间为:白天(6:00至18:00)间隔30 min自动测1次血压,夜间(18:00至次日6:00)间隔60 min自动测1次血压,有效测量值 $>80\%$ 为有效,监测期间,患者的作息时间及日常活动不刻意受限。经过计算机处理24 h血压的数据,得到24 h的BPV。根据我院的动态血压机型和参考国内外文献,选择24hSBP标准差(24 h SBP standard deviation, 24hSBPsd)、24hDBP标准差(24 h DBP standard deviation, 24hDBPsd)代表BPV。

1.5 统计学处理

应用SPSS 19.0软件对资料进行处理。计量资料2组间均数比较用独立样本 t 检验;计数资料2组间比较采用 χ^2 检验。采用Logistic回归分析,OR值及95%可信区间(95%CI)评价2组危险因素的差异性。双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 2组危险因素及人口学特征单因素比较

sICH组患者年龄、FIB、吸烟史、24hSBPsd、24hDBPsd均高于非sICH组(均 $P<0.05$;表1),而其他相关危险因素2组间比较差异无统计学意义(均 $P>0.05$)。

2.2 二分类多因素 Logistic 回归分析

将单因素分析差异有统计学意义的年龄、FIB、吸烟史、24hSBPsd、24hDBPsd等变量赋值(表2)代入二分类多因素Logistic回归分析,结果表明,sICH组年龄(OR 3.117, 95%CI 1.089~8.920)、吸烟史(OR 2.933, 95%CI 1.042~8.257)及24hSBPsd(OR 4.135, 95%CI 1.397~12.237)均仍高于非sICH组(均 $P<0.05$;表3),而2组之间FIB、24hDBPsd比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

表 1. 2组基线资料单因素分析

Table 1. Univariate analysis of baseline information between the two groups

因素	sICH 组 ($n=22$ 例)	非 sICH 组 ($n=157$ 例)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	73.00 $\pm$ 6.43	64.81 $\pm$ 10.35	5.118	0.000
男性[例(%)]	16(72.7)	94(59.9)	1.346	0.246
糖尿病史[例(%)]	14(63.6)	67(42.7)	3.422	0.064
LDL(mmol/L)	3.80 $\pm$ 1.12	4.23 $\pm$ 1.20	-1.596	0.112
FIB(mmol/L)	4.52 $\pm$ 1.07	3.88 $\pm$ 1.06	2.660	0.009
BMI(kg/m ²)	25.66 $\pm$ 3.57	25.17 $\pm$ 3.34	0.640	0.523
心房颤动史 [例(%)]	7(31.8)	47(29.9)	0.032	0.857
吸烟史[例(%)]	14(63.6)	56(35.7)	6.338	0.012
卒中史[例(%)]	8(36.4)	61(38.9)	0.050	0.822
24hSBPsd	15.09 $\pm$ 5.18	11.07 $\pm$ 4.61	3.776	0.000
24hDBPsd	10.99 $\pm$ 5.09	8.70 $\pm$ 4.97	2.015	0.045

表 2. Logistic 回归分析变量赋值表

Table 2. Logistic regression analysis variable assignment

危险因素	赋值(分)	
	1	2
年龄(岁)	<70	≥ 70
FIB(mmol/L)	<3.5	≥ 3.5
吸烟史(%)	无	有
24hSBPsd	<12	≥ 12
24hDBPsd	<10	≥ 10

表 3. 二分类多因素 Logistic 回归分析

Table 3. Multivariate Logistic regression analysis

变 量	B	S.E.	Wals	OR 值	95%CI	P 值
年龄	1.137	0.536	4.492	3.117	1.089~8.920	0.034
吸烟史	1.076	0.528	4.154	2.933	1.042~8.257	0.042
24hSBPsd	1.420	0.554	6.577	4.135	1.397~12.237	0.010

2.3 血压变异性四分位数分组比较

将24hSBPsd、24hDBPsd分别以四分位数分组,以最低四分位数为参照组,其余组分别与之比较。将24hSBPsd和24hDBPsd单独分别进行Logistic回归分析,结果表明,未校正任何危险因素时,24hSBPsd最高四分位组发生sICH的风险是最低四分位组的11.148倍(95%CI 2.348~52.935),24hDBPsd最高四分位组发生sICH的风险是最低四分位组的4.779倍(95%CI 1.395~16.376),进一步校正年龄、吸烟史危险因素后,24hSBPsd、24hDBPsd最高四分位组发生sICH的风险分别仍是最低四分位组的10.882倍(95%CI 2.088~56.717)和6.025

倍(95% CI 1.550~23.417), 差异均有统计学意义 (均 $P<0.05$; 表 4)。

表 4. 血压变异性四分位数分组比较

Table 4. Comparison of quartile groups of BPV

危险因素	一分位组	二分位组	三分位组	四分位组
24hSBPsd ^①	1.00	1.433(0.251~8.182)	1.593(0.212~11.984)	11.148(2.348~52.935) ^a
24hDBPsd ^①	1.00	3.824(0.866~16.884)	1.585(0.376~6.691)	4.779(1.395~16.376) ^a
24hSBPsd ^②	1.00	1.320(0.218~7.990)	1.533(0.186~12.655)	10.882(2.088~56.717) ^a
24hDBPsd ^②	1.00	3.771(0.753~18.887)	1.593(0.337~7.527)	6.025(1.550~23.417) ^a

①未校正任何危险因素;②校正年龄、吸烟史危险因素。a 为 $P<0.05$ 。

3 讨 论

IVT 后发生 sICH 的患者往往预后差, 甚至死亡。本研究 sICH 发生率为 12.3%, 高于国外 1.7%~10.3%, 原因可能与本研究住院患者病情较重有关, 亦可能与溶栓药使用剂量有关。为了排除病例选择偏倚, 本研究选取阿替普酶剂量为 0.90 mg/kg 的溶栓病例, 但该剂量对亚洲人可能偏大。研究^[20]表明, 阿替普酶剂量 0.60 mg/kg 较 0.90 mg/kg 减少颅内出血风险。

Ko 等^[21]研究表明, 不仅血压的平均水平可影响 sICH 的发生, BPV 亦同样会影响 sICH 的发生, 而与患者是否接受溶栓治疗无关。Delgado-Mederos 等^[22]纳入 80 例大脑中动脉闭塞的 AIS 患者, 均给予 IVT 治疗, 结果发现溶栓后磁共振弥散加权成像 (DWI) 病灶扩大与 BPV 有关 (SBP: $r=0.46$, $P=0.0003$; DBP: $r=0.26$, $P=0.02$)。Endo 等^[23]纳入 527 例 IVT 患者, 结果发现早期 SBP 变异性增大, 会增加溶栓后颅内出血 (OR 2.52, 95% CI 1.26~5.12) 和死亡 (OR 2.85, 95% CI 1.47~5.65) 风险。Yong 等^[24]研究表明, IVT 患者发病后 24 h 内 SBP 变异性是 sICH 的独立预测因素。Liu 等^[25]的研究亦表明, 溶栓治疗后 SBP 变异性 6 h 内较 24 h 内与 sICH 更密切相关。Vemmos 等^[26]研究显示, 发病 24 h 内 SBP 变异性增高还是 IS 脑水肿形成的独立危险因素。本研究单因素及多因素 Logistic 回归分析表明, sICH 组 24hSBPsd (OR 4.135, 95% CI 1.397~12.237) 高于非 sICH 组 ($P<0.05$), 与以上研究结果一致。有研究^[24]表明, 与 DBP 变异性相比, SBP 变异性与非 sICH 更加密切。Kellert 等^[27]研究表明, 溶栓后 24 h 内的 SBP 与 BPV 的相互作用可改善患者的功能预后。但亦有研究^[28-29]表明, DBP 变异性与 sICH 的相关性高于平均血压水平和 SBP 变异性, 而 SBP 与 DBP 变异性对 sICH 影响机制的区别尚不清楚。

BPV 增大提示颅内动脉粥样硬化严重或压力感受器效能变低, 导致血管顺应性下降、血管壁弹性降低、血管调节功能削弱, 易出现颅内出血^[30]。一项回顾性研究^[31]表明, IS 发病早期, 在校正潜在影响因素后, BPV 参数每增高 1 个标准差 (SD), 患者在发病 72 h 内发生神经功能恶化的风险增高 14%~21%。本研究校正相关危险因素后发现, 24hSBPsd、24hDBPsd 最高四分位组发生 sICH 的风险分别仍是最低四分位组的 10.882 倍和 6.025 倍, 表明 24hSBPsd、24hDBPsd 越大, 发生溶栓后 sICH 的风险越高。临床上我们可使用适当的降压治疗便于控制 BPV。与其他类型降压药相比, 钙离子拮抗剂可降低动脉粥样硬化程度、舒张血管、改善动脉顺应性, 提高血压平滑指数更高, 降压相对稳定, 变异系数更低, 从而起到降低 BPV 的作用, 可降低卒中事件发生及恶化风险^[32]。

本研究结果表明维持血压水平稳定, 降低 BPV, 可能是降低 IVT 后发生 sICH 的一种方法。但本研究亦存在许多不足之处, 首先研究为单中心研究, 样本量有限, 研究仅纳入 IVT 患者, 存在选择偏倚; 其次, 本研究溶栓药物均为阿替普酶, 且溶栓剂量为 0.9 mg/kg, 而溶栓剂量 0.6 mg/kg 或其他溶栓药物是否能得出类似结论有待验证; 最后, 本研究未将溶栓时间在 0~3 h 和 3~4.5 h 进行对比分析。我们将认真反省不足, 并进一步完善资料以便对该研究进行更深入探讨。

[参考文献]

- [1] GBD 2015 Mortality and Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national life expectancy, all-cause mortality, and cause-specific mortality for 249 causes of death, 1980-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015 [J]. Lancet, 2016, 388(10053): 1459-1544.
- [2] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebro-vascular events: design, rationale, and baseline patient characteristics [J]. Int J Stroke, 2011, 6(4):

- 355-361.
- [3] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329.
 - [4] Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): an observational study[J]. *Lancet*, 2007, 369(9558): 275-282.
 - [5] Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(7): 1450-1458.
 - [6] O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al. Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the Interstroke study): a case-control study[J]. *Lancet*, 2010, 376(9735): 112-123.
 - [7] ENOS Trial Investigators. Efficacy of nitric oxide, with or without continuing antihypertensive treatment, for management of high blood pressure in acute stroke (ENOS): a partial-factorial randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 385(9968): 617-628.
 - [8] He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 479-489.
 - [9] Geeganage CM, Tracy M, Bath MW, et al. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: meta-regression using ordered categorical (ordinal) event data[J]. *J Hypertens*, 2010, 28(10): 1995-1999.
 - [10] Wahlgren N, Ahmed N, Eriksson N, et al. Multivariable analysis of outcome predictors and adjustment of main outcome results to baseline data profile in randomized controlled trials: Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-MONitoring Study (SITS-MOST)[J]. *Stroke*, 2008, 39(12): 3316-3322.
 - [11] Ahmed N, Wahlgren N, Brainin M, et al. Relationship of blood pressure, antihypertensive therapy, and outcome in ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: retrospective analysis from Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register (SITS-ISTR)[J]. *Stroke*, 2009, 40(7): 2442-2449.
 - [12] Tomii Y, Toyoda K, Nakashima T, et al. Effects of hyperacute blood pressure and heart rate on stroke outcomes after intravenous tissue plasminogen activator[J]. *J Hypertens*, 2011, 29(10): 1980-1987.
 - [13] Al-Khaled M, Matthis C, Eggers J. Predictors of in-hospital mortality and the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(1): 7-11.
 - [14] Butcher K, Christensen S, Parsons M, et al. Post thrombolysis blood pressure elevation is associated with hemorrhagic transformation[J]. *Stroke*, 2010, 41(1): 72-77.
 - [15] 张磊, 阮燕萍, 魏万林, 等. 高血压患者脉搏波流速与血压及血压变异性指标的相关性分析[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2017, 9(3): 339-341.
 - [16] 余谦, 尧逢友, 戴宏勋. 血压变异性与原发性高血压靶器官损害的研究进展[J]. *中国循证心血管医学杂志*, 2018, 10(4): 508-510.
 - [17] 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.
 - [18] 沈东超, 王子璇, 肖伏龙, 等. 急性缺血性卒中静脉应用阿替普酶纳入及排除标准的科学声明(第一部分)[J]. *中国卒中杂志*, 2016, 11(2): 137-149.
 - [19] 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): 581-641.
 - [20] Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374(24): 2313-2323.
 - [21] Ko Y, Park JH, Yang MH, et al. The significance of blood pressure variability for the development of hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(11): 2512-2518.
 - [22] Delgado-Mederos R, Ribo M. Prognostic significance of blood pressure variability after thrombolysis in acute stroke[J]. *Neurology*, 2008, 71(8): 552-558.
 - [23] Endo K, Kario K, Koga M. Impact of early blood pressure variability on stroke outcomes after thrombolysis: The SAMURAI rt-PA Registry[J]. *Stroke*, 2013, 44(3): 816-818.
 - [24] Yong M, Kaste M. Association of characteristics of blood pressure profiles and stroke outcomes in the ECASS-II trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(2): 366-372.
 - [25] Liu K, Yan S, Zhang S, et al. Systolic blood pressure variability is associated with severe hemorrhagic transformation in the early stage after thrombolysis[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7(3): 186-191.
 - [26] Vemmos KN, Tsvigoulis G, Spengos K, et al. Association between 24-h blood pressure monitoring variables and brain oedema in patients with hyperacute stroke[J]. *J Hypertens*, 2003, 21(11): 2167-2173.
 - [27] Kellert L, Hametner C, Ahmed N, et al. Reciprocal interaction of 24-hour blood pressure variability and systolic blood pressure on outcome in stroke thrombolysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(7): 1827-1834.
 - [28] Dawson SL, Blake MJ, Panerai RB, et al. Dynamic but not static cerebral autoregulation is impaired in acute ischaemic stroke[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2000, 10(2): 126-132.
 - [29] Yong M, Diener HC, Kaste M, et al. Characteristics of blood pressure profiles as predictors of long-term outcome after acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36(12): 2619-2625.
 - [30] 夏菁, 闫晓波. 血压变异性与缺血性卒中[J]. *国际脑血管病杂志*, 2016, 24(10): 951-955.
 - [31] Chung JW, Kim N, Kang J, et al. Blood pressure variability and the development of early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. *J Hypertens*, 2015, 33(10): 2099-2106.
 - [32] Ji M, Li SJ, Hu WL, et al. Effects of different antihypertensive drugs on blood pressure variability in patients with ischemic stroke[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2014, 18(17): 2491-2495.

(此文编辑 曾学清)