应用抗栓药物的颅内出血患者凝血功能障碍的纠正策略研究进展

李朝晖[1],黄哲浩[1]　综述　　李庆伟[2]　审校
1. 吉林大学中日联谊医院神经外二科,吉林省长春市　130031
2. 黑龙江省人民医院神经外科,黑龙江省哈尔滨市　150036

摘　要:长期应用抗栓药物的患者合并颅内出血时,面临着更高的血肿扩大、手术止血困难和术后再出血的风险,及时正确的纠正抗栓药物引起的凝血功能障碍是治疗的关键环节。抗栓药物主要包括抗凝药物、溶栓药物和抗血小板药物,不同的抗栓药物引起的凝血功能改变不同,相应的凝血功能障碍纠正策略也不同。本文针对不同种类的抗栓药物,对其引起的凝血功能改变及相应的纠正策略进行综述。

关键词:抗栓药物;脑出血;凝血功能障碍;维生素 K 拮抗剂;凝血酶原复合物

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.023

随着心脑血管疾病发病率的不断增加,抗栓药物在其治疗及预防中的应用越来越广泛。然而在治疗和预防疾病的同时,长期应用抗栓药物可使患者的凝血功能出现异常。一方面,抗栓药物本身有引起颅内出血的风险;另一方面,这些患者可合并其他原因引起的自发性脑出血或遭受颅脑创伤所致的颅内血肿。一旦发生颅内出血,这类患者会面临着更高的血肿扩大、手术止血困难和术后再出血的风险,治疗起来较为棘手[1-3]。及时正确的纠正抗栓药物引起的凝血功能障碍,对这部分患者是至关重要的。本文针对不同种类的抗栓药物,对其引起的凝血功能改变及相应的纠正策略进行综述。

1　抗凝药物

1.1　维生素 K 拮抗剂

维生素 K 拮抗剂(vitamin K antagonists, VKA)抑制维生素 K 依赖性凝血因子 II、VII、IX、X 的活化,使其停留在无凝血活性的前体阶段。临床常用的 VKA 包括华法令、醋硝香豆素、苯丙香豆素和双香豆素。美国应用 VKA 的人群颅内出血的年发病率为 0.3% ~1.1%,每年约有 3500 例应用 VKA 的患者发生自发性脑出血。应用 VKA 的患者发生颅内出血后,由于血肿易扩大,致死率和致残率较普通人群明显增加[4]。

逆转 VKA 作用常用的选择包括:维生素 K、新鲜冰冻血浆(fresh frozen plasma, FFP)、凝血酶原复合物浓缩物(prothrombin complex concentrates, PCC)和重组人凝血因子 VIIa(recombinant factor VIIa, rF-VIIa)[5-12]。VKA 的作用可以被维生素 K 完全阻断,维生素 K 可以口服、皮下注射、肌肉注射或静脉注射,静脉注射起效最快,推荐 10 mg 维生素 K 缓慢静脉推注(>30 min)。维生素 K 给予 6 h 后开始发挥作用,一般需要 12 ~24 h 逆转凝血功能障碍,国际标准化比值(INR)多在 24 h 恢复正常。维生素 K 的局限性为逆转 INR 至正常所需的时间较长,在此期间仍有血肿扩大的风险,因此,一般与其他逆转 VKA 的方法联用,联用的方案为静脉注射 10 mg 维生素 K 的同时,使用常规剂量的 FFP 或 PCC[1,4]。

FFP 是从血浆中分离得到的一种血液制品,包含所有的凝血因子及纤维蛋白原,其内的凝血因子可立即转化为活化因子,参与到凝血过程中。凝血功能的恢复程度取决于患者初始的 INR 水平和给予 FFP 的剂量,15 ~30 ml/kg 作为无循环容量过多患者的推荐剂量。FFP 同样存在时效性不够的缺点,有研究发现单纯应用 FFP 纠正 INR 至达标所需的时间超过 30 h,另外,大量输注 FFP 还存在诱发急性肺损伤及体循环容量超负荷的风险[6,7]。

PCC 包括 3 因子 PCC(凝血因子 II、IX、X)与 4 因子 PCC(凝血因子 II、VII、IX、X),PCC 中维生素 K 依赖的凝血因子浓度是血浆中的 25 倍。PCC 具有容量小、纠正 INR 速度快的特点,在应用后 30 min 内即可纠正 INR。在 VKA 相关的颅内出血患

收稿日期:2016 -04 -25;**修回日期**:2016 -08 -29
作者简介:李朝晖,博士,主治医师,主要从事脑肿瘤和神经重症的研究。
通讯作者:李庆伟,主治医师,主要从事颅脑创伤和神经重症的研究。E-mail:liqingweisw@126.com。

者中,PCC 比 FFP 能更大程度的降低血肿扩大率,并能最终获得更好的临床预后[8-10]。

rFVIIa 能够快速纠正 VKA 引起的 INR 延长,其纠正 INR 的作用与 PCC 相当。然而,尽管 rFVIIa 可降低 INR,但并不能完全恢复正常的血栓形成机制。目前的研究未显示 rFVIIa 能够降低 VKA 相关颅内出血患者的死亡率或改善预后,而且 rFVIIa 会引起较高的血栓栓塞并发症(12.8% ~24%),因此,在应用 VKA 合并颅内出血的患者中,不推荐常规应用 rFVIIa[11,12]。

服用 VKA 的患者一旦合并颅内出血,应立即停用 VKA,静脉应用维生素 K,同时使用其他纠正凝血功能障碍的方法。PCC 具有纠正 INR 迅速、容量小、并发症少的优点,作为首选。治疗过程中常规监测 INR,INR 的目标值应达到 <1.4。如不能获得 PCC 或应用 PCC 24 h 后 INR 值仍持续 >1.4,可考虑应用 FFP[1,5-12]。

1.2 直接 Xa 抑制剂

直接 Xa 抑制剂特异性地与 Xa 因子的活化位点结合,阻断其与底物的相互作用,可同时抑制游离的 Xa 因子及与血小板结合的 Xa 因子。临床应用的直接 Xa 抑制剂有利伐沙班(rivaroxaban)、阿哌沙班(apixaban)和依度沙班(edoxaban)。主要用于非瓣膜性房颤、深静脉血栓和肺栓塞的患者。与华法令相比,常规剂量的 Xa 抑制剂(利伐沙班,20 mg,每日 1 次;阿哌沙班,5 mg,每日 2 次;依度沙班,60 mg,每日 1 次)并不增加出血的风险。目前尚无特异性地能逆转 Xa 抑制剂抗凝作用的方法,有限的经验均来自于动物模型或健康志愿者的研究结果。如果在发病前 2 h 内使用过 Xa 抑制剂,可以口服活性炭以减少 Xa 抑制剂的吸收。4 因子 PCC、活化的凝血酶原复合物(activated prothrombin complex concentrates, APCC)或 rFVIIa 能够不同程度地纠正 Xa 抑制剂引起的凝血功能障碍,在服用 Xa 抑制剂的颅内出血患者中可尝试应用,但目前缺乏循证医学的证据[13,14]。

1.3 直接凝血酶抑制剂

直接凝血酶抑制剂(direct thrombin inhibitors, DTI)通过特异性地抑制凝血酶发挥强效抗血栓作用,其不需要辅助因子参与,能同时抑制游离的和与血凝块结合的凝血酶。目前临床应用的 DTI 有达比加群(dabigatran)、比伐卢定(bivalirudin)、地西卢定(desirudin)、阿加曲班(argatroban)和重组水蛭素(lepirudin)[15,16]。DTI 治疗过程中颅内出血事件的发生率较低,一旦发生,需立即停用 DTI,同时评估服用 DTI 的时间。如果最后一次服用 DTI 的时间已超过其 3 ~5 个半衰期,其抗凝作用基本消失,无需特殊干预。如果患者在发病前 2 h 内使用 DTI,可以口服活性炭以清除胃肠道内尚未被吸收的药物。Idarucizumab(Praxbind)是一种人源性抗体片段,为达比加群的特异性逆转剂。Idarucizumab 与达比加群分子特异性结合,可中和其抗凝效应,且不会干扰凝血级联反应。美国 FDA 于 2015 年 10 月批准了 Idarucizumab 用于逆转达比加群的抗凝作用。该批准基于 RE-VERSE AD(NCT02104947)临床研究的中期分析结果。在该研究中,Idarucizumab 的逆转作用在使用 5 g(IV)该药物后几分钟之内即迅速显现,几乎所有患者均出现了完全逆转作用,且持续至少 12 h[17]。当服用达比加群的患者不能获得 Idarucizumab 时,或对于服用达比加群之外的其他 DTI 的患者,可考虑应用 4 因子 PCC(50 U/kg)或 APCC(50 U/kg),能够一定程度上纠正 DTI 引起的凝血功能障碍,但目前缺乏循证医学的证据。目前尚无研究显示 rFVIIa 和 FFP 对纠正 DTI 引起的凝血功能障碍有帮助,因此不推荐使用 rFVIIa 和 FFP[18]。

1.4 普通肝素

普通肝素(unfractionated heparin, UFH)广泛应用于防治血栓栓塞性疾病、弥漫性血管内凝血的早期治疗及体外抗凝。主要通过催化抗凝血酶和/或肝素辅因子 II 起作用。应用 UFH 的患者合并颅内出血时,应立即停用 UFH,同时给予拮抗剂鱼精蛋白中和[1]。

1.5 低分子肝素

低分子肝素(low-molecular weight heparin, LMWH)是由 UFH 裂解和纯化后得到的低分子量肝素(相对分子质量 2000 ~ 10000)组成的混合物。LMWH 通过激活抗凝血酶间接抑制凝血因子 Xa 和 IIa 的作用,常用的 LMWH 有依诺肝素(enoxaparin)、达肝素(dalteparin)、那曲肝素(nadroparin)和亭扎肝素(tinzaparin)。目前尚无确切的依据表明应用 LMWH 能增加脑出血的风险[19]。然而,当颅内出血的患者有 LMWH 应用时,需停止继续使用 LMWH 以降低血肿扩大的风险。对于预防剂量的 LMWH,无需给予药物逆转 LMWH 的作用。对于治疗剂量的 LMWH,需要采取办法逆转 LMWH 的作

用。目前尚无能够特异性抑制 LMWH 的药物，鱼精蛋白可部分逆转 LMWH 的作用，有临床证据支持能够改善应用 LMWH 患者的凝血功能。鱼精蛋白的给药方法为缓慢（>10 min）静脉注射，给药剂量针对不同的 LMWH 有所不同。指南推荐：对于依诺肝素，如果在颅内出血发病前 8 h 内用过，需要按照每1 mg依诺肝素给予 1 mg 鱼精蛋白的量中和（鱼精蛋白单次总剂量不超过50 mg），如果在颅内出血发病前 8～12 h 内应用依诺肝素，则按照每 1 mg 依诺肝素给予 0.5 mg 鱼精蛋白的量计算。如果应用依诺肝素的时间超过 3～5 个半衰期，则无需应用鱼精蛋白。对于达肝素、那曲肝素和亭扎肝素，如果应用 LMWH 的时间在 3～5 个半衰期内，按照每 100 个抗 Xa 单位的 LMWH 给予 1 mg 鱼精蛋白计算用量（鱼精蛋白单次总剂量不超过 50 mg）。如果单次给药后，颅内血肿仍有扩大，可追加一次鱼精蛋白[1, 20]。

1.6　戊多糖

戊多糖（pentasaccharides）通过与抗凝血酶结合，增强抗凝血酶对凝血因子 Xa 的抑制作用而发挥抗凝作用。临床应用的戊多糖有磺达肝素（fondaparinux）和艾卓肝素（idraparinux）。应用治疗剂量的磺达肝素导致的出血并发症约为 1.3%。鱼精蛋白不能逆转磺达肝素的作用，有小宗的病例报道显示 APCC 能够纠正磺达肝素引起的凝血时间延长。rFVIIa 也能部分纠正磺达肝素引起的凝血时间延长。指南推荐：当患者怀疑或确诊颅内出血时，停用戊多糖。应用预防剂量的戊多糖，无需采取干预措施。应用治疗剂量戊多糖的颅内出血患者，建议给予 APCC（20 IU/kg）逆转戊多糖的作用，如果无法获得 APCC 或存在应用 APCC 的禁忌，可应用 rFVIIa（90 μg/kg）[21, 22]。

2　溶栓药物

在症状发生后 4.5 h 内，采用重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator，rtPA）进行静脉溶栓，是急性缺血性卒中的主流治疗方法。溶栓性症状性脑出血（symptomatic intraparenchymal hemorrhage，SICH）是应用 rtPA 溶栓后最为严重的并发症。在急性缺血性脑卒中应用 rtPA 溶栓的患者中，SICH 的发生率为 2%～7%。SICH 一旦发生，往往进展较快，约 40% 的患者会出现血肿扩大，3 个月的死亡率高达 9%～61%。一旦怀疑 SICH，需立即停用 rtPA，同时行 CT 检查明确。应用 rtPA 的患者在 24 h 内纤维蛋白原处于较低的水平，完全恢复需数天时间。因此，在 SICH 发生后的 24 h 内需应用药物逆转 rtPA 的作用，争取控制血肿进一步扩大[23, 24]。

可能防止 SICH 患者血肿扩大的治疗包括：冷沉淀、FFP 和抗纤溶药物。冷沉淀含有纤维蛋白原（约为 200 mg/U）、凝血因子 VIII（约为 100 U/U）和 von Willebrand 因子，其起效快，可迅速增加纤维蛋白原的水平，同时含有的凝血因子 VIII 可激活内源性凝血途径，将纤维蛋白原转化为纤维蛋白，稳定凝血状态。应用冷沉淀时建议监测纤维蛋白原水平，纤维蛋白原水平的目标值为 >150 mg/dL。FFP 包含了所有的凝血酶原和抗凝血蛋白，这些凝血因子可通过激活凝血级联反应，促进纤维蛋白形成，对抗 rtPA 引起的纤溶酶活性增高。抗纤溶药物 ε-氨基己酸和氨甲环酸与纤溶酶原直接结合，阻止其转化为纤溶酶，从而抑制纤维蛋白的溶解。然而，目前关于溶栓药物相关 SICH 的治疗仅仅基于小样本的病例报道和专家意见，尚无高级别的循证医学证据支持[25]。

3　抗血小板药物

FDA 批准的抗血小板药物包括：环氧化酶（cyclooxygenase，COX）抑制剂、腺苷二磷酸（adenosine diphosphate，ADP）受体抑制剂、磷酸二酯酶抑制剂、糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂和蛋白酶活化受体 1（protease-activated receptor-1，PAR-1）拮抗剂等。代表性的药物有阿司匹林、氯吡格雷、双嘧达莫、替罗非班、依替非巴肽、阿昔单抗等。抗血小板药物对凝血功能可产生不同程度的影响，可逆性的抗血小板药物，如果距最后一次用药的时间超过药物的 3～5 个半衰期，血小板的功能可恢复正常。不可逆的抗血小板药物，一次用药可持续整个血小板的寿命周期，停药后需 7 d 以上产生新的正常血小板才能恢复血小板功能[26]。

目前临床应用的糖蛋白 IIb/IIIa 拮抗剂替罗非班、依替非巴肽、阿昔单抗为可逆性抗血小板药物，且它们的半衰期都很短，合并颅内出血时，停用这些药物即可，不需输血小板。对于服用阿司匹林或氯吡格雷合并颅内出血的急性期患者，迅速有效的方法是静脉输注新鲜血小板，将患者的凝血状态调整到相对正常。而对于目前临床唯一可获得的 PAR-1 拮抗剂 vorapaxar，其半衰期长达 8 d，即使输注新鲜血小板，血小板功能也很快被完全抑

制[27]。

醋酸去氨加压素(desmopressin, DDAVP)是血管加压素的类似物,DDAVP 可促进内皮细胞释放凝血因子 VIII 和 von Willebrand 因子的分泌,还可增加血小板膜糖蛋白的表达,促进血小板黏附和聚集。研究表明 DDAVP 可改善应用 COX 抑制剂和 ADP 受体抑制剂人群的血小板功能。在长期服用阿司匹林合并颅内出血的患者中,单次应用 DDAVP(0.4 μg/kg,IV)后,30 min 内即可改善血小板功能,降低凝血时间,有效防止血肿扩大。DDAVP 有导致血容量过多、尿少、稀释性低钠血症等不良反应,但发生率极低。对于应用 COX 抑制剂和 ADP 受体抑制剂合并颅内出血的患者,单次应用 0.4 μg/kg 的 DDAVP 是安全的,且 DDAVP 可以和新鲜血小板联合应用[28,29]。

4 结语

综上,长期应用抗栓药物的颅内出血患者凝血功能的管理是个矛盾而又复杂的问题。患者的预后取决于对凝血状态全面而准确的评估。每个病例必须进行个体化处理,动态监测凝血功能,在停用相关药物并给予一般处理的情况下,权衡其获益与风险,谨慎选择合理、快速、有效的干预措施纠正凝血功能的异常。

参 考 文 献

[1] Frontera JA, Lewin lii JJ, Rabinstein AA, et al. Guideline for reversal of antithrombotics in intracranial hemorrhage: A statement for healthcare professionals from the neurocritical care society and society of critical care medicine. Neurocrit Care, 2016, 24(1): 6-46.

[2] Yaghi S, Eisenberger A, Willey JZ. Symptomatic intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke after thrombolysis with intravenous recombinant tissue plasminogen activator: a review of natural history and treatment. JAMA Neurol, 2014, 71(9): 1181-1185.

[3] Greinacher A, Thiele T, Selleng K. Reversal of anticoagulants: an overview of current developments. Thromb Haemost, 2015, 113(5): 931-942.

[4] Parry-Jones AR, Di Napoli M, Goldstein JN, et al. Reversal strategies for vitamin K antagonists in acute intracerebral hemorrhage. Ann Neurol, 2015, 78(1): 54-62.

[5] Frontera JA, Gordon E, Zach V, et al. Reversal of coagulopathy using prothrombin complex concentrates is associated with improved outcome compared to fresh frozen plasma in warfarin-associated intracranial hemorrhage. Neurocrit Care, 2014, 21(3): 397-406.

[6] Refaai MA, Goldstein JN, Lee ML, et al. Increased risk of volume overload with plasma compared with four-factor prothrombin complex concentrate for urgent vitamin K antagonist reversal. Transfusion, 2015, 55(11): 2722-2729.

[7] Majeed A, Meijer K, Larrazabal R, et al. Mortality in vitamin K antagonist-related intracerebral bleeding treated with plasma or 4-factor prothrombin complex concentrate. Thromb Haemost, 2014, 111(2): 233-239.

[8] Switzer JA, Rocker J, Mohorn P, et al. Clinical experience with three-factor prothrombin complex concentrates to reverse warfarin anticoagulation in intracranial hemorrhage. Stroke, 2012, 43(9): 2500-2502.

[9] Goldstein JN, Refaai MA, Milling TJ Jr, et al. Four-factor prothrombin complex concentrate versus plasma for rapid vitamin K antagonist reversal in patients needing urgent surgical or invasive interventions: a phase 3b, open-label, non-inferiority, randomized trial. Lancet, 2015, 385(9982): 2077-2087.

[10] Cabral KP, Fraser GL, Duprey J, et al. Prothrombin complex concentrates to reverse warfarin-induced coagulopathy in patients with intracranial bleeding. Clin Neurol Neurosurg, 2013, 115(6): 770-774.

[11] Woo CH, Patel N, Conell C, et al. Rapid Warfarin reversal in the setting of intracranial hemorrhage: a comparison of plasma, recombinant activated factor VII, and prothrombin complex concentrate. World Neurosurg, 2014, 81(1): 110-115.

[12] Levi M, Levy JH, Andersen HF, et al. Safety of recombinant activated factor VII in randomized clinical trials. N Engl J Med, 2010, 363(19): 1791-1800.

[13] Agnelli G, Buller HR, Cohen A, et al. Oral apixaban for the treatment of acute venous thromboembolism. N Engl J Med, 2013, 369(9): 799-808.

[14] Hokusai-VTE Investigators, Buller HR, Decousus H, et al. Edoxaban versus warfarin for the treatment of symptomatic venous thromboembolism. N Engl J Med, 2013, 369(15): 1406-1415.

[15] Schulman S, Kearon C, Kakkar AK, et al. Extended use of dabigatran, warfarin, or placebo in venous thromboembolism. N Engl J Med, 2013, 368(8): 709-718.

[16] Ross B, Miller MA, Ditch K, et al. Clinical experience of life-threatening dabigatran-related bleeding at a large, tertiary care, academic medical center: a case series. J Med Toxicol, 2014, 10(2): 223-228.

[17] Pollack CV Jr, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. N Engl J Med, 2015, 373(6): 511-520.

[18] Glund S, Stangier J, Schmohl M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of idarucizumab for the reversal of the anticoagu-

lant effect of dabigatran in healthy male volunteers: a randomized, placebo-controlled, double-blind phase 1 trial. Lancet, 2015, 386(9994): 680-690.

[19] PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, et al. Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. N Engl J Med, 2011, 364(14): 1305-1314.

[20] Xu Y, Cai C, Chandarajoti K, et al. Homogeneous low-molecular-weight heparins with reversible anticoagulant activity. Nat Chem Biol, 2011, 10(4): 248-250.

[21] French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. Neurocrit Care, 2012, 17(1): 107-111.

[22] Elmer J, Wittels KA. Emergency reversal of pentasaccharide anticoagulants: a systematic review of the literature. Transfus Med, 2012, 22(2): 108-115.

[23] Sun X, Berthiller J, Trouillas P, et al. Early fibrinogen degradation coagulopathy: a predictive factor of parenchymal hematomas in cerebral rt-PA thrombolysis. J Neurol Sci, 2015, 351(1): 109-114.

[24] Sun X, Berthiller J, Derex L, et al. Post-thrombolysis haemostasis changes after rt-PA treatment in acute cerebral infarct. Correlations with cardioembolic aetiology and outcome. J Neurol Sci, 2015, 349(1): 77-83.

[25] Yaghi S, Boehme AK, Dibu J, et al. Treatment and outcome of thrombolysis-related hemorrhage: A multicenter retrospective study. JAMA Neurol, 2015, 72(12): 1451-1457.

[26] Naidech AM, Liebling SM, Rosenberg NF, et al. Early platelet transfusion improves platelet activity and may improve outcomes after intracerebral hemorrhage. Neurocrit Care, 2012, 16(1): 82-87.

[27] Li X, Sun Z, Zhao W, et al. Effect of acetylsalicylic acid usage and platelet transfusion on postoperative hemorrhage and activities of daily living in patients with acute intracerebral hemorrhage. J Neurosurg, 2013, 118(1): 94-103.

[28] Kim DY, OLeary M, Nguyen A, et al. The effect of platelet and desmopressin administration on early radiographic progression of traumatic intracranial hemorrhage. J Neurotrauma, 2015, 32(22): 1815-1821.

[29] Kim JH, Baek CH, Min JY, et al. Desmopressin improves platelet function in uremic patients taking antiplatelet agents who require emergent invasive procedures. Ann Hematol, 2015, 94(9): 1457-1461.

静脉早显在急性缺血性卒中治疗中的研究进展

张旗林[1]　综述　　洪波[2]　审校

1. 上海市第七人民医院神经外科,上海市　200137

2. 第二军医大学附属长海医院神经外科,上海市　200433

摘　要:在进行血管再通或评估时,若动脉期提前显示静脉结构,则可认为有静脉早显。其发生机制可能是缺血后自身调节受损,血管显著扩张,造影剂快速通过扩张的血管,从而导致静脉早显。静脉早显的出现,常提示梗死后出血转化、脑血管调节受损、不可逆性脑梗死等病理生理改变。静脉早显对决定是否进一步取栓或溶栓治疗,评估脑组织生存能力和出血风险,避免血管再通后再灌注损伤和无效血管再通的发生有着一定的临床指导意义。

关键词:静脉早显;急性缺血性卒中

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.2016.05.024

越来越多的临床研究证实急性缺血性卒中的静脉溶栓和介入开通手术是目前最有效的治疗方法,但血流开通后是否有效,是否存在缺血半暗带,开通后是否造成出血转化均是人们最关心的问

基金项目:上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划资助(QMX2015-02)

收稿日期:2016-06-20;**修回日期:**2016-10-10

作者简介:张旗林(1976-),男,主治医师。研究方向:脑血管病的诊断和治疗。

通讯作者:洪波(1967-),男,教授,主任医师,博士生导师。研究方向:脑血管病的临床诊疗和基础研究。