

# 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023

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

通信作者: 彭斌, 中国医学科学院北京协和医院神经科, 北京 100730, Email: pengbin3@hotmail.com; 王拥军, 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科 国家神经系统疾病临床医学研究中心, 北京 100070, Email: yongjunwang@ncrcnd.org.cn

**【摘要】** 自《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》发布以来(本版指南中“脑卒中”简称为“卒中”),缺血性卒中诊治领域取得了显著进展。基于此背景,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组织专家,结合国内外相关领域进展,对指南进行更新,突出急性期静脉溶栓、血管内机械取栓、抗血小板药物治疗等多方面的进展,以期体现急性缺血性卒中全面诊治管理的最新规范,指导临床医师工作。

**【关键词】** 卒中; 诊断; 治疗; 指南

## Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023

Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society

Corresponding authors: Peng Bin, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Peking Union Medical College and Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pengbin3@hotmail.com; Wang Yongjun, Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China, Email: yongjunwang@ncrcnd.org.cn

**【Abstract】** Since release of the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018, substantial and significant progresses have been made during the past 5 years. It is necessary to update evidence-based guidelines in the management of acute ischemic stroke, and further improve the standardization of clinical practice. The Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2023 is approved by Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. The present guidelines systematically provide an up-to-date recommendations for management of acute ischemic stroke, especially in intravenous thrombolysis, endovascular treatment and antithrombotic therapy.

**【Key words】** Stroke; Diagnosis; Management; Guideline

**Conflicts of interest:** None declared

急性缺血性卒中是最常见的卒中类型,占我国新发卒中的 69.6%~72.8%<sup>[1-2]</sup>。急性期的时间划分尚不统一,一般指发病后 2 周内,轻型 1 周内,重型 1 个月内。最新数据显示,我国急性缺血性卒中患者住院期间(中位住院时间 11 d)病死率为 0.5%,并发症发生率为 12.8%<sup>[3]</sup>。病后 3 个月的病死率为 1.5%~3.2%,1 年病死率为 3.4%~6.0%<sup>[4-6]</sup>;病后 3 个月致残率为 14.6%~23.1%,1 年致残率为

13.9%~14.2%<sup>[4-5,7]</sup>。病后 3 个月卒中复发率为 6.5%,1 年卒中复发率为 10.3%<sup>[4]</sup>。急性缺血性卒中的处理包括早期诊治、早期二级预防和早期康复。2018 年 9 月,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发布了《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup>。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup>总结了截至 2018 年 6 月的研究进展和临床共识,对指导和规

DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221

收稿日期 2024-04-10 本文编辑 汪谋岳

引用本文: 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. 中国急性缺血性卒中诊治指南 2023[J]. 中华神经科杂志, 2024, 57(6): 523-559. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20240410-00221.



范我国急性缺血性卒中诊治起到了重要作用。自《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup>发布以后,缺血性卒中急性期的诊治有了新的进展,特别是在血管内治疗方面,国内外指南也随之进行了更新或编写。2019 年 12 月美国心脏协会/美国卒中协会 (American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA) 更新了《2018 年急性缺血性卒中早期处理指南》<sup>[9]</sup>; 2022 年 6 月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发布了《中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南 2022》<sup>[10]</sup>。基于此背景,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组织专家,结合国内外相关领域进展,对《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup>进行更新,以期体现急性缺血性卒中的最新诊治规范,指导临床医师工作。

### 修订原则与方法

一、在循证医学原则指导下,参考世界卒中组织指南制订方法,根据《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》<sup>[8]</sup>使用经验和新研究证据,结合国情和可操作性进行更新修订。推荐强度和证据等级标准参考了国际指南和常用标准(表 1)。

二、对每项治疗措施或临床问题,先进行当前研究证据的查询(文献检索时限:2017 年 1 月 1 日至 2023 年 6 月 30 日,并在指南发表前进行文献更新)、归纳和分析评价,然后根据证据等级结合专家

共识给出推荐意见。

三、推荐意见尽可能依据最可靠的证据(如 A 级证据),缺乏高等级证据时则参考当前可得到的最好证据,并充分讨论达成共识。

四、对国内常用疗法,在循证医学原则指导下,优先参考随机、双盲、安慰剂对照多中心临床试验等高质量研究证据,充分结合国情和经验达成共识。注意兼顾疗效、风险、价格和易使用性多方面因素。

### 卒中急诊救治体系

急性卒中的诊疗是一项系统工程,需要多部门、多环节的配合协调,最终实现对卒中的有效救治。卫生主管部门可以发挥主导优势,统筹医疗资源分配,促进各级医疗机构建设,不同级别的医院可针对卒中患者实施相应的救治,如分级开展基本救治、静脉溶栓治疗和(或)血管内机械取栓治疗及围手术期管理等<sup>[8, 11-12]</sup>。应逐渐建立并完善卒中中心和卒中联盟,医务人员应具备开展诊治技术的能力,如静脉溶栓、血管内机械取栓、围手术期管理、并发症防治等规范化综合处理,各级医疗机构建立急性卒中诊治质量改进体系,及时发现救治过程的不足,并及时整改。

急救转运系统与卒中救治医疗机构应建立有效联动机制。我国开展的区域卒中地图模式可以有效联动患者-急救转运-医疗机构卒中救治系统,降低发病-到院时间以及到院-溶栓/血管内治疗时间,构建快速有效的卒中救治体系<sup>[13-14]</sup>。

表 1 推荐强度与证据等级标准(包括治疗和诊断措施)

Table 1 Strength of recommendation and standards of evidence level (including treatment and diagnostic measures)

推荐强度(分四级, I 级最强, IV 级最弱)

I 级:基于 A 级证据或专家高度一致的共识

II 级:基于 B 级证据和(或)专家共识

III 级:基于 C 级证据和(或)专家共识

IV 级:基于 D 级证据和(或)专家共识

治疗措施的证据等级(分四级, A 级最高, D 级最低)

A 级:基于多个随机对照试验的荟萃分析或系统评价;多个随机对照试验或 1 个样本量足够的随机对照试验(高质量)

B 级:基于至少 1 个较高质量的随机对照试验

C 级:基于未随机分组但设计良好的对照试验,或设计良好的队列研究或病例对照研究

D 级:基于无同期对照的系列病例分析或专家意见

诊断措施的证据等级(分四级, A 级最高, D 级最低)

A 级:基于多个或 1 个样本量足够、采用了参考(“金”)标准、盲法评价的前瞻性队列研究(高质量)

B 级:基于至少 1 个前瞻性队列研究或设计良好的回顾性病例对照研究,采用了“金标准”和盲法评价(较高质量)

C 级:基于回顾性、非盲法评价的对照研究

D 级:基于无同期对照的系列病例分析或专家意见



此外,医疗机构内应组建多学科合作的卒中诊治团队,根据指南制订急性卒中诊治预案,建立卒中诊治绿色通道,可以有效提高救治效率。医疗机构应建立卒中单元,并尽早将卒中患者收入卒中单元进行诊治,有助于改善患者预后<sup>[15]</sup>。近年来,与传统救护模式对比,多项研究发现移动卒中单元可以提高院前分诊的准确率<sup>[16]</sup>,缩短呼叫-溶栓时间<sup>[17]</sup>,改善 90 d 功能预后<sup>[18]</sup>,降低卒中死亡风险<sup>[19]</sup>。对大动脉粥样硬化型卒中患者,移动卒中单元也显著改善了功能预后<sup>[20]</sup>。此外,卒中患者进行急诊 CTA、CT 灌注成像(computed tomography perfusion, CTP)及磁共振评估的比例逐年上升<sup>[21]</sup>。

规范的远程卒中和远程影像评估系统可对急性缺血性卒中患者的诊治方案及分流途径提出指导意见及合理建议,对急性静脉溶栓提供有效支持,对符合急性机械取栓患者进行合理分流<sup>[22]</sup>。

卫生主管部门可指导开展全社会卒中防治科普教育,让公众提高对卒中的认识,能及时识别卒中,并即刻启动卒中急救系统。卒中教育需要各级医疗部门参与,增加公众的卒中知识储备。

**推荐意见:**(1)建议卫生主管部门组建区域卒中中心或卒中联盟,医疗机构具备分级开展卒中适宜诊治技术的能力(I级推荐,C级证据)。(2)推荐急救转运系统与医院建立有效联系及转运机制,建立区域内卒中急救体系,医院建立卒中诊治绿色通道,有条件的医院逐步建立规范的远程卒中诊治系统(I级推荐,B级证据)。(3)推荐医疗机构建立卒中单元(I级推荐,A级证据),建议在卒中急救系统中引入移动卒中单元(II级推荐,C级证据)。(4)建议卫生主管部门及医疗机构关注非城市地区卒中救治体系建设,优化转运策略(II级推荐,C级证据)。

### 卒中识别、处理与转运

院前处理的关键是迅速识别疑似卒中患者并尽快送到医院,目的是尽快对适合血管再通治疗的急性缺血性卒中患者进行溶栓治疗或血管内治疗。

#### 一、院前卒中的识别

若患者突然出现以下任一症状时应考虑卒中的可能:(1)一侧肢体无力或麻木;(2)一侧面部麻木或口角歪斜;(3)说话不清或理解语言困难;(4)双眼向一侧凝视;(5)单眼或双眼视力丧失或模糊;(6)眩晕伴呕吐;(7)行走不稳;(8)既往少见的

严重头痛、呕吐;(9)意识障碍或抽搐。最容易被院前紧急医务人员(emergency medical service, EMS)忽略的卒中症状包括言语问题、忽视、凝视和后循环症状<sup>[23-24]</sup>。

卒中的早期识别至关重要。使用卒中诊断工具“FAST”能够帮助公众早期识别卒中患者,即观察患者面部(Face)有无口角歪斜、肢体(Arm)是否无力、言语(Speech)是否不清,如果出现以上症状,应及时(Time)拨打急救电话<sup>[25]</sup>。FAST能够识别出69%~90%的卒中患者,但容易漏诊后循环卒中<sup>[26-28]</sup>。与FAST相比,增加平衡(Balance)与眼睛(Eyes)症状评估的“BE-FAST”能够进一步将卒中的漏诊比例降至9.9%<sup>[29]</sup>,特别是对于后循环卒中、意识水平正常以及院内卒中的患者。此外,快速动脉闭塞评估量表(Rapid Arterial Occlusion Evaluation scale, RACE)、凝视-面-臂-言语-时间(Gaze-Face-Arm-Speech-Time, G-FAST)和简易现场卒中评估分类量表(Conveniently-Grasped Field Assessment Stroke Triage, CG-FAST)等院前卒中量表对于检测颅内血管闭塞性卒中具有良好的准确性<sup>[30]</sup>。

#### 二、现场处理及运送

现场急救人员应尽快进行简要评估和必要的急救处理,主要包括:(1)处理气道、呼吸和循环问题;(2)心脏监护;(3)建立静脉通道;(4)吸氧;(5)评估有无低血糖。应迅速获取简要病史,包括:(1)症状开始时间,若于睡眠中起病,应以最后表现正常的时间作为起病时间;(2)近期患病史;(3)既往病史;(4)近期用药史。应尽快将患者送至附近有条件的医院[应包括能24 h进行急诊CT检查、具备溶栓和(或)血管内机械取栓条件]。对于非城市地区的拟接受血管内治疗的卒中患者,与转运至就近的卒中中心对比,直接转运至具有血管内治疗能力的中心并未显著获益<sup>[31]</sup>。与传统救护车相比,派遣移动卒中单元更有可能改善患者的残疾结局<sup>[18, 32]</sup>。

**推荐意见:**对突然出现疑似卒中症状的患者,应进行简要评估和急救处理并尽快送往就近有卒中救治条件的医院(I级推荐,C级证据)。

### 卒中的急诊室处理

由于急性缺血性卒中治疗时间窗窄,及时评估病情和快速诊断至关重要,医院应建立多学科卒中

诊治团队,持续进行质量改进。2021年,基于中国脑血管病大数据平台分析结果显示,2019—2020年我国卒中中心的急性缺血性卒中总静脉溶栓率为5.64%,血管内治疗率为1.45%,较既往均取得显著提升;入院到给药的时间(door-to-needle time, DNT)中位数为45 min,入院到穿刺的时间(door-to-puncture time, DPT)中位数为106 min,较既往均显著缩短<sup>[33]</sup>。AHA/ASA提出将 $\geq 50\%$ 的静脉溶栓患者DNT缩短至60 min以内设为初级DNT时间目标,而将 $\geq 50\%$ 的静脉溶栓患者DNT缩短至45 min以内设为高级DNT时间目标<sup>[9]</sup>。在美国Target: Stroke第三阶段项目中要求将达到60 min内DNT时间目标的静脉溶栓患者提高至 $\geq 85\%$ ,并提出血管内治疗患者入院到第一次血管内机械取栓的时间(door-to-device times, DDT)目标,对于直接转运的患者,应将 $\geq 50\%$ 的血管内治疗患者DDT控制至90 min以内,对于逐级转运的患者,应将 $\geq 50\%$ 的血管内治疗患者DDT控制至60 min以内<sup>[34]</sup>。

**推荐意见:**按诊断流程对疑似卒中患者进行快速诊断,在有条件开展血管再通治疗的医院,应尽量缩短DNT和DPT(I级推荐,B级证据)。

## 院内卒中

院内卒中是指非卒中患者住院期间发生的非预期卒中事件,约占所有急性卒中的4%~17%。院内的规范治疗是卒中急性期救治体系建设的重点环节之一。

### 一、院内卒中的识别

院内及时识别可能的卒中事件是启动院内卒中绿色通道流程的前提。由于住院患者基础疾病复杂、一般情况欠佳,且部分存在术后麻醉、镇静等影响意识判断的情况,识别延迟的情况普遍存在<sup>[35]</sup>。基础疾病谱复杂,内科系统疾病包括白血病、系统性红斑狼疮、冠心病、淋巴瘤、肺癌、细菌性心内膜炎等,外科系统疾病包括垂体瘤、颅咽管瘤、颅脑外伤、股骨颈骨折等<sup>[36]</sup>。另外,与社区卒中相比,启动卒中绿色通道的院内患者中最终确定为类卒中的比例更高(61.0%~73.2%比45.5%~48.6%)<sup>[37-38]</sup>。住院患者最常见的类卒中是代谢或中毒相关脑病,其次为癫痫、心源性病因、全身感染等<sup>[35, 37-41]</sup>。

### 二、院内卒中救治体系建设

与同等病情的社区卒中患者相比,院内卒中患

者可以通过再灌注治疗获得相似的获益<sup>[42-43]</sup>,加强院内卒中救治体系建设、科学设计绿色通道流程是改善该人群预后的关键举措。国内外多个中心报道了成功的绿色通道流程案例,且在案例实施后该中心院内卒中的识别率、再灌注时间等指标均有一定程度的改善<sup>[39, 44-53]</sup>。这些绿色通道改良方案主要涉及扩大绿色通道启动权限、改善人员配置、培训和模拟演练、设备资源的合理分配、优化流程设计和全员知识推广、监督反馈。

**推荐意见:**(1)快速、准确地识别院内卒中事件存在一定难度,推荐加强对院内卒中及类卒中的认知教育,加强高危患者的病情监测(I级推荐,C级证据)。(2)建议开展院内卒中高危科室的宣教、培训,依托院内绿色通道,提高院内卒中诊治水平(I级推荐,C级证据)。

## 急性期评估与诊断

卒中的评估和诊断包括:病史和体格检查、影像学检查、实验室检查、疾病诊断和病因分型等。

### 一、病史和体征

#### (一)病史采集

询问症状出现的时间最为重要,若于睡眠中起病,应以最后表现正常的时间作为起病时间<sup>[9]</sup>。其他包括神经症状发生及进展特征,血管及心脏病危险因素,用药史、药物滥用、偏头痛、痫性发作、感染、创伤及妊娠史等。

#### (二)一般体格检查与神经系统检查

评估气道、呼吸和循环功能后,立即进行一般体格检查和神经系统检查。

#### (三)采用卒中量表评估病情严重程度

既往曾应用中国卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(1995)<sup>[54]</sup>、斯堪的纳维亚卒中量表<sup>[55-56]</sup>等进行病情评估。目前,美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)是国际上最常用的量表,用于快速、标准、量化地评估神经功能缺损的程度<sup>[57-62]</sup>。此外,近年来,研究者们设计了一系列院前卒中严重程度评估工具用于预测大血管闭塞性卒中,如RACE和洛杉矶运动量表(Los Angeles Motor Scale, LAMS)等,其对大血管闭塞性卒中的预测效能良好<sup>[63-65]</sup>。

### 二、脑部病变和血管病变检查

#### (一)脑部病变检查

所有疑似急性卒中的患者在第一次到达医院



时都应接受紧急脑成像评估,而后再进入治疗流程。(1)平扫CT:急诊平扫CT可准确识别绝大多数颅内出血,并帮助鉴别非血管性病变(如脑肿瘤),是疑似卒中患者首选的影像学检查方法<sup>[8-9]</sup>。(2)多模式CT:灌注CT可区别可逆性与不可逆性缺血改变,因此可识别缺血半暗带。对指导急性脑梗死溶栓治疗及血管内机械取栓治疗有一定参考价值<sup>[9]</sup>。(3)常规MRI:常规MRI( $T_1$ 加权、 $T_2$ 加权及质子像)在识别急性小梗死灶及后循环缺血性卒中方面明显优于平扫CT。可识别亚临床缺血灶,无电离辐射,不需碘造影剂。但有费用较高、检查时间稍长及患者本身的禁忌证(如有心脏起搏器、金属植入物或幽闭恐怖症)等局限。(4)多模式MRI:包括弥散加权成像(diffusion weighted imaging, DWI)、灌注加权成像(perfusion weighted imaging, PWI)、水抑制成像、梯度回波序列(gradient echo sequence, GRE)、磁敏感加权成像(susceptibility weighted imaging, SWI)等。DWI在症状出现数分钟内即可发现缺血灶并可早期确定病灶大小、部位与时间,尤其对早期发现小梗死灶较常规MRI更敏感,因此及时完善DWI可能对于轻型卒中患者的病因判断及治疗转归具有积极意义。GRE/SWI可发现CT不能显示的微出血灶,但对溶栓或抗栓治疗的意义研究结果不一致,尚待更多证据。目前《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[8]</sup>和AHA/ASA均不推荐在静脉溶栓治疗前常规进行MRI检查来排查脑微出血<sup>[8-9]</sup>。PWI可显示脑血流动力学状态。CTP及MRI灌注和弥散成像可为选择适合再灌注治疗(如静脉溶栓、血管内机械取栓及其他血管内介入方法)的患者提供更多信息,弥散-灌注不匹配(PWI显示低灌注区而无与之相应大小的弥散异常)提示可能存在缺血半暗带,基于CT/MRI的后循环急性卒中预后早期CT评分(Acute Stroke Prognosis Early Computed Tomography Score, ASPECTS)、脑桥-中脑指数可对后循环梗死范围进行定量评估,用于后循环梗死患者血管内机械取栓适应证筛查<sup>[66]</sup>。然而,目前常规用于选择静脉溶栓患者的证据尚不充分<sup>[67-69]</sup>,需要进行更多研究。《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》<sup>[8]</sup>和AHA/ASA不推荐对发病6h内的缺血性卒中患者运用灌注检查来选择适于机械取栓的患者,推荐对于距最后正常时间6~24h的前循环大动脉闭塞患者,进行包括CTP、MRI-DWI或MRI灌注成像在内的多模影像辅助评估、筛选进行血管内机械取栓治

疗的患者<sup>[9]</sup>。一项纳入401名受试者的多中心随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)结果表明,虽然MRI扫描时间稍长于CT,但对于急性卒中患者诊疗决策流程进度影响不大;该研究结果显示通过MRI或CT进行评估后启动静脉溶栓或血管内治疗的时间差异并无统计学意义,且3个月良好功能预后比例也无显著差异<sup>[70]</sup>。

## (二) 血管病变检查

颅内外血管病变检查有助于了解卒中的发病机制及病因,指导选择治疗方法,但在起病早期,应注意避免因此类检查而延误溶栓或血管内机械取栓治疗时机。常用检查包括颈部动脉超声、经颅多普勒(transcranial Doppler, TCD)、磁共振血管造影(magnetic resonance angiography, MRA)、高分辨磁共振成像(high-resolution magnetic resonance imaging, HRMRI)、CT血管造影(computed tomography angiography, CTA)和数字减影血管造影(digital subtraction angiography, DSA)等<sup>[71]</sup>。

颈部动脉超声对发现颅外颈部血管病变,特别是狭窄和斑块很有帮助;TCD可检查颅内血流、微栓子及监测治疗效果,但其局限性是受操作技术水平和骨窗影响较大。

MRA和CTA可提供有关头颈部大血管闭塞或狭窄信息。以DSA为参考标准,MRA发现椎动脉及颅外动脉狭窄的敏感度和特异度约为70%~100%。MRA和CTA可显示颅内大血管近端闭塞或狭窄但对远端或分支显示有一定局限。HRMRI血管壁成像一定程度上可显示大脑中动脉、颈动脉等大动脉管壁特征,可为卒中病因分型和明确发病机制提供信息,但对远端或分支血管评估也较为局限。DSA的准确性最高,仍是当前血管病变检查的“金标准”,但主要缺点是有创性和有一定风险。

## 三、实验室检查及选择

对疑似卒中患者应进行常规实验室检查,以便排除类卒中或其他病因。

所有患者都应做的检查:(1)血糖、肝肾功能和电解质;(2)心电图和心肌缺血标志物;(3)全血计数,包括血小板计数;(4)凝血酶原时间(prothrombin time, PT)/国际标准化比率(international normalized ratio, INR)和活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT);(5)氧饱和度。

AHA/ASA指南中推荐所有患者只需在静脉溶栓前测定血糖<sup>[9]</sup>。由于人群中出现血小板异常和



凝血功能异常的概率低,因此若患者没有既往相关疾病病史或显著出血倾向,静脉溶栓治疗不应因等待血小板或凝血检查结果而被延误<sup>[72-76]</sup>。在我国临床实践中需结合具体情况,充分评估获益与风险后决定。

部分患者必要时可选择的检查:(1)毒理学筛查;(2)血液酒精水平检测;(3)妊娠试验;(4)动脉血气分析(若怀疑缺氧);(5)腰椎穿刺(怀疑蛛网膜下腔出血而CT未显示或怀疑卒中继发于感染性疾病);(6)脑电图(怀疑痫性发作);(7)胸部X线检查;(8)根据临床判断需要的其他检查。

#### 四、诊断标准

根据国际疾病分类(第十一版)对缺血性卒中的定义,有神经影像学显示责任缺血病灶时,无论症状/体征持续时间长短都可诊断缺血性卒中,但在无法得到影像学责任病灶证据时,仍以症状/体征持续超过24h为时间界限诊断缺血性卒中。应注意多数短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)患者症状不超过0.5~1.0h。

急性缺血性卒中诊断标准:(1)急性起病;(2)局灶神经功能缺损,少数为全面神经功能缺损;(3)影像学出现责任病灶或症状/体征持续24h以上;(4)排除非血管性病因;(5)脑CT/MRI排除脑出血。

#### 五、病因分型

对急性缺血性卒中患者进行病因/发病机制分型有助于判断预后、指导治疗和选择二级预防措施。当前国际广泛使用急性卒中Org10172治疗试验(TOAST)病因/发病机制分型,将缺血性卒中分为:大动脉粥样硬化型、心源性栓塞型、小动脉闭塞型、其他明确病因型和不明原因型5型<sup>[77]</sup>。此外,中国缺血性卒中分型(Chinese ischemic stroke subclassification, CISS),对TOAST分型进行了改良,分为大动脉粥样硬化、心源性栓塞、穿支动脉疾病、其他病因和病因不确定5个亚型,并在大动脉粥样硬化型病因中提出了发病机制分型<sup>[78-80]</sup>。

#### 六、诊断流程

急性缺血性卒中诊断流程应包括如下6个步骤:

1. 是否为卒中? 排除非血管性疾病。

2. 是否为缺血性卒中? 进行脑CT/MRI检查排除出血性卒中。

3. 卒中严重程度? 采用神经功能评价量表评估神经功能缺损程度。

4. 能否进行溶栓治疗? 是否进行血管内治疗?

核对适应证和禁忌证。

5. 评估是否存在恶性大脑中动脉梗死、压迫脑干的大面积小脑梗死等需要请脑外科会诊协助处理的临床情况。

6. 结合病史、实验室、脑部病变和血管病变等资料进行病因分型(多采用TOAST分型),指导患者个体化分层管理。

**推荐意见:**(1)按上述诊断流程处理疑似卒中患者(I级推荐,C级证据)。(2)对疑似卒中患者应行头颅平扫CT或MRI检查(I级推荐,C级证据)。(3)对所有患者需在静脉溶栓前测定血糖,应进行必要的血常规、凝血功能和其他生化检查(I级推荐,C级证据),尽量缩短检查所需时间(I级推荐,C级证据)。(4)应行心电图检查(I级推荐,C级证据),有条件时应进行持续心电监测(II级推荐,C级证据)。(5)运用神经功能缺损量表评估病情程度(II级推荐,C级证据)。(6)在不影响溶栓或取栓的情况下,应尽可能完善血管病变检查(II级推荐,C级证据);必要时根据起病时间及临床特征行多模影像评估,以决定是否进行血管内机械取栓(II级推荐,A级证据)。

#### 急性期治疗

##### 一、一般处理

##### (一)呼吸与吸氧

**推荐意见:**(1)无低氧血症的患者不需常规吸氧。(2)必要时吸氧,应维持氧饱和度>94%。对气道功能严重障碍者应给予气道支持(气管插管或切开)及辅助呼吸。

##### (二)心脏监测与心脏病变处理

**推荐意见:**(1)脑梗死后24h内应常规进行心电图检查,根据病情,有条件时进行持续心电监护24h或以上,以便早期发现阵发性心房纤颤或严重心律失常等心脏病变;(2)避免或慎用增加心脏负担的药物。

##### (三)体温控制

**推荐意见:**(1)对体温升高的患者应寻找和处理发热原因,如存在感染应给予抗感染治疗。(2)对体温>38℃的患者应给予退热措施。

##### (四)血压控制

1. 高血压:缺血性卒中患者急性期出现收缩压140mmHg(1mmHg=0.133kPa)或以上的比例可达75.3%~81.6%<sup>[81]</sup>,原因主要包括:卒中后应激状态、

继发脑水肿、病前存在高血压、尿潴留、疼痛、焦虑、躁动等。有研究结果显示与出血性卒中急性期血压显著升高不同,缺血性卒中患者(NIHSS评分>3分)的血压轻度升高,与发病前基线血压水平接近,且在24 h内轻度降低<sup>[82]</sup>。另一项研究也证实缺血性卒中患者急性期血压轻度升高,并在卒中后早期呈下降趋势;但是与轻-中型缺血性卒中患者相比,重型缺血性卒中患者下降趋势更趋于缓慢<sup>[83]</sup>。

目前,急性缺血性卒中后降压治疗启动时机、降压目标值及降压药物的选择等问题尚缺乏充分可靠研究证据。中国急性缺血性卒中降压试验(China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke, CATIS),观察了4 071例48 h内发生缺血性卒中患者急性期接受早期强化降压治疗(入院24 h后)对14 d内、出院时及3个月死亡和严重残疾的影响,结果提示强化降压组无明显获益,但可能是安全的<sup>[84]</sup>。CATIS-2研究进一步探讨了启动降压治疗的最佳时机,在2018—2022年,纳入了4 810例来自中国106家医院发病24~48 h内未进行静脉溶栓的轻中度缺血性卒中患者,随机分为早期降压组(入组后即刻开始降压治疗)和延迟降压组(入组后第8天开始降压治疗),结果发现与发病48 h内启动早期降压治疗相比,延迟降压治疗至第8天并不会增加14 d/90 d死亡、严重残疾、卒中复发以及严重血管事件的风险<sup>[85]</sup>。因此,目前对于不接受静脉溶栓及血管内治疗的患者,发病后48或72 h内启动降压治疗的获益尚不明确,AHA/ASA推荐对收缩压 $\geq 220$  mmHg或舒张压 $\geq 120$  mmHg、不需要紧急降压处理严重合并症的患者,可在发病后24 h内将血压降低15%<sup>[9]</sup>。

对接受静脉溶栓治疗的患者,血压控制目标较为一致<sup>[8-9]</sup>,AHA/ASA推荐静脉溶栓前应控制血压 $< 185/110$  mmHg,且溶栓后24 h内应保持血压 $< 180/105$  mmHg<sup>[9]</sup>。结合国情,《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018》推荐准备溶栓患者,血压应控制在收缩压 $< 180$  mmHg,舒张压 $< 100$  mmHg<sup>[8]</sup>。ENCHANTED (Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study)探究了急性缺血性卒中患者静脉溶栓后强化降压(目标收缩压130~140 mmHg)和标准降压(目标收缩压 $< 180$  mmHg)对预后的影响,结果显示尽管强化降压使颅内出血的发生率明显下降,但并不能改善患者转归<sup>[86]</sup>。

对于接受血管内治疗患者,围术期血压的管理是目前研究的热点。BP-TARGET研究(Blood

Pressure Target in Acute Stroke to Reduce Hemorrhage after Endovascular Therapy)共纳入了324例血管内治疗后成功再通的前循环急性缺血性卒中患者,随机分配到强化降压组(目标收缩压100~129 mmHg)或标准治疗组(130~185 mmHg),结果发现强化降压并未降低术后24~36 h的颅内出血率<sup>[87]</sup>。国际多中心RCT研究ENCHANTED-2/MT (Enhanced Control of Hypertension and Thrombectomy Stroke Study/MT)对血管内治疗成功再通后血压管理(术后1~72 h)进行了探索,共纳入了821例患者,结果显示强化降压组(收缩压 $< 120$  mmHg)较非强化降压组(140~180 mmHg)90 d功能预后更差,7 d内早期神经功能恶化发生率显著增高,且未能降低症状性颅内出血的发生率<sup>[88]</sup>。韩国OPTIMAL-BP试验纳入了306例接受血管治疗后再通的大血管闭塞性急性缺血性卒中患者,随机分配接受强化血压管理(收缩压目标值 $< 140$  mmHg; $n=155$ )或常规管理(收缩压目标值140~180 mmHg; $n=150$ ),持续24 h,由于观察到强化管理组达到功能独立的比例(39.4%)明显低于常规管理组(54.4%),试验被提前终止<sup>[89]</sup>。美国的BEST-II研究共纳入了120例血管内治疗且成功再通的急性缺血性卒中患者,按照1:1:1的比例随机分为目标收缩压 $< 140$  mmHg组、 $< 160$  mmHg组和 $< 180$  mmHg组,结果显示在取栓后成功再通患者中,较低的收缩压管理目标( $< 140$  mmHg或160 mmHg)与较高的收缩压管理目标( $< 180$  mmHg)相比,未达到研究预先设定的无效性标准,但研究结果也提示血管内治疗后强化降压的获益概率较低<sup>[90]</sup>。上述临床试验结果表明,目前血管内治疗成功再通后,应避免强化降压管理。

2. 卒中后低血压:卒中后低血压很少见,主要原因有主动脉夹层、血容量减少以及心输出量减少等。应积极查明原因,给予相应处理。

**推荐意见:**(1)对缺血性卒中后24 h内血压升高的患者应谨慎处理。应先处理紧张焦虑、疼痛、恶心、呕吐及颅内压增高等情况。血压持续升高至收缩压 $\geq 200$  mmHg或舒张压 $\geq 110$  mmHg,或伴有严重心功能不全、主动脉夹层、高血压脑病的患者,可予降压治疗,并严密观察血压变化。避免使用引起血压急剧下降的药物(Ⅱ级推荐,C级证据)。(2)对准备溶栓患者,血压应控制在收缩压 $< 180$  mmHg、舒张压 $< 100$  mmHg,具体目标值有待进一步研究(Ⅰ级推荐,B级证据)。(3)对准备接受

血管内机械取栓者,术前血压可参照静脉溶栓,应控制在 $<180/100$  mmHg 以下(Ⅱ级推荐,B级证据)。在血管内治疗术后,应根据血管开通情况控制术后血压水平,避免过度灌注或低灌注。对于术后血管完全再通的患者,目标血压尚未确定,维持术后收缩压在 $140\sim 180$  mmHg 可能是合理的,应避免将收缩压控制在 $120$  mmHg 以下(Ⅱ级推荐,B级证据)。对于术后血管未完全再通的患者,不建议控制血压至较低水平(Ⅱ级推荐,C级证据)。(4)对卒中后病情稳定患者,若血压持续 $\geq 140/90$  mmHg,无禁忌证,可于起病数天后恢复使用发病前服用的降压药物或开始启动降压治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。(5)对卒中后低血压的患者,应积极寻找和处理原因,必要时可采用扩容升压措施(Ⅱ级推荐,C级证据)。

#### (五)血糖

1. 高血糖:大约 $30\%\sim 40\%$ 的患者存在缺血性卒中后高血糖,可能通过阻碍血管再通或加剧缺血再灌注损伤,导致不良预后<sup>[91-92]</sup>。但是,关于缺血性卒中后高血糖启动治疗的时机、血糖控制的目标及降糖方法目前仍不明确。英国葡萄糖-胰岛素治疗卒中试验(United Kingdom Glucose Insulin in Stroke Trial, GIST-UK)纳入 $933$ 例发病 $24$  h 内的急性缺血性卒中患者(血浆葡萄糖水平为 $6\sim 17$  mmol/L),最后发现胰岛素干预组(控制在 $4\sim 7$  mmol/L)与生理盐水对照组在 $3$ 个月病死率和不良预后方面无显著差别<sup>[93]</sup>。另一项多中心卒中高血糖胰岛素治疗研究(Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort, SHINE)纳入了 $1\ 151$ 例急性缺血性卒中合并高血糖的患者,结果仍然证实与标准治疗( $<10.0$  mmol/L)相比,强化胰岛素治疗( $4.4\sim 7.2$  mmol/L)不能改善 $90$  d 的功能预后,同时强化治疗组严重低血糖的发生率明显增高<sup>[94]</sup>。

2. 低血糖:卒中后低血糖发生率较低,尽管缺乏对其处理的临床试验,但因低血糖直接导致脑缺血损伤和水肿加重而对预后不利,故应尽快纠正。

**推荐意见:**(1)急性期严格的血糖控制目标不能改善预后和生存率。血糖超过 $10$  mmol/L 时可给予胰岛素治疗。应加强血糖监测,可将高血糖患者血糖控制在 $7.8\sim 10.0$  mmol/L,密切监测防止低血糖发生(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)血糖低于 $3.3$  mmol/L 时,应及时纠正,可给予 $10\%\sim 20\%$ 葡萄糖口服或注射治疗。目标是达到正常血糖(Ⅰ级推荐,C级证据)。

## 二、血管再通治疗

急性缺血性卒中再灌注治疗的早期目标是恢复缺血区域的血流灌注,静脉溶栓和机械取栓是最有效的恢复脑血流的措施,越早治疗,有效性、安全性越高。

### (一)静脉溶栓治疗

目前静脉溶栓药物主要包括阿替普酶(alteplase)、替奈普酶(tenecteplase)、瑞替普酶(reteplase)以及尿激酶。本版指南对静脉溶栓适应证、禁忌证和相对禁忌证未进行修改和调整,但基于临床实践或共识,增加了特殊情况下静脉溶栓治疗的选择,仍强调对有相对禁忌证的患者选择是否进行静脉溶栓时,需权衡利弊,充分交代可能获益的程度及承担的风险,以保障医疗安全。

1. 阿替普酶:是一种重组组织型纤溶酶原激活物(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)。已有多个临床试验对阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中患者的疗效和安全性进行了评价。

(1)治疗时间:研究的治疗时间窗主要为发病 $3.0$  h 内、 $3.0\sim 4.5$  h 及 $4.5$  h 后。包含 $10$ 项 RCT 研究的系统综述<sup>[95]</sup>及 $9$ 项 RCT 研究的荟萃分析<sup>[96]</sup>已证实,发病 $4.5$  h 内阿替普酶静脉溶栓组 $3$ 个月或 $6$ 个月良好结局[改良 Rankin 量表(modified Rankin Scale, mRS)评分 $0\sim 1$ 分]比例高于对照组, $7\sim 10$  d 内症状性颅内出血及死亡比例增加,但对远期病死率无显著影响。对于末次正常时间超过 $4.5$  h 的患者(包括醒后卒中及发病时间不明),应用多模影像(如 DWI/FLAIR 失匹配、梗死核心/灌注失匹配)可能有助于筛选适于再灌注治疗者,如梗死核心体积 $<70$  ml、严重低灌注/梗死体积 $>1.2$ 、缺血半暗带体积 $>10$  ml 的患者。WAKE-UP 研究应用 DWI/MRI 失匹配筛选超时间窗但可能适宜静脉溶栓的患者,rt-PA 静脉溶栓组 $90$  d 良好结局比例显著高于安慰剂组;症状性颅内出血比例较高,但差异无统计学意义;该研究因资金不足提前终止<sup>[97]</sup>。EXTEND 研究纳入末次正常时间 $4.5\sim 9.0$  h 内患者(若为醒后卒中则为距睡眠中点 $9.0$  h 内),应用 CT 或 MRI 灌注成像筛选适宜患者,阿替普酶静脉溶栓组 $90$  d 良好结局比例显著高于安慰剂组<sup>[98]</sup>。该研究在 WAKE-UP 研究结果发表后提前终止。1 篇荟萃分析纳入 $3$ 项应用多模影像筛选发病 $4.5\sim 9.0$  h 的急性缺血性卒中且适宜静脉溶栓患者的 RCT 研究(EXTEND、ECASS-4 以及 EPITHET),结果显示阿



替普酶静脉溶栓组的功能结局更好,症状性颅内出血比例更高,但不影响静脉溶栓的净获益<sup>[99]</sup>。另 1 篇荟萃分析总结了 4 项 RCT 研究(WAKE-UP、EXTEND、THAWS 和 ECASS-4) 的数据,结果相似<sup>[100]</sup>。

(2)特殊情况下静脉溶栓:在临床工作中,静脉溶栓适应证尚不能包括所有情况,原则上无禁忌证均可接受静脉溶栓治疗,不过由于患者情况各异,需结合患者情况个体化考虑,常见情况如下:①高龄:对于发病 4.5 h 内的患者,包含多项 RCT 研究的荟萃分析结果表明,80 岁以上与 80 岁以下患者接受阿替普酶静脉溶栓的有效性相似<sup>[95]</sup>,阿替普酶治疗后 7 d 内症状性颅内出血与年龄无关<sup>[101]</sup>。②卒中前存在痴呆或残疾:对基线存在残疾或痴呆的定义及评估尚无一致标准,临床试验纳入受试者时往往将功能结局较差(如 mRS 评分 $\geq 2$ 分或 Barthel 评分 $< 95$ 分)的患者排除。观察性数据显示,尽管基线时存在残疾或痴呆的患者总体预后较差、病死率可能较高,但相对未溶栓患者仍可能从急性卒中再灌注治疗中获益,应结合患者价值观和意愿等个体因素,共同决策是否使用再灌注治疗<sup>[102]</sup>。③轻型卒中及症状快速缓解卒中:一般认为轻型卒中指 NIHSS 评分 $\leq 5$ 分的卒中,但轻型卒中仍可能致残。如果急性缺血性卒中导致了可能致残的持续性神经功能障碍,即使评估发现症状改善,符合指征的患者也应酌情尽快行再灌注治疗。致残性损伤包括但不限于<sup>[103]</sup>:完全偏盲、重度失语、视觉忽视、肌力下降不能持续抵抗重力、可能妨碍患者日常基本生活活动或重返工作、患者/家属/医生认为的可能的致残。对 9 项 RCT 研究的荟萃分析结果显示,阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的获益在轻型、中度、严重卒中患者间无显著差异;对于轻型致残卒中,静脉溶栓组 3 个月结局良好比例显著更高<sup>[96]</sup>。基于中国的国家卒中登记研究结果表明,接受阿替普酶静脉溶栓的轻型卒中患者 3 个月结局良好比例更高,症状性颅内出血比例无显著差异<sup>[104]</sup>。对于症状快速缓解的缺血性卒中,一项大样本观察性研究结果显示,未接受阿替普酶静脉溶栓的轻型或症状快速缓解卒中患者结局不良比较常见(28.3% 出院后无法返家,28.5% 出院时无法独立行走),与基线 NIHSS 评分有关<sup>[105]</sup>。因此,建议根据就诊时患者的症状严重程度及是否可能致残指导溶栓决策。④正在应用抗凝药物:患者服用华法林抗凝治疗,如果 INR $\leq 1.7$  或 PT $\leq 15$  s,阿替普酶

静脉溶栓相对安全有效<sup>[106]</sup>。目前国际及国内指南均不推荐对 48 h 内服用直接凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂且无相应凝血功能检查结果的患者应用静脉溶栓治疗<sup>[8-9, 107]</sup>。为了探讨静脉溶栓治疗 48 h 内应用新型口服抗凝药的急性脑梗死患者的有效性及安全性,一项国际多中心回顾性队列研究连续纳入急性脑梗死接受静脉溶栓的患者,分为 48 h 内口服新型口服抗凝药组(832 例)和 48 h 内未应用新型口服抗凝药组(32 375 例),两组静脉溶栓后 36 h 内症状性颅内出血比例分别为 2.5%(95%CI 1.6~3.8)比 4.1%(95%CI 3.9~4.4),48 h 内口服新型口服抗凝药组接受静脉溶栓后 36 h 症状性颅内出血风险较低(矫正 OR=0.57, 95%CI 0.36~0.92),提示对于 48 h 内口服新型抗凝药的患者,静脉溶栓不一定额外增加出血风险<sup>[108]</sup>。相关临床试验(STROACT)正在进行。目前认为,如 48 h 内服用新型口服抗凝药物而相关实验室检查无异常(如 aPTT、INR、血小板计数、ECT、TT、抗 Xa 因子活性),或超过 48 h 未服用这些药物(肾功能正常),仔细评估后可考虑静脉溶栓<sup>[106]</sup>。⑤脑内微出血、脑白质高信号:对 9 项观察性研究的荟萃分析结果表明,脑内微出血患者静脉溶栓后症状性颅内出血发生风险增加(RR=2.36, 95%CI 1.21~4.61, P=0.01),但发生率低(有微出血比无微出血患者,6.5%比 4.4%);然而,微出血超过 10 个的患者症状性颅内出血发生率高达 46.9%<sup>[109]</sup>。另 1 篇荟萃分析结果表明微出血与症状性颅内出血无显著关联,但超过 10 个微出血与症状性颅内出血、远隔部位脑出血、结局不良显著相关<sup>[110]</sup>。对 4 项 RCT 研究的荟萃分析结果表明,脑白质病变患者接受阿替普酶静脉溶栓后症状性颅内出血发生风险增加(7.9%比 1.3%, OR=5.5, 95%CI 2.49~12.13)<sup>[111]</sup>,但静脉溶栓患者结局良好比例仍较高。对观察性研究的荟萃分析结果表明,重度脑白质病变患者静脉溶栓后症状性颅内出血显著增加<sup>[112]</sup>。WAKE-UP 研究的二次分析结果提示,脑内微出血、脑白质高信号可能不影响急性缺血性卒中患者静脉溶栓的结局<sup>[113-114]</sup>。对于未知或少量脑内微出血( $< 10$ 个)、脑白质高信号患者,可在充分评估、沟通的前提下考虑静脉溶栓治疗,不建议为评估脑内微出血、脑白质高信号而延误静脉溶栓。⑥妊娠:妊娠非阿替普酶药品使用禁忌证,药物不会通过胎盘,尚不明确其是否会进入母乳,目前缺乏该药对人类致畸性的资料。潜在风险包括母亲出血,可能导致早产、胎

盘早剥和(或)死胎。妊娠患者接受再灌注治疗的疗效和安全性尚不明确,但观察数据表明再灌注治疗可能安全且有效<sup>[115]</sup>。该研究纳入 338 例妊娠/产褥期和 24 000 多例非妊娠期缺血性卒中患者,两组接受急性卒中再灌注治疗的比例相近(11.8% 比 10.5%),在接受急性期再灌注治疗的患者中,妊娠/产褥期组与非妊娠组的院内病死率(2.1% 比 2.7%)、出院率(75% 比 73%)或在家独立离床活动率(74% 比 71%)无差异,妊娠/产褥期组症状性颅内出血的发生率更高(7.5% 比 2.6%),但差异未达到统计学意义。AHA/ASA 指南声明,对发病 4.5 h 内符合治疗标准的妊娠期患者,若预计治疗中重度卒中的获益超过子宫出血风险,可在仔细讨论潜在利弊后尽快给予阿替普酶静脉溶栓治疗<sup>[9]</sup>。⑦ 儿童:目前尚缺乏应用阿替普酶静脉溶栓治疗 18 岁以下急性缺血性卒中患者的安全性和有效性数据,儿童缺血性卒中的病因与成人不同,包括烟雾病、镰状细胞病、心源性栓塞、自身炎症疾病、血液系统肿瘤等,很难针对这些少见的临床情况开展临床试验。针对急性缺血性卒中儿童患者静脉溶栓安全性及剂量分析的前瞻性研究(TIPS 研究)因入组困难提前终止,纳入 26 例患者(年龄中位数 14 岁,范围 1.1~17 岁),初步分析结果显示阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中儿童患者后症状性颅内出血发生率较低(估计为 2.1%)<sup>[116]</sup>。AHA/ASA 科学声明提出,对于发病 4.5 h 内的大血管闭塞导致持续神经功能缺损的儿童,与具有儿童卒中诊治经验的专家、患儿及监护人仔细讨论后,对适宜患者可尽快给予再灌注治疗<sup>[117]</sup>。⑧ 其他:对于惊厥发作(与此次卒中发生相关)、颅外段颈部动脉夹层、未破裂且未经治疗的颅内小动脉瘤(<10 mm)、近 2 周有未伤及头颅的严重外伤、使用违禁药物的患者,可在充分评估、沟通的前提下考虑静脉溶栓治疗<sup>[106]</sup>。

(3) 低剂量静脉溶栓: ENCHANTED 研究未能证实低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)静脉溶栓组 90 d 残疾或死亡比例不劣于标准剂量,但严重症状性颅内出血比例更低<sup>[118]</sup>。另一项小样本队列研究结果与之相似<sup>[119]</sup>。国外有卒中治疗指南推荐对于发病 4.5 h 内符合适应证的急性脑梗死患者使用低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)静脉溶栓治疗<sup>[120]</sup>。

阿替普酶静脉溶栓治疗除存在出血风险外,还有因血管源性水肿引起呼吸道梗阻的报道,应及时发现和紧急处理<sup>[121-122]</sup>。

2. 替奈普酶:是 rt-PA 的变构体。替奈普酶对纤维蛋白的特异性高,作用时间长,可单次静脉推注给药。

对于发病 4.5 h 内患者,一项中国的多中心 RCT 研究(TRACE- II)纳入适合静脉溶栓但不适合机械取栓的患者,结果提示替奈普酶静脉溶栓的有效性不劣于阿替普酶<sup>[123]</sup>。AcT 研究结果表明,对于所有符合静脉溶栓指征的患者,替奈普酶的有效性不劣于阿替普酶,且不显著增加风险<sup>[124]</sup>。一项小样本 RCT 研究(TASTE-A)结果表明,在移动卒中单元应用替奈普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中患者的早期再灌注率高于阿替普酶<sup>[125]</sup>。纳入 5 项 RCT 研究(ATTEST、Australian TNK、EXTEND-IA TNK、NOR-TEST、TNK-S2B)的荟萃分析结果提示,替奈普酶的有效性不劣于阿替普酶<sup>[126]</sup>。一项多中心大样本回顾性观察性研究(CERTAIN)结果表明,替奈普酶静脉溶栓组症状性颅内出血发生率低于阿替普酶治疗组<sup>[127]</sup>。另一项纳入 3 项 III 期临床试验(NOR-TEST、AcT、TREACE-2)共 4 094 例患者的荟萃分析结果提示,应用替奈普酶静脉溶栓治疗急性脑梗死的有效性不劣于阿替普酶,且不显著增加颅内出血风险<sup>[128]</sup>。对于大于 80 岁高龄患者,RCT 研究结果表明,替奈普酶与阿替普酶相比,其有效性及安全性无显著差异<sup>[129-130]</sup>。

对于发病 4.5 h 内合并大血管闭塞、有机械取栓指征的患者,EXTEND-IA TNK 研究结果表明,与阿替普酶组相比,替奈普酶组 3 个月结局更好(矫正  $OR=1.7$ ,  $95\%CI$  1.0~2.8,  $P=0.04$ )<sup>[131]</sup>。一项荟萃分析纳入 4 项 RCT 研究(EXTEND-IA、Australian TNK、ATTEST 亚组、NOR-TEST 亚组),对比替奈普酶与阿替普酶治疗发病 4.5 h 内合并大血管闭塞的急性脑梗死患者的疗效,结果提示替奈普酶组血管再通率、良好功能结局患者比例显著更高<sup>[130]</sup>。

TIMELESS 研究为首个超时间窗替奈普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的多中心、前瞻性、双盲、随机安慰剂对照 3 期临床试验,纳入发病 4.5~24.0 h 内且基线 NIHSS 评分>5 分的成年急性缺血性卒中患者 458 例,其关键影像学纳入标准为 MRA/CTA 显示大动脉(颈内动脉、大脑中动脉 M1 或 M2 段)闭塞且 CT、MRI 灌注影像显示有可挽救脑组织(缺血核心体积<70 ml;错配比>1.8;错配体积≥15 ml)。结果显示两组间 90 d 良好功能结局(mRS 评分 0~2 分)的比例差异无统计学意义,36 h 内症状性颅内出血率和 90 d 病死率差异均无统计



学意义<sup>[132]</sup>。中国的 TRACE III 和澳大利亚的 ETERNAL-LVO(NCT04454788)3 期临床试验将为替奈普酶超时间窗溶栓使用的有效性和安全性提供更多循证医学证据。

3. 瑞替普酶:是 rt-PA 的变构体,半衰期较阿替普酶长,可固定剂量分两次团注给药。一项中国多中心、随机对照、开放标签、盲终点的 2 期临床试验结果提示,瑞替普酶(12 mg+12 mg)和瑞替普酶(18 mg+18 mg)治疗发病 4.5 h 内急性缺血性卒中患者的安全性良好,疗效与阿替普酶相近<sup>[133]</sup>。比较瑞替普酶(18 mg+18 mg)与阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中疗效的临床 3 期试验(RAISE 研究)<sup>[134]</sup>已经完成,将为瑞替普酶在急性缺血性卒中的应用提供更多的循证医学证据。

4. 尿激酶:我国“九五”攻关课题“急性缺血性卒中 6 h 内的尿激酶静脉溶栓治疗”试验分为两阶段。第 1 阶段开放试验初步证实国产尿激酶的安全性<sup>[135]</sup>,确定了尿激酶使用剂量为 100 万~150 万 IU。第 2 阶段为多中心随机、双盲、安慰剂对照试验<sup>[136]</sup>,结果显示发病 6 h 内的急性缺血性卒中患者接受尿激酶(剂量 100 万 IU 和 150 万 IU)溶栓相对安全、有效。我国多中心真实世界的登记研究结果提示对于发病 4.5 h 内的轻中度的缺血性卒中患者尿激酶和阿替普酶静脉溶栓的有效性和安全性相似<sup>[137]</sup>。但目前缺乏尿激酶和阿替普酶或替奈普酶的头对头的随机对照临床研究。本版指南中对尿激酶静脉溶栓的适应证、禁忌证及相对禁忌证未做修订或更新。

5. 静脉溶栓的适应证、禁忌证及监护:3 h 内阿替普酶静脉溶栓的适应证、禁忌证、相对禁忌证见表 2。3.0~4.5 h 内阿替普酶静脉溶栓的适应证、禁忌证、相对禁忌证见表 3。基于 TRACE-II、AcT 等几项临床试验和荟萃分析<sup>[123-124, 126, 128]</sup>结果,3 h 内、3.0~4.5 h 内替奈普酶静脉溶栓的适应证、禁忌证、相对禁忌证可参照阿替普酶。6 h 内尿激酶静脉溶栓的适应证、禁忌证见表 4。静脉溶栓的监护及处理见表 5。

**推荐意见:**(1)对缺血性卒中发病 4.5 h 内的患者,应按照适应证、禁忌证和相对禁忌证(表 2,3)严格筛选患者,尽快给予阿替普酶或替奈普酶静脉溶栓治疗(I 级推荐,A 级证据)。使用方法:阿替普酶 0.9 mg/kg(最大剂量为 90 mg)静脉滴注,其中 10% 在最初 1 min 内静脉推注,其余持续滴注 1 h;替奈普酶 0.25 mg/kg(最大剂量 25 mg),静脉团注;

**表 2** 3 h 内阿替普酶静脉溶栓的适应证、禁忌证及相对禁忌证

**Table 2** Indications, contraindications and relative contraindications of intravenous thrombolysis with alteplase within 3 hours

适应证
1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现<3 h
3. 年龄≥18 岁
4. 患者或家属签署知情同意书
禁忌证
1. 颅内出血(包括脑实质出血、脑室内出血、蛛网膜下腔出血、硬膜下/外血肿等)
2. 既往颅内出血史
3. 近 3 个月内有严重头外伤或卒中史
4. 颅内肿瘤、巨大颅内动脉瘤
5. 近期(3 个月)有颅内或椎管内手术
6. 近 2 周内大型外科手术
7. 近 3 周内有胃肠或泌尿系统出血
8. 活动性内脏出血
9. 主动脉弓夹层
10. 近 1 周内有不压迫止血部位的动脉穿刺
11. 血压升高:收缩压≥180 mmHg 或舒张压≥100 mmHg
12. 急性出血倾向,包括血小板计数<100×10 <sup>9</sup> /L 或其他情况
13. 24 h 内接受过低分子肝素治疗
14. 口服抗凝剂(华法林)且 INR>1.7 或 PT>15 s
15. 48 h 内使用凝血酶抑制剂或 Xa 因子抑制剂,或各种实验室检查异常(如 APTT、INR、血小板计数、ECT、TT 或 Xa 因子活性测定等)
16. 血糖<2.8 或>22.22 mmol/L
17. 头颅 CT 或 MRI 提示大面积梗死(梗死面积>1/3 大脑中动脉供血区)
相对禁忌证
下列情况需谨慎考虑和权衡溶栓的风险与获益(即虽然存在一项或多项相对禁忌证,但并非绝对不能溶栓):
1. 轻型非致残卒中
2. 症状迅速改善的卒中
3. 惊厥发作后出现的神经功能损害(与此次卒中发生相关)
4. 颅外段颈部动脉夹层或颅内动脉夹层
5. 近 2 周内严重外伤(未伤及头颅)
6. 近 3 个月内心肌梗死史
7. 孕产妇
8. 痴呆
9. 既往疾病遗留较重神经功能残疾
10. 未破裂且未治疗的动静脉畸形、颅内小动脉瘤(10 mm)
11. 少量脑微出血(1~10 个)
12. 使用违禁药物
13. 类卒中

注:INR:国际标准化比率;PT:凝血酶原时间;APTT:活化部分凝血活酶时间;ECT:蛇毒凝血时间;TT:凝血酶时间;1 mmHg=0.133 kPa

用药期间及用药 24 h 内应严密监护患者(表 5)(I 级推荐,A 级证据)。(2)发病在 6 h 内,可根据适应证和禁忌证标准严格选择患者给予尿激酶静脉溶栓(表 4)。使用方法:尿激酶 100 万~150 万 IU,溶于生理盐水 100~200 ml,持续静脉滴注 30 min,用药期间应严密监护患者(表 5)(II 级推荐,B 级证

**表 3** 3.0~4.5 h 内阿替普酶静脉溶栓的适应证、禁忌证及相对禁忌证

**Table 3** Indications, contraindications and relative contraindications of intravenous thrombolysis with alteplase within 3.0 to 4.5 hours

适应证
1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现 3.0~4.5 h
3. 年龄≥18 岁
4. 患者或家属签署知情同意书
禁忌证
同表 2
相对禁忌证(在表 2 相对禁忌证基础上补充)
1. 使用抗凝药物, INR≤1.7, PT≤15 s
2. 严重卒中(NIHSS 评分>25 分)
注: INR: 国际标准化比率; PT: 凝血酶原时间; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表

**表 4** 6 h 内尿激酶静脉溶栓的适应证及禁忌证

**Table 4** Indications and contraindications of intravenous thrombolysis with urokinase within 6 hours

适应证
1. 有缺血性卒中导致的神经功能缺损症状
2. 症状出现<6 h
3. 年龄 18~80 岁
4. 意识清楚或嗜睡
5. 头 CT 无明显早期脑梗死低密度改变
6. 患者或家属签署知情同意书
禁忌证
同表 2

**表 5** 静脉溶栓的监护及处理

**Table 5** Monitoring and management during intravenous thrombolysis

1. 患者收入重症监护病房或卒中单元进行监护
2. 定期进行血压和神经功能检查, 静脉溶栓治疗中及结束后 2 h 内, 每 15 分钟进行 1 次血压测量和神经功能评估; 然后每 30 分钟 1 次, 持续 6 h; 以后每小时 1 次直至治疗后 24 h
3. 如出现严重头痛、高血压、恶心或呕吐, 或神经症状体征恶化, 应立即停用溶栓药物并行脑 CT 检查
4. 如收缩压≥180 mmHg 或舒张压≥100 mmHg, 应增加血压监测次数, 并给予降压药物
5. 鼻饲管、导尿管及动脉内测压管在病情许可的情况下应延迟安置
6. 溶栓 24 h 后, 给予抗凝药或抗血小板药物前应复查头颅 CT/MRI

注: 1 mmHg=0.133 kPa; MRI: 磁共振成像

据)。(3)低剂量阿替普酶静脉溶栓(0.6 mg/kg), 导致症状性颅内出血风险低, 但并不降低残疾率或病死率, 可结合患者病情严重程度、出血风险等因素个体化确定决策(Ⅱ级推荐, A 级证据)。(4)对发病时间未明或超过静脉溶栓时间窗的急性缺血性卒

中患者, 如符合血管内机械取栓治疗适应证, 应尽快启动血管内机械取栓治疗(Ⅱ级推荐, B 级证据)。如果不能实施或不适合机械取栓, 可结合多模影像学评估是否可给予静脉溶栓治疗(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(5)静脉溶栓治疗是实现血管再通的重要方法(Ⅰ级推荐, A 级证据), 静脉溶栓应尽快进行, 尽可能将 DNT 控制在 60 min 以内。(6)静脉溶栓治疗过程中, 医师应充分准备应对紧急的不良反应, 包括出血并发症和可能引起气道梗阻的血管源性水肿(Ⅰ级推荐, B 级证据)。(7)患者在接受静脉溶栓治疗后尚需抗血小板或抗凝治疗, 应推迟到溶栓 24 h 后开始(Ⅰ级推荐, B 级证据)。

## (二) 血管内介入治疗

1. 血管内机械取栓: 血管内介入治疗是近年急性缺血性卒中治疗的重要进展, 可显著改善急性大动脉闭塞所致缺血性卒中患者的预后<sup>[138]</sup>。早期 RCT 研究 MR CLEAN<sup>[139]</sup>、SWIFT-PRIME<sup>[140]</sup>、EXTEND-IA<sup>[141]</sup>为发病 6 h 内的前循环大动脉闭塞患者接受血管内治疗提供了依据。REVASCAT 研究将发病至穿刺时间延长至 8 h<sup>[142]</sup>, ESCAPE 研究将治疗窗扩展至 12 h<sup>[143]</sup>, 均排除大梗死核心。DEFFUSE-3 研究<sup>[144]</sup>纳入发病 6~16 h 内、梗死核心体积<70 ml 且存在灌注-梗死核心不匹配的前循环大血管闭塞患者, DAWN 研究<sup>[145]</sup>纳入发病 6~24 h 内、梗死体积≤51 ml 且存在神经功能缺损-梗死体积不匹配的前循环大血管闭塞患者, 结果均提示血管内治疗可改善 3 个月功能结局。在目前指南推荐静脉溶栓桥接血管内机械取栓的同时, 国际上也探讨了血管内直接机械取栓的疗效。DEVT 研究<sup>[146]</sup>和 SKIP 研究<sup>[147]</sup>结果提示直接取栓和桥接取栓的穿刺时间无显著差异; 对于 3 个月 mRS 评分, DEVT<sup>[146]</sup>和 DIRECT-MT<sup>[148]</sup>研究结果提示直接取栓功能结局不劣于桥接治疗, 但 SKIP<sup>[147]</sup>、MR CLEAN-NO IV<sup>[149]</sup>、SWIFT-DIRECT<sup>[150]</sup>以及 DIRECT-SAFE<sup>[151]</sup>研究均未证实直接取栓的非劣效性。IRIS 研究<sup>[152]</sup>对上述 6 项 RCT 研究进行了荟萃分析, 也未证实直接取栓非劣效于标准桥接治疗。在前循环大梗死核心血管内治疗方面, 日本超急性大梗死核心脑梗死血管内治疗试验(RESCUE-Japan LIMIT)纳入 203 例前循环大动脉闭塞、发病 6 h 内(或 6~24 h 内 FLAIR 未显示病灶)、基线 CT 或 DWI 显示 ASPECTS 3~5 分的患者, 将其随机分配到血管内治疗组和药物治疗组, 结果发现急诊血管内介入治疗可改善 3 个月功能结局,



增加颅内出血风险但未增加症状性出血风险<sup>[153]</sup>。我国牵头的大梗死核心急性前循环大血管闭塞患者的血管内治疗(ANGEL-ASPECT)试验最终纳入发病<24 h、平扫CT显示ASPECTS 3~5分(不考虑梗死核心体积限制),或发病<24 h、平扫CT显示ASPECTS 0~2分且CTP/DWI显示梗死核心70~100 ml的前循环大动脉闭塞患者456例,结果证实血管内治疗组3个月功能结局显著优于最佳内科治疗组,增加颅内出血风险但未增加症状性出血风险;进一步的亚组分析结果显示血管内治疗在梗死核心70~100 ml亚组无显著疗效<sup>[154]</sup>。国际多中心优化急性缺血性卒中患者血管内治疗选择的RCT研究(SELECT2)纳入352例发病24 h内、平扫CT显示ASPECTS 3~5分或CTP/DWI显示梗死核心>50 ml的前循环大动脉闭塞患者,证实了血管内治疗对功能结局的改善优于单纯药物治疗,不增加症状性出血风险,但手术组存在夹层、穿孔等血管并发症风险;该研究针对患者是否存在灌注-弥散不匹配进行了分析,发现无论是否存在不匹配(灌注/弥散比 $\geq 1.8$ 且不匹配体积 $\geq 15$  ml),血管内治疗均改善功能结局<sup>[155]</sup>。TENSION研究在发病12 h内、主要基于平扫CT显示ASPECTS 3~5分的患者中证实了血管内治疗的疗效<sup>[156]</sup>。一项纳入RESCUE-Japan LIMIT、ANGEL-ASPECT和SELECT2及10个队列研究的荟萃分析结果提示,与药物治疗相比,血管内治疗可改善大梗死核心患者3个月功能结局<sup>[157]</sup>。另一项荟萃分析纳入上述3个试验和TESLA试验共1311例前循环大动脉闭塞大梗死核心患者,结果提示对于发病24 h内CT或MRI显示ASPECTS 2~5分的患者,血管内治疗对于3个月功能结局的疗效优于药物治疗<sup>[158]</sup>。但需注意的是,ANGEL-ASPECT研究中ASPECTS 0~2分62例患者亚组中,血管内治疗并未显示显著疗效<sup>[154]</sup>。在后循环血管内治疗方面,我国学者牵头完成了两项基底动脉闭塞的血管内治疗RCT研究,其中急性基底动脉闭塞血管内治疗试验(ATTENTION)纳入507例发病<12 h的中重症(NIHSS评分 $\geq 10$ 分)且后循环ASPECTS $\geq 6$ 分的基底动脉闭塞患者<sup>[159]</sup>,中国基底动脉闭塞血管内治疗试验(BAOCHE)纳入217例发病后6~24 h内、基线NIHSS评分 $\geq 6$ 分、后循环ASPECTS $\geq 6$ 分的基底动脉闭塞患者<sup>[160]</sup>,均证实了与标准内科治疗相比,血管内治疗显著改善3个月功能结局,但增加颅内出血的风险。

2. 急性血管成形术:纳入5项重要的血管内治疗RCT研究的HERMES荟萃分析结果显示,接受机械取栓的急性缺血性卒中患者血管再通失败率为29%<sup>[138]</sup>。颅内动脉粥样硬化合并原位血栓形成是取栓后血管再通失败的重要原因之一<sup>[161-163]</sup>;由于亚裔人群颅内动脉粥样硬化性狭窄多见,因此机械取栓血管再通后再闭塞率高,可达36.7%~77.3%<sup>[161, 164-165]</sup>。我国颅内大动脉闭塞导致急性卒中的患者中,大约30%机械取栓不成功<sup>[166]</sup>,可能需要颅内血管成形治疗作为补救措施。此外,对于颅内外串联病变导致的急性大血管闭塞性卒中,单纯机械取栓有时无法达到血流复流的目的,需要球囊扩张或支架置入等急性血管成形术进行补救治疗,但目前尚缺乏高质量的循证证据。多项回顾性多中心研究结果表明<sup>[162, 167-169]</sup>,对机械取栓失败[改良脑梗死溶栓血流分级(modified Thrombolysis in Cerebral Infarction Score, mTICI)<2b]的急性大血管闭塞患者,进行补救性支架成形术或球囊扩张治疗能够提高患者3个月时良好预后率,且未增加症状性颅内出血发生率和病死率。对于颅外段颈动脉急性闭塞合并颅内串联病变的患者,是否急诊置入颅外段支架,目前仍存在争议。有限的临床观察性研究结果提示同期置入颈动脉支架的患者具有更高的良好预后率<sup>[170-173]</sup>。

**推荐意见:**(1)遵循静脉溶栓优先原则,如果该患者符合静脉溶栓和血管内机械取栓指征,应该先接受静脉溶栓治疗(I级推荐,A级证据)。(2)对于发病4.5 h内进行桥接治疗的急性前循环大血管闭塞患者,可予阿替普酶(I级推荐,A级证据)或替奈普酶静脉溶栓(II级推荐,B级证据)。(3)对存在静脉溶栓禁忌的部分患者使用血管内机械取栓是合理的(II级推荐,B级证据)。(4)缩短发病到接受血管内治疗的时间,有利于显著改善预后,在治疗时间窗内应尽早实现血管再通,不应等待观察其他治疗的疗效而延误机械取栓(I级推荐,A级证据)。(5)对于前循环大动脉闭塞所致急性缺血性卒中患者,推荐结合发病时间、病变血管部位、病情和梗死严重程度综合评估患者接受机械取栓治疗的获益和风险(I级推荐,A级证据)。(6)对于前循环大动脉闭塞患者,如年龄 $\geq 18$ 岁、NIHSS评分 $\geq 6$ 分、ASPECTS $\geq 6$ 分、动脉穿刺时间能够控制在发病后6 h内,推荐机械取栓治疗(I级推荐,A级证据)。(7)对前循环大动脉闭塞的脑梗死患者,如发病6~16 h内且符合DAWN或DEFUSE-3标准,推荐机械

取栓治疗(I级推荐,A级证据);如发病16~24 h内且符合DAWN标准,可采用机械取栓治疗(II级推荐,B级证据)。(8)对于前循环大动脉闭塞的大梗死核心患者,如发病24 h内ASPECTS 3~5分,谨慎评估获益和风险后,可选择性给予机械取栓治疗(I级推荐,A级证据);如发病24 h内梗死核心50~100 ml,可给予机械取栓治疗(II级推荐,B级证据)。(9)对年龄18~80岁、NIHSS评分 $\geq$ 6分、后循环ASPECTS $\geq$ 6分、发病12 h内的基底动脉闭塞急性缺血性卒中患者,推荐机械取栓治疗(I级推荐,A级证据);对发病12~24 h椎基底动脉闭塞患者,谨慎评估获益和风险后,可考虑机械取栓治疗(II级推荐,B级证据)。(10)对于同时存在颅内和颅外血管闭塞的串联病变患者或机械取栓后再通血管存在明显狭窄的患者,急诊支架置入术或血管成形术的有效性有待进一步研究;临床上可仔细权衡获益风险后,个体化决策(III级推荐,C级证据)。

### (三)动脉溶栓

动脉内应用重组尿激酶原治疗急性缺血性卒中研究II(PROACT II)对发病后6 h内重症大脑中动脉闭塞患者动脉使用重组尿激酶原,治疗组90 d时mRS评分和血管再通率均优于对照组,症状性颅内出血和总病死率在两组间差异无统计学意义<sup>[174]</sup>。大脑中动脉栓塞局部溶栓研究(MELT)纳入发病6 h内大脑中动脉M1~2段闭塞导致的急性缺血性卒中患者,动脉应用重组尿激酶原,治疗组90 d良好预后(mRS评分0~2分)与对照组无显著差异<sup>[175]</sup>。一项动脉溶栓系统评价共纳入5个RCT研究,结果提示动脉溶栓可提高再通率和改善结局,但增加颅内出血,病死率在两组间差异无统计学意义<sup>[176]</sup>。对于支架取栓手术未能达到良好再通,而患者仍处于发病6 h内,动脉溶栓行补救治疗目前仅限于临床经验,尚无明确循证医学依据。

一项小样本RCT研究探索了阿替普酶动脉溶栓辅助机械取栓治疗的有效性及其安全性,研究纳入发病24 h内大动脉闭塞性急性缺血性卒中接受机械取栓治疗且实现血管再通的患者,干预组在机械取栓血管再通后予阿替普酶动脉溶栓治疗,初步结果提示,机械取栓且血管再通后应用阿替普酶动脉溶栓可能提高90 d结局良好比例,有待进一步扩大样本进行研究<sup>[177-178]</sup>。

由于缺乏充分的证据证实动脉溶栓的获益,因此,目前首选的血管内治疗方式是血管内机械取栓,而不是动脉溶栓<sup>[11]</sup>。

**推荐意见:**对于机械取栓未能实现血管再通的大动脉闭塞患者,进行动脉溶栓(发病6 h内)作为补充治疗可能是合理的(II级推荐,B级证据)。对于大动脉闭塞性急性缺血性卒中患者,机械取栓且血管再通后应用动脉溶栓作为辅助治疗的疗效有待进一步研究(II级推荐,B级证据)。

### 三、抗血小板治疗

大型试验(CAST<sup>[179]</sup>和IST<sup>[180]</sup>)研究了卒中后48 h内口服阿司匹林的疗效,结果显示,阿司匹林能显著降低随访期末的病死率或残疾率,减少复发,仅轻度增加症状性颅内出血的风险。早期(发病后24 h内)联合使用氯吡格雷和阿司匹林21 d可减少轻型卒中(NIHSS评分 $\leq$ 3分)患者90 d内缺血性卒中复发率<sup>[181]</sup>。POINT研究结果也显示早期(发病后12 h内)使用联合氯吡格雷和阿司匹林并维持90 d可降低缺血性卒中复发风险,但增加出血的风险<sup>[182]</sup>。随后发表的CHANCE和POINT研究联合分析的结果显示,与单用阿司匹林相比,氯吡格雷联合阿司匹林21 d组主要出血发生频率高,但差异无统计学意义<sup>[183]</sup>。INSPIRES研究是一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照、2 $\times$ 2析因研究,共纳入6 100例35~80岁发病72 h内的颅内、外大动脉粥样硬化引起的急性轻型缺血性卒中(NIHSS评分 $\leq$ 5分)或高危TIA(ABCD2评分 $\geq$ 4分)患者<sup>[184]</sup>。该研究结果显示与阿司匹林单药治疗相比,发病72 h内启动氯吡格雷联合阿司匹林强化抗血小板治疗,可显著降低90 d新发卒中风险,但轻度增加了中-重度出血风险。氯吡格雷需经过肝酶CYP2C19代谢后才能发挥其抗血小板聚集作用,因CYP2C19功能缺失等位基因人群的存在,减弱了氯吡格雷在整体人群的疗效,而新一代P2Y<sub>12</sub>受体拮抗剂替格瑞洛不受代谢酶影响,人群抗血小板反应性一致,降低了基因抵抗的风险。CHANCE-2研究结果提示在携带有CYP2C19功能缺失等位基因的轻型卒中(NIHSS评分 $\leq$ 3分)患者中,早期(发病后24 h内)替格瑞洛联合阿司匹林(替格瑞洛首日负荷剂量180 mg,此后90 mg 2次/d,联合阿司匹林75 mg/d,应用21 d后改为单药替格瑞洛)预防90 d卒中复发的疗效优于氯吡格雷联合阿司匹林,且两组之间的严重出血风险类似<sup>[185]</sup>。

针对静脉溶栓后抗血小板治疗的时机,ARTIS研究结果显示静脉溶栓后早期使用阿司匹林,患者长期预后并无改善,且增加症状性颅内出血的发生率,因此目前推荐接受静脉溶栓的急性脑梗死患者



在 24 h 后启动抗血小板治疗<sup>[186]</sup>。但 ARTIS 研究入组患者未在病情严重程度、发病机制方面进行严格的筛选,且阿司匹林用量较大,为静脉给药,这些因素可能导致症状性颅内出血并发症增多,掩盖了静脉溶栓后早期应用阿司匹林所带来的获益。一项回顾性单中心登记研究结果显示,再灌注治疗后早期启动抗栓治疗是安全的,不增加症状性颅内出血的发生<sup>[187]</sup>。在这项研究中,712 例接受再灌注治疗的患者中(34% 仅接受静脉溶栓,32% 仅接受机械取栓治疗,34% 接受静脉溶栓和机械取栓治疗),456 例患者在再灌注治疗后 24 h 内接受了抗栓治疗。因此,研究者对静脉溶栓后出血风险小、病情进行性加重的患者,早期启动抗血小板治疗进行了进一步探索。另一项研究发现与单纯静脉溶栓的对照组相比,静脉溶栓后立即静脉注射替罗非班组未增加症状性颅内出血、死亡和系统性出血的发生,且 3 个月的预后更好,早期神经功能恶化发生率更低<sup>[188]</sup>。一项回顾性研究发现静脉溶栓后 24 h 内发生早期神经功能恶化的患者中,静脉溶栓联合低剂量替罗非班治疗与常规治疗相比,不增加症状性颅内出血的发生和病死率,且能改善患者的 3 个月预后<sup>[189]</sup>。但静脉溶栓后早期启动抗血小板治疗时机、安全性与有效性还需要多中心前瞻性 RCT 研究进一步验证。目前正在进行的一项多中心双盲随机对照临床试验(EAST),比较轻型卒中静脉溶栓后早期启动抗血小板治疗和 24 h 后启动抗血小板治疗的疗效和安全性,计划纳入 1 022 例患者,这项试验结果将为静脉溶栓后早期启动抗血小板治疗提供更多的循证证据<sup>[190]</sup>。

近年来,国内外学者对在血管内治疗术前、术中用药管理进行了探索研究,荷兰 MR CLEAN-MED 试验研究了发病 6 h 内的大动脉闭塞患者动脉穿刺开始时静脉给予阿司匹林或普通肝素静脉治疗是否改善预后,结果发现静脉阿司匹林治疗和静脉肝素治疗均未改善患者 90 d 预后,且增加症状性出血的风险<sup>[191]</sup>;随后中国 RESCUE-BT 研究评估了血管内治疗前静脉使用血小板糖蛋白 II b/III a 受体拮抗剂(替罗非班)能否进一步改善急性前循环大动脉闭塞患者临床结局,结果提示术前静脉给予替罗非班不能改善患者 90 d 神经功能结局,但不增加颅内出血的风险<sup>[192]</sup>,其事后分析结果提示术前静脉使用替罗非班能改善大动脉粥样硬化型卒中患者的 90 d 残疾严重程度<sup>[193]</sup>。近期发表的 RESCUE-BT2 试验进一步探究了静脉使用替罗

非班在非大-中型血管闭塞的中重度缺血性卒中患者的有效性和安全性。研究纳入了发病 24 h 内就诊但不宜进行静脉溶栓或血管内机械取栓治疗,或发病后 24~96 h 内且 24 h 内存在卒中进展,或已接受溶栓但症状无改善或神经功能进一步恶化的患者,结果发现替罗非班组较阿司匹林组能改善 90 d 神经功能结局,两组病死率无显著差异,但替罗非班组症状性脑出血发生率略高于阿司匹林组<sup>[194]</sup>。关于轻型卒中静脉溶栓能否获益一直存在争议,近期发表的 ARAMIS 研究结果提示在发病 4.5 h 内的急性非致残性缺血性卒中(NIHSS 评分 $\leq 5$ 分,单项评分,如视觉、语言、忽视或单肢无力 $\leq 1$ 分)患者中,氯吡格雷联合阿司匹林治疗在 90 d 的良好功能结局方面不劣于静脉注射阿替普酶<sup>[195]</sup>。

**推荐意见:**(1)对于不符合静脉溶栓或血管内机械取栓适应证且无禁忌证的缺血性卒中患者应在发病后尽早给予口服阿司匹林 150~300 mg/d 治疗(I 级推荐,A 级证据)。急性期后可改为预防剂量(50~300 mg/d)。(2)对溶栓治疗者,原则上阿司匹林等抗血小板药物应在溶栓 24 h 后开始使用(I 级推荐,B 级证据),如果患者存在其他特殊情况(如合并疾病需要),在评估获益大于风险后可以考虑在阿替普酶静脉溶栓 24 h 内使用抗血小板药物(III 级推荐,C 级证据)。(3)对不能耐受阿司匹林者,可考虑选用氯吡格雷等抗血小板治疗(II 级推荐,C 级证据)。(4)对于未接受静脉溶栓治疗的轻型卒中患者(NIHSS 评分 $\leq 3$ 分),在发病 24 h 内应尽早启动双重抗血小板治疗(阿司匹林和氯吡格雷)并维持 21 d,有益于降低发病 90 d 内的卒中复发风险,但应密切观察出血风险(I 级推荐,A 级证据);如患者已完成 CYP2C19 基因检测,且为 CYP2C19 功能缺失等位基因携带者,可使用替格瑞洛和阿司匹林双重抗血小板治疗并维持 21 d(II 级推荐,B 级证据)。(5)对于未接受静脉溶栓治疗的大动脉粥样硬化性轻型卒中患者(NIHSS 评分 $\leq 5$ 分),在发病 72 h 内应尽早启动双重抗血小板治疗(阿司匹林和氯吡格雷)并维持 21 d,有益于降低发病 90 d 内的卒中复发风险,但出血风险增加,应密切观察出血风险(II 级推荐,B 级证据)。(6)血管内机械取栓后 24 h 内使用替罗非班的疗效与安全性有待进一步研究,可结合患者情况个体化评估后决策(是否联合静脉溶栓治疗等)(II 级推荐,C 级证据)。(7)对于急性非大-中动脉闭塞性致残性缺血性卒中患者(发病 24 h 内不宜进行静脉溶栓或血管内机械取栓治疗;



或发病后 24~96 h 内症状进展;或静脉溶栓后出现早期症状加重或静脉溶栓治疗后 4~24 h 内症状无改善),静脉使用替罗非班可改善预后,但症状性颅内出血轻度增加,临床医师需充分评估获益和出血风险(Ⅱ级推荐,B级证据)。

#### 四、抗凝治疗

急性期抗凝治疗虽已应用 50 多年,但一直存在争议<sup>[196-200]</sup>。Cochrane 系统评价纳入 28 个 RCT 研究,所用药物包括普通肝素、低分子肝素类肝素、口服抗凝剂和凝血酶抑制剂等。荟萃分析结果显示:抗凝药治疗不能降低随访期末病死率;随访期末的病死率或残疾率亦无显著下降;抗凝治疗能降低缺血性卒中的复发率、降低肺栓塞和深静脉血栓形成发生率,但被症状性颅内出血增加所抵消<sup>[200]</sup>。关于需抗凝治疗患者急性缺血性卒中后抗凝启动的时间一直存在争议。2018 年欧洲心脏病节律协会认可“1-3-6-12 d 规则”,该规则建议根据临床严重程度和梗死面积确定抗凝时机<sup>[201]</sup>。2021 年 AHA/ASA 建议在急性缺血性卒中发生后 2~14 d 启动抗凝,对于高危出血转化患者,建议延迟 14 d 后再开始抗凝<sup>[202]</sup>。近期发表的 TIMING<sup>[203]</sup> 和 ELAN<sup>[204]</sup> 研究在伴心房颤动的急性缺血性卒中患者中,进一步比较了早期使用新型抗凝药物和延迟使用新型抗凝药物的疗效和安全性,为急性缺血性卒中后启动新型抗凝药物的时间提供了循证证据。TIMING 研究是一项基于多中心登记的前瞻性非劣效性 RCT 研究,比较了在发病 72 h 内合并心房颤动的急性缺血性卒中患者中,早期抗凝( $\leq 4$  d)和延迟抗凝(5~10 d)90 d 的联合血管事件情况(复发性缺血性卒中,症状性脑出血和全因死亡),发现早期启动抗凝不劣于延迟抗凝,缺血性卒中和死亡数值较低,且症状性脑出血、大出血的总体发生率较低,提示早期使用新型抗凝治疗是安全的<sup>[203]</sup>。随后发表的 ELAN 研究是一项开放标签、盲法评估的多中心 RCT 研究,基于影像评价卒中严重程度,分为小卒中、中等卒中和大面积卒中;患者被随机分为早期启动抗凝(小、中型卒中 48 h 内启动,大面积卒中 6~7 d 内启动)和延迟启动抗凝(小卒中 3~4 d 内,中型卒中 6~7 d,大面积卒中发病后 12~14 d)两组。以 30 d 缺血性卒中复发、系统性栓塞、严重颅内出血、症状性颅内出血以及血管源性死亡等复合终点作为主要终点指标,上述事件在 30 d 和 90 d 的发生率为次要终点。该研究并未进行优势或非劣势检验,主要计算两组间主要和次要终点事件的差异

以及 95% 可信区间。结果显示与延迟抗凝组相比,早期抗凝组主要终点事件发生率降低 1.18% (95%CI -2.8%~0.5%)<sup>[204]</sup>。心脏或动脉内血栓、动脉夹层和椎基底动脉血栓所致缺血性卒中等特殊亚组尚无证据显示抗凝的净疗效。3 h 内进行肝素抗凝的临床试验结果显示治疗组 90 d 时结局优于对照组,但症状性出血显著增加,超早期抗凝不应替代溶栓疗法。若合并新发肺栓塞、静脉血栓和机械瓣膜等必须抗凝的患者,静脉溶栓后抗凝治疗启动的时机需更多研究,但现有研究证据不支持静脉溶栓后 24 h 内启动抗凝治疗。凝血酶抑制剂,如阿加曲班,与肝素相比具有直接抑制血块中的凝血酶、起效较快、作用时间短、出血倾向小、无免疫原性等潜在优点。一项随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示症状性颅内出血率无显著增高<sup>[205]</sup>。新型抗凝药不断上市,包括凝血因子 Xa 抑制剂(如利伐沙班)、凝血酶抑制剂(如达比加群酯)和 FXIa 抑制剂(asundexian)等,但这些药物在不明原因卒中和非心源性缺血性卒中的急性期使用和阿司匹林相比,其有效性和安全性均未得到证实<sup>[206-208]</sup>。缺血性卒中抗凝相关研究进展详见《中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022》<sup>[209]</sup>。

**推荐意见:**(1)对大多数急性缺血性卒中患者,不推荐无选择地早期进行抗凝治疗(Ⅰ级推荐,A 级证据)。(2)对于伴心房颤动的急性缺血性卒中患者,早期使用新型抗凝剂进行抗凝是安全的,可在充分沟通,并评估卒中复发和出血风险后,在卒中后早期个体化启动新型抗凝剂进行抗凝(Ⅱ级推荐,B 级证据);对少数其他特殊急性缺血性卒中患者(如放置心脏机械瓣膜)是否进行抗凝治疗,需综合评估(如病灶大小、血压控制、肝肾功能等),如出血风险较小,致残性脑栓塞风险高,可在充分沟通后谨慎选择使用(Ⅲ级推荐,C 级证据)。(3)特殊情况下溶栓后还需抗凝治疗患者,应在 24 h 后使用抗凝剂(Ⅰ级推荐,B 级证据)。(4)对存在同侧颈内动脉严重狭窄的缺血性卒中患者,使用抗凝治疗的疗效尚待进一步研究证实(Ⅲ级推荐,B 级证据)。(5)凝血酶抑制剂治疗急性缺血性卒中的有效性尚待更多研究证实。目前这些药物只在临床研究环境中或根据具体情况个体化使用(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

#### 五、降纤治疗

很多研究结果显示缺血性卒中急性期血浆纤维蛋白原和血液黏滞度增高,降纤制剂可显著降低血



浆纤维蛋白原,并有轻度溶栓和抑制血栓形成作用。

#### (一)降纤酶(defibrase)

一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示,国产降纤酶可改善神经功能,降低卒中复发率,发病 6 h 内效果更显著,但纤维蛋白原降至 130 mg/dl 以下时增加了出血倾向<sup>[210]</sup>。另一项全国多中心降纤酶治疗急性脑梗死随机双盲对照试验结果显示,治疗组 3 个月功能结局优于对照组,但病死率较对照组轻度增高;治疗组颅内出血显著多于对照组,颅内出血无显著增加<sup>[211]</sup>。

#### (二)巴曲酶

国内已应用多年,积累了一定临床经验。一项多中心、随机、双盲、安慰剂平行对照研究结果提示巴曲酶治疗急性脑梗死有效,不良反应轻,但应注意出血倾向<sup>[212]</sup>。另一项随机、双盲、安慰剂对照研究比较了 6 h 内使用巴曲酶或尿激酶的疗效,结果显示两组残疾率差异无统计学意义<sup>[213]</sup>。

#### (三)其他降纤制剂

如蚓激酶<sup>[214]</sup>、蕲蛇酶<sup>[215]</sup>等临床也有应用,有待进一步研究。

**推荐意见:**对不适合溶栓并经过严格筛选的脑梗死患者,特别是高纤维蛋白血症者可选用降纤治疗(Ⅱ级推荐,B级证据),应开展进一步研究。

#### 六、扩容治疗

对大多数缺血性卒中患者,目前尚无充足 RCT 研究结果支持扩容升压可改善预后。Cochrane 系统评价(纳入 18 个 RCT 研究)结果显示,卒中后早期血液稀释疗法有降低肺栓塞和下肢深静脉血栓形成的趋势,但对近期或远期死亡及功能结局均无显著影响<sup>[216]</sup>。

**推荐意见:**(1)对大多数缺血性卒中患者,不推荐扩容治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)对于低血压或脑血流低灌注所致的急性脑梗死如分水岭梗死可考虑扩容治疗,但应注意可能加重脑水肿、心功能衰竭等并发症,对有严重脑水肿及心功能衰竭的患者不推荐使用扩血管治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。

#### 七、扩血管治疗

一项全国多中心马来酸桂哌齐特注射液的随机、双盲、安慰剂平行对照Ⅳ期临床研究,共纳入 937 例 NIHSS 评分≥7 分的急性缺血性卒中患者,研究结果显示该药早期即可显著改善患者残障程度和日常生活能力,且具有良好的安全性和耐受性<sup>[217-218]</sup>。一项Ⅱ期 RCT 研究结果提示,单硝酸异

山梨酯有降低急性腔隙性梗死患者卒中复发、残疾及认知障碍风险可能,尚需大样本 RCT 研究证实<sup>[219]</sup>。其他钙通道阻滞剂是否改善急性缺血性卒中预后尚缺乏高质量 RCT 证据<sup>[220]</sup>,有待进一步研究。一氧化氮供体(硝酸盐)、L-精氨酸及一氧化氮合酶抑制剂等血管扩张剂未能改善急性缺血性卒中患者功能或病死结局<sup>[221-223]</sup>。

**推荐意见:**对大多数缺血性卒中患者,不推荐扩血管治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。在临床工作中,依据 RCT 研究结果,个体化应用马来酸桂哌齐特注射液(Ⅱ级推荐,B级证据)。

#### 八、其他改善循环药物

急性缺血性卒中的治疗目的除了恢复大血管再通外,脑侧支循环代偿程度与急性缺血性卒中预后密切相关,建议进一步开展临床研究寻找有利于改善脑侧支循环的药物或方法。

除前述的药物外,目前国内改善脑血循环的药物主要有:(1)丁基苯酞:丁基苯酞是国内开发的Ⅰ类化学新药,主要作用机制为改善脑缺血区微循环,促进缺血区血管新生,增加缺血区脑血流。几项评价急性期脑梗死患者口服丁基苯酞的多中心随机、双盲、安慰剂对照试验以及荟萃分析结果显示:丁基苯酞治疗组神经功能缺损和生活能力评分较对照组显著改善,安全性好<sup>[224-227]</sup>。一项双盲双模拟 RCT 研究对丁基苯酞注射液和其胶囊序贯治疗组与奥扎格雷钠和阿司匹林序贯治疗组进行比较,结果提示丁基苯酞组功能结局优于对照组,且无严重不良反应<sup>[228]</sup>。一项纳入 1 216 例急性脑梗死患者的多中心、双盲 RCT 研究(BAST)结果表明,在溶栓基础上联合使用丁基苯酞治疗可显著改善 90 d 功能预后结局,同时无显著不良反应事件<sup>[229]</sup>。(2)人尿激肽原酶:人尿激肽原酶是国内开发的另一种Ⅰ类化学新药,具有改善脑动脉循环作用。一项Ⅳ期临床试验(RESK)纳入 981 例接受人尿激肽原酶治疗的急性前循环脑梗死患者,研究结果显示治疗组 90 d 内严重不良反应发生率为 2.4%,整体安全性良好<sup>[230]</sup>。一项纳入 16 项 RCT 研究的荟萃分析发现,人尿激肽原酶治疗组患者的 NIHSS 评分改善率优于对照组<sup>[231]</sup>。另一项纳入 24 项 RCT 研究的荟萃分析同样发现人尿激肽原酶可促进急性卒中患者的神经功能康复<sup>[232]</sup>。此外,一项评价急性前循环轻中度脑梗死患者静脉使用人尿激肽原酶的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验结果显示:在 446 例入

组患者中,人尿激肽原酶治疗组 3 周欧洲卒中量表评分较安慰剂组改善<sup>[233]</sup>。

**推荐意见:**在临床工作中,依据 RCT 研究结果,个体化应用丁基苯酚、人尿激肽原酶(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

### 九、他汀药物

观察性研究结果显示他汀药物可改善急性缺血性卒中患者预后,但还有待开展高质量 RCT 研究进一步证实<sup>[234-235]</sup>。ASSORT 研究结果显示早期(发病后 24 h 内)启动他汀治疗与延迟(发病后 7 d)启动疗效并无差异<sup>[236]</sup>,但发病前已经使用他汀类药物的患者继续使用可改善预后<sup>[237]</sup>。STAMINA-MRI 研究结果提示强化他汀治疗(阿托伐他汀 40~80 mg 或瑞舒伐他汀 20 mg)可以稳定急性脑梗死患者颅内动脉粥样硬化斑块<sup>[238]</sup>。基于上述研究结果,发病后应尽早对动脉粥样硬化性脑梗死患者使用他汀药物开展二级预防。他汀药物的种类及治疗强度需个体化决定<sup>[9, 239]</sup>。

**推荐意见:**(1)急性缺血性卒中发病前服用他汀类药物的患者,可继续使用他汀治疗(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(2)在急性期根据患者年龄、性别、卒中亚型、伴随疾病及耐受性等临床特征,确定他汀治疗的种类及强度(Ⅱ级推荐,C 级证据)。

### 十、神经保护治疗

理论上,神经保护药物可保护神经细胞,提高其对缺血缺氧的耐受性,然而国际上多种神经保护药物的基础和动物实验虽显示良好效果,但前期临床试验研究结果并不一致,疗效有待进一步证实。

#### (一) 依达拉奉

是一种抗氧化剂和自由基清除剂,国内外多项随机双盲安慰剂对照试验的荟萃分析结果提示,依达拉奉可能改善急性脑梗死患者的早期功能结局,但结论并不统一<sup>[240-245]</sup>。依达拉奉右莰醇是在依达拉奉消除自由基基础上增加抗炎成分右莰醇。一项纳入 1 165 例受试者的多中心、随机、双盲、对照Ⅲ期临床试验结果提示,依达拉奉右莰醇较依达拉奉可显著改善急性缺血性卒中患者的 90 d 功能评分<sup>[246]</sup>。

#### (二) 胞二磷胆碱

是一种细胞膜稳定剂。近期一项纳入多个 RCT 研究的荟萃分析和一项针对血管再通治疗后急性缺血性卒中患者的 RCT 研究均未发现明确临床获益<sup>[247-248]</sup>。

#### (三) 银杏内酯

一项多中心随机、双盲、安慰剂对照研究(GISAA)纳入 949 例 72 h 内大动脉粥样硬化性缺血性卒中患者,结果显示银杏内酯注射液可有效改善 4 周后神经功能结局,减少卒中复发率<sup>[249]</sup>。另一项银杏内酯联合溶栓治疗的整群随机、多中心、对照临床研究(GIANT),共纳入发病后接受静脉溶栓的急性缺血性卒中患者 1 113 例,结果证实银杏内酯注射液联合静脉溶栓治疗可显著改善 3 个月的 mRS 评分,且不增加出血风险<sup>[250]</sup>。

#### (四) 银杏二萜内酯葡胺

一项多中心、随机、双盲、安慰剂、平行对照临床试验评价了银杏二萜内酯葡胺注射液对急性缺血性卒中的疗效和安全性,共纳入了 3 448 例发病 48 h 内的急性缺血性卒中患者,随机分配到银杏二萜内酯葡胺注射液治疗组(持续 14 d)和安慰剂组,结果表明银杏二萜内酯葡胺注射液治疗可显著提高 90 d 后临床良好结局(mRS 评分 0~1 分)的患者比例<sup>[251]</sup>。

**推荐意见:**(1)神经保护剂的疗效和安全性尚需要开展更多高质量临床试验进一步探索(Ⅰ级推荐,B 级证据)。(2)在临床工作中,依据 RCT 研究结果,个体化应用依达拉奉右莰醇、银杏内酯以及银杏二萜内酯葡胺(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

### 十一、非药物治疗

#### (一) 高压氧

Cochrane 系统评价(纳入 11 个 RCT 研究,705 名受试者)结果显示,与对照组相比,接受高压氧治疗的急性缺血性卒中患者在 6 个月时的病死率没有显著差异,部分残疾功能量表评分有改善<sup>[252]</sup>。尽管当前研究证据不足以提供明确的实践指南,但临床益处的可能性并未被排除,仍需进一步研究,特别对于高原地区或大面积脑梗死患者,高压氧治疗是否可以获益,需进一步研究。

#### (二) 亚低温

此外,一些研究探索了亚低温在大面积脑梗死、去骨瓣减压术、取栓患者中的作用,结果尚未提示亚低温治疗可改善患者的神经功能及病死结局,且与不良反应增加有关,其有效性和安全性尚需更多研究证实<sup>[253-257]</sup>。

#### (三) 远隔缺血适应

远隔缺血适应指通过对某一器官或组织进行反复、短暂的缺血刺激,提高其他器官(如大脑)对缺血的耐受能力。在急性缺血性卒中人群中,目前



研究证实卒中急性期进行上肢远隔缺血适应操作是安全的<sup>[258-260]</sup>。一项开放标签、单盲的 RCT 研究共纳入 443 例发病 4.5 h 内的缺血性卒中患者,随机分组进行 20 min 上肢远隔缺血干预,1 个月随访时未发现治疗组与对照组梗死体积变化有显著差异<sup>[261]</sup>。开放标签、单盲、随机对照 RESCUE BRAIN 研究共纳入 188 例发病 6 h 以内的缺血性卒中患者,进行 60 min 下肢远隔缺血干预,24 h 后复查,脑梗死体积变化在两组无显著差异<sup>[262]</sup>。REPOST RCT 研究对发病 24 h 内的缺血性卒中患者进行每天 20 min 最多 4 d 的上肢远隔缺血试验,入组 88 例患者后因未发现两组患者梗死体积变化及 NIHSS 评分的差异而提前终止<sup>[263]</sup>。多中心、开放标签、单盲的随机对照 RICAMIS 研究纳入 1 894 例发病 48 h 内 NIHSS 评分 6~16 分的缺血性卒中患者,接受每天 25 min 共 10~14 d 的上肢远隔缺血适应干预,干预组患者的 3 个月良好功能结局优于对照组<sup>[264]</sup>。

#### (四)头位

HeadPoST 研究纳入 11 093 例卒中患者,发现入院后 24 h 内头位抬高 30° 与水平仰卧位相比,患者 3 个月功能结局及肺炎等不良反应均无显著差异<sup>[265]</sup>;值得注意的是,该研究对象大部分为轻症卒中患者(中位 NIHSS 评分为 4 分)。对于大面积脑梗死患者,临床上常采取抬高头位以降低颅内压<sup>[266]</sup>。一项针对大面积半球梗死患者的观察性研究结果提示,头位抬高可降低颅内压,但同时降低脑灌注压<sup>[267]</sup>。HOPES2 试验纳入了 96 例发病 24 h 内大动脉粥样硬化型中等严重程度脑梗死患者,发现低头位治疗是安全的<sup>[268]</sup>,相关 3 期临床试验 HOPES3 正在研究中<sup>[269]</sup>。

**推荐意见:**(1)高压氧、亚低温以及头位治疗的有效性和安全性还需进一步开展高质量的 RCT 研究证实。(2)在临床工作中,依据 RCT 研究结果,个体化运用远隔缺血适应治疗(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

## 十二、传统医药

### (一)中成药

中成药在我国广泛用于治疗缺血性卒中已有多年,一项纳入 191 个临床试验、涉及 22 种中成药的荟萃分析结果显示其能改善神经功能缺损<sup>[270]</sup>。以活血化瘀为代表的中成药在缺血性卒中的治疗中已积累部分循证证据<sup>[271-272]</sup>,相关药物可供参考,但仍需进一步开展高质量临床 RCT 研究进一步证实。

### (二)针刺

针刺治疗在卒中的早期康复中具有广泛应用,但其特异性疗效尚需更多高级别证据进一步证实。早期一项有关针刺在缺血性卒中急性期应用的多中心、随机、单盲试验结果提示,针刺用于急性期是安全的,可降低 6 个月时的病死率或残疾率<sup>[273]</sup>。此后 Cochrane 系统评价共纳入 33 个 RCT 研究(3 946 例患者)<sup>[274]</sup>,荟萃分析结果显示,针刺可改善神经功能预后,并且不良反应轻微,但由于大部分研究采用开放性对照方法,因此评价结果可能存在偏倚。

**推荐意见:**中成药和针刺治疗急性缺血性卒中的疗效尚需更多高质量 RCT 研究进一步证实(Ⅰ级推荐,B 级证据),可根据 RCT 研究结果,结合患者情况个体化运用(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

### 十三、营养治疗

卒中后营养管理对预后起重要作用。对于卒中合并吞咽困难、认知功能下降或出现意识障碍、情感障碍等情况的患者,营养的摄入和平衡可能存在障碍,从而造成营养不良风险增加。应重视卒中后液体及营养状况评估,可使用营养风险筛查量表[如营养风险筛查量表 2002 (Nutrition Risk Screening 2002, NRS2002)]进行营养风险筛查,必要时给予补液和营养支持。对急性卒中患者进行早期吞咽功能筛查<sup>[275]</sup>。51%~64% 的卒中患者入院时伴有吞咽障碍,其中半数长期(6 个月或以上)不能恢复,为预防卒中后肺炎与营养不良,应重视吞咽困难的评估与处理<sup>[276]</sup>。

对于存在吞咽困难的卒中患者,早期进行肠内营养有助于减少卒中相关肺炎<sup>[277]</sup>、消化道出血等情况的发生,减少住院时间及病死率<sup>[278]</sup>。对于无肠内营养禁忌且能耐肠内营养的患者,应首先考虑肠内营养。对于不能实施肠内营养,或肠内营养不能满足营养需求的患者,可考虑肠外营养<sup>[9, 279-280]</sup>。来自中国的 OPENS 研究发现,对于重度卒中患者,早期改良的全肠内营养或低热量肠内营养与全肠内营养相比,并不能显著降低卒中后 90 d 不良预后的风险<sup>[281]</sup>。

**推荐意见:**(1)对卒中患者需应用 NRS2002 进行营养风险筛查(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(2)建议对急性卒中患者进行早期吞咽功能筛查(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(3)发病后注意营养支持,急性期伴吞咽障碍者,应在入院后 7 d 内接受肠内营养支持(Ⅱ级推荐,B 级证据)。(4)吞咽障碍短期内不能恢复者,可早期放置胃管进食(Ⅱ级推荐,B 级证据);

吞咽障碍长期不能恢复者可考虑经皮胃造口进食(Ⅱ级推荐, C级证据)。

#### 十四、康复治疗

卒中后神经功能缺损是影响患者生活质量、降低患者独立生活能力的关键因素<sup>[282]</sup>。卒中后神经功能康复是恢复神经功能的重要环节<sup>[9]</sup>。卒中康复涵盖了多方面的神经功能康复,包括运动障碍康复、吞咽功能障碍康复、构音障碍康复、认知障碍康复、感觉障碍康复、情绪障碍康复等<sup>[283]</sup>。卒中患者病情稳定后应尽早进行康复治疗<sup>[9, 284-287]</sup>。AVERT多中心研究将卒中患者分为超早期活动组(卒中 24 h 内)和常规活动组(卒中 24 h 后),发现卒中后超早期大量活动患者 3 个月后预后较常规活动组差<sup>[288]</sup>。如患者出现早期病情变化,可延缓康复启动时间<sup>[288]</sup>。

**推荐意见:**(1)推荐经过规范训练的卒中康复专业人员负责实施康复治疗(Ⅰ级推荐, C级证据)。(2)推荐康复专业人员与临床医师合作,对患者病情及神经功能缺损进行综合评估(Ⅰ级推荐, D级证据)。(3)卒中轻到中度患者发病 24 h 后可以进行床边康复、早期离床期的康复训练,早期采取短时间、多次活动的方式是安全可行的,以循序渐进的方式进行,必要时在监护条件下进行(Ⅱ级推荐, A级证据)。(4)不推荐在卒中发病超早期(24 h 内)进行高强度的活动(Ⅱ级推荐, B级证据)。

### 急性期并发症处理

#### 一、脑水肿与颅内压增高

严重脑水肿和颅内压增高是重症缺血性卒中的常见并发症,是急性期死亡的主要原因之一<sup>[289]</sup>。重症缺血性卒中的管理参照《中国重症脑血管病管理共识 2015》<sup>[290]</sup>,主要包括颅内压监测、支持治疗、渗透脱水及其他药物治疗、外科手术治疗等。应对患者包括年龄、临床症状、梗死部位、病变范围、颅内压增高的程度及系统性疾病等在内的多种因素进行综合分析,结合患者及家属治疗意愿,确定脑水肿与颅内压增高的处理原则<sup>[11, 291-294]</sup>。对于存在脑水肿临床征象的患者,首选甘露醇降低颅内压,甘露醇无效时可选用高渗盐水,同时密切监测血钠和血浆渗透压变化<sup>[295]</sup>。现有研究结果未显示糖皮质激素对脑梗死患者功能结局的疗效,对于合并脑水肿患者尚缺乏研究<sup>[296]</sup>。大面积半球梗死患者存在脑疝风险,应重视早期的预测和预防<sup>[297]</sup>。去骨

瓣减压术可降低恶性大脑中动脉梗死患者病死率,改善功能结局<sup>[291]</sup>,相关手术指征参见《大面积脑梗死外科治疗指南》<sup>[298]</sup>。近年来,两项欧洲<sup>[255, 299]</sup>和一项中国<sup>[300]</sup>的 RCT 研究结果显示,对于因恶性大脑中动脉梗死接受去骨瓣减压术的患者,治疗性低体温并未降低急性期病死率或改善功能结局,且增加不良事件发生。格列本脲作为一种针对脑水肿发生机制的干预药物在脑缺血动物模型中可显著减少脑水肿的发生。静脉注射格列本脲治疗脑水肿的Ⅱ期临床试验(GAMES-RP)结果表明,大面积脑梗死患者对该药的耐受性良好,但主要疗效终点事件(不实施去骨瓣减压术情况下,发病 90 d mRS 评分 0~4 分的比例)没有明显获益<sup>[301]</sup>,探索性分析结果提示格列本脲较安慰剂显著降低患者中线移位程度、脑水肿相关死亡及病灶侧脑水含量<sup>[302-304]</sup>。

**推荐意见:**(1)避免和处理引起颅内压增高的因素,如头颈部过度扭曲、激动、用力、发热、癫痫、呼吸道不通畅、咳嗽、便秘等(Ⅰ级推荐, D级证据)。(2)甘露醇和高张盐水可降低颅内压,减少脑疝的发生风险,可根据患者的具体情况选择药物种类、治疗剂量及给药次数(Ⅱ级推荐, C级证据);必要时也可选用甘油果糖或呋塞米(Ⅱ级推荐, B级证据)。(3)对于发病 48 h 内、60 岁以下的恶性大脑中动脉梗死伴严重颅内压增高患者,经积极药物治疗病情仍加重,尤其是意识水平降低的患者,可请神经外科会诊评估去骨瓣减压术指征(Ⅰ级推荐, B级证据)。60 岁以上患者手术减压可减少死亡和严重残疾,但独立生活能力并未显著改善。因此应更加慎重,可根据患者年龄及患者/家属对这种可能结局的价值观来选择是否手术(Ⅱ级推荐, B级证据)。(4)对压迫脑干的大面积小脑梗死患者可请神经外科会诊协助处理(Ⅰ级推荐, B级证据)。(5)因为缺乏有效性证据,不推荐脑梗死患者常规使用糖皮质激素(常规或大剂量)治疗脑水肿和颅内压增高(Ⅰ级推荐, A级证据)。(6)不推荐在缺血性脑水肿发生时使用巴比妥类药物(Ⅱ级推荐, C级证据),不推荐恶性大脑中动脉梗死接受去骨瓣减压术患者常规应用治疗性低体温(Ⅱ级推荐, B级证据)。

#### 二、梗死后出血转化

脑梗死出血转化发生率约为 8.5%~30%,其中有症状的约为 1.5%~5%<sup>[305]</sup>。心源性脑栓塞、大面积脑梗死、影像学显示占位效应、早期低密度征、年龄大于 70 岁、应用抗栓药物(尤其是抗凝药物)或



溶栓药物等会增加出血转化的风险。对脑梗死后出血转化目前缺乏明确有效的特殊治疗措施,其一般处理原则与自发性脑出血的治疗类似,包括必要时行循环和呼吸支持、血压管理、监测神经功能恶化情况、预防血肿扩大、治疗颅内高压等对症治疗以及处理出血引起的其他并发症包括癫痫发作等,具体细则可参考《中国脑出血诊治指南(2019)》<sup>[306]</sup>。同时应注意寻找导致出血的可调节原因并进行处理,例如血压的控制、凝血功能检查及合并用药情况等。研究结果显示无症状性出血转化的预后与无出血转化相比并无差异,目前尚缺乏对其处理的研究证据。2019年《中国急性脑梗死后出血转化诊治共识2019》<sup>[307]</sup>,针对溶栓后症状性脑出血提出在必要时可考虑辅助使用逆转凝血功能紊乱的药物,包括冷沉淀、纤维蛋白原、抗纤维蛋白溶解剂,对华法林相关症状性出血转化,必要时可考虑静脉应用维生素K和新鲜冰冻血浆,对新型口服抗凝药物(达比加群、阿哌沙班、利伐沙班)相关出血可考虑应用凝血酶原复合物、达比加群特异性拮抗剂(依达赛珠单抗)以及阿哌沙班、利伐沙班特异性拮抗剂(andexanet alpha)。但目前仍缺乏症状性出血转化后怎样处理和何时重新使用抗栓药物(抗凝和抗血小板)的高质量研究证据。

**推荐意见:**(1)当出现症状性出血转化时,应停用抗栓(抗血小板、抗凝)治疗等致出血药物(I级推荐,C级证据)。(2)对需要抗栓治疗的患者,可于症状性出血转化病情稳定后10d至数周后开始抗栓治疗,应权衡利弊;对于再发血栓风险相对较低或全身情况较差者,可用抗血小板药物代替华法林(Ⅲ级推荐,C级证据)。

### 三、癫痫

卒中后癫痫(post stroke epilepsy)是指卒中发生7d之后出现的癫痫,在后续随访中可能多次复发。在卒中后7d内出现的痫性发作(post stroke seizure),多由内环境紊乱引起,复发率低,通常不诊断癫痫。这二者均属于卒中相关癫痫(stroke-related epilepsy)<sup>[308]</sup>。随着脑电监测的广泛使用,卒中相关癫痫的发病率逐渐升高<sup>[309]</sup>。目前缺乏卒中后预防性使用抗癫痫发作药物的大样本临床研究证据<sup>[9, 310]</sup>。本指南推荐意见基于现有的证据和共识<sup>[311-314]</sup>。

**推荐意见:**(1)不推荐预防性使用抗癫痫发作药物(I级推荐,B级证据)。(2)卒中后7d内仅发作1次的癫痫,通常可不加用抗癫痫发作药物。特

殊情况下(如首次发作为癫痫持续状态、合并脑低灌注、明显脑水肿、蛛网膜下腔出血、近期有颅内手术或脑外伤史)可酌情加用抗癫痫发作药物(Ⅱ级推荐,D级证据)。(3)卒中后7d内发作次数 $\geq 2$ 次者,推荐使用抗癫痫发作药物。痫性发作控制后,不建议长期使用抗癫痫发作药物(Ⅱ级推荐,D级证据)。(4)卒中7d之后发作的癫痫,建议按癫痫常规诊治进行长期药物治疗(I级推荐,D级证据)。(5)卒中后癫痫持续状态,按癫痫持续状态治疗原则处理(I级推荐,D级证据)。

### 四、肺炎

约5.6%的卒中患者合并肺炎。卒中相关肺炎与误吸密切相关,且可显著降低患者生存率。高龄、基线NIHSS评分高是主要的危险因素。目前的研究证据均不支持预防性使用抗生素以降低肺炎风险<sup>[315]</sup>。

**推荐意见:**(1)早期评估和处理吞咽困难及误吸问题,对意识障碍患者应特别注意预防肺炎(I级推荐,C级证据)。(2)对疑有肺炎的发热患者应根据病因予抗感染治疗,但不推荐预防性使用(I级推荐,B级证据)。

### 五、排尿障碍与尿路感染

卒中后排尿障碍包括尿潴留和尿失禁。25%~50%的卒中患者在急性期可出现尿失禁,29%发生尿潴留。尿路感染主要见于留置导尿管的患者,约5%出现败血症,与卒中不良预后相关。一项对多个RCT研究合计4488例卒中患者的荟萃分析结果显示,虽然预防性使用抗生素可降低卒中后尿路感染的风险( $RR=0.40$ ),但不改善患者功能预后,也不降低死亡风险<sup>[315]</sup>。

**推荐意见:**(1)对有排尿障碍者,应尽早开展评估和康复治疗,包括行为治疗、膀胱日记、盆底肌功能锻炼、电刺激等(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)对尿失禁者,应尽量避免留置导尿管,可定时使用便盆或便壶(I级推荐,C级证据)。(3)对尿潴留者应测定膀胱残余尿,可配合物理按摩、针灸等方法促进恢复排尿功能。必要时可间歇性导尿或留置导尿(Ⅱ级推荐,D级证据)。(4)有尿路感染者,根据病情决定抗感染治疗,但不推荐预防性使用(I级推荐,B级证据)。

### 六、深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)与肺栓塞

DVT的危险因素包括静脉血流瘀滞、静脉系统内皮损伤和血液高凝状态。瘫痪重、高龄及心房颤

动者发生 DVT 的比例更高,症状性 DVT 发生率为 2%。DVT 最重要的并发症为肺栓塞。根据相关研究和指南建议处理如下<sup>[11, 316]</sup>。

**推荐意见:**(1)鼓励患者尽早活动、抬高下肢;尽量避免下肢(尤其是瘫痪侧)静脉输液(I 级推荐, D 级证据)。(2)抗凝治疗未显著改善神经功能及降低病死率,且增加出血风险,卧床患者预防性抗凝治疗(低分子肝素或普通肝素)尚缺乏证据(II 级推荐, A 级证据)。(3)对于已发生 DVT 及肺栓塞高风险且无禁忌者,可给予低分子肝素或普通肝素,有抗凝禁忌者给予阿司匹林治疗(I 级推荐, A 级证据)。(4)对于制动患者,在常规治疗(阿司匹林、脱水等)基础上,可联合加压治疗(交替式压迫装置)预防 DVT(I 级推荐, A 级证据)。(5)对于无抗凝和溶栓禁忌的 DVT 或肺栓塞患者,首先建议皮下注射低分子肝素或普通肝素抗凝治疗,对症状无缓解的近端 DVT 或肺栓塞患者可给予溶栓治疗(I 级推荐, D 级证据)。

#### 七、压疮

**推荐意见:**(1)对有瘫痪者定期翻身,以防止皮肤受压;保持良好的皮肤卫生,保持营养充足。(2)易出现压疮患者建议使用特定的床垫、轮椅坐垫和座椅,直到恢复行动能力(I 级推荐, C 级证据)。

### 卒中后认知障碍

卒中后认知障碍(post-stroke cognitive impairment, PSCI)指卒中事件后出现并持续至少 3~6 个月的认知功能下降,其发生会降低卒中患者的独立生活能力,增加致残率、致死率及家庭照护负担<sup>[317]</sup>。对卒中患者进行早期认知功能筛查有助于早期识别 PSCI 高危患者并对其进行早期干预,可供选择的神经心理评估量表包括 MMSE、MoCA、美国国立神经疾病和卒中研究院-加拿大卒中网络(National Institute of Neurological Disorders and Stroke-Canadian Stroke Network, NINDS-CSN) 5 min 测验、牛津认知筛查等<sup>[318-320]</sup>,卒中恢复期应对患者进行长期认知功能随访以分析其认知功能变化。

目前针对 PSCI 预防及治疗的研究结果较为有限。基于几项观察性研究及专家共识,在卒中急性期积极改善脑血循环、控制血管危险因素,可一定程度上预防 PSCI 的发生<sup>[321]</sup>。然而,目前几项临床试验(SPS3、NICE、ASPIS、LAST 等)并未发现强化

降压、改善生活方式可改善卒中患者认知功能<sup>[321-324]</sup>。

胆碱酯酶抑制剂(多奈哌齐、加兰他敏、卡巴拉汀等)、非竞争性 N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗剂(美金刚等)对改善血管性痴呆患者认知功能可能有效<sup>[325]</sup>,但目前单独针对 PSCI 的临床试验十分有限。一项纳入 50 例 PSCI 患者的临床试验发现,接受 24 周卡巴拉汀治疗组患者与安慰剂治疗组相比,其执行功能评分无显著差异<sup>[326]</sup>。部分老年卒中患者可能合并阿尔茨海默病等神经退行性疾病,对此类患者可继续应用胆碱酯酶抑制剂或美金刚治疗。其他可能改善卒中患者认知功能的药物包括甘露特纳<sup>[327]</sup>、丁苯酞<sup>[328]</sup>、小牛血去蛋白提取物<sup>[329]</sup>等,未来仍需更多研究。此外,多种非药物治疗方案可能促进 PSCI 患者的认知功能恢复。一项旨在分析多种非药物治疗方法(认知训练、运动疗法、作业疗法、无创颅内刺激等)对卒中患者认知功能改善程度的荟萃分析结果显示,多种联合干预方案可改善卒中患者整体认知功能评分,但仅接受认知训练的亚组与对照组相比未发现其显著疗效<sup>[330]</sup>。

**推荐意见:**(1)推荐在卒中发生后 1~2 周选择适当的神经心理评估量表对患者进行早期认知筛查(如 MoCA 评分、MMSE 评分等),并对患者进行长期认知功能随访(I 级推荐, B 级证据)。(2)积极改善脑血循环,控制血管危险因素,可能有利于预防卒中后认知障碍发生(I 级推荐, D 级证据)。(3)针对卒中后认知障碍的治疗可参考血管性痴呆患者治疗方案,可个体化选用胆碱酯酶抑制剂或美金刚药物,可请康复训练人员予综合认知康复训练(II 级推荐, B 级证据)。

### 卒中后情感障碍

卒中后情感障碍主要包括抑郁、焦虑、疲劳及淡漠等。其中,抑郁是卒中后最常见的精神疾病,约 30% 的患者发生卒中后抑郁<sup>[331-332]</sup>。FOCUS<sup>[333]</sup>、AFFINITY<sup>[334]</sup>和 EFFECTS<sup>[335]</sup>等 RCT 研究评估了抗抑郁药氟西汀对急性卒中患者功能结局的疗效,研究结果显示患者发病后 6 个月 mRS 评分无改善,氟西汀组较对照组抑郁发生率降低,但增加了骨折、痫性发作等不良事件的发生风险。一项关于选择性 5 羟色胺再摄取抑制剂对卒中功能恢复的 Cochrane 系统评价纳入 76 项 RCT 研究,其中 6 项研



究为低风险研究(包括上述3项研究),均使用氟西汀且不要求患者基线符合抑郁症诊断,结果发现氟西汀不能改善患者功能结局,但可降低抑郁症风险,增加骨折和痫性发作潜在风险<sup>[336]</sup>。

**推荐意见:**(1)对于急性期卒中患者,应常规评估患者心理状态,注意卒中后焦虑与抑郁症状(I级推荐,D级证据)。(2)对有卒中后焦虑、抑郁症状的患者,应该及时请心理专科医师协助诊治,相应干预治疗包括药物治疗、物理治疗、针灸及中药等(II级推荐,B级证据)。

### 医患沟通

**推荐意见:**由于急性缺血性卒中治疗方案对患者及家属存在潜在的影响,包括治疗风险、费用、预期疗效等,了解患者及家属的治疗需求至关重要。应注意与患者及家属充分沟通,交代治疗的获益与风险,确定治疗目标,综合评估后选择临床诊疗方案。

### 二级预防

急性期卒中复发的风险很高,卒中后应尽早开始二级预防。控制血压、血糖、抗血小板、抗凝、他汀等治疗见《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2022》<sup>[209]</sup>。

**推荐意见:**为降低卒中复发率,应尽早启动卒中二级预防(I级推荐,B级证据)。

**执笔** 彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、吴波(四川大学华西医院)、姚明(中国医学科学院北京协和医院)

**写作小组(按姓名拼音顺序)** 曹宇泽(中国医学科学院北京协和医院)、方世元(中国医学科学院北京协和医院)、付瀚辉(中国医学科学院北京协和医院)、耿畅(中国医学科学院北京协和医院)、韩菲(中国医学科学院北京协和医院)、郝子龙(四川大学华西医院)、洪月慧(中国医学科学院北京协和医院)、姜南(中国医学科学院北京协和医院)、姜帅(四川大学华西医院)、李胜德(中国医学科学院北京协和医院)、刘静怡(中国医学科学院北京协和医院)、刘峻峰(四川大学华西医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘子悦(中国医学科学院北京协和医院)、倪俊(中国医学科学院北京协和医院)、舒美钧(中国医学科学院北京协和医院)、苏宁(中国医学科学院北京协和医院)、吴思缈(四川大学华西医院)、周立新(中国医学科学院北京协和医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)

**专家委员会成员(按姓名拼音顺序)** 蔡晓杰(北京医院)、陈会生(北部战区总医院)、程忻(复旦大学附属华山医院)、

崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、范玉华(中山大学附属第一医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、韩建峰(西安交通大学第一附属医院)、何俐(四川大学华西医院)、何志义(中国医科大学附属第一医院)、胡波(华中科技大学附属协和医院)、胡文立(首都医科大学附属北京朝阳医院)、黄旭升(解放军总医院第一医学中心)、李刚(同济大学附属东方医院)、李新(天津医科大学第二医院)、李子孝(首都医科大学附属北京天坛医院)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、刘军(上海交通大学附属瑞金医院)、刘俊艳(河北医科大学第三医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、刘强(天津医科大学总医院)、刘尊敬(北京大学人民医院)、楼敏(浙江大学医学院附属第二医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、骆翔(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、马欣(首都医科大学宣武医院)、孟强(云南省第一人民医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、蒲传强(解放军总医院第一医学中心)、戚晓昆(解放军总医院第六医学中心)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、秦海强(首都医科大学附属北京天坛医院)、施福东(首都医科大学附属北京天坛医院)、孙钦建(山东第一医科大学附属省立医院)、孙伟平(北京大学第一医院)、滕军放(郑州大学第一附属医院)、田成林(解放军总医院第一医学中心)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、汪银洲(福建省立医院)、王佳伟(首都医科大学附属北京同仁医院)、王丽华(哈尔滨医科大学附属第二医院)、王延江(陆军军医大学大坪医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、吴波(四川大学华西医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、武剑(北京清华长庚医院)、夏健(中南大学湘雅医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、殷小平(九江学院附属医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张宝荣(浙江大学医学院附属第二医院)、张杰文(河南省人民医院)、张通(中国康复研究中心北京博爱医院)、赵钢(第四军医大学西京医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱武生(东部战区总医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)

**方法学专家** 刘鸣(四川大学华西医院)、张丁丁(中国医学科学院北京协和医院)

**利益冲突** 所有作者声明无利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Ma Q, Li R, Wang L, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990-2019: an analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J].

- Lancet Public Health, 2021, 6(12): e897-e906. DOI: 10.1016/S2468-2667(21)00228-0.
- [2] Wang W, Jiang B, Sun H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759-771. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.116.025250.
- [3] Gu HQ, Yang X, Wang CJ, et al. Clinical characteristics, management, and in-hospital outcomes in patients with stroke or transient ischemic attack in China[J]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2120745. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.20745.
- [4] Wang M, Wang CJ, Gu HQ, et al. Sex differences in short-term and long-term outcomes among patients with acute ischemic stroke in China[J]. *Stroke*, 2022, 53(7): 2268-2275. DOI: 10.1161/STROKEAHA.121.037121.
- [5] Tu WJ, Chao BH, Ma L, et al. Case-fatality, disability and recurrence rates after first-ever stroke: a study from bigdata observatory platform for stroke of China[J]. *Brain Res Bull*, 2021, 175: 130-135. DOI: 10.1016/j.brainresbull.2021.07.020.
- [6] Tu WJ, Wang LD, Special Writing Group of China Stroke Surveillance Report. China stroke surveillance report 2021[J]. *Mil Med Res*, 2023, 10(1): 33. DOI: 10.1186/s40779-023-00463-x.
- [7] Yang T, Fan K, Cao Y, et al. Stroke type, etiology, clinical features and prognosis of diabetic patients in southern China [J]. *Clin Appl Thromb Hemost*, 2020, 26:1076029620973090. DOI: 10.1177/1076029620973090.
- [8] 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.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018[J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666-682. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004.
- [9] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 Guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-e418. DOI: 10.1161/str.0000000000000211.
- [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.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology. Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2022[J]. *Chin J Neurol*, 2022, 55(6): 565-580. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220225-00137.
- [11] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, et al. 2018 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*, 2018, 49(3): e46-e110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [12] Chao BH, Yan F, Hua Y, et al. Stroke prevention and control system in China: CSPCC-Stroke Program[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(3): 265-272. DOI: 10.1177/1747493020913557.
- [13] Ye S, Hu S, Lei Z, et al. Shenzhen stroke emergency map improves access to rt-PA for patients with acute ischaemic stroke[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(3): 115-122. DOI: 10.1136/svn-2018-000212.
- [14] Hubert GJ, Hubert ND, Maegerlein C, et al. Association between use of a flying intervention team vs patient interhospital transfer and time to endovascular thrombectomy among patients with acute ischemic stroke in nonurban Germany[J]. *JAMA*, 2022, 327(18): 1795-1805. DOI: 10.1001/jama.2022.5948.
- [15] Langhorne P, Ramachandra S, Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke: network meta-analysis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4(4): CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub4.
- [16] Helwig SA, Ragoschke-Schumm A, Schwindling L, et al. Prehospital stroke management optimized by use of clinical scoring vs mobile stroke unit for triage of patients with stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(12):1484-1492. DOI:10.1001/jamaneurol.2019.2829.
- [17] 彭兆龙, 石军峰, 刘斌, 等. 急性缺血性脑卒中 MSU 与常规救治疗效的对比分析 [J]. *中华神经创伤外科电子杂志*, 2021, 7(5): 277-280. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2021.05.005.  
Peng ZL, Shi JF, Liu B, et al. Comparative analysis of MSU and routine treatment of acute ischemic stroke[J]. *Chin J Neurotraum Surg (Electr Ed)*, 2021, 7(5): 277-280. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-9141.2021.05.005.
- [18] Ebinger M, Siegerink B, Kunz A, et al. Association between dispatch of mobile stroke units and functional outcomes among patients with acute ischemic stroke in Berlin[J]. *JAMA*, 2021, 325(5): 454-466. DOI: 10.1001/jama.2020.26345.
- [19] Hagrass A, Al-kafarna M, Fayoud A, et al. Mobile stroke units in acute ischemic stroke: a network meta-analysis [J]. *Neurology*, 2022, 98 (18 Suppl).
- [20] Czap AL, Nour M, Alexandrov AW, et al. Mobile stroke units associated with favorable clinical outcome in large vessel occlusion stroke patients: BEST-MSU substudy[J]. *Stroke*, 2022, 53 (Suppl 1). DOI: 10.1161/str.53.suppl-1.24.
- [21] Sanossian N, Fu KA, Liebeskind DS, et al. Utilization of emergent neuroimaging for thrombolysis-eligible stroke patients[J]. *J Neuroimaging*, 2017, 27(1): 59-64. DOI: 10.1111/jon.12369.
- [22] Wu TC, Parker SA, Jagolino A, et al. Telemedicine can replace the neurologist on a mobile stroke unit[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 493-496. DOI: 10.1161/strokeaha.116.015363.
- [23] Jones SP, Bray JE, Gibson JM, et al. Characteristics of patients who had a stroke not initially identified during emergency prehospital assessment: a systematic review [J]. *Emerg Med J*, 2021, 38(5): 387-393. DOI: 10.1136/emered-2020-209607.
- [24] Dekker L, Daems JD, Duvekot MHC, et al. Comparison of prehospital assessment by paramedics and in-hospital assessment by physicians in suspected stroke patients: results from 2 prospective cohort studies[J]. *Stroke*, 2023, 54(9): 2279-2285. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.042644.
- [25] Li S, Cui LY, Anderson C, et al. Public awareness of stroke and the appropriate responses in China: a cross-sectional community-based study (FAST-RIGHT) [J]. *Stroke*, 2019,





- 50(2): 455-462. DOI: 10.1161/strokeaha.118.023317.
- [26] Kleindorfer DO, Miller R, Moomaw CJ, et al. Designing a message for public education regarding stroke: does FAST capture enough stroke? [J]. *Stroke*, 2007, 38(10): 2864-2868. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.484329.
- [27] Gulli G, Markus HS. The use of FAST and ABCD2 scores in posterior circulation, compared with anterior circulation, stroke and transient ischemic attack [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2012, 83(2): 228-229. DOI: 10.1136/jnnp.2010.222091.
- [28] Huwez F, Casswell EJ. FAST-AV or FAST-AB tool improves the sensitivity of FAST screening for detection of posterior circulation strokes [J]. *Int J Stroke*, 2013, 8(3): E3. DOI: 10.1111/ij.s.12008.
- [29] Aroor S, Singh R, Goldstein LB. BE-FAST (balance, eyes, face, arm, speech, time): reducing the proportion of strokes missed using the FAST Mnemonic [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 479-481. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.015169.
- [30] Duvekot MHC, Venema E, Rozeman AD, et al. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study [J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(3): 213-221. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30439-7.
- [31] Perez de la Ossa N, Abilleira S, Jovin TG, et al. Effect of direct transportation to thrombectomy-capable center vs local stroke center on neurological outcomes in patients with suspected large-vessel occlusion stroke in nonurban areas: the RACECAT randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2022, 327(18): 1782-1794. DOI: 10.1001/jama.2022.4404.
- [32] Grotta JC, Yamal JM, Parker SA, et al. Prospective, multicenter, controlled trial of mobile stroke units [J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(11): 971-981. DOI: 10.1056/NEJMoa2103879.
- [33] Ye Q, Zhai F, Chao B, et al. Rates of intravenous thrombolysis and endovascular therapy for acute ischaemic stroke in China between 2019 and 2020 [J]. *Lancet Reg Health West Pac*, 2022, 21: 100406. DOI: 10.1016/j.lanwpc.2022.100406.
- [34] AHA/ASA. Target: stroke program demonstrates substantially improved outcomes in adherence to stroke care guidelines; phase III kicks off [EB/OL]. (2019-02-06) [2023-10-15]. <https://www.heart.org/en/professional/quality-improvement/target-stroke/introducing-target-stroke-phase-iii>.
- [35] Topiwala K, Tarasaria K, Staff I, et al. Identifying gaps and missed opportunities for intravenous thrombolytic treatment of inpatient stroke [J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 134. DOI: 10.3389/fneur.2020.00134.
- [36] 郑静维, 彭斌. 综合医院院内新发卒中的临床特征——附 116 例资料分析 [J]. *中华脑血管病杂志(电子版)*, 2020, 14(4): 209-216. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2020.04.005.
- Zheng JW, Peng B. Clinical characteristics of in-hospital stroke in general hospitals: analysis of 116 cases [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis (Electr ed)*, 2020, 14(4): 209-216. DOI: 10.11817/j.issn.1673-9248.2020.04.005.
- [37] Del Brutto VJ, Ardeli A, Loggini A, et al. Clinical characteristics and emergent therapeutic interventions in patients evaluated through the in-hospital stroke alert protocol [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2019, 28(5): 1362-1370. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2019.02.001.
- [38] El Hussein N, Goldstein LB. "Code stroke": hospitalized versus emergency department patients [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 345-348. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2011.09.012.
- [39] Cumbler E, Anderson T, Neumann R, et al. Stroke alert program improves recognition and evaluation time of in-hospital ischemic stroke [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2010, 19(6): 494-496. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2009.09.007.
- [40] Brutto Natteru P, Mohebbi MR, George P, et al. Variables that best differentiate in-patient acute stroke from stroke-mimics with acute neurological deficits [J]. *Stroke Res Treat*, 2016, 2016: 4393127. DOI: 10.1155/2016/4393127.
- [41] Nouh A, Amin-Hanjani S, Furie KL, et al. Identifying best practices to improve evaluation and management of in-hospital stroke: a scientific statement from the American Heart Association [J]. *Stroke*, 2022, 53(4): e165-e175. DOI: 10.1161/STR.0000000000000402.
- [42] Caparros F, Ferrigno M, Decourcelle A, et al. In-hospital ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis or mechanical thrombectomy [J]. *J Neurol*, 2017, 264(8): 1804-1810. DOI: 10.1007/s00415-017-8570-4.
- [43] Tsivgoulis G, Katsanos AH, Kadlecova P, et al. Intravenous thrombolysis for patients with in-hospital stroke onset: propensity-matched analysis from the Safe Implementation of Treatments in Stroke-East registry [J]. *Eur J Neurol*, 2017, 24(12): 1493-1498. DOI: 10.1111/ene.13450.
- [44] Yoo J, Song D, Baek JH, et al. Comprehensive code stroke program to reduce reperfusion delay for in-hospital stroke patients [J]. *Int J Stroke*, 2016, 11(6): 656-662. DOI: 10.1177/1747493016641724.
- [45] Koge J, Matsumoto S, Nakahara I, et al. Improving treatment times for patients with in-hospital stroke using a standardized protocol [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 381: 68-73. DOI: 10.1016/j.jns.2017.08.023.
- [46] Manners J, Khandker N, Barron A, et al. An interdisciplinary approach to in-hospital stroke improves stroke detection and treatment time [J]. *J Neurointerv Surg*, 2019, 11(11): 1080-1084. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-014890.
- [47] Pines AR, Das DM, Bhatt SK, et al. Identifying and addressing barriers to systemic thrombolysis for acute ischemic stroke in the inpatient setting: a quality improvement initiative [J]. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*, 2020, 4(6): 657-666. DOI: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.07.009.
- [48] Nolan S, Naylor G, Burns M. Code gray—an organized approach to inpatient stroke [J]. *Crit Care Nurs Q*, 2003, 4(24): 296-302. DOI: 10.1097/00002727-200310000-00005.
- [49] Kassardjian CD, Willems JD, Skrabka K, et al. In-patient code stroke: a quality improvement strategy to overcome knowledge-to-action gaps in response time [J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2176-2183. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017622.
- [50] 李光建, 史树贵, 周振华, 等. 院内卒中救治绿色通道建立、优化及区域救治网络的建立 [J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(2): 127-131. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.02.006.
- Li GJ, Shi SG, Zhou ZH, et al. Establishment, optimization of green channels and establishment of regional treatment networks for stroke treatment in hospitals [J]. *Chin J Stroke*, 2018, 13(2): 127-131. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2018.02.006.

- [51] 徐敏, 王惠琴, 杨红燕, 等. 院内卒中应急流程在急性脑梗死溶栓治疗中的应用[J]. 中华护理杂志, 2012, 47(3): 204-205. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2012.03.003.  
Xu M, Wang HQ, Yang HY, et al. Application of emergency response work flow in the thrombolytic therapy for patients with acute cerebral infarction[J], 2012, 47(3): 204-205. DOI: 10.3761/j.issn.0254-1769.2012.03.003.
- [52] 付瀚辉, 洪月慧, 沈东超, 等. 标准化救治体系在院内卒中管理中的应用——北京协和医院院内卒中急性期绿色通道救治 1 例报道[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(7): 711-713. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.07.006.  
Fu HH, Hong YH, Shen DC, et al. Application of a standardized treatment system in the management of in-hospital stroke: a case report of green channel treatment in the acute phase of in-hospital stroke in Peking Union Medical College Hospital[J]. Chin J Stroke, 2022, 17(7): 711-713. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.07.006.
- [53] 洪月慧, 韩广淞, 吴娟娟, 等. 优化院内卒中救治体系对院内缺血性卒中再灌注治疗与预后的影响: 单中心回顾性研究[J]. 中国卒中杂志, 2022, 17(7): 706-710. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.07.005.  
Hong YH, Han GS, Wu JJ, et al. Impact of optimizing the in-hospital stroke care system on the reperfusion therapy and prognosis of in-hospital ischemic stroke: a single-center retrospective study[J]. Chin J Stroke, 2022, 17(7): 706-710. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2022.07.005.
- [54] 脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分标准(1995)[J]. 中华神经科杂志, 1996, 29(6): 381-383.  
Scoring criteria for the degree of clinical neurological deficit in stroke patients (1995) [J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.
- [55] Christensen H, Boysen G, Truelsen T. The Scandinavian Stroke Scale predicts outcome in patients with mild ischemic stroke[J]. Cerebrovasc Dis, 2005, 20(1): 46-48. DOI: 10.1159/000086280.
- [56] Askim T, Bernhardt J, Churilov L, et al. The Scandinavian Stroke Scale is equally as good as the National Institutes of Health Stroke Scale in identifying 3-month outcome[J]. J Rehabil Med, 2016, 48(10): 909-912. DOI: 10.2340/16501977-2155.
- [57] Adams HP Jr, Davis PH, Leira EC, et al. Baseline NIH Stroke Scale score strongly predicts outcome after stroke: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) [J]. Neurology, 1999, 53(1): 126-131. DOI: 10.1212/wnl.53.1.126.
- [58] Fonarow GC, Saver JL, Smith EE, et al. Relationship of National Institutes of Health Stroke Scale to 30-day mortality in medicare beneficiaries with acute ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2012, 1(1): 42-50. DOI: 10.1161/JAHA.111.000034.
- [59] Frankel MR, Morgenstern LB, Kwiatkowski T, et al. Predicting prognosis after stroke: a placebo group analysis from the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Trial[J]. Neurology, 2000, 55(7): 952-959. DOI: 10.1212/wnl.55.7.952.
- [60] Josephson SA, Hills NK, Johnston SC. NIH Stroke Scale reliability in ratings from a large sample of clinicians[J]. Cerebrovasc Dis, 2006, 22(5-6): 389-395. DOI: 10.1159/000094857.
- [61] Lyden P, Raman R, Liu L, et al. National Institutes of Health Stroke Scale certification is reliable across multiple venues[J]. Stroke, 2009, 40(7): 2507-2511. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.532069.
- [62] 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. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.510768.
- [63] Duvekot MHC, Venema E, Rozeman AD, et al. Comparison of eight prehospital stroke scales to detect intracranial large-vessel occlusion in suspected stroke (PRESTO): a prospective observational study[J]. Lancet Neurol, 2021, 20(3): 213-221. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)30439-7.
- [64] Nguyen TTM, van den Wijngaard IR, Bosch J, et al. Comparison of prehospital scales for predicting large anterior vessel occlusion in the ambulance setting[J]. JAMA Neurol, 2021, 78(2): 157-164. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.4418.
- [65] 朱芊各, 吴波. 大血管闭塞性脑梗死院前评估工具研究进展[J]. 中华神经科杂志, 2018, 51(12): 998-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.12.013.  
Zhu QG, Wu B. Research advances on large vessel occlusion screening tools for prehospital settings [J]. Chin J Neurol, 2018, 51(12): 998-1001. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.12.013.
- [66] Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion[J]. N Engl J Med, 2022, 387(15): 1373-1384. DOI: 10.1056/NEJMoa2207576.
- [67] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase[J]. Stroke, 2005, 36 (1): 66-73. DOI: 10.1161/01.STR.0000149938.08731.2c.
- [68] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al. Magnetic resonance imaging profiles predict clinical response to early reperfusion: the diffusion and perfusion imaging evaluation for understanding stroke evolution (DEFUSE) study[J]. Ann Neurol, 2006, 60(5): 508-517. DOI: 10.1002/ana.20976.
- [69] Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with acute ischaemic stroke selected by MRI perfusion-diffusion weighted imaging or perfusion CT (DIAS-2): a prospective, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. Lancet Neurol, 2009, 8(2): 141-150. DOI: 10.1016/S1474-4422(08)70267-9.
- [70] Provost C, Soudant M, Legrand L, et al. Magnetic resonance imaging or computed tomography before treatment in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2019, 50(3): 659-664. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023882.
- [71] 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. 中国脑血管病影像应用指南 2019[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(4): 250-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20191007-00615.  
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for the imaging application in cerebrovascular diseases[J]. Chin J Neurol, 2020, 53(4): 250-268. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20191007-00615.
- [72] Cucchiara BL, Jackson B, Weiner M, et al. Usefulness of



- checking platelet count before thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38(5): 1639-1640. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.480889.
- [73] Rost NS, Masrur S, Pervez MA, et al. Unsuspected coagulopathy rarely prevents IV thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2009, 73(23): 1957-1962. DOI: 10.1212/WNL.0b013e3181c5b46d.
- [74] Breuer L, Huttner HB, Kiphuth IC, et al. Waiting for platelet counts causes unsubstantiated delay of thrombolysis therapy[J]. *Eur Neurol*, 2013, 69(5): 317-320. DOI: 10.1159/000345702.
- [75] 杨璐萌, 程忻, 凌倚峰, 等. 急性缺血性卒中静脉溶栓前是否需等待血小板计数和凝血功能指标[J]. *中华神经科杂志*, 2014, 47(7): 464-468. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2014.07.006.
- Yang LM, Cheng X, Ling YF, et al. Is it necessary to wait for platelet count and coagulation results before intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke? [J]. *Chin J Neurol*, 2014, 47(7): 464-468. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2014.07.006.
- [76] 黄镭, 徐文灯, 魏宸铭, 等. 缺血性卒中静脉溶栓治疗前应该等待化验结果吗? [J]. *国际脑血管病杂志*, 2019, 27(4): 241-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.04.001.
- Huang Q, Xu WD, Wei CM, et al. Should we wait for routine laboratory findings before intravenous thrombolysis for ischemic stroke? [J]. *Int J Cerebrovasc Dis*, 2019, 27(4): 241-245. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2019.04.001.
- [77] Adams HP Jr, Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment[J]. *Stroke*, 1993, 24(1): 35-41. DOI: 10.1161/01.str.24.1.35.
- [78] Gao S, Wang YJ, Xu AD, et al. Chinese ischemic stroke subclassification[J]. *Front Neurol*, 2011, 2: 6. DOI: 10.3389/fneur.2011.00006.
- [79] Tan S, Zhang L, Chen X, et al. Comparison of the Chinese ischemic stroke subclassification and Trial of Org 10172 in acute stroke treatment systems in minor stroke[J]. *BMC Neurol*, 2016, 16(1): 162. DOI: 10.1186/s12883-016-0688-y.
- [80] Zhang H, Li Z, Dai Y, et al. Ischaemic stroke etiological classification system: the agreement analysis of CISS, SPARKLE and TOAST[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(3): 123-128. DOI: 10.1136/svn-2018-000226.
- [81] Tikhonoff V, Zhang H, Richart T, et al. Blood pressure as a prognostic factor after acute stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8(10): 938-948. DOI: 10.1016/s1474-4422(09)70184-x.
- [82] Fischer U, Cooney MT, Bull LM, et al. Acute post-stroke blood pressure relative to premorbid levels in intracerebral haemorrhage versus major ischaemic stroke: a population-based study[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(4): 374-384. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70031-6.
- [83] Christensen H, Meden P, Overgaard K, et al. The course of blood pressure in acute stroke is related to the severity of the neurological deficits[J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(3): 142-147. DOI: 10.1034/j.1600-0404.2002.01356.x.
- [84] 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. DOI: 10.1001/jama.2013.282543.
- [85] Liu L, Xie X, Pan Y, et al. Early versus delayed antihypertensive treatment in patients with acute ischaemic stroke: multicentre, open label, randomised, controlled trial[J]. *BMJ* 2023, 383: e076448. DOI: 10.1136/bmj-2023-076448.
- [86] Anderson CS, Huang Y, Lindley RI, et al. Intensive blood pressure reduction with intravenous thrombolysis therapy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED): an international, randomised, open-label, blinded-endpoint, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10174): 877-888. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30038-8.
- [87] Mazighi M, Richard S, Lapergue B, et al. Safety and efficacy of intensive blood pressure lowering after successful endovascular therapy in acute ischaemic stroke (BP-TARGET): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2021, 20(4): 265-274. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30483-x.
- [88] Yang P, Song L, Zhang Y, et al. Intensive blood pressure control after endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke (ENCHANTED2/MT): a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2022, 400(10363): 1585-1596. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01882-7.
- [89] Nam HS, Kim YD, Heo J, et al. Intensive vs conventional blood pressure lowering after endovascular thrombectomy in acute ischemic stroke: the OPTIMAL-BP randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(9): 832-842. DOI: 10.1001/jama.2023.14590.
- [90] Mistry EA, Hart KW, Davis LT, et al. Blood pressure management after endovascular therapy for acute ischemic stroke: the BEST-II randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(9): 821-831. DOI: 10.1001/jama.2023.14330.
- [91] Luitse MJ, Biessels GJ, Rutten GE, et al. Diabetes, hyperglycaemia, and acute ischaemic stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11(3): 261-271. DOI: 10.1016/s1474-4422(12)70005-4.
- [92] Yong M, Kaste M. Dynamic of hyperglycemia as a predictor of stroke outcome in the ECASS-II trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(10): 2749-2755. DOI: 10.1161/strokeaha.108.514307.
- [93] Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK) [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(5): 397-406. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70080-7.
- [94] Bains NK, Huang W, French BR, et al. Hyperglycemic control in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular treatment: post hoc analysis of the Stroke Hyperglycemia Insulin Network Effort trial[J]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(4): 370-374. DOI: 10.1136/neurintsurg-2021-018485.
- [95] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(7): CD000213. DOI: 10.1002/14651858.CD000213.pub3.
- [96] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384 (9958): 1929-1935. DOI: 10.1016/s0140-6736(14)60584-5.
- [97] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided



- thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 611-622. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.
- [98] Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795-1803. DOI: 10.1056/NEJMoa1813046.
- [99] Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 139-147. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31053-0.
- [100] Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2020, 396(10262): 1574-1584. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)32163-2.
- [101] Whiteley WN, Emberson J, Lees KR, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(9): 925-933. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30076-X.
- [102] Ganesh A, Fraser JF, Gordon Perue GL, et al. Endovascular treatment and thrombolysis for acute ischemic stroke in patients with premorbid disability or dementia: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): e204-e217. DOI: 10.1161/STR.0000000000000406.
- [103] Re-examining Acute Eligibility for Thrombolysis (TREAT) Task Force, Levine SR, Khatri P, et al. Review, historical context, and clarifications of the NINDS rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: rapidly improving stroke symptoms[J]. *Stroke*, 2013, 44(9): 2500-2505. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.000878.
- [104] Duan C, Xiong Y, Gu HQ, et al. Outcomes in minor stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2023, 29(8): 2308-2317. DOI: 10.1111/cns.14164.
- [105] Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: findings from Get With The Guidelines-Stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42(11): 3110-3115. DOI: 10.1161/STROKEAHA.111.613208.
- [106] 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. DOI: 10.1161/STR.0000000000000086.
- [107] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke[J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6(1): I-LXII. DOI: 10.1177/2396987321989865.
- [108] Meinel TR, Wilson D, Gensicke H, et al. Intravenous thrombolysis in patients with ischemic stroke and recent ingestion of direct oral anticoagulants[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(3): 233-243. DOI: 10.1001/jamaneurol.2022.4782.
- [109] Tsvigoulis G, Zand R, Katsanos AH, et al. Risk of symptomatic intracerebral hemorrhage after intravenous thrombolysis in patients with acute ischemic stroke and high cerebral microbleed burden: a meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73(6): 675-683. DOI: 10.1001/jamaneurol.2016.0292.
- [110] Charidimou A, Turc G, Oppenheim C, et al. Microbleeds, cerebral hemorrhage, and functional outcome after stroke thrombolysis[J]. *Stroke*, 2017, 48(8): 2084-2090. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.012992.
- [111] Charidimou A, Pasi M, Fiorelli M, et al. Leukoaraiosis, cerebral hemorrhage, and outcome after intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke: a meta-analysis (v1) [J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2364-2372. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014096.
- [112] Ryu WS, Woo SH, Schellingerhout D, et al. Stroke outcomes are worse with larger leukoaraiosis volumes[J]. *Brain*, 2017, 140(1): 158-170. DOI: 10.1093/brain/aww259.
- [113] Schlemm L, Braemswig TB, Boutitie F, et al. Cerebral microbleeds and treatment effect of intravenous thrombolysis in acute stroke: an analysis of the WAKE-UP randomized clinical trial[J]. *Neurology*, 2022, 98(3): e302-e314. DOI: 10.1212/wnl.00000000000013055.
- [114] Frey BM, Shenass F, Boutitie F, et al. Intravenous thrombolysis in patients with white matter hyperintensities in the WAKE-UP trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(7): 1718-1725. DOI: 10.1161/STROKEAHA.122.040247.
- [115] Leffert LR, Clancy CR, Bateman BT, et al. Treatment patterns and short-term outcomes in ischemic stroke in pregnancy or postpartum period[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 214(6): 723.e1-723.e11. DOI: 10.1016/j.ajog.2015.12.016.
- [116] Amlie-Lefond C, Shaw DWW, Cooper A, et al. Risk of intracranial hemorrhage following intravenous tPA (tissue-type plasminogen activator) for acute stroke is low in children[J]. *Stroke*, 2020, 51(2): 542-548. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.027225.
- [117] Ferriero DM, Fullerton HJ, Bernard TJ, et al. Management of stroke in neonates and children: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): e51-e96. DOI: 10.1161/STR.0000000000000183.
- [118] 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1515510.
- [119] Goswami A, Renjen P, Jindal K, et al. Is low dose alteplase a viable option for acute ischemic stroke in developing countries? [J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(3): 150. DOI: 10.1177/17474930221125973.
- [120] Miyamoto S, Ogasawara K, Kuroda S, et al. Japan Stroke Society guideline 2021 for the treatment of stroke[J]. *Int J Stroke*, 2022, 17(9): 1039-1049. DOI: 10.1177/17474930221090347.
- [121] Foster-Goldman A, McCarthy D. Angioedema from recombinant TPA administration: case report and pathophysiology review[J]. *Am J Ther*, 2013, 20(6): 691-693. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182799083.
- [122] Gorski EM, Schmidt MJ. Orolingual angioedema with alteplase administration for treatment of acute ischemic stroke[J]. *J Emerg Med*, 2013, 45(1): e25-e26. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.02.004.
- [123] Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled,



- non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10377): 645-654. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)02600-9.
- [124] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 161-169. DOI: 10.1016/S0140-6736(22)01054-6.
- [125] Bivard A, Zhao H, Churilov L, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne Mobile Stroke Unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6): 520-527. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00171-5.
- [126] Burgos AM, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of 5 randomized trials[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2156-2162. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.025080.
- [127] Warach SJ, Ranta A, Kim J, et al. Symptomatic intracranial hemorrhage with tenecteplase vs alteplase in patients with acute ischemic stroke: the Comparative Effectiveness of Routine Tenecteplase vs Alteplase in Acute Ischemic Stroke (CERTAIN) collaboration[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(7): 732-738. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1449.
- [128] Xiong Y, Wang L, Li G, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of phase III randomised trials[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023(2023-08-28) [2023-08-30]. <https://svn.bmj.com/content/early/2023/08/28/svn-2023-002396.long>. DOI: 10.1136/svn-2023-002396. [published online ahead of print].
- [129] Thommessen B, Naess H, Logallo N, et al. Tenecteplase versus alteplase after acute ischemic stroke at high age[J]. *Int J Stroke*, 2021, 16(3): 295-299. DOI: 10.1177/1747493020938306.
- [130] Katsanos AH, Safouris A, Sarraj A, et al. Intravenous thrombolysis with tenecteplase in patients with large vessel occlusions: systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 308-312. DOI: 10.1161/strokeaha.120.030220.
- [131] Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17): 1573-1582. DOI: 10.1056/NEJMoa1716405.
- [132] Albers GW, Juma M, Purdon B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 701-711. DOI: 10.1056/NEJMoa2310392.
- [133] Li S, Wang X, Jin A, et al. Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a phase 2 randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2024, 55(2): 366-375. DOI: 10.1161/STROKEAHA.123.045193.
- [134] Li S, Gu HQ, Dai H, et al. Reteplase versus alteplase for acute ischaemic stroke within 4.5 hours (RAISE): rationale and design of a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint, controlled phase 3 non-inferiority trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024(2024-01-29) [2024-02-02]. <https://svn.bmj.com/content/early/2024/01/29/svn-2023-003035.long>. DOI: 10.1136/svn-2023-003035. [published online ahead of print].
- [135] 陈清棠, 贺茂林, 徐忠宝, 等. 急性脑梗死(6h 以内)静脉溶栓治疗[J]. *中风与神经疾病杂志*, 2001, 18(5): 259-261. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2001.05.001.
- Chen QT, He ML, XU ZB, et al. Intravenous thrombolysis with urokinase for acute cerebral infarctions (within 6h from symptom onset) [J]. *J Apopl Nerv Dis*, 2001, 18(5): 259-261. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2001.05.001.
- [136] 国家“九五”攻关课题协作组. 急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35(4): 210-213. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2002.04.007.
- National "Ninth Five-Year Plan" Research Project Collaboration Group. Intravenous thrombolysis with urokinase for acute cerebral infarctions[J]. *Chin J Neurol*, 2002, 35(4): 210-213. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2002.04.007.
- [137] Wang X, Li X, Xu Y, et al. Effectiveness of intravenous r-tPA versus UK for acute ischaemic stroke: a nationwide prospective Chinese registry study[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2021, 6(4): 603-609. DOI: 10.1136/svn-2020-000640.
- [138] Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387(10029): 1723-1731. DOI: 10.1016/S0140-6736(16)00163-X.
- [139] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11-20. DOI: 10.1056/NEJMoa1411587.
- [140] Saver JL, 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.
- [141] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, 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.
- [142] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(24): 2296-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1503780.
- [143] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1019-1030. DOI: 10.1056/NEJMoa1414905.
- [144] Albers GW, Marks MP, 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.
- [145] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
- [146] Zi W, Qiu Z, Li F, et al. Effect of endovascular treatment alone vs intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT Randomized Clinical Trial [J]. *JAMA*, 2021, 325 (3): 234-243. DOI: 10.1001/jama.2020.23523.
- [147] Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous



- thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 244-253. DOI: 10.1001/jama.2020.23522.
- [148] Yang P, Zhang Y, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 1981-1993. DOI: 10.1056/NEJMoa2001123.
- [149] LeCouffe NE, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1833-1844. DOI: 10.1056/NEJMoa2107727.
- [150] Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 104-115. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00537-2.
- [151] Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 116-125. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00564-5.
- [152] Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 402(10406): 965-974. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)01142-x.
- [153] Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular therapy for acute stroke with a large ischemic region[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(14): 1303-1313. DOI: 10.1056/NEJMoa2118191.
- [154] Huo X, Ma G, Tong X, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1272-1283. DOI: 10.1056/NEJMoa2213379.
- [155] Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1259-1271. DOI: 10.1056/NEJMoa2214403.
- [156] Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1753-1763. DOI: 10.1016/s0140-6736(23)02032-9.
- [157] Li Q, Abdalkader M, Siegler JE, et al. Mechanical thrombectomy for large ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Neurology*, 2023, 101(9): e922-e932. DOI: 10.1212/wnl.0000000000207536.
- [158] Palaiodimos L, Sarraj A, Safouris A, et al. Endovascular treatment for large-core ischaemic stroke: a meta-analysis of randomised controlled clinical trials[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2023, 94(10): 781-785. DOI: 10.1136/jnnp-2023-331513.
- [159] Tao C, Nogueira RG, Zhu Y, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1361-1372. DOI: 10.1056/NEJMoa2206317.
- [160] Jovin TG, Li C, Wu L, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1373-1384. DOI: 10.1056/NEJMoa2207576.
- [161] Baek JH, Kim BM, Kim DJ, et al. Importance of truncal-type occlusion in stentriever-based thrombectomy for acute stroke[J]. *Neurology*, 2016, 87(15): 1542-1550. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003202.
- [162] Al Kasab S, Almallouhi E, Alawieh A, et al. Outcomes of rescue endovascular treatment of emergent large vessel occlusion in patients with underlying intracranial atherosclerosis: insights from STAR[J]. *J Am Heart Assoc*, 2021, 10(12): e020195. DOI: 10.1161/jaha.120.020195.
- [163] Lee JS, Hong JM, Lee KS, et al. Primary stent retrieval for acute intracranial large artery occlusion due to atherosclerotic disease[J]. *J Stroke*, 2016, 18(1): 96-101. DOI: 10.5853/jos.2015.01347.
- [164] Tsang ACO, Orru E, Klostranec JM, et al. Thrombectomy outcomes of intracranial atherosclerosis-related occlusions[J]. *Stroke*, 2019, 50(6): 1460-1466. DOI: 10.1161/strokeaha.119.024889.
- [165] Chang Y, Kim BM, Bang OY, et al. Rescue stenting for failed mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke: a multicenter experience[J]. *Stroke*, 2018, 49(4): 958-964. DOI: 10.1161/strokeaha.117.020072.
- [166] Gao F, Tong X, Jia B, et al. Randomised study of bailout intracranial angioplasty following thrombectomy for acute large vessel occlusion (ANGEL-REBOOT): protocol of a multicentre randomised controlled trial[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023(2023-07-19)[2023-08-30]. <https://svn.bmj.com/content/early/2023/07/19/svn-2023-002433>. long. DOI: 10.1136/svn-2023-002433. [published online ahead of print].
- [167] Li W, Sui X, Li C, et al. Emergency angioplasty or stenting for stroke patients with intracranial atherosclerotic large vessel occlusion[J]. *J Atheroscler Thromb*, 2023, 30(2): 160-169. DOI: 10.5551/jat.63381.
- [168] Peng F, Wan J, Liu W, et al. Efficacy and safety of rescue stenting following failed mechanical thrombectomy for anterior circulation large vessel occlusion: propensity score analysis[J]. *J Neurointerv Surg*, 2020, 12(3): 271-273. DOI: 10.1136/neurintsurg-2019-015154.
- [169] Mohammaden MH, Haussen DC, Al-Bayati AR, et al. Stenting and angioplasty in neurothrombectomy: matched analysis of rescue intracranial stenting versus failed thrombectomy[J]. *Stroke*, 2022, 53(9): 2779-2788. DOI: 10.1161/strokeaha.121.038248.
- [170] Papanagiotou P, Haussen DC, Turjman F, et al. Carotid stenting with antithrombotic agents and intracranial thrombectomy leads to the highest recanalization rate in patients with acute stroke with tandem lesions[J]. *JACC Cardiovasc Interv*, 2018, 11(13): 1290-1299. DOI: 10.1016/j.jcin.2018.05.036.
- [171] Jadhav AP, Zaidat OO, Liebeskind DS, et al. Emergent management of tandem lesions in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2019, 50(2): 428-433. DOI: 10.1161/strokeaha.118.021893.
- [172] Anadani M, Marnat G, Consoli A, et al. Endovascular therapy of anterior circulation tandem occlusions: pooled analysis from the TITAN and ETIS registries[J]. *Stroke*, 2021, 52(10): 3097-3105. DOI: 10.1161/strokeaha.120.033032.



- [173] Farooqui M, Zaidat OO, Hassan AE, et al. Functional and safety outcomes of carotid artery stenting and mechanical thrombectomy for large vessel occlusion ischemic stroke with tandem lesions[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(3): e230736. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.0736.
- [174] Furlan A, Higashida R, Wechsler L, et al. Intra-arterial prourokinase for acute ischemic stroke. The PROACT II study: a randomized controlled trial. Prolyse in acute cerebral thromboembolism[J]. *JAMA*, 1999, 282(21): 2003-2011. DOI: 10.1001/jama.282.21.2003.
- [175] Ogawa A, Mori E, Minematsu K, et al. Randomized trial of intraarterial infusion of urokinase within 6 hours of middle cerebral artery stroke: the middle cerebral artery embolism local fibrinolytic intervention trial (MELT) Japan[J]. *Stroke*, 2007, 38(10): 2633-2639. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.488551.
- [176] Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2010, 41(5): 932-937. DOI: 10.1161/STROKEAHA.109.574335.
- [177] Mai H, Chen T, Chen F. Intra-arterial alteplase vs placebo after successful thrombectomy and functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 2022, 327(24): 2455-2456. DOI: 10.1001/jama.2022.7427.
- [178] Renu A, Millan M, San Roman L, et al. Effect of intra-arterial alteplase vs placebo following successful thrombectomy on functional outcomes in patients with large vessel occlusion acute ischemic stroke: the CHOICE randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 327(9): 826-835. DOI: 10.1001/jama.2022.1645.
- [179] CAST: randomised placebo-controlled trial of early aspirin use in 20, 000 patients with acute ischaemic stroke. CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1997, 349 (9066): 1641-1649.
- [180] The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. International Stroke Trial Collaborative Group[J]. *Lancet*, 1997, 349 (9065): 1569-1581.
- [181] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19. DOI: 10.1056/NEJMoa1215340.
- [182] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(3): 215-225. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
- [183] Pan Y, Elm JJ, Li H, et al. Outcomes associated with clopidogrel-aspirin use in minor stroke or transient ischemic attack: a pooled analysis of Clopidogrel in High-Risk Patients With Acute Non-Disabling Cerebrovascular Events (CHANCE) and Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke (POINT) trials[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(12): 1466-1473. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.2531.
- [184] Gao Y, Chen W, Pan Y, et al. Dual antiplatelet treatment up to 72 hours after ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2023, 389(26): 2413-2424. DOI: 10.1056/NEJMoa2309137.
- [185] Wang Y, Meng X, Wang A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in *CYP2C19* loss-of-function carriers with stroke or TIA[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(27): 2520-2530. DOI: 10.1056/NEJMoa2111749.
- [186] Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 731-737. DOI: 10.1016/s0140-6736(12)60949-0.
- [187] Jeong HG, Kim BJ, Yang MH, et al. Stroke outcomes with use of antithrombotics within 24 hours after recanalization treatment[J]. *Neurology*, 2016, 87(10): 996-1002. DOI: 10.1212/wnl.0000000000003083.
- [188] Li W, Lin L, Zhang M, et al. Safety and preliminary efficacy of early tirofiban treatment after alteplase in acute ischemic stroke patients[J]. *Stroke*, 2016, 47(10): 2649-2651. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.014413.
- [189] Wu C, Sun C, Wang L, et al. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3481-3487. DOI: 10.1161/strokeaha.119.026240.
- [190] Li XQ, Cui Y, Wang XH, et al. Early antiplatelet for minor stroke following thrombolysis (EAST): rationale and design [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(5): 615-619. DOI: 10.1177/17474930221118900.
- [191] van der Steen W, van de Graaf RA, Chalos V, et al. Safety and efficacy of aspirin, unfractionated heparin, both, or neither during endovascular stroke treatment (MR CLEAN-MED): an open-label, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2022, 399(10329): 1059-1069. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)00014-9.
- [192] Qiu Z, Li F, Sang H, et al. Effect of intravenous tirofiban vs placebo before endovascular thrombectomy on functional outcomes in large vessel occlusion stroke: the RESCUE BT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(6): 543-553. DOI: 10.1001/jama.2022.12584.
- [193] Sang H, Xie D, Tian Y, et al. Association of tirofiban with functional outcomes after thrombectomy in acute ischemic stroke due to intracranial atherosclerotic disease[J]. *Neurology*, 2023, 100(19): e1996-e2006. DOI: 10.1212/wnl.0000000000207194.
- [194] Zi W, Song J, Kong W, et al. Tirofiban for stroke without large or medium-sized vessel occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(22): 2025-2036. DOI: 10.1056/NEJMoa2214299.
- [195] Chen HS, Cui Y, Zhou ZH, et al. Dual antiplatelet therapy vs alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: the ARAMIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 329(24): 2135-2144. DOI: 10.1001/jama.2023.7827.
- [196] Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4): CD000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub3.
- [197] Whiteley WN, Adams HP Jr, Bath PM, et al. Targeted use of heparin, heparinoids, or low-molecular-weight heparin to improve outcome after acute ischaemic stroke: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12(6): 539-545. DOI: 10.1016/s1474-4422(13)70079-6.
- [198] Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, 2015(3): Cd000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub4.
- [199] Yi X, Lin J, Wang C, et al. Low-molecular-weight heparin is more effective than aspirin in preventing early neurologic

- deterioration and improving six-month outcome[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2014, 23(6): 1537-1544. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2013.12.036.
- [200] Wang X, Ouyang M, Yang J, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2021, 10(10): Cd000024. DOI: 10.1002/14651858.CD000024.pub5.
- [201] Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, 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[J]. Eur Heart J, 2018, 39(16): 1330-1393. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy136.
- [202] Kleindorfer DO, Towfighi A, Chaturvedi S, et al. 2021 Guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2021, 52(7): e364-e467. DOI: 10.1161/STR.0000000000000375.
- [203] Oldgren J, Åsberg S, Hijazi Z, et al. Early versus delayed non-vitamin K antagonist oral anticoagulant therapy after acute ischemic stroke in atrial fibrillation (TIMING): a registry-based randomized controlled noninferiority study[J]. Circulation, 2022, 146 (14): 1056-1066. DOI: 10.1161/circulationaha.122.060666.
- [204] Fischer U, Koga M, Strbian D, et al. Early versus later anticoagulation for stroke with atrial fibrillation[J]. N Engl J Med, 2023, 388(26): 2411-2421. DOI: 10.1056/NEJMoa2303048.
- [205] LaMonte MP, Nash ML, Wang DZ, et al. Argatroban anticoagulation in patients with acute ischemic stroke (ARGIS-1): a randomized, placebo-controlled safety study [J]. Stroke, 2004, 35(7): 1677-1682. DOI: 10.1161/01.STR.0000131549.20581.ba.
- [206] Hart RG, Sharma M, Mundl H, et al. Rivaroxaban for stroke prevention after embolic stroke of undetermined source [J]. N Engl J Med, 2018, 378(23): 2191-2201. DOI: 10.1056/NEJMoa1802686.
- [207] Diener HC, Sacco RL, Easton JD, et al. Dabigatran for prevention of stroke after embolic stroke of undetermined source[J]. N Engl J Med, 2019, 380(20): 1906-1917. DOI: 10.1056/NEJMoa1813959.
- [208] Shoamanesh A, Mundl H, Smith EE, et al. Factor Xa inhibition with asundexian after acute non-cardioembolic ischaemic stroke (PACIFIC-Stroke): an international, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial[J]. Lancet, 2022, 400(10357): 997-1007. DOI: 10.1016/s0140-6736(22)01588-4.
- [209] 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. 中国缺血性卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2022[J]. 中华神经科杂志, 2022, 55(10): 1071-1110. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guideline for the secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2022[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(10): 1071-1110. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20220714-00548.
- [210] 全国降纤酶临床再评价研究协作组. 降纤酶治疗急性脑梗死的临床再评价: 多中心前瞻性随机双盲对照研究[J]. 中华神经科杂志, 2000, 33(5): 263-267. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2000.05.002. National Collaborative Study Group on Clinical Re-evaluation of Fibrin-Lowering Enzyme. Clinical re-evaluation of fibrinolysis for acute cerebral infarction: a multicenter prospective randomized double-blind controlled study[J]. Chin J Neurol, 2000, 33(5): 263-267. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2000.05.002.
- [211] 全国降纤酶临床再评价研究协作组. 降纤酶治疗急性脑梗死临床再评价(II)[J]. 中华神经科杂志, 2005, 38(1): 11-16. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2005.01.005. National Collaborative Research Group on Clinical Re-evaluation of Fibrin-Lowering Enzyme. Clinical re-evaluation of fibrinolysis for acute cerebral infarction (II)[J]. Chin J Neurol, 2005, 38(1): 11-16. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2005.01.005.
- [212] 陈清棠, 赵玉宾, 郑亚文, 等. 巴曲酶注射液(东菱迪芙, 即东菱精纯克栓酶)治疗急性脑梗死的临床试验[J]. 中风与神经疾病杂志, 2000, 17(1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2000.01.010. Chen QT, Zhao YB, Zheng YW, et al. Clinical trial of Batroxobin injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. J Apopl Nerv Dis, 2000, 17(1): 27-30. DOI: 10.3969/j.issn.1003-2754.2000.01.010.
- [213] 国家“十五”攻关课题协作组. 尿激酶和巴曲酶治疗早期急性脑梗死的疗效和安全性研究[J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2006, 8(2): 104-107. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2006.02.010. National "Tenth Five-Year Plan" Collaboration Group. Comparison of the efficacy and safety between urokinase and batroxobin in treatment of acute ischemic stroke[J]. Chin J Geriatr Heart Brain Ves Dis, 2006, 8(2): 104-107. DOI: 10.3969/j.issn.1009-0126.2006.02.010.
- [214] 夏天, 颜冬梅, 陈晓凡, 等. 蚓激酶肠溶胶囊治疗脑梗死随机对照试验的系统评价[J]. 江西中医药, 2021, 52(2): 39-43. Xia T, Yan DM, Chen XF, et al. Systematic evaluation of randomized controlled trials of enterokinase enterocapsules for the treatment of cerebral infarction[J]. Jiangxi J Trad Chin Med, 2021, 52(2): 39-43.
- [215] 乔瑞英. 蕲蛇酶注射液治疗脑梗死的系统评价和 Meta 分析[J]. 中西医结合心脑血管病电子杂志, 2020, 8(16): 8-11, 13. Qiao RY. Systematic review and Meta-analysis on randomized controlled trials on effectiveness and safety of aconitase injection in treatment of cerebral infarction [J]. Cardiovascul Dis Electr J Integr Trad Chin West Med, 2020, 8(16): 8-11, 13.
- [216] Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2014, 2014(8): Cd000103. DOI: 10.1002/14651858.CD000103.pub2.
- [217] Ni J, Chen H, Chen G, et al. Efficacy and safety of cinepazide maleate injection in patients with acute ischemic stroke: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. BMC Neurol, 2020, 20(1): 282. DOI: 10.1186/s12883-020-01844-8.
- [218] 倪俊, 陈会生, 陈国芳, 等. 马来酸桂哌齐特注射液明显促进急性缺血性脑卒中患者的早期功能恢复: 一项多中心、随机、双盲、安慰剂对照Ⅳ期临床研究[J]. 中华神经科杂志, 2020, 53(10): 790-797. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200616-00444. Ni J, Chen HS, Chen GF, et al. Cinepazide maleate injection reduced the disability rate for acute ischemic stroke patients: a multicenter, randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled phase IV clinical trial





- [J]. *Chin J Neurol*, 2020, 53(10): 790-797. DOI: 10.3760/cma.j.cn113694-20200616-00444.
- [219] Wardlaw JM, Woodhouse LJ, Mhlanga II, et al. Isosorbide mononitrate and cilostazol treatment in patients with symptomatic cerebral small vessel disease: the Lacunar Intervention Trial-2 (LACI-2) randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(7): 682-692. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1526.
- [220] Zhang J, Liu J, Li D, et al. Calcium antagonists for acute ischemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 2(2): Cd001928. DOI: 10.1002/14651858.CD001928.pub3.
- [221] Bath PM, Krishnan K, Appleton JP. Nitric oxide donors (nitrates), L-arginine, or nitric oxide synthase inhibitors for acute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 4(4): Cd000398. DOI: 10.1002/14651858.CD000398.pub2.
- [222] RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10175): 1009-1020. DOI: 10.1016/s0140-6736(19)30194-1.
- [223] van den Berg SA, Uniken Venema SM, Reinink H, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with presumed acute stroke (MR ASAP): an ambulance-based, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 971-981. DOI: 10.1016/s1474-4422(22)00333-7.
- [224] 崔丽英, 李舜伟, 吕传真, 等. 恩必普软胶囊治疗中度急性缺血性卒中的多中心开放临床研究[J]. *中国脑血管病杂志*, 2005, 2(3): 112-115. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2005.03.005.  
Cui LY, Li SW, Lv CZ, et al. The multicentric randomized study of dl-3-butylphthalide in the treatment of acute moderate ischemic stroke[J]. *Chin J Cerebrovascul Dis*, 2005, 2(3): 112-115. DOI: 10.3969/j.issn.1672-5921.2005.03.005.
- [225] 崔丽英, 刘秀琴, 朱以诚, 等. dl-3-正丁基苯酞治疗中度急性缺血性卒中的多中心、随机、双盲和安慰剂对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2005, 38(4): 251-254. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2005.04.011.  
Cui LY, Liu XQ, Zhu YC, et al. Effects of dl-3-butylphthalide on treatment of acute ischemic stroke with moderate symptoms: a multi-center, randomized, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Chin J Neurol*, 2005, 38(4): 251-254. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2005.04.011.
- [226] 崔丽英, 李舜伟, 张微微, 等. dl-3-正丁基苯酞软胶囊与阿司匹林治疗急性缺血性卒中的多中心、随机、双盲双模拟对照研究[J]. *中华神经科杂志*, 2008, 41(11): 727-730. DOI: 10.3321/j.issn.1006-7876.2008.11.003.  
Cui LY, Li SW, Zhang WW, et al. Effects of dl-3-butylphthalide soft capsules on treatment of acute ischemic stroke: multi-center, randomized, double-blind, double-dummy and aspirin-control study[J]. *Chin J Neurol*, 2008, 41(11): 727-730. DOI: 10.3321/j.issn.1006-7876.2008.11.003.
- [227] Wang H, Ye K, Li D, et al. DL-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13: 963118. DOI: 10.3389/fphar.2022.963118.
- [228] Cui LY, Zhu YC, Gao S, et al. Ninety-day administration of dl-3-n-butylphthalide for acute ischemic stroke: a randomized, double-blind trial[J]. *Chin Med J*, 2013, 126(18): 3405-3410.
- [229] Wang A, Jia B, Zhang X, et al. Efficacy and safety of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(8): 851-859. DOI: 10.1001/jamaneurol.2023.1871.
- [230] Ni J, Yao M, Wang LH, et al. Human urinary kallidinogenase in acute ischemic stroke: a single-arm, multicenter, phase IV study (RESK study) [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1493-1503. DOI: 10.1111/cns.13724.
- [231] Huang Y, Wang B, Zhang Y, et al. Efficacy and safety of human urinary kallidinogenase for acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(9): 300060520943452. DOI: 10.1177/0300060520943452.
- [232] Zhang C, Tao W, Liu M, et al. Efficacy and safety of human urinary kallidinogenase injection for acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Evid Based Med*, 2012, 5(1): 31-39. DOI: 10.1111/j.1756-5391.2012.01167.x.
- [233] 丁德云, 吕传真, 丁美萍, 等. 人尿激肽原酶治疗急性脑梗死多中心随机双盲安慰剂对照试验[J]. *中华神经科杂志*, 2007, 40(5): 306-310. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.05.006.  
Ding DY, Lyu CZ, Ding MP, et al. A multicenter, randomized, double-blinded and placebo-controlled study of acute brain infarction treated by human urinary kallidinogenase[J]. *Chin J Neurol*, 2007, 40(5): 306-310. DOI: 10.3760/j.issn.1006-7876.2007.05.006.
- [234] Al-Khaled M, Matthis C, Eggers J. Statin treatment in patients with acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9(5): 597-601. DOI: 10.1111/ijs.12256.
- [235] Hong KS, Lee JS. Statins in acute ischemic stroke: a systematic review[J]. *J Stroke*, 2015, 17(3): 282-301. DOI: 10.5853/jos.2015.17.3.282.
- [236] Yoshimura S, Uchida K, Daimon T, et al. Randomized controlled trial of early versus delayed statin therapy in patients with acute ischemic stroke: ASSORT Trial (Administration of Statin on Acute Ischemic Stroke Patient) [J]. *Stroke*, 2017, 48(11): 3057-3063. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.017623.
- [237] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study[J]. *Neurology*, 2007, 69(9): 904-910. DOI: 10.1212/01.wnl.0000269789.09277.47.
- [238] Chung JW, Cha J, Lee MJ, et al. Intensive statin treatment in acute ischaemic stroke patients with intracranial atherosclerosis: a high-resolution magnetic resonance imaging study (STAMINA-MRI Study) [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2020, 91(2): 204-211. DOI: 10.1136/jnnp-2019-320893.
- [239] Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines[J]. *Circulation*, 2019, 139(25): e1082-e1143. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000625.
- [240] Enomoto M, Endo A, Yatsushige H, et al. Clinical effects of early edaravone use in acute ischemic stroke patients treated by endovascular reperfusion therapy[J]. *Stroke*, 2019, 50(3): 652-658. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.023815.
- [241] Kobayashi S, Fukuma S, Ikenoue T, et al. Effect of edaravone on neurological symptoms in real-world patients with acute ischemic stroke: Japan Stroke Data



- Bank[J]. *Stroke*, 2019, 50(7): 1805-1811. DOI: 10.1161/STROKEAHA.118.024351.
- [242] Sun Z, Xu Q, Gao G, et al. Clinical observation in edaravone treatment for acute cerebral infarction[J]. *Niger J Clin Pract*, 2019, 22(10): 1324-1327. DOI: 10.4103/njcp.njcp\_367\_18.
- [243] Xu J, Wang Y, Wang A, et al. Safety and efficacy of edaravone dextrobooneol versus edaravone for patients with acute ischaemic stroke: a phase II, multicentre, randomised, double-blind, multiple-dose, active-controlled clinical trial [J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2019, 4(3): 109-114. DOI: 10.1136/svn-2018-000221.
- [244] Chen C, Li M, Lin L, et al. Clinical effects and safety of edaravone in treatment of acute ischaemic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Clin Pharm Ther*, 2021, 46(4): 907-917. DOI: 10.1111/jcpt.13392.
- [245] Zhao K, Li GZ, Nie LY, et al. Edaravone for acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *Clin Ther*, 2022, 44(12): e29-e38. DOI: 10.1016/j.clinthera.2022.11.005.
- [246] Xu J, Wang A, Meng X, et al. Edaravone dextrobooneol versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 772-780. DOI: 10.1161/strokeaha.120.031197.
- [247] Martí-Carvajal AJ, Valli C, Martí-Amarista CE, et al. Citicoline for treating people with acute ischemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 8(8): Cd013066. DOI: 10.1002/14651858.CD013066.pub2.
- [248] Agarwal A, Vishnu VY, Sharma J, et al. Citicoline in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *PLoS One*, 2022, 17(5): e0269224. DOI: 10.1371/journal.pone.0269224.
- [249] Dong Y, Zhang J, Wang Y, et al. Effect of ginkgolide in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis: results from a randomized trial[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1561-1569. DOI: 10.1111/cns.13742.
- [250] Zhang X, Zhong W, Ma X, et al. Ginkgolide with intravenous alteplase thrombolysis in acute ischemic stroke improving neurological function: a multicenter, cluster-randomized trial (GIANT) [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 792136. DOI: 10.3389/fphar.2021.792136.
- [251] Zhang Q, Wang A, Xu Q, et al. Efficacy and safety of ginkgo diterpene lactone meglumine in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(8): e2328828. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2023.28828.
- [252] Bennett MH, Weibel S, Wasiak J, et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 2014(11): CD004954. DOI: 10.1002/14651858.CD004954.pub3.
- [253] van der Worp HB, Macleod MR, Bath PM, et al. Therapeutic hypothermia for acute ischaemic stroke. Results of a European multicentre, randomised, phase III clinical trial[J]. *Eur Stroke J*, 2019, 4(3): 254-262. DOI: 10.1177/2396987319844690.
- [254] Li J, Gu Y, Li G, et al. The role of hypothermia in large hemispheric infarction: a systematic review and meta-analysis[J]. *Front Neurol*, 2020, 11: 549872. DOI: 10.3389/fneur.2020.549872.
- [255] Neugebauer H, Schneider H, Bosel J, et al. Outcomes of hypothermia in addition to decompressive hemicraniectomy in treatment of malignant middle cerebral artery stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(5): 571-579. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.4822.
- [256] Kuczynski AM, Ospel JM, Demchuk AM, et al. Therapeutic hypothermia in patients with malignant ischemic stroke and hemicraniectomy-a systematic review and meta-analysis[J]. *World Neurosurg*, 2020, 141: e677-e685. DOI: 10.1016/j.wneu.2020.05.277.
- [257] Huang J, Wang P, Wen H. The safety and efficacy of hypothermia combining mechanical thrombectomy or thrombolysis in the treatment of ischemic stroke: a systematic meta-analysis[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2023, 78: 100218. DOI: 10.1016/j.clinsp.2023.100218.
- [258] Tong Y, Lee H, Kohls W, et al. Remote ischemic conditioning (RIC) with exercise (RICE) is safe and feasible for acute ischemic stroke (AIS) patients[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 981498. DOI: 10.3389/fneur.2022.981498.
- [259] He YD, Guo ZN, Qin C, et al. Remote ischemic conditioning combined with intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2020, 7(6): 972-979. DOI: 10.1002/acn3.51063.
- [260] England TJ, Hedstrom A, O'Sullivan S, et al. RECAST (Remote Ischemic Conditioning After Stroke Trial): a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1412-1415. DOI: 10.1161/strokeaha.116.016429.
- [261] Hougaard KD, Hjort N, Zeidler D, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(1): 159-167. DOI: 10.1161/STROKEAHA.113.001346.
- [262] Pico F, Lapergue B, Ferrigno M, et al. Effect of in-hospital remote ischemic preconditioning on brain infarction growth and clinical outcomes in patients with acute ischemic stroke: The RESCUE BRAIN randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77(6): 725-734. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.0326.
- [263] Landman TRJ, Schoon Y, Warlé MC, et al. The effect of repeated remote ischemic postconditioning after an ischemic stroke (REPOST): a randomized controlled trial [J]. *Int J Stroke*, 2023, 18(3): 296-303. DOI: 10.1177/17474930221104710.
- [264] Chen HS, Cui Y, Li XQ, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke: the RICAMIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(7): 627-636. DOI: 10.1001/jama.2022.13123.
- [265] Anderson CS, Arima H, Lavados P, et al. Cluster-randomized, crossover trial of head positioning in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2017, 376(25): 2437-2447. DOI: 10.1056/NEJMoa1615715.
- [266] Wijdsicks EF, Sheth KN, Carter BS, et al. Recommendations for the management of cerebral and cerebellar infarction with swelling: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2014, 45(4): 1222-1238. DOI: 10.1161/01.str.0000441965.15164.d6.
- [267] Schwarz S, Georgiadis D, Aschoff A, et al. Effects of body



- position on intracranial pressure and cerebral perfusion in patients with large hemispheric stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(2): 497-501. DOI: 10.1161/hs0202.102376.
- [268] Chen HS, Zhang NN, Cui Y, et al. A randomized trial of Trendelenburg position for acute moderate ischemic stroke[J]. *Nat Commun*, 2023, 14(1): 2592. DOI: 10.1038/s41467-023-38313-y.
- [269] Li X, Guo Z, Wang L, et al. Trendelenburg position for acute anterior circulation ischaemic stroke with large artery atherosclerosis aetiology (HOPES 3): rationale and design[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024(2024-01-31) [2024-02-05]. <https://svn.bmj.com/content/early/2024/01/30/svn-2023-002868.long>. DOI: 10.1136/svn-2023-002868. [published online ahead of print].
- [270] Wu B, Liu M, Liu H, et al. Meta-analysis of traditional Chinese patent medicine for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2007, 38 (6): 1973-1979. DOI: 10.1161/STROKEAHA.106.473165.
- [271] 中华中医药学会脑病分会, 广东省中医药学会脑病专业委员会, 广东省中西医结合学会卒中专业委员会. 中西医结合脑卒中循证实践指南(2019)[J]. *中国循证医学杂志*, 2020, 20(8): 901-912. DOI: 10.7507/1672-2531.202001075. Chinese Society of Traditional Chinese Medicine Brain Disease Branch, Guangdong Society of Traditional Chinese Medicine Brain Disease Specialized Committee, Guangdong Society of Integrative Medicine Stroke Specialized Committee. Evidence-based practice guideline on integrative medicine for stroke 2019[J]. *Chin J Evid Based Med*, 2020, 20(8): 901-912. DOI: 10.7507/1672-2531.202001075.
- [272] Ni X, Lin H, Li H, et al. Evidence-based practice guideline on integrative medicine for stroke 2019[J]. *J Evid Based Med*, 2020, 13(2): 137-152. DOI: 10.1111/jebm.12386.
- [273] Zhang S, Wu B, Liu M, et al. Acupuncture efficacy on ischemic stroke recovery: multicenter randomized controlled trial in China[J]. *Stroke*, 2015, 46(5): 1301-1306. DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.007659.
- [274] Xu M, Li D, Zhang S. Acupuncture for acute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 3(3): Cd003317. DOI: 10.1002/14651858.CD003317.pub3.
- [275] Winstein CJ, Stein J, Arena R, et al. Guidelines for adult stroke rehabilitation and recovery: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2016, 47(6): e98-e169. DOI: 10.1161/STR.0000000000000098.
- [276] 中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组, 中华医学会神经病学分会神经重症协作组, 中国医师协会神经内科医师分会神经重症专业委员会, 等. 神经系统疾病肠内营养支持中国专家共识(第二版)[J]. *中华临床营养杂志*, 2019, 27(4): 193-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2019.04.001. Neurological Nutrition Support Group, Society of Parenteral and Enteral Nutrition, Chinese Medical Association; Neurological Care Committee of the Society of Neurology, Chinese Medical Association; Neurological Care Committee of the Neurologist Association, Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on enteral nutrition support for neurological diseases (the second version)[J]. *Chin J Clin Nutr*, 2019, 27(4): 193-203. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1674-635X.2019.04.001.
- [277] Mizuma A, Netsu S, Sakamoto M, et al. Effect of early enteral nutrition on critical care outcomes in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49(11): 3000605211055829. DOI: 10.1177/03000605211055829. Collaboration FT. Poor nutritional status on admission predicts poor outcomes after stroke: observational data from the FOOD trial[J]. *Stroke*, 2003, 34(6): 1450-1456. DOI: 10.1161/01.STR.0000074037.49197.8C.
- [278] 王拥军, 赵性泉, 王少石, 等. 中国卒中营养标准化管理专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2020, 15(6): 681-689. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.06.019. Wang YJ, Zhao XQ, Wang SS, et al. Expert consensus on standardized management of stroke nutrition in China[J]. *Chin J Stroke*, 2020, 15(6): 681-689. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2020.06.019.
- [279] Dennis MS, Lewis SC, Warlow C, et al. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2005, 365(9461): 764-772. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)17983-5.
- [280] Zhao J, Yuan F, Song C, et al. Safety and efficacy of three enteral feeding strategies in patients with severe stroke in China (OPENS): a multicentre, prospective, randomised, open-label, blinded-endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(4): 319-328. DOI: 10.1016/S1474-4422(22) 00010-2.
- [281] Minelli C, Luvizutto G, Cacho RO, et al. Brazilian practice guidelines for stroke rehabilitation: part II[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022, 80(7): 741-758. DOI: 10.1055/s-0042-1757692.
- [282] 张通, 赵军, 白玉龙, 等. 中国脑血管病临床管理指南(节选版)——卒中康复管理[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(8): 823-831. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.08.017. Zhang T, Zhao J, Bai YL, et al. Chinese guidelines for clinical management of cerebrovascular disease (abridged version)-stroke rehabilitation management[J]. *Chin J Stroke*, 2019, 14(8): 823-831. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2019.08.017.
- [283] Miller EL, Murray L, Richards L, et al. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association[J]. *Stroke*, 2010, 41(10): 2402-2448. DOI: 10.1161/STR.0b013e3181e7512b.
- [284] Minelli C, Bazan R, Pedatella MTA, et al. Brazilian Academy of Neurology practice guidelines for stroke rehabilitation: part I[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2022, 80(6): 634-652. DOI: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0354.
- [285] Langhorne P, Wu O, Rodgers H, et al. A Very Early Rehabilitation Trial after stroke (AVERT): a phase III, multicentre, randomised controlled trial[J]. *Health Technol Assess*, 2017, 21(54): 1-120. DOI: 10.3310/hta21540.
- [286] Tong Y, Cheng Z, Rajah GB, et al. High intensity physical rehabilitation later than 24 h post stroke is beneficial in patients: a pilot randomized controlled trial (RCT) study in mild to moderate ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 113. DOI: 10.3389/fneur.2019.00113.
- [287] AVERT Trial Collaboration group. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386(9988): 46-55. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60690-0.
- [288] Hua X, Liu M, Wu S. Definition, prediction, prevention and management of patients with severe ischemic stroke and

- large infarction[J]. *Chin Med J*, 2023, 136(24): 2912-2922. DOI: 10.1097/CM9.0000000000002885.
- [290] 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. 中国重症脑血管病管理共识 2015[J]. *中华神经科杂志*, 2016, 49(3): 192-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.004. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese consensus on management of severe cerebrovascular disease 2015[J]. *Chin J Neurol*, 2016, 49(3): 192-202. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.004.
- [291] Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(3): 215-222. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70036-4.
- [292] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral-artery stroke[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(12): 1091-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1311367.
- [293] Wan YH, Nie C, Wang HL, et al. Therapeutic hypothermia (different depths, durations, and rewarming speeds) for acute ischemic stroke: a meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovascul Dis*, 2014, 23(10): 2736-2747. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.017.
- [294] Su Y, Fan L, Zhang Y, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2016, 47(2): 457-463. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.009789.
- [295] 中华医学会神经病学分会神经重症协作组, 中国医师协会神经内科医师分会神经重症专委会. 大脑半球大面积梗死监护与治疗中国专家共识[J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(9): 645-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.09.003. Neurological Care Collaboration Group of the Chinese Society of Neurology, Neurological Critical Care Specialized Committee of the Neurologists Branch of the Chinese Medical Doctor Association. Chinese expert consensus on the monitoring and treatment of large cerebral hemisphere infarction[J]. *Natl Med J China*, 2017, 97(9): 645-652. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2017.09.003.
- [296] Sandercock PA, Soane T. Corticosteroids for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, 2011(9): Cd000064. DOI: 10.1002/14651858.CD000064.pub2.
- [297] Wu S, Wang Y, Yuan R, et al. Predicting the emergence of malignant brain oedema in acute ischaemic stroke: a prospective multicentre study with development and validation of predictive modelling[J]. *eClinicalMedicine*, 2023, 59: 101977. DOI: 10.1016/j.eclinm.2023.101977.
- [298] 中华医学会神经外科学分会, 国家卫健委脑卒中筛查与防治工程委员会, 海峡两岸医药卫生交流协会神经外科分会缺血性脑血管病学组. 大面积脑梗死外科治疗指南[J]. *中华医学杂志*, 2021, 101(45): 3700-3711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210729-01687. Chinese Medical Association Neurosurgery Branch, Stroke Screening and Prevention Engineering Committee of the National Health Commission, the Ischemic Cerebrovascular Disease Group of the Neurosurgery Branch of the Cross Strait Medical and Health Exchange Association. Guidelines for surgical treatment of large area cerebral infarction[J]. *Natl Med J China*, 2021, 101(45): 3700-3711. DOI: 10.3760/cma.j.cn112137-20210729-01687.
- [299] Schneider H, Kruger P, Algra A, et al. No benefits of hypothermia in patients treated with hemicraniectomy for large ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2017, 12(7): 732-740. DOI: 10.1177/1747493017694388.
- [300] Fan L, Su Y, Zhang Y, et al. Decompressive craniectomy combined with mild hypothermia in patients with large hemispheric infarction: a randomized controlled trial[J]. *BMC Neurol*, 2021, 21(1): 114. DOI: 10.1186/s12883-021-02142-7.
- [301] Sheth KN, Elm JJ, Molyneaux BJ, et al. Safety and efficacy of intravenous glyburide on brain swelling after large hemispheric infarction (GAMES-RP): a randomised, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15(11): 1160-1169. DOI: 10.1016/S1474-4422(16)30196-X.
- [302] Kimberly WT, Bevers MB, von Kummer R, et al. Effect of IV glyburide on adjudicated edema endpoints in the GAMES-RP Trial[J]. *Neurology*, 2018, 91(23): e2163-e2169. DOI: 10.1212/WNL.0000000000006618.
- [303] Sheth KN, Petersen NH, Cheung K, et al. Long-term outcomes in patients aged  $\leq 70$  years with intravenous glyburide from the phase II GAMES-RP study of large hemispheric infarction: an exploratory analysis[J]. *Stroke*, 2018, 49(6): 1457-1463. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.020365.
- [304] Vorasayan P, Bevers MB, Beslow LA, et al. Intravenous glibenclamide reduces lesional water uptake in large hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2019, 50(11): 3021-3027. DOI: 10.1161/STROKEAHA.119.026036.
- [305] Lindley RI, Wardlaw JM, Sandercock PA, et al. Frequency and risk factors for spontaneous hemorrhagic transformation of cerebral infarction[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2004, 13(6): 235-246. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2004.03.003.
- [306] 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(2019)[J]. *中华神经科杂志*, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute intracerebral hemorrhage 2019[J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(12): 994-1005. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [307] 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. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.04.003. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Consensus on diagnosis and treatment of hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke in China 2019 [J]. *Chin J Neurol*, 2019, 52(4): 252-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2019.12.003.
- [308] Hosny H. Epilepsy after stroke and trauma: risk factors and management[J]. *J Neurol Sci*, 2019, 405S: 16. DOI: 10.1016/j.jns.2019.10.043.
- [309] Doria JW, Forgacs PB. Incidence, implications, and management of seizures following ischemic and hemorrhagic stroke[J]. *Curr Neurol Neurosci Rep*, 2019, 19(7): 37. DOI: 10.1007/s11910-019-0957-4.
- [310] Brigo F, Lattanzi S, Zelano J, et al. Randomized controlled



- trials of antiepileptic drugs for the treatment of post-stroke seizures: a systematic review with network meta-analysis[J]. *Seizure*, 2018, 61: 57-62. DOI: 10.1016/j.seizure.2018.08.001.
- [311] Loikas D, Linner L, Sundstrom A, et al. Post-stroke epilepsy and antiepileptic drug use in men and women[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2021, 129(2): 148-157. DOI: 10.1111/bcpt.13617.
- [312] Galovic M, Ferreira-Atuesta C, Abreira L, et al. Seizures and epilepsy after stroke: epidemiology, biomarkers and management[J]. *Drugs Aging*, 2021, 38(4): 285-299. DOI: 10.1007/s40266-021-00837-7.
- [313] Zelano J, Holtkamp M, Agarwal N, et al. How to diagnose and treat post-stroke seizures and epilepsy[J]. *Epileptic Disord*, 2020, 22(3): 252-263. DOI: 10.1684/epd.2020.1159.
- [314] Holtkamp M, Beghi E, Benninger F, et al. European Stroke Organisation guidelines for the management of post-stroke seizures and epilepsy[J]. *Eur Stroke J*, 2017, 2(2): 103-115. DOI: 10.1177/2396987317705536.
- [315] Vermeij JD, Westendorp WF, Dippel DW, et al. Antibiotic therapy for preventing infections in people with acute stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018, 1(1): Cd008530. DOI: 10.1002/14651858.CD008530.pub3.
- [316] André C, de Freitas GR, Fukujima MM. Prevention of deep venous thrombosis and pulmonary embolism following stroke: a systematic review of published articles[J]. *Eur J Neurol*, 2007, 14: 21-32. DOI: 10.1111/j.1468-1331.2006.01536.x.
- [317] Rost NS, Brodtmann A, Pase MP, et al. Post-stroke cognitive impairment and dementia[J]. *Circ Res*, 2022, 130(8): 1252-1271. DOI: 10.1161/circresaha.122.319951.
- [318] Lees RA, Hendry Ba K, Broomfield N, et al. Cognitive assessment in stroke: feasibility and test properties using differing approaches to scoring of incomplete items[J]. *Int J Geriatr Psychiatry*, 2017, 32(10): 1072-1078. DOI: 10.1002/gps.4568.
- [319] Munthe-Kaas R, Aam S, Saltvedt I, et al. Test accuracy of the Montreal Cognitive Assessment in screening for early poststroke neurocognitive disorder: the Nor-COAST study [J]. *Stroke*, 2021, 52(1): 317-320. DOI: 10.1161/strokeaha.120.031030.
- [320] Demeyere N, Riddoch MJ, Slavkova ED, et al. The Oxford Cognitive Screen (OCS): validation of a stroke-specific short cognitive screening tool[J]. *Psychol Assess*, 2015, 27(3): 883-894. DOI: 10.1037/pas0000082.
- [321] Quinn TJ, Richard E, Teuschl Y, et al. European Stroke Organisation and European Academy of Neurology joint guidelines on post-stroke cognitive impairment[J]. *Eur J Neurol*, 2021, 28(12): 3883-3920. DOI: 10.1111/ene.15068.
- [322] Pearce LA, McClure LA, Anderson DC, et al. Effects of long-term blood pressure lowering and dual antiplatelet treatment on cognitive function in patients with recent lacunar stroke: a secondary analysis from the SPS3 randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(12): 1177-1185. DOI: 10.1016/s1474-4422(14)70224-8.
- [323] Zheng H, Wang Y, Wang A, et al. The efficacy and safety of nimodipine in acute ischemic stroke patients with mild cognitive impairment: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2019, 64(2): 101-107. DOI: 10.1016/j.scib.2018.12.006.
- [324] Matz K, Teuschl Y, Firlinger B, et al. Multidomain lifestyle interventions for the prevention of cognitive decline after ischemic stroke: randomized trial[J]. *Stroke*, 2015, 46(10): 2874-2880. DOI: 10.1161/strokeaha.115.009992.
- [325] Kavirajan H, Schneider LS. Efficacy and adverse effects of cholinesterase inhibitors and memantine in vascular dementia: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(9): 782-792. DOI: 10.1016/s1474-4422(07)70195-3.
- [326] Narasimhalu K, Effendy S, Sim CH, et al. A randomized controlled trial of rivastigmine in patients with cognitive impairment no dementia because of cerebrovascular disease[J]. *Acta Neurol Scand*, 2010, 121(4): 217-224. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2009.01263.x.
- [327] Wang T, Kuang W, Chen W, et al. A phase II randomized trial of sodium oligomannate in Alzheimer's dementia[J]. *Alzheimers Res Ther*, 2020, 12(1): 110. DOI: 10.1186/s13195-020-00678-3.
- [328] Jia J, Wei C, Liang J, et al. The effects of DL-3-n-butylphthalide in patients with vascular cognitive impairment without dementia caused by subcortical ischemic small vessel disease: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Alzheimers Dement*, 2016, 12(2): 89-99. DOI: 10.1016/j.jalz.2015.04.010.
- [329] Guekht A, Skoog I, Edmundson S, et al. ARTEMIDA Trial (A Randomized Trial of Efficacy, 12 Months International Double-Blind Actovegin): a randomized controlled trial to assess the efficacy of actovegin in poststroke cognitive impairment[J]. *Stroke*, 2017, 48(5): 1262-1270. DOI: 10.1161/strokeaha.116.014321.
- [330] O'Donoghue M, Leahy S, Boland P, et al. Rehabilitation of cognitive deficits poststroke: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2022, 53(5): 1700-1710. DOI: 10.1161/strokeaha.121.034218.
- [331] Liu L, Xu M, Marshall IJ, et al. Prevalence and natural history of depression after stroke: a systematic review and meta-analysis of observational studies[J]. *PLoS Med*, 2023, 20(3): e1004200. DOI: 10.1371/journal.pmed.1004200.
- [332] Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, et al. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2017, 48(2): e30-e43. DOI: 10.1161/str.000000000000113.
- [333] Dennis M, Mead G, Forbes J, et al. Effects of fluoxetine on functional outcomes after acute stroke (FOCUS): a pragmatic, double-blind, randomised, controlled trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10168): 265-274. DOI: 10.1016/S0140-6736(18)2932823-X.
- [334] Collaboration AT. Safety and efficacy of fluoxetine on functional outcome after acute stroke (AFFINITY): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(8): 651-660. DOI: 10.1016/s1474-4422(20)30207-6.
- [335] Lundstrom E, Isaksson E, Nasman P, et al. Safety and efficacy of fluoxetine on functional recovery after acute stroke (EFFECTS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(8): 661-669. DOI: 10.1016/S1474-4422(20)2930219-2.
- [336] Legg LA, Rudberg AS, Hua X, et al. Selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for stroke recovery[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2021, 11(11): Cd009286. DOI: 10.1002/14651858.CD009286.pub4.