

中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018

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

【摘要】 自《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》发布以后,缺血性脑卒中的诊治方法有了新的进展。基于此背景,中华医学会神经病学分会脑血管病学组组织编写组,结合国内外相关领域进展,对指南进行更新,突出院前处理、急诊评估与诊断流程、急性期静脉溶栓、血管内取栓、影像学评估等方面的进展,以期体现急性缺血性脑卒中的最新诊治规范,指导临床医师工作。指南同时强调急性脑卒中的治疗是一项系统工程。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 诊断; 治疗; 指南

Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society

Corresponding authors: Peng Bin, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pengbin3@hotmail.com; Liu Ming, Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China, Email: wyplmh@hotmail.com; Cui Liying, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Neuroscience Center, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100730, China, Email: pumchuily@sina.com

【Abstract】 Since the Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 published, many effective progresses have been made during the past four years. Guidelines update is necessary to improve the management of acute ischemic stroke. The Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 is approved by Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. The purpose of the guideline is to provide up-to-date recommendations in management of acute ischemic stroke, especially in pre-hospital care, emergency evaluation and diagnostic pathway, intravenous thrombolysis, endovascular treatment and multi-model image evaluation. The concept of systematic management of stroke is emphasized.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Diagnosis; Treatment; Guidebooks

Conflicts of interest: None declared

急性缺血性脑卒中(急性脑梗死)是最常见的卒中类型,占我国脑卒中的 69.6% ~ 70.8%^[1-2]。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。我国住院急性缺血性脑卒中患者发病后 1 个月内病死率约为 2.3% ~ 3.2%^[2-3],3 个月时病死率 9% ~ 9.6%^[4-5],致死/残疾率为 34.5% ~ 37.1%^[4-5],1 年病死率 14.4% ~ 15.4%,致死/残疾率 33.4% ~ 33.8%^[4-5]。急性缺血性脑卒中的处理包括早期诊治、早期预防再发(二级预防)和早期康复。2015 年 4 月中华医学会

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 2014》^[6](以下简称《指南》),《指南》总结了截至 2014 年 7 月以前的研究进展和临床共识,对指导和规范我国急性缺血性脑卒中诊治起到了重要作用。自《指南》发布以后,缺血性脑卒中的诊治方法有了新的进展,国内外指南也随之进行了更新或编写。2015 年 5 月,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组发布了《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南》^[7];2015 年 10 月美国心脏/卒中/中医学会发布了《2015 急性缺血性脑卒中早期血管内治疗指南更新》^[8];2018 年 3 月,美国心脏/卒中/中医学会发布了《2018 年急性缺血性脑卒中早期处理指南》^[9]。基于此背景,中华医学会神经病学分会脑血管病学组组织编写组,结合国内外相关领域进展,对《指南》进行更新,以期体现急性缺血性脑卒中的最新诊治规范,指导临床医师工作。

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2018.09.004

通信作者:彭斌,100730 中国医学科学院北京协和医院神经科,Email: pengbin3@hotmail.com;刘鸣,610041 成都,四川大学华西医院神经内科,Email: wyplmh@hotmail.com;崔丽英,100730 中国医学科学院北京协和医院神经科,中国医学科学院神经科学中心,Email: pumchuily@sina.com

修订原则与方法

1. 在循证医学原则指导下,参考世界卒中组织指南制定方法^[10],根据 2014 版《指南》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^[6]。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)。

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 level of evidence (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 级证据和专家共识
III 级:基于 C 级证据和专家共识
IV 级:基于 D 级证据和专家共识
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

2. 对每项治疗措施或临床问题,先进行当前研究证据的查询(文献检索至 2018 年 6 月)、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。

3. 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。

4. 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、价格和易使用性等多方因素。

脑卒中急诊救治体系

急性脑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,最终实现对脑卒中的有效救治。卫生主管部门可以发挥主导的优势,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

可针对脑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)血管内取栓治疗及围手术期管理等^[9]。此外,卫生主管部门应指导开展全社会预防脑卒中科普教育,让公众提高对脑卒中的认识,能及时识别卒中,并到医院就诊。急救转运系统与脑卒中救治医疗机构建立有效联动机制,可避免院前延误,实现快速、有效转运患者^[11-12]。医疗机构建立多学科合作的脑卒中诊治团队,根据指南制定急性脑卒中诊治预案,建立脑卒中诊治绿色通道,可以有效提高救治效率。此外,应逐渐建立脑卒中分级救治系统的认证和考核系统,医务人员应具备开展诊治技术的能力,如静脉溶栓、血管内取栓、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脑卒中诊治质量改进体系^[13],及时发现救治过程的不足,并及时整改。规范的远程卒中和远程影像评估系统可对急性缺血性脑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^[14-15]。

推荐意见:(1)建议卫生主管部门组建区域脑卒中分级救治系统,医疗机构具备分级开展脑卒中适宜诊治技术的能力,并逐步建立认证、考核和质量改进体系(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,医院建立院内脑卒中诊治绿色通道,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)。

院前处理

院前处理的关键是迅速识别疑似脑卒中患者并尽快送到医院,目的是尽快对合适的急性缺血性脑卒中患者进行溶栓治疗或血管内取栓治疗。

一、院前脑卒中的识别

若患者突然出现以下任一症状时应考虑脑卒中的可能:(1)一侧肢体(伴或不伴面部)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)既往少见的严重头痛、呕吐;(8)意识障碍或抽搐。

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。应避免:①非低血糖患者输含糖液体;②过度降低血压;③大量静脉输液。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,应以最后表现正常时间作为起病时间^[13];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[应包括能全天进行急诊 CT 检查、具备溶栓和(或)血管内取栓条件]。

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

卒中单元

卒中单元(stroke unit)是一种组织化管理住院脑卒中患者的医疗模式。以专业化的脑卒中医师、护士和康复人员为主,进行多学科合作,为脑卒中患者提供系统综合的规范化管理,包括药物治疗、肢体康复、语言训练、心理康复、健康教育等。Cochrane 系统评价(纳入 23 个试验,共 4 911 例患者)已证实卒中单元明显降低了脑卒中患者的致死/残疾率^[16]

推荐意见:收治脑卒中患者的医院应尽可能建立卒中单元,所有急性缺血性脑卒中患者应尽早、尽可能收入卒中单元接受治疗(I 级推荐,A 级证据)。

急诊室处理

由于急性缺血性脑卒中治疗时间窗窄,及时评估病情和快速诊断至关重要,医院应建立脑卒中诊治快速通道,尽可能优先处理和收治脑卒中患者。目前多国指南倡导从急诊就诊到开始溶栓应争取在 60 min 内完成,有条件应尽量缩短入院至溶栓治疗时间(door-to-needle time, DNT),美国心脏协会/美国卒中协会(American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)则提出应将超过 50% 的静脉溶栓患者的 DNT 缩短至 60 min 以内^[9]。

推荐意见:按诊断流程对疑似脑卒中患者进行快速诊断,尽可能在到达急诊室后 60 min 内完成脑 CT 等基本评估并开始治疗,有条件应尽量缩短 DNT(I 级推荐,B 级证据)。

急性期诊断与治疗

此部分内容指急性期患者在住院期间需开展的诊断和综合治疗工作,应重视早期处理和其后的病因/发病机制分型及管理。

一、评估和诊断

脑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

1. 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^[13]。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。

2. 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。

3. 用卒中量表评估病情严重程度。常用量表有:(1)美国国立卫生研究院卒中量表(the National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)^[17-19]是目前国际上最常用量表。(2)中国脑卒中患者临床神经功能缺损程度评分量表(1995)^[20]。(3)斯堪的纳维亚卒中量表(Scandinavian Stroke Scale, SSS)^[21]。

(二)脑病变与血管病变检查

1. 脑病变检查:(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),是疑似脑卒中患者首选的影像学检查方法^[6,9]。(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取栓治疗有一定参考价值^[13]。(3)常规 MRI:常规 MRI(T_1 加权、 T_2 加权及质子相)在识别急性小梗死灶及后循环缺血性脑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(DWI)、灌注加权成像(PWI)、水抑制成像和梯度回波、磁敏感加权成像(SWI)等。DWI 在症状出现数分钟内就可发现缺血灶并可早期确定大小、部位与时间,对早期发现小梗死灶较常规 MRI 更敏感。梯度回波序列/SWI 可发现 CT 不能显示的无症状性微出血,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,AHA/ASA 不推荐在静脉溶栓治疗前常规进行 MRI 检查来排查颅内微出血^[9]。PWI 可显示脑血流动力学状态。CT 灌注及 MR 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。然而,目前

常规用于选择静脉溶栓患者的证据尚不充分^[22-24], 正在进行更多研究。AHA/ASA 不推荐对发病 6 h 内的缺血性脑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 ~ 24 h 的前循环大动脉闭塞患者, 进行包括 CT 灌注、MRI-DWI 或 MRI 灌注成像在内的多模影像辅助患者的评估、筛选是否进行血管内机械取栓治疗^[9]。

2. 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取栓治疗时机。

常用检查包括颈动脉超声、经颅多普勒 (TCD)、磁共振脑血管造影 (MRA)、高分辨磁共振成像 (HRMRI)、CT 血管造影 (CTA) 和数字减影血管造影 (DSA) 等^[25]。

颈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。

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 (PT)/国际标准化比率 (INR) 和活化部分凝血活酶时间 (APTT); ⑤氧饱和度。

由于人群中出现血小板异常和凝血功能异常的几率低, 一项单中心研究提示结合患者临床特点及病史判断没有显著出血倾向时, 在征得患者知情同意后, 在血液化验结果回报之前, 开始静脉溶栓治疗, 可以显著缩短 DNT, 且未降低安全性^[26]。AHA/ASA 也有相关推荐^[9, 27], 不过在我国临床实践中一定在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。

(四) 诊断标准

过去对缺血性脑卒中与短暂性脑缺血发作 (TIA) 的鉴别主要依赖症状、体征持续时间, TIA 一般在短时间内很快完全恢复, 而脑梗死症状多为持续性。近年来影像技术的发展促进了对脑卒中认识精确性的提高, 对二者诊断的时间概念有所更新。根据国际疾病分类 (第十一版) (ICD-11) 对缺血性脑卒中的定义^[28], 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脑卒中, 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 24 h 为时间界限诊断缺血性脑卒中。应注意多数 TIA 患者症状不超过 0.5 ~ 1 h^[29]。

急性缺血性脑卒中诊断标准: (1) 急性起病; (2) 局灶神经功能缺损 (一侧面部或肢体无力或麻木, 语言障碍等), 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 24 h 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

对急性缺血性脑卒中患者进行病因/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, 将缺血性脑卒中分为: 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^[30]。

(六) 诊断流程

急性缺血性脑卒中诊断流程应包括如下 5 个步骤:

第一步, 是否为脑卒中? 排除非血管性疾病。

第二步, 是否为缺血性脑卒中? 进行脑 CT/MRI 检查排除出血性脑卒中。

第三步, 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。

第四步, 能否进行溶栓治疗? 是否进行血管内机械取栓治疗? 核对适应证和禁忌证。

第五步, 结合病史、实验室、脑病变和血管病变等资料进行病因分型 (多采用 TOAST 分型)。

推荐意见: (1) 按上述诊断流程处理疑似脑卒中患者 (I 级推荐, C 级证据)。 (2) 对疑似脑卒中患者应行头颅平扫 CT 或 MRI (T₁/T₂/DWI) 检查

(I 级推荐, C 级证据)。(3) 应进行必要的血液学、凝血功能和生化检查(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, 应行血管病变检查(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取栓(II 级推荐, A 级证据)。

二、一般处理

(一) 呼吸与吸氧

推荐意见: (1) 必要时吸氧, 应维持氧饱和度 > 94%。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。(2) 无低氧血症的患者不需常规吸氧。

(二) 心脏监测与心脏病变处理

推荐意见: (1) 脑梗死后 24 h 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 24 h 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 °C 的患者应给予退热措施。

(四) 血压控制

1. 高血压: 约 70% 缺血性卒中患者急性期血压升高^[31], 原因主要包括: 病前存在高血压、疼痛、恶心呕吐、焦虑、躁动等。多数患者在卒中后 24 h 内血压自发降低。病情稳定而无颅内高压或其他严重并发症患者, 24 h 后血压水平基本可反映其病前水平^[32]。目前针对卒中后早期是否应该立即降压、降压目标值、卒中后何时开始恢复原用降压药及降压药物的选择等问题的研究进展不多, 尚缺乏充分可靠研究证据。国内研究显示, 入院后约 1.4% 患者收缩压 ≥ 220 mm Hg (1 mmHg = 0.133 kPa), 5.6% 患者舒张压 ≥ 120 mm Hg^[32]。由于发病后 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 ≥ 200 mmHg 或舒张压 ≥ 110 mmHg、未接受静脉溶栓及血管内治疗、无需要紧急降压处理的严重合并症的患者, 可在发病后 24 h 内将血压降低 15%^[9]。中国急性缺血性脑卒中降压试验(The China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke,

CATIS), 观察了 4 071 例 48 h 内发病缺血性脑卒中急性期(入院 24 h 后)患者接受强化降压治疗对 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^[33]。

对接受静脉溶栓治疗的患者, 血压控制目标较为一致^[6,9,13], 但对于接受血管内治疗患者血压管理, 尚无高水平临床研究。AHA/ASA 推荐对未接受静脉溶栓而计划进行动脉内治疗的患者, 手术前应控制血压水平 $\leq 180/110$ mmHg。血管开通后对于高血压患者控制血压低于基础血压 20 ~ 30 mmHg, 但不应低于 90/60 mmHg^[9]。我国推荐接受血管内取栓治疗患者术前血压控制在 180/105 mmHg^[7]。

2. 卒中后低血压: 卒中后低血压很少见, 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) 缺血性脑卒中后 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 ≥ 200 mmHg 或舒张压 ≥ 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。可选用拉贝洛尔、尼卡地平等静脉药物, 建议使用微量输液泵给予降压药, 避免使用引起血压急剧下降的药物。(2) 准备溶栓及桥接血管内取栓者, 血压应控制在收缩压 < 180 mmHg、舒张压 < 100 mmHg。对未接受静脉溶栓而计划进行动脉内治疗的患者血压管理可参照该标准, 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, 具体目标有待进一步研究。(3) 卒中后病情稳定, 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。(4) 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。可静脉输注 0.9% 氯化钠溶液纠正低血容量, 处理可能引起心输出量减少的心脏问题。

(五) 血糖

1. 高血糖: 约 40% 的患者存在卒中后高血糖, 对预后不利^[34]。目前公认应对卒中后高血糖进行控制, 但对采用何种降血糖措施及目标血糖值仅有少数随机对照试验^[35-36], 目前还无最后结论。

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) 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 ~ 10 mmol/L。(2) 血糖低于 3.3 mmol/L 时,可给予 10% ~ 20% 葡萄糖口服或注射治疗。目标是达到正常血糖。

三、特异性治疗

特异性治疗包括改善脑血循环(静脉溶栓、血管内治疗、抗血小板、抗凝、降纤、扩容等方法)、他汀及神经保护等。

(一) 改善脑血循环

1. 静脉溶栓:静脉溶栓是目前最主要恢复血流措施,药物包括重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)、尿激酶和替奈普酶。rt-PA 和尿激酶是我国目前使用的主要溶栓药,现认为有效挽救半暗带组织时间窗为 4.5 h 内或 6 h 内。本指南结合相关领域研究进展或共识,对阿替普酶静脉溶栓适应证、禁忌证和相对禁忌证进行了部分修改和调整。对相对禁忌证的修订,在一定程度上扩大了接受治疗的患者人群,但对有相对禁忌证的患者选择是否进行阿替普酶静脉溶栓时,需充分沟通、权衡利弊,对可能获益的程度及承担的风险充分交代,以保障医疗安全。

(1) rt-PA:已有多个临床试验对急性缺血性脑卒中患者 rt-PA 静脉溶栓疗效和安全性进行了评价。研究的治疗时间窗包括发病后 3 h 内^[37]、3 ~ 4.5 h^[38] 及 6 h 内^[39-41]。NINDS 试验结果显示,3 h 内 rt-PA 静脉溶栓组 3 个月完全或接近完全神经功能恢复者显著高于安慰剂对照组,两组病死率相似,症状性颅内出血发生率治疗组高于对照组^[37]。ECASS III 试验结果显示在发病后 3 ~ 4.5 h 静脉使用 rt-PA 仍然有效^[38]。系统评价分析了 12 项 rt-PA 静脉溶栓试验,提示发病 6 h 内 rt-PA 静脉溶栓能增加患者良好临床结局^[41]。在发病 3 h 内,80 岁以上与 80 岁以下患者效果相似。发病 3 ~ 4.5 h 内,年龄 > 80 岁患者接受阿替普酶静脉溶栓有效性与安全性与 < 80 岁患者一致,对有卒中既往史及糖尿病患者,阿替普酶静脉溶栓与发病 3 h 内接受治疗同样有效,患者服用华法林抗凝治疗,如果 INR ≤ 1.7, PT ≤ 15 s,阿替普酶静脉溶栓相对安全有效^[27,42]。

目前服用新型口服抗凝药物患者日益增多。尚缺乏临床研究评估这些患者接受静脉溶栓治疗的安全性及有效性。对于正在服用直接凝血酶抑制剂或直接 Xa 因子抑制剂的患者,rt-PA 静脉或动脉溶栓可能不利,一般不予推荐,除非实验室检查,如 APTT、INR、血小板计数以及蛇静脉酶凝结时间(ECT)、凝血酶时间(TT)或直接 Xa 因子活性测定

正常,或超过 48 h 未服用这些药物(肾功能正常)的情况下可考虑使用^[27]。

在临床工作中,阿替普酶静脉溶栓适应证尚不能包括所有的情况,原则上无禁忌证均可接受阿替普酶静脉溶栓治疗,不过由于患者情况各异,需结合患者情况个体化考虑。

对于轻型非致残性卒中、症状迅速改善、发病 3 ~ 4.5 h 内 NIHSS 评分 > 25 分、痴呆、孕产妇、既往疾病遗留较重神经功能残疾、使用抗血小板药物、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)、少量脑内微出血(1 ~ 10 个)、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^[27]。

严格意义上类卒中患者不应接受静脉溶栓治疗。但对于在短时间内难以明确诊断的患者,是否进行静脉溶栓治疗需根据患者情况个体化决定。类卒中患者接受阿替普酶静脉溶栓治疗发生症状性脑出血的风险较低,在排除禁忌证后可对疑似缺血性脑卒中的患者尽早启动治疗流程,避免由于安排其他诊断性检查延误治疗,但应注意与患者及家属沟通,交代治疗或不治疗的利弊,如发现证据不支持缺血性脑卒中的诊断,则应立即停止溶栓治疗。

在血管内取栓疗效得到证明之前,用多模式 MRI 或 CT 帮助选择超过 4.5 h 但存在半暗带可以溶栓的患者是研究热点,多模影像(如 DWI/FLAIR 失匹配、MRA/DWI 失匹配)可能有助于识别适于阿替普酶静脉溶栓或血管内取栓患者。目前 AHA/ASA 不推荐使用影像评估方法(多模 CT、包括灌注成像在内的 MRI)在醒后卒中或发病时间不明患者中筛选接受静脉溶栓候选者^[9]。不过最近公布的 WAKE-UP 卒中研究结果有可能改变这一观点,研究结果显示利用 DWI/FLAIR 失匹配原则来指导选择发病时间不明患者接受静脉溶栓治疗可获益^[43]。

rt-PA 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^[44-45]。

(2) 尿激酶:我国“九五”攻关课题“急性缺血性脑卒中 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^[46],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^[47],结果显示发病 6 h 内的急性缺血性脑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。由于缺乏进一步临床研究,尿激酶静脉溶栓的适应证、禁忌证及相对禁忌证尚未修订或更新,有待进一步研究。

(3) 静脉溶栓的适应证、禁忌证及监护:3 h 内静脉溶栓的适应证、禁忌证、相对禁忌证见表 2。3~4.5 h 内静脉溶栓的适应证、禁忌证、相对禁忌证见表 3。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) 对缺血性脑卒中发病 3 h 内(Ⅰ级推荐, A 级证据)和 3~4.5 h(Ⅰ级推荐, B 级证据)的患者, 应按照适应证、禁忌证和相对禁忌证(见表 2, 3)严格筛选患者, 尽快静脉给予 rt-PA 溶栓治疗。使用方法: rt-PA 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, 用药期间及用药 24 h 内应严密监护患者(见表 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(参照表 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 级证据)。(3) 小剂量阿替普酶静脉溶栓(0.6 mg/kg)出血风险低于标准剂量, 可以减少病死率, 但并不降低残疾率, 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脑卒中患者, 如果符合血管内取栓治疗适应证, 应尽快启动血管内取栓治疗; 如果不能实施血管内取栓治疗, 可结合多模影像学评估是否进行静脉溶栓治疗(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(5) 静脉团注替奈普酶(0.4 mg/kg)治疗轻型卒中的安全性及有效性与阿替普酶相似, 但不优于阿替普酶。对于轻度神经功能缺损且不伴有颅内大血管闭塞的患者, 可以考虑应用替奈普酶(Ⅱ级推荐, B 级证据)。(6) 不推荐在临床试验以外使用其他溶栓药物(Ⅰ级推荐, C 级证据)。(7) 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, 尽可能减少时间延误, 在 DNT 60 min 的时间内, 尽可能缩短时间。(8) 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)。(9) 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), 如果患者接受了血管内取栓治疗, 应评估获益与风险后

表 2 3 h 内 rt-PA 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 rt-PA within 3 hours

适应证
1. 有缺血性脑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 个月有严重头颅外伤史或卒中史
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 周内有大型外科手术
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 mm Hg, 或舒张压 ≥100 mm Hg
12. 急性出血倾向, 包括血小板计数低于 $100 \times 10^9/L$ 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 mmol/L 或 >22.22 mmol/L
17. 头 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. 轻型非致残性卒中
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
5. 近 2 周内严重外伤(未伤及头颅)
6. 近 3 个月内有心肌梗死史
7. 孕产妇
8. 痴呆
9. 既往疾病遗留较重神经功能残疾
10. 未破裂且未经治疗的动静脉畸形、颅内小动脉瘤(<10 mm)
11. 少量脑内微出血(1~10 个)
12. 使用违禁药物
13. 类卒中

注: rt-PA: 重组组织型纤溶酶原激活剂, 表 3 同; INR: 国际标准化比率; APTT: 活化部分凝血酶时间; ECT: 蛇静脉酶凝结时间; TT: 凝血酶时间; 1 mmHg = 0.133 kPa, 表 5 同

决定是否使用(Ⅱ级推荐, B 级证据)。

2. 血管内介入治疗: 包括血管内机械取栓、动脉溶栓、血管成形术。

表 3 3~4.5 h 内 rt-PA 静脉溶栓的适应证、禁忌证和相对禁忌证**Table 3** Indications, contraindications and relative contraindications of intravenous thrombolysis with rt-PA within 3–4.5 hours

适应证

1. 缺血性卒中导致的神经功能缺损
2. 症状持续 3~4.5 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如下)

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

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. 脑 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 min 进行 1 次血压测量和神经功能评估;然后每 30 min 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颅脑 CT/MRI

(1) 血管内机械取栓:血管内机械取栓是近年急性缺血性脑卒中治疗最重要的进展,可显著改善急性大动脉闭塞导致的缺血性脑卒中患者预后^[48-50]。推荐在有条件的医疗机构,由经规范培训的临床医疗团队执行,严格掌握血管内机械取栓治疗的适应证。相关进展及推荐意见详见《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018》。

(2) 动脉溶栓:动脉溶栓使溶栓药物直接到达血栓局部,理论上血管再通率应高于静脉溶栓,且出血风险降低。然而其益处可能被溶栓启动时间的延迟所抵消。一项随机双盲对照试验显示,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 时改良 Rankin 量表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^[51]。2010 年发表的动脉溶栓系统评价共纳入 5 个随机对照试验,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^[52]。由于缺乏充分的证据证实动脉溶栓的获益,因此,目前一线的血管内治疗是血管内机械取栓治疗,而不是动脉溶栓^[9]。

(3) 血管成形术[急诊颈动脉内膜剥脱术(CEA)/颈动脉支架置入术(CAS)]:CEA 或 CAS 治疗症状性颈动脉狭窄,有助于改善脑血流灌注,但临床安全性与有效性尚不明确。对于神经功能状态不稳定的患者(例如进展性卒中),急诊 CEA 的疗效尚不明确。AHA/ASA 不推荐常规 CEA 治疗有重度颈动脉狭窄或闭塞的急性缺血性脑卒中患者,对经过评估、存在缺血“半暗带”(临床或脑部影像显示脑梗死核心小、缺血低灌注脑组织范围大)的患者行 CEA 的疗效尚未确定,应个体化决定^[9]。

推荐意见:(1) 遵循静脉阿替普酶溶栓优先原则,静脉溶栓是血管再通的首选方法(I 级推荐, A 级证据)。如果该患者符合静脉溶栓和血管内机械取栓指征,应该先接受阿替普酶静脉溶栓治疗(I 级推荐, A 级证据)。(2) 对存在静脉溶栓禁忌的部分患者使用机械取栓是合理的(II 级推荐, C 级证据)。(3) 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, B 级证据)。(4) 推荐结合发病时间、病变血管部位、病情严重程度综合评估后决定患者是否接受血管内机械取栓治疗(I 级推荐, A 级证据)。(5) 对发病后不同时间窗内的患者[发病后 6 h 内可以完成股动脉穿刺者(I 级推荐, A 级证据)、距最后正常时间 6~16 h(I 级推荐, A 级证据)及距最后正常时间 16~24 h 者(II 级推荐, B 级证据)],经严格临床及影像学评估后,可进行血管内机械取栓治疗(参见《中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南 2018》)。(6) 发病 6 h 内由大脑中动脉闭塞导致的严重卒中且不适合静脉溶栓或

未能接受血管内机械取栓的患者,经过严格选择后可在有条件的医院进行动脉溶栓(I级推荐,B级证据)。(7)由后循环大动脉闭塞导致的严重卒中且不适合静脉溶栓或未能接受血管内机械取栓的患者,经过严格选择后可在有条件的单位进行动脉溶栓,虽目前有在发病 24 h 内使用的经验,但也应尽早进行避免时间延误(Ⅲ级推荐,C级证据)。(8)对于静脉溶栓或机械取栓未能实现血管再通的大动脉闭塞患者,进行补救性动脉溶栓(发病 6 h 内)可能是合理的(Ⅱ级推荐,B级证据)。(9)紧急颈动脉支架和血管成型术的获益尚未证实,应限于临床试验的环境下使用(Ⅲ级推荐,C级证据)。

3. 抗血小板:大型试验(CAST^[53]和IST^[54])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 ≤ 3 分)患者 90 d 内缺血性卒中复发率^[55],近期完成的 POINT 研究也显示早期(发病后 12 h 内)使用联合氯吡格雷和阿司匹林并维持 90 d 也可降低缺血性卒中复发风险,但增加出血的风险^[56]。

推荐意见:(1)对于不符合静脉溶栓或血管内取栓适应证且无禁忌证的缺血性脑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)溶栓治疗者,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),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 ≤ 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)。(5)血管内机械取栓后 24 h 内使用抗血小板药物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)(Ⅲ级推荐,C级证据)。(6)临床研究未证实替格瑞洛治疗轻型卒中优于阿司匹林,不推荐替格瑞洛代替阿司匹林用于轻型卒中的急性期治疗。替格瑞洛的

安全性与阿司匹林相似,可考虑作为有使用阿司匹林禁忌证的替代药物(Ⅲ级推荐,B级证据)。

4. 抗凝:急性期抗凝治疗虽已应用 50 多年,但一直存在争议^[57-60]。Cochrane 系统评价纳入 24 个随机对照试验,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。其荟萃分析结果显示: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脑卒中的复发率、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^[57]。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脑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。凝血酶抑制剂,如阿加曲班(argatroban),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、安慰剂对照试验显示症状性颅内出血无显著增高^[61]。在一项小样本的随机临床研究中,rt-PA 静脉溶栓患者联合阿加曲班并不增加症状性颅内出血的风险^[62]。

推荐意见:(1)对大多数急性缺血性脑卒中患者,不推荐无选择地早期进行抗凝治疗(Ⅰ级推荐,A级证据)。(2)对少数特殊急性缺血性脑卒中患者(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(Ⅲ级推荐,B级证据)。

5. 降纤:很多研究显示缺血性脑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。

(1)降纤酶(defibrase):2000 年国内发表的多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验显示,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^[63]。2005 年发表的中国多中心降纤酶治疗急性缺血性脑卒中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高于对照组,颅内出血无显著增加^[64]。

(2) 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^[65]。另一随机、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,显示两组残疾率差异无统计学意义^[66]。

(3) 其他降纤制剂:如蚓激酶、蕲蛇酶等临床也有应用,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,特别是高纤维蛋白原血症者可选用降纤治疗(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

6. 扩容:对大多数缺血性脑卒中患者,目前尚无充分随机对照试验支持扩容升压可改善预后。Cochrane 系统评价(纳入 18 个随机对照试验)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,但对近期或远期病死率及功能结局均无显著影响^[67]。

推荐意见:(1)对大多数缺血性脑卒中患者,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容治疗(Ⅱ级推荐,C 级证据)。

7. 扩张血管:目前缺乏血管扩张剂能改善缺血性脑卒中临床预后的大样本高质量随机对照试验证据,需要开展更多临床试验^[5,9,13]。

推荐意见:对大多数缺血性脑卒中患者,不推荐扩血管治疗(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

8. 其他改善脑血循环药物:急性缺血性脑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脑卒中预后密切相关^[68-69],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^[70-72]。几项评价急性脑梗死患者口服丁基苯酞的多中心随

机、双盲、安慰剂对照试验显示:丁基苯酞治疗组神经功能缺损和生活能力评分均较对照组显著改善,安全性好^[73-75]。一项双盲双模拟随机对照试验对丁基苯酞注射液和其胶囊序贯治疗组与奥扎格雷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,无严重不良反应^[76]。(2)

人尿激肽原酶:人尿激肽原酶是国内开发的另一个 I 类化学新药,具有改善脑动脉循环作用^[77-79]。一项评价急性脑梗死患者静脉使用人尿激肽原酶的多中心随机、双盲、安慰剂对照试验显示:人尿激肽原酶治疗组功能结局较安慰剂组明显改善且安全^[80]。

推荐意见:在临床工作中,依据随机对照试验研究结果,个体化应用丁基苯酞、人尿激肽原酶(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

(二) 他汀类药物

观察性研究显示他汀类药物可改善急性缺血性脑卒中患者预后^[81-82],但还有待开展高质量随机对照研究进一步证实。ASSORT 研究显示早期(发病后 7 d 内)启动他汀治疗与延迟(发病后 21 d)启动疗效并无差异^[83],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^[84]。发病后应尽早对动脉粥样硬化性脑梗死患者使用他汀类药物开展二级预防,他汀药物的种类及治疗强度需个体化决定^[9,85]。

推荐意见:(1)急性缺血性脑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)。

(三) 神经保护

理论上,神经保护药物可改善缺血性脑卒中患者预后,动物研究也显示神经保护药物可改善神经功能缺损程度。但临床上研究结论尚不一致,疗效还有待进一步证实^[86]。依达拉奉是一种抗氧化剂和自由基清除剂,国内外多个随机双盲安慰剂对照试验提示依达拉奉能改善急性脑梗死的功能结局并安全,还可改善接受阿替普酶静脉溶栓患者的早期神经功能^[87-90]。胞二磷胆碱是一种细胞膜稳定剂,几项随机双盲安慰剂对照试验对其在脑卒中急性期的疗效进行了评价,单个试验未显示差异有统计学意义。一项评价胞二磷胆碱对中重度急性缺血性卒中的随机、安慰剂对照试验未显示两组间差异^[91]。近年一项荟萃分析提示胞磷胆碱治疗急性缺血性卒中临床获益有限^[92]。吡拉西坦的临床试验结果不一致,目前尚无最后结论^[93]。

推荐意见:(1)神经保护剂的疗效与安全性尚需开展更多高质量临床试验进一步证实(I级推荐,B级证据)。(2)上述一些有随机对照试验的药物在临床实践中可根据具体情况个体化使用(II级推荐,B级证据)。

(四)其他疗法

推荐意见:高压氧和亚低温的疗效和安全性还需开展高质量的随机对照试验证实。

(五)传统医药

1. 中成药:中成药在我国广泛用于治疗缺血性脑卒中已有多年。一项纳入 191 个临床试验、涉及 22 种中成药的荟萃分析显示其能改善神经功能缺损,值得进一步开展高质量研究予以证实^[94]。一项研究中成药(MLC601/NeuroAiD)的国际多中心、随机、双盲、安慰剂对照试验(CHIMES)结果显示远期结局指标 mRS 评分两组差异无统计学意义,亚组分析提示在卒中 48 h 后接受治疗的患者有获益趋势,有待进一步研究^[95]。

2. 针刺:目前已发表的关于针刺治疗急性脑卒中疗效的临床试验研究质量参差不齐,结果不一致。Cochrane 系统评价共纳入 14 个随机对照试验,荟萃分析结果显示,与对照组相比,针刺组远期死亡或残疾人数降低,差异达统计学意义临界值($P=0.05$),神经功能缺损评分显著改善。但对针刺与假针刺进行比较的试验未能重复以上结果^[96]。2015 年发表的针刺在缺血性脑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,荟萃分析显示可降低 6 个月时的病死率或残疾率^[97]。

推荐意见:中成药和针刺治疗急性缺血性脑卒中的疗效尚需更多高质量随机对照试验进一步证实。建议根据具体情况结合患者意愿决定是否选用针刺(II级推荐,B级证据)或中成药治疗(III级推荐,C级证据)。

四、急性期并发症及其他情况的预防与处理

(一)脑水肿与颅内压增高

严重脑水肿和颅内压增高是急性重症缺血性脑卒中的常见并发症,是死亡的主要原因之一。重症缺血性脑卒中的管理参照《中国重症脑血管病管理共识 2015》^[98]。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^[9,99-102]。

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)建议对颅内压升高、卧床的脑梗死患者采用抬高头位的方式,通常抬高床头大于 30°。(3)甘露醇(I级推荐,C级证据)和高张盐水可明显减轻脑水肿、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。必要时也可选用甘油果糖或呋塞米(II级推荐,B级证据)。(4)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,可请脑外科会诊考虑是否行减压术,手术治疗可降低病死率,减少残疾率,提高生活自理率(I级推荐,B级证据)。60 岁以上患者手术减压可降低死亡和严重残疾,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(III级推荐,B级证据)。(5)对压迫脑干的大面积小脑梗死患者可请脑外科会诊协助处理(I级推荐,B级证据)。(6)因为缺乏有效的证据及存在增加感染性并发症的潜在风险,不推荐使用糖皮质激素(常规或大剂量)治疗缺血性脑卒中引起的脑水肿和颅内压增高(I级推荐,A级证据)。(7)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),应进一步研究低温治疗重度缺血性脑卒中的有效性和安全性(II级推荐,B级证据)。

(二)梗死后出血性转化

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%^[103]。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。研究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;也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。有关处理措施可参见我国脑出血诊治指南^[104]。目前对无症状性出血转化者尚无特殊治疗建议。

推荐意见:(1)症状性出血转化: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)恢复开始抗凝和抗血小板治疗时机:对需要抗栓治疗的患者,可于症状性出血转化病情稳定后 10 d~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。

(三) 癫痫

缺血性脑卒中后癫痫早期发生率为 2% ~ 33%, 晚期发生率为 3% ~ 67%。目前缺乏卒中后预防性使用抗癫痫药物的研究证据。

推荐意见:(1) 不推荐预防性应用抗癫痫药物(I 级推荐, B 级证据)。(2) 孤立发作一次或急性期病性发作控制后, 不建议长期使用抗癫痫药物(II 级推荐, D 级证据)。(3) 卒中后 2 ~ 3 个月再发的癫痫, 建议按癫痫常规治疗进行长期药物治疗(I 级推荐, D 级证据)。(4) 卒中后癫痫持续状态, 建议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% 卒中患者合并肺炎, 误吸是主要原因。意识障碍、吞咽困难是导致误吸主要危险因素, 其他包括呕吐、不活动等。肺炎是卒中患者死亡的主要原因之一, 15% ~ 25% 卒中患者死于细菌性肺炎。

推荐意见:(1) 早期评估和处理吞咽困难和误吸问题, 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) 疑有肺炎的发热患者应根据病因给予抗感染治疗, 但不推荐预防性使用(II 级推荐, B 级证据)。

(五) 排尿障碍与尿路感染

排尿障碍在卒中早期很常见, 主要包括尿失禁与尿潴留。住院期间 40% ~ 60% 中重度卒中患者发生尿失禁, 29% 发生尿潴留。尿路感染主要继发于因尿失禁或尿潴留留置导尿管的患者, 约 5% 出现败血症, 与卒中预后不良有关。

推荐意见:(1) 有排尿障碍者, 应早期评估和康复治疗(II 级推荐, B 级证据)。(2) 尿失禁者应尽量避免留置尿管, 可定时使用便盆或便壶(I 级推荐, C 级证据)。(3) 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, D 级证据)。

(六) 深静脉血栓形成和肺栓塞

深静脉血栓形成(deep vein thrombosis, DVT)的危险因素包括静脉血流淤滞、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^[9, 105-106]:

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)。(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, 不推荐在卧床患者中常规使用预防性抗凝治疗(皮下注射低分子肝素或普通肝素)(I 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) 可联合加压治疗(交替式压迫装置)和药物预防 DVT, 不推荐常规单独使用加压治疗; 但对有抗栓禁忌的缺血性卒中患者, 推荐单独应用加压治疗预防 DVT 和肺栓塞(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, 首先建议肝素抗凝治疗, 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)。

(八) 营养支持

卒中后由于呕吐、吞咽困难可引起脱水及营养不良, 卒中患者营养状况与预后密切相关。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 NRS2002)进行营养风险筛查, 必要时给予补液和营养支持。提倡肠内营养支持, 详细内容参见神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识^[107]。

由于约 50% 的卒中患者入院时存在吞咽困难, 3 个月时降为 15% 左右, 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^[13, 107]。

推荐意见:(1) 患者开始进食前, 采用饮水试验进行吞咽功能评估(II 级推荐, B 级证据)。(2) 发病后注意营养支持, 急性期伴吞咽困难者, 应在发病 7 d 内接受肠内营养支持。(3) 吞咽困难短期内不能恢复者可早期放置鼻胃管进食(II 级推荐, B 级证据), 吞咽困难长期不能恢复者可行胃造口进食(II 级推荐, C 级证据)。

(九) 卒中后情感障碍

推荐意见:(1) 应评估患者心理状态, 注意卒中后焦虑与抑郁症状, 必要时请心理专科医师协助诊治。(2) 对有卒中后焦虑、抑郁症状的患者应该行相应干预治疗(II 级推荐, B 级证据)。

五、早期康复

卒中康复是脑卒中整体治疗中不可或缺的关键环节,可预防并发症,最大限度地减轻功能残疾,改善预后。详见《中国脑卒中早期康复治疗指南》^[108]。

推荐意见:(1)推荐经过规范培训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综合评估,确定康复治疗开始时间,制定康复治疗方及疗程(I级推荐,D级证据)。(3)在病情稳定的情况下应尽早开始康复治疗,对轻到中度神经功能障碍的缺血性脑卒中患者可在发病后 24 h 后进行床边康复、早期离床期的康复训练,包括坐、站、走等活动。卧床者病情允许时应注意良姿位摆放。

六、医患沟通

推荐意见:由于急性缺血性脑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,应注意与患者及家属充分沟通,交代治疗的获益与风险,综合评估后选择临床诊疗方案。

七、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 2014》^[109]。

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、吴波

专家委员会成员 崔丽英(中国医学科学院北京协和医院)、王拥军(首都医科大学附属北京天坛医院)、蒲传强(解放军总医院)、饶明俐(吉林大学第一医院)、吕传真(复旦大学附属华山医院)、黄如训(中山大学附属第一医院)、贾建平(首都医科大学宣武医院)、王文志(北京市神经外科研究所)、贺茂林(首都医科大学附属北京世纪坛医院)、黄家星(香港中文大学威尔斯亲王医院)、张苏明(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、董强(复旦大学附属华山医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、赵钢(空军军医大学西京医院)、樊东升(北京大学第三医院)、刘鸣(四川大学华西医院)、徐运(南京大学医学院附属鼓楼医院)、吴江(吉林大学第一医院)、黄一宁(北京大学第一医院)、彭斌(中国医学科学院北京协和医院)、王伟(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、陈海波(北京医院)、张通(北京博爱医院)、王玉平(首都医科大学宣武医院)、施福东(天津医科大学总医院)、郭力(河北医科大学第二医院)、何志义(中国医科大学第一临床学院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、管阳太(上海交通大学医学院附属仁济医院)、卢家红(复旦大学附属华山医院)、王柠(福建医科大学附属第一医院)、焉传祝(山东大学齐鲁医院)、张杰文(河南省人民医院)、谢鹏(重

庆医科大学第一附属医院)、许予明(郑州大学第一附属医院)、龚涛(北京医院)、刘新峰(南京军区南京总医院)、刘运海(中南大学湘雅医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、宋水江(浙江大学医学院附属第二医院)、赵性泉(首都医科大学附属北京天坛医院)、张祥建(河北医科大学第二医院)、徐恩(广州医科大学第二附属医院)、武剑(北京清华长庚医院)、韩钊(温州医科大学第二附属医院)、胡波(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、田成林(解放军总医院)、李新(天津医科大学第二医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、李继梅(首都医科大学附属北京友谊医院)、杨清武(陆军军医大学新桥医院)、朱以诚(中国医学科学院北京协和医院)、韩建峰(西安交通大学第一附属医院)、吴波(四川大学华西医院)、殷小平(南昌大学第二附属医院)、李刚(上海同济大学附属东方医院)、孙钦健(山东省立医院)、马欣(首都医科大学宣武医院)、汪银洲(福建省立医院)、林毅(福建医科大学附属第一医院)、吴伟(山东大学齐鲁医院)、傅毅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、陈会生(解放军沈阳军区总医院)、孟强(云南省第一人民医院)、汪谋岳(中华神经科杂志编辑部)

志谢 蔡晓杰(北京医院)、倪俊(中国医学科学院北京协和医院)
利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] Wang D, Liu J, Liu M, et al. Patterns of Stroke Between University Hospitals and Nonuniversity Hospitals in Mainland China: Prospective Multicenter Hospital-Based Registry Study [J]. *World Neurosurg*, 2017, 98: 258-265. DOI: 10.1016/j.wneu.2016.11.006.
- [3] Huang Y, Wang JG, Wei JW, et al. Age and gender variations in the management of ischaemic stroke in China [J]. *Int J Stroke*, 2010, 5(5): 351-359. DOI: 10.1111/j.1747-4949.2010.00460.x.
- [4] 郝子龙, 刘鸣, 李伟, 等. 成都卒中登记方法及 3 123 例患者基本特征和功能结局 [J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(12): 826-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.12.006. Hao ZL, Liu M, Li W, et al. Basic characteristics and functional outcomes of consecutive 3 123 patients in Chengdu stroke registry [J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(12): 826-831. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.12.006.
- [5] Wang Z, Li J, Wang C, et al. Gender differences in 1-year clinical characteristics and outcomes after stroke: results from the China National Stroke Registry [J]. *PLoS One*, 2013, 8(2): e56459. DOI: 10.1371/journal.pone.0056459.
- [6] 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 2014 [J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002. Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 246-257. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.002.

- [7] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组. 急性缺血性脑卒中介入诊疗指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48(5): 356-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.05.002.
Chinese Society of Neurology, Neurovascular Intervention Group of Chinese Society of Neurology, Writing Group of Guidelines for Interventional Therapy in Acute Ischemic Stroke. Guidelines for early endovascular diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China[J]. Chin J Neurol, 2015, 48(5): 356-361. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.05.002.
- [8] Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association Focused Update of the 2013 Guidelines for the Early Management of Patients with Acute Ischemic Stroke Regarding Endovascular Treatment: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2015, 46(10): 3020-3035. DOI: 10.1161/STR.0000000000000074.
- [9] 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): e46-110. DOI: 10.1161/STR.0000000000000158.
- [10] World Stroke Organization. Clinical practice guideline development across the stroke continuum of care[OL]. [2015-1-27]. <http://www.world-stroke.org/images/guidelines.pdf>.
- [11] Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, et al. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get With The Guidelines-Stroke. Circ Cardiovasc Qual Outcomes, 2013, 6(3): 262-269. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.113.000089.
- [12] Singletary EM, Charlton NP, Epstein JL, et al. Part 15: First Aid; 2015 American Heart Association and American Red Cross Guidelines Update for First Aid[J]. Circulation, 2015, 132(18 Suppl 2): S574-S589. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000269.
- [13] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, on behalf of the American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Nursing; Council on Peripheral Vascular Disease; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2013, 44(3): 870-947. DOI: 10.1161/STR.0b013e318284056a.
- [14] Fong WC, Ismail M, Lo JW, et al. Telephone and Teleradiology-Guided Thrombolysis Can Achieve Similar Outcome as Thrombolysis by Neurologist On-site[J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2015, 24(6): 1223-1228. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2015.01.022.
- [15] Barlinn J, Gerber J, Barlinn K, et al. Acute endovascular treatment delivery to ischemic stroke patients transferred within a telestroke network: a retrospective observational study[J]. Int J Stroke, 2017, 12(5): 502-509. DOI: 10.1177/1747493016681018.
- [16] Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2013, 9: CD000197. DOI: 10.1002/14651858.CD000197.pub3.
- [17] Lyden P, Brott T, Tilley B, et al. Improved reliability of the NIH Stroke Scale using video training. NINDS tPA Stroke Study Group [J]. Stroke, 1994, 25(11): 2220-2226.
- [18] 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.
- [19] 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.
- [20] 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 clinical neurological deficit in stroke patients (1995)[J]. Chin J Neurol, 1996, 29(6): 381-383.
- [21] Lindenstrom E, Boysen G, Christiansen LW, et al. Reliability of Scandinavian Stroke Scale[J]. Cerebrovasc Dis, 1991, 1(2): 103-107.
- [22] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, et al; for the DIAS Study Group. 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.
- [23] Albers GW, Thijs VN, Wechsler L, et al; DEFUSE Investigators. 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.
- [24] Hacke W, Furlan AJ, Al-Rawi Y, et al. Intravenous desmoteplase in patients with 216 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.
- [25] 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. 中国脑血管病影像运用指南[J]. 中华神经科杂志, 2016, 49(3): 164-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.002.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for application of imaging in cerebral vascular diseases [J]. Chin J Neurol, 2016, 49(3): 164-181. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2016.03.002.
- [26] 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/cma.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/cma.j.issn.1006-7876.2014.07.006.
- [27] 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.
- [28] World Health Organization. ICD-11 for mortality and morbidity statistics (2018). 8B11. Cerebral Ischemic stroke. [2018-6-20]. <https://icd.who.int/browse11/l-m/en/#/>.
- [29] Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease: The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists[J]. Stroke, 2009, 40(6): 2276-2293. DOI: 10.1161/STROKEAHA.108.192218.
- [30] 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.
- [31] Tikhonov 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.
- [32] 谭燕, 刘鸣, 王清芳, 等. 脑卒中急性期血压与预后的关系[J]. *中华神经科杂志*, 2006, 39(1): 10-15. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2006.01.004.
- Tan Y, Liu M, Wang QF, et al. Blood pressure and prognosis in patients with acute stroke[J]. *Chin J Neurol*, 2006, 39(1): 10-15. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2006.01.004.
- [33] 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.
- [34] 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.
- [35] Bruno A, Kent TA, Coull BM, et al. Treatment of hyperglycemia in ischemic stroke (THIS): a randomized pilot trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(2): 384-389. DOI: 10.1161/STROKEAHA.107.493544.
- [36] Scott JF, Robinson GM, French JM, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST)[J]. *Stroke*, 1999, 30(4): 793-799.
- [37] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333(24): 1581-1587.
- [38] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317-1329. DOI: 10.1056/NEJMoa0804656.
- [39] IST-3 collaborative group, Sandercock P, Wardlaw JM, et al. The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [IST-3]): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352-2363. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60768-5.
- [40] Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al; ATLANTIS Trials Investigators; ECASS Trials Investigators; NINDS rt-PA Study Group Investigators. Association of outcome with early stroke treatment: pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA stroke trials[J]. *Lancet*, 2004, 363(9411): 768-774. DOI: 10.1016/S0140-6736(04)15692-4.
- [41] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2364-2372. DOI: 10.1016/S0140-6736(12)60738-7.
- [42] Lees KR, Emberson J, Blackwell L, et al. Effects of Alteplase for Acute Stroke on the Distribution of Functional Outcomes: A Pooled Analysis of 9 Trials[J]. *Stroke*, 2016, 47(9): 2373-2379. DOI: 10.1161/STROKEAHA.116.013644.
- [43] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-Guided Thrombolysis for Stroke with Unknown Time of Onset[J]. *N Engl J Med*, 2018 May 16. Epub ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa1804355.
- [44] 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.
- [45] Gorski EM, Schmidt MJ. Orolingual angioedema with alteplase administration for treatment of acute ischemic stroke[J]. *J Emerg Med*, 2013, 459(1): e25-26. DOI: 10.1016/j.jemermed.2013.02.004.
- [46] 国家“九五”攻关课题协作组. 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.
- Cooperating Group for National “95” Project. Intravenous thrombolytic therapy in acute cerebral infarction (within 6 h)[J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2001, 18(5): 259-261.
- [47] 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.
- Cooperating Group for National “95” Project. Intravenous thrombolysis with urokinase for acute cerebral infarctions[J]. *Chin J Neurol*, 2002, 35(4): 210-213.
- [48] Goyal M, Menon BK, 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.
- [49] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6-24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 11-21. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
- [50] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for Stroke at 6-16 Hours with Selection by Perfusion Imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 708-718. DOI: 10.1056/NEJMoa1713973.
- [51] 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.
- [52] 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.
- [53] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: a randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 1997, 349(9066): 1641-1649.
- [54] International Stroke Trial Collaborative Group. The International Stroke Trial (IST): a randomised trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 1997, 349(9065): 1569-1581.
- [55] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al; CHANCE Investigators. 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.
- [56] 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 May 16. Epub ahead of print. DOI: 10.1056/NEJMoa1800410.
- [57] Sandercock PA, Counsell C, Kamal AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4): CD000024.
- [58] 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.
- [59] Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): CD000024.
- [60] 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.
- [61] 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.
 - [62] Barreto AD, Ford CA, Shen L, et al. Randomized, Multicenter Trial of ARTSS-2 (Argatroban With Recombinant Tissue Plasminogen Activator for Acute Stroke) [J]. *Stroke*, 2017, 48(6): 1608-1616. DOI: 10.1161/STROKEAHA.117.016720.
 - [63] 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.
The Cooperative Group for Reassessment of Defibrase, China. Reassessment of defibrase in treatment of cerebral infarction [J]. *Chin J Neurol*, 2000, 33(5): 263-267.
 - [64] 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.
The Cooperative Group for Reassessment of Defibrase, China. Reassessment of defibrase in treatment of cerebral infarction (II) [J]. *Chin J Neurol*, 2005, 38(1): 11-16.
 - [65] 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.
Chen QT, Zhao YB, Zheng YW, et al. Clinical trial of Batroxobin Injection (Donlim) in treating acute cerebral infarction [J]. *J Apoplexy Nerv Dis*, 2000, 17(1): 27-30.
 - [66] 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.
The Cooperating Group for National “Tenth Five-year” Project. Efficacy and safety of urokinase and Batroxobin in the treatment of early acute cerebral infarction [J]. *Chin J Geriatr Cardio-cerebrovasc Dis*, 2006, 8(2): 104-107.
 - [67] Chang TS, Jensen MB. Haemodilution for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, (8): CD000103.
 - [68] Shuaib A, Butcher K, Mohammad A, et al. Collateral blood vessels in acute ischaemic stroke: a potential therapeutic target [J]. *Lancet Neurol*, 2011, 10(10): 909-921. DOI: 10.1016/S1474-4422(11)70195-8.
 - [69] Bang OY, Goyal M, Liebeskind DS. Collateral Circulation in Ischemic Stroke: Assessment Tools and Therapeutic Strategies [J]. *Stroke*, 2015, 46(11): 3302-3309. DOI: 10.1161/STROKEAHA.115.010508.
 - [70] 徐皓亮, 冯亦璞. 丁基苯酞对局灶性脑缺血大鼠软脑膜微循环障碍的影响[J]. *药理学学报*, 1999, 34(3): 172-175.
Xu HL, Feng YP. dl-3n-Butylphthalide improve leptomeningeal circulation in focal cerebral ischemia rat model [J]. *Acta Pharmaceutica Sinica*, 1999, 34(3): 172-175.
 - [71] Lu XL, Luo D, Yao XL, et al. dl-3n-Butylphthalide promotes angiogenesis via the extracellular signal-regulated kinase 1/2 and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-endothelial nitric oxide synthase signaling pathways [J]. *J Cardiovasc Pharmacol*, 2012, 59(4): 352-362. DOI: 10.1097/FJC.0b013e3182443e74.
 - [72] Xiong Z, Lu W, Zhu L, et al. dl-3-n-Butylphthalide Treatment Enhances Hemodynamics and Ameliorates Memory Deficits in Rats with Chronic Cerebral Hypoperfusion [J]. *Front Aging Neurosci*, 2017, 9: 238. DOI: 10.3389/fnagi.2017.00238.
 - [73] 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脑卒中的多中心、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.
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-control trial [J]. *Chin J Neurol*, 2005, 38(4): 251-254.
 - [74] 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.
Cui LY, Li SW, Lyu CZ, et al. The multicentric randomized study of dl-3-butylphthalide in the treatment of acute moderate ischemic stroke [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2005, 2(3): 112-115.
 - [75] 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脑卒中的多中心、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.
 - [76] 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.
 - [77] 李昌盛, 闵喆, 湛彦强, 等. 利用激光散斑成像技术观察尤瑞克林对脑梗死大鼠脑血流的影响[J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(10): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.10.016.
Li CS, Min Z, Zhan YQ, et al. Use of laser speckle imaging to study effects of urinary kallidinogenase on cerebral blood flow following cerebral infarction in rats [J]. *Chin J Neurol*, 2010, 43(10): 732-736. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.10.016.
 - [78] 徐恩, 缪学琼, 林清原, 等. 应用磁共振技术观察人尿激肽原酶对急性脑梗死患者脑血流灌注的影响[J]. *中国脑血管病杂志*, 2009, 6(3): 124-128.
Xu E, Miu XQ, Lin QY, et al. Effect of human urinary kallikrein on cerebral blood flow in patients with acute cerebral infarction by magnetic resonance imaging [J]. *Chin J Cerebrovasc Dis*, 2009, 6(3): 124-128.
 - [79] 谢丽华, 侯敬天, 侯玉立. 尤瑞克林治疗急性脑梗死 Meta 分析 [J]. *中国卒中杂志*, 2011, 6(4): 287-296. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2011.04.008.
Xie LH, Hou JT, Hou YL. Urinary kallid therapy for acute cerebral infarction: a meta analysis [J]. *Chin J Stroke*, 2011, 6(4): 287-296. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5765.2011.04.008.
 - [80] 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): 307-310. 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): 307-310. DOI: 10.3760/j.issn:1006-7876.2007.05.006.
 - [81] 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/ijss.12256.
 - [82] Hong KS, Lee JS. Statins in Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review [J]. *J Stroke*, 2015, 17(3): 282-301. <http://dx.doi.org/10.5853/jos.2015.17.3.282>.
 - [83] 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.
 - [84] 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.

- [85] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on the Practice Guideline[J]. *Circulation*, 2014, 129 (25 Suppl 2): S1-45. DOI: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a.
- [86] Patel RAG, McMullen PW. Neuroprotection in the treatment of acute ischemic stroke[J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2017, 59(6): 542-548. DOI: 10.1016/j.pcad.2017.04.005.
- [87] Edaravone Acute Infarction Study Group. Effect of a novel free radical scavenger, edaravone (MCI-186), on acute brain infarction. Randomized, placebo-controlled, double-blind study at multicenters[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(3): 222-229.
- [88] 顾学兰, 丁新生, 狄晴. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死的临床疗效评价[J]. *中国新药与临床杂志*, 2005, 24(2): 113-116.
Gu XL, Ding XS, Di Q. Clinical evaluation of Edaravone Injection in the treatment of acute cerebral infarction[J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2005, 24(2): 113-116.
- [89] 张明, 徐丽君, 邓丽影. 依达拉奉注射液治疗急性脑梗死疗效及安全性随机双盲多中心研究[J]. *中国新药与临床杂志*, 2007, 26(2): 105-108.
Zhang M, Xu LJ, Deng LY. Efficacy and safety of Edaravone Injection in the treatment of acute cerebral infarction: a randomized, double-blind, multicenter study[J]. *Chin J New Drugs Clin Remed*, 2007, 26(2): 105-108.
- [90] Wada T, Yasunaga H, Inokuchi R, et al. Effects of edaravone on early outcomes in acute ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator. [J] *J Neurol Sci*, 2014, 345(1-2): 106-111. DOI: 10.1016/j.jns.2014.07.018.
- [91] Nomani F, Kamal AK. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomized, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) is the use of Citicoline is beneficial for acute ischaemic stroke? [J] *J Pak Med Assoc*, 2013, 63(11): 1445.
- [92] Secades JJ, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al. Citicoline for Acute Ischemic Stroke: A Systematic Review and Formal Meta-analysis of Randomized, Double-Blind, and Placebo-Controlled Trials. [J] *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25(8): 1984-1996. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2016.04.010.
- [93] Ricci S, Celani MG, Cantisani TA, et al. Piracetam for acute ischaemic stroke[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, (9): CD000419. DOI: 10.1002/14651858.CD000419.pub3.
- [94] 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.
- [95] Chen CL, Young SH, Gan HH, et al. Chinese medicine neuroaid efficacy on stroke recovery: a double-blind, placebo-controlled, randomized study[J]. *Stroke*, 2013, 44(8): 2093-2100.
- [96] Zhang SH, Liu M, Asplund K, et al. Acupuncture for acute stroke[J/CD]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (2): CD003317. DOI: 10.1002/14651858.CD003317.pub2.
- [97] Zhang SH, 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.
- [98] 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 the 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.
- [99] 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.
- [100] Jüttler E, Unterberg A, Woitzik J, et al; DESTINY II Investigators. Hemicraniectomy in older patients with extensive middle-cerebral artery stroke[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(12): 1091-1100. DOI: 10.1056/NEJMoa1311367.
- [101] 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 Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(10): 2736-2747. DOI: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2014.06.017.
- [102] 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.
- [103] 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.
- [104] 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[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of cerebral hemorrhage [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(6): 435-444. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.06.002.
- [105] 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(1): 21-32.
- [106] Kearon C, Akl EA, Ornelas J, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline and Expert Panel Report[J]. *Chest*, 2016, 149(2): 315-352. DOI: 10.1016/j.chest.2015.11.026.
- [107] 中华医学会肠外肠内营养学分会神经疾病营养支持学组. 神经系统疾病肠内营养支持操作规范共识(2011 版)[J]. *中华神经科杂志*, 2011, 44(11): 787-791. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.11.018.
Group of Nutritional Support of Nerve Disease, Chinese Society of Enteral Nutrition. Standardized consensus on enteral nutrition support for nervous system diseases[J]. *Chin J Neurol*, 2011, 44(11): 787-791. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2011.11.018.
- [108] 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国脑卒中早期康复治疗指南[J]. *中华神经科杂志*, 2017, 50(6): 405-412.
Chinese Society of Neurology, Chinese Neurorehabilitation Society, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for early rehabilitation of stroke [J]. *Chin J Neurol*, 2017, 50(6): 405-412.
- [109] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48(4): 258-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003.
Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for secondary prevention of ischemic stroke and transient ischemic attack 2014 [J]. *Chin J Neurol*, 2015, 48(4): 258-273. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003.

(收稿日期: 2018-07-10)

(本文编辑: 汪谋岳)