

· 标准与指南 ·

# 急性缺血性卒中患者早期处理指南:美国心脏协会/美国卒中协会对医疗专业人员的指南(续前)

## Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association

Edward C. Jauch, Jeffrey L. Saver, Harold P. Adams, Askiel Bruno, J.J. (Buddy) Connors, Bart M. Demaerschalk, Pooja Khatri, Paul W. McMullan, Jr, Adnan I. Qureshi, Kenneth Rosenfield, Phillip A. Scott, Debbie R. Summers, David Z. Wang, Max Wintermark, Howard Yonas  
代表美国心脏协会卒中委员会、心血管护理委员会、周围血管病委员会和临床心脏病学委员会 著  
李海峰 岳耀先 王琦 张贤军 丁晓君 译

### 7 静脉溶栓

#### 7.1 静脉 rtPA

急性卒中的静脉溶栓治疗现已得到普遍接受<sup>[459-467]</sup>。美国 FDA 于 1996 年批准静脉应用 rtPA, 部分基于 NINDS rtPA 卒中试验结果。在这项分为 2 部分的研究中, 624 例缺血性卒中患者在发病 3 h 内接受安慰剂或静脉 rtPA 治疗 (0.9 mg/kg, 静脉注射, 最大剂量 90 mg), 其中近半数在发病 90 min 内接受治疗<sup>[166]</sup>。在第 1 部分中, 主要终点指标为 24 h 神经功能改善, 定义为神经功能完全恢复或 NIHSS 评分降低 4 分。在第 2 部分 (主要疗效试验) 中, 主要终点指标为转归良好 (定义为卒中发病 3 个月时神经功能完全或接近完全恢复) 的总体 OR 值。接受静脉 rtPA 治疗的患者获得良好转归的可能性显著性增高 (OR 1.9, 95% CI 1.2~2.9)。静脉 rtPA 治疗组有更多患者在下列功能评估指标方面获得良好转归: 总体残疾评分 (40% 对 28%)、总体转归评分 (43% 对 32%)、日常活动能力评分 (53% 对 38%) 和神经功能缺损评分 (34% 对 20%)。患者的获益在卒中发病后 1 年时仍然存在<sup>[468]</sup>。

静脉 rtPA 治疗的主要风险是 sICH。在 NINDS

rtPA 卒中试验中, rtPA 治疗组有 6.4% 的患者因颅内出血导致早期轻微神经系统症状或短暂性神经功能恶化, 而安慰剂组仅为 0.6%。但是, 2 个治疗组在 3 个月 (17% 对 20%) 和 1 年 (24% 对 28%) 时的病死率相近<sup>[166,469]</sup>。虽然基线 CT 扫描存在脑水肿或占位效应的患者发生 sICH 的风险较高, 但如果接受溶栓治疗, 这些患者获得良好转归的可能性会更高<sup>[470]</sup>。CT 扫描显示的早期缺血性改变与不良转归无关<sup>[148]</sup>。患者获得良好转归的可能性与神经功能缺损严重程度和患者年龄有关。轻至中度卒中 (NIHSS 评分 < 20 分) 以及年龄 < 75 岁的患者在接受治疗后获得良好转归的可能性最大<sup>[103]</sup>。静脉溶栓治疗会增加严重卒中 (NIHSS 评分 > 20 分) 患者神经功能完全或接近完全恢复的机会, 但危重卒中患者的转归良好率仍然较低<sup>[103]</sup>。随后进行的 4 项试验——欧洲急性卒中协作研究 (European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS) I 和 II 以及缺血性卒中急性非介入治疗阿替普酶溶栓试验 (Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke, ATLANTIS) A 和 B, 也纳入了发病 ≤ 3 h 的患者亚组, 且在该时间窗内的疗效与 2 项 NINDS rtPA 试验结果相近<sup>[92,167,462,471-473]</sup>。

关于何时开始 rtPA 治疗的争论引起了广泛关注。在 NINDS rtPA 卒中试验的一项亚组分析中, 研究人员报道了时间与治疗的相互作用<sup>[93]</sup>。与安慰剂组相比, 在发病 90 min 内接受静脉 rtPA 治疗的患者 3 个月转归良好的 OR 值为 2.11 (95% CI

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4165.2013.08.002

美国神经病学学会 (American Academy of Neurology) 肯定了本指南作为神经内科医生教育工具的价值; 美国神经外科医师协会 (American Association of Neurological Surgeons) 和神经外科医师联合会 (Congress of Neurological Surgeons) 认可本指南的内容

译者单位: 266003 青岛大学医学院附属医院神经内科  
原文见: Stroke, 2013, 44: 870-947.

1.33~3.55), 而 90~180 min 期间开始静脉 rtPA 治疗的患者 OR 值为 1.69 (95% CI 1.09~2.62)。研究人员得出结论: 治疗开始越早, 患者的转归越好。随后对所有急性卒中静脉 rtPA 治疗的大样本多中心安慰剂对照试验进行的一项合并分析证实了这种时间效应<sup>[468]</sup>。对 NINDS 试验的早期阶段进行的研究显示, 原始数据存在潜在的混杂因素: 在卒中发病后 91~180 min 期间接受 rtPA 治疗的患者中 NIHSS 评分 <5 分者占 19%, 而在安慰剂组中仅占 4%。因此, rtPA 组轻度卒中患者相对较多, 其转归可能较好, 这可解释在 91~180 min 期间接受治疗者的总体获益。随后的再分析表明, 轻微卒中患者分布的不均衡并不能解释治疗组与安慰剂组之间的转归差异<sup>[474]</sup>。在来自 2 项 NINDS 静脉 rtPA 卒中试验的基线 NIHSS 评分 <5 分且在卒中发病 91~180 min 期间接受治疗的患者亚组中, 经过校正的 3 个月时转归良好的 OR 值 (治疗组与安慰剂组相比) 支持 rtPA 有效。事实上, 对所有可能的亚组都进行了单独分析, 没有发现严重程度的不均衡会影响总体结果, 即静脉 rtPA 治疗对临床转归具有有益影响。由一研究小组进行的一项单独分析得出了一致的结果: 轻微卒中患者数量的基线失衡不能解释总体的研究结果<sup>[475-477]</sup>。

在 rtPA 被批准用于治疗急性缺血性卒中之后, 大量基于社区的研究报道了这种治疗方法的效果<sup>[117,120,122,478-483]</sup>。一些研究报道的颅内出血和良好转归的比例与 NINDS 试验相近, 但另一些则不然。目前已明确, 出血风险与不符合 NINDS 溶栓方案的程度成比例<sup>[120,483-484]</sup>。除 sICH 风险外, 其他潜在的不良反应包括颅内出血、心肌破裂 (如果在急性心肌梗死发病后最初几天内给予 rtPA) 以及过敏反应或血管源性水肿, 尽管这些事件很罕见<sup>[460]</sup>。

口舌血管源性水肿反应 (舌、唇或口咽部肿胀) 通常轻微而短暂, 见于缺血半球对侧<sup>[485]</sup>。在所有接受静脉 rtPA 治疗的缺血性卒中患者中, 估计约 1.3%~1.5% 会发生血管源性水肿<sup>[464,485-486]</sup>。血管源性水肿风险与使用血管紧张素转换酶抑制剂以及梗死累及岛叶和额叶皮质有关。经验性的监测推荐包括在静脉 rtPA 治疗后检查舌、唇和口咽部。经验性治疗推荐包括静脉应用雷尼替丁、苯海拉明和甲泼尼龙<sup>[486]</sup>。

2002 年, 当规模最大的社区注册研究——安全实施卒中溶栓-国际卒中溶栓注册研究 (Safe

Implementation of Thrombolysis in Stroke-International Stroke Thrombolysis Register, SITS-ISTR) 以及安全实施卒中溶栓-监测研究 (Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study, SITS-MOST) 得出结果以后, 欧洲药物评审局 (European Medicines Evaluation Agency) 批准静脉 rtPA 治疗可用于发病 3 h 内的缺血性卒中患者, 但前提条件是实施的医院必须完成卒中发病后 3 h 内应用静脉 rtPA 治疗的前瞻性注册。SITS-ISTR 报道了在全球 31 个国家 478 家医疗中心的 11 865 例在发病 3 h 内接受治疗的患者<sup>[468]</sup>。静脉 rtPA 治疗后因脑实质血肿导致短暂性早期神经功能恶化的比例为 1.6% (95% CI 1.4%~1.8%)。在接受静脉 rtPA 治疗的患者中, 90 d 转归良好 (mRS 评分 0~2 分) 率为 56.3% (95% CI 55.3%~57.2%), 与在发病 3 h 内给予 rtPA 治疗的 6 项随机试验的合并分析结果一致<sup>[468]</sup>。这些研究结果证实了在有急性卒中诊治资质的专门机构且在发病 3 h 时间窗内进行静脉 rtPA 治疗的安全性。

在急性缺血性卒中溶栓治疗至少 15 年历史中, 多个研究组报道了对患者进行的“核准标示外使用”溶栓治疗的结果<sup>[487-493]</sup>。这些研究组报道的接受溶栓治疗的患者特征包括: 高龄 (>80 岁)、既往卒中和糖尿病病史、小卒中、卒中症状迅速改善、近期心肌梗死、发病前 3 个月内有重大手术或外伤史以及用过口服抗凝药。总体而言, 这些原本视作溶栓禁忌证的患者在接受 rtPA 治疗后的转归优于来自注册研究的未治疗的“对照组”。而且, 这些报道没有发现 sICH 发生率的增高。由于卒中患者会表现出一些不符合原有静脉 rtPA 治疗指征和用法的情况, 因此需要更多的临床经验来确定在这些情况下是否进行溶栓治疗。

### 7.1.1 静脉 rtPA 溶栓的扩展时间窗

继 NINDS 试验之后, 已有 5 项临床试验在未使用专门影像学检查进行患者选择的情况下, 对卒中发病 6 h 内静脉 rtPA 溶栓治疗的效果进行了评价。前 4 项试验——ECASS-I、ECASS-II、ATLANTIS-A 和 ATLANTIS-B<sup>[167,471,473,494]</sup> 总共在 3~6 h 时间窗内纳入了 1 847 例患者。这 4 项试验均未能单独发现对预期确定的主要终点指标的有益影响。对这 4 项试验进行的一项个体患者水平的合并分析显示, 在 3~4.5 h 时间窗内进行溶栓治疗是有益的, 转归良好率 (校正后 OR 1.40, 95% CI 1.05~1.85) 增高, 而且所有范围

的卒中后残疾的转归均得到改善<sup>[92,495]</sup>。在 4.5~6 h 时间窗内进行溶栓治疗能使转归良好率非显著性增高(校正后  $OR$  1.15, 95%  $CI$  0.90~1.47)<sup>[92,495]</sup>。综合所有试验发现,在 3~4.5 h 时间窗内进行溶栓治疗会增高脑实质水肿的发生率(5.9%对1.7%),但病死率并未增高(13%对12%)。在 4.5~6 h 时间窗内,溶栓治疗会同时增高脑实质水肿发生率(6.9%对1.0%)和病死率(15%对10%)。

对来自前 6 项大样本静脉 rtPA 溶栓试验所有时间窗的数据进行的合并分析显示,时间与治疗之间存在相互作用<sup>[95]</sup>。与安慰剂组相比,在发病 1.5 h 内启动静脉 rtPA 溶栓治疗在 3 个月时实现良好转归的  $OR$  为 2.81 (95%  $CI$  1.75~4.50)。相比之下,在 1.5~3 h、3~4.5 h 以及 4.5~6 h 时间窗内启动静脉 rtPA 治疗时,在 3 个月时实现良好转归的  $OR$  分别为 1.55 (95%  $CI$  1.12~2.15)、1.40 (95%  $CI$  1.05~1.85) 和 1.15 (95%  $CI$  0.90~1.47)。

随后进行了 ECASS-III 试验,以证实或反驳对前 4 项试验合并分析提示的静脉 rtPA 溶栓在 3~4.5 h 时间窗内的益处。在 ECASS-III 试验中,发病 3.0~4.5 h 期间的患者被随机分组接受静脉 rtPA ( $n=418$ ) 或安慰剂 ( $n=403$ )<sup>[169]</sup>。剂量方案为 0.9 mg/kg (最大剂量 90 mg),首先给予 10% 静脉团注,然后剩余剂量在 1 h 内静脉滴注<sup>[13]</sup>。除了时间窗之外,该试验的纳入和排除标准与现有的 AHA 卒中委员会指南对卒中发病 3 h 内患者的治疗标准相似<sup>[13]</sup>。此外,该试验还额外排除了年龄 > 80 岁、基线 NIHSS 评分 > 25 分、正在口服抗凝药(即使  $INR < 1.7$ ) 以及既往有卒中史的糖尿病患者。患者被允许在静脉 rtPA 溶栓治疗后 24 h 内接受小剂量胃肠外抗凝药以预防 DVT。

静脉 rtPA 组和安慰剂组分别有 10 例(2.4%) 和 1 例(0.2%) 患者出现可能由颅内出血导致的早期神经功能恶化 ( $OR$  9.85, 95%  $CI$  1.26~77.32;  $P=0.008$ )。然而,2 个治疗组病死率无显著性差异,而且安慰剂组略高<sup>[169]</sup>。ECASS-III 的主要疗效转归指标是 90 d 时转归良好(mRS 评分 0~1 分),静脉 rtPA 组实现该转归终点的患者比例显著性高于安慰剂组(52.4%对 45.2%;  $OR$  1.34, 95%  $CI$  1.02~1.76; 风险比 1.16, 95%  $CI$  1.01~1.34;  $P=0.04$ )。ECASS-III 的结果与临床前和临床资料相一致,提示静脉 rtPA 溶栓治疗的益处呈时间依赖性。

对 ECASS-III 观察到的获益程度的点估计值(总体转归良好的  $OR$  1.28, 95%  $CI$  1.00~1.65) 要小于 NINDS 研究中在发病 0~3 h 内纳入患者的合并分析结果 ( $OR$  1.9, 95%  $CI$  1.2~2.9)<sup>[166,169]</sup>, 与前面几项静脉 rtPA 溶栓试验中在 3~4.5 h 时间窗内纳入患者的合并分析结果 ( $OR$  1.4) 相近<sup>[92,166-167,471,473,494]</sup>。总之,ECASS-III 试验结果与以往试验结果<sup>[92,496-497]</sup> 一致,提示对于经过谨慎选择的患者,在卒中发病 3~4.5 h 内进行静脉 rtPA 溶栓是安全的,而且能改善临床转归。

迄今规模最大的静脉 rtPA 溶栓随机安慰剂对照试验——国际卒中试验-3 (Third International Stroke Trial, IST-3) 的结果于 2012 年 6 月发表<sup>[498]</sup>。该试验纳入 3 035 例患者,在卒中发病 6 h 内随机分组接受静脉 rtPA (0.9 mg/kg) 或安慰剂治疗。入组标准与其他静脉 rtPA 溶栓试验相似,但存在几个例外,包括未设置年龄上限和血压标准更宽(收缩压 90~220 mm Hg,舒张压 40~130 mm Hg)。主要转归指标为 6 个月时牛津残障评分 0~2 分(存活且生活独立),静脉 rtPA 组和对照组分别有 37% 和 35% 的患者达到该转归终点 ( $OR$  1.13, 95%  $CI$  0.95~1.35;  $P=0.181$ )。序分析(ordinal analysis) 显示,总体牛津残障评分出现显著的移动 ( $OR$  1.27, 95%  $CI$  1.10~1.47;  $P=0.001$ )。在 7 d 内,治疗组和安慰剂组致死性或非致死性 sICH 发生率分别为 7% 和 1%。静脉 rtPA 组 7 d 病死率也显著性高于对照组 (11%对 7%; 校正后  $OR$  1.60, 95%  $CI$  1.22~2.08;  $P=0.001$ ), 但 6 个月时病死率无差异 (2 组均为 27%)。

同样在 2012 年 6 月, Sandercock 等<sup>[498]</sup> 发表了对 12 项静脉 rtPA 溶栓试验的汇总分析, 总共包括 7 012 例发病 6 h 内的患者。结果证实了在发病 6 h 内给予静脉 rtPA 溶栓治疗的益处, 治疗组和安慰剂组分别有 46.3% 和 42.1% 的患者最终随访时的 mRS 评分为 0~2 分 ( $OR$  1.17, 95%  $CI$  1.06~1.29;  $P=0.001$ )。研究资料也进一步证实了早期治疗的重要性, 因为在发病 3 h 内接受治疗的患者静脉 rtPA 的获益最大 (mRS 评分 0~2 分: 40.7%对 31.7%;  $OR$  1.53, 95%  $CI$  1.26~1.86;  $P < 0.0001$ )。IST-3 试验同样显示, 静脉 rtPA 组 sICH 事件更为多见 (7.7%对 1.8%;  $OR$  3.72, 95%  $CI$  2.98~4.64;  $P < 0.0001$ ), 且 7 d 病死率较安慰剂组显著性增高 (8.9%对 6.4%;  $OR$  1.44, 95%  $CI$  1.18~1.76;  $P <$



0.000 3),但在最终随访时死亡患者的数量相近(19.1%对18.5%;  $OR$  1.06, 95%  $CI$  0.94~1.20;  $P < 0.33$ )。重要的是,作者发现所有年龄组患者都能从静脉 rtPA 治疗中获益(与安慰剂相比)。

最近,不同的药品监管部门对延迟给予静脉 rtPA 溶栓治疗采取了相反的行动,欧洲药品管理局(European Medicines Agency)批准将静脉 rtPA 的治疗时间窗延长至3~4.5 h,而美国 FDA 则拒绝这样做。作为监管程序的一部分,做出这种决策的依据仍然被保密。在获悉此次指南更新之后,AHA/ASA 写作委员会的领导申请并得到美国的 rtPA 制造商(Genentech 公司)批准查阅 FDA 决策通信的部分权限。AHA/ASA 对 B 级推荐要求的证据级别不如 A 级推荐,后者通常需要更接近于 FDA 对标识适应证批准所需要的证据级别。在审阅这些通信的基础上,写作委员会领导认为现有的 B 级推荐仍然是合理的。赞助商表示,他们计划与学术研究者协作来独立重复完成作为 FDA 审核过程的一部分而进行的那些分析,然后将得到的结果公开,这一举措已得到写作委员会的支持。

虽然溶栓治疗的最长时间窗在许多患者中已被延长至4.5 h,但临床前、脑血管成像和临床试验证据都强调最大限度地缩短总体缺血时间以及尽早恢复即将发生但尚未梗死的脑组织血流的重要性。来自急性心肌梗死和急性缺血性卒中医疗体系的经验证实,通过制定和监测大多数患者在入院后接受医疗诊治的时间框架能改善医疗系统的反应能力<sup>[499-500]</sup>。医疗系统应将在入院后60 min内接受静脉 rtPA 治疗的卒中患者比例的目标设定为至少80%<sup>[43,501-502]</sup>。

### 7.1.2 伴有轻微和孤立性症状或神经系统体征迅速改善的患者

轻微和孤立性症状是指目前没有潜在致残性的症状。虽然大多数伴有潜在致残性症状的患者 NIHSS 评分 $\geq 4$ 分,但某些患者,如伴有步态不稳、孤立性失语或孤立性偏盲的患者,尽管其 NIHSS 评分仅为2分,但仍可能存在潜在的致残性症状。

一些研究显示,在因为入院时卒中症状轻微或迅速改善而未接受静脉 rtPA 治疗的患者中,有近1/3最终卒中的转归不良<sup>[503-507]</sup>。影像学检查显示持续性大动脉闭塞有助于识别随后病情恶化风险增高的患者,尽管这些患者的症状轻微或临床改善<sup>[508]</sup>。根据这些观察结果,因为症状轻微或迅速改善而拒

绝静脉溶栓治疗的做法已受到质疑,有必要进一步研究。

### 7.1.3 服用直接凝血酶抑制药和直接 Xa 因子抑制药的患者

新型抗凝药正在迅速改变临床医生治疗和预防血栓形成性疾病的方式。虽然大多数药物正处于临床研发阶段,但在美国直接凝血酶抑制药达比加群和直接 Xa 因子抑制药利伐沙班已被批准使用。其他 Xa 因子抑制药也近在眼前:阿哌沙班最近已得到 FDA 批准,依度沙班正处于临床研发的后期。与华法林相比,这些口服抗凝药无需治疗监测,不良反应更少(特别是严重出血发生率较低),而且药物和食物之间的相互作用更少<sup>[509-512]</sup>。对于那些评估和考虑急性缺血性卒中患者的治疗选择的医生而言,面临的挑战是确定这些药物的抗凝作用以及估计启动再灌注治疗后出血风险的潜在增高。

对于达比加群,其药物浓度在一次口服剂量后约2~3 h达峰值,其活性成分的半衰期为12~17 h,主要通过肾脏清除。在肾功能不全的患者中,其半衰期可能延长至20~30 h。对于正在服用这种药物的急性卒中患者,主治医生面临的挑战是如何评估这种药物对凝血系统的影响。传统的凝血功能检测不能可靠反映达比加群的抗凝效果,达比加群对 INR 和 aPTT 的影响均不可预测。虽然达比加群的血浆浓度与 aPTT 结果之间存在某种联系,但并不呈线性。TT 和 ECT 都与包括达比加群在内的口服凝血酶抑制药呈现良好的线性相关性,而且敏感性高。如果 TT 或 ECT 正常,就能断定达比加群的血浆浓度极低。遗憾的是,这些检测不能在急诊室内常规进行,而且可能需要等待数小时才能得到检测结果。

对于直接 Xa 因子抑制药,利伐沙班的半衰期为5~9 h,通过肾脏、粪便和肝脏机制清除,而阿哌沙班的半衰期为8~15 h,通过细胞色素 P450 系统清除。直接 Xa 因子抑制药可能导致 PT 和 aPTT 延长,但这些指标对于确定这些药物的药效学影响并不可靠。直接 Xa 因子活性分析有可能反映治疗影响,但不能在急诊室内常规进行,同样需要等待数小时才能得到检测结果。

在一种简单、快速和可靠的方法能用于评价直接凝血酶抑制药和直接 Xa 因子抑制药的临床影响之前,有关溶栓和再灌注策略在服用这些药物的患者中的应用还需收集更多的资料,详细了解患者的

病史至关重要。在已知过去曾服用过这类药物的患者中,如果病史或现有的化验结果提示目前不存在这些药物的明显抗凝作用,则可谨慎地进行治疗。对于病史或化验结果提示目前仍然存在至少轻度的达比加群抗凝作用的患者,溶栓治疗的风险可能较高,通常不会进行溶栓治疗。随着其他类型的抗凝药逐步应用于临床实践,类似的考虑是必需的。

例如,在本指南修订期间发表了2项口服直接Xa因子抑制药治疗AF患者的大样本Ⅲ期试验结果<sup>[513-514]</sup>。这些药物——利伐沙班(已获FDA批准)和阿哌沙班(近期已获批准)在药理学方面不同于达比加群。由于代谢方式的不同,对达比加群制定的推荐意见可能无法适用于所有这些新型抗凝药。我们认为,在将这些推荐意见应用于这些新型的口服直接Xa因子抑制药时应谨慎。

## 7.2 其他溶栓药

链激酶的临床试验(应用急性心肌缺血的治疗剂量,即150万U)因为出血发生率过高而被提前终止,因此不应使用这种药物<sup>[515-518]</sup>。其他静脉溶栓药物,包括瑞替普酶、尿激酶、阿尼普酶和葡激酶,均未进行过广泛的临床试验。替奈普酶是一种改良的组织型纤溶酶原激活剂,与阿替普酶相比,半衰期更长,纤维蛋白特异性更高,因此有望成为一种有效的溶栓药。临床探索性研究显示,替奈普酶能较阿替普酶更好地改善灌注和血管再通,而且出血并发症更少。最近,美国的一项静脉替奈普酶治疗急性卒中的Ⅱb期试验因为非安全性问题被提前终止,而澳大利亚的一项Ⅱb期试验显示,在经过影像学检查选择的患者中,替奈普酶能较阿替普酶更显著地改善再灌注率和临床转归<sup>[519-521]</sup>。

去氨普酶是从吸血蝙蝠唾液中提取的一种溶栓药。2项Ⅱ期试验显示,在卒中发病后9h内通过半暗带成像选择的患者中,去氨普酶具有令人振奋的安全性和潜在疗效<sup>[347,349]</sup>。然而,一项更大规模的试验未能发现2种不同剂量去氨普酶相对于安慰剂的益处,可能是因为安慰剂组转归良好率高于预期。Ⅲ期试验正在进行中。

## 7.3 降纤酶

蝮蛇蛇毒提取物已被证实能裂解纤维蛋白原而非纤维蛋白,减少血浆纤维蛋白原从而降低血液黏度,增加血流量,并防止血凝块形成和(或)延长。安克洛酶是一种降纤药,已在急性缺血性卒中患者

中进行过研究<sup>[522-526]</sup>。一项降纤药物治疗急性缺血性卒中的系统评价对6项试验共4148例患者进行的分析显示,降纤酶组在随访结束时死亡或生活依赖有减少的获益趋势(43.7%对46.7%,绝对风险降低3%,95%CI -0.1%~5.9%)。这项汇总分析还显示,降纤酶治疗会增高与任何颅内出血相关的早期轻微神经系统症状或暂时性神经功能恶化风险(4.9%对1.0%,绝对风险增高3.8%,95%CI 2.3%~5.4%)。然而,最近,2项探讨改良剂量方案的安克洛酶Ⅲ期试验因计划的中期分析显示2个治疗组在降低残疾率方面无显著性差异而被终止<sup>[527]</sup>。

## 7.4 经颅超声助溶

超声波增强纤维蛋白溶解的作用已得到多项临床前研究和探索性人类卒中试验的证实。超声波能通过多种方式被输送至急性脑血管闭塞部位,包括:(1)超声技师准确定位诊断性多普勒或B型/彩色血流双功能成像探头<sup>[285,528-529]</sup>;(2)在无影像学指引下用非聚焦的低频超声同时照射血管和脑实质<sup>[291]</sup>;(3)通过导管将超声波输送至动脉内或血凝块内,如EKOS技术<sup>[530]</sup>。

CLOTBUST试验<sup>[280]</sup>显示,静脉rtPA+TCD联合治疗组有83%的患者在治疗2h内实现血管再通(46%完全再通,27%部分再通),而单独静脉rtPA治疗组血管再通率仅为50%(17%完全再通,33%部分再通)( $P=0.001$ ),两组sICH发生率均为3.8%。

因为对人类使用诊断范围以下的超声频率会增高有症状出血发生率<sup>[291]</sup>,因此目前正在研究兆赫兹和千赫兹频率超声波与血凝块-残存血流界面和内皮细胞之间相互作用的机制,与此同时,应用诊断性超声促进溶栓治疗的试验正在进行之中<sup>[531]</sup>。

## 7.5 联合静脉治疗

联合溶栓药与抗凝药和(或)抗血小板药在实现和保持动脉通畅方面具有相当大的潜力。许多探索性试验令人鼓舞,但尚未进行确定性的Ⅲ期疗效试验<sup>[532]</sup>。

## 7.6 知情同意问题

与任何具有较高风险的治疗方法一样,应获得患者对溶栓治疗的明确知情同意。对于无行为能力的患者,可由能提供委托同意的法律授权代表签署知情同意书。医生应明确记录知情同意的讨论内

容。在有些医疗机构,患者或其代表必须签署一份明确说明治疗风险和获益的书面知情同意书。在紧急情况下,当患者无行为能力,又没有法律授权代表能提供委托同意时,在伦理和法律上都准许进行溶栓治疗<sup>[533]</sup>。被普遍认可的法律和伦理原则认为,对于缺乏决策能力且没有代理决策人的患者,在紧急情况下需立即治疗以防止造成更严重的损害时,可免除获取明确的知情同意<sup>[533-535]</sup>。FDA、美国卫生和公共服务部(Department of Health and Human Services in the United States)以及世界医学会(World Medical Association)的管理判例支持,在治疗时间窗内对缺乏决策能力且无法获得其他替代形式的知情同意的患者应用静脉 rtPA 溶栓治疗<sup>[534]</sup>。

### 7.7 小结

静脉 rtPA 溶栓仍然是唯一得到 FDA 批准的急性缺血性卒中治疗方法<sup>[11]</sup>。其应用能改善在发病后 3 h 内接受治疗的大部分患者以及在发病 3~4.5 h 期间接受治疗的经过更慎重选择的患者的临床转归。最重要的是,治疗时间越早,获得良好转归的可能性也就越大。发病 3 h 内的重度卒中患者(NIHSS 评分 > 22 分)的预后极差,但在一些患者中静脉溶栓治疗仍然有效<sup>[536]</sup>。静脉 rtPA 溶栓治疗会增高颅内出血发生率,这种并发症可能是致死性的。

AHA 卒中委员会的最新脑出血处理指南对静脉 rtPA 溶栓治疗后颅内出血的处理提出了推荐意见<sup>[536a]</sup>。预防出血并发症的最佳方法是仔细的患者选择和谨慎的辅助治疗,特别是对早期治疗高血压患者的密切观察和监测。表 9 和表 10 概括了影响静脉 rtPA 治疗决策的因素。表 11 列出了静脉 rtPA 治疗的给药方案。病例系列研究显示,当证据表明残留的功能缺损归咎于缺血而非癫痫发作后状态时,在发病时伴有痫性发作的患者可使用溶栓治疗<sup>[537-538]</sup>。需要进一步改进溶栓治疗的相对和绝对禁忌证。溶栓治疗仅在治疗后 24 h 内避免使用抗凝药和抗血小板药的试验中显示出获益。虽然其他溶栓药,包括降纤酶在内,已进行过临床试验,但尚无一种药物被证实有效或可替代静脉 rtPA 治疗。

### 7.8 推荐意见

- 1 推荐对能在发病 3 h 内接受治疗且经过选择的缺血性卒中患者进行静脉 rtPA (0.9 mg/kg, 最大剂量 90 mg) 溶栓治疗 (I 级推荐; A 级证据)。临床医生应按表 9 和表 10 的标准 (参

**表 9 在发病 3 h 内接受静脉 rtPA 溶栓治疗的缺血性卒中患者的纳入和排除标准**

纳入标准
确诊缺血性卒中且导致明显的神经功能缺损
能在发病 3 h 内开始治疗
年龄 ≥ 18 岁
排除标准
最近 3 个月内有过严重头部外伤或卒中史
症状提示蛛网膜下腔出血
最近 7 d 内有过不可压迫部位的动脉穿刺
既往颅内出血史
颅内肿瘤、动静脉畸形或动脉瘤
近期颅内或脊髓手术史
高血压 (收缩压 > 185 mm Hg 或舒张压 > 110 mm Hg)
活动性内出血
急性出血素质, 包括但不限于
血小板计数 < 100 × 10 <sup>9</sup> /L
最近 48 h 内接受过肝素治疗, 导致 aPTT 高于正常上限
正在口服抗凝药, INR > 1.5 或 PT > 15 s
正在服用直接凝血酶抑制剂或直接因子 Xa 抑制药且敏感的实验室指标升高 (如 aPTT、INR、血小板计数和 ECT, TT, 或适当的 Xa 因子活性检测)
血糖浓度 < 50 mg/dl (2.7 mmol/L)
CT 扫描证实多个脑叶梗死 (低密度范围 > 1/3 大脑半球)
相对排除标准
最近的经验提示, 在某些情况下, 尽管具有以下 1 个或多个相对禁忌证, 经过仔细考虑以及权衡风险和获益, 患者仍可接受溶栓治疗。这些相对禁忌证包括:
神经系统症状轻微或迅速改善 (自发性缓解)
妊娠
发病时伴有痫性发作且遗留神经功能缺损
最近 14 d 内有过大手术或严重外伤
最近 21 d 内有过胃肠道或泌尿道出血
最近 3 个月内有过心肌梗死

该表包括 FDA 批准的静脉 rtPA 治疗急性缺血性卒中的一些适应证和禁忌证。最新的指南修订本已对最初 FDA 批准的适应证进行了修改。在急性卒中医疗诊治方面富有经验的医生可修改上表

发病时间定义为目击者见证的症状发生时间或已知正常的最后时间 (如果症状发生时无目击者)

近期未应用口服抗凝药或肝素的患者, 可在获得凝血功能检查结果前启动静脉 rtPA 治疗。但如 INR > 1.7 或 PT 高于当地实验室标准, 则应停止治疗

无血小板减少症史的患者, 可在获得血小板计数结果前启动静脉 rtPA 治疗, 但如血小板计数 < 100 × 10<sup>9</sup>/L, 应停止治疗

APTT: 活化的部分凝血活酶时间; ECT: 蝰蛇毒凝血时间; FDA: 美国食品药品监督管理局; INR: 国际标准化比率; PT: 部分凝血活酶时间; rtPA: 重组组织型纤溶酶原激活剂; TT: 凝血酶时间

**表 10 在发病 3~4.5 h 期间接受静脉 rtPA 治疗的急性缺血性卒中患者的纳入和排除标准**

纳入标准
确诊缺血性卒中且导致明显的神经功能缺损
能在发病 3~4.5 h 期间开始治疗
相对排除标准
年龄 > 80 岁
重度卒中 (NIHSS 评分 > 25 分)
口服抗凝药, 无论 INR 如何
同时有既往糖尿病和缺血性卒中史

rtPA: 重组组织型纤溶酶原激活剂; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表; INR: 国际标准化比率



表 11 急性缺血性卒中的静脉 rtPA 治疗方案

静脉输注 rtPA 0.9 mg/kg(最大剂量 90 mg),首先在 1 min 内静脉团注 10%,剩余剂量在 60 min 内静脉滴注  
收入重症监护室或卒中单元接受监护  
如果患者出现严重头痛、急性高血压、恶心、呕吐或神经功能恶化,应停止输液(如果正在输注 rtPA)并进行急诊 CT 扫描  
在静脉输注 rtPA 期间和之后 2 h 内,每 15 min 测量 1 次血压和进行神经功能评估;然后 1 次/30 min,持续 6 h;然后 1 次/h,直至 rtPA 治疗后 24 h  
如果收缩压 > 180 mm Hg 或舒张压 > 105 mm Hg,应增高血压检测频率,并给予抗高血压药,使血压维持在等于或低于这些水平(表 7)  
如果可能,应延迟放置胃管、留置导尿管或动脉内测压导管  
在静脉 rtPA 治疗后 24 h 时,在开始使用抗凝药或抗血小板药前复查 CT 或 MRI

rtPA:重组组织型纤溶酶原激活剂

- 照 NINDS 试验)来确定患者的资格。接受静脉 rtPA 治疗者的观察和治疗方案参见表 11。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 对于适合静脉 rtPA 溶栓的患者,治疗获益呈时间依赖性,因此治疗应尽早启动。应在到达医院 60 min 内开始给药(开始团注的时间)(I 级推荐;A 级证据)。(新推荐)
  - 推荐对能在发病 3~4.5 h 期间接受治疗且符合标准的缺血性卒中患者进行静脉 rtPA (0.9 mg/kg,最大剂量 90 mg)溶栓治疗(I 级推荐;B 级证据)。在该时间段内容栓治疗的选择标准与 3 h 时间窗内相似,但额外的排除标准包括:年龄 > 80 岁、服用口服抗凝药(无论 INR 如何)、基线 NIHSS 评分 > 25 分、影像学证实缺血区域超过 1/3 大脑中动脉供血区以及同时有既往卒中和糖尿病史。(根据 2009 年静脉 rtPA 科学声明<sup>[14]</sup>修订)
  - 对于能使用抗高血压药安全降低血压至 185/110 mm Hg 以下的患者,进行静脉 rtPA 溶栓是合理的。医生应在开始静脉 rtPA 治疗前评价血压的稳定性(I 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
  - 对于接受溶栓治疗的患者,医生应注意知晓并准备好随时处理潜在的不良反应,包括出血并发症和血管源性水肿,后者可导致部分性气道阻塞(I 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
  - 如果证据表明遗留的神经功能缺损是继发于卒中而非痫性发作后现象,则卒中发病时伴有痫性发作的患者接受静脉 rtPA 溶栓治疗是合理的(II a 级推荐;C 级证据)。(较前版

指南<sup>[13]</sup>未做更改)

- 超声辅助溶栓治疗急性卒中的有效性尚未确定(II b 级推荐;B 级证据)。(新推荐)
- 静脉应用替奈普酶、瑞替普酶、去氨普酶、尿激酶或其他溶栓药以及静脉应用安克洛酶或其他降纤药的有效性尚未确定,仅应用于临床试验(II b 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 对于能在卒中发病后 3~4.5 h 期间接受治疗但存在以下 1 项或多项排除标准的患者,静脉 rtPA 溶栓治疗的有效性尚不明确(II b 级推荐;C 级证据),需要进一步研究。这些排除标准包括:(1)年龄 > 80 岁;(2)口服抗凝药,即使 INR ≤ 1.7;(3)基线 NIHSS 评分 > 25 分;(4)同时有既往卒中和糖尿病史。(根据 2009 年静脉 rtPA 科学声明<sup>[14]</sup>修订)
- 对于卒中症状轻微、卒中症状迅速改善、近 3 个月内接受过开颅手术以及近期发生过心肌梗死的患者,可考虑使用静脉溶栓治疗,但应权衡潜在增加的风险和预期获益(II b 级推荐;C 级证据)。这些情况需要进一步研究。(新推荐)
- 不推荐静脉应用链激酶治疗卒中(III 级推荐;A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 对于正在服用直接凝血酶抑制药或直接 Xa 因子抑制药的患者,静脉 rtPA 溶栓治疗可能有害,因此不予推荐,除非敏感的实验室检查,如 aPTT、INR、血小板计数以及 ECT、TT 或恰当的直接 Xa 因子活性测定结果为正常;或患者超过 2 d 未服用这些药物(假定肾脏代谢功能正常)。在动脉 rtPA 溶栓治疗时,同样应考虑这些问题(III 级推荐;C 级证据)。(新推荐)需要进一步研究。

## 8 血管内介入治疗

在过去 10 年里,可供选择的缺血性卒中血管内治疗方法明显增多,包括动脉内溶栓、应用 Merci 取栓系统(Concentric Medical, Inc, Mountain View, CA)进行机械取栓、应用 Penumbra 系统(Penumbra, Inc, Alameda, CA)进行机械血栓抽吸以及急诊血管成形和支架置入术等。最早的血管内治疗随机试验对应重组尿激酶原(recombinant prourokinase, r-pro-UK)动脉溶栓进行了研究,该研究于 1999 年发表<sup>[168]</sup>。应

用 r-pro-UK 进行的 Prolyse 治疗急性脑血栓栓塞试验 (Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism, PROACT)-II 的结果为阳性;然而, FDA 批准新药需要 2 项试验的结果。由于目前尚未进行过新的试验,因此 r-pro-UK 尚未得到 FDA 批准。随后, Merci 取栓系统(2004 年)、Penumbra 系统(2007 年)、Solitaire 血流恢复装置 (ev3 Endovascular, Inc, Plymouth, MN; 2012 年) 和 Trevo 取栓器 (Stryker Neurovascular, Fremont, CA; 2012 年) 在未设立非介入治疗对照组的试验性基础上被作为机械性血管再通手段而引入临床。基于它们与所叙述的装置的可比性, FDA 已批准它们用作恢复闭塞动脉血流的机械性方法;然而, 药物并没有类似的批准途径。在 Merci 系统和 Penumbra 系统得到 FDA 批准后, 现在美国医疗保险和医疗补助服务中心已对这些治疗方法提供医院报销。目前尚无药物(包括阿替普酶)被批准动脉内给药, 因此其报销与静脉 rtPA 溶栓的报销并无不同。正是在这种复杂的监管和财政环境中, 必须做出临床治疗决策, 并且必须进行随机临床试验。

### 8.1 动脉溶栓

动脉溶栓的证据最主要来自 2 项随机试验——PROACT-II 和大脑中动脉栓塞局部溶栓介入试验 (Middle Cerebral Artery Embolism Local Fibrinolytic Intervention Trial, MELT)<sup>[168,170]</sup>。PROACT-II 是一项前瞻性 III 期随机试验, 旨在评价在发病 6 h 内动脉应用 r-pro-UK 治疗 MCA (M1 段或 M2 段) 闭塞的疗效<sup>[168]</sup>。纳入标准包括 NIHSS 评分  $\geq 4$  分 (排除单纯性失语或偏盲) 以及年龄在 18 ~ 85 岁之间。在 180 例完成随机分组的患者中, 对照组糖尿病患者过多 (31% 对 13%), 而治疗组违背基线 CT 扫描方案的比例较高 (10% 对 4%)。在对主要转归指标进行的意向性治疗分析中, r-pro-UK 治疗组 ( $n = 121$ ) 和对照组 ( $n = 59$ ) 分别有 40% 和 25% 的患者在 90 d 时转归良好 (mRS 评分 0 ~ 2 分) ( $P = 0.04$ ), MCA 再通率分别为 66% 和 18% ( $P = 0.001$ ), sICH 发生率分别为 10% 和 2% ( $P = 0.06$ ), 2 组的病死率相近。

MELT 对内科治疗与发病 6 h 内的动脉尿激酶溶栓进行比较, 但由于日本批准静脉 rtPA 溶栓治疗发病 3 h 内的缺血性卒中而提前终止<sup>[170,539]</sup>。在研究停止时, 尿激酶治疗组的主要终点 (mRS 评分 0 ~ 2 分) 发生率高于对照组, 但无统计学意义 (49.1% 对 36.8%,  $P = 0.35$ )。尿激酶治疗组和对照

组分别有 42.1% 和 22.8% 的患者达到预先设定的次要终点 (mRS 评分 0 ~ 1 分) ( $P = 0.045$ )。尿激酶治疗组 sICH 发生率为 9%。治疗效果和 sICH 发生率与 PROACT-II 试验的结果一致, 而且汇总分析 (联合 PROACT-II 试验结果) 显示出支持动脉溶栓治疗的证据<sup>[540-541]</sup>。

将随机试验资料外推至现有的其他溶栓药, 包括阿替普酶, 主要基于专家共识和病例系列研究<sup>[542-544]</sup>, 动脉溶栓治疗在其他部位 (基底动脉和颈动脉颅内段) 闭塞中的应用也同样如此<sup>[164,246,545-548]</sup>。Macleod 等<sup>[539]</sup> 对 16 例存在后循环闭塞血管造影证据的患者在发病 24 h 内随机分组给予动脉尿激酶或保守治疗, 2 个治疗组均采用肝素抗凝, 然后给予华法林。在这项小样本研究中, 动脉尿激酶组和保守治疗组临床转归良好 (结合 mRS 和 Barthel 指数进行定义) 的比例分别为 50% 和 12.5% ( $P = 0.28$ )。

动脉溶栓对近端动脉闭塞再通的效果被认为优于静脉溶栓, 但这方面的证据有限。支持证据主要来自 Mattle 等<sup>[245]</sup> 的队列研究。他们对 2 个卒中单元患者的转归进行了比较, 其中一组仅接受静脉 rtPA 溶栓治疗, 另一组仅接受动脉尿激酶溶栓。动脉溶栓组和静脉溶栓组分别有 53% (29/55) 和 23% (13/57) 的患者转归良好 (mRS 评分 0 ~ 2 分) ( $P = 0.001$ )。此外, Sen 等<sup>[549]</sup> 进行的一项小样本可行性研究对连续纳入的有近端动脉闭塞 CTA 证据的患者随机分组, 在发病 3 h 内给予标准静脉 rtPA (0.9 mg/kg) 或动脉 rtPA (在 2 h 内最多 22 mg) 治疗。静脉组和动脉组 NIHSS 评分中位数分别为 17 分和 16 分, 平均年龄分别为 71 岁和 66 岁。静脉组启动溶栓的平均时间为 95 min, 动脉组为 120 min ( $P = 0.4$ )。静脉组发生 1 例 sICH, 动脉组发生 1 例无症状脑出血。所有动脉组患者均实现血管再通, 而静脉组无一例再通 ( $P = 0.03$ )。静脉组的 4 例有 3 例, 动脉组的 3 例中有 2 例出现神经功能改善 (90 d 时 NIHSS 评分减少 4 分)。

基于动脉溶栓治疗对较大血栓的再通可能更有效的假设, 提示近端动脉闭塞的严重神经功能缺损 (NIHSS 评分  $\geq 10$  分) 以及颅内大血管闭塞的影像学证据已被考虑作为动脉溶栓治疗的潜在适应证。然而, 其临床获益可能被动脉溶栓治疗启动的延迟及其造成的再灌注时间推迟、围手术期镇静的潜在风险以及治疗相关的并发症所抵消。目前尚缺乏来自比较动脉与静脉溶栓治疗相对疗效的随机对照试



验的确定性资料。

动脉溶栓可考虑用于不适合静脉溶栓的患者。例如,PROACT-II 可能适用于能在发病 6 h 内接受治疗的患者,但对于处于这一延长的治疗时间窗内的患者,还需更多来自随机对照试验的确切资料<sup>[550]</sup>。近期大手术史会增高静脉 rtPA 溶栓时的全身出血风险,这可能是另一类适合考虑动脉溶栓治疗的患者。对心脏外科术后患者进行的一些小样本病例系列研究显示,动脉溶栓的安全性合理<sup>[551-553]</sup>。另外,一项回顾性病例系列研究纳入来自 6 个医疗中心在外科手术后接受动脉溶栓治疗的 36 例缺血性卒中患者,包括 18 例心脏直视手术、6 例颈动脉内膜切除术和 4 例泌尿-妇产科手术,结果显示在术后采用动脉 rtPA 溶栓比较安全,但 3 例神经外科手术者例外<sup>[554]</sup>。4 例患者发生严重出血,包括 3 例开颅术后发生脑出血和 1 例冠状动脉旁路移植术后发生心包积血。

与静脉 rtPA 治疗相同,动脉溶栓后的转归良好率也可能呈现高度的时间依赖性<sup>[92-93,555]</sup>。一旦计划进行动脉溶栓治疗,就应做好迅速分拣、患者转送和临床团队的动员。

## 8.2 动静脉联合溶栓

最早的急性缺血性卒中溶栓治疗研究仅涉及一种药物,即静脉或动脉给予阿替普酶。后来有学者提出,动静脉联合溶栓可能成为一种使颅内动脉闭塞迅速再通的更有效方法。这种办法允许在急诊室内立即启动静脉溶栓,然后迅速动员神经血管治疗团队并将患者转送至血管造影室,在必要时给予动脉溶栓治疗。这种方法可解决对延迟动脉溶栓会抵消更有效血管再通的潜在获益的顾虑。近端颅内动脉闭塞(颈内动脉远端、MCA 或基底动脉)可能从这种治疗方法中获益最大,因为单纯静脉 rtPA 治疗对较大的血栓负荷可能无效。

一系列探索性研究评价了使用小剂量 rtPA 进行动静脉联合溶栓的疗效<sup>[556-558]</sup>。卒中紧急治疗桥接试验(Emergency Management of Stroke Bridging)对 20 例在卒中发病 3 h 内接受动静脉联合 rtPA 溶栓治疗的严重卒中患者进行了回顾性分析<sup>[558]</sup>。虽然基线 NIHSS 评分中位数为 21 分,但随访显示 50% 的患者 mRS 评分 0~1 分。其可行性和提示的疗效促成了卒中介入治疗(Interventional Management of Stroke, IMS)研究的立项。IMS 研究纳入 80 例发病 3 h 内、

年龄 18~80 岁且初始 NIHSS 评分 $\geq 10$  分的患者<sup>[556]</sup>。患者在发病 3 h 内接受静脉 rtPA (0.6 mg/kg, 最大剂量 60 mg, 持续 30 min), 如果仍存在闭塞, 随即在血栓部位给予动脉 rtPA (最大剂量 22 mg) 治疗。患者基线 NIHSS 评分中位数为 18 分, sICH 发生率为 6.3%, 与 NINDS rtPA 卒中试验中的静脉 rtPA 治疗组(6.6%)相近。3 个月内的病死率为 16%, 与 NINDS rtPA 卒中试验中的安慰剂组(24%)和静脉 rtPA 治疗组(21%)相近。应用脑梗死溶栓治疗(Thrombolysis in Cerebral Infarction, TICI)评分对临床试验中报道的血流恢复情况进行标准化(TICI 评分 2~3 分提示再灌注良好)<sup>[559]</sup>, 结果显示, 56% 的患者实现再灌注。43% 的患者临床转归良好(mRS 评分 0~2 分)。随后的 IMS-II 研究纳入了 81 例患者, 在动静脉联合 rtPA 治疗的基础上尽可能同时采用 EKOS 系统进行低能量超声辅助溶栓。sICH 发生率(9.9%)和病死率(16%)仍然与 NINDS rtPA 溶栓试验相近。61% 的患者实现再灌注(TICI 评分 2~3 分), 46% 的患者转归良好(mRS 评分 0~2 分)。这两项研究均显示出优于 NINDS 试验安慰剂组的临床转归, 而且 IMS-II 的次要转归指标分析显示临床转归显著更好。III 期的 IMS-III 试验计划纳入 900 例 NIHSS 评分 $\geq 10$  分的患者在发病 3 h 内开始治疗, 由于未发现获益而在近期终止, 进一步的研究结果尚未发表<sup>[560]</sup>。

Shaltoni 等<sup>[561]</sup>进行了一项单中心前瞻性队列研究, 在发病 3 h 内的缺血性卒中患者中对足量静脉 rtPA (0.9 mg/kg) 治疗后再给予动脉溶栓(瑞替普酶、阿替普酶或尿激酶)的联合方案进行了评价。如果患者在完成 60 min 静脉 rtPA 输液后仍然存在致残性神经功能缺损或 TCD 显示仍有血栓存在或发生再闭塞, 则常规给予动脉溶栓治疗。sICH 发生率为 5.8% (4/69), 病死率为 17.4% (12/69), 72.5% 的患者实现部分或完全再灌注(TICI 评分 2~3 分), 55% 的患者转归良好(出院后进入康复院或回家)。

与静脉溶栓一样, 血管内治疗获得最佳临床转归的关键是缩短恢复灌注所需要的时间。对 IMS-I 和 IMS-II 进行的一项事后合并分析支持该观点, 认为恢复灌注所需的时间(从发病到动脉溶栓结束)是临床转归良好的独立预测因素。恢复再灌注的时间每延迟 30 min (从 280 min 到 310 min), 转归良好(mRS 评分 0~2 分)的可能性就会降低 10.6%<sup>[555]</sup>。

### 8.3 机械碎栓/取栓

机械性血栓切除术不仅可作为急性缺血性卒中患者的主要再灌注策略,而且还能与药物溶栓联合应用来实现血管再通<sup>[562]</sup>。利用这种方法实现血管再通的机制包括碎裂血栓、取出血栓以及促进溶栓药的渗透。目前已有4种器械被FDA批准用来实现缺血性卒中患者动脉闭塞的血管再通。Merci取栓系统在2004年获得FDA批准,它由Merci取栓器、Merci球囊导引导管和Merci微导管组成。Merci取栓器采用一根记忆成形的镍钛合金丝,其末端呈直径逐渐减小的螺旋状,能刺入并咬合栓子。它在经过压缩后通过微导管输送至闭塞部位远端,然后撤回微导管以释放该装置达到其预设的螺旋形。自从FDA批准后,取栓器的设计不断改进,最新的V系列取栓器有一系列螺旋环可用来咬合和捕获栓子。Penumbra系统在2007年通过FDA批准,由抽吸泵、再灌注导管和分离器组成。通过将再灌注导管置于血栓近端并与真空抽吸装置接通,从而将血栓从颅内大血管中抽吸出来。在Penumbra再灌注导管中推送和撤回分离器,便于持续抽吸-切除。自从FDA批准以来,再灌注导管已不断改进,采用了更大的锥形管腔,并且在远端采用新型聚合物材料以增强导管进入栓子的能力和抽吸效果。对三维分离器的进一步改进正在进行之中。最近,Solitaire血流恢复装置和Trevu取栓器在2012年通过FDA批准。两者均为可回收支架,它们在血栓内呈放射状展开,使血栓嵌入支架网格中并将其取出。

前瞻性多中心单治疗组的MERCITrials<sup>[563]</sup>在发病8h内、存在动脉闭塞但不适合静脉rtPA溶栓的患者中对Merci取栓器进行了评价。在151例意向性治疗分析患者中,血管再通率达到46%( $n=69$ );在141例成功释放该装置的患者中,血管再通率为48%( $n=68$ )。分别有7%和8%的患者出现严重手术并发症和sICH。成功实现血管再通者90d神经功能转归良好(mRS评分0~2分)率显著性高于未能获得血管再通者(46%对10%, $P<0.0001$ )。Multi-MERCITrials<sup>[564]</sup>在发病8h内应用新一代取栓装置对伴有大血管闭塞的缺血性卒中患者进行治疗。静脉rtPA溶栓后仍然存在动脉闭塞的患者也可入组。总共164例患者接受机械取栓治疗,其中131例应用新一代取栓装置。后者的血管成功再通率为57%,在经过辅助治疗(动脉溶栓或其他机械性装置)后则高达70%。36%的患者临床转归良好

(mRS评分0~2分),病死率为34%,严重手术并发症和sICH发生率分别为6%和10%。

Multi-MERCITrials的亚组分析比较了机械取栓前接受和未接受静脉rtPA治疗者的转归<sup>[565]</sup>。30例患者(27%)在机械取栓前接受静脉rtPA治疗。接受和未接受静脉rtPA预防治疗者sICH发生率分别为7%和10%。2项亚组分析对MERCITrials和Multi-MERCITrials中特定部位动脉闭塞患者的转归进行了比较。在80例颈内动脉颅内段闭塞患者中,单纯取栓和取栓联合其他血管内治疗者的血管再通率分别为53%和63%,实现和未实现血管再通者90d时临床转归良好(mRS评分0~2分)率分别为39%和3%;多变量分析显示,血管再通是90d时转归良好的独立预测因素<sup>[566]</sup>。另一项对27例椎基底动脉闭塞患者进行的分析显示,78%的患者在机械取栓后实现血管再通,90d时转归良好(mRS评分0~3分)率为41%,病死率为44%<sup>[567]</sup>。另一项对MERCITrials和Multi-MERCITrials试验进行的分析比较了INR>1.7、PTT>45s、血小板计数< $100\times 10^9/L$ 者与凝血功能正常者的转归<sup>[568]</sup>。结果表明,部分或完全血管再通率、病死率或严重sICH发生率均无显著性差异,但凝血功能异常者转归良好率显著较低(9%对35%, $P=0.002$ )。另一项亚组分析以来自PROACT-II试验的活性治疗组和对照组患者作为历史对照,对MERCITrials和Multi-MERCITrials试验中的相似患者的转归进行了比较。机械性血栓切除术组转归良好(mRS评分0~2分)率为39.9%,与PROACT-II试验中的动脉pro-UK组(39.5%)相近,高于PROACT-II试验中的对照组(25.4%)<sup>[569]</sup>。

Penumbra试验<sup>[570]</sup>是一项前瞻性多中心的单治疗组研究,纳入125例NIHSS评分 $\geq 8$ 分的患者,在发病8h内给予Penumbra系统治疗。发病3h内的患者要么不适合静脉rtPA治疗,要么静脉rtPA治疗无效。在经过治疗的血管中,82%实现部分或完全再通,但未说明评价血管再通的方法。手术并发症和sICH发生率分别为13%和11%。总的来看,临床转归良好(mRS评分0~2分)率为25%,病死率为33%。在得到FDA批准后,Tarr等<sup>[571]</sup>对157例接受Penumbra系统治疗的患者进行了一项多中心回顾性分析,87%的患者目标血管实现部分或完全再通[54%为心肌梗死溶栓治疗试验(Thrombolysis in Myocardial Infarction, TIMI)2级,33%为TIMI3级]。9例患者发生手术并发症,3例出现装置故

障。6.4% 的患者出现 sICH, 定义为治疗后 24 h 内 CT 扫描显示脑出血且 NIHSS 评分增加超过 4 分。在发病后 90 d 时, 41% 的患者转归良好 (mRS 评分 0~2 分), 全因病死率为 20%。

近期发表了关于 Solitaire 和 Trevo 系统的关键性研究<sup>[572-573]</sup>。SWIFT 研究 (Solitaire FR With the Intention for Thrombectomy) 是一项前瞻性随机非劣效性试验, 在 113 例中度或重度卒中患者中比较 Solitaire 与 Merci 取栓系统的血管再通效果。纳入发病 8 h 内不适合 rtPA 治疗或 rtPA 治疗无效的患者。经过预设的中期分析, 该试验被提前终止, 一项盲法评价显示, Solitaire 治疗组成功实现血管再通 (TIMI 2~3 级) 且无有症状颅内出血的患者比例为 61%, 而 MERCI 组仅为 24% ( $P < 0.001$ ), 90 d 时神经功能转归良好 (mRS 评分 0~2 分) 率分别为 58% 和 33% ( $P = 0.001$ ), 病死率分别为 7% 和 38% ( $P = 0.001$ )。大血管闭塞血栓切除血管再通研究 (Thrombectomy REvascularization of large Vessel Occlusions, TREVO)-2 采用相似的设计, 仅主要转归终点的定义不同。该研究是一项随机非劣效性试验, 在 178 例患者中对 Trevo 取栓器与 Merci 取栓器进行比较, 主要转归终点是非盲法评价的血管造影再灌注 (TICI 2~3 级)。该研究显示, Trevo 组血管再通率为 86%, 而 MERCI 组为 60% ( $P < 0.0001$ ), 90 d 时临床转归良好 (mRS 评分 0~2 分) 率分别为 40% 和 22% ( $P = 0.01$ ), 病死率分别为 33% 和 24% ( $P = 0.18$ )。这 2 项研究均显示其取栓器优于 Merci 系统, 并认为需要进行与单纯的药物治疗相比较的前瞻性随机研究。

IMS-III 试验对单纯静脉 rtPA 溶栓与联合静脉溶栓和包括机械取栓装置 (主要是 Merci 和 Penumbra) 在内的血管内治疗进行了比较, 有望为这种动静脉联合治疗方法的安全性和有效性提供额外的资料。不过, 该试验因为预定的中期分析未发现获益而提前终止, 其详细结果尚未发表<sup>[574]</sup>。

## 8.4 紧急血管成形和支架置入术

### 8.4.1 颅内段紧急血管成形和支架置入术

紧急血管成形和辅助性支架置入术被越来越多地用来恢复前向血流, 可联合或不联合药物溶栓或机械取栓。非随机的单中心急性缺血性卒中支架辅助血管再通 (Stent-Assisted Recanalization in Acute Ischemic Stroke, SARIS) 研究显示, 对闭塞的责任血

管 (至少对于颅内血管) 直接行支架置入术对于尽快恢复血流在技术上是有效的<sup>[575]</sup>。不适合静脉 rtPA 溶栓或静脉溶栓无效的 20 例患者全部实现部分或完全血管再通, sICH 发生率为 5%, 60% 的患者 1 个月时功能转归良好 (mRS 评分 0~3 分)。SARIS 研究提供了通过支架置入术迅速恢复再灌注能够使急性卒中患者获益的证据, 但这种方法尚需进一步研究。

可回收支架是最新的血管内再通方法, 包括 Solitaire FR 和 Trevo 装置。这些支架式取栓器在导致症状的颅内血栓中释放以立即实现组织再灌注, 然后咬合并回收血栓。与永久性支架置入术不同, 支架回收后无需进行紧急双重抗血小板治疗。当前的资料仅限于一些病例系列研究, 并显示, 血管再通率很高 (80%~90%), 安全性较好<sup>[576-577]</sup>。注册研究和额外的随机对照研究正在进行之中。

### 8.4.2 颅外段紧急血管成形和支架置入术

颅外段颈动脉或椎动脉血管成形和支架置入术主要用于卒中的预防而非紧急治疗。不过, 在 2 种特殊情况下, 这种方法已被用于急性卒中的紧急治疗: (1) 当卒中的主要原因为颅外段颈动脉或椎动脉严重动脉粥样硬化或夹层分离导致血管完全或次全闭塞而使血流明显减少或停止时; (2) 当颅外段颈动脉重度狭窄导致导管无法到达颅内责任血栓时, 需要在治疗更远端的颅内血管闭塞之前进行颈动脉血管成形/支架置入术。

尽管尚无已完成的前瞻性随机对照试验证实颈动脉颅外段血管成形和支架置入术治疗急性缺血性卒中的有效性和安全性, 但小样本回顾性病例系列研究已报道了有希望的结果<sup>[578-585]</sup>。Nedeltchev 等<sup>[582]</sup>在 25 例急性颈动脉闭塞导致 MCA 供血区缺血性卒中的患者中联合应用动脉溶栓与颈动脉血管成形和支架置入术, 并与接受药物治疗的 31 例患者进行比较, 结果显示, 血管内治疗组转归良好率更高 (56% 比 26%)。Jovin 等<sup>[581]</sup>报道, 采用颈动脉支架对颈动脉闭塞进行紧急血运重建的成功率很高 (23/25), 而且不良事件发生率很低。同样, Nikas 等<sup>[578]</sup>在 14 例动脉粥样硬化性闭塞和 4 例颈动脉夹层分离患者中获得的技术成功率高达 83%。Imai 等<sup>[580]</sup>的研究证实, 与历史对照相比, 紧急颈动脉支架置入术能改善 7 d 时的神经功能转归, 并有可能改善中期临床转归。对于经过选择的急性椎基底动脉缺血性卒中患者, 已有联合应用紧急溶栓药物与椎



动脉血管成形和支架置入术的报道<sup>[585]</sup>。

在急性卒中患者中紧急采用血管内治疗和外科手术进行颅外段颈动脉血管重建的相对疗效尚未明确。目前尚未进行过研究来比较两者在急性卒中患者颈动脉颅外段血运重建中的有效性。必须进一步研究以明确颅外段颈动脉血管成形和支架置入术在急性卒中早期治疗中的作用。

#### 8.4.3 血运重建的量化

从血运重建前后的血管造影图像中获取信息已得到更多重视,尤其是闭塞的部位、受累区域侧支循环代偿的识别以及血运重建效果的精确评价。新的资料显示,这些信息可被整合为一个量表,用于根据动脉溶栓后的预期血管再通率和短期转归对患者进行分层。脑再灌注治疗的血管造影结果最初是使用 TIMI 分级系统来进行评估,这是一种 4 级制量表,0 级表示完全闭塞,3 级表示完全再通,最初被用来评估心肌梗死患者的动脉闭塞和再通情况<sup>[586]</sup>。然而,TIMI 分级系统存在一些局限性,它并未考虑闭塞部位和侧支循环。即使作为前向血流的一种评价工具,在制定附加的操作性原则之前,TIMI 评分系统也不能应用于更为复杂的脑血管系统。尽管冠以“TIMI 量表”,但最近的卒中临床试验实际上使用了存在极大差异的脑循环改良版 TIMI 量表,从而阻碍了对不同试验结果的比较和理解<sup>[587]</sup>。Qureshi 分级系统是一个从 0 分(最佳)到 5 分(最差)的量表,通过血管造影结果对血管再通前后的动脉闭塞情况进行分类<sup>[588-590]</sup>。其他研究则重点关注 2 种专门为脑循环设计用来评价主要动脉闭塞部位再通和远端血管床总体再灌注情况的量表<sup>[530,591]</sup>。动脉闭塞部位评分(Arterial Occlusive Lesion, AOL)为 0~3 分的量表,0 分表示主要闭塞部位未再通,3 分表示完全再通。TICI 评分设计于 2003 年,试图促进血运重建结果报告的标准化。TICI 评分被定义为从 0 到 3 分,其范围从无灌注到所有远端分支完全恢复灌注<sup>[559]</sup>。TICI 目前正被应用于 IMS 试验<sup>[560]</sup>和一项正在进行的卒中注册研究<sup>[592]</sup>。

许多研究观察了联合应用溶栓药和机械取栓治疗后发生再闭塞和栓子碎片栓塞远端血管的情况。在对 4 项前瞻性急性卒中治疗研究资料进行的分析中,远端栓塞被定义为下游血管出现闭塞,动脉再闭塞被定义为目标血管在最初恢复灌注后再次闭塞。在 91 例患者中,血管再闭塞发生率为 18%,而远端栓塞发生率为 16%。校正潜在混杂因素后,动脉再

闭塞而非远端栓塞与 1~3 个月时转归良好的可能性降低有关<sup>[593]</sup>。另一项研究对 56 例患者在血管内治疗后 24 h 进行脑血管造影来确定闭塞情况(与术后即刻造影比较),结果显示,16 例(29%)出现亚急性期血管再通,包括 8 例早期再通血管的进一步再通;5 例(9%)患者出现亚急性期再闭塞。校正混杂因素后,亚急性期血管再通的患者转归良好率有增高的趋势<sup>[594]</sup>。

#### 8.5 小结

许多技术和装置正在临床试验中接受研究。尽管一些装置能在可接受的安全范围内实现血管再通,但尚缺乏这些装置之间的直接比较资料。药物溶栓和机械取栓联合应用的血管再通率似乎最高,且颅内出血发生率并未增高。随着血管再通率的提高,已出现了一些新的挑战,如再闭塞、栓子碎片导致远端栓塞以及尽管完全血管再通但无临床获益。不同取栓装置在临床试验中的血管再通率总是高于临床实践中的最佳结果,从而提示患者选择的重要性,这与取栓装置的技术有效性无关。与动脉溶栓一样,这些装置只能在具有能安全实施此类操作的医生和资源的 CSC 中应用<sup>[595]</sup>。最后,与静脉溶栓一样,“时间就是脑”的观念适于所有血管内再灌注治疗,应尽可能缩短从发病到实施再灌注的时间,因为实现转归良好的可能性与获得再灌注的时间直接相关<sup>[555]</sup>。

#### 8.6 推荐意见

- 1 适合静脉 rtPA 溶栓的患者应接受静脉 rtPA,即使正在考虑动脉溶栓(I 级推荐;A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 2 对于发病 6 h 内的由 MCA 闭塞引起但不适合静脉 rtPA 治疗的重度卒中,动脉溶栓对于经过仔细选择的患者有益(I 级推荐;B 级证据)。动脉 rtPA 的最佳剂量尚不确定,而且 FDA 尚未批准 rtPA 用于动脉溶栓。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 3 与静脉溶栓一样,在动脉溶栓治疗时,从发病到实现再灌注的时间越短,临床转归越好,因此应尽量减少治疗前的延误(I 级推荐,B 级证据)。(新推荐)
- 4 动脉溶栓需要在能迅速完成脑血管造影并具有相应资质介入医生且经验丰富的卒中中心进行。强调迅速评估和尽快治疗。鼓励医疗

机构制定标准对从事动脉内血运重建操作的医生进行认证。所有患者的转归均应被追踪。(I级推荐;C级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)

- 5 在进行机械取栓时,通常优先选择支架式取栓器(如Solitaire FR和Trepo)而非螺旋式取栓器(如Merci)(I级推荐;A级证据)。Penumbra系统与支架取栓器的相对有效性尚未确定。(新推荐)
- 6 对于经过仔细选择的患者,Merci、Penumbra系统、Solitaire FR和Trepo取栓装置可单独使用或与药物溶栓联合应用以实现血管再通(IIa级推荐;B级证据)。它们改善患者转归的效果尚不确定。需要继续在随机对照试验中对这些装置进行研究,以明确其在改善患者转归方面的有效性。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 7 对于有静脉溶栓禁忌证的患者,使用动脉溶栓或机械取栓治疗是合理的(IIa级推荐;C级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 8 对于静脉溶栓治疗失败的大动脉闭塞患者,进行补救性动脉溶栓或机械取栓治疗可能是合理的。但仍需要更多的随机试验资料(IIb级推荐;B级证据)。(新推荐)
- 9 除Merci取栓器、Penumbra系统、Solitaire FR和Trepo之外的机械取栓装置的有效性尚未明确(IIb级推荐;C级证据)。这些装置仅应在临床试验中使用。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 10 紧急颅内血管成形术和(或)支架置入术的有效性尚未明确。这些操作仅应在临床试验中使用(IIb级推荐;C级证据)。(新推荐)
- 11 对于未经选择的患者,紧急行颈动脉或椎动脉颅外段血管成形术和(或)支架置入的有效性尚未明确(IIb级推荐;C级证据)。在某些情况下可考虑使用这些技术,如颈部动脉粥样硬化或夹层分离导致的急性缺血性卒中(IIb级推荐,C级证据)。需要更多的随机试验资料。(新推荐)

## 9 抗凝药

医生应用静脉抗凝药治疗急性缺血性卒中患者已有超过50年的历史,但这些药物现在已很少使

用<sup>[596-597]</sup>。紧急应用这类药物治疗卒中的理由包括:(1)阻止神经功能恶化;(2)预防早期栓塞复发;(3)改善神经功能转归。AHA以前的专家组认为,关于肝素或其他紧急应用的抗凝药的安全性和有效性,目前的资料要么是阴性结果,要么是不确定的<sup>[11,13,598-599]</sup>。其他研究组也认为,来自临床试验的资料无法明确紧急抗凝治疗在近期缺血性卒中患者中的有效性<sup>[143,600-601]</sup>。

抗凝药常被用于近期卒中患者来预防心源性栓塞的早期复发,包括AF患者。脑栓塞研究组(The Cerebral Embolism Study Group)估计,未经治疗的栓塞性卒中患者的早期栓塞复发率约为12%<sup>[602-603]</sup>。随后,一项试验显示,AF患者1周内卒中复发风险约为8%<sup>[604]</sup>。其他在卒中后紧急应用抗凝药的研究报道的复发率明显较低(约每天0.3%~0.5%)<sup>[605-607]</sup>。这些相对较低的复发率意味着将难以评价抗凝药预防早期栓塞复发的治疗效果。

### 9.1 普通肝素(unfractionate heparin, UFH)

国际卒中试验(International Stroke Trial, IST)评价了在卒中发病48 h内开始皮下注射UFH(5 000或25 000 U/d)的疗效<sup>[606]</sup>。双重随机分组意味着对其中近半数接受肝素治疗的患者也开出了阿司匹林的处方。该研究既没有监测抗凝强度,也没有根据抗凝强度调整剂量。此外,还有一些患者在入组前未进行颅脑影像学检查,因此可能纳入了部分出血性卒中患者。虽然肝素能有效降低早期卒中复发风险,但出血并发症发生率的增高抵消了这种获益。亚组分析显示,肝素并不能降低AF患者的卒中复发风险<sup>[608]</sup>。

其他抗凝研究同样未能显示明确的获益。瑞典的一项研究未能证实肝素在治疗进展性卒中方面的益处<sup>[609]</sup>。意大利的一项单中心研究纳入卒中发病3 h内的患者,首先给予团注剂量,然后静脉滴注肝素,并根据aPTT结果调整剂量<sup>[610]</sup>。肝素治疗组( $n=208$ )有13例患者发生有症状出血并发症(6.2%;7例为致死性),而对照组( $n=210$ )仅有3例患者发生sICH(1.4%)。肝素组和对照组分别有81例(38.9%)和60例(28.6%)患者在90 d时转归良好。根据该研究的结果,研究人员认为,对超早期给予肝素治疗心源性栓塞患者进行进一步的研究是合理的<sup>[611]</sup>。欧洲的一项多中心试验在提前终止前总共对32例患者给予肝素治疗,对35例患者给予

阿司匹林<sup>[612]</sup>。两组患者在转归、缺血性卒中复发率、有症状出血发生率和病死率方面均无显著性差异。Sandercock 等<sup>[613]</sup>对应用抗凝药治疗急性缺血性卒中中进行的一项系统评价显示,紧急抗凝治疗并无任何短期或长期净获益。

一项在心源性栓塞患者中应用抗凝药的汇总分析显示,这些药物能使早期卒中复发率非显著性降低,但脑出血风险显著性增高,而且不能减少死亡或残疾<sup>[614]</sup>。一项观察性研究在准备开始口服抗凝药的 AF 患者中对短期肝素治疗的安全性和有效性进行了评价<sup>[615]</sup>。肝素桥接治疗未能降低血栓栓塞事件风险,也没有使出血并发症风险增高,但患者的住院时间延长。除出血风险外,在急性缺血性卒中患者中应用肝素治疗还可能发生肝素诱导性血小板减少症<sup>[616]</sup>。

## 9.2 低分子肝素 (low-molecular-weight heparin, LMWH) 和达那肝素

多项临床试验已评估了几种不同的 LMWH 或达那肝素治疗急性缺血性卒中患者的疗效。大多数试验对皮下注射这些抗凝药进行了研究。一些试验对这些药物与 UFH 或阿司匹林进行比较,而其他试验将其与对照组或安慰剂组进行比较。这些试验的结果一般都为阴性。

大多数早期 LMWH 试验均显示,早期出血风险的增高超过了早期预防的获益。Kay 等<sup>[617]</sup>在卒中发病后持续 10 d 给予 2 种剂量的那屈肝素治疗,虽然 3 个月时未发现获益,但大剂量那屈肝素组 6 个月时的病死率显著性低于对照组。另一项那屈肝素试验同样未能显示临床转归的改善,且大剂量组出血风险增高<sup>[618]</sup>。挪威的一项试验显示,达肝素在预防复发事件方面并不优于阿司匹林,而且出血风险更高<sup>[604]</sup>。随后的一项亚组分析未能证实任何一个亚组能从达肝素治疗中获益<sup>[619]</sup>。对舍托肝素和亭扎肝素进行的类似试验显示转归良好率与对照组无显著性差异<sup>[620-621]</sup>。

一项随机双盲安慰剂对照试验评价了以因注剂量启动治疗的静脉达那肝素(类肝素/ORG10172)的疗效<sup>[607]</sup>。该试验因有症状出血风险增高而停止招募较严重的卒中患者(NIHSS 评分 > 15 分)。达那肝素并未降低卒中早期复发和神经功能恶化的风险,也未能改善 3 个月时的转归。该试验对不同缺血性卒中亚型患者进行了预先设定的亚组分析,唯一显示治疗具有潜在益处的亚组是继发于大动脉粥

样硬化(狭窄程度 > 50%)的卒中患者,达那肝素组和安慰剂组分别有 53.8% (64/119) 和 38.0% (41/108) 的患者 7 d 时转归良好 ( $P = 0.023$ )<sup>[622]</sup>。一项研究显示伴有严重大动脉粥样硬化的患者卒中早期复发率最高,支持上述研究结果<sup>[623]</sup>。因此,一项在新加坡和香港进行的随机试验在伴有大动脉闭塞性病变的亚裔卒中患者中比较了发病 48 h 内给予阿司匹林或那屈肝素的疗效<sup>[624]</sup>。几乎所有患者都存在颅内动脉重度狭窄或闭塞,但入组患者很少有颅外动脉病变。结果显示,2 个治疗组出血风险和转归良好率均无显著性差异。Woessner 等<sup>[625]</sup>在一项多中心试验中纳入伴有严重动脉狭窄或心脏栓塞源的患者,比较皮下注射依诺肝素或调整剂量 UFH 的疗效,结果显示 2 个治疗组之间无显著性差异。

Bath 等<sup>[626]</sup>对比较阿司匹林与 LMWH 的试验进行了一项汇总分析,结果显示,LMWH 能显著降低静脉血栓栓塞风险,但有症状出血风险增高,而在病死率、卒中复发率和神经功能恶化率方面无显著性差异。他们得出结论:在缺血性卒中患者的常规治疗中不应使用 LMWH 替代阿司匹林。另一项试验在伴有下肢瘫痪的卒中患者中比较了依诺肝素和 UFH 在预防血栓栓塞事件方面的作用,结果显示两者的效果相当<sup>[627]</sup>。Diener 等<sup>[628]</sup>比较了舍托肝素或 UFH 在预防卒中后血栓栓塞事件方面的作用,结果显示,LMWH 至少与 UFH 一样有效。应用 LMWH 依诺肝素预防急性缺血性卒中后 VTE 研究 (Prevention of VTE After Acute Ischemic Stroke With LMWH Enoxaparin, PREVAIL)<sup>[629]</sup> 比较了皮下注射 UFH 或依诺肝素在预防有症状或无症状 DVT 或肺栓塞 (pulmonary embolism, PE) 方面的作用,结果显示,依诺肝素组静脉血栓栓塞风险显著较低 (10% 对 18%; 风险比 0.57, 95% CI 0.44 ~ 0.76,  $P = 0.001$ ), 而出血风险相近。总之,该研究在 LMWH 预防缺血性卒中后静脉血栓栓塞的优势方面提供了最强的证据。2008 年, Sandercock 等<sup>[630]</sup>发表了比较 UFH 和 LMWH 效用的 Cochrane 系统评价的更新版,显示 LMWH 在降低 DVT 风险方面有效,但对于其他潜在的治疗终点,这些资料尚不足以确定 LMWH 是否优于 UFH。

## 9.3 抗凝药作为辅助治疗

目前在静脉 rtPA 治疗后 24 h 内禁用抗血小板药或抗凝药。该限制是基于 NINDS 试验使用的临



床试验方案<sup>[166]</sup>。然而,在溶栓治疗实现血管再通后可能会发生动脉再闭塞<sup>[290,593-594]</sup>。而且,心脏科医生常常将抗凝药和抗血小板药作为急性冠状动脉闭塞多模式治疗方案的一部分。因此,应用抗凝药或抗血小板药可能在维持溶栓治疗后血管通畅方面有所获益。一些动脉r-pro-UK溶栓试验使用 UFH 作为其治疗方案的一部分,而对照组只给予 UFH 治疗<sup>[168,631-632]</sup>。在第一项研究中,接受较大剂量肝素辅助治疗的患者血管再通率和出血风险均有所增高。也曾有过在静脉 rtPA 后静脉应用 UFH 的研究,但没有报告出血并发症增多<sup>[633-634]</sup>。据报道,UFH 与阿昔单抗联合应用的安全性较好<sup>[635]</sup>;然而,辅助性抗凝治疗的安全性和有效性均尚未确定,仍需进一步研究。

#### 9.4 凝血酶抑制药

直接凝血酶抑制药对于急性缺血性卒中可能有用,因为它们具有限制血栓形成的作用。这些药物可被视为抗凝药的替代品,并能用于发生肝素诱导性血小板减少症的患者。达比加群是一种直接凝血酶抑制药,在过去10年里已对其在骨科手术患者中预防术后血栓栓塞事件的作用进行过评价。最近,长期抗凝治疗随机评价(Randomized Evaluation of Long-term Anticoagulation Therapy, RE-LY)研究<sup>[636]</sup>证实,达比加群在预防 AF 患者的卒中或全身性栓塞风险方面优于华法林。小剂量达比加群的预防效果并不劣于华法林,但出血性并发症较少;而大剂量达比加群比华法林更有效,但出血风险相近。2010年10月,FDA 批准较大剂量达比加群(150 mg, 2次/d)用于 AF 患者的卒中预防。对于肾功能不全患者,推荐使用较小剂量(75 mg, 2次/d)。关于另一种直接凝血酶抑制药阿加曲班,一项剂量递增研究显示其能使患者 aPTT 延长,但不会增高病死率或严重出血的风险<sup>[637]</sup>。日本的一项回顾性研究评价了阿加曲班对心源性栓塞患者临床转归的影响<sup>[638]</sup>,显示阿加曲班在降低病死率和改善临床转归方面优于 UFH。也有阿加曲班与静脉和动脉溶栓治疗成功联合应用的个案报道<sup>[637]</sup>。关于阿加曲班在急性卒中患者治疗中的作用,其他研究正在进行之中。

#### 9.5 小结

几项临床试验结果证实,早期应用 UFH 或 LMWH 会增高出血性并发症风险。早期应用抗凝

药并不能降低早期神经功能恶化风险。资料显示,早期应用 UFH 或 LMWH 并不能降低早期卒中复发风险,即使是对于那些存在心脏栓塞源的患者。现有的资料尚不足以证实抗凝药在某些潜在高危亚组(如存在心内或动脉内血栓的患者)中是否可能有效。紧急抗凝治疗在动脉夹层分离或椎基底动脉病变患者中的有效性尚不明确。抗凝药作为机械或药物溶栓的一种辅助治疗的作用也尚未明确。

达比加群最近已被批准用于在 AF 患者预防卒中和全身性栓塞。在卒中发病后启动达比加群治疗的时机以及其他抗凝血酶药物的有效性尚不明确。

#### 9.6 推荐意见

- 1 目前,阿加曲班或其他凝血酶抑制药治疗急性缺血性卒中的疗效尚未确定(Ⅱb级推荐;B级证据)。这些药物应仅限于在临床试验中使用。(新推荐)
- 2 对伴有同侧颈内动脉重度狭窄的缺血性卒中患者进行紧急抗凝治疗的疗效尚未确定(Ⅱb级推荐;B级证据)。(新推荐)
- 3 不推荐以预防早期卒中复发、阻止神经功能恶化或改善卒中转归为目的对急性缺血性卒中患者进行紧急抗凝治疗(Ⅲ级推荐;A级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 4 不推荐在中度到重度卒中患者中因为非脑血管状况给予紧急抗凝治疗,因为会增高严重颅内出血并发症风险(Ⅲ级推荐;A级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 5 不推荐在静脉 rtPA 溶栓后24 h内开始抗凝治疗(Ⅲ级推荐;B级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)

### 10 抗血小板药

#### 10.1 口服药

阿司匹林是研究最为广泛的抗血小板药。2项大样本试验均证实,在卒中发病48 h内开始阿司匹林治疗具有减少死亡或残疾的非显著性趋势,同时出血性并发症稍有增加<sup>[605,606]</sup>。对2项试验进行的合并分析表明,阿司匹林具有轻微但有统计学意义的益处。其主要作用可能要归功于对复发性事件的预防。尚不清楚阿司匹林能否减轻急性卒中本身的神经系统损害。

氯吡格雷或双嘧达莫在急性卒中治疗中的应用仅有有限的经验。当以75 mg/d的剂量开始氯吡格

雷治疗时,需要约 5 d 才能达到抑制血小板聚集的最大效应<sup>[639]</sup>。这种延迟影响了急性缺血性卒中患者的早期治疗效果。300 ~ 600 mg 的单次大剂量氯吡格雷能迅速抑制血小板聚集。在给予负荷剂量的氯吡格雷后继以 75 mg/d 维持已被用于急性心肌缺血患者的治疗。Suri 等<sup>[640]</sup>对 20 例卒中患者在平均发病 25 h 后给予氯吡格雷 600 mg,无一例出现神经功能恶化或颅内出血。另一项探索性研究在卒中或 TIA 患者发病 36 h 内给予 325 mg 阿司匹林和 375 mg 氯吡格雷,结果显示,这种联合用药是安全的,并能防止神经功能恶化<sup>[641]</sup>。泰国的一项小样本研究显示,在卒中发病 48 h 内联合应用阿司匹林和双嘧达莫也是安全的<sup>[642]</sup>。总的来说,这些资料没有为这些抗血小板药在急性缺血性卒中患者中的治疗效用提供可靠的证据。

最近,2 项试验探讨了急性缺血性卒中抗栓药的早期应用。EARLY 试验<sup>[643]</sup>是一项在德国进行的开放性多中心随机研究,在卒中或 TIA 患者发病 24 h 内给予为期 7 d 的阿司匹林单药治疗(100 mg)或阿司匹林(25 mg) + 缓释双嘧达莫(200 mg)联合治疗,然后所有患者接受阿司匹林 + 缓释双嘧达莫联合治疗直至发病后 90 d。2 个治疗组共纳入 543 例患者,联合治疗组有 56% 的患者 90 d 时转归良好(mRS 评分 0 或 1 分),阿司匹林单药治疗组为 52%。将血管不良事件作为一个复合终点进行评估,早期和延迟启动阿司匹林 + 双嘧达莫联合治疗组发生率分别为 10% 和 15%。快速评估卒中和 TIA 以预防早期复发(Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence, FASTER)探索性试验也采用类似的研究设计募集缺血性卒中或 TIA 患者,不同之处在于只纳入小卒中患者(NIHSS 评分 < 4 分)<sup>[644]</sup>。采用析因设计,患者在入组事件发生 24 h 内随机分入氯吡格雷或安慰剂以及辛伐他汀或安慰剂治疗。在纳入 394 例患者后,该研究由于日常治疗中他汀类药物使用的增多而被迫提前终止。氯吡格雷组 90 d 卒中风险为 7.1%,而安慰剂组为 10.8% (校正后风险比 -3.8%,  $P = 0.019$ )。氯吡格雷组有 2 例患者发生颅内出血,而安慰剂组则未发生。这 2 项研究显示,在接受溶栓治疗的患者中,早期应用抗栓治疗进行复发性卒中二级预防似乎与延迟应用同样安全。

## 10.2 静脉应用抗血小板药

血小板糖蛋白 II b/III a 受体抑制药正在被考虑

用于急性缺血性卒中的治疗,因为它可增高血管再通率和改善微循环<sup>[645-646]</sup>。对其中的一种药物阿昔单抗已开展了一系列研究,包括一些病例报道和小样本临床病例系列研究;有些研究单独应用这种药物,而另一些研究则将其作为一种辅助用药,通常与药物溶栓或机械碎栓术联合应用<sup>[545,635,647-653]</sup>。阿昔单抗的疗效也已在临床研究项目中进行过评价,包括一项剂量递增研究、一项 II 期剂量验证研究和一项 III 期临床试验<sup>[654-656]</sup>。前 2 项研究结果表明,用于治疗急性冠状动脉病变的阿昔单抗剂量和方案的安全性较好<sup>[654-655]</sup>。II 期试验结果显示,在卒中发病 5 h 内接受阿昔单抗治疗的患者转归良好率有增高的趋势<sup>[655]</sup>。遗憾的是,对参加 III 期试验的最初 439 例患者进行的中期分析结果显示阿昔单抗治疗的风险效益比无法令人接受,从而导致试验终止<sup>[656]</sup>。作为这项 III 期试验的一部分,研究人员还在醒来时发现卒中的患者中对阿昔单抗的疗效进行了评价。结果表明,在这种情况下应用阿昔单抗导致的出血风险超出了预期的安全界限,因此该组患者的募集工作先于该试验的其他部分终止<sup>[657]</sup>。

其他肠外途径给药的糖蛋白 II b/III a 受体阻滞药也正在作为单药治疗或作为其他血管再通疗法的辅助用药在急性缺血性卒中患者中进行研究。大多数研究为替罗非班或依替巴肽治疗的小样本病例系列报道<sup>[658-663]</sup>。虽然使用阿昔单抗治疗急性缺血性卒中会增高出血风险,但一项 II 期试验显示,替罗非班并不会增高出血性转化或脑实质出血发生率,而且能降低 5 个月时的病死率<sup>[664]</sup>。替罗非班治疗急性缺血性卒中安全性(Safety of Tirofiban in Acute Ischemic Stroke, SaTIS)研究是一项开放标签的 II 期前瞻性安慰剂对照随机试验,在 11 个中心纳入 260 例缺血性卒中患者,NIHSS 评分范围为 4 ~ 18 分,年龄 18 ~ 82 岁,发病后 3 ~ 22 h 内静脉注射替罗非班(最初 30 min 注射 0.4  $\mu\text{g}/\text{kg}$ ,然后以 0.1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  的剂量持续静脉滴注 48 h)。在接受治疗的患者中,约 1% 出现可逆性血小板减少症。安慰剂组正在服用阿司匹林的比例高于替罗非班组。在 3 种糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药中,替罗非班的药理学机制不同于阿昔单抗和依替巴肽。SaTIS 试验显示,替罗非班在出血并发症方面的安全性相对较好,这可能与替罗非班是非肽类糖蛋白 II b/III a 受体拮抗药以及其生物半衰期为 4 ~ 8 h 有关,停药 2 h 后血小板功能即可恢复正常。

最近,急性缺血性卒中联合应用依替巴肽和 rtPA 溶栓试验 (Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rtPA in Acute Ischemic Stroke, CLEAR) 的结果已发表<sup>[532]</sup>。这项随机双盲剂量递增研究对联合应用依替巴肽 [75 mg/kg 团注, 然后 0.75 mg/(kg·min) 静脉滴注] 和 rtPA (静脉注射, 0.3 mg/kg 或 0.45 mg/kg) 与单独使用常规剂量静脉 rtPA 溶栓治疗进行了比较。结果表明, 这种联合治疗方法安全, 尽管单独接受常规剂量静脉 rtPA 的患者转归有更好的趋势。目前, CLEAR 的研究者正在进行一项随访 II 期研究——CLEAR-ER。

最近, Zinkstok 等<sup>[665]</sup> 在一项开放标签的多中心随机研究中比较了在静脉 rtPA 治疗启动后 90 min 内早期静脉注射阿司匹林与单独静脉 rtPA 溶栓治疗的安全性和有效性。2 个治疗组均在静脉 rtPA 溶栓后 24 h 开始口服阿司匹林。该研究计划募集 800 例患者, 但在纳入 642 例之后, 因阿司匹林治疗组 sICH 过多而被迫提前终止。静脉阿司匹林与 rtPA 联合治疗组发生 sICH 的风险是单独静脉 rtPA 治疗组的 2 倍以上 (4.3% 对 1.6%;  $P=0.04$ ), 90 d 时转归良好 (mRS 评分 0~2 分) 率无显著性差异 (57.2% 对 54%)。

### 10.3 小结

现有的资料表明, 在卒中发病后 48 h 内服用阿司匹林能轻微但具有统计学意义地降低死亡和转归不良率。阿司匹林的主要作用似乎要归功于减少早期卒中复发。应用其他抗血小板药, 包括氯吡格雷单独或与阿司匹林联合应用于治疗急性缺血性卒中的资料有限。此外, 尚缺乏在静脉溶栓 24 h 内应用抗血小板药的安全性资料。长期服用抗血小板药预防卒中复发的相对适应证参见其他指南和建议声明<sup>[302,666]</sup>。

静脉应用抗血小板药的研究正在进行之中。一项国际试验未能证实急性缺血性卒中发病 6 h 内应用阿昔单抗有可接受的安全性和益处。其他此类药物正在与机械碎栓或药物溶栓联合应用中进行评价。还需要进行更多研究, 以明确这些药物在急性缺血性卒中患者治疗中的作用。

### 10.4 推荐意见

- 1 对于大多数患者, 推荐在卒中发病后 24~48 h 内口服阿司匹林 (初始剂量为 325 mg) (I 级推荐; A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup> 未做更

改)

- 2 氯吡格雷治疗急性缺血性卒中的有效性尚不确定 (II b 级推荐; C 级证据)。需要进行更多研究, 以评价急性卒中患者紧急给予氯吡格雷的疗效。(较前版指南<sup>[13]</sup> 有更改)
- 3 静脉注射替罗非班和依替巴肽的疗效尚不明确, 这些药物仅应在临床试验中使用 (II b 级推荐; C 级证据)。(新推荐)
- 4 不推荐阿司匹林替代其他早期干预方法 (包括静脉 rtPA) 来治疗急性缺血性卒中 (III 级推荐; B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup> 未做更改)
- 5 不推荐应用其他静脉抗血小板药物来抑制糖蛋白 II b/III a 受体 (III 级推荐; B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup> 有更改)。还需要进行更多的研究, 以评价紧急给予这些药物作为急性缺血性卒中患者的一种治疗选择的有效性。
- 6 不推荐在静脉溶栓 24 h 内给予阿司匹林 (或其他抗血小板药) 作为辅助治疗 (III 级推荐; C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup> 有更改)

## 11 扩容、血管扩张和诱导高血压

缺血性卒中是由动脉闭塞以及随后的局部脑血流量减少所致, 可根据局部脑血流量改变分为 2 个不同区域: 严重减少区 (梗死核心) 和 中度减少区 (半暗带)<sup>[667-668]</sup>。半暗带可持续存活数小时, 因为通过侧支供血和小动脉扩张可维持一定程度的血流<sup>[669-670]</sup>。30 多年来, 研究人员一直在研究通过改善部分闭塞血管或脑侧支循环的血流量来增加急性缺血性卒中脑灌注的干预方法。这些治疗手段旨在迅速改变血液流变学、扩充血容量以及增高全身或局部血压。迄今为止, 急性期临床试验尚未证实这些方法有明确的疗效, 但一些正在进行的试验可能会为缺血性卒中患者提供一种广泛适用的新型疗法。

### 11.1 高血容量和血液稀释治疗急性缺血性卒中

在缺血性卒中急性期会出现血液黏度增高, 这是由于容量耗竭、白细胞激活、红细胞聚集、纤维蛋白原水平升高以及红细胞变形能力下降所致<sup>[671-675]</sup>。红细胞比容增高的缺血性卒中患者易发生再灌注减少、梗死体积增大以及病死率增高<sup>[671,674]</sup>。因此, 血液稀释和扩容治疗被建议作为治疗选择, 以降低血液黏度、增加侧支循环和微循环的血流量以及提高携氧能力<sup>[676-682]</sup>。



一项汇总分析<sup>[683]</sup>对18项在卒中发病后72 h内开始血液稀释疗法的试验进行了总结,其中8项采用放血与血容量扩张药联合应用,10项试验单独使用扩容治疗。总共使用了3种不同的血容量扩张药,其中12项试验使用右旋糖酐40,5项试验使用羟乙基淀粉,1项试验使用白蛋白。结果显示,血液稀释不能显著降低发病最初4周内( $OR\ 1.1, 95\%\ CI\ 0.9\sim 1.4$ )或3~6个月内( $OR\ 1.0, 95\%\ CI\ 0.8\sim 1.2$ )的病死率,而且两组死亡、生活依赖或进入专门护理机构的患者比例相近( $OR\ 1.0, 95\%\ CI\ 0.8\sim 1.2$ )。不过,血液稀释组严重心脏事件风险也并未增高。

### 11.2 血管扩张药治疗急性缺血性卒中

血管扩张药治疗急性缺血性卒中的研究已有40多年的历史。最初,血管扩张被作为治疗和预防TIA的一种方法进行研究。最近,已在急性缺血性卒中患者中对甲基黄嘌呤衍生物,特别是己酮可可碱、丙戊茶碱和喷替茶碱的血管扩张作用进行了评估。除血管扩张作用外,甲基黄嘌呤类药物还可降低血液黏度、提高红细胞变形能力、抑制血小板聚集和减少自由基生成。大多数甲基黄嘌呤类药物试验是在缺血性卒中的亚急性期对血管的扩张作用进行的研究。在对110例中国急性皮质和腔隙性卒中患者进行的一项小样本随机试验中,Chan和Kay<sup>[684]</sup>在卒中发病后36~48 h内开始使用己酮可可碱进行血管扩张治疗,同时联合应用阿司匹林,治疗共连续5 d。在1周时,2个治疗组腔隙性卒中患者的转归无显著性差异,但皮质卒中患者病残率显著性降低<sup>[684]</sup>。然而,随后的研究未能进一步证实这种效果,对4项己酮可可碱试验和1项丙戊茶碱试验进行的Cochrane评价显示,目前尚无足够的证据来可靠地评价甲基黄嘌呤类药物治疗急性缺血性卒中的有效性和安全性<sup>[685]</sup>。

### 11.3 诱导高血压治疗急性缺血性卒中

升高全身血压可通过增加对病理性血管扩张缺乏自动调节性收缩反应的侧支循环和小动脉的血流量,从而增加局部脑血流量<sup>[686-690]</sup>。由于患者在侧支循环形成、血管自动调节功能保存程度、全身血压反应以及是否存在半暗带的不同,临床反应各异。

Rordorf等<sup>[691]</sup>对一组缺血性卒中患者进行了回顾性分析,其中33例患者未给予升压药,30例患者在发病12 h内给予去氧肾上腺素。结果显示,2组病

残率和病死率无显著性差异。在30例接受诱导高血压治疗的患者中,有10例确定了收缩压阈值(平均为156 mm Hg),血压低于该阈值时缺血性损伤加重,高于此阈值则缺血性损伤改善。在确定了诱导高血压能使病情改善的血压阈值的患者中,狭窄/闭塞动脉的平均数量更多。第2项探索性研究应用去氧肾上腺素使急性卒中患者的收缩压提高20%但不超过200 mm Hg,在13例接受治疗的患者中,有7例NIHSS评分改善2分,无一例出现全身或神经系统并发症<sup>[692]</sup>。Marzan等<sup>[693]</sup>报道了在发病后平均13 h内应用去氧肾上腺素诱导高血压(较基线增高10%~20%)的效果。在给药后12 h逐渐减少剂量,当血压维持稳定后停药。结果显示,33例患者中有9例(27%)在早期(开始给药8 h内)出现神经功能改善(NIHSS评分改善 $\geq 2$ 分),2例发生颅内出血。Hillis等<sup>[694]</sup>对连续纳入的弥散-灌注不匹配区较大的患者随机分组给予诱导高血压( $n=9$ )或常规治疗( $n=6$ )。在诱导高血压之前和期间进行连续DWI和PWI检查。结果显示,接受诱导高血压治疗的患者治疗后1~3 d时的NIHSS评分、认知功能评分和低灌注组织的容积显著改善,平均动脉压与日常认知功能测试的准确性高度相关。Koenig等<sup>[695]</sup>对100例接受过PWI检查的急性缺血性卒中患者进行了分析,其中46例应用各种升压药诱导高血压,35%的患者平均动脉压达到目标(较基线水平增高10%~20%)。与54例接受常规治疗的患者相比,其住院期间和出院时的NIHSS评分相近,不良事件发生率也无显著性差异。Shah等<sup>[696]</sup>报道了3例在动脉溶栓实现部分血管再通后接受诱导高血压(不超过180 mm Hg)治疗的卒中患者,结果显示转归良好且未出现并发症。

现有的证据表明,一小部分缺血性卒中患者可从超早期使用药物适当升高全身血压(10%~20%)中获益。目前对这类患者的选择尚缺乏明确的标准,但研究最多的是血管狭窄闭塞性病变导致严重灌注缺损但不适合溶栓和介入治疗的患者以及神经功能变化与全身血压变化密切相关的患者。采用短程(30~60 min)血管加压素输注试验可能有助于识别能从这种治疗方法中获益的潜在患者。

### 11.4 白蛋白治疗急性缺血性卒中

白蛋白通过抑制内源性和外源性氧化应激、维持血浆胶体渗透压以及保护脑缺血部位微血管的完

整性而发挥神经保护作用<sup>[697]</sup>。在局灶性脑缺血实验模型中,白蛋白可减轻缺血性脑水肿、改善局部脑血流量、减少缺血后血栓形成、增加微血管血流量并向缺血脑组织提供游离脂肪酸<sup>[672,698-699]</sup>。一些观察性研究显示,入院时血清白蛋白含量降低的缺血性卒中患者病死率和残疾率较高<sup>[700-701]</sup>。白蛋白治疗急性卒中(Albumin in Acute Stroke, ALIAS)探索性临床试验在急性缺血性卒中发病16 h内开始静脉输注25%人血白蛋白,输注时间为2 h,共6个剂量(0.34~2.05 g/kg)<sup>[702-703]</sup>。82例受试者接受白蛋白治疗,其中42例同时接受静脉rtPA溶栓治疗。唯一由白蛋白引起的不良反应是轻度或中度肺水肿,见于13%的患者,从而证实急性缺血性卒中患者对白蛋白的耐受性良好,在剂量范围内没有出现严重的并发症。校正静脉rtPA溶栓的影响后,最大的3个白蛋白剂量组出现转归良好(定义为3个月时mRS评分0~1分或NIHSS评分0~1分)的可能性较小剂量组高81%,较NINDS rtPA卒中试验的历史队列对照高95%。在接受静脉rtPA治疗的患者中,较大剂量白蛋白组转归良好的可能性是较小剂量组的3倍。该试验表明,大剂量白蛋白在缺血性卒中后可能具有神经保护作用,而且白蛋白与静脉rtPA溶栓之间具有协同效应。一项大样本Ⅲ期多中心随机安慰剂对照疗效试验——ALIAS2<sup>[704]</sup>对卒中发病后5 h内开始25%白蛋白(剂量为2.0 mg/kg,输注时间为2 h)或安慰剂的疗效进行了比较。主要疗效终点为3个月时NIHSS评分0~1分和(或)mRS评分0~1分<sup>[704]</sup>。对最初纳入的436例患者进行的中期安全性分析导致研究设计修改,以便提高安全性和最大限度降低充血性心力衰竭的发生率<sup>[705]</sup>。对第1部分研究数据进行的探索性疗效分析显示,白蛋白组转归有更好的趋势<sup>[706]</sup>。在2012年秋季,该研究的数据安全和监督委员会在经过中期分析后停止了患者的继续募集,进一步的研究结果尚未公布。

### 11.5 机械方法增加血流量

采用机械方法通过Willis环和软脑膜侧支循环增加脑灌注既可改善脑血流量,又可避免应用血管加压药带来的并发症。来自动物模型和人类研究的资料证实,在主动脉手术时通常通过夹闭降主动脉阻断主动脉,使血流出现从下肢循环床到脑组织的净转移,从而使脑血流量增加<sup>[707-715]</sup>。该证据导致了一种新型球囊导管装置的发明,该装置将2个球囊连在一条导管两端,并分别置于腹主动脉的肾下

和肾上部位(NeuroFlo装置;CoAxia, Maple Grove, MN)。经股动脉插入后,将球囊贯序充气膨胀至主动脉管径的70%左右,持续45 min~1 h,随后撤除<sup>[716]</sup>。一项临床可行性研究纳入17例发病12 h内的急性缺血性卒中患者,结果表明,超过半数患者在治疗期间和治疗后24 h神经系统症状出现改善<sup>[717]</sup>。一项纳入发病14 h内缺血性卒中患者的多中心随机对照试验于2010年结束,结果显示,在临床转归方面无显著性差异,但也未发现安全性问题<sup>[718-719]</sup>。与对照组相比,治疗组病死率具有无统计学意义的下降趋势(11.3%对6.3%)。

另一种有可能增加脑血流量的方法是体外反搏疗法,它已被批准用于治疗伴有顽固性心绞痛的缺血性心脏病患者。该疗法是使用一种装置在每个心动周期以序贯方式使包裹于下肢的充气袖带膨胀,从而增加舒张期冠状动脉血流和改善收缩期周围血管负荷<sup>[720]</sup>。也有证据表明,该方法可促进缺血心肌内侧支血管的形成和募集<sup>[721]</sup>。对于脑血管床,研究表明体外反搏能增加颈动脉<sup>[722]</sup>和MCA<sup>[723]</sup>内的舒张期血流。此外,一项在卒中发病后2个月内进行的小样本探索性亚急性期体外反搏试验得出了有希望的结果<sup>[724]</sup>。在这些研究结果的基础上,一项在超过静脉溶栓或介入治疗时间窗的急性缺血性卒中患者中开展的随机剂量探索试验正在进行之中。

增加脑侧支血流是一个引人注目的概念,它使我们看到了急性缺血性卒中治疗的希望。尽管上述治疗方法值得进一步研究,但目前尚无证据支持其应用于急性缺血性卒中患者。

### 11.6 推荐意见

- 1 在全身低血压导致神经功能恶化的特殊情况下,医生可应用血管加压药来改善脑血流量。如果采用药物诱导高血压,推荐进行密切的神经功能和心脏监护(I级推荐;C级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 2 在获得进一步的确定性疗效证据之前,大剂量白蛋白治疗尚不能用于大多数急性缺血性卒中患者。(IIb级推荐;B级证据)。(新推荐)
- 3 目前,应用机械装置增加脑血流量在急性缺血性卒中治疗中的有效性尚未明确。(IIb级推荐;B级证据)。这些装置应仅限于在临床试验中使用。(新推荐)
- 4 药物诱导高血压治疗急性缺血性卒中的有效

性尚未明确(Ⅱb级推荐;B级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)。诱导高血压应仅在临床试验中使用。

- 5 不推荐在急性缺血性卒中患者中通过扩容进行稀释血液治疗(Ⅲ级推荐;A级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 6 不推荐应用己酮可可碱等血管扩张药治疗急性缺血性卒中(Ⅲ级推荐;A级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)

## 12 神经保护治疗

神经保护治疗是指应用一种直接影响脑组织(而非脑组织再灌注)的疗法,来挽救仍然存活的缺血半暗带或延缓其形成梗死。因为许多潜在的神经保护疗法在治疗出血性和缺血性卒中方面都可能安全和有效,所以理想的神经保护疗法应在治疗过程中尽早应用,包括院前环境,并能在患者接受其他诊疗措施(如颅脑影像学检查以及其后的溶栓或血管内介入治疗)的同时继续应用。

### 12.1 药物

那些能减轻急性缺血或再灌注对细胞损伤的药物也可能会减轻卒中后的神经系统损伤,潜在的治疗策略包括抑制兴奋性氨基酸(如谷氨酸)、Ca<sup>2+</sup>的跨膜流动、细胞内蛋白酶激活、细胞凋亡、自由基损伤、炎症反应以及膜修复。有关急性卒中实验性神经保护治疗的报道已超过1 000篇,涉及的临床试验也已超过100项<sup>[725-726]</sup>。大部分临床试验的结果令人失望。在某些情况下,治疗组转归较对照组更差,或者不良事件发生率过高<sup>[727]</sup>。早期应用神经保护治疗的大部分试验在广为接受的4~6 h治疗时间窗过后启动<sup>[697]</sup>。虽然有些临床研究规模较小或设计不当,但也有一些样本量足够大且方法学严谨的试验提供了重要的信息<sup>[728]</sup>。需要有遵循卒中治疗学术产业圆桌会议(Stroke Therapy Academic Industry Roundtable, STAIR)标准的创新临床试验设计和新药来证明神经保护策略能有助于卒中的治疗<sup>[550]</sup>。

尼莫地平已被批准用于预防动脉瘤性蛛网膜下腔出血后的缺血性卒中<sup>[729]</sup>。许多重要的缺血性卒中临床试验对尼莫地平的疗效进行了评价,但结果通常为阴性<sup>[413,430,730-732]</sup>。在某些情况下,尼莫地平组转归较对照组更差<sup>[430,732]</sup>。据推测,较高的转归不良率归咎于尼莫地平的抗高血压作用<sup>[430]</sup>。氟桂利嗪、伊拉地平和达罗地平的试验结果也均为阴

性<sup>[733-735]</sup>。虽然尼卡地平已被用来治疗卒中时的高血压,但对其作为卒中神经保护药的试验却很少<sup>[736-737]</sup>。2000年发表的一项有关钙通道阻滞药的汇总分析显示,尚无证据表明这类药物能改善缺血性卒中的转归<sup>[738]</sup>。

几种N-甲基-D-天冬氨酸受体拮抗药的临床试验结果大多数为阴性,且严重不良事件发生率增高<sup>[739-752]</sup>。2003年有关兴奋性氨基酸调节剂试验的一项系统评价显示,这种治疗方法既不能降低病死率,也无法改善临床转归<sup>[753]</sup>。多项临床试验对芦贝鲁唑(被认为能下调谷氨酸激活的一氧化氮合酶通路)的疗效进行了评价,其中一项试验对该药与静脉rtPA联合应用的疗效进行了评估<sup>[754]</sup>。尽管一项探索性研究表明芦贝鲁唑的安全性较好且能降低病死率,但随后更大规模的临床试验却显示其在降低卒中病死率和改善转归方面并无作用<sup>[502,755-756]</sup>。对这些试验进行的一项分析得出结论:没有证据支持芦贝鲁唑的有效性<sup>[757]</sup>。

多项试验对单独或与静脉rtPA联合应用γ-氨基丁酸受体激动剂氯美噻唑的疗效进行了评价<sup>[758]</sup>,这种药物也被用于治疗出血性卒中<sup>[759-760]</sup>。较大规模的临床试验均未证实氯美噻唑有改善缺血性卒中转归的作用<sup>[758,761-763]</sup>。对另一种γ-氨基丁酸激动剂地西泮进行的随机试验证实其不能改善3个月时的转归<sup>[764]</sup>。虽然一项纳洛酮剂量递增研究证实了其安全性,但未能显示有效的证据<sup>[765]</sup>。同样,试验也未能证实阿片受体拮抗剂纳美芬的有效性<sup>[472,766]</sup>。

众所周知,脑缺血时产生的自由基是神经元损伤的介质。在初步研究中,自由基捕获剂NXY-059被证实耐受性很好<sup>[767]</sup>。初期关键性试验显示,其有可能改善90 d时的残疾(以mRS评分进行评价)并降低颅内出血发生率<sup>[768]</sup>。然而,在超过3 000例患者中进行的一项验证性关键试验却未能证实其对90 d时功能状态或颅内出血发生率的益处<sup>[769]</sup>。替拉扎特是能抑制脂质过氧化反应的自由基清除剂,一项试验由于中期分析未能显示其有效性而提前终止<sup>[770-771]</sup>。对有关替拉扎特的所有临床试验(包括在蛛网膜下腔出血中的应用)进行的分析显示,替拉扎特不能改善临床转归<sup>[772]</sup>。对抗氧化剂依布硒进行的一项剂量递增试验提示,其在改善卒中转归方面可能安全、有效<sup>[773]</sup>。Ⅲ期临床试验的病例募集工作已于2002年完成,但试验结果至今尚未报



道<sup>[774]</sup>。一项小样本临床试验显示,自由基清除剂和抗氧化剂依达拉奉可能会改善转归<sup>[775]</sup>。迄今为止,尚无足够的证据支持在缺血性卒中患者中使用这些药物。

有关神经保护药的试验仍在继续之中。一项在卒中发病后 6 h 内联合应用咖啡因和乙醇的探索性研究显示该疗法相对安全<sup>[776]</sup>。对这种干预方法联合静脉 rtPA 以及静脉 rtPA + 低温治疗的进一步评价正在进行之中。镁同时具有兴奋性氨基酸受体阻滞、钙通道阻滞和脑血管扩张作用,其疗效已在一系列临床研究中进行过评价。虽然初步研究表明镁的耐受性良好并有可能改善转归,但后来的一项大样本临床试验却得出了阴性结果<sup>[777-780]</sup>。对这些早期试验的一个批评是通常晚至卒中发病后 12 h 才开始给药。随后,一项研究对超早期应用硫酸镁的安全性和可行性进行了评价,通过电话获得知情同意后,急救人员在现场就对疑似卒中患者应用硫酸镁。在纳入的 20 例患者中(其中 80% 为缺血性卒中),70% 在发病 2 h 内接受硫酸镁静脉输注<sup>[781]</sup>。一项更大样本的 III 期院前硫酸镁治疗试验正在进行之中。

一些临床研究已对具有稳定细胞膜的一种磷脂前体——胞磷胆碱的疗效进行了探讨<sup>[782-784]</sup>。这些试验并未证实其治疗效果,但后来基于研究水平的一项汇总分析发现其在减少残疾方面存在净获益<sup>[785]</sup>。一项基于患者水平的合并分析显示,如果在发病 24 h 内开始治疗,则中到重度卒中患者有可能从中获益<sup>[786]</sup>。国际急性卒中胞磷胆碱试验(International Citicoline Trial on Acute Stroke, ICTUS)是在欧洲进行的一项大样本多中心随机试验,纳入 2 298 例发病 24 h 内的中到重度缺血性卒中患者<sup>[787]</sup>。因为未发现有效性,该试验于 2011 年提前终止;90 d 总体转归终点未显示显著性差异( $OR$  1.03, 95%  $CI$  0.86 ~ 1.25;  $P = 0.364$ )<sup>[788]</sup>。对同样具有细胞膜稳定作用的神经节苷脂 GM1 进行的几项试验未能证实其能改善转归<sup>[789-792]</sup>,对该药进行的系统评价也未显示任何治疗获益<sup>[793]</sup>。

除降低低密度脂蛋白胆固醇外,他汀类药物还能发挥急性神经保护作用,包括改善血管内皮功能、增加脑血流量和抗炎作用。评价他汀类药物作为急性神经保护药的剂量递增试验正在进行之中<sup>[794]</sup>。在一项包括 89 例患者的小样本随机试验中,对正在长期服用他汀类药物的缺血性卒中患者在发病 24 h 内随机分组停用他汀类药物 3 d 或继续他汀类药物

治疗。患者从发病到纳入的时间中位数为 6 h。结果显示,在卒中急性期短暂停用他汀类药物会使 3 个月时的死亡或生活依赖风险增高<sup>[795]</sup>。早期应用他汀类药物的疗效还有待进一步研究。

造血生长因子除能调节骨髓造血功能外,还能在人脑中发挥多种潜在的神经保护作用。一项小样本探索性试验显示,红细胞生成素能非显著性地降低死亡和生活依赖的患者比例<sup>[796]</sup>;然而,来自一项关键性试验的初步资料却显示,红细胞生成素治疗会增高病死率<sup>[797]</sup>。另一项应用红细胞生成素治疗急性卒中的 I 期试验正在进行之中。2 项小样本试验表明,粒细胞集落刺激因子能非显著性地降低死亡和生活依赖的患者比例<sup>[798]</sup>。

同样,对减轻缺血后炎症反应的药物也进行过评价。一项随机试验显示,细胞间黏附分子-1 拮抗药恩莫单抗会使包括死亡在内的转归不良率增高<sup>[799]</sup>。另一项试验对中性粒细胞抑制因子进行了研究,结果显示,其尽管安全但不能改善转归<sup>[800]</sup>。对具有潜在神经营养和神经保护作用的脑蛋白水解物注射液(商品名:施普善)进行的一项小样本研究显示,其安全并有可能改善转归<sup>[801]</sup>。对碱性成纤维细胞生长因子曲夫明(trafermin)进行的初步研究显示,虽然患者的耐受性良好,但治疗组病死率增高<sup>[728,802]</sup>。对于干扰素- $\beta$ 、腺苷 A1 受体激动剂和一氧化氮合酶抑制剂等神经保护疗法的试验正在进行之中。

在具有明确神经保护作用的药物被推荐用于治疗急性缺血性卒中之前,仍需进行大量的实验和临床研究。目前已提出了改进神经保护药临床前和临床研究的一些方法,如 STAIR 指南<sup>[803-804]</sup>。希望正在进行的单独应用或与恢复灌注等措施联合应用神经保护药的研究能证实其安全性和有效性。

## 12.2 低温

实验性局灶性缺氧脑损伤模型已证实,低温具有神经保护作用。低温可降低能量消耗、减轻细胞内酸中毒、减少缺血细胞的  $Ca^{2+}$  内流、抑制氧自由基生成、改变细胞凋亡信号、抑制炎症反应和细胞因子生成以及减轻兴奋性氨基酸的影响<sup>[805-806]</sup>。深低温常被用于大型手术的脑保护。轻中度低温能改善心脏停搏患者的神经功能转归,因此低温成为第 1 种被 AHA 推荐用于心脏停搏后昏迷患者的神经保护措施<sup>[807-810]</sup>。相反,一项多中心临床试验显示,在破裂颅内动脉瘤手术治疗期间给予轻度低温

治疗不能改善蛛网膜下腔出血后的转归<sup>[811]</sup>。

一些小样本临床研究评估了诱导适度低温治疗急性缺血性卒中的可行性<sup>[812-818]</sup>。2 项评价低温治疗恶性脑梗死疗效的小样本研究结果喜忧参半<sup>[819-820]</sup>。治疗性低温有可能诱发低血压、心律失常和肺炎等不良反应<sup>[821]</sup>。Den Hertog 等<sup>[822]</sup>在 2009 年进行的一项系统评价显示,在卒中患者中应用低温治疗既无获益也无害处。然而,这并不能排除低温具有显著的临床效益,因此建议进行大样本临床试验来进一步评估低温的效果。

目前大多数探索性临床试验的目的都是为了确定各种降温技术的安全性和可行性,这些试验通常采用队列研究或病例对照研究设计来比较临床疗效,但迄今为止,尚无一试验能提供 I 级证据,也没有足够的样本量来提供充分有效的结果。使用降温毯诱导轻度到中度低温的研究显示,降温速度相对缓慢,寒战对于既无瘫痪也未接受机械通气的患者是一个重要问题。应用中度低温(尤其通过血管内介入技术)能更迅速达到目标温度,但这种程度的低温(32~33℃)的并发症似乎更多,包括低血压、心律失常、肺炎和血小板减少症。当复温速度过快时,重度大脑半球卒中患者,尤其是伴有水肿和占位效应时,容易出现颅内压反跳性增高。轻度或适度低温(34~35℃)的临床并发症似乎较少。

有关低温治疗在急性局灶性脑缺血中的临床应用仍有太多问题需要回答,包括启动低温治疗的时间窗、诱导低温的速度、低温的水平和持续时间、复温的速度以及并发症最少的最有效的低温实施方式。其他需要考虑的问题包括正确或最佳的患者选择方法、同时进行的其他干预方法(如溶栓和开颅减压术)以及局部(冰帽或局部低温盐水输注)或全身(降温毯或血管内导管)降温的选择。

最近,许多学者正在积极对低温与其他潜在神经保护策略的联合应用进行研究。有学者提出将低温与静脉给予硫酸镁、咖啡因和乙醇联合治疗,以观察其是否有协同效应<sup>[823-824]</sup>。正在进行的单独应用或与其他疗法联合应用诱导低温的可行性和大样本临床试验有可能会增加我们对低温在急性脑缺血治疗中的作用的认知。但在获得这些研究结果之前,仍没有充分的临床证据支持诱导低温用于急性卒中的治疗。

### 12.3 高压氧

高压氧疗法(hyperbaric oxygen therapy, HBOT)

是将患者放在一个专门的高压氧舱内,其压力为数倍大气压(通常为1.5~3.0个绝对大气压),并使氧浓度达到100%。这样会增高氧在血浆内的溶解度以达到能满足组织需要的水平,使血红蛋白结合氧只有很少的解离<sup>[825]</sup>。其对患者的不良影响一般仅限于短暂性近视、中耳或鼻窦气压伤和幽闭恐怖症,但偶尔可能会诱发病性发作<sup>[825]</sup>。HBOT可用于治疗由空气栓塞或减压病导致的缺血性神经系统症状<sup>[826-827]</sup>。尽管HBOT在急性脑缺血临床前研究中显示出一定的获益<sup>[828-833]</sup>,但在急性卒中患者中进行的临床试验尚无定论或者显示其不能改善转归<sup>[834-837]</sup>。一项汇总分析也未能显示HBOT有改善急性卒中临床转归的证据<sup>[838]</sup>。在这些试验中,从卒中发病到启动HBOT之间的时间延迟是一个重要问题,但它是HBOT的固有难题,因为需要在专门的高压氧舱内治疗。现有资料不支持HBOT常规应用于急性缺血性卒中患者的治疗。

### 12.4 近红外激光治疗

将波长为808 nm的低能量激光施加于剃去头发的颅骨输送近红外光谱的能量已被作为急性缺血性卒中的一种潜在治疗方法进行过研究<sup>[839]</sup>。其可能的作用机制是光生物刺激,近红外光辐射被线粒体的载体吸收后可促进酶的活性、增加ATP的产生、促进缺血半暗带的组织存活和增强神经恢复<sup>[840-842]</sup>。

由于对动物模型治疗有效<sup>[843-846]</sup>,因此在120例急性缺血性卒中患者中进行了一项安全性和初步疗效试验,NIHSS评分、mRS评分、Barthel指数和格拉斯哥转归量表(Glasgow Outcome Scale)评分显示,这种治疗方法能显著改善患者转归<sup>[847]</sup>。一项包括660例患者的验证性临床试验报道了阳性趋势,但没有明确的获益,因此计划另外开展一项采用经过修订的纳入标准的关键性试验<sup>[848]</sup>。但迄今为止,近红外激光治疗急性缺血性卒中的疗效尚未得到证实。

### 12.5 推荐意见

- 1 在缺血性卒中发病时正在服用他汀类药物的患者,在急性期继续接受他汀类药物治疗是合理的(IIa级推荐;B级证据)。(新推荐)
- 2 诱导低温治疗缺血性卒中的疗效尚不明确,建议进一步研究(IIb级推荐;B级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)

- 3 目前,经颅近红外激光疗法用于急性缺血性卒中治疗的疗效尚不明确(Ⅱb级推荐;B级证据),建议进一步研究。(新推荐)
- 4 目前,没有一种具有潜在神经保护作用的药物被证实能改善缺血性卒中的转归,不推荐使用其他神经保护药(Ⅲ级推荐;A级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 5 HBOT的疗效尚无定论,一些资料表明这种干预方法可能有害。因此,除继发于空气栓塞的卒中外,不推荐HBOT用于急性缺血性卒中患者的治疗(Ⅲ级推荐;B级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)

### 13 外科手术

#### 13.1 CEA

近年来,越来越多的医生在急性卒中或进展性卒中患者中应用CEA进行早期或立即血运重建治疗(急诊手术,通常在最初24 h内)。其理由是接受药物治疗的患者在等待血运重建期间有一定的卒中复发风险<sup>[849-850]</sup>。

此外,这种治疗策略理论上的益处包括:(1)消除血栓栓塞碎片的来源从而降低复发事件风险,特别是对于有“软斑”或“溃疡斑块”的患者;(2)恢复脑缺血半暗带组织的正常灌注压。有资料显示,延迟进行CEA会通过使某些患者暴露于更高的卒中复发风险[在北美有症状颈动脉内膜切除术试验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial)中高达9.5%]而减少血运重建的潜在获益<sup>[850]</sup>。人们相信,早期CEA有可能降低这种风险。由于担心缺血性梗死转变为出血性梗死以及突然恢复正常的脑灌注压可能会加重脑水肿或导致过度灌注综合征,对早期CEA治疗的热情有所下降。Sbarigia等<sup>[851]</sup>在一项单组多中心试验( $n=96$ )中对早期CEA治疗的安全性和疗效进行了评价,极重度缺血性卒中(NIHSS评分 $>22$ 分)或梗死面积超过2/3 MCA供血区的患者被排除在外,从卒中发病到CEA治疗的平均间隔时间为 $(1.5 \pm 2)$  d,30 d时死亡/残疾发生率为7.3%(7/96)。大多数患者(85/96)病情显著改善,只有3%的患者病情加重,CT扫描显示无一例发生出血性转化或新发脑梗死。在另一项多中心试验中,Ballotta等<sup>[852]</sup>对mRS评分 $<2$ 分的102例患者进行早期或紧急CEA治疗(急性卒中发病2周内,中位数为8 d),无一例出现新发卒中、

出血性转化或脑水肿。值得注意的是,病例选择仅限于非致残性小卒中、神经系统功能稳定且CT或MRI显示局限性区域性梗死的患者。在病情更严重或神经功能不稳定的患者中进行早期CEA治疗的病例系列研究则显示转归较差。Huber<sup>[853]</sup>和Welsh等<sup>[854]</sup>的研究显示,卒中和死亡的联合终点发生率分别为16%和21%,其研究对象的神经功能更不稳定,有些患者存在颈动脉完全闭塞。Paty等<sup>[855]</sup>报道,梗死灶直径每增加1 cm,CEA治疗后发生永久性神经功能缺损的风险就会增高1.7倍。因此,在非致残性小卒中患者中以减少进行性血栓栓塞或血流限制性缺血为目的进行早期CEA治疗似乎是恰当的。

Rerkasem和Rothwell<sup>[856]</sup>通过对大量研究的系统评价专门探讨了TIA/卒中发病与随后进行CEA治疗的时间间隔对临床转归的影响。这些研究者指出,有关CEA最佳时机的资料还很少,特别是应用CEA治疗进展性卒中或频发性TIA时的临床转归。现有的研究对这些概念的定义存在很大差异,不同研究之间缺乏标准化。Rerkasem和Rothwell<sup>[856]</sup>在对2008年前发表的47项相关研究结果进行的合并分析显示,在进展性卒中或频发性TIA患者中进行紧急CEA治疗的卒中和死亡复合终点发生率相对较高,分别为20.2%和11.4%。临床转归并未随着年代的发展而出现改善,2000年前、后进行的研究中事件发生率无显著性差异。在进展性卒中或频发性TIA患者中进行紧急手术的卒中和死亡发生率显著性高于接受非紧急CEA治疗的患者( $OR$  4.6)。除2项小样本研究外,该分析中的所有其他研究都排除了重度卒中患者;大部分患者在手术时都属于非致残性卒中或存在反复不定的功能缺损(频发TIA)。无论颈动脉状态如何,在重度致残性卒中后进行急诊(数天内)手术的风险很高。

Rerkasem和Rothwell<sup>[856]</sup>得出以下结论:(1)在神经功能状况不稳定的患者中进行紧急CEA治疗的风险较高;(2)这种风险必须与内科治疗时神经功能恶化的风险相权衡;(3)目前的证据不支持在这类患者中进行紧急CEA;(4)强化药物治疗的进步有助于稳定这类患者的病情;(5)需要在神经功能状况不稳定(急性进展性卒中或频发性TIA)的患者中进行紧急与延迟血运重建相比较的前瞻性随机对照试验。与神经状况不稳定的患者不同,资料显示,在非致残性卒中或TIA发病后神经状况稳定



的患者可接受早期手术治疗,而且其手术风险与延迟手术者相比并未增高。因为卒中或 TIA 的复发率在发病早期最高,所以这个患者亚组有可能从早期血运重建中获益。来自大样本随机试验的资料表明,只要患者神经功能状况稳定,在发病最初 2 周内进行 CEA 的绝对获益最大。Rerkasem 和 Rothwell<sup>[856]</sup>强调,还需要在伴有急性神经系统症状的患者中进行更多精心设计的研究,以比较不同的治疗方案。

现有的大多数有关缺血性卒中或 TIA 患者进行外科治疗的有效性的资料都不是在发病后立即进行 CEA,而是在发病数小时、数天或数周内进行手术。目前有关进行紧急手术干预以治疗或逆转急性卒中的资料很少。在急性卒中发病后立即进行治疗的最广为接受和最常见的适应证是 CEA 后即刻出现的新的功能缺损,在这种情况下进行手术矫正因技术问题导致的血流量减少或急性血栓形成。在其他急性缺血性卒中情况下通常不进行紧急 CEA,尤其是在神经功能缺损较重时,因为迅速恢复受损组织的血流量常常会增高不良事件的发生风险。唯一的例外是临床参数或 DWI 显示梗死面积较小而半暗带较大时,这提示严重颈动脉狭窄区域的再灌注可促进缺血区的组织恢复。

有时,紧急 CEA 被建议用于在颈动脉分叉部因动脉粥样硬化斑块而出现可移动的或固定的腔内血栓患者。这个适应证仍然存在着争议。在脑血管造影证实存在腔内血栓的患者中,手术相关性病残率似乎很高<sup>[857-860]</sup>。虽然一些研究报道即刻手术的并发症发生率较低和神经功能转归良好<sup>[857-859]</sup>,但另一些研究则显示那些最初接受抗凝药然后延迟手术治疗的患者能获得的结果更好<sup>[860]</sup>。

### 13.2 其他外科手术(颅外-颅内动脉旁路移植术)

颅外-颅内动脉旁路移植术治疗缺血性卒中的疗效尚未得到证实。一些早期进行旁路移植术的研究显示转归改善<sup>[861-862]</sup>,但也有不能改善转归和出血并发症增多的报道<sup>[863]</sup>。虽然也有早期采用栓子切除术的报道<sup>[864-865]</sup>,但大多数情况下血管内介入疗法是更好的替代选择<sup>[866-867]</sup>。

### 13.3 小结

在急性缺血性卒中患者中进行紧急 CEA 和其他手术治疗的风险可能较高,必须谨慎考虑每一例患者的治疗指征。而且,急性卒中或 TIA 发病后血

运重建手术的最佳时机仍有待确定,很可能因多种因素而异,包括根据梗死体积、半暗带的存在和大小、神经功能状况的稳定性以及患者的内科状况。为了进一步验证应用 CEA 治疗急性卒中患者的安全性和有效性、确定血运重建手术的最佳时机以及明确其在紧急卒中治疗方面的作用,还需要设计和进行更多的随机临床试验。

### 13.4 推荐意见

- 1 当临床征象或颅脑影像学检查显示梗死核心较小而半暗带较大且推测卒中病因为严重颈动脉狭窄或闭塞导致血流量不足时,或者在 CEA 后发生急性神经功能缺损且怀疑手术部位形成急性血栓时,紧急 CEA 治疗的疗效尚未确定。(II b 级推荐;B 级证据)。(新推荐)
- 2 对于神经功能状态不稳定(进行性卒中或频发 TIA)的患者,紧急 CEA 治疗的疗效尚未确定。(II b 级推荐;B 级证据)。(新推荐)

### 14 住院与急性期的一般治疗(住院后)

安全和有效治疗卒中(尤其是在静脉或动脉血运重建后)的关键是尽快将患者收入医院或在医院内转至卒中单元或神经重症监护病房。约 25% 的患者会在卒中发病后最初 24~48 h 期间出现神经功能恶化,而且很难预测哪些患者会发生病情恶化<sup>[868-872]</sup>。除卒中后病情有可能进展性加重外,还要预防神经系统或内科并发症,这意味着绝大多数情况下急性卒中患者都应住院治疗<sup>[873-877]</sup>。住院治疗的目的包括:(1)观察患者的病情变化,以便及时采取内科或外科干预;(2)通过观察和治疗,以减少静脉 rtPA 溶栓后出血并发症的发生;(3)便于实施旨在改善卒中转归的内科或外科措施;(4)启动预防亚急性期并发症的措施;(5)启动预防卒中复发的长期治疗;(6)启动通过康复和良好的支持治疗来促进神经功能恢复。专门的卒中护理对于卒中患者的治疗非常重要。2009 年,Summers 等<sup>[878]</sup>发表了题为“急性缺血性卒中患者护理和多学科诊治的全面概述”的 AHA 科学声明,详细介绍了这类诊疗方法。

#### 14.1 专门的卒中单元

几项主要在欧洲和加拿大进行的研究证实了综合性卒中单元在降低卒中后病死率和病残率方面的有效性<sup>[879-892]</sup>,而且这种有益效应能持续数年时间。卒中单元治疗的获益与静脉 rtPA 治疗相当<sup>[893]</sup>。欧

洲的卒中单元通常不包括重症监护病房水平的治疗(包括辅助通气)。定期交流和协作诊治也是卒中单元的重要方面。标准化的卒中医嘱或整合的卒中路径有助于提高对卒中治疗最佳实践标准的依从性<sup>[894-898]</sup>。纽约州的一项观察性研究表明,与其他医院相比,转入或直接收入PSC能降低30 d时的总体病死率(10.1%对12.5%),而且溶栓疗法的应用率得到提高(4.8%对1.7%)<sup>[48]</sup>。还有研究表明,参与GWTG-卒中项目能使卒中诊治流程得到改善以及与相关卒中诊治绩效指标的依从性持续提高<sup>[87-88]</sup>。

有关CSC治疗获益的研究落后于对PSC的研究。对芬兰临床注册系统和333家医院的管理数据库资料进行的一项观察性研究显示,与普通医院相比,在卒中中心接受治疗的患者病死率较低和临床转归较好<sup>[41]</sup>。与非卒中中心相比,CSC在1年内要预防1例死亡或需要专业机构照料需要治疗的患者数是29例,而PSC是40例。以往的流行病学研究证实,在周末住院的患者病死率较高。一项前瞻性注册研究显示,具有全天候专业诊治能力的CSC有助于改善这种情况,但必须进行更多的前瞻性研究来验证<sup>[899]</sup>。鉴于在建立有效卒中体系方面存在的挑战,需要持续进行研究,以确定分诊患者以及对非卒中中心与PSC和CSC进行整合的最佳方式。

#### 14.2 卒中的一般治疗

大多数在卒中患者入院后进行的一般治疗措施都未经过临床研究的评价<sup>[873-874,876,900-901]</sup>。因此,只能根据医疗常规和多项随机试验的结果做出推荐,在卒中单元内有效地联合应用这些治疗取得的效果优于在组织性较差的普通病房中实施这些治疗。治疗和护理的重点在于亚急性期并发症的预防。急性卒中后,即使在专门的卒中单元内接受治疗,仍有63%的患者出现至少1种并发症。在挪威的卒中单元内,卒中发病后第1周最常见的并发症是疼痛、发热、进展性卒中和UTI。在专门的卒中单元内,因卧床不动导致的并发症(如DVT和PE)的发生率较低<sup>[902]</sup>。在入院后最初24 h内,需频繁地评估患者的神经功能状态和生命体征。卒中严重程度与并发症的发生有关,并发症在发病后最初4 d内最多见<sup>[902]</sup>。大多数患者应卧床治疗,但一旦病情稳定,就应尽早开始活动。卒中超早期康复试验(Very Early Rehabilitation Trial for Stroke, AVERT)是一项大样本

随机对照试验,让卒中患者在发病后24 h内开始活动<sup>[903]</sup>。探索性试验显示,这种干预方法是安全和可行的。一些患者在转为直立位时可能会出现神经功能恶化。因此,在患者转为坐位或立位时应密切观察病情变化。患者早期开始活动可减少一些主要并发症的发生,如肺炎、DVT、PE和压疮<sup>[901]</sup>。而且,长时间制动有可能导致挛缩、骨科并发症或压力性麻痹<sup>[876,904-905]</sup>。定期翻身、应用交替充气垫床并密切监测皮肤状态有助于预防压疮。采取避免跌倒的措施也很重要<sup>[906]</sup>。

##### 14.2.1 营养和补液

由于脱水或营养不良可能会影响患者恢复,因此维持营养非常重要<sup>[907-908]</sup>。脱水是卒中后DVT的一个潜在病因。吞咽障碍与肺炎风险增高有关<sup>[909]</sup>。一些患者因为吞咽困难或精神状态差而不能进食或饮水。脑干梗死、多发性梗死、大面积半球病变或意识水平下降的患者发生误吸的风险最高。吞咽障碍与死亡风险增高有关<sup>[910]</sup>。伴有咽反射异常、自主咳嗽功能障碍、发音困难、口唇闭合不全、NIHSS评分较高或脑神经麻痹的患者容易出现吞咽障碍<sup>[911-913]</sup>。咽反射存在并不意味着能安全地吞咽<sup>[914]</sup>。在吞咽功能评估完成之前,应严格执行禁食禁水医嘱。研究表明,其他医疗卫生人员可在语言病理学家评估之前安全地进行初步筛查<sup>[903,915-916]</sup>。一项有15家医院参加的前瞻性研究表明,使用包括循证筛查工具在内的正规吞咽困难筛查方案能提高吞咽困难筛查率并显著性降低肺炎风险<sup>[917]</sup>。多伦多床旁吞咽筛查试验(Toronto Bedside Swallowing Screening test)是一种基于循证证据的吞咽困难评价工具,其信度和效度已经过成功的评价<sup>[918]</sup>。在床旁进行的饮水吞咽试验是一种有效的筛查工具。吞咽后发出“咯咯声”(wet voice)是误吸风险增高的预测因素。临床征象可能无法确定存在误吸风险的患者,必要时应进行包括电视透视吞咽评估或纤维内镜吞咽检查在内的进一步检查<sup>[919-921]</sup>。

大多数患者在卒中后最初接受静脉输液,但很少需要静脉高营养。必要时,可插入鼻胃管(nasogastric tube, NG)或鼻十二指肠管进行喂饲和给药<sup>[922]</sup>。对于需要长期管饲的患者,可置入经皮内镜下胃造口管(percutaneous endoscopic gastrostomy, PEG)<sup>[923]</sup>。虽然该装置通常很少需要

护理,但可能出现被动拔除或并发腹膜炎<sup>[924]</sup>。应用 NG 或 PEG 并不能消除吸入性肺炎的风险。

喂饲或普通饮食(Feed or Ordinary Diet, FOOD) 试验评价了:(1)在可吞咽的卒中患者中补充营养对转归的影响;(2)对卒中发病7 d内开始与较晚开始 NG 管饲对转归的影响进行比较;(3)对发病后最初2~3周内进行 PEG 与 NG 管饲对转归的影响进行比较<sup>[925-928]</sup>。结果表明,营养补充并非必需,早期 NG 管饲可显著性降低病死率,而且早期采用 NG 管饲获得的功能转归好于 PEG<sup>[925-926]</sup>,尽管许多长期护理机构在为患者提供营养时并不接受 NG 管饲。

进行肠道管理以避免便秘、粪便嵌塞或腹泻,也是辅助治疗的一个重要组成部分<sup>[929]</sup>。在卒中发病后4周,有30%~60%的患者会出现便秘;在中度卒中患者中,便秘与12周时的转归不良相关<sup>[930]</sup>。通过 PEG 或 NG 给予某些食物可能会引起渗透梯度进而导致腹泻。

#### 14.2.2 感染

肺炎最有可能发生于病情严重、卧床不动以及无法咳嗽的患者之中,是卒中后死亡的一个重要原因<sup>[876,909,931-933]</sup>。Aslanyan 等<sup>[931]</sup>的研究显示,发生肺炎的患者死亡(*OR* 2.2,95% *CI* 1.5~3.3)或转归不良(*OR* 3.8,95% *CI* 2.2~6.7)的风险显著性增高。卒中相关性肺炎会使住院时间延长,病死率增高,住院费用增加<sup>[934]</sup>。活动少和肺不张可引起肺炎,而早期活动和良好的肺部护理有助于预防肺炎<sup>[934]</sup>。对气管插管患者的预防措施包括半卧位、保持气道通畅、吸痰、早期活动以及尽可能缩短插管时间<sup>[935]</sup>。治疗恶心和呕吐的措施也可降低吸入性肺炎的风险。运动和鼓励患者深呼吸可能有助于减少肺不张。卒中后出现发热应探究肺炎的可能性,并及时给予适当的抗生素治疗。一项研究表明,卒中发病后第1天预防性应用左氧氟沙星并不能成功降低肺炎或其他感染的风险<sup>[936]</sup>。

UTI 很常见,见于15%~60%的卒中患者;它是转归不良的独立预测因素,并能导致菌血症或脓毒血症等并发症<sup>[874,931,937-939]</sup>。只要卒中患者出现发热,就应进行尿液分析,以寻找感染证据。一些患者,尤其是伴有严重功能障碍时,发生尿失禁的风险很高<sup>[940]</sup>。在卒中急性期,应尽量避免留置导尿管。一旦患者的内科和神经功能状态稳定,应尽早拔除导尿管。间断性导尿有可能降低感染风险。应用外

套式导尿管、失禁裤和间断性导尿均可代替留置导尿管。当患者意识水平改变但未发现引起神经功能恶化的其他原因时,应评估是否存在 UTI。若怀疑 UTI,应进行尿液分析和尿培养<sup>[13,931-932,940]</sup>。尿液酸化可能会降低感染风险,抗胆碱能药有助于膀胱功能的恢复。虽然通常不推荐预防性应用抗生素,但对于有明确 UTI 证据的患者,应给予适当的抗生素治疗。

#### 14.2.3 DVT 和 PE

约1%的卒中患者并发 PE,占卒中死因的10%<sup>[941]</sup>。Indredavik 等<sup>[902]</sup>的研究显示,在专门的卒中单元接受治疗的卒中患者中,第1周内的 PE 发生率低于2.5%。DVT 和 PE 最常见于卒中后最初3个月内,其发生率分别为2.5%和1.2%<sup>[902]</sup>。肺部栓子通常来自于瘫痪下肢或骨盆内形成的静脉血栓。除导致致死性 PE 之外,有症状 DVT 还会延缓卒中的恢复和康复。卧床不动的老年重度卒中患者发生 DVT 的风险最高<sup>[942-946]</sup>。

降低 DVT 风险的措施包括早期活动、应用抗凝药以及使用外部加压装置。在重症患者中,可给予抗凝药预防 DVT 和 PE。大部分支持抗凝药应用的资料均来自针对除卒中之外的卧床患者的临床研究<sup>[947-948]</sup>。一项汇总分析证实,这些药物对卒中患者有效<sup>[949]</sup>。几项临床试验证实了肝素和 LMWH 的效用<sup>[947,950]</sup>。PREVAIL 试验显示,使用依诺肝素(40 mg,1次/d)预防卒中患者 DVT 的效果优于 UFH(5 000 IU,2次/d)<sup>[629]</sup>,且严重出血并发症风险相对较低<sup>[951]</sup>。长期治疗通常需要使用口服抗凝药,如华法林。Ridker 等<sup>[952]</sup>的研究显示,低强度华法林治疗可有效预防复发性静脉血栓栓塞。对于存在抗凝药禁忌证的患者,阿司匹林也可能有效,但与抗凝药的直接比较研究很少<sup>[606,953-954]</sup>。在卒中患者中应用下肢静脉外部加压装置(如弹性长袜或交替式加压装置)的经验有限,需要注意皮肤损伤的可能性<sup>[955-957]</sup>。若患者同时存在下肢静脉血栓导致的 PE 和使用抗凝药禁忌证,可能需要放置下腔静脉过滤器。

#### 14.2.4 心脏监护和治疗

正如“一般支持治疗和急性并发症的治疗”一节所述,对于急性卒中,尤其是伴有严重功能缺损或右侧半球梗死患者,必须进行仔细的监护。这些患者有可能发生心肌缺血、充血性心力衰竭、AF



和严重的心律失常。在卒中发病最初 24 h 内从急诊室开始持续心脏监护有可能发现发病时无症状的间歇性 AF 以及潜在的致死性心律失常<sup>[134,136,958]</sup>。为了发现更隐匿的心律失常,可能需要更长期的监护,包括持续数天的 24 h 动态心电图或事件相关记录(event-looped recording)<sup>[134,959]</sup>。常规预防性治疗潜在的心律失常已被证实无益,但临床显著的心律失常可能会影响脑灌注,应给予相应的治疗。

对于伴有 AF 或其他需要抗凝治疗疾病的缺血性卒中患者,何时以及如何重新开始抗凝治疗尚缺乏足够的资料给予指导。一项针对出血性卒中后开始抗凝治疗的研究显示,在住院早期恢复使用华法林并未使出血和病死发生率增高<sup>[960]</sup>。参考患者的个体化特征,如抗凝治疗指征、脑梗死体积、年龄、再灌注措施和抗凝药的使用,可能有助于确定何时开始抗凝治疗。

#### 14.3 其他诊疗措施

患者病情稳定后,就要开始进行预防卒中远期并发症的二级预防,同时给予康复训练、对患者和家属的宣教以及家庭支持。AHA/ASA 关于二级预防和康复的指南为这些工作提供了一个框架<sup>[879,961-962]</sup>。其他危险因素包括糖尿病、高血压和心脏病也必须得到治疗。必须评价生活方式的改变并在卒中二级预防的宣教中有所涉及。体力活动的改变将会反映患者神经功能缺损以及总体健康状况。

#### 14.4 小结

卒中患者入院后的一般处理是总体治疗方案的一个关键部分,与紧急治疗措施同等重要。这方面的治疗措施与恢复灌注的急性干预相配合。此外,这些处理措施能适用于所有卒中患者,可通过减少并发症和促进卒中恢复而改善转归。

#### 14.5 推荐意见

- 1 推荐采取整合康复治疗的综合卒中治疗(卒中单元)(I 级推荐;A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 2 对于怀疑肺炎或 UTI 的患者,应给予适当的抗生素治疗(I 级推荐;A 级证据)(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 3 对于卧床不动的患者,推荐皮下注射抗凝药预防 DVT(I 级推荐;A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 4 推荐应用标准化卒中诊疗医嘱来改进一般治

疗(I 级推荐,B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)

- 5 推荐患者开始进食、饮水或口服药物之前进行吞咽功能评估(I 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 6 对于不能进食固体食物和液体的患者,应接受 NG、鼻十二指肠管或 PEG 喂饲来保证饮水和营养,同时努力恢复吞咽功能(I 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 7 推荐病情较轻的患者早期活动,并采取措施预防亚急性期并发症(I 级推荐;C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 8 推荐对合并的内科疾病进行治疗(I 级推荐;C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 9 推荐早期启动预防卒中复发的措施(I 级推荐;C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 10 对于不能接受抗凝药进行 DVT 预防的患者,使用阿司匹林治疗是合理的(II a 级推荐;A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 11 对于无法进食固体食物或液体的患者,若在 NG 与 PEG 喂饲之间选择,首选 NG 喂饲直至卒中发病后 2~3 周是合理的(II a 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 12 对于不能接受抗凝治疗的患者,使用间歇性外部加压装置是合理的(II a 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 13 常规应用营养补充的益处尚未得到证实(III 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 14 常规应用预防性抗生素的益处尚未得到证实(III 级推荐;B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 15 由于存在导管相关性 UTI 风险,因此不推荐常规留置膀胱导尿管(III 级推荐;C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)

#### 15 急性神经系统并发症的治疗

在初始卒中评估后经常出现恶化,可见于 25% 的患者<sup>[868,872]</sup>。在临床病情恶化的患者中,1/3 由于卒中进展,1/3 由于脑水肿,10% 由于出血,11% 由于脑缺血复发。卒中恶化有可能威胁生命,因此有必要对患者进行密切观察和评估,而且最好在专门的卒中单元或神经重症监护病房内进行。鉴于重度卒

中的复杂性和潜在的并发症,需要由神经内科医生、神经重症监护医生、神经外科医生以及专职卒中护理人员组成的多学科诊疗团队来优化这些复杂患者的管理。

### 15.1 缺血性脑水肿

急性脑梗死常常由梗死组织水肿导致迟发性恶化<sup>[158,963-964]</sup>。根据卒中部位、梗死体积、患者年龄和脑萎缩程度的不同,脑水肿可导致各种不同的临床表现,轻者无临床症状且与新发神经系统症状无关,重者可出现迅速致死性恶化<sup>[965-966]</sup>。尽管细胞毒性水肿通常在损伤后3~4 d达高峰<sup>[965-967]</sup>,但大面积坏死组织的早期再灌注可加速水肿形成,在最初24 h内达到危急程度,这种情况被称为恶性水肿<sup>[968]</sup>。对于重度卒中或后颅窝梗死患者,需仔细观察并早期干预可能危及生命的水肿。

#### 15.1.1 脑水肿的内科治疗

所有梗死患者均会出现脑水肿,但尤以大面积梗死患者为著。一些内科干预措施已被建议用来最大限度地减缓水肿的发展,包括限制自由水以避免低渗、避免过度应用葡萄糖液体、减轻低氧血症和高碳酸血症以及治疗发热。应避免应用抗高血压药,特别是那些会诱导脑血管扩张的药物。为了促进静脉回流,可将床头抬高20°~30°。这些干预措施的目的是在颅内压显著增高前最大限度地减轻水肿形成。

当脑水肿导致颅内压增高时,应启动标准的颅内压管理方案<sup>[969]</sup>。颅内压管理策略与脑外伤和自发性颅内出血类似,包括过度换气、高张盐水、渗透性利尿药、脑室引流脑脊液和减压手术<sup>[970-971]</sup>。尚无证据表明应用过度换气、常规或大剂量皮质类固醇、利尿药、甘露醇、甘油或其他单独降低颅内压的措施能改善缺血性脑水肿患者的转归。甘露醇(0.25~0.5g/kg,在20 min内静脉注射)能降低颅内压,可每隔6 h给药1次,常用的最大剂量为2 g/kg。Koenig等<sup>[972]</sup>进行的一项初步研究表明,在各种幕上病变(包括缺血性和出血性卒中)导致的临床小脑幕切迹疝患者中,应用高张盐水能迅速降低颅内压。除单纯脑外伤研究中显示的有效性外,这项在卒中患者中进行的研究补充了高张盐水有效性的非常重要的支持证据。在气管插管患者中采用过度换气疗法可诱发脑血管收缩,这能导致脑血流量减少进而降低颅内压。过度换气的目标是轻度低碳酸血症

(PCO<sub>2</sub> 30~35 mm Hg),但即使达到该目标,其效果也是短暂的。尽管经过强化内科治疗,但颅内压增高患者的病死率仍然高达50%~70%;因此,这些干预措施应被视为临时性的,其作用是为疗效确切的治疗争取时间。

#### 15.1.2 减压手术

半球性梗死通常由大血管近端(颈内动脉、颈动脉末段和MCA近端)闭塞所致,会导致累及大脑外侧裂上、下组织的大面积梗死<sup>[158,964,973]</sup>。影像学检查证实存在CT扫描早期低密度灶<sup>[158]</sup>、弥散受限<sup>[974-975]</sup>或灌注缺失<sup>[244]</sup>超过2/3大脑中动脉供血区的患者发生迟发性脑疝的风险增高。临床恶化通常迅速发生,脑干受压最早表现为意识水平下降,然后迅速出现脑干上部功能丧失<sup>[965-966]</sup>。在这种情况下,即使接受最佳的内科治疗,意识水平下降患者的病死率仍然高达50%~70%<sup>[963,976]</sup>。脑干受压的患者通常会继发额叶和枕叶受累,可能由大脑前动脉和大脑后动脉被压到硬膜结构所致<sup>[977-978]</sup>。这种继发性梗死会大幅降低临床恢复甚至存活的可能性。

神经外科手术在幕上梗死治疗中的作用仍然存在着争议。以前对减压术的长期功能获益存在着争论,尽管手术减压能使病死率从80%降至20%左右<sup>[979-982]</sup>。因为继发性梗死会影响恢复,因此通常推荐根据脑梗死体积和中线移位程度在出现脑疝征象前进行早期干预<sup>[983-984]</sup>。对2007年发表的3项随机对照试验进行的汇总分析证实了减压术的潜在益处。在这项研究中,年龄为18~60岁的恶性脑梗死患者在发病48 h内接受减压术。手术减压使病死率从78%降至29%,而且转归良好率也显著增高<sup>[985]</sup>。优势侧和非优势侧半球梗死患者的获益相同。年龄会影响转归,高龄患者的转归较差<sup>[986]</sup>。但是,作者强调“应在每例患者个体化基础上做出是否进行减压术的决策”<sup>[987-989]</sup>。尽管可推荐对重症患者行减压术,但医生应向患者家属说明手术的潜在转归,包括严重残疾。

小脑大面积梗死通常会发生延迟性水肿。尽管早期症状可能仅限于小脑功能障碍,但水肿能造成脑干受压,然后迅速进展至脑干功能丧失。紧急后颅窝减压术并切除部分梗死组织常常可挽救患者的生命,并能获得拥有一定生活质量的临床转归<sup>[990-992]</sup>。

#### 15.2 出血性转化

在未接受血管再通治疗的患者中,缺血性梗死常常伴有不会导致神经功能恶化的瘀点样出血<sup>[993-994]</sup>。然而,在接受静脉 rtPA 溶栓治疗、动脉内血管再通策略以及抗凝治疗后,约 5%~6% 的患者会发生有症状出血<sup>[480,995-997]</sup>。严格遵循溶栓药的应用原则和治疗后管理方案能最大限度地降低这些风险。出血性转化亦可发生于未接受再灌注治疗的患者,尤其是大面积卒中、高龄和存在心源性栓塞机制的患者,因此应保持警惕。sICH 的症状和体征与自发性脑出血相似,如神经系统症状恶化、精神状态下降、头痛、血压增高、脉搏增快和呕吐<sup>[470]</sup>。同样,医务人员对出血并发症的警惕,有助于立即发现出血并及时进行干预,从而减轻出血导致的损伤。

大多数 sICH 发生在静脉 rtPA 溶栓治疗后最初 24 h 内,绝大多数致死性出血发生在最初 12 h 内<sup>[470]</sup>。如果患者出现 sICH 征象,应立即停用剩余的 rtPA。目前尚缺乏处理溶栓治疗相关性出血的标准化指南。基于临床试验的结果,处理方案包括紧急 CT 平扫以及抽血检查血常规、凝血指标 (PT、PTT 和 INR)、血型和输血前筛查以及纤维蛋白原水平,同时寻找神经功能恶化的其他原因,如血流动力学不稳定。尽管尚未进行过研究来确定处理静脉 rtPA 溶栓后出血的最佳方法,但很多 rtPA 相关性出血的治疗方案均建议使用冷沉淀物来恢复已降低的纤维蛋白原水平。最近的一项病例报道描述了在 rtPA 相关性出血患者中使用氨甲环酸治疗的经验,应用后血肿未进一步增大<sup>[998]</sup>。需要进一步研究,以明确溶栓相关性出血的最佳治疗方法。

尽管缺乏来自临床试验的可靠数据,但可根据出血量和部位以及患者内科和神经系统总体状况考虑行血肿清除术。大血肿的清除可挽救生命,而没有明显临床征象的小血肿则无需清除<sup>[999]</sup>。与脑水肿一样,小脑梗死的出血性转化更有可能出现症状<sup>[1000]</sup>。

### 15.3 痫性发作

缺血性梗死后的痫性发作的发生率存在很大差异,但大多数研究显示其发生率 < 10%<sup>[1001-1002]</sup>。据报道,伴有出血性转化的缺血性梗死患者痫性发作风险增高<sup>[1003]</sup>。复发性和迟发性痫性发作的发生率各家报道不一<sup>[1004-1005]</sup>。由于缺乏抗惊厥药治疗卒中患者痫性发作疗效的资料,目前的推荐意见是基于其他神经系统疾病并发痫性发作的处理原则制定的。迄今尚无研究表明缺血性卒中后预防性应用抗

癫痫药能获益,也没有资料支持在痫性发作后长期应用抗惊厥药。

### 15.4 姑息治疗

虽然姑息治疗在癌症患者中的作用已被广泛接受,但许多(尤其是老年)占位性半球或脑干梗死的存活者可能适合姑息治疗。虽然该课题尚未经过广泛研究,但在一个医疗中心采用的姑息治疗整合方案提示,虽然对这种治疗的需求少于癌症患者,但许多卒中患者仍然存在对姑息治疗的现实需要<sup>[1006]</sup>。尽早征求患者及家属的意见能确保先前做出的放弃抢救 (do-not-resuscitate) 或有限诊疗 (limitations-of-care) 医嘱得到尊重。此外,关键是要与患者及其家属讨论卒中转归,以便他们对重新对放弃抢救或有限诊疗医嘱做出知情决定。

### 15.5 推荐意见

- 1 由于重度梗死患者发生脑水肿和颅内压增高的风险很高,因此推荐在卒中发病后第 1 天对神经功能恶化的征象进行密切监测,并采取措施降低水肿风险 (I 级推荐; A 级证据)。对于有恶性脑水肿风险的患者,应尽早考虑转入有神经外科专家的医疗机构。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 2 对于占位性小脑梗死,减压术能有效预防和治疗脑疝形成和脑干压迫 (I 级推荐; B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 3 减压术治疗大脑半球恶性水肿有效并有可能挽救生命 (I 级推荐; B 级证据)。患者年龄以及患者和(或)其家属对预期转归的评价可能会影响手术决策。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 4 对于卒中后复发性痫性发作,应按其他急性神经系统疾病中的相似方法治疗,应根据患者的具体情况选择抗癫痫药 (I 级推荐; B 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)
- 5 脑室外引流对缺血性卒中继发的急性脑积水有效 (I 级推荐; C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 6 尽管推荐采取积极的医疗措施治疗大面积脑梗死后恶性脑水肿导致的病情恶化,但其疗效尚不确定 (IIb 级推荐; C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>有更改)
- 7 由于缺乏有效性证据并有可能增高感染并发症的风险,因此不推荐使用皮质类固醇(常规



剂量或大剂量) 治疗缺血性卒中后发生的水肿和颅内压增高(Ⅲ级推荐; A 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)

8 不推荐预防性应用抗惊厥药(Ⅲ级推荐; C 级证据)。(较前版指南<sup>[13]</sup>未做更改)

#### 参考文献(续前)

- [459] Wahlgren N, Ahmed N, Dávalos A, et al; SITS-MOST Investigators. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITSMOST): an observational study. *Lancet*, 2007, 369: 275-282.
- [460] Lyden PD, ed. *Thrombolytic Therapy for Acute Stroke*. 2nd ed. Totowa, NJ: Humana Press, 2005.
- [461] Wardlaw JM, Sandercock PA, Berge E. Thrombolytic therapy with recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: where do we go from here? A cumulative meta-analysis. *Stroke*, 2003, 34: 1437-1442.
- [462] Wardlaw JM, Zoppo G, Yamaguchi T, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (4): CD000213.
- [463] Sharma M, Clark H, Armour T, et al. Acute stroke: evaluation and treatment. *Evid Rep Technol Assess (Summ)*, 2005, (127): 1-7.
- [464] Hill MD, Buchan AM; Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study (CASES) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study. *CMAJ*, 2005, 172: 1307-1312.
- [465] Chung H, Refoios Camejo R, Camejo RR, et al. Alteplase for the treatment of acute ischaemic stroke: NICE technology appraisal guidance. *Heart*, 2007, 93: 1616-1617.
- [466] Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al; GWTG-Stroke Steering Committee and Investigators. The "golden hour" and acute brain ischemia: presenting features and lytic therapy in > 30,000 patients arriving within 60 minutes of stroke onset. *Stroke*, 2010, 41: 1431-1439.
- [467] Scott PA, Xu Z, Meurer WJ, et al. Attitudes and beliefs of Michigan emergency physicians toward tissue plasminogen activator use in stroke: baseline survey results from the INcreasing Stroke Treatment through Interactive behavioral Change Tactic (INSTINCT) trial hospitals. *Stroke*, 2010, 41: 2026-2032.
- [468] Deleted in proof.
- [469] Kwiatkowski TG, Libman RB, Frankel M, et al. Effects of tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke at one year. National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. *N Engl J Med*, 1999, 340: 1781-1787.
- [470] The NINDS t-PA Stroke Study Group. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. *Stroke*, 1997, 28: 2109-2118.
- [471] Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II): Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet*, 1998, 352: 1245-1251.
- [472] Clark W, Ertag W, Orecchio E, et al. Cervene in acute ischemic stroke: results of a double-blind, placebo-controlled, dose-comparison study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1999, 8: 224-230.
- [473] Clark WM, Albers GW, Madden KP, et al; Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rtPA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part A (A0276g): results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study. *Stroke*, 2000, 31: 811-816.
- [474] Kwiatkowski T, Libman R, Tilley BC, et al; National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study Group. The impact of imbalances in baseline stroke severity on outcome in the National Institute of Neurological Disorders and Stroke Recombinant Tissue Plasminogen Activator Stroke Study. *Ann Emerg Med*, 2005, 45: 377-384.
- [475] Wardlaw JM, Lindley RL, Lewis S. Thrombolysis for acute ischemic stroke: still a treatment for the few by the few. *West J Med*, 2002, 176: 198-199.
- [476] Saver JL, Yafeh B. Confirmation of tPA treatment effect by baseline severity-adjusted end point reanalysis of the NINDS-tPA stroke trials. *Stroke*, 2007, 38: 414-416.
- [477] Johnston KC, Connors AF Jr, Wagner DP, et al. Risk adjustment effect on stroke clinical trials. *Stroke*, 2004, 35: e43-e45.
- [478] Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA*, 2000, 283: 1145-1150.
- [479] Grond M, Stenzel C, Schmülling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke*, 1998, 29: 1544-1549.
- [480] Derex L, Hermier M, Adeleine P, et al. Clinical and imaging predictors of intracerebral haemorrhage in stroke patients treated with intravenous tissue plasminogen activator. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2005, 76: 70-75.
- [481] Trouillas P, Nighoghossian N, Getenet JC, et al. Open trial of intravenous tissue plasminogen activator in acute carotid territory stroke: correlations of outcome with clinical and radiological data. *Stroke*, 1996, 27: 882-890.
- [482] Deleted in proof.
- [483] Katzan IL, Hammer MD, Hixson ED, et al; Cleveland Clinic Health System Stroke Quality Improvement Team. Utilization of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *Arch Neurol*, 2004, 61: 346-350.
- [484] Graham GD. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke in clinical practice: a meta-analysis of safety data. *Stroke*, 2003, 34: 2847-2850.
- [485] Hill MD, Lye T, Moss H, et al. Hemi-orolingual angioedema and ACE inhibition after alteplase treatment of stroke. *Neurology*, 2003, 60: 1525-1527.
- [486] Hill MD, Barber PA, Takahashi J, et al. Anaphylactoid reactions and angioedema during alteplase treatment of acute ischemic stroke. *CMAJ*, 2000, 162: 1281-1284.
- [487] Aleu A, Mellado P, Lichy C, et al. Hemorrhagic complications after off-label thrombolysis for ischemic stroke. *Stroke*, 2007, 38: 417-422.
- [488] Guillan M, Alonso-Canovas A, Garcia-Caldentey J, et al. Off-label intravenous thrombolysis in acute stroke. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 390-394.
- [489] Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al; VISTA collaborators, SITS collaborators. Thrombolysis in very elderly people: controlled comparison of SITS International Stroke Thrombolysis Registry and Virtual International Stroke Trials Archive. *BMJ*, 2010, 341: c6046.
- [490] Rubiera M, Ribo M, Santamarina E, et al. Is it time to reassess the SITS-MOST criteria for thrombolysis? A comparison of patients with and without SITS-MOST exclusion criteria. *Stroke*, 2009, 40: 2568-2571.
- [491] Meretoja A, Roine RO, Kaste M, et al. Stroke monitoring on a national level: PERFECT Stroke, a comprehensive, registry-linkage stroke database in Finland. *Stroke*, 2010, 41: 2239-2246.
- [492] Breuer L, Blinzler C, Huttner HB, et al. Off-label thrombolysis for acute ischemic stroke: rate, clinical outcome and safety are influenced by the definition of "minor stroke." *Cerebrovasc Dis*, 2011, 32: 177-185.
- [493] De Silva DA, Manzano JJ, Chang HM, et al. Reconsidering recent myocardial infarction as a contraindication for IV stroke thrombolysis. *Neurology*, 2011, 76: 1838-1840.
- [494] Clark WM, Wissman S, Albers GW, et al. Recombinant tissue-type plasminogen activator (Alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset: the ATLANTIS Study: a randomized controlled trial: Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke. *JAMA*, 1999, 282: 2019-2026.
- [495] Lansberg MG, Schrooten M, Bluhmki E, et al. Treatment time-specific number needed to treat estimates for tissue plasminogen activator therapy in acute stroke based on shifts over the entire range of the modified Rankin Scale. *Stroke*, 2009, 40: 2079-2084.
- [496] Mori E, Yoneda Y, Tabuchi M, et al. Intravenous recombinant tissue plasminogen activator in acute carotid artery territory stroke.

- Neurology, 1992, 42: 976-982.
- [497] Yamaguchi T, Hayakawa T, Kikuchi H; for the Japanese Thrombolysis Study Group. Intravenous tissue plasminogen activator in acute thromboembolic stroke: a placebo-controlled, double blind trial. In: del Zoppo GJ, Mori E, Hacke W, eds. *Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke II*. Heidelberg, Germany: Springer Verlag, 1993: 59-65.
- [498] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindley RI, 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. *Lancet*, 2012, 379: 2352-2363.
- [499] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction). *Circulation*, 2008, 117: 296-329.
- [500] Mehta R, Ward RP, Chandra S, et al; American College of Cardiology Foundation, American Society of Nuclear Cardiology. Evaluation of the American College of Cardiology Foundation/American Society of Nuclear Cardiology appropriateness criteria for SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*, 2008, 15: 337-344.
- [501] Szoek CE, Parsons MW, Butcher KS, et al. Acute stroke thrombolysis with intravenous tissue plasminogen activator in an Australian tertiary hospital. *Med J Aust*, 2003, 178: 324-328.
- [502] Grotta J. Lubeluzole treatment of acute ischemic stroke: the US and Canadian Lubeluzole Ischemic Stroke Study Group. *Stroke*, 1997, 28: 2338-2346.
- [503] De Keyser J, Gdovinová Z, Uyttenboogaart M, et al. Intravenous alteplase for stroke: beyond the guidelines and in particular clinical situations. *Stroke*, 2007, 38: 2612-2618.
- [504] Smith EE, Abdullah AR, Petkowska I, et al. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke. *Stroke*, 2005, 36: 2497-2499.
- [505] Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from TPA therapy? An analysis of patient eligibility. *Neurology*, 2001, 56: 1015-1020.
- [506] García-Moncó JC, Pinedo A, Escalza I, et al. Analysis of the reasons for exclusion from tPA therapy after early arrival in acute stroke patients. *Clin Neurol Neurosurg*, 2007, 109: 50-53.
- [507] Laloux P, Thijs V, Peeters A, et al. Obstacles to the use of intravenous tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke: is time the only barrier? *Acta Neurol Belg*, 2007, 107: 103-107.
- [508] Rajjee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke. *Neurology*, 2006, 67: 980-984.
- [509] Alberts MJ, Bernstein RA, Naccarelli GV, et al. Using dabigatran in patients with stroke: a practical guide for clinicians. *Stroke*, 2012, 43: 271-279.
- [510] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 361: 1139-1151.
- [511] Furie KL, Goldstein LB, Albers GW, et al; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Quality of Care and Outcomes Research, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Council on Peripheral Vascular Disease. Oral antithrombotic agents for the prevention of stroke in nonvalvular atrial fibrillation: a science advisory for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2012, 43: 3442-3453.
- [512] Kazmi RS, Lwaleed BA. New anticoagulants: how to deal with treatment failure and bleeding complications. *Br J Clin Pharmacol*, 2011, 72: 593-603.
- [513] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al; ARISTOTLE Committees and Investigators. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 981-992.
- [514] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al; ROCKET AF Investigators. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2011, 365: 883-891.
- [515] Donnan GA, Hommel M, Davis SM, et al. Streptokinase in acute ischaemic stroke: Steering Committees of the ASK and MAST-E trials: Australian Streptokinase Trial. *Lancet*, 1995, 346: 56.
- [516] Hommel M, Boissel JP, Cornu C, et al. Termination of trial of streptokinase in severe acute ischaemic stroke: MAST Study Group. *Lancet*, 1995, 345: 57.
- [517] The Multicenter Acute Stroke Trial—Europe Study Group. Thrombolytic therapy with streptokinase in acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1996, 335: 145-150.
- [518] Multicentre Acute Stroke Trial-Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1995, 346: 1509-1514.
- [519] Haley EC Jr, Lyden PD, Johnston KC, et al; TNK in Stroke Investigators. A pilot dose-escalation safety study of tenecteplase in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2005, 36: 607-612.
- [520] Parsons MW, Miteff F, Bateman GA, et al. Acute ischemic stroke: imaging-guided tenecteplase treatment in an extended time window. *Neurology*, 2009, 72: 915-921.
- [521] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2012, 366: 1099-1107.
- [522] Sherman DG. Antithrombotic and hypofibrinogenetic therapy in acute ischemic stroke: what is the next step? *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(Suppl 1): 138-143.
- [523] Sherman DG, Atkinson RP, Chippendale T, et al. Intravenous anecrod for treatment of acute ischemic stroke: the STAT study: a randomized controlled trial: Stroke Treatment with Anecrod Trial. *JAMA*, 2000, 283: 2395-2403.
- [524] The Anecrod Stroke Study Investigators. Anecrod for the treatment of acute ischemic brain infarction. *Stroke*, 1994, 25: 1755-1759.
- [525] Liu M, Counsell C, Zhao XL, et al. Fibrinogen depleting agents for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, 3: CD000091.
- [526] Hennerici MG, Kay R, Bogousslavsky J, et al; ESTAT Investigators. Intravenous anecrod for acute ischaemic stroke in the European Stroke Treatment with Anecrod Trial: a randomized controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1871-1878.
- [527] Levy DE, del Zoppo GJ, Demaerschalk BM, et al. Anecrod in acute ischemic stroke: results of 500 subjects beginning treatment within 6 hours of stroke onset in the anecrod stroke program. *Stroke*, 2009, 40: 3796-3803.
- [528] Eggers J, Koch B, Meyer K, et al. Effect of ultrasound on thrombolysis of middle cerebral artery occlusion. *Ann Neurol*, 2003, 53: 797-800.
- [529] Cintas P, Le Traon AP, Larue V. High rate of recanalization of middle cerebral artery occlusion during 2-MHz transcranial color-coded Doppler continuous monitoring without thrombolytic drug. *Stroke*, 2002, 33: 626-628.
- [530] Tomsick T, Broderick J, Carrozella J, et al; Interventional Management of Stroke II Investigators. Revascularization results in the Interventional Management of Stroke II trial. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 582-587.
- [531] Alexandrov AV. Ultrasound enhancement of fibrinolysis. *Stroke*, 2009, 40(3 Suppl): S107-S110.
- [532] Pancioli AM, Broderick J, Brott T, et al; CLEAR Trial Investigators. The combined approach to lysis utilizing eptifibatid and rt-PA in acute ischemic stroke: the CLEAR stroke trial. *Stroke*, 2008, 39: 3268-3276.
- [533] American Academy of Neurology. Consent issues in the management of cerebrovascular diseases: a position paper of the American Academy of Neurology Ethics and Humanities Subcommittee. *Neurology*, 1999, 53: 9-11.
- [534] White-Bateman SR, Schumacher HC, Sacco RL, et al. Consent for intravenous thrombolysis in acute stroke: review and future directions. *Arch Neurol*, 2007, 64: 785-792.
- [535] Moskop JC. Informed consent in the emergency department. *Emerg Med Clin North Am*, 1999, 17: 327-340, ix.

- [536] Qureshi AI, Kimani JF, Sayed MA, et al; Buffalo Metropolitan Area and Erie County Stroke Study Group. Time to hospital arrival, use of thrombolytics, and in-hospital outcomes in ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 64: 2115-2120.
- [536a] Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010, 41: 2108-2129.
- [537] Sylaja PN, Dzialowski I, Krol A, et al; Calgary Stroke Program. Role of CT angiography in thrombolysis decision-making for patients with presumed seizure at stroke onset. *Stroke*, 2006, 37: 915-917.
- [538] Selim M, Kumar S, Fink J, et al. Seizure at stroke onset: should it be an absolute contraindication to thrombolysis? *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14: 54-57.
- [539] Macleod MR, Davis SM, Mitchell PJ, et al. Results of a multicentre, randomized controlled trial of intra-arterial urokinase in the treatment of acute posterior circulation ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20: 12-17.
- [540] Saver JL. Intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: the message of melt. *Stroke*, 2007, 38: 2627-2628.
- [541] Lee M, Hong KS, Saver JL. Efficacy of intra-arterial fibrinolysis for acute ischemic stroke: meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2010, 41: 932-937.
- [542] Tountopoulou A, Ahl B, Weissenborn K, et al. Intraarterial thrombolysis using rt-PA in patients with acute stroke due to vessel occlusion of anterior and/or posterior cerebral circulation. *Neuroradiology*, 2008, 50: 75-83.
- [543] Jahan R, Duckwiler GR, Kidwell CS, et al. Intraarterial thrombolysis for treatment of acute stroke: experience in 26 patients with long-term follow-up. *AJNR Am J Neuroradiol*, 1999, 20: 1291-1299.
- [544] Ducroq X, Bracard S, Taillandier L, et al. Comparison of intravenous and intra-arterial urokinase thrombolysis for acute ischaemic stroke. *J Neuroradiol*, 2005, 32: 26-32.
- [545] Nagel S, Schellinger PD, Hartmann M, et al. Therapy of acute basilar artery occlusion: intraarterial thrombolysis alone vs bridging therapy. *Stroke*, 2009, 40: 140-146.
- [546] Arnold M, Nedelchev K, Mattle HP, et al. Intra-arterial thrombolysis in 24 consecutive patients with internal carotid artery T occlusions. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2003, 74: 739-742.
- [547] Ezaki Y, Tsutsumi K, Onizuka M, et al. Retrospective analysis of neurological outcome after intra-arterial thrombolysis in basilar artery occlusion. *Surg Neurol*, 2003, 60: 423-429.
- [548] Casto L, Moschini L, Camerlingo M, et al. Local intraarterial thrombolysis for acute stroke in the carotid artery territories. *Acta Neurol Scand*, 1992, 86: 308-311.
- [549] Sen S, Huang DY, Akhavan O, et al. IV vs. IA TPA in acute ischemic stroke with CT angiographic evidence of major vessel occlusion: a feasibility study. *Neurocrit Care*, 2009, 11: 76-81.
- [550] Saver JL, Albers GW, Dunn B, et al; STAIR VI Consortium. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for extended window acute stroke therapy trials. *Stroke*, 2009, 40: 2594-2600.
- [551] Fukuda I, Imazuru T, Osaka M, et al. Thrombolytic therapy for delayed, in-hospital stroke after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg*, 2003, 76: 1293-1295.
- [552] Katzan IL, Masaryk TJ, Furlan AJ, et al. Intra-arterial thrombolysis for perioperative stroke after open heart surgery. *Neurology*, 1999, 52: 1081-1084.
- [553] Moazami N, Smedira NG, McCarthy PM, et al. Safety and efficacy of intraarterial thrombolysis for perioperative stroke after cardiac operation. *Ann Thorac Surg*, 2001, 72: 1933-1937.
- [554] Chalela JA, Katzan I, Liebeskind DS, et al. Safety of intra-arterial thrombolysis in the postoperative period. *Stroke*, 2001, 32: 1365-1369.
- [555] Khatri P, Abruzzo T, Yeatts SD, et al; IMS I and II Investigators. Good clinical outcome after ischemic stroke with successful revascularization is time-dependent. *Neurology*, 2009, 73: 1066-1072.
- [556] IMS Study Investigators. Combined intravenous and intra-arterial recanalization for acute ischemic stroke: the Interventional Management of Stroke Study. *Stroke*, 2004, 35: 904-911.
- [557] IMS II Trial Investigators. The Interventional Management of Stroke (IMS) II Study. *Stroke*, 2007, 38: 2127-2135.
- [558] Ernst R, Pancioli A, Tomsick T, et al. Combined intravenous and intraarterial recombinant tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2000, 31: 2552-2557.
- [559] Higashida R, Furlan A, Roberts H, et al; Technology Assessment Committees of the American Society of Interventional and Therapeutic Neuroradiology and the Society of Interventional Radiology. Trial design and reporting standards for intraarterial cerebral thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol*, 2003, 14(pt 2): S493-S494.
- [560] Khatri P, Hill MD, Palesch YY, et al; Interventional Management of Stroke III Investigators. Methodology of the Interventional Management of Stroke III Trial. *Int J Stroke*, 2008, 3: 130-137.
- [561] Shaltoni HM, Albright KC, Gonzales NR, et al. Is intra-arterial thrombolysis safe after full-dose intravenous recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke? *Stroke*, 2007, 38: 80-84.
- [562] Qureshi AI. Endovascular treatment of cerebrovascular diseases and intracranial neoplasms. *Lancet*, 2004, 363: 804-813.
- [563] Smith WS, Sung G, Starkman S, et al; MERCII Trial Investigators. Safety and efficacy of mechanical embolectomy in acute ischemic stroke: results of the MERCII trial. *Stroke*, 2005, 36: 1432-1438.
- [564] Smith WS, Sung G, Saver J, et al; Multi MERCII Investigators. Mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke: final results of the Multi MERCII trial. *Stroke*, 2008, 39: 1205-1212.
- [565] Smith WS. Safety of mechanical thrombectomy and intravenous tissue plasminogen activator in acute ischemic stroke: results of the multi Mechanical Embolus Removal in Cerebral Ischemia (MERCII) trial, part I. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2006, 27: 1177-1182.
- [566] Flint AC, Duckwiler GR, Budzik RF, et al; MERCII and Multi MERCII Writing Committee. Mechanical thrombectomy of intracranial internal carotid occlusion: pooled results of the MERCII and Multi MERCII Part I trials. *Stroke*, 2007, 38: 1274-1280.
- [567] Lutsep HL, Rymer MM, Nesbit GM. Vertebrobasilar revascularization rates and outcomes in the MERCII and multi-MERCII trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17: 55-57.
- [568] Nogueira RG, Smith WS; MERCII and Multi MERCII Writing Committee. Safety and efficacy of endovascular thrombectomy in patients with abnormal hemostasis: pooled analysis of the MERCII and multi MERCII trials. *Stroke*, 2009, 40: 516-522.
- [569] Josephson SA, Saver JL, Smith WS; Mercii and Multi Mercii Investigators. Comparison of mechanical embolectomy and intraarterial thrombolysis in acute ischemic stroke within the MCA: MERCII and Multi MERCII compared to PROACT II. *Neurocrit Care*, 2009, 10: 43-49.
- [570] The Penumbra Pivotal Stroke Trial Investigators. The Penumbra Pivotal Stroke Trial: safety and effectiveness of a new generation of mechanical devices for clot removal in intracranial large vessel occlusive disease. *Stroke*, 2009, 40: 2761-2768.
- [571] Tarr R, Hsu D, Kulcsar Z, et al. The POST trial: initial post-market experience of the Penumbra system: revascularization of large vessel occlusion in acute ischemic stroke in the United States and Europe. *J Neurointerv Surg*, 2010, 2: 341-344.
- [572] Saver JL, Jahan R, Levy EI, et al; SWIFT Trialists. Solitaire flow restoration device versus the Merci Retriever in patients with acute ischaemic stroke (SWIFT): a randomised, parallel-group, non-inferiority trial. *Lancet*, 2012, 380: 1241-1249.
- [573] Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, et al; TREVO 2 Trialists. Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): a randomized trial. *Lancet*, 2012, 380: 1231-1240.
- [574] National Institute of Neurological Disorders and Stroke. Interventional Management of Stroke III Trial (IMS III). [http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical\\_trials/NCT00359424.htm](http://www.ninds.nih.gov/disorders/clinical_trials/NCT00359424.htm). Accessed September 12, 2012.
- [575] Levy EI, Siddiqui AH, Crumlish A, et al. First Food and Drug Administration-approved prospective trial of primary intracranial stenting for acute stroke: SARIS (stent-assisted recanalization in acute



- ischemic stroke). *Stroke*, 2009, 40: 3552-3556.
- [576] Costalat V, Machi P, Lobotesis K, et al. Rescue, combined, and stand-alone thrombectomy in the management of large vessel occlusion stroke using the Solitaire device: a prospective 50-patient single-center study: timing, safety, and efficacy. *Stroke*, 2011, 42: 1929-1935.
- [577] Rohde S, Hachnel S, Herweh C, et al. Mechanical thrombectomy in acute embolic stroke: preliminary results with the Revive device. *Stroke*, 2011, 42: 2954-2956.
- [578] Nikas D, Reimers B, Elisabetta M, et al. Percutaneous interventions in patients with acute ischemic stroke related to obstructive atherosclerotic disease or dissection of the extracranial carotid artery. *J Endovasc Ther*, 2007, 14: 279-288.
- [579] Hayashi K, Kitagawa N, Takahata H, et al. Endovascular treatment for cervical carotid artery stenosis presenting with progressing stroke: three case reports. *Surg Neurol*, 2002, 58: 148-154.
- [580] Imai K, Mori T, Izumoto H, et al. Emergency carotid artery stent placement in patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26: 1249-1258.
- [581] Jovin TG, Gupta R, Uchino K, et al. Emergent stenting of extracranial internal carotid artery occlusion in acute stroke has a high revascularization rate. *Stroke*, 2005, 36: 2426-2430.
- [582] Nedelchev K, Brekenfeld C, Remonda L, et al. Internal carotid artery stent implantation in 25 patients with acute stroke: preliminary results. *Radiology*, 2005, 237: 1029-1037.
- [583] Wang H, Wang D, Fraser K, et al. Emergent combined intracranial thrombolysis and carotid stenting in the hyperacute management of stroke patients with severe cervical carotid stenosis. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2007, 28: 1162-1166.
- [584] Dabitz R, Triebe S, Leppmeier U, et al. Percutaneous recanalization of acute internal carotid artery occlusions in patients with severe stroke. *Cardiovasc Intervent Radiol*, 2007, 30: 34-41.
- [585] Lin DD, Gailloud P, Beauchamp NJ, et al. Combined stent placement and thrombolysis in acute vertebrobasilar ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2003, 24: 1827-1833.
- [586] TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial: phase I findings. *N Engl J Med*, 1985, 312: 932-936.
- [587] Soares BP, Chien JD, Wintermark M. MR and CT monitoring of recanalization, reperfusion, and penumbra salvage: everything that recanalizes does not necessarily reperfuse! *Stroke*, 2009, 40(3 Suppl): S24-S27.
- [588] Qureshi AI. New grading system for angiographic evaluation of arterial occlusions and recanalization response to intra-arterial thrombolysis in acute ischemic stroke. *Neurosurgery*, 2002, 50: 1405-1414.
- [589] Mohammad YM, Christoforidis GA, Bourekas EC, et al. Qureshi grading scheme predicts subsequent volume of brain infarction following intra-arterial thrombolysis in patients with acute anterior circulation ischemic stroke. *J Neuroimaging*, 2008, 18: 262-267.
- [590] Mohammad Y, Xavier AR, Christoforidis G, et al. Qureshi grading scheme for angiographic occlusions strongly correlates with the initial severity and in-hospital outcome of acute ischemic stroke. *J Neuroimaging*, 2004, 14: 235-241.
- [591] Khatri P, Neff J, Broderick JP, et al; IMS-I Investigators. Revascularization end points in stroke interventional trials: recanalization versus reperfusion in IMS-I. *Stroke*, 2005, 36: 2400-2403.
- [592] The NeuroVascular Research Foundation. INterventional Stroke Therapy Outcomes Registry (INSTOR). <http://www.strokeregistry.org>. Accessed August 25, 2011.
- [593] Janjua N, Alkawi A, Suri MF, et al. Impact of arterial reocclusion and distal fragmentation during thrombolysis among patients with acute ischemic stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2008, 29: 253-258.
- [594] Qureshi AI, Hussein HM, Abdelmoula M, et al. Subacute recanalization and reocclusion in patients with acute ischemic stroke following endovascular treatment. *Neurocrit Care*, 2009, 10: 195-203.
- [595] Qureshi AI, Abou-Chebl A, Jovin TG. Qualification requirements for performing neurointerventional procedures: a report of the Practice Guidelines Committee of the American Society of Neuroimaging and the Society of Vascular and Interventional Neurology. *J Neuroimaging*, 2008, 18: 433-447.
- [596] Al-Sadat A, Sunbuli M, Chaturvedi S. Use of intravenous heparin by North American neurologists: do the data matter? *Stroke*, 2002, 33: 1574-1577.
- [597] Schmidt WP, Heuschmann P, Taeger D, et al. Determinants of IV heparin treatment in patients with ischemic stroke. *Neurology*, 2004, 63: 2407-2409.
- [598] Adams HP Jr, Adams RJ, Brott T, et al; Stroke Council of the American Stroke Association. Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: a scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke*, 2003, 34: 1056-1083.
- [599] Adams HP Jr, Brott TG, Crowell RM, et al. Guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Circulation*, 1994, 90: 1588-1601.
- [600] Coull BM, Williams LS, Goldstein LB, et al; American Academy of Neurology, American Stroke Association. Anticoagulants and antiplatelet agents in acute ischemic stroke: report of the Joint Stroke Guideline Development Committee of the American Academy of Neurology and the American Stroke Association (a division of the American Heart Association). *Neurology*, 2002, 59: 13-22.
- [601] Albers GW, Amarenco P, Easton JD, et al; American College of Chest Physicians. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest*, 2008, 133(6 Suppl): 630S-669S.
- [602] Cerebral Embolism Study Group. Immediate anticoagulation of embolic stroke: brain hemorrhage and management options. *Stroke*, 1984, 15: 779-789.
- [603] Cerebral Embolism Study Group. Cardioembolic stroke, early anticoagulation, and brain hemorrhage. *Arch Intern Med*, 1987, 147: 636-640.
- [604] Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study: HAEST Study Group: Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. *Lancet*, 2000, 355: 1205-1210.
- [605] CAST (Chinese Acute Stroke Trial) Collaborative Group. CAST: randomized placebo-controlled trial of early aspirin use in 20,000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet*, 1997, 349: 1641-1649.
- [606] 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. *Lancet*, 1997, 349: 1569-1581.
- [607] The Publications Committee for the Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. Low molecular weight heparinoid, ORG 10172 (danaparoid), and outcome after acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*, 1998, 279: 1265-1272.
- [608] Savena R, Lewis S, Berge E, et al. Risk of early death and recurrent stroke and effect of heparin in 3169 patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation in the International Stroke Trial. *Stroke*, 2001, 32: 2333-2337.
- [609] Røden-Jüllig A, Britton M. Effectiveness of heparin treatment for progressing ischaemic stroke: before and after study. *J Intern Med*, 2000, 248: 287-291.
- [610] Camerlingo M, Salvi P, Belloni G, et al. Intravenous heparin started within the first 3 hours after onset of symptoms as a treatment for acute nonlacunar hemispheric cerebral infarctions. *Stroke*, 2005, 36: 2415-2420.
- [611] Micheli S, Agnelli G, Caso V, et al. Clinical benefit of early anticoagulation in cardioembolic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25: 289-296.
- [612] Chamorro A, Busse O, Obach V, et al; RAPID Investigators. The rapid Anticoagulation Prevents Ischemic Damage Study in Acute Stroke: final results from the writing committee. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19: 402-404.
- [613] Sandercock PA, Counsell C, Kanai AK. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (4): CD000024.
- [614] Paciaroni M, Agnelli G, Micheli S, et al. Efficacy and safety of anticoagulant treatment in acute cardioembolic stroke: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Stroke*, 2007, 38: 423-430.
- [615] Audebert HJ, Schenk B, Tietz V, et al. Initiation of oral anticoagulation

- after acute ischaemic stroke or transient ischaemic attack: timing and complications of overlapping heparin or conventional treatment. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26: 171-177.
- [616] Kawano H, Toyoda K, Miyata S, et al. Heparin-induced thrombocytopenia: a serious complication of heparin therapy for acute stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 26: 641-649.
- [617] Kay R, Wong KS, Yu YL, et al. Low-molecular-weight heparin for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1588-1593.
- [618] Chamorro A. Heparin in acute ischemic stroke: the case for a new clinical trial. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9(Suppl 3): 16-23.
- [619] O'Donnell MJ, Berge E, Sandset PM. Are there patients with acute ischemic stroke and atrial fibrillation that benefit from low molecular weight heparin? *Stroke*, 2006, 37: 452-455.
- [620] Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al. Treatment of acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the TOPAS trial: Therapy of Patients With Acute Stroke (TOPAS) Investigators. *Stroke*, 2001, 32: 22-29.
- [621] Bath PM, Lindenstrom E, Boysen G, et al. Tinzaparin in Acute Ischaemic Stroke (TAIST): a randomized aspirin-controlled trial. *Lancet*, 2001, 358: 702-710.
- [622] Adams HP Jr, Bendixen BH, Leira E, et al. Antithrombotic treatment of ischemic stroke among patients with occlusion or severe stenosis of the internal carotid artery: a report of the Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST). *Neurology*, 1999, 53: 122-125.
- [623] Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology*, 2004, 62: 569-573.
- [624] Wong KS, Chen C, Ng PW, et al; FISS-tris Study Investigators. Low molecular-weight heparin compared with aspirin for the treatment of acute ischaemic stroke in Asian patients with large artery occlusive disease: a randomised study. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 407-413.
- [625] Woessner R, Grauer M, Bianchi O, et al. Treatment with anticoagulants in cerebral events (TRACE). *Thromb Haemost*, 2004, 91: 690-693.
- [626] Bath P, Leonardi-Bee J, Bath F. Low molecular weight heparin versus aspirin for acute ischaemic stroke: a systematic review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2002, 11: 55-62.
- [627] Hillbom M, Eriälä T, Sotaniemi K, et al. Enoxaparin vs. heparin for prevention of deep-vein thrombosis in acute ischaemic stroke: a randomized, double-blind study. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106: 84-92.
- [628] Diener HC, Ringelstein EB, von Kummer R, et al; PROTECT Trial Group. Prophylaxis of thrombotic and embolic events in acute ischemic stroke with the low-molecular-weight heparin certoparin: results of the PROTECT Trial. *Stroke*, 2006, 37: 139-144.
- [629] Sherman DG, Albers GW, Bladin C, et al; PREVAIL Investigators. The efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism after acute ischaemic stroke (PREVAIL Study): an open-label randomised comparison. *Lancet*, 2007, 369: 1347-1355.
- [630] Sandercock PA, Counsell C, Tseng MC. Low-molecular-weight heparins or heparinoids versus standard unfractionated heparin for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2008, (3): CD000119.
- [631] del Zoppo GJ, Higashida RT, Furlan AJ, et al. PROACT: a phase II randomized trial of recombinant pro-urokinase by direct arterial delivery in acute middle cerebral artery stroke: PROACT Investigators. *Prolyse in Acute Cerebral Thromboembolism*. *Stroke*, 1998, 29: 4-11.
- [632] Furlan AJ, Kanoti G. When is thrombolysis justified in patients with acute ischemic stroke? A bioethical perspective. *Stroke*, 1997, 28: 214-218.
- [633] Schmülling S, Rudolf J, Strotmann-Tack T, et al. Acetylsalicylic acid pretreatment, concomitant heparin therapy and the risk of early intracranial hemorrhage following systemic thrombolysis for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 183-190.
- [634] Grund M, Rudolf J, Neveling M, et al. Risk of immediate heparin after rt-PA therapy in acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1997, 7: 318-323.
- [635] Mandava P, Lick SD, Rahman MA, et al. Initial safety experience of abciximab and heparin for acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 19: 276-278.
- [636] Wallentin L, Yusuf S, Ezekowitz MD, et al; RE-LY investigators. Efficacy and safety of dabigatran compared with warfarin at different levels of international normalized ratio control for stroke prevention in atrial fibrillation: an analysis of the RE-LY trial. *Lancet*, 2010, 376: 975-983.
- [637] LaMonte MP, Stallmeyer MJ. Acute ischemic stroke successfully treated using sequenced intravenous and intra-arterial thrombolysis and argatroban anticoagulation: a case study. *J Thromb Thrombolysis*, 2004, 17: 151-156.
- [638] Hosomi N, Naya T, Kohno M, et al; Japan Standard Stroke Registry Study Group. Efficacy of anti-coagulant treatment with argatroban in cardioembolic stroke. *J Neurol*, 2007, 254: 605-612.
- [639] Qureshi AI, Luft AR, Sharma M, et al. Prevention and treatment of thromboembolic and ischemic complications associated with endovascular procedures: part I: pathophysiological and pharmacological features. *Neurosurgery*, 2000, 46: 1344-1359.
- [640] Suri MF, Hussein HM, Abdelmoula MM, et al. Safety and tolerability of 600 mg clopidogrel bolus in patients with acute ischemic stroke: preliminary experience. *Med Sci Monit*, 2008, 14: P139-P144.
- [641] Meyer DM, Albright KC, Allison TA, et al. LOAD: a pilot study of the safety of loading of aspirin and clopidogrel in acute ischemic stroke and transient ischemic attack. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17: 26-29.
- [642] Chairangsarit P, Sithinamsuwan P, Niyasom S, et al. Comparison between aspirin combined with dipyridamole versus aspirin alone within 48 hours after ischemic stroke event for prevention of recurrent stroke and improvement of neurological function: a preliminary study. *J Med Assoc Thai*, 2005, 88(Suppl 3): S148-S154.
- [643] Dengler R, Diener HC, Schwartz A, et al; EARLY Investigators. Early treatment with aspirin plus extended-release dipyridamole for transient ischaemic attack or ischaemic stroke within 24 h of symptom onset (EARLY trial): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 159-166.
- [644] Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al; FASTER Investigators. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 961-969.
- [645] Lapchak PA, Araujo DM. Therapeutic potential of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists in the management of ischemic stroke. *Am J Cardiovasc Drugs*, 2003, 3: 87-94.
- [646] Seitz RJ, Siebler M. Platelet GPIIb/IIIa receptor antagonists in human ischemic brain disease. *Curr Vasc Pharmacol*, 2008, 6: 29-36.
- [647] Abou-Chebl A, Bajzer CT, Krieger DW, et al. Multimodal therapy for the treatment of severe ischemic stroke combining GP II b/III a antagonists and angioplasty after failure of thrombolysis. *Stroke*, 2005, 36: 2286-2288.
- [648] Qureshi AI, Suri MF, Ali Z, et al. Intraarterial reteplase and intravenous abciximab for treatment of acute ischemic stroke: a preliminary feasibility and safety study in a non-human primate model. *Neuroradiology*, 2005, 47: 845-854.
- [649] Zaidat OO, Wolfe T, Hussain SI, et al. Interventional acute ischemic stroke therapy with intracranial self-expanding stent. *Stroke*, 2008, 39: 2392-2395.
- [650] Lee JY, Kim SH, Lee MS, et al. Prediction of clinical outcome with baseline and 24-hour perfusion CT in acute middle cerebral artery territory ischemic stroke treated with intravenous recanalization therapy. *Neuroradiology*, 2008, 50: 391-396.
- [651] Mitsias PD, Lu M, Silver B, et al. MRI-guided, open trial of abciximab for ischemic stroke within a 3- to 24-hour window. *Neurology*, 2005, 65: 612-615.
- [652] Deshmukh VR, Fiorella DJ, Albuquerque FC, et al. Intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke: preliminary experience with platelet glycoprotein II b/III a inhibitors as adjunctive therapy. *Neurosurgery*, 2005, 56: 46-54.
- [653] Morris DC, Silver B, Mitsias P, et al. Treatment of acute stroke with recombinant tissue plasminogen activator and abciximab. *Acad Emerg Med*, 2003, 10: 1396-1399.

- [654] The Abciximab in Ischemic Stroke Investigators. Abciximab in acute ischemic stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation study. *Stroke*, 2000, 31: 601-609.
- [655] Abciximab Emergency Stroke Treatment Trial (AbESTT) Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of a randomized phase 2 trial. *Stroke*, 2005, 36: 880-890.
- [656] Adams HP Jr, Effron MB, Tomer J, et al; AbESTT-II Investigators. Emergency administration of abciximab for treatment of patients with acute ischemic stroke: results of an international phase III trial: Abciximab in Emergency Treatment of Stroke Trial (AbESTT-II). *Stroke*, 2008, 39: 87-99.
- [657] Adams HP Jr, Leira EC, Tomer JC, et al; AbESTT-II Investigators. Treating patients with "wake-up" stroke: the experience of the AbESTT-II trial. *Stroke*, 2008, 39: 3277-3282.
- [658] Bukow SC, Daffertshofer M, Hennerici MG. Tirofiban for the treatment of ischaemic stroke. *Expert Opin Pharmacother*. 2006, 7: 73-79.
- [659] Del Pace S, Scheggi V. Acute ischaemic stroke treated with combined intra-arterial thrombolysis and intravenous tirofiban despite oral anticoagulant therapy at an international normalised ratio > or = 2.0. *Intern Emerg Med*, 2006, 1: 250-252.
- [660] Mangiafico S, Cellnerini M, Nencini P, et al. Intravenous glycoprotein II b/IIIa inhibitor (tirofiban) followed by intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2005, 26: 2595-2601.
- [661] Mangiafico S, Cellnerini M, Nencini P, et al. Intravenous tirofiban with intra-arterial urokinase and mechanical thrombolysis in stroke: preliminary experience in 11 cases. *Stroke*, 2005, 36: 2154-2158.
- [662] Seitz RJ, Meisel S, Moll M, et al. The effect of combined thrombolysis with rtPA and tirofiban on ischemic brain lesions. *Neurology*, 2004, 62: 2110-2112.
- [663] Song TJ, Lee KO, Kim DJ, et al. Rescue treatment with intra-arterial tirofiban infusion and emergent carotid stenting. *Yonsei Med J*, 2008, 49: 857-859.
- [664] Siebler M, Hennerici MG, Schneider D, et al. Safety of Tirofiban in acute Ischemic Stroke: the SaTIS trial. *Stroke*, 2011, 42: 2388-2392.
- [665] Zinkstok SM, Roos YB; ARTIS investigators. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2012, 380: 731-737.
- [666] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al; American Heart Association, American Stroke Association Council on Stroke, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Academy of Neurology. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Stroke*, 2006, 37: 577-617.
- [667] Astrup J, Siesjö BK, Symon L. Thresholds in cerebral ischemia: the ischemic penumbra. *Stroke*, 1981, 12: 723-725.
- [668] Heiss WD, Sobesky J, Hesselmann V. Identifying thresholds for penumbra and irreversible tissue damage. *Stroke*, 2004, 35 (Suppl 1): 2671-2674.
- [669] Qureshi AI. Acute hypertensive response in patients with stroke: pathophysiology and management. *Circulation*, 2008, 118: 176-187.
- [670] Hartmann A, Dettmers C, Lagreze H, et al. Blood flow and clinical course in patients with ischemic stroke without cerebrospinal therapy. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*, 1993, 57: 130-135.
- [671] Allport LE, Parsons MW, Butcher KS, et al. Elevated hematocrit is associated with reduced reperfusion and tissue survival in acute stroke. *Neurology*, 2005, 65: 1382-1387.
- [672] Belayev L, Busto R, Zhao W, et al. Effect of delayed albumin hemodilution on infarction volume and brain edema after transient middle cerebral artery occlusion in rats. *J Neurosurg* 1997, 87: 595-601.
- [673] Rodriguez GJ, Cordina SM, Vazquez G, et al. The Hydration Influence on the Risk of Stroke (THIRST) study. *Neurocrit Care*, 2009, 10: 187-194.
- [674] Sacco S, Marini C, Olivieri L, et al. Contribution of hematocrit to early mortality after ischemic stroke. *Eur Neurol*, 2007, 58: 233-238.
- [675] Tanne D, Macko RF, Lin Y, et al; NINDS rtPA Stroke Study Group. Hemostatic activation and outcome after recombinant tissue plasminogen activator therapy for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2006, 37: 1798-1804.
- [676] Hartmann A, Dettmers C, Beyenburg S. Effect of hemodilution on regional cerebral blood flow. *Acta Neurol Scand Suppl*, 1989, 127: 36-48.
- [677] Hartmann A, Rommel T, Dettmers C, et al. Hemodilution in cerebral infarcts. *Arzneimittelforschung* 1991, 41(3A): 348-351.
- [678] Hartmann A, Tsuda Y, Lagreze H. Effect of hypervolaemic haemodilution of regional cerebral blood flow in patients with acute ischaemic stroke: a controlled study with hydroxyethylstarch. *J Neurol*, 1987, 235: 34-38.
- [679] Vorstrup S, Andersen A, Juhler M, et al. Hemodilution increases cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1989, 20: 884-889.
- [680] Wood JH, Polyzoidis KS, Kee DB Jr, et al. Augmentation of cerebral blood flow induced by hemodilution in stroke patients after superficial temporal-middle cerebral arterial bypass operation. *Neurosurgery*, 1984, 15: 535-539.
- [681] Rudolf J; HES in Acute Stroke Study Group. Hydroxyethyl starch for hypervolemic hemodilution in patients with acute ischemic stroke: a randomized, placebo-controlled phase II safety study. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14: 33-41.
- [682] Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ, et al. Influence of a long-term, high-dose volume therapy with 6% hydroxyethyl starch 130/0.4 or crystalloid solution on hemodynamics, rheology and hemostasis in patients with acute ischemic stroke: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Pathophysiol Haemost Thromb*, 2003, 33: 121-126.
- [683] Asplund K. Haemodilution for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (4): CD000103.
- [684] Chan YW, Kay CS. Pentoxifylline in the treatment of acute ischaemic stroke: a reappraisal in Chinese stroke patients. *Clin Exp Neurol*, 1993, 30: 110-116.
- [685] Bath PM, Bath-Hextall FJ. Pentoxifylline, propentofylline and pentifylline for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (3): CD000162.
- [686] Chalela JA, Dunn B, Todd JW, et al. Induced hypertension improves cerebral blood flow in acute ischemic stroke. *Neurology*, 2005, 64: 1979.
- [687] Georgiadis AL, Al-Kawi A, Janjua N, et al. Cerebral angiography can demonstrate changes in collateral flow during induced hypertension. *Radiol Case Rep*, 2007, 2: 1-3.
- [688] Hillis AE, Barker PB, Beauchamp NJ, et al. Restoring blood pressure reperfused Wernicke's area and improved language. *Neurology*, 2001, 56: 670-672.
- [689] Qureshi AI, El-Gengaihi A, Hussein HM, et al. Occurrence and variability in acute formation of leptomeningeal collaterals in proximal middle cerebral artery occlusion. *J Vasc Interv Neurol*, 2008, 1: 70-72.
- [690] Tariq N, Khatri R. Leptomeningeal collaterals in acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Neurol*, 2008, 1: 91-95.
- [691] Rordorf G, Cramer SC, Efirid JT, et al. Pharmacological elevation of blood pressure in acute stroke: clinical effects and safety. *Stroke*, 1997, 28: 2133-2138.
- [692] Rordorf G, Koroshetz WJ, Ezzeddine MA, et al. A pilot study of drug-induced hypertension for treatment of acute stroke. *Neurology*, 2001, 56: 1210-1213.
- [693] Marzan AS, Hungerbühler HJ, Studer A, et al. Feasibility and safety of norepinephrine-induced arterial hypertension in acute ischemic stroke. *Neurology*, 2004, 62: 1193-1195.
- [694] Hillis AE, Ulatowski JA, Barker PB, et al. A pilot randomized trial of induced blood pressure elevation: effects on function and focal perfusion in acute and subacute stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 236-246.
- [695] Koenig MA, Geocadin RG, de Grouchy M, et al. Safety of induced hypertension therapy in patients with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*, 2006, 4: 3-7.
- [696] Shah QA, Patel S, Qureshi AI. Induced hypertension in patients with



- partial recanalization after intra-arterial thrombolysis for acute ischemic stroke. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2008, 20: 154-155.
- [697] Ginsberg MD. Neuroprotection for ischemic stroke: past, present and future. *Neuropharmacology*, 2008, 55: 363-389.
- [698] Belayev L, Pinard E, Nallet H, et al. Albumin therapy of transient focal cerebral ischemia: in vivo analysis of dynamic microvascular responses. *Stroke*, 2002, 33: 1077-1084.
- [699] Belayev L, Zhao W, Pattany PM, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging confirms marked neuroprotective efficacy of albumin therapy in focal cerebral ischemia. *Stroke*, 1998, 29: 2587-2599.
- [700] Cho YM, Choi IS, Bian RX, et al. Serum albumin at admission for prediction of functional outcome in ischaemic stroke patients. *Neurol Sci*, 2008, 29: 445-449.
- [701] Dziedzic T, Slowik A, Szczudlik A. Serum albumin level as a predictor of ischemic stroke outcome. *Stroke*, 2004, 35: e156-e158.
- [702] Ginsberg MD, Hill MD, Palesch YY, et al. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke, I: physiological responses and safety results. *Stroke*, 2006, 37: 2100-2106.
- [703] Palesch YY, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. The ALIAS Pilot Trial: a dose-escalation and safety study of albumin therapy for acute ischemic stroke, II: neurologic outcome and efficacy analysis. *Stroke*, 2006, 37: 2107-2114.
- [704] Ginsberg MD, Palesch YY, Hill MD. The ALIAS (ALbumin In Acute Stroke) Phase III randomized multicentre clinical trial: design and progress report. *Biochem Soc Trans*, 2006, 34(pt 6): 1323-1326.
- [705] Ginsberg MD, Palesch YY, Martin RH, et al; ALIAS Investigators. The Albumin in Acute Stroke (ALIAS) multicenter clinical trial: safety analysis of part 1 and rationale and design of part 2. *Stroke*, 2011, 42: 119-127.
- [706] Hill MD, Martin RH, Palesch YY, et al; ALIAS Investigators, Neurological Emergencies Treatment Trials Network. The Albumin in Acute Stroke Part 1 Trial: an exploratory efficacy analysis. *Stroke*, 2011, 42: 1621-1625.
- [707] Stokland O, Molaug M, Thorvaldson J, et al. Cardiac effects of splanchnic and non-splanchnic blood volume redistribution during aortic occlusions in dogs. *Acta Physiol Scand*, 1981, 113: 139-146.
- [708] Stokland O, Thorvaldson J, Ilebakk A, et al. Contributions of blood drainage from the liver, spleen and intestines to cardiac effects of aortic occlusion in the dog. *Acta Physiol Scand*, 1982, 114: 351-362.
- [709] Strömholm T, Dale LG, Saether OD, et al. Selective carotid angiography during cross-clamping of the descending thoracic aorta in pigs. *Int Angiol*, 1996, 15: 263-267.
- [710] Simeone FA. Enhancement of cerebral blood flow by intermittent aortic occlusion. *Eur Neurol*, 1972, 8: 142-144.
- [711] Simeone FA, Laurent JP, Trepper PJ, et al. Experimental augmentation of cerebral blood flow by intermittent aortic occlusion. *J Neurosurg*, 1972, 36: 700-713.
- [712] Stokland O, Miller MM, Ilebakk A, et al. Mechanism of hemodynamic responses to occlusion of the descending thoracic aorta. *Am J Physiol*, 1980, 238: H423-H429.
- [713] Gelman S, Khazaeli MB, Orr R, et al. Blood volume redistribution during cross-clamping of the descending aorta. *Anesth Analg*, 1994, 78: 219-224.
- [714] Saether OD, Juul R, Aadahl P, et al. Cerebral haemodynamics during thoracic- and thoracoabdominal aortic aneurysm repair. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1996, 12: 81-85.
- [715] Strömholm T, Saether OD, Aadahl P, et al. Alterations in intracranial volume following cross-clamping of the descending thoracic aorta in pigs: an experimental study using MRI. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 1995, 10: 36-39.
- [716] Liebeskind DS. Aortic occlusion for cerebral ischemia: from theory to practice. *Curr Cardiol Rep*, 2008, 10: 31-36.
- [717] Campbell JC, Gomez CR, Ozdemir G. Perfusion augmentation in stroke using controlled aortic obstruction: pilot study results. *Stroke*, 2004, 35: 291. Abstract.
- [718] Deleted in proof.
- [719] Shuaib A, Bornstein NM, Diener HC, et al; SENTIS Trial Investigators. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy of NeuroFlo in Acute Ischemic Stroke trial. *Stroke*, 2011, 42: 1680-1690.
- [720] Bonetti PO, Holmes DR Jr, Lerman A, et al. Enhanced external counterpulsation for ischemic heart disease: what's behind the curtain? *J Am Coll Cardiol*, 2003, 41: 1918-1925.
- [721] Masuda D, Nohara R, Hirai T, et al. Enhanced external counterpulsation improved myocardial perfusion and coronary flow reserve in patients with chronic stable angina, evaluation by <sup>13</sup>N-ammonia positron emission tomography. *Eur Heart J*, 2001, 22: 1451-1458.
- [722] Applebaum RM, Kasliwal R, Tunick PA, et al. Sequential external counterpulsation increases cerebral and renal blood flow. *Am Heart J*, 1997, 133: 611-615.
- [723] Alexandrov AW, Ribo M, Wong KS, et al. Perfusion augmentation in acute stroke using mechanical counter-pulsation: phase IIa: effect of external counterpulsation on middle cerebral artery mean flow velocity in five healthy subjects. *Stroke*, 2008, 39: 2760-2764.
- [724] Han JH, Leung TW, Lam WW, et al. Preliminary findings of external counterpulsation for ischemic stroke patient with large artery occlusive disease. *Stroke*, 2008, 39: 1340-1343.
- [725] O'Collins VE, Macleod MR, Donnan GA, et al. 1,026 Experimental treatments in acute stroke. *Ann Neurol*, 2006, 59: 467-477.
- [726] Kidwell CS, Liebeskind DS, Starkman S, et al. Trends in acute ischemic stroke trials through the 20th century. *Stroke*, 2001, 32: 1349-1359.
- [727] Lutsep HL, Clark WM. Neuroprotection in acute ischaemic stroke: current status and future potential. *Drugs R D*, 1999, 1: 3-8.
- [728] Wahlgren NG, Ahmed N. Neuroprotection in cerebral ischaemia: facts and fancies: the need for new approaches. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17 (Suppl 1): 153-166.
- [729] Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, et al; American Heart Association. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. *Stroke*, 2009, 40: 994-1025.
- [730] Bogousslavsky J, Regli F, Zumstein V, et al. Double-blind study of nimodipine in non-severe stroke. *Eur Neurol*, 1990, 30: 23-26.
- [731] The American Nimodipine Study Group. Clinical trial of nimodipine in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1992, 23: 3-8.
- [732] Horn J, de Haan RJ, Vermeulen M, et al. Very Early Nimodipine Use in Stroke (VENUS): a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Stroke*, 2001, 32: 461-465.
- [733] Franke CL, Palm R, Dalby M, et al. Flunarizine in stroke treatment (FIST): a double-blind, placebo-controlled trial in Scandinavia and the Netherlands. *Acta Neurol Scand*, 1996, 93: 56-60.
- [734] Azcona A, Lataste X. Isradipine in patients with acute ischaemic cerebral infarction: an overview of the ASCLEPIOS Programme. *Drugs*, 1990, 40(Suppl 2): 52-57.
- [735] Oczkowski WJ, Hachinski VC, Bogousslavsky J, et al. A double-blind, randomized trial of PY108-068 in acute ischemic cerebral infarction. *Stroke*, 1989, 20: 604-608.
- [736] Rosenbaum D, Zabramski J, Frey J, et al. Early treatment of ischemic stroke with a calcium antagonist. *Stroke*, 1991, 22: 437-441.
- [737] Shah QA, Georgiadis A, Suri MF, et al. Preliminary experience with intra-arterial nicardipine in patients with acute ischemic stroke. *Neurocrit Care*, 2007, 7: 53-57.
- [738] Horn J, Limburg M. Calcium antagonists for acute ischemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000, 5: CD001928.
- [739] Davis SM, Lees KR, Albers GW, et al. Selfotel in acute ischemic stroke: possible neurotoxic effects of an NMDA antagonist. *Stroke*, 2000, 31: 347-354.
- [740] Grotta J, Clark W, Coull B, et al. Safety and tolerability of the glutamate antagonist CGS 19755 (Selfotel) in patients with acute ischemic stroke: results of a phase IIa randomized trial. *Stroke*, 1995, 26: 602-605.
- [741] Morris GF, Bullock R, Marshall SB, et al. Failure of the competitive N-methyl-D-aspartate antagonist Selfotel (CGS 19755) in the treatment of severe head injury: results of two phase III clinical trials: the Selfotel Investigators. *J Neurosurg*, 1999, 91: 737-743.

- [742] Albers GW, Goldstein LB, Hall D, et al; Aptiganel Acute Stroke Investigators. Aptiganel hydrochloride in acute ischemic stroke: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 286: 2673-2682.
- [743] Dyker AG, Edwards KR, Fayad PB, et al. Safety and tolerability study of aptiganel hydrochloride in patients with an acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999, 30: 2038-2042.
- [744] Albers GW, Atkinson RP, Kelley RE, et al; Dextrorphan Study Group. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of the N-methyl-D-aspartate antagonist dextrorphan in patients with acute stroke. *Stroke*, 1995, 26: 254-258.
- [745] Diener HC, Alkhedr A, Busse O, et al. Treatment of acute ischaemic stroke with the low-affinity, use-dependent NMDA antagonist AR-R15896AR: a safety and tolerability study. *J Neurol*, 2002, 249: 561-568.
- [746] Lees KR, Asplund K, Carolei A, et al. Glycine antagonist (gavestinel) in neuroprotection (GAIN International) in patients with acute stroke: a randomized controlled trial: GAIN International Investigators. *Lancet*, 2000, 355: 1949-1954.
- [747] Lees KR, Lavelle JF, Cunha L, et al; GAIN Phase II European Study Group. Glycine antagonist (GVI50526) in acute stroke: a multicentre, double-blind placebo-controlled phase II trial. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 11: 20-29.
- [748] Sacco RL, DeRosa JT, Haley EC Jr, et al; Glycine Antagonist in Neuroprotection Americas Investigators. Glycine antagonist in neuroprotection for patients with acute stroke: GAIN Americas: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2001, 285: 1719-1728.
- [749] Haley EC Jr, Thompson JL, Levin B, et al; GAIN Americas and GAIN International Investigators. Gavestinel does not improve outcome after acute intracerebral hemorrhage: an analysis from the GAIN International and GAIN Americas studies. *Stroke*, 2005, 36: 1006-1010.
- [750] Albers GW, Clark WM, Atkinson RP, et al. Dose escalation study of the NMDA glycine-site antagonist licostinel in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999, 30: 508-513.
- [751] Dyker AG, Lees KR. Safety and tolerability of GVI50526 (a glycine site antagonist at the N-methyl-d-aspartate receptor) in patients with acute stroke. *Stroke*, 1999, 30: 986-992.
- [752] Lees KR. Cerestat and other NMDA antagonists in ischemic stroke. *Neurology*, 1997, 49(Suppl 4): S66-S69.
- [753] Muir KW, Lees KR. Excitatory amino acid antagonists for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2003, (3): CD001244.
- [754] Grotta J; Combination Therapy Stroke Trial Investigators. Combination Therapy Stroke Trial: recombinant tissue-type plasminogen activator with/without lubeluzole. *Cerebrovasc Dis*, 2001, 12: 258-263.
- [755] Diener HC, Cortens M, Ford G, et al. Lubeluzole in acute ischemic stroke treatment: a double-blind study with an 8-hour inclusion window comparing a 10-mg daily dose of lubeluzole with placebo. *Stroke*, 2000, 31: 2543-2551.
- [756] Diener HC, Hacke W, Hennerici M, et al; Lubeluzole International Study Group. Lubeluzole in acute ischemic stroke: a double-blind, placebo-controlled phase II trial. *Stroke*, 1996, 27: 76-81.
- [757] Gandolfo C, Sandercock P, Conti M. Lubeluzole for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2002, (1): CD001924.
- [758] Lyden P, Shuaib A, Ng K, et al; CLASS-I/H/T Investigators. Clomethiazole Acute Stroke Study in ischemic stroke (CLASS-I): final results. *Stroke*, 2002, 33: 122-128.
- [759] Wahlgren NG, Bornhov S, Sharma A, et al; CLASS Study Group. The Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS): efficacy results in 545 patients classified as total anterior circulation syndrome (TACS). *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1999, 8: 231-239.
- [760] Wahlgren NG, Díez-Tejedor E, Teitelbaum J, et al. Results in 95 hemorrhagic stroke patients included in CLASS, a controlled trial of clomethiazole versus placebo in acute stroke patients. *Stroke*, 2000, 31: 82-85.
- [761] Wahlgren NG, Ranasinha KW, Rosolacci T, et al. Clomethiazole Acute Stroke Study (CLASS): results of a randomized, controlled trial of clomethiazole versus placebo in 1360 acute stroke patients. *Stroke*, 1999, 30: 21-28.
- [762] Zingmark PH, Ekblom M, Odegren T, et al. Population pharmacokinetics of clomethiazole and its effect on the natural course of sedation in acute stroke patients. *Br J Clin Pharmacol*, 2003, 56: 173-183.
- [763] Wester P, Strand T, Wahlgren NG, et al. An open study of clomethiazole in patients with acute cerebral infarction. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8: 188-190.
- [764] Lodder J, van Raak L, Hilton A, et al; EGASIS Study Group. Diazepam to improve acute stroke outcome: results of the early GABA-Ergic activation study in stroke trial. a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 21: 120-127.
- [765] Olinger CP, Adams HP Jr, Brott TG, et al. High-dose intravenous naloxone for the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 1990, 21: 721-725.
- [766] Clark WM, Raps EC, Tong DC, et al; Cervene Stroke Study Investigators. Cervene (Nalmefene) in acute ischemic stroke: final results of a phase III efficacy study. *Stroke*, 2000, 31: 1234-1239.
- [767] Lees KR, Sharma AK, Barer D, et al. Tolerability and pharmacokinetics of the nitrone NXY-059 in patients with acute stroke. *Stroke*, 2001, 32: 675-680.
- [768] Lees KR, Zivin JA, Ashwood T, et al; Stroke-Acute Ischemic NXY Treatment (SAINT I) Trial Investigators. NXY-059 for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2006, 354: 588-600.
- [769] Shuaib A, Lees KR, Lyden P, et al; SAINT II Trial Investigators. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2007, 357: 562-571.
- [770] The RANTTAS Investigators. A randomized trial of tirilazad mesylate in patients with acute stroke (RANTTAS). *Stroke*, 1996, 27: 1453-1458.
- [771] Haley EC Jr. High-dose tirilazad for acute stroke (RANTTAS II): RANTTAS II Investigators. *Stroke*, 1998, 29: 1256-1257.
- [772] Bath PM, Iddenden R, Bath FJ, et al; Tirilazad International Steering Committee. Tirilazad for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (4): CD002087.
- [773] Yamaguchi T, Sano K, Takakura K, et al; Ebselen Study Group. Ebselen in acute ischemic stroke: a placebo-controlled, double-blind clinical trial. *Stroke*, 1998, 29: 12-17.
- [774] The Internet Stroke Center. Stroke Trials Registry. Ebselen Trial: Phase III. <http://www.strokecenter.org/trials/clinicalstudies/298>. Accessed January 21, 2013.
- [775] 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. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15: 222-229.
- [776] Piriyaawat P, Labiche LA, Burgin WS, et al. Pilot dose-escalation study of caffeine plus ethanol (caffeinol) in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34: 1242-1245.
- [777] Lampi Y, Gilad R, Geva D, et al. Intravenous administration of magnesium sulfate in acute stroke: a randomized double-blind study. *Clin Neuropharmacol*, 2001, 24: 11-15.
- [778] Muir KW, Lees KR. A randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial of intravenous magnesium sulfate in acute stroke. *Stroke*, 1995, 26: 1183-1188.
- [779] Muir KW, Lees KR. Dose optimization of intravenous magnesium sulfate after acute stroke. *Stroke*, 1998, 29: 918-923.
- [780] Muir KW, Lees KR, Ford I, et al; Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke (IMAGES) Study Investigators. Magnesium for acute stroke (Intravenous Magnesium Efficacy in Stroke trial): randomised controlled trial. *Lancet*, 2004, 363: 439-445.
- [781] Saver JL, Kidwell C, Eckstein M, et al; FAST-MAG Pilot Trial Investigators. Prehospital neuroprotective therapy for acute stroke: results of the Field Administration of Stroke Therapy-Magnesium (FAST-MAG) pilot trial. *Stroke*, 2004, 35: e106-e108.
- [782] Clark WM, Warach SJ, Pettigrew LC, et al. A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients: Citicoline Stroke Study Group. *Neurology*, 1997, 49: 671-678.
- [783] Clark WM, Wechsler LR, Sabounjian LA, et al; Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients. *Neurology*, 2001, 57: 1595-1602.
- [784] Clark WM, Williams BJ, Selzer KA, et al. A randomized efficacy trial

- of citicoline in patients with acute ischemic stroke. *Stroke*, 1999, 30: 2592-2597.
- [785] Saver JL. Citicoline: update on a promising and widely available agent for neuroprotection and neurorepair. *Rev Neurol Dis*, 2008, 5: 167-177.
- [786] Dávalos A, Castillo J, Alvarez-Sabín J, et al. Oral citicoline in acute ischemic stroke: an individual patient data pooling analysis of clinical trials. *Stroke*, 2002, 33: 2850-2857.
- [787] Bolland K, Whitehead J, Cobo E, et al. Evaluation of a sequential global test of improved recovery following stroke as applied to the ICTUS trial of citicoline. *Pharm Stat*, 2009, 8: 136-149.
- [788] Dávalos A, Alvarez-Sabín J, Castillo J, et al; International Citicoline Trial on acUte Stroke (ICTUS) Trial Investigators. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke: an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial). *Lancet*, 2012, 380: 349-357.
- [789] Lenzi GL, Grigoletto F, Gent M, et al. Early treatment of stroke with monosialoganglioside GM-1: efficacy and safety results of the Early Stroke Trial. *Stroke*, 1994, 25: 1552-1558.
- [790] Ganglioside GM1 in acute ischemic stroke: the SASS Trial. *Stroke*, 1994, 25: 1141-1148.
- [791] Bassi S, Albizzati MG, Sbacchi M, et al. Double-blind evaluation of monosialoganglioside (GM1) therapy in stroke. *J Neurosci Res*, 1984, 12: 493-498.
- [792] Argentino C, Sacchetti ML, Toni D, et al. GM1 ganglioside therapy in acute ischemic stroke: Italian Acute Stroke Study-Hemodilution + Drug. *Stroke*, 1989, 20: 1143-1149.
- [793] Candelise L, Ciccone A. Gangliosides for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2001, (4): CD000094.
- [794] Elkind MS, Sacco RL, MacArthur RB, et al. The Neuroprotection with Statin Therapy for Acute Recovery Trial (NeuSTART): an adaptive design phase I dose-escalation study of high-dose lovastatin in acute ischemic stroke. *Int J Stroke*, 2008, 3: 210-218.
- [795] Blanco M, Nombela F, Castellanos M, et al. Statin treatment withdrawal in ischemic stroke: a controlled randomized study. *Neurology*, 2007, 69: 904-910.
- [796] Ehrenreich H, Hasselblatt M, Denbowski C, et al. Erythropoietin therapy for acute stroke is both safe and beneficial. *Mol Med*, 2002, 8: 495-505.
- [797] Ehrenreich H, Weissenborn K, Prange H, et al; EPO Stroke Trial Group. Recombinant human erythropoietin in the treatment of acute ischemic stroke. *Stroke*, 2009, 40: e647-e656.
- [798] Bath PM, Sprigg N. Colony stimulating factors (including erythropoietin, granulocyte colony stimulating factor and analogues) for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (2): CD005207.
- [799] Enlimomab Acute Stroke Trial Investigators. Use of anti-ICAM-1 therapy in ischemic stroke: results of the Enlimomab Acute Stroke Trial. *Neurology*, 2001, 57: 1428-1434.
- [800] Krams M, Lees KR, Hacke W, et al; ASTIN Study Investigators. Acute Stroke Therapy by Inhibition of Neutrophils (ASTIN): an adaptive dose-response study of UK-279,276 in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2003, 34: 2543-2548.
- [801] Ladurner G, Kalvach P, Moessler H; Cerebrolysin Study Group. Neuroprotective treatment with cerebrolysin in patients with acute stroke: a randomised controlled trial. *J Neural Transm*, 2005, 112: 415-428.
- [802] Bogousslavsky J, Victor SJ, Salinas EO, et al; European-Australian Fibrinolytic (Trafermin) in Acute Stroke Group. Fibrinolytic (trafermin) in acute stroke: results of the European-Australian phase II/III safety and efficacy trial. *Cerebrovasc Dis*, 2002, 14: 239-251.
- [803] Donnan GA. The 2007 Feinberg lecture: a new road map for neuroprotection. *Stroke*, 2008, 39: 242.
- [804] Savitz SI, Fisher M. Future of neuroprotection for acute stroke: in the aftermath of the SAINT trials. *Ann Neurol*, 2007, 61: 396-402.
- [805] Hammer MD, Krieger DW. Hypothermia for acute ischemic stroke: not just another neuroprotectant. *Neurologist*, 2003, 9: 280-289.
- [806] Linares G, Mayer SA. Hypothermia for the treatment of ischemic and hemorrhagic stroke. *Crit Care Med*, 2009, 37(7 Suppl): S243-S249.
- [807] Nolan JP, Neumar RW, Adrie C, et al. Post-cardiac arrest syndrome: epidemiology, pathophysiology, treatment, and prognostication: a scientific statement from the International Liaison Committee on Resuscitation, the American Heart Association Emergency Cardiovascular Care Committee, the Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, the Council on Cardiopulmonary, Perioperative, and Critical Care, the Council on Clinical Cardiology, the Council on Stroke. *Resuscitation*, 2008, 79: 350-379.
- [808] Hypothermia After Cardiac Arrest Study Group. Mild therapeutic hypothermia to improve the neurologic outcome after cardiac arrest. *N Engl J Med*, 2002, 346: 549-556.
- [809] Bernard SA, Buist M. Induced hypothermia in critical care medicine: a review. *Crit Care Med*, 2003, 31: 2041-2051.
- [810] Bernard SA, Gray TW, Buist MD, et al. Treatment of comatose survivors of out-of-hospital cardiac arrest with induced hypothermia. *N Engl J Med*, 2002, 346: 557-563.
- [811] Todd MM, Hindman BJ, Clarke WR, et al; Intraoperative Hypothermia for Aneurysm Surgery Trial (IHAST) Investigators. Mild intraoperative hypothermia during surgery for intracranial aneurysm. *N Engl J Med*, 2005, 352: 135-145.
- [812] Georgiadis D, Schwarz S, Kollmar R, et al. Endovascular cooling for moderate hypothermia in patients with acute stroke: first results of a novel approach. *Stroke*, 2001, 32: 2550-2553.
- [813] Kammersgaard LP, Rasmussen BH, Jørgensen HS, et al. Feasibility and safety of inducing modest hypothermia in awake patients with acute stroke through surface cooling: a case-control study: the Copenhagen Stroke Study. *Stroke*, 2000, 31: 2251-2256.
- [814] Krieger DW, De Georgia MA, Abou-Chebl A, et al. Cooling for acute ischemic brain damage (COOL AID): an open pilot study of induced hypothermia in acute ischemic stroke. *Stroke*, 2001, 32: 1847-1854.
- [815] Schwab S, Schwarz S, Aschoff A, et al. Moderate hypothermia and brain temperature in patients with severe middle cerebral artery infarction. *Acta Neurochir Suppl*, 1998, 71: 131-134.
- [816] Schwab S, Schwarz S, Spranger M, et al. Moderate hypothermia in the treatment of patients with severe middle cerebral artery infarction. *Stroke*, 1998, 29: 2461-2466.
- [817] Slotboom J, Kiefer C, Brekenfeld C, et al. Locally induced hypothermia for treatment of acute ischaemic stroke: a physical feasibility study. *Neuroradiology*, 2004, 46: 923-934.
- [818] Wang H, Olivero W, Lanzino G, et al. Rapid and selective cerebral hypothermia achieved using a cooling helmet. *J Neurosurg*, 2004, 100: 272-277.
- [819] Georgiadis D, Schwarz S, Aschoff A, et al. Hemicraniectomy and moderate hypothermia in patients with severe ischemic stroke. *Stroke*, 2002, 33: 1584-1588.
- [820] Milhaid D, Thouvenot E, Heroum C, et al. Prolonged moderate hypothermia in massive hemispheric infarction: clinical experience. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2005, 17: 49-53.
- [821] Olsen TS, Weber UJ, Kammersgaard LP. Therapeutic hypothermia for acute stroke. *Lancet Neurol*, 2003, 2: 410-416.
- [822] Den Hertog HM, van der Worp HB, Tseng MC, et al. Cooling therapy for acute stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, (1): CD001247.
- [823] Meloni BP, Campbell K, Zhu H, et al. In search of clinical neuroprotection after brain ischemia: the case for mild hypothermia (35 degrees C) and magnesium. *Stroke*, 2009, 40: 2236-2240.
- [824] Martin-Schild S, Halleivi H, Shaltoni H, et al. Combined neuroprotective modalities coupled with thrombolysis in acute ischemic stroke: a pilot study of caffeine and mild hypothermia. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2009, 18: 86-96.
- [825] Tibbles PM, Edelsberg JS. Hyperbaric-oxygen therapy. *N Engl J Med*, 1996, 334: 1642-1648.
- [826] Fukaya E, Hopf HW. HBO and gas embolism. *Neurol Res*, 2007, 29: 142-145.
- [827] Bitterman H, Melamed Y. Delayed hyperbaric treatment of cerebral air embolism. *Isr J Med Sci*, 1993, 29: 22-26.
- [828] Sukoff MH, Ragatz RE. Hyperbaric oxygenation for the treatment of acute cerebral edema. *Neurosurgery*, 1982, 10: 29-38.
- [829] Thom SR. Functional inhibition of leukocyte B2 integrins by hyperbaric oxygen in carbon monoxide-mediated brain injury in rats. *Toxicol Appl Pharmacol*, 1993, 123: 248-256.



- [830] Mink RB, Dutka AJ. Hyperbaric oxygen after global cerebral ischemia in rabbits reduces brain vascular permeability and blood flow. *Stroke*, 1995, 26: 2307-2312.
- [831] Hills BA. A role for oxygen-induced osmosis in hyperbaric oxygen therapy. *Med Hypotheses*, 1999, 52: 259-263.
- [832] Helms AK, Whelan HT, Torbey MT. Hyperbaric oxygen therapy of cerebral ischemia. *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20: 417-426.
- [833] Zhang JH, Lo T, Mychaskiw G, et al. Mechanisms of hyperbaric oxygen and neuroprotection in stroke. *Pathophysiology*, 2005, 12: 63-77.
- [834] Anderson DC, Bottini AG, Jagiella WM, et al. A pilot study of hyperbaric oxygen in the treatment of human stroke. *Stroke*, 1991, 22: 1137-1142.
- [835] Nighoghossian N, Trouillas P. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: an unsettled issue. *J Neurol Sci*, 1997, 150: 27-31.
- [836] Nighoghossian N, Trouillas P, Adeleine P, et al. Hyperbaric oxygen in the treatment of acute ischemic stroke: a double-blind pilot study. *Stroke*, 1995, 26: 1369-1372.
- [837] Rusyniak DE, Kirk MA, May JD, et al. Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study. *Hyperbaric oxygen therapy in acute ischemic stroke: results of the Hyperbaric Oxygen in Acute Ischemic Stroke Trial Pilot Study*. *Stroke*, 2003, 34: 571-574.
- [838] Bennett MH, Wasiaik J, Schnabel A, et al. Hyperbaric oxygen therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2005, (3): CD004954.
- [839] Yip S, Zivin J. Laser therapy in acute stroke treatment. *Int J Stroke*, 2008, 3: 88-91.
- [840] Conlan MJ, Rapley JW, Cobb CM. Biostimulation of wound healing by low-energy laser irradiation: a review. *J Clin Periodontol*, 1996, 23: 492-496.
- [841] Mochizuki-Oda N, Kataoka Y, Cui Y, et al. Effects of near-infrared laser irradiation on adenosine triphosphate and adenosine diphosphate contents of rat brain tissue. *Neurosci Lett*, 2002, 323: 207-210.
- [842] Streeter J, De Taboada L, Oron U. Mechanisms of action of light therapy for stroke and acute myocardial infarction. *Mitochondrion*, 2004, 4: 569-576.
- [843] Detaboada L, Ilic S, Leichter-Martha S, et al. Transcranial application of low-energy laser irradiation improves neurological deficits in rats following acute stroke. *Lasers Surg Med*, 2006, 38: 70-73.
- [844] Lapchak PA, Salgado KF, Chao CH, et al. Transcranial near-infrared light therapy improves motor function following embolic strokes in rabbits: an extended therapeutic window study using continuous and pulse frequency delivery modes. *Neuroscience*, 2007, 148: 907-914.
- [845] Lapchak PA, Wei J, Zivin JA. Transcranial infrared laser therapy improves clinical rating scores after embolic strokes in rabbits. *Stroke*, 2004, 35: 1985-1988.
- [846] Oron A, Oron U, Chen J, et al. Low-level laser therapy applied transcranially to rats after induction of stroke significantly reduces long-term neurological deficits. *Stroke*, 2006, 37: 2620-2624.
- [847] Lamp Y, Zivin JA, Fisher M, et al. Infrared laser therapy for ischemic stroke: a new treatment strategy: results of the NeuroThera Effectiveness and Safety Trial-1 (NEST-1). *Stroke*, 2007, 38: 1843-1849.
- [848] NEST-1 and -2 investigators. Transcranial laser therapy for acute ischemic stroke: a pooled analysis of NEST-1 and NEST-2. *Int J Stroke*, 2012 Feb 2.
- [849] Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke. *Neurology*, 2005, 65: 371-375.
- [850] Johansson EP, Wester P. Delay from symptoms to carotid endarterectomy. *J Intern Med*, 2008, 263: 404-411.
- [850a] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis. *N Engl J Med*, 1991, 325: 445-453.
- [851] Sbarigia E, Toni D, Speziale F, et al. Early carotid endarterectomy after ischemic stroke: the results of a prospective multicenter Italian study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2006, 32: 229-235.
- [852] Ballotta E, Meneghetti G, Da Giau G, et al. Carotid endarterectomy within 2 weeks of minor ischemic stroke: a prospective study. *J Vasc Surg*, 2008, 48: 595-600.
- [853] Huber R, Müller BT, Seitz RJ, et al. Carotid surgery in acute symptomatic patients. *Eur J Vasc Endovasc Surg*, 2003, 25: 60-67.
- [854] Welsh S, Mead G, Chant H, et al. Early carotid surgery in acute stroke: a multicentre randomised pilot study. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 18: 200-205.
- [855] Paty PS, Darling RC 3rd, Feustel PJ, et al. Early carotid endarterectomy after acute stroke. *J Vasc Surg*, 2004, 39: 148-154.
- [856] Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the operative risks of carotid endarterectomy for recently symptomatic stenosis in relation to the timing of surgery. *Stroke*, 2009, 40: e564-e572.
- [857] Sundt TM, Sandok BA, Whisnant JP. Carotid endarterectomy: complications and preoperative assessment of risk. *Mayo Clin Proc*, 1975, 50: 301-306.
- [858] Biller J, Adams HP Jr, Boarini D, et al. Intraluminal clot of the carotid artery: a clinical-angiographic correlation of nine patients and literature review. *Surg Neurol*, 1986, 25: 467-477.
- [859] Heros RC. Carotid endarterectomy in patients with intraluminal thrombus. *Stroke*, 1988, 19: 667-668.
- [860] Buchan A, Gates P, Pelz D, et al. Intraluminal thrombus in the cerebral circulation: implications for surgical management. *Stroke*, 1988, 19: 681-687.
- [861] Kakinuma K, Ezuka I, Takai N, et al. The simple indicator for revascularization of acute middle cerebral artery occlusion using angiogram and ultra-early embolectomy. *Surg Neurol*, 1999, 51: 332-341.
- [862] Yoshimoto Y, Kwak S. Superficial temporal artery-middle cerebral artery anastomosis for acute cerebral ischemia: the effect of small augmentation of blood flow. *Acta Neurochir (Wien)*, 1995, 137: 128-137.
- [863] Heros RC, Nelson PB. Intracerebral hemorrhage after microsurgical cerebral revascularization. *Neurosurgery*, 1980, 6: 371-375.
- [864] Meyer FB. Emergency embolectomy for treatment of acute middle cerebral artery occlusion. *J Neurosurg*, 2007, 106: 255-256.
- [865] Meyer FB, Piepgras DG, Sundt TM Jr, et al. Emergency embolectomy for acute occlusion of the middle cerebral artery. *J Neurosurg*, 1985, 62: 639-647.
- [866] Harrigan MR, Guterman LR. Endovascular treatment of acute stroke. *Neurosurg Clin N Am*, 2005, 16: 433-444, xi.
- [867] Nesbit GM, Luh G, Tien R, et al. New and future endovascular treatment strategies for acute ischemic stroke. *J Vasc Interv Radiol*, 2004, 15(pt 2): S103-S110.
- [868] Castillo J. Deteriorating stroke: diagnostic criteria, predictors, mechanisms and treatment. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9(Suppl 3): 1-8.
- [869] Davalos A, Castillo J. Potential mechanisms of worsening. *Cerebrovasc Dis*, 1997, 7 (Suppl 5): 19-24.
- [870] Dávalos A, Cendra E, Teruel J, et al. Deteriorating ischemic stroke: risk factors and prognosis. *Neurology*, 1990, 40: 1865-1869.
- [871] Rödén-Jülig A. Progressing stroke: epidemiology. *Cerebrovasc Dis*, 1997, 7(Suppl 5): 2-5.
- [872] Yamamoto H, Bogousslavsky J, van Melle G. Different predictors of neurological worsening in different causes of stroke. *Arch Neurol*, 1998, 55: 481-486.
- [873] Johnston KC, Li JY, Lyden PD, et al. RANTTAS Investigators. Medical and neurological complications of ischemic stroke: experience from the RANTTAS trial. *Stroke*, 1998, 29: 447-453.
- [874] Langhorne P, Stott DJ, Robertson L, et al. Medical complications after stroke: a multicenter study. *Stroke*, 2000, 31: 1223-1229.
- [875] European Stroke Initiative Executive Committee, EUSI Writing Committee, Olsen TS, Langhorne P, Diener HC, Hennerici M, Ferro J, Sivenius J, Wahlgren NG, Bath P. European Stroke Initiative recommendations for stroke management: update 2003. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16: 311-337.
- [876] van der Worp HB, Kappelle LJ. Complications of acute ischaemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1998, 8: 124-132.
- [877] Zorowitz RD, Tietjen GE. Medical complications after stroke. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 1999, 8: 192-196.
- [878] Summers D, Leonard A, Wentworth D, et al. American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council.

- Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary care of the acute ischemic stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2009, 40: 2911-2944.
- [879] Stroke Unit Trialists' Collaboration. How do stroke units improve patient outcomes? A collaborative systematic review of the randomized trials. *Stroke*, 1997, 28: 2139-2144.
- [880] Stroke Unit Trialists' Collaboration. Collaborative systematic review of the randomised trials of organised inpatient (stroke unit) care after stroke. *BMJ*, 1997, 314: 1151-1159.
- [881] Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007, (4): CD000197.
- [882] Indredavik B. Stroke units: the Norwegian experience. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 15(Suppl 1): 19-20.
- [883] Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, et al. Stroke unit treatment improves long-term quality of life: a randomized controlled trial. *Stroke*, 1998, 29: 895-899.
- [884] Indredavik B, Bakke F, Slørdahl SA, et al. Stroke unit treatment: 10-year follow-up. *Stroke*, 1999, 30: 1524-1527.
- [885] Indredavik B, Bakke F, Solberg R, et al. Benefit of a stroke unit: a randomized controlled trial. *Stroke*, 1991, 22: 1026-1031.
- [886] Indredavik B, Slørdahl SA, Bakke F, et al. Stroke unit treatment: long-term effects. *Stroke*, 1997, 28: 1861-1866.
- [887] Koton S, Tanne D, Bornstein NM, et al. Triggering risk factors for ischemic stroke: a case-crossover study. *Neurology*, 2004, 63: 2006-2010.
- [888] Rønning OM, Guldvog B. Stroke units versus general medical wards, I: twelve- and eighteen-month survival: a randomized, controlled trial. *Stroke*, 1998, 29: 58-62.
- [889] Rønning OM, Guldvog B. Stroke unit versus general medical wards, II: neurological deficits and activities of daily living: a quasi-randomized controlled trial. *Stroke*, 1998, 29: 586-590.
- [890] Rudd AG, Hoffman A, Irwin P, et al. Stroke unit care and outcome: results from the 2001 National Sentinel Audit of Stroke (England, Wales, and Northern Ireland). *Stroke*, 2005, 36: 103-106.
- [891] Stegmayr B, Asplund K, Hulter-Asberg K, et al. Stroke units in their natural habitat: can results of randomized trials be reproduced in routine clinical practice? Riks-Stroke Collaboration. *Stroke*, 1999, 30: 709-714.
- [892] Zhu HF, Newcommon NN, Cooper ME, et al; Calgary Stroke Program. Impact of a stroke unit on length of hospital stay and in-hospital case fatality. *Stroke*, 2009, 40: 18-23.
- [893] Gilligan AK, Thrift AG, Sturm JW, et al. Stroke units, tissue plasminogen activator, aspirin and neuroprotection: which stroke intervention could provide the greatest community benefit? *Cerebrovasc Dis*, 2005, 20: 239-244.
- [894] California Acute Stroke Pilot Registry Investigators. The impact of standardized stroke orders on adherence to best practices. *Neurology*, 2005, 65: 360-365.
- [895] Hinchey JA, Shephard T, Tonn ST, et al. Benchmarks and determinants of adherence to stroke performance measures. *Stroke*, 2008, 39: 1619-1620.
- [896] Kwan J, Sandercock P. In-hospital care pathways for stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (4): CD002924.
- [897] Minkman MM, Schouten LM, Huijsman R, et al. Integrated care for patients with a stroke in the Netherlands: results and experiences from a national Breakthrough Collaborative Improvement project. *Int J Integr Care*, 2005, 5: e14.
- [898] Read SJ, Levy J. Effects of care pathways on stroke care practices at regional hospitals. *Intern Med J*, 2006, 36: 638-642.
- [899] Albright KC, Raman R, Ernstrom K, et al. Can comprehensive stroke centers erase the "weekend effect"? *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 107-113.
- [900] Hacke W, Krieger D, Hirschberg M. General principles in the treatment of acute ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1991, 1(Suppl 1): 93-99.
- [901] Langhorne P. Measures to improve recovery in the acute phase of stroke. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9: 2-5.
- [902] Indredavik B, Rohwedder G, Naalsund E, et al. Medical complications in a comprehensive stroke unit and an early supported discharge service. *Stroke*, 2008, 39: 414-420.
- [903] Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, et al. A Very Early Rehabilitation Trial for Stroke (AVERT): phase II safety and feasibility. *Stroke*, 2008, 39: 390-396.
- [904] Linn SL, Granat MH, Lees KR. Prevention of shoulder subluxation after stroke with electrical stimulation. *Stroke*, 1999, 30: 963-968.
- [905] Zorowitz RD, Hughes MB, Idank D, et al. Shoulder pain and subluxation after stroke: correlation or coincidence? *Am J Occup Ther*, 1996, 50: 194-201.
- [906] Tutuarima JA, van der Meulen JH, de Haan RJ, et al. Risk factors for falls of hospitalized stroke patients. *Stroke*, 1997, 28: 297-301.
- [907] Choi-Kwon S, Yang YH, Kim EK, et al. Nutritional status in acute stroke: undernutrition versus overnutrition in different stroke subtypes. *Acta Neurol Scand*, 1998, 98: 187-192.
- [908] Gariballa SE, Parker SG, Taub N, et al. Influence of nutritional status on clinical outcome after acute stroke. *Am J Clin Nutr*, 1998, 68: 275-281.
- [909] Martino R, Foley N, Bhogal S, et al. Dysphagia after stroke: incidence, diagnosis, and pulmonary complications. *Stroke*, 2005, 36: 2756-2763.
- [910] Mann G, Hankey GJ, Cameron D. Swallowing function after stroke: prognosis and prognostic factors at 6 months. *Stroke*, 1999, 30: 744-748.
- [911] Daniels SK, Ballo LA, Mahoney MC, et al. Clinical predictors of dysphagia and aspiration risk: outcome measures in acute stroke patients. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81: 1030-1033.
- [912] Daniels SK, Brailey K, Foundas AL. Lingual discoordination and dysphagia following acute stroke: analyses of lesion localization. *Dysphagia*, 1999, 14: 85-92.
- [913] Elmståhl S, Bülow M, Ekberg O, et al. Treatment of dysphagia improves nutritional conditions in stroke patients. *Dysphagia*, 1999, 14: 61-66.
- [914] Addington WR, Stephens RE, Gilliland KA. Assessing the laryngeal cough reflex and the risk of developing pneumonia after stroke: an interhospital comparison. *Stroke*, 1999, 30: 1203-1207.
- [915] Turner-Lawrence DE, Peebles M, Price MF, et al. A feasibility study of the sensitivity of emergency physician dysphagia screening in acute stroke patients. *Ann Emerg Med*, 2009, 54: 344-348, 348.e1.
- [916] Weinhardt J, Hazelett S, Barrett D, et al. Accuracy of a bedside dysphagia screening: a comparison of registered nurses and speech therapists. *Rehabil Nurs*, 2008, 33: 247-252.
- [917] Hinchey JA, Shephard T, Furie K, et al; Stroke Practice Improvement Network Investigators. Formal dysphagia screening protocols prevent pneumonia. *Stroke*, 2005, 36: 1972-1976.
- [918] Martino R, Silver F, Teasell R, et al. The Toronto Bedside Swallowing Screening Test (TORBSST): development and validation of a dysphagia screening tool for patients with stroke. *Stroke*, 2009, 40: 555-561.
- [919] Smith Hammond CA, Goldstein LB, Homer RD, et al. Predicting aspiration in patients with ischemic stroke: comparison of clinical signs and aerodynamic measures of voluntary cough. *Chest*, 2009, 135: 769-777.
- [920] Warnecke T, Teismann I, Oelenberg S, et al. Towards a basic endoscopic evaluation of swallowing in acute stroke: identification of salient findings by the inexperienced examiner. *BMC Med Educ*, 2009, 9: 13.
- [921] Warnecke T, Teismann I, Oelenberg S, et al. The safety of fiberoptic endoscopic evaluation of swallowing in acute stroke patients. *Stroke*, 2009, 40: 482-486.
- [922] O'Mahony D, McIntyre AS. Artificial feeding for elderly patients after stroke. *Age Ageing*, 1995, 24: 533-535.
- [923] James A, Kapur K, Hawthorne AB. Long-term outcome of percutaneous endoscopic gastrostomy feeding in patients with dysphagic stroke. *Age Ageing*, 1998, 27: 671-676.
- [924] Wijdicks EF, McMahon MM. Percutaneous endoscopic gastrostomy after acute stroke: complications and outcome. *Cerebrovasc Dis*, 1999, 9: 109-111.
- [925] Dennis M, Lewis S, Cranswick G, et al; FOOD Trial Collaboration. FOOD: a multicentre randomised trial evaluating feeding policies in patients admitted to hospital with a recent stroke. *Health Technol Assess*, 2006, 10: iii-iv, ix-x, 1-120.
- [926] Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Effect of timing and method of enteral tube feeding for dysphagic stroke patients (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*,

- 2005, 365: 764-772.
- [927] Dennis MS, Lewis SC, Warlow C; FOOD Trial Collaboration. Routine oral nutritional supplementation for stroke patients in hospital (FOOD): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2005, 365: 755-763.
- [928] Prosser-Loose EJ, Paterson PG. The FOOD Trial Collaboration: nutritional supplementation strategies and acute stroke outcome. *Nutr Rev*, 2006, 64: 289-294.
- [929] Harari D, Norton C, Lockwood L, et al. Treatment of constipation and fecal incontinence in stroke patients: randomized controlled trial. *Stroke*, 2004, 35: 2549-2555.
- [930] Su Y, Zhang X, Zeng J, et al. New-onset constipation at acute stage after first stroke: incidence, risk factors, and impact on the stroke outcome. *Stroke*, 2009, 40: 1304-1309.
- [931] Aslanyan S, Weir CJ, Diener HC, et al; GAIN International Steering Committee and Investigators. Pneumonia and urinary tract infection after acute ischaemic stroke: a tertiary analysis of the GAIN International trial. *Eur J Neurol*, 2004, 11: 49-53.
- [932] Field TS, Green TL, Roy K, et al. Trends in hospital admission for stroke in Calgary. *Can J Neurol Sci*, 2004, 31: 387-393.
- [933] Nakagawa T, Skiczawa K, Arai H, et al. High incidence of pneumonia in elderly patients with basal ganglia infarction. *Arch Intern Med*, 1997, 157: 321-324.
- [934] Hilker R, Poetter C, Findeisen N, et al. Nosocomial pneumonia after acute stroke: implications for neurological intensive care medicine. *Stroke*, 2003, 34: 975-981.
- [935] Upadya A, Thorevska N, Sena KN, et al. Predictors and consequences of pneumonia in critically ill patients with stroke. *J Crit Care*, 2004, 19: 16-22.
- [936] Chamorro A, Horecjada JP, Obach V, et al. The Early Systemic Prophylaxis of Infection After Stroke study: a randomized clinical trial. *Stroke*, 2005, 36: 1495-1500.
- [937] Roth EJ, Lovell L, Harvey RL, et al. Incidence of and risk factors for medical complications during stroke rehabilitation. *Stroke*, 2001, 32: 523-529.
- [938] Kong KH, Young S. Incidence and outcome of poststroke urinary retention: a prospective study. *Arch Phys Med Rehabil*, 2000, 81: 1464-1467.
- [939] McLean DE. Medical complications experienced by a cohort of stroke survivors during inpatient, tertiary-level stroke rehabilitation. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, 85: 466-469.
- [940] Ween JE, Alexander MP, D'Esposito M, et al. Incontinence after stroke in a rehabilitation setting: outcome associations and predictive factors. *Neurology*, 1996, 47: 659-663.
- [941] Wijdicks EF, Scott JP. Pulmonary embolism associated with acute stroke. *Mayo Clin Proc*, 1997, 72: 297-300.
- [942] Desmukh M, Bisignani M, Landau P, et al. Deep vein thrombosis in rehabilitating stroke patients: incidence, risk factors and prophylaxis. *Am J Phys Med Rehabil*, 1991, 70: 313-316.
- [943] Kelly J, Rudd A, Lewis R, et al. Venous thromboembolism after acute stroke. *Stroke*, 2001, 32: 262-267.
- [944] Kelly J, Rudd A, Lewis RR, et al. Venous thromboembolism after acute ischemic stroke: a prospective study using magnetic resonance direct thrombus imaging. *Stroke*, 2004, 35: 2320-2325.
- [945] Sun KK, Wang C, Guli XT, et al. Risk factors and clinical features of deep venous thrombosis: a report of 388 cases. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi*, 2004, 27: 727-730.
- [946] Warlow C, Ogston D, Douglas AS. Deep venous thrombosis of the legs after strokes: part I: incidence and predisposing factors. *Br Med J*, 1976, 1: 1178-1181.
- [947] Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Low-molecular-weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*, 1999, 130: 800-809.
- [948] Hyers TM, Agnelli G, Hull RD, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest*, 1998, 114(5 Suppl): 561S-578S.
- [949] Sandercock PA, van den Belt AG, Lindley RI, et al. Antithrombotic therapy in acute ischaemic stroke: an overview of the completed randomized trials. *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 1993, 56: 17-25.
- [950] Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126(3 Suppl): 338S-400S.
- [951] Kamphuisen PW, Agnelli G, Sebastianelli M. Prevention of venous thromboembolism after acute ischemic stroke. *J Thromb Haemost*, 2005, 3: 1187-1194.
- [952] Ridker PM, Goldhaber SZ, Glynn RJ. Low-intensity versus conventional-intensity warfarin for prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*, 2003, 349: 2164-2167.
- [953] Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomized trials of antiplatelet therapy, III: reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *BMJ*, 1994, 308: 235-246.
- [954] Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) trial. *Lancet*, 2000, 355: 1295-1302.
- [955] Black PM, Crowell RM, Abbott WM. External pneumatic calf compression reduces deep venous thrombosis in patients with ruptured intracranial aneurysms. *Neurosurgery*, 1986, 18: 25-28.
- [956] Kamran SI, Downey D, Ruff RL. Pneumatic sequential compression reduces the risk of deep vein thrombosis in stroke patients. *Neurology*, 1998, 50: 1683-1688.
- [957] Mazzone C, Chiodo GF, Sandercock P, et al. Physical methods for preventing deep vein thrombosis in stroke. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004, (4): CD001922.
- [958] Britton M, de Faire U, Helmers C, et al. Arrhythmias in patients with acute cerebrovascular disease. *Acta Med Scand*, 1979, 205: 425-428.
- [959] Jabaudon D, Sztajzel J, Sievert K, et al. Usefulness of ambulatory 7-day ECG monitoring for the detection of atrial fibrillation and flutter after acute stroke and transient ischemic attack. *Stroke*, 2004, 35: 1647-1651.
- [960] Yung D, Kapral MK, Asllani E, et al; Investigators of the Registry of the Canadian Stroke Network. Reinitiation of anticoagulation after warfarin-associated intracranial hemorrhage and mortality risk: the Best Practice for Reinitiating Anticoagulation Therapy After Intracranial Bleeding (BRAIN) study. *Can J Cardiol*, 2012, 28: 33-39.
- [961] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, et al; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Clinical Cardiology, and Interdisciplinary Council on Quality of Care and Outcomes Research. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke or transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2011, 42: 227-276.
- [962] Miller EL, Murray L, Richards L, et al; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing and the Stroke Council. Comprehensive overview of nursing and interdisciplinary rehabilitation care of the stroke patient: a scientific statement from the American Heart Association. *Stroke*, 2010, 41: 2402-2448.
- [963] Maramattom BV, Bahn MM, Wijdicks EF. Which patient fares worse after early deterioration due to swelling from hemispheric stroke? *Neurology*, 2004, 63: 2142-2145.
- [964] Heinsius T, Bogousslavsky J, Van Melle G. Large infarcts in the middle cerebral artery territory: etiology and outcome patterns. *Neurology*, 1998, 50: 341-350.
- [965] Qureshi AI, Suarez JJ, Yahia AM, et al. Timing of neurologic deterioration in massive middle cerebral artery infarction: a multicenter review. *Crit Care Med*, 2003, 31: 272-277.
- [966] Ropper AH, Shafraan B. Brain edema after stroke: clinical syndrome and intracranial pressure. *Arch Neurol*, 1984, 41: 26-29.
- [967] Heo JH, Han SW, Lee SK. Free radicals as triggers of brain edema formation after stroke. *Free Radic Biol Med*, 2005, 39: 51-70.
- [968] Berrouschot J, Barthel H, von Kummer R, et al. <sup>99m</sup>Tc-cysteine-dimer single-photon emission CT can predict fatal ischemic brain edema. *Stroke*, 1998, 29: 2556-2562.
- [969] Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, et al. Guidelines for the management of severe traumatic brain injury, VI: indications for intracranial pressure



- monitoring. *J Neurotrauma*, 2007, 24(Suppl 1): S37-S44.
- [970] Steiner T, Kaste M, Forsting M, et al. Recommendations for the management of intracranial haemorrhage, part I: spontaneous intracerebral haemorrhage: the European Stroke Initiative Writing Committee and the Writing Committee for the EUSI Executive Committee. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22: 294-316.
- [971] Wagner I, Hauer EM, Staykov D, et al. Effects of continuous hypertonic saline infusion on perihemorrhagic edema evolution. *Stroke*, 2011, 42: 1540-1545.
- [972] Koenig MA, Bryan M, Lewin JL 3rd, et al. Reversal of transtentorial herniation with hypertonic saline. *Neurology*, 2008, 70: 1023-1029.
- [973] Wijdicks EF, Diringer MN. Middle cerebral artery territory infarction and early brain swelling: progression and effect of age on outcome. *Mayo Clin Proc*, 1998, 73: 829-836.
- [974] Thomalla GJ, Kucinski T, Schoder V, et al. Prediction of malignant middle cerebral artery infarction by early perfusion- and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Stroke*, 2003, 34: 1892-1899.
- [975] Cho DY, Chen TC, Lee HC. Ultra-early decompressive craniectomy for malignant middle cerebral artery infarction. *Surg Neurol*, 2003, 60: 227-232.
- [976] Toni D, Fiorelli M, Gentile M, et al. Progressing neurological deficit secondary to acute ischemic stroke: a study on predictability, pathogenesis, and prognosis. *Arch Neurol*, 1995, 52: 670-675.
- [977] Abe M, Udono H, Tabuchi K, et al. Analysis of ischemic brain damage in cases of acute subdural hematomas. *Surg Neurol*, 2003, 59: 464-472.
- [978] Hussain SI, Cordero-Tumanglay C, Goldenberg FD, et al. Brainstem ischemia in acute herniation syndrome. *J Neurol Sci*, 2008, 268: 190-192.
- [979] Robertson SC, Lennarson P, Hasan DM, et al. Clinical course and surgical management of massive cerebral infarction. *Neurosurgery*, 2004, 55: 55-61.
- [980] Schwab S, Steiner T, Aschoff A, et al. Early hemicraniectomy in patients with complete middle cerebral artery infarction. *Stroke*, 1998, 29: 1888-1893.
- [981] Fandino J, Keller E, Barth A, et al. Decompressive craniotomy after middle cerebral artery infarction: retrospective analysis of patients treated in three centres in Switzerland. *Swiss Med Wkly*, 2004, 134: 423-429.
- [982] Curry WT Jr, Sethi MK, Ogilvy CS, et al. Factors associated with outcome after hemicraniectomy for large middle cerebral artery territory infarction. *Neurosurgery*, 2005, 56: 681-692.
- [983] Cockroft KM. Hemicraniectomy after massive hemispheric cerebral infarction: are we ready for a prospective randomised controlled trial? *J Neurol Neurosurg Psychiatr*, 2004, 75: 179-180.
- [984] Gupta R, Connolly ES, Mayer S, et al. Hemicraniectomy for massive middle cerebral artery territory infarction: a systematic review. *Stroke*, 2004, 35: 539-543.
- [985] Vahedi K, Hofmeijer J, Juettler E, et al; DECIMAL, DESTINY, and HAMLET investigators. Early decompressive surgery in malignant infarction of the middle cerebral artery: a pooled analysis of three randomised controlled trials. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 215-222.
- [986] Foerch C, Lang JM, Krause J, et al. Functional impairment, disability, and quality of life outcome after decompressive hemicraniectomy in malignant middle cerebral artery infarction. *J Neurosurg*, 2004, 101: 248-254.
- [987] Carter BS, Ogilvy CS, Candia GJ, et al. One-year outcome after decompressive surgery for massive nondominant hemispheric infarction. *Neurosurgery*, 1997, 40: 1168-1175.
- [988] Hacke W, Schwab S, Horn M, et al. "Malignant" middle cerebral artery territory infarction: clinical course and prognostic signs. *Arch Neurol*, 1996, 53: 309-315.
- [989] Kalia KK, Yonas H. An aggressive approach to massive middle cerebral artery infarction. *Arch Neurol*, 1993, 50: 1293-1297.
- [990] Horwitz NH, Ludolph C. Acute obstructive hydrocephalus caused by cerebellar infarction: treatment alternatives. *Surg Neurol*, 1983, 20: 13-19.
- [991] Hornig CR, Rust DS, Busse O, et al. Space-occupying cerebellar infarction: clinical course and prognosis. *Stroke*, 1994, 25: 372-374.
- [992] Chen HJ, Lee TC, Wei CP. Treatment of cerebellar infarction by decompressive suboccipital craniectomy. *Stroke*, 1992, 23: 957-961.
- [993] Motto C, Aritzu E, Boccardi E, et al. Reliability of hemorrhagic transformation diagnosis in acute ischemic stroke. *Stroke*, 1997, 28: 302-306.
- [994] Motto C, Ciccone A, Aritzu E, et al. Hemorrhage after an acute ischemic stroke. MAST-I Collaborative Group. *Stroke*, 1999, 30: 761-764.
- [995] Leigh R, Zaidat OO, Suri MF, et al. Predictors of hyperacute clinical worsening in ischemic stroke patients receiving thrombolytic therapy. *Stroke*, 2004, 35: 1903-1907.
- [996] Bogousslavsky J, Regli F. Anticoagulant-induced intracerebral bleeding in brain ischemia: evaluation in 200 patients with TIAs, emboli from the heart, and progressing stroke. *Acta Neurol Scand*, 1985, 71: 464-471.
- [997] Warach S, Latour LL. Evidence of reperfusion injury, exacerbated by thrombolytic therapy, in human focal brain ischemia using a novel imaging marker of early blood-brain barrier disruption. *Stroke*, 2004, 35 (Suppl 1): 2659-2661.
- [998] French KF, White J, Hoesch RE. Treatment of intracerebral hemorrhage with tranexamic acid after thrombolysis with tissue plasminogen activator. *Neurocrit Care*, 2012, 17: 107-111.
- [999] Bayramoglu M, Karatas M, Leblebici B, et al. Hemorrhagic transformation in stroke patients. *Am J Phys Med Rehabil*, 2003, 82: 48-52.
- [1000] Koh MG, Phan TG, Atkinson JL, et al. Neuroimaging in deteriorating patients with cerebellar infarcts and mass effect. *Stroke*, 2000, 31: 2062-2067.
- [1001] Kilincer C, Asil T, Utku U, et al. Factors affecting the outcome of decompressive craniectomy for large hemispheric infarctions: a prospective cohort study. *Acta Neurochir (Wien)*, 2005, 147: 587-594.
- [1002] Burn J, Dennis M, Bamford J, et al. Epileptic seizures after a first stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *BMJ*, 1997, 315: 1582-1587.
- [1003] Alberti A, Paciaroni M, Caso V, et al. Early seizures in patients with acute stroke: frequency, predictive factors, and effect on clinical outcome. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4: 715-720.
- [1004] Awada A, Omojola MF, Obeid T. Late epileptic seizures after cerebral infarction. *Acta Neurol Scand*, 1999, 99: 265-268.
- [1005] Camilo O, Goldstein LB. Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*, 2004, 35: 1769-1775.
- [1006] Chahine LM, Malik B, Davis M. Palliative care needs of patients with neurologic or neurosurgical conditions. *Eur J Neurol*, 2008, 15: 1265-1272.

(收稿日期:2013-07-07)