

急性缺血性卒中静脉溶栓 中国卒中科学声明

■ 中国卒中科学声明专家组

【关键词】 卒中; 静脉; 溶栓; 时间窗; 特殊人群; 获益; 风险; 声明

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2017.03.017

1 背景

目前,急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 最有效的药物治疗仍是超早期 (<4.5 h) 给予重组组织型纤溶酶原激活剂 (recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA) 静脉溶栓,因其可显著改善AIS预后,被国内外脑血管病指南一致推荐。2012年12月《中华内科杂志》发表的《重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识 (2012版)》^[1]和2014年发表的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014》^[2]对规范我国AIS静脉溶栓临床实践起到了积极作用,但目前我国AIS患者静脉溶栓治疗率仍非常低,仅有2.4%,其中使用rt-PA溶栓治疗仅1.6%^[3]。近年来AIS急性期治疗取得很大进展,尤其2015年静脉溶栓联合血管内治疗被美国和中国指南所推荐,静脉溶栓模式发生根本转变。2016年2月美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 和美国卒中协会 (American Stroke Association, ASA) 联合发布了AIS静脉应用rt-PA纳入和排除标准科学声明^[4]。总体上,AIS静脉溶栓适应证有逐渐扩大,而禁忌证有相对缩小趋势。为进一步规范国内AIS静脉溶栓,提高溶栓率,使更多AIS患者通过溶栓而获益,中国卒中协会组织和发布了此科学声明。

2 AIS患者静脉溶栓医学证据

2.1 时间窗与组织窗

2.1.1 发病4.5 h内

1995年美国国立神经病和卒中研究所 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 研究首次证实符合适应证AIS患者发病3 h内静脉rt-PA溶栓是安全有效的,能显著增加生存及非残疾比例,而且越早越好^[5-8],也得到了欧洲和中国溶栓登记研究的支持^[7, 9-10]。2008年欧洲急性卒中协作组研究 (Effect of the European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS) -3研究显示对发病3.0~4.5 h AIS患者进行rt-PA静脉溶栓也可显著增加3个月良好预后,认为AIS溶栓时间窗可延长至发病4.5 h内^[11]。随后中国和国际溶栓登记研究^[8-10, 12]以及2010年溶栓汇总分析^[6]均为发病3.0~4.5 h静脉rt-PA溶栓能够获益提供了进一步证据 (表1)。目前国际脑血管病指南一致推荐,基于临床和颅脑计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 平扫选择的AIS患者在发病后4.5 h内进行rt-PA静脉溶栓是安全有效的。我国尚未批准AIS发病3~4.5 h rt-PA静脉溶栓治疗,目前正在进行临床试验。

2.1.2 发病4.5~6 h多模式影像指导下rt-PA静

通信作者单位

100050 北京

首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心; 国家神经系统疾病临床医学研究中心; 北京脑重大疾病研究院脑卒中研究所; 脑血管病转化医学北京市重点实验室

通信作者

王拥军

yongjunwang111@aliyun.com

表1 AIS患者静脉溶栓的主要临床研究及结论

研究时间	RCT 研究	时间窗	分组	结论
1995	NINDS ^[5]	发病0~3 h	安慰剂 vs rt-PA (0.9 mg/kg)	改善3个月临床预后
	ECASS ^[13]	发病0~3 h	安慰剂 vs rt-PA (1.1 mg/kg)	改善3个月预后, 但增加特定患者出血风险
1998-1999	ECASS 2 ^[14]	发病0~6 h	安慰剂 vs rt-PA (0.9 mg/kg)	不改善3个月临床预后
	ATLANTIS B ^[15]	发病3~5 h	安慰剂 vs rt-PA (0.9 mg/kg)	不改善3个月预后, 增加出血风险
2000	ATLANTIS A ^[16]	发病0~6 h	安慰剂 vs rt-PA (0.9 mg/kg)	不改善3个月预后, 增加出血/死亡风险
2008	ECASS 3 ^[17]	发病3~4.5 h	安慰剂 vs rt-PA (0.9 mg/kg)	改善3个月预后, 但增加出血风险
2016	ENCHANTED ^[18]	发病0~4.5 h	低剂量 (0.6 mg/kg) vs 标准 rt-PA (0.9 mg/kg)	

注: AIS: 急性缺血性卒中; RCT: 随机对照试验; NINDS: 美国国立神经病和卒中研究所研究; ECASS: 欧洲急性卒中协作组研究; ATLANTIS: 阿替普酶对急性缺血性卒中非介入性溶栓研究; ENCHANTED: 改进高血压管理和溶栓治疗的卒中研究; rt-PA: 重组组织型纤溶酶原激活剂

脉溶栓

2010年溶栓汇总分析显示, 时间窗>4.5 h后rt-PA静脉溶栓风险超过获益, 是否能应用多模式神经影像指导延长溶栓时间窗仍存争议^[19-23]。磁共振平面回波序列溶栓评估研究 (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial, EPITHET) 纳入发病3~6 h的AIS患者, 并采用磁共振成像 (magnetic resonance imaging, MRI) 灌注加权 (perfusion weighted imaging, PWI) 和弥散加权 (diffusion weighted imaging, DWI) 结果不匹配进行筛选, 发现是否静脉溶栓治疗对梗死体积扩大无显著影响^[20], 但静脉rt-PA治疗可改善患者脑灌注和临床结局^[24]。对比汇总分析结果发现多模式MRI指导下超时间窗与标准时间窗内治疗患者相比, 多模式影像筛选后的患者良好预后比例高, 脑出血发生率与未溶栓患者相当, 低于常规静脉溶栓患者^[8, 21]。欧洲5个卒中中心的前瞻性登记数据合并分析发现, 多模式影像学筛选的>3 h进行溶栓治疗患者其安全性和有效性与标准时间窗内治疗患者类似^[23]。另一项前瞻性研究中, 多模式影像学筛选的>4.5 h进行溶栓治疗与4.5 h内溶栓治疗患者相比, 症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) 与良好预后均无显著差别^[21]。因此, 应用多模式影像指导静脉溶栓的时间窗有可能延长至发病

4.5~6 h, 但尚需更多研究证实, 第三次国际卒中试验 (the third International Stroke Trial, IST-3) 研究再分析和欧洲急性卒中协作组研究-4 (European Cooperative Acute Stroke Study-4: Extending the time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits, ECASS-4: EXTEND) 研究将提供新证据^[25-28]。

2.1.3 后循环AIS溶栓时间窗

后循环AIS占有缺血性卒中20%^[29-30], 目前缺乏其溶栓随机对照临床研究。目前普遍认为后循环AIS自然病程预后差, 因脑干对缺血耐受性较强, 加上对再灌注损伤及出血风险相对小, 故后循环AIS比颈内动脉系统AIS溶栓时间窗可相对延长。观察性研究显示基底动脉闭塞患者静脉rt-PA溶栓的血管开通率与血栓的长度相关^[31], 如果血栓长度在20~30 mm, 24 h静脉溶栓的血管开通率在20%~30%^[32]。基底动脉国际合作研究 (Basilar Artery International Cooperation Study, BASICS)^[33]是一项前瞻性、观察登记研究, 592例急性基底动脉闭塞患者分别进行抗栓治疗 (抗血小板或抗凝, 183例)、静脉rt-PA溶栓 (121例) 或血管内治疗 (288例), 其中静脉溶栓时间窗为发病9 h内, 结果显示总体上有402例 (占68%) 患者预后差^[34]。对于重度患者, 静脉溶栓或血管内治疗预后好于抗栓治疗, 血管内治疗和静脉溶

栓预后相似^[35]。

2.1.4 醒后卒中或发病时间不明

20%~25%卒中患者在睡眠中发生,发病时间不确切^[36]。回顾性分析表明,醒后卒中在CT或MRI灌注成像指导下溶栓(静脉或动脉溶栓)与非溶栓患者相比,临床结局更好,但死亡率偏高^[37]。对发病时间不明AIS患者,应用DWI/液体衰减反转恢复序列(fluid-attenuated inversion-recovery, FLAIR) 错配模型,信号强度比值<1.15时能较好地判断发病时间是否在4.5 h内^[22]。目前对于醒后或发病时间不明AIS患者溶栓治疗仍在探索中^[27-28]。

2.2 rt-PA静脉溶栓剂量

在rt-PA溶栓研究中,ECASS-I使用1.1 mg/kg,其余研究多使用0.9 mg/kg(总量不超过90 mg,10%静脉推注,余量持续1 h以上静脉泵注)^[5-7, 11, 13]。日本溶栓登记研究提示0.6 mg/kg rt-PA对AIS患者可能安全有效^[38-39],但未与安慰剂或标准剂量对照。2011年一项远东地区rt-PA静脉溶栓汇总分析显示,0.9 mg/kg疗效要优于0.6 mg/kg,而两组出血风险一致^[40]。

最新的多中心强化高血压管理和溶栓治疗研究(Enhanced Control of Hypertension and Thrombolysis Stroke Study, ENCHANTED)^[41],发现rt-PA低剂量组(0.6 mg/kg)3个月死亡或残疾与标准剂量组(0.9 mg/kg)相比未达到非劣效性检验标准,但次要结果中sICH和7 d内致死性事件发生率低剂量组显著低于标准剂量组,两组90 d死亡率无显著差异。该研究表明与标准剂量相比,低剂量rt-PA在安全性方面虽然更优,可显著降低sICH,但有效性方面仍不如标准剂量。ENCHANTED研究提示标准剂量rt-PA仍然是AIS患者静脉溶栓首选剂量,而低剂量rt-PA可用于出血风险高的人群。

2.3 其他静脉溶栓药物

其他静脉溶栓药物安全性和有效性研究相对较少(表2)。

2.4 早期神经功能恶化

早期神经功能恶化(early neurological deterioration, END)是指在溶栓24 h美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS)评分较

表2 其他静脉溶栓药物临床研究^[42-45]

药物	来源	作用	临床研究	例数	主要结果
尿激酶 (urokinase, UK)	人尿或肾组织培养液中提取的一种蛋白水解酶	直接使纤维酶原变成纤溶酶	缺血性急性脑卒中6 h内的UK静脉溶栓治疗 ^[42]	UK150万IU组(155例)、100万IU组(162例)、安慰剂组(148例)	发病6 h内AIS患者UK 100万~150万IU溶栓安全、有效
替奈普酶 (tenecteplase)	利用重组脱氧核糖核酸技术制造的rt-PA	更特异地结合纤维蛋白使纤溶酶原变为纤溶酶	ATTEST ^[43] TEMPO-1 ^[44]	替奈普酶和rt-PA组各52例 替奈普酶(0.1 mg/kg和0.25 mg/kg)组各25例	发病4.5 h内AIS患者替奈普酶和rt-PA溶栓神经功能和影像结局相似 发病12 h内轻型AIS(NIHSS≤5分)伴颅内大动脉闭塞AIS患者,0.25 mg/kg组疗效更好
去氨普酶 (desmoteplase)	经吸血蝙蝠唾液中提取	有极强纤溶活性	DIAS-3 ^[45]	去氨普酶组247例,安慰剂组245例	发病3~9 h伴脑大动脉闭塞或高度狭窄AIS患者去氨普酶溶栓是安全的,但不获益

注: AIS: 急性缺血性卒中; rt-PA: 重组组织型纤溶酶原激活剂; ATTEST: 替奈普酶与阿替普酶治疗急性缺血性卒中的比较试验; TEMPO: 替奈普酶对有明确血管闭塞的轻型卒中治疗试验; DIAS: 主要脑动脉闭塞或重度狭窄患者在缺血性卒中发作3~9 h给予去氨普酶的安全性和有效性试验; IU: 国际单位; NIHSS: 美国国立卫生研究院卒中量表

基线增加 ≥ 4 分。4.5%~10%静脉溶栓患者可发生END, 且与不良预后相关^[46]。END病因见于缺血体积增加、持续闭塞或再闭塞、sICH和小血管病, 或恶性脑水肿、早期卒中复发和癫痫等^[47]。

sICH是导致END重要原因之一, 所有静脉溶栓药物均可增加出血风险。颅内出血可以是有症状性或sICH^[48-50]。sICH定义有所不同: NINDS研究定义为复查头颅CT或MRI提示颅内出血, 并伴有与出血有关的神经功能恶化; 而ECASS 3定义为与基线相比NIHSS评分增加 ≥ 4 分或36 h死亡且合并实质性血肿^[11]。sICH发生率随溶栓时间窗延迟而增高^[24, 50-55]。虽然静脉rt-PA溶栓可增加严重出血风险, 但整体不增加死亡率, 反而可明显降低死亡和残疾比例^[5, 7, 11, 56-57]。目前有5种预测模型可用于预测rt-PA静脉溶栓后出血转化风险: 溶栓后出血(hemorrhage after thrombolysis, HAT)评分^[48]; 多中心卒中调查(multicenter stroke survey, MSS)评分^[49]; 糖尿病、人种、年龄、性别、收缩压和卒中严重程度[glucose at presentation, race (Asian), age, sex (male), systolic blood pressure at presentation, and severity of stroke at presentation (NIH Stroke Scale), GRASPS]预测模型^[50]; 卒中安全治疗及症状性颅内出血风险(safe implementation of treatments in stroke, SITS)评分^[53]和症状性溶栓出血危险因素[blood sugar, early infarct signs, (hyper) dense cerebral artery sign, age, NIH Stroke Scale, SEDAN]评分^[58], 这些模型的预测价值尚需前瞻性研究进一步验证。目前不建议作为排除溶栓或事后评价某个患者是否应该溶栓的工具。

溶栓后早期联合抗栓治疗证据尚不充分。缺血性卒中抗血小板联合溶栓治疗(Antiplatelet therapy in combination

with Rt-Pa Thrombolysis in Ischemic Stroke, ARTIS)研究显示, 在rt-PA静脉溶栓开始90 min早期应用阿司匹林300 mg, 没有改善3个月内神经功能预后或减少缺血性卒中发生, 反而增加sICH^[59]。急性缺血性卒中中使用rt-PA联合依替非巴肽增强治疗(Combined Approach to Lysis Utilizing Eptifibatide and rt-PA in Acute Ischemic Stroke-Full Dose Regimen, CLEAR-FDR)队列研究初步发现标准剂量rt-PA联合依替非巴肽(IIb/IIIa受体拮抗剂)是安全和有效的, 但尚需进一步证实^[60]。

血管源性水肿是rt-PA治疗后罕见并发症, 占rt-PA溶栓患者的1.3%~5.9%^[61-64], 其中症状严重需紧急麻醉科干预的占0.3%~0.8%^[61]。临床通常首先表现为半侧舌体水肿, 然后波及对侧, 甚至造成急性上呼吸道梗阻, 通常24 h内水肿可消退^[64]。诱发危险因素包括应用血管紧张素转化酶抑制剂类降压药或CT显示岛叶和额叶受累^[64-65]。治疗可采用类固醇激素和抗组胺药物^[64], 症状严重者需紧急气管插管或切开, 人工呼吸机辅助通气等抢救^[64]。

科学声明推荐

· AIS发病4.5 h内, 对适应证患者推荐基于临床和颅脑CT平扫选择给予静脉rt-PA溶栓治疗, 越早溶栓, 获益越大、风险越小(I类证据, A级推荐)。用法: rt-PA 0.9 mg/kg(最大剂量为90 mg), 其中总量的10%在最初1 min内静脉推注, 剩余的90%以输液泵持续滴注1 h(I类推荐, A级证据)。

如没有条件使用rt-PA, 且发病在6 h内, 符合适应证的AIS患者可考虑静脉给予UK。用法: UK 100万~150万IU, 溶于生理盐水100~200 ml, 持续静脉滴注30 min(II类推荐, B级证据)。

· AIS发病4.5 h内, 对于出血风险高的患者, 可以选择静脉给予低剂量rt-PA。用法: rt-PA

0.6 mg/kg (最大剂量为60 mg), 其中总量的15%在最初1 min内静脉推注, 剩余的85%以输液泵, 持续滴注1 h (IIa类推荐, B级证据)。

3 AIS特殊情况下rt-PA使用

3.1 年龄

年龄超过55岁后缺血性卒中发生风险每增加10岁就会增加1倍^[66-67]。美国“跟着指南走”项目发现年龄大于80岁和大于90岁时院内死亡率分别增加1倍和2倍^[68-69]。在高龄患者应用rt-PA静脉溶栓出现sICH的危险增加^[47, 70-71]。但汇总分析仍提示静脉rt-PA治疗可减少80岁以上患者3个月死亡率^[70]。另外年龄对AIS患者静脉rt-PA溶栓后sICH风险则因定义不同而有差异: 按ECASS-3定义多个观察研究均提示高龄患者静脉rt-PA未明显增加sICH风险^[72-73]; 但NINDS研究提示80岁以上患者静脉rt-PA治疗后sICH风险增加2倍^[70], 荟萃分析^[71]发现年龄>80岁与年龄<80岁患者静脉rt-PA溶栓后sICH差异无显著性。在ENCHANTED研究中, 年龄>80岁并非静脉溶栓的排除标准^[74]。

关于高龄卒中患者的推荐

· 高龄AIS患者总体预后差, 出血风险和死亡率均高于年轻患者, 但这并不改变溶栓治疗带来的获益。发病3 h内80岁以上AIS患者, 推荐rt-PA溶栓治疗 (I类推荐, A级证据); 发病3~4.5 h 80岁以上AIS患者, rt-PA溶栓治疗获益尚不明确 (IIb类推荐, B级证据)。

3.2 卒中严重程度及亚型

2013年美国AIS指南将发病<3.5 h, 轻型卒中和重症卒中不再列为相对禁忌证; 发病时间窗3~4.5 h的患者需要排除重症卒中^[75]。因此, 发病3~4.5 h重症卒中及快速缓解或轻型卒中尚需要进一步讨论。

3.2.1 重型卒中

基线卒中严重程度是卒中功能预后及死亡的最强独立预测因素^[66, 71], NINDS研究发现

重症AIS患者获益可能低于整体人群, 但仍较未使用rt-PA患者预后更好^[76]。该结论在IST-3研究中也得到证实。重症AIS患者本身出血转化风险较高, 治疗后脑出血转化更常见, 与使用rt-PA可能无关^[35]。

基于现有文献, AIS患者发病3 h内rt-PA静脉溶栓并没有NIHSS评分上限。在溶栓时间窗内的重症AIS患者, 因神经影像显示早期缺血改变而不予以rt-PA治疗的依据不足。大脑中动脉1/3原则和基于Alberta卒中项目早期计算机断层扫描评分 (Alberta Stroke Program Early Computed Tomography Score, ASPECTS) 都未明确界定静脉rt-PA的治疗范围。CT扫描显示脑部早期缺血改变不能作为静脉rt-PA溶栓的绝对禁忌证^[22, 77-78]。由于数据少, 这些患者静脉rt-PA的安全性及有效性有待商榷。

3.2.2 轻型卒中

在NINDS研究中, 入组标准无NIHSS下限^[5, 79-80]。多项研究汇总发现轻型卒中患者3个月仍有致残可能, 也可复发或症状持续进展^[79-84]。残疾可表现为运动障碍、认知功能障碍、乏力、抑郁等NIHSS无法评价的神经功能缺损^[79, 85-86]。所以, 这些轻型卒中患者给予rt-PA可改善其预后。症状快速缓解是未进行溶栓治疗的另一主要影响因素^[87]。不应因症状改善而延误治疗时机, 而仍应该尽早溶栓治疗。

关于重症卒中或轻型卒中、快速缓解卒中的推荐

· 症状严重AIS患者, 建议发病3 h内静脉rt-PA溶栓治疗。虽然出血风险增加, 但仍可获益 (I类推荐, A级证据)。

· 对于轻型致残性AIS患者, 建议发病3 h内静脉rt-PA治疗 (I类推荐, A级证据)。对于轻型非致残性AIS患者, 发病3 h内可选择静脉rt-PA治疗 (IIb类推荐, C级证据)。

· 中重度AIS患者出现早期症状改善但仍有

神经功能缺损,建议静脉rt-PA治疗(IIa类推荐, A级证据)。发病至治疗时间是影响预后主要因素,不推荐为了观察症状是否改善而延迟静脉rt-PA治疗(III类推荐, C级证据)。

- 静脉rt-PA治疗适用有轻中度早期缺血改变(而非单纯低密度病灶) AIS患者(I类推荐, A级证据)。

- 目前对于重度广泛低密度病灶是否影响rt-PA治疗效果仍不明确。但对于静脉rt-PA治疗,不推荐用于在CT上已显示广泛低密度患者。广泛低密度预示脑损伤不可逆损伤(III类推荐, A级证据)。

- 对于轻型卒中患者静脉rt-PA溶栓研究较少,获益程度尚不确定,可能主要取决于有无致残性功能缺损(IIb类推荐, C级证据)。

3.2.3 卒中亚型

1995年NINDS研究亚组分析发现各卒中亚型都能通过静脉溶栓获益^[88]。一项多中心登记研究纳入1427例AIS患者,结果显示大血管狭窄型的患者溶栓后7 d内改善最少,90 d随访时各卒中亚型均有改善,且各组之间统计学差异^[89]。既往研究表明早期静脉rt-PA治疗对心源性因素导致大脑中动脉闭塞的患者效果更好^[90],但也有大型研究比较了心源性卒中和非心源性卒中的静脉溶栓预后,发现两组之间预后无明显差异^[91]。一项前瞻性单中心中国人群研究发现轻型卒中溶栓患者中心源性是卒中后死亡的预测因素^[92]。然而另一项单中心中国人群研究将所有严重程度卒中患者纳入分析,发现心源性卒中患者溶栓后出血风险增加,但症状性出血风险在各亚组中发生率并无统计学差异^[93]。

腔隙性脑梗死约占缺血性卒中的1/4,自然预后大多良好^[88],2项大型国家登记研究证实了上述结果^[89, 94]。这些患者是否需要溶栓治疗也是亚型讨论的热点。研究显示腔隙性梗死患者静脉溶栓也能明显获益,且是良好预后的

独立影响因素^[93, 95]。也有学者顾虑在小血管病变或有既往脑小血管病史患者中,溶栓治疗也存在一些风险^[78, 96]。

关于卒中亚型的推荐

- 静脉rt-PA适用于AIS各亚型患者(IIa类推荐, A级证据),但无须为了鉴别是否为心源性卒中而耽搁静脉溶栓治疗。

- 对于既往有脑血管淀粉样变、严重脑白质病变的AIS患者静脉溶栓治疗获益尚不明确(III类推荐, C级证据)。基底动脉闭塞患者可积极考虑静脉溶栓治疗(I类推荐, B级证据)。对于超过时间窗但临床症状严重的基底动脉闭塞患者可适当延长时间窗进行静脉溶栓治疗(IIb类推荐, B级证据)。

3.3 合并使用抗栓药物

卒中患者常常合并既往服用抗栓药物,包括口服抗凝药物或正在使用肝素、低分子肝素等抗凝药物,也有可能近期使用过rt-PA。

关于既往服用抗血小板药物患者小样本回顾性研究发现,正在服用抗血小板药物患者静脉溶栓后sICH风险并不增加,但其中实质性脑出血比例增加^[97-98]。一项大型随机对照研究亚组分析也发现既往服用抗血小板药物增加出血风险趋势,但未达到统计学差异^[7],并在一项Meta分析中得到证实^[99]。

按现有指南及药物适应证,发病3 h内凝血功能国际标准化比值(international normalized ratio, INR) >1.7或凝血酶原时间(prothrombin time, PT) >15 s是静脉rt-PA禁忌证^[1, 75];发病3~4.5 h,不论INR多少,只要正在服用口服抗凝药都是禁忌证。一项荟萃分析发现sICH风险在服用华法林患者中有所增加^[11]。大型登记研究显示服用华法林患者的sICH风险增高^[100],但校正如卒中严重程度、老年、合并疾病后,INR达标的华法林治疗并不独立增加sICH风险^[54]。与普通肝素相比,低分子肝素不延长部分凝血活酶时间(partial

thromboplastin time, PTT), 但作用时间更长, 因此24 h内使用过低分子肝素患者不适合静脉溶栓治疗, 可能增加溶栓后出血风险。

新型口服抗凝剂(达比加群、利伐沙班和阿哌沙班)已成为非瓣膜性心房颤动患者卒中预防的一线治疗。达比加群为直接凝血酶抑制剂, 另一种直接凝血酶抑制剂阿加曲班为针剂。一项前瞻性^[101]AIS研究纳入了65例联用阿加曲班与rt-PA的患者, 出血转化率为4.6%, 血管再通率为61%。基于上述依据, 难以确定正在使用直接凝血酶抑制剂患者是否适用静脉rt-PA治疗。达比加群拮抗剂依达祖单抗(Idarucizumab)可在2~3 min阻断达比加群的作用, 经谨慎选择的病例可考虑在拮抗达比加群治疗后予以静脉rt-PA治疗^[102]。口服Xa因子抑制剂(阿哌沙班及利伐沙班)患者也可延长PT和部分凝血酶活化时间(activated partial thromboplastin time, aPTT)。目前尚没有关于与静脉rt-PA联用的相关研究, 安全性尚不能确定。

关于正在服用抗栓药物患者的推荐

- 静脉rt-PA可用于曾服用阿司匹林、氯吡格雷、双联抗血小板及服用华法林且INR≤1.7的AIS患者(Ⅱb类推荐, B级证据)。

- 静脉rt-PA不适用于服用华法林且INR>1.7的患者(Ⅲ类推荐, B级证据)。

- 静脉rt-PA不适用于24 h内曾使用过低分子肝素的患者, 不论预防剂量或治疗剂量(Ⅲ类推荐, B级证据)。

- 静脉rt-PA是否适用于直接凝血酶抑制剂或者直接Xa因子抑制剂的患者, 目前尚不明确, 可能是有害的(Ⅲ类推荐, C级证据)。

- 静脉rt-PA不推荐用于正在服用直接凝血酶抑制剂或者直接Xa因子抑制剂的患者, 除非实验室指标如aPTT、INR、血小板计数、蛇静脉凝时间(ecarin clotting time, ECT)、TT及直接Xa因子活性检测均正常或最后一剂

服用时间已超过48 h的患者(假设肾代谢功能正常)。

3.4 关于实验室指标检查

既往研究将血小板计数 $<100\ 000/\text{mm}^3$ 作为溶栓禁忌证。大型荟萃登记研究报告AIS患者发现血小板计数减少比例很低^[103], 另两项研究登记证实此发现, 且证实发生sICH比例也极低^[104-105]。

既往将凝血功能作为溶栓前必要检查, 临床研究发现对于未使用过抗凝药物患者鲜有INR水平升高或aPTT延长情况, 即使患者伴有肝衰竭、败血症、非药物相关的凝血障碍。大型登记研究发现152例存在INR>1.7或PT>15 s禁忌的患者中7例发生sICH, 校正年龄与基线NIHSS评分后, INR>1.7的患者预后并未显著差于其他患者^[104]。

由于缺乏数据, 目前尚不能肯定若患者INR>1.7、aPTT>40 s或PT>15 s时使用静脉rt-PA的安全性及有效性。AIS患者实验室检查发现血小板计数或凝血功能异常的比例非常少, 除非病史中有所提示, 一般不需要在溶栓治疗前特别关注此检查结果。

关于血小板及凝血功能监测的推荐

- 目前尚不推荐若血小板 $<100\ 000/\text{mm}^3$, INR>1.7, aPTT>40 s或PT>15 s的患者使用静脉rt-PA(Ⅲ类推荐, C级证据)。

- 因人群中血小板或凝血异常极少见, 急诊静脉rt-PA治疗不必等待凝血检验结果, 除非有可疑的病史(Ⅱa类推荐, B级证据)。

- 肾病终末期予以血液透析者, 若aPTT正常, 仍可以考虑静脉rt-PA治疗(Ⅱb类推荐, C级证据)。但若aPTT升高, 则出血风险增加。

3.5 其他可能引起卒中样发作情况

3.5.1 血糖异常

低血糖或高血糖都可造成急性神经功能缺损, 是AIS鉴别诊断之一。国家卒中登记研究发现<1%卒中患者若血糖 $<50\ \text{mg}/\text{dl}$ 或

>400 mg/dl可纠正血糖后重复神经体检(例如15 min),若仍存在卒中症状,可考虑静脉rt-PA治疗。

关于血糖异常的推荐

·静脉rt-PA适用于患者血糖>50 mg/dl (I类推荐, A级证据)。

·临床医生应注意低血糖或高血糖均可引起疑似AIS症状,需在静脉溶栓前检测血糖水平。静脉rt-PA不适用于非血管原因造成的神经功能缺损(III类推荐, B级证据)。

·AIS患者静脉rt-PA治疗时若发现基线血糖>400 mg/dl应先纠正血糖,之后若仍有神经功能缺损可静脉溶栓治疗(IIb推荐, C级证据)。

3.5.2 惊厥起病

共有300例惊厥起病类似卒中症状患者接受了静脉rt-PA治疗的文献报道^[19, 61-62, 82, 106],发生sICH 2例,其中1例既往有远隔脑肿瘤切除史。因此基于现有数据,以惊厥起病的卒中不应该作为静脉rt-PA溶栓的绝对禁忌证。

关于惊厥起病卒中推荐

·静脉rt-PA可用于AIS患者,即使以惊厥起病的患者,若有证据认为肢体功能障碍来自于卒中,而非发作后现象(IIa类推荐, C级证据)。

3.5.3 高血压危象

高血压危象患者也可出现类似卒中表现,甚至类似于基底动脉尖综合征。未控制的高血压也是静脉溶栓后sICH危险因素^[52]。未控制高血压或高血压危象(两次及以上收缩压高于185 mmHg或舒张压高于110 mmHg),除非紧急降压,否则一般认为不适于静脉rt-PA治疗^[107]。两项国家临床登记研究发现,静脉溶栓后,血压越高,出血风险越大^[53, 89]。ENCHANTED研究将患者随机分为严格血压控制组和标准控制组,并未发现血压降得越低越好^[74]。目前文献支持静脉溶栓前降压并不影响临床预后^[108]。若收缩压降至185 mmHg,舒

张压降至110 mmHg或更低,这些患者仍适合静脉rt-PA溶栓治疗。

关于合并高血压危象的卒中推荐

·静脉rt-PA适用于降压药物将血压控制的(低于185/110 mmHg),临床医师需在开始静脉溶栓前平稳控制血压(I类推荐, B级证据)。

·若予以药物降压,临床医师需要在静脉rt-PA治疗前将血压降低至180/105 mmHg,且在静脉rt-PA治疗后24 h内维持这一水平(I类推荐, B级证据)。

3.6 既往病史提示出血风险增加

3.6.1 出血倾向或妊娠、产褥期

易出血倾向病因包括肝硬化、终末期肾病、血液系统肿瘤、维生素K缺乏、败血症、抗心磷脂抗体综合征及遗传性疾病。对有血液疾病AIS患者静脉rt-PA是否有效目前依据仍不足。

目前尚无足够证据说明妊娠女性是否适用rt-PA,但对胎儿危害不大时可考虑使用。妊娠期使用静脉或动脉rt-PA尚缺乏经验,回顾发现有12例妊娠女性静脉或动脉使用过rt-PA^[103]。

关于出血倾向及妊娠、产褥期推荐

·AIS患者静脉rt-PA的安全性及有效性在既往有出血倾向或凝血障碍的患者中尚不明确,可个体化考虑(IIb类推荐, C级证据)。

·患者若存在消化道肿瘤或近期21 d内的出血事件,则出血风险较高,静脉rt-PA治疗可能有害(III类推荐, C级证据)。rt-PA在恶性肿瘤患者中的安全性及有效性尚不明确(IIb类推荐, C级证据)。若预期患者寿命超过6个月则仍能从静脉rt-PA中获益,但需注意凝血障碍、近期手术史及系统性易出血体质等禁忌证。

3.6.2 近期外伤、手术、穿刺史

有少数研究认为大手术是静脉溶栓绝对禁忌证。临床医师应充分权衡静脉rt-PA获益与潜在手术部位出血风险。若手术部位出血是可控的,则仍可在经筛选患者中进行溶栓治疗。目

前尚无外伤后卒中应用静脉rt-PA治疗的数据。关于可能与外伤相关的颈部血管夹层引起的缺血性卒中荟萃分析未发现安全性问题^[109]。

在3个月内有颅内/脊髓手术史AIS患者中静脉rt-PA溶栓治疗可能引起手术部位出血并产生致命性神经功能不良反应,从而降低rt-PA带来的获益。既往专家共识认为,AIS患者在卒中发生前7 d内有非可压迫部位动脉穿刺史是静脉rt-PA治疗的禁忌证^[75]。随着AIS动静脉联合治疗的推广,越来越多患者需要在静脉溶栓的同时桥接血管内取栓治疗^[110-117]。因此,穿刺操作本身并非静脉溶栓禁忌证。

关于近期外伤、手术、穿刺史的推荐

·手术14 d内可考虑AIS静脉溶栓治疗,但需要谨慎考虑手术部位出血风险与溶栓带来的获益(IIb类推荐,C级证据)。

·AIS患者近期重大外伤史(14 d内),应谨慎考虑静脉rt-PA治疗,需要权衡伤口处出血风险及卒中的严重程度及致残程度(IIb类推荐,C级证据)。

·AIS若有近期严重头部外伤史(3个月内),是静脉溶栓禁忌证(III类推荐,C级证据)。

·AIS患者3个月内有颅内/脊髓手术史,静脉rt-PA治疗可能是有害的(III类推荐,C级证据),若伴有血管闭塞更推荐机械取栓治疗。

·AIS患者若7 d内非可压迫部位血管穿刺史,予以静脉rt-PA的安全性及有效性尚不确定(IIb类推荐,C级证据)。

·静脉rt-PA治疗可考虑用于7 d内进行过腰椎穿刺的AIS患者(IIb类推荐,C级证据)。

3.6.3 既往颅内病变

3个月内有缺血性卒中史患者静脉rt-PA治疗的依据有限,病例系列报道提示既往有破裂颅内动脉瘤患者静脉rt-PA治疗并不显著增加出血风险^[118-123]。虽有报道的选择偏倚,但仍提示颅内动脉瘤患者静脉溶栓是安全的。颅内血管畸形(包括海绵状血管瘤、毛细血管扩张症,

静脉发育异常,动静脉畸形及动静脉瘘)患者颅内出血风险目前尚无经验。静脉溶栓在此类患者中的安全性尚不明确^[124-126]。

关于既往或合并颅内病变的推荐

·AIS患者若近期(<3个月)曾有缺血性卒中史,静脉rt-PA治疗可能是有害的(III类证据,B级证据),sICH风险可能增加,且可能与死亡率、致残率相关,但目前缺乏循证证据(IIb类证据,B级证据)。对于符合溶栓适应证的患者,需权衡其潜在风险及溶栓治疗可能的获益,再行决定(I类证据,C级证据)。

·AIS患者伴有小或中度(<10 mm)未破裂颅内动脉瘤,仍可进行静脉rt-PA治疗(IIa类推荐,C级证据)。在合并巨大未破裂或不稳定颅内动脉瘤的AIS患者中,静脉rt-PA溶栓治疗风险和有效性尚不确定(IIb类推荐,C级证据)。

·AIS伴未破裂或未治疗颅内血管畸形,静脉rt-PA治疗的安全性及风险尚不明确(IIb类推荐,C级证据)。

3.6.4 出血性视网膜病变和(或)其他出血性眼科疾病

总体而言,眼部出血或球内出血可见于符合适应证的静脉rt-PA治疗,例如AIS、急性心肌梗死,但非常少见。糖尿病患者溶栓治疗极罕见有糖尿病出血性视网膜病变发生,其预测发生率为0,而非糖尿病患者出血率为0.003%^[127]。尤其是相对于rt-PA已证实可降低AIS患者残疾率,糖尿病视网膜病变不应视为AIS适用静脉rt-PA溶栓的绝对禁忌证。

关于出血性视网膜病变及出血性眼部病变的推荐

·既往有糖尿病出血性视网膜病变或其他眼科出血情况史的AIS患者仍适用静脉rt-PA治疗,但存在视力丧失风险,需要权衡rt-PA带来的获益(IIa类推荐,B级证据)。

3.7 合并心脏疾病

AIS患者若同时合并急性心肌梗死可先静

脉rt-PA溶栓(0.9 mg/kg),再行经皮冠状动脉血管成形术及支架置入术(percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA)。若需要,对于急性冠状动脉事件来说,术前静脉tP-A治疗并不减少PTCA的冠状动脉获益。已发表的文献认为近期心肌梗死(3个月内)的患者进行静脉rt-PA治疗存在局限性,疗效因ST段抬高心肌梗死(ST-elevation myocardial infarction, STEMI)或非STEMI不同而各异,且也与心肌梗死的部位相关。其余关于脑心综合征及血管病变的数据不多,有待进一步研究证实。

关于合并心脏疾病的推荐

· AIS患者近3个月内有心肌梗死病史,静脉rt-PA可治疗非STEMI(IIa推荐, C级证据),右壁或下壁STEMI(IIa推荐, C级证据)患者及近期左前壁STEMI(IIb推荐, C级证据)。

· 重症缺血性卒中可能导致严重残疾,如同时合并急性心包炎,可予静脉rt-PA治疗(IIb类推荐, C级证据),且需要心内科会诊。

4 AIS静脉溶栓新模式和流程建设

4.1 公众教育和院前急救体系完善

研究显示,24%~54% AIS患者没有在症状出现1 h内就诊,仅38%~65%者应用急救医疗系统(emergency medical service, EMS)到达医院。公众教育能够增加对卒中的识别,关于rt-PA静脉溶栓的公众健康教育,可在一定程度上缩短症状出现到医院就诊的时间延误,提高溶栓率^[128]。

EMS对卒中的正确诊断率在30%~83%,继续教育项目,包括卒中的正确识别,优先转运到具有溶栓经验卒中中心,在患者到院前通知医院,可提高卒中识别准确性,加快卒中急救速度,并提高溶栓率^[129]。ASA指南要求院前急救人员应用简单的卒中筛查量表进行初步诊断,如辛辛那提院前卒中量表(Cincinnati

prehospital stroke scale)、洛杉矶院前卒中量表(Los Angeles prehospital stroke scale)和FAST量表(The face arm speech time scale)。这3个量表对卒中识别的敏感性和特异性分别为90%和69%,91%和97%,79%和78%。美国推荐前两个量表,欧洲应用FAST量表比较多^[75, 113]。其他方法,例如建模、编码和质量改进,能够提高卒中识别的敏感性和特异性^[130-135]。“中风120”是在FAST量表基础上构建的能很好地适应中国文化特点的卒中早期识别工具,得到中国卒中学会和“红手环”活动推荐。

4.2 减少院内延误和院内急救流程优化

优化静脉溶栓相关流程,能够让更多患者得到溶栓治疗,使闭塞血管尽早开通,从而减少残疾和改善预后。rt-PA静脉溶栓的获益有时间依赖性,时间延误能显著降低其获益。发病3 h内溶栓获益明显;发病3~4.5 h溶栓获益中等;而发病时间窗>4.5 h获益不明显^[8, 71]。指南要求从到达医院至溶栓治疗时间(door to needle time, DNT)<60 min^[75],主要院内延误发生于影像检查到治疗阶段^[136]。

美国通过国家卒中医疗质量改进项目将DNT<60 min比例从29.6%提高到53.3%,院内死亡率显著下降,出血率也明显降低,更多患者获得良好功能预后而出院直接回家^[137]。在提高EMS筛检准确程度的同时应加强EMS和医院合作,缩短DNT。欧洲赫尔辛基模式值得借鉴,可将DNT缩短至20 min,该模式包括卒中小组在患者到院前已经得到急救系统提供的详细信息并做好接诊准备;患者在急救车的转运担架上直接由分诊台到CT室;在CT室完成后立即给予rt-PA静脉溶栓^[131, 134, 138]。

4.3 桥接治疗流程和规范化转诊体系建设

尽管rt-PA静脉溶栓是AIS有效治疗手段,但对于大动脉闭塞引起的AIS,静脉rt-PA溶栓后血管开通率在17%~38%,效应中等^[90, 139],而

血管开通和良好预后明显相关, 开通越早预后越好^[140]。因此, 提高血管开通率是治疗AIS关键, 也是最近临床研究的热点。

2015年和2016年发表的7项临床试验证实了静脉rt-PA溶栓联合血管内治疗是有效和安全的^[111-112, 115, 141-145], 进一步确定对于前循环大血管闭塞引起的中等严重程度AIS, 桥接治疗优于内科标准治疗^[47, 117, 140, 145]; 90 d良好神经功能预后比例提高71%; 90 d死亡率没有增加; 24 h血管再通率提高5.5倍; sICH比例没有增加。因此美国和中国介入治疗指南推荐对于前循环大血管闭塞引起的AIS应给予桥接治疗^[113, 146]。

对于后循环大血管闭塞研究尚不充分。在大型多中心基底动脉闭塞(basilar artery occlusion, BAO) 登记研究并没有证实静脉或动脉溶栓(包括桥接治疗)能够降低不良预后比例^[33]。但是最新的荷兰国家研究表明, 对于BAO患者, 桥接治疗效果和MR CLEAN试验相当, 优于BASICS登记研究结果^[147]。

目前已经证实静脉溶栓桥接血管内取栓治疗能够改善大血管闭塞的卒中患者预后^[117]。因此, 静脉溶栓的模式应该进行相应调整。静脉溶栓后应该即刻进行影像学评价, 如果有大血管闭塞, 应该把患者转运到具备急诊血管内治疗的卒中中心。同时应该建立数据库评价这些中心的医疗质量和这些桥接治疗患者的临床结局^[68, 137]。中国正在积极推进卒中中心建设项目, 从而建立新溶栓模式。

科学声明推荐:

·完善公众教育, 促进公众对急性卒中的识别和早期就诊; 推荐应用急救车减少院前延误。加强静脉溶栓健康教育, 促进脑血管病急救意识提高(I类推荐, B级证据)。

·推荐对急救系统人员进行卒中识别和鉴别教育考核, 建立优先转诊到能进行rt-PA静脉溶栓卒中中心的机制, 预先通知卒中中心绿色通道。培训急救人员并规范化使用院前卒中

筛选量表(FAST/LAPSS/CPSS), 缩短院前延误(I类证据, B级推荐)。

·支持移动卒中单元、远程卒中的政策讨论、流程建设和探索应用(I类证据, B级推荐)。

·优化院内流程, 缩短院内延误。推荐在质量改进项目中对关键指标[如到达医院至CT时间(door to CT), DNT, 到达医院到再灌注时间(door to perfusion)]进行持续质量改进(I类证据, B级推荐)。

·资源配置充足的高级卒中中心, 可在急诊监护室进行溶栓和监测。推荐采用并联策略(化验、影像和知情同意)减少时间延误。对无血液病、肝病等导致凝血异常疾病病史, 无临床疑诊凝血障碍, 静脉溶栓可以不必等待凝血结果(IIa类证据, B级推荐)。

·可以在初级卒中中心完成开始的急救(包括tPA静脉溶栓), 及时完成无创性血管评价, 选择适合的患者转诊到高级卒中中心完成血管内治疗, 减少从症状出现到血管内治疗的时间(IIb类证据, C级推荐)。

·血管内治疗应该在有经验的中心进行, 并由有资质的血管内治疗医师迅速完成脑血管造影。应评价诊断和治疗过程, 随访患者预后(I类证据, C级推荐)。

参考文献

- 1 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南2014[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 246-257.
- 2 重组组织型纤溶酶原激活剂治疗缺血性卒中共识专家组. 重组组织型纤溶酶原激活剂静脉溶栓治疗缺血性卒中中国专家共识(2012版)[J]. 中华内科杂志, 2012, 51: 1006-1010.
- 3 Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in China: Huge burden, significant workload, and a national priority[J]. Stroke, 2011, 42: 3651-3654.
- 4 Demaerschalk BM, Kleindorfer DO, Adeoye OM, et al. Scientific rationale for the inclusion and exclusion criteria for intravenous alteplase in acute ischemic stroke: A statement for healthcare professionals from

- the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2016, 47: 581-641.
- 5 Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group[J]. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1581-1587.
 - 6 Hacke W, Donnan G, Fieschi C, et al. Association of outcome with early stroke treatment: Pooled analysis of ATLANTIS, ECASS, and NINDS rt-PA Stroke trials[J]. *Lancet*, 2004, 363: 768-774.
 - 7 Wahlgren N, Ahmed N, Davalos A, et al. Thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke in the Safe Implementation of Thrombolysis in Stroke-Monitoring Study (SITS-MOST): An observational study[J]. *Lancet*, 2007, 369: 275-282.
 - 8 Lees KR, Bluhmki E, von Kummer R, et al. Time to treatment with intravenous alteplase and outcome in stroke: An updated pooled analysis of ECASS, ATLANTIS, NINDS and EPITHET trials[J]. *Lancet*, 2010, 375: 1695-1703.
 - 9 Liao XL, Wang CX, Wang YL, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 h after acute stroke in Chinese patients[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19: 43-47.
 - 10 Wang Y, Liao X, Zhao X, et al. Using recombinant tissue plasminogen activator to treat acute ischemic stroke in China: Analysis of the results from the Chinese National Stroke Registry (CNSR)[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1658-1664.
 - 11 Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1317-1329.
 - 12 Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, et al. Implementation and outcome of thrombolysis with alteplase 3-4.5 h after an acute stroke: An updated analysis from SITS-ISTR[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 866-874.
 - 13 Hacke W. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European Cooperative Acute Stroke Study (ECASS)[J]. *JAMA*, 1995, 274: 1017-1025.
 - 14 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)[J]. *Lancet*, 1998, 352: 1245-1251.
 - 15 the ATLANTIS Study Investigators. Recombinant tissue-type plasminogen activator (alteplase) for ischemic stroke 3 to 5 hours after symptom onset; the ATLANTIS study: A randomized controlled trial[J]. *JAMA*, 1999, 282: 2019-2026.
 - 16 the Thrombolytic Therapy in Acute Ischemic Stroke Study Investigators. The rt-PA (alteplase) 0- to 6-hour acute stroke trial, part a (a0276g) results of a double-blind, placebo-controlled, multicenter study[J]. *Stroke*, 2000, 31: 811-816.
 - 17 the ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359: 1317-1329.
 - 18 Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 24: 2313-2323.
 - 19 Chernyshev OY, Martin-Schild S, Albright KC, et al. Safety of tPA in stroke mimics and neuroimaging-negative cerebral ischemia[J]. *Neurology*, 2010, 74: 1340-1345.
 - 20 Davis SM, Donnan GA, Parsons MW, et al. Effects of alteplase beyond 3 h after stroke in the echoplanar imaging thrombolytic evaluation trial (epithet): A placebo-controlled randomised trial[J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7: 299-309.
 - 21 Garcia-Bermejo P, Calleja AI, Perez-Fernandez S, et al. Perfusion computed tomography-guided intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke beyond 4.5 hours: A case-control study[J]. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)*, 2012, 34: 31-37.
 - 22 Mair G, Wardlaw JM. Imaging of acute stroke prior to treatment: Current practice and evolving techniques[J]. *Br J Radiol*, 2014, 87: 20140216.
 - 23 Schellinger PD, Thomalla G, Fiehler J, et al. MRI-based and CT-based thrombolytic therapy in acute stroke within and beyond established time windows: An analysis of 1210 patients[J]. *Stroke*, 2007, 38: 2640-2645.
 - 24 Thomalla G, Schwark C, Sobesky J, et al. Outcome and symptomatic bleeding complications of intravenous thrombolysis within 6 hours in MRI-selected stroke patients: Comparison of a German multicenter study with the pooled data of ATLANTIS, ECASS, and NINDS tPA trials[J]. *Stroke*, 2006, 7: 852-858.
 - 25 Amiri H, Bluhmki E, Bendszus M, et al. European cooperative acute stroke study-4: Extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits ECASS-4; Extend[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11: 260-267.
 - 26 Fisher M, Saver JL. Future directions of acute ischaemic stroke therapy[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 758-767.
 - 27 Thomalla G, Fiebich JB, Ostergaard L, et al. A

- multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial to test efficacy and safety of magnetic resonance imaging-based thrombolysis in wake-up stroke (wake-up)[J]. *Int J Stroke*, 2014, 9: 829-836.
- 28 Wardlaw JM, von Kummer R, Carpenter T, et al. Protocol for the perfusion and angiography imaging sub-study of the third international stroke trial (ist-3) of alteplase treatment within six-hours of acute ischemic stroke[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 956-968.
- 29 Schulz UG, Fischer U. Posterior circulation cerebrovascular syndromes: Diagnosis and management[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016.
- 30 Nouh A, Remke J, Ruland S. Ischemic posterior circulation stroke: A review of anatomy, clinical presentations, diagnosis, and current management[J]. *Front Neurol*, 2014, 5: 30.
- 31 Strbian D, Sairanen T, Silvennoinen H, et al. Thrombolysis of basilar artery occlusion: Impact of baseline ischemia and time[J]. *Ann Neurol*, 2013, 73: 688-694.
- 32 Dornak T, Kral M, Hazlinger M, et al. Posterior vs. Anterior circulation infarction: Demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 1224-1228.
- 33 Schonewille WJ, Wijman CA, Michel P, et al. Treatment and outcomes of acute basilar artery occlusion in the basilar artery international cooperation study (basics): A prospective registry study[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8: 724-730.
- 34 Baek JM, Yoon W, Kim SK, et al. Acute basilar artery occlusion: Outcome of mechanical thrombectomy with solitaire stent within 8 hours of stroke onset[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2014, 35: 989-993.
- 35 Mazyra MV LK, Collas D, Rand VM, et al. Iv thrombolysis in very severe and severe ischemic stroke: Results from the SITS-ISTR registry[J]. *Neurology*, 2015, 85: 2098-2106.
- 36 Song SS, Latour LL, Ritter CH, et al. A pragmatic approach using magnetic resonance imaging to treat ischemic strokes of unknown onset time in a thrombolytic trial[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2331-2335.
- 37 Mackey J, Kleindorfer D, Sucharew H, et al. Population-based study of wake-up strokes[J]. *Neurology*, 2011, 76: 1662-1667.
- 38 Nakagawara J, Minematsu K, Okada Y, et al. Thrombolysis with 0.6 mg/kg intravenous alteplase for acute ischemic stroke in routine clinical practice: The Japan post-Marketing Alteplase Registration Study (J-MARS)[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1984-1989.
- 39 Yamaguchi T, Mori E, Minematsu K, et al. Alteplase at 0.6 mg/kg for acute ischemic stroke within 3 hours of onset: Japan Alteplase Clinical Trial (J-ACT)[J]. *Stroke*, 2006, 37: 1810-1815.
- 40 Dharmasaroja PA, Pattaraarchachai J. Low vs standard dose of recombinant tissue plasminogen activator in treating east asian patients with acute ischemic stroke[J]. *Neurol India*, 2011, 59: 180-184.
- 41 Morihara R, Abe K, Chalmers J. Thrombolysis with low-dose tissue plasminogen activator 3-4.5 h after acute ischemic stroke in five hospital groups in japan[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 2: 111-119.
- 42 国家"九五"攻关课题协作组. 急性脑梗死六小时以内的静脉溶栓治疗[J]. *中华神经科杂志*, 2002, 35: 210-213.
- 43 Huang X, Cheripelli BK, Lloyd SM, et al. Alteplase versus tenecteplase for thrombolysis after ischaemic stroke (attest): A phase 2, randomised, open-label, blinded endpoint study[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 368-376.
- 44 Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, et al. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion[J]. *Stroke*, 2015, 46: 769-774.
- 45 Albers GW, von Kummer R, Truelsens T, et al. Safety and efficacy of desmoteplase given 3-9 h after ischaemic stroke in patients with occlusion or high-grade stenosis in major cerebral arteries (dias-3): A double-blind, randomised, placebo-controlled phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2015, 14: 575-584.
- 46 Ferrari J, Knoflach M, Kiechl S, et al. Early clinical worsening in patients with TIA or minor stroke: The Austrian stroke unit registry[J]. *Neurology*, 2010, 74: 136-141.
- 47 Seners P, Turc G, Maier B, et al. Incidence and predictors of early recanalization after intravenous thrombolysis: A systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2016, 47: 2409-2412.
- 48 Lou M, Safdar A, Mehdiratta M, et al. The HAT score: A simple grading scale for predicting hemorrhage after thrombolysis[J]. *Neurology*, 2008, 71: 1417-1423.
- 49 Cucchiara B, Tanne D, Levine SR, et al. A risk score to predict intracranial hemorrhage after recombinant tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2008, 17: 331-333.
- 50 Menon BK, Saver JL, Prabhakaran S, et al. Risk score for intracranial hemorrhage in patients with acute ischemic stroke treated with intravenous tissue-

- type plasminogen activator[J]. *Stroke*, 2012, 43: 2293-2299.
- 51 Larrue V, von Kummer R, del Zoppo G, et al. Hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. Potential contributing factors in the european cooperative acute stroke study[J]. *Stroke*, 1997, 28: 957-960.
 - 52 Larrue V, von Kummer RR, Muller A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator; A secondary analysis of the european-australasian acute stroke study (ecass ii) [J]. *Stroke*, 2001, 32: 438-441.
 - 53 Mazya M, Egido JA, Ford GA, et al. Predicting the risk of symptomatic intracerebral hemorrhage in ischemic stroke treated with intravenous alteplase; Safe implementation of treatments in stroke (sits) symptomatic intracerebral hemorrhage risk score[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1524-1531.
 - 54 Xian Y, Liang L, Smith EE, Schwamm LH, et al. Risks of intracranial hemorrhage among patients with acute ischemic stroke receiving warfarin and treated with intravenous tissue plasminogen activator[J]. *JAMA*, 2012, 307: 2600-2608.
 - 55 Group TNT-PSS. Intracerebral hemorrhage after intravenous t-PA therapy for ischemic stroke. The NINDS t-PA stroke study group[J]. *Stroke*, 1997, 28: 2109-2118.
 - 56 Giraldo EA, Khalid A, Zand R. Safety of intravenous thrombolysis within 4.5 h of symptom onset in patients with negative post-treatment stroke imaging for cerebral infarction[J]. *Neurocrit Care*, 2011, 15: 76-79.
 - 57 Hacke W KM, Fieschi C, et al. Intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator for acute hemispheric stroke. The European cooperative acute stroke study (ECASS)[J]. *J Am Med Assoc*, 1995, 274: 1017-1025.
 - 58 Lyden PD. Stroke: Haemorrhage risk after thrombolysis: the SEDAN score[J]. *Nat Rev Neurol*, 2012, 8: 246-247.
 - 59 Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke; A randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380: 731-737.
 - 60 Adeoye O, Sucharew H, Khoury J, et al. Combined approach to lysis utilizing eptifibatid and recombinant tissue-type plasminogen activator in acute ischemic stroke-full dose regimen stroke trial[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2529-2533.
 - 61 Winkler DT, Fluri F, Fuhr P, et al. Thrombolysis in stroke mimics; Frequency, clinical characteristics, and outcome[J]. *Stroke*, 2009, 40: 1522-1525.
 - 62 Forster A, Griebel M, Wolf ME, et al. How to identify stroke mimics in patients eligible for intravenous thrombolysis?[J] *J Neurol*, 2012, 259: 1347-1353.
 - 63 Chang J, Tebb M, Yang JP, et al. A model to prevent fibrinolysis in patients with stroke mimics[J]. *J Stroke Cerebrovasc dis*, 2012, 21: 839-843.
 - 64 Pahs L, Droege C, Kneale H. A novel approach to the treatment of orolingual angioedema after tissue plasminogen activator administration[J]. *Annals of emergency medicine*, 2016, 68: 345-348.
 - 65 Hurford R, Rezvani S, Kreimeier M, et al. Incidence, predictors and clinical characteristics of orolingual angio-oedema complicating thrombolysis with tissue plasminogen activator for ischaemic stroke[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 520-523.
 - 66 Carandang R, Seshadri S, Beiser A, et al. Trends in incidence, lifetime risk, severity, and 30-day mortality of stroke over the past 50 years[J]. *JAMA*, 2006, 296: 2939-2946.
 - 67 Wolf PA, D'Agostino RB, O'Neal MA, et al. Secular trends in stroke incidence and mortality. The framingham study[J]. *Stroke*, 1992, 23: 1551-1555.
 - 68 Fonarow GC, Reeves MJ, Smith EE, et al. Characteristics, performance measures, and in-hospital outcomes of the first one million stroke and transient ischemic attack admissions in get with the guidelines-stroke[J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2010, 3: 291-302.
 - 69 Fonarow GC, Reeves MJ, Zhao X, et al. Age-related differences in characteristics, performance measures, treatment trends, and outcomes in patients with ischemic stroke[J]. *Circulation*, 2010, 121: 879-891.
 - 70 Bhatnagar P, Sinha D, Parker RA, et al. Intravenous thrombolysis in acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis to aid decision making in patients over 80 years of age[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2011, 82: 712-717.
 - 71 Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from randomised trials[J]. *Lancet*, 2014, 384: 1929-1935.
 - 72 Mishra NK, Ahmed N, Andersen G, et al. Thrombolysis in very elderly people; Controlled comparison of sits international stroke thrombolysis registry and virtual international stroke trials

- archive[J]. *BMJ*, 2010, 341: c6046.
- 73 The benefits and harms of intravenous thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator within 6 h of acute ischaemic stroke (the third international stroke trial [ist-3]): A randomised controlled trial[J]. *The Lancet*, 2012, 379: 2352-2363.
 - 74 Anderson CS, Robinson T, Lindley RI, et al. Low-dose versus standard-dose intravenous alteplase in acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 2313-2323.
 - 75 Jauch EC, Saver JL, Adams HP, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44: 870-947.
 - 76 Generalized efficacy of t-PA for acute stroke. Subgroup analysis of the NINDS t-PA stroke trial[J]. *Stroke*, 1997, 28: 2119-2125.
 - 77 Seners P, Turc G, Oppenheim C, et al. Incidence, causes and predictors of neurological deterioration occurring within 24 h following acute ischaemic stroke: A systematic review with pathophysiological implications[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2015, 86: 87-94.
 - 78 Simonsen CZ, Schmitz ML, Madsen MH, et al. Early neurological deterioration after thrombolysis: Clinical and imaging predictors[J]. *Int J Stroke*, 2016, 11: 776-782.
 - 79 Smith EE, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Outcomes in mild or rapidly improving stroke not treated with intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator: Findings from get with the guidelines-stroke[J]. *Stroke*, 2011, 42: 3110-3115.
 - 80 Nedelchev K, Schwegler B, Haefeli T, et al. Outcome of stroke with mild or rapidly improving symptoms[J]. *Stroke*, 2007, 38: 2531-2535.
 - 81 Smith EE, Abdullah AR, Petkovska I, et al. Poor outcomes in patients who do not receive intravenous tissue plasminogen activator because of mild or improving ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2005, 36: 2497-2499.
 - 82 Tsvigoulis G, Alexandrov AV, Chang J, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in stroke mimics: A 6-year, single-care center study and a pooled analysis of reported series[J]. *Stroke*, 2011, 42: 1771-1774.
 - 83 Levine SR, Khatri P, Broderick JP, et al. Review, historical context, and clarifications of the ninds rt-PA stroke trials exclusion criteria: Part 1: Rapidly improving stroke symptoms[J]. *Stroke*, 2013, 44: 2500-2505.
 - 84 Fischer U, Baumgartner A, Arnold M, et al. What is a minor stroke?[J]. *Stroke*, 2010, 41: 661-666.
 - 85 Khatri P, Conaway MR, Johnston KC. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2012, 43: 560-562.
 - 86 Rajasee V, Kidwell C, Starkman S, et al. Early MRI and outcomes of untreated patients with mild or improving ischemic stroke[J]. *Neurology*, 2006, 67: 980-984.
 - 87 Barber PA, Zhang J, Demchuk AM, et al. Why are stroke patients excluded from tPA therapy? An analysis of patient eligibility[J]. *Neurology*, 2001, 56: 1015-1020.
 - 88 Hsia AW, Sachdev HS, Tomlinson J, et al. Efficacy of iv tissue plasminogen activator in acute stroke: Does stroke subtype really matter?[J]. *Neurology*, 2003, 61: 71-75.
 - 89 Fuentes B, Martinez-Sanchez P, Alonso de Lecinana M, et al. Efficacy of intravenous thrombolysis according to stroke subtypes: The Madrid stroke network data[J]. *Eur J Neurol*, 2012, 19: 1568-1574.
 - 90 Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, et al. Differential pattern of tissue plasminogen activator-induced proximal middle cerebral artery recanalization among stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2004, 35: 486-490.
 - 91 Rocha S, Pires A, Gomes J, et al. Intravenous thrombolysis is more effective in ischemic cardioembolic strokes than in non-cardioembolic?[J]. *Arq Neuropsiquiatr*, 2011, 69: 905-909.
 - 92 Hao Z, Liu M, Wang D, et al. Etiologic subtype predicts outcome in mild stroke: Prospective data from a hospital stroke registry[J]. *BMC Neurol*, 2013, 13: 154.
 - 93 Pan YT, Lee JD, Lin YH, et al. Comparisons of outcomes in stroke subtypes after intravenous thrombolysis[J]. *Springerplus*, 2016, 5: 47.
 - 94 Shobha N, Fang J, Hill MD. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the registry of the canadian stroke network[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8 Suppl A100: 45-49.
 - 95 Dong Y, Cao W, Ren J, et al. Vascular risk factors in patients with different subtypes of ischemic stroke may affect their outcome after intravenous tPA[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0131487.
 - 96 Leblanc R, Haddad G, Robitaille Y. Cerebral hemorrhage from amyloid angiopathy and coronary thrombolysis[J]. *Neurosurgery*, 1992, 31: 586-590.

- 97 Mustanoja S, Meretoja A, Putaala J, et al. Outcome by stroke etiology in patients receiving thrombolytic treatment; Descriptive subtype analysis[J]. *Stroke*, 2011, 42: 102-106.
- 98 Chen S, Lu X, Zhang W, et al. Does prior antiplatelet treatment increase the risk of hemorrhagic transformation and unfavorable outcome on day 90 after intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke patients?[J] *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2016, 25: 1366-1370.
- 99 Meseguer E, Labreuche J, Guidoux C, et al. Outcomes after stroke thrombolysis according to prior antiplatelet use[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 163-169.
- 100 Ruecker M, Matosevic B, Willeit P, et al. Subtherapeutic warfarin therapy entails an increased bleeding risk after stroke thrombolysis[J]. *Neurology*, 2012, 79: 31-38.
- 101 Barreto AD, Alexandrov AV, Lyden P, et al. The argatroban and tissue-type plasminogen activator stroke study: Final results of a pilot safety study[J]. *Stroke*, 2012, 43: 770-775.
- 102 Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal[J]. *N Engl J Med*, 2015, 373: 511-520.
- 103 Frank B, Grotta JC, Alexandrov AV, et al. Thrombolysis in stroke despite contraindications or warnings?[J]. *Stroke*, 2013, 44: 727-733.
- 104 Meretoja A, Putaala J, Tatlisumak T, et al. Off-label thrombolysis is not associated with poor outcome in patients with stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1450-1458.
- 105 Dong Y, Yang L, Ren J, et al. Intravenous tissue plasminogen activator can be safely given without complete blood count results back[J]. *PLoS One*, 2015, 10: e0131234.
- 106 Selim M, Kumar S, Fink J, et al. Seizure at stroke onset: Should it be an absolute contraindication to thrombolysis?[J]. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland)*, 2002, 14: 54-57.
- 107 Martin-Schild S, Hallevi H, et al. Aggressive blood pressure-lowering treatment before intravenous tissue plasminogen activator therapy in acute ischemic stroke[J]. *Arch Neurol*, 2008, 65: 1174-1178.
- 108 Brott T, Lu M, Kothari R, et al. Hypertension and its treatment in the NINDS rt-PA stroke trial[J]. *Stroke*, 1998, 29: 1504-1509.
- 109 Zinkstok SM, Vergouwen MD, et al. Safety and functional outcome of thrombolysis in dissection-related ischemic stroke: A meta-analysis of individual patient data[J]. *Stroke*, 2011, 42: 2515-2520.
- 110 Broderick JP, Palesch YY, Demchuk AM, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 893-903.
- 111 Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1019-1030.
- 112 Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, et al. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2296-2306.
- 113 Powers WJ, Derdeyn CP, Biller J, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: A guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46: 3020-3035.
- 114 Sardar P, Chatterjee S, Giri J, et al. Endovascular therapy for acute ischaemic stroke: A systematic review and meta-analysis of randomized trials[J]. *Eur Heart J*, 2015, 36: 2373-2380.
- 115 Saver JL, Goyal M, Bonafe A, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2285-2295.
- 116 Smith EE, Schwamm LH. Endovascular clot retrieval therapy: Implications for the organization of stroke systems of care in North America[J]. *Stroke*, 2015, 46: 1462-1467.
- 117 Rodrigues FB, Neves JB, Caldeira D, et al. Endovascular treatment versus medical care alone for ischaemic stroke: Systematic review and meta-analysis[J]. *BMJ*, 2016, 353: i1754.
- 118 Sheth KN, Shah N, Morovati T, et al. Intravenous rt-PA is not associated with increased risk of hemorrhage in patients with intracranial aneurysms[J]. *Neurocrit Care*, 2012, 17: 199-203.
- 119 Wang HF, Chan CW, Chan HH, et al. Asymptomatic cerebral aneurysm in stroke patients eligible for intravenous thrombolytic therapy[J]. *Acta Neurol Taiwan*, 2013, 22: 43-48.
- 120 Haji F, van Adel B, Avery M, et al. Intracranial aneurysm rupture following intravenous thrombolysis for stroke[J]. *Can J Neurol Sci*, 2014, 41: 95-98.
- 121 Xu M, Yan SQ, Cao J, et al. No hemorrhagic transformation after intravenous thrombolysis in a pontine infarction patient with basilar aneurysm[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20: 473-475.
- 122 Zaldivar-Jolissaint JF, Messerer M, et al. Rupture of a concealed aneurysm after intravenous thrombolysis

- of a thrombus in the parent middle cerebral artery[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2015, 24: e63-e65.
- 123 Chen F, Yan S, Jin X, et al. Post-thrombolysis hemorrhage risk of unruptured intracranial aneurysms[J]. *Eur Neurol*, 2015, 73: 37-43.
- 124 De Georgia M, Belden J, Pao L, et al. Thrombus in vertebrobasilar dolichoectatic artery treated with intravenous urokinase[J]. *Cerebrovasc Dis (Basel, Switzerland)*, 1999, 9: 28-33.
- 125 Sumner CJ, Golden JA, Hemphill JC. Should thrombolysis be contraindicated in patients with cerebral arteriovenous malformations?[J]. *Crit Care Med*, 2002, 30: 2359-2362.
- 126 Guillon B, Toulgoat F. Cerebrovascular malformation revealed during the prethrombolysis workup in acute ischemic stroke. Impact on therapeutic decision making[J]. *Rev Neurol*, 2014, 170: 425-431.
- 127 Mahaffey KW, Granger CB, Toth CA, et al. Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial. Global utilization of streptokinase and t-PA for occluded coronary arteries[J]. *J Am Coll Cardiol*, 1997, 30: 1606-1610.
- 128 Ebinger M, Winter B, Wendt M, et al. Effect of the use of ambulance-based thrombolysis on time to thrombolysis in acute ischemic stroke: A randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2014, 311: 1622-1631.
- 129 Fassbender K, Balucani C, Walter S, et al. Streamlining of prehospital stroke management: The golden hour[J]. *Lancet Neurol*, 2013, 12: 585-596.
- 130 Audebert HJ, Saver JL, Starkman S, et al. Prehospital stroke care: New prospects for treatment and clinical research[J]. *Neurology*, 2013, 81: 501-508.
- 131 Meretoja A, Weir L, Ugalde M, et al. Helsinki model cut stroke thrombolysis delays to 25 minutes in Melbourne in only 4 months[J]. *Neurology*, 2013, 81: 1071-1076.
- 132 Abboud ME, Band R, Jia J, et al. Recognition of stroke by EMS is associated with improvement in emergency department quality measures[J]. *Prehosp Emerg Care*, 2016, 20: 729-736.
- 133 Hsieh MJ, Tang SC, Ko PC, et al. Improved performance of new prenotification criteria for acute stroke patients[J]. *J Formos Med Assoc*, 2016, 115: 257-262.
- 134 Walter S, Kostopoulos P, Haass A, et al. Diagnosis and treatment of patients with stroke in a mobile stroke unit versus in hospital: A randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 397-404.
- 135 Zhao J, Liu R. Stroke 1-2-0: A rapid response programme for stroke in China[J]. *Lancet Neurol*, 2016.
- 136 Sauser K, Levine DA, Nickles AV. Hospital variation in thrombolysis times among patients with acute ischemic stroke: The contributions of door-to-imaging time and imaging-to-needle time[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71: 1155-1161.
- 137 Fonarow GC, Zhao X, Smith EE, et al. Door-to-needle times for tissue plasminogen activator administration and clinical outcomes in acute ischemic stroke before and after a quality improvement initiative[J]. *JAMA*, 2014, 311: 1632-1640.
- 138 Itrat A, Taqui A, Cerejo R, et al. Telemedicine in prehospital stroke evaluation and thrombolysis: Taking stroke treatment to the doorstep[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 162-168.
- 139 Kamalian S, Morais LT, Pomerantz SR, et al. Clot length distribution and predictors in anterior circulation stroke: Implications for intra-arterial therapy[J]. *Stroke*, 2013, 44: 3553-3556.
- 140 Fransen PS, Berkhemer OA, Lingsma HF, et al. Time to reperfusion and treatment effect for acute ischemic stroke: A randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2016, 73: 190-196.
- 141 Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 11-20.
- 142 Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1009-1018.
- 143 Mocco J, Zaidat OO, von Kummer R, et al. Aspiration thrombectomy after intravenous alteplase versus intravenous alteplase alone[J]. *Stroke*, 2016, 47: 2331-2338.
- 144 Bracard S, Ducrocq X, Mas JL, et al. Mechanical thrombectomy after intravenous alteplase versus alteplase alone after stroke (THRACE): A randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15: 1138-1147.
- 145 Goyal M, Menon BK, van Zwam WH, et al. Endovascular thrombectomy after large-vessel ischaemic stroke: A meta-analysis of individual patient data from five randomised trials[J]. *Lancet*, 2016, 387: 1723-1731.
- 146 中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组, 急性缺血性脑卒中早期血管内介入指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中早期血管内介入诊

疗指南[J]. 中华神经科杂志, 2015, 48: 356-361.
147 van Houwelingen RC, Luijckx GJ, Mazuri A, et al. Safety and outcome of intra-arterial treatment for basilar artery occlusion[J]. JAMA Neurol, 2016, 73: 1225-1230.

专家组名单 (按姓氏拼音顺序):

陈会生 沈阳军区总医院
陈康宁 第三军医大学西南医院
程忻 复旦大学附属华山医院
董强 复旦大学附属华山医院
董漪 复旦大学附属华山医院
管阳太 上海交通大学医学院附属仁济医院
郭立 河北医科大学第二医院
何俐 四川大学华西医院
李刚 同济大学附属东方医院

李伟荣 太原市中心医院
刘丽萍 首都医科大学附属北京天坛医院
刘新峰 南京军区南京总医院
刘煜敏 武汉大学中南医院
楼敏 浙江大学医学院附属第二医院
罗本燕 浙江大学医学院附属第一医院
牛小媛 山西医科大学第一医院
王伊龙 首都医科大学附属北京天坛医院
王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院
徐安定 暨南大学附属第一医院
许子明 郑州大学第一附属医院
杨弋 吉林大学白求恩第一医院
袁军 内蒙古自治区人民医院
张猛 第三军医大学大坪医院
张旭 温州医学院附属第一医院
张玉生 暨南大学附属第一医院
郑华光 首都医科大学附属北京天坛医院

(收稿日期: 2017-02-02)

《中国卒中杂志》征订启事

《中国卒中杂志》是由中华人民共和国科技部主管、中国科学技术信息研究所/科学技术文献出版社主办、中国卒中学会承办的“中国卒中学会”系列刊物之一。创刊于2006年, 面向全国公开发刊, 目前为月刊(标准国际、国内刊号为ISSN 1673-5765, CN 11-5434/R), 已连续被收录为中国科技核心期刊。在2016年版《中国科技期刊引证报告(核心版)》中, 我刊影响因子为0.80。

《中国卒中杂志》主编为王拥军教授, 作者涵盖了国内外卒中领域顶级学者, 是中国卒中学界临床与基础相结合的代表性学术期刊。办刊目的是介绍国内外卒中领域研究的新理念和新进展, 报道国内学者的研究和创新动态, 推广循证医学证据支持下的卒中诊疗指南和规范, 以及针对患者自身特点的精准医疗概念。常设主编手记、述评、论著、专题论坛、综述、病例报告、指南、教学园地等栏目。

国内发行: 北京市报刊发行局邮发代号80-507

每期定价: 20元, 全年12期240元。

网 址: <http://www.chinastroke.org.cn> (可在线阅读、投稿)

中国卒中杂志发行部:

地 址: 北京市朝阳区小营路25号房地置业大厦606室(100101)

电 话: 010-56831810

联系人: 苗肖洁

开户名: 北京安纽医学信息咨询有限公司

开户行: 民生银行北京亚运村支行

账 号: 0122014170015939