

《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》解读

钟迪 张舒婷 吴波

【摘要】 《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》根据近年研究进展对急性缺血性卒中的诊断与治疗规范进行了较大的修订和增补。本文结合近 4 年来公布的新的临床研究证据,对《指南 2018》中修订和增补的内容进行解读。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 指南; 中国; 综述

Interpretation of "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018"

ZHONG Di, ZHANG Shu-ting, WU Bo

Department of Neurology, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

Corresponding author: WU Bo (Email: dr.bowu@hotmail.com)

【Abstract】 According to the research progress in recent years, "Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018" has greatly revised and supplemented the criteria for the diagnosis and treatment of acute ischemic stroke. Based on the new clinical research evidence published in the past four years, this paper interprets the revisions and supplements of the guidelines 2018.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Guidelines; China; Review

This study was supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 81671146, 81870937).

Conflicts of interest: none declared

自 2015 年《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》^[1](以下简称《指南 2014》)发布以来,急性缺血性卒中的诊断与治疗有了较大进展,随着急性期血管再通治疗的大型随机对照临床试验及高质量 Meta 分析,以及轻型脑卒中与短暂性脑缺血发作(TIA)双联抗血小板治疗的随机对照临床试验结果的公布,产生了许多改变临床实践的新的循证医学证据,特别是在静脉溶栓和血管内治疗扩大适应证方面取得了长足进步。2018 年,美国和欧洲相继更新缺血性卒中急性期管理指南,对血管再通治疗进行修订。在此背景下,我国于 2018 年 9 月发布了《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018》^[2](以下简称《指南 2018》),分别对静脉溶栓治疗、血管内治

疗、急性期轻型脑卒中与短暂性脑缺血发作双联抗血小板治疗及其他内容进行修订和增补,同时写入急性缺血性卒中急救救治体系建设、脑卒中后情感障碍及早期康复治疗等内容。本文通过回顾相关临床研究证据对《指南 2018》修订与增补的内容进行解读。

修订与增补内容

一、血管再通治疗

1. 静脉溶栓治疗适应证的扩大 在《指南 2014》中,发病 3~4.5 小时时间窗内、年龄 > 80 岁的患者为静脉溶栓治疗的相对禁忌证。《指南 2018》删除了相关内容,修订为发病 3~4.5 小时时间窗内、年龄 > 80 岁的患者,经详细评估风险与获益后,在做好医患沟通的情况下,推荐静脉溶栓治疗。同时新增了对超静脉溶栓时间窗的处理方法,如果超静脉溶栓时间窗的患者符合血管内治疗条件,应尽快施行血管内治疗;不符合血管内治疗条件者,则应结合多模态影像学检查结果,决定是否进行静脉溶栓

doi: 10.3969/j.issn.1672-6731.2019.11.015

基金项目:国家自然科学基金资助项目(项目编号:81671146);

国家自然科学基金资助项目(项目编号:81870937)

作者单位:610041 成都,四川大学华西医院神经内科

通讯作者:吴波,Email:dr.bowu@hotmail.com

治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。

2. 血管内治疗推荐强度的增加 在《指南 2018》中,对于符合静脉溶栓治疗条件的患者,阿替普酶静脉溶栓仍是首选方法,但是对于发病 6 小时内能够完成动脉穿刺的颈内动脉和大脑中动脉 M1 段闭塞患者,经严格的临床和影像学评估后,可进行血管内机械取栓治疗,推荐等级从原来的 I 级推荐、B 级证据上升为 I 级推荐、A 级证据;对于同时满足静脉溶栓和动脉取栓的患者,推荐静脉溶栓桥接动脉取栓治疗,推荐等级为 I 级推荐、A 级证据。与此同时,经严格的临床和影像学评估,血管内治疗的时间窗由原来的 6 小时延长至 24 小时。对于发病 6~24 小时的前循环大动脉闭塞患者,经严格的影像学检查,符合 DAWN 研究^[3]和 DEFUSE 3 研究^[4]纳入标准者,可以施行血管内治疗,发病后 6~16 小时治疗的推荐等级为 I 级推荐、A 级证据,发病后 16~24 小时治疗为Ⅱ级推荐、B 级证据。

二、缺血性卒中早期二级预防

对于接受静脉溶栓治疗的患者,《指南 2018》仍推荐发病 24 小时后予阿司匹林 150~300 mg/d 口服,急性期后以预防剂量 50~300 mg/d 口服,而对于合并其他疾病的患者,在充分评估获益高于风险的情况下,可考虑发病 24 小时内应用阿司匹林(I 级推荐,B 级证据)。同时新增了未接受静脉溶栓治疗患者的抗血小板药物二级预防内容:轻型缺血性卒中[美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)评分≤3 分]发病 24 小时内早期采取阿司匹林 75 mg/d 和氯吡格雷(第 1 天 300 mg/d,第 2~21 天 75 mg/d)双联抗血小板治疗 21 天(I 级推荐,A 级证据)。

三、其他

《指南 2018》新增了急性缺血性卒中急救救治体系的内容,建议卫生管理部门建立分级诊疗系统,以及相应认证、考核和质量改进体系,推荐等级为 I 级推荐、C 级证据;建议医院开通脑卒中绿色通道,加强与急救转运系统联系以建立有效的转运机制,医院建立绿色通道,有条件的医院建立远程脑卒中诊治系统,推荐等级为 I 级推荐、C 级证据。此外,还增加了关于加强缺血性卒中后情感障碍评估和干预的内容。

临床研究证据

一、静脉溶栓治疗

美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)重组

组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)研究组报告,急性缺血性卒中发病 3 小时内予 rt-PA 静脉溶栓可有效改善治疗后 3 个月的临床结局,包括 NIHSS 评分、改良 Rankin 量表(mRS)评分、Glasgow 预后分级(GOS)和 Barthel 指数(BI)^[5]。欧洲协作组急性脑卒中研究Ⅲ(ECASSⅢ)结果显示,缺血性卒中发病 3~4.5 小时予阿替普酶静脉溶栓,可有效降低患者治疗后 90 天的 NIHSS 评分和 mRS 评分,但该项研究受试对象均为 18~80 岁的急性缺血性卒中病例,未纳入 80 岁以上患者^[6]。因此,《指南 2014》指出,年龄>80 岁是缺血性卒中 3~4.5 小时时间窗内静脉溶栓治疗的相对禁忌证。2016 年 6 月,国际卒中试验 3(IST-3)显示,急性缺血性卒中发病 6 小时内采取阿替普酶静脉溶栓,有降低治疗后 3 年病死率的趋势,且对于顺利度过急性期的患者可以有效改善长期预后结局;该项研究受试者年龄>80 岁,中位年龄 82 岁,且与>80 岁亚组的分析结果一致^[7]。同年 9 月,Lees 等^[8]公布的一项针对 9 项临床研究共 6756 例急性缺血性卒中患者的 Meta 分析结果,发病 4.5 小时内予以阿替普酶静脉溶栓,可有效改善>80 岁患者的临床预后。上述两项研究均表明,对于>80 岁的急性缺血性卒中患者,发病 3~4.5 小时时间窗内静脉溶栓治疗可能仍然有效。

除外从扩大时间窗和年龄范围拓展适应证寻找潜在的可能受益者,研究者们还试图采用多模态影像学检查更精确地筛选适宜接受静脉溶栓治疗的患者。2018 年,WAKE-UP 研究显示,DWI-FLAIR 成像不匹配的急性缺血性卒中患者,即 DWI 高信号而 FLAIR 成像正常者,仍可从静脉溶栓中获益^[9]。提示经多模态影像学筛选的患者,尤其是发病时间不明者,静脉溶栓仍有可能使其获益。

二、血管内治疗

2015 年,*N Engl J Med* 连续发表血管内治疗急性缺血性卒中的多中心随机对照临床试验(MR CLEAN)^[10]、前循环近端闭塞小病灶性卒中的血管内治疗并强调最短化 CT 扫描至再通时间临床试验(ESCAPE)^[11]、血管内机械取栓作为急性缺血性卒中血管内主要治疗试验(SWIFT PRIME)^[12]、延长急性神经功能缺损至动脉内溶栓时间的临床试验(EXTEND-IA)^[13],以及前循环大血管闭塞致急性脑卒中 8 小时内 Solitaire FR 支架取栓与内科治疗随机对照临床试验(REVASCAT)^[14],结果均证实急性缺血性卒中发病 6 小时内行静脉溶栓治疗桥接血管内

治疗安全、有效。2018 年, *N Engl J Med* 又相继公布 DAWN 研究^[3]和 DEFUSE 3 的研究^[4]结果。前者根据 CT 灌注成像(CTP)或 DWI 序列与年龄、NIHSS 评分失匹配作为筛选条件, 纳入符合以下标准的急性缺血性卒中病例: (1) 颈内动脉颅内段或大脑中动脉近段闭塞, 年龄 ≥ 80 岁, NIHSS 评分 ≥ 10 分, 梗死灶体积 < 21 ml。(2) 年龄 18 ~ 79 岁, NIHSS 评分 ≥ 10 分, 梗死灶体积 < 31 ml。(3) 年龄 18 ~ 79 岁, NIHSS 评分 ≥ 20 , 梗死灶体积 31 ~ 51 ml。其结果显示, 急性缺血性卒中发病 6 ~ 24 小时接受血管内治疗 + 标准治疗的患者, 疗效明显优于单纯接受标准治疗者^[9]。DEFUSE 3 研究根据 CTP、灌注成像(PWI)或 DWI 序列显示的缺血半暗带作为筛选条件, 其纳入标准为: 颈内动脉颅内段或大脑中动脉近段闭塞, 最初梗死灶体积(核心缺血区) < 70 ml, 低灌注区/梗死区 ≥ 1.8 且不匹配区(缺血半暗带)绝对体积 ≥ 15 ml。结果显示, 急性缺血性卒中发病 6 ~ 16 小时接受血管内治疗 + 标准治疗的患者, 疗效优于仅接受标准治疗者。因此,《指南 2018》提升了血管内治疗的推荐等级, 对于发病 > 6 小时、经严格的影像学评估、条件适宜的急性缺血性卒中患者, 推荐血管内治疗。

三、抗血小板治疗

2013 年, Wang 等^[15]的氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻型脑卒中或短暂性脑缺血发作试验(CHANCE)显示, 对于 NIHSS 评分 ≤ 3 分的轻型脑卒中和 ABCD2 评分 ≥ 4 分的短暂性脑缺血性发作患者, 发病 24 小时内开始阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗并维持 21 天, 有效降低治疗后 90 天的脑卒中风险且不增加颅内出血风险。2018 年, *N Engl J Med* 发表氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性缺血性卒中和高危短暂性脑缺血发作患者的 POINT 试验结果, 其结论是: 对于 NIHSS 评分 ≤ 3 分的轻型脑卒中和 ABCD2 评分 ≥ 4 分的短暂性脑缺血发作患者, 发病 12 小时内开始予以阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗并维持 90 天, 虽可以有效降低治疗后 90 天的脑卒中复发风险, 但是增加颅内出血风险^[16]。综合上述两项研究结果,《指南 2018》推荐, 对于未接受静脉溶栓治疗的轻型缺血性卒中患者, 推荐发病 24 小时内联合应用阿司匹林和氯吡格雷双联抗血小板治疗并维持治疗 21 天。

四、脑卒中急救救治体系

中国国家卒中登记(CNSR) II 期临床试验显示,

2012-2013 年, 来自 219 家医院的 19 604 例急性缺血性卒中患者发病至就诊的中位时间为 22 小时^[17], 远超出静脉溶栓时间窗, 是我国静脉溶栓治疗率较低的重要原因。同期来自美国的数据显示, 急性缺血性卒中发病至就诊的中位时间仅 58 分钟, 且通过急救医疗服务(EMS)可以显著缩短发病至就诊时间(onset-to-door time)、就诊后检查时间(door-to-imaging time)、就诊至治疗时间(door-to-needle time)和发病至治疗时间(onset-to-needle time), 使时间窗(3 ~ 4.5 小时)内的静脉溶栓治疗率显著提高^[18-19]。2018 年, 美国心脏协会(AHA)/美国卒中协会(ASA)急性缺血性卒中患者早期管理指南也再次强调急救医疗服务的重要性, 对院前脑卒中管理和系统性诊断与治疗给出了明确的推荐意见^[20]。因此,《指南 2018》强调, 建立完善的急救救治体系、合理安排医疗资源、提高脑卒中急救救治效率以及有效缩短院前急救时间是目前我国脑卒中治疗亟待解决的问题。

五、脑卒中后情感障碍

脑卒中后抑郁(PSD)是脑卒中中最常见的并发症之一, 约 1/3 的脑卒中患者合并脑卒中后抑郁^[21]。在我国, 脑卒中后抑郁发病率为 20% ~ 40%^[22-23]。多项研究显示, 脑卒中后抑郁与患者预后相关。2013 年, 一项纳入 13 项临床研究计 59 598 例急性缺血性卒中患者的 Meta 分析显示, 脑卒中后抑郁可增加脑卒中后 2 ~ 5 年病死率^[24]。2014 年公布的一项纳入 23 项临床研究共 18 374 例急性缺血性卒中患者的 Meta 分析显示, 脑卒中后抑郁是神经功能预后不良的危险因素^[25]。2017 年, AHA/ASA 发布脑卒中后抑郁声明, 强调早期识别和干预脑卒中后抑郁的重要性, 早期筛查和准确诊断脑卒中后抑郁、适当进行抗抑郁药物治疗和心理干预治疗有效^[21]。因此,《指南 2018》推荐, 评估患者心理状态, 早期识别脑卒中后焦虑和抑郁并及时干预。

根据近 4 年的最新研究结果,《指南 2018》修订和增补了部分内容, 主要体现在血管再通治疗方面。根据 IST-3 研究和最近发表的 Meta 分析结果, 扩大了静脉溶栓治疗的适应人群, 将 3 ~ 4.5 小时时间窗内、年龄 > 80 岁这条相对禁忌证取消; 根据 DAWN 研究和 DEFUSE 3 研究结果, 提升了血管内治疗的推荐等级, 明确了血管内治疗在血管再通中的重要性, 尤其对于发病 > 6 小时的患者, 经过相应筛选后仍可接受血管内治疗。值得一提的是, 在

《指南 2018》中,无论是静脉溶栓治疗还是血管内治疗,均强调通过多模态影像学方法筛选适宜施行血管再通治疗的患者,这种不论是通过影像学与临床症状相结合还是利用多模态影像学确定可挽救缺血半暗带的方式,对于发病时间不明或超时间窗的患者,可以更精准和更个体化地筛选出潜在获益的患者。

除了血管再通治疗,《指南 2018》还根据 CHANCE 研究和 POINT 研究结果,新增了有关轻型缺血性卒中早期双联抗血小板治疗的内容。同时对建立院前急救救治体系、分级诊疗体系、院内卒中绿色通道等给出了明确的推荐意见,强调急性缺血性卒中救治体系的重要性。这对解决我国目前医疗资源分配不均匀、医疗资源匮乏与浪费并存等问题具有重要意义。无论是静脉溶栓治疗还是血管内治疗,发病至干预时间越短、患者获益越大。因此,应完善救治体系、缩短救治时间,使更多患者获益。

尽管《指南 2018》根据现有的临床证据解答了大部分临床问题,对指导临床实践具有重要意义,但是仍有许多问题尚未解答或不够详尽,且推荐等级较低。例如,如何快速识别和选择适宜直接行血管内取栓的患者?如何对直接血管内取栓与桥接取栓优劣进行比较?以及如何有效地评估和改善侧支循环、神经功能保护、精准预测出血性转化(HT)风险、及时调整和精准应用抗栓药物?均尚待进一步研究。随着国内外高质量随机对照临床试验的开展,相信会获得更多、更充分的改变临床实践的证据。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Neurology Branch, Chinese Medical Association; Cerebrovascular Diseases Group, Neurology Branch of Chinese Medical Association. Guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke in China 2014 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2015, 48:246-257. [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] Chinese Society of Neurology, Chinese Stroke Society. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2018, 51:666-682. [中华医学会神经病学分会, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2018 [J]. *中华神经科杂志*, 2018, 51:666-682.]
- [3] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, Yavagal DR, Ribo M, Cognard C, Hanel RA, Sila CA, Hassan AE, Millan M, Levy EI, Mitchell P, Chen M, English JD, Shah QA, Silver FL, Pereira VM, Mehta BP, Baxter BW, Abraham MG, Cardona P, Veznedaroglu E, Hellinger FR, Feng L, Kirmani JF, Lopes DK, Jankowitz BT, Frankel MR, Costalat V, Vora NA, Yoo AJ, Malik AM, Furlan AJ, Rubiera M, Aghaebrahim A, Olivot JM, Tekle WG, Shields R, Graves T, Lewis RJ, Smith WS, Liebeskind DS, Saver JL, Jovin TG; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:11-21.
- [4] Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, McTaggart RA, Torbey MT, Kim-Tenser M, Leslie-Mazwi T, Sarraj A, Kasner SE, Ansari SA, Yeatts SD, Hamilton S, Mlynash M, Heit JJ, Zaharchuk G, Kim S, Carrozella J, Palesch YY, Demchuk AM, Bammer R, Lavori PW, Broderick JP, Lansberg MG; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging [J]. *N Engl J Med*, 2018, 378:708-718.
- [5] National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [6] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Brozman M, Dávalos A, Guidetti D, Larrue V, Lees KR, Medeghri Z, Machnig T, Schneider D, von Kummer R, Wahlgren N, Toni D; ECASS Investigators. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [7] Berge E, Cohen G, Roaldsen MB, Lundström E, Isaksson E, Rudberg AS, Slot KB, Forbes J, Smith J, Drever J, Wardlaw JM, Lindley RI, Sandercock PA, Whiteley WN; IST - 3 Collaborative Group. Effects of alteplase on survival after ischemic stroke (IST - 3): 3 year follow - up of a randomised, controlled, open-label trial [J]. *Lancet Neurol*, 2016, 15:1028-1034.
- [8] Lees KR, Emberson J, Blackwell L, Bluhmki E, Davis SM, Donnan GA, Grotta JC, Kaste M, von Kummer R, Lansberg MG, Lindley RI, Lyden P, Murray GD, Sandercock PA, Toni D, Toyoda K, Wardlaw JM, Whiteley WN, Baigent C, Hacke W, Howard G; Stroke Thrombolysis Trialists' Collaborators Group. Effects of alteplase for acute stroke on the distribution of functional outcomes: a pooled analysis of 9 trials [J]. *Stroke*, 2016, 47:2373-2379.
- [9] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, Andersen G, Berthezene Y, Cheng B, Cheripelli B, Cho TH, Fazekas F, Fiehler J, Ford I, Galinovic I, Gellissen S, Golsari A, Gregori J, Günther M, Guibernau J, Häusler KG, Hennerici M, Kemmling A, Marstrand J, Modrau B, Neeb L, Perez de la Ossa N, Puig J, Ringleb P, Roy P, Scheel E, Schonewille W, Serena J, Sunaert S, Villringer K, Wouters A, Thijs V, Ebinger M, Endres M, Fiebich JB, Lemmens R, Muir KW, Nighoghossian N, Pedraza S, Gerloff C; WAKE - UP Investigators. MRI - Guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379:611-622.
- [10] Berkhemer OA, Fransen PS, Beumer D, van den Berg LA, Lingsma HF, Yoo AJ, Schonewille WJ, Vos JA, Nederkoorn PJ, Wermer MJ, van Walderveen MA, Staals J, Hofmeijer J, van Oostayen JA, Lycklama à Nijeholt GJ, Boiten J, Brouwer PA, Emmer BJ, de Bruijn SF, van Dijk LC, Kappelle LJ, Lo RH, van Dijk EJ, de Vries J, de Kort PL, van Rooij WJ, van den Berg JS, van Hasselt BA, Aerden LA, Dallinga RJ, Visser MC, Bot JC, Vroomen PC, Eshghi O, Schreuder TH, Heijboer RJ, Keizer K, Tielbeek AV, den Hertog HM, Gerrits DG, van den Berg - Vos RM, Karas GB, Steyerberg EW, Flach HZ, Marquering HA, Sprengers ME, Jenniskens SF, Beenen LF, van den Berg R, Koudstaal PJ, van Zwam WH, Roos YB, van der

- Lugt A, van Oostenbrugge RJ, Majoie CB, Dippel DW; MR CLEAN Investigators. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:11-20.
- [11] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, Eesa M, Rempel JL, Thornton J, Roy D, Jovin TG, Willinsky RA, Sapkota BL, Dowlatshahi D, Frei DF, Kamal NR, Montanera WJ, Poppe AY, Ryckborst KJ, Silver FL, Shuaib A, Tampieri D, Williams D, Bang OY, Baxter BW, Burns PA, Choe H, Heo JH, Holmstedt CA, Jankowitz B, Kelly M, Linares G, Mandzia JL, Shankar J, Sohn SI, Swartz RH, Barber PA, Coutts SB, Smith EE, Morrish WF, Weill A, Subramaniam S, Mitha AP, Wong JH, Lowerison MW, Sajobi TT, Hill MD; ESCAPE Trial Investigators. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:1019-1030.
- [12] Saver JL, Goyal M, Bonafe A, Diener HC, Levy EI, Pereira VM, Albers GW, Cognard C, Cohen DJ, Hacke W, Jansen O, Jovin TG, Mattle HP, Nogueira RG, Siddiqui AH, Yavagal DR, Baxter BW, Devlin TG, Lopes DK, Reddy VK, du Mesnil de Rochemont R, Singer OC, Jahan R; SWIFT PRIME Investigators. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs. t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:2285-2295.
- [13] Campbell BC, Mitchell PJ, Kleinig TJ, Dewey HM, Churilov L, Yassi N, Yan B, Dowling RJ, Parsons MW, Oxley TJ, Wu TY, Brooks M, Simpson MA, Miteff F, Levi CR, Krause M, Harrington TJ, Faulder KC, Steinfort BS, Priglinger M, Ang T, Scroop R, Barber PA, McGuinness B, Wijeratne T, Phan TG, Chong W, Chandra RV, Bladin CF, Badve M, Rice H, de Villiers L, Ma H, Desmond PM, Donnan GA, Davis SM; EXTEND-IA Investigators. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection [J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:1009-1018.
- [14] Jovin TG, Chamorro A, Cobo E, de Miquel MA, Molina CA, Rovira A, San Román L, Serena J, Abilleira S, Ribó M, Millán M, Urra X, Cardona P, López-Cancio E, Tomasello A, Castaño C, Blasco J, Aja L, Dorado L, Quesada H, Rubiera M, Hernandez-Pérez M, Goyal M, Demchuk AM, von Kummer R, Gallofré M, Dávalos A; REVASCAT Trial Investigators. Thrombectomy within 8 hours after symptom onset in ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372:2296-2306.
- [15] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, Wang C, Li H, Meng X, Cui L, Jia J, Dong Q, Xu A, Zeng J, Li Y, Wang Z, Xia H, Johnston SC; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369:11-19.
- [16] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, Kim AS, Lindblad AS, Palesch YY; Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the POINT Investigators. Clopidogrel and aspirin in acute ischemic stroke and high-risk TIA [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379:215-225.
- [17] Li Z, Wang C, Zhao X, Liu L, Wang C, Li H, Shen H, Liang L, Bettger J, Yang Q, Wang D, Wang A, Pan Y, Jiang Y, Yang X, Zhang C, Fonarow GC, Schwamm LH, Hu B, Peterson ED, Xian Y, Wang Y, Wang Y; China National Stroke Registries. Substantial progress yet significant opportunity for improvement in stroke care in China[J]. *Stroke*, 2016, 47:2843-2849.
- [18] Ekundayo OJ, Saver JL, Fonarow GC, Schwamm LH, Xian Y, Zhao X, Hernandez AF, Peterson ED, Cheng EM. Patterns of emergency medical services use and its association with timely stroke treatment: findings from Get with The Guidelines-Stroke [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2013, 6:262-269.
- [19] Lin CB, Peterson ED, Smith EE, Saver JL, Liang L, Xian Y, Olson DM, Shah BR, Hernandez AF, Schwamm LH, Fonarow GC. Emergency medical service hospital prenotification is associated with improved evaluation and treatment of acute ischemic stroke [J]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2012, 5: 514-522.
- [20] Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, Biller J, Brown M, Demaerschalk BM, Hoh B, Jauch EC, Kidwell CS, Leslie-Mazwi TM, Ovbiagele B, Scott PA, Sheth KN, Southerland AM, Summers DV, Tirschwell DL; American Heart Association Stroke Council. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2018, 49:E46-110.
- [21] Towfighi A, Ovbiagele B, El Husseini N, Hackett ML, Jorge RE, Kissela BM, Mitchell PH, Skolarus LE, Whooley MA, Williams LS; American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, and Council on Quality of Care and Outcomes Research. Poststroke depression: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2017, 48:E30-43.
- [22] Yuan HW, Wang CX, Zhang N, Bai Y, Shi YZ, Zhou Y, Wang YL, Zhang T, Zhou J, Yu X, Sun XY, Liu ZR, Zhao XQ, Wang YJ. Poststroke depression and risk of recurrent stroke at 1 year in a Chinese cohort study [J]. *PLoS One*, 2012, 7:E46906.
- [23] Zhang N, Wang CX, Wang AX, Bai Y, Zhou Y, Wang YL, Zhang T, Zhou J, Yu X, Sun XY, Liu ZR, Zhao XQ, Wang YJ; Prospective Cohort study on Incidence and Outcome of Patients with Poststroke Depression in China (PRIOD) Investigators. Time course of depression and one-year prognosis of patients with stroke in mainland China [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2012, 18:475-481.
- [24] Bartoli F, Lillia N, Lax A, Crocamo C, Mantero V, Carrò G, Agostoni E, Clerici M. Depression after stroke and risk of mortality: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke Res Treat*, 2013:ID862978.
- [25] Kutlubaev MA, Hackett ML. Part II: predictors of depression after stroke and impact of depression on stroke outcome: an updated systematic review of observational studies [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9:1026-1036.

(收稿日期:2019-11-16)