

# 阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中临床研究

张佩兰 张辰昊 陈岩 李晨华 王育新

**【摘要】 目的** 探讨阿替普酶规范剂量静脉溶栓治疗急性缺血性卒中的效果,以及在治疗“时间窗”内获得溶栓治疗对脑组织缺血-再灌注损伤及患者预后的影响。**方法** 回顾分析86例阿替普酶静脉溶栓治疗急性缺血性卒中患者的临床资料,根据多模态MRI评价溶栓后24 h及3个月时疗效,美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)和改良Rankin量表(mRS)评价神经功能改善程度和预后。**结果** 86例患者中前循环缺血56例、后循环缺血30例。溶栓治疗后24 h,神经功能恢复良好者62例占72.09%、不良者24例占27.91%,治疗前后NHSS评分差异有统计学意义( $P=0.023$ );42例行多模态MRI检查者阻塞血管完全再通18例占42.86%、部分再通6例占14.28%、闭塞18例占42.86%,与溶栓前相比差异有统计学意义( $P=0.073$ )。3个月随访时,神经功能预后良好者78例占90.70%、不良者8例占9.30%,与溶栓前相比差异有统计学意义( $P=0.008$ )。**结论** 阿替普酶静脉溶栓治疗后脑血管再通和脑组织再灌注是判断临床疗效的可靠指标。

**【关键词】** 急性病; 脑缺血; 卒中; 组织型纤溶酶原激活物; 血栓溶解疗法; 再灌注

## The clinical research of intravenous thrombolysis with alteplase in the treatment for acute ischemic stroke

ZHANG Pei-lan, ZHANG Chen-hao, CHEN Yan, LI Chen-hua, WANG Yu-xin

Department of Neurology, Tianjin Huanhu Hospital, Tianjin 300060, China

Corresponding author: ZHANG Pei-lan (Email: peilanzhg@sina.com)

**【Abstract】 Objective** The incidence of stroke in China has been growing year by year and has become the first cause of death exceeding cancer and heart disease. However, non-standard thrombolytic drug dose and therapeutic time window have seriously affected the treating effect of acute ischemic stroke. This study aims to explore the effect of intravenous alteplase with standard dose and reperfusion injury of ischemic brain tissue and prognosis of patients receiving thrombolytic therapy within therapeutic time window. **Methods** Clinical data of 86 patients with acute ischemic stroke receiving thrombolytic therapy with alteplase were retrospectively analyzed. Efficacy at 24 h and 3 months after thrombolysis was evaluated according to the multi-modal MRI, and the U.S. National Institutes of Health Stroke Scale (NHSS) and modified Rankin Scale (mRS) were used to identify the extent of neurological function improvement and prognosis of patients. **Results** Among 86 patients, 56 cases were anterior circulation ischemia, and 30 cases were posterior circulation ischemia. At 24 h after thrombolysis, 62 cases with favorable neurological function outcome accounted for 72.09%, and 24 cases with poor outcome accounted for 27.91%. The NHSS scores before and after thrombolysis were statistically different ( $P=0.023$ ). Based on multi-modal MRI of 42 cases at 24 h after thrombolysis, there were 18 cases with complete vascular recanalization (42.86%), 6 cases with partial recanalization (14.28%) and 18 cases with occlusion (42.86%). The difference before and after thrombolytic therapy was statistically significant ( $P=0.073$ ). In the follow-up of 3 months, 78 patients with favorable function outcome accounted for 90.70%, and 8 cases with poor outcome accounted for 9.30%, which were significantly different from that before thrombolysis ( $P=0.008$ ). **Conclusion** Cerebral vascular recanalization and reperfusion of brain tissue are reliable indicators of clinical efficacy for intravenous thrombolysis with alteplase.

**【Key words】** Acute diseases; Brain ischemia; Stroke; Tissue plasminogen activator; Thrombolytic therapy; Reperfusion

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2013.04.008

作者单位:300060 天津市环湖医院神经内科

通讯作者:张佩兰 (Email:peilanzhg@sina.com)

我国脑卒中发病率正以每年 8.70% 的速度上升,据世界卫生组织预测,中国脑卒中发病率上升势头还可持续 30 年<sup>[1]</sup>。根据 2008 年公布的我国居民第 3 次全国死因调查结果,脑卒中已超过肿瘤和心脏病成为国民首位死亡原因<sup>[2]</sup>;约有 67% 生存患者遗留有不同程度残疾<sup>[3]</sup>,病死率甚至高于欧美国家 4~5 倍,高于日本 3.50 倍<sup>[4]</sup>,而且脑卒中复发率亦占全球首位<sup>[5]</sup>。我国急性缺血性卒中发病率和病残率高于欧美国家,与我国的治疗方法不规范、未严格按照“时间窗”进行治疗有关。发病在 3 小时以内的急性缺血性卒中患者,重组组织型纤溶酶原激活物(rt-PA)静脉溶栓治疗是迄今为止美国食品与药品管理局(FDA)批准的唯一药物治疗方法<sup>[6]</sup>,各国急性缺血性卒中治疗指南推荐,于溶栓治疗“时间窗”4.50 小时内 rt-PA 静脉溶栓<sup>[7-8]</sup>。然而,我国符合治疗“时间窗”的急性缺血性卒中患者能够及时接受溶栓治疗的比例极低,而且在为数不多的病例中,尚存在药物剂量和治疗“时间窗”不规范的问题,从而严重地影响了急性缺血性卒中的治疗效果。天津市环湖医院自 2012 年 6 月以来建立了脑卒中院内急救系统,并由急诊科、影像科、检验科、神经内科和神经外科医师,以及相关护理人员组成的脑卒中急救单元积极开展脑卒中临床研究。在本研究中,我们仅对阿替普酶静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者的临床资料进行回顾,分析其早期疗效与溶栓后闭塞血管再通及脑组织再灌注间的关系,以为临床评价疗效和患者预后提供参考。

## 对象与方法

### 一、研究对象

1. 纳入标准 (1) 诊断均符合《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010》公布的标准<sup>[6]</sup>。(2) 年龄 18~80 岁。(3) 首次发病时间 ≤ 6 h,或再次发病距前次发病时间 ≥ 3 个月。(4) 经头部 CT 检查排除颅内出血,且无早期大面积梗死影像学表现;梗死灶范围小于一侧大脑半球的 1/3。(5) 神经功能缺损症状与体征持续 > 1 h,且病情严重。(6) 入院时美国国立卫生研究院卒中量表(NHSS)评分为 4~25 分。(7) 新发病例包括腔隙性梗死。(8) 患者或其家属签署知情同意书。

2. 排除标准 (1) 既往有颅内出血史,包括可蛛网膜下隙出血史、近 3 个月内颅脑创伤史、近 3 周内胃肠或泌尿系统出血史、近 2 周内有大的外科手

术史和近 1 周内有不压迫止血部位动脉穿刺史。(2) 近 3 个月内有缺血性卒中或心肌梗死病史,但不包括陈旧性腔隙性梗死而未遗留神经功能体征者<sup>[9]</sup>。(3) 严重心、肝、肾功能障碍或严重糖尿病病史。(4) 体格检查过程中发现有活动性出血或外伤(如骨折)证据。(5) 口服抗凝药物且国际标准化比值(INR) > 1.50,或 48 h 内接受过肝素治疗,活化部分凝血活酶时间(APTT)超出正常值范围。(6) 血小板计数 < 100 × 10<sup>9</sup>/L、血糖 < 2.70 mmol/L。(7) 收缩压 > 180 mm Hg(1 mm Hg = 0.133 kPa)或舒张压 > 100 mm Hg。(8) 妊娠期妇女。(9) 不能配合治疗者。(10) 发病时间 > 6 h 者。(11) 溶栓治疗前症状与体征改善者。

3. 一般资料 根据上述纳入与排除标准,选择 2012 年 6 月-2013 年 2 月在天津市环湖医院神经内科住院且接受治疗的急性缺血性卒中患者共 86 例,男性 51 例,女性 35 例;年龄 35~80 岁,平均(64.78 ± 12.19)岁。入院时 NIHSS 评分 4~25 分,平均(11.56 ± 4.23)分;其中轻度神经功能缺损(4~6 分)27 例、中度(7~15 分)47 例、重度(16~25 分)12 例。改良 Rankin 量表(mRS)评分 1 分者 8 例、2 分 19 例、3 分 26 例、4 分 21 例、5 分 12 例。本组患者发病至溶栓时间均 < 6 h,其中 < 4.50 h 者 69 例、4.50~6 h 者 17 例,平均(3.23 ± 0.68)h。头部 CT 检查未见明显出血及梗死灶 78 例、基底节脑室旁低密度影 5 例、小脑半球低密度影 3 例。本组仅 42 例行多模态 MRI 检查,其中 MRI(包括 DWI)检查梗死灶分别位于基底节脑室旁 14 例,脑叶 8 例(额叶 2 例、颞顶叶 3 例、额颞叶 3 例),基底节脑室旁脑叶 6 例(额颞叶基底节脑室旁 2 例、额颞顶叶基底节脑室旁 4 例),以及小脑 5 例,脑干 6 例,枕叶 1 例,小脑、脑干、枕叶和丘脑 2 例;PWI 呈低灌注者 38 例、正常 4 例;MRA 检查血管闭塞者 26 例、未闭塞 16 例。

### 二、治疗方法

1. 静脉溶栓方法 注射用阿替普酶冻干粉(规格:20 和 50 mg)由德国 Boehringer Ingelheim 公司提供。按照 0.90 mg/kg 剂量,先以总剂量的 10% 进行外周静脉团注,1 min 后将其余 90% 经 250 ml 质量分数为 0.9% 生理盐水稀释,通过输液泵持续静脉滴注 1 h,最大治疗剂量为 90 mg。溶栓后 24 h 进行 MRI 检查,无脑出血者予阿司匹林 300 mg(1 次/d)口服,连续治疗 10 d 后改为 100 mg(1 次/d)长期服用。

2. 疗效评价 分别于静脉溶栓后 24 h 和 3 个月

时进行 NIHSS 和 mRS 评分,评价患者神经功能缺损程度和预后。(1)神经功能评价:以溶栓治疗后 24 h NIHSS 评分下降 > 3 分或神经功能缺损症状完全消失,为疗效良好;NIHSS 评分下降  $\leq$  3 分,为疗效不良。(2)预后评价:于溶栓治疗后 3 个月时通过 mRS 评分对患者神经功能进行评价<sup>[10]</sup>,以溶栓治疗后 mRS 评分 < 2 分,为疗效良好(完全无症状或有症状但无明显神经功能障碍,能完成所有日常工作和生活);mRS 评分  $\geq$  2 分(轻残、中至重残、重残),为疗效不良。(3)影像学评价:本组 86 例患者均于溶栓治疗后 24 h 行头部 MRI(包括 DWI、FLAIR、T<sub>1</sub>WI 和 T<sub>2</sub>WI 序列)及 MRA 检查。其中溶栓前接受多模态 MRI 检查的 42 例患者,仍以多模态 MRI 检查方法评价脑组织再灌注和闭塞血管再通情况。以 PWI 显示低灌注区(病灶)体积较基线减少  $\geq$  30% 或血流恢复  $\geq$  10 ml,即  $[(V_{\text{基线 PWI}} - V_{\text{治疗后 PWI}}) / V_{\text{基线 PWI}} \times 100\% \geq 30\%$  或  $V_{\text{基线 PWI}} - V_{\text{治疗后 PWI}} \geq 10 \text{ ml}]$ <sup>[11]</sup>,为溶栓效果良好,< 30% 或 < 10 ml 为不良。阻塞血管再通,采用脑缺血溶栓分级(TICI)<sup>[12]</sup>,分为完全再通(3级)、部分再通(2级)和最小渗透灌注或完全闭塞(0~1级),以 TICI 分级比基线提高  $\geq$  2 级为良好、< 2 级为不良。

### 三、统计分析方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行数据处理与分析。计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,不同处理组之间均数的比较采用两独立样本的 *t* 检验;计数资料以相对数构成比(%)或率(%)表示,行  $\chi^2$  检验。以  $P \leq 0.05$  为差异有统计学意义。

## 结 果

本组 86 例急性缺血性卒中患者,前循环 56 例,主要发病原因为大动脉粥样硬化性梗死(27 例)、心源性栓塞(7 例)、小动脉闭塞(15 例),以及其他原因(5 例,免疫源性、非免疫性脑血管病、高凝状态)所致急性缺血性卒中,极少数病例病因不明(2 例);后循环 30 例,分别由大动脉粥样硬化性梗死(16 例)、心源性栓塞(5 例)、小动脉闭塞(5 例)或者其他原因(3 例,免疫源性、高凝状态)引起,个别病例病因不明(1 例)。

与溶栓治疗前神经功能缺损程度相比,溶栓治疗后 24 h 神经功能恢复良好者 62 例占 72.09%、不良者 24 例占 27.91%,治疗前后 NIHSS 评分差异有统

表 1 86 例患者溶栓治疗前后(24 h)神经功能缺损程度的比较( $\bar{x} \pm s$ , 评分)

Table 1. Comparison on neurological deficit extent among 86 patients before and 24 h after thrombolytic therapy ( $\bar{x} \pm s$ , score)

Measuring time	N	NIHSS	
		Favorable	Unfavorable
Before thrombolysis	86	9.23 $\pm$ 2.60	16.52 $\pm$ 3.19
After thrombolysis	86	6.62 $\pm$ 0.32	12.37 $\pm$ 1.24
<i>t</i> value		2.275	2.096
<i>P</i> value		0.023	0.046

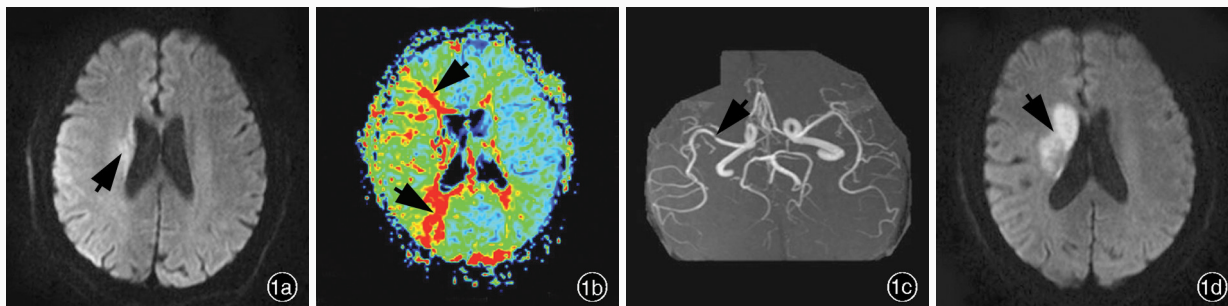
计学意义(均  $P < 0.05$ , 表 1)。溶栓治疗后 3 个月随访时,神经功能预后良好者 78 例占 90.70%、不良者 8 例占 9.30%;与治疗前(良好 8 例、不良 78 例)相比 mRS 评分降低,且差异有统计学意义( $\chi^2 = 113.950$ ,  $P = 0.008$ )。

本组 42 例溶栓治疗前行多模态 MRI 检查的患者,溶栓后 24 h 经 PWI 检查显示低灌注区不同程度缩小,达良好者 19 例(图 1)、不良者 23 例( $P = 0.000$ , 表 2)。溶栓后 24 h MRA 检查显示,阻塞的动脉血管完全开通、血流通畅者 18 例、部分再通 6 例、完全闭塞者 18 例(颈内动脉系统 9 例、大脑中动脉 5 例、椎动脉和基底动脉各 2 例),与溶栓治疗前动脉完全闭塞的 26 例(颈内动脉系统 10 例、大脑中动脉 9 例、椎动脉 3 例、基底动脉 4 例)相比,差异有统计学意义( $P = 0.073$ , 表 3)。

## 讨 论

血管再通是急性缺血性卒中早期治疗的关键,否则任何药物都难以发挥治疗效果。美国国立神经病学与卒中研究所(NINDS)的临床试验证实,采用静脉溶栓治疗的急性缺血性卒中患者 3 个月预后良好率显著高于安慰剂组<sup>[13]</sup>。静脉溶栓治疗效果受多种因素影响,如溶栓“时间窗”、溶栓前患者收缩压和血糖水平,以及溶栓前病情严重程度等。而在临床上,许多通过静脉溶栓治疗后脑血管再通的患者神经功能缺损症状并无明显改善,而溶栓治疗后闭塞血管未再通者,若脑组织再灌注良好,仍可获得良好的神经功能预后。基于此,本研究重点探讨阿替普酶静脉溶栓治疗早期疗效,以及脑血管再通与脑组织再灌注之间的关系,以提高患者预后的预测性。





**图 1** 男性患者, 68 岁。临床诊断: 右侧基底节脑室旁梗死。溶栓治疗前后影像学检查所见 1a 溶栓治疗前 DWI 显示, 右侧基底节区、脑室旁异常信号(箭头所示) 1b 溶栓治疗前 PWI 显示, 右侧额顶叶、基底节区、脑室旁血流平均通过时间(MTT)延长、血流缓慢(箭头所示) 1c 溶栓治疗前 MRA 显示, 右侧大脑中动脉分叉部局限性异常流空影(箭头所示) 1d 溶栓治疗后 24 h DWI 显示, 右侧基底节区、脑室旁异常信号(箭头所示), 考虑为新发梗死灶

**Figure 1** A 68-year-old male patient was diagnosed as periventricular infarction in the right basal ganglia. Imaging findings before and after thrombolytic therapy. DWI before thrombolytic therapy showed periventricular abnormal signals in the right basal ganglia (arrow indicates, Panel 1a). PWI before thrombolytic therapy showed the mean transit time (MTT) of right frontal-parietal lobe, basal ganglia and periventricular region was prolonged, and the blood flow velocity was slow (arrows indicate, Panel 1b). MRA before thrombolytic therapy showed the circumscribed abnormal flow void shadow presented in the bifurcation of right middle cerebral artery (arrow indicates, Panel 1c). DWI after 24 h of thrombolytic therapy showed periventricular abnormal signals of the right basal ganglia, suggesting new onset of infarction (arrow indicates, Panel 1d).

**表 2** 42 例患者溶栓治疗前后(24 h)脑组织再灌注程度的比较 例(%)

**Table 2.** Comparison on reperfusion of brain tissue among 42 patients before and 24 h after thrombolytic therapy

Measuring time	N	PWI	
		Hypoperfusion	Normal perfusion
Before thrombolysis	42	38 (90.48)	4 ( 9.52)
After thrombolysis	42	23 (54.76)	19 (45.24)*
$\chi^2$ value		13.471	
P value		0.000	

\* the sum of 4 cases of normal perfusion before thrombolysis and 15 cases of normal reperfusion after thrombolysis

**表 3** 42 例患者溶栓治疗前后(24 h)阻塞血管再通率的比较 例(%)

**Table 3.** Comparison on recanalization rate among 42 patients before and 24 h after thrombolytic therapy

Measuring time	N	MRA		
		Occlusion	Partial recanalization	Total recanalization
Before thrombolysis	42	26 (61.90)	7 (16.67)	9 (21.43)
After thrombolysis	42	18 (42.86)	6 (14.28)	18 (42.86)
Z value		3.991		
P value		0.073		

本研究结果显示, 溶栓治疗后 24 小时闭塞动脉血管再通率为 57.14% (24/42), 提示溶栓治疗后近期(24 小时)对闭塞的动脉血管再通率即有明显改善; 而溶栓治疗闭塞动脉血管再通后 3 个月时, 则对

患者神经功能缺损程度具有明显的改善作用。与溶栓治疗前缺血状态相比, 本组 86 例患者溶栓治疗后 24 小时和 3 个月时低灌注区范围均明显缩小、神经功能缺损症状与体征不同程度改善。在本研究所纳入的 86 例患者中, 有 17 例发病时间为 4.50 ~ 6 小时, 入院后经多模态 MRI 检查发现 PWI/DWI 不匹配区域 > 20% 且缺血责任血管完全闭塞, 提示存在缺血半暗带区, 具备溶栓治疗指征, 因此仍予以阿替普酶静脉溶栓; 治疗后 24 小时多模态 MRI 检查可见低灌注区明显缩小、缺血责任血管再通、血流通畅, 24 小时 NIHSS 评分为 (8.24 ± 2.04) 分 [溶栓前为 (10.37 ± 3.21) 分], 12 例患者 3 个月时 mRS 评分 < 2 分 (治疗前仅 2 例)。

对于超过 4.50 小时“时间窗”的急性缺血性卒中患者, 以往的治疗方法是以前尿激酶作为静脉溶栓药物。该药为第 1 代静脉溶栓药物, 曾在临床广泛应用, 然而由于其非特异性纤维溶解作用所带来的全身或颅内出血, 以及严重过敏反应从而大大限制了其治疗作用。目前欧美许多国家的急性缺血性卒中临床指南中均不推荐将尿激酶作为静脉溶栓药物<sup>[14]</sup>。阿替普酶为第 2 代静脉溶栓药物, 是通过 DNA 重组技术于体外人工合成的生物制剂, 能够选择性地与血栓表面的纤溶酶原及纤维蛋白结合形成复合物, 将纤溶酶原转变为纤溶酶迅速发生溶栓效应, 而对血浆中的游离纤溶酶原较少产生药理作用, 不会导致全身纤溶状态, 故极少引起出血不

良反应<sup>[15]</sup>,已逐渐取代尿激酶用于治疗发病时间超过 4.50 小时的缺血性卒中患者。目前国外学者正在探索在多模态神经影像扫描仪的引导下,对超过“时间窗”的急性缺血性卒中患者施行静脉溶栓治疗。去氨普酶治疗急性缺血性卒中(DIAS)Ⅱ期临床试验以 PWI/DWI 不匹配区域  $\geq 1.20$  作为筛选标准,对发病时间 3~9 小时的缺血性卒中患者进行去氨普酶静脉溶栓治疗。结果显示,症状性颅内出血发生率仅为 2.20% ( $P > 0.05$ );90 天随访时溶栓治疗组患者缺血责任血管再灌注良好率为 71.40% (对照组为 19.20%),NIHSS 评分下降 8 分和 mRS 评分 0~2 分者分别为 60% 和 18.20% ( $P < 0.05$ )<sup>[16]</sup>。急性脑卒中中去氨普酶剂量递增(DEDAS)试验对受试者的纳入标准与 DIAS 试验相近,对 PWI/DWI 不匹配区域  $\geq 1.20$ 、发病时间超过 6 小时的缺血性卒中患者进行去氨普酶静脉溶栓治疗,90 天时治疗组和对照组血管再灌注良好率分别为 53.30% 和 37.20%、NIHSS 评分下降 4 分者为 60% 和 25% ( $P < 0.25$ )<sup>[17]</sup>。表明发病时间超过溶栓“时间窗”的缺血性卒中患者,只要多模态 MRI 提示 PWI/DWI 不匹配区域  $\geq 1.20$ 、缺血责任血管完全闭塞,阿替普酶静脉溶栓治疗仍可获益。溶栓治疗是基于血管再通理论,使闭塞的动脉血管再次开放。静脉溶栓后血管再通则是指闭塞的动脉血流恢复,影像学表现为闭塞血管开通、血管形态良好、血流通畅。但闭塞的动脉血管再通并不表示与其相关的远端血管床或通过其供血的脑组织恢复供血,再通仅是恢复供血的重要条件之一;而再灌注<sup>[18]</sup>方能与闭塞动脉相关的远端血管床或缺血脑组织部分或全部恢复供血。当血管再通后,若处于缺血状态的脑组织获得再灌注则可避免脑组织坏死,改善临床结局,此即溶栓治疗所要达到的主要目的。闭塞的动脉血管再通并不一定伴随缺血的血管床或脑组织得到充分再灌注<sup>[19]</sup>。在大的闭塞性动脉病变中,由于远端动脉存在栓塞或微循环闭塞,再通后缺血的脑组织仍不能得到再灌注,即无复流现象;同样,存在栓塞亦不意味着无灌注,如果侧支循环充分,即使闭塞的动脉血管未再通,其局部脑组织亦会获得较好的再灌注,可不发生脑组织损伤<sup>[20]</sup>。DIAS 试验显示,约有 24.60% 的急性缺血性卒中患者可于溶栓后 90 天时获得良好结局<sup>[16]</sup>。表明对于部分患者而言,闭塞血管未再通时亦能得到良好的再灌注,其可能的解释是,逆行性侧支循环的建立有助于脑组织在失去供

血动脉的情况下维持生命力<sup>[21]</sup>。

尽管如此,急性缺血性卒中治疗的宗旨仍是迅速恢复缺血区域血液循环,减少缺血所导致的神经元损伤及脑组织坏死。一项针对 53 项随机对照临床试验共计 2066 例患者的 Meta 分析显示,闭塞的动脉血管再通可改善临床结局、降低病死率,为闭塞血管的溶栓治疗提供了有力的临床证据。本组患者经阿替普酶静脉溶栓治疗后 24 小时和 3 个月时,PWI 显示脑组织低灌注区域缩小,神经功能缺损程度明显改善;而溶栓治疗后 24 小时,MRA 虽然显示闭塞血管再通,但患者神经功能缺损程度并无明显好转,至 3 个月随访时再通血管若仍维持良好状态、血流通畅,则患者神经功能缺损程度方呈现明显改善。由此可见,闭塞的动脉血管再通和缺血脑组织再灌注是判断阿替普酶静脉溶栓临床疗效的可靠指标。脑组织再灌注提示临床疗效独立于再通,而闭塞的动脉血管再通所产生的临床改善作用是通过缺血-再灌注实现的,急性缺血性卒中患者静脉溶栓治疗的预后与闭塞的动脉血管再通及脑组织缺血-再灌注相关。

#### 参 考 文 献

- [1] Bejot Y, Catteau A, Caillier M, Rouaud O, Durier J, Marie C, Di Carlo A, Osseby GV, Moreau T, Giroud M. Trends in incidence, risk factors, and survival in symptomatic lacunar stroke in Dijon, France, from 1989 to 2006: a population-based study. *Stroke*, 2008, 39:1945-1951.
- [2] Ministry of Health P.R.China. Survey of the 3rd death inquiry in China. *Zhongguo Zhong Liu*, 2008, 17:344-345. [中华人民共和国卫生部. 第三次全国死因调查主要情况. *中国肿瘤*, 2008, 17:344-345.]
- [3] Saver JL, Albers GW, Dunn B, Johnston KC, Fisher M. STAIR VI Consortium. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for extended window acute stroke therapy trials. *Stroke*, 2009, 40:2594-2600.
- [4] Alexandrov AV, Mikulik R, Ribo M, Sharma VK, Lao AY, Tsvigoulis G, Sugg RM, Barreto A, Sierzenski P, Malkoff MD, Grotta JC. A pilot randomized clinical safety study of sonothrombolysis augmentation with ultrasound-activated perflutren-lipid microspheres for acute ischemic stroke. *Stroke*, 2008, 39:1464-1469.
- [5] Furie KL, Kasner SE, Adams RJ, Albers GW, Bush RL, Fagan SC, Halperin JL, Johnston SC, Katzan I, Kernan WN, Mitchell PH, Ovbiagele B, Palesch YY, Sacco RL, Schwamm LH, Wassertheil-Smoller S, Turan TN, Wentworth D, 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.
- [6] The writing group of diagnosis and treatment guidelines for

- acute ischemic stroke in cerebrovascular disease group of the Chinese Medical Association Neurological Branch. Diagnosis and treatment guidelines for acute ischemic stroke in China in 2010. *Zhonghua Shen Jing Ke Za Zhi*, 2010, 43:146-153. [中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. *中华神经科杂志*, 2010, 43:146-153.]
- [7] Ding S, Wang T, Cui W, Haydon PG. Photothrombosis ischemia stimulates a sustained astrocytic  $Ca^{2+}$  signaling in vivo. *Glia*, 2009, 57:767-776.
- [8] Hacke W, Kaste M, Bluhmki E, Davalos 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. *N Engl J Med*, 2008, 359:1317-1329.
- [9] Ay H, Benner T, Arsava EM, Furie KL, Singhal AB, Jensen MB, Ayata C, Towfighi A, Smith EE, Chong JY, Koroshetz WJ, Sorensen AG. A computerized algorithm for etiologic classification of ischemic stroke: the Causative Classification of Stroke System. *Stroke*, 2007, 38:2979-2984.
- [10] Aoki J, Kimura K, Koga M, Kario K, Nakagawara J, Furui E, Shiokawa Y, Hasegawa Y, Okuda S, Yamagami H, Okada Y, Shibasaki K, Sakamoto Y, Toyoda K. NIHSS-time score easily predicts outcomes in rt-PA patients: the SAMURAI rt-PA registry. *J Neurol Sci*, 2013. [Epub ahead of print]
- [11] Caplan LR, Manning WJ. Cardiac sources of embolism: the usual suspects//Caplan LR, Manning WJ. *Brain embolism*. New York: Informa Healthcare, 2006: 129-159.
- [12] Gao S, Wang YJ, Xu AD, Li YS, Wang DZ. Chinese ischemic stroke subclassification. *Front Neurol*, 2011, 2:6.
- [13] The National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group. Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med*, 1995, 333:1581-1587.
- [14] Jauch EC, Saver JL, Adams HP Jr, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, Khatri P, McMullan PW Jr, Qureshi AI, Rosenfield K, Scott PA, Summers DR, Wang DZ, Wintermark M, Yonas H, American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2013, 44:870-947.
- [15] Collen D, Lijnen HR. Tissue - type plasminogen activator: a historical perspective and personal account. *J Thromb Haemost*, 2004, 2:541-546.
- [16] Hacke W, Albers G, Al-Rawi Y, Bogousslavsky T, Davalos A, Eliasziw M, Fischer M, Furian A, Kaste M, Lees KR, Soehngen M, Warach S, DIAS Study Group. The Desmoteplase in Acute Ischemic Stroke Trial (DIAS): a Phase II MRI-based 9-hour window acute stroke thrombolysis trial with intravenous desmoteplase. *Stroke*, 2005, 36:66-73.
- [17] Furlan AJ, Eyding D, Albers GW, Al-Rawi Y, Lees KR, Rowley HA, Sachara C, Soehngen M, Warach S, Hacke W, DEDAS Investigators. Dose Escalation of Desmoteplase for Acute Ischemic Stroke (DEDAS): evidence of safety and efficacy 3 to 9 hours after stroke onset. *Stroke*, 2006, 37:1227-1231.
- [18] Chaves CJ, Silver B, Schlaug G, Dashe J, Caplan LR, Warach S. Diffusion - and perfusion - weighted MRI patterns in borderzone infarcts. *Stroke*, 2000, 31:1090-1096.
- [19] Derdeyn CP, Khosla A, Videen TO, Fritsch SM, Carpenter DL, Grubb RL Jr, Powers WJ. Severe hemodynamic impairment and border zone-region infarction. *Radiology*, 2001, 220:195-201.
- [20] Amarenco P, Bogousslavsky J, Caplan LR, Donnan GA, Hennerici MG. New approach to stroke subtyping: the A-S-C-O (phenotypic) classification of stroke. *Cerebrovasc Dis*, 2009, 27: 502-508.
- [21] Arboix A, Martí-Vilalta JL. Lacunar stroke. *Expert Rev Neurother*, 2009, 9:179-196.

(收稿日期:2013-03-19)

## 中华医学会第十二次神经外科学学术会议征文通知

由中华医学会神经外科学分会第六届委员会主办的“中华医学会第十二次神经外科学学术会议”拟定于 2013 年 10 月 11-13 日在陕西省西安市举行,届时将邀请国内外著名专家学者进行大会学术报告。欢迎广大神经外科同仁积极参会,踊跃投稿。

1. 征文内容 中枢神经系统肿瘤、脑血管疾病、颅脑创伤、脊柱脊髓疾病、颅内感染、先天性疾病,以及功能神经外科、神经介入、神经内镜、外科护理等专业领域的基础与临床研究。

2. 征文要求 尚未在国内外公开发表的论文摘要 1 份(800 字),请按照目的、方法、结果、结论格式书写。请在来稿中注明作者姓名、单位、邮政编码、联系电话及 Email 地址。

3. 投稿方式 仅接受在线投稿,请登录大会官方网站 <http://www.cnsmeeting.com>,按步骤在线提交稿件。

4. 截稿日期 2013 年 7 月 31 日。

5. 联系方式 北京市东四西大街 42 号中华医学会学术会务部。联系人:陈晨。邮政编码:100710。联系电话:(010) 85158148。Email 地址:cnsmeeting@126.com。详情请登录 [www.cnsmeeting.com](http://www.cnsmeeting.com)。