

# 中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024(转载)

中国卒中学会,《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024》编写组

通信作者单位:首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心,北京,100070

通信作者:王拥军,E-mail:yongjunwang@ncrcnd.org.cn

**【摘要】** 近年来,急性缺血性卒中静脉溶栓和机械取栓领域的临床试验取得了显著进展,新的研究结果不断扩大静脉溶栓和机械取栓的适应证人群。基于研究进展,中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024 编写组邀请我国卒中领域的专家,对现有的急性缺血性卒中再灌注治疗证据进行广泛讨论,形成了分级推荐意见。本次指南制定对静脉溶栓和机械取栓治疗的最新筛选标准进行了概述,并汇总了不同溶栓药物选择的现有证据,以期对急性缺血性卒中的再灌注治疗决策提供帮助。

**【关键词】** 缺血性卒中;脑血管病;再灌注治疗;机械取栓;血管内治疗;静脉溶栓

**【文章编号】** 2095-834X(2025)01-06-17

**DOI:** 10.26939/j.cnki.CN11-9353/R.2025.01.002

**本文著录格式:** 中国卒中学会,《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024》编写组.中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024(转载)[J].当代介入医学电子杂志,2025,2(1):06-22.

## Chinese stroke association guidelines on reperfusion therapy for acute ischemic stroke 2024 (reprinted)

Chinese Stroke Association, Writing Group of Chinese Stroke Association Guidelines on Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke 2024

Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China

Corresponding author: Wang Yongjun, E-mail: yongjunwang@ncrcnd.org.cn

**【Abstract】** Recently, significant progress has been made in clinical trials in the field of intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy for acute ischemic stroke. New research results continuously expanded the indications for both intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy. Based on these advancements, the Writing Group of Chinese Stroke Association Guidelines on Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke 2024 invited experts in the field of stroke in China to extensively discuss the existing evidence on reperfusion therapy for acute ischemic stroke, resulting in graded recommendations. This guideline outlines the latest screening criteria for intravenous thrombolysis and mechanical thrombectomy and summarizes the current evidence on different thrombolytic drug options, in order to provide a reference for decision-making on reperfusion therapy of acute ischemic stroke.

**【Keywords】** Ischemic stroke; Cerebrovascular disease; Reperfusion therapy; Mechanical thrombectomy; Endovascular treatment; Intravenous thrombolysis

### 1 指南形成过程

卒中是中国乃至全球的主要死亡原因之一,具有

高死亡率和高致残率的特点<sup>[1]</sup>。我国每年约有 200 万卒中新发病例,其中缺血性卒中约占 80%,给家庭和社会带来了巨大负担<sup>[2]</sup>。在缺血性卒中的早期阶段,

包括静脉溶栓和机械取栓在内的再灌注治疗可以恢复脑血流,显著改善患者的神经功能残疾<sup>[3-4]</sup>。

近年来,静脉溶栓和机械取栓领域的临床试验取得了显著进展,新的研究结果不断扩大静脉溶栓和机械取栓的适应证人群。基于最新的研究结果,中国卒中学会成立了急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024 编写组,对 MEDLINE 数据库中急性缺血性卒中再灌注治疗领域的研究进行检索(检索时间截至 2024 年 9 月 30 日),分析总结形成临床证据。邀

请我国卒中领域相关专家,对现有证据进行广泛讨论,依据《中国卒中学会指南制定指导手册》中的推荐分类和证据级别体系(表 1)对证据进行分级,形成《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南 2024》(以下简称指南)。本指南概述了静脉溶栓和机械取栓的筛选标准,汇总了不同溶栓药物选择的证据,还形成了静脉溶栓(图 1)与机械取栓(图 2)绿色通道流程图,以期对临床缺血性卒中患者的再灌注治疗决策提供帮助。

表 1 中国卒中学会临床指南制定推荐分类和证据级别

Table 1 Classification of recommendations and levels of evidence developed by the Chinese Stroke Association clinical guidelines

	I 类 获益 >>> 风险 应实施 / 给予操作 / 治疗	II a 类 获益 >> 风险 需要有专门目的的研究实施 / 给予操作 / 治疗是合理的	II b 类 获益 ≥ 风险 需要多个目的的研究,更多登记数据会有用 可考虑实施 / 给予操作 / 治疗	III 类 无益或有害
A 级: · 评估多个人群 · 证据来自多项 RCT 或 meta 分析	· 推荐操作 / 治疗有用 / 有效 · 多项 RCT 或 meta 分析提供了足够证据	· 推荐倾向于操作 / 治疗有用 / 有效 · 多项 RCT 或 meta 分析得出的证据不一致	· 关于有效性 / 疗效的推荐未被广泛认可 · 多项 RCT 或 meta 分析得出的证据相当不一致	· 推荐操作 / 治疗没有用 / 无效,甚至可能有害 · 来自多项 RCT 或 meta 分析提供了足够证据
B 级: · 评估人群有限 · 证据来自单项 RCT 或非随机研究	· 推荐操作 / 治疗有用 / 有效 · 证据来自单项 RCT 或非随机研究	· 推荐倾向于操作 / 治疗有用 / 有效 · 单项 RCT 或非随机研究得出的证据不一致	· 关于有效性 / 疗效的推荐未被广泛认可 · 单项 RCT 或非随机研究得出的证据相当不一致	· 推荐操作 / 治疗没有用 / 无效,甚至可能有害 · 证据来自单项 RCT 或非随机研究
C 级: · 评估人群非常有限 · 专家共识意见、病例研究或诊疗标准	· 推荐操作 / 治疗有用 / 有效 · 专家共识意见、病例研究或诊疗标准	· 推荐倾向于操作 / 治疗有用 / 有效 · 专家意见有分歧,病例研究或诊疗标准	· 关于有效性 / 疗效的推荐未被广泛认可 · 专家意见有分歧,病例研究或诊疗标准	· 推荐操作 / 治疗没有用 / 无效,甚至可能有害 · 专家的共识意见、病例研究或诊疗标准

注:RCT—随机对照试验。

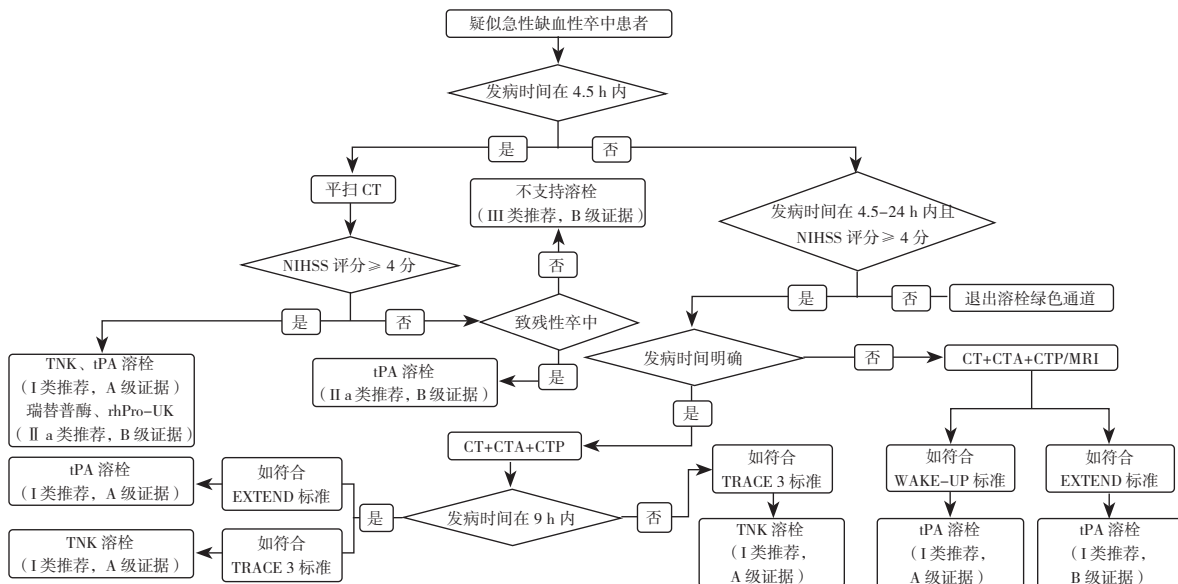


图 1 急性缺血性卒中静脉溶栓绿色通道流程

Figure 1 Flow chart of green channel for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke

注:致残性卒中定义:完全性偏盲(NIHSS评分视野项≥2分),或重度失语(NIHSS评分失语项≥2分),或视觉或感觉减退(NIHSS评分忽视项≥1分),或任何肢体不能持续对抗重力(NIHSS评分任一肢体运动项≥2分),或任何意识障碍(NIHSS评分意识水平项≥1分)。EXTEND影像标准:①梗死核心体积<70mL;②低灌注体积/梗死核心体积>1.2;③低灌注体积与梗死核心体积之差>10mL。WAKE-UP影像标准:MRi的DWI序列上可见缺血性病变,但FLAIR序列无脑实质高信号。TRACE3影像标准:①颈内动脉或大脑中动脉M1或M2段闭塞;②梗死核心体积<70mL;③低灌注体积/梗死核心体积≥1.8;④低灌注体积与梗死核心体积之差≥15mL。TNK—替奈普酶;tPA—阿替普酶;rhPro-UK—重组人尿激酶原;EXTEND—急性神经功能缺损患者扩展时间窗溶栓治疗;TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件;WAKE-UP—MRi指导醒后卒中溶栓的有效性和安全性。

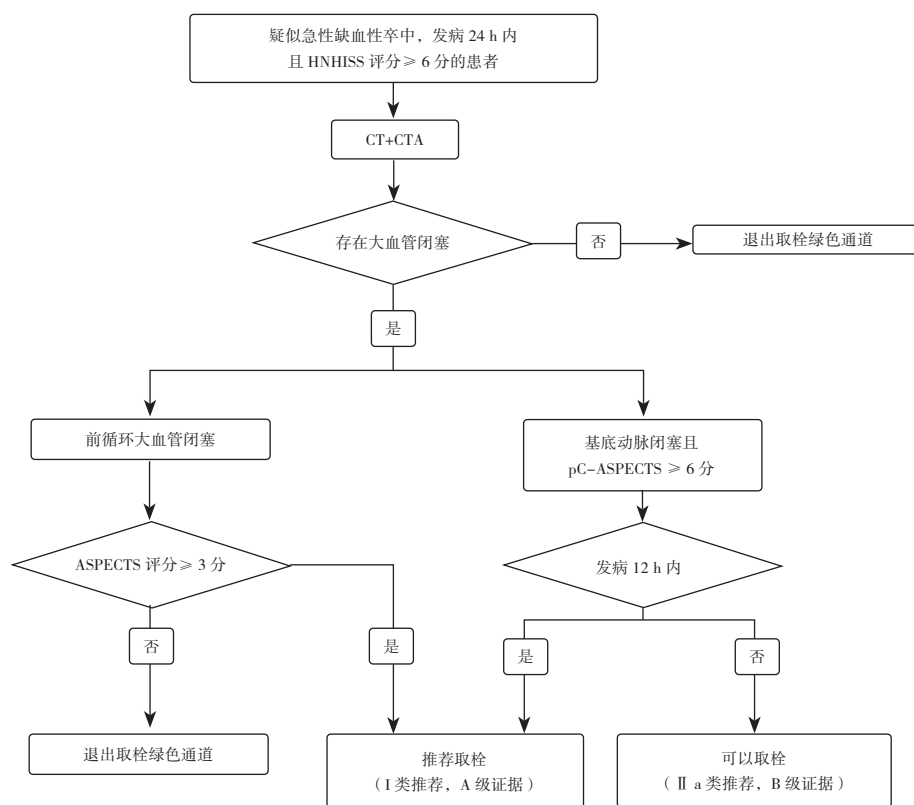


图 2 急性缺血性卒中机械取栓绿色通道流程

Figure 2 Flow chart of green channel for mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke

注:pc-ASPECTS—后循环急性卒中预后早期CT评分。

## 2 静脉溶栓治疗

### 2.1 发病 4.5 h 内静脉溶栓治疗

对于发病 4.5 h 内的缺血性卒中患者,静脉溶栓能否带来更好的功能结局? 哪些药物可用于此类患者的静脉溶栓治疗?

现有证据分析:

卒中溶栓试验协作组织(stroke thrombolysis trialists'collaboration, STTC)的Cochrane系统综述和针对个体患者的荟萃分析证明,对于发病 4.5 h 内的急性缺血性卒中患者,通过平扫CT(non-contrast CT, NCCT)指导的阿替普酶静脉溶栓治疗能够显著提高患者 3 个月时良好功能结局(mRS评分 0~2 分)的比例<sup>[5-7]</sup>。

替奈普酶是仅需单次静脉推注的溶栓药物,与阿替普酶相比,其纤维蛋白特异性较高,半衰期较长。MEDLINE 中检索到的 12 项比较了替奈普酶和阿替普酶对急性缺血性卒中患者疗效的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)中,没有任何一项显示在未经选择的患者中,替奈普酶治疗的预后优于阿替普酶<sup>[8-19]</sup>。2019 年的一项荟萃分析显示,在急性缺血性卒中静脉溶栓治疗方面,替奈普酶不劣于阿替普酶<sup>[20]</sup>,但其中具有较大样本量的急性缺血性卒中

替奈普酶和阿替普酶溶栓研究(study of tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in acute ischemic stroke, NOR-TEST)对荟萃分析的结果产生了显著影响,该研究使用了更高剂量(0.4 mg/kg)的替奈普酶,并纳入了相当比例(18%)的假性卒中患者<sup>[12]</sup>。NOR-TEST 的结果表明,对于急性缺血性卒中患者,替奈普酶静脉溶栓的预后并不优于阿替普酶,另外,两者的安全性相似。随后采用 0.4 mg/kg 剂量替奈普酶治疗中-重度缺血性卒中患者的临床研究(NOR-TEST 2)表明,与阿替普酶相比,较高剂量的替奈普酶导致了更高的脑出血率<sup>[11]</sup>,因此不再推荐这一剂量。移动卒中单元中替奈普酶和阿替普酶卒中溶栓评价(tenecteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation trial in the ambulance, TASTE-A)研究中,与阿替普酶相比,替奈普酶(0.25 mg/kg)治疗获得了更好的影像学再灌注结果,但两组患者 3 个月时功能残疾(mRS 评分 5~6 分)率的差异未达统计学意义<sup>[8]</sup>。阿替普酶与替奈普酶治疗急性缺血性卒中的比较(alteplase compared to tenecteplase in patients with acute ischemic stroke, AcT)和替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件 2(tenecteplase reperfusion therapy in acute ischemic cerebrovascular event 2, TRACE 2)研究表明,在急性缺血性卒中静脉溶栓治疗中,替奈普

酶(0.25 mg/kg)治疗在获得 3 个月良好功能结局(mRS 评分 0~2 分)方面不劣于阿替普酶(0.9 mg/kg),且安全性相似<sup>[14,18]</sup>。替奈普酶和阿替普酶卒中溶栓评价(tenecteplase versus alteplase for stroke thrombolysis evaluation, TASTE)研究在有影像半暗带的缺血性卒中患者中进一步证实了该结论<sup>[17]</sup>。

本编写组进行的荟萃分析纳入了对比卒中发病 4.5 h 内替奈普酶与阿替普酶有效性与安全性的 5 项 III 期临床大型 RCT [AcT、TRACE2、TASTE、阿替普酶与替奈普酶卒中溶栓评估试验 2 (alteplase-tenecteplase trial evaluation for stroke thrombolysis 2,

ATTEST 2)、中国卒中患者中给予替奈普酶和阿替普酶促进活动恢复的比较研究(study in Chinese patients to compare how tenecteplase and alteplase given after a stroke improve recovering of physical activity, ORIGINAL)]<sup>[10,13-14,17-18]</sup>,结果显示,在急性缺血性卒中患者的静脉溶栓治疗中,替奈普酶组与阿替普酶组相比,3 个月时 mRS 评分 0~1 分的患者比例更高(图 3),同时,症状性颅内出血的发生率(图 4)和 3 个月死亡率(图 5)的差异无统计学意义。

瑞替普酶是一种重组纤溶酶原激活物,应用方式为固定剂量的双次静脉推注(推注间隔 30 min)<sup>[21-23]</sup>。

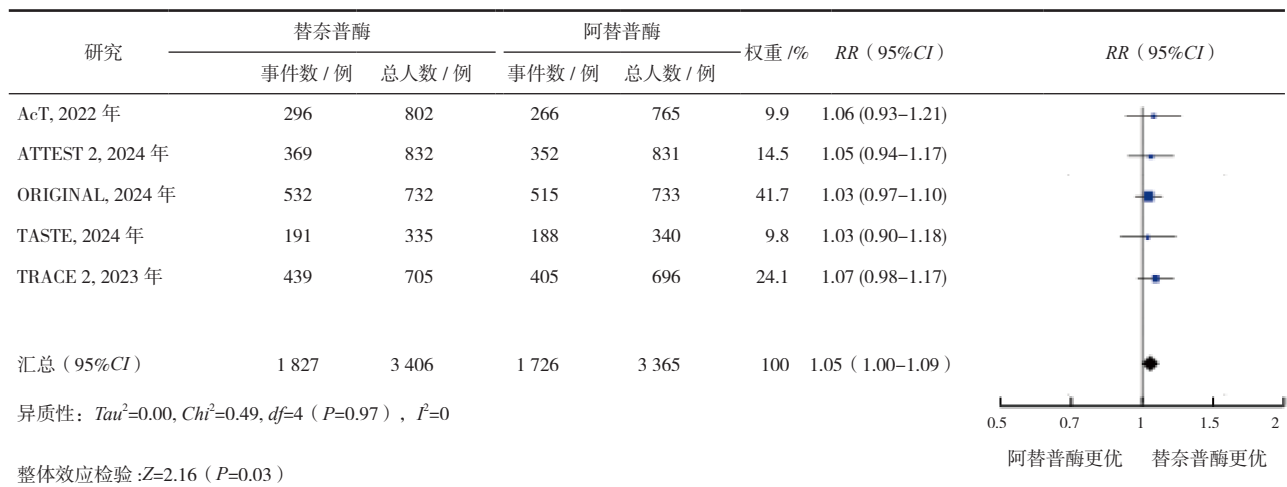


图 3 替奈普酶与阿替普酶治疗 4.5 h 时间窗内急性缺血性卒中 3 个月极好功能结局(mRS 评分 0~1 分) RR

Figure 3 RR for excellent functional outcome (mRS score 0-1) at 3 months between tenecteplase and alteplase for the treatment of acute ischemic stroke within the 4.5 hours time window

注:AcT—阿替普酶与替奈普酶治疗急性缺血性卒中中的比较;ATTEST—阿替普酶与替奈普酶卒中溶栓评估试验;ORIGINAL—中国卒中患者中给予替奈普酶和阿替普酶促进活动恢复的比较研究;TASTE—替奈普酶和阿替普酶卒中溶栓评价;TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件。

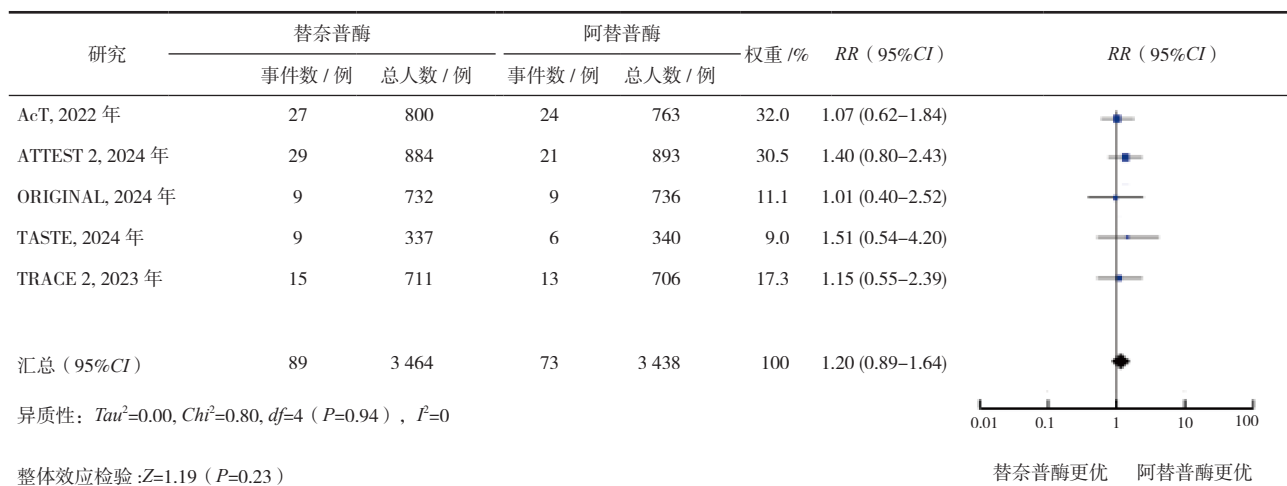


图 4 替奈普酶与阿替普酶治疗 4.5 h 时间窗内急性缺血性卒中症状性颅内出血发生率 RR

Figure 4 RR for the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage between tenecteplase and alteplase for the treatment of acute ischemic stroke within the 4.5 hours time window

注:AcT—阿替普酶与替奈普酶治疗急性缺血性卒中中的比较;ATTEST—阿替普酶与替奈普酶卒中溶栓评估试验;ORIGINAL—中国卒中患者中给予替奈普酶和阿替普酶促进活动恢复的比较研究;TASTE—替奈普酶和阿替普酶卒中溶栓评价;TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件。



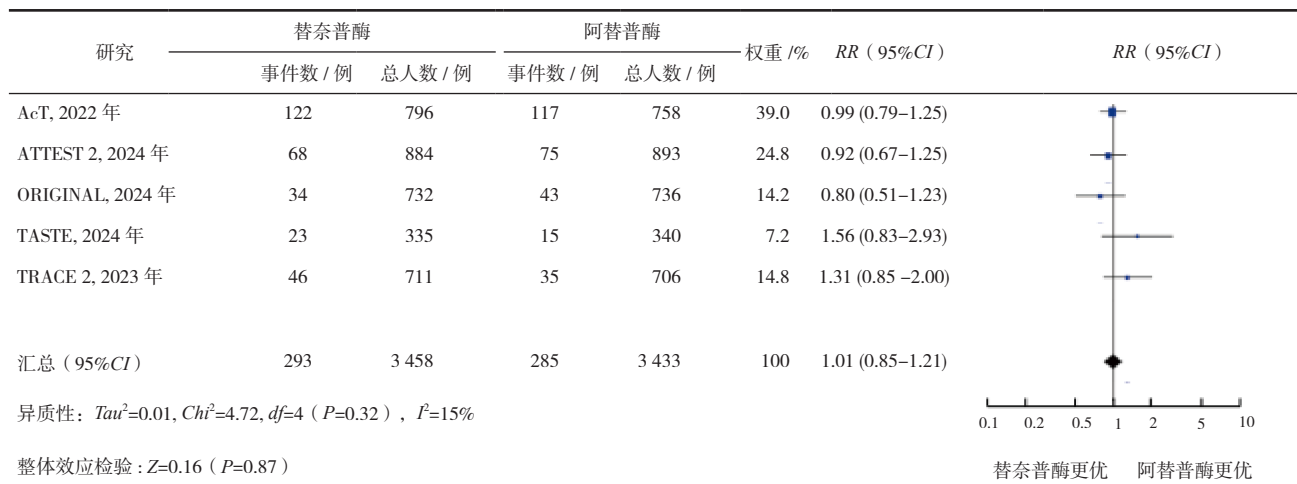


图 5 替奈普酶与阿替普酶治疗 4.5 h 时间窗内急性缺血性卒中 3 个月死亡率 RR

Figure 5 RR for mortality at 3 months between tenecteplase and alteplase for the treatment of acute ischemic stroke within the 4.5 hours time window

注: AcT—阿替普酶与替奈普酶治疗急性缺血性卒中的比较; ATTEST—阿替普酶与替奈普酶卒中溶栓评估试验; ORIGINAL—中国卒中患者中给予替奈普酶和阿替普酶促进活动恢复的比较研究; TASTE—替奈普酶和阿替普酶卒中溶栓评价; TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件。

在了一项临床 II 期 RCT 中, 2 次 18 mg 剂量瑞替普酶组中达到良好功能结局的患者比例高于 2 次 12 mg 剂量瑞替普酶组和 0.9 mg/kg 剂量阿替普酶组, 且较高剂量的瑞替普酶与致死性出血风险增加无关<sup>[24]</sup>。在瑞替普酶治疗急性缺血性卒中 (r-PA treating patients with acute ischemic stroke, RAISE) 研究中, 患者在最后看起来正常 4.5 h 内接受静脉溶栓治疗, 在 3 个月时的良好功能结局 (mRS 评分 0~2 分) 方面, 瑞替普酶优于阿替普酶。但该研究中接受瑞替普酶治疗的患者颅内出血发生率高于接受阿替普酶治疗的患者<sup>[25]</sup>。因此, 对于发病 4.5 h 内的急性缺血性卒中患者, 瑞替普酶静脉溶栓治疗已经被证实优于阿替普酶。

重组人尿激酶原 (recombinant human prourokinase, rhPro-UK) 是一种基因工程制备药物, 属于非组织型纤溶酶原激活物, 其结构为单肽链, 半衰期较长, 在体内可持续发挥溶栓作用。rhPro-UK 治疗发病 4.5 h 内急性缺血性卒中中试验 2 (rhPro-UK in acute ischaemic stroke within 4.5 hours of stroke onset trial 2, PROST 2) 是一项 III 期临床研究, 对比了 rhPro-UK (35 mg) 与阿替普酶 (0.9 mg/kg) 治疗发病 4.5 h 内急性缺血性卒中患者的安全性和有效性。该试验共纳入 1 552 例受试者, 结果显示, 在 3 个月良好功能结局方面, rhPro-UK 非劣于阿替普酶, 同时, rhPro-UK 组的症状性颅内出血率较低, 两组的 3 个月死亡率差异无统计学意义<sup>[26]</sup>。

#### 推荐意见:

• 急性缺血性卒中患者如 NIHSS 评分  $\geq 4$  分, 无论年龄, 在已知发病后 4.5 h 内可开始治疗, 均应考虑使用替奈普酶或阿替普酶进行静脉溶栓治疗 (I 类推

荐, A 级证据)。

• 急性缺血性卒中患者如 NIHSS 评分  $\geq 4$  分, 无论年龄, 在已知发病后 4.5 h 内可开始治疗, 可以考虑使用瑞替普酶或 rhPro-UK 进行静脉溶栓治疗 (II a 类推荐, B 级证据)。

**2.2 发病 4.5~24 h 内静脉溶栓治疗** 灌注成像不匹配可以量化缺血半暗带组织, 并识别出发病 4.5 h 后仍可能从静脉溶栓中获益的缺血性卒中患者。然而, 大多数关于超时间窗静脉溶栓的 RCT 中, 既包含发病时间超过 4.5 h 的患者, 也包含醒后卒中的患者 (实际发病时间在随机化前可能  $<4.5$  h) 以及发病时间不明的卒中患者。针对这两种不同的患者人群, 本指南将分别提供推荐意见。

在已知发病时间 4.5~9 h 内或发病时间不明的缺血性卒中患者中, 使用阿替普酶或替奈普酶静脉溶栓能否比不进行溶栓治疗获得更好的功能结局?

现有证据分析:

MRI 平面回波序列溶栓评估试验 (echoplanar imaging thrombolysis evaluation trial, EPITHET) 是一项前瞻性 II 期临床研究, 纳入了 101 例 NIHSS 评分  $>4$  分的缺血性卒中患者, 发病 3~6 h 内将其随机分配至阿替普酶组 (52 例) 或安慰剂组 (49 例)。研究结果显示, 与安慰剂相比, 接受阿替普酶治疗的患者在发病第 3 天时的再灌注率更高, 但两组间的良好功能结局 (mRS 评分 0~2 分) 未见明显差异<sup>[27]</sup>。

欧洲急性卒中合作研究 4 (European cooperative acute stroke study 4, ECASS 4) 探究了发病后 4.5~9 h 内且 MRI 上存在缺血半暗带的急性缺血性卒中患者使用阿替普酶是否比安慰剂更能获益, 入组患者的

NIHSS评分要求为 4~26 分<sup>[28]</sup>。该研究因入组缓慢被提前终止。在纳入的 119 例(阿替普酶组 61 例,安慰剂组 58 例)患者中,37 例(31%)已知发病时间为 4.5~9 h(发病至治疗中位时间为 6.9 h),82 例(69%)为醒后卒中。研究的主要终点分析显示,在 3 个月 mRS 评分分布方面,阿替普酶与安慰剂之间的差异未达统计学意义。

急性神经功能缺损患者扩展时间窗溶栓治疗( extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits, EXTEND)研究对比了阿替普酶与安慰剂治疗发病 4.5~9 h 内的缺血性卒中或醒后卒中(从睡眠中点计算不超过 9 h)患者的效果,入组患者的 NIHSS 评分要求为 4~26 分<sup>[29]</sup>。患者的选择基于 CTP 或 MRI PWI/DWI 序列梗死核心/低灌注不匹配标准,包括梗死核心[CTP 上相对脑血流量( relative cerebral blood flow, rCBF) <30% 或 DWI 序列中 ADC <620 mm<sup>2</sup>/s 的区域]体积 ≤ 70 mL,低灌注(CTP 或 PWI 上 T<sub>max</sub>>6 s 的区域)体积与梗死核心体积之间的绝对差 >10 mL,以及低灌注与梗死核心比值 >1.2。该研究共纳入 225 例患者,其中 146 例(65%)为醒后卒中,结果显示阿替普酶组 3 个月时达到极好功能结局(mRS 评分 0~1 分)的比例高于安慰剂组,但死亡率与安慰剂组相比差异无统计学意义。

对 EPITHET、ECASS4 和 EXTEND 研究的荟萃分析共纳入 414 例符合入组标准的患者(52% 使用 PWI/DWI 评估,48% 使用 CTP 评估),发现对于 CTP 或 PWI 评估存在缺血半暗带的醒后卒中或发病 4.5~9 h 内的缺血性卒中患者,静脉注射阿替普酶与极好功能结局(mRS 评分 0~1 分)显著相关<sup>[30]</sup>。值得注意的是,该分析中 61% 的患者存在近端大血管闭塞( large vessel occlusion, LVO),符合机械取栓的适应证,因此,阿替普酶静脉溶栓推荐仅适用于不接受机械取栓的患者。

MRI 指导醒后卒中溶栓的有效性和安全性( efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke, WAKE-UP)研究将发病时间不明的急性缺血性卒中患者随机分配接受静脉注射阿替普酶 0.9 mg/kg (254 例)或安慰剂(249 例)治疗<sup>[31]</sup>。入组条件中,患者从最后看起来正常到入院时间必须超过 4.5 h (无上限),MRI 检查的 DWI 序列上可见缺血性病灶,但 FLAIR 序列上没有实质性高信号,即 DWI-FLAIR 不匹配(提示卒中大约在过去 4.5 h 内发生)。另外,该研究排除了计划进行机械取栓的患者。研究结果显示,阿替普酶组的 3 个月极好功能结局(mRS 评分 0~1 分)比例更高。

阿替普酶 0.6 mg/kg 用于急性醒后卒中和发病时间不明卒中的溶栓治疗试验( thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at

0.6 mg/kg trial, THAWS)是一项由研究者发起的多中心、随机、开放标签、盲法终点评价研究<sup>[32]</sup>。该试验使用了与 WAKE-UP 研究相同的患者筛选标准,符合条件的 DWI-FLAIR 不匹配患者被 1:1 随机分配接受低剂量阿替普酶(0.6 mg/kg)或标准药物治疗,结果显示,阿替普酶和标准药物治疗在 3 个月时极好功能结局(mRS 评分 0~1 分)方面,差异无统计学意义。

发病时间不明卒中溶栓评估( unknown onset stroke thrombolysis, EOS)系统回顾和荟萃分析对比了阿替普酶静脉溶栓与标准药物治疗或安慰剂治疗对发病时间不明缺血性卒中患者的疗效<sup>[33]</sup>。该荟萃分析汇总了 ECASS4、EXTEND、WAKE-UP、THAWS 这 4 项 RCT 中发病时间不明,采用 DWI/PWI、CTP 或 MRI (DWI-FLAIR 不匹配)进行评估的 843 例成年缺血性卒中患者,数据分析表明,与标准药物或安慰剂治疗相比,阿替普酶静脉溶栓与患者 3 个月时的极好功能结局(mRS 评分 0~1 分)显著相关。综上所述,通过高级影像学检查(CTP、MRI)选择醒后卒中或发病时间不明的急性缺血性卒中患者进行阿替普酶静脉溶栓是有效的。

醒后缺血性卒中替奈普酶溶栓试验( tenecteplase in wake-up ischaemic stroke trial, TWIST)纳入了 578 例醒后 4.5 h 内的缺血性卒中患者,患者仅通过 NCCT 检查未见颅内出血,入组后被随机分为 0.25 mg/kg 替奈普酶组(288 例)或对照组(无溶栓治疗,29 例)<sup>[34]</sup>。研究的主要终点(mRS 评分分布)分析显示,替奈普酶组与对照组的 3 个月功能结局差异无统计学意义。因此,替奈普酶用于醒后卒中或发病时间不明的急性缺血性卒中患者的溶栓治疗效果还有待进一步探索。

#### 推荐意见:

• 对于发病时间明确为 4.5~9 h,NIHSS 评分 4~26 分,且存在 CT 或 MRI 上梗死核心/低灌注不匹配的缺血性卒中患者,推荐对不适合或未计划进行机械取栓的患者使用阿替普酶进行静脉溶栓治疗(I 类推荐,A 级证据)。

梗死核心/低灌注不匹配通过自动化软件评估,定义如下:①梗死核心体积 <70 mL;②低灌注体积/梗死核心体积 >1.2;③不匹配体积 >10 mL。

• 对于醒后或距最后正常时间已超过 4.5 h,MRI 检查提示 DWI-FLAIR 不匹配的缺血性卒中患者,推荐对不适合或未计划进行机械取栓的患者使用阿替普酶进行静脉溶栓治疗(I 类推荐,A 级证据)。

DWI-FLAIR 不匹配定义如下:MRI 的 DWI 序列上可见缺血性病变,但 FLAIR 序列上无实质高信号。

• 对于醒后且在从睡眠中点起时间在 9 h 内,NIHSS 评分 4~26 分,CT 或 MRI 检查提示存在梗死核心/低灌注不匹配的缺血性卒中患者,推荐对不适合或

未计划进行机械取栓的患者使用阿替普酶进行静脉溶栓治疗(I类推荐,B级证据)。

梗死核心/低灌注不匹配由自动化软件评估,定义如下:①梗死核心体积<70 mL;②低灌注体积/梗死核心体积>1.2;③不匹配体积>10 mL。

•对于醒后或发病时间不明的急性缺血性卒中患者,如果仅完成NCCT检查未见颅内出血,除临床试验外,不推荐使用替奈普酶进行静脉溶栓治疗(III类推荐,B级证据)。

对于中重度卒中伴LVO且发病时间在4.5~24 h的缺血性卒中患者,使用替奈普酶静脉溶栓治疗能否改善功能结局?

现有证据分析:

目前对发病24 h内,且存在梗死核心/低灌注不匹配的患者进行静脉溶栓的安全性和有效性数据尚不充分。卒中患者在4.5~24 h接受替奈普酶治疗(tenecteplase in stroke patients between 4.5 and 24 hours, TIMELESS)是一项安慰剂对照的III期临床研究,纳入了458例超时间窗(4.5~24 h)的急性缺血性卒中患者,患者随机接受0.25 mg/kg替奈普酶(228例)或安慰剂(230例)治疗<sup>[35]</sup>。影像学纳入标准为经MRA/CTA证实存在颈内动脉、大脑中动脉M1或M2段闭塞,CTP或PWI提示存在不匹配(梗死核心体积<70 mL,不匹配比值≥1.8,不匹配体积≥15 mL)。主要疗效终点分析显示,两组间3个月mRS评分分布差异无统计学意义。

TRACE 3研究旨在证明对发病4.5~24 h内,且无法进行机械取栓的大动脉闭塞性缺血性卒中患者进行替奈普酶静脉溶栓治疗的有效性和安全性<sup>[36]</sup>。该研究共纳入516例存在颈内动脉或大脑中动脉M1段或M2段闭塞的中国患者,NIHSS评分6~25分,采用iStroke软件的灌注影像分析提示有梗死核心/低灌注不匹配(定义同TIMELESS研究)。患者被随

机分配接受0.25 mg/kg替奈普酶治疗(264例)或标准药物治疗(252例),结果显示,与标准药物治疗组相比,替奈普酶组的3个月极好功能结局(mRS评分0~1分)比例更高。TRACE 3研究与TIMELESS研究相比,入组时排除了计划进行机械取栓治疗的患者,考虑到在全球范围内(包括发达国家)多数患者无法在有效治疗时间窗内到达有机械取栓能力的医院,与TIMELESS研究相比,TRACE 3研究具有较好的适用性。

本编写组对TIMELESS和TRACE 3研究的数据进行了荟萃分析,结果显示,使用替奈普酶的患者获得3个月极好功能结局(mRS评分0~1分)的比例高于对照组,差异具有统计学意义(图6),两组间72 h症状性颅内出血率(图7)、3个月死亡率(图8)等安全性结局的差异无统计学意义。

推荐意见:

•对于NIHSS评分≥6分、发病时间4.5~24 h内,前循环LVO且灌注成像提示梗死核心/低灌注不匹配,但无法进行机械取栓的急性缺血性卒中患者,推荐使用替奈普酶0.25 mg/kg进行静脉溶栓治疗(I类推荐,A级证据)。

梗死核心/低灌注不匹配由自动化软件评估,定义如下:①梗死核心体积<70 mL;②低灌注体积/梗死核心体积≥1.8;③不匹配体积≥15 mL。

补充信息:

中国急性卒中基于脑组织成像筛选溶栓治疗-替奈普酶II(Chinese acute tissue-based imaging selection for lysis in stroke-tenecteplase II, CHABLIS-T II, NCT04516993)研究在2024年国际卒中大会上公布了结果,提示在发病4.5~24 h内,合并LVO的急性缺血性患者中,0.25 mg/kg替奈普酶相比非溶栓治疗可显著提高再灌注率<sup>[37]</sup>。澳大利亚通过LVO有效再灌注延长替奈普酶治疗时间窗(extending the time window

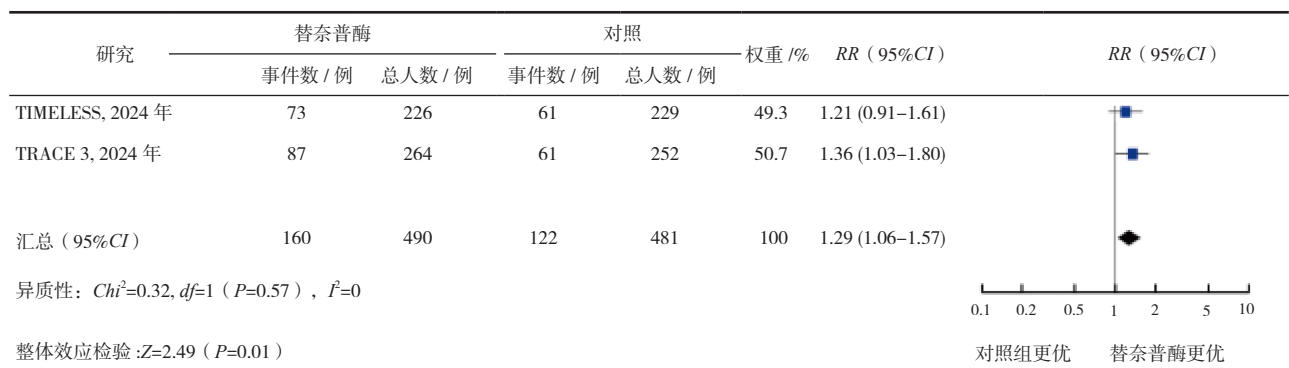


图6 在4.5~24 h时间窗内,替奈普酶组与对照组急性缺血性卒中患者3个月极好功能结局(mRS评分0~1分)RR

Figure 6 RR for excellent functional outcome (mRS score 0-1) at 3 months in acute ischemic stroke patients in the tenecteplase and the control groups within the 4.5 to 24 hours time window

注:TIMELESS—卒中患者在4.5~24 h接受替奈普酶治疗;TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件。



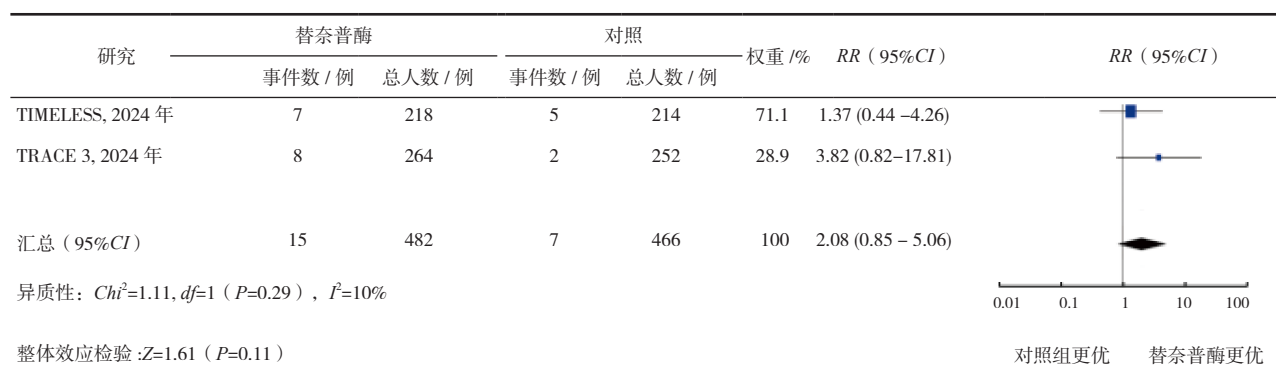


图 7 在 4.5~24 h 时间窗内, 替奈普酶组与对照组急性缺血性卒中患者 72 h 内症状性颅内出血发生率 RR

Figure 7 RR for the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage within 72 hours in acute ischemic stroke patients in the tenecteplase and the control groups within the 4.5 to 24 hours time window

注: TIMELESS—卒中患者在 4.5~24 h 接受替奈普酶治疗; TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件。

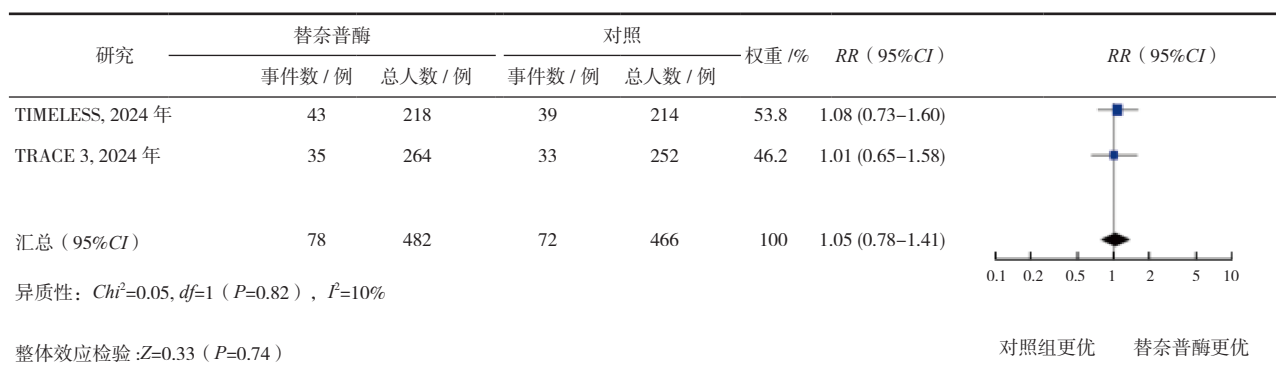


图 8 在 4.5~24 h 时间窗内, 替奈普酶组与对照组急性缺血性卒中患者 3 个月死亡率 RR

Figure 8 RR for mortality at 3 months in acute ischemic stroke patients in the tenecteplase and the control groups within the 4.5 to 24 hours time window

注: TIMELESS—卒中患者在 4.5~24 h 接受替奈普酶治疗; TRACE—替奈普酶再灌注治疗急性缺血性脑血管事件。

for tenecteplase by effective reperfusion in patients with large vessel occlusion, ETERNAL–LVO, NCT04454788) 研究旨在探索 0.25 mg/kg 替奈普酶对比无静脉溶栓治疗或 0.9 mg/kg 阿替普酶对发病 24 h 内 LVO 急性缺血性卒中的疗效及安全性, 目前正在进行中。

随机化扩展非 LVO 卒中替奈普酶静脉溶栓治疗 (randomization to extend stroke intravenous thrombolysis in evolving non–large vessel occlusion with TNK, RESILIENT, NCT05199662) 研究将探究替奈普酶在发病 4.5~24 h 内、非 LVO 卒中患者中的疗效。通过基底动脉闭塞再通延长后循环卒中替奈普酶治疗时间窗 (extending the time window for tenecteplase by recanalization of basilar artery occlusion in posterior circulation stroke, POSTETERNAL, NCT05105633) 研究与 TRACE 5 (NCT06196320) 研究则侧重于探索后循环基底动脉闭塞所致卒中的静脉溶栓效果。这些正在进行的研究将为特定卒中人群的溶栓治疗提供更多证据。

### 3 机械取栓

对于发病 24 h 内的 LVO 所致缺血性卒中患者, 机械取栓与最佳药物治疗相比能否带来更好的结局?

现有证据分析:

目前急性神经功能缺损患者扩展时间窗溶栓联合动脉治疗 (extending the time for thrombolysis in emergency neurological deficits–intra–arterial, EXTEND–IA) 研究、小核心和近端闭塞缺血性卒中的血管内治疗 (endovascular treatment for small core and proximal occlusion ischemic stroke, ESCAPE) 研究、前循环卒中患者 8 h 内进行血管内血运重建术与最佳药物治疗比较 (endovascular revascularization with solitaire device versus best medical therapy in anterior circulation stroke within 8 hours, REVASCAT) 研究、SolitaireTM 用于血栓切除的血管内治疗试验 (SolitaireTM with the intention for thrombectomy a primary endovascular treatment trial, SWIFTPRIME)、荷兰急性缺血性卒中



血管内治疗(endovascular treatment for acute ischemic stroke in the Netherlands, MRCLEAN)研究等 5 项 RCT 的结果表明,对于发病 6 h 内的前循环 LVO (包括颈内动脉颅内段和大脑中动脉近端闭塞)患者,机械取栓后 3 个月功能结局(mRS 评分 0~2 分的比例)优于最佳药物治疗<sup>[38-42]</sup>。通过血管内治疗实现高效再灌注的多项试验(highly effective reperfusion evaluated in multiple endovascular stroke trials, HERMES)数据库对这 5 项 RCT 的患者个体数据进行了荟萃分析,也发现了相同的结果<sup>[3]</sup>。

影像评估筛选缺血性卒中血管内治疗 3(endovascular therapy following imaging evaluation for ischemic stroke 3, DEFUSE3)发现,对于发病 6~16 h 的近端大脑中动脉或颈内动脉闭塞,且存在缺血半暗带的缺血性卒中患者,机械取栓的 3 个月良好功能结局(mRS 评分 0~2 分)率优于最佳药物治疗<sup>[43]</sup>。该研究筛选的影像学标准为初始梗死体积(缺血核心) $<70$  mL,缺血组织体积与初始梗死体积比值 $\geq 1.8$ ,潜在可逆性缺血半暗带的绝对体积 $\geq 15$  mL。

醒后和超时间窗卒中在 DWI 或 CTP 评估联合临床错配后行神经介入治疗(DWI or CTP assessment with clinical mismatch in the triage of wake up and late presenting strokes undergoing neurointervention, DAWN)研究发现,在发病 6~24 h,且临床症状与梗死体积不匹配的急性缺血性卒中患者中,机械取栓组的 3 个月良好功能结局(mRS 评分 0~2 分)率优于最佳药物治疗组<sup>[44]</sup>。该研究的筛选标准为:①如年龄 $\geq 80$  岁,NIHSS 评分 $\geq 10$  分,梗死体积须 $<21$  mL;②如年龄 $<80$  岁,NIHSS 评分 $\geq 10$  分,梗死体积须 $<31$  mL;③如年龄 $<80$  岁,NIHSS 评分 $\geq 20$  分,梗死体积须为 31~51 mL。

对最后正常时间 6 h 以上前循环卒中取栓试验(thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6h from time last known well, AURORA)数据库的分析证实,对于符合 DEFUSE 3 或 DAWN 研究标准的缺血性卒中患者,机械取栓治疗可显著提高其 3 个月时的良好功能结局(mRS 评分 0~2 分)率<sup>[45]</sup>。

荷兰晚时间窗急性缺血性卒中血管内治疗(endovascular treatment of acute ischemic stroke in the Netherlands for late arrivals, MR CLEAN LATE)研究发现,机械取栓治疗对基于 CTA 上是否存在侧支血流筛选的发病 6~24 h 内前循环 LVO 所致缺血性卒中患者有效且安全<sup>[46]</sup>。该研究通过 CTA (单相 CTA 或多相 CTA 的动脉期)对患侧大脑中动脉区域的侧支血流与对侧进行比较,纳入存在侧支血流的患者。本研究将存在的侧支血流分为 3 级:1 级为侧支充盈 $\leq 50\%$ ,但 $>0$ ;2 级为侧支充盈 $>50\%$ ,但 $<100\%$ ;3 级为侧支

充盈 100%。

对于前循环 LVO 伴大梗死核心的患者,日本超急性大梗死核心脑梗死血管内治疗试验(recovery by endovascular salvage for cerebral ultra-acute embolism Japan large ischemic core trial, RESCUE-Japan LIMIT)、急性前循环 LVO 伴大梗死核心的血管内治疗(endovascular therapy in acute anterior circulation large vessel occlusive patients with a large infarct core, ANGEL-ASPECT)研究、优化急性缺血性卒中血管内治疗患者选择 RCT 2 (randomized controlled trial to optimize patient's selection for endovascular treatment in acute ischemic stroke 2, SELECT 2)、扩大病灶组织窗和延长时间窗的卒中取栓有效性和安全性(efficacy and safety of thrombectomy in stroke with extended lesion and extended time window, TENSION)研究、大梗死核心卒中治疗评价(large stroke therapy evaluation, LASTE)研究和前循环大核心缺血性卒中急诊抢救取栓(thrombectomy for emergent salvage of large anterior circulation ischemic stroke, TESLA)研究等 6 项 RCT 的结果表明,机械取栓优于最佳药物治疗<sup>[47-52]</sup>。然而,这 6 项研究中大梗死核心的基线影像学判断模式不同。RESCUE-JapanLIMIT 是首个证明机械取栓治疗前循环 LVO 伴大梗死核心,与最佳药物治疗相比,可以改善患者 3 个月功能独立(mRS 评分 0~3 分)的 RCT。该研究纳入发病到随机化时间在 6 h 内,DWI 序列或 NCCT 显示 ASPECTS 为 3~5 分,或从发病到随机化时间在 6~24 h 内,FLAIR 序列未显示病灶且 ASPECTS 为 3~5 分的颈内动脉或大脑中动脉 M1 段闭塞的患者<sup>[51]</sup>。ANGEL-ASPECT 是另一项针对前循环 LVO 伴大梗死核心患者的 RCT,纳入从发病到随机化 24 h 内,NCCT 提示 ASPECTS 3~5 分或 ASPECTS 0~2 分且梗死体积为 70~100 mL 的大梗死核心患者,结果证实机械取栓组的 3 个月良好功能结局(mRS 评分 0~2 分比例)显著优于最佳药物治疗组<sup>[49]</sup>。SELECT 2 发现,发病 24 h 内,NCCT 上显示 ASPECTS 为 3~5 分或梗死核心体积 $>50$  mL 的大梗死核心患者可从机械取栓治疗中获益,3 个月时获得功能独立(mRS 评分 0~3 分)的概率可提高约 3 倍<sup>[50]</sup>。TENSION 研究证实,对于发病 12 h 内、NCCT 或 MRI 的 DWI 序列检查提示 ASPECTS 3~5 分的大梗死核心患者,机械取栓可显著改善 3 个月时的功能结局(mRS 评分 0~2 分的比例)<sup>[47]</sup>。LASTE 研究发现,对于发病 6.5 h 内、NCCT 或 DWI 序列提示 ASPECTS 0~5 分的大梗死核心患者,机械取栓组的 3 个月残疾(mRS 评分 $\geq 4$  分)率显著降低<sup>[48]</sup>。TESLA 研究利用头颅 NCCT 来筛选 ASPECTS 2~5 分的大核心梗死患者,分析发现机械取栓治疗 3 个月时的良好功能结局(mRS 评分 0~2 分)

率优于单纯药物治疗<sup>[52]</sup>。上述RCT的荟萃分析也表明,对于大梗死核心缺血性卒中患者,机械取栓治疗的3个月功能结局(mRS评分0~2分的比例)优于最佳药物治疗<sup>[53]</sup>。

本编写组对目前超时间窗机械取栓的RCT(DEFUSE 3、DAWN、MR CLEAN LATE、SELECT 2、ANGEL-ASPECT、TENSION、TESLA)进行了荟萃分析<sup>[43-44,46-47,49-50,52]</sup>,结果显示,机械取栓组获得3个月良好功能结局(mRS评分0~2分)的比例显著高于对照组(图9),但同时,机械取栓组的症状性颅内出血率也显著升高(图10),不过两组的3个月死亡率差异无统计学意义(图11),这表明对于前循环LVO患者,在超时间窗内进行机械取栓治疗整体是获益的。

**推荐意见:**

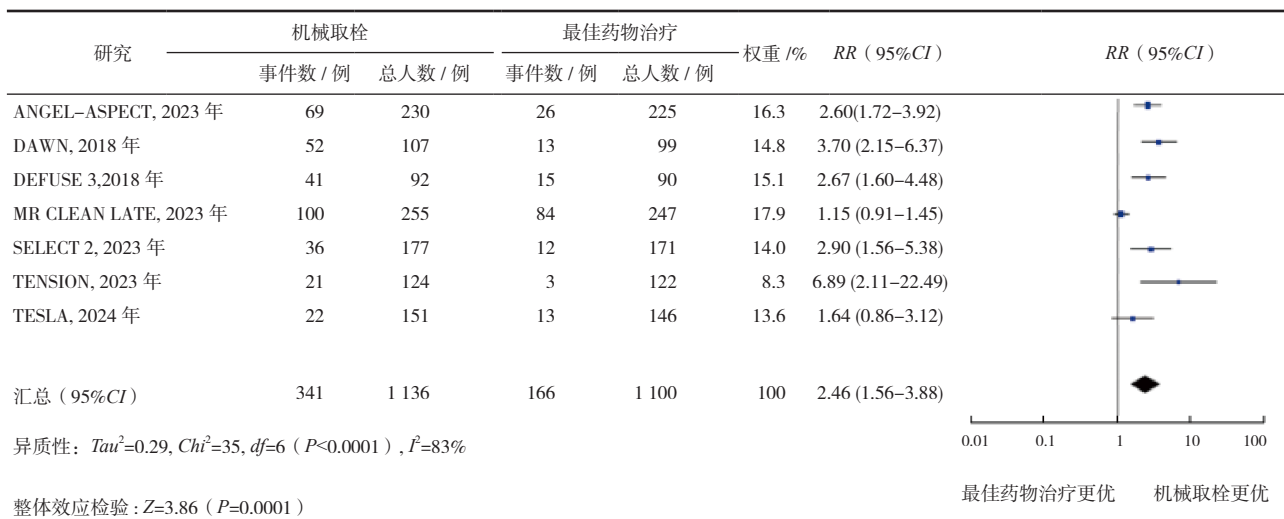
- 对于发病时间在24h内,CT或MRI提示ASPECTS ≥ 3分,且NIHSS评分 ≥ 6分的急性颈内动脉或大脑中动脉近端闭塞患者,推荐进行机械取栓治疗(I类推荐,A级证据)。

对于符合静脉溶栓治疗条件的前循环LVO患者,直接进行机械取栓是否不劣于静脉溶栓桥接机械取栓?

**现有证据分析:**

目前共有急性缺血性卒中直接机械取栓与桥接治疗比较(direct endovascular treatment versus bridging therapy for patients with acute ischemic stroke, DEVT)研究、联合或不联合静脉溶栓的机械取栓对急性缺血性卒中患者功能结局影响(effect of mechanical thrombectomy without vs. with intravenous thrombolysis

on functional outcome among patients with acute ischemic stroke, SKIP)研究、急性缺血性卒中桥接溶栓与直接机械取栓比较(bridging thrombolysis versus direct mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke, SWIFT DIRECT)研究、直接机械取栓与标准溶栓桥接机械取栓RCT(randomized controlled trial of direct endovascular clot retrieval versus standard bridging thrombolysis with endovascular clot retrieval, DIRECT-SAFE)、颅内动脉近端闭塞所致卒中静脉溶栓后桥接血管内治疗与直接血管内治疗(intravenous treatment followed by intra-arterial treatment versus direct intra-arterial treatment for acute ischaemic stroke caused by a proximal intracranial occlusion, MR CLEAN-NO IV)研究、直接机械取栓对中国三级医院急性缺血性卒中合并LVO患者有效血运重建的影响(direct intra-arterial thrombectomy in order to revascularize acute ischemic stroke patients with large vessel occlusion efficiently in Chinese tertiary hospitals, DIRECT-MT)研究等6项RCT比较了前循环LVO患者接受阿替普酶静脉溶栓桥接机械取栓对比直接机械取栓的治疗效果<sup>[54-59]</sup>。其中DIRECT-MT和DEVT研究发现直接机械取栓在改善患者3个月功能结局(mRS评分0~2分的比例)方面不劣于桥接治疗,而其他RCT未发现阳性结果。改善急性缺血性卒中再灌注策略(improving reperfusion strategies in acute ischaemic stroke, IRIS)研究对上述6项RCT进行了荟萃分析,也未证实直接取栓的效果非劣于阿替普酶静脉溶栓桥接机械取栓治疗<sup>[60]</sup>。



**图 9** 机械取栓与最佳药物治疗超时间窗前循环大血管闭塞急性缺血性卒中 3 个月良好功能结局(mRS 评分 0~2 分) RR

**Figure 9** RR for good functional outcome (mRS score 0-2) at 3 months between mechanical thrombectomy and best medical treatment for acute ischemic stroke due to anterior circulation large vessel occlusion beyond the time window

注: ANGEL-ASPECT—急性前循环大血管闭塞伴大梗死核心的血管内治疗;DAWN—醒后和超时间窗卒中在DWI或CTP评估联合临床错配后行神经介入治疗;DEFUSE—影像评估筛选缺血性卒中血管内治疗;MRCLEANLATE—荷兰晚时间窗急性缺血性卒中血管内治疗;SELECT—优化急性缺血性卒中血管内治疗患者选择随机对照试验;TENSION—扩大病灶组织窗和延长时间窗的卒中取栓有效性和安全性;TESLA—前循环大核心缺血性卒中急诊抢救取栓。

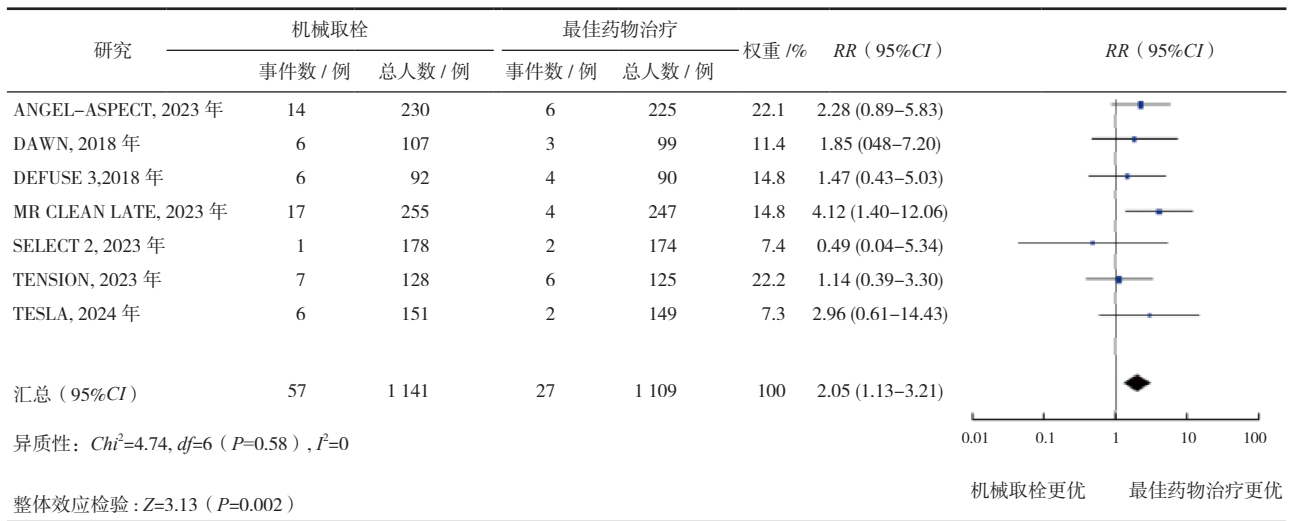


图 10 机械取栓与最佳药物治疗超时间窗前循环大血管闭塞急性缺血性卒中症状性颅内出血发生率 RR

Figure 10 RR for the incidence of symptomatic intracranial hemorrhage between mechanical thrombectomy and best medical treatment for acute ischemic stroke due to anterior circulation large vessel occlusion beyond the time window

注: ANGEL-ASPECT—急性前循环大血管闭塞伴大梗死核的血管内治疗; DAWN—醒后和超时间窗卒中在 DWI 或 CTP 评估联合临床错配后行神经介入治疗; DEFUSE—影像评估筛选缺血性卒中血管内治疗; MR CLEAN LATE—荷兰晚时间窗急性缺血性卒中血管内治疗; SELECT—优化急性缺血性卒中血管内治疗患者选择随机对照试验; TENSION—扩大病灶组织窗和延长时间窗的卒中取栓有效性和安全性; TESLA—前循环大核心缺血性卒中急诊抢救取栓。

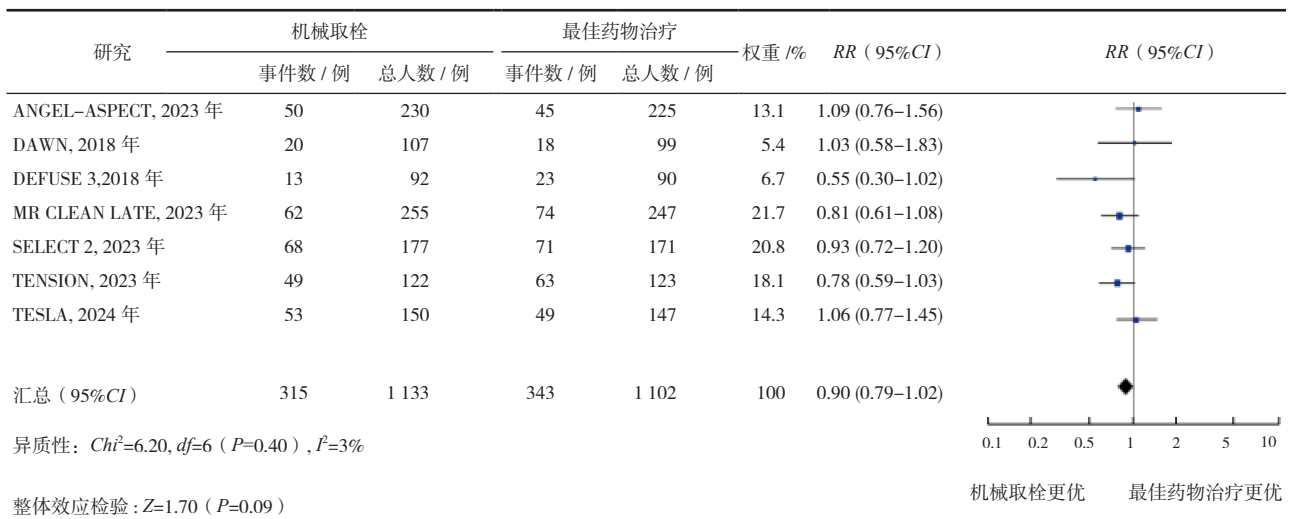


图 11 机械取栓与最佳药物治疗超时间窗前循环大血管闭塞急性缺血性卒中 3 个月死亡率 RR

Figure 11 RR for mortality at 3 months between mechanical thrombectomy and best medical treatment for acute ischemic stroke due to anterior circulation large vessel occlusion beyond the time window

注: ANGEL-ASPECT—急性前循环大血管闭塞伴大梗死核的血管内治疗; DAWN—醒后和超时间窗卒中在 DWI 或 CTP 评估联合临床错配后行神经介入治疗; DEFUSE—影像评估筛选缺血性卒中血管内治疗; MR CLEAN LATE—荷兰晚时间窗急性缺血性卒中血管内治疗; SELECT—优化急性缺血性卒中血管内治疗患者选择随机对照试验; TENSION—扩大病灶组织窗和延长时间窗的卒中取栓有效性和安全性; TESLA—前循环大核心缺血性卒中急诊抢救取栓。

缺血性卒中血管内治疗前替奈普酶与阿替普酶对比 (tenecteplase versus alteplase before endovascular therapy for ischemic stroke, EXTEND-IA TNK) 研究结果显示, 对于计划机械取栓前已证实存在 LVO 的患者, 在发病后 4.5 h 内给予替奈普酶治疗 (0.25 mg/kg), 相比阿替普酶治疗, 3 个月时具有更好的功能结局 (mRS 评分中位数更低), 且两种治疗的安全性结局差异无统计学意义<sup>[19]</sup>。

推荐意见:

- 符合机械取栓适应证的患者应尽快接受机械取栓治疗。如果患者符合阿替普酶静脉溶栓治疗适应证, 应首先进行阿替普酶静脉溶栓, 同时考虑桥接机械取栓治疗 (I 类推荐, A 级证据)。
- 符合机械取栓适应证的患者应尽快接受机械取栓治疗。如果患者符合替奈普酶静脉溶栓治疗适应证, 可以首先进行替奈普酶静脉溶栓, 同时考虑桥接机



械取栓治疗(Ⅱa类推荐,B级证据)。

对于发病时间在 24 h 内的基底动脉闭塞缺血性卒中患者,机械取栓与最佳药物治疗相比能否带来更好的功能结局?

现有证据分析:

目前有 4 项大型前瞻性、多中心 RCT 对基底动脉闭塞患者的机械取栓治疗效果进行了探索,包括基底动脉闭塞患者血管内治疗与标准药物治疗比较(acute basilar artery occlusion: endovascular interventions vs. standard medical treatment, BEST)研究、基底动脉国际合作研究(basilar artery international cooperation study, BASICS)、急性基底动脉闭塞血管内治疗(endovascular treatment for acute basilar artery occlusion, ATTENTION)研究和基底动脉闭塞中国血管内试验(basilar artery occlusion Chinese endovascular trial, BAOCHE)<sup>[61-64]</sup>。其中,BEST 研究和 BASICS 未发现对于发病 8 h 内或 6 h 内的急性基底动脉闭塞患者,机械取栓治疗在 3 个月功能独立(mRS 评分 0~3 分)结局方面优于最佳药物治疗的证据<sup>[61,63]</sup>。BAOCHE 和 ATTENTION 研究发现,对于发病 12 h 内或 6~24 h 的急性基底动脉闭塞患者,机械取栓治疗在 3 个月功能独立(mRS 评分 0~3 分)方面优于最佳药物治疗<sup>[62,64]</sup>。对这 4 项 RCT 进行的荟萃分析发现,对于基底动脉闭塞卒中患者,机械取栓在提高 3 个月功能独立率方面优于最佳药物治疗<sup>[65]</sup>。

推荐意见:

• 对于发病时间在 12 h 内、符合 BAOCHE 和 ATTENTION 研究纳入标准的急性基底动脉闭塞患者,建议进行机械取栓治疗(Ⅰ类推荐,A级证据)。

• 对于发病时间在 12~24 h,符合 BAOCHE 研究纳入标准的急性基底动脉闭塞患者,可以进行机械取栓治疗(Ⅱa类推荐,B级证据)。

#### 4 持续质量改进

缺血性卒中再灌注治疗的医疗质量改进核心在于提升再灌注治疗率和缩短院内救治时间。有哪些手段、技术或方法有助于持续改进再灌注治疗的医疗质量?

现有证据分析:

美国“跟着指南走”是一系列旨在推动指南中基于循证证据推荐的诊疗技术转化至临床应用的质量改进项目,其中包括提高缺血性卒中患者再灌注治疗率和缩短院内救治时间的“卒中达标(target:stroke)”项目。Schwamm 团队基于“卒中达标”项目持续监测数据库的分析证实,持续质量改进可有效提升缺血性卒中的再灌注治疗率,快速分诊、卒中小组提前预警等一系列措施和改进工具可缩短发病到救治的时间,从而

改善患者的临床结局<sup>[66-68]</sup>。该研究团队还证实,“卒中达标”项目的实施可将静脉溶栓患者到院到用药时间(door to needle, DNT) <60 min 的比例提升 109%,而 DNT 的缩短可显著降低患者的院内死亡率和发病 36 h 内症状性颅内出血的发生率,同时还可使患者的 1 年死亡率和再住院率显著下降<sup>[69-70]</sup>。

Xian 等<sup>[71]</sup>通过对美国纽约州的大样本卒中数据分析发现,在卒中中心治疗的急性缺血性卒中患者住院死亡率更低,且更有可能接受静脉溶栓治疗。中国卒中学会发起的“中国卒中中心联盟”项目旨在推动我国的卒中中心建设,改善急性缺血性卒中诊疗能力,特别是再灌注治疗的救治效率。基于该联盟的大样本数据分析发现,持续的卒中中心建设带来了静脉溶栓治疗率的显著提升和患者院内结局的改善<sup>[72]</sup>。

我国楼敏教授团队通过整群 RCT 证实,基于“行为改变轮”理论的 6 因素干预模型方法,进行每月 1 次远程视频会议培训,可使被干预医院的缺血性卒中静脉溶栓治疗时间显著缩短,同时显著改善患者的临床结局<sup>[73]</sup>。王拥军教授团队通过阶梯式整群 RCT—急性缺血性卒中再灌注治疗医疗质量改进研究(effectiveness of a quality improvement intervention on reperfusion treatment for patients with acute ischemic stroke, IMPROVE)证实,基于实施性科学理论框架,以问题为导向,以针对性远程指导和持续反馈为核心的 STEP(S:最佳实践策略;T:一整套干预工具;E:探索性一对一技术指导;P:持续循环改进)干预措施有提升患者静脉溶栓和血管内治疗率的趋势,特别是在二级医院中,这一措施可显著提升患者的再灌注治疗率<sup>[74]</sup>。王拥军教授团队目前正在进行的基于低场强移动磁共振的“急诊卒中单元”项目研究有望使急性缺血性卒中患者的院内救治时间进一步缩短并提升再灌注治疗率。

推荐意见:

• 基于有效工具的持续质量改进是提升缺血性卒中患者再灌注治疗率,改善患者临床结局的有效手段(Ⅱa类推荐,B级证据)

• 针对缺血性卒中再灌注治疗救治流程,建立基于数据库的持续监测和反馈是质量改进的重要工具(Ⅱa类推荐,B级证据)

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**撰写组名单**

熊云云 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心

李姝雅 首都医科大学附属北京天坛医院神经病



学中心  
王春娟 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心  
孙大鹏 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心  
李子孝 首都医科大学附属北京天坛医院神经病学中心

#### 方法组名单

谷鸿秋 首都医科大学附属北京天坛医院  
金奥铭 首都医科大学附属北京天坛医院

#### 专家组名单(按姓名笔画顺序)

王 柠 福建医科大学附属第一医院  
王 硕 首都医科大学附属北京天坛医院  
王文志 首都医科大学附属北京天坛医院  
王伊龙 首都医科大学附属北京天坛医院  
王丽华 哈尔滨医科大学附属第二医院  
王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院  
王彩云 首都医科大学附属北京天坛医院  
牛小媛 山西医科大学第一医院  
尹 岭 中国人民解放军总医院  
卢德宏 首都医科大学宣武医院  
吉训明 首都医科大学宣武医院  
刘丽萍 首都医科大学附属北京天坛医院  
许予明 郑州大学第一附属医院  
纪立农 北京大学人民医院  
杜彦辉 宁夏医科大学总医院  
李 斗 北京急救中心  
杨 弋 吉林大学第一医院  
吴晓牧 南昌大学第一附属医院  
何 俐 四川大学华西医院  
何志义 中国医科大学附属第一医院  
汪 昕 复旦大学附属中山医院  
汪 凯 安徽医科大学第一附属医院  
张 通 北京博爱医院  
张小宁 新疆维吾尔自治区中医医院  
张建民 浙江大学医学院附属第二医院  
陆正齐 中山大学附属第三医院  
陈 忠 首都医科大学附属北京安贞医院  
罗本燕 浙江大学医学院附属第一医院  
周建新 首都医科大学附属北京世纪坛医院  
周盛年 山东大学齐鲁医院  
赵 钢 西北大学医学院  
赵性泉 首都医科大学附属北京天坛医院  
胡 波 华中科技大学同济医学院附属协和医院  
柯开富 南通大学附属医院  
施 炯 中国科学技术大学附属第一医院  
施福东 天津医科大学总医院

秦 超 广西医科大学第一附属医院  
徐 运 南京大学医学院附属鼓楼医院  
徐安定 暨南大学附属第一医院  
高小平 湖南省人民医院  
郭 力 河北医科大学第二医院  
彭 斌 北京协和医院  
葛均波 复旦大学附属中山医院  
董 强 复旦大学附属华山医院  
曾进胜 中山大学附属第一医院  
蒲 军 昆明医科大学第二附属医院  
楚 兰 贵州医科大学附属医院  
蔡卫新 首都医科大学附属北京天坛医院  
缪中荣 首都医科大学附属北京天坛医院  
霍 勇 北京大学第一医院

#### 参考文献

- [1] Ma QF, Li R, Wang LJ, et al. Temporal trend and attributable risk factors of stroke burden in China, 1990–2019: an analysis for the global burden of disease study 2019[J/OL]. *Lancet Public Health*, 2021, 6(12): e897–e906[2024-10-28]. [https://doi.org/10.1016/S2468-2667\(21\)00228-0](https://doi.org/10.1016/S2468-2667(21)00228-0).
- [2] Wang WZ, Jiang B, Sun HX, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults[J]. *Circulation*, 2017, 135(8): 759–771.
- [3] 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(10029): 1723–1731.
- [4] Hack EW, Kaste M, Bluhmki E, et al. Thrombolysis with alteplase 3 to 4.5 hours after acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2008, 359(13): 1317–1329.
- [5] Sandercock P, Wardlaw JM, Lindler 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[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2352–2363.
- [6] 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(9958): 1929–1935.
- [7] Wardlaw JM, Murray V, Berge E, et al. Recombinant

- tissue plasminogen activator for acute ischaemic stroke: an updated systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet*, 2012, 379(9834): 2364–2372.
- [ 8 ] Bivard A, Zhao H, Churilov L, et al. Comparison of tenecteplase with alteplase for the early treatment of ischaemic stroke in the Melbourne mobile stroke unit (TASTE-A): a phase 2, randomised, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6): 520–527.
- [ 9 ] Haley EC, Jr, Thompson JLP, Grotta JC, et al. Phase II B/III trial of tenecteplase in acute ischemic stroke: results of a prematurely terminated randomized clinical trial[J]. *Stroke*, 2010, 41(4): 707–711.
- [ 10 ] Huang XY, 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(4): 368–376.
- [ 11 ] Kvistad CE, Naess H, Helleberg BH, et al. Tenecteplase versus alteplase for the management of acute ischaemic stroke in Norway (NOR-TEST 2, part A): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint, non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(6): 511–519.
- [ 12 ] Logallo N, Novotny V, Aaamus J, et al. Tenecteplase versus alteplase for management of acute ischaemic stroke (NOR-TEST): a phase 3, randomised, open-label, blinded endpoint trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(10): 781–788.
- [ 13 ] Meng X, Li SY, Dai HG, et al. Tenecteplase vs. alteplase for patients with acute ischemic stroke: the ORIGINAL randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(17): 1437–1445.
- [ 14 ] Menon BK, Buck BH, Singh N, et al. Intravenous tenecteplase compared with alteplase for acute ischaemic stroke in Canada (AcT): a pragmatic, multicentre, open-label, registry-linked, randomised, controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10347): 161–169.
- [ 15 ] Muir KW, Ford GA, Ford I, et al. Tenecteplase versus alteplase for acute stroke within 4.5 h of onset(ATTEST-2): a randomised, parallel group, open-label trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(11): 1087–1096.
- [ 16 ] Parsons M, Spratt N, Bivard A, et al. A randomized trial of tenecteplase versus alteplase for acute ischemic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 366(12): 1099–1107.
- [ 17 ] Parons MW, Yogendrakumar V, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase for thrombolysis in patients selected by use of perfusion imaging within 4.5 h of onset of ischaemic stroke (TASTE): a multicentre, randomised, controlled, phase 3 non-inferiority trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024, 23(8): 775–786.
- [ 18 ] Wang YJ, Li SY, Pan YS, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10377): 645–654.
- [ 19 ] Campbell BCV, Mitchell PJ, Churilov L, et al. Tenecteplase versus alteplase before thrombectomy for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(17): 1573–1582.
- [ 20 ] Burgosa M, Saver JL. Evidence that tenecteplase is noninferior to alteplase for acute ischemic stroke: meta-analysis of 5 randomized trials[J]. *Stroke*, 2019, 50(8): 2156–2162.
- [ 21 ] Smalling RW, Bode C, Kalbfleisch J, et al. More rapid, complete, and stable coronary thrombolysis with bolus administration of reteplase compared with alteplase infusion in acute myocardial infarction[J]. *Circulation*, 1995, 91(11): 2725–2732.
- [ 22 ] Noble S, McTavish D. A review of its pharmacological properties and clinical efficacy in the management of acute myocardial infarction[J]. *Drugs*, 1996, 52(4): 589–605.
- [ 23 ] Der heijer P, Vermeer F, Ambrosioni E, et al. Evaluation of a weight-adjusted single-bolus plasminogen activator in patients with myocardial infarction: a double-blind, randomized angiographic trial of lanoteplase versus alteplase[J]. *Circulation*, 1998, 98(20): 2117–2125.
- [ 24 ] Li SY, Wang XC, Jin AM, et al. Safety and efficacy of reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke: a phase 2 randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2024, 55(2): 366–375.
- [ 25 ] Li SY, Gu HQ, Li H, et al. Reteplase versus alteplase for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(24): 2264–2273.
- [ 26 ] Li SY, Gu HQ, Feng BY, et al. Safety and efficacy of intravenous recombinant human prourokinase for acute ischaemic stroke within 4.5 h after stroke onset (PROST-2): a phase 3, open-label, non-inferiority, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2024(24): 00436–8[2024–11–29]. [https://doi.org/10.1016/51474-4422\(24\)00436-8](https://doi.org/10.1016/51474-4422(24)00436-8).
- [ 27 ] 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(4): 299–309.
- [28] Ringleb P, Bendszus M, Bluhmki E, et al. Extending the time window for intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke using magnetic resonance imaging-based patient selection[J]. *Int J Stroke*, 2019, 14(5): 483–490.
- [29] Ma H, Campbell BCV, Parsons MW, et al. Thrombolysis guided by perfusion imaging up to 9 hours after onset of stroke[J]. *N Engl J Med*, 2019, 380(19): 1795–1803.
- [30] Campbell BCV, Ma H, Ringleb PA, et al. Extending thrombolysis to 4.5–9 h and wake-up stroke using perfusion imaging: a systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2019, 394(10193): 139–147.
- [31] Thomalla G, Simonsen CZ, Boutitie F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(7): 611–622.
- [32] Koga M, Yamamoto H, Inoue M, et al. Thrombolysis with alteplase at 0.6 mg/kg for stroke with unknown time of onset: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2020, 51(5): 1530–1538.
- [33] Thomalla G, Boutitie F, Ma H, et al. Intravenous alteplase for stroke with unknown time of onset guided by advanced imaging: systematic review and meta-analysis of individual patient data[J]. *Lancet*, 2020, 396(10262): 1574–1584.
- [34] Roaldsen MB, Eltoft A, Wilsgaard T, et al. Safety and efficacy of tenecteplase in patients with wake-up stroke assessed by non-contrast CT (TWIST): a multicentre, open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2023, 22(2): 117–126.
- [35] Albers GW, Jumaa M, Purdon B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(8): 701–711.
- [36] Xiong YY, Campbell BCV, Schwamm LH, et al. Tenecteplase for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours without thrombectomy[J]. *N Engl J Med*, 2024, 391(3): 203–212.
- [37] Cheng X, Hong L, Lin LT, et al. Chinese acute tissue-based imaging selection for lysis in stroke tenecteplase II (CHABLIS-T II): rationale and design[J/OL]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024: svn-2023-002890[2024-10-28]. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002890>.
- [38] Campbell BCV, Mitchell PJ, Kleinig TJ, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1009–1018.
- [39] Goyal M, Demchuk AM, Menon BK, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(11): 1019–1030.
- [40] 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(24): 2296–2306.
- [41] 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(24): 2285–2295.
- [42] Berkhemer OA, Fransen PSS, Beumer D, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(1): 11–20.
- [43] Albers GW, Marks MP, Kemp S, et al. Thrombectomy for stroke at 6 to 16 hours with selection by perfusion imaging[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(8): 708–718.
- [44] Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, et al. Thrombectomy 6 to 24 hours after stroke with a mismatch between deficit and infarct[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(1): 11–21.
- [45] Jovin TG, Nogueira RG, Lansberg MG, et al. Thrombectomy for anterior circulation stroke beyond 6 h from time last known well (AURORA): a systematic review and individual patient data meta-analysis[J]. *Lancet*, 2022, 399(10321): 249–258.
- [46] Olthuis SGH, Pirson FAV, Pinckaers FME, et al. Endovascular treatment versus no endovascular treatment after 6–24 h in patients with ischaemic stroke and collateral flow on CT angiography (MR CLEAN-LATE) in the Netherlands: a multicentre, open-label, blinded-endpoint, randomised, controlled, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2023, 401(10385): 1371–1380.
- [47] Bendszus M, Fiehler J, Subtil F, et al. Endovascular thrombectomy for acute ischaemic stroke with established large infarct: multicentre, open-label, randomised trial[J]. *Lancet*, 2023, 402(10414): 1753–1763.
- [48] Costalat V, Jovin TG, Albucher JF, et al. Trial of thrombectomy for stroke with a large infarct of unrestricted size[J]. *N Engl J Med*, 2024, 390(18): 1677–1689.
- [49] Huo XC, Ma GT, Tong X, et al. Trial of endovascular therapy for acute ischemic stroke with large infarct[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1272–1283.
- [50] Sarraj A, Hassan AE, Abraham MG, et al. Trial of endovascular thrombectomy for large ischemic strokes[J]. *N Engl J Med*, 2023, 388(14): 1259–1271.
- [51] Yoshimura S, Sakai N, Yamagami H, et al. Endovascular

- therapy for acute stroke with a large ischemic region[J]. *N Engl J Med*, 2022, 386(14): 1303–1313.
- [ 52 ] Yoo AJ, Zaidat OO, Shath SA, et al. Thrombectomy for stroke with large infarct on noncontrast CT: the TESLA randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 332(16): 1355–1366.
- [ 53 ] Chen HW, Colasurdo M. Endovascular thrombectomy for large ischemic strokes: meta-analysis of six multicenter randomized controlled trials[J/OL]. *J Neurointerv Surg*, 2024: jnis-2023-021366[ 2024-10-28 ]. <https://doi.org/10.1136/jnis-2023-021366>.
- [ 54 ] Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs. with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: the SKIP randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 244–253.
- [ 55 ] Zi WJ, Qiu ZM, Li FL, et al. Effect of endovascular treatment alone vs. intravenous alteplase plus endovascular treatment on functional independence in patients with acute ischemic stroke: the DEVT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2021, 325(3): 234–243.
- [ 56 ] Fischer U, Kaesmacher J, Strbian D, et al. Thrombectomy alone versus intravenous alteplase plus thrombectomy in patients with stroke: an open-label, blinded-outcome, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 104–115.
- [ 57 ] Mitchell PJ, Yan B, Churilov L, et al. Endovascular thrombectomy versus standard bridging thrombolytic with endovascular thrombectomy within 4.5 h of stroke onset: an open-label, blinded-endpoint, randomised non-inferiority trial[J]. *Lancet*, 2022, 400(10346): 116–125.
- [ 58 ] Lecouffren E, Kappelhof M, Treurniet KM, et al. A randomized trial of intravenous alteplase before endovascular treatment for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2021, 385(20): 1833–1844.
- [ 59 ] Yang PF, Zhang YW, Zhang L, et al. Endovascular thrombectomy with or without intravenous alteplase in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(21): 1981–1993.
- [ 60 ] Majoie CB, Cavalcante F, Gralla J, et al. Value of intravenous thrombolysis in endovascular treatment for large-vessel anterior circulation stroke: individual participant data meta-analysis of six randomised trials[J]. *Lancet*, 2023, 402(10406): 965–974.
- [ 61 ] Liu XF, Dai QL, Ye RD, et al. Endovascular treatment versus standard medical treatment for vertebrobasilar artery occlusion (BEST): an open-label, randomised controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(2): 115–122.
- [ 62 ] Jovin TG, Li CH, Wu LF, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1373–1384.
- [ 63 ] Langezaal LCM, Van Der Hoeven EJRJ, Mont'alverne FJA, et al. Endovascular therapy for stroke due to basilar-artery occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2021, 384(20): 1910–1920.
- [ 64 ] Tao CR, Nogueira RG, Zhu YY, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion[J]. *N Engl J Med*, 2022, 387(15): 1361–1372.
- [ 65 ] Adusumili G, Kobeissi H, Ghozy S, et al. Endovascular thrombectomy after acute ischemic stroke of the basilar artery: a meta-analysis of four randomized controlled trials[J/OL]. *J Neurointerv Surg*, 2023, 15(e3): e446–e451[ 2024-10-28 ]. <https://doi.org/10.1136/jnis-2022-019776>.
- [ 66 ] Schwamm LH, Fonarow GC, Reeves MJ, et al. Get with the guidelines-stroke is associated with sustained improvement in care for patients hospitalized with acute stroke or transient ischemic attack[J]. *Circulation*, 2009, 119(1): 107–115.
- [ 67 ] Saver JL, Fonarow GC, Smith EE, et al. Time to treatment with intravenous tissue plasminogen activator and outcome from acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 2013, 309(23): 2480–2488.
- [ 68 ] Xian Y, Smith EE, Zhao X, et al. Strategies used by hospitals to improve speed of tissue-type plasminogen activator treatment in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1387–1395.
- [ 69 ] 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(16): 1632–1640.
- [ 70 ] Mans M, Xian Y, Holmes DN, et al. Association between thrombolytic door-to-needle time and 1-year mortality and readmission in patients with acute ischemic stroke[J]. *JAMA*, 2020, 323(21): 2170–2184.
- [ 71 ] Xian Y, Hpllpway RG, Chan PS, et al. Association between stroke center hospitalization for acute ischemic stroke and mortality[J]. *JAMA*, 2011, 305(4): 373–380.
- [ 72 ] Gu HQ, Yang X, Wang CJ, et al. Clinical charac-



- teristics, management, and in-hospital outcomes in patients with stroke or transient ischemic attack in China[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2021, 4(8): e2120745[2024-10-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34387677/>.
- [73] Zhong WS, Lin LT, Gong XX, et al. Evaluation of a multicomponent intervention to shorten thrombolytic door-to-needle time in stroke patients in China (mission): a cluster-randomized controlled trial[J/OL]. *PLoS medicine*, 2022, 19(7): e1004034[2024-10-19]. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004034>.
- [74] Wang CJ, Gu HQ, Zong LX, et al. Effectiveness of a quality improvement intervention on reperfusion treatment for patients with acute ischemic stroke: a stepped-wedge cluster randomized clinical trial[J/OL]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6): e2316465[2024-10-19]. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.16465>.  
(原文转载于《中国卒中杂志》2024 年 12 月第 19 卷第 12 期)