



(扫描二维码查看原文)

· 标准 · 方案 · 指南 ·

# 不同时间窗急性缺血性脑卒中患者及不同药物在静脉溶栓治疗中的临床应用推荐: 2021版《欧洲卒中组织急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》解读

高天理

**【摘要】** 2021年2月《欧洲卒中组织(ESO)急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》(以下简称2021版ESO指南)发布,其全面系统地总结了急性缺血性脑卒中静脉溶栓(IVT)治疗的最新研究进展,2021版ESO指南是对2008版《缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作治疗指南》的更新,共48条推荐意见,提供了不同患者亚组、超时间窗、影像学选择策略、阿替普酶和替奈普酶的相对和绝对禁忌证的进一步建议,新增了对醒后卒中或症状发作时间不明患者选择IVT治疗的推荐。本文对2021版ESO指南主要更新内容和推荐进行解读,主要包括症状发作时间<4.5h的急性缺血性脑卒中患者的阿替普酶IVT治疗、症状发作时间4.5~9.0h的急性缺血性脑卒中患者的阿替普酶IVT治疗、IVT治疗药物及剂量、合并用药,以期借鉴和学习欧美的经验,推动我国急性缺血性脑卒中IVT治疗的规范使用。

**【关键词】** 缺血性脑卒中; 静脉溶栓; 阿替普酶; 指南

**【中图分类号】** R 743.33 **【文献标识码】** A DOI: 10.12114/j.issn.1008-5971.2021.00.150

高天理. 不同时间窗急性缺血性脑卒中患者及不同药物在静脉溶栓治疗中的临床应用推荐: 2021版《欧洲卒中组织急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》解读[J]. 实用心脑血管病杂志, 2021, 29(7): 1-8. [[www.syxnf.net](http://www.syxnf.net)]

GAO T L. Recommendations for the clinical application of patients with acute ischemic stroke in different time windows and different drugs in intravenous thrombolysis: interpretation of 2021 *European Stroke Organization (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke* [J]. *Practical Journal of Cardiac Cerebral Pneumal and Vascular Disease*, 2021, 29(7): 1-8.

**Recommendations for the Clinical Application of Patients with Acute Ischemic Stroke in Different Time Windows and Different Drugs in Intravenous Thrombolysis: Interpretation of 2021 European Stroke Organization (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke** GAO Tianli

Beijing Anzhen Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100029, China

**【Abstract】** *European Stroke Organisation (ESO) Guidelines on Intravenous Thrombolysis for Acute Ischaemic Stroke* (abbreviated form of a name 2021 ESO guidelines) was published in February 2021, which comprehensively and systematically summarizes the latest research progress in intravenous thrombolysis (IVT) for patients with acute ischemic stroke. The new version of the guidelines is an update of the 2008 version of the *Guidelines for the Treatment of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack*. There are 48 recommendations in total, providing different patient subgroups, overtime windows, imaging selection strategies. Further the guideline recommended the relative and absolute contraindications of the alteplase and tenecteplase. A new recommendation has been added for thrombolysis in patients with stroke after wake-up or with unknown onset time. This article interpreted the main content and recommendations of the updated points of the 2021 ESO guidelines, including intravenous thrombolytic therapy for patients of ischemic stroke with an onset of < 4.5 h, 4.5 to 9.0 h, the thrombolytic drugs and dosage and patients who had combined use of antithrombotic drugs before the stroke. The purpose of this article is to promote the standardized use of IVT treatment for acute ischemic stroke in our country by learning the experiences of Europe countries and the United States.

**【Key words】** Acute ischemic stroke; Intravenous thrombolysis; Alteplase; Guidebooks

《欧洲卒中组织(European Stroke Organization, ESO)急性缺血性脑卒中静脉溶栓指南》(以下简称2021版ESO指南)<sup>[1]</sup>于2021年2月发布于*European Stroke Journal*, 2021版ESO指南是对2008版《缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发

作治疗指南》<sup>[2]</sup>的更新,提供了基于证据的建议,以帮助医生做出有关急性缺血性脑卒中治疗的临床决策。工作组根据要解决的临床问题:人群、干预、比较和结局(population, intervention, comparator, outcome, PICO),对文献进行了系统回顾和荟萃分析,评估了可用证据的质量,并提出了48条

推荐意见,证据质量包括:高、中、低、极低;推荐强度包括:强、弱、缺乏相关证据。具有高质量证据的建议基本集中在:(1)症状发作时间 $< 4.5$  h的急性缺血性脑卒中患者使用阿替普酶静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)治疗可以改善症状和功能结局<sup>[3-4]</sup>。(2)症状发作时间 $4.5\sim 9.0$  h的急性缺血性脑卒中患者的磁共振弥散加权成像(magnetic resonance imaging-diffusion weighted imaging, MRI-DWI)与液体衰减反转恢复(fluid attenuated inversion recovery, FLAIR)成像失配,并且不适合或未计划机械取栓时,可使用阿替普酶IVT治疗<sup>[5]</sup>。2021版ESO指南以急性缺血性脑卒中阿替普酶IVT治疗的时间窗为主线进行探讨,希望尽可能多地为急性缺血性脑卒中患者阿替普酶IVT治疗的临床实践提供参考。采纳高质量的证据为不同治疗时间窗、年龄、合并症和脑卒中严重程度的患者提供建议。本研究主要解读不同时间窗急性缺血性脑卒中患者及不同药物在IVT治疗中的临床应用推荐。

## 1 IVT

IVT是唯一被批准用于急性缺血性脑卒中患者的全身性再灌注治疗,为早期卒中单元的治疗、机械取栓和减少卒中中致残提供了帮助。急性缺血性脑卒中患者IVT治疗率低的主要原因可能与临床随机对照试验(randomized controlled trials, RCT)严格的纳入与排除标准有关。需要具备功能完善的诊疗系统来为急性缺血性脑卒中患者提供快速的选择和决策,因为尽快给予IVT治疗更有效。

回顾26年来IVT的发展历程,1995年美国国立神经病和卒中研究院(National Institute for Neurological Disorders and Stroke, NINDS)急性缺血性脑卒中IVT试验在*New England Journal of Medicine*发表,证实了急性缺血性脑卒中阿替普酶IVT治疗的有效性和安全性<sup>[6]</sup>,从此对急性缺血性脑卒中血管再通治疗的研究不断更新。近年来随着影像技术的更新和临床研究的开展,IVT治疗由时间窗进一步扩展到组织窗。2019年美国心脏协会/美国卒中协会(American Heart Association/American Stroke Association, AHA/ASA)指南更新了对急性缺血性脑卒中IVT治疗的推荐,对发病 $3.0$  h内、 $3.0\sim 4.5$  h的患者推荐IVT治疗<sup>[7]</sup>;根据基于磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)筛选的发病时间未知的急性缺血性脑卒中患者IVT治疗的有效性和安全性(Efficacy and Safety of MRI-Based Thrombolysis in Wake-Up Stroke, WAKE-UP)研究<sup>[8]</sup>推荐,对于醒后卒中(指从睡眠中醒来时发现卒中)或症状发作时间不明的急性缺血性脑卒中患者,在发现症状后 $4.5$  h内、MRI-DWI阳性且FLAIR阴性的条件下可以给予IVT治疗。根据脑卒中后 $6\sim 24$  h内临床功能缺损和脑梗死失配患者血管内治疗的有效性和安全性(Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct, DAWN)研究<sup>[9]</sup>及灌注成像选择脑卒中后 $6\sim 16$  h血管内治疗的患者(Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging, DEFUSE 3)研究<sup>[10]</sup>的筛选标准可作为IVT治疗影像学筛选的依据。

2021版ESO指南提供了阿替普酶IVT治疗具体的筛选方法,是临床医生的操作宝典。2021版ESO指南优先考虑如何



专家介绍:高天理,主任医师,副教授,首都医科大学附属北京安贞医院神经内科。专业领域:脑血管病、神经系统疾病危重症。学术任职:中国老年医学会北方慢病防治分会委员、北方慢病防治分会同型半胱氨酸学术工作委员会副秘书长、中国医药教育协会临床用药评价专业委员会委员、北京神经科学学会血管神经病学专业委员会委员。《中国全科医学》特约审稿专家,《实用心肺脑血管病杂志》编委。

在最需要的人群中广泛实施阿替普酶IVT治疗,特别是在卒中发生率高、阿替普酶IVT治疗使用率低的地区,同时给出了可操作性和实用性较强的方法,以便尽可能快速、简单地做出有关阿替普酶IVT治疗的决定,并消除与初始排除标准有关的障碍,特别是随机证据或观察证据均不支持的障碍。

## 2 症状发作时间 $< 4.5$ h的急性缺血性脑卒中患者的阿替普酶IVT治疗

2.1 2021版ESO指南建议阿替普酶IVT治疗(强推荐,高质量证据) 2021版ESO指南指出,症状发作时间 $< 4.5$  h的急性缺血性脑卒中患者如仍存在神经功能缺损症状,且年龄 $> 80$ 岁,建议使用阿替普酶IVT治疗(强推荐,高质量证据)。伴多种疾病、虚弱或残疾的患者,建议使用阿替普酶IVT治疗(弱推荐,极低质量证据)。工作组认为,症状发作时间 $< 4.5$  h的急性缺血性脑卒中患者阿替普酶IVT治疗的证据整体质量很高,没有偏倚、不一致、间接或不准确情况。其中2个最主要的证据来自:WARDLAW等<sup>[3]</sup>对10个RCT研究(6 887例患者)的系统回顾和荟萃分析,EMERSON等<sup>[4]</sup>对9个RCT研究(6 756例患者)进行的个体参与者数据荟萃分析,纳入不同年龄和脑卒中严重程度的患者。荟萃分析表明,卒中中发作后 $6$  h内,阿替普酶IVT治疗降低了死亡率或致残率,即改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分为 $3\sim 6$ 分的风险[比值比(odds ratio, OR)= $0.84$ ,  $95\%CI$ ( $0.77$ ,  $0.93$ ),  $P=0.0006$ ],并且溶栓效果在 $3$  h内最好[OR= $0.68$ ,  $95\%CI$ ( $0.53$ ,  $0.87$ ),  $P=0.002$ ]<sup>[3]</sup>。国际卒中试验-3(the third international stroke trial, IST-3)<sup>[11]</sup>6个月时,阿替普酶IVT治疗提高了最佳功能结局(无症状或无致残症状, mRS评分为 $0\sim 1$ 分)的概率,并且较早的治疗可使患者获益更大( $P_{交互}=0.016$ )。症状发作时间在 $3.0$  h内[OR= $1.75$ ,  $95\%CI$ ( $1.35$ ,  $2.27$ ),  $P<0.0001$ ]和 $3.0\sim 4.5$  h[OR= $1.26$ ,  $95\%CI$ ( $1.05$ ,  $1.51$ ),  $P=0.0132$ ]给予阿替普酶IVT治疗均增加了获得最佳功能结局的比例,但超过 $4.5$  h给予阿替普酶IVT治疗不增加最佳功能结局的比例[OR= $1.15$ ,  $95\%CI$ ( $0.95$ ,  $1.40$ ),  $P=0.15$ ]。

2.2 阿替普酶IVT治疗的出血风险 根据欧洲协作性急性卒中研究(European Cooperative Acute Stroke Study, ECASS)分型,症状性颅内出血(symptomatic intracranial hemorrhage, sICH)的定义为实质性脑出血2型(parenchymal haemorrhage of type 2,

PH-2), 即血肿>梗死面积的30%, 有明显占位效应, 或远离梗死灶的出血<sup>[12]</sup>。WARDLAW等<sup>[3]</sup>系统评价结果显示, 阿替普酶IVT治疗增加7~10 d内sICH[OR=3.72, 95%CI(2.98, 4.64), P=0.000 01]和致死性颅内出血[OR=4.18, 95%CI(2.99, 5.84), P<0.001]的风险。尽管阿替普酶IVT治疗与过多的早期死亡有关, 但在随访结束时其对死亡没有明显影响[OR=1.06, 95%CI(0.94, 1.20), P=0.34]。个体参与者数据荟萃分析结果显示, 阿替普酶IVT治疗增加了sICH[OR=5.55, 95%CI(4.01, 7.70), P<0.001]或7 d内致死性出血[OR=7.14, 95%CI(3.98, 12.79), P<0.001]的风险<sup>[4]</sup>。阿替普酶IVT治疗颅内出血的绝对风险随卒中严重程度的增加而升高, 但颅内出血的绝对风险小于对所有不同严重程度卒中治疗的益处, 症状发作时间<4.5 h的急性缺血性卒中患者接受阿替普酶IVT治疗后, 最佳功能结局的绝对比例增加6.8%[95%CI(4.0%, 9.5%)]<sup>[4]</sup>, 超过致死性颅内出血风险的2.2%[95%CI(1.5%, 3.0%)]<sup>[13]</sup>。个体参与者数据荟萃分析结果显示, 症状发作时间<4.5 h的急性缺血性卒中患者接受阿替普酶IVT治疗, 由颅内出血引起的早期死亡并没有转化为90 d时死亡的明显增加[HR=1.08, 95%CI(0.94, 1.24), P=0.27]<sup>[4]</sup>。随着随访时间的延长, 未能证实接受阿替普酶IVT治疗的患者在18个月和3年时生存率降低, 风险差异为3.6%[95%CI(-0.8%, 8.1%)]<sup>[4]</sup>, 差异无统计学意义<sup>[14]</sup>。

2.3 轻型缺血性卒中患者(症状发作时间<4.5 h) 重组组织纤溶酶原激活剂(recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA)治疗轻型症状性缺血性卒中(ischemic strokes with mild symptoms, PRISMS)试验提出了轻型致残性缺血性卒中中残疾缺损的定义:“持续不变的神经功能缺损, 妨碍患者进行日常生活的基本活动(如洗澡、走路、如厕、个人卫生和饮食)或恢复工作”<sup>[15]</sup>。对于轻型致残性缺血性卒中患者, 2021版ESO指南建议进行阿替普酶IVT治疗(强推荐, 中质量证据)。对于轻型非致残性缺血性卒中患者, 不建议进行阿替普酶IVT治疗(弱推荐, 中质量证据)。对于存在大血管闭塞的轻型非致残性缺血性卒中患者, 相关证据不足, 但6/8名专家建议进行阿替普酶IVT治疗(专家共识)。对于神经症状迅速改善的缺血性卒中患者, 相关证据不足, 但对于仍有致残可能的患者, 8/9名专家建议进行阿替普酶IVT治疗, 并一致认为治疗决策应以就诊时临床表现为基础, 不能等待症状的缓解(专家共识)。PICO: 对于症状发作时间<4.5 h的急性轻型致残性缺血性卒中患者, 阿替普酶IVT治疗是否有更好的功能预后(良好功能结局: mRS评分为0~2分, 最佳功能结局: mRS评分为0~1分)? 有证据表明, 所有缺血性卒中患者中, 约半数均为轻型缺血性卒中[通常定义为美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health Stroke Scale, NIHSS)评分<5分], 但目标事件后3个月, 多达1/3的轻型缺血性卒中患者致残或死亡<sup>[16-17]</sup>。个体参与者数据荟萃分析结果显示, 对于轻、中、重型缺血性卒中患者, 阿替普酶IVT治疗的获益无差异(P<sub>交互</sub>=0.06)。在基线NIHSS评分为0~4分的患者中, 3个月时最佳功能结局

的OR为1.48[95%CI(1.07, 2.06)]<sup>[4]</sup>。这些数据支持了轻型致残性缺血性卒中患者使用阿替普酶IVT治疗。对于腔隙性缺血性卒中患者, 阿替普酶IVT治疗是否有效一直存在争议。在NINDSIPA试验<sup>[6]</sup>中, 3%的患者临床定义为腔隙性缺血性卒中, 给予阿替普酶IVT治疗, 最佳功能结局的OR=2.53[95%CI(1.00, 6.37), P=0.047]。在IST-3研究<sup>[11]</sup>中, 11%的患者临床定义为腔隙性缺血性卒中, 给予阿替普酶IVT治疗, 6个月后获得良好的功能结局[校正后OR=0.91, 95%CI(0.48, 1.72)]<sup>[4]</sup>, 但未能证实阿替普酶IVT治疗对临床卒中综合征有作用(P<sub>交互</sub>=0.46)。在对基于MRI的腔隙性缺血性卒中溶栓治疗的有效性和安全性(WAKE-UP)试验的事后分析中, 21%的患者为腔隙性缺血性卒中, 给予阿替普酶IVT治疗, 最佳功能结局的OR为1.68[95%CI(0.78, 3.69)]<sup>[4]</sup>, 未证实腔隙性缺血性卒中与其他卒中类型阿替普酶IVT治疗效果存在差异(P<sub>交互</sub>=0.94)<sup>[18]</sup>。

2.4 重型缺血性卒中患者(症状发作时间<4.5 h) 对于重型缺血性卒中患者, 2021版ESO指南建议阿替普酶IVT治疗(强推荐, 中质量证据)。临床上, 重型缺血性卒中的定义为NIHSS评分≥25分, 或影像学提示存在早期缺血性改变: >1/3的大脑中动脉供血区或阿尔伯特卒中项目早期CT评分(Alberta Stroke Program Early CT Score, ASPECTS)<7分<sup>[19]</sup>。2021版ESO指南指出, 对于由颅脑CT早期缺血改变程度定义的重型缺血性卒中患者, 建议在特定的病例中, 考虑使用阿替普酶IVT治疗(弱推荐, 极低质量证据)。专家共识: 7/9名专家建议对符合一定条件的患者给予阿替普酶IVT治疗。选择患者的标准包括: 是否符合机械取栓适应证? 高级脑成像的结果[尤其是颅脑CT或MRI核心/灌注失配(梗死核心体积≤70 ml, 绝对低灌注病变体积>10 ml和灌注体积/核心体积的失配比>1.2)]、症状持续时间、白质病变的范围、阿替普酶IVT治疗的其他禁忌证以及残疾。

PICO: 对于症状发作时间<4.5 h的重型急性缺血性卒中患者, 使用阿替普酶IVT治疗是否有更好的功能结局? 对包含“重型卒中”患者研究的荟萃分析结果表明, 对照组死亡率≥20%<sup>[3]</sup>。个体参与者数据荟萃分析结果显示, 调整了年龄和治疗时间后, 无明确的证据表明不同基线NIHSS评分的患者阿替普酶IVT治疗对最佳功能结局的影响存在差异(P<sub>交互</sub>=0.06)。在622例卒中严重程度最高的患者(NIHSS评分≥22分)中, 阿替普酶IVT治疗可增加最佳功能结局的可能性[OR=3.25, 95%CI(1.42, 7.47)]<sup>[4]</sup>。无证据表明NIHSS评分较高(NIHSS评分≥22分)与较低者(NIHSS评分为4分)阿替普酶IVT治疗获益之间存在差异(P<sub>交互</sub>=0.72)<sup>[4]</sup>。在IST-3研究<sup>[11]</sup>中, NIHSS评分≥25分的患者, 卒中严重程度与阿替普酶IVT治疗良好结局(mRS评分0~2分)有关(P<sub>交互</sub>=0.003), 卒中严重程度较高(NIHSS评分≥25分)的患者具有更大的相对获益。个体参与者数据荟萃分析结果显示, 卒中严重程度最高的患者(NIHSS评分≥22分)阿替普酶IVT治疗导致致死性颅内出血的绝对风险最高(6.8%比0.6%)<sup>[4]</sup>。总之, 这些研究没有提供证据表明, 卒中严重程度最高的患者从阿替普酶IVT治疗中获

得的收益较小。循证医学数据库 (Cochrane) 的综述未发现, 基线颅脑 CT 扫描中具有较大缺血性改变的患者与无此改变的患者, 使用阿替普酶 IVT 治疗的疗效有明显差异。虽然较大的 CT 信号衰减的程度与缺血性脑卒中后的功能结局较差有关<sup>[20-21]</sup>, 但在调整随机化治疗时间后, 无证据表明在 3 个独立试验 (NINDSIPA 试验<sup>[6]</sup>、IST-3 研究<sup>[11]</sup> 和 ECASS-1<sup>[22]</sup>) 中, 病灶较大或组织衰减较大的患者从阿替普酶 IVT 治疗中获益较少。但是, 尚无专门针对此问题的试验, 在主要的阿替普酶 IVT 治疗试验中, 基线时影像上广泛的缺血是排除标准。但这 3 项研究仍允许纳入, 早期缺血性改变 > 1/3 大脑中动脉区域的患者参与试验, 2021 版 ESO 指南荟萃分析结果未能证实早期缺血性改变 > 1/3 大脑中动脉区域会明显改变阿替普酶 IVT 治疗对最佳功能结局的影响 ( $P_{交互}=0.67$ )。但是, 基线颅脑 CT 上早期缺血性改变者, 阿替普酶 IVT 治疗与 3 个月死亡率存在相关性 ( $P_{交互}=0.005$ )。与未使用阿替普酶 IVT 治疗的患者相比, 接受阿替普酶 IVT 治疗的患者 3 个月死亡率更高 [ $OR=3.90$ ,  $95\%CI$  (1.42, 10.68)]<sup>[1]</sup>。

### 3 症状发作时间 4.5~9.0 h 的急性缺血性脑卒中患者的阿替普酶 IVT 治疗

#### 3.1 症状发作时间的明确

症状发作时间不明确和症状发作时间 4.5~9.0 h, 是两种不同的临床情况, 许多醒后卒中患者的真正症状发作时间可能 < 4.5 h。从病理生理学角度来看, 这种情况与症状发作时间 4.5~9.0 h 明显不同。此外, 根据经验, 当患者到达医院时, 通常可提供症状发作时间是否已知或未知。大多数 RCT 不仅包括已知症状发作时间 4.5~9.0 h 的患者, 还包括醒后卒中患者 (症状发作时间未知或最后一次见到正常的时间  $\geq 4.5$  h), 2021 版 ESO 指南对这两种不同的临床情况分别给予不同的建议。研究表明, 非增强 CT 和 CT 灌注 (CT perfusion, CTP) 或 MRI 灌注 (perfusion-diffusion, MRP) -DWI 失配可以量化缺血半暗带, 显示出可挽救的脑组织, 并可以识别出症状发作时间 4.5~9.0 h 且受益于阿替普酶 IVT 治疗的患者<sup>[23-25]</sup>。根据 RCT 进行的荟萃分析结果表明, 高级脑成像检查 (DWI-FLAIR 失配或核心/灌注失配) 可以帮助症状发作时间不明确的患者选择阿替普酶 IVT 治疗<sup>[26]</sup>。PICO: 对于症状发作时间 4.5~9.0 h 的急性缺血性脑卒中 (症状发作时间已知) 且具有颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配的患者, 阿替普酶 IVT 治疗能否产生更好的功能预后? 2021 版 ESO 指南强调, 如果症状发作时间 4.5~9.0 h 或醒后卒中, 则应使用高级脑成像 (颅脑 MRI 或 CTP) 来选择使用阿替普酶 IVT 治疗的患者。症状发作时间 4.5~9.0 h 的患者颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配的定义主要来源于急性缺血性脑卒中患者 IVT 扩展时间窗 (Extending the Time for Thrombolysis in Emergency Neurological Deficits, EXTEND)<sup>[23]</sup> 试验, 该研究指出其定义为梗死核心体积  $\leq 70$  ml, 绝对低灌注病变体积 > 10 ml 和灌注体积/核心体积的失配比 > 1.2。结果表明, 与安慰剂相比, 阿替普酶 IVT 治疗的 3 个月最佳功能结局的比例较高 [35.4% 比 29.5%, 校正后  $RR=1.44$ ,  $95\%CI$  (1.01, 2.06),  $P=0.04$ ], 未能证实不同时间窗 (4.5~5.9 h 或 6.0~9.0 h)

治疗的患者效果有所不同。阿替普酶组患 sICH 的风险较高 [校正后  $RR=7.22$ ,  $95\%CI$  (0.97, 53.5),  $P=0.05$ ]。CAMPBELL 等<sup>[27]</sup> 对 EXTEND 试验<sup>[23]</sup>、平面回波成像指导的溶栓评价试验 (Echoplanar Imaging Thrombolytic Evaluation Trial, EPITHET)<sup>[24]</sup>、ECASS-4 试验<sup>[25]</sup> 等进行荟萃分析, 得出了相似的结论, 即每治疗 14 例醒后卒中或症状发作时间 4.5~9.0 h 且伴有颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配的患者就有 1 例可获得最佳功能结局。基于该研究结果, 2021 版 ESO 指南认为, 颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配可以将阿替普酶 IVT 治疗时间窗从 4.5 h 延长到 9.0 h。与安慰剂相比, 阿替普酶 IVT 治疗有较高的最佳功能结局率 [36% 比 29%,  $OR=1.86$ ,  $95\%CI$  (1.15, 2.99),  $P=0.01$ ]、sICH 发生率 [5% 比 < 1%,  $OR=9.7$ ,  $95\%CI$  (1.23, 76.55),  $P=0.03$ ], 二者死亡率无差异 [14% 与 9%,  $OR=1.55$ ,  $95\%CI$  (0.81, 2.96),  $P=0.19$ ]。症状发作时间 4.5~5.9 h 和 6.0~9.0 h, 接受阿替普酶 IVT 治疗的患者, 最佳功能结局的  $OR$  分别为 2.19 [95% $CI$  (0.82, 5.85)] 和 2.27 [95% $CI$  (0.83, 6.24)]。CAMPBELL 等<sup>[27]</sup> 针对满足 EXTEND 试验<sup>[23]</sup> 颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配标准的 303 例患者进行敏感性分析, 使用自动化软件对每例患者的成像数据进行了重新处理, 结果显示, 阿替普酶 IVT 治疗仍然具有最佳功能结局 [ $OR=2.06$ ,  $95\%CI$  (1.17, 3.62)]。值得注意的是, 有 62% 的患者发生大血管闭塞, 但除一项方案偏离规程外均未进行机械取栓术<sup>[27]</sup>。因此, 该证据只适用于非机械取栓的患者。对于仅有颅脑 CT 平扫者, 2021 版 ESO 指南不建议进行阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 中质量证据)。进一步强调高级脑成像的重要性: 对于颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配, 且不适合或未计划进行机械取栓的患者, 建议进行阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 低质量证据)。使用自动化处理软件评估核心/灌注失配定义为, 梗死核心体积 < 70 ml; 严重低灌注体积/梗死核心体积 > 1.2; 绝对失配体积 > 10 ml; CTP 相对脑血流量 (rCBF) < 30% 或 DWI 表观弥散系数 (apparent diffusion coefficient, ADC) < 620  $m^2/s$ ; CTP 或 MRP 达峰时间 > 6 s。但高级脑成像不易得到, 这可能会限制此建议的实际应用。对于有颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配的患者, 就诊于取栓中心且符合机械取栓适应证, 机械取栓前是否使用阿替普酶 IVT 治疗, 专家未达成共识。对于就诊于非取栓中心且符合机械取栓适应证者, 6/9 名专家建议机械取栓前使用阿替普酶 IVT 治疗。

#### 3.2 症状发作时间不明确的醒后卒中

有证据表明, 多达 1/5 的缺血性脑卒中发生在睡眠期间<sup>[28]</sup>, 但对于醒后卒中且最后被发现正常的时间 > 4.5 h 的患者, 通常不予以阿替普酶 IVT 治疗。PICO: 对于症状发作时间不明确的醒后卒中患者, 阿替普酶 IVT 治疗能否产生更好的功能预后? 目前 5 项醒后卒中阿替普酶 IVT 治疗的 RCT<sup>[23, 25, 29-32]</sup> 均依赖影像学辅助选择阿替普酶 IVT 治疗患者, 比如 MRI DWI/FLAIR 失配、颅脑 CT 或 MRI 核心/灌注失配。WAKE-UP 试验<sup>[29]</sup> 包括 503 例醒后卒中患者, 最后被发现正常的时间 > 4.5 h, 并且在 DWI 上出现了急性缺血性病变, 但在 FLAIR 上没有明显的脑实质高信号 (MRI DWI/FLAIR 失配)。这些非机械取栓患者随机

接受阿替普酶 0.9 mg/kg 或安慰剂治疗, 主要终点为 90 d 时最佳功能预后, 结果显示, 4% 的患者出现颅内血管闭塞, 阿替普酶 IVT 治疗获得最佳功能预后的校正后 OR 为 1.61 [95%CI (1.09, 2.36),  $P=0.02$ ], 良好功能预后的校正后 OR 为 1.62 [95%CI (1.17, 1.23),  $P=0.003$ ]。阿替普酶 IVT 治疗还与 sICH 的风险增加有关 (2.0% 比 0.4%,  $P=0.15$ ), 但与 90 d 死亡率升高无关 (4.1% 比 1.2%,  $P=0.07$ )。EXTEND 试验<sup>[23]</sup> 比较了 225 例症状发作时间 4.5~9.0 h 或醒后卒中 (距睡眠时间中点 9.0 h 以内) 患者, 纳入标准为颅脑 CT 或 MRI 核心 / 灌注失配的患者, 研究发现, 阿替普酶 IVT 治疗与 90 d 最佳功能预后相关 [校正后  $RR=1.44$ , 95%CI (1.01, 2.06),  $P=0.04$ ]。值得注意的是, 如果研究人员使用除校正的 Poisson 回归和 mRS 评分 0~1 分为主要终点以外的其他分析方法, 则该研究未能证明阿替普酶 IVT 治疗的优越性。阿替普酶 IVT 治疗的 sICH 风险更高 [校正后  $RR=7.22$ , 95%CI (0.97, 53.5),  $P=0.05$ ]。阿替普酶 IVT 治疗在 3 个时间段 (症状发作时间 4.5~5.9 h、6.0~9.0 h 和醒后卒中) 患者中治疗效果无差异 ( $P_{交互}=0.41$ )。共有 146 例 (65%) 患者为醒后卒中, 该亚组患者中, 最佳功能预后的调整后  $RR$  为 1.53 [95%CI (0.97, 2.43)]。2021 版 ESO 指南建议: 对于醒后卒中患者, 如果最后被发现正常的时间 > 4.5 h, MRI DWI/FLAIR 失配, 且不适合或未计划机械取栓, 建议进行阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 高质量证据)。对于醒后卒中患者, 如果从睡眠中点开始的 9.0 h 内颅脑 CT 或 MRI 核心 / 灌注失配, 并且不适合或未计划机械取栓, 建议进行阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 中质量证据)。专家共识: 对于就诊于取栓中心且符合阿替普酶 IVT 治疗和机械取栓适应证的患者, 6/9 名专家建议在机械取栓前使用阿替普酶 IVT 治疗。对于就诊于非取栓中心且符合阿替普酶 IVT 治疗和机械取栓适应证的患者, 7/9 名专家建议在机械取栓前使用阿替普酶 IVT 治疗。2021 版 ESO 指南指出, 在许多此类患者中, 阿替普酶 IVT 治疗的利弊平衡存在临床不确定性。但是, 由于缺乏关于阿替普酶 IVT 治疗的 RCT, 因此尚不清楚症状发作时间 4.5~9.0 h 的患者阿替普酶 IVT 治疗的确切效果。

3.3 症状发作时间不明确的醒后卒中患者阿替普酶 IVT 治疗的出血、死亡风险 症状发作时间不明确的卒中溶栓试验评估 (Evaluation of Unknown Onset Stroke Thrombolysis Trials, EOS) 对由高级脑成像指导的症状发作时间不明确的缺血性脑卒中患者使用阿替普酶 IVT 治疗的 RCT 进行了系统回顾和个体参与者数据荟萃分析, 共有 843 例患者 MRI DWI/FLAIR 失配, 结果显示, 阿替普酶 IVT 治疗与最佳功能结局相关 [校正后的  $OR=1.49$ , 95%CI (1.10, 2.03),  $P=0.01$ ], 与良好功能结局相关 [校正后的  $OR=1.39$ , 95%CI (1.05, 1.80),  $P=0.02$ ], 但与安慰剂或标准治疗相比, 其有更高的 sICH 风险 (3.0% 比 0.5%,  $P=0.02$ ) 和 3 个月内死亡率 [校正后的  $OR=2.06$ , 95%CI (1.03, 4.09),  $P=0.04$ ] <sup>[33]</sup>。

#### 4 IVT 治疗药物及剂量

4.1 阿替普酶与替奈普酶 尽管替奈普酶具有许多潜在的优势, 但是对于急性缺血性脑卒中患者, 替奈普酶是否优于阿替

普酶仍不确定。低质量的证据表明, 在大血管闭塞机械取栓患者中, 替奈普酶优于阿替普酶<sup>[34]</sup>。对于症状发作时间 < 4.5 h 且不符合机械取栓条件的患者, 2021 版 ESO 指南建议使用阿替普酶而非替奈普酶进行 IVT 治疗 (弱推荐, 低质量证据)。对于伴有大血管闭塞且符合机械取栓条件的患者, 在机械取栓前考虑进行 IVT 治疗, 建议使用 0.25 mg/kg 替奈普酶, 而不使用 0.9 mg/kg 阿替普酶 (弱推荐, 低质量证据)。这里提到了替奈普酶的治疗优势, 特别是新型冠状病毒肺炎流行时, 替奈普酶具有更短的准备时间与注射时间, 不需要开通和维护第二条静脉通路与静脉输液泵, 对于伴有大血管闭塞且符合机械取栓条件的患者, 静脉给药后进行患者转移所需要的时间更短, 可减少新型冠状病毒肺炎流行时病毒在急诊的传播和阿替普酶的短缺<sup>[35]</sup>。

4.2 阿替普酶剂量 对于症状发作时间 < 4.5 h 的急性缺血性卒中患者, 2021 版 ESO 指南指出标准剂量的阿替普酶 (0.9 mg/kg) 优于低剂量的阿替普酶 (0.6 mg/kg) (强推荐, 高质量证据)。避免使用低剂量的阿替普酶, 或在阿替普酶中添加超声或即刻抗血小板药物, 因为其不会带来更大的无残障生存机会。

#### 5 合并用药

5.1 抗血小板药物和维生素 K 拮抗剂 MALHOTRA 等<sup>[36]</sup> 对 9 项观察性研究的荟萃分析, 包括了 66 675 例接受阿替普酶 IVT 治疗的急性缺血性脑卒中患者, 其未能证明双联抗血小板治疗与 sICH 相关, 与以往指南建议相同, 2021 版 ESO 指南建议脑卒中前使用单一或双重抗血小板药物, 使用阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 低质量证据)。对于使用维生素 K 拮抗剂且国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)  $\leq 1.7$  的患者, 建议使用阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 低质量证据); 对于 INR > 1.7 或凝血结果未知患者, 不建议使用阿替普酶 IVT 治疗 (强推荐, 极低质量证据)。阿替普酶 IVT 治疗的 RCT 排除了 INR > 1.7 的患者, 并且欧洲禁止阿替普酶 IVT 治疗用于所有接受维生素 K 拮抗剂治疗的患者<sup>[37]</sup>。在美国“跟着指南走 - 脑卒中 (Get With The Guidelines - Stroke, GWTG)”项目注册表中, 接受阿替普酶 IVT 治疗的 23 437 例患者中, 有 1 802 例 (7.7%) 接受了华法林治疗, INR  $\leq 1.7$ 。在对潜在的混杂因素进行调整后, 结果显示, 华法林的使用与 sICH、严重的全身性出血或院内死亡无相关性<sup>[38]</sup>。

5.2 发病前 48 h 内使用新型口服抗凝药 (new oral anticoagulants, NOACs) NOACs 的使用可能会增加阿替普酶 IVT 治疗 sICH 的风险, NOACs 药物说明书上提到, 如果脑卒中发生前 48 h 内已使用 NOACs, 则禁止使用阿替普酶 IVT 治疗。一项队列研究的荟萃分析结果显示, 与使用华法林治疗的患者相比, 发病前 48 h 内使用 NOACs 的患者接受阿替普酶 IVT 治疗并不增加 sICH 的风险 [ $OR=0.77$ , 95%CI (0.28, 2.16)], 与无抗凝的患者相比也不增加 sICH 的风险 [ $OR=0.87$ , 95%CI (0.32, 2.41)] <sup>[39]</sup>。2021 版 ESO 指南提出, 如无特定凝血检验结果, 即凝血因子 X a 抑制剂的抗 X a 活性、直接凝血酶 II a 抑制剂达比加群酯的凝血酶原时间 (prothrombin time, PT) 或 NOACs 血药浓度, 不建议使

用阿替普酶 IVT 治疗（强推荐，极低质量证据）。对于有特定凝血检验结果，抗 X a 活性 < 0.5 U/ml 或 PT < 60 s 的患者，相关证据不足，但 7/9 名专家建议使用阿替普酶 IVT 治疗（专家共识）。对于使用达比加群酯的患者，8/9 名专家建议联用依达赛珠单抗（idarucizumab）和阿替普酶 IVT 治疗。使用凝血因子 X a 抑制剂的患者，所有专家不推荐联用安德沙特（andexanet，凝血因子 X a 抑制剂逆转剂）和阿替普酶 IVT 治疗。PICO：对于使用 NOACs 的急性缺血性脑卒中患者，阿替普酶 IVT 治疗能否有更好的功能预后？目前已经提出了许多治疗决策算法，根据这些算法，可以使用阿替普酶 IVT 治疗的情况包括：（1）使用达比加群酯的患者，如果 PT 正常或 < 60 s；（2）使用利伐沙班的患者，血浆浓度 < 20 ng/ml，或 < 50 ng/ml，或抗 X a 活性 < 0.5 U/ml；（3）使用阿哌沙班的患者，抗 X a 活性 < 0.5 U/ml；（4）使用艾多沙班的患者，抗 X a 活性 < 0.5 U/ml<sup>[40-41]</sup>。除利伐沙班的血药浓度低于临界值（< 20 ng/ml）外，尚未在临床实践中测试过这些治疗决策算法的安全性。不同研究中，用于选择阿替普酶 IVT 治疗患者的凝血参数不同，并且全身凝血试验，例如 PT、活化部分凝血活酶时间（activated partial thromboplastin time, APTT）和 INR 对于 NOACs 而言不是特异性的。因此，需要进一步的研究来确定最佳的凝血参数（例如达比加群酯的 PT，利伐沙班、阿哌沙班和艾多沙班的 X a 活性或单独的 NOACs 血浆浓度）。2021 版 ESO 指南认为，在获得此类数据之前，对于肾功能正常的发病前 48 h 内接受 NOACs 治疗的患者，不应随意使用阿替普酶 IVT 治疗。2021 版 ESO 指南认为，对于发病前 48 h 内使用 NOACs 的大血管闭塞患者，机械取栓似乎是安全的。

5.3 逆转剂拮抗 NOACs 的抗凝作用 已经有研究者提出使用逆转剂拮抗 NOACs 的抗凝作用<sup>[42]</sup>。依达赛珠单抗可用于逆转达比加群酯活性，并且该治疗已在院前和医院环境的小型研究中进行了测试<sup>[43]</sup>。然而，从理论上讲，逆转剂可能会增强缺血性脑卒中急性期患者的血栓前活性，并增加缺血性事件的风险。尽管如此，来自德国和新西兰 2 个国家的队列研究均未记录到此类并发症<sup>[44-45]</sup>。已经有研究者提出了测量抗 X a 活性的方法，特别是在 NOACs 血浆浓度不易获得的情况下，应使用凝血因子 X a 抑制剂进行阿替普酶 IVT 治疗前预处理。安德沙特是修饰的重组凝血因子 X a，安德沙特治疗与凝血因子 X a 抑制剂相关出血的完整研究报告-4（full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor X a inhibitors, ANNEXA-4）研究显示，在阿替普酶 IVT 治疗前，安德沙特可以逆转凝血因子 X a 抑制剂在急性缺血性脑卒中患者中的抗凝作用<sup>[46]</sup>。但是，安德沙特的输注需要 2 h，这可能会影响患者接受阿替普酶 IVT 治疗。此外，可能会发生抗 X a 活性的反弹作用。不同于依达赛珠单抗，在需要急诊手术/紧急操作的患者中，安德沙特尚未被批准用于逆转凝血因子 X a 抑制剂的活性。此外，美国食品药品监督管理局（Food and Drug Administration, FDA）关于安德沙特的处方信息包括黑框警告中，提示有关静脉和动脉血栓栓塞事件的风险。所以，2021 版 ESO 指南警告不要超适应证（off-label）使用此药。

## 6 小结

总之，2021 版 ESO 指南的优势在于其是使用系统的方法并根据 ESO 标准操作程序制定的，同时遵循 GRADE（Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation）方法对证据质量和推荐强度进行分级。特别是，对于超时间窗、症状发作时间不明确或醒后卒中患者，基于多模态影像筛选适合使用阿替普酶 IVT 治疗的患者已逐渐成为临床治疗趋势。结合中国的实际情况，2016 年中国脑卒中大会发布了《中国急性缺血性脑卒中静脉溶栓指导规范》<sup>[47]</sup>，指出 IVT 治疗是恢复急性缺血性脑卒中患者血流的重要措施之一，重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA）和尿激酶是我国目前使用的主要溶栓药，但该指导规范主要涉及症状发作时间 3.0~4.5 h 的患者，尚未涉及症状发作时间 4.5~9.0 h 的患者。随着影像学评估的不断开展，今后指南也会出台针对超时间窗急性缺血性脑卒中患者的 IVT 治疗方案。

本文无利益冲突。

## 参考文献

- [1] BERGE E, WHITELEY W, AUDEBERT H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Eur Stroke J*, 2021, 6 (1): 1-12. DOI: 10.1177/2396987321989865.
- [2] European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008 [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2008, 25 (5): 457-507. DOI: 10.1159/000131083.
- [3] WARDLAW J M, MURRAY V, BERGE E, et al. Thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2014, 29 (7): CD000213. DOI: 10.1002/14651858.cd000213.pub3.
- [4] EMBERSON J, LEES K R, 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. DOI: 10.1016/s0140-6736 (14) 60584-5.
- [5] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379 (7): 611-622. DOI: 10.1056/nejmoa1804355.
- [6] 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 (24): 1581-1587. DOI: 10.1056/nejm199512143332401.
- [7] POWERS J W, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50 (12): e344-418. DOI: 10.1161/STR.0000000000000211.

- [ 8 ] THOMALLA G, BOUTITIE F, FIEBACH J B, et al. Stroke with unknown time of symptom onset: baseline clinical and magnetic resonance imaging data of the first thousand patients in WAKE-UP ( efficacy and safety of MRI-based thrombolysis in wake-up stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial ) [ J ] . *Stroke*, 2017, 48 ( 3 ) : 770-773. DOI: 10.1161/strokeaha.116.015233.
- [ 9 ] NOGUEIRA R G, JADHAV A P, HAUSSEN D C, 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. DOI: 10.1056/NEJMoa1706442.
- [ 10 ] ALBERS G W, MARKS M P, 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. DOI: 10.1056/nejmoa1713973.
- [ 11 ] IST-3 Collaborative Group, SANDERCOCK P, WARDLAW J M, 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. DOI: 10.1016/s0140-6736 ( 12 ) 60768-5.
- [ 12 ] 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 ( 13 ) : 1317-1329. DOI: 10.1056/nejmoa0804656.
- [ 13 ] WHITELEY W N, EMBERSON J, LEES K R, et al. Risk of intracerebral haemorrhage with alteplase after acute ischaemic stroke: a secondary analysis of an individual patient data meta-analysis [ J ] . *Lancet Neurol*, 2016, 15 ( 9 ) : 925-933. DOI: 10.1016/s1474-4422 ( 16 ) 30076-x.
- [ 14 ] BERGE E, COHEN G, ROALDSEN M B, et al. Effects of alteplase on survival after ischaemic stroke ( IST-3 ) : 3 year follow-up of a randomised, controlled, open-label trial [ J ] . *Lancet Neurol*, 2016, 15 ( 10 ) : 1028-1034. DOI: 10.1016/s1474-4422 ( 16 ) 30139-9.
- [ 15 ] KATRI P, KLEINDORFER D O, DEVLIN T, et al. PRISMS Investigators. Effect of alteplase vs aspirin on functional outcome for patients with acute ischemic stroke and minor nondisabling neurologic deficits: the PRISMS randomized clinical trial [ J ] . *JAMA*, 2018, 320 ( 2 ) : 156-166. DOI: 10.1001/jama.2018.8496.
- [ 16 ] FISCHER U, BAUMGARTNER A, ARNOLD M, et al. What is a minor stroke? [ J ] . *Stroke*, 2010, 41 ( 4 ) : 661-666.
- [ 17 ] KHATRI P, CONAWAY M R, JOHNSTON K C, et al. Ninety-day outcome rates of a prospective cohort of consecutive patients with mild ischemic stroke [ J ] . *Stroke*, 2012, 43 ( 2 ) : 560-562. DOI: 10.1161/strokeaha.110.593897.
- [ 18 ] BAROW E, BOUTITIE F, CHENG B, et al. Functional outcome of intravenous thrombolysis in patients with lacunar infarcts in the WAKE-UP trial [ J ] . *JAMA Neurol*, 2019, 76 ( 6 ) : 641-649. DOI: 10.1001/jamaneurol.2019.0351.
- [ 19 ] DEMAERSCHALK B M, KLEINDORFER D O, ADEOYE O M, 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 ( 2 ) : 581-641. DOI: 10.1161/str.0000000000000086.
- [ 20 ] HILL M D, BUCHAN A M, Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study ( CASES ) Investigators. Thrombolysis for acute ischemic stroke: results of the Canadian Alteplase for Stroke Effectiveness Study [ J ] . *CMAJ*, 2005, 172 ( 10 ) : 1307-1312. DOI: 10.1503/cmaj.1041561.
- [ 21 ] ALBERS G W, BATES V E, CLARK W M, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke ( STARS ) study [ J ] . *JAMA*, 2000, 283 ( 9 ) : 1145-1150. DOI: 10.1001/jama.283.9.1145.
- [ 22 ] VON KUMMER R, ALLEN K L, HOLLE R, et al. Acute stroke: usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy [ J ] . *Radiology*, 1997, 205 ( 2 ) : 327-333. DOI: 10.1148/radiology.205.2.9356611.
- [ 23 ] MA H, CAMPBELL B C V, PARSONS M W, 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. DOI: 10.1056/nejmoa1813046.
- [ 24 ] DAVIS S M, DONNAN G A, PARSONS M W, 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. DOI: 10.1016/s1474-4422 ( 08 ) 70044-9.
- [ 25 ] 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. DOI: 10.1177/1747493019840938.
- [ 26 ] RIMMELE D L, THOMALLA G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option—an update [ J ] . *Front Neurol*, 2014, 5: 35. DOI: 10.3389/fneur.2014.00035.
- [ 27 ] CAMPBELL B C V, MA H, RINGLEB P A, 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. DOI: 10.1016/s0140-6736 ( 19 ) 31053-0.
- [ 28 ] MACKAY J, KLEINDORFER D, SUCHAREW H, et al. Population-based study of wake-up strokes [ J ] . *Neurology*, 2011, 76 ( 19 ) : 1662-1667. DOI: 10.1212/WNL.0b013e318219fb30.
- [ 29 ] THOMALLA G, FIEBACH J B, ØSTERGAARD 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 (6) : 829-836. DOI: 10.1111/ijis.12011.
- [30] KOGA M, TOYODA K, KIMURA K, et al. Thrombolysis for acute wake-up and unclear-onset strokes with alteplase at 0.6mg/kg (THAWS) trial [J]. *Int J Stroke*, 2014, 9 (8) : 1117-1124. DOI: 10.1111/ijis.12360.
- [31] MICHEL P, NTAIOS G, REICHHART M, et al. Perfusion-CT guided intravenous thrombolysis in patients with unknown-onset stroke: a randomized, double-blind, placebo-controlled, pilot feasibility trial [J]. *Neuroradiology*, 2012, 54 (6) : 579-588. DOI: 10.1007/s00234-011-0944-1.
- [32] PFAFF J Ar, BENDSZUS M, DONNAN G, et al. The impact of the DWI-FLAIR mismatch in the ECASS-4 trial—a post hoc analysis [J]. *Eur Stroke J*, 2020, 5 (4) : 370-373. DOI: 10.1177/2396987320920114.
- [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. DOI: 10.1016/s0140-6736 (20) 32163-2.
- [34] CAMPBELL B C V, MITCHELL P J, CHURILOV L, et al. EXTEND-IA TNK Part 2 Investigators. Effect of intravenous tenecteplase dose on cerebral reperfusion before thrombectomy in patients with large vessel occlusion ischemic stroke: the EXTEND-IA TNK Part 2 randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2020, 323 (13) : 1257-1265. DOI: 10.1001/jama.2020.1511.
- [35] WARACH S J, SAVER J L. Stroke thrombolysis with tenecteplase to reduce emergency department spread of coronavirus disease 2019 and shortages of alteplase [J]. *JAMA Neurol*, 2020, 77 (10) : 1203-1204. DOI: 10.1001/jamaneurol.2020.2396.
- [36] MALHOTRA K, KATSANOS A H, GOYAL N, et al. Safety and efficacy of dual antiplatelet pretreatment in patients with ischemic stroke treated with IV thrombolysis: a systematic review and meta-analysis [J]. *Neurology*, 2020, 94 (7) : e657-666. DOI: 10.1212/WNL.0000000000008961.
- [37] MAZYA M V, LEES K R, MARKUS R, et al. Safety of intravenous thrombolysis for ischemic stroke in patients treated with warfarin [J]. *Ann Neurol*, 2013, 74 (2) : 266-274. DOI: 10.1002/ana.23924.
- [38] XIAN Y, LIANG L, SMITH E E, 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 (24) : 2600-2608. DOI: 10.1001/jama.2012.6756.
- [39] SHAHJOU EI S, TSIVGOULIS G, GOYAL N, et al. Safety of intravenous thrombolysis among patients taking direct oral anticoagulants: a systematic review and meta-analysis [J]. *Stroke*, 2020, 51 (2) : 533-541. DOI: 10.1161/strokeaha.119.026426.
- [40] TOUZÉ E, GRUEL Y, GOUIN-THIBAUT I, et al. Intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke in patients on direct oral anticoagulants [J]. *Eur J Neurol*, 2018, 25 (5) : e747-752. DOI: 10.1111/ene.13582.
- [41] SEIFFGE D J, TRAENKA C, POLYMERIS A A, et al. Intravenous thrombolysis in patients with stroke taking rivaroxaban using drug specific plasma levels: experience with a standard operation procedure in clinical practice [J]. *J Stroke*, 2017, 19 (3) : 347-355. DOI: 10.5853/jos.2017.00395.
- [42] DIENER H C, BERNSTEIN R, BUTCHER K, et al. Thrombolysis and thrombectomy in patients treated with dabigatran with acute ischemic stroke: expert opinion [J]. *Int J Stroke*, 2017, 12 (1) : 9-12. DOI: 10.1177/1747493016669849.
- [43] GIANNANDREA D, CAPONI C, MENGONI A, et al. Intravenous thrombolysis in stroke after dabigatran reversal with idarucizumab: case series and systematic review [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2019, 90 (5) : 619-623. DOI: 10.1136/jnnp-2018-318658.
- [44] KERMER P, ESCHENFELDER C C, DIENER H C, et al. Antagonizing dabigatran by idarucizumab in cases of ischemic stroke or intracranial hemorrhage in Germany—updated series of 120 cases [J]. *Int J Stroke*, 2020, 15 (6) : 609-618. DOI: 10.1177/1747493019895654.
- [45] BARBER P A, WU T Y, RANTA A. Stroke reperfusion therapy following dabigatran reversal with idarucizumab in a national cohort [J]. *Neurology*, 2020, 94 (19) : e1968-1972. DOI: 10.1212/WNL.0000000000009155.
- [46] CONNOLLY S J, CROWTHER M, EIKELBOOM J W, et al. ANNEXA-4 Investigators. Full study report of andexanet alfa for bleeding associated with factor Xa inhibitors [J]. *N Engl J Med*, 2019, 380 (14) : 1326-1335. DOI: 10.1056/NEJMoa1814051.
- [47] 国家卫生健康委脑卒中防治工程委员会. 中国急性缺血性脑卒中静脉溶栓指导规范 [EB/OL]. (2016-05-13) [2021-05-01]. <http://neuro.dxy.cn/specials/csc2016/article/491506>.  
(收稿日期: 2021-05-12)  
(本文编辑: 陈素芳)