



电子、语音版

·指南·共识·规范·

缺血性卒中脑细胞保护临床实践中国专家共识

中国老年医学学会脑血管病分会

摘要:缺血性卒中后神经血管单元的全脑细胞保护是改善神经功能预后的关键策略。近 30 年来,全球学者通过基础研究、转化医学和临床试验的协同推进,促使脑细胞保护药物呈现多元化发展态势。为构建符合我国临床实际的脑保护治疗决策体系,专家组整合国内外最新研究成果、循证医学证据及专家意见,制定了符合我国实际情况的《缺血性卒中脑细胞保护临床实践中国专家共识》。该共识系统阐述了脑细胞保护治疗措施的选择、用药时机的把握,旨在为临床诊疗实践提供指导,促进脑细胞保护治疗的规范化和个体化,对改善患者神经功能转归具有重要指导价值。

关键词:缺血性卒中;脑细胞保护;治疗;共识

中图分类号:R743.33

DOI:10.16636/j.cnki.jinn.1673-2642.2025.02.001

Chinese expert consensus on clinical practice for brain cytoprotection in ischemic stroke

Cerebrovascular Diseases Branch, Chinese Geriatrics Society

Corresponding author: XIA Jian, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Email: xjian1216@csu.edu.cn; ZHU Yicheng, Department of Neurology, Peking Union Medical College Hospital, Chinese Academy of Medical Sciences and Peking Union Medical College, Email: zhuych910@163.com; XIAO Bo, Department of Neurology, Xiangya Hospital, Central South University, Email: xiaobo_xy@126.com

Abstract: Comprehensive cytoprotection of the neurovascular unit following ischemic stroke constitutes a pivotal strategy for improving neurological functional recovery. Over the past three decades, synergistic advancements in fundamental research, translational medicine, and clinical trials across the globe have driven diversified evolution of brain cytoprotective agents. To establish a decision-making framework for cytoprotective therapies tailored to China's clinical realities, the expert panel has integrated cutting-edge research findings, evidence-based medical data, and multidisciplinary expert insights from domestic and international sources, culminating in the establishment of the Chinese expert consensus on clinical practice for brain cytoprotection in ischemic stroke. This consensus systematically elaborates on the selection of brain cytoprotective interventions and optimal timing of therapeutic administration, aiming to provide guidance for standardized and personalized brain cytoprotection practice, which holds significant clinical value for optimizing the neurological outcomes of patients with ischemic stroke.

Keywords: ischemic stroke; brain cytoprotection; treatment; consensus

基金项目:中南大学湘雅医院疑难病症诊治能力提升工程项目(脑血管病方向)[国卫规划函[2018]302号]

收稿日期:2025-03-19;修回日期:2025-04-06

通信作者:夏健(1973—),女,中南大学湘雅医院神经内科脑血管病专科主任,博士,教授,博士生导师,主要从事脑血管病的科研及临床诊疗。

Email: xjian1216@csu.edu.cn。

朱以诚(1972—),女,北京协和医院神经内科主任,博士,教授,博士生导师,主要从事脑小血管病及罕见病的科研及临床诊疗。

Email: zhuych910@163.com。

肖波(1962—),男,中南大学湘雅医院神经医学中心主任,博士,教授,博士生导师,主要从事癫痫及罕见病的科研及临床诊疗。

Email: xiaobo_xy@126.com。

急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)的治疗核心是尽早挽救缺血半暗带的脑组织,早期血管再通、恢复缺血组织的血流灌注,是目前被循证医学证实最有效的治疗方法。然而,在血管再通治疗时间窗及组织窗内前往就诊的患者极其有限,而且即使接受血管再通治疗后依然有至少一半的患者预后不良^[1]。针对缺血级联反应的脑细胞保护治疗既能挽救缺血半暗带,又能防止缺血再灌注损伤。对脑损害的脑细胞修复治疗,包括药物及非药物方式,对改善缺血性卒中的预后至关重要。

为推进卒中该领域从业人员对缺血性卒中脑保护治疗管理更加规范合理,中国老年医学学会脑血管病分会发起了《缺血性卒中脑细胞保护临床实践中国专家共识》(以下简称共识)的制定工作,以循证医学为基础,结合国内外最新研究进展、临床实践证据及专家意见,对缺血性卒中脑细胞保护治疗的诊疗管理给出专业建议。

1 脑细胞保护概念

20世纪70年代,缺血后损害的保护措施,主要强调对神经元的保护,称之为“神经保护”。过去几十年来,全球研究者进行了大量基础、转化和临床研究,发现单纯针对神经元的保护效果并不理想,而是应该关注整个神经血管单元(neurovascular unit, NVU)。缺血区域的NVU的所有细胞,包括神经元、星形胶质细胞、小胶质细胞、周细胞和内皮细胞等,都有受到损害的风险,其中,神经元可能是最脆弱的,需要保护的包括但不限于神经元,而应该包括NVU的所有脑细胞。2019年卒中治疗学术产业圆桌会议联盟在其科学声明中明确提出了从神经保护到脑细胞保护的建议^[2]。2024年中国卒中学会亦提出声明:推荐将脑细胞保护作为更加全面、综合的概念以及整体的治疗策略,代替传统的“神经保护”一词^[3]。

对NVU所有脑细胞,即包括神经元、各种胶质细胞(小胶质细胞、星形胶质细胞和少突胶质细胞等)及血管成分(周细胞、内皮细胞和平滑肌细胞等)所采取的保护性干预措施,称之为脑细胞保护,旨在减少脑细胞损害,促进脑功能修复。

2 脑细胞保护策略

AIS后的缺血级联反应是一系列多方面复杂的病理生理过程,包括兴奋性毒性、氧化应激、线粒体功能障碍、炎症反应、血脑屏障损伤、再灌注损伤和细胞死亡等。多重相互关联的反应随着缺血时长的推移而演变,涉及不同类型的脑细胞^[4]。缺氧和葡萄糖剥夺会导致星形胶质细胞释放谷氨酸,激活神经元内的兴奋毒性信号,导致神经元损伤和死亡,并激活小胶质细胞。神经元损伤导致损伤相关分子模式(damage-associated molecular pattern, DAMP)的释放,DAMP也会激活小胶质细胞,从而导致炎症的促炎细胞因子进一步损伤神经元,促进内皮细胞活化和血脑屏障开放及破坏。白细胞运输、迁移至缺血区

致细胞因子进一步释放,持续加剧神经炎症反应和神经元损害。与此同时,神经元释放自我保护信号,激活星形胶质细胞和小胶质细胞,释放神经元保护因子,以促进神经功能的恢复,包括血管再生、神经元再生与神经干细胞激活、突触再生与轴突出芽形成、胶质细胞和免疫细胞调节、细胞外基质重塑等。患者中细胞对细胞的损伤和保护信号传递途径相互制约反馈,且在AIS后不同时相瞬息万变。

理论上干预级联反应过程中的关键环节,可减轻梗死后的脑缺血损害,这一理论在大量的动物实验中得到了验证,但单一靶点的脑细胞保护药物在临床研究中,没有任何药物对改善神经功能残疾有明确的、可重复的疗效。近年来,全球研究者围绕多靶点影响缺血级联反应多个方面、改善再灌注损伤、激活脑内内源性血管改善侧支循环、针对炎症反应免疫调节治疗等综合脑细胞保护策略开展基础和临床研究,对缺血性卒中发生后超急性期(24 h内)、急性期(24 h至2周,重症卒中至4周)、恢复期(2~4周至3个月内)、慢性期(3个月以后)不同时期进行多重手段联合干预,取得了一定进展。

2.1 药物治疗

2.1.1 院前启动

在AIS治疗中,优化急诊评估和检查流程,可以尽可能缩短患者从到院至血管再通的时间,是至关重要的环节。院前使用脑保护药物进行干预,是当前临床研究和治疗策略中的一个重要探索方向。

高血压性卒中的硝酸甘油快速干预试验2是一项基于院前急救系统的Ⅲ期临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT),纳入了1 149例发病4 h内的疑似卒中患者,结果显示,与安慰剂相比,经皮硝酸甘油贴剂未能改善疑似卒中患者的临床预后^[5]。另一项救护车上使用硝酸甘油贴剂治疗急性卒中的多中心随机试验研究纳入380例疑似卒中患者,结果显示,对于疑似卒中患者,发病3 h内使用硝酸甘油透皮贴并未改善患者90 d时的中位改良Rankin量表(modified Rankin Scale, mRS)评分^[6]。这两项研究提示,院前经皮硝酸甘油给药对于疑似卒中患者并无脑保护疗效。

现场使用镁剂治疗卒中研究,纳入1 700例疑似卒中患者,最终诊断为AIS的患者占73.3%。发病2 h内由院前急救人员给予硫酸镁或安慰剂输注,结果显示硫酸镁和安慰剂组在90 d时的残疾结局分布没有显著差异^[7]。

早期响应人员现场随机使用合成肽(NA-1)治疗研究,纳入532例发病3 h内的疑似卒中患者,其中63.3%诊断为AIS。结果显示,NA-1组和安慰剂组在90 d时良好功能结局比例无显著差异。然而,在接受再灌注治疗的患者中,NA-1与更好的功能结局相关^[8]。

推荐意见:现有证据不支持院前常规使用硝酸甘油贴剂、硫酸镁或NA-1作为疑似卒中患者的脑保护治疗。院前急救的核心策略应聚焦于快速识别、优先转运及保障再灌注治疗通道。

2.1.2 院内启动

(1) 血管再通前给药

依达拉奉右莰醇含有依达拉奉和右莰醇两种活性成分,兼顾清除氧自由基及抑制炎症因子作用。2024年,第16届世界卒中大会发布的Ⅱ期研究结果显示,针对发病24 h内的大血管闭塞AIS (large vessel occlusion - acute ischemic stroke, LVO-AIS)患者(共纳入1 362例),在血管内治疗(endovascular therapy, EVT)治疗前使用依达拉奉右莰醇可以显著改善患者90 d功能独立。

此外,Toll样受体4单链DNA适配体(ApTOLL)、磺沙啉与阿司匹林的合成衍生物[Nelonemdaz(Neu2000)]、免疫调节剂(芬戈莫德)等作为血管再通前给药治疗缺血性卒中的潜在药物,目前仍处于临床开发的早期阶段(Ⅰ期或Ⅱ期临床试验)^[9-11]。尽管这些药物在初步研究中已显示出良好的安全性,但其确切的临床疗效仍需通过更多、更严格、设计合理的临床试验来进一步验证和确认。

(2) 血管再通后给药

丁苯酞的活性形式消旋-3-正丁基苯酞可以改善微循环、减轻线粒体功能障碍。丁苯酞用于AIS静脉溶栓或EVT患者的疗效研究,纳入1 216例接受静脉溶栓或EVT的AIS患者,发病6 h内给予丁苯酞或安慰剂治疗,结果显示丁苯酞组功能预后良好的患者(mRS评分0~2分)比例更高^[12]。此外,丁苯酞对AIS患者脑血流自动调节功能改善作用的研究结果显示,丁苯酞治疗显著改善了患者梗死侧脑自动调节功能^[13]。

一项血管内取栓术联用甲泼尼龙的研究,共纳入1 680例接受EVT的LVO-AIS患者,旨在探讨低剂量甲泼尼龙琥珀酸钠的有效性及安全性,结果显示,在EVT基础上加用甲泼尼龙琥珀酸钠并未显著改善患者整体残疾程度,但显著降低了症状性颅内出血发生率和病死率^[14]。

一项银杏内酯联合溶栓治疗AIS的研究,旨在探讨银杏内酯注射液联合静脉溶栓治疗的安全性和有效性,纳入1 113例接受静脉溶栓的AIS患者,结果证实银杏内酯注射液联合静脉溶栓治疗可显著改善患者3个月的mRS评分,且未增加出血风险^[15]。

尿酸或NA-1联合EVT在AIS中未显示出临床获益。URICO-ICTUS研究显示,发病4.5 h内接受重组组织型纤溶酶原激活剂溶栓联合尿酸治疗并未改善AIS患者90 d功能预后(mRS评分≤1比例无差异)^[16]。ESCAPE-NA1研究纳入1 105例接受EVT的AIS患者,结果显示,NA-1未能增加90 d神经功能独立(mRS评分0~2)的患者比例^[17]。考虑到重组组织型纤溶酶原激活剂对NA-1疗效

的影响,ESCAPE-NEXT研究设计排除了使用rt-PA的患者,然而,NA-1组与安慰剂组在90 d功能预后上仍无显著差异^[18]。

此外,改良的活化蛋白C变体(3K3AAPC)、抑制基质金属蛋白酶活性的奎啉类分子(Otaplimastat)、硝酸甘油针剂以及酪氨酸激酶抑制剂(伊马替尼)联合血管再通治疗的安全性已在小型RCT中得到了初步证实,然而,其确切的临床疗效仍有待于大规模、多中心的临床研究进行进一步验证和确认^[19-22]。

(3) 未联合血管再通治疗

依达拉奉右莰醇:TASTE研究是一项Ⅲ期RCT,共纳入1 165例发病48 h内的AIS患者,结果显示,与依达拉奉组相比,依达拉奉右莰醇组在随机化后90 d时达到良好功能结局的患者比例更高^[23]。TASTE-SL研究进一步纳入914例发病48 h内的AIS患者,随机予以舌下依达拉奉右莰醇或安慰剂治疗14 d,结果证实依达拉奉右莰醇舌下片可以改善患者90 d神经功能预后^[24]。

尤瑞克林:RESK研究是一项单臂、多中心、Ⅳ期临床试验,纳入983例发病48 h内的AIS患者,结果显示,治疗组引发的严重不良事件发生率为2.41%,经治疗后患者神经功能有所改善^[25]。另一项系统分析显示,尤瑞克林治疗组在90 d功能结局改善(mRS评分)方面表现出显著优势,症状性脑出血发生率和病死率更低^[26]。

那他珠单抗:ACTION研究纳入161例发病9 h内的AIS患者,结果显示,那他珠单抗并不能减少梗死体积增长^[27]。随后,ACTION2研究进一步扩大样本量,共纳入507例发病24 h内的AIS患者,研究结果显示,那他珠单抗治疗组在90 d时良好功能结局方面(mRS评分≤1且Barthel指数≥95)并不优于安慰剂组^[28]。

NXY-059:SAINT研究探讨了NXY-059在AIS患者中的安全性与疗效,共纳入1 699例发病6 h内的AIS患者,结果显示NXY-059可改善mRS评分分布,但未能显著改善美国国立卫生研究院卒中量表(National Institute of Health stroke scale, NIHSS)评分或Barthel指数评分^[29]。SAINT II研究采用相同的研究设计,并纳入更大样本人群,但结果并未显示出NXY-059对AIS患者90 d的mRS评分有改善作用^[30]。

艾塞那肽:TEXAIS研究纳入350例发病9 h内就诊的AIS患者,结果表明,尽管艾塞那肽显著减少了高血糖事件的发生,且未引发低血糖,但未能显著改善AIS患者发病7 d时的神经功能缺损症状^[31]。

S44819:是一种选择性γ-氨基丁酸Aα5受体拮抗剂,能够通过阻断强直抑制促进神经功能恢复。RESTORE BRAIN研究纳入585例发病3~8 d内的AIS患者,研究结果显示,S44819治疗组与安慰剂组在主要终点(90 d的mRS评分变化)上无显著差异^[32]。

谷红注射液:一项随机、双盲、安慰剂平行对照的多中心临床试验纳入1 999例发病14 d内的AIS患者,结果证实,谷红注射液组90 d功能预后良好(mRS评分 ≤ 2 分)患者比例显著高于对照组^[33]。

血塞通软胶囊:主要成分为三七总皂苷,具有抗氧化、抑制炎症等作用。一项多中心RCT纳入3 072例发病14 d内的AIS患者,研究结果显示,血塞通软胶囊组90 d功能独立(mRS评分0~2分)的患者比例高于对照组,且严重不良事件的发生率与对照组相当^[34]。

银杏二萜内酯:一项多中心RCT纳入3 448例发病48 h内的AIS患者,结果显示,与安慰剂组相比,银杏二萜内酯组在90 d时的功能结局良好(mRS评分0~1分)的患者比例增加,且两组之间严重不良事件的发生率无显著差异^[35]。

银杏内酯:GISAA研究纳入949例发病72 h内的大动脉粥样硬化型AIS患者,结果显示银杏内酯注射液可有效改善4周后神经功能结局,减少卒中复发率^[36]。

推荐意见: AIS患者超急性期,可个体化应用依达拉奉右莰醇、丁苯酞联合血管再通治疗。需强调的是血管再通治疗前脑保护药物的使用建议在不影响血管再通治疗实施的前提下进行。AIS患者急性期,可个体化应用依达拉奉右莰醇、丁苯酞、尤瑞克林进行脑细胞保护治疗;结合具体情况,可考虑个体化应用谷红注射液、血塞通软胶囊、银杏二萜内酯、银杏内酯。

2.2 非药物治疗

尽管缺血性卒中脑细胞保护的药物治疗研究近年来备受关注,且取得了一定进展,但非药物治疗同样展现出了重要的潜力。非药物治疗,无论是单独应用还是与药物治疗结合,都为改善患者的预后提供了新的希望。

2.2.1 远隔缺血适应

远隔缺血适应(remote ischemic conditioning, RIC)是指利用身体其他部位的短暂、可控的缺血和再灌注,诱导远处组织(如大脑)的保护性反应。

目前,系列研究证实,AIS患者急性期进行上肢RIC操作是安全的^[37-39]。但系列开放标签、单盲、小样本RCT揭示超急性期进行RIC干预,并不减少患者梗死体积,也未改善功能结局^[40-42]。

RICAMIS试验纳入了1 893例发病48 h内的AIS患者,RIC组90 d优良功能结局(mRS评分0~1分)显著高于对照组(67.4% vs 62.0%),不良事件无显著差异^[43]。事后分析显示,大动脉粥样硬化型患者接受RIC治疗后90 d的mRS优良结局比例显著提高,提示该亚型患者获益显著^[44]。另一项事后分析显示,RIC干预11~13 d效果最佳,但1~7 d的干预可能对功能结局不利^[45]。

RICA试验在我国84个卒中中心进行,共纳入3 033例年龄40~80岁、发病30 d内的AIS或发病15 d内的短

暂性脑缺血发作,并经血管造影证实主要颅内动脉狭窄程度50%~99%的患者。研究结果显示,RIC未显著降低患者首次非致命或致命性AIS的发生率,依从性差可能稀释了RIC的潜在益处^[46]。另一项纳入902例发病4 h内的卒中患者(737例AIS和165例出血性卒中)的RCT同样未发现RIC对急性卒中患者的功能结局有显著改善^[47]。

一项关于RIC的Meta分析纳入22项RCT,共包含7 657例患者,结果显示,在接受药物治疗的卒中患者中,RIC显著降低卒中复发率,并改善了随访时内的NIHSS评分(降低1.72分)。但在接受静脉溶栓或机械取栓的患者中,RIC未显著改善功能结局^[48]。

推荐意见: AIS患者超急性期运用RIC干预是安全的,但并未改善患者3个月的功能结局。AIS患者急性期发病7~10 d以后,尤其是大动脉粥样硬化亚型患者,可考虑个体化运用RIC治疗。

2.2.2 神经调控

经颅磁刺激(transcranial magnetic stimulation, TMS)指利用磁场诱导电流调节大脑皮质的神经活动,促进受损脑区的功能恢复,改善AIS患者的运动功能和认知状态。一项随机对照、双盲、II a期临床试验评估了小脑间歇性 θ 节律刺激(cerebellar intermittent θ -burst stimulation, CRB-iTBS)联合物理治疗对卒中后偏瘫患者步态和平衡功能恢复的效果。该研究纳入了36例发病6个月以上的慢性缺血性卒中患者,结果显示CRB-iTBS改善步态和平衡功能,可提高独立行走能力,降低跌倒风险^[43]。另一项随机对照、双盲临床试验得出类似的结论,CRB-iTBS对平衡和运动功能恢复效果优于初级运动皮质刺激^[44]。此外,连续 θ 节律刺激(continuous theta burst stimulation, cTBS)结合康复训练对改善偏侧空间忽略^[45]和上肢功能^[46]具有潜在优势。高频重复经颅磁刺激(high-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation, HF-rTMS)被证实显著促进偏瘫患者的运动功能恢复,并增强皮质可塑性^[47]。

经颅电刺激(transcranial directcurrent stimulation, tDCS)是一种非侵入性向脑部输入微弱的恒定直流电流增加或降低神经元兴奋性,从而引起脑功能改变。tDCS设备包含作用电极和参比电极。作用电极可以为阳极电极或阴极电极,通常将阳极电极置于靶区上方称为阳极tDCS(anode tDCS, a-tDCS),而阴极电极置于靶区上方则称为阴极tDCS(cathode tDCS, c-tDCS)。STICA研究评估了c-tDCS在急性大脑中动脉卒中患者中的安全性、可行性及疗效,该研究纳入了45例发病4.5 h内的患者,结果显示,c-tDCS与假刺激组24 h内梗死体积增长无显著差异,但中重度卒中及LVO患者亚组中差异更加明显^[48]。在此基础上,利用c-tDCS联合虚拟现实(virtual reality, VR)治疗比单独VR治疗,对改善缺血性卒中患者的上肢

运动功能、功能表现及生活质量具有更强的促进作用^[49]。a-tDCS联合命名治疗对失语症患者的图片描述效率有改善,但未显著提高命名恢复^[50]。a-tDCS结合吞咽动作训练可有效改善吞咽障碍^[51]。而双半球tDCS在慢性卒中患者中显著改善运动功能,且疗效持续至干预后1周^[52-53]。总体看来,有关tDCS对AIS后脑保护的临床研究仍然较少,且样本量较小。如何更加合理地设计试验,探索最优刺激参数,仍然是需要解决的难题。

迷走神经刺激(vagus nerve stimulation, VNS)是通过刺激迷走神经改善神经可塑性,促进功能恢复的神经调控技术。一项AIS后VNS联合上肢运动功能康复试验的研究,纳入了108例发病至少9个月、伴有中度至重度手臂无力的AIS患者,结果表明,VNS组较对照组在上肢运动功能评分量表评分和临床反应率上有显著改善,因此提出VNS适用于中度至重度上肢功能损伤患者^[54]。TR-VENUS研究是一项多中心RCT研究,评估了非侵入性VNS用于AIS急性期治疗的安全性和可行性,该研究纳入69例发病6h以内的急性卒中患者(61例缺血,8例出血),结果表明,VNS在急性卒中情况下可能是安全可行的,但并未减少梗死范围,也未改善临床疗效^[55]。

推荐意见: AIS后超急性期应用c-tDCS发挥脑细胞保护作用的证据不足。对并发肢体功能障碍恢复期患者,可考虑应用a-tDCS,但最优刺激参数仍需探索。AIS恢复期患者,TMS可作为辅助治疗手段,尤其是伴有肢体运动障碍、语言功能障碍的患者。对于AIS慢性期仍患有中度至重度上肢功能障碍的患者,可尝试康复训练结合VNS。

3 小结及展望

在改善AIS患者的预后方面,随着新型治疗靶点的发现、多靶点联合治疗的创新,脑细胞保护疗法持续展现出其重要性和潜在的广阔应用前景。干细胞治疗作为一种具有革新潜力的疗法,但其种类、剂量、干预的时机、给药途径以及患者群体的异质性,可能是导致当前研究结论不一致的重要因素,因此,未来的研究需要更加注重科学设计的严谨性、兼顾伦理的合理性和临床实践的可行性。基于一些小样本的Ⅱ/Ⅲ期研究,考虑到疗效及风险获益的不确定性,当前临床实践暂未对高压氧、亚低温等治疗手段作出推荐,需进一步开展多中心大样本高质量RCT。未来,脑机接口与神经调控技术的协同发展、智能纳米药物的靶向递送以及穿透血脑屏障的纳米载体设计等突破性进展,将为实现减轻脑细胞损伤与促进脑细胞修复提供强大助力,从而显著提升患者预后效果与生活质量,为更多患者带来福音。

利益冲突声明:所有专家组成员均声明无利益冲突。

执笔人:冯洁(中南大学湘雅医院)、刘泽宇(中南大学湘雅医院)、樊屹殊(中南大学湘雅医院)

专家组成员名单(按专家姓名拼音排序):陈会生(中国人民解放军北部战区总医院)、丁晶(复旦大学附属中山医院)、樊东升(北京大学第三医院)、谷文萍(中南大学湘雅医院)、郭军红(山西医科大学第一医院)、韩雁冰(昆明医科大学第一附属医院)、何俐(四川大学华西医院)、洪道俊(南昌大学附属第一医院)、胡治平(中南大学湘雅二医院)、李海鹏(郴州市第一人民医院)、刘新峰(中国科学技术大学附属第一医院)、陆正齐(中山大学附属第三医院)、骆翔(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、孟强(云南省第一人民医院)、潘速跃(南方医科大学南方医院)、秦超(广西医科大学第一附属医院)、孙钦建(山东第一医科大学附属省立医院)、谭兰(青岛市市立医院)、唐亚梅(中山大学孙逸仙纪念医院)、汪昕(复旦大学附属中山医院)、王小珊(南京脑科医院)、王伊龙(北京天坛医院)、王振海(宁夏医科大学总医院)、文国强(海南省人民医院)、吴晓牧(南昌大学第一附属医院)、吴原(广西医科大学第一附属医院)、夏健(中南大学湘雅医院)、肖波(中南大学湘雅医院)、徐安定(暨南大学附属第一医院)、杨清武(陆军军医大学新桥医院)、杨弋(吉林大学第一医院)、姚晓喜(郴州市第一人民医院)、易继平(郴州市第一人民医院)、尹超(南方医科大学南方医院)、曾进胜(中山大学附属第一医院)、张杰文(河南省人民医院)、张哲成(天津市第三中心医院)、朱遂强(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、朱以诚(北京协和医院)

参考文献

- [1] NIE XM, LENG XY, MIAO ZR, et al. Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2023, 54(3): 873-881.
- [2] SAVITZ SI, BARON JC, FISHER M. Stroke treatment academic industry roundtable X: brain cytoprotection therapies in the reperfusion era[J]. *Stroke*, 2019, 50(4): 1026-1031.
- [3] 逮丹,陈玮琪,王雅平,等. 缺血性卒中脑细胞保护科学声明:来自中国卒中学会的科学声明[J]. *中国卒中杂志*, 2024, 19(8): 938-955.
- [4] FISHER M, SAVITZ SI. Pharmacological brain cytoprotection in acute ischaemic stroke: renewed hope in the reperfusion era[J]. *Nat Rev Neurol*, 2022, 18(4): 193-202.
- [5] RIGHT-2 Investigators. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with ultra-acute presumed stroke (RIGHT-2): an ambulance-based, randomised, sham-controlled, blinded, phase 3 trial[J]. *Lancet*, 2019, 393(10175): 1009-1020.
- [6] VAN DEN BERG SA, UNIKEN VENEMA SM, REININK H, et al. Prehospital transdermal glyceryl trinitrate in patients with

- presumed acute stroke (MR ASAP): an ambulance - based, multicentre, randomised, open-label, blinded endpoint, phase 3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(11): 971-981.
- [7] SAVER JL, STARKMAN S, ECKSTEIN M, et al. Prehospital use of magnesium sulfate as neuroprotection in acute stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372(6): 528-536.
 - [8] CHRISTENSON J, HILL MD, SWARTZ RH, et al. Efficacy and safety of intravenous nerinetide initiated by paramedics in the field for acute cerebral ischaemia within 3 h of symptom onset (FRONTIER): a phase 2, multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2025, 405(10478): 571-582.
 - [9] HERNÁNDEZ-JIMÉNEZ M, ABAD-SANTOS F, COTGREAVE I, et al. Safety and efficacy of ApTOLL in patients with ischemic stroke undergoing endovascular treatment: a phase 1/2 randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(8): 779-788.
 - [10] HONG JM, LEE JS, LEE YB, et al. Nelonemdaz for patients with acute ischemic stroke undergoing endovascular reperfusion therapy: a randomized phase II trial[J]. *Stroke*, 2022, 53(11): 3250-3259.
 - [11] ZHU ZL, FU Y, TIAN DC, et al. Combination of the immune modulator fingolimod with alteplase in acute ischemic stroke: a pilot trial[J]. *Circulation*, 2015, 132(12): 1104-1112.
 - [12] WANG AX, JIA BX, ZHANG XL, et al. Efficacy and safety of butylphthalide in patients with acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2023, 80(8): 851-859.
 - [13] GUO ZN, YUE BH, FAN L, et al. Effectiveness of butylphthalide on cerebral autoregulation in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis (EBCAS study): a randomized, controlled, multicenter trial[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2023, 43(10): 1702-1712.
 - [14] YANG QW, GUO CW, YUE CS, et al. Methylprednisolone as adjunct to endovascular thrombectomy for large-vessel occlusion stroke: the MARVEL randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2024, 331(10): 840-849.
 - [15] ZHANG XT, ZHONG WS, MA XD, et al. Ginkgolide with intravenous alteplase thrombolysis in acute ischemic stroke improving neurological function: a multicenter, cluster - randomized trial (GIANT) [J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 792136.
 - [16] CHAMORRO A, AMARO S, CASTELLANOS M, et al. Safety and efficacy of uric acid in patients with acute stroke (URICO-ICTUS): a randomised, double-blind phase 2b/3 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2014, 13(5): 453-460.
 - [17] HILL MD, GOYAL M, MENON BK, et al. Efficacy and safety of nerinetide for the treatment of acute ischaemic stroke (ESCAPE - NA1): a multicentre, double - blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2020, 395(10227): 878-887.
 - [18] HILL MD, GOYAL M, DEMCHUK AM, et al. Efficacy and safety of nerinetide in acute ischaemic stroke in patients undergoing endovascular thrombectomy without previous thrombolysis (ESCAPE-NEXT): a multicentre, double-blind, randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2025, 405(10478): 560-570.
 - [19] CHENG Z, GAO J, DING YC, et al. Arterial glyceryl trinitrate in acute ischemic stroke after thrombectomy for neuroprotection (AGAIN): a pilot randomized controlled trial[J]. *Neurotherapeutics*, 2023, 20(6): 1746-1754.
 - [20] KIM JS, LEE KB, PARK JH, et al. Safety and efficacy of otauplasmastat in patients with acute ischemic stroke requiring tPA (SAFE - TPA): a multicenter, randomized, double - blind, placebo-controlled phase 2 study[J]. *Ann Neurol*, 2020, 87(2): 233-245.
 - [21] LYDEN P, PRYOR KE, COFFEY CS, et al. Final results of the RHAPSODY Trial: a multi-center, phase 2 trial using a continual reassessment method to determine the safety and tolerability of 3K3A - APC, a recombinant variant of human activated protein C, in combination with tissue plasminogen activator, mechanical thrombectomy or both in moderate to severe acute ischemic stroke[J]. *Ann Neurol*, 2019, 85(1): 125-136.
 - [22] WAHLGREN N, THORÉN M, HÖJEBERG B, et al. Randomized assessment of imatinib in patients with acute ischaemic stroke treated with intravenous thrombolysis[J]. *J Intern Med*, 2017, 281(3): 273-283.
 - [23] XU J, WANG AX, MENG X, et al. Edoxaban dextroboenol versus edoxaban alone for the treatment of acute ischemic stroke: a phase III, randomized, double - blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(3): 772-780.
 - [24] FU Y, WANG AX, TANG RH, et al. Sublingual edoxaban dextroboenol for the treatment of acute ischemic stroke: the TASTE-SL randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81(4): 319-326.
 - [25] NI J, YAO M, WANG LH, et al. Human urinary kallidinogenase in acute ischemic stroke: a single-arm, multicenter, phase IV study (RESK study)[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1493-1503.
 - [26] WANG MM, GUO CW, YANG J, et al. The effectiveness and safety of human urinary kallidinogenase in acute ischemic stroke patients undergoing endovascular therapy[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2024, 44(9): 1565-1576.
 - [27] ELKINS J, VELTKAMP R, MONTANER J, et al. Safety and efficacy of natalizumab in patients with acute ischaemic stroke (ACTION): a randomised, placebo - controlled, double - blind phase 2 trial[J]. *Lancet Neurol*, 2017, 16(3): 217-226.
 - [28] ELKIND MSV, VELTKAMP R, MONTANER J, et al. Natalizumab in acute ischemic stroke (ACTION II): a randomized, placebo-controlled trial[J]. *Neurology*, 2020, 95(8): e1091-e1104.
 - [29] LEES KR, ZIVIN JA, ASHWOOD T, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(6): 588-600.
 - [30] SHUAIB A, LEES KR, LYDEN P, et al. NXY - 059 for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357

- (6): 562-571.
- [31] BLADIN CF, CHEUNG NWAH, DEWEY HM, et al. Management of poststroke hyperglycemia: results of the TEXAIS randomized clinical trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(12): 2962-2971.
 - [32] CHABRIAT H, BASSETTI CL, MARX U, et al. Safety and efficacy of GABAA $\alpha 5$ antagonist S44819 in patients with ischaemic stroke: a multicentre, double - blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(3): 226-233.
 - [33] 夏健, 殷俊, 熊涛, 等. 谷红注射液治疗急性缺血性脑卒中的多中心、随机、双盲、安慰剂对照临床研究[J]. *国际神经病学神经外科学杂志*, 2024, 51(4): 1-7.
 - [34] WU LF, SONG HQ, ZHANG C, et al. Efficacy and safety of *Panax notoginseng* saponins in the treatment of adults with ischemic stroke in China: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(6): e2317574.
 - [35] ZHANG Q, WANG AX, XU Q, et al. Efficacy and safety of ginkgo diterpene lactone meglumine in acute ischemic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Netw Open*, 2023, 6(8): e2328828.
 - [36] DONG Y, ZHANG JY, WANG YX, et al. Effect of ginkgolide in ischemic stroke patients with large artery atherosclerosis: results from a randomized trial[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2021, 27(12): 1561-1569.
 - [37] KOCH G, BONNÌ S, CASULA EP, et al. Effect of cerebellar stimulation on gait and balance recovery in patients with hemiparetic stroke: a randomized clinical trial[J]. *JAMA Neurol*, 2019, 76(2): 170-178.
 - [38] LIAO LY, ZHU Y, PENG QY, et al. Intermittent theta - burst stimulation for stroke: primary motor cortex versus cerebellar stimulation: a randomized sham-controlled trial[J]. *Stroke*, 2024, 55(1): 156-165.
 - [39] KOCH G, BONNÌ S, GIACOBBE V, et al. θ -burst stimulation of the left hemisphere accelerates recovery of hemispatial neglect [J]. *Neurology*, 2012, 78(1): 24-30.
 - [40] VINK JJT, VAN LIESHOUT ECC, OTTE WM, et al. Continuous theta - burst stimulation of the contralesional primary motor cortex for promotion of upper limb recovery after stroke: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(8): 1962-1971.
 - [41] WANG Q, ZHANG D, ZHAO YY, et al. Effects of high - frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the contralesional motor cortex on motor recovery in severe hemiplegic stroke: a randomized clinical trial[J]. *Brain Stimul*, 2020, 13(4): 979-986.
 - [42] PRUVOST - ROBIEUX E, BENZAKOUN J, TURC G, et al. Cathodal transcranial direct current stimulation in acute ischemic stroke: pilot randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2021, 52(6): 1951-1960.
 - [43] CHEN HS, CUI Y, LI XQ, et al. Effect of remote ischemic conditioning vs usual care on neurologic function in patients with acute moderate ischemic stroke: the RICAMIS randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2022, 328(7): 627-636.
 - [44] CUI Y, YUAN ZM, LIU QY, et al. Remote ischemic conditioning and outcomes in acute ischemic stroke with versus without large artery atherosclerosis[J]. *Stroke*, 2023, 54(12): 3165-3168.
 - [45] CUI Y, CHEN YN, NGUYEN TN, et al. Duration of remote ischemic conditioning and outcome in acute ischemic stroke[J]. *J Am Heart Assoc*, 2024, 13(7): e033609.
 - [46] HOU CB, LAN J, LIN YN, et al. Chronic remote ischaemic conditioning in patients with symptomatic intracranial atherosclerotic stenosis (the RICA trial): a multicentre, randomised, double - blind sham - controlled trial in China[J]. *Lancet Neurol*, 2022, 21(12): 1089-1098.
 - [47] BLAUENFELDT RA, HJORT N, VALENTIN JB, et al. Remote ischemic conditioning for acute stroke: the RESIST randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2023, 330(13): 1236-1246.
 - [48] LI Q, GUO JX, CHEN HS, et al. Remote ischemic conditioning with medical management or reperfusion therapy for acute ischemic stroke: a systematic review and meta - analysis[J]. *Neurology*, 2024, 102(7): e207983.
 - [49] YAO XL, CUI LJ, WANG JX, et al. Effects of transcranial direct current stimulation with virtual reality on upper limb function in patients with ischemic stroke: a randomized controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2020, 17(1): 73.
 - [50] STOCKBRIDGE MD, ELM J, BREINING BL, et al. Transcranial direct - current stimulation in subacute aphasia: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2023, 54(4): 912-920.
 - [51] KUMAR S, WAGNER CW, FRAYNE C, et al. Noninvasive brain stimulation may improve stroke-related dysphagia: a pilot study[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1035-1040.
 - [52] HSU SP, LU CF, LIN BF, et al. Effects of bihemispheric transcranial direct current stimulation on motor recovery in subacute stroke patients: a double - blind, randomized sham - controlled trial[J]. *J Neuroeng Rehabil*, 2023, 20(1): 27.
 - [53] LINDENBERG R, RENGA V, ZHU LL, et al. Bi-hemispheric brain stimulation facilitates motor recovery in chronic stroke patients[J]. *Neurology*, 2010, 75(24): 2176-2184.
 - [54] DAWSON J, LIU CY, FRANCISCO GE, et al. Vagus nerve stimulation paired with rehabilitation for upper limb motor function after ischaemic stroke (VNS - REHAB): a randomised, blinded, pivotal, device trial[J]. *Lancet*, 2021, 397(10284): 1545-1553.
 - [55] ARSAVA EM, TOPCUOGLU MA, AY I, et al. Assessment of safety and feasibility of non-invasive vagus nerve stimulation for treatment of acute stroke[J]. *Brain Stimul*, 2022, 15(6): 1467-1474.