

进展性缺血性脑卒中临床诊疗研究进展

庞伟平¹, 王保爱^{1,2}

1. 山西医科大学汾阳学院, 山西 汾阳 032200; 2. 山西医科大学附属汾阳医院神经内科, 山西 汾阳 032200

摘要: 进展性缺血性脑卒中 (PIS) 是一种特殊类型的脑卒中, 是指经过规范治疗后患者神经功能仍进行性加重的脑卒中, 治疗难度大, 预后比普通型脑卒中更差, 它的发病机制复杂, 临床上尚无标准的治疗方案。但是, 近年来, 随着研究的深入, PIS 的防治取得了很大的进展。本文就 PIS 的发病机制及治疗等方面进行综述, 以期为 PIS 的临床诊疗提供一定依据。

关键词: 进展性缺血性脑卒中; 血流动力学; 炎症因子; 缺血再灌注; 溶栓; 抗血小板治疗; 抗凝

中图分类号: R743.3 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)03-0380-06

Clinical diagnosis and treatment of progressive stroke

Pang Wei-ping*, Wang Bao-ai

* Fenyang College of Shanxi Medical University, Fenyang, Shanxi 032200, China

Corresponding author: Wang Bao-ai, E-mail: wbaoai@tom.com

Abstract: Progressive ischemic stroke (PIS) is a special type of stroke. It refers to a stroke in which the neurological function of patients is still getting worse after standardized treatment. The treatment of PIS is difficult and its prognosis is worse than that of ordinary stroke. PIS has a complex pathogenesis, and there is no standard treatment scheme in clinical practice. However, in recent years, with the deepening of research, the prevention and treatment of PIS has made great progress. This article reviews the pathogenesis and treatment of PIS, hoping to provide some basis for clinical diagnosis and treatment of PIS.

Keywords: Progressive ischemic stroke; Hemodynamics; Inflammatory factors; Ischemia reperfusion; Thrombolysis; Antiplatelet therapy; Anticoagulation

Fund program: Key Medical Research Projects in Shanxi Province (2021XM41)

目前,急性缺血性脑卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 是我国面临的重大棘手问题之一,其带来的经济负担位居全球第一^[1]。根据 2018 年中国卒中协会发布的指南, AIS 的特异性治疗主要包括改善脑血循环 (如静脉溶栓、血管内介入治疗、抗血小板、抗凝、降纤等)、他汀类药物以及脑保护治疗^[2]。大部分 AIS 患者在经过上述治疗后,症状得到极大改善,但部分患者神经功能呈进行性加重,临床上将这种特殊类型的缺血性脑卒中称为进展性缺血性脑卒中 (progressive ischemic stroke, PIS)。PIS 占 AIS 的 26%~43%,比普通类型的缺血性脑卒中治疗难度更大,预后更差,严重影响患者的生活质量^[3]。因此,寻求 PIS 的有效预防及治疗方法具有重大意义。随着临床研究的深入,近年来, PIS 的防治已取得了很大的进展,给 PIS 患者带来了新希望,本文通过对 PIS 的治疗研究进展进行综述,希望能为 PIS 的临床治疗提供一定的参考。

1 PIS 的定义

早在 1985 年, Gautier 就提出了 PIS 这一概念,在后续研

究中还有采用早期神经功能恶化 (early neurological deterioration, END)、卒中进展等定义。2004 年,欧洲进展性脑卒中研究组提出了 PIS 的诊断标准,即发病 3 d 内病情进行性加重,与基线评分相比,斯堪的纳维亚卒中量表 (scandinavian stroke Scale, SSS) 评分中意识水平、上下肢运动或眼球运动评分至少降低 2 分,和 (或) 语言评分至少降低 3 分,或在 AIS 发病 72 h 内死亡^[4]。尽管如此,目前,国内外学者对于 PIS 的定义仍未达成统一共识,主要体现在评价时间窗 (24 h、72 h、7 d 等) 和评估方法 [SSS 评分、美国国立卫生院神经功能缺损评分 (NIHSS) 评分、加拿大神经量表 (Canadian-NS) 评分等] 的不同,如何评估 PIS 仍是未来研究面临的一大挑战。

2 PIS 的发病机制

PIS 的发病机制尚未完全明确,可能的发病机制主要有以下几方面。

2.1 血流动力学机制 有研究发现灌注不足的 AIS 患者容易

DOI: 10.13429/j.cnki.cjcr.2023.03.014

基金项目: 山西省医学重点科研项目 (2021XM41)

通信作者: 王保爱, E-mail: wbaoai@tom.com

出版日期: 2023-03-20

出现 PIS^[5]。目前,脑灌注压降低被认为是卒中后病情进展的重要血流动力学原因,而脑灌注压主要受颅内压、血压和血管管径的影响。颅内压升高会降低脑灌注压,从而阻碍缺血脑组织恢复脑血流。卒中后脑组织会逐渐出现细胞毒性水肿、离子性水肿和血管源性水肿^[6]。脑组织的肿胀是颅内压升高的主要机制。在水肿过程中,梗死面积大的患者可能会出现恶性脑水肿,导致颅内压升高、脑疝,导致病情进展^[7]。然而,最近一项研究却提出卒中后 24 h 的颅内压主要受到脑脊液流出阻力的影响,而不是脑水肿^[8]。但是,不管是哪一种机制导致颅内压升高,都会导致脑灌注压降低,因此,降低颅内压可能会改善 END,美国卒中协会曾提出,单侧大脑中动脉梗死的患者,给予药物治疗后,如果因为脑肿胀而在 48 h 内出现恶化,可考虑颅骨减压术(>60 岁)^[9]。

在一定的平均动脉血压范围内,脑组织具有自动调节脑血流的能力^[10]。根据 Petersen 等^[11]报道,卒中后大脑自动调节能力丧失,使 AIS 患者易受血压变化的影响,可能会出现因低灌注或高灌注而导致的 END。Zhang 等^[12]发现卒中后低灌注会导致梗死扩张,而个体化降压是改善预后的关键。

Lee 等^[13]发现伴颅内动脉粥样硬化性狭窄的患者由于病变扩大或低灌注使病情更容易进展,动脉粥样硬化会刺激血小板聚集,使原有斑块变大,逐渐堵塞血管,而不稳定的斑块脱落会堵塞侧支循环或其他部位,这些均可引起血管狭窄,导致血流量减少,降低脑灌注压。

此外,血流动力学改变会引起原位血栓延长和再栓塞,特别是在溶栓后 24 h 内,可能是原始血栓附近血液瘀滞,激活了生理性凝血过程,还有另一个可能是凝血活性增加和抵抗纤溶酶促进了病理性血栓形成^[14]。

2.2 炎症因子作用 脑梗死后,免疫细胞被募集到梗死部位,释放炎症介质,产生炎症反应,早期的炎症反应可限制缺血应激,但是,如果炎症反应得不到控制,则会进一步损伤神经元和神经胶质细胞,影响大脑修复和功能恢复^[15]。

Zang 等^[16]发现在 AIS 发病后第 3 天、第 7 天和第 14 天,进展组 C-反应蛋白(CRP)水平均高于非进展组。其可能的机制是脑梗死后会出现脑水肿,脑水肿引起的身体炎症反应会促进脑部的炎症反应,使脑梗死加重。2016 年,Paquissi^[17]就曾发现急性脑梗死患者的高敏 CRP(hs-CRP)水平可能会因为脑水肿的发生而升高。

基质金属蛋白酶(MMP)-9 会促进分解细胞外基质和脑血管基底膜,导致血脑屏障破坏、神经元损伤和出血转化。一项纳入了 12 个临床研究的 meta 分析证实了 MMP-9 与 AIS 后的出血转化具有相关性,对出血转化具有较高的预测价值(敏感性 85%,特异性 79%)^[18]。Kim 等^[19]发现出血转化是血栓切除术出现 PIS 的独立危险因素。

Deng 等^[20]发现 END 组 1~7 d 白细胞介素(IL)-6 水平明显高于非 END 组,IL-6 的增加与血管内治疗(EVT)后发生 END 的风险相关。IL-6 除了可以诱导肝脏产生 CRP 外,还可以促进细胞间黏附分子的表达,使炎症细胞黏附和聚集,从而加速斑块破裂,导致易损斑块和血栓形成。

Zang 等^[16]发现进展组在梗死后第 3、7、14 天的纤维蛋白原(FIB)水平高于未进展组患者。FIB 可与淋巴细胞和内皮细胞的相互作用位点结合,促进动脉粥样硬化的发生。它还可以通过激活凝血级联反应,形成纤维蛋白凝块,促进动脉血栓形成的发生和发展,导致病情恶化。

2.3 缺血再灌注损伤 再灌注损伤的具体机制尚未完全清楚。据报道,再灌注损伤可能是由过量的氧自由基和广泛的炎症反应引起^[21]。在血液再灌注过程中,由于氧气得到补充,线粒体可以产生大量的活性氧,这些活性氧可通过 DNA 损伤、脂质过氧化等引起神经元凋亡,导致脑组织的功能和结构损伤^[22]。活性氧可引起钙超载,钙超载被认为是再灌注损伤的另一个关键机制。钙超载后,神经元细胞可通过多种途径上调炎症小体,引起神经炎症,进一步损伤神经元^[23]。Enzmann 等^[24]就发现再灌注损伤与炎症密切相关,特别是中性粒细胞的参与及其蛋白酶的释放,会促进半暗区存活的神经细胞发生氧化应激,使脑组织损伤进一步加重。此外,再灌注产生的大量的氧自由基激活 Ca^{2+} 依赖酶后,会破坏 DNA 结构,使大脑中的谷氨酸增多。谷氨酸过量释放会对突触后膜受体产生高频刺激,引起兴奋性神经毒性,最终导致神经元死亡。因此,再灌注损伤被认为是一个非常复杂的病理生理过程,可能涉及到神经元凋亡、线粒体功能障碍、活性氧的过量释放和促炎因子释放增加,还可能与钙超载和兴奋性氨基酸的释放有关^[25]。

2.4 其他 除上述机制外,有研究认为高血糖、癫痫发作、复发性缺血性卒中、肺炎、心肌梗死也会导致病情进展,热疗和缺氧也被认为与 END 相关^[8,26]。

3 PIS 的临床治疗

PIS 是一种特殊类型的脑梗死,目前尚无规范的治疗方案,但近年来的研究为 PIS 的防治提供了参考,主要有以下几个方面。

3.1 静脉溶栓治疗 静脉溶栓治疗可快速恢复闭塞血管血流,改善患者的预后,是目前脑梗死急性期首选的治疗方式,但是,由于时间窗短,大部分患者到达医院时已超出溶栓时间窗,此外,溶栓后可能会因为再栓塞等多种机制的作用,出现病情进展,如何延长溶栓时间窗以及治疗溶栓后出现的 PIS 引起了学者们的关注。

3.1.1 超时间窗研究 1995 年,NINDS 试验的发表拉开了溶栓时代的帷幕,该试验发现发病 3 h 内使用阿替普酶(rt-PA)溶栓能改善患者 3 个月的预后^[27]。基于此,美国食品药品监督管理局(FDA)于 1996 年正式批准 rt-PA 用于卒中后 3 h 的治疗。NINDS 试验发布后,溶栓时间窗被推荐在 3 h 内,直到 2008 年,发表在《新英格兰医学杂志》上的 ECASS III 试验发现发病 3~4.5 h 内静脉注射 rt-PA 能显著改善患者的临床结局,但 rt-PA 会增加颅内症状性出血风险^[28]。ECASS III 试验发布后,美国卒中学会(ASA)提出了延长静脉溶栓时间窗的建议,指出卒中后 3~4.5 h 内的患者,经严格筛选后,可予 rt-PA 治疗(I 类建议,证据 B 级),2010 年,我国的指南对发病 3~4.5 h

的患者也给出了推荐意见(Ⅰ级推荐,Ⅱ级证据)。ECASS Ⅲ试验成功改写了中美指南,被认为是静脉溶栓领域里的里程碑式研究,即便如此,超时间窗治疗的临床需求依然强烈,超时间窗治疗的研究仍在继续。2019年, Ma等^[29]利用CT或MRI灌注成像技术筛选出梗死和灌注不匹配(即缺血核心<70 ml,严重低灌注脑容量>10 ml,灌注病变/缺血核心错配比>1.2)的患者,最终纳入了225例发病时间在4.5~9 h的AIS患者或入睡到发病在9 h内的醒后卒中患者,发现rt-PA组3个月预后良好的比例高于安慰剂组(35.4% vs 28.5%, $P<0.05$),但症状性颅内出血风险高于安慰剂组(6.2% vs 0.9%),这说明rt-PA静脉溶栓获益时间窗超过4.5 h。同年,在一项纳入了EXTEND、ECASS4-EXTEND和EPITHET三个临床随机试验的meta分析发现,卒中后4.5~9 h接受rt-PA治疗虽然出血风险比使用安慰剂高,但是能够获得良好的预后^[30]。2019年,ASA对发病时间>4.5 h的患者给出了溶栓推荐意见(Ⅱa, B-R)^[31]。2021年,欧洲卒中组织也提出发病在4.5~9 h的患者,影像学不匹配,且不适合或未计划机械取栓,可予rt-PA溶栓治疗(强推荐,低质量证据)^[32]。

3.1.2 溶栓后抗血小板治疗研究 静脉溶栓后约有11.8%的AIS患者会出现恶化,其中,由持续闭塞或再闭塞引起病情恶化的患者占82%^[33]。溶栓后抗血小板治疗是否能减少再闭塞引起了学者们的关注。1995年,MAST-I试验将622例患者按2×2完全随机设计给予链激酶和阿司匹林治疗发现,发病6 h内联合治疗组患者10 d内的死亡风险明显升高,其中高达10%的患者出现了症状性颅内出血,但是在存活的患者中,联合治疗组有65%的患者获得了良好结局,而仅使用链激酶组只有53%,明显降低了6个月病死率和严重残疾的发生率^[34]。由于rt-PA的症状性颅内出血风险低于链激酶,2012年,荷兰阿姆斯特丹大学医学中心Zinkstok团队选择了将rt-PA与阿司匹林联合,并在《柳叶刀》上发表了ARTIS试验,发现与rt-PA溶栓24 h后常规抗血小板治疗相比,早期使用阿司匹林(在rt-PA治疗开始后90 min内静脉注射300 mg阿司匹林)并不能改善患者3个月的预后,阿司匹林组症状性颅内出血的发生率达到了4.3%,明显高于常规治疗组(1.6%)^[35]。最终,该试验被提前终止。ARTIS试验并没有发现溶栓后早期抗血小板治疗改善预后的有力证据,可能是试验的过早终止降低了结果评估的准确性;其次,该试验患者只在病情恶化时才行头颅CT检查,并未除外用药前已发生的症状性颅内出血。ARTIS试验的提前终止并未对已有的指南产生影响。目前,国内外指南仍推荐溶栓24 h后再开始抗血小板治疗。但是,ARTIS试验却给了学者们新的启发,该试验入组的是年龄≥18岁的并接受了rt-PA溶栓的AIS患者,并没有进行筛选。同时,该研究静脉注射阿司匹林的用量较大,这可能是高出血风险的主要原因。2019年, Wu等^[36]纳入了187例rt-PA溶栓后24 h内恶化的患者,其中,121例患者在溶栓后24 h内给予小剂量替罗非班治疗,发现替罗非班组并未增加出血(包括症状性颅内出血、其他脑出血、全身严重出血)及死亡风险,反而能改善3个月的预后。替罗非班是一种新型抗血小板

药,主要通过可逆性结合GPⅡb/Ⅲa受体来达到阻断血栓形成的目的,具有起效快、停药后血小板功能恢复快的特点,安全性较高。早在2019年,我国专家共识就推荐溶栓后2~12 h可使用替罗非班辅助治疗(Ⅱa级推荐,Ⅲ级证据)^[37]。2021年,国内一项研究纳入了84例溶栓后再闭塞的患者同样证明了替罗非班的安全有效性^[38]。最近, Zhang等^[39]进行的前瞻性随机试验纳入了73例溶栓后恶化的患者,发现溶栓后24 h内给予替罗非班治疗比常规抗血小板治疗更能显著降低第7天的NIHSS评分及90 d的MRS评分,且不增加出血风险。替罗非班治疗可改善溶栓后恶化患者的预后,但仍需更多高质量的大型随机对照试验来提供权威的证据。

3.1.3 溶栓后抗凝治疗研究 抗凝治疗可以通过抑制凝血酶活性来阻止血栓扩大,防止病情进展,有研究发现早期使用抗凝药物可以降低溶栓后原位血栓延长或再栓塞的发生^[14]。但是,最近一项小鼠颈动脉溶栓中风模型试验发现加入阿加曲班后,虽然可以使rt-PA溶栓再通率从30%以下提高到50%,但是抗凝会使颈动脉上富含血小板的血栓不稳定,发生脱落,堵塞大脑中动脉远端,死亡率增加^[40]。

3.2 血管内治疗 血管内治疗也是早期恢复脑血流的关键措施,可阻止病情进展。Renú等^[41]纳入242例颈内动脉中段或大脑中动脉M1段闭塞的AIS患者,发现机械取栓可以明显降低快速进展组(梗死进展率≥4.8 ml/h)梗死扩张速度和梗死体积。血管内治疗可能会损伤血管内皮,导致急性血栓形成,出现PIS。有研究发现替罗非班有助于改善血管内治疗后再闭塞,但其安全性及有效性仍存在争议^[42-43]。我国介入治疗指南中提出,非桥接治疗的患者经过血管内治疗后,即可给予抗血小板治疗(Ⅰ级推荐,Ⅲ级证据),而接受桥接治疗的患者应在溶栓24 h后再进行抗血小板治疗(Ⅲ级推荐,Ⅲ级证据)^[44]。此外,术后使用抗凝药(如阿加曲班)也可防止机械取栓后再闭塞,而桥接治疗的患者在溶栓期间联合阿加曲班能提高血管再通率^[45]。

3.3 抗血小板治疗 抗血小板治疗是时间窗外的主要措施,也是预防PIS发生的重要手段,有研究发现首次脑梗死的患者发病后口服阿司匹林能使PIS的风险降低97%^[46]。我国指南明确提出不适合静脉溶栓或血管内取栓的患者,如果没有禁忌证,应尽早予阿司匹林治疗(Ⅰ级推荐,Ⅰ级证据)^[2]。国内一项Meta分析纳入了27个RCT试验,发现与单用阿司匹林治疗PIS相比,阿司匹林联合氯吡格雷治疗能明显改善神经功能^[47]。但是这种获益可能会被不良反应的风险和死亡率所抵消,这说明阿司匹林联合其他抗血小板药物治疗PIS是有效的,但是应仔细评估获益和风险,做出最佳决策。

Philipps等^[48]发现替罗非班仅能改善小血管闭塞组PIS患者的神经功能,但不能改善大血管闭塞组PIS患者的神经功能。小动脉闭塞型发生进展的主要原因是小动脉玻璃样变、颅内穿通动脉粥样硬化血栓形成、内皮功能障碍等,GPⅡb/Ⅲa抑制剂被认为能够通过干扰这些机制来改善微循环。于是,在2019年,专家共识提出静脉输注替罗非班可用于治疗小动脉闭塞型的PIS(Ⅱb级推荐,Ⅱ级证据)^[37]。国内一项

研究纳入了55例后循环缺血的PIS患者,发现在14d时,治疗组的NIHSS评分明显低于对照组,同时,治疗组30d的预后优于对照组^[49]。该研究虽然没有进行病因分型,却得出了类似的结论,可能是由于排除了意识障碍和后循环主干完全闭塞的患者,这意味着该研究的主要对象也是小动脉闭塞患者。因此,在PIS患者中单独使用替罗非班是安全的,但是不同的卒中亚型有不同的发病机制,导致替罗非班的治疗效果有所差异。Zhang等^[50]纳入了337例时间窗外的PIS患者,发现替罗非班/奥扎格雷组在治疗后24h和7d的血小板聚集和纤维蛋白原水平显著低于其他两组,NIHSS评分在24h、1周和2周时也显著低于其他两组,这说明替罗非班能够改善溶栓治疗时间窗外PIS患者预后,与其他抗血小板药物联用效果可能更佳,但该研究没有进行病因分型。

3.4 抗凝治疗 抗凝治疗在大型荟萃分析中被认为对AIS患者短期、长期预后无益,且会增加症状性颅内出血的风险^[51]。其在PIS中的应用备受争议。有研究发现在AIS发病14d内,与单纯使用阿司匹林相比,低分子肝素能更有效降低END的发生率,同时,使用低分子肝素的出血风险与双抗治疗、单纯阿司匹林治疗没有显著区别^[52]。最近,Xia等^[53]对5项RCT试验进行荟萃分析,发现低分子肝素减少非心源性卒中患者发生END的效果比阿司匹林更好,两者的症状性颅内出血风险相当,但低分子肝素可能还会增加颅内出血风险。分析这种差异可能是由于该研究不包括安慰剂对照试验,导致症状性颅内出血的发生率下降,此外,该研究进行了病因分析,所以疗效上也有差异。

最近,新型抗凝药逐渐走进了学者们的视野,特别是阿加曲班,中国脑卒中专家组在2010年曾推荐用于PIS的治疗。一项荟萃分析发现,阿加曲班可以降低END的发生率,且不增加出血风险^[54]。Wang等^[55]纳入了304例急性非腔隙性单发皮质下梗死的患者发现,经过阿加曲班联合单抗治疗后,能减轻进行性神经功能缺损。Li等^[56]发现在双抗治疗基础上,持续静脉输注阿加曲班2~5d,可有效预防大动脉粥样硬化型脑梗死发生END,但是该研究属于中等样本量的非随机对照试验,可靠性仍有待验证。目前,一项多中心、随机对照试验正在国内开展,该试验旨在探讨阿加曲班联合双抗治疗是否能预防分支动脉粥样硬化患者END的发生^[57]。2021年,专家共识提出可用阿加曲班+阿司匹林来治疗NIHSS在5~15分且出血风险低的患者(弱推荐,中等质量证据)^[58]。综上所述,抗凝治疗目前仍存在争议,它可能会降低PIS的发生,临床上应仔细权衡利弊,严格掌握抗凝治疗的适应症和禁忌症,挑选合适的患者,注意抗凝治疗开始时间及持续时间,及时评估患者出血风险,减少出血事件发生。

3.5 智慧医疗 科技的蓬勃发展给医疗行业注入了新活力,新型医疗模式应运而生。我国“十四五”规划提出了“智慧医疗”,即将5G技术、互联网+等前沿技术应用于医疗行业,以数字化发展建设健康中国。溶栓和血管内治疗是阻止病情进展的关键手段,但是偏远地区患者往往会错过治疗,因此,远程医疗成为了时代发展的必然。意大利一项研究发现在枢纽医

院建立远程卒中网络,专家通过远程会诊指导辐射医院溶栓治疗可以明显提升溶栓率,从2016年到2019年,枢纽医院溶栓率从10%上升到20%,而辐射医院从5%以下上升到15%^[59]。德国一项在包括了13个远程医疗辅助卒中中心的非城市地区进行的研究中,157例决定进行机械取栓的AIS患者分为飞行干预组和院内转移组,结果发现飞行干预组仅用了58min,而院内转移组为148min,这说明远程医疗可以明显缩短患者就医时间,尽早开通闭塞血管^[60]。

4 小结

PIS是一种特殊类型的脑梗死,具有多种发病机制,这意味着可能存在着多种治疗靶点。PIS的治疗仍处在探索阶段,仍需要更多的研究来提供循证学依据。

利益冲突 无

参考文献

- [1] GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. *Lancet*, 2020, 396(10258): 1204–1222.
- [2] 彭斌,吴波.中国急性缺血性脑卒中诊治指南2018[J].*中华神经科杂志*,2018,51(9):666–682.
Peng B, Wu B. Chinese guidelines for diagnosis and treatment of acute ischemic stroke 2018 [J]. *Chin J Neurol*, 2018, 51(9): 666–682.
- [3] Bai J. Clinical efficacy and safety of urinary kallidinogenase combined with butylphthalide in the treatment of progressive cerebral infarction[J]. *Am J Transl Res*, 2021, 13(12): 13909–13915.
- [4] Birschel P, Ellul J, Barer D. Progressing stroke: towards an internationally agreed definition[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2004, 17(2/3): 242–252.
- [5] Zhang DF, Zhong WS, Chen LW, et al. Corticospinal tract hypoperfusion associated with unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 854915.
- [6] DeHoff G, Lau W. Medical management of cerebral edema in large hemispheric infarcts[J]. *Front Neurol*, 2022, 13: 857640.
- [7] Dowlati E, Sarpong K, Kamande S, et al. Abnormal neurological pupil index is associated with malignant cerebral edema after mechanical thrombectomy in large vessel occlusion patients[J]. *Neurol Sci*, 2021, 42(12): 5139–5148.
- [8] Alshuhri MS, Gallagher L, McCabe C, et al. Change in CSF dynamics responsible for ICP elevation after ischemic stroke in rats: a new mechanism for unexplained END? [J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11(2): 310–318.
- [9] Powers WJ, Rabinstein AA, 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–e418.

- [10] Al-Kawaz M, Cho SM, Gottesman RF, et al. Impact of cerebral autoregulation monitoring in cerebrovascular disease: a systematic review[J]. *Neurocrit Care*, 2022, 36(3): 1053–1070.
- [11] Petersen NH, Silverman A, Strander SM, et al. Fixed compared with autoregulation-oriented blood pressure thresholds after mechanical thrombectomy for ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2020, 51(3): 914–921.
- [12] Zhang Z, Pu YH, Mi DH, et al. Cerebral hemodynamic evaluation after cerebral recanalization therapy for acute ischemic stroke[J]. *Front Neurol*, 2019, 10: 719.
- [13] Lee SJ, Lee DG. Distribution of atherosclerotic stenosis determining early neurologic deterioration in acute ischemic stroke[J]. *PLoS One*, 2017, 12(9): e0185314.
- [14] Seners P, Hurford R, Tisserand M, et al. Is unexplained early neurological deterioration after intravenous thrombolysis associated with Thrombus extension? [J]. *Stroke*, 2017, 48(2): 348–352.
- [15] Zhang GF, Li Q, Tao WJ, et al. Sigma-1 receptor-regulated efferocytosis by infiltrating circulating macrophages/microglial cells protects against neuronal impairments and promotes functional recovery in cerebral ischemic stroke[J]. *Theranostics*, 2023, 13(2): 543–559.
- [16] Zang RS, Zhang H, Xu Y, et al. Serum C-reactive protein, fibrinogen and D-dimer in patients with progressive cerebral infarction[J]. *Transl Neurosci*, 2016, 7(1): 84–88.
- [17] Paquissi FC. The predictive role of inflammatory biomarkers in atrial fibrillation as seen through neutrophil-lymphocyte ratio mirror[J]. *J Biomark*, 2016, 2016: 8160393.
- [18] Wang L, Wei CC, Deng LH, et al. The accuracy of serum matrix metalloproteinase-9 for predicting hemorrhagic transformation after acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2018, 27(6): 1653–1665.
- [19] Kim JM, Bae JH, Park KY, et al. Incidence and mechanism of early neurological deterioration after endovascular thrombectomy[J]. *J Neurol*, 2019, 266(3): 609–615.
- [20] Deng QW, Huang S, Li S, et al. Inflammatory factors as potential markers of early neurological deterioration in acute ischemic stroke patients receiving endovascular therapy—the AISRNA study[J]. *J Inflamm Res*, 2021, 14: 4399–4407.
- [21] Li C, Zhao ZH, Luo YF, et al. Macrophage-disguised Manganese dioxide nanoparticles for neuroprotection by reducing oxidative stress and modulating inflammatory microenvironment in acute ischemic stroke[J]. *Adv Sci (Weinh)*, 2021, 8(20): e2101526.
- [22] Yang JL, Mukda S, Chen SD. Diverse roles of mitochondria in ischemic stroke[J]. *Redox Biol*, 2018, 16: 263–275.
- [23] Franke M, Bieber M, Kraft P, et al. The NLRP3 inflammasome drives inflammation in ischemia/reperfusion injury after transient middle cerebral artery occlusion in mice[J]. *Brain Behav Immun*, 2021, 92: 221–231.
- [24] Enzmann G, Kargaran S, Engelhardt B. Ischemia-reperfusion injury in stroke: impact of the brain barriers and brain immune privilege on neutrophil function [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2018, 11: 1756286418794184.
- [25] Zhang Y, Wang SN, Lu F, et al. The neuroprotective effect of pre-treatment with carbon dots from *Crinis Carbonisatus* (carbonized human hair) against cerebral ischemia reperfusion injury [J]. *J Nanobiotechnol*, 2021, 19(1): 257.
- [26] Seners P, Baron JC. Revisiting ‘progressive stroke’: incidence, predictors, pathophysiology, and management of unexplained early neurological deterioration following acute ischemic stroke[J]. *J Neurol*, 2018, 265(1): 216–225.
- [27] 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.
- [28] 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.
- [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] Powers WJ, Rabinstein AA, 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–e418.
- [32] 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–LXII.
- [33] Saqqur M, Molina CA, Salam A, et al. Clinical deterioration after intravenous recombinant tissue plasminogen activator treatment: a multicenter transcranial Doppler study[J]. *Stroke*, 2007, 38(1): 69–74.
- [34] Multicentre Acute Stroke Trial—Italy (MAST-I) Group. Randomised controlled trial of streptokinase, aspirin, and combination of both in treatment of acute ischaemic stroke[J]. *Lancet*, 1995, 346(8989): 1509–1514.
- [35] Zinkstok SM, Roos YB. Early administration of aspirin in patients treated with alteplase for acute ischaemic stroke: a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2012, 380(9843): 731–737.
- [36] Wu CJ, Sun CH, Wang LJ, et al. Low-dose tirofiban treatment improves neurological deterioration outcome after intravenous thrombolysis[J]. *Stroke*, 2019, 50(12): 3481–3487.
- [37] 中国卒中学会. 替罗非班在动脉粥样硬化性脑血管疾病中的临床应用专家共识[J]. *中国卒中杂志*, 2019, 14(10): 1034–1044. Chinese Stroke Association. Chinese experts consensus on clinical application of tirofiban in atherosclerotic cerebrovascular diseases [J]. *Chin J Stroke*, 2019, 14(10): 1034–1044.
- [38] 吕洋, 郝立鹏, 袁超, 等. 替罗非班治疗阿替普酶静脉溶栓后再闭塞脑梗死患者的有效性和安全性分析[J]. *中华神经医学杂志*, 2021, 20(4): 350–355.

- Lyu Y, Hao LP, Yuan C, et al. Tirofiban in patients with re-occlusive ischemic stroke after intravenous thrombolysis with alteplase: an effectiveness and safety analysis[J]. Chin J Neuromed, 2021, 20(4): 350-355.
- [39] Zhang Y, Wang JL, Ma ZX, et al. Prospective pilot study of tirofiban in progressive stroke after intravenous thrombolysis [J]. Front Neurol, 2022, 13: 982684.
- [40] MacLean JAA, Tomkins AJ, Sturgeon SA, et al. Development of a carotid artery thrombolysis stroke model in mice [J]. Blood Adv, 2022, 6(18): 5449-5462.
- [41] Renú Jornet A, Urria X, Laredo C, et al. Benefit from mechanical thrombectomy in acute ischemic stroke with fast and slow progression [J]. J Neurointerv Surg, 2020, 12(2): 132-135.
- [42] Kang DH, Kim YW, Hwang YH, et al. Instant reocclusion following mechanical thrombectomy of in situ thromboocclusion and the role of low-dose intra-arterial tirofiban[J]. Cerebrovasc Dis, 2014, 37(5): 350-355.
- [43] Kellert L, Hametner C, Rohde S, et al. Endovascular stroke therapy: tirofiban is associated with risk of fatal intracerebral hemorrhage and poor outcome[J]. Stroke, 2013, 44(5): 1453-1455.
- [44] 中华医学会神经病学分会,中华医学会神经病学分会脑血管病学组,中华医学会神经病学分会神经血管介入协作组.中国急性缺血性卒中早期血管内介入诊疗指南 2022[J].中华神经科杂志,2022,55(6):565-580.
Cerebral Vascular Group, Neurovascular Intervention Group, Chinese Society of Neurology, Chinese Society of Neurology.Chinese guidelines for the endovascular treatment of acute ischemic stroke 2022[J]. Chin J Neurol, 2022, 55(6): 565-580.
- [45] Berekashvili K, Soomro J, Shen L, et al. Safety and feasibility of argatroban, recombinant tissue plasminogen activator, and intra-arterial therapy in stroke (ARTSS-IA study) [J]. J Stroke Cerebrovasc Dis, 2018, 27(12): 3647-3651.
- [46] Castillo J, Leira R, Moro MÁ, et al. Neuroprotective effects of aspirin in patients with acute cerebral infarction[J]. Neurosci Lett, 2003, 339(3): 248-250.
- [47] 吴燕子,叶珊,刘芳.阿司匹林联合氯吡格雷治疗进展性脑卒中有效性和安全性的 Meta 分析 [J]. 中国药房, 2020, 31(2): 227-233.
Wu YZ, Ye S, Liu F. Efficacy and safety of aspirin combined with clopidogrel in the treatment of progressing stroke: a meta-analysis [J]. China Pharm, 2020, 31(2): 227-233.
- [48] Philipps J, Thomalla G, Glahn J, et al. Treatment of progressive stroke with tirofiban—experience in 35 patients [J]. Cerebrovasc Dis, 2009, 28(5): 435-438.
- [49] 田弘极,王静,霍文新,等.替罗非班治疗急性进展性后循环缺血性脑卒中的疗效观察 [J]. 中华老年心脑血管病杂志, 2022, 24(7): 728-730.
Tian HJ, Wang J, Huo WX, et al. Therapeutic efficacy of intravenous tirofiban in acute progressive posterior circulation stroke [J]. Chin J Geriatr Heart Brain Vessel Dis, 2022, 24(7): 728-730.
- [50] Zhang HY, Zheng L. Statistical analysis for efficacy of tirofiban combined with ozagrel in the treatment of progressive cerebral infarction patients out of thrombolytic therapy time window[J]. Clinics, 2021, 76: e2728.
- [51] Sandercock PA, Counsell C, Kane EJ. Anticoagulants for acute ischaemic stroke [J]. Cochrane Database Syst Rev, 2015, 2015(3): CD000024.
- [52] Yi XY, Chi WZ, Wang C, et al. Low-molecular-weight heparin or dual antiplatelet therapy is more effective than aspirin alone in preventing early neurological deterioration and improving the 6-month outcome in ischemic stroke patients[J]. J Clin Neurol, 2015, 11(1): 57-65.
- [53] Xia H, Wang ZY, Tian M, et al. Low-molecular-weight heparin versus aspirin in early management of acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. Front Immunol, 2022, 13: 823391.
- [54] Hou XJ, Jin CF, Pan CL, et al. Effects of argatroban therapy for stroke patients: a meta-analysis[J]. J Clin Neurosci, 2021, 90: 225-232.
- [55] Wang PF, Sun ZR, Yu JC, et al. Early argatroban and antiplatelet combination therapy in acute non-lacunar single subcortical infarct associated with mild intracranial atherosclerosis[J]. BMC Neurol, 2021, 21(1): 440.
- [56] Li XQ, Hou XW, Cui Y, et al. Safety and preliminary efficacy of argatroban plus dual antiplatelet therapy for acute mild to moderate ischemic stroke with large artery atherosclerosis [J]. Brain Behav, 2022, 12(7): e2664.
- [57] Xu JH, Xu XJ, Wang H, et al. Dual antiplatelet therapy plus argatroban prevents early neurological deterioration in branch atherosclerosis disease[J]. Stroke, 2022, 53(1): e19-e20.
- [58] 阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识组.阿加曲班治疗急性缺血性卒中中国专家共识 2021 [J]. 中国卒中杂志, 2021, 16(9): 946-953.
Experts Group of Chinese Consensus on Argatroban for Treatment of Acute Ischemic Stroke. Chinese consensus on argatroban for treatment of acute ischemic stroke 2021 [J]. Chin J Stroke, 2021, 16(9): 946-953.
- [59] Corea F, Acciarresi M, Bernetti L, et al. Extending thrombolysis in acute ischemic stroke to primary care: early experiences with a network-based teleneurology approach [J]. Neurol Int, 2022, 14(1): 164-173.
- [60] Hubert GJ, Hubert ND, Maegerlein C, et al. Association between use of a flying intervention team vs patient interhospital transfer and time to endovascular thrombectomy among patients with acute ischemic stroke in nonurban Germany [J]. JAMA, 2022, 327(18): 1795-1805.