

DOI:10.16781/j.0258-879x.2016.10.1195

• 专家论坛 •

## 脑血管病的热点问题

黎佳思, 邓本强\*

第二军医大学长海医院脑血管病中心, 上海 200433

**[摘要]** 脑血管病已经成为当前中国国民的第一位死亡原因, 给社会及患者家庭带来沉重的经济和精神负担。近年来国内外对脑血管病的研究日新月异, 推动了该病预防和诊治的快速发展。本文概述了当前脑血管病基础及临床领域的几个热点问题, 包括基础研究的关注点, 缺血性脑卒中急性期的救治及血管内治疗, 脑出血和脑卒中的预防及早期康复, 脑血管病防治的循证、转化及精准医学研究。期望通过这些热点问题的探讨对相关学科的医师带来启发。

**[关键词]** 脑血管障碍; 基础研究; 预防; 治疗; 进展

**[中图分类号]** R 743 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 0258-879X(2016)10-1195-06

### Research focus of cerebrovascular diseases

LI Jia-si, DENG Ben-qiang\*

Stroke Center, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

**[Abstract]** Cerebrovascular disease has become the first cause of death in China, which brings heavy social economy burden and psychological pressure to the patients and their families. Recent years have witnessed rapid development in cerebrovascular disease research, which promotes the rapid development of its prevention and treatment. This review summarized several focuses in studies of cerebrovascular diseases, including focuses of basic research, diagnoses and therapies of acute ischemic stroke and endovascular treatments, cerebral hemorrhage, prevention and rehabilitation of cerebral stroke, evidence-based medicine, translational medicine and precision medicine, hoping to provide insights for all those who involved in the field.

**[Key words]** cerebrovascular disorders; basic research; prevention; therapy; progression

[Acad J Sec Mil Med Univ, 2016, 37(10): 1195-1200]

脑血管病以高发病率、高致残率、高死亡率及高复发率的“四高”特征, 已经成为严重危害人类健康的第一大疾病。我国 2008 年第三次全国居民死亡原因调查报告表明, 脑血管病已成为我国国民的第一位死亡原因<sup>[1]</sup>。幸存者遗留身心残疾及各种并发症, 给社会和家庭带来巨大负担。脑血管病防控已成为全世界关注的问题。随着诊疗手段日新月异的进展, 对脑血管病的诊治也越来越多元化、个体化和精准化。建立在高精检查手段和循证医学证据上的各种新观点、新方法层出不穷, 带来一次次脑血管病防控的创新及诊疗思路和理念的革新。

### 1 脑血管病基础研究的几个关注点

1.1 从神经血管单元到血管神经网络 21 世纪初, “神经血管单元”概念被提出, 它由神经元-胶质

细胞-血管构成<sup>[2]</sup>。随着人们对脑血管结构和功能认识的不断深入及计算机断层扫描(CT)和磁共振(MR)增强灌注的出现, 2012 年国际华人脑卒中同盟主席张和教授在 *Nature* 上发表文章, 提出了“血管神经网络”的概念<sup>[3]</sup>。这个概念涵盖了“神经血管单元”, 并把大动脉下游的分支血管、小动脉、小静脉以及与此结构有关的所有细胞类型都包含在内。“血管神经网络”明确了“再循环”在缺血性脑血管病诊治中的意义, 指出血流的无效再通可能是神经保护药物不能发挥作用的原因之一, 同时提示我们在研究中应该注意到静脉系统病损的可能和作用。遗憾的是, 目前尚未建立有效的静脉梗死模型。

1.2 从灰质神经元到白质胶质细胞 脑白质卒中占有所有卒中亚型的 25%, 损害后也能引起偏瘫、失语、认知障碍等症状<sup>[4]</sup>。脑白质主要由髓鞘化的轴

**[收稿日期]** 2016-05-31 **[接受日期]** 2016-06-24

**[作者简介]** 黎佳思, 博士, 讲师、主治医师。E-mail: lijiasisissi@163.com

\* 通信作者 (Corresponding author). Tel: 021-31161940, E-mail: xiaocalf@163.com

索及少突胶质细胞、星形胶质细胞、小胶质细胞、血管等组成。其中少突胶质细胞是形成白质髓鞘的主要细胞。少突胶质前体细胞是人体内能定向迁移、增殖和分化为少突胶质细胞的祖细胞,在成人中枢神经系统内大约占到2%~9%。它是成人白质髓鞘损伤后机体内源性修复的主要来源<sup>[5]</sup>。如何有效动员并使其正确修复受损髓鞘是目前面临的主要问题,能量代谢、氧化应激、兴奋性氨基酸的影响、与小胶质细胞及星形胶质细胞之间的相互作用等成为当前研究的切入点。

**1.3 脑血管病是否属于系统性疾病** 各种化学、物理、药物等预处理方法能对血管性脑损伤起到保护作用,这使人们逐渐认识到外周器官与卒中引起的脑损伤之间有关系。其中,免疫系统与脑损伤的相互作用研究最丰富。神经炎症反应和外周免疫抑制几乎同时发生,即卒中后脑损伤导致免疫调节因子的产生和释放,提高中枢神经系统的炎症反应,在外周免疫细胞功能却被抑制,可诱发肺炎等而导致患者死亡<sup>[6]</sup>。卒中可导致脾脏萎缩,脾脏切除或放疗可减轻卒中。还有一直存在的“脑心综合征”和“心脑血管综合征”等现象,都提示卒中可能是一个系统性疾病,系统性的治疗策略适用于卒中,如缺血预处理是一项使大脑与其他内脏器官对抗组织损伤的策略。其中,原位缺血适应可适用于介入治疗,远隔预缺血临床应用的范围更广、可行性更好。因此,卒中研究应重视各个器官的作用,除了以脑组织为原位靶点研究,也可以从其他器官发现有效的治疗途径。

**1.4 其他关注点** 近年来大量的研究集中在如何调控小胶质细胞 M1 和 M2 型的极化,它与白质损伤、髓鞘再生、神经细胞重塑、神经血管保护、神经功能恢复等都有关系<sup>[7]</sup>。虽然目前干细胞培育技术得到了快速发展,但遗憾的是对于脑血管病尚无能向临床转化的基础实验结果。2014年欧洲卒中大会上研究者提出,单基因遗传性小血管病对青少年卒中的作用不容忽视,并初步探讨了其发病机制<sup>[8]</sup>,但对于整个脑血管病的遗传相关性目前尚无突破性进展。

当前脑血管病的基础研究有一定成绩,也充满挫折,但必须坚持。只有基础研究的突破,才能为脑血管病的治疗带来根本性的变革。

## 2 急性期救治

时间就是大脑,脑组织就是生命。缺血缺氧

8 min以上就可导致脑神经元不可逆死亡,因此超早期争分夺秒的救治,实现血管有效再通,对减轻神经功能缺损症状和残疾程度、改善预后尤其重要。急性缺血性卒中有四大治疗措施:卒中单元、溶栓、抗栓(抗血小板和抗凝)和降纤。随着卒中团队的建立、影像学等辅助诊治手段的进步和严格指征的选定,以 MR CLEAN 为代表的多项多中心研究结果,使血管内治疗的可操作性和有效性得到广泛的重视和推广。

**2.1 急性缺血性脑卒中溶栓治疗:收获与挑战并存** 从1996年 NINDS 研究到2008年 ECASS3 研究,重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)静脉溶栓时间窗从3 h扩大到4.5 h,延长1.5 h的时间窗用了13年,中间经历了众多大规模随机双盲的临床试验,如欧洲的 ECASS & ECASS II,美国的 ATLANTIS、STARS,加拿大的 CASES 和欧盟的 SITS-MOST 等研究,都证明了时间窗内 rt-PA 溶栓的有效性和安全性<sup>[9]</sup>。同时也通过各种方法尽量纳入更多的患者接受静脉溶栓治疗,如建立急诊绿色通道,进行卒中中心认证,建立远程卒中系统和移动卒中单元等。rt-PA 静脉溶栓可以使60%的患者血管开通,35%的患者血管不变,5%的患者血管破裂。而对这35%的患者以及静脉溶栓血管再通率较低的心源性脑卒中,可以桥接到动脉进行血管内治疗。它包括动脉溶栓、机械取栓和急诊血管成形术<sup>[10]</sup>。动脉溶栓通过微导管在血栓附近或穿过血栓直接给予溶栓药物,提高局部药物浓度,减少药物用量,降低颅内及全身出血风险,但该方法耗时较长,有些栓子药物难以溶解。机械取栓和急诊血管成形技术能避免或减少溶栓药物的使用,对于大血管闭塞及心源性栓塞性卒中中具有更高的血管再通率,但也对介入技术的要求更高。

如何确定睡眠卒中的发病时间是个难题,患者模糊的描述使得很多人失去了溶栓的机会。有人提出可以使用影像学来界定溶栓的组织时间窗。如果磁共振灌注和弥散像上存在不匹配区,也就是有缺血半暗带,那么仍有机会进行溶栓治疗<sup>[11]</sup>。急性缺血性脑卒中的治疗方式选择应个体化。通常应用多模式影像评估决定其治疗策略。对大血管闭塞静脉溶栓效果不佳,可采取动脉溶栓或机械取栓。

**2.2 急性缺血性脑卒中的2.0时代:冬天背后的春天** 对于急性缺血性脑卒中的治疗,该领域的代表

人物之一王拥军教授把它分为1.0时代和2.0时代。rt-PA和1996年NINDS研究结果的发表,开创了急性缺血性脑卒中治疗的1.0时代:患者有卒中症状后打急救电话给卒中中心,行急诊头颅CT未出血后行静脉溶栓。精准医学的出现、血管内治疗手段的多样性和有效性使得缺血性脑卒中的救治更加准确和全面,是为如今的2.0时代。但这个过程并非一帆风顺。脑血管介入借鉴了冠脉及外周血管的介入治疗经验,自出现以来一直在磕碰中前进。一开始便陷入与颈动脉内膜剥脱术(CEA)及药物治疗的优劣之争中。NASCET和ECST试验结果的公布,使CEA成了治疗狭窄大于70%、有症状颈内动脉狭窄病变的“金标准”<sup>[12]</sup>。2010年公布的CREST试验,是当时支持颈动脉支架成形术(CAS)的最高等级证据<sup>[13]</sup>。2011年的SAMMPRIS研究显示颅内动脉狭窄的支架成形术不优于积极的药物治疗,但留下颇多争议<sup>[14]</sup>。以上试验比较了血管内介入治疗、CEA和药物治疗的优劣,但入组患者均非缺血性脑卒中急性期。2013年发表的3项针对急性缺血性脑卒中治疗选择的研究都得出了阴性结果,分别是IMS-III<sup>[15]</sup>、MR RESCUE<sup>[16]</sup>和SYNTHESIS扩展试验<sup>[17]</sup>。3项研究均表明,血管内治疗并不优于静脉rt-PA治疗,也不是静脉溶栓治疗的有益补充。血管内治疗陷入了发展的寒冬。静脉溶栓时间窗的限制和有时候不尽如人意的疗效,“组织窗”“醒后卒中”和“脑小动脉病”等需重新认识,使得人们并没有停止血管内治疗实现血管再通的探索。

ESCAPE<sup>[18]</sup>、EXTEND-IA<sup>[19]</sup>、SWIFTPRIME<sup>[20]</sup>以及在2014年世界卒中大会上公布结果的MR CLEAN<sup>[21]</sup>研究等取得重大进展。尽管设计有所不同,但都得到了令人鼓舞的阳性结果,显示对于急性前循环梗死伴有近段大血管闭塞的患者,血管内治疗可显著改善预后,每治疗3~4例患者就有1例可获得独立生活能力,并降低病死率。这些试验为血管内治疗带来了春天。它们之所以获得阳性结果,与新的取栓技术和支架取栓装置、广泛使用CTA筛选、精准患者选择以及更快的治疗速度是分不开的。

现今对于急性前循环梗死伴有近段大血管闭塞的患者,在静脉溶栓的基础上应用支架取栓装置进行血管内治疗将成为主流治疗方式。而后循环脑梗

死因其变化多端的病程和严重后果,血管内治疗也将大有用武之地。

## 2.3 脑出血:也无风雨也无晴

### 2.3.1 脑出血的血压调控

脑出血在脑血管病各亚型中发病率仅次于缺血性卒中,居第2位。我国脑出血发病率高于西方国家,为18.8%~47.6%<sup>[22]</sup>。脑出血发病凶险,病情变化快,致死致残率高,超过70%的患者发生早期血肿扩大或累及脑室,3个月内的病死率为20%~30%<sup>[23-24]</sup>。但目前对脑出血的研究并不如缺血性脑卒中那样广泛深入,其中最重要的就是对脑出血后血压的调控。PROGRESS研究<sup>[25]</sup>表明,培哌普利和吲达帕胺降压治疗能够使基线血压平均下降12/5 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa),且能降低首发性和复发性脑出血,既往有脑出血病史的患者获益最大,获益与血压下降程度直接相关;INTERACT2研究<sup>[26]</sup>表明,在发病6 h内启动降压治疗并将收缩压快速降至 $\leq 140$  mmHg是安全的;SPS3研究<sup>[27]</sup>也发现,小卒中患者能够从强化降压治疗中获得最大的脑出血预防益处,目标收缩压降低至130 mmHg以下可显著降低脑出血的风险。目前国内外指南都大力推荐所有患者脑出血后应立即进行血压控制。但脑出血后为防止复发而启动降压治疗的最佳时机尚不清楚。精准医学的出现使得对血压的防控更加个体化,如中国人常见的“H型高血压”,结合患者的遗传基因能更有针对性地控制血压,从而降低脑出血的发病率和复发率。

### 2.3.2 抗栓治疗对脑出血复发是否有影响有待证实

抗栓治疗对脑出血复发是否有影响?脑出血后何时为最佳抗栓时机?目前都尚无有力的循证医学证据。服用阿司匹林的人群中,每10 000人中脑出血增加12例,但脑出血血肿扩大或临床预后不良与服用阿司匹林和血小板功能障碍的关系尚无一致结论<sup>[28]</sup>。脑出血是服用华法林最严重的并发症。抗凝治疗出现脑出血的风险约为每年0.2%,而停用抗凝的房颤患者中发生缺血性脑卒中的风险约为每年4%~18%<sup>[29]</sup>。因此脑出血后是否重新启动抗凝治疗取决于对患者的综合评估,必须个体化。新型抗凝药物(达比加群、利伐他班等)比华法林具有更低的脑出血风险,但其在脑出血后作为华法林替代用药的效果还需进一步研究。

### 3 卒中后的二级预防

3.1 单用还是联用抗血小板药物 我国缺血性脑卒中年复发率高达 17.7%<sup>[30]</sup>,有效的二级预防是减少复发和死亡的重要手段。世界各国,包括我国在内,先后发布或更新了指南和共识。其内容大多包括对脑血管病危险因素的控制,抗栓药物的使用以及血管病变的非药物治疗。目前强调“ASA”是二级预防的基石,指的是抗血小板(anti-platelet)、他汀类(statin)和抗高血压(anti-hypertension)治疗。循证医学证据充分的抗血小板药物包括阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林双嘧达莫复方制剂和噻氯匹定。我国临床应用较多的是阿司匹林和氯吡格雷。关于单抗还是双抗的问题,2013年由王拥军教授牵头的 CHANCE 研究<sup>[31]</sup>表明,对于伴有高复发风险的急性轻型缺血性脑卒中或短暂性脑缺血发作(TIA)的中国患者,双联抗血小板治疗 90 d 后脑卒中发生的相对风险降低 32%,绝对危险度降低 3.5%,且未增加出血风险。CLAIR、SAMMPRIS 等研究也证明了短期双抗的有效性和安全性,但 MATCH、CHARISMA、SPS3 等研究均提示长期应用双抗治疗在脑卒中二级预防中增加出血风险而不减少脑卒中复发风险<sup>[31]</sup>。所以双抗应用时间不宜过长,且应选择合适患病人群。

3.2 胆固醇水平和同型半胱氨酸 胆固醇水平是导致缺血性脑卒中或 TIA 复发的重要因素。SPARCL 研究是迄今为止唯一针对非心源性缺血性脑卒中或 TIA 二级预防的随机对照研究,其结果显示强化降脂 5 年可使脑卒中的相对风险降低 16%<sup>[32]</sup>。由于目前尚缺乏以低密度脂蛋白目标值为干预靶点的大型随机对照研究数据,因此在卒中二级预防中可将低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) < 1.8 mmol/L 作为评估降低胆固醇治疗的参考目标值,但不宜作为疗效评价的唯一标准。除控制高血压、糖代谢异常和糖尿病、吸烟、饮酒等常见血管性危险因素外,高同型半胱氨酸血症也可增加脑卒中的风险,补充叶酸、维生素 B<sub>6</sub> 以及维生素 B<sub>12</sub> 可降低同型半胱氨酸水平。

3.3 脑出血的二级预防 对于脑出血的二级预防主要是控制好相关的危险因素,包括高血压、脑叶出血(提示脑血管淀粉样变可能性大)、高龄、饮酒、接受抗凝治疗等。其中,高血压为最重要的可控危险

因素,积极控制高血压可有效降低脑出血复发。建议伴有糖尿病或慢性肾病高血压患者的血压控制目标值为 < 140/90 mmHg。

### 4 早期神经康复

脑卒中康复是降低致残率最有效的方法,还能降低潜在的护理费用,节约社会资源。中国现代康复医学起步较晚,虽然近几年发展较快,但由于我国经济和社会等方面的原因,跟西方国家相比还有较大差距。脑卒中康复分为 3 级:一级康复是指患者早期在医院急诊室或神经内科的常规治疗及早期康复治疗;二级康复是指患者在康复病房或康复中心进行的康复治疗;三级康复是指在社区或家中的继续康复治疗。脑卒中的三级康复可以使患者获得更好的运动功能,改善生活质量,减少并发症,是我国现阶段适合推广的脑卒中康复治疗体系。

卒中康复介入何时为最佳时机?临床工作和以前的小型研究表明密集的早期康复是有益的。但在 2015 年欧洲卒中组织大会中,来自澳大利亚的团队展示了急性卒中患者康复治疗的第一次大规模随机试验 AVERT 研究的结果,表明早期、少量的下床活动较早期、频繁、大量的下床活动更可取,极早期、比较密集的康复计划在卒中后 3 个月取得良好预后的可能性较小。相关研究结果也在 *Lancet* 杂志上发表<sup>[33]</sup>。但研究人员也表示,这项研究进行较早,在 5 个国家有 56 个中心,各个中心有所差异,必须消除这些影响。现在提出强烈的推荐建议还为时过早。在我国目前来说,《中国脑卒中康复治疗指南(2011 完全版)》<sup>[34]</sup>推荐患者生命体征平稳、神经系统症状不再进展 48 h 以后开始康复治疗。

### 5 脑血管病防治:从循证、转化到精准医学

循证医学出现于 20 世纪 90 年代,强调任何医疗决策应建立在最佳科学研究证据的基础上,它的目的是解决临床问题。众多大规模随机、对照、多中心临床试验指引了脑血管临床诊治的方向,为临床指南的制定、临床医生的医疗决策提供了有力的佐证。如前文所提及的各种为解决相应临床问题而设计的研究。

转化或转换医学的概念几乎和循证医学同时期出现,近些年来得到了广泛的推广,它是将基础研究和临床治疗连接起来的一种思维方式。脑血管病的

转化医学研究途径可分为3个阶段。首先以临床实践中提出的临床问题为核心,利用基础科学的研究手段和思维,使其能够得到实验室及临床早期的初步验证;然后进一步开展大规模、系统、标准化的临床评价,同时通过系统评价等手段获得循证医学指南采纳或推荐;最后通过大规模推广应用评价证据的真实效果、效益和风险,提出新的临床问题。其中第三阶段的转化比较适合我国脑血管病诊治的国情。我国“十一五”国家科技支撑计划项目成果实现了两个转化:一个是基于国家卒中登记数据库(CNSR)确定了我国脑血管病医疗质量的关键绩效指标,其中卧床患者深静脉血栓的预防、心房颤动患者抗凝治疗等方面与美国差距明显;第二个是再转化为临床研究,即将“十一五”项目中发现的问题转化到“十二五”项目中,以求找到解决的途径。

2015年1月美国启动精准医疗计划。精准医疗是依据个人基因信息为患者制定个体医疗方案,对于脑血管病来说,是基于组学、大数据和影像的医学新思维。我国学者独立完成的、最大样本量的一级预防研究CSPT就是精准医学的代表作之一。结果表明亚甲基四氢叶酸还原酶为TT基因型的高血压患者服用含有叶酸的降压药疗效更好,但可能需要适当增加叶酸的剂量<sup>[35]</sup>。精准医学在脑血管病的研究刚刚起步,我们期待更多有指导意义的研究成果来帮助临床决策。

## 6 结 语

脑血管病的研究仍在如火如荼地进行,不断出现的新研究成果持续冲击着我们的理念和思维,推动脑血管病诊治水平不断提高,日益精准化。当前关注的热点带给我们新的思考、灵感和启发。相信在不久的将来,会有更多新技术、新方法给脑血管病患者带来福音。

## [参考文献]

[1] 卫生部新闻办公室. 第三次全国死因调查主要情况[J]. 中国肿瘤, 2008, 17: 344-345.

[2] LO E H, DALKARA T, MOSKOWITZ M A. Mechanisms, challenges and opportunities in stroke[J]. Nat Rev Neurosci, 2003, 4: 399-415.

[3] ZHANG J H, BADAUT J, TANG J, OBENAU S A, HARTMAN R, PEARCE W J. The vascular neural network—a new paradigm in stroke pathophysiology

[J]. Nat Rev Neurol, 2012, 8: 711-716.

[4] BAMFORD J, SANDERCOCK P, DENNIS M, BURN J, WARLOW C. Classification and natural history of clinically identifiable subtypes of cerebral infarction[J]. Lancet, 1991, 337: 1521-1526.

[5] CRAWFORD A H, STOCKLEY J H, TRIPATHI R B, RICHARDSON W D, FRANKLIN R J. Oligodendrocyte progenitors: adult stem cells of the central nervous system? [J]. Exp Neurol, 2014, 260: 50-55.

[6] GU L J, XIONG X X, ITO T, LEE J, XU B H, KRAMS S, et al. Moderate hypothermia inhibits brain inflammation and attenuates stroke-induced immunodepression in rats[J]. CNS Neurosci Ther, 2014, 20: 67-75.

[7] HARRY G J. Microglia during development and aging[J]. Pharmacol Ther, 2013, 139: 313-326.

[8] DABERTRAND F, KRØIGAARD C, BONEV A D, COGNAT E, DALSGAARD T, DOMENGA-DENIER V, et al. Potassium channelopathy-like defect underlies early-stage cerebrovascular dysfunction in a genetic model of small vessel disease [J/OL]. Proc Natl Acad Sci USA, 2015, 112: E796-E805. doi: 10.1073/pnas.1420765112

[9] GURMAN P, MIRANDA O R, NATHAN A, WASHINGTON C, ROSEN Y, ELMAN N M. Recombinant tissue plasminogen activators (rtPA): a review[J]. Clin Pharmacol Ther, 2015, 97: 274-285.

[10] POWERS W J, DERDEYN C P, BILLER J, COFFEY C S, HOH B L, JAUCH E C, et al. 2015 American Heart Association/American Stroke Association focused update of the 2013 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke regarding endovascular treatment: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. Stroke, 2015, 46: 3020-3035.

[11] RIMMELE D L, THOMALLA G. Wake-up stroke: clinical characteristics, imaging findings, and treatment option—an update [J/OL]. Front Neurol, 2014, 5: 35. doi: 10.3389/fneur.2014.00035

[12] DOIG D, BROWN M M. Carotid stenting versus endarterectomy[J]. Annu Rev Med, 2012, 63: 259-276.

[13] WHITE C J. Carotid artery stenting[J]. J Am Coll Cardiol, 2014, 64: 722-731.

[14] DERDEYN C P, FIORELLA D, LYNN M J, TURAN T N, LANE B F, JANIS L S, et al. Intracranial stenting: SAMMPRIS[J]. Stroke, 2013,

- 44(6 Suppl 1): S41-S44.
- [15] BRODERICK J P, PALESCH Y Y, DEMCHUK A M, YEATTS S D, KHATRI P, HILL M D, et al. Endovascular therapy after intravenous t-PA versus t-PA alone for stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 893-903.
- [16] KIDWELL C S, JAHAN R, GORNBEIN J, ALGER J R, NENOV V, AJANI Z, et al. A trial of imaging selection and endovascular treatment for ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 914-923.
- [17] CICCONE A, VALVASSORI L, NICHELATTI M, SGOIFO A, PONZIO M, STERZI R, et al. Endovascular treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 904-913.
- [18] GOYAL M, DEMCHUK A M, MENON B K, EESA M, REMPEL J L, THORNTON J, et al. Randomized assessment of rapid endovascular treatment of ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1019-1030.
- [19] CAMPBELL B C, MITCHELL P J, KLEINIG T J, DEWEY H M, CHURILOV L, YASSI N, et al. Endovascular therapy for ischemic stroke with perfusion-imaging selection[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 1009-1018.
- [20] SAVER J L, GOYAL M, BONAFE A, DIENER H C, LEVY E I, PEREIRA V M, et al. Stent-retriever thrombectomy after intravenous t-PA vs t-PA alone in stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 2285-2295.
- [21] BERKHEMER O A, FRANSEN P S, BEUMER D, VAN DEN BERG L A, LINGSMA H F, YOO A J, et al. A randomized trial of intraarterial treatment for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2015, 372: 11-20.
- [22] LIU M, WU B, WANG W Z, LEE L M, ZHANG S H, KONG L Z. Stroke in China: epidemiology, prevention, and management strategies [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 456-464.
- [23] STEINER T, BÖSEL J. Options to restrict hematoma expansion after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *Stroke*, 2010, 41: 402-409.
- [24] MAYER S A, RINCON F. Treatment of intracerebral haemorrhage[J]. *Lancet Neurol*, 2005, 4: 662-672.
- [25] ARIMA H, ANDERSON C, OMAE T, WOODWARD M, MACMAHON S, MANCIA G, et al. Effects of blood pressure lowering on intracranial and extracranial bleeding in patients on antithrombotic therapy: the PROGRESS trial[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1675-1677.
- [26] ANDERSON C S, HEELEY E, HUANG Y, WANG J, STAPF C, DELCOURT C, et al. Rapid blood-pressure lowering in patients with acute intracerebral hemorrhage[J]. *N Engl J Med*, 2013, 368: 2355-2365.
- [27] SPS3 Study Group; BENAVENTE O R, COFFEY C S, CONWIT R, HART R G, MCCLURE L A, PEARCE L A, et al. Blood-pressure targets in patients with recent lacunar stroke: the SPS3 randomised trial [J]. *Lancet*, 2013, 382: 507-515.
- [28] 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. 中国脑出血诊治指南(2014)[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48: 435-444.
- [29] HEMPHILL J C 3<sup>rd</sup>, GREENBERG S M, ANDERSON C S, BECKER K, BENDOK B R, CUSHMAN M, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2015, 46: 2032-2060.
- [30] WANG Y, XU J, ZHAO X, WANG D, WANG C, LIU L, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype [J]. *Stroke*, 2013, 44: 1232-1237.
- [31] ZHANG Q, WANG C, ZHENG M, LI Y, LI J, ZHANG L, et al. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39: 13-22.
- [32] WELCH K M. Review of the SPARCL trial and its subanalyses[J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2009, 11: 315-321.
- [33] AVERT Trial Collaboration Group; BERNHARDT J, LANGHORNE P, LINDLEY R I, THRIFT A G, ELLERY F, COLLIER J, et al. Efficacy and safety of very early mobilisation within 24 h of stroke onset (AVERT): a randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2015, 386: 46-55.
- [34] 中华医学会神经病学分会神经康复学组, 中华医学会神经病学分会脑血管病学组, 卫生部脑卒中筛查与防治工程委员会办公室. 中国脑卒中康复治疗指南(2011完全版)[J]. *中国康复理论与实践*, 2012, 18: 301-318.
- [35] HUO Y, LI J, QIN X, HUANG Y, WANG X, GOTTESMAN R F, et al. Efficacy of folic acid therapy in primary prevention of stroke among adults with hypertension in China: the CSPPT randomized clinical trial[J]. *JAMA*, 2015, 313: 1325-1335.