



· 指南与共识 ·

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

■ 逯丹^{1*}, 陈玮琪^{2*}, 王雅平¹, 段婉莹², 郭蕾², 王玲², 刘丽萍^{2, 3}, 徐安定¹, 王拥军^{2, 3}, 中国卒中学会脑保护圆桌会学术委员会 (*第一作者)

通信作者单位

¹广州 510630

暨南大学附属第一医院
神经内科和卒中中心

²首都医科大学附属北京
天坛医院神经病学中心

³国家神经系统疾病临床
医学研究中心

通信作者

王拥军

yongjunwang1962@

gmail.com

徐安定

tlil@jnu.edu.cn

刘丽萍

lipingsister@gmail.com

【摘要】 缺血性卒中是致死致残的重症疾病之一。缺血性卒中患者预后不理想的重要原因之一是缺血级联反应造成的脑组织损伤。因此,积极的脑细胞保护治疗对改善缺血性卒中的预后至关重要。近年来,国内外大量临床前和临床研究证据层出不穷。基于更多新治疗靶点的涌现以及更多治疗方式的突破,结合最新卒中治疗学术产业圆桌会议的内容,本声明对缩小目前缺血性卒中研究临床转化鸿沟的探索、脑细胞保护的临床研究,以及如何有助于实现更多治疗方式的临床转化做一科学声明,旨在推进缺血性卒中脑细胞保护临床前及临床研究的开展,进一步改善缺血性卒中患者的临床预后。

【关键词】 脑细胞保护;缺血性卒中;科学声明

【中图分类号】 R74

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2024.08.012

Scientific Statements on Brain Cytoprotection in Ischemic Stroke—A Scientific Statement from the Chinese Stroke Association

LU Dan^{1*}, CHEN Weiqi^{2*}, WANG Yaping¹, DUAN Wanying², GUO Lei², WANG Ling², LIU Liping², XU Anding¹, WANG Yongjun^{2,3}, Cerebroprotection Academic Roundtable Academic Committee of Chinese Stroke Association (*contributed equally). ¹Department of Neurology and Stroke Center, The First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510630, China; ²Department of Neurology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; ³China National Clinical Research Center for Neurological Diseases, Beijing 100070, China

Corresponding Author: WANG Yongjun, E-mail: yongjunwang1962@gmail.com

XU Anding, E-mail: tlil@jnu.edu.cn

LIU Liping, E-mail: lipingsister@gmail.com

【Abstract】 Ischemic stroke is one of the serious diseases that cause death and disability. One of the important reasons for the unsatisfactory prognosis of patients with ischemic stroke is the damage to brain tissue resulting from the ischemic cascade reaction. Therefore, active brain cytoprotection therapy is essential for ischemic stroke treatment. In recent years, evidence from many preclinical studies and clinical research has emerged at home and abroad. With the emergence of new therapeutic targets and breakthroughs in treatment approaches, combined with the content of the latest Stroke Treatment Academic Industry Roundtable, this paper makes a scientific statement on the exploration of strategies to bridge the gap of clinical transformation in ischemic stroke, clinical research on brain cytoprotection, and how can exploration contribute to the clinical transformation of more treatment approaches. The objective is to promote the development of preclinical studies and clinical research in brain cytoprotection for ischemic stroke, and further improve the clinical prognosis of patients with ischemic stroke.

【Key Words】 Brain cytoprotection; Ischemic stroke; Scientific statement

急性缺血性卒中 (acute ischemic stroke, AIS) 的治疗核心是挽救缺血半暗带的脑组织。早期血管再通 (包括静脉溶栓和血管内治疗) 可恢复缺血组织的血流灌注, 是目前循证医学证实的最有效治疗方法。然而即使早期有效血管再通后, 依然有至少一半的患者预

后不良,再灌注损伤是其最可能的机制之一^[1]。除再灌注治疗外,另一个极有希望既能挽救缺血半暗带,又能防止再灌注损伤的治疗措施,是针对缺血级联反应的脑细胞保护 (brain cytoprotection)。过去几十年来,全球研究者在这一领域进行了大量基础、转化和临床研究。针对缺血级联反应不同环节的1000多种药物在临床前研究中显示出不同的缺血保护作用,但后续研究未能充分明确其临床获益,也未获得权威的脑血管病指南推荐^[2-3]。

1998年,美国建立了由卒中临床研究者、药物和医疗器械研发相关人士、政府监管人员三方代表组成的卒中治疗学术产业圆桌会议 (Stroke Treatment Academic Industry Roundtable, STAIR),每两年召开一次专项会议,就AIS临床研究进行探讨。截至2023年,STAIR已经召开12次,并发表了系列相关科学声明,对促进缺血性卒中的临床研究,特别是对脑细胞保护研究,起到了极大的推进作用^[3-5]。

与此同时,针对缺血性卒中脑细胞保护的新理论、新观念、基础研究和大型临床研究不断涌现,从研发、转化、临床研究到实际临床应用,都为相关领域工作者带来了新的机遇和挑战。为此,中国卒中学会于2023年4月正式成立了“脑保护学术圆桌会”(Cerebroprotection Academic Roundtable, CARE)。CARE旨在携手海内外神经科学领域专家,共同打造一个开放、高度组织化、国际化的学术交流平台,通过建立多学科专家合作,探讨脑细胞保护领域(针对卒中、神经退行性疾病等)的前沿和未来,以提高神经系统疾病领域的科研与临床诊疗水平,并就规范脑细胞保护治疗策略达成共识。在此背景下,中国卒中学会CARE学术委员会组织专家就缺血性卒中的脑细胞保护撰写了本科学声明。

1 脑细胞保护的概念转变

脑细胞保护治疗作为缺血性卒中防治

领域的重要策略,其概念在不断演进和转变。20世纪70年代,针对脑缺血的保护被称为神经保护 (neuroprotection),主要强调对神经元的保护,旨在减轻缺血引起的神经元损伤,从而降低病情的严重程度,提高患者的生活质量^[6]。随着相关研究的不断深入,研究者发现单纯针对神经元的保护效果不尽理想,神经胶质细胞、血管内皮细胞及其相互作用在脑缺血损伤中有重要作用,进而提出了脑细胞保护并不仅限于对神经元的保护,而是应该包括对整个神经血管单元 (neurovascular unit, NVU) 保护的概念^[7]。

2019年,STAIR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倡议^[8]。2023年,美国心脏学会 (American Heart Association, AHA) /美国卒中学会 (American Stroke Association, ASA) 发布了《科学声明:神经血管组在大脑健康和认知障碍中的关键作用》,阐述了神经血管组学在脑健康和认知功能中的重要性^[9]。神经血管组学是一种系统性研究方法,类似于基因组学和蛋白质组学,关注神经系统各组分间的相互作用,有助于研究者全面认识脑血管病的复杂性,其本质是脑细胞保护概念的进一步深化。中国卒中学会2023年发布的《中国脑血管病临床管理指南(第2版)》中,也明确提出用脑细胞保护代替原有神经保护的概念^[10]。

因此,中国卒中学会提出声明:鉴于神经元、血管和神经胶质细胞之间的紧密关联及其在疾病发展过程中的相互影响,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,以涵盖更广泛的治疗对象和干预范围,为更多患者提供更为全面和个体化的治疗手段。

2 脑细胞保护的治疗靶点

2.1 脑细胞保护的经典靶点

AIS后,缺血半暗带的存在为治疗提供了时

间窗。缺血级联反应引起的代谢及电生理变化,是造成脑梗死体积扩大的重要原因,其主要病理生理机制包括兴奋性毒性、氧化应激和神经炎症等。

在AIS发生后, N-甲基-D-天冬氨酸受体 (N-methyl-D-aspartate receptor, NMDAR) 过度活化驱动钙离子内流, 并促使神经元型一氧化氮合酶 (neuronal nitric oxide synthase, nNOS) 与突触后密度蛋白95 (postsynaptic density protein 95, PSD-95) 相互作用, 生成大量一氧化氮。虽然适量的一氧化氮可能对脑组织具有保护作用, 但大量的一氧化氮可加剧神经元死亡。γ-氨基丁酸A型受体 (gamma-aminobutyric acid type A receptor, GABA_AR) 通过抑制钙离子内流对抗兴奋性毒性, 但在急性脑损伤中其功能易丧失。GABA_AR激动剂可减小脑梗死体积并改善患者的预后。皮质传播性抑制 (cortical spreading depression, CSD) 及相关的锌离子释放可通过增强NMDAR活性并与GABA_AR相互作用放大损伤。缺血期间, NMDAR与GABA_AR功能异常, 可触发活性氧 (reactive oxygen species, ROS) /活性氮 (reactive nitrogen species, RNS) 过量产生、炎症反应及细胞损伤。溶栓和取栓虽然可恢复血流, 但再灌注过程可能诱发新的病理变化 (如ROS/RNS增多、血脑屏障破坏、出血转化及NMDAR进一步激活), 加重脑组织损伤的进展。因此, 调控NMDAR与GABA_AR活性对抑制兴奋性毒性、控制CSD、优化再灌注损伤修复极其重要, 并需关注无复流现象对治疗效果的影响。此外, 小胶质细胞、外周免疫细胞浸润等因素也参与脑组织梗死的二次进展。因此, 干预AIS后缺血和炎症级联反应过程中的节点, 可能减缓或终止缺血性梗死核心的进展, 从而减轻脑组织梗死后的缺血损害。

既往大量动物实验表明, 使用NMDAR拮抗剂、GABA_AR激动剂、抗氧化剂、PSD-95抑制剂以及抗炎药物等, 可有效减少卒中动物模

型的脑梗死体积并改善其功能结局^[11]。虽然少数针对上述脑细胞保护经典靶点的II期临床研究也显示出良好的前景, 但到目前为止, 相关的III期临床研究全部以失败而告终。开发出临床上切实有效的脑细胞保护治疗方案仍然是一项挑战^[3]。

2.2 脑细胞保护新靶点的探索

鉴于针对脑细胞保护经典靶点的临床研究未能获得阳性结果, 研究者不断针对系列新靶点进行相关研究, 并从传统的脑细胞保护靶点转向更上游、更广泛的领域, 包括小RNA、蛋白质修饰等, 以拓宽研究视野。即不局限于脑细胞保护的特定环节或药物靶点, 而是关注脑细胞保护的整体病理生理过程, 从更深层次、更广泛的角度探索脑细胞保护机制^[11]。

值得关注的是, 非编码RNA, 包括不编码功能性蛋白质或多肽的短RNA、长RNA、环状RNA (现证实部分也具有翻译功能), 以及重复RNA序列, 极大地拓展了中心法则范围。其可通过与蛋白、DNA和RNA相互作用, 参与多种细胞活动 (如细胞凋亡、氧化应激、炎症反应和血管生成等方面), 有望作为新型的AIS脑细胞保护药物。尤其是环状RNA, 具有共价闭合的连续环结构, 可抗线性RNA酶降解, 也可以通过外泌体等细胞外囊泡跨越血脑屏障, 传递中枢神经信号, 在组织中显示出高度的时空特异性, 有望成为AIS的潜在治疗靶点。如与星形胶质细胞相关的circHECTD1^[12]、与血管通透性相关的circDLGAP4^[13]、circ-FoxO3^[14]以及神经功能恢复相关的circSCMH1^[15]。circOGDH (来源于三羧酸循环限速酶α-酮戊二酸脱氢酶) 是一种与缺血半暗带神经元损伤相关的环状RNA, 可作为AIS缺血半暗带诊断的新型标志物和潜在预后指标, 且已在动物实验中被证实治疗有效, 展示出了其成为新型缺血性卒中诊疗靶点的巨大潜力^[16-17]。尽管针对环状RNA的研究尚处于基础研究或卒中生物标志物的研究阶段, 但其表现出来的优势值

得更多临床研究探索。

2.3 单一靶点到多靶点的探索

如上所述,单一靶点的脑细胞保护药物在临床研究中没有显示出良好的疗效,虽然影响因素复杂,但治疗靶点的单一性以及动物实验和临床研究的脱节可能是相关临床研究失败的主要原因。多靶点保护旨在通过影响缺血级联反应的多个方面,包括兴奋性毒性、氧化应激和神经炎症来进行脑细胞保护。多靶点药物可以在缺血级联反应的多个层面进行干预,从而实现多重效应终点。近年来,全球研究者围绕多靶点脑细胞保护,开展了一系列基础和临床研究,并取得了一定的进展。

有基础研究显示,依达拉奉右莰醇能够清除自由基,增强含 $\alpha 2/\alpha 3$ 亚基的GABA_AR,并抑制脑组织中中性粒细胞胞外陷阱、炎症小体介导的焦亡及炎症介质等诱导的神经炎症^[18-21]。我国学者在此基础上开展了两项Ⅲ期临床研究——依达拉奉右莰醇治疗AIS的疗效观察(treatment of acute ischemic stroke with edaravone dexborneol, TASTE)和依达拉奉右莰醇舌下片治疗AIS的疗效观察(treatment of acute ischemic stroke with sublingual edaravone dexborneol, TASTE-SL),结果均证明依达拉奉右莰醇治疗AIS有效且安全^[22-23]。

Nelonemdaz (Neu2000) 是阿司匹林和柳氮磺吡啶的衍生物,可通过相对选择性阻断NMDAR的2B型受体,抑制NMDAR的钙离子通透性,同时对ROS/RNS途径产生的ROS亦有强力清除作用。韩国的一项Ⅱ期临床研究——AIS再通后Neu2000治疗的安全性及最佳神经保护(safety and optimal neuroprotection of Neu2000 in acute ischemic stroke with recanalization, SONIC)评估了Neu2000在急性大血管闭塞(large vessel occlusion, LVO)性卒中患者血管再通后应用的安全性和有效性。研究结果提示,Neu2000无严重不良反应,虽在研究结局

中的获益不显著,但显示出有利趋势(OR 1.55, 90%CI 0.92~2.60)^[24],未来需要进一步的临床研究来证明其有效性。

Y-3注射液(ZL006-05)既能阻断nNOS-PSD-95蛋白之间的耦联相互作用,又能增强含 $\alpha 2$ 亚基的GABA_AR活性。临床前研究发现,ZL006-05可减轻大鼠的永久性缺血再灌注损伤,促进其长期功能恢复,且对永久性缺血的治疗时间窗高达12 h,可产生快速抗抑郁和抗焦虑作用,并具有良好的药代动力学和较高的安全性,转化前景良好^[25]。目前该药物已处于临床Ⅱ期试验阶段(临床研究登记号:CTR20231033)。

此外,由中医药多组分、多途径、多环节、多靶点的协同作用引申出的“以药试靶”“以靶组方”“态靶结合”等观点,也是一种多靶点保护新模式,拥有巨大的发展潜力。大量前期基础研究发现,活血化瘀类中药单方或其提取物、复方制剂等可通过多种机制,对神经血管单元的不同组分发挥缺血后脑细胞保护作用^[26]。例如,有基础研究发现,银杏内酯可通过多靶点协同作用,减少脑缺血小鼠脑组织的ROS损伤、改善线粒体膜通透性、减少神经小胶质细胞极化,并改善血脑屏障通透性^[27-30]。近年来国内开展的两项相对高质量的临床随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)也提示了其有效性和安全性^[31-32]。

因此,中国卒中学会提出声明:缺血性卒中的脑细胞保护除关注经典靶点外,还应加强对潜在的新靶点从基础到临床的转化研究;呼吁开展更多从单一靶点到多靶点联合保护的深入研究;呼吁开展针对中医药的系列高质量临床研究。

3 缩小脑细胞保护治疗临床转化鸿沟的探索

鉴于众多脑细胞保护治疗从临床前的基础研究转化为临床研究均未能成功,美国STAIR联盟发布了系列科学声明,分析总

结了转化率低的可能的原因,并提出了相应的解决方案。STAIR联盟系列科学声明提出三大原则:①将临床前研究分为I、II、III期,其中III期临床前研究要求多中心、完全盲法、随机对照、前瞻性研究设计,以及样本量足够大,以最大限度地模拟真实临床环境;②在再灌注基础上实施脑细胞保护治疗;③从单一靶点转变为多靶点的脑细胞保护治疗^[4, 8, 33-35]。

与此同时,针对临床前研究的动物实验设计和分析报告质量不高的问题,英国国家3Rs中心(National Centre for the Replacement Refinement & Reduction of Animals in Research, NC3RS)也发布了动物研究:体内实验报告(animal research: reporting of in vivo experiments, ARRIVE)指南^[36]。

2019年,由美国国立卫生研究院授权,美国国立神经疾病和卒中研究所(National Institute of Neurological Disorders and Stroke, NINDS)资助,美国模仿卒中临床网络,成立了卒中临床前评估网络(stroke preclinical assessment network, SPAN)(<https://spannetwork.org/>)^[37-39]。SPAN下设的指导委员会负责中央监督;协调中心负责起草协议、分配项目、数据质量控制,建立全球最大的临床与转化医学研究试验数据库系统——研究电子数据收集(research electronic data capture, REDCap)和神经影像学研究室的成像数据档案存储库;统计中心负责对数据集中随机化和统计分析。NINDS负责寻求外部咨询委员会的建议和指导^[39-40]。

作为多中心实验室网络,SPAN采用了新颖的多臂、多阶段方案设计,对所有研究项目均采用标准化实验协议及标准操作程序(standard operative procedure, SOP),在再灌注基础上观察脑细胞保护^[39]。进行具体实验设计和执行实验方案时,研究者需遵循以下关键准则和步骤,以确保研究的严谨性与合理性、结果的可信度与可重复性,从而完成高质量、

高精度的临床前研究^[34, 36, 39, 41-50]:

(1) 在实验设计阶段,研究者需遵循STAIR/ARRIVE指南,提供详细的理论假设、临床前I、II、III期方案、预期结果、实验流程等,且对其他不可控的干扰因素进行解释说明。

(2) 选择临床前效应评估时,将实验的基础机制体现在终点结局评估上;计算样本量时,需考虑标准偏差并进行合理的先验计算,过大的样本量并不一定会带来更好的结果;筛选样本时,还需要严格符合预先规定的客观标准,以减少对结果的选择偏倚。

(3) 在实验过程中,研究者需贯彻随机盲法原则,并实施多中心独立重复研究。

(4) 将动物模型最大限度地再现于临床情景,提高模拟率:

①建立合理的动物模型:由于临床患者病因复杂、病种异质性大,迄今为止尚无能够完全重现缺血性卒中所有特征动物模型,现有模型都存在一定的不足。因此,关键不在于模型类型本身,而在于根据实验设计如何使用、何时使用合理的动物模型。研究者可根据需要选择模拟率高的模型类型的同时,尽量提高复合模型的使用,例如糖尿病合并大脑中动脉闭塞(middle cerebral artery occlusion, MCAO)模型等。

②选择合适的动物种类:啮齿动物具有种类和数量多、模型结果稳定、操作简单且费用低、易于构建共病模型等特点,因而在临床前研究中所占比例较大。但近年来,猫、兔、犬、猪、羊及非人灵长类动物等的使用率呈明显上升趋势,尤其是非人灵长类动物因其与人类高度一致的解剖特征和生理特性而具有绝对优势和转化价值。但大型动物模型存在数量少、成本高、伦理审查范式复杂、手术复杂且结果不稳定、共病模型构建困难等问题,又限制了其应用。因此,研究者需要根据具体实验需要选择合适的动物种类。

③考虑年龄、性别、共病等因素: 鉴于临床中多数卒中患者是伴有高血压、糖尿病或高胆固醇血症等慢性疾病的老年人, 且女性所占比例不少。因此, 在初步研究提示所研究项目某干预因素或方式对年轻、健康、雄性的啮齿动物有作用后, 应在衰老、共病的雌雄动物中开展全面研究。

④统一标准化参数: 以动物MCAO模型为例, 包括手术时间、全身麻醉药物种类的选择、线栓类型, 栓塞时长, 生理监测(核心温度、呼吸频率、心率、血压、血气以及血糖等), 周围环境以及术者水平等均应统一标准化参数, 减少因实验操作带来的结果偏差。

⑤明确给药时间、方式及剂量效应关系: 充分考虑时间窗口、组织窗口与目标窗口之间的非线性关系, 将给药时间及方式一致化; 正确理解“S”型剂量效应曲线, 明确药物剂量范围(最低效应量和最大耐受量); 注意药物的药代学、药效学和毒性研究, 以及后期可能存在的药物之间的相互作用分析。

⑥关注动物昼夜节律: 80%以上的药物靶点与昼夜节律有关, 但大多数研究是在白天进行, 即人类活动期, 也是啮齿动物睡眠期。因此, 在进行终点评估时, 应将这个因素考虑在内。

⑦选择全面的终点结局评估标准进行疗效评估:

•神经功能评估: 临床研究中常用的卒中疗效评估指标是中远期mRS评分以及其他评估量表。而在临床前研究中, 研究者通常会更关注急性期而忽略远期疗效评估, 因此, 动物实验也应设置普适性较高的终点结局评估指标, 如可增设评估小鼠造模后14 d或28 d以上的神经功能缺损评分等。

•神经影像学评估: 多模态CT和MRI的使用可更精确地评估梗死体积, 了解缺血半暗带和侧支循环, 明确组织窗口。但需注意神经影像学评估期间给动物进行麻醉也是一种额外的损伤。

•行为学评估: 建议选择慢性行为学指标作为临床前研究的主要评估标准。例如, 角落实验相较于其他行为学代偿恢复程度更轻, 更有利于远期功能评估, 且无性别差异; Catwalk自动步态分析系统对长期功能监测具有较高的敏感性。对所有行为学进行录像并保存影视资料也很必要。此外, 还建议积极探索采用替代终点来反映病理生理变化, 以建立基础实验和临床研究之间的桥梁。

除此以外, 为了确保实验的准确性、合规性及严谨性, 减少人为因素造成的异质性, SPAN采取了专项培训研究人员的方法, 并呼吁尽可能发表有临床意义的阴性或中性结果, 尽管这些结果可能不符合预期, 但仍有助于该领域相关研究的进一步探索, 同时要谨慎对待这些非阳性结果对其他正在进行的的影响。

目前, SPAN已完成多阶段研究中的第一阶段试点研究, 并发布了相应的研究成果。法舒地尔、芬戈莫德、尿酸、托珠单抗、维利帕尼、远隔缺血适应(remote ischemic conditioning, RIC)已在啮齿动物不同模型基础上开展了长期(可延长至28 d)研究, 得到一些不同于既往研究结果的启示。除上述研究外, 还有部分其他临床前II期研究也正在开展^[51-53]。

SPAN联合多个实验中心, 已经实施了超过3000例动物样本量的研究, 这使其成为了目前规模最大的临床前评估网络。这些已经完成的系列研究验证了该网络对临床前药物转化研究监控的严格性和有效性, 也证实了大型的多中心实验网络减少已知偏倚的可行性。其重要启示意义在于强调了多中心临床前研究验证的重要性, 并提出了先完善多中心、多模式、多阶段的动物实验, 再进入临床研究的新思路, 从而有助于缩小基础实验到临床研究的鸿沟。

SPAN研究结果的另一个重要提示是证实了各个因素之间存在异质性。早期有研究者认为过度一致化的方法会阻碍研究的创新

性, 过度控制变量反而无法真正模拟临床患者, 这种研究内的高度标准化会导致实验结果复现率低, 使得真正有潜力的药物不能进入临床研究^[43, 54]。SPAN的探索发现, 实验过程中存在生物学变量(性别、年龄、共病等)和模型变量(线栓类型、麻醉、脑血流监测等)的异质性, 提示在设计实验和选择模型时要将这些异质性都考虑其中。适当允许多中心实验室的实验异质性可以更好地模拟临床研究中的卒中, 并提高实验结果的可重复性和推广性, 而只有在SPAN这样的多中心网络中可以完成这种样本量的需求^[37-39, 55]。

基于此, 中国卒中学会提出声明: 呼吁参照SPAN理论和设计开展缺血性卒中的临床前研究, 尤其强调多中心、严格盲法、合适样本量、多模式动物、多维度终点评估的临床前研究, 以提高转化效率。

4 脑细胞保护的临床研究

4.1 启动时机

4.1.1 院前启动(超急性期脑细胞保护)

脑细胞保护剂在出血性和缺血性卒中的治疗中通常是安全且潜在有益的, 因此院前启动脑细胞保护治疗, 理论上可以在卒中发病后第一时间保护和挽救损伤组织, 缩短卒中患者的治疗时间, 提高再灌注疗效。除了安全性和有效性, 理想的脑细胞保护剂还应具备经济、易获得、给药方便、不良反应少等特征。

镁是一种兴奋性氨基酸拮抗剂、钙通道阻滞剂和脑血管扩张剂。尽管前期研究显示镁剂具有很好的耐受性, 并可能改善患者的预后, 但院前超早期应用硫酸镁治疗卒中的临床研究结果为阴性^[56]。现场使用镁剂治疗卒中(field administration of stroke therapy-magnesium, FAST-MAG)研究是一项多中心、前瞻性、双盲、安慰剂随机对照的Ⅲ期临床研究, 由院前急救人员在卒中患者发病2 h内开始静脉输注硫酸镁治疗, 共纳入了1700例疑似卒

中患者。该研究虽然并未证实硫酸镁可以改善卒中患者的90 d不良预后($P=0.28$), 但其开发并验证了可用于评估院前脑细胞保护治疗的方法和院前急救的实施流程^[35]。

硝酸甘油是一种一氧化氮供体, 经皮硝酸甘油贴剂不仅能通过扩张血管改善侧支循环, 其血压调控作用还能抑制脑出血急性期的血肿扩大。高血压性卒中的三硝酸甘油酯快速干预试验-2(rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial-2, RIGHT-2)是一项基于院前急救的多中心、前瞻性、单盲、随机对照Ⅲ期临床研究, 共纳入了1149例发病4 h内的疑似卒中患者, 结果显示, 经皮硝酸甘油贴剂与安慰剂相比, 并未改善患者的临床预后($P=0.083$); 此外, 进一步的亚组分析显示, 对于脑出血患者, 早期予以经皮硝酸甘油贴剂可能使其预后恶化^[57]。在第7届欧洲卒中组织大会上, 另一项纳入380例疑似卒中患者的Ⅲ期研究——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(multicentre randomised trial of acute stroke treatment in the ambulance with a nitroglycerin patch, MR ASAP)公布的初步结果也提示, 院前给予经皮硝酸甘油不能改善疑似卒中患者的临床预后(校正共同比值比0.90, 95%CI 0.58~1.38)。

上述院前治疗的相关研究均存在一定局限性: ①院前急救存在较高的误诊率(RIGHT-2近30%, MR ASAP为10%), 纳入非卒中人群可能会增加安全性事件的发生率, 夸大干预的风险; ②MR ASAP采用延迟知情的流程, 尽管缩短了缺血性卒中患者发病一再灌注时间, 但因事后缺失知情造成参与随机化的受试者中有14%被排除在意向治疗(intention-to-treat, ITT)人群之外。院前急救试验的设计应做好快速识别、准确诊断和符合流程规范救治之间的平衡。

Nerinetide (NA-1)是一种解除PSD-95与NMDAR耦联的肽, 能抑制NMDAR介导的

神经元兴奋性毒性和下游神经毒性信号的传导。2023年,第15届世界卒中大会公布了一项院前救护车上使用NA-1治疗疑似卒中患者有效性和安全性的探索性研究——早期响应人员现场随机NA-1治疗(field randomization of nerinetide therapy in early responders, FRONTIER)的结果。该研究纳入发病<3 h的疑似卒中患者,其中AIS患者(共307例)继续按照常规流程予以静脉溶栓和(或)取栓治疗,脑出血患者也作为探索指标的一部分被纳入。研究结果显示,对发病<3 h的AIS患者,NA-1可显著改善患者的90 d mRS评分(OR 2.13, 95% CI 1.3~3.48, $P=0.003$)。该研究为探索性临床研究,研究终点事件的定义在试验进行过程中随着数据分析的进程有调整,研究结果在一定程度上会有主观偏倚,需要进一步的临床研究来验证其结果。总体来说,该研究提示,在卒中进展早期(院前)提供脑细胞保护治疗是可行的。

4.1.2 院内启动

4.1.2.1 非血管再通患者的脑细胞保护治疗

优化检查评估流程以尽量缩短到院一再通时间是缺血性卒中急性期治疗的关键。超过血管再通治疗时间窗的AIS患者预后不良,加之无效再通的发生,神经功能结局不良比例高,因此,及时启动脑细胞保护治疗可能是改善神经功能结局的关键。

2, 4-硫苯基-N-叔丁基硝基酮(NXY059)是一种自由基自旋陷阱剂,第一次NXY治疗AIS(the first stroke-acute-ischaeamic-NXY-treatment, SAINT I)研究纳入1699例受试者,显示出了NXY改善卒中患者临床预后的积极作用^[58],但另一项更大规模的Ⅲ期临床研究——第二次NXY治疗AIS(the second stroke-acute-ischaeamic-NXY-treatment, SAINT II)纳入了3195例发病6 h内、有卒中症状的患者,结果并未显示出NXY治疗有利于改善患者的90 d mRS评分(OR 0.9,

95% CI 0.80~1.06)^[59]。

依达拉奉作为自由基清除剂,在临床前研究中显示出多方面的神经保护作用。一项纳入19项临床研究的meta分析指出,依达拉奉在卒中治疗中具有降低患者死亡率、改善临床预后的作用^[60]。此外,依达拉奉舌下片为注射剂改剂型品种,与注射液生物等效,且使用便捷,进一步拓展了其临床应用场景。然而,这些结论目前只局限于亚洲的患者人群,需要更多地区的临床研究来验证依达拉奉的神经保护作用。国内开展的尤瑞克林等相关临床研究显示尤瑞克林可以改善AIS患者预后^[61],不过,单靶点作用制剂亦需要更多、更大规模的临床研究,以验证其对降低缺血性卒中患者长期死亡率和残疾率的作用。

虽然既往针对单一靶点的临床研究未获得充分的证据支持,但近年来国内的高质量临床研究显示了多靶点保护的广阔前景^[62]。依达拉奉右莰醇具有清除自由基和抗炎的作用。TASTE研究纳入了1200例未进行动静脉溶栓的AIS患者,1:1随机分为依达拉奉右莰醇组及依达拉奉组,在发病48 h内给予静脉注射治疗14 d。结果显示,卒中后90 d,依达拉奉右莰醇注射液对主要结局的疗效优于依达拉奉(mRS评分 ≤ 1 分, 67.18% vs. 58.97%, OR 1.42, 95% CI 1.12~1.81, $P=0.04$)。该研究选择了依达拉奉作为阳性对照药物,在一定程度上提示脑细胞保护剂双靶点作用的优越性,为改善无效再通缺血性卒中患者的预后带来了曙光^[23]。

依达拉奉右莰醇舌下片是一种口服固体制剂,含有依达拉奉和右莰醇两种活性成分,该药物可在舌下迅速分解,通过舌下神经管静脉丛吸收进入血液,可通过调节血脑屏障与神经炎症免疫反应、抑制缺血级联反应中氧化反应和自由基损伤等多种途径保护神经血管单元,从而减少卒中患者因缺血缺氧导致的脑细胞损伤及功能障碍。TASTE-SL研究纳入了914例发病时间 ≤ 48 h的AIS患者,结果显示依达拉奉

右苄醇舌下片相比于安慰剂,可显著改善AIS患者的预后(mRS评分 ≤ 1 分, 64.4% vs. 54.7%, OR 1.50, 95%CI 1.15~1.95, $P=0.003$), 而且安全性良好^[22]。该药物给药途径方便, 未来有可能在院前超早期卒中干预治疗的相关临床研究中进行探索。

4.1.2.2 血管再通治疗前后的脑细胞保护

血管再通前脑细胞保护治疗可能限制梗死核心的增长, 为挽救缺血半暗带争取更多的时间。相应地, 血管再通后, 减少恢复血液供应后氧化应激、炎症反应等对脑组织的损害, 有助于改善患者预后。随着基础研究的推进, 对于血管再通后脑细胞保护的临床研究正不断推进, 且部分试验结果提示脑细胞保护剂具有积极作用。

不过, 目前对于血管再通前的脑细胞保护尚缺乏充分的临床证据。一项前瞻性、非随机队列研究纳入了113例接受取栓治疗的LVO性AIS患者, 其中45例接受了针对缺血区域的短时间动脉内选择性输注冷却生理盐水(4℃), 其中血管再通前以10 mL/min持续输注5 min, 再通后以30 mL/min持续输注10 min。研究结果显示, 接受动脉内选择性冷却治疗安全可行, 且接受治疗的患者3~7 d后CT上显示的梗死体积更小(19.1 mL, 95%CI 3.2~25.2, $P=0.038$), 但该结果仍需要更多的临床RCT验证。

为评估进行血管内血栓切除术(endovascular thrombectomy, EVT)的AIS患者使用NA-1的疗效和安全性, 血管内治疗联合NA-1除外溶栓治疗卒中的神经保护延伸治疗(extension of stroke care with adjuvant neuro protection to endovascular treatment-nerinetide excluding thrombolysis, ESCAPE-NEXT)研究纳入发病12 h内的AIS患者, 随机给予单剂量NA-1(2.6 mg/kg)或安慰剂静脉注射, 结果提示NA-1联合EVT相较于单独EVT治疗, 不能改善患者预后。

再灌注可使中性粒细胞更容易向缺血区募集, 引发更严重的免疫炎症, 加重再灌注损伤, 因此再灌注与抗炎治疗联合有可能减轻血管再通治疗引起的再灌注损伤。基于此理论, 评估依达拉奉右苄醇联合血管内再通治疗的TASTE-2研究正在进行中。该研究为多中心、双盲、随机、安慰剂对照试验, 拟纳入1362例发病24 h内前循环LVO性AIS并接受血管再通治疗的患者, 随机使用依达拉奉右苄醇注射液或安慰剂14 d, 对比两组患者的90 d良好临床预后^[63]。目前研究已完成全部患者随访, 其主要结果将在2024年第16届世界卒中大会上发布。

芬戈莫德是一种口服免疫调节剂, 能通过血脑屏障, 阻止淋巴细胞从次级淋巴器官向外周迁移, 减轻其脑内浸润。一项小规模RCT纳入了46例发病4.5~6 h的AIS患者, 随机给予芬戈莫德和rt-PA联合治疗或rt-PA单药治疗, 结果显示联合治疗增强了rt-PA的溶栓疗效, 且患者的耐受性好。但由于样本量较小, 需进一步临床验证^[64]。

硝酸甘油院前经皮给药进行缺血性卒中脑细胞保护治疗尚未观察到显著疗效。然而, 另一项小规模的双盲RCT——动脉给予三硝酸甘油酯治疗AIS的神经保护(arterial glyceryl trinitrate in acute ischemic stroke for neuroprotection, AGAIN)研究纳入了40例再通治疗后的AIS患者, 随机给予经动脉硝酸甘油(试验组)或生理盐水(对照组)治疗, 与对照组相比, 试验组的90 d临床预后得到了改善(mRS评分0~2分, 75.0% vs. 65.0%), 且梗死体积也更小(33.2 mL vs. 38.9 mL)^[65]。这提示不同的给药方式作用效果可能不同。

尿酸是嘌呤代谢产生的内源性抗氧化剂, 除有清除自由基的作用外, 还能减少炎症因子的表达和释放; 另外, 其还具有保护血管内皮细胞、稳定细胞膜和线粒体、促进神经再生和修复以及调节神经递质的作用。一项

随机、双盲的Ⅱb/Ⅲ期临床研究——尿酸联合rt-PA治疗AIS的有效性研究 (efficacy study of combined treatment with uric acid and rt-PA in acute ischemic stroke, URICO-ICTUS) 中, 411例AIS患者行rt-PA溶栓后随机接受尿酸或安慰剂治疗, 两组90 d后主要结局的差异并不具有统计学意义 (mRS评分 ≤ 1 分, 39% vs. 33%, OR 1.23, 95% CI 0.96~1.56, $P=0.099$), 但尿酸也没有增加不良事件的发生率^[66]。不过该研究的样本量不够充足, 因此在证实临床疗效方面的作用有限, 需要更大规模的临床研究去验证尿酸的治疗作用。

4.1.2.3 中药脑细胞保护

迄今为止, 国内开展了众多中药治疗AIS的临床研究, 但尚缺乏高质量的临床研究作为循证医学证据。近期, 一项多中心、双盲临床RCT纳入了936例发病72 h内、合并颅内动脉狭窄的卒中患者, 试验组连续给银杏内酯14 d, 主要结局显示试验组患者28 d的卒中复发率更低 (0/463 vs. 6/473, RR 1.013, 95% CI 1.003~1.023, $P=0.031$); 次要结局显示试验组患者28 d预后较好 (mRS评分 ≤ 1 分, 71.3% vs. 71.5%, RR 0.989, 95% CI 0.734~1.331, $P=0.940$; mRS评分 ≤ 2 分, 78.2% vs. 76.5%, RR 1.492, 95% CI 1.013~2.198, $P=0.042$), 但该研究未进行更长时间 (90 d) 的临床预后观察^[31]。国内另一项开放性、盲法评估终点的RCT纳入了1113例接受静脉rt-PA治疗的AIS患者, 结果提示, 静脉给予银杏内酯更有可能获得良好预后 (mRS评分 ≤ 2 分, 78.6% vs. 66.7%, OR 1.498, 95% CI 1.106~2.029, $P<0.01$)^[32]。包括银杏内酯在内的众多中药的具体作用机制需要进一步研究, 其临床疗效亦需要更大规模、多地域的高质量临床研究进行验证。

4.1.3 慢性期脑细胞保护

缺血性卒中慢性期的脑细胞保护治疗以神

经修复与再生为主。目前认为, 在卒中恢复阶段, 小胶质细胞/巨噬细胞、反应性星形胶质细胞和抗原2胶质细胞高度增殖, 最终在病变区域形成胶质瘢痕。神经胶质瘢痕传统上被认为是中枢神经系统再生修复的物理和化学屏障, 其可通过形成隔离, 为轴突再生和髓鞘再生创造抑制环境, 阻碍神经修复与再生。在胶质瘢痕成熟之前, 特异性抑制反应性小胶质细胞和星形胶质细胞增生介导的突触吞噬可减少突触丢失, 改善大脑功能。

越来越多的临床前研究证实了干细胞疗法对卒中动物模型的神经功能恢复作用。干细胞疗法可通过多种机制发挥脑细胞保护作用, 包括保护血脑屏障、减轻神经系统炎症、增强神经元和血管再生作用等。目前, 已有多项移植干细胞促进卒中亚急性期和慢性期患者神经功能恢复的相关临床研究, 并得到了一些有利结果。一项多中心联合的Ⅱ期RCT纳入了120例卒中发病7~31 d的患者, 其中, 58例患者接受了静脉输注 3×10^7 个自体骨髓单核干细胞 (bone marrow mononuclear stem cells, BMSCs)。结果显示, 180 d后两组的Barthel指数 (63.1分 vs. 63.6分, $P=0.92$) 和梗死体积减小 (-11.1 mL vs. -7.36 mL, $P=0.63$) 差异均无统计学意义; 两组不良事件发生率相似, 但证实了BMSCs的安全性^[67]。一项RCT纳入了31例发病2周内的卒中患者, 试验组给予自体间充质干细胞治疗, 2年内试验组并未观察到明显获益 (mRS评分中位数3分: 3分, $P=0.47$)^[68]。干细胞种类、细胞剂量、干预时间窗、给药路径和患者类型的异质性可能是目前相关研究结论不一致的原因, 仍需更大样本或真实世界的临床研究数据来验证干细胞疗法的有效性和安全性。

在卒中后的亚急性期, 受损的脑组织开始功能和结构的重塑, 包括轴突芽生、血管新生、神经细胞发生、神经回路代偿和重建等, 这些重塑需要神经网络的兴奋性提高。然



而,在这一时期,由于神经胶质细胞的激活,释放大量的 γ 氨基丁酸(γ aminobutyric acid, GABA),可激动突触外的GABA_A α 5受体,降低神经网络的兴奋性,不利于患者的功能恢复。S44819是一种新型的GABA_A α 5受体竞争性拮抗剂,在动物模型中发现其可提高神经元兴奋性并促进运动和认知功能的恢复。在一项国际多中心、随机、双盲、平行安慰剂对照试验——近期缺血事件后口服GABA_A α 5拮抗剂S44819的有效性和安全性试验(randomized efficacy and safety trial of oral GABA_A α 5 antagonist S44819 after recent ischemic event, RESTORE BRAIN)中,585例卒中患者在发病后3~8 d开始分别给予S44819 150 mg (197例),S44819 300 mg (195例)和安慰剂(193例)连续治疗至90 d^[69]。虽然结果显示S44819并未改善AIS患者发病90 d的不良预后,但这项研究为卒中恢复期的药物治疗提供了潜在靶点和方向。

4.2 用药方式

静脉及口服给药为目前常用且常规的给药方式,舌下给药也显示出良好的应用前景。其他新型的给药方式,如经鼻给药、皮下植入、纳米颗粒(nanoparticle, NP)、水凝胶等,目的在

于使药物在局部发挥作用,在增加药物生物利用度的同时减少药物的全身不良反应^[70]。目前,药物通过上述给药途径未显示出更好的脑细胞保护作用,未来仍需更多的临床研究进行探索(表1)^[22-23,35,71-78]。

4.3 非药物脑细胞保护的研究进展

近年来,有关卒中脑细胞保护的药物治疗是重要的研究热点。事实证明,脑细胞保护治疗在缺血性卒中的治疗中通常是安全的,而且可以一定程度上改善卒中患者的预后。除前文提到的药物脑细胞保护治疗外,低温、电刺激等物理治疗方法的临床研究也取得了良好进展。

RIC是一种无创的物理治疗方法,通过对肢体进行反复、短暂的血流阻断与恢复,激发机体内源性抗缺血损伤保护机制,增强远隔器官(如脑组织)对缺血损伤的适应和耐受,从而预防或减轻缺血性损伤。RIC的作用机制尚未被完全阐明,现有证据表明,体液调节机制、神经传导调节机制及免疫炎症调节机制相互交叉,在诱导其内源性保护中发挥重要作用。

近年来,多项临床研究对RIC治疗不同类型缺血性脑血管病患者的安全性和有效性进行了探索。针对颅内动脉粥样硬化性狭窄(intracranial atherosclerotic stenosis, ICAS)

表1 目前常用的以及结合新型生物材料催生的新型给药方式

Table 1 Currently prevalent and novel drug delivery systems based on new biological materials

给药方式	给药特点	代表药物
舌下给药	用药方便、安全、起效迅速,避免首过效应;对口腔黏膜有一定刺激性	依达拉奉右莰醇舌下片 ^[22]
口服给药	用药方便、安全;存在首过效应,生物利用度低,不适用于呕吐和昏迷患者	胞磷胆碱钠、芬戈莫德、盐酸美金刚、尼莫地平 ^[71-74]
静脉给药	避免了首过效应,延长药物在体内的半衰期;侵入性,药物发挥作用受限于血脑屏障和药物分子种类和大小	依达拉奉右莰醇注射用浓溶液、胞磷胆碱钠注射液、硫酸镁、干细胞 ^[23, 35, 75]
肌肉注射	即时起效,缓释作用,避免首过效应;会引起局部疼痛	脑苷肌肽 ^[76]
动脉给药	通过介入治疗作用于病灶局部,避免药物引起的全身反应;侵入性,并发症多(如感染、栓塞、出血)	—
鞘内给药	不经血脑屏障,局部发挥作用,减少药物的全身反应;侵入性	多金属酸盐纳米团簇 ^[77]
脑内直接给药	作用于局部病灶,减少全身药物反应;侵入性,并发症多	干细胞治疗 ^[78]

注:—表示此项无内容。

所致的慢性脑血管病患者,有两项RCT分别纳入18~80岁(103例)和80~95岁(79例)症状性ICAS患者,结果均证明RIC治疗安全可行,并可降低患者的血浆炎症因子水平,减少缺血性脑血管事件的复发^[68,79]。也有研究表明,在ICAS患者中, RIC治疗可减轻和延缓缺血性脑白质损伤,进而改善患者的认知功能^[80]。然而,最新的一项纳入了3033例患者的多中心RCT并未观察到RIC组和假治疗组在降低症状性ICAS患者卒中风险方面的差异^[81]。多项RCT分别发现,对于发病24 h及发病72 h内未接受静脉溶栓或机械取栓的AIS患者,应用RIC治疗安全、可行,并有利于神经功能的恢复^[82-84]。对于接受机械取栓的AIS患者,在血管再通前后应用RIC治疗亦是安全、可行的,进一步的有效性研究正在进行中^[85]。对于接受静脉溶栓的AIS患者,多项小样本RCT发现,在院前转运或溶栓后应用RIC治疗安全、可行,不增加颅内出血风险,且可能有利于延缓缺血脑细胞死亡、促进神经功能恢复并改善临床预后^[86-88]。两项分别纳入17例脑小血管病(cerebral small vessel disease, CSVD)患者和36例伴轻度认知功能障碍的CSVD患者的小样本RCT表明,长期应用RIC治疗具有良好的安全性,并有助于延缓患者的认知功能下降^[89-90]。

低温脑细胞保护治疗主要利用具有中枢神经抑制作用的药物,配合物理降温,减少脑耗氧量和能量代谢,促进神经功能恢复。低温脑细胞保护的方法主要有全身体表降温、血管内降温以及局部降温等。研究发现,实验性和局灶低氧脑损害模型相关研究均提示低温具有显著的神经保护作用。一项RCT纳入了33例大脑半球梗死患者,并将其随机分配至亚低温治疗组和对照组,结果表明两组的死亡率差异无统计学意义,但亚低温治疗组患者的临床预后相对较好($P=0.066$)^[91]。多项针对接受静脉溶栓AIS患者的研究发现,采用表面冷却装置或血管内低温治疗相对安全可行,但无明显临床获益^[92-94]。一项单臂开放标签研究——

脑急性缺血的再灌注和冷却(reperfusion and cooling in cerebral acute ischemia, ReCCCLAIMI)对20例接受了动脉再灌注治疗的患者进行血管内低温处理,结果发现,低温治疗安全可行,且与对照组相比可降低脑内出血风险($OR\ 0.09, 95\%CI\ 0.02\sim 0.56, P<0.01$)^[95]。另一项针对血管再通AIS患者的前瞻性队列研究对39例接受低温治疗与36例常温处理的患者预后进行了比较,结果显示低温组较少发生脑水肿($P=0.001$)、出血转化($P=0.016$),且有更好的临床结局($P=0.017$)^[96]。另外,针对后循环AIS机械取栓后患者低温治疗的安全性、可行性及初步有效性,也正在进行相关研究^[97]。

机械血流量增加是指采用机械方法[体外反搏(external counterpulsation, ECP)等]通过Willis环和软脑膜血管,改善脑血流灌注,而非通过血管收缩药物等的作用。1997年,Applebaum等^[98]的研究入组了35例和18例脑肾灌注减少的患者,发现ECP治疗能显著增加颈动脉和肾动脉血流量,脑肾灌注减少的患者可能从这种无创的疗法中获益。2008年, Han等^[99]的随机交叉对照试验纳入了50例伴颅内大血管病变的缺血性卒中患者,结果显示,早期接受ECP治疗安全且有效。近年来,陆续有研究证明, ECP可安全地用于AIS患者,并可改善患者的大脑中动脉血流速度及神经功能。此外, Xiong等^[100]对ECP增强AIS患者脑血流和平均动脉压的时程效应进行研究,结果发现ECP带来的脑血流增强效应可持续3周,在卒中后1个月左右,脑血流和平均动脉压逐渐回至基线水平。同时,有研究发现150 mmHg(即0.020 MPa, 1 mmHg=0.133 kPa)的反搏治疗压力对脑血流增强效应最大,且>10 h的反搏治疗能改善患者预后^[101-102]。另外有研究发现, ECP治疗可显著降低血压变异性,提高心率变异性,提示ECP或能改善缺血性卒中伴发的自主神经功能障碍^[103-104]。针对主动脉内球囊反搏治疗,一项多中心单臂研究在26例AIS患者中

证实了其对AIS患者的安全性和可行性^[105],然而另一项纳入515例患者的多中心RCT未发现其与AIS临床转归的有效关联^[106]。

蝶腭神经节 (sphenopalatine ganglion, SPG) 是支配前循环的副交感神经信号源。有临床前研究表明,刺激SPG可以使大鼠皮质血管舒张,改善脑局部缺血,降低梗死体积^[107]。一项纳入了发病24 h内,未接受再灌注治疗的前循环缺血性卒中患者的RCT,随机给予受试者SPG或假刺激,结果显示,两组3个月的临床预后差异无统计学意义 ($OR\ 1.48, 95\%CI\ 0.89\sim 2.47, P=0.13$),但是皮质受累患者的结局优于其他部位病变者 ($P=0.04$)^[108]。随后,一项纳入了1079例发病8~24 h且未接受再灌注治疗的前循环卒中患者的RCT显示,在皮质受累患者中,SPG组相比于假刺激组,3个月临床结局改善 ($OR\ 1.48, 95\%CI\ 1.05\sim 2.10, P=0.0258$),且刺激强度和预后之间存在着倒U形的剂量-反应关系,低-中强度的刺激预后更好^[109]。

基于上述临床研究,中国卒中学会提出声明:多靶点机制的脑细胞保护剂临床疗效总体上优于单一机制药物,呼吁开展更多高质量的多靶点脑细胞保护药物临床研究;积极开展非药物类脑细胞保护研究以及药物叠加非药物的综合脑细胞保护研究;积极开展多时相的联合脑细胞保护研究;临床上按照相关指南积极使用已经获得临床研究证据的脑细胞保护措施。

5 小结

对于改善缺血性卒中患者预后,脑细胞保护治疗仍然是重要且有前景的治疗方法之一。大量的临床前研究和初步临床研究结果提示脑细胞保护药物具有广泛的应用前景。AIS脑细胞保护治疗要积极探索更多新靶点,尤其要特别关注多靶点综合及联合干预等方法;呼吁关注和探索不同药物、不同给药方式的差异,

同时要兼顾并进一步推进非药物治疗;参照STAIR和SPAN策略进行多中心、双盲、多模式动物模型等标准化的临床前研究,缩小基础研究到临床研究的鸿沟;推进AIS院前和院内脑细胞保护治疗的大规模临床研究;当相关临床证据足够有力时,应在符合医疗质量管理的框架下积极促进其向临床转化,推进更加个体化精准治疗模式,让更多患者从中受益。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突。

中国卒中学会脑保护圆桌会学术委员会 (按姓氏拼音字母排序)

程 忻 复旦大学附属华山医院
董 强 复旦大学附属华山医院
胡 波 华中科技大学同济医学院附属协和医院
李 琦 安徽医科大学第二附属医院
林 毅 福建医科大学附属第一医院
刘丽萍 首都医科大学附属北京天坛医院
陆正齐 中山大学附属第三医院
缪中荣 首都医科大学附属北京天坛医院
谭泽锋 佛山市第一人民医院
汪 凯 安徽医科大学第一附属医院
王伊龙 首都医科大学附属北京天坛医院
王拥军 首都医科大学附属北京天坛医院
邢世会 中山大学附属第一医院
徐安定 暨南大学附属第一医院
杨鹏飞 海军军医大学附属长海医院
杨清武 陆军军医大学第二附属医院
郁金泰 复旦大学附属华山医院
赵性泉 首都医科大学附属北京天坛医院
朱慧丽 暨南大学附属第一医院

参考文献

- [1] NIE X M, LENG X Y, MIAO Z R, et al. Clinically ineffective reperfusion after endovascular therapy in acute ischemic stroke[J]. Stroke, 2023, 54 (3) : 873-881.
- [2] KLEINDORFER D O, TOWFIGHI A, CHATURVEDI S, et al. 2021 guideline for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack; a

- guideline from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2021, 52 (7) : e364-e467[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000375>.
- [3] XIONG Y Y, WAKHLOO A K, FISHER M. Advances in acute ischemic stroke therapy[J]. *Circ Res*, 2022, 130 (8) : 1230-1251.
- [4] Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR). Recommendations for standards regarding preclinical neuroprotective and restorative drug development[J]. *Stroke*, 1999, 30 (12) : 2752-2758.
- [5] WECHSLER L R, ADEOYE O, ALEMSEGED F, et al. Most promising approaches to improve stroke outcomes: the Stroke Treatment Academic Industry Roundtable XII workshop[J]. *Stroke*, 2023, 54 (12) : 3202-3213.
- [6] PARSONS A A, IRVING E A, LEGOS J J, et al. Acute stroke therapy: translating preclinical neuroprotection to therapeutic reality[J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2000, 1 (4) : 452-463.
- [7] IADECOLA C. The neurovascular unit coming of age: a journey through neurovascular coupling in health and disease[J]. *Neuron*, 2017, 96 (1) : 17-42.
- [8] SAVITZ S I, BARON J C, FISHER M, et al. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable X: brain cytoprotection therapies in the reperfusion era[J]. *Stroke*, 2019, 50 (4) : 1026-1031.
- [9] IADECOLA C, SMITH E E, ANRATHER J, et al. The neurovasculome; key roles in brain health and cognitive impairment: a scientific statement from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. *Stroke*, 2023, 54 (6) : e251-e271[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000431>.
- [10] 刘丽萍, 周宏宇, 段婉莹, 等. 中国脑血管病临床管理指南(第2版)(节选)——第4章缺血性脑血管病临床管理推荐意见[J]. *中国卒中杂志*, 2023, 18 (8) : 910-933.
LIU L P, ZHOU H Y, DUAN W Y, et al. Chinese Stroke Association guidelines for clinical management of cerebrovascular diseases (second edition) (excerpt) — chapter four clinical management of ischemic cerebrovascular diseases[J]. *Chin J Stroke*, 2023, 18 (8) : 910-933.
- [11] XU X M, CHEN M Y, ZHU D Y. Reperfusion and cytoprotective agents are a mutually beneficial pair in ischaemic stroke therapy: an overview of pathophysiology, pharmacological targets and candidate drugs focusing on excitotoxicity and free radical[J/OL]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, svn-2023-002671[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002671>.
- [12] HAN B, ZHANG Y, ZHANG Y H, et al. Novel insight into circular RNA HECTD1 in astrocyte activation via autophagy by targeting miR142-TIPARP: implications for cerebral ischemic stroke[J]. *Autophagy*, 2018, 14 (7) : 1164-1184.
- [13] BAI Y, ZHANG Y, HAN B, et al. Circular RNA DLGAP4 ameliorates ischemic stroke outcomes by targeting miR-143 to regulate endothelial-mesenchymal transition associated with blood-brain barrier integrity[J]. *J Neurosci*, 2018, 38 (1) : 32-50.
- [14] YANG Z G, HUANG C, WEN X Y, et al. Circular RNA circ-FoxO3 attenuates blood-brain barrier damage by inducing autophagy during ischemia/reperfusion[J]. *Mol Ther*, 2022, 30 (3) : 1275-1287.
- [15] LI B, XI W, BAI Y, et al. FTO-dependent m⁶A modification of *Pfpp3* in circSCMH1-regulated vascular repair and functional recovery following stroke [J/OL]. *Nat Commun*, 2023, 14 (1) : 489[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1038/s41467-023-36008-y>.
- [16] LIU Y F, LI Y F, ZANG J K, et al. CircOGDH is a penumbra biomarker and therapeutic target in acute ischemic stroke[J]. *Circ Res*, 2022, 130 (6) : 907-924.
- [17] LIU Y F, ZHANG T Y, ZOU X, et al. Penumbra-targeted circOGDH siRNA-loaded nanoparticles alleviate neuronal apoptosis in focal brain ischaemia[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024, 9 (2) : 134-144.
- [18] HU R Y, LIANG J, DING L, et al. Edaravone dextraneol provides neuroprotective benefits by suppressing NLRP3 inflammasome-induced microglial pyroptosis in experimental ischemic stroke[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2022, 113 (Pt A) : 109315 [2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109315>.
- [19] HUANG Y X, ZHANG X J, ZHANG C, et al. Edaravone dextraneol downregulates neutrophil extracellular trap expression and ameliorates blood-brain barrier permeability in acute ischemic stroke[J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2022, 2022 (1) : 3855698[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1155/2022/3855698>.
- [20] WANG D X, WANG Y T, SHI J F, et al. Edaravone dextraneol alleviates ischemic injury and neuroinflammation by modulating microglial and astrocyte polarization while inhibiting leukocyte infiltration[J/OL]. *Int Immunopharmacol*, 2024, 130: 111700[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2024.111700>.
- [21] ZHANG W, YANG H G, GAO M, et al. Edaravone dextraneol alleviates cerebral ischemic injury via MKP-1-mediated inhibition of MAPKs and activation of Nrf2[J/OL]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022 (1) : 4013707 [2024-01-01]. <https://doi.org/10.1155/2022/4013707>.
- [22] FU Y, WANG A X, TANG R H, et al. Sublingual edaravone dextraneol for the treatment of acute ischemic stroke: the TASTE-SL randomized clinical

- trial[J]. *JAMA Neurol*, 2024, 81 (4) : 319-326.
- [23] XU J, WANG A X, MENG X, et al. Edaravone dextrane versus edaravone alone for the treatment of acute ischemic stroke; a phase III, randomized, double-blind, comparative trial[J]. *Stroke*, 2021, 52 (3) : 772-780.
- [24] HONG J M, CHOI M H, SOHN S I, et al. Safety and optimal neuroprotection of Neu2000 in acute ischemic stroke with recanalization; study protocol for a randomized, double-blinded, placebo-controlled, phase-II trial[J/OL]. *Trials*, 2018, 19 (1) : 375 [2024-01-01]. <https://doi.org/10.1186/s13063-018-2746-9>.
- [25] WU H Y, HUANG Z Q, WANG X, et al. Preclinical evaluation of ZL006-05, a new antistroke drug with fast-onset antidepressant and anxiolytic effects[J]. *Stroke Vasc Neurol*, 2023, 8 (6) : 463-474.
- [26] ZHU T, WANG L, WANG L P, et al. Therapeutic targets of neuroprotection and neurorestoration in ischemic stroke: applications for natural compounds from medicinal herbs[J/OL]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 148: 112719[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112719>.
- [27] FANG W R, SHA L, KODITHUWAKKU N D, et al. Attenuated blood-brain barrier dysfunction by XQ-1H following ischemic stroke in hyperlipidemic rats[J]. *Mol Neurobiol*, 2015, 52 (1) : 162-175.
- [28] ZHOU X, WANG H Y, WU B, et al. Ginkgolide K attenuates neuronal injury after ischemic stroke by inhibiting mitochondrial fission and GSK-3 β -dependent increases in mitochondrial membrane permeability[J]. *Oncotarget*, 2017, 8 (27) : 44682-44693.
- [29] YE H B, MA Z F, LIU L, et al. Thrombus inhibition and neuroprotection for ischemic stroke treatment through platelet regulation and ROS scavenging[J/OL]. *ChemMedChem*, 2022, 17 (24) : e202200317[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1002/cmdc.202200317>.
- [30] LI B, ZHANG B K, LI Z Y, et al. Ginkgolide C attenuates cerebral ischemia/reperfusion-induced inflammatory impairments by suppressing CD40/NF- κ B pathway [J/OL]. *J Ethnopharmacol*, 2023, 312: 116537[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2023.116537>.
- [31] DONG Y, ZHANG J Y, WANG Y X, 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.
- [32] ZHANG X T, ZHONG W S, MA X D, et al. Ginkgolide with intravenous alteplase thrombolysis in acute ischemic stroke improving neurological function: a multicenter, cluster-randomized trial (GIANT) [J/OL]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 792136[2024-01-01]. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.792136>.
- [33] SAVER J L, ALBERS G W, DUNN B, et al. Stroke Therapy Academic Industry Roundtable (STAIR) recommendations for extended window acute stroke therapy trials[J]. *Stroke*, 2009, 40 (7) : 2594-2600.
- [34] LYDEN P, BUCHAN A, BOLTZE J, et al. Top priorities for cerebroprotective studies—a paradigm shift: report from STAIR XI[J]. *Stroke*, 2021, 52 (9) : 3063-3071.
- [35] SAVER J L, 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.
- [36] PERCIE DU SERT N, HURST V, AHLUWALIA A, et al. The ARRIVE guidelines 2.0: updated guidelines for reporting animal research[J/OL]. *BMC Vet Res*, 2020, 16 (1) : 242[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1186/s12917-020-02451-y>.
- [37] PAUL S, CANDELARIO-JALIL E. Emerging neuroprotective strategies for the treatment of ischemic stroke: an overview of clinical and preclinical studies [J/OL]. *Exp Neurol*, 2021, 335: 113518[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2020.113518>.
- [38] BOSETTI F, KOENIG J I, JANIS L S, et al. Organizational update: the NINDS-sponsored stroke preclinical assessment network is moving to its next stage [J/OL]. *Stroke*, 2021, 52 (12) : e842-e843[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.121.035885>.
- [39] LYDEN P D, BOSETTI F, DINIZ M A, et al. The stroke preclinical assessment network: rationale, design, feasibility, and stage 1 results[J]. *Stroke*, 2022, 53 (5) : 1802-1812.
- [40] HARRIS P A, TAYLOR R, MINOR B L, et al. The REDCap consortium: building an international community of software platform partners[J/OL]. *J Biomed Inform*, 2019, 95: 103208[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.jbi.2019.103208>.
- [41] LEES K R, KHATRI P, STAIR IX COLLABORATORS. Stroke Treatment Academic Industry Roundtable recommendations for individual data pooling analyses in stroke[J]. *Stroke*, 2016, 47 (8) : 2154-2159.
- [42] BOSETTI F, KOENIG J I, AYATA C, et al. Translational stroke research: vision and opportunities[J]. *Stroke*, 2017, 48 (9) : 2632-2637.
- [43] VOELKL B, VOGT L, SENA E S, et al. Reproducibility of preclinical animal research improves with heterogeneity of study samples[J/OL]. *PLoS Biol*, 2018, 16 (2) : e2003693[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.2003693>.
- [44] RIJO-FERREIRA F, TAKAHASHI J S. Genomics of circadian rhythms in health and disease[J/OL]. *Genome Med*, 2019, 11 (1) : 82[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1186/s13073-019-0181-1>.

- org/10.1186/s13073-019-0704-0.
- [45] KRINGE L, SENA E S, MOTSCHALL E, et al. Quality and validity of large animal experiments in stroke; a systematic review[J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2020, 40 (11) : 2152-2164.
- [46] ESPOSITO E, LI W L, MANDEVILLE E T, et al. Potential circadian effects on translational failure for neuroprotection[J]. *Nature*, 2020, 582 (7812) : 395-398.
- [47] SAVER J L, CHAISINANUNKUL N, CAMPBELL B C V, et al. Standardized nomenclature for modified Rankin scale global disability outcomes; consensus recommendations from Stroke Therapy Academic Industry Roundtable XI[J]. *Stroke*, 2021, 52 (9) : 3054-3062.
- [48] CAMPBELL B C V, LANSBERG M G, BRODERICK J P, et al. Acute Stroke Imaging Research Roadmap IV: imaging selection and outcomes in acute stroke clinical trials and practice[J]. *Stroke*, 2021, 52 (8) : 2723-2733.
- [49] OLIVÉ-GADEA M, REQUENA M, CAMPOS D, et al. Defining a target population to effectively test a neuroprotective drug[J]. *Stroke*, 2021, 52 (2) : 505-510.
- [50] SAMANIEGO E A, BOLTZE J, LYDEN P D, et al. Priorities for advancements in neuroimaging in the diagnostic workup of acute stroke[J]. *Stroke*, 2023, 54 (12) : 3190-3201.
- [51] TETTAMANTI M, BERETTA S, PIGNATARO G, et al. Multicentre translational trial of remote ischaemic conditioning in acute ischaemic stroke (TRICS) : protocol of multicentre, parallel group, randomised, preclinical trial in female and male rat and mouse from the Italian Stroke Organization (ISO) basic science network[J/OL]. *BMJ Open Sci*, 2020, 4 (1) : e100063[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1136/bmjos-2020-100063>.
- [52] RIPLEY A J, JEFFERS M S, MCDONALD M W, et al. Neuroprotection by remote ischemic conditioning in rodent models of focal ischemia; a systematic review and meta-analysis[J]. *Transl Stroke Res*, 2021, 12 (3) : 461-473.
- [53] DIAZ DIAZ A C, MALONE K, SHEARER J A, et al. Histological, behavioural and flow cytometric datasets relating to acute ischaemic stroke in young, aged and ApoE^{-/-} mice in the presence and absence of immunomodulation with fingolimod[J/OL]. *Data Brief*, 2021, 36: 107146[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.dib.2021.107146>.
- [54] USUI T, MACLEOD M R, MCCANN S K, et al. Meta-analysis of variation suggests that embracing variability improves both replicability and generalizability in preclinical research[J/OL]. *PLoS Biol*, 2021, 19 (5) : e3001009[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1371/journal.pbio.3001009>.
- [55] MORAIS A, LOCASCIO J J, SANSING L H, et al. Embracing heterogeneity in the multicenter stroke preclinical assessment network (SPAN) trial[J]. *Stroke*, 2023, 54 (2) : 620-631.
- [56] MUIR K W, LEES K R, FORD I, et al. Magnesium for acute stroke (intravenous magnesium efficacy in stroke trial) : randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2004, 363 (9407) : 439-445.
- [57] DIXON M, APPLETON J P, SCUTT P, et al. Time intervals and distances travelled for prehospital ambulance stroke care; data from the randomised-controlled ambulance-based rapid intervention with glyceryl trinitrate in hypertensive stroke trial-2 (RIGHT-2) [J/OL]. *BMJ Open*, 2022, 12 (11) : e060211[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2021-060211>.
- [58] LEES K R, ZIVIN J A, ASHWOOD T, et al. NXY-059 for acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2006, 354 (6) : 588-600.
- [59] SHUAIB A, LEES K R, LYDEN P, et al. NXY-059 for the treatment of acute ischemic stroke[J]. *N Engl J Med*, 2007, 357 (6) : 562-571.
- [60] FIDALGO M, RICARDO PIRES J, VISEU I, et al. Edoxaban for acute ischemic stroke—systematic review with meta-analysis[J/OL]. *Clin Neurol Neurosurg*, 2022, 219: 107299[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2022.107299>.
- [61] NI J, YAO M, WANG L H, 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.
- [62] HAUPT M, GERNER S T, BÄHR M, et al. Quest for quality in translational stroke research—a new dawn for neuroprotection? [J/OL]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (10) : 5381[2024-01-01]. <https://doi.org/10.3390/ijms23105381>.
- [63] WANG C J, GU H Q, DONG Q, et al. Rationale and design of treatment of acute ischaemic stroke with edaravone dextroborneol II (TASTE-2) : a multicentre randomised controlled trial[J/OL]. *Stroke Vasc Neurol*, 2024: svn-2023-002938[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1136/svn-2023-002938>.
- [64] TIAN D C, SHI K B, ZHU Z L, et al. Fingolimod enhances the efficacy of delayed alteplase administration in acute ischemic stroke by promoting anterograde reperfusion and retrograde collateral flow[J]. *Ann Neurol*, 2018, 84 (5) : 717-728.
- [65] CHENG Z, GAO J, DING Y, 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.

- [66] 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.
- [67] PRASAD K, SHARMA A, GARG A, et al. Intravenous autologous bone marrow mononuclear stem cell therapy for ischemic stroke; a multicentric, randomized trial[J]. *Stroke*, 2014, 45 (12) : 3618-3624.
- [68] JAILLARD A, HOMMEL M, MOISAN A, et al. Autologous mesenchymal stem cells improve motor recovery in subacute ischemic stroke; a randomized clinical trial[J]. *Transl Stroke Res*, 2020, 11 (5) : 910-923.
- [69] CHABRIAT H, BASSETTI C L, MARX U, et al. Safety and efficacy of GABA_Aα5 antagonist S44819 in patients with ischaemic stroke; a multicentre, double-blind, randomised, placebo-controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19 (3) : 226-233.
- [70] GONZÁLEZ-NIETO D, FERNÁNDEZ-SERRA R, PÉREZ-RIGUEIRO J, et al. Biomaterials to neuroprotect the stroke brain; a large opportunity for narrow time windows[J/OL]. *Cells*, 2020, 9 (5) : 1074[2024-01-01]. <https://doi.org/10.3390/cells9051074>.
- [71] DÁVALOS A, ALVAREZ-SABÍN J, CASTILLO J, et al. Citicoline in the treatment of acute ischaemic stroke; an international, randomised, multicentre, placebo-controlled study (ICTUS trial) [J]. *Lancet*, 2012, 380 (9839) : 349-357.
- [72] ZHU X Y, MA T T, LI Y, et al. Fingolimod protects against neurovascular unit injury in a rat model of focal cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *Neural Regen Res*, 2023, 18 (4) : 869-874.
- [73] LÓPEZ-VALDÉS H E, CLARKSON A N, AO Y, et al. Memantine enhances recovery from stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45 (7) : 2093-2100.
- [74] ZHENG H G, WANG Y L, WANG A X, et al. The efficacy and safety of nimodipine in acute ischemic stroke patients with mild cognitive impairment; a double-blind, randomized, placebo-controlled trial[J]. *Sci Bull (Beijing)*, 2019, 64 (2) : 101-107.
- [75] CHUNG J W, CHANG W H, BANG O Y, et al. Efficacy and safety of intravenous mesenchymal stem cells for ischemic stroke[J/OL]. *Neurology*, 2021, 96 (7) : e1012-e1023[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000011440>.
- [76] ZHONG J, LI R W, WANG J, et al. Neuroprotection by cattle encephalon glycoside and ignotin beyond the time window of thrombolysis in ischemic stroke[J]. *Neural Regen Res*, 2021, 16 (2) : 312-318.
- [77] LI S Y, JIANG D W, EHLERDING E B, et al. Intrathecal administration of nanoclusters for protecting neurons against oxidative stress in cerebral ischemia/reperfusion injury[J]. *ACS Nano*, 2019, 13 (11) : 13382-13389.
- [78] KALLADKA D, SINDEN J, POLLOCK K, et al. Human neural stem cells in patients with chronic ischaemic stroke (PISCES) : a phase 1, first-in-man study[J]. *Lancet*, 2016, 388 (10046) : 787-796.
- [79] MENG R, DING Y C, ASMARO K, et al. Ischemic conditioning is safe and effective for octo- and nonagenarians in stroke prevention and treatment[J]. *Neurotherapeutics*, 2015, 12 (3) : 667-677.
- [80] ZHOU D, DING J Y, YA J Y, et al. Efficacy of remote ischemic conditioning on improving WMHs and cognition in very elderly patients with intracranial atherosclerotic stenosis[J]. *Aging (Albany NY)*, 2019, 11 (2) : 634-648.
- [81] HOU C B, LAN J, LIN Y N, et al. Chronic remote ischemic 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.
- [82] ENGLAND T J, HEDSTROM A, O'SULLIVAN S, et al. RECAST (remote ischemic conditioning after stroke trial) : a pilot randomized placebo controlled phase II trial in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2017, 48 (5) : 1412-1415.
- [83] ENGLAND T J, HEDSTROM A, O'SULLIVAN S E, et al. Remote ischemic conditioning after stroke trial 2: a phase IIb randomized controlled trial in hyperacute stroke[J/OL]. *J Am Heart Assoc*, 2019, 8 (23) : e013572[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.013572>.
- [84] CHEN H S, CUI Y, LI X Q, 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.
- [85] ZHAO W B, CHE R W, LI S J, et al. Remote ischemic conditioning for acute stroke patients treated with thrombectomy[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2018, 5 (7) : 850-856.
- [86] HOUGAARD K D, HJORT N, ZEIDLER D, et al. Remote ischemic preconditioning as an adjunct therapy to thrombolysis in patients with acute ischemic stroke; a randomized trial[J]. *Stroke*, 2014, 45 (1) : 159-167.
- [87] CHE R W, ZHAO W B, MA Q F, et al. rt-PA with remote ischemic postconditioning for acute ischemic stroke[J]. *Ann Clin Transl Neurol*, 2019, 6 (2) : 364-372.

- [88] AN J Q, CHENG Y W, GUO Y C, et al. Safety and efficacy of remote ischemic postconditioning after thrombolysis in patients with stroke[J/OL]. *Neurology*, 2020, 95 (24) : e3355-e3363[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000010884>.
- [89] WANG Y, MENG R, SONG H Q, et al. Remote ischemic conditioning may improve outcomes of patients with cerebral small-vessel disease[J]. *Stroke*, 2017, 48 (11) : 3064-3072.
- [90] MI T M, YU F, JI X M, et al. The interventional effect of remote ischemic preconditioning on cerebral small vessel disease: a pilot randomized clinical trial[J]. *Eur Neurol*, 2016, 76 (1/2) : 28-34.
- [91] SU Y Y, FAN L L, ZHANG Y Z, et al. Improved neurological outcome with mild hypothermia in surviving patients with massive cerebral hemispheric infarction[J]. *Stroke*, 2016, 47 (2) : 457-463.
- [92] PIIRONEN K, TIAINEN M, MUSTANOJA S, et al. Mild hypothermia after intravenous thrombolysis in patients with acute stroke: a randomized controlled trial[J]. *Stroke*, 2014, 45 (2) : 486-491.
- [93] HEMMEN T M, RAMAN R, GULUMA K Z, et al. Intravenous thrombolysis plus hypothermia for acute treatment of ischemic stroke (ICTuS-L) : final results[J]. *Stroke*, 2010, 41 (10) : 2265-2270.
- [94] LYDEN P, HEMMEN T, GROTTA J, et al. Results of the ICTuS 2 trial (intravascular cooling in the treatment of stroke 2) [J]. *Stroke*, 2016, 47 (12) : 2888-2895.
- [95] HORN C M, SUN C H J, NOGUEIRA R G, et al. Endovascular reperfusion and cooling in cerebral acute ischemia (ReCLAIMI) [J]. *J Neurointerv Surg*, 2014, 6 (2) : 91-95.
- [96] HONG J M, LEE J S, SONG H J, et al. Therapeutic hypothermia after recanalization in patients with acute ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2014, 45 (1) : 134-140.
- [97] CHENG Z, DING Y C, RAJAH G B, et al. Vertebrobasilar artery cooling infusion in acute ischemic stroke for posterior circulation following thrombectomy: rationale, design and protocol for a prospective randomized controlled trial[J/OL]. *Front Neurosci*, 2023, 17: 1149767[2024-01-01]. <https://doi.org/10.3389/fnins.2023.1149767>.
- [98] APPLEBAUM R M, KASLIWAL R, TUNICK P A, et al. Sequential external counterpulsation increases cerebral and renal blood flow[J]. *Am Heart J*, 1997, 133 (6) : 611-615.
- [99] HAN J H, LEUNG T W, LAM W W, et al. Preliminary findings of external counterpulsation for ischemic stroke patient with large artery occlusive disease[J]. *Stroke*, 2008, 39 (4) : 1340-1343.
- [100] XIONG L, LIN W H, HAN J H, et al. Enhancing cerebral perfusion with external counterpulsation after ischaemic stroke: how long does it last? [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2016, 87 (5) : 531-536.
- [101] LIN W H, HAN J H, CHEN X Y, et al. Predictors of good functional outcome in counterpulsation-treated recent ischaemic stroke patients[J/OL]. *BMJ Open*, 2013, 3 (6) : e002932[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2013-002932>.
- [102] LIN W H, XIONG L, HAN J H, et al. Increasing pressure of external counterpulsation augments blood pressure but not cerebral blood flow velocity in ischemic stroke[J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21 (7) : 1148-1152.
- [103] TIAN G, XIONG L, LIN W H, et al. External counterpulsation reduces beat-to-beat blood pressure variability when augmenting blood pressure and cerebral blood flow in ischemic stroke[J]. *J Clin Neurol*, 2016, 12 (3) : 308-315.
- [104] XIONG L, TIAN G, WANG L, et al. External counterpulsation increases beat-to-beat heart rate variability in patients with ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26 (7) : 1487-1492.
- [105] HAMMER M D, SCHWAMM L, STARKMAN S, et al. Safety and feasibility of NeuroFlo use in eight-to 24-hour ischemic stroke patients[J]. *Int J Stroke*, 2012, 7 (8) : 655-661.
- [106] SHUAIB A, BORNSTEIN N M, DIENER H C, et al. Partial aortic occlusion for cerebral perfusion augmentation: safety and efficacy of NeuroFlo in acute ischemic stroke trial[J]. *Stroke*, 2011, 42 (6) : 1680-1690.
- [107] LEVI H, SCHOKNECHT K, PRAGER O, et al. Stimulation of the sphenopalatine ganglion induces reperfusion and blood-brain barrier protection in the photothrombotic stroke model[J/OL]. *PloS One*, 2012, 7 (6) : e39636[2024-01-01]. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0039636>.
- [108] BORNSTEIN N M, SAVER J L, DIENER H C, et al. Sphenopalatine ganglion stimulation to augment cerebral blood flow: a randomized, sham-controlled trial[J]. *Stroke*, 2019, 50 (8) : 2108-2117.
- [109] BORNSTEIN N M, SAVER J L, DIENER H C, et al. An injectable implant to stimulate the sphenopalatine ganglion for treatment of acute ischaemic stroke up to 24 h from onset (ImpACT-24B) : an international, randomised, double-blind, sham-controlled, pivotal trial[J]. *Lancet*, 2019, 394 (10194) : 219-229.

收稿日期: 2024-06-18

本文编辑: 彭涵瑜