

急性缺血性脑卒中的损伤机制及临床治疗的研究进展

郭雪娟¹ 梅利^{2*}

1. 青海大学研究生院 青海西宁 810000

2. 西宁市第一人民医院 青海西宁 810000

摘要：缺血性脑卒中最常见的脑卒中类型，其特点是高发病率、高复发率、高致残率、高死亡率、高经济负担，对人们的身心健康和生活质量造成了极大的影响。本文主要阐述了急性缺血性脑卒中后的损伤机制及临床治疗的最新进展，为临床治疗提供参考。

关键词：急性缺血性脑卒中；损伤机制；溶栓治疗；血管内治疗；抗血小板治疗等

引言

脑卒中是一种常见的神经系统疾病，包括缺血性脑卒中和出血性脑卒中，常见于大脑血液供应不足或血管完整性丧失最终导致神经元细胞损伤^[1,2]。是全球第二大致死病因和第三大致残病因，是我国首位的成人致死、致残病因^[3]。它不仅严重危害着人民的生命和健康，还使亿万家庭和整个社会承受着巨大的压力。随着社会的发展，我国居民生活方式发生了显著的改变，尤其是人口老龄化及城市化进程的加速，脑血管疾病的危险因素水平明显上升，这些危险因素包括心房颤动、高血压、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、糖尿病、吸烟、缺乏体育锻炼、不健康的饮食、腹部肥胖和饮酒^[4]。因此识别脑卒中的危险因素，了解脑卒中的损伤机制，改善患者预后是我们目前亟需解决的问题，本文总结了急性缺血性卒中的损伤机制，及临床治疗新观点，现综述如下。

1. 急性缺血性脑卒中损伤机制

AIS是一种缺血性卒中，在很短的时间内导致严重的脑和神经元损伤^[5]。疾病发生后，脑动脉闭塞导致缺血、缺氧从而导致脑实质坏死。有多种参与机制，包括兴奋性毒性、氧化应激和炎症^[6]。首先，缺血后神经元损伤导致谷氨酸大量释放，NMDA受体过度激活，Ca²⁺大量流入细胞，导致细胞因兴奋性毒性而死亡^[7]。其次，在缺血再灌注过程之后，受损的神经元和星形胶质细胞产生活性氧（ROS），相同的过程会消耗谷胱甘肽，谷胱甘肽是防止活性氧介导的DNA损伤的重要抗氧化剂之一^[8]。严重受损的细胞和残余物，即使不存在微生物，也会引起缺血再灌注损伤后发生的炎症^[9]。最后，氧化应激和炎症过程的触发导致血脑屏障破裂，

使活化的血源性免疫细胞（如中性粒细胞和T细胞）到达脑实质并积聚在参与缺血的组织中^[10]。随着活化免疫细胞从外周积累，由于神经元和神经胶质细胞去极化中细胞外ATP的增加以及随后通过受损的垂死细胞质膜释放，大脑中的小胶质细胞在缺血过程后被激活^[11]。活化的小胶质细胞分泌促炎因子，如细胞因子，并产生吞噬细胞和主要组织相容性复合体（MHC）II类限制性抗原呈递特性^[12]。小胶质细胞活化具有有益的作用，因为它促进生长因子的产生，例如脑源性神经营养因子，以及缺血后坏死组织和碎片的清除。然而，小胶质细胞激活后促炎细胞因子的释放是有害的，例如肿瘤坏死因子- α （TNF- α ）、活性氧和一氧化氮^[13]。随着细胞死亡和脑组织受伤，分子危险信号通过激活更多的小胶质细胞并在前馈反应中浸润白细胞，释放更多具有促炎作用的细胞因子，从而进一步增加血脑屏障破坏。细胞因子表达的增加进一步促进了内皮细胞上粘附分子的表达，从而引发了外周血中白细胞的额外募集^[10]。这个过程发生在缺血后，导致神经元细胞死亡增加，导致更大的梗塞区域和更差的神经系统结果。因此，在缺血性中风之后，会发生局部和全身神经炎症级联反应，并在缺血机制的所有阶段发挥关键作用，从血流停止到与缺血相关组织修复相关的晚期再生过程。尽管神经炎症会促进进一步的损伤，导致细胞死亡，但同时具有支持恢复的有益功能。

2. 治疗方法

缺血性脑卒中的最终的治疗目标是尽可能多地挽救有梗死风险的缺血区域，以挽救大脑并改善功能结果^[14]。目前，溶栓疗法是治疗缺血性中风和脑梗死应用最广泛的治疗方法

[15]。溶栓的基本原理是利用溶栓药物和机械取栓装置使脑动脉再通再灌注，最终导致脑组织和神经功能的部分恢复^[16]。对于卒中发病4.5 h内的患者，以0.9mg/kg（最大90mg）的剂量给予阿替普酶10%推注，然后连续输注1小时。对于中风发作后4.5小时内不符合机械血栓切除条件的AIS患者，使用阿替普酶而进行治疗。对于已确定大血管闭塞的患者，ESO指南分析了来自可用RCT和研究水平荟萃分析的数据。他们建议在中风发作后4.5小时内使用静脉溶栓，用替奈普酶而不是阿替普酶治疗AIS患者和适合机械血栓切除术（MT）的LVO患者^[17]。

2.1 静脉溶栓

静脉溶栓（Intravenous thrombolysis, IVT）具有有限的给药时间窗，但却是早期恢复脑血流、挽救缺血半暗带、降低神经功能缺损程度的最有效措施之一。目前最常用的溶栓药物主要有尿激酶（urokinase）和重组组织型纤溶酶原激活剂（recombinant tissue plasminogen activator, rt-PA）。国际卒中试验3（the Third International Stroke Trial, IST-3）^[18]指出，发病3 h内rt-PA静脉溶栓治疗安全有效。目前推荐剂量为0.9mg/kg，没有充分证据表明低剂量rt-PA优于或至少不低于西方人急性脑卒中的标准治疗。急性缺血性脑卒中患者发病6h以内符合条件的患者使用尿激酶溶栓，中国脑卒中指南推荐100000~150000IU尿激酶，但未明确规定剂量选择，临床上常根据患者的体重和出血风险评估进行剂量应用。由美国神经疾病和卒中自然研究所（United States Natural Institute of Neurological Diseases and Stroke）和欧洲急性卒中研究（European Acute Stroke Study）资助的临床试验表明，静脉溶栓对症状轻微或无残疾的患者有很强的效果，而在各种残疾的患者中，静脉溶栓的益处大于限制^[19]。例如，在3~4.5小时时间窗内使用组织型纤溶酶原激活剂治疗的获益患者数量约为<3小时治疗的一半，且未增加带来的危害。治疗后6例患者中1例预后较好，35例患者中1例预后较差。既往研究^[20]已将静脉溶栓作为卒中发病3 h内AIS患者的标准治疗。静脉溶栓对所有水平和亚型的卒中均有益^[21]，35~40%的患者显示出良好的治疗转归。单纯静脉溶栓治疗仅10~15%的颈内动脉闭塞和25~50%的近端MCAO得到缓解。这些数据表明，近端动脉闭塞（颈内动脉和MCAO）可能对单独静脉溶栓治疗有抵抗性^[22]。近端动脉闭塞导致三分之一的AIS患者出现严重的卒中症状，并具有无效再灌

注的负面结局^[23]。因此，一些大规模临床试验一直致力于确定其他基于静脉溶栓的替代或辅助疗法，以改善血管再通和再灌注率。

2.2 血管内治疗

2.2.1 动脉溶栓

动脉溶栓在DSA条件下将溶栓药物通过导管注射到血栓所在部位，具有局部血药浓度高、对全身纤溶系统的影响小的特点，可提高阻塞血管的再通率，改善患者的预后^[24]。在机械取栓之前使用静脉治疗最近受到了质疑^[25]。PROACT I和PROACT II^[26]，两项随机急性卒中治疗试验研究了选择性溶栓重组尿激酶原（Selective thrombolytic recombinant prourokinase, r-proUK）动脉溶栓的临床疗效和安全性。已有研究表明，接受动脉溶栓治疗的患者有脑出血的风险。此外，动脉溶栓联合其他药物治疗的结局仍不清楚。因此，美国食品药品监督管理局（United States Food and Drug Administration, FDA）未批准动脉r-proUK的临床应用。然而，最近的一项研究报告r-proUK促进了血栓溶解和血管再通，降低了脑出血的风险，证明了这种治疗能够对脑缺血发挥保护作用^[27]。国内李粉根等^[28]采取超选择性动脉溶栓联合支架取栓治疗急性大脑中动脉闭塞患者，能明显提高闭塞血管再通率，改善患者预后。因此，2018版急性缺血性卒中血管内治疗中国指南推荐取栓时^[29]，在静脉溶栓基础上对部分适宜患者进行动脉溶栓；发病6h内的大脑中动脉供血区的急性缺血性卒中，当不适合静脉溶栓或静脉溶栓无效且无法实施机械取栓时，严格筛选患者后实施动脉溶栓是合理的。

2.2.2 机械取栓

在进行取栓前，应完善相关实验室检查，如凝血功能检查、心电图检查等，便于医生明确患者疾病情况，从而有针对性地进行治疗。机械取栓已广泛应用于临床^[30]。基于大量大规模临床试验的阳性结果，FDA批准了几种机械取栓装置^[31]。这些装置可以有效地再通近端动脉闭塞，并发生发生率可接受^[32]，静脉溶栓联合机械血栓切除术组相比，单纯机械血栓切除术组中任何类型的脑出血的发生率均较低^[33]然而，与联合组相比，在急性大血管闭塞性卒中患者中，单纯机械血栓切除术组未能显示出良好的功能结局。此外，最近的一项发现支持机械血栓切除术前的静脉治疗不会影响卒中患者的预后的假设^[34]。取栓时，应注意出现脑出血、

下肢静脉血栓等并发症。研究表明^[35]准确的术前评估、正确的手术策略和娴熟的手术技巧可以显著降低机械取栓术的风险。术后应严密监控患者的生命体征和病情变化，服用抗血小板药物、脱水药物等方式，控制并发症的发生。

2.3 抗血小板治疗

抗血小板治疗是治疗缺血性脑卒中急性期的有效手段，常用的抗血小板聚集药物有氯吡格雷、替格瑞洛、阿司匹林等，可以有效抑制血小板聚集，改善血液高凝状态，进而达到预防、治疗缺血性脑卒中的效果。阿司匹林是世界卫生组织的基本药物，通常耐受性良好且价格低廉^[36]。阿司匹林的作用不可逆地抑制环加氧酶（COX），从而减少血小板通过抑制促凝血血栓素 A₂ 的合成进行聚集（TXA₂ 的）。氯吡格雷是第二代噻吩吡啶类抗血小板药物。是一种被肝细胞色素 P450 系统代谢为其活性形式的药物。活性代谢物是血小板表面二磷酸腺苷（ADP）P2Y₁₂ 类受体的不可逆抑制剂，可阻止 ADP 介导的下游糖蛋白 IIb/IIIa 复合物激活，导致血小板聚集减少。急性期治疗推荐使用负荷剂量为 300 mg 或 600 mg 的氯吡格雷，随后是每日 75 mg 的长期治疗^[37]。根据氯吡格雷联合阿司匹林治疗急性轻微中风或短暂性脑缺血发作试验（CHANCE 试验）^[38]是一项针对原发性亚洲种族的研究，表明与单独使用阿司匹林相比，阿司匹林和氯吡格雷联合治疗（双重抗血小板治疗）在中风后 21 天内轻度中风后 90 天的中风发生率（NIHSS < 4）或 TIA 发生率降低，而出血量没有增加^[39]。氯吡格雷和阿司匹林治疗急性缺血性卒中和高危 TIA 试验（POINT 试验），探讨了氯吡格雷和阿司匹林联合治疗是否能降低轻微中风或高危 TIA 后 3 个月复发性卒中的发生率^[40]。这些试验都提供了证据，并进一步支持双重抗血小板治疗在卒中管理中的作用。对于不适合溶栓或血管内治疗的患者，采用双重抗血小板治疗的最佳药物治疗可降低早期复发性卒中的风险。

2.4 他汀类治疗

他汀类药物是治疗血脂异常的首选药物，血脂异常是动脉粥样硬化疾病的重要危险因素。近年来，研究表明，他汀类药物具有降低胆固醇以外的多效性作用，包括抗血栓形成、抗炎和内皮保护作用^[41]。通过积极降低胆固醇水平预防脑卒中（SPARCL）临床试验评估了他汀类药物对中风二级预防的影响，并表明高强度阿托伐他汀可降低致死性和非致死性中风复发，颈动脉狭窄组的效果最高。该研究包括小

血管闭塞、大血管动脉粥样硬化和病因不明的患者，不包括心源性栓塞性卒中^[42]。最近的临床试验表明，胆固醇低密度脂蛋白水平降低到 70 mg/dL 可减少中风复发^[43]。尽管一些研究表明他汀类药物会增加 ICH 的风险^[44]，但其他汇总分析未能证明这种关系^[45]。

2.5 干细胞疗法

鉴于干细胞疗法对神经发生和神经功能恢复的贡献，干细胞疗法是一种可靠的治疗方法^[46]。然而，干细胞治疗的效率受到所施用的特定干细胞类型的巨大影响^[47]。与脑内移植相反，骨髓干细胞和间充质干细胞的静脉内和心房内给药被视为一种可靠的治疗方法，通过神经保护机制和免疫调节特性起作用^[48]。虽然临床研究不断寻找最佳和有效的治疗方法，但干细胞疗法被认为是一种有效的神经恢复方法。

2.6 康复治疗

早期活动被认为非常重要，以便最大限度地提高 AIS 后的功能恢复和独立性。动物模型显示，促进功能改善的神经可塑性和皮质重组在中风后 7-14 天达到高峰，持续约 1 个月^[49]。早期康复被认为可以进一步增强中风后这个动态阶段，并帮助患者获得剩余残疾的代偿机制。数据显示，即使在 ICU 患者中，早期康复和康复治疗的强度也与更好的功能结果相关^[50]。然而，早期活动的最佳强度和时间的不确定性。III 期 A 中风后极早期康复试验（AVERT）临床试验表明，非常早期活动（< 中风后 24 小时）以及频繁和长时间的康复治疗导致良好结果降低。然而，剂量反应分析表明，急性中风后早期短暂而频繁的活动可能是有益的，而长时间的卧床活动会降低获得良好结果的几率^[51]。此外，需要随机对照试验来阐明这些不确定性。

总结与展望

综上所述，本文系统的介绍了急性缺血性脑卒中的损伤机制及治疗的研究进展，并提出了一些目前尚未解决的问题。在病理生理学上，讨论脑卒中时，炎症和随后的神经元丢失是导致残疾和死亡的重要原因。对于治疗上，越早治疗，患者的治疗效果和预后恢复情况越好，如在溶栓治疗中，超出时间窗以外进行治疗有脑出血的风险。因此延长时间窗，提高血管再通率对治疗缺血性脑卒中有重要意义。随着不断探索缺血性脑卒中的发病机制与发病原因，今后一定会为卒中的治疗提供新的方法并改善患者未来的生活质量。

参考文献:

- [1] Campbell BCV, Khatri P, 2020. Stroke. *Lancet Lond. Engl.* 396, 129 – 142. 10.1016/S0140-6736(20)31179-X.
- [2] Zille M, et al. , 2022. Novel targets, treatments, and advanced models for intracerebral haemorrhage. *eBioMedicine* 76. 10.1016/j.ebiom.2022.103880.
- [3] Bonkhoff AK, et al. , 2021. Outcome after acute ischemic stroke is linked to sex-specific lesion patterns. *Nat. Commun.* 12, 3289. 10.1038/s41467-021-23492-3 [DOI] [PMC free article] [PubMed] [Google Scholar].
- [4] Boehme AK, Esenwa C, Elkind MS, 2017. Stroke Risk Factors, Genetics, and Prevention. *Circ Res* 120, 472 – 495.
- [5] Balch MHH, Nimjee SM, Rink C, Hannawi Y. Beyond the brain: The systemic pathophysiological response to acute ischemic stroke. *J Stroke.* 2020;22:159 – 172.
- [6] Moskowitz M.A., Lo E.H., Iadecola C. The science of stroke: Mechanisms in search of treatments. *Neuron.* 2010;67:181 – 198.
- [7] Orrenius S., Zhivotovsky B., Nicotera P. Regulation of cell death: The calcium – apoptosis link. *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 2003;4:552 – 565.
- [8] Won S.J., Kim J.-E., Cittolin-Santos G.F., Swanson R.A. Assessment at the Single-Cell Level Identifies Neuronal Glutathione Depletion as Both a Cause and Effect of Ischemia-Reperfusion Oxidative Stress. *J. Neurosci.* 2015;35:7143 – 7152.
- [9] Mishra M., Hedna V.S. Neuroinflammation after acute ischemic stroke: A volcano hard to contain. *Chin. J. Contemp. Neurol. Neurosurg.* 2013;13:964.
- [10] Tuttolomondo A., Maida C., Pinto A. Inflammation and Inflammatory Cell Recruitment in Acute Cerebrovascular Diseases. *Curr. Immunol. Rev.* 2015;11:24 – 32.
- [11] Davalos D., Grutzendler J., Yang G., Kim J.V., Zuo Y., Jung S., Littman D.R., Dustin M.L., Gan W.-B. ATP mediates rapid microglial response to local brain injury in vivo. *Nat. Neurosci.* 2005;8:752 – 758.
- [12] Geissmann F., Gordon S., Hume D.A., Mowat A., Randolph G.J. Unravelling mononuclear phagocyte heterogeneity. *Nat. Rev. Immunol.* 2010;10:453 – 460.
- [13] Mayer A., Clifford J.A., Aldulescu M., Frenkel J.A., Holland M.A., Hall M.L., Glaser K.B., Berry J. Cyanobacterial *Microcystis aeruginosa* Lipopolysaccharide Elicits Release of Superoxide Anion, Thromboxane B2, Cytokines, Chemokines, and Matrix Metalloproteinase-9 by Rat Microglia. *Toxicol. Sci.* 2011;121:63 – 72.
- [14] Fisher M. Characterizing the target of acute stroke therapy. *Stroke.* 1997;28:866 – 872.
- [15] Murray V, Norrving B, Sandercock PA, Ter é nt A, Wardlaw JM, Wester P. The molecular basis of thrombolysis and its clinical application in stroke. *J Intern Med.* 2010;267:191 – 208. doi: 10.1111/j.1365-2796.2009.02205.x.
- [16] Emberson J, Lees KR, Lyden P, et al. . Effect of treatment delay, age, and stroke severity on the effects of intravenous thrombolysis with alteplase for acute ischaemic stroke: a meta-analysis of individual patient data from randomised trials. *Lancet* 2014; 384: 1929 – 1935.
- [17] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. . European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke. *Eur Stroke J* 2021; 6: I – LXII.
- [18] Ahmed N, Wahlgren N, Grond M, Hennerici M, Lees KR, Mikulik R, Parsons M, Roine RO, Toni D. 急性中风后 3–4.5 小时阿替普酶溶栓的实施和结果: SITS-ISTR 的最新分析。柳叶刀神经学 2010;9:866 – 874.
- [19] Saver JL, Gornbein J, Grotta J, Liebeskind D, Lutsep H, Schwamm L, Scott P, Starkman S. Number needed to treat to benefit and to harm for intravenous tissue plasminogen activator therapy in the 3- to 4.5-h window: Joint outcome table analysis of the ECASS 3 trial. *Stroke.* 2009;40:2433 – 2437.
- [20] Schwamm LH, Ali SF, Reeves MJ, Smith EE, Saver JL, Messe S, Bhatt DL, Grau-Sepulveda MV, Peterson ED, Fonarow GC. Temporal trends in patient characteristics and treatment with intravenous thrombolysis among acute ischemic stroke patients at Get With The Guidelines-Stroke hospitals. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2013;6:543 – 549.
- [21] Ingall TJ, O’ Fallon WM, Asplund K, Goldfrank LR, Hertzberg VS, Louis TA, Christianson TJH. Findings from the reanalysis of the NINDS tissue plasminogen activator for acute

ischemic stroke treatment trial. *Stroke*. 2004;35:2418 – 2424.

[22] Jansen O, von Kummer R, Forsting M, Hacke W, Sartor K. Thrombolytic therapy in acute occlusion of the intracranial internal carotid artery bifurcation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 1995;16:1977 – 1986.

[23] Mandavia R, Qureshi MI, Dharmarajah B, Head K, Davies AH. Safety of carotid intervention following thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:505 – 512. doi: 10.1016/j.ejvs.2014.08.012.

[24] Rha JH, Saver JL. The impact of recanalization on ischemic stroke outcome: a meta-analysis[J]. *Stroke*, 2007, 38(3):967–973.

[25] Mandavia R, Qureshi MI, Dharmarajah B, Head K, Davies AH. Safety of carotid intervention following thrombolysis in acute ischaemic stroke. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2014;48:505 – 512.

[26] Furlan AJ, Abou-Chebl A. The role of recombinant pro-urokinase (r-pro-UK) and intra-arterial thrombolysis in acute ischaemic stroke: The PROACT trials. *Prolyse in acute cerebral thromboembolism*. *Curr Med Res Opin*. 2002;18(Suppl 2):S44 – S47. doi: 10.1185/030079902125000723.

[27] Hao C, Ding W, Xu X, Sun Q, Li X, Wang W, Zhao Z, Tang L. Effect of recombinant human prourokinase on thrombolysis in a rabbit model of thromboembolic stroke. *Biomed Rep*. 2018;8:77 – 84.

[28] 李粉根, 刘大军等. 超选择性动脉溶栓联合支架取栓治疗急性大脑中动脉闭塞[J]. *中国微侵袭神经外科杂志*, 2018, 23(5):215–218.

[29] 中国卒中学会, 中国卒中学会神经介入分会, 中华预防医学会卒中预防与控制专业委员会介入学组. 急性缺血性卒中血管内治疗 中国指南 2018[J]. *中国卒中杂志*, 2018, 13(7):706–729.

[30] Agrawal A, Golovoy D, Nimjee S, Ferrell A, Smith T, Britz G. Mechanical thrombectomy devices for endovascular management of acute ischemic stroke: Duke stroke center experience. *Asian J Neurosurg*. 2012;7:166 – 170.

[31] Deng L, Qiu S, Wang L, Li Y, Wang D, Liu M. Comparison of four food and drug administration-approved

mechanical thrombectomy devices for acute ischemic stroke: A network meta-analysis. *World Neurosurg*. 2019;127:e49 – e57.

[32] Nogueira RG, Lutsep HL, Gupta R, Jovin TG, Albers GW, Walker GA, Liebeskind DS, Smith WS. TREVO 2 Trialists: Trevo versus Merci retrievers for thrombectomy revascularisation of large vessel occlusions in acute ischaemic stroke (TREVO 2): A randomised trial. *Lancet*. 2012;380:1231 – 1240.

[33] Suzuki K, Matsumaru Y, Takeuchi M, Morimoto M, Kanazawa R, Takayama Y, Kamiya Y, Shigeta K, Okubo S, Hayakawa M, et al. Effect of mechanical thrombectomy without vs with intravenous thrombolysis on functional outcome among patients with acute ischemic stroke: The SKIP randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325:244 – 253.

[34] Machado M, Alves M, Fior A, Fragata I, Papoila AL, Reis J, Nunes AP. Functional outcome after mechanical thrombectomy with or without previous thrombolysis. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2021;30:105495.

[35] BHATIA V, JAIN C, RAY S, et al. Mechanical Thrombectomy in embolic cardiac myxoma: case report and literature review[J]. *Neurol India*, 2021, 69 (3) : 707–710.

[36] Naqvi IA, Kamal AK, Rehman H. Multiple versus fewer antiplatelet agents for preventing early recurrence after ischaemic stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020;8(8):CD009716.

[37] Shaban A, Monlezun DJ, Rincon N, Tiu J, Valmorira M, Martin-Schild S. Safety and efficacy of acute clopidogrel load in patients with moderate and severe ischemic strokes. *Stroke Res Treat*. 2016;2016:8915764. doi: 10.1155/2016/8915764.

[38] Wang Y, Wang Y, Zhao X, Liu L, Wang D, Wang C, et al. (2013). CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*, 369:11–9.

[39] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. ; CHANCE Investigators. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2013; 369:11 – 19.

[40] Johnston SC, Easton JD, Farrant M, Barsan W, Conwit RA, Elm JJ, et al. (2018). Clinical Research Collaboration, Neurological Emergencies Treatment Trials Network, and the

POINT Investigators. Clopidogrel and Aspirin in Acute Ischemic Stroke and High-Risk TIA. *N Engl J Med*, 379:215–225.

[41] Davignon J. Beneficial cardiovascular pleiotropic effects of statins. *Circulation*. 2004; 109:III39 – III43.

[42] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, III, et al. ; Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Investigators. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack. *N Engl J Med*. 2006; 355:549 – 559.

[43] Amarenco P, Kim JS, Labreuche J, et al. ; Treat Stroke to Target Investigators. A comparison of two LDL cholesterol targets after ischemic stroke. *N Engl J Med*. 2020; 382:9.

[44] Manktelow BN, Potter JF. Interventions in the management of serum lipids for preventing stroke recurrence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009; 2009:CD002091.

[45] McKinney JS, Kostis WJ. Statin therapy and the risk of intracerebral hemorrhage: A meta-analysis of 31 randomized controlled trials. *Stroke*. 2012; 43:2149 – 2156.

[46] Chrostek, et al. , 2019. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res*. 1722, 146362. 10.1016/

j.brainres.2019.146362.

[47] Hoang DM, et al. , 2022. Stem cell-based therapy for human diseases. *Signal Transduct. Target. Ther*. 7, 1 – 41. 10.1038/s41392-022-01134-4.

[48] Chrostek, et al. , 2019. Efficacy of stem cell-based therapies for stroke. *Brain Res*. 1722, 146362. 10.1016/j.brainres.2019.146362.

[49] Krakauer JW, Carmichael ST, Corbett D, et al. Getting neurorehabilitation right: What can be learned from animal models?. *Neurorehabil Neural Repair*. 2012; 26:923 – 931

[50] Hu MH, Hsu SS, Yip PK, et al. Early and intensive rehabilitation predicts good functional outcomes in patients admitted to the stroke intensive care unit. *Disabil Rehabil*. 2010; 32:1251 – 1259.

[51] Langhorne P, Wu O, Rodgers H, et al. A Very Early Rehabilitation Trial after stroke (AVERT): A phase III, multicentre, randomised controlled trial. *Health Technol Assess*. 2017; 21:1 – 120.