Open Access
DOI:10.3724/zdxbyxb-2025-0434

脑卒中

·专题报道·

单纯后循环急性缺血性脑卒中患者发病超过4.5至24 h静脉溶栓疗效研究

王建伟[1],严慎强[2],郎玉婷[1],金婷玉[3],唐　欢[4],钱淑霞[5],余　晗[6],楼　敏[2],陈红芳[1]

1. 浙江大学医学院附属金华医院神经内科,浙江 金华 321000
2. 浙江大学医学院附属第二医院神经内科,浙江 杭州 310009
3. 嘉兴大学附属医院神经内科,浙江 嘉兴 314001
4. 绍兴市人民医院神经内科,浙江 绍兴 312000
5. 嘉兴大学附属第二医院神经内科,浙江 嘉兴 314000
6. 永嘉县人民医院神经内科,浙江 温州 325100

［摘　要］ **目的**:比较单纯后循环急性缺血性脑卒中(AIS)患者在发病超过4.5至24 h与4.5 h及以内接受静脉溶栓治疗的神经功能结局及安全性。**方法**:纳入2017年1月至2024年12月来自急性卒中质量评估与管理在线数据库(来源于CASE-Ⅱ研究,NCT04487340)中接受静脉溶栓治疗的单纯后循环AIS患者的资料并进行回顾性分析。根据发病至溶栓时间(ONT)将患者分为标准时间窗组(ONT≤4.5 h)和超时间窗组(ONT>4.5~24 h)。主要结局为3个月神经功能独立,即改良Rankin量表评分0~2分。采用多因素logistic回归及倾向评分匹配比较两组结局,并以交互检验评估基于年龄、性别、基线美国国立卫生研究院卒中量表(NIHSS)、是否合并大血管闭塞、溶栓药物及TOAST分型等亚组中时间窗效应的一致性。**结果**:共纳入3508例患者,标准时间窗组3147例,超时间窗组361例。3个月神经功能独立率超时间窗组(80.1%)与标准时间窗组(78.7%)差异无统计学意义(校正OR=0.896,95%CI:0.655~1.226,P>0.05),倾向评分匹配后结果一致(校正OR=1.122,95%CI:0.724~1.738,P>0.05)。全队列中ONT每延迟30 min神经功能独立率下降2.6%(OR=0.974,95%CI:0.952~0.996,P=0.02),该负向关联仅存在于标准时间窗组(OR=0.934,95%CI:0.887~0.984,P=0.01)。临床特征亚组分析显示,基线NIHSS评分5分以上或合并大血管闭塞者中,标准时间窗组3个月神经功能独立率均高于超时间窗组(交互P值<0.05)。两组在24 h症状性颅内出血、早期神经

收稿日期(Received):2025-06-20　修改返回日期(Revised):2025-08-20　接受日期(Accepted):2025-11-20　网络预发表日期(Online):2026-01-22

基金项目(Funding):国家自然科学基金(82171276,U23A20426);国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心脑卒中防治技术研究项目(WKZX2023CZ0220)

第一作者(First author):王建伟,主治医师,主要从事脑卒中及神经介入研究;E-mail:sontivlo@163.com;ORCID:0000-0001-6453-574X. 严慎强,副主任医师,主要从事脑血管病临床研究;E-mail:shenqiangyan@zju.edu.cn;ORCID:0000-0001-6425-0672

通信作者(Corresponding author):陈红芳,主任医师,主要从事神经病学临床研究;E-mail:jhchf894@163.com;ORCID:0000-0002-0706-9550

功能恶化及3个月全因死亡率等结局差异均无统计学意义(均P>0.05)。**结论**:单纯后循环AIS患者发病超过4.5至24 h接受静脉溶栓治疗的安全性和有效性与发病在标准时间窗内治疗效果相当。

[**关键词**] 急性缺血性脑卒中;后循环;静脉溶栓;超时间窗;疗效;安全性;回顾性研究
[**中图分类号**] R743.3 [**文献标志码**] A

Efficacy of intravenous thrombolysis beyond 4.5 to 24 hours in patients with isolated posterior circulation acute ischemic stroke

WANG Jianwei[1], YAN Shenqiang[2], LANG Yuting[1], JIN Tingyu[3], TANG Huan[4], QIAN Shuxia[5], YU Han[6], LOU Min[2], CHEN Hongfang[1] (*1. Department of Neurology, the Affiliated Jinhua Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Jinhua 321000, Zhejiang Province, China; 2. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310009, China; 3. Department of Neurology, Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314001, Zhejiang Province, China; 4. Department of Neurology, Shaoxing People's Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang Province, China; 5. Department of Neurology, the Second Affiliated Hospital of Jiaxing University, Jiaxing 314000, Zhejiang Province, China; 6. Department of Neurology, Yongjia People's Hospital, Wenzhou 325100, Zhejiang Province, China*)
WANG Jianwei and YAN Shenqiang contributed equally to this work.
Corresponding author: CHEN Hongfang, E-mail: jhchf894@163.com, ORCID: 0000-0002-0706-9550

[**Abstract**] **Objective**: To compare the functional outcomes and safety of intravenous thrombolysis (IVT) administered within the standard 4.5-hour time window versus an extended time window of >4.5–24 h after symptom onset in patients with isolated posterior circulation acute ischemic stroke (AIS). **Methods**: Data from patients with isolated posterior circulation AIS who received IVT between January 2017 and December 2024 were extracted from the Acute Stroke Patients for Stroke Management Quality Evaluation online database (CASE-Ⅱ, NCT04487340). Patients were categorized into the standard time window group (within 4.5-hour) and the extended time window group (>4.5–24 h). The primary outcome was 3-month functional independence (modified Rankin Scale score 0–2). Multivariate logistic regression and propensity score matching were used to compare outcomes. Interaction tests assessed the consistency of the time window effect across subgroups predefined by age, sex, baseline National Institutes of Health Stroke Scale (NIHSS) score, presence of large vessel occlusion, thrombolytic agent, and trial of ORG 10172 in acute stroke treatment (TOAST) subtype. **Results**: Among 3508 included patients, 3147 were in the standard time window group and 361 in the extended time window group. The rate of 3-month functional independence did not significantly differ between the two groups (80.1% *vs*. 78.7%, adjusted OR=0.896, 95%CI: 0.655–1.226, P>0.05). This finding remained consistent after propensity score matching (adjusted OR=

1.122, 95%CI: 0.724–1.738, *P*>0.05). In the entire cohort, each 30-minute delay in ONT was associated with a 2.6% decrease in the probability of functional independence (OR=0.974, 95%CI: 0.952–0.996, *P*=0.02). This negative association was significant only within the standard time window group (OR=0.934, 95%CI: 0.887–0.984, *P*=0.01). Subgroup analysis indicated that the standard time window group had a higher rate of functional independence than the extended time window group (both interactions *P*< 0.05) among patients with a baseline NIHSS score >5 or those with large vessel occlusion. No significant differences were observed in safety outcomes, including 24 h symptomatic intracranial hemorrhage, early neurological deterioration, and 3-month all-cause mortality. **Conclusion**: For patients with isolated posterior circulation AIS, IVT administered within >4.5–24 h after onset demonstrates effectiveness and safety comparable to treatment within the standard 4.5-hour time window.

[**Key words**] Acute ischemic stroke; Posterior circulation; Intravenous thrombolysis; Extended time window; Efficacy; Safety; Retrospective study

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2026, 55(2): 95-104.]

[**缩略语**] 急性缺血性脑卒中(acute ischemic stroke，AIS)；短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack，TIA)；发病至溶栓时间(onset-to-needle time，ONT)；改良Rankin量表(modified Rankin Scale，mRS)；美国国立卫生研究院卒中量表(National Institutes of Health Stroke Scale，NIHSS)；比值比(odds ratio，OR)；置信区间(confidence interval，CI)；ORG 10172急性脑卒中治疗分类试验(trial of ORG 10172 in acute stroke treatment，TOAST)

脑卒中是全球范围内导致死亡和残疾的主要疾病之一，具有发病率、致残率、复发率高等特点，给患者及其家庭带来了沉重的负担[1-2]。AIS是最常见的脑卒中类型，占中国新发脑卒中的69.6%~72.8%[2-3]。约1/5的AIS和TIA累及后循环区域[4-5]。相比前循环脑卒中，后循环缺血性脑卒中的病情通常更为严重，症状复杂多样，且易导致误诊或延迟诊断，从而影响患者及时获得有效治疗[5-6]。

静脉溶栓是目前指南推荐的AIS标准治疗方法，其能够有效开通闭塞血管、挽救缺血半暗带、恢复脑灌注，从而改善患者神经功能[7-8]。1995年，美国国立神经疾病和卒中研究所相关研究首次确定重组组织型纤溶酶原激活剂治疗的时间窗为3 h[9]；2008年，ECASS Ⅲ试验将时间窗延长至4.5 h[10]。近年来，随着影像学技术的不断进步，多项研究证实超时间窗静脉溶栓治疗在特定条件下仍具有一定的疗效。2018年的WAKE-UP研究和2019年的EXTEND研究引入“组织窗”概念，通过CT或磁共振灌注成像识别可挽救的缺血脑组织，为超时间窗治疗提供了可靠的影像学依据[11-12]。在此基础上，2024年的TRACE-Ⅲ和TIMELESS研究探索了将静脉溶栓时间窗延长至发病后24 h的可行性，其中TRACE-Ⅲ研究结果提示，在严格筛选条件下，部分患者仍可从治疗中获益[13-14]。

脑干和小脑的解剖和病理生理特征导致其对缺血可能具有更高的耐受性[15]。既往研究表明，后循环AIS患者接受静脉溶栓治疗后症状性颅内出血率约为1.8%，远低于前循环的5.4%[16]，提示后循环AIS溶栓时间窗或许具有更大的拓展潜力。然而，灌注成像在后循环AIS的评估中存在一定局限性[17]，难以直接用于指导后循环AIS溶栓时间窗的拓展。近期，EXPECT研究证实，后循环AIS患者发病超过4.5至24 h使用阿替普酶是安全的，且其3个月神经功能结局得以改善[18]。这一发现为超时间窗静脉溶栓在后循环AIS患者中的应用提供了有力支持。真实世界

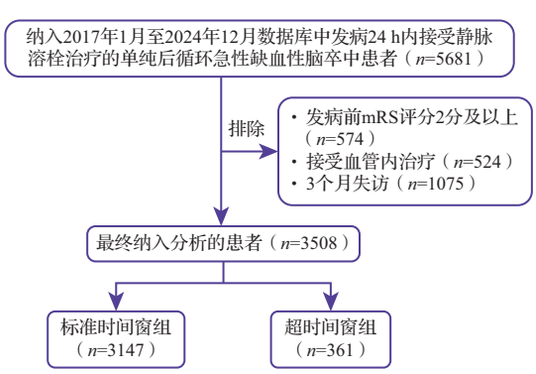
研究亦显示,无论在标准时间窗内,还是在发病时间不明确或处于延长时间窗的情形下,后循环AIS患者接受静脉溶栓的安全性和疗效与前循环患者基本相当[19-20]。本研究基于急性卒中质量评估与管理在线数据库(来源于CASE-Ⅱ研究),系统性回顾并比较发病超过4.5至24 h与4.5 h内接受静脉溶栓治疗的后循环AIS患者3个月神经功能转归及安全性,旨在为后循环AIS患者的治疗窗口优化提供循证依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性收集2017年1月至2024年12月急性卒中质量评估与管理在线数据库(来源于CASE-Ⅱ研究,NCT04487340)中AIS患者的临床资料。纳入标准:①年龄18岁及以上;②临床确诊为单纯后循环(以下简称后循环)AIS(基于影像学及神经功能缺损评估);③接受静脉溶栓治疗;④ONT不超过24 h。排除标准:①发病前mRS评分2分及以上;②接受血管内治疗;③3个月失访。

本研究最终纳入3508例后循环AIS患者(图1)。患者年龄为68(58,76)岁,2338例(66.6%)为男性,基线NIHSS评分为3(2,7)分,ONT为160(110,221)min,3个月神经功能独立患者共有2765例(78.8%)。根据ONT将患者分为标准时间窗组(ONT≤4.5 h)和超时间窗组(ONT>4.5~24 h)。标准时间窗组3147例(89.7%),超时间窗组361例(10.3%),两组ONT结果见附图1。两组患者在年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、脑梗死或TIA史、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、口服抗血小板药物史、口服抗凝药物史、静脉溶栓前收缩压和舒张压、基线mRS评分、基线NIHSS评分及基线大血管闭塞情况等方面的差异均无统计学意义(均P>0.05),见附表1。



mRS:改良Rankin量表.

图1 研究对象筛选流程图

Figure 1 Flowchart of study subjects selection

1.2 资料收集

收集患者以下资料:年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、脑梗死或TIA史、高脂血症、高同型半胱氨酸血症、口服抗血小板药物史、口服抗凝药物史、静脉溶栓前收缩压和舒张压、基线和发病后3个月mRS评分、基线和发病24 h NIHSS评分、基线是否存在大血管闭塞、静脉溶栓后24 h是否存在出血转化及类型。

1.3 静脉溶栓方法

静脉溶栓治疗采用阿替普酶、尿激酶或替奈普酶,溶栓剂量参考相关指南[7-8]。阿替普酶:0.9 mg/kg,最大剂量为90 mg,其中10%在1 min内静脉推注,剩余90%在1 h内持续静脉注射;尿激酶:100万~150万IU溶于100~200 mL等渗氯化钠溶液中,持续静脉滴注30 min;替奈普酶:0.25 mg/kg,最大剂量为25 mg,每支药品中加入4 mL注射用水进行复溶(每毫升含5 mg替奈普酶),单次弹丸式注射给药,5~10 s一次性静脉推注。

1.4 结局指标

主要结局为发病后3个月神经功能独立(mRS评分0~2分),通过电话随访评估。次要结局包括3个月mRS评分0~1分、24 h和7 d神经功能改善(分别定义为静脉溶栓后24 h和7 d NIHSS评分从基线下降4分及以上,或NIHSS评分降至0或1[21])、早期神经功能恶化(定义为非脑出血原因导致的24 h NIHSS评分较基线增加2分及以上[22])、3个月全因死亡、24 h出血转化及类型[23]、24 h症状性颅内出血(定义为24 h内颅内出血伴NIHSS评分较基线增加4分及以上[24])。

1.5 统计学方法

正态分布的计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,组间比较采用两独立样本t检验;非正态分布的计量资料以中位数(上下四分位数)[$M(Q_1,Q_3)$]表示,组间比较采用Mann-Whitney U检验;分类变量以例数(百分比)[n(%)]表示,组间比较采用χ^2检验或Fisher精确检验。采用二元logistic回归分析标准时间窗组与超时间窗组在各结局上的差异,并评估ONT(每增加30 min)与3个月神经功能独立之间的关系,计算OR值及95%CI。

回归模型纳入单因素分析中P<0.1的变量及根据临床经验认为可能影响临床结局的变量进行校正。根据年龄、性别、基线NIHSS评分、基线血压、是否大血管闭塞、发病前mRS评分、既往史对超时间窗组与标准时间窗组进行1∶1倾向评分匹配（卡钳值=0.1），并进行敏感性分析。

本研究基于年龄（<80岁及≥80岁）、性别、基线NIHSS评分（≤5分及>5分）、是否存在大血管闭塞、静脉溶栓药物类型及TOAST分型等进行临床特征亚组分析。采用二元logistic回归模型，将时间窗分组与各亚组变量的交互项纳入模型，通过检验交互项的统计学显著性判断时间窗分组的效应是否随亚组变量不同而存在差异。分析结果以OR值及其95%CI表示。所有统计分析均使用SPSS 27.0软件完成，显著性水平定为双侧检验，P<0.05为差异具有统计学意义。

2 结　果

2.1 影响患者3个月神经功能独立的因素

3508例患者中，2765例（78.8%）患者达到3个月神经功能独立。单因素分析结果显示，3个月神经功能独立患者与非神经功能独立患者间年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、脑梗死或TIA史、高同型半胱氨酸血症、口服抗血小板药物史、静脉溶栓前收缩压和舒张压、基线mRS评分、基线NIHSS评分、基线大血管闭塞情况、ONT和TOAST分型等差异均有统计学意义（均P<0.05），见附表2。提示上述因素可能与患者3个月神经功能转归相关。

2.2 不同治疗时间窗患者主要结局比较

超时间窗组达到3个月神经功能独立患者的比例（289例，80.1%）略高于标准时间窗组（2476例，78.7%），但差异无统计学意义（校正OR=0.896，95%CI：0.655~1.226，P>0.05），见表1。倾向评分匹配后，超时间窗组和标准时间窗组各纳入337例，两组主要结局差异仍无统计学意义（校正OR=1.122，95%CI：0.724~1.738，P>0.05），见表2。在全人群中，ONT每增加30 min，患者3个月神经功能独立率降低2.6%（OR=0.974，95%CI：0.952~0.996，P=0.02）。在标准时间窗组中，ONT每增加30 min，患者3个月神经功能独立率降低6.6%（OR=0.934，95%CI：0.887~0.984，P=0.01）；在超时间窗组中，ONT与3个月神经功能独立之间未观察到具有统计学意义的关联（OR=0.974，

表1 单纯后循环急性缺血性脑卒中患者超时间窗与标准时间窗静脉溶栓临床结局比较

Table 1 Comparison of clinical outcomes between standard and extended time window intravenous thrombolysis in patients with isolated posterior circulation acute ischemic stroke

［n（%）］

临床结局	标准时间窗组（n=3147）	超时间窗组（n=361）	OR（95%CI）	P值	校正OR（95%CI）	校正P值
3个月mRS评分0~2分	2476（78.7）	289（80.1）	1.088（0.829~1.428）	0.587	0.896（0.655~1.226）	0.493
3个月mRS评分0~1分	2103（66.8）	247（68.4）	1.076（0.851~1.359）	0.555	1.013（0.785~1.308）	0.921
24 h神经功能改善	1552（49.3）	172（47.6）	0.853（0.752~1.163）	0.578	0.928（0.743~1.159）	0.509
7 d神经功能改善[a]	1869（66.3）	204（63.6）	0.885（0.696~1.126）	0.320	0.890（0.697~1.136）	0.349
早期神经功能恶化	250（7.9）	33（9.1）	1.116（0.797~1.706）	0.415	0.928（0.743~1.159）	0.509
3个月全因死亡	250（7.9）	26（7.2）	0.899（0.591~1.368）	0.680	1.060（0.667~1.686）	0.804
24 h出血转化[b]	138（4.4）	12（3.3）	0.749（0.411~1.365）	0.410	0.821（0.445~1.514）	0.528
HI1	40（1.3）	4（1.1）	0.870（0.309~2.445）	1.000	0.917（0.321~2.619）	0.872
HI2	48（1.5）	6（1.7）	1.090（0.463~2.566）	0.821	1.267（0.531~3.022）	0.593
PH1	26（0.8）	0（0.0）	0.992（0.989~0.995）	0.103	—	—
PH2	24（0.8）	2（0.6）	0.724（0.171~3.078）	1.000	0.767（0.178~3.295）	0.721
24 h症状性颅内出血	52（1.7）	7（1.9）	1.176（0.530~2.609）	0.664	1.286（0.573~2.886）	0.542

以标准时间窗组为参照.—：无相关数据.模型校正了年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、脑梗死或TIA史、高同型半胱氨酸血症、口服抗血小板药物史、静脉溶栓前收缩压和舒张压、基线mRS评分、基线NIHSS评分、基线大血管闭塞和TOAST分型.[a]标准时间窗组统计例数为2818例，超时间窗组为321例；[b]标准时间窗组统计例数为3145例.mRS：改良Rankin量表；HI：出血性脑梗死；PH：脑实质出血；OR：比值比；CI：置信区间；TIA：短暂性脑缺血发作；NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；TOAST：ORG 10172急性脑卒中治疗分类试验.

表2 单纯后循环急性缺血性脑卒中患者超时间窗与标准时间窗静脉溶栓临床结局比较(倾向评分匹配后)

Table 2 Comparison of clinical outcomes between standard and extended time window intravenous thrombolysis in patients with isolated posterior circulation acute ischemic stroke (after propensity score matching)

[*n*(%)]

临床结局	标准时间窗组(*n*=337)	超时间窗组(*n*=337)	OR(95%CI)	*P*值	校正OR(95%CI)	校正*P*值
3个月mRS评分0~2分	268(79.5)	268(79.5)	0.982(0.675~1.429)	0.924	1.122(0.724~1.738)	0.608
3个月mRS评分0~1分	229(68.0)	230(68.2)	0.986(0.713~1.364)	0.934	1.148(0.795~1.657)	0.461
24 h神经功能改善	172(51.0)	162(48.1)	1.126(0.832~1.523)	0.441	1.189(0.867~1.631)	0.283
7 d神经功能改善[a]	207(66.8)	192(64.2)	1.120(0.802~1.565)	0.506	1.142(0.807~1.615)	0.453
早期神经功能恶化	24(7.1)	29(8.6)	0.814(0.464~1.430)	0.475	0.832(0.465~1.487)	0.535
3个月全因死亡	22(6.5)	23(6.8)	0.953(0.521~1.746)	0.877	0.724(0.364~1.440)	0.357
24 h出血转化	18(5.3)	11(3.3)	1.672(0.778~3.597)	0.184	1.491(0.674~3.300)	0.324
HI1	6(1.8)	3(0.9)	2.018(0.501~8.137)	0.314	1.932(0.463~8.066)	0.367
HI2	6(1.8)	6(1.8)	1.00(0.319~3.132)	1.000	0.828(0.253~2.710)	0.755
PH1	3(0.9)	0(0.0)	—	—	—	—
PH2	3(0.9)	2(0.6)	1.504(0.250~9.062)	0.654	1.304(0.204~8.336)	0.779
24 h症状性颅内出血	6(1.8)	7(2.1)	0.855(0.284~2.570)	0.779	0.703(0.221~2.234)	0.550

以标准时间窗组为参照.—:无相关数据.模型校正了年龄、性别、吸烟史、高血压、糖尿病、冠心病、心房颤动、脑梗死或TIA史、高同型半胱氨酸血症、口服抗血小板药物史、静脉溶栓前收缩压和舒张压、基线mRS评分、基线NIHSS评分、基线大血管闭塞和TOAST分型.[a]标准时间窗组统计例数为310例,超时间窗组为299例.mRS:改良Rankin量表;HI:出血性脑梗死;PH:脑实质出血;OR:比值比;CI:置信区间;TIA:短暂性脑缺血发作;NIHSS:美国国立卫生研究院卒中量表;TOAST:ORG 10172急性脑卒中治疗分类试验.

95%CI:0.931~1.019,*P*=0.253)。提示这一负向关联仅存在于标准时间窗组患者。

临床特征亚组分析结果显示,在基线NIHSS评分5分以上的患者中,标准时间窗组达到3个月神经功能独立的比例为58.1%,高于超时间窗组的51.4%(OR=0.619,95%CI:0.391~0.982,*P*=0.042)。同样,在合并大血管闭塞的患者中,标准时间窗组达到3个月神经功能独立的比例为60.5%,高于超时间窗组的51.9%(OR=0.456,95%CI:0.232~0.898,*P*=0.023)。交互作用分析进一步证实,基线NIHSS评分(交互*P*=0.018)和大血管闭塞状态(交互*P*=0.022)与治疗时间窗之间存在显著的交互效应,提示标准时间窗治疗对于基线NIHSS评分5分以上或存在大血管闭塞的患者可能具有更显著的潜在获益。在静脉溶栓药物亚组分析中,阿替普酶组显示标准时间窗组达到3个月神经功能独立的比例高于超时间窗组(OR=0.652,95%CI:0.435~0.978,*P*=0.039),但在尿激酶及替奈普酶亚组中,标准时间窗组与超时间窗组间的差异无统计学意义(均*P*>0.05),且静脉溶栓药物类型与时间窗分组之间的交互作用无统计学意义(交互*P*=0.061)。见表3。

上述结果提示,在整体人群中,超时间窗与标准时间窗静脉溶栓患者3个月神经功能独立的获益无显著差异,ONT每延迟30 min降低患者神经功能独立率的效应主要存在于标准时间窗组;基线NIHSS评分5分以上或合并大血管闭塞的患者可能从标准时间窗治疗中获益更大。

2.3 不同治疗时间窗患者次要结局比较

标准时间窗组与超时间窗组在3个月mRS评分0~1分、24 h神经功能改善、7 d神经功能改善、早期神经功能恶化及3个月全因死亡等次要结局方面差异均无统计学意义(均*P*>0.05)。24 h出血转化率方面,标准时间窗组为4.4%(138/3145),略高于超时间窗组的3.3%(12/361),调整混杂因素后校正OR值为0.821(95%CI:0.445~1.514,校正*P*值为0.528),且各类型出血转化的发生率两组间差异均无统计学意义(均*P*>0.05)。两组24 h症状性颅内出血发生率差异无统计学意义(*P*>0.05),见表1~2。提示超时间窗组与标准时间窗组静脉溶栓疗效相近,且安全性较好。

3 讨 论

本文资料显示,发病超过4.5至24 h与4.5 h内接受静脉溶栓治疗的后循环AIS患者在3个月神经功能独立的比例,以及3个月mRS评分0~

表3 单纯后循环急性缺血性脑卒中患者静脉溶栓时机与3个月神经功能独立相关性的临床特征亚组分析结果

Table 3 Subgroup analysis on the association between intravenous thrombolysis timing and 3-month functional independence in patients with isolated posterior circulation acute ischaemic stroke

（*n*/*N*）

临床特征		*n*	标准时间窗组	超时间窗组	OR（95%CI）	*P*值	交互*P*值
年龄	<80岁	2906	2168/2593	262/313	0.884（0.622~1.257）	0.494	0.943
	≥80岁	602	308/554	27/48	0.906（0.439~1.870）	0.789	
性别	女性	1170	796/1048	99/122	1.296（0.731~2.296）	0.375	0.159
	男性	2338	1680/2099	190/239	0.761（0.521~1.111）	0.158	
基线NIHSS评分	>5	1070	561/965	54/105	0.619（0.391~0.982）	0.042	0.018
	≤5	2438	1915/2182	235/256	1.268（0.783~2.056）	0.335	
血管闭塞	是	493	267/441	27/52	0.456（0.232~0.898）	0.023	0.022
	否	2766	2061/2480	242/286	1.088（0.751~1.575）	0.656	
静脉溶栓药物	尿激酶	212	27/38	151/174	2.617（0.667~10.265）	0.168	0.061
	阿替普酶	3241	2413/3063	131/178	0.652（0.435~0.978）	0.039	
	替奈普酶	55	36/46	7/9	0.003（0.000~56.741）	0.248	
TOAST分型	心源性栓塞	398	234/361	25/37	0.556（0.224~1.379）	0.205	0.592
	大动脉粥样硬化	1239	822/1113	90/126	0.794（0.489~1.288）	0.349	
	小动脉闭塞	1512	1171/1354	139/158	1.082（0.630~1.857）	0.774	
	其他病因	25	18/23	2/2	—	0.999	
	原因不明型	334	231/296	33/38	1.185（0.362~3.886）	0.779	

以标准时间窗组为参照. —：无相关数据. NIHSS：美国国立卫生研究院卒中量表；TOAST：ORG 10172急性脑卒中治疗分类试验；OR：比值比；CI：置信区间.

1分、24 h神经功能改善、7 d神经功能改善、早期神经功能恶化、3个月全因死亡、24 h出血转化及其类型等方面差异均无统计学意义；在超时间窗治疗组中，3个月神经功能独立与ONT无显著相关性。上述结果提示，将后循环AIS患者的静脉溶栓时间窗延长至24 h在一定程度上具有可行性。

静脉溶栓治疗是AIS患者救治的关键进展，现行多国指南均推荐对发病4.5 h内的AIS患者实施静脉溶栓治疗[7-8]。然而，在中国，接受静脉溶栓治疗的AIS患者比例仅为1%~10%，显著低于高收入国家[25]。Zhu等[19]比较了前循环与后循环AIS患者在发病4.5 h内接受静脉溶栓后的3个月神经功能结局，结果显示两者神经功能独立率相近（分别为79.5%与83.6%）。一项系统评价显示，前循环和后循环AIS患者在发病4.5 h内接受静脉溶栓后3个月mRS评分0~2分的比例分别为49.4%和61.3%，两者差异无统计学意义[17]。EXPECTS研究则比较了后循环AIS患者发病4.5~24 h接受阿替普酶溶栓治疗与标准治疗（抗血小板及支持治疗）的神经功能转归[18]。该研究结果显示，接受静脉溶栓治疗的患者在3个月神经功能独立率高于接受标准治疗的患者（分别为89.6%与72.6%，校正风险比为1.16，95%CI：1.03~1.30，*P*=0.01），为超时间窗静脉溶栓提供了有力证据。本研究基于真实世界数据，比较了标准时间窗与超时间窗接受静脉溶栓后循环AIS患者的临床结局。结果显示，发病4.5 h内与超过4.5至24 h接受静脉溶栓的后循环AIS患者3个月神经功能独立率分别为78.7%与80.1%，两者差异无统计学意义，提示超时间窗静脉溶栓在后循环AIS患者中同样具有潜在疗效。此外，本文资料显示，标准时间窗组3个月神经功能独立与ONT相关，而超时间窗组3个月神经功能独立与ONT无显著相关性。这些结果为延长后循环AIS溶栓时间窗提供了进一步支持。在超时间窗组中静脉溶栓有效且其3个月神经功能独立与ONT无显著相关，这可能与后循环的侧支代偿能力较强这一生理基础相关。研究表明，脑干浅表动脉间存在广泛的动脉间吻合支[26]。当基底动脉发生急性血栓形成时，基底动脉远端及大脑后动脉血压急剧下降。此时，后交通动脉迅速形成反向血流，充盈基底动脉上段及其邻近穿支血管，并通过这些吻合支为缺血区域提供血液供应；源自小脑后下

动脉的血液也可通过这些吻合支供应缺血区域，从而延缓不可逆缺血的发生[16]。此外，来自前循环的动脉反流以及前后方向的收缩期压力波可导致血栓在基底动脉内出现类似活塞的往复运动[16]。这种往复运动能够在血栓与动脉壁之间产生一定血浆流动，一方面有助于改善穿支血管供血，另一方面促使血浆中纤溶成分接触并降解血栓，延缓不可逆缺血梗死的发生。然而，这种自发代偿机制通常效果有限，若不采取积极措施彻底清除血栓，其效果往往难以持久。这些机制可能是后循环AIS超时间窗溶栓有效的生理基础，适当拓展溶栓时间窗有望实现与时间窗内溶栓相近的临床疗效，挽救脑干等关键结构[16]。此外，本文资料中3个月神经功能独立患者的比例高于已有报道的数据[17,27]，这可能与研究排除了接受血管内治疗的患者且近七成患者为轻型AIS（NIHSS评分5分及以下）有关。

在临床特征亚组分析中，对于NIHSS评分5分以上的患者，标准时间窗组3个月神经功能独立率为58.1%，高于超时间窗组的51.4%；对于存在大血管闭塞的患者，对应比例分别为60.5%与51.9%。提示对于AIS程度较重或存在大血管闭塞的患者，病情进展可能偏快，超时间窗溶栓的治疗效应可能弱于时间窗内溶栓。由于本研究未设置非溶栓对照组，尚无法得出此类患者在发病4.5~24 h静脉溶栓不能获益的结论。EXPECT研究结果显示，溶栓组相较于未溶栓组展现出更优的趋势，提示超时间窗溶栓对大血管闭塞患者可能仍具有潜在益处，但由于大血管闭塞亚组的样本量有限，两组差异无统计学意义[18]。BAOCHE和ATTENTION研究证实，血管内治疗能够为大血管闭塞患者带来更佳的临床结局[28-29]。然而，对于那些不适合或拒绝血管内治疗的患者，超时间窗溶栓可能是一个有价值的替代选择。未来的研究需要进一步探讨超时间窗溶栓在大血管闭塞患者中的确切疗效和适用条件，以优化临床治疗策略。静脉溶栓药物亚组分析结果显示，使用阿替普酶溶栓的患者，标准时间窗溶栓的疗效优于超时间窗溶栓，但这种时间依赖性在使用尿激酶或替奈普酶患者中并不显著，提示不同静脉溶栓药物在标准时间窗和超时间窗应用的效果可能存在差异，但需要更大样本量的研究进一步验证这种交互作用及其临床意义。

有研究显示后循环AIS患者在静脉溶栓后的颅内出血率为0%~6.3%[20,30]。本文资料显示，标准时间窗组24 h出血转化率为4.4%，超时间窗组为3.3%，差异无统计学意义，且两组出血转化的类型差异亦无统计学意义。这或许可归因于后循环系统更强的侧支代偿能力：代偿能力强可延缓脑组织坏死，降低再灌注相关出血风险。文献中关于后循环AIS患者病死率的报道差异较大[20,31]，但本文资料中标准时间窗组与超时间窗组3个月全因死亡率差异无统计学意义，可能与本研究纳入的患者以轻型AIS为主有关。

本研究为一项多中心、基于真实世界数据的观察性队列研究，系统评估了后循环AIS患者在发病4.5 h内与超过4.5至24 h接受静脉溶栓治疗的临床结局。结果表明符合静脉溶栓适应证的后循环AIS患者在发病超过4.5至24 h进行静脉溶栓治疗是安全的，为延长治疗时间窗提供了有价值的参考依据。尽管如此，临床实践中仍应强调尽早开展静脉溶栓以争取最大获益。但本研究存在一定局限性。首先，作为观察性研究，虽已进行多变量调整，仍可能存在无法完全控制的混杂因素。其次，超时间窗组样本量较小，可能影响潜在差异的显现。此外，研究未纳入后循环ASPECTS评分等关键影像学资料，对病情严重程度和治疗反应的全面评估不足。因此，未来仍需更多高质量随机对照试验，以进一步验证后循环AIS在延长溶栓时间窗后的有效性和安全性。总体而言，本研究结果为扩展后循环AIS溶栓时间窗提供了重要参考，但仍需更多证据予以进一步确认。

本文附加文件见电子版。

志谢 本研究得到国家自然科学基金（82171276，U23A20426）和国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心脑卒中防治技术研究项目（WKZX2023CZ0220）支持

Acknowledgements This study was supported by National Natural Science Foundation of China (82171276, U23A20426) and Research Project on Prevention and Treatment Techniques for Stroke of the Development Center for Medical Science & Technology, National Health Commission of the People's Republic of China (WKZX2023CZ0220)

作者贡献 王建伟、严慎强、郎玉婷、金婷玉、唐欢、钱淑霞、余晗、楼敏和陈红芳参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容.所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责.具体见电子版

Author Contributions WANG Jianwei, YAN Shenqiang, LANG Yuting, JIN Tingyu, TANG Huan, QIAN Shuxia, YU Han, LOU Min and CHEN Hongfang participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究的相关数据可根据合理请求从通信作者(E-mail:jhchf894@163.com)处获得

Data Availability All relevant data supporting the findings of this study can be accessed upon reasonable request from the corresponding author at jhchf894@163.com

医学伦理 本研究通过浙江大学医学院附属第二医院人体研究伦理委员会审查[(2025)伦审研第(2021)号]并符合1964年《赫尔辛基宣言》及之后的修订版或类似的伦理标准.本研究豁免患者知情同意

Ethical Approval All procedures performed in this study involving human participants were in accordance with the ethical standards of the Second Affiliated Hospital, Zhejiang University School of Medicine (2025-2021), and with the 1964 Helsinki declaration and its later amendments or comparable ethical standards. The exemption from informed consent for this study was approved

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2026. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)

参考文献(References)

[1] HILKENS N A, CASOLLA B, LEUNG T W, et al. Stroke [J]. **Lancet**, 2024, 403(10446): 2820-2836.

[2] GBD 2019 Stroke Collaborators. Global, regional, and national burden of stroke and its risk factors, 1990—2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019[J]. **Lancet Neurol**, 2021, 20(10): 795-820.

[3] WANG W, JIANG B, SUN H, et al. Prevalence, incidence, and mortality of stroke in China: results from a nationwide population-based survey of 480 687 adults [J]. **Circulation**, 2017, 135(8): 759-771.

[4] GULLI G, MARQUARDT L, ROTHWELL P M, et al. Stroke risk after posterior circulation stroke/transient ischemic attack and its relationship to site of vertebrobasilar stenosis: pooled data analysis from prospective studies[J]. **Stroke**, 2013, 44(3): 598-604.

[5] MARKUS H S, VAN DER WORP H B, ROTHWELL P M. Posterior circulation ischaemic stroke and transient ischaemic attack: diagnosis, investigation, and secondary prevention[J]. **Lancet Neurol**, 2013, 12(10): 989-998.

[6] SEARLS D E, PAZDERA L, KORBEL E, et al. Symptoms and signs of posterior circulation ischemia in the new England medical center posterior circulation registry [J]. **Arch Neurol**, 2012, 69(3): 346-351.

[7] POWERS W J, RABINSTEIN A A, ACKERSON T, et al. 2018 guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J/OL]. **Stroke**, 2018, 49(3): e46-e110.

[8] 中国卒中学会,《中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南2024》编写组.中国卒中学会急性缺血性卒中再灌注治疗指南2024[J].**中国卒中杂志**, 2024, 19(12): 1460-1478.
Chinese Stroke Association, Writing Group of *Chinese Stroke Association Guidelines on Reperfusion Therapy for Acute Ischemic Stroke 2024*. Chinese Stroke Association guidelines on reperfusion therapy for acute ischemic stroke 2024[J]. **Chinese Journal of Stroke**, 2024, 19(12): 1460-1478. (in Chinese)

[9] 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.

[10] 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.

[11] THOMALLA G, SIMONSEN C Z, BOUTITIE F, et al. MRI-guided thrombolysis for stroke with unknown time of onset[J]. **N Engl J Med**, 2018, 379(7): 611-622.

[12] CAMPBELL B C V, MA H, RINGLEB P A, 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.

[13] XIONG Y, CAMPBELL B C V, SCHWAMM L H, et al. Tenecteplase for ischemic stroke at 4.5 to 24 hours without thrombectomy[J]. **N Engl J Med**, 2024, 391(3): 203-212.

[14] ALBERS G W, JUMAA M, PURDON B, et al. Tenecteplase for stroke at 4.5 to 24 hours with perfusion-imaging

selection[J]. **N Engl J Med**, 2024, 390(8): 701-711.
[15] LINDSBERG P J, PEKKOLA J, STRBIAN D, et al. Time window for recanalization in basilar artery occlusion: speculative synthesis[J]. **Neurology**, 2015, 85(20): 1806-1815.
[16] KESELMAN B, GDOVINOVÁ Z, JATUZIS D, et al. Safety and outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke: results from the safe implementation of treatments in stroke registry and meta-analysis[J]. **Stroke**, 2020, 51(3): 876-882.
[17] KATYAL A, CALIC Z, KILLINGSWORTH M, et al. Diagnostic and prognostic utility of computed tomography perfusion imaging in posterior circulation acute ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. **Eur J Neurol**, 2021, 28(8): 2657-2668.
[18] YAN S, ZHOU Y, LANSBERG M G, et al. Alteplase for posterior circulation ischemic stroke at 4.5 to 24 hours [J]. **N Engl J Med**, 2025, 392(13): 1288-1296.
[19] ZHU X, WANG N, LIN H, et al. Safety and efficacy of intravenous thrombolytic therapy in patients with acute posterior circulation stroke: a single-center study[J]. **J Stroke Cerebrovasc Dis**, 2020, 29(2): 104537.
[20] MACHA K, HOELTER P, SIEDLER G, et al. IV-thrombolysis in ischemic stroke with unknown time of onset: safety and outcomes in posterior *vs*. anterior circulation stroke[J]. **Front Neurol**, 2021, 12: 692067.
[21] KHARITONOVA T, MIKULIK R, ROINE R O, et al. Association of early National Institutes of Health Stroke Scale improvement with vessel recanalization and functional outcome after intravenous thrombolysis in ischemic stroke[J]. **Stroke**, 2011, 42(6): 1638-1643.
[22] CHEN H S, CUI Y, ZHOU Z H, et al. Dual antiplatelet therapy *vs* alteplase for patients with minor nondisabling acute ischemic stroke: the ARAMIS randomized clinical trial[J]. **JAMA**, 2023, 329(24): 2135-2144.
[23] HACKE W, KASTE M, FIESCHI C, et al. Randomised double-blind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators[J]. **Lancet**, 1998, 352(9136): 1245-1251.
[24] LARRUE V, VON KUMMER R, MULLER A, et al. Risk factors for severe hemorrhagic transformation in ischemic stroke patients treated with recombinant tissue plasminogen activator: a secondary analysis of the European-Australasian Acute Stroke Study (ECASS II)[J]. **Stroke**, 2001, 32(2): 438-441.
[25] YUAN J, LU Z K, XIONG X, et al. Age and geographic disparities in acute ischaemic stroke prehospital delays in China: a cross-sectional study using national stroke registry data[J]. **Lancet Reg Health West Pac**, 2023, 33: 100693.
[26] MARINKOVIC S V, GIBO H. The surgical anatomy of the perforating branches of the basilar artery[J]. **Neurosurgery**, 1993, 33(1): 80-87.
[27] LEE S H, HAN J H, JUNG I, et al. Do thrombolysis outcomes differ between anterior circulation stroke and posterior circulation stroke? A systematic review and meta-analysis[J]. **Int J Stroke**, 2020, 15(8): 849-857.
[28] JOVIN T G, LI C, WU L, et al. Trial of thrombectomy 6 to 24 hours after stroke due to basilar-artery occlusion [J]. **N Engl J Med**, 2022, 387(15): 1373-1384.
[29] TAO C, NOGUEIRA R G, ZHU Y, et al. Trial of endovascular treatment of acute basilar-artery occlusion[J]. **N Engl J Med**, 2022, 387(15): 1361-1372.
[30] SARIKAYA H, ARNOLD M, ENGELTER S T, et al. Outcomes of intravenous thrombolysis in posterior versus anterior circulation stroke[J]. **Stroke**, 2011, 42(9): 2498-2502.
[31] DORŇÁK T, KRÁL M, HAZLINGER M, et al. Posterior *vs*. anterior circulation infarction: demography, outcomes, and frequency of hemorrhage after thrombolysis[J]. **Int J Stroke**, 2015, 10(8): 1224-1228.

［本文编辑　余　方　刘丽娜］

· 读者 · 作者 · 编者 ·

本刊2026年“专题报道”主题

本刊2026年“专题报道”栏目聚焦智能医药、脑卒中、中医药现代化、风湿&免疫性疾病、阿尔茨海默病、甲状腺结节、青少年心理健康、成瘾医学、炎症&免疫性疾病、医学人文、细胞因子与疾病、远程医学等主题，热忱欢迎各领域专家学者惠赐大作和阅读反馈！