网络出版时间:2024-04-12 09:45:21 网络出版地址:https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20240410.1013.025

从缺血性卒中角度再看视网膜中央动脉阻塞

周杰^{1,2},郭珍妮¹,姜宇¹,孙艺宁³,岳飞学^{1,2},宋康佳¹,张文彬¹ 综述 王守春^{1,2} 审校

摘要 视网膜中央动脉阻塞(CRAO)是眼科急症,通常表现为突然、无痛的单眼视力下降,仅20%患者恢复功能性视力。与未干预的自然病程相比,传统治疗方式可能有害。CRAO被认为是一种轻型缺血性卒中,具有多种心血管疾病危险因素,且具有较高的心血管疾病风险及死亡风险。静脉溶栓治疗已经成为急性缺血性卒中超早期治疗的标准方案而被指南推荐,早期溶栓治疗可改善CRAO视觉预后已在回顾性研究及荟萃分析中得到验证。但在真实世界,CRAO急性期诊疗中仍旧存在患者症状不能被及时识别、不能有效转运、未能与现今国内卒中中心硬件发展有效衔接、未能实现心血管疾病危险因素早期紧急识别与管控等问题依然存在。承借国内卒中中心建设的基础,眼科、急诊、神经科等多学科合作诊疗模式,预期能够为急性CRAO患者提供更及时、有效的溶栓治疗,系统心血管危险因素筛查、评估及制定卒中二级预防措施,改善CRAO患者视觉预后及降低远期心血管疾病及死亡风险。

关键词 视网膜中央动脉阻塞;视网膜中央动脉;眼动脉;缺血性卒中;静脉溶栓;动脉溶栓

中图分类号 R 774.1

文献标志码 A **文章编号** 1000-1492(2024)04-0721-05
doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.04.026

视网膜中央动脉阻塞(central retinal artery occlusion, CRAO)是一种眼科急症,临床预后差。以往传统的治疗方案被认为可能对患者有害。视网膜中央动脉(central retinal artery, CRA)是眼动脉发出的第一分支,CRAO更被认为是一种轻型缺血性卒中,具有多种心血管疾病危险因素,且具有较高的心血管

管疾病及死亡风险。随着国内卒中中心建设的逐渐完善,早期溶栓治疗能够极大降低缺血性卒中患者致残率、致死率,已作为临床诊疗指南被广泛推广。突发CRAO能否尽早治疗尚存在患者症状不能被及时识别、不能有效转运至急诊、未能与现今卒中中心硬件发展有效衔接、未能实现心血管疾病危险因素早期紧急识别与管控等问题需要逐步攻克,望搭载于国内日趋完善的卒中救治绿色通道,进行眼科、神经眼科、卒中中心、神经内科等多学科协同合作,使得从根本上改善CRAO患者预后。

1 CRAO定义和流行病学

CRAO是指经视网膜中央动脉至视网膜内层的血流受阻导致的急性视网膜梗死,是一种眼科急症,往往给患者带来灾难性视觉预后。它在视觉上相当于缺血性脑卒中^[1-2]。只有17.7%~20.0%的CRAO患者在未干预的自然病程中恢复了功能性视力^[2-3]。韩国国家健康保险系统2002—2015年数据显示,标准化发病率2.00/100 000/年(95% CI, 1.97~2.04/100 000/年)^[4],日本为2.53/100 000/年^[5]。男性高于女性,且发病率随着年龄增长而增长,80~84岁人群,发病率上升至9.85/100 000/年^[4],在人口老龄化更为严重的日本上升至16.05/100 000/年^[5]。

2 CRA解剖和CRAO机制

CRA是眼动脉发出的第一分支,自眼动脉发出后,沿视神经下方前行,后穿入视神经的硬脑膜和蛛网膜,此处CRA管腔最狭窄,于下腔中前行后穿过软脑膜,达到视神经中轴,穿过筛板后于视盘中部分为细小分支,供应内核层以内的五层视网膜、视盘最表面的神经纤维层及筛板后视神经;视网膜外五层由睫状动脉分支的毛细血管提供,睫状视网膜动脉也是眼动脉的一个分支^[5]。49.5%患者存在睫状视网膜动脉,其大小、数量和分布各异,如参与黄斑供血,CRAO时视力可能保留^[6]。CRAO的发病与缺血性脑卒中类似,由不同的潜在条件导致血流的急性中断引起的。CRAO最常见的原因是血栓栓塞,

2024-02-20 接收

基金项目:国家自然科学基金(编号:81971105);吉林省科技创新中心建设项目(编号:20190902002TC)

作者单位:¹ 吉林大学第一医院神经专科医院卒中中心,长春 130021

² 吉林省急性缺血性脑血管病精准介入治疗科技创新中心,长春 130021

³ 吉林大学第一医院神经专科医院神经影像及电生理平台,长春 130021

作者简介:周杰,女,硕士,主治医师;

王守春,男,博士,教授,博士生导师,责任作者,E-mail: WSC@jlu.edu.cn

主要来源于同侧颈动脉动脉粥样硬化斑块,而不是同侧颈动脉的严重狭窄或房颤等心脏疾病^[7]。最常见的位置在 CRA 穿出视神经硬膜鞘的部位。急性 CRAO 与急性缺血性卒中(acute ischemic stroke, AIS)相似,其预后均具有时间依赖性。视网膜缺血的耐受时间尚未可知,对于老年、动脉粥样硬化性、高血压的恒河猴 CRAO 动物模型发现,在 CRA 闭塞 97 min 后未检测到视网膜缺血损伤,持续约 240 min 后导致全部或几乎全部视神经萎缩和神经纤维损伤^[8]。

3 CRAO 诊断及分类

3.1 CRAO 诊断 CRAO 通常表现为突然、无痛的单眼视力下降,74.9% 的患者视力下降至数指或更差^[3]。查体可有相对性瞳孔传入障碍。发病早期最常见的眼底改变为黄斑区樱桃红斑,其次为视网膜后极部混浊水肿、视盘苍白、视网膜动脉变细和视盘水肿,随着时间的推移,可能会出现视盘萎缩、黄斑视网膜色素上皮变化等表现^[3]。CRAO 诊断依赖于症状、典型的眼底表现外,常依赖于荧光素血管造影术(fundus fluorescein angiography, FFA)、光学相干断层扫描(optical coherence tomography, OCT)等辅助检查进行鉴别诊断^[9]。

FFA 可发现 CRA 的充盈延迟、动脉管径减小以及动脉内节段状的“货车车厢”样血柱等特征、评估中央和周边视网膜灌注,识别睫状视网膜动脉存在与否,有助于 CRAO 细化分类^[3]。同样可早期发现 CRAO 后的视网膜新生血管^[10]。另外 FFA 存在检查耗时长、并发症等缺点,很难在急诊情况下进行。OCT 可显示由于视网膜水肿和视神经肿胀,急性期视网膜内层厚度增加。CRAO 早期,眼底可能出现相对正常,OCT 可在快速地检测视网膜水肿及显著的中界膜征(OCT 上外丛状层内层出现高反射线),有利于醒后发病或发病时间不明的 CRAO 早期识别与诊断^[9]。对于超过 50 岁以上人群,行 C 反应蛋白及血沉以排除动脉炎性 CRAO 是必要的。

3.2 CRAO 分类 Hayreh et al^[3] 研究表明 CRAO 并不是单一的疾病,而是由 4 种不同临床实体构成,初始视力及预后均有明显差异^[11]。① 一过性-非动脉炎性 CRAO (non-arteritic CRAO, NA-CRAO): 明显的突然视力丧失(而非黑蒙)持续时间可能从几分钟到数小时不等,具有 CRAO 的经典眼底表现及 FFA 上正常的视网膜循环;② 持续性 NA-CRAO: 是最常见的 CRAO 类型,占比 66.9%,诊断基于

CRAO 的经典眼底表现,FFA 显示视网膜动脉灌注的延迟或缺失,且同时排除动脉炎性 CRAO;③ 保留睫状视网膜动脉的持续性 NA-CRAO: 大约占比 20%,睫状视网膜动脉存在与否和分布情况会对 CRAO 视觉结果和视网膜循环产生显著影响;④ 动脉炎性 CRAO: 占比 < 5%,最常见的原因是巨细胞动脉炎,急性的视力丧失源于视网膜缺血及前部视神经缺血,这类患者除了经典眼底表现以外,还同时存在 FFA 上睫状视网膜动脉的闭塞,治疗方案与 NA-CRAO 不同。

Schmidt et al^[12] 依据 CRAO 患者视力受损严重程度及辅助检查等将其分为 3 个阶段:① 1 期-不完全 CRAO: 存在视力下降和残余视野,但没有完全的视力丧失,眼底检查发现轻度视网膜水肿,黄斑区略呈樱桃红斑,数小时内视网膜体征无增加或自发恢复,FFA 显示动脉血流延迟但未完全中断;② 2 期-次全 CRAO: 视力高度降低,视野中遗留一最大测试标志的小岛,眼底检查显示中央视网膜明显水肿伴黄斑区樱桃红斑,视网膜动脉狭窄,可见动脉内节段状的“货车车厢”样血柱。FFA 显示动脉血流明显延迟,尤其是在黄斑周围小动脉;③ 3 期-完全 CRAO: 视力可完全丧失至无光感,眼底检查视网膜偶有从中心(黄斑区)向视网膜鼻侧延伸的大面积水肿、黄斑周围小动脉内无血流、无樱桃红斑。不完全及次全 CRAO 预后相对较好。

4 CRAO 早期溶栓治疗

传统的 CRAO 治疗的原则是通过血管扩张、清除栓塞和降低眼压等方式来改善视网膜血流,包括球后注射阿托品或山莨菪碱、硝酸甘油类或己酮可可碱药物应用、高压氧或 Carbogen 气体吸入、前房穿刺、Nd:YAG 激光治疗或全视网膜光凝治疗等,然而荟萃分析显示,与自然史相比,传统治疗方式恶化了 CRAO 后的视力结果(17.7% vs 7.4%)^[2];发病 4.5 h 内的阿替普酶(alteplase, rt-PA)或发病 6 h 以内的尿激酶静脉溶栓治疗已经成为 AIS 超早期的标准治疗方案而被指南推荐^[13]。CRAO 作为视网膜卒中,是轻型卒中(美国国立卫生院卒中量表 ≤ 5 分),回顾性研究表明溶栓治疗可改善 CRAO 患者的视力^[2,14-19],CRAO 溶栓治疗包括静脉溶栓(intravenous thrombolysis, IVT)和动脉溶栓(intra-arterial thrombolysis, IAT),当在视力丧失后不久给予溶栓,可能会在视网膜细胞死亡前诱导闭塞动脉的快速再通和缺血视网膜的再灌注。理想的治疗窗口尚不清

楚,但有研究者认为越早越好^[2,17-18]。

4.1 静脉溶栓 首个针对 CRAO 发病 24 h 内使用 rt-PA 的随机对照试验^[20] 结果于 2011 年公布,结果显示 rt-PA 组与安慰剂组患者 6 个月后视力改善无显著差异,尽管如此,2 例发病 6 h 内应用 rt-PA 患者视力明显改善,可能提示在发病早期 IVT 可能获益。2015 年 Schrag et al^[2] 荟萃分析将干预后视力恢复统一定义为初始视力至少为 1.0 logMAR (Snellen 等效值为 20/200) 或更差,并提高到 0.7 logMAR 或更低 (Snellen 等效值为 20/100 或更好),与自然史 (17.7%) 相比,在症状出现后 4.5 h 内 IVT,可使 50% 患者视力改善,这一结果在该团队随后病例对照研究^[16] 中得到验证;Huang et al^[17] 荟萃分析得出相似结果。IVT 后出血转化往往是研究者主要担心的问题。Schrag et al^[2] 综述 IVT 后出血事件发生率为 3.5%,均为应用链激酶患者,可能源于 rt-PA 能够更好地与纤维蛋白特异性结合发挥作用。荟萃分析^[17] 显示,发病 4.5 h 内 CRAO 进行 rt-PA 静脉溶栓后症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) 发生率与轻型卒中相似,为 1.3%,低于所有 AIS 患者的 2.5%~5.0%^[21]。

替奈普酶 (tenecteplase, TNK) 是 rt-PA 的一种基因修饰变体,具有更高的纤维蛋白特异性和更长的半衰期,能够单次静推给药,给药后 24 h, TNK 消耗更少的纤溶酶原和纤维蛋白原, TNK 与更低的出血事件发生率相关^[22]。基于中国人群的多中心、随机对照、非劣效性研究^[23] 显示,应用低剂量 TNK (0.25 mg/kg) 良好预后不劣于 rt-PA (62.7% vs 59.2%),且 sICH 发生率 2.0% 与 rt-PA 相同,肯定了 TNK 在中国人群 AIS 患者中的临床适用性。

4.2 动脉溶栓 为避免 IVT 相关全身出血事件及可能延长治疗的时间窗,20 世纪 90 年代开始使用超选择局部眼动脉或颈动脉 IAT。霍普金斯医院 IAT 治疗发病时间 15 h 内的 CRAO 经验显示,与传统治疗相比, IAT 组患者视力改善 (Snellen 视力表 ≥ 3 行) 可能性是对照组的 13 倍 ($P = 0.03$)^[24]。2010 年欧洲眼局部溶栓评估小组 (The European Assessment Group for Lysis in the Eye study, EAGLE) 开展 rt-PA-IAT 治疗发病 20 h 内 CRAO 的随机对照试验^[19] 结果,与传统治疗相比, IAT 组干预后 1 个月视力有所改善,但两组差异无统计学意义 ($P = 0.69$),该试验因出血性事件的发生与过高不良反应 (34.3% vs 2.1%) 被终止;值得推敲的是,入组患者症状出现-治疗时间平均间隔 12 h, IAT 组患者

症状-治疗时间平均晚于对照组 2 h,而且在主要研究者中心 IAT 组呈现更好的视力预后趋势,可能提示在具有更多经验的介入团队中,尽早进行 IAT 可能有更好的视觉预后。Huang et al^[18] 荟萃分析显示,与对照组相比, IAT 患者视力改善率高于非 IAT 患者 [56% vs 32%, OR 3.55, 95% CI (1.74, 7.24)], 6 h 内患者尤著。同时有学者发现发病 1 周内不完全及 24 h 内次全 CRAO 能从 IAT 中获益^[12]。这也说明不完全 CRAO 患者及次全 CRAO 可能具有更好的侧支循环,可能具有更长的治疗时间窗。

部分学者认为对于溶栓所带来的临床获益存在部分夸大。首先,恒河猴动物试验研究^[6,8] 表明,当 CRA 持续缺血时间超过 240 min 后将出现不可逆的损伤,超过该时间进行的溶栓都没有实验依据。而该动脉模型选择机械性夹闭 CRA 穿入视神经硬脑膜之前的部分,并不符合临床实际,且 CRAO 预后不单单取决于闭塞持续时间,同时也与闭塞位置、闭塞程度、侧支循环代偿等相关^[12]。其次,一过性 NA-CRAO 及持续性 NA-CRAO 合并睫状视网膜动脉患者病程中的自发缓解,被误认为溶栓所带来的临床获益^[3,6]。这两类患者中分别有 18% 及 33% 患者遗留指数或更差的视力。存在自发缓解的患者是否需要溶栓治疗? 借鉴欧洲卒中协会对于快速缓解型 AIS 静脉溶栓的推荐^[25]: 治疗决策基于当时的临床情况,为了观察症状是否改善而延迟静脉 rt-PA 治疗是不合理的。第三,仅仅用视力改善作为评价视网膜功能改善指标往往是不足的,约 10% 患者可能学会了偏心固定^[3],从而夸大溶栓患者良好预后率,然而视野检测并未在以往研究中作为衡量预后的主要终点事件,期待后续更多研究结果公布。

对于急性期 CRAO 来说,尽管缺少大样本、随机对照研究的循证医学证据,但在真实世界,51.5% 的医师,以神经科或神经眼科医师为主,会为适合的患者进行溶栓治疗^[26]。目前针对发病 4.5 h 内的急性 CRAO 患者的多中心、随机、对照临床试验正在进行,1 项为低剂量 TNK (NCT04526951), 2 项为 rt-PA (NCT03197194, NCT04965038), 期待后续结果发表。

5 CRAO 与卒中

NA-CRAO 患者与卒中患者具有相似的心血管疾病危险因素,如高血压、颈动脉疾病、心脏疾病、肾脏疾病、糖尿病、高脂血症、高尿酸血症和慢性吸烟等^[7,27-28], 62.8% 患者合并至少一项心血管疾病危

险因素^[27]。Lavin et al^[29]研究表明住院治疗、神经科与眼科医师的联合诊治能够更彻底、更标准化筛查、评估心血管疾病危险因素,92%的 CRAO 患者因住院评估而发生了药物治疗的变化,针对 CRAO 心血管疾病危险因素紧急、全面筛查与评估是非常有必要的。

NA-CRAO 患者伴发心血管疾病率较高^[7], CRAO 患者的病死率是正常人的 9.95 倍,死亡原因首位是急性心肌梗死与急性脑梗死^[28];37.3% CRAO 急性期合并头部核磁共振弥散成像阳性的急性脑梗死^[29],以病后 2 周常见^[30]。患者往往无明显临床症状而被忽视^[7,29]。Yoo et al^[31]对急性视网膜动脉闭塞性疾病患者平均随访 6.4 年显示,7.4% 患者发生远期卒中或心肌梗死等心血管事件,其中 2/3 为缺血性卒中。CRAO 患者与高危短暂性脑缺血发作(transient ischemic attack, TIA)(ABCD2 评分 6~7 分)具有相似的 1 年卒中发生率^[29]。同侧颈动脉 $\geq 70\%$ 狭窄的早期干预、及时规范地抗血小板聚集药物及他汀类药物、心源性因素系统筛查与规范抗凝被认为有效减低卒中再发风险。

回顾性研究^[31]显示他汀应用能够显著减低 CRAO 患者远期缺血性卒中;服用时间越长,心血管疾病风险越低。然而颈动脉斑块破裂导致的栓塞虽被认为 CRAO 栓塞最常见的病因^[7],真实世界中,仅有 40% 患者在 CRAO 后服用他汀^[31]。非瓣膜病房颤卒中危险因素 CHA2DS2-VASc 评分 ≥ 1 分,却只有 55% 患者采用抗凝治疗^[32]。综上所述,CRAO 后及早进行心血管疾病危险因素筛查、评估及启动卒中二级预防治疗措施是十分必要的^[29,31]。

6 多学科合作

CRAO 早期治疗尚缺少循证医学证据。真实世界中,患者症状不能被及时识别、不能有效转运至急诊、未能与现今卒中中心硬件发展有效衔接、未能实现心血管疾病危险因素早期紧急识别与管控等问题依然存在。预期得到更多的循证医学证据还需要几年时间。首先,患者对疾病缺乏认识,发病后不能及时发现及就诊。Uhr et al^[33]对内科门诊就诊人群调查显示,仅有 4.6% 患者知道 CRAO,仅有 0.5% 患者了解 CRAO 病理生理特征。加强宣教在以往的急性心肌梗死及急性脑梗死的溶栓治疗上发挥了很大作用,同样,提高公众对 CRAO 疾病认识,提高时间窗内的急诊就诊率是十分有必要的。其次,院内未建立有效识别、筛选、评估及多学科合作治疗模

式。2012—2018 年美国急诊就诊数据^[34]显示,仅 45% 视网膜动脉闭塞性疾病患者急诊就诊,即便是在三甲级别教学医院,发病后 4.5 h 内 CRAO 患者只有 1.65% 接受溶栓治疗^[35]。建立院前与院内的有效衔接,简化院内跨学科合作流程,可有效缩短入院到治疗时间,在此前中国卒中中心建设模式中已经得到验证,中国卒中中心报告^[36]显示自 2015 年国内卒中中心建设逐步完善,设置 7×24 h 卒中救治绿色通道,实现 AIS 患者入院至给药的时间控制在黄金 1 h,中位数 46 min, AIS 患者静脉溶栓及机械取栓数量逐年增长。在这样硬件完善的基础上,眼科专家在诊断 CRAO 后第一时间转运至急诊,进入卒中救治绿色通道,由神经科医师进行 IVT 及 IAT 适应证的评估,尽早开展全面的心血管疾病危险因素筛查,识别高风险患者,尽早采取他汀、抗血小板聚集、抗凝药物治疗等有效二级预防措施,从而减少远期卒中等心血管事件的发生及死亡,这一简化学科合作模式可能更适合中国人群。

参考文献

- [1] Sacco R L, Kasner S E, Broderick J P, et al. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association[J]. *Stroke*, 2013, 44(7): 2064–89.
- [2] Schrag M, Youn T, Schindler J, et al. Intravenous fibrinolytic therapy in central retinal artery occlusion: a patient-level meta-analysis[J]. *JAMA Neurol*, 2015, 72(10): 1148–54.
- [3] Hayreh S S, Zimmerman M B. Central retinal artery occlusion: visual outcome[J]. *Am J Ophthalmol*, 2005, 140(3): 376–91.
- [4] Kim J, Byun S J, Woo S J, et al. Assessment of trends in the incidence rates of central retinal artery occlusion in Korea from 2002 to 2015[J]. *JAMA Ophthalmol*, 2021, 139(4): 399–405.
- [5] Kido A, Tamura H, Ikeda H O, et al. Nationwide incidence of central retinal artery occlusion in Japan: an exploratory descriptive study using the National Database of Health Insurance Claims (2011–2015)[J]. *BMJ Open*, 2020, 10(9): e041104.
- [6] Hayreh S S. Prevalent misconceptions about acute retinal vascular occlusive disorders[J]. *Prog Retin Eye Res*, 2005, 24(4): 493–519.
- [7] Hayreh S S, Podhajsky P A, Zimmerman M B. Retinal artery occlusion: associated systemic and ophthalmic abnormalities[J]. *Ophthalmology*, 2009, 116(10): 1928–36.
- [8] Hayreh S S, Zimmerman M B, Kimura A, et al. Central retinal artery occlusion. Retinal survival time[J]. *Exp Eye Res*, 2004, 78(3): 723–36.
- [9] Grory B M, Schrag M, Poli S, et al. Structural and functional imaging of the retina in central retinal artery occlusion-current approaches and future directions[J/OL]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,

- 2021,30(7):105828.
- [10] Rudkin A K, Lee A W, Chen C S. Ocular neovascularization following central retinal artery occlusion; prevalence and timing of onset[J]. *Eur J Ophthalmol*,2010,20(6):1042-6.
- [11] Hayreh S S. Central retinal artery occlusion[J]. *Indian J Ophthalmol*,2018,66(12):1684-94.
- [12] Schmidt D P, Schulte-Mönting J, Schumacher M. Prognosis of central retinal artery occlusion; local intraarterial fibrinolysis versus conservative treatment[J]. *AJNR Am J Neuroradiol*,2002,23(8):1301-7.
- [13] Powers W J, Rabinstein A A, Acherson T, et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke; 2019 update to the 2018 guidelines for the early management of acute ischemic stroke; a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2019, 50(12): e344-418.
- [14] Kattah J C, Wang D Z, Reddy C. Intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator thrombolysis in treatment of central retinal artery occlusion[J]. *Arch Ophthalmol*,2002,120(9):1234-6.
- [15] Rumelt S, Dorenboim Y, Rehany U. Aggressive systematic treatment for central retinal artery occlusion [J]. *Am J Ophthalmol*, 1999,128(6):733-8.
- [16] Mac Grory B, Nackenoff A, Poli S, et al. Intravenous fibrinolysis for central retinal artery occlusion; a cohort study and updated patient-level meta-analysis [J]. *Stroke*,2020,51(7):2018-25.
- [17] Huang L, Wang Y, Zhang R. Intravenous thrombolysis in patients with central retinal artery occlusion; a systematic review and meta-analysis[J]. *J Neurol*,2022,269(4):1825-33.
- [18] Huang L, Wang Y, Zhang R. Efficacy and safety of intra-arterial thrombolysis in patients with central retinal artery occlusion; a systematic review and meta-analysis[J]. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*,2023,261(1):103-13.
- [19] Schumacher M, Schmidt D, Jurklics B, et al. Central retinal artery occlusion; local intra-arterial fibrinolysis versus conservative treatment, a multicenter randomized trial [J]. *Ophthalmology*, 2010, 117(7):1367-75.
- [20] Chen C S, Lee A W, Campbell B, et al. Efficacy of intravenous tissue-type plasminogen activator in central retinal artery occlusion; report from a randomized, controlled trial[J]. *Stroke*,2011, 42(8):2229-34.
- [21] Yaghi S, Willey J Z, Cucchiara B, et al. Treatment and outcome of hemorrhagic transformation after intravenous alteplase in acute ischemic stroke; a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2017,48(12):e343-61.
- [22] Huang X, Moreton F C, Kalladka D, et al. Coagulation and fibrinolytic activity of tenecteplase and alteplase in acute ischemic stroke[J]. *Stroke*,2015,46(12):3543-6.
- [23] Wang Y, Li S, Pan Y, et al. Tenecteplase versus alteplase in acute ischaemic cerebrovascular events (TRACE-2): a phase 3, multicentre, open-label, randomised controlled, non-inferiority trial[J]. *Lancet*,2023,401(10377):645-54.
- [24] Aldrich E M, Lee A W, Chen C S, et al. Local intraarterial fibrinolysis administered in aliquots for the treatment of central retinal artery occlusion: the Johns Hopkins Hospital experience [J]. *Stroke*,2008,39(6):1746-50.
- [25] Berge E, Whiteley W, Audebert H, et al. European Stroke Organisation (ESO) guidelines on intravenous thrombolysis for acute ischaemic stroke [J]. *Eur Stroke J*,2021,6(1):I-LXII.
- [26] Youn T S, Lavin P, Patrylo M, et al. Current treatment of central retinal artery occlusion; a national survey[J]. *J Neurol*,2018,265(2):330-5.
- [27] Schmidt D, Hetzel A, Geibel-Zehender A, et al. Systemic diseases in non-inflammatory branch and central retinal artery occlusion--an overview of 416 patients[J]. *Eur J Med Res*,2007,12(12):595-603.
- [28] Hwang D D, Lee K E, Kim Y, et al. Incidence of retinal artery occlusion and related mortality in Korea, 2005 to 2018[J]. *JAMA Netw Open*,2023,6(3):e233068.
- [29] Lavin P, Patrylo M, Hollar M, et al. Stroke risk and risk factors in patients with central retinal artery occlusion[J]. *Am J Ophthalmol*,2018,196:96-100.
- [30] Chodnicki K D, Pulido J S, Hodge D O, et al. Stroke risk before and after central retinal artery occlusion in a US cohort[J]. *Mayo Clin Proc*,2019,94(2):236-41.
- [31] Yoo J, Jeon J, Shin J Y, et al. Statin treatment on cardiovascular risk after retinal artery occlusion; A historical cohort study[J]. *J Epidemiol Glob Health*,2023,13(4):685-95.
- [32] Zarkali A, Cheng S F, Dados A, et al. Atrial fibrillation; an underestimated cause of ischemic monocular visual loss? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2019,28(6):1495-9.
- [33] Uhr J H, Mishra K, Wei C, et al. Awareness and knowledge of emergent ophthalmic disease among patients in an internal medicine clinic [J]. *JAMA Ophthalmol*,2016,134(4):424-31.
- [34] Hamedani A G, De Lott L B, Willis A W. Nationwide trends in emergency department utilisation for acute retinal ischaemia in the USA, 2011-2018 [J]. *Br J Ophthalmol*,2023,107(10):1490-5.
- [35] Chan W, Flowers A M, Meyer B I, et al. Acute central retinal artery occlusion seen within 24 hours at a tertiary institution [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*,2021,30(9):105988.
- [36] 王陇德,吉训明,康德智,等.《中国卒中中心报告2020》概要[J]. *中国脑血管病杂志*, 2021,18(11):737-43.