

儿童动脉缺血性卒中的研究进展

周大新^{1,2,3,4}, 肖农^{1,2,3,4*}

¹重庆医科大学附属儿童医院康复科, 重庆

²国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 重庆

³儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 重庆

⁴儿科学重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2024年2月21日; 录用日期: 2024年3月15日; 发布日期: 2024年3月22日

摘要

儿童动脉缺血性卒中(Pediatric Arterial Ischemic Stroke, PAIS)是一种在儿科神经疾病中相对罕见但重要的疾病, 导致包括偏瘫、智力障碍和癫痫在内的长期神经系统后遗症。儿童AIS病因及危险因素不同于成人, 目前临床工作者对儿童缺血性卒中的认识不足, 住院期间诊断、影像方面的延误, 以及许多“假性卒中”疾病, 导致儿童动脉缺血性卒中诊断率并不高。与成人相比, 儿童溶栓和机械取栓经验有限。因此提高医疗工作者对儿童AIS的认识, 优化诊断和治疗流程, 以及加强多学科合作是当前儿童AIS研究和临床实践的重要方向。

关键词

儿童动脉缺血性卒中, 危险因素, 临床表现, 治疗, 预后

Research Progress on Pediatric Arterial Ischemic Stroke

Daxin Zhou^{1,2,3,4}, Nong Xiao^{1,2,3,4*}

¹Department of Rehabilitation, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

²National Clinical Research Center for Child Health and Diseases, Chongqing

³The Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research, Chongqing

⁴Chongqing Key Laboratory of Pediatrics, Chongqing

Received: Feb. 21st, 2024; accepted: Mar. 15th, 2024; published: Mar. 22nd, 2024

Abstract

Pediatric Arterial Ischemic Stroke (PAIS) is a relatively rare but important disease in pediatric

*通讯作者。

文章引用: 周大新, 肖农. 儿童动脉缺血性卒中的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(3): 1154-1162.

DOI: 10.12677/acm.2024.143823

neurological disorders, leading to long-term neurological sequelae including hemiplegia, intellectual disability, and epilepsy. The etiology and risk factors of AIS in children are different from those in adults. Currently, clinical workers' insufficient understanding of ischemic stroke in children, delayed diagnosis and imaging during hospitalization, and many "stroke mimics" diseases, result in a low diagnostic rate of arterial ischemic stroke in children. Compared to adults, the experience of thrombolysis and mechanical thrombectomy in children is limited. Therefore, improving the understanding of PAIS among healthcare workers, optimizing the diagnosis and treatment process, and strengthening interdisciplinary cooperation are important directions for current research and clinical practice of PAIS.

Keywords

Pediatric Arterial Ischemic Stroke, Risk Factors, Clinical Manifestations, Treatment, Prognosis

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

儿童动脉缺血性卒中(Arterial Ischemic Stroke, AIS)是一种全球分布且罕见的神经系统疾病。它是由于脑血管痉挛、狭窄或闭塞导致大脑动脉系统的血流突然中断,神经影像学提示缺血性病灶;若无影像学改变,神经系统症状及体征持续 24 小时以上,引起脑组织缺血或缺氧,进而引起脑功能障碍的临床症候群[1] [2] [3]。研究表明[4], AIS 患儿卒中 5 年后,粗大精细运动功能、日常生活能力、社会适应能力均显著低于同龄正常儿童。目前的指南主要是基于成人卒中治疗的经验和研究,早期识别和制定神经保护措施可能对改善脑卒中儿童的预后至关重要,然而由于临床工作者对此疾病认识不足,影像学的耽误,儿童缺血性卒中的诊断率往往不高[5] [6]。本文就儿童动脉缺血性卒中的流行病学、危险因素、临床表现、治疗及预后综述如下,旨在为临床工作人员早期识别和及时诊疗提供依据。

2. 流行病学和发病率

儿童动脉缺血性卒中在儿科神经疾病中是相对罕见的,但其能导致较高的致残率及致死率[4] [7]。据估计,在西方发达国家,每年 10 万名儿童(非新生儿)中有 1~2 人患缺血性卒中。发病率因年龄和性别而异;婴儿和 5 岁以下儿童的发病率最高,男孩高于女孩[8]。卒中发病率也因种族而有显著差异,在一项研究中[9],与白人儿童相比,黑人儿童患 AIS 的风险率更高(相对风险 2.59),镰状细胞病是黑人儿童缺血性卒中风险增加的主要原因,它可使卒中风险增加 200 倍。在这项研究中,白人和亚裔儿童的风险相似。儿童缺血性卒中发病率较成人低,但卒中后复发风险及遗留神经功能缺损风险与成人相似,遗留神经功能缺损包括认知与运动损伤等比例高达 50%,年龄小、男性患儿、双侧半球梗死常提示预后不良[8] [10]。因此早期识别儿童缺血性卒中症状、选择合适的影像学检查及早期诊断并予规范治疗尤为关键。

3. 危险因素与病因

与成人缺血性卒中病因不同,儿童动脉缺血性卒中主要有以下原因:心脏疾病、动脉病变、血液系统疾病、感染因素、遗传疾病及头颈部外伤等,以下做简要概述。

3.1. 心脏疾病

心脏疾病是儿童动脉缺血性卒中(PAIS)的主要病因之一,可以分为先天性心脏病和获得性心脏疾病,其占儿童动脉缺血性卒中的 25%~36% [11]。先天性心脏病包括一系列从出生开始就存在的心脏结构异常 [12]。这些异常导致血液流动不正常,增加形成血栓的风险;例如,某些心脏缺陷导致血液在心脏内部的异常循环,从而形成血栓,这些血栓随血液流动到大脑,引发卒中。获得性心脏疾病如心肌炎、心内膜炎、心律失常、心脏机械装置[13]等,也可引起儿童 AIS。

3.2. 动脉病变

动脉病变在儿童卒中中也占有重要地位,主要包括 Moyamoya 病和颈内动脉夹层。Moyamoya 病[14]是一种渐进性动脉病变,导致大脑供血的主要动脉逐渐狭窄[7]。随着狭窄的进展,脑部会发展出绕过狭窄区域的血管网。Moyamoya 病导致脑部血流量减少,从而增加缺血性卒中的风险。Moyamoya 可能是原发性或继发于其他潜在疾病,如镰状细胞病、21 三体性或神经纤维瘤病。颈内动脉夹层[15]是指颈内动脉壁的一个层次(通常是内膜)发生撕裂,导致血液进入动脉壁的不同层之间,形成夹层。这种夹层导致动脉狭窄或阻塞,从而减少流向大脑的血流,增加卒中的风险。

3.3. 血液系统疾病

镰状细胞病是一种遗传性血液病,其特点是异常的血红蛋白导致红细胞呈镰刀样形状[16] [17]。这些异常的红细胞更易于聚集和阻塞血管,血液黏稠度增加,血管内皮受到损伤,导致血流不畅,进而增加了动脉缺血性卒中的风险。既往研究[16]表明,患有镰状细胞贫血的儿童首次短暂性脑缺血发作、缺血性或出血性脑卒中的发生率为 11%,均显著高于同期发病率。凝血功能障碍包括血友病、凝血因子缺乏症和其他凝血功能异常。De Veber 等人[18]研究发现抗凝血酶缺乏、脂蛋白(a)升高和多个血栓前因子的共存,与 AIS 复发风险的增加相关,这些疾病导致血液凝固过程的异常,增加形成血栓的风险,血栓脱落并随血液流动到大脑,导致动脉被阻塞。

3.4. 感染

感染性是儿童 AIS 的一个重要危险因素,可能是婴幼儿发病高峰的原因之一。即使是上呼吸道感染或中耳炎等“轻微感染”也会使缺血性中风的风险增加 6 倍[19] [20]。水痘带状疱疹病毒是一种常见的儿童期病毒性感染,通常以向心性皮疹为特征。在某些情况下,水痘带状疱疹病毒导致血管炎,特别是大脑血管,从而增加动脉缺血的炎症反应导致血管损伤和血液动力学的改变,从而导致血栓形成[21]。水痘后脑动脉病通常发生于带状疱疹病毒感染后半年内[21] [22]。其他常见感染还包括病毒、肺炎支原体、细菌、弓形体、结核、人类免疫缺陷病毒、钩端螺旋体及真菌[3]。

3.5. 遗传因素

遗传因素在儿童动脉缺血性卒中(PAIS)的风险因素中占有重要地位,主要包括遗传性凝血障碍和特定遗传病变。遗传性凝血障碍包括由基因突变引起的凝血因子异常,如因子 V Leiden 突变和凝血酶原基因 G20210A 突变[18]。这些突变导致血液过度凝固,增加形成血栓的风险,进而引起卒中。这些遗传性凝血障碍需要特殊的管理和治疗策略,以降低卒中风险。特定遗传病变,如 Fabry 病、线粒体脑病、高同型半胱氨酸血症[23],这些病变影响血管内皮的结构和功能,导致血流不畅或血管狭窄,增加儿童发生卒中的风险。

3.6. 头部和颈部创伤

头部和颈部的轻微创伤也是儿童卒中的一个重要风险因素。头部和颈部的轻微创伤导致血管损伤, 尤其是当创伤影响到颈部的主要血管时[24], 这种损伤导致血管内皮受损, 引发局部凝血和血栓形成, 从而增加卒中的风险。病变主要集中在基底节区, 考虑基底节区的血供主要来自大脑中动脉的分支豆纹动脉和脉络膜前动脉, 系终末供血区, 这些动脉走行迂曲, 发出角度近似直角, 加之基底节钙化可导致周围小血管管壁脆弱, 一旦发生脑外伤, 迂曲的终末小血管容易在局部形成缺血灶, 引起外伤后缺血性卒中[25]。

以上是导致儿童 PAIS 的常见重要危险因素及病因, 儿童 AIS 病因与成人缺血性卒中的病因显著不同[25] [26], 成人主要以动脉粥样硬化、高血压、吸烟、糖尿病为主。对儿童 AIS 病因的了解有助于更好地预防、诊断和治疗儿童动脉缺血性卒中, 减少其对儿童健康的长期影响。

4. 诊断与评估

4.1. 临床表现和初步诊断

儿童动脉缺血性卒中(PAIS)的临床表现多样, 缺乏特异性, 可表现为急性局灶性神经功能缺损, 如急性偏瘫、面瘫和言语障碍[5] [17], 也可以弥漫性神经系统症状起病, 如头痛眩晕、发热呕吐、视乳头水肿[27]等。根据受累动脉分布, 儿童 AIS 可分为前循环卒中和后循环卒中。庞一琳等人[25]的研究显示, 大脑前循环卒中最常见, 占 72.6%, 后循环卒中较少见, 仅占 14.2%。前循环 AIS 的患儿主要是局灶性神经症状, 儿童后循环 AIS 中经常出现非特异性症状, 如头痛、头晕、恶心、呕吐[17] [28]。初步诊断通常基于症状、体征和病史的综合评估, 由于儿童 AIS 的临床表现与多种神经系统疾病相似, 因此详细的病史采集和全面的神经系统检查至关重要。

4.2. 影像学和其他辅助检查

影像学检查是 PAIS 诊断的关键, MRI (磁共振成像)是诊断儿童卒中最敏感的方法。澳大利亚儿童卒中共识指南[27]指出, 对于所有确诊 AIS 的患儿, 需紧急行头颅 MRI 检查, 无法进行 MRI 检查的可疑 AIS 患儿, 特别是年长患儿, 可行 CT 检查包括 CT 血管成像(CTA)和 CT 灌注成像(CTP)作为替代方法, CT 检查排除出血性卒中, MRI 对缺血病灶较敏感。此外, 根据 2022 年儿童动脉缺血性脑卒中诊疗专家共识[3], 对疑似或确诊的 AIS 患儿建议进行心电图、血常规、电解质、尿素氮、肌酐、血糖、凝血功能、血氧饱和度及心脏超声检查对患儿进行初步评估, 早期应用美国国立卫生院卒中量表(NHSS), 评估患儿病情至关重要。

5. 治疗方法

由于缺乏儿童 AIS 治疗的随机对照试验, 目前的指南主要是基于成人卒中治疗的经验和研究, 早期识别和制定神经保护措施可能对改善脑卒中儿童的预后至关重要[29] [30]。

5.1. 急性期治疗

儿童动脉缺血性卒中(PAIS)的急性期治疗旨在快速恢复脑部血流, 最小化神经损伤。急性期再灌注治疗在成人缺血性卒中预后改善方面已有显著疗效。目前公认有效挽救缺血半暗带组织的时间窗为 4.5~6.0 小时[31]。急性期治疗还包括维持稳定的生命体征和适当的血流动力学, 以及防止并发症如脑水肿和颅内压增高。

5.2. 再灌注治疗(血管内溶栓及机械取栓术)

血管内溶栓治疗的目的是通过溶解血栓来迅速恢复脑部血流,但由于儿童与成人在血栓特性和生理反应上的差异,治疗剂量和时间窗需要特别考虑[32]。机械性血栓取出术则是通过外科方法移除血栓。Heit 等人[30]提出了有关 PAIS 患者应用现代超急性再灌注疗法(包括静脉溶栓和机械血栓抽取术)的策略,旨在强调儿童 AIS 与成人 AIS 之间的差异,包括药物剂量和设备实施方面的技术指导。虽然这些治疗方法在成人中已经得到广泛应用,但在儿童中的应用还需要更多的研究来确定其效果和安全性[3]。

5.3. 抗血栓治疗

在病因确认前,如无溶栓及取栓指征时,推荐使用普通肝素、低分子肝素或乙酰水杨酸进行初步抗血栓治疗。治疗持续时间取决于潜在的疾病、卒中复发风险和神经影像学结果,大多数儿童的治疗时间至少为 2 年[8] [27],表 1 总结了常见抗血栓药物的种类及用法[33]。

Table 1. The types and usage of common antithrombotic drugs

表 1. 常见抗血栓药物的种类及用法

抗血栓药物	剂量
普通肝素	25~50 U/kg, q12h 部分凝血活酶时间 60~85 s
低分子肝素	0.5~1.0 mg/kg, q12h
乙酰水杨酸	3~5 mg/kg/d, 最大剂量 100 mg/d
氯吡格雷	1 mg/kg/d
苯丙香豆素	第 1 天: 0.2~0.3 mg/kg/d, 第 2 天: 剂量减半 第 3 天: 根据国际标准化比率(INR)调整
华法林	第 1 天: 0.2 mg/kg/d 第 2 天起: 根据国际标准化比率(INR)调整

5.4. 类固醇激素治疗

在原发性小血管或大血管中枢神经系统血管炎患者中,常见于水痘感染后动脉疾病,类固醇激素的免疫抑制疗效已得到很好的证实[34]。在一项回顾性研究[35]中,在抗血小板治疗中加入类固醇激素对患有短暂局灶性动脉病变的儿童显示出积极疗效,但目前尚无大样本临床实验证实。

5.5. 病因针对性治疗

儿童动脉缺血性卒中的病因针对性治疗关注于特定病因的定制化治疗策略。这包括对心脏病、遗传性疾病以及其他特定原因引起的卒中的治疗。美国心脏协会指南[8]建议在颅外夹层病变和心源性卒中中使用抗凝剂,对特发性卒中推荐使用阿司匹林的。《澳大利亚临床共识指南:儿童卒中的诊断和急性期处理》[27]中指出儿童卒中接受抗凝和抗血小板聚集药物治疗是安全的,对于所有的除外出血的 AIS 患儿,在除外夹层及栓塞因素前,建议先采用普通肝素、低分子肝素或阿司匹林进行治疗,非心源性栓塞及夹层引起的 AIS 患儿,推荐每日服用阿司匹林至少 2 年,继发于心源性栓塞的 AIS 患儿,推荐使用低分子肝素或维生素 K 拮抗剂至少 3 个月,继发于夹层的 AIS 患儿,建议使用低分子肝素或维生素 K 拮抗剂治疗至少 6 周。由镰状细胞引起的 AIS,经常使用血浆置换来改善脑血流,慢性输血一直是开始干预措施中的标准治疗。据报道,慢性输血使发生 AIS 的风险降低了 92% [36]。Moyamoya 病可以接受外科

血管重建术, 这是一种耐受性很好的手术, 在预防 AIS 复发方面有效[37]。

5.6. 新兴治疗策略

在儿童动脉缺血性卒中(PAIS)的治疗领域, 新兴治疗策略的发展是一个充满挑战的新领域。细胞治疗, 特别是使用间充质干细胞(Mesenchymal Stromal Cells, MSCs)的策略引起了学者广泛的关注。Baak 等人[38]进行的一项研究探讨了鼻腔给药的 MSCs 用于围产期动脉缺血性卒中的治疗。这项研究旨在评估婴儿中鼻腔给药 MSCs 的可行性和安全性。研究结果表明, 这种治疗方法在所有接受治疗的新生儿中均被良好地耐受, 没有观察到严重不良事件。这表明鼻腔给药的 MSCs 在围产期卒中的治疗中是可行的, 且至少在短期内是安全的。

6. 预后与并发症

6.1. 短期与长期预后

目前国内外关于 PAIS 的预后研究较少。2017 年加拿大儿童缺血性卒中登记中心对 10 年间 16 个机构的 933 例儿童卒中病例的随访研究显示, 缺血性卒中相关病死率为 5%; 存活病例中, 67%有长期神经功能缺陷, 其中半数患儿为轻度神经功能缺陷[18]。在认知方面, 儿童 AIS 患者的整体智力功能一般在平均范围内; 然而, 其平均得分显著低于标准样本。研究还表明[39], 与正常儿童相比, AIS 患者在工作记忆、处理速度、视觉空间、视觉建构技能、控制和解决问题等任务上的表现较差。

儿童动脉缺血性卒中(PAIS)的预后取决于多种因素, 包括卒中的严重程度、卒中发生的部位、患儿的整体健康状况以及治疗的及时性和有效性。在短期和长期预后方面, 儿童卒中患者的情况可以差异很大。短期预后主要关注卒中后的初期恢复和并发症的控制。在 Felling 等人[26]的研究中, 他们概述了儿童卒中患者的常见神经系统后遗症, 包括偏瘫、智力障碍和癫痫。短期内, 这些患儿需要密集的医疗和康复治疗以及对并发症的及时干预。

长期预后则更关注于患儿的的功能恢复、神经发育和生活质量。Vázquez López 等人[40]的研究表明, 卒中血管大小、皮质和皮下受累面积以及基底节卒中与不良的长期预后相关, 患有心脏疾病的儿童在遭受动脉缺血性卒中后, 长期预后并不理想。这些患儿在感觉运动和认知 - 行为领域中均有一定程度的障碍。

6.2. 常见并发症

儿童动脉缺血性卒中常伴随多种并发症, 包括癫痫、脑水肿、感染、心脏问题等。Hutchinson 和 Beslow [41]强调了出血性转化的风险, 他们指出, 在成人卒中中, 出血性转化是一种严重并发症, 与不良预后相关。在儿童中, 出血性转化发生率高达 30%, 通常是点状出血。这一发现对急性治疗和二级预防试验的安全性评估至关重要。1 岁以下的患儿卒中后更容易发生癫痫[42] [43], 研究表明[44]年龄和大脑皮层受累是脑卒中后癫痫发作的危险因素, 血清维生素 D 水平低、年龄小、大脑皮层受累、脑卒中后 6 h 内急性抽搐发作是卒中后癫痫的主要危险因素。

7. 康复治疗

康复治疗和支持性治疗强调心理和社会支持的重要性, 以帮助患儿及其家庭应对卒中带来的影响。心理咨询社会支持网络可以帮助患儿及家庭处理情绪、心理问题以及日常生活的挑战。康复治疗包括物理疗法、作业疗法、言语和语言治疗以及必要时特殊教育服务。康复目标是促进机能恢复、最大限度地减少残疾, 并支持患儿在学校和社会环境中的参与[3] [45]。由于儿童大脑具有一定的可塑性, 早期和

持续的康复干预对恢复有显著影响。

8. 总结

儿童动脉缺血性卒中(PAIS)是一种在儿童中相对罕见且紧急的疾病,其临床表现多样,缺乏特异性,容易漏诊、误诊。时间就是大脑,早期运用再灌注治疗挽救其脑组织可有效改善预后,但由于缺乏针对儿童的专门研究,临床治疗常常依赖于临床经验和卒中专家意见。提高对儿童卒中症状的认识和诊断速度对于提高治疗效果至关重要。长期治疗和康复工作包括多学科干预,如物理治疗、言语治疗和特殊教育,旨在最大限度地减少残疾并支持患儿在学校和社会环境中的参与,未来需要更多研究尤其是在急性期治疗方面,通过这些研究和实践,医疗专业人员可以更有效地照顾儿童卒中患者,并改善他们的预后和生活质量。

参考文献

- [1] Kopyta, I., Cebula, A. and Sarecka-Hujar, B. (2021) Early Deaths after Arterial Ischemic Stroke in Pediatric Patients: Incidence and Risk Factors. *Children*, **8**, Article 471. <https://doi.org/10.3390/children8060471>
- [2] Kossorotoff, M., Chabrier, S., Dong, K.T., et al. (2020) Arterial Ischemic Stroke in Non-Neonate Children: Diagnostic and Therapeutic Specificities. *Revue Neurologique*, **176**, 20-29. <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.03.005>
- [3] 中华医学会儿科学分会神经学组. 儿童动脉缺血性卒中诊疗专家共识[J]. 中华儿科杂志, 2022, 60(12): 1248-1252. <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn112140-20220831-00770>
- [4] Cooper, A.N., Anderson, V., Greenham, M., et al. (2019) Motor Function Daily Living Skills 5 Years after Paediatric Arterial Ischaemic Stroke: A Prospective Longitudinal Study. *Developmental Medicine & Child Neurology*, **61**, 161-167. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13915>
- [5] Gerstl, L., Bonfert, M.V., Heinen, F., et al. (2020) Childhood Arterial Ischaemic Stroke: Clinical Presentation, Risk Factors and Management. *Hämostaseologie*, **40**, 165-173. <https://doi.org/10.1055/a-1113-0445>
- [6] Rafay, M.F., Pontigon, A.M., Chiang, J., et al. (2009) Delay to Diagnosis in Acute Pediatric Arterial Ischemic Stroke. *Stroke*, **40**, 58-64. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.108.519066>
- [7] Mallick, A.A., Ganesan, V., Kirkham, F.J., et al. (2014) Childhood Arterial Ischaemic Stroke Incidence, Presenting Features, and Risk Factors: A Prospective Population-Based Study. *The Lancet Neurology*, **13**, 35-43. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70290-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70290-4)
- [8] Ferriero, D.M., Fullerton, H.J., Bernard, T.J., et al. (2019) Management of Stroke in Neonates and Children: A Scientific Statement from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, **50**, e51-e96. <https://doi.org/10.1161/STR.0000000000000183>
- [9] Fullerton, H.J., Wu, Y.W., Zhao, S., et al. (2003) Risk of Stroke in Children: Ethnic and Gender Disparities. *Neurology*, **61**, 189-194. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000078894.79866.95>
- [10] Fullerton, H.J., Wintermark, M., Hills, N.K., et al. (2016) Risk of Recurrent Arterial Ischemic Stroke in Childhood: A Prospective International Study. *Stroke*, **47**, 53-59. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.115.011173>
- [11] Gerstl, L., Weinberger, R., Von Kries, R., et al. (2018) Risk Factors in Childhood Arterial Ischaemic Stroke: Findings from a Population-Based Study in Germany. *European Journal of Paediatric Neurology*, **22**, 380-386. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.01.001>
- [12] Cornet, M.C., Grose, C., Vexler, Z., Wu, Y.W. and Fullerton, H.J. (2022) The Role of Infection and Inflammation in the Pathogenesis of Pediatric Arterial Ischemic Stroke. *Seminars in Pediatric Neurology*, **44**, Article 100995. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2022.100995>
- [13] Martinez-Biarge, M., Ferriero, D.M. and Cowan, F.M. (2019) Perinatal Arterial Ischemic Stroke. *Handbook of Clinical Neurology*, **162**, 239-266. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64029-1.00011-4>
- [14] Kim, J.S. (2016) Moyamoya Disease: Epidemiology, Clinical Features, and Diagnosis. *Journal of Stroke*, **18**, 2-11. <https://doi.org/10.5853/jos.2015.01627>
- [15] Gladkikh, M., McMillan, H.J., Andrade, A., et al. (2021) Pediatric Hyperacute Arterial Ischemic Stroke Pathways at Canadian Tertiary Care Hospitals. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, **48**, 831-838. <https://doi.org/10.1017/cjn.2021.27>
- [16] DeBaun, M.R. and Kirkham, F.J. (2016) Central Nervous System Complications and Management in Sickle Cell Disease. *Blood*, **127**, 829-838. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-09-618579>

- [17] Fink, M., Slavova, N., Grunt, S., *et al.* (2019) Posterior Arterial Ischemic Stroke in Childhood: Clinical Features and Neuroimaging Characteristics. *Stroke*, **50**, 2329-2335. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.025154>
- [18] DeVeber, G.A., Kirton, A., Booth, F.A., *et al.* (2017) Epidemiology and Outcomes of Arterial Ischemic Stroke in Children: The Canadian Pediatric Ischemic Stroke Registry. *Pediatric Neurology*, **69**, 58-70. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.016>
- [19] Fullerton, H.J., Hills, N.K., Elkind, M.S.V., *et al.* (2015) Infection, Vaccination, and Childhood Arterial Ischemic Stroke: Results of the VIPS Study. *Neurology*, **85**, 1459-1466. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002065>
- [20] Wintermark, M., Hills, N.K., DeVeber, G.A., *et al.* (2014) Arteriopathy Diagnosis in Childhood Arterial Ischemic Stroke: Results of the Vascular Effects of Infection in Pediatric Stroke Study. *Stroke*, **45**, 3597-3605. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.114.007404>
- [21] Pavlakis, S. and Gelbard, H.A. (2020) The Darker Side of Varicella Zoster Infection: Arterial Ischemic Stroke. *Neurology*, **94**, 193-194. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000008882>
- [22] Gao, L., Lim, M., Nguyen, D., *et al.* (2023) The Incidence of Pediatric Ischemic Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Stroke*, **18**, 765-772. <https://doi.org/10.1177/17474930231155336>
- [23] Perera, K.S., De Sa Boasquevisque, D., Rao-Melacini, P., *et al.* (2022) Evaluating Rates of Recurrent Ischemic Stroke among Young Adults with Embolic Stroke of Undetermined Source: The Young ESUS Longitudinal Cohort Study. *JAMA Neurology*, **79**, 450-458. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2022.0048>
- [24] Goraya, J.S., Berry, S., Kaur, A., *et al.* (2021) Arterial Ischemic Stroke—Peculiarities of Clinical Presentation and Risk Factors in Indian Children. *Neuropediatrics*, **52**, 294-301. <https://doi.org/10.1055/s-0041-1728773>
- [25] 庞一琳, 武洁, 张成晔, 等. 儿童动脉缺血性卒中临床特征分析[J]. 北京医学, 2021, 43(11): 1065-1069+1075. <https://doi.org/10.15932/j.0253-9713.2021.11.006>
- [26] Felling, R.J., Sun, L.R., Maxwell, E.C., *et al.* (2017) Pediatric Arterial Ischemic Stroke: Epidemiology, Risk Factors, and Management. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, **67**, 23-33. <https://doi.org/10.1016/j.bcmed.2017.03.003>
- [27] Medley, T.L., Miteff, C., Andrews, I., *et al.* (2019) Australian Clinical Consensus Guideline: The Diagnosis and Acute Management of Childhood Stroke. *International Journal of Stroke*, **14**, 94-106. <https://doi.org/10.1177/1747493018799958>
- [28] 曾蕊, 吕俊兰, 唐浩勋, 等. 13例儿童后循环动脉缺血性卒中临床分析[J]. 中国实用乡村医生杂志, 2022, 29(3): 63-69.
- [29] Higashida, R.T. and Furlan, A.J. (2003) Trial Design and Reporting Standards for Intra-Arterial Cerebral Thrombolysis for Acute Ischemic Stroke. *Stroke*, **34**, e109-e137. <https://doi.org/10.1161/01.STR.0000082721.62796.09>
- [30] Heit, J.J., Muthusami, P., Chandra, R.V., *et al.* (2021) Reperfusion Therapies for Children with Arterial Ischemic Stroke. *Topics in Magnetic Resonance Imaging*, **30**, 231-243. <https://doi.org/10.1097/RMR.0000000000000273>
- [31] Pacheco, J.T., Siepmann, T., Barlinn, J., *et al.* (2018) Safety and Efficacy of Recanalization Therapy in Pediatric Stroke: A Systematic Review and Meta-Analysis. *European Journal of Paediatric Neurology*, **22**, 1035-1041. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2018.07.013>
- [32] Sporns, P.B., Fullerton, H.J., Lee, S., *et al.* (2021) Current Treatment for Childhood Arterial Ischaemic Stroke. *The Lancet Child & Adolescent Health*, **5**, 825-836. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(21\)00167-X](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(21)00167-X)
- [33] Kurnik, K., Bidlingmaier, C., Hütker, S. and Olivieri, M. (2016) [Haemostatic Disorders in Children]. *Hamostaseologie*, **36**, 109-125. <https://doi.org/10.5482/HAMO-15-04-0016>
- [34] Steinlin, M. and Mackay, M.T. (2015) Emergency Management of Ischemic Stroke in Children. *Current Treatment Options in Neurology*, **17**, 1-14. <https://doi.org/10.1007/s11940-015-0349-2>
- [35] Steinlin, M., Bigi, S., Stojanovski, B., *et al.* (2017) Focal Cerebral Arteriopathy: Do Steroids Improve Outcome? *Stroke*, **48**, 2375-2382. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.117.016818>
- [36] Adams, R.J., McKie, V.C., Hsu, L., *et al.* (1998) Prevention of a First Stroke by Transfusions in Children with Sickle Cell Anemia and Abnormal Results on Transcranial Doppler Ultrasonography. *New England Journal of Medicine*, **339**, 5-11. <https://doi.org/10.1056/NEJM199807023390102>
- [37] Smith, E.R. and Scott, R.M. (2012) Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis in Children: Pediatric Moyamoya Summary with Proposed Evidence-Based Practice Guidelines: A Review. *Journal of Neurosurgery: Pediatrics*, **9**, 353-360. <https://doi.org/10.3171/2011.12.PEDS1172>
- [38] Baak, L.M., Wagenaar, N., Van Der Aa, N.E., *et al.* (2022) Feasibility and Safety of Intranasally Administered Mesenchymal Stromal Cells after Perinatal Arterial Ischaemic Stroke in the Netherlands (PASSION): A First-in-Human, Open-Label Intervention Study. *The Lancet Neurology*, **21**, 528-536. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(22\)00117-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(22)00117-X)
- [39] Pavlovic, J., Kaufmann, F., Boltshauser, E., *et al.* (2006) Neuropsychological Problems after Paediatric Stroke: Two

- Year Follow-Up of Swiss Children. *Neuropediatrics*, **37**, 13-19. <https://doi.org/10.1055/s-2006-923932>
- [40] López, M.V., De Castro, P.C., Valderrama, E.B., *et al.* (2017) Outcome of Arterial Ischemic Stroke in Children with Heart Disease. *European Journal of Paediatric Neurology*, **21**, 730-737. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2017.05.007>
- [41] Hutchinson, M.L. and Beslow, L.A. (2019) Hemorrhagic Transformation of Arterial Ischemic and Venous Stroke in Children. *Pediatric Neurology*, **95**, 26-33. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2019.01.023>
- [42] 徐娟玉, 陈娜, 王蕾, 等. 儿童动脉缺血性卒中 50 例病例系列报告[J]. 中国循证儿科杂志, 2021, 16(5): 384-386. <https://doi.org/10.3969/j.issn.1673-5501.2021.05.011>
- [43] Gerstl, L., Weinberger, R., Von Kries, R., *et al.* (2018) Symptom Patterns in Childhood Arterial Ischemic Stroke: Analysis of a Population-Based Study in Germany. *Klinische Pädiatrie*, **230**, 319-325. <https://doi.org/10.1055/a-0684-9794>
- [44] Polat, İ., Yiş, U., Ayanoğlu, M., *et al.* (2021) Risk Factors of Post-Stroke Epilepsy in Children; Experience from a Tertiary Center and a Brief Review of the Literature. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, **30**, Article 105438. <https://doi.org/10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2020.105438>
- [45] Greenham, M., Gordon, A.L., Cooper, A., *et al.* (2021) Fatigue Following Pediatric Arterial Ischemic Stroke: Prevalence and Associated Factors. *Stroke*, **52**, 3286-3295. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.120.033000>