

# 美国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作患者卒中预防指南

■ 杜万良, 栾璟煜, 王春育, 陈盼, 李姝雅, 张倩, 袁怀武, 朱先进, 周娟, 李晓蕾, 郑博文, 杨晓萌, 冯皓, 徐莹鑫, 石玉芝, 魏玉桢, 韩利坤, 孙莉, 孙尧, 段婉莹, 王琳, 李朝霞, 马佳, 邵宏飞, 赵萍, 石庆丽, 谭颖, 张瑞云, 冷昕祎, 黄上萌, 刘萍, 邱彩霞, 杨华俊, 孙小英, 王玮婧, 佟梦琦, 黄曦妍, 李理, 张蓉

**【摘要】** 本指南用于缺血性卒中或短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 的幸存者, 为他们提供有关预防缺血性卒中全面和及时的循证医学建议。循证医学建议包括对危险因素的控制、对动脉粥样硬化性疾病的干预、对心源性栓塞的抗血栓治疗、对非心源性卒中的抗血小板药物的使用等。还有针对一些特殊情况进一步预防卒中复发的建议: 包括动脉夹层、卵圆孔未闭、高同型半胱氨酸血症、高凝状态、镰状细胞病、脑静脉窦血栓形成、女性卒中 (尤其是与妊娠和绝经后激素替代治疗相关的卒中)、脑出血后抗凝血剂的应用以及其他高危人群中指南执行的特殊措施等。

**【关键词】** 美国心脏协会科学声明; 脑缺血发作, 短暂性; 卒中; 卒中预防

**作者单位**

100050 北京市  
首都医科大学附属北京天坛医院神经内科

**通信作者**

杜万良  
duwanliang@gmail.com

卒中具有高病死率和高发病率。有短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 或卒中病史的患者复发的风险增加。每年 795 000 例新发卒中患者中, 大约 1/4 为复发性卒中。由于大部分 TIA 患者并未被上报至医疗保健中心, TIA 的真实患病率很难估计。流行病学研究帮助我们明确复发性卒中的决定因素, 并与临床试验的结果一起, 为降低卒中风险提供循证医学建议。值得注意的是, 许多现有数据多来自于老年人、女性和不同种族的人群研究, 且数量有限, 目前公布的结论仍需要更多的研究予以验证。

本文的主旨是为曾有缺血性卒中或 TIA 病史的患者提供预防卒中复发的循证医学建议。建议遵循美国心脏协会 (American Heart Association, AHA) 和美国心脏病学会 (American College of Cardiology, ACC) 的疗效确定性和证据等级分类方法 (表 1、2)。

尽管卒中预防是关注的主要结局, 但卒中或 TIA 后血管性结局亦应受到关注, 包括卒中、心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 和血管性死亡, 降低血管性结局方面的证据也采用等级分类方法。本文是为有能力对缺血性卒中进行个

体化病因诊断的临床医生提供建议, 帮助他们选择可以降低复发性事件和其他血管性结局的治疗方法。

TIA 是卒中的重要预警信号。TIA 发病 90 天内卒中风险高达 17%, 发病 1 周内卒中风险最高。由于 TIA 和缺血性卒中的预防方法可通用, 近年来二者的差别趋于弱化。TIA 和缺血性卒中发病机制相同, 但因严重程度和病因不同预后可能不同。二者根据诊断评估的时间和病情程度区别定义。传统临床定义 TIA 为局灶性神经症状体征持续 < 24 h。随着现代脑影像技术的广泛应用, 多达 1/3 的患者症状持续 < 24 h, 但影像表现仍有梗死灶。因此, 提出了基于组织学的 TIA 定义: 脑、脊髓或视网膜缺血引起的短暂性神经功能缺损, 无急性脑梗死证据。值得注意的是, 本指南提到的多数研究采用的是传统临床定义。不管采用哪种定义, 本指南推荐建议对 TIA 和卒中患者均适用。

根据局灶性脑损伤的可能机制和血管损伤的类型和定位, 缺血性卒中可分为不同类型。经典的分类方法是: 大动脉粥样硬化性梗死 (颅内或颅外)、心源性脑栓塞、小血管病变、其他原因所致的缺血性卒中 (如动脉夹层分离、高凝状态

表1 采用的建议类型和证据水平

疗效大小					
		I类	IIa类	IIb类	III类
		获益>>>风险 应当实施操作/给予药物治疗	获益>>风险 需要研究目的集中的进一步研究 实施操作/给予药物治疗是合理的	获益>风险 需要研究目的广泛的进一步研究。需要更多的登记数据 可以考虑实施操作/给予药物治疗	风险>获益 由于无益并可能有害, 不应实施操作/给予药物治疗
疗效肯定性(精确性)评价	A级证据 研究人群数量众多* 数据源于多个随机临床试验或荟萃分析	◆建议认为操作或药物治疗有用/有效 ◆证据充分, 源于多个随机试验或荟萃分析	◆建议支持操作或药物治疗有用/有效 ◆证据源于多个随机试验或荟萃分析, 存在某些矛盾	◆建议不能确定操作或药物治疗有用/有效 ◆证据源于多个临床试验或荟萃分析, 存在较大矛盾	◆建议认为操作或药物治疗无用/无效, 并可能有害 ◆证据充分, 源于多个临床试验或荟萃分析
	B级证据 研究人群数量有限* 数据源于单个随机试验或某些非随机研究	◆建议认为操作或药物治疗有用/有效 ◆证据源于单个随机试验或某些非随机研究	◆建议支持操作或药物治疗有用/有效 ◆证据源于单个随机试验或某些非随机研究的证据, 存在某些矛盾	◆建议不能确定操作或药物治疗有用/有效 ◆证据源于单个随机试验或某些非随机研究, 存在较大矛盾	◆建议认为操作或药物治疗无用/无效, 并可能有害 ◆证据源于单个随机试验或某些非随机研究
	C级证据 研究人群数量极其有限* 仅依据专家共识意见, 病例对照研究, 或临床经验	◆建议认为操作或药物治疗有用/有效 ◆仅依据专家意见, 病例对照研究或临床经验	◆建议支持操作或药物治疗有用/有效 ◆仅依据专家意见, 病例对照研究或临床经验, 其中存在分歧	◆建议不能确定操作或药物治疗有用/有效 ◆仅依据专家意见, 病例对照研究或临床经验, 其中存在分歧	◆建议认为操作或药物治疗无用/无效, 并可能有害 ◆仅依据专家意见, 病例对照研究或临床经验
	写建议采用的语句 <sup>△</sup>	应当 推荐 需要 有用/有效/有益	合理 可能有用/有效/有益 可能推荐或需要	可以考虑 可能合理 有用性/有效性/有益性未知/不应当 未明/未确定或未证实	不推荐 不需要 无用/无效/无益 可能有害

注: \*来自临床试验或登记的数据, 不同亚人群中的有用性/有效性, 如性别、年龄、糖尿病史、MI病史、心力衰竭史、阿司匹林服用史。基于B级或C级证据提出的建议并不意味着建议缺乏说服力。本指南中论述的很多重要临床问题并未付诸临床试验。即使没有随机试验, 仍有非常明确的临床共识, 认为某种检查方法或治疗方法有用或有效。<sup>△</sup>就一种疗法与另一种疗法比较的建议(只是I类和IIa类建议、A级和B级证据)来说, 这些词或短语可能会附加上“优先于”或“选择…而不是…”以提示倾向性。比如, “推荐A疗法优先B疗法用于…”或“选择A疗法而不是B疗法用于…是合理的”。研究如支持使用比较动词, 应当对评估的疗法或策略进行直接比较

表2 AHA建议中建议类型和证据水平的定义

建议类型	
I类	有证据表明和/或普遍共识表明该措施或治疗有用、有效
II类	关于该措施或治疗的有用性/有效性存在着证据冲突和(或)意见分歧
IIa类	大多数证据或意见支持该措施或治疗
IIb类	有用性/有效性未能得到证据或意见的充分证实
III类	有证据表明和(或)普遍共识表明该措施或治疗无用/无效, 而且某些情况下甚至可能有害
治疗建议	
A级证据	资料来自于多个随机临床试验
B级证据	资料来自于单个随机试验或非随机研究
C级证据	专家共识、病例研究、治疗标准
诊断建议	
A级证据	资料来自于多个采用参考标准进行盲法评价的前瞻性队列研究
B级证据	资料来自于一个单独的A级研究或者一个或多个病例对照研究或者采用参考标准未进行盲法评价的研究
C级证据	专家共识

或镰状红细胞病)、不明原因的缺血性卒中。根据缺血性卒中发病机制确定的分类远不如人意, 显示闭塞动脉或定位栓塞来源的诊断性检查也不够充分。关于TIA或卒中患者诊断性检查的

操作时机和类型的具体建议不是本指南讨论范围; 所有卒中患者至少应接受颅脑计算机断层扫描(computed tomography, CT)或核磁共振(magnetic resonance imaging, MRI)检查以

鉴别缺血和出血事件, TIA和缺血性卒中患者均应接受足以排除各种高风险状况的检查, 如颈动脉狭窄或心房颤动 (atrial fibrillation, AF) 引起的缺血症状。

## 1 TIA或缺血性卒中患者危险因素控制

**1.1 高血压** 高血压定义为收缩压 $\geq 140$  mm Hg或舒张压 $\geq 90$  mm Hg。据估计, 美国约有7200万高血压患者。总的来说, 收缩压与舒张压均与卒中风险相关, 即使收缩压为115 mm Hg, 血压与卒中风险依然相关。随机对照试验的荟萃分析显示, 降低血压能使卒中风险下降30%~40%。即使没有药物疗效的确切证据, 血压下降幅度越大, 卒中风险越低。

基于证据提出高血压患者血压筛查和治疗建议, 美国卒中协会 (American Stroke Association, ASA) 指南从缺血性卒中一级预防方面对其进行概述, 国家联合委员会第7次报告 (the Seventh Report of the Joint National Committee, JNC-7) 就高血压预防、发现、评估及治疗做了详细说明。JNC-7强调生活方式改变在高血压处理中的重要性。降压相关生活方式干预包括: 减轻体重 (包括限盐)、摄取富含水果、蔬菜和低脂乳制品的饮食、规律的有氧体力活动以及限制酒精摄入。

尽管大量随机试验和荟萃分析支持高血压治疗对预防主要心血管疾病, 特别是卒中的重要性, 但很少有试验直接针对卒中或TIA患者二级预防中的降压治疗。普遍缺乏明确的数据以指导急性缺血性卒中血压升高的即刻处理, 推荐采用谨慎的方法, 开始治疗的最佳时间尚未确定。

一项随机试验的荟萃分析显示, 降压治疗能降低卒中或TIA后复发卒中的风险。该荟萃分析包括至2002年进行的7个随机试验: 荷兰TIA试验 (阿替洛尔, 一种 $\beta$ 受体阻滞剂), 卒中后降压治疗研究 (Poststroke Antihypertensive Treatment Study, PATS; 吲达帕胺, 利尿剂), 心脏结局预防评价 [Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE; 雷米普

利, 血管紧张素转化酶抑制剂 (angiotensin-converting enzyme inhibitor, ACEI)]; 以及培哚普利预防卒中复发研究 (Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, PROGRESS; 培哚普利, ACEI, 合用或不合用吲达帕胺), 以及其他三个更小规模的试验。这些试验共纳入15 527例患者, 随机选自TIA或脑出血发生后3周至14个月的患者, 随访2~5年。没有关于非药物干预效果的试验。

总体而言, 抗高血压药物能显著减少复发性卒中 [相对风险 (relative risk, RR) 0.76, 95%可信区间 (confidence interval, CI) 0.63~0.92], MI (RR 0.79, 95%CI 0.63~0.98) 及所有的血管事件 (RR 0.79, 95%CI 0.66~0.95)。在高血压患者组或所有的患者 (有或无高血压) 进行分析时, 血压下降的影响是类似的。收缩压下降幅度越大, 卒中复发的危险性越低。但由于试验样本量小限制了抗高血压治疗措施之间的比较。单用利尿药或合用ACEI显著减少复发性卒中, 但利尿剂合用 $\beta$ 受体阻滞剂或单用ACEI无此疗效。但是这些研究结果统计学意义有限, 尤其因为在这些试验中未评估 $\beta$ 受体阻滞剂、钙离子拮抗剂、血管紧张素受体拮抗剂等药物的作用。

在本次荟萃分析之后, 又有2个随机大样本卒中后抗高血压治疗试验: 二级预防中依普沙坦与尼群地平降低卒中后发病率及病死率的比较 (Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention, MOSES) 试验和卒中二级预防有效性研究 (Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes, PROFESS)。在MOSES中, 1405例患有高血压病及2年内发生过1次卒中或TIA的患者被随机分为依普沙坦组和尼群地平组。两组间血压降低的幅度是相似的。在依普沙坦组总的卒中和TIA (计数复发事件) 频率较少 [发病密度比 (incidence density ratio, IDR) 0.75, 95%CI 0.58~0.97], 主要终点事件亦显著减少 (包括死亡、心血管事件、脑血管事件。发病

密度比0.79, 95%CI 0.66~0.96)。脑血管事件的减少主要归因于TIA的减少, 缺血性卒中无明显减少, 对发生第一次卒中事件采用更传统的分析未发现替米沙坦的有益效果。在ProFESS中, 20 332例90天内发生过缺血性卒中的患者被随机分为替米沙坦组或安慰剂组, 平均随访2.5年。替米沙坦与复发性卒中[危害比 (hazard ratio, HR) 0.95, 95%CI 0.86~1.04]或心血管事件 ( $HR$  0.94; 95%CI 0.87~1.01) 减少无关。在ProFESS试验中, 血压降低的幅度统计学上被低估。安慰剂组其他的降压治疗降低了组间的血压差别(收缩压在1个月时相差5.4 mm Hg, 1年时相差4.0 mm Hg), 可能导致低估治疗措施在卒中二级预防中的作用。总而言之, 血管紧张素受体拮抗剂在卒中后二级预防中的地位未被确立。

### 建议

①缺血性卒中或TIA患者, 出于预防复发性卒中和预防其他血管事件的目的, 推荐在发病超过24 h后方可降压 (I类, A级证据)。

②因为有或无高血压病史的人都能获益, 所以对于所有缺血性卒中或TIA患者都考虑适度降压是合理的 (IIa类, B级证据)。

③绝对的目标血压水平和降低程度不确定, 应当个体化, 但血压平均降低大约10/5 mmHg可以获益, JNC-7认为正常血压水平是<120/80 mm Hg (IIa类, B级证据)。

④改善某些生活方式有助于降低血压, 并可作为综合降压治疗的一部分 (IIa类, C级证据)。这些改变包括限盐、减轻体重、摄取富含水果、蔬菜和低脂肪产品的饮食、规律的有氧体力活动以及限制酒精摄入。能获得推荐的血压下降水平的最佳药物尚不确定, 因为药物间的直接比较很有限。现有的数据提示利尿剂以及利尿剂与ACEI合用是有用的 (I类, A级证据)。

⑤降压药物和目标值的选择应当个体化。根据药物特性、作用机制、合并疾病 (如颅外脑血管闭塞性疾病、肾功能损害、心脏病和糖尿病) 所需要的某些特定药物进行选择 (IIa类, B级证据)。

1.2 糖尿病 在美国有8%的成人患有糖尿病。缺血性卒中患者中有15%~33%患有糖尿病。糖尿病是首次缺血性卒中的明确危险因素。但是能支持糖尿病作为复发性卒中的明确危险因素的数据非常少。以地区人群为基础的研究中发现糖尿病是复发性卒中的独立预测指标; 并且, 9.1%的复发性卒中患者被证明患有糖尿病。在两组卒中试验中, 糖尿病是多发性腔隙性脑梗死的一个预测指标。

正常空腹血糖定义为<100 mg/dl (5.6 mmol/L), 空腹血糖受损被定义为空腹血糖100~125 mg/dl (5.6~6.9 mmol/L)。空腹血糖水平 $\geq$ 126 mg/dl (7.0 mmol/L), 或糖化血红蛋白 (hemoglobin A<sub>1c</sub>, HbA<sub>1c</sub>)  $\geq$ 6.5%, 或随机血糖>200 mg/dl (11.1 mmol/L) 并伴有高血糖症状达到诊断糖尿病的范围。HbA<sub>1c</sub>水平>7%可认为高血糖控制不佳。饮食、运动、口服降糖药物和胰岛素被推荐用于控制血糖。

3项关于严格控制血糖的较大的临床随机试验以伴有心血管病史、卒中病史或其他血管危险因素的糖尿病患者为研究对象, 结果发现严格控制血糖并不能减少心血管事件或死亡。在控制糖尿病患者心血管危险因素行动 (the Action to Control Cardiovascular Risk In Diabetes, ACCORD) 试验中, 有2型糖尿病和血管病或多种危险因素的10 251例患者随机分为强化治疗组 (HbA<sub>1c</sub>目标值<6%) 和标准组 (HbA<sub>1c</sub>目标值7%~7.9%)。该试验由于强化治疗组的死亡风险增加, 在平均随访3.5年时结束 ( $HR$  1.22; 95%CI 1.01~1.46)。非致死性卒中发生率 ( $HR$  1.06; 95%CI 0.75~1.50;  $P=0.72$ ) 或主要终点事件包括非致死性心脏病发作、非致死性卒中和心血管原因引起的死亡的发生率 ( $HR$  0.90; 95%CI 0.78~1.04;  $P=0.16$ ) 无明显统计学差异。糖尿病和血管病行动 (The Action in Diabetes and Vascular Disease, ADVANCE) 试验尚未发现心血管疾病二级预防可以获益。在这一试验中有2型糖尿病和大血管病或其他危险因素的11 140例患者随机分



为严格控制血糖组 ( $\text{HbA}_{1c}$  目标值  $\leq 6.5\%$ ) 或标准血糖组 ( $\text{HbA}_{1c}$  目标值  $\leq 7\%$ )。32% 的患者有大血管病病史, 其中9% 有卒中病史。大血管事件的发生率 ( $HR\ 0.94$ ;  $95\%CI\ 0.84\sim 1.06$ ;  $P=0.32$ ) 或非致死性卒中的发生率并无明显下降。与 ACCORD 试验相比, 研究组间病死率无明显差异。最后, 退伍军人服务部糖尿病试验纳入了 1791 例 2 型糖尿病患者, 随机分为严格血糖治疗组或标准治疗组, 结果发现两组主要终点事件的组成部分无明显差异, 这些包括主要大血管事件或任何原因导致的死亡的发生率 ( $HR\ 1.07$ ;  $95\%CI\ 0.81\sim 1.42$ ;  $P=0.62$ )。这些试验结果表明有心血管病史或存在血管危险因素的患者胰岛素治疗的目标  $\text{HbA}_{1c}$  不应低于 6.5%。

在有卒中或 TIA 和糖尿病的患者中, 已出版了胰岛素治疗和血压控制的指南。最近已经对 5238 例有 2 型糖尿病和大血管病患者应用吡格列酮的效果进行了评估。大血管事件中吡格列酮前瞻性临床试验 (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events, PROactive) 显示, 与对照组相比, 吡格列酮组主要终点事件 (所有死亡或心血管事件) 并无明显下降 ( $HR\ 0.78$ ;  $95\%CI\ 0.60\sim 1.02$ )。该研究中有卒中史的患者, 应用吡格列酮使卒中复发风险降低 47% ( $HR\ 0.53$ ;  $95\%CI\ 0.34\sim 0.85$ ), 卒中、MI 或血管性死亡风险降低 28% ( $HR\ 0.72$ ;  $95\%CI\ 0.53\sim 1.00$ )。相反, 罗格列酮 (另一种噻唑烷类化合物) 有引起心力衰竭和水肿的可能, 美国食品和药品管理局 (Food and Drug Administration, FDA) 在 2007 年对此类药物提出了一系列警告。对应用罗格列酮增加 MI 或心血管病死亡风险这一问题已经提出疑问, 但是还没有最后论证。卒中后胰岛素抵抗干预 (Insulin Resistance Intervention after Stroke, IRIS) 试验正在进行中, 由国立神经疾病及卒中研究所 (National Institute for Neurological Disorders and Stroke, NINDS) 资助。在该试验中, TIA 或卒中患者随机分为罗格列酮组和安慰剂组, 主要终点事件为卒中和 MI。

## 建议

卒中或 TIA 患者, 如有糖尿病, 推荐用现有的指南进行血糖控制和血压目标值设定 (I 类, B 级证据)。(新建议)

1.3 血脂 有关缺血性和出血性卒中差异性的大量的流行病学研究表明, 总胆固醇或低密度脂蛋白 (low density lipoprotein-cholesterol, LDL-C) 升高与缺血性卒中风险增加有关, 而低 LDL-C 和颅内出血 (Intracranial Hemorrhage, ICH) 风险增加有关。对于其他血脂成分, 目前很多研究也认为高甘油三酯与缺血性卒中和大动脉粥样硬化性卒中有关, 同样低 HDL-C 也和缺血性卒中风险相关。一项 >9000 例患者他汀试验的荟萃分析显示, LDL-C 下降越多, 卒中风险降低越多。他汀类药物对不伴有冠状动脉硬化性心脏病 (coronary heart disease, CHD) 的卒中患者是否有益, 对降低血管病风险尤其是预防卒中复发是否有益, 目前还不明确。

在医学研究委员会/英国心脏基金会心脏保护研究 (Heart Protection Study, HPS) 中, 一项回顾性亚组分析, 观察了有长期 (平均 4.3 年) 症状性脑血管病史的 3280 例患者, 结果表明辛伐他汀使主要血管事件的风险降低了 20% ( $HR\ 0.80$ ;  $95\%CI\ 0.71\sim 0.92$ )。对卒中复发这一终点事件, 应用辛伐他汀并无获益 ( $HR\ 0.98$ ;  $95\%CI\ 0.79\sim 1.22$ ), 缺血性卒中风险降低 19%, 但差异无统计学意义, 出血性卒中风险降低也无显著差异。HPS 研究的多因素亚组分析, 应用他汀治疗的卒中患者是否可降低远期血管风险 (包括卒中复发) 尚不明确, 尤其是无明确 CHD 的患者。

强化降低胆固醇预防卒中 (Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 试验中, 4731 例患者患有卒中或 TIA, LDL-C 水平在  $100\sim 190\text{ mg/dl}$  ( $2.6\sim 4.9\text{ mmol/L}$ ) 之间, 无已知的 CHD 病史, 随机分为阿托伐他汀 80 mg/d 组和安慰剂组。在中期随访 4.9 年期间阿托伐他汀组致死性和非致死性卒中发生率为 11.2%, 安慰剂组为 13.1% (5

年风险降低2.2%;  $HR$  0.84; 95% $CI$  0.71~0.99;  $P=0.03$ )。5年的主要心血管事件风险降低3.5% ( $HR$  0.80; 95% $CI$  0.69~0.92;  $P=0.002$ )。

他汀类药物治疗有较好的耐受性,有时会导致转氨酶及肌酸激酶轻度升高,但不会导致肝衰竭,没有明显增加肌病、肌痛或横纹肌溶解等不良事件发生。阿托伐他汀治疗组的出血性卒中风险高于安慰剂组,但两组致死性出血性卒中的发生率无统计学差异。由于本研究停药比例高,且安慰剂组的患者自行口服与试验无关的公开标签的药物,因此SPARCL研究可能低估了他汀类药物在完全依从的患者中的疗效。基于对4162例患者的分析得出,他汀类药物治疗使发生卒中的风险下降18% ( $HR$  0.82; 95% $CI$  0.69~0.98;  $P=0.03$ )。

根据SPARCL研究,为了防止一例卒中患者一年内卒中复发事件的发生,需要治疗人数(number needed to treat, NNT)为258例;为了防治一例非致死性MI事件的发生, NNT为288例。虽然该研究排除了CHD的患者,但研究中对各种CHD事件发生率的降低甚至超过对卒中发生率的降低,这表明卒中患者常常患有无症状性CHD,即使既往无CHD病史。SPARCL研究评估了将LDL-C的值降至国际指南目标值的风险与获益。LDL-C降低超过50%以上使致死性及非致死性卒中的发生率降低了35%。缺血性卒中的发生率下降了37% ( $HR$  0.63; 95% $CI$  0.49~0.81),而出血性卒中的发生率并没有增加 ( $HR$  1.02; 95% $CI$  0.60~1.75)。将LDL-C的值降至70 mg/dl以下,卒中的风险可下降28% ( $HR$  0.72; 95% $CI$  0.59~0.89;  $P=0.0018$ ),而出血性卒中的风险并没有增加 ( $HR$  1.28; 95% $CI$  0.78~2.09;  $P=0.3358$ )。但是围绕后者的点估计值的可信区间范围很大。对于少量的脑出血(治疗组55例vs安慰剂组33例)多重比较分析得出,在满足一些条件的情况下可使得出血性卒中的风险增加 ( $HR$  5.65; 95% $CI$  2.82~11.30,  $P=0.001$ ),包括男性 ( $HR$  1.79, 95% $CI$  1.13~2.84,  $P=0.01$ ),年龄(每增加10

岁,  $HR$  1.42, 95% $CI$  1.16~1.74,  $P=0.001$ ),以及Ⅱ级高血压 ( $HR$  6.19; 95% $CI$  1.47~26.11,  $P=0.01$ )。

全美胆固醇教育计划(National Cholesterol Education Program, NCEP)专家组成人高胆固醇检测、评价和治疗第3次报告(Adult Treatment Panel III, ATP-III),对于具有脑血管病(包括卒中)风险的高脂血症患者管理的最详细指南。专家小组建议降低LDL-C是降低血脂的主要目标。治疗性的生活方式改变强调减少饱和脂肪酸及胆固醇的摄入,减肥以达到理想体重,并要增加体育锻炼。LDL-C的目标值以及生活方式的改变抑或是药物治疗取决于3种危险因素情况:①CHD及其风险等危症(后者包括糖尿病和症状性颈动脉疾病)。②有2个以上心血管疾病的危险因素,或者根据弗明汉风险评分分层为10年CHD风险10%~20%和10年CHD风险<10%。③0~1个心血管疾病的危险因素。既往有CHD病史或CHD危险因素, LDL-C的目标值为<100 mg/dl。NCEP指南中还有不同血脂情况及其用药方法说明。LDL-C的降低可使得总致死率、冠脉事件致死率、主要冠脉事件、冠脉事件手术以及患有CHD的卒中的发生率降低。

既往曾用于治疗高脂血症的药物,包括烟酸、贝特类和胆固醇吸收抑制剂。它们可以用于患有卒中或TIA却不能耐受他汀类药物的患者,但是其预防卒中复发的效果很微弱。烟酸与减少脑血管病事件的发生相关,尽管退伍军人HDL-C干预试验(Veterans Affairs HDL Intervention Trial, VA-HIT)得出吉非贝齐可以减少男性CHD患者以及HDL-C≤30 mg/dl患者的卒中发生率,但最后的数据统计却没有统计学意义。

### 建议

①对于无CHD史的缺血性卒中或TIA患者,如有动脉粥样硬化证据、LDL-C≥100 mg/dl (2.6 mmol/L),推荐用他汀强化降脂以减少卒中风险(I类, B级证据)。

②有动脉粥样硬化性缺血性卒中或TIA的

患者,如无CHD史,将LDL-C降低50%或将目标LDL-C水平设定为 $<70\text{ mg/dl}$  ( $1.8\text{ mmol/L}$ ),以取得最大获益,是合理的(IIa类, B级证据)。(新建议)

③缺血性卒中或TIA患者,如胆固醇高,或者同时患有CHD,应根据NCEP III指南用其他方式处理,包括生活方式改变、饮食指南和用药建议(I类, A级证据)。

④缺血性卒中或TIA患者,如HDL-C低,可以考虑用烟酸或吉非贝齐治疗(IIb类, B级证据)。

1.4 吸烟 一直都有强烈而一致的意见认为,吸烟是缺血性卒中的一个主要的独立的危险因素。而且,越来越多的证据显示环境性吸烟或称被动吸烟也能使心血管疾病(包括卒中)的风险增加。这些数据强烈支持戒烟,当然也适用于缺血性卒中或TIA患者。烟草依赖是一种慢性疾病,应进行有效的行为干预以及药物治疗措施。治疗烟草依赖疾病的信息发表在《治疗吸烟及烟草依赖:2008更新版》。

#### 建议

①卒中或TIA患者,如有吸烟史,医疗保健提供者应当强烈建议其戒烟(I类, C级证据)。

②避免环境性(被动)吸烟是合理的(IIa类, C级证据)。

③戒烟指导、尼古丁产品和口服戒烟药有助于吸烟者戒烟(I类, A级证据)。

1.5 饮酒 有强烈证据表明慢性酒精中毒及重度饮酒是各种卒中亚型的危险因素。研究显示饮酒与缺血性卒中的相关性从肯定独立相关至完全无关。多数研究提示,饮酒与缺血性卒中风险呈J-型相关,轻中度饮酒为保护性因素,重度饮酒会增加卒中风险。

很少有研究评价饮酒与卒中复发之间的关系。在北曼哈顿队列研究中,有重度饮酒史的缺血性卒中患者的卒中复发风险明显增高。但没有研究证实减少饮酒量会降低卒中复发风险。轻中度饮酒能够降低缺血性卒中风险的机制可能与升高HDL水平,减少血小板聚集,降低血浆纤

维蛋白原浓度等有关。重度饮酒者的卒中风险发生机制包括酒精引起的高血压、高凝状态、脑血流减少以及由心肌病引起的AF或心源性栓塞。另外,饮酒与胰岛素抵抗及代谢综合征相关。

已明确的是,酒精可导致依赖,酒精中毒是一个重要的公众健康问题。当临床医师建议患者能够降低卒中复发风险的行为时,应该考虑到其他危险因素和饮酒的内在联系。不应劝说不饮酒者开始饮酒。卒中二级预防基本目标,是通过已制定的筛查和咨询方法使重度饮酒者戒酒或减少饮酒。

#### 建议

①缺血性卒中或TIA患者,如为重度饮酒者,应当停止或减少酒精摄入(I类, C级证据)。

②轻到中度的酒精摄入(男性每天不超过2标准杯,非妊娠女性每天不超过1标准杯)可能是合理的;不应劝说不饮酒者开始饮酒(IIb类, B级证据)。

(译者注:一标准杯相当于10 g纯酒精)

1.6 肥胖 肥胖定义为体重指数 $>30\text{ kg/m}^2$ ,已被认为是CHD及过早死亡的一个独立危险因素。肥胖及体重与卒中的关系是复杂的,而且研究主要集中在肥胖与一级预防的关系上。

在非洲裔美国人抗血小板卒中预防研究(African American Antiplatelet Stroke Prevention Study, AAASPS)中,虽然卒中后存活者中肥胖与复发性卒中风险的关系并未确立,但随着体重增加,心血管危险因素增加。

没有研究表明体重下降能降低卒中复发的风险率。

1.7 体力活动 体力活动对多种卒中危险因素均发挥了有益的作用。在最近一篇回顾了有关体力活动与卒中关系研究的综述中,中高强度活动者较低强度活动者相比,其卒中的发生率较低。中高强度活动风险率分别降低20%和27%。体力活动可使血压及体重降低,增强血管舒张能力,提高糖耐量并促进心血管健康。

尽管积极运动的生活方式有其确定的益处,久坐的行为依旧是全国范围内的趋势。卒中后残



疾是很严峻的,且神经功能缺损可使患者活动耐受不良及身体不适应。因此,对临床医生的挑战是确立一个安全的治疗性锻炼体制使患者恢复卒中前的活动水平,并随后获得一个足够的体力活动及锻炼水平使得二级预防最优化。一些研究支持进行有氧运动及体力训练来提高卒中后心血管的适应性。结构化治疗性训练已经显示了可以提高活动性、平衡及耐力。在不同种群及年龄组中已经证实了其有利的作用。虽然这些研究表明结构化锻炼活动于卒中后无害,但没有对照试验来确定这些治疗性锻炼能降低随后的卒中发生率。

只有几项关于卒中幸存者将锻炼作为潜在预防措施的调查。一项使用1999年行为危险因素监测系统的调查显示,62.9%有卒中史的患者在进行锻炼来降低心脏病发作或卒中复发的风险。更重要的是,与未接受建议的卒中幸存者相比(38.5%),接受了建议的幸存者进行锻炼的比例更高(75.6%)。据报道正在从事锻炼的卒中幸存者较未锻炼者相比,活动受限和身体状况欠佳少,处于健康的状态的多。这一研究高度强调了提供有关锻炼,饮食及其他生活方式危险因素的建议的重要性。它并未调查复发性卒中的发生率。

研究表明鼓励体力活动及锻炼能使身体状况、机能及卒中后生活质量达到最佳化。

### 建议

①缺血性卒中或TIA患者,如能参加体力活动,可以考虑至少每周1~3次、每次30 min的中等强度体育运动,即达到出汗或明显增加心率的程度(例如快走、蹬健身脚踏车),以减少卒中复发的危险因素和共存病(Ⅱb类, C级证据)。

②对于缺血性卒中后残疾的患者,可以考虑由医疗保健专家(如理疗师或心脏康复专家)指导,至少在运动计划开始时要接受指导(Ⅱb类, C级证据)。

[译者注:根据世界卫生组织的定义,体力活动是指由骨骼肌所产生的造成热量消耗的任何身体动作。常见的体力活动包含:休闲活动(如:散步、跳舞、园艺、徒步旅行、游泳)、交通(如:走路、骑自行车)、职业活动(如:工作)、做家务、游戏、比赛、运动或有计划的锻炼。代谢当量(Metabolic Equivalent, MET)是指运动时的代谢率和静息时的代谢率的比值,用以描述体力活动的强度、计算热量消耗。中等强度体力活动指MET为3~6的活动,比如快走、跳舞、园艺、做家务、传统狩猎、刷油漆、搬运物体(<20 kg)等。缺乏体力活动常见于静坐的生活方式]

步、跳舞、园艺、徒步旅行、游泳)、交通(如:走路、骑自行车)、职业活动(如:工作)、做家务、游戏、比赛、运动或有计划的锻炼。代谢当量(Metabolic Equivalent, MET)是指运动时的代谢率和静息时的代谢率的比值,用以描述体力活动的强度、计算热量消耗。中等强度体力活动指MET为3~6的活动,比如快走、跳舞、园艺、做家务、传统狩猎、刷油漆、搬运物体(<20 kg)等。缺乏体力活动常见于静坐的生活方式]

1.8 代谢综合征 代谢综合征指一些增加了血管病风险的生理异常。这些异常包含在不同的代谢综合征定义中,包括高三酰甘油血症、低HDL-C、高血压、高血糖。过去10年的研究将这一综合征的范围进一步扩大,包括了亚临床的感染及血栓形成、纤溶、内皮功能异常,并证实了其基因遗传的可能性。代谢综合征通常依据NCEP成人治疗指南、世界健康组织或AHA(摘自NCEP)的标准诊断。根据AHA的标准,当以下5个特征中的3个存在时,就可以考虑为代谢综合征:腰围增大(男性 $\geq 102$  cm;女性 $\geq 88$  cm)、高三酰甘油水平( $\geq 150$  mg/dl)、低HDL-C(女性 $< 40$  mg/dl;男性 $< 50$  mg/dl)、血压升高(收缩压 $\geq 130$  mm Hg或者舒张压 $\geq 85$  mm Hg)、空腹血糖升高( $\geq 100$  mg/dl)。胰岛素抵抗常被描述为一种病理生理状态,其中胰岛素数量正常,但活性降低。结果造成外周葡萄糖摄取降低、肝糖产出增多及代偿性胰岛素分泌增多。饮食、锻炼及增加胰岛素敏感性的药物使用已被证实有助于代谢性综合征患者这些方面的改善。代谢综合征影响了美国近22%的20岁以上成人。对于缺血性卒中的患者,这一发病率为40%~50%。

有关代谢综合征的争议仍有很多,主要是其病因及临床意义不确定。代谢综合征与糖尿病、心血管疾病及所有原因所致死亡的风险增高有关。然而,代谢综合征对于患者个体化的风险特征的意义仍不确定;是否对患者危险因素分类有价值,是否可以简化危险分层方法,如弗明汉风险评分,都还不确定。此外,代谢综合征与老年患者(70~82岁)心血管疾病的关系并未明确,



这也限制了它在一般卒中人群中的应用。

近期很多研究报道了首次卒中风险和代谢综合征之间的关系,除一项研究外其余均证实了这种关系。代谢综合征相对于它各个组成部分或者单一复合风险指数的预测值还未得到充分研究。最近的分析结果支持这样的观点:根据代谢综合征的患者分类对卒中风险的评估与传统的危险因子相比并无明显提高。

只有一项研究报道了代谢综合征与卒中复发风险的关系。华法林阿司匹林治疗症状性颅内病变(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease, WASID)试验中,随访1.8年中具有代谢综合征的人群更易发生卒中,MI或血管性死亡( $HR\ 1.6; 95\%CI\ 1.1\sim 2.4; P=0.0097$ ),而且单独缺血性卒中的风险也增加( $HR\ 1.7; 95\%CI\ 1.1\sim 2.6; P=0.012$ )。根据代谢综合征组分进行调整后,卒中和复合终点的HR降低至没有统计学意义。此外,在对AAASPS研究中,肥胖和代谢综合征对幸存者危险因素影响的研究部分结果显示体重越大,患心血管疾病的风险越高。

代谢综合征的主要特征均随着体重的减轻而改善。尤其是对于那些有代谢综合征和肥胖的患者,减轻体重能提高对胰岛素的敏感性,降低血糖、血浆LDL-C、三酰甘油,升高血浆HDL-C,降低血压,减少炎症,改善纤维蛋白溶解及改善血管内皮功能。

#### 建议

①目前,卒中后筛查代谢综合征的意义尚未证实(IIb类, C级证据)。(新建议)

②如果患者筛查后发现代谢综合征,处理措施应当包括劝说改变生活方式(饮食、锻炼

和减轻体重),以减少血管疾病风险(I类, C级证据)。(新建议)

③代谢综合征患者的预防措施应当包括合理治疗综合征的各个成分,它们也是卒中危险因素,特别是脂代谢紊乱和高血压(I类, A级证据)。(新建议)

## 2 大动脉粥样硬化患者的介入治疗

2.1 症状性颈动脉颅外段疾病 在过去的50年内进行并发表了许多临床试验,这些试验采用随机或非随机方法对比了手术治疗[颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)]加药物治疗和单纯的药物治疗的效果。这些研究中最好的药物治疗没包括强化动脉粥样硬化管理,主要有:对羟甲基戊二酰辅酶A(hydroxymethylglutaryl coenzyme A, HMG-CoA)还原酶抑制剂的使用(他汀类),选择性使用抗血小板药物如氯吡格雷或者应用缓释双嘧达莫/阿司匹林组合制剂,最佳的血压控制以及戒烟。手术技术也在不断进步。此外,在过去的几年,在CEA高危患者中,颈动脉成形和支架术(carotid angioplasty and stenting, CAS)已经成为替代的治疗措施。许多正在进行的试验比较了CAS和做为金标准的CEA的效果。

2.1.1 CEA 3个大型的前瞻性随机试验证明有症状的重度(造影结果狭窄 $>70\%$ )颈动脉粥样硬化性狭窄患者,CEA加药物治疗效果优于单纯的药物治疗,均得出了支持CEA的结果(表3)。对这些试验进行汇总分析(3000多例有症状的患者),结果发现手术治疗后30 d仍可能出现卒中,病死率为7.1%。此外,这些研究均表明,对于狭窄 $<50\%$ 的患者,手术治疗对降低卒中的风

表3 颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)和药物治疗的致死性或非致死性同侧卒中风险比较

组别	ECST		NASCET		VACS	
	平均随访时间(年)	致死性或非致死性同侧卒中风险(%)	平均随访时间(年)	致死性或非致死性同侧卒中风险(%)	平均随访时间(月)	致死性或非致死性同侧卒中风险(%)
手术组	3	2.8	2.7	9	11.9	7.9
药物组	3	16.8	2.7	26	11.9	25.6

注: ECST, 欧洲颈动脉手术试验; NASCET, 北美症状性颈动脉内膜切除术试验; VACS, 退伍军人事务部合作研究项目

险并无益处。

对于狭窄在50%~69%的患者尚存争议。北美症状性颈动脉内膜切除术试验(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy, NASCET)中,狭窄程度50%~69%的患者手术治疗后5年内发生同侧卒中率为15.7%,药物治疗组为22.2% ( $P=0.045$ )。也就是说,在5年随访期中,手术治疗15例患者能阻止1例同侧卒中的发生。研究的结论是,只有在适当的情况下进行CEA才能获益。有手术适应证的中度狭窄(50%~69%)患者,由围手术期的发病率和病死率<6%的优秀外科医生进行手术,才能充分获益。

**2.1.1.1 患者人口学特征对手术风险的影响** 性别对CEA结果的影响一直存在争议。一些研究发现了围术期卒中和病死率有明显的性别差异,但这些研究大多没有区分症状性和非症状性患者。虽然代表性不够,而且性别的影响并不显著,但NASCET试验的亚组分析显示女性在CEA的获益不确定。这些数据显示,女性在手术病死率、神经系统发病率和复发性颈内动脉狭窄(14% vs 3.9%,  $P=0.008$ )方面结局更差。也有人推测,女性的血管直径较小,易发生斑块,所以更易复发狭窄,但也有不同观点。在考虑是否进行颈动脉血管再通时必须对年龄、性别以及医疗并发症进行综合分析。

现代围手术期护理和麻醉技术使年龄和合并症对CEA结局的影响不明显。虽然NASCET试验没有纳入高龄患者,但一些病例系列报道显示CEA在超过80岁的患者中仍然是安全的。

**2.1.1.2 颈动脉血管再通的时间** 急性神经系统事件后进行CEA的时间尚存争议,专家建议等待2~6周不等。对于症状稳定的或改善的小卒中和非致残性卒中,CEA最佳时间目前仍有争议。推荐早期CEA(6周内)的报告显示没有增加卒中复发的风险。对于最初没有ICH证据的患者,早期介入手术有益。对低危TIA或小卒中患者可进行超早期(3周内)介入治疗。动脉内膜切除术的汇总分析显示早期手术相对于晚期手术可以增

加获益。≥75岁的男性患者和最近2周内发生缺血性卒中的患者手术治疗获益更大,随着时间的延迟效益迅速下降。

**2.1.2 CAS** CAS已经成为除CEA以外治疗颅外颈动脉闭塞性疾病的另一种重要治疗方法。鉴于CAS的广泛应用,美国于1994年开始关注于这项技术。随着血管保护装置、支架设计等血管内技术的不断更新,CAS手术技术不断提高,临床预后逐步改善。由目前所得数据可知,CAS与CEA在手术成功率和手术并发症方面相当。CAS具有具有创伤小、患者不适感少,康复时间短等优点,但其耐用性尚未得到证实。根据现有的大型、多中心、前瞻性、随机研究的数据结果,CAS主要适用于CEA高风险患者。高风险定义为:①伴有严重的合并症(Ⅲ/Ⅳ级充血性心力衰竭,Ⅲ/Ⅳ级型心绞痛,左冠状动脉主干疾病,2支及以上冠状动脉疾病,左室射血分数≤30%,近期MI,严重的肺部疾病或严重肾功能疾病);②技术难度大或解剖复杂,如既往颈部手术(如颈淋巴结清扫术)或颈部放疗,CEA后再狭窄,病灶在手术范围之外(即颈内动脉C2段以上,锁骨以下),对侧颈动脉闭塞,对侧声带麻痹,或气管切开。解剖部位的风险已普遍接受,近期的几个研究还对医疗风险问题进行研究,包括麻醉和重症监护方面的问题。

大多数发表的临床试验得到企业赞助。这些试验评价单个支架/神经保护装置的有效性。第一个大型随机试验是颈动脉和椎动脉经皮腔内血管成形术研究(Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, CAVATAS)。此试验报道于2001年,存在手术适应证的患者随机接受支架成形术或CEA治疗。不适宜手术的患者随机接受支架成形术治疗或内科治疗。试验结果提示接受支架术与剥脱术患者30 d卒中或病死率相当,两组均为6%。然而在全251例的血管治疗组中,仅有55例给予支架术治疗,且没有应用栓子保护装置。长期随访(3年)提示两组间卒中发生率无差异。

栓子保护装置可以减少术中卒中发生率,因

此医疗保险和公共医疗补助中心要求术中必须应用此装置,且给予报销。CEA高风险患者辅以保护装置的血管成形和支架置入术(Stenting and Angioplasty with Protection in Patients at High Risk for Endarterectomy, SAPHIRE)研究中,334例症状性及非症状性颈动脉狭窄患者接受了CAS(使用栓子保护装置)或CEA治疗,并在安全性和有效性方面对两种手术进行了比较。30天内CEA组患者卒中、MI和死亡发生率为9.9%,CAS组为4.4%。1年内主要终点事件(30天内卒中、死亡、MI;31天至1年内发生同侧卒中或由卒中导致的死亡)CEA组20.1%,CAS组12.0%。尽管差异主要表现为围手术期MI发生率不同,此项研究的主要结论是在特定的高危人群中,CAS并不比CEA差,但该研究未行亚组分析。

其他的一些随机研究,严重症状性颈动脉狭窄患者中CEA与CAS比较(Endarterectomy Versus Angioplasty in Patients with Symptomatic Severe Carotid Stenosis, EVA-3S)和经皮CAS成形术与CEA比较(Stent-supported Percutaneous Angioplasty of the Carotid artery versus Endarterectomy, SPACE),也很好的设计比较了症状性颈内动脉狭窄患者CAS和CEA两种治疗方法的优劣。但这两项研究均因CAS组30d卒中发生率和病死率高于CEA组,鉴于安全性的考虑和无益等原因提前终止。此外,CAS组6个月卒中和死亡风险高于CEA组(11.7% vs 6.1%)。这两项研究均被归因为手术者经验不足和水平不一,对CAS组患者的治疗情况产生了负面影响。

颈动脉血管再通内膜成形术与支架比

较研究(The Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stent Trial, CREST)是一项用以比较CAS和CEA有效性的前瞻性、随机研究。CREST研究前导期结果证实,30 d卒中和死亡发生率与CEA大致相同。但前导期数据显示卒中和死亡风险随年龄增高而增加( $P=0.0006$ ),各年龄组卒中和病死率分别为:<60岁,1.7%;60~69岁,1.3%;70~79岁,5.3%;≥80岁,12.1%。CREST对来自美国和加拿大117个中心,2502例症状性和无症状颈动脉狭窄(超声提示狭窄率>70%或血管造影提示狭窄率>50%)患者进行随机分组。并对接受CAS( $n=1262$ )和CEA( $n=1240$ )治疗的两组患者进行随访,发现两组患者在主要复合终点(30 d卒中、死亡、MI发生率和4年同侧卒中发生)上无统计学差异,分别为7.2%和6.8%( $HR$  1.1, 95% $CI$  0.81~1.51,  $P=0.51$ )。症状性患者4年卒中或死亡发生率分别为8%(CAS组)和6.4%(CEA组), $HR$  1.37,  $P=0.14$ 。最初30 d,症状性颈动脉狭窄患者中,CAS组围手术期和术后同侧卒中发生率显著高于CEA组( $5.5\% \pm 0.9\%$  vs  $3.2 \pm 0.7$ ,  $P=0.04$ ),而CEA组MI发生率更高( $2.3 \pm 0.6\%$  vs  $1.0 \pm 0.4\%$ ,  $P=0.08$ )。两组围手术期和4年事件发生风险比见表4。通过对所有患者(症状性和无症状)进行分析,发现年龄和治疗有效性相关( $P=0.02$ )。年龄<70岁的患者,CAS显示更有效,而在年龄>70岁的患者中,CEA为佳。未发现存在性别差异。

2.1.3 颅外-颅内旁路手术 尚未发现颈动脉闭塞或颈动脉分叉远端狭窄的患者可从颅外-颅内(Extracranial-intracranial, EC/IC)旁路手术获益。颈动脉闭塞手术研究(Carotid Occlusion

表4 1321例症状性患者治疗组颈动脉成形和支架术(carotid angioplasty and stenting, CAS)与颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)风险比较

	围手术期[HR (95%CI)]	4年研究期间[HR (95%CI)]
心肌梗死	0.45 (0.18~1.11)	...
任何围手术期卒中或术后同侧卒中	1.74 (1.02~2.98)	1.29 (0.84~1.98)
任何围手术期卒中、死亡、或术后同侧卒中	1.89 (1.11~3.21)	1.37 (0.90~2.09)
任何围手术期卒中、死亡、心肌梗死、或术后同侧卒中	1.26 (0.81~1.96)	1.08 (0.74~1.59)



Surgery Study, COSS) 是EC/IC旁路手术的随机对照研究, 该研究正进行中, 通过更为敏感的 $^{15}\text{O}_2/\text{H}_2^{15}\text{O}$ 正电子发射断层扫描 (position emission tomography, PET) 筛选有严重血流动力学改变的患者

### 建议

①对于近期发生TIA或6个月内发生缺血性卒中合并同侧严重 (70%~99%) 颈动脉狭窄的患者, 如果预计围手术期患病率和病死率风险<6%, 推荐进行CEA (I类, A级证据)。

②对于近期发生TIA或6个月内发生缺血性卒中合并同侧中度 (50%~69%) 颈动脉狭窄的患者, 如果预计围手术期患病率和病死率风险<6%, 推荐进行CEA, 取决于患者人口学特征, 例如年龄、性别以及并存疾病 (I类, B级证据)。

③当狭窄程度<50%时, 无颈动脉再通指征 (无论CEA或CAS) (Ⅲ类, A级证据)。

④当TIA或卒中患者有行CEA指征时, 如果无早期再通禁忌证, 在两周内进行手术是合理的, 而非延迟手术 (Ⅱa类, B级证据)。

⑤有症状患者, 当颈内动脉管腔直径狭窄程度非侵袭性影像检查提示>70%或导管成像检查提示>50%时, 血管内操作发生并发症的风险为中等或较低, CAS可作为CEA的替代方案 (I类, B级证据)。

⑥对于症状性严重狭窄 (>70%) 患者, 当狭窄超出手术所能及、内科情况大大增加手术风险或存在其他特殊情况, 例如放射诱导的血管狭窄或CEA后再狭窄, 可以考虑行CAS (Ⅱb类, B级证据)。

⑦当证实操作者的围操作期患病率和病死率为4%~6%, 与其他CEA和CAS试验观察到的相似时, 在上述情况下行CAS是合理的 (Ⅱa类, B级证据)。

⑧对于症状性颅外颈动脉闭塞患者, 不推荐常规进行EC/IC旁路手术 (Ⅲ类, A级证据)。

⑨在本指南其他地方论述的最佳药物治疗方案, 包括抗血小板治疗、他汀治疗和危险因素控制, 推荐用于所有有颈动脉狭窄的TIA或卒中

患者 (I类, B级证据)。(新建议)

2.2 颅外椎基底动脉病变 存在椎动脉近端或颈部闭塞性病变的患者, 发生后循环或椎基底动脉系统缺血的风险较高。一项系统综述提出症状性椎动脉狭窄患者在症状发生7天内的卒中复发率高于近期的症状性颈动脉狭窄。然而, 对于这些患者的最佳药物治疗尚不清楚, 侵入性治疗的精确作用仍然不确定。

由于本病的高发病率与手术治疗 (CEA或重建) 相关, 因此大多数情况下, 药物治疗是主要的治疗方法, 但一些案例表明, 对于有颅外椎动脉狭窄并且反复发生椎基底动脉系统TIA或卒中的患者, 尽管采用了药物治疗, 仍需进行血运重建术。

到目前为止, 对椎动脉狭窄的患者施行血管内治疗与单独施行最佳药物治疗的结果进行比较的随机研究只有颈动脉和椎动脉血管成形术 (Carotid And Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study, CAVATAS) 试验。在这个小样本试验中, 16例有症状的椎动脉狭窄的患者随机接受血管内治疗 (加药物治疗) 或者仅药物治疗, 并随访4.7年。主要的终点椎基底动脉发生致死性与非致死性卒中。次要终点包括椎基底动脉发生TIA、颈动脉发生致死性与非致死性卒中和致死性MI。

在血管内治疗组, 6例患者仅接受经皮腔内血管成形术, 2例接受直接支架植入术。两组比较, 在30天内发生脑血管病的风险无明显差异 ( $P=0.47$ ), 并且超过最初30 d的围手术期或随机化时期, 没有患者出现主要终点事件。因为首现事件至入组间隔较长 (平均92 d), 排除了高复发风险的患者, 该试验没有说服力。需要更大规模的临床随机研究为这些患者提供循证医学的推荐, 并且评估高椎基底动脉卒中风险患者是否适合应用支架植入术。

### 建议

①本指南其他部分论述的最佳药物治疗方案, 包括抗血小板治疗、他汀治疗和危险因素控制, 推荐用于所有患有椎动脉狭窄的TIA或卒中

患者(I类, B级证据)。(新建议)

②颅外椎动脉狭窄患者, 尽管接受了最佳药物治疗(包括抗栓药、他汀类药物和相关危险因素控制)但仍出现症状时, 可以考虑血管内和手术治疗(IIb类, C级证据)。

2.3 颅内动脉粥样硬化 有症状性的颅内动脉粥样硬化狭窄的患者有高度的卒中风险。在针对一种或多种治疗方法的研究中, 未治疗组的自然病程较治疗组更差。在EC/IC旁路手术研究中, 189例有大脑中动脉狭窄的患者被随机分在搭桥手术组及阿司匹林药物治疗组。药物治疗组平均随访44个月, 1年卒中率9.5%, 同侧卒中率7.8%。手术治疗组预后更差。所以这种操作已经很大程度上不再在颅内动脉狭窄的治疗中应用。

在WASID的研究中, 569例由于大脑中动脉、颈内动脉、椎动脉或基底动脉狭窄导致TIA或卒中的患者被随机分为阿司匹林1300 mg或华法林组, 目标国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 2.0~3.0。由于对华法林组的安全性担心早期被停止, 它显示在主要终点(缺血性卒中、脑出血和血管相关死亡)组间没有明显差异(华法林vs阿司匹林, *HR* 0.96, 95%*CI* 0.68~1.37), 但是华法林组有更多出血事件。第一年卒中复发风险是15%, 发生在狭窄血管的卒中风险是12%。对狭窄 $\geq 70\%$ 的患者, 狭窄血管供血区1年的卒中风险是19%。多因素分析显示严重狭窄( $\geq 70\%$ )和在首发事件后早期入组( $\leq 17$  d)的患者发生责任血管供血区的卒中风险最高。女性的风险同样增加。尽管初期脑血管事件的类型(卒中或TIA)与在血管供血区的卒中风险没有明显联系, 但颅内动脉狭窄 $< 70\%$ 的TIA患者1年内在相同区域的卒中复发率很低(3%), 颅内动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的卒中患者1年内在相同区域卒中复发率较高(23%)。颅内动脉狭窄 $\geq 70\%$ 的TIA患者和颅内动脉狭窄50%~69%的卒中患者有中度风险。

在症状动脉粥样硬化血栓形成性颅内血管狭窄的前瞻性研究(Groupe d' Etude des Stenoses Intra-Craniennes Atheromateuses

syndromatiques, GESICA)中, 对102例有症状的颅内动脉狭窄的患者进行了前瞻性研究, 患者经药物治疗并平均随访23个月。发生卒中的风险为13.7%。值得注意的是, 27%的患者有血流动力学的症状, 定义为“与狭窄有关的, 改变体位(从仰卧位到俯卧位)或尝试改变药物(如加用或加量降血压药物)时发生”。如果狭窄能引起血流动力学症状, 那么随后脑血管病事件的危险大幅上升。

颅内CAS都可以减轻血管狭窄, 改善脑血流, 并且有望减少卒中复发的风险, 特别是有前面描述的危险因素的患者。很多回顾性和前瞻性病例组研究, 提示该操作技术成功率很高。Wingspan支架(波士顿科学公司)已被批准用于临床, 通过人道主义器械豁免途径获得FDA批准, 理由是“可以改善有颅内动脉粥样硬化、内科治疗无效患者的脑动脉直径, 在颅内血管狭窄 $\geq 50\%$ 都可以应用”。但是其有效性还没有被确定。一项对129例有临床症状且颅内动脉狭窄率为70%~99%的患者进行支架治疗的研究表明, 支架治疗术的成功率为97%。在半年的随访中, 各种类型的卒中、脑出血、30天内死亡或30 d以上同侧再梗死发生率为14%, 血管造影显示25%的患者会再次出现血管再狭窄, 狭窄率 $> 50\%$ 。因此, 支架术可能减少卒中发生的相对危险性, 但是否优于药物治疗还不确定。与单独血管成形术比较, 支架术长期临床预后或血管造影结果是否有优势也未明确。一项关于颅内支架术是否优于药物治疗的随机临床研究(Stenting and Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis, SAMMPRIS)正在进行。

对于颅内动脉狭窄患者的血管危险因素进行强化药物治疗可降低卒中发生率。虽然有观点认为动脉血压的下降可能降低脑灌注从而增加那些有大血管狭窄患者的卒中风险, 但WASID试验的数据分析显示: 颅内动脉狭窄的患者长期把血压控制于140/90 mm Hg以下发生卒中或血管事件可能性很小(*HR* 0.59, 95%

$CI$  0.40~0.79)。总胆固醇低于200 mg/dl (5.2 mmol/L) 也可以降低卒中风险 ( $HR$  0.69, 95% $CI$  0.48~0.99)。但这种血压水平不适于急性期。

### 建议

①对由于颅内大动脉狭窄50%~99%导致的卒中或TIA患者, 推荐使用阿司匹林而非华法林(I类, B级证据)。WASID试验中使用阿司匹林1300 mg/d对患者进行治疗, 但阿司匹林对该人群的最佳剂量尚未确定。基于安全性和有效性的一般数据, 推荐阿司匹林剂量为50~325 mg/d(I类, B级证据)。(新建议)

②对由于颅内大动脉狭窄50%~99%导致的卒中或TIA患者, 长期维持血压<140/90 mm Hg和总胆固醇水平<200 mg/dl (5.2 mmol/L) 可能是合理的(IIb类, B级证据)。(新建议)

③对由于颅内大动脉狭窄50%~99%导致的卒中或TIA患者, 血管造影术和(或)支架植入术的作用尚属未知, 需要继续研究。(IIb类, C级证据)。(新建议)

④对由于颅内大动脉狭窄50%~99%导致的卒中或TIA患者, 不推荐进行EC/IC旁路手术(III类, B级证据)。(新建议)

## 3 心源性栓塞患者的药物治疗

缺血性卒中约20%由心源性栓塞引起。其中, 约半数为非瓣膜病性AF, 1/4为瓣膜性心脏病, 左心室附壁血栓约占1/3。

3.1 AF 持续性和阵发性AF都是首次或复发性卒中强有力的预测因素。在美国, 每年有75 000以上的卒中由AF引起。估计有200万以上的美国人患有AF, AF患病率随年龄增长而增加, 是老年人中为最常见的心律失常。在所有AF患者中, 有卒中或TIA史的患者发生卒中的相对危险最高。其他因素如: 年龄、新近发生的充血性心力衰竭、高血压、糖尿病和既往的栓塞性事件都可能增加这些患者的卒中风险。左心室功能不全、左心房大小、二尖瓣钙化和左房栓子都是栓塞的危

险因素。

在华法林与安慰剂对比的多项一级预防临床试验中已证明华法林治疗对于非瓣膜病性AF患者预防栓塞事件的有效性。应用华法林使卒中的相对危险下降68% (95% $CI$  50%~79%), 华法林规范治疗组年卒中发生率为1.4%, 而对照组为4.5%。也就是说每规范化治疗1000例患者可减少31个缺血性卒中事件发生。总的来说, 华法林治疗相对安全, 应用华法林治疗出血风险为1.3%, 安慰剂组或阿司匹林组出血风险为1%。

AF患者应用抗凝药物预防卒中, INR值需控制在2.0至3.0之间。一项大型病例对照研究和两项随机研究结果显示: 口服抗凝药时, 若INR值低于2.0则效果明显减低。不幸的是, 很多AF患者的INR值都低于标准值, 不能有效预防卒中。对于已发生过缺血性卒中或TIA的AF患者, 尽管仍抗凝治疗, 但没有数据表明增加抗凝效果可以为再次缺血事件提供额外保护, 而且高INR值增加出血风险。

有证据显示阿司匹林效果不如华法林。对3项研究结果的汇总分析显示: 相对于安慰剂组, 应用阿司匹林相对危险因素减少21% (95% $CI$  0~38%)。阿司匹林效果最大的研究为心房颤动患者卒中预防研究(Stroke Prevention in Atrial Fibrillation, SPAF1), 这项研究中阿司匹林用量为325 mg/d。然而, 基于多项研究结果, 阿司匹林安全有效的剂量为75~100 mg/d。

目前, 对阿司匹林过敏的AF患者换用其他抗血小板药物或联合用药是否有效的数据还很稀缺。氯吡格雷和厄贝沙坦预防心房颤动心血管事件(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE)-W研究在至少存在一个卒中危险因素的人群中比较氯吡格雷加阿司匹林和单用华法林的安全性和有效性。在3371例患者入组登记后, 安全监察委员会提前终止了该项研究, 因为华法林(INR 2.0~3.0)较联合应用抗血小板药物具有明显优势( $RR$  1.44, 95%



CI 1.18~1.76,  $P=0.0003$ )。

ACTIVE-A研究针对不能耐受华法林的AF患者,比较了阿司匹林与阿司匹林加氯吡格雷的作用,发现联合应用阿司匹林和氯吡格雷的患者卒中患病率有所减少,接受联合用药的患者中296例患者发生卒中(2.4%/年),单用阿司匹林的患者中则有408例患者发生卒中(3.3%/年,  $RR$  0.72, 95%CI 0.62~0.83,  $P<0.001$ )。251例联合用药患者出现严重出血(2.0%/年),162例单独应用阿司匹林患者出现严重出血(1.3%/年,  $RR$  1.57, 95%CI 1.29~1.92,  $P<0.001$ )。一项研究表明两项治疗方案之间在大血管事件合并严重出血中并无差异( $RR$  0.97, 95%CI 0.89~1.06,  $P=0.54$ )。该项试验中的绝大多数患者或被医生认定为不适合进行华法林治疗,或不愿接受华法林治疗,有1/4的患者退出了研究,有23%的患者有出血的危险。因此,基于难于鉴别患者是否适合抗凝治疗,以及考虑到抗凝治疗伴随的血管事件和严重出血风险,阿司匹林始终还是具有明确抗凝治疗禁忌证但能耐受抗血小板治疗AF患者的首选治疗方案。

欧洲心房颤动试验(European Atrial Fibrillation Trial, EAFT)证实,对AF合并新近TIA或小卒中的患者,抗凝药物较阿司匹林优越。因此,除非存在明确禁忌证,新近发生TIA或小卒中的AF患者应该接受长程抗凝治疗而非抗血小板治疗。尚无证据表明AF患者使用抗凝剂联合抗血小板药物较单用抗凝剂可以降低卒中或急性MI的风险,但是有明确的证据表明二者联合应用增加了出血风险。因此,一般来说,AF患者应避免抗凝剂联合抗血小板药物。

华法林可与许多食物和药物产生相互作用,而且治疗谱窄,这就要求使用华法林期间需要频繁监测INR及调整用药剂量。上述因素严重限制了华法林的应用。因此我们需要更方便应用的替代药物,近期一系列针对AF患者的抗凝替代药物评估试验正在进行,包括直接凝血酶抑制剂和凝血因子X抑制剂。通过新型凝血酶直接抑制剂达比加群酯长期抗凝治疗的随机评

价研究(Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy Study, RE-LY),达比加群被认为是目前最成功的抗凝替代药物。超过18 000例AF患者参加了该项试验,研究结果显示达比加群组(150 mg,每日两次)与华法林组相比更能降低卒中和全身栓塞事件的发生(1.69% vs 1.11%,  $RR$  0.66, 95%CI 0.53~0.82,  $P<0.001$ ),同时其发生大出血的风险与华法林组相近。除了略微增加急性MI发生率外(0.53%/年 vs 0.74%/年),服用达比加群无其他安全问题。因为尚未通过评审和审批,该药在本版指南中不做推荐。应用这种不与食品药品发生相互反应,且不需要监测凝血的高效口服抗凝药物,对AF患者来说无疑是意义重大的。

另一个预防AF患者卒中的替代策略是经皮植入装置封堵左心耳。WATCHMAN左心耳封闭系统用于心房颤动患者栓塞预防(WATCHMAN Left Atrial Appendage System for Embolic Protection in Patients with Atrial Fibrillation, PROTECT AF)试验表明,AF患者植入封堵器是可行的并且有可能降低卒中发生率,在这一试验中,707例有华法林适应证的AF患者随机分配至封堵治疗组( $n=463$ )和华法林治疗组( $n=244$ )。成功置入封堵器的患者常规服用华法林45 d。两项试验的主要有效率(包括出血或缺血性卒中、心血管死亡或不能解释的死亡及全身性栓塞)均较低,满足了该研究的既定非劣效性准则。围手术期最常见并发症是严重的心包积液,出现于22例患者中(5%,15例经心包穿刺术治疗,7例经手术治疗),5例患者(1%)出现了因不当操作导致的缺血性卒中,3例患者出现器械导致的栓塞。左心耳封闭这一方法可能对不适合口服抗凝药物的高卒中风险AF患者有重要临床意义,但是,在这一方法获得推荐前,尚需要更多有关这类患病群体的数据。

现有资料不能表明在心源性卒中的急性药物治疗方面,抗凝药物比抗血小板药物更加有效。需要更多的研究以阐明具有反复发生卒中

的高风险亚组患者是否可通过急性抗凝药获益(例如通过经食道超声证实存在左心耳附壁血栓的AF患者)。

目前尚无数据资料研究AF患者卒中或TIA发作后开始服用抗凝药物的最佳时间。在EAFIT试验中,约一半AF合并小卒中或TIA的患者在出现症状后14 d开始口服抗凝药物。然而,对于存在大面积梗死、严重出血转化及未得到控制的高血压的患者来说,可适当延迟用药。

尽管对于发生缺血性卒中或TIA的AF患者应使用抗凝治疗,但没有数据表明增加抗凝强度或联合应用抗血小板药物可对未来缺血性卒中事件提供额外保护。而且这些措施都与出血风险的增加相关。例如,口服凝血酶抑制剂预防卒中试验(Stroke Prevention using an ORal Thrombin Inhibitor in Atrial Fibrillation Study, SPORTIF)中,既往有卒中史或TIA、并接受过阿司匹林和华法林联合治疗的AF患者,存在相当高的严重出血的风险(华法林:1.5%/年,华法林联合阿司匹林:4.95%/年, $P=0.004$ ),同时缺血性事件没有减少。高INR值与出血风险的增加明显相关,当INR值 $>4.0$ 时,ICH的风险极大地增加。

当既往有卒中史或TIA的AF患者暂时中断口服抗凝药物时,患卒中的风险增加(一般用于外科手术)。在这些情况下,是否逐渐改用静脉肝素或低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)治疗,这个问题很复杂而且最近被重新考虑。一般而言,对评估为具有特别高风险(3个月内卒中或TIA, CHADS<sub>2</sub>评分5~6分,人工瓣膜或风湿性瓣膜病)的AF患者,推荐逐渐改用抗凝治疗。逐渐改用的首选方法一般是在门诊给予充分治疗剂量的低分子肝素(相对于低预防剂量)。

发现约有1/4表现为AF和缺血性卒中的患者可能存在其他潜在因素引起卒中,例如颈动脉狭窄。对于这类患者,治疗决策应着眼于推测最可能引起卒中的病因。在许多病例中,因AF而启动的抗凝治疗,也是对其他情况的辅助治疗(例

如CEA)。

### 建议

①对于有阵发性(间歇性)或持续性AF的缺血性卒中或TIA患者,推荐使用维生素K拮抗剂进行抗凝治疗(INR目标值2.5;范围2.0~3.0)(I类, A级证据)。

②对于不能服用口服抗凝药的患者,推荐单独使用阿司匹林(I类, A级证据)。氯吡格雷联合阿司匹林与华法林出血风险相似,因此不推荐用于有华法林出血禁忌证的患者(Ⅲ类, B级证据)。(新建议)

③对于具有较高卒中风险(3个月内卒中或TIA, CHADS<sub>2</sub>评分5~6分,人工瓣膜或风湿性瓣膜病)的AF患者,当需要暂时中断口服抗凝药物时,逐渐改用皮下注射低分子肝素治疗是合理的(Ⅱa类, C级证据)。(新建议)

3.2 急性MI和左室栓子 在没有进行急性缺血再灌注治疗的患者中,大约有1/3的患者在前壁MI发生后的最初2周里出现了心内栓子,在包括左心室心尖在内的更大范围梗死的患者中,出现心内栓子的患者比例更高。在缺乏抗凝治疗的情况下,大约10%的MI伴随左室栓子的患者会发生脑梗死。溶栓治疗可能使栓子形成的发生率降低,但对减少风险的程度存在争议。冠状动脉疾病、高血压和其他类型扩张型心肌病导致慢性心功能不全,也可能存在左室附壁血栓,不论有无AF。这些患者都有卒中和栓塞的风险。

在过去的20年里,涉及急性下壁和前壁MI患者的3项大型试验得出结论是,与没有进行抗凝治疗的患者相比,使用华法林加肝素进行初步治疗后的患者,脑栓塞的发生率从3%减少至1%。3项研究中有2项存在具有统计学意义的差异,在第3项研究中存在一致的趋势。4项涉及急性MI患者的随机研究探讨了超声心动图检测左心室栓子和脑栓塞的关系。抗凝治疗使栓子形成减少了50%以上。但是,每项试验都没有能达到统计学差异的足够的样本量。

在现有临床试验结果的基础上,对前壁MI后使用超声心动图检测出左室血栓的患者提出了

口服抗凝药物治疗的I类建议。关于抗凝治疗的持续时间问题还没有一个共识。大量研究的汇总结果表明,这些患者在梗死后存在数月的持续性的卒中风险,但是其他的抗凝治疗方案还没有得到系统的评价。最初的3个月后,血栓栓塞的风险似乎有所减少,并且在慢性室壁瘤患者中,栓塞的风险相对较低,即使在这种情况下经常会发生心内栓子。

### 建议

缺血性卒中或TIA患者,出现急性MI并有超声心动图或其他心脏影像检查证实的左室栓子形成时,应当进行口服抗凝治疗(INR目标值2.5;范围2.0~3.0)至少3个月(I类, B级证据)。

3.3 心肌病 尽管数字估计难以证实,但是大约10%的缺血性卒中患者左室射血分数(left ventricular fractional shortening, LVEF)  $\leq 30\%$ 。第一个现代心力衰竭管理意义上的随机试验研究是华法林和抗血小板治疗慢性心力衰竭(Warfarin and Antiplatelet Therapy in Chronic Heart Failure Trial, WATCH)试验,该实验没有证明华法林与阿司匹林或氯吡格雷相比更有效。

同样,缺乏证实阿司匹林或其他血小板抑制剂药物对慢性心力衰竭治疗作用的有力的随机研究。一项正在进行的华法林与阿司匹林对心脏射血分数减少患者(Warfarin versus Aspirin in Reduced Cardiac Ejection Fraction, WARCEF)的试验,在LVEF  $\leq 35\%$ 的无AF、机械人工心脏瓣膜或其他指征而接受抗凝药物治疗的患者中,比较华法林(INR 2.0~3.0)和阿司匹林(325 mg, 每日1次)的作用,复合终点是死亡或卒中(缺血性或出血性)。该试验的设计目的并不是针对下列问题的:哪种抗血栓疗法在预防该人群初次或复发性卒中方面是较好的选择,氯吡格雷或其他噻吩吡啶类血小板抑制剂的疗效是否类似或优于阿司匹林,血小板抑制剂和抗凝剂的联合治疗是否优于二者单独治疗。

### 建议

①窦性心律的既往卒中或TIA患者,出现表现为收缩功能下降(LVEF  $> 35\%$ )的心肌病,应用华法林的获益尚未得到证实(IIb类, B级证据)。(新建议)

②可以考虑用华法林(INR 2.0~3.0)、阿司匹林(81 mg, 每日1次)、氯吡格雷(75 mg, 每日1次)或阿司匹林(25 mg, 每日2次)-缓释双嘧达莫(200 mg, 每日2次)联用预防有心肌病的既往缺血性卒中或TIA患者的复发事件(IIb类, B级证据)。

3.4 自体瓣膜性心脏病 对于患有瓣膜性心脏病的患者,抗凝治疗可以降低但不能消除卒中和全身栓塞的可能性。在所有情况下进行抗血栓形成治疗时,降低心脏瓣膜病患者发生各种形式的血栓风险和人工或生物心脏瓣膜的患者发生各种形式的血栓风险时必须兼顾避免出血的风险。

3.4.1 风湿性二尖瓣膜病 曾发生过栓塞事件的风湿性二尖瓣膜病患者再发生栓塞的机率是30%~65%。其中60%~65%的栓塞发生在第1年内,大部分在6个月之内。二尖瓣成形术并不能消除血栓栓塞的风险,因此,成功的二尖瓣成形术并不能排除需长期接受抗凝治疗患者的抗凝需要。尽管没有随机试验评估,但是许多观察性研究发现,对于风湿性二尖瓣膜病患者,长期的抗凝治疗有效地减少了系统栓塞的风险。经食道超声心动图(transesophageal echocardiography, TEE)发现左房栓子的二尖瓣狭窄的患者,经长期的抗凝治疗发现,左房栓子可以消失。ACC/AHA实践指南已经出版了瓣膜心脏病患者的治疗指南。

没有在风湿性瓣膜病患者中评估抗血小板聚集和抗凝联合治疗的安全性和有效性。根据类似患者人群的推论,联合治疗明显地增加了出血风险。

3.4.2 二尖瓣脱垂 二尖瓣脱垂是成人瓣膜病最常见的一种。尽管大部分无害,有些二尖瓣脱垂患者被报道有症状性血栓栓塞现象(没有发现



其他的栓子源)。然而最近许多人群的回顾研究,如弗明汉心脏研究,并没有明确发现卒中风险的增高。

没有针对这些卒中或TIA患者抗栓治疗有效性的资料。

**3.4.3 二尖瓣钙化** 二尖瓣钙化多见于女性,有时伴有二尖瓣反流,是二尖瓣狭窄的一个不常见的非风湿性病因。尽管全身性栓塞和脑栓塞的发生率不明确,但尸检中发现严重的二尖瓣钙化组织上存在血栓,超声检查发现在发生脑缺血事件的患者中左心室流出道有回声密度。除了血栓栓塞风险外,二尖瓣环钙化后脱落的纤维钙化物也可能导致栓塞。钙化和血栓栓塞的相对发生率还不明确。

二尖瓣钙化是否是卒中的一个独立风险因子还不确定。最近的一项美国印第安人的研究发现,在调整其他的风险因素后,二尖瓣钙化仍是卒中的一个强有力的风险因子。一份有关患者通过经食道超声心动检查评价脑缺血的研究发现,二尖瓣钙化与近端和远端的复杂主动脉瘤明显相关。

对于卒中和TIA的患者,没有相关的数据对比抗血小板聚集和抗凝治疗的有效性和安全性。

**3.4.4 主动脉瓣膜病** 对于单独的主动脉瓣膜病,临床可发现的系统栓塞逐渐被认为是由于微血栓或钙化栓塞。如不伴有二尖瓣膜疾病或AF,系统性栓塞在主动脉瓣膜病的患者中是不常见的。因为没有对卒中和主动脉瓣膜病的患者的随机试验,因此推荐是基于卒中和TIA患者更大的抗血小板聚集治疗试验。

#### 建议

①对于有风湿性二尖瓣疾病的缺血性卒中或TIA患者,不论是否存在AF,长期华法林治疗是合理的,INR目标值为2.5(范围2.0~3.0)(IIa类, C级证据)。

②为避免额外出血风险,华法林不应常规联用抗血小板药物(III类, C级证据)。

③对于有局部主动脉弓或非风湿性二尖瓣疾病而无AF的缺血性卒中或TIA患者,抗血小板

治疗可能是合理的(IIb类, C级证据)。

④对于有二尖瓣钙化的缺血性卒中或TIA患者,可以考虑抗血小板治疗(IIb类, C级证据)。

⑤对于有二尖瓣脱垂的缺血性卒中或TIA患者,可以考虑长期抗血小板治疗(IIb类, C级证据)

**3.5 人工心脏瓣膜** 来自于临床试验的证据表明口服抗凝药物对于预防人工心脏瓣膜患者的血栓栓塞是有效的。这项临床试验将患者随机分为6个月不确定强度的华法林治疗组和包括阿司匹林的2种抗血小板药物治疗。与抗凝药物治疗组相比,抗血小板药物组更易发生血栓栓塞(每年8%~10% vs 2%)。出血发生率在华法林组更高。其他的研究有些不同的结果,主要取决于人工心脏瓣膜的类型和部位、抗凝的强度以及联合的抗血小板药物。没有针对卒中二级预防的研究。

在2个随机研究中,双嘧达莫和华法林联合治疗减少了人工心脏瓣膜患者系统性栓塞的发生率。另一项临床试验显示,与单独使用华法林相比,阿司匹林100 mg/d加华法林(INR 3.5~4.5)提高了治疗效果。低剂量的阿司匹林联合高强度的华法林减少了总病死率,心血管病死率以及卒中,但是增加了微量出血。大量出血的差异,包括脑出血,没有统计学意义。

生物心脏瓣膜与机械心脏瓣膜相比,血栓栓塞机率低。对于有生物心脏瓣膜而又不能解释的缺血性卒中或TIA患者,建议口服抗凝药治疗(INR 2.0~3.0)。

#### 建议

①对于人工心脏瓣膜的缺血性卒中或TIA患者,推荐使用华法林,INR目标值为3.0(范围2.5~3.5)(I类, B级证据)。

②对于尽管进行充分口服抗凝治疗但仍发生缺血性卒中或系统性栓塞的人工心脏瓣膜患者,如果患者没有较高出血风险(例如,出血史、血管曲张或其他已知导致出血风险增加的血管异常、凝血疾病),在口服抗凝药基础上联合应用

阿司匹林75~100 mg/d, 维持INR目标值为3.0 (范围2.5~3.5) 是合理的, (IIa类, B级证据)

③对于有生物心脏瓣膜而无其他血栓栓塞来源的缺血性卒中或TIA患者, 可以考虑使用华法林抗凝治疗 (INR 2.0~3.0) (IIb类, C级证据)。

#### 4 非心源性栓塞所致卒中或TIA (特别是动脉粥样硬化、腔隙性或隐性梗死) 的抗栓治疗

4.1 抗血小板制剂 FDA批准可用于预防卒中或TIA患者发生心血管事件的4种抗血小板方案有: 阿司匹林、阿司匹林/双嘧达莫联用、氯吡格雷及噻氯吡啶。这些药物可以使卒中、MI或死亡的相对风险降低22%, 但这些药物也存在重要的差异, 对治疗的选择产生直接的影响。

4.1.1 阿司匹林 阿司匹林可预防近期发生卒中或TIA的患者的卒中复发。在应用阿司匹林防治继发性卒中的一项安慰剂对照试验中发现可以将任何类型的卒中(缺血性或出血性)的相对风险降低15% (95%CI 6%~30%)。虽然应用<75 mg治疗剂量的数据很少, 但研究显示治疗获益的大小与药物剂量相关(范围在50~1500 mg之间)。不良反应表现与药物剂量相关, 阿司匹林的主要不良反应是消化道出血, 高剂量的阿司匹林具有更大的出血风险。对于应用小剂量阿司匹林(325 mg)患者, 每年发生严重消化道出血的风险为0.4%, 是未服药患者的2.5倍。阿司匹林增加的消化道出血的风险, 仍比未服药发生缺血性卒中的风险小, 因此有正获益。

4.1.2 噻氯吡啶 噻氯吡啶是血小板腺苷二磷酸受体拮抗剂, 已在3项脑血管疾病患者的随机试验中进行了评估。加拿大和美国噻氯吡啶研究(The Canadian American Ticlopidine Study, CATS) 比较了在1053例缺血性卒中患者中应用噻氯吡啶(250 mg, 每日2次)与安慰剂预防卒中、MI及血管性死亡的效果。在平均2年的随访中, 应用噻氯吡啶治疗的患者发生终点事件较少(11.3% vs 14.8%), 相对风险

降低(relative risk reduction, RRR) 23%, 95%CI 1%~41%)。噻氯吡啶阿司匹林卒中研究(Ticlopidine Aspirin Stroke Study, TASS) 将3069例近期出现轻微卒中及TIA的患者中应用噻氯吡啶(250 mg, 每日2次)及应用阿司匹林(650 mg, 每日2次)的治疗效果进行比较。3年后, 应用噻氯吡啶的患者发生继发性卒中或死亡的几率较低(17% vs 19%, RRR 12%, 95%CI 2%~6%,  $P=0.048$ )。最后, AAASPS调查了1809例近期发生的非心源性栓塞性缺血性卒中的黑人患者, 这些患者都接受了噻氯吡啶(250 mg, 每日2次)或阿司匹林(325 mg, 每日2次)的治疗。研究发现在2年内, 卒中、MI或血管性死亡的风险无差异性。噻氯吡啶的不良反应包括腹泻和皮疹。而发生消化道出血的风险较阿司匹林低。在CATS和TASS的研究中, 应用噻氯吡啶治疗的患者发生中性粒细胞减少的比例<2%; 其中有1%的患者可出现严重的中性粒细胞减少症, 但停药后基本可逆。同时, 也曾发现血栓性血小板减少性紫癜病例。

4.1.3 氯吡格雷 氯吡格雷是另一种血小板腺苷二磷酸受体拮抗剂。晚于阿司匹林, 阿司匹林/双嘧达莫联合及噻氯吡啶等方案, 对卒中的二级预防也有效。作为一种独立制剂, 氯吡格雷在两项卒中二级预防试验中得到证实, 一项是与单独使用阿司匹林相比较, 一项是与联合使用阿司匹林/双嘧达莫相比较。两项试验治疗组的初始数据结果都很接近。目前尚没有比较氯吡格雷与安慰剂在卒中二级预防中的作用。

缺血性事件高危患者氯吡格雷与阿司匹林(Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events, CAPRIE) 试验比较了氯吡格雷与阿司匹林的效果。超过19 000例患有卒中、MI或周围血管疾病的患者被随机地分配到阿司匹林325 mg/d或氯吡格雷75 mg/d组中, 氯吡格雷组发生卒中、MI或血管性死亡的机率为5.32%, 而阿司匹林组5.83% (RRR 8.7%, 95%CI 0.3%~16.5%,  $P=0.043$ )。值得注意的是, 在对发生卒中后加入CAPRIE的亚组患

者的分析中。氯吡格雷组卒中、MI或血管性死亡的年发生率为7.15%，而阿司匹林组为7.71% ( $RRR$  7.3%；95% $CI$  6%~19%， $P=0.26$ )，差异没有达到统计学意义。但CAPRIE未被设计来确定在卒中患者中，应用氯吡格雷与阿司匹林的效果是否相当。在非劣性研究的PROFESS试验中，比较了氯吡格雷与联合应用阿司匹林和双嘧达莫缓释片的效果。20 332例缺血性卒中患者平均随访2.5年，阿司匹林/双嘧达莫组卒中复发率为9.0%，氯吡格雷组为8.8% ( $HR$  1.01, 95% $CI$  0.92~1.11)。由于可信度区间上限与非劣性边缘交叉 ( $HR$  1.075)，得出结论该研究结果不能证实阿司匹林/双嘧达莫疗效不次于氯吡格雷。

总体来讲，氯吡格雷的安全性与阿司匹林比较只有很小的差别。与噻氯吡啶一样，腹泻和皮疹的发生比阿司匹林常见，但其他胃肠道症状和出血相对少见。已发表的研究显示，氯吡格雷组中性粒细胞减少症的发生并不多于阿司匹林组或安慰剂组，但有少数血栓性血小板减少性紫癜的报道。最近，有证据表明质子泵抑制剂 (proton pump inhibitors, PPIs)，如艾美拉唑，可降低氯吡格雷的作用。联合应用氯吡格雷和PPI可能导致包括卒中和MI在内的严重心血管事件的风险增加。服用氯吡格雷的患者需要抑酸治疗时，如果PPI是在P-450细胞色素酶CYP2C19位点代谢的，则最好选择 $H_2$ 受体阻断剂。此外，CYP基因的功能性遗传变异可影响氯吡格雷抑制血小板的作用。与非携带者相比，携带至少1个CYP2C19功能降低等位基因可使血浆氯吡格雷活性代谢产物相对减少32% ( $P<0.001$ )。

**4.1.4 双嘧达莫联合阿司匹林** 双嘧达莫抑制磷酸二酯酶，并增加前列环素抗血小板聚集作用。目前已有4项大型随机临床研究检测了双嘧达莫/阿司匹林合剂对TIA/卒中患者的疗效，这些研究共同指出该联合制剂对卒中二级预防的作用至少等同于阿司匹林单药治疗，但患者耐受性相对较差。

第一个大型试验是欧洲卒中预防研究 (European Stroke Prevention Study, ESPS-1)，2500例患者随机分为安慰剂组或阿司匹林325 mg加快速释放双嘧达莫75 mg (每日3次) 组。24个月后阿司匹林/双嘧达莫组卒中或病死率为16%，安慰剂组为25% ( $RRR$  33%， $P<0.001$ )。

第二个大型研究是析因设计的ESPS-2，将6602例卒中/TIA患者随机分为4组：①阿司匹林 (25 mg，每日2次) 加缓释双嘧达莫 (200 mg，每日2次) 组；②阿司匹林 (25 mg，每日2次) 组；③单用缓释双嘧达莫组；④安慰剂组。与安慰剂组对比，阿司匹林组卒中风险降低18% ( $P=0.013$ )，双嘧达莫组降低16% ( $P=0.039$ )，联合治疗组降低37% ( $P<0.001$ )。与阿司匹林单药治疗组比较，联合治疗组降低卒中风险23% ( $P=0.006$ )，降低卒中或死亡13% ( $P=0.056$ )。双嘧达莫并没有明显增加出血，但头痛和胃肠道症状在联合治疗组更加常见。由于研究者报道的数据质量问题，许多国家使用较低剂量的阿司匹林，阿司匹林作为标准治疗的同时选择一种安慰剂等，使该项研究结果的判读变得复杂。

第三项大型研究是欧洲-澳大利亚可逆性缺血性卒中预防试验 (European/Australasian Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, ESPRIT)，应用前瞻性、随机、公开、双盲、终点评估设计，比较新近6个月内TIA/缺血性卒中患者应用阿司匹林单药和阿司匹林/双嘧达莫联合制剂预防卒中、MI、血管性死亡事件或严重出血情况。虽然阿司匹林治疗剂量由30 mg/d至325 mg/d不等，但每组的平均剂量均为75 mg/d。双嘧达莫组患者中，83%服用缓释剂型，其余17%为快速释放剂型。3.5年后，联合治疗组有13%患者发生主要终点事件，阿司匹林组为16% [ $HR$  0.80, 95% $CI$  0.66~0.98；绝对风险降低 (ARR) 1.0%每年，95% $CI$  0.1~1.8]。在这项开标试验中，如果患者或研究者向中心报告的潜在血管事件存在差别，那么该研究报道的潜在预后事件可能也存在偏倚。研究意外地发现



联合治疗组严重出血事件的发生率降低(35例 vs 53例),可能就是这种偏倚的一个指征。最后,研究者没有报道随机化的风险因素管理,如果不同则可以部分解释预后的不同。

第四项试验是前面提到的ProFESS研究,研究显示氯吡格雷组和双嘧达莫/阿司匹林联合治疗组卒中复发率没有差别。严重出血事件在阿司匹林/缓释双嘧达莫组较常见(4.1% vs 3.6%),但差异不具有统计学意义。不良事件致药物中断在阿司匹林/缓释双嘧达莫组较常见(16.4% vs 10.6%)。联合治疗的耐受性较抗血小板单药治疗差。

**4.1.5 氯吡格雷与阿司匹林联合** 氯吡格雷与近期TIA/缺血性卒中高危患者的动脉粥样血栓形成管理研究(Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke, MATCH),比较了氯吡格雷75 mg联合阿司匹林75 mg与单用氯吡格雷75 mg对新近TIA/缺血性卒中患者的预防血管事件的作用。共入组7599例患者,随访3.5年,观察缺血性卒中、MI、血管性死亡或因任何中枢性或周围性血管事件再住院等主要复合终点。与氯吡格雷单药治疗比较,联合治疗在降低主要终点或任何次要终点方面均无明显获益。联合治疗组的严重出血风险却明显增加,致死性出血事件绝对增加1.3%。虽然对于急性冠脉综合征患者推荐氯吡格雷联合阿司匹林优于单用阿司匹林,但MATCH研究对TIA/卒中患者(急性期以后开始治疗)并没有显示类似的风险-获益比。

联合服用氯吡格雷和阿司匹林与单独服用阿司匹林的疗效已经在2项预防试验进行了比较。均未证实联合用药的获益。氯吡格雷用于动脉粥样硬化血栓形成高风险和缺血稳定、处理和避免(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CHARISMA)试验中,有15 603例伴有明显心

血管疾病或多种风险因素的患者参与。28个月随访后,主要结局(MI、卒中或心血管性死亡)在联合治疗组为6.8%,单独服用阿司匹林组有7.3%(RR 0.93, 95%CI 0.83~1.05,  $P=0.22$ )。在卒中患者亚组中分析显示,联合治疗与单独服用阿司匹林相比,增加了出血危险但是无显著统计学意义。卒中和TIA发作快速评估以预防早期复发(Fast Assessment of Stroke and Transient Ischemic Attack to Prevent Early Recurrence, FASTER)试验检测了在发病24 h内TIA或小卒中患者卒中预防方面,联合治疗和单独阿司匹林治疗相比的疗效。由于入组慢,这个试验早期就被停止了。结果是不确定的。

**4.1.6 选择口服抗血小板药物治疗** 上述的证据表明,阿司匹林、阿司匹林/双嘧达莫联用、噻氯匹啉对二次卒中预防均有效。目前还没有氯吡格雷与安慰剂组比较的研究,它与其他抗血小板药物比较的研究还没确切表明它优于或等同于它们中任何一个。CAPRIE和PROFESS的生存曲线观察表明,阿司匹林和阿司匹林/双嘧达莫联用可能是同等有效的。

选择这四种药物应以有效性、安全性、成本、患者特征和患者的接受程度为基础。联合服用阿司匹林和双嘧达莫比单独服用阿司匹林可能更有效预防卒中复发和卒中、MI、死亡或大量出血联合终点的发生。平均而言,与单独服用阿司匹林相比,联合用药1年中能预防100例治疗患者中的1例发生脑血管意外。在二级预防中,噻氯匹啉可能比阿司匹林更有效,但是安全顾虑限制了它的临床应用价值。

阿司匹林或阿司匹林/双嘧达莫联用发生消化道出血或其他大出血风险可能比氯吡格雷更大。虽然差异很小,但是每年每500例患者中会有1例发生大出血。50~75 mg剂量的阿司匹林与阿司匹林/双嘧达莫联用的风险似乎是相似的。然而,阿司匹林/双嘧达莫联用比单用阿司匹林或氯吡格雷耐受性差,主要不良反应是头痛。噻氯匹啉与血栓性血小板减少性紫癜有关,应该只谨慎用于不能耐受其他药物的患者。

在成本方面,阿司匹林是目前最便宜的药物。成本比其他3种药物至少低20倍。

可能会影响药物选择的患者特征包括特定药物耐受程度和合并的疾病。对于不能耐受过敏或胃肠道不良反应的患者,选择氯吡格雷较适合。对于不能耐受双嘧达莫所致头痛的患者,选择阿司匹林或氯吡格雷比较适合。对于急性冠脉综合征或近期计划血管支架患者选择联合应用阿司匹林和氯吡格雷较适合。

**4.1.7 治疗过程中出现卒中的患者抗血小板药物选择** 目前首次或再次出现卒中的患者一般已经开始抗血小板治疗。不幸的是,没有临床试验证实更换抗血小板药物能降低后续事件的风险。

**4.2 口服抗凝剂** 随机对照试验的结果已经证实,口服抗凝剂可预防非心源性卒中患者卒中复发,包括颅外大动脉或脑动脉粥样硬化性卒中、小穿支动脉病变及不明原因梗死。可逆性缺血的卒中预防研究(The Stroke Prevention in Reversible Ischemia Trial, SPIRIT)被早期停止,因为在1316例患者中口服高剂量抗凝剂(INR 3.0~4.5)与阿司匹林(30 mg/d)相比出血风险增加。ESPRIT试验比较了中等剂量华法林(INR 2.0~3.0)与单用阿司匹林(30~325 mg/d)或阿司匹林/双嘧达莫联用缓释片200 mg,每日2次。因为联合用药的效果优于单独服用阿司匹林,所以此实验也早期就停止了。该研究平均随访时间是4.6年,平均INR为2.57。华法林与单用阿司匹林相比,出血风险显著增高( $HR$  2.56, 95% $CI$  1.48~4.43),缺血事件发生概率虽然较低( $HR$  0.73, 95% $CI$  0.52~1.01),但没有达到统计学意义。

ESPRIT结果证实了华法林阿司匹林复发性卒中研究(Warfarin Aspirin Recurrent Stroke Study, WARSS)之前的研究结果,WARSS是随机、双盲、多中心研究,在2206例非心源性卒中患者中比较了华法林(INR 1.4~2.8)与阿司匹林(325 mg/d)的效果。并未发现两种药物对预防卒中复发或死亡方面的差异(华法林:17.8%;阿司匹林:16.0%)。与

ESPRIT相反,华法林组和阿司匹林组的大出血的概率也没有明显差异(每年分别是2.2%和1.5%)。通过亚群分析,显示在包括大动脉粥样硬化和不明原因的卒中亚型中,没有明显的功效差异。

最近正在进行至少3种其它抗血小板药物二级预防作用的研究,包括三氟柳、西洛他唑和沙格雷酯。一项最近的非劣性研究未能证明沙格雷酯的疗效不差于阿司匹林。对三氟柳只有一项前瞻性研究。西洛他唑已被FDA批准用于间歇性跛行的治疗,作为卒中的治疗方法还需进一步的研究。最近一个随机的、双盲的研究比较了西洛他唑(剂量不详)与阿司匹林(剂量不详)的疗效,它收录了720例近期发生过缺血性卒中的患者。在12~18个月的随访中发现,阿司匹林组与西洛他唑组每年卒中复发人数分别是5.27和3.26( $P=0.18$ )。除了出血外,头痛、眩晕和心动过速在西洛他唑组中更常见。因此,目前为止,这些新药没有一个被FDA批准用于预防卒中复发。

### 建议

①对于非心源性栓塞性缺血性卒中或TIA患者,推荐使用抗血小板药而不是口服抗凝药来降低卒中复发及其他心血管事件的风险(I类, A级证据)。

②单用阿司匹林(50~325 mg/d)(I类, A级证据)、阿司匹林25 mg/缓释双嘧达莫200 mg联用,每日两次(I类, B级证据)和单用氯吡格雷75 mg(IIa类, B级证据),均可作为基本治疗方案。选择抗血小板药物应当个体化,基于患者的危险因素、经济情况、耐受性及其他临床特征进行选择。

③在氯吡格雷基础上联用阿司匹林增加出血风险,不推荐在缺血性卒中或TIA后二级预防中常规使用(III类, A级证据)。

④对于阿司匹林过敏的患者,使用氯吡格雷是合理的(IIa类, C级证据)。

⑤对于在服用阿司匹林期间发生缺血性卒中的患者,没有证据表明增加阿司匹林剂量能够额外获益。尽管通常会考虑更换抗血小板药物,目

前尚无针对在服用阿司匹林期间发生缺血事件的患者的单药或联合用药研究。(IIb类, C级证据)。

## 5 对存在其他特殊情况的卒中患者的治疗

**5.1 动脉夹层** 颈动脉和椎动脉夹层是导致TIA和卒中的相对常见的原因,尤其是在年轻患者当中。严重的头颈部创伤可能导致动脉夹层,但是有大约一半是自发性的或由轻微的损伤所致。许多结缔组织病都可能是自发夹层的危险因素,包括肌纤维发育不全、马凡氏综合征、Ehlers-Danlos综合征(IV型)、成骨不全症和胶原形成异常基因病等。目前,对动脉夹层还没有明确有效的治疗方法。虽然传统的血管成像常常是诊断颅外夹层的必要检查,但非侵入性的影像学检查如MRI和应用脂肪饱和技术的磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)或CT血管成像(CT angiography, CTA)也经常用于颅外夹层的诊断。动脉夹层相关的缺血性卒中可能是血栓栓塞或血流动力学障碍导致的,虽然前者是主要机制,但在一些病例中,夹层所致的夹层动脉瘤是栓子的来源。颅内动脉夹层,尤其是椎基底动脉区有发生蛛网膜下腔出血(subarachnoid hemorrhage, SAH)和脑栓塞的危险。本指南不对夹层的出血并发症进行讨论。

对有动脉夹层的卒中患者的最佳预防策略仍然存在争议。可供选择的方法有抗凝、抗血小板治疗,有或无支架的血管成形术,或不用特定药物治疗的保守观察。外科治疗方法不常用。确诊后,特别是在卒中风险最大的血管损伤后最初几天内,给予肝素或低分子肝素抗凝治疗是很早以前就有的推荐建议。尚无支持特定抗栓疗法的对照试验。一项包括26项病例观察研究(327例颈动脉夹层患者)的Cochrane系统回顾显示,抗血小板和抗凝治疗的病死率和残疾率没有明显差异(抗血小板治疗23.7%,抗凝治疗14.3%,  $OR\ 1.94$ ,  $95\%CI\ 0.76\sim4.91$ )。抗凝治疗、抗血

小板治疗和未治疗患者卒中复发率分别为1.7%、3.8%和3.3%。另一项包括34项病例观察(762例颈动脉或椎动脉夹层患者)的系统回顾显示抗血小板治疗和抗凝治疗在死亡(抗血小板治疗1.8%,抗凝治疗1.8%,  $P=0.88$ )、卒中(抗血小板治疗1.9%,抗凝治疗2.0%,  $P=0.66$ )及卒中和死亡总风险方面均没有明显差异。这些对小型研究进行的回顾易受发表偏倚影响。有两项大型研究分别对432例颈动脉或椎动脉夹层患者进行了回顾性队列研究和对298例颈动脉夹层患者进行了前瞻性队列研究,显示动脉夹层继发卒中的风险较低,3~12个月内为0.3%。随后一项对抗血小板和抗凝治疗非随机对照的研究也显示两组的卒中复发的风险没有显著差异(0.5% vs 1%,  $P=1.0$ ),两种干预措施的主要出血事件发生率都高于卒中复发率(2% vs 1%)。这些观察数据显示抗血小板治疗和抗凝治疗继发性卒中的风险相当,但前者似乎更安全。一项对这些治疗方法的随机对照试验正在英国进行。

夹层常随时间愈合,患者通常维持抗栓治疗至少3~6个月。治疗持续时间并不确定,一些作者建议进行改变治疗方法前进行影像学检查确定血管是否再通的研究。大部分患者可血管再通并达到解剖学愈合。没有完全愈合的夹层并不增加卒中复发的风险。夹层动脉瘤可能一直持续存在,但继发性卒中或破裂风险并不高,因此通常不进行积极干预。

尽管大部分夹层造成的缺血性卒中是早期血栓栓塞的结果,但小部分是由于血流动力学不足引起。这些情况预后可能较差,尽管目前还没有前瞻性研究,但需要考虑血流重建如支架或搭桥手术。

许多专家建议颈动脉夹层患者应避免导致颈部突然或过度的旋转或拉伸的活动,例如身体接触性运动、导致颈部过伸的活动、举重、分娩、剧烈运动和颈部推拿等,但没有明确限定这些患者活动的实际证据。还没有对动脉夹层所



致卒中患者进行不同的康复治疗的充分理由。

### 建议

①对于有颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性卒中或TIA患者,至少进行3~6个月的抗栓治疗是合理的(IIa类, B级证据)。

②与抗凝相比,抗血小板治疗对有颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性卒中或TIA患者的相对有效性未知。(IIb类, B级证据)(新建议)。

③对于有颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性卒中或TIA患者,使用最佳药物治疗但仍出现明确的复发脑缺血事件,可以考虑血管内治疗(支架)(IIb类, C级证据)。

④有颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性卒中或TIA患者,如果血管内治疗失败,或不具有血管内治疗指征,可以考虑手术治疗(IIb类, C级证据)。

5.2 卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO) 右向左分流脑栓塞病因包括PFO和肺动-静脉畸形。PFO是房间隔的胚胎性的缺损,伴有或不伴有房间隔动脉瘤,房间隔动脉瘤定义为卵圆孔部位的组织移动>10 mm。根据明尼苏达州奥姆斯特德郡的数据和纽约北曼哈顿研究(Northern Manhattan Study, NOMAS),成人PFO的发生率多达15%~25%。孤立的房间隔动脉瘤发生率约为2%~3%,远远低于PFO。

2000年发表的Overell等的荟萃分析断定PFO和房间隔动脉瘤会显著增加<55岁的患者的卒中风险。对于55岁以上的患者,虽然数据的说服力不够但也显示会增加卒中风险:PFO(*OR* 1.27, 95%*CI* 0.8~2.01),房间隔动脉瘤(*OR* 3.43, 95%*CI* 1.86~6.22),同时患有PFO和房间隔动脉瘤(*OR* 5.09, 95%*CI* 1.25~20.74)。研究中报道的55岁以下患者与不患有PFO或房间隔动脉瘤的缺血性卒中患者相比*OR*值分别为:PFO *OR*=3.1(95%*CI* 2.29~4.21),房间隔动脉瘤*OR*=6.14(95%*CI* 2.47~15.22),PFO伴房间隔动脉瘤*OR*=15.59(95%*CI* 2.83~85.87)。

2006年的指南已经详细回顾了先前的数

据,但有两项研究为建议提供了极其重要的信息,在此对其总结。WARSS的子研究——隐源性卒中PFO研究(The Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke, PICSS)为PFO和房间隔动脉瘤卒中复发风险提供了随机对照研究的数据并比较了治疗方法。该研究中630例患者接受了经食道超声心动。接受经食道超声心动检查亚组中约34%患有PFO。经过2年的随访,卒中复发率在PFO患者(2年事件发生率14.8%)与无PFO者(5.4%)之间未见差异(*HR* 0.96, *P*=0.84),而且PFO的大小和是否伴有房间隔动脉瘤对预后也无明显影响。接受阿司匹林(2年事件发生率为13.2%)或华法林治疗(2年事件发生率为16.5%)的合并PFO的隐源性卒中患者临床结局未见差异(*HR* 1.17, *P*=0.65)。尽管这些数据来自一项随机的临床试验,但是其子研究并非专为比较两种治疗方法优劣进行设计的。

2002年Mas等进行的欧洲复发性血管事件与PFO、房间隔动脉瘤合并或独立存在的关系(Recurrent cerebrovascular events associated with patent foramen ovale, atrial septal aneurysm, or both, PFO-ASA)研究报道了581例隐源性卒中患者发病4年后的卒中复发率。该研究的患者年龄在18岁~55岁之间,均接受阿司匹林300 mg(每日1次)治疗。研究发现,单独PFO的患者、合并PFO及房间隔动脉瘤的患者和无心脏病患者4年时卒中复发率分别为2.3%(0.3%~4.3%)、15.2%(1.8%~28.6%)和4.2%(1.8%~6.6%)。PFO是否合并房间隔动脉瘤的意义及其最佳治疗方法仍是未知。目前有三项关于PFO患者首发卒中风险的大型前瞻性研究也对PFO和卒中风险之间的关系提出了质疑。

最近,Handke等的研究连续入组了503例卒中患者,其中227例患者的卒中病因不明,另外276例患者病因明确。在对卒中病因进行分类之后,对患者进行经食道超声心动检查。年轻(43.9% vs 14%, *OR* 4.7, 95%*CI* 1.89~11.68, *P*<0.001)与年老(28.3% vs 11.9%, *OR* 2.92,

95%CI 1.70~5.01,  $P<0.001$ ) 的隐源性卒中患者发现PFO的比例均高于病因明确的卒中患者。另外, 年轻 (13.4% vs 2.0%,  $OR$  7.36, 95%CI 1.01~326) 与年老 (15.2% vs 4.4%,  $OR$  3.88, 95%CI 1.78~8.49,  $P<0.001$ ) 的隐源性卒中患者发现PFO合并房间隔动脉瘤的比例均高于病因明确的卒中患者。西班牙前瞻性多中心研究(The Prospective Spanish Multicenter, CODICIA) 入组了486例隐源性卒中患者, 应用经颅多普勒 (transcranial doppler sonography, TCD) 计算了患者右向左分流的程度, 其中200例患者 (41%) 存在较大程度的右向左分流。该研究中, 患者的卒中复发率较低 (5.8%), 且与分流的程度无关。

在上述研究之后, PFO合并或不合并房间隔动脉瘤对于卒中首发或复发的意义仍未可知。尽管目前一些相关研究正在进行, 但尚无随机对照临床试验比较不同的药物治疗, 药物治疗和外科手术, 以及药物治疗和经导管PFO封堵术的差异。关于不同PFO封堵技术与药物治疗的非随机对照研究发现, PFO封堵术的并发症风险和卒中复发风险并不高于药物治疗。一项研究发现, 基线时发生1次或1次以上卒中的患者可有明显获益。

总而言之, 上述研究对选择PFO封堵提供了新的信息——PFO封堵术的短期并发症很少, 且大多数并发症很轻微。但不幸的是, 目前尚无长期的随访信息。经导管PFO封堵术后1~2年的不良事件发生率为0~3.4%。比较PFO封堵术与单纯药物治疗的相关研究发现, 前者的预后较好。Windecker等报道, 在44例接受药物治疗的PFO患者中, 3年内出现不良事件的发生率高达33.2%, 而在59例接受PFO封堵手术的患者中, 其3年内出现不良事件的发生率仅为7.3%。但3项非随机对比的研究却没有发现接受封堵手术的患者卒中率显著降低。目前缺少封堵手术与单独药物治疗对比的试验, 因此有关随机临床试验是很有必要的。2009年来自于AHA/ASA/ACC的一项声明强烈鼓励所有与治疗病因不明的卒中以及

PFO有关的临床医生, 包括心内科、神经内科、内科、放射科以及外科医生, 都要积极参与这些具有里程碑意义的临床试验, 促进实验的完成, 帮助确定最佳治疗方案。

### 建议

①对于有PFO的缺血性卒中或TIA患者, 抗血小板治疗是合理的 (IIa类, B级证据)。

②尚无充分证据能够证实PFO患者卒中二级预防中抗凝治疗与阿司匹林疗效相同或优于阿司匹林 (IIb类, B级证据)。(新建议)

③尚无对有PFO的卒中患者进行PFO封堵术的充分证据 (IIb类, C级证据)。

5.3 高同型半胱氨酸 (homocysteine, Hcy) 血症 队列及病例对照研究中证实, 伴有高Hcy血症的患者其卒中发生率的风险将增加2倍。在一项荟萃分析的临床试验中, 发现叶酸补充能降低18% ( $RR$  0.82, 95%CI 0.68~1.00,  $P=0.045$ ) 的卒中发生率风险。给予叶酸治疗超过36个月并将Hcy降低 $\geq 20\%$ 的患者与未补充叶酸的患者相比, 能更好的预防卒中。尽管如此, 对心血管疾病或卒中二级预防的临床试验并没有发现补充维生素降低血Hcy能够获益。HOPE-2是一项随机、安慰剂对照试验, 共入组5522例年龄 $>55$ 岁且伴有血管疾病或糖尿病的患者, 患者分为维生素 (2.5 mg叶酸、50 mg维生素B<sub>6</sub>和2 mg维生素B<sub>12</sub>) 降低Hcy治疗组或安慰剂组, 分组时不考虑基线Hcy水平。大约有12%的患者有TIA或卒中。随访5年, 主要复合终点是心血管性死亡、MI和卒中。结果显示维生素治疗不能减少主要终点事件, 但能降低卒中的风险 (4.0% vs 5.3%,  $RR$  0.75, 95%CI 0.59~0.97,  $P=0.03$ )。维生素预防卒中 (The Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP) 研究将Hcy轻中度升高的非心源性卒中患者 (男性,  $Hcy>9.5\mu mol/L$ ; 女性,  $Hcy\geq 8.5\mu mol/L$ ) 随机分为高剂量维生素治疗和低剂量治疗组 (如叶酸、VB<sub>6</sub>或VB<sub>12</sub>), 治疗2年后结果显示卒中的风险与Hcy的水平相关, 高剂量维生素组Hcy水平的平均降低幅度较大, 但卒中发生率却并无减少。高剂量组和低剂

量组, 2年内卒中发生率分别为9.2%和8.8%。目前, 尚无临床证据支持高剂量维生素治疗对轻到中度高Hcy血症患者有益。

### 建议

尽管补充叶酸能够降低Hcy水平, 并可以考虑在有高Hcy血症的缺血性卒中患者中使用(Ⅱb类, B级证据), 但尚无证据表明降低Hcy水平能够预防卒中复发。

## 5.4 高凝状态

**5.4.1 遗传性易栓症** 遗传性易栓症对于卒中或TIA后的复发风险的作用尚不得而知。已报道的研究多为病例报告、病例系列或小的首次发作卒中患者的病例对照研究。目前对纯合子和杂合子卒中的相对风险性的数据存在矛盾。这可能是由于人群中异质性以及对于预后定义不同而致。目前还没有根据基因型给予不同的抗血栓治疗的临床试验。

遗传性易栓症(如蛋白C、蛋白S或者抗凝血酶Ⅲ缺乏; 因子V莱顿突变; 或者凝血因子G20210A突变), 亚甲基四氢叶酸还原酶(methylenetetrahydrofolate reductase, MTHFR) C677T突变在成人卒中罕见, 但却是儿童卒中的重要原因。最常见的遗传性凝血功能障碍是由于V因子基因突变(最常见的是V因子Leiden突变, Arg506Gln)所致的活化蛋白C(activated protein, APC)抵抗。APC抵抗多是导致静脉血栓, 与卒中的联系仅见于病例报道, APC抵抗所致卒中在成人中少见, 而在儿童中更多。凝血因子基因(PT G20210A)中因子V莱顿突变(factor V Leiden, FVL)与G20210A的多态性同样与静脉血栓形成相关, 但他们对于缺血性卒中的作用机制仍存在争议。

在年轻患者(年龄<55岁)的研究中发现, 高凝状态基因变异与缺血性卒中相关, 但在有血管病危险因素的老年患者中, 这种相关性仍存在争议, 而且其提高卒中风险的机制的观点相互矛盾。甚至与年轻患者的相关性也存在争议。在一项小样本量的年龄<50岁、病因不明的卒中患者的研究中显示, PT G20210A突变使卒中的风

险增加( $OR\ 3.75, 95\%CI\ 1.05\sim13.34$ ), 但FVL与卒中风险无关。相反的, 另外2项对年轻患者(<50岁)的研究发现, 缺血性卒中与FVL、PT G20210A或者MTHFR C677T基因突变均无相关性。一项研究对比了青年卒中(<45岁)静脉血栓形成相关的遗传因素, 发现PT基因G20210A突变在合并PFO的患者中比无PFO或非卒中患者更常见, 而FVL无此趋势。

有三项关于最常见的FVL、MTHFR、PT基因突变研究的荟萃分析。第一项是针对高加索成人中缺血性卒中相关候选基因研究, 发现卒中与FVL( $OR\ 1.33, 95\%CI\ 1.12\sim1.58$ )、MTHFR C677T( $OR\ 1.24, 95\%CI\ 1.08\sim1.42$ )、PT G20210A( $OR\ 1.44, 95\%CI\ 1.11\sim1.86$ )基因突变具有明显的相关性。第二项探讨了FVL、PT G20210A、MTHFR C677T基因突变与动脉血栓事件(MI、缺血性卒中、外周血管疾病)的相关性, 没有发现FVL突变与之明显相关, PT G20210A( $OR\ 1.32, 95\%CI\ 1.03\sim1.69$ )、MTHFR C677T( $OR\ 1.20, 95\%CI\ 1.02\sim1.41$ )基因突变与动脉血栓事件有轻度的相关性, 而且相对年轻的人群(<55岁)中更明显。第三个荟萃分析主要探讨了MTHFR基因C677T位点的多态性, 它主要与高Hcy相关。与最常见的等位基因对比, 纯合突变(TT)卒中 $OR$ 值为1.26( $95\%CI\ 1.14\sim1.40$ )。所以, 尽管遗传性易栓症基因突变与卒中有着微弱相关性, 在相对年轻人群中可能更大, 但关于卒中风险的机制(如反常的静脉血栓栓塞)、基因-环境相互作用的影响以及预防卒中的最佳策略仍然存在很大疑问。

静脉血栓形成后选择长期还是短期抗凝治疗要视临床及血液循环情况而定。虽然对于获得性高凝状态, 如蛋白C、蛋白S和抗凝血酶Ⅲ缺乏, 肝素诱导的血小板减少症, 弥散性血管内凝血或肿瘤相关性血栓形成, 已经有指南推荐了总体治疗原则, 但是没有针对卒中二级预防制定具体措施。

### 建议

①对患有遗传性易栓症的动脉性缺血性



卒中或TIA患者,应进行深静脉血栓(deep venous thrombosis, DVT)形成评估,根据临床和血液学情况决定短期或长期抗凝治疗(I类, A级证据)。

②应当充分评估患者卒中的可能机制。对于有易栓症但没有静脉血栓的动脉缺血性卒中或TIA患者,使用抗凝剂或抗血小板治疗均是合理的(IIa类, C级证据)

③有自发性脑静脉血栓形成和/或复发血栓事件的遗传性易栓症患者,可能具有长期抗凝治疗指征(IIa类, C级证据)。

5.4.2 抗磷脂(Antiphospholipid, APL)抗体 APL抗体阳性率在1%~6.5%之间,老年人及狼疮患者中更高。APL抗体综合征较少见,表现为多脏器的动静脉闭塞性疾病和流产。除了血栓事件或流产外,诊断还需要间隔6周以上血抗心磷脂IgG和(或)IgM抗体、狼疮抗凝物有2次以上达到中等到高等滴度。APL抗体与卒中的相关性在年轻成人(<50岁)中最显著。在APL抗体卒中研究(Antiphospholipid Antibodies in Stroke Study, APASS)中,9.7%的缺血性卒中患者和4.3%的对照者抗心磷脂抗体阳性。在APASS子研究——WARSS/APASS中,40.7%的卒中患者APL抗体阳性,但滴度很低,对卒中复发没有明显影响。

多项研究发现APL抗体阳性的年轻患者卒中复发的风险高。在一项对发生动脉或静脉血栓事件人群的研究中,高剂量的华法林(INR 3.1~4.0)并不比中等剂量华法林(INR 2.0~3.0)治疗能够更好的预防APL抗体阳性患者血栓事件的复发。但是在老年人群中APL抗体与卒中复发相关性的结论相互矛盾。

WARSS/APASS协作研究是首次比较华法林(INR 1.4~2.8)和阿司匹林(325 mg)预防APL抗体阳性患者卒中复发的随机对照研究。APASS入组了720例APL抗体阳性的WARSS受试者。APL阳性和阴性患者总体卒中复发事件的发生率分别为22.2%和21.8%。狼疮抗凝物和心磷脂抗体均阳性的患者卒中复发率比二者均为

阴性时高(31.7% vs 24.0%),但是差异无统计学意义。两种治疗组间在包括任何原因所致死亡、缺血性卒中、TIA、MI、DVT及其他全身血栓闭塞性事件的联合终点事件方面没有差异(华法林:  $RR$  0.99, 95% $CI$  0.75~1.31; 阿司匹林:  $RR$  0.94, 95% $CI$  0.70~1.28,  $P=0.71$ )。

### 建议

①对APL抗体阳性的隐源性缺血性卒中或TIA患者,抗血小板治疗是合理的(IIa类, B级证据)。

②对于符合APL抗体综合征诊断标准的缺血性卒中或TIA患者,口服抗凝治疗,目标INR值为2.0~3.0是合理的(IIa类, B级证据)。

5.5 镰状细胞病(sickle cell disease, SCD) 卒中是SCD常见的合并症。SS基因型患者的卒中风险最高,但其他基因型也可能发生。SCD的成年患者到20岁、30岁和45岁时发生首次卒中的风险分别为11%、15%和24%。首次卒中发生于成年后的SCD患者(年龄 $\geq 20$ 岁),卒中复发率达每年1.6/100人,而且大多发生在首次卒中后几年内。导致SCD患者缺血性卒中风险增加的情况包括:既往TIA病史( $RR$  56, 95% $CI$  12~285,  $P<0.001$ ),严重贫血(稳态血红蛋白每降低1 g/dl,  $RR$  1.85, 95% $CI$  1.32~2.59,  $P<0.001$ ),2周内急性胸痛综合征史(胸部X光片显示新发的浸润病灶并伴有1个及以上新症状:发热、咳嗽、咳痰、呼吸困难及缺氧)( $RR$  7.03, 95% $CI$  1.27~4.48,  $P=0.001$ ),每年发生一次急性胸痛综合征( $RR$  2.39/事件/年, 95% $CI$  1.27~4.48,  $P=0.005$ ),一岁白细胞数量增加(卒中组 $20.79 \times 10^9/L$  vs 非卒中组 $17.21 \times 10^9/L$ ),夜间低氧血症(平均 $SpO_2 < 96\%$ ,  $HR$  5.6, 95% $CI$  1.8~16.9,  $P=0.0026$ ),收缩压升高(每升高10 mm Hg,  $RR$ 值1.31, 95% $CI$  1.03~1.67,  $P=0.33$ )。

SCD患者缺血性卒中最常见的发病机制为反复内皮损伤后内膜增生所致大动脉病变。其他机制也可引起卒中。蛋白C和蛋白S的水平下降也和缺血性卒中相关,反映高凝状态的其他

指标虽然和卒中没有直接关联,但是有报道显示SCD患者的这些指标升高。颅内静脉窦血栓形成是SCD患者发生脑缺血的另一机制。在这些患者中心脏疾病所致脑栓塞非常少见而且未见报道。除大动脉病变外,其他机制也可能导致SCD患者发生卒中,而且目前缺少SCD特异性危险因素和血管危险因素(如糖尿病、高血压)之间相互作用的资料,因此需要对其可能的机制以及传统的卒中危险因素进行识别和治疗,并且这需要由一个合适的诊断小组实施。

对于伴有大动脉病变的SCD患者的治疗建议主要是基于对儿童卒中的预防研究。镰状细胞贫血患者的卒中预防研究(Stroke Prevention Trial in Sickle Cell Anemia, STOP)是一个随机、安慰剂对照的研究。该研究显示,对患有SCD和TCD显示血流速度快的儿童进行输血有助于卒中中的一级预防。STOP的结果不适用于本指南,在AHA关于儿童和婴儿卒中一级预防及治疗声明中对其进行了总结。目前尚无临床随机对照研究支持输血有利于儿童或成人的卒中二级预防。一项针对SCD卒中患者的回顾性、多中心研究对比了观察和输血治疗,结果显示定期输血足以抑制自身血红蛋白S的合成,从而降低卒中复发风险。最常用的输血目标是输血前血红蛋白S占总血红蛋白的比例,血红蛋白S降至30%以下(在开始定期输血前的基线水平通常为90%)能使卒中的3年复发率显著下降(13.3% vs 67%~90%,  $P<0.001$ ) 该研究中的大部分患者为儿童,成人血红蛋白S是否增加卒中风险以及降低其水平的治疗是否可以获益目前尚不清楚。与对照组相比,输血治疗除了可以减少临床事件外,对于伴有TCD血流速度增加的SCD患者,还可以延缓大血管狭窄的进展( $P<0.001$ ),减少MRI上的无症状梗死灶的发生率( $P<0.001$ )。定期输血能导致一些远期并发症,尤其是铁超载,这使长期输血治疗受到质疑。一些专家建议在卒中后进行1~3年(推测这段时期卒中复发风险较高)的输血治疗,然后改用其他的治疗方案。

成人SCD患者的其他卒中二级预防措施缺少有效性的证据。一些对SCD的儿童和年轻患者进行的卒中二级预防的小样本研究显示,经3年以上的定期输血治疗后改用羟基脲治疗结果令人鼓舞。羟基脲可以降低SCD患者的TCD流速( $P<0.001$ ),还可能改善脑血管病变。羟基脲替代输血治疗卒中研究(Stroke With Transfusions Changing to Hydroxyurea, SWiTCH)是一项正在进行的Ⅲ期随机临床研究,对比了在患SCD的儿童中长期输血与输血后改用羟基脲两种方法的疗效。从血液病学的角度看,对一小部分有适合供体并有条件接受专业治疗的患者,骨髓移植能够治愈该病,但这是一般是针对儿童而非成人。卒中以及其他脑相关疾病经常是骨髓移植的原因。虽然经验还很有限,但报道显示骨髓移植对临床和亚临床梗死均能起到抑制作用。在一些报道中,建立侧枝的外科手术能够成功改善具有烟雾样血管病变的SCD患者的预后,但是还无相关的随机或对照研究。考虑到目前对于SCD患者使用抗血小板药、抗凝剂和抗炎药进行卒中二级预防还缺乏足够的经验,因此除了遵循一般治疗指南外,不建议额外加用其中任何一种药物。动物研究结果显示,他汀类药物能降低SCD动物内皮组织因子的表达。但在缺乏进一步的证据支持他汀类药物对SCD患者具有疗效前,仅建议在依据其对普通人群重要性的基础上使用他汀类或降压药来降低风险。

### 建议

①对于有SCD的成人缺血性卒中或TIA患者,给予控制危险因素和应用抗血小板药物的一般治疗是合理的(Ⅱa类, B级证据)。

②为预防脑缺血事件复发,可以考虑对有镰状细胞病的患者进行其他治疗,如定期输血使血红蛋白S降低至总血红蛋白的30%~50%以下、使用羟基脲、或对严重闭塞性疾病进行旁路手术(Ⅱb类, C级证据)。

5.6 脑静脉窦血栓形成(cerebral venous sinus thrombosis, CVT) CVT的估计年发生率

为3~4/100万。尽管CVT仅占所有卒中的1%，但由于它的治疗不同于与动脉性卒中，因此应引起重视。

尽管目前仅有2项相关的对照试验，但早期的抗凝治疗通常被认为既是对CVT的治疗也是早期二级预防措施。第一项试验对剂量调整的普通肝素和安慰剂进行了比较，肝素组PT至少为对照的2倍。因为肝素治疗明显优越 ( $P<0.01$ )，这项研究在仅仅20例患者入组后便提前终止了。10例随机分到肝素治疗组的患者中，8例完全康复，其他2例仅有轻微神经系统损害。在安慰剂组，只有1例患者完全康复，3例患者死亡。这个研究小组还报道了一项对43例伴有ICH的CVT患者的回顾性研究，其中27例患者用剂量调整的肝素治疗。肝素治疗组的病死率显著低于非抗凝治疗组。

一项更近的而且规模略大的CVT的随机研究 ( $n=59$ ) 对低分子量肝素 (90抗Xa U/kg，每日2次) 和安慰剂进行了比较。随访3个月后，抗凝治疗组和安慰剂组结局不良的比例分别为13%和21% ( $RRR$  38%， $P>0.05$ )。低分子肝素组有2例患者死亡，而安慰剂组有4例患者死亡。伴有ICH的患者也纳入研究，两个组中都没有新的症状性脑出血发生。

对这两个试验进行Cochrane荟萃分析，抗凝治疗的死亡合并 $RR$ 为0.33 (95%  $CI$  0.08~1.21)，死亡或残疾的 $RR$ 为0.46 (95%  $CI$  0.16~1.31)。抗凝治疗有1例胃肠道大出血。2例对照组患者 (安慰剂组) 诊断为可能的肺栓塞 (其中1例死亡)。基于这两个试验，在CVT的情况下推荐立即应用肝素或低分子量肝素进行抗凝治疗，无论是否出现出血转化。

目前还没有随机试验数据来指导抗凝治疗的持续时间。对于初发静脉窦血栓患者，持续治疗3个月到12个月都有报道。有遗传性血栓形成倾向的患者通常比有短暂 (可逆的) 危险因素如口服避孕药的患者抗凝治疗的时间更长。由于目前没有关于CVT患者抗凝治疗持续时间的数据，因此遵循为颅外DVT患者制定的指南是合理的，

包括对有短暂危险因素的患者初次DVT抗凝治疗3个月，对无原因的初次DVT抗凝治疗至少3个月，对无原因的再发DVT患者抗凝治疗则无明显期限。通常在华法林治疗结束后给予无明显期限的抗血小板治疗。

由于妊娠相关的CVT比例占15%~31%，再次妊娠时也可能CVT复发。有对63例有CVT史的妊娠女性 (其中21例是妊娠相关CVT) 的报道显示，这些患者均正常分娩并且没有CVT的复发。尽管这表明再次妊娠并不是一个绝对禁忌证，但因为可用的数据不足，再次妊娠的决定必须个体化。

### 建议

①对于急性CVT患者，抗凝治疗可能有效 (IIa类，B级证据)。

②鉴于尚无试验数据能够确定急性CVT进行抗凝治疗的最佳疗程，给予抗凝药物至少3个月，随后进行抗血小板治疗是合理的 (IIa类，C级证据)。

5.7 Fabry病 Fabry病是一种罕见的X-连锁遗传疾病，由于溶酶体酶 $\alpha$ -半乳糖苷酶缺陷引起脂质在血管内皮沉积并导致脑、心、皮肤和肾的进行性血管病变。卒中的机制可能是椎动脉和基底动脉延长扩张、心源性栓塞或小血管闭塞。没有诊断出来的Fabry病可能是青年隐源性卒中的一个原因。抗血小板药物被认为可以降低此类患者卒中的风险，但疾病本身是无法医治的，而且在重组 $\alpha$ -半乳糖苷酶A可利用之前预后很差。在随机对照试验中，每2周静脉输注1 mg/kg的 $\alpha$ -半乳糖苷酶减少了肾、心脏和皮肤微血管内皮上新的沉积物并能清除旧的沉积物，适度降低了肾、心、脑血管事件或死亡 ( $HR$  0.47, 95%  $CI$  0.21~1.03)。酶替代治疗还能改善肾脏功能，但对心功能的影响还没有统一的结论。酶替代治疗能改善脑血流，但卒中的风险看起来仍然很高。早期介入治疗或高剂量酶治疗或是两者联合对卒中的预防可能是必要的，此领域研究非常活跃。输注重组 $\alpha$ -半乳糖苷酶A的主要不良反应是发热和寒战，发生率25%~50%，可



以通过降低输注速率和输注前应用对乙酰氨基酚和羟嗪来减少这些不良反应。一个专家组推荐对所有男性患者从16岁开始酶替代治疗,对所有其他有症状或器官受累的患者进行酶替代治疗。

### 建议

①对于有Fabry病的缺血性卒中或TIA患者,推荐进行 $\alpha$ -半乳糖苷酶替代疗法(I类, B级证据)。(新建议)

②本指南其他部分的卒中二级预防措施也适用于有Fabry病的缺血性卒中或TIA患者(I类, C级证据)。(新建议)

## 6 女性卒中

6.1 妊娠 孕期、分娩时或产后都可能发生卒中。妊娠相关性卒中的发生率为11~26/100 000不等,最危险时期为产后和出生前后3 d。因为对胎儿有潜在的致畸作用或增加出血的风险,所以对于曾有TIA或卒中病史的女性,妊娠期抗血栓治疗更加复杂。

对于妊娠期间的卒中预防性治疗,此处的建议针对以下两种情境:①高风险情况下使用华法林抗凝治疗;②低风险或不确定风险情况下,如果患者未妊娠,建议抗血小板治疗。对这个复杂话题的全面评价已经超过了本指南的范围,但美国胸科医师协会写作组近期已经对这个问题进行了详细讨论。

目前没有针对妊娠期卒中预防的随机临床试验,因此,必须根据其他研究的结果选择药物,主要是根据DVT的预防和高心脏病风险女性中抗凝剂的使用研究。一些患者需要抗凝治疗,如已有栓子形成或人工心脏瓣膜患者、维生素K抵抗、妊娠期间已经使用过普通肝素或低分子肝素者。由于华法林可以通过胎盘并对胎儿有潜在的有害影响,妊娠期间常用普通肝素或低分子肝素替代华法林。在一些高风险患者中应用普通肝素或低分子肝素疗效的研究中,华法林通常在妊娠13周后使用,分娩时换用普通肝素或低分子肝素。低分子肝素可以避免与长期使用肝素相

关的肝素诱导的血小板减少症和骨质疏松症,因此可以替代普通肝素。妊娠期女性低分子肝素的药代动力学会改变,所以应对其剂量进行标准化,密切监测抗Xa水平。

一项有关患有APL抗体综合症的妊娠期女性调查的结论是此类患者应该给予低分子肝素和低剂量阿司匹林治疗。高卒中风险、既往卒中病史或严重动脉血栓的患者妊娠14~34周时应考虑给予华法林治疗。对于治疗后仍然流产的患者建议静脉注射免疫球蛋白。

低风险的妊娠女性,在妊娠3个月后给予低剂量的阿司匹林(50~150 mg/d)似乎是安全的。一项对有先兆子痫风险的妊娠期女性的大型荟萃分析并未显示在妊娠3~9个月内服用低剂量阿司匹林对胎儿有明显的致畸作用或长期的不良反应。低剂量阿司匹林用于6个月后先兆子痫患者的随机研究显示,阿司匹林除了增加分娩后输血风险外,对母亲和婴儿无其他不良反应。妊娠前3个月是否使用阿司匹林还需进一步确认。尽管在另一项数据分析中还未发现和服用阿司匹林相关的先天性异常总体有所增加,但增加了一种罕见的先天性缺陷——腹裂畸形的风险。妊娠期间其他可选择的抗血小板药物的使用也尚无比较全面的研究。

### 建议

①对于有高危血栓栓塞状态如高凝状态或人工心脏瓣膜的妊娠期缺血性卒中或TIA患者,可以考虑以下用药方案:在整个妊娠期间调整普通肝素剂量,例如,根据PT的检测,每12小时皮下注射;在妊娠期间根据抗Xa因子监测情况调整低分子肝素剂量;或在妊娠13周之前使用普通肝素/低分子肝素,然后改用华法林直到妊娠9个月时,最后重新使用普通肝素/低分子肝素直到分娩(IIb类, C级证据)。

②若不存在高危血栓栓塞状态,卒中或TIA的妊娠期女性可以考虑在妊娠前3个月使用普通肝素/低分子肝素,然后使用低剂量阿司匹林(IIb类, C级证据)。

6.2 绝经后激素治疗 以前根据观察性研究

认为,绝经后给予激素治疗可能对心血管疾病的预防有益,但在心脏病和卒中幸存者中进行的随机试验和一级预防试验均未能证实有任何明显的获益,并且还发现使用激素治疗能增加卒中风险。女性雌激素卒中试验(Women's Estrogen for Stroke Trial, WEST)纳入664例曾患有卒中或TIA的女性,在超过2.8年的随访后没有发现雌二醇能降低卒中复发死亡的风险。而且雌激素治疗组发生致死性卒中的风险更高( $HR\ 2.9, 95\%CI\ 0.9\sim 9.0$ )。而且,激素治疗组复发性卒中的患者恢复更差。包括2763例患有心脏病的绝经后女性心脏和雌激素/黄体酮替代研究(Heart and Estrogen/progestin Replacement Study, HERS)试验并未显示激素治疗能降低卒中风险,也没显示能有任何心血管获益。女性健康促进研究(Women's Health Initiative, WHI)对16 608例50~79岁的绝经后女性患者进行了安慰剂对照的随机研究,发现在一级预防中,卒中复发率增加44%( $HR\ 1.44, 95\%CI\ 1.09\sim 1.90$ )。另一项包括10 739例女性的雌激素平行研究发现了相同的风险增加率( $HR\ 1.53, 95\%CI\ 1.16\sim 2.02$ )。因为动物试验显示雌激素对脑组织有保护作用,故对绝经后及围绝经期的妇女采取激素疗法或许可以提供保护作用,有时候要掌握利用好“时间窗”。尽管如此,观察性研究及WHI临床研究均未证实这一假说。护士健康研究指出,卒中风险的增加与激素治疗开始的时机并无相关。在WHI研究,无论绝经后激素治疗开始的早晚,卒中风险均提高。

### 建议

对于女性缺血性卒中或TIA患者,不推荐进行绝经后激素治疗(雌激素和/或孕激素)(Ⅲ类, A级证据)。

## 7 脑出血后抗凝药物的使用

临床医师面临的最困难的问题之一是对ICH患者抗血栓治疗的管理。有几个关键问题需要考虑:出血类型、患者年龄、复发性出血的危险因素及抗栓治疗的指征。大部分研究或病

例系列报道都集中于人工瓣膜或AF者接受抗凝治疗后出现ICH或硬膜下血肿的患者,针对SAH的病例系列报道很少。在所有的病例中,复发出血的风险及缺血性脑血管事件的风险都要权衡。总之,目前缺乏能回答这些问题的大型前瞻性随机研究资料。

对于INR升高的急性ICH或硬膜下血肿患者,应使用凝血因子、维生素K和(或)新鲜冷冻血浆尽快降低INR值。目前已经证实,30%~40%的ICH在发病后12~36 h会出现血肿扩大,如果患者使用抗凝剂,血肿扩大的时间还会延长。这种血肿扩大常伴随神经功能恶化。校正年龄、性别、种族、抗血小板药物应用、血肿位置、发病到扫描时间等因素,INR升高与血肿扩大有关。在这项258例患者的回顾性研究中,INR>3的患者血肿体积增大更明显(与INR<1.2者相比 $P=0.02$ )。一般情况下,快速的抗凝逆转推荐用于ICH或者硬膜下出血的患者,但是目前并没有关于这种治疗和结局的资料。在大部分国家指南中,对严重出血患者推荐应用凝血酶原复合物并在15 min内使INR达标,优于应用新鲜冰冻血浆,因为其更易于管理且起效迅速。维生素K应与其他药物联合应用。迅速逆转INR值至正常会使高危患者面临血栓事件的风险。任何一项治疗都应严格衡量风险与获益后再实施。高危患者中断抗凝治疗的最佳持续时间尚未确定。一些病例系列研究对中断抗凝治疗的患者随访数天到数周,发现很少有缺血性卒中发生。一项对35例出血患者停用华法林后随访19 d的研究没有发现复发的缺血事件。在一项141例服用华法林期间发生ICH的患者的研究中,逆转华法林作用并停用华法林10 d, 30 d后缺血性事件的风险为2.1%。停用华法林后缺血性卒中风险在人工瓣膜的患者中是2.9%,在AF或有过栓塞卒中病史的患者中是2.6%,在有TIA或缺血性卒中的患者中是4.8%。35例患者重新应用华法林的患者在住院期间均未出现新的ICH。另一项对28例人工瓣膜患者的研究发现,平均中断抗凝治疗15 d内没有出现栓塞事件。一项对35例ICH或

脊髓出血患者的研究报道, 14例人工瓣膜的患者在停止抗凝后7 d均未复发缺血事件。一项对100例脑动脉瘤手术治疗后患者的研究发现, 14%的患者有术后DVT的证据。这些患者接受系统性抗凝治疗没有发生任何出血并发症。

ICH后抗栓治疗的决策需要评估ICH复发和缺血的相对风险。最近的一项大型研究纳入了768例ICH患者, 随访8年发现第1年ICH复发比缺血风险更高 (2.1% vs 1.3%), 但1年后两者间无差别 (1.2% vs 1.3%)。这项对高加索人的研究显示, ICH后立即给予抗凝治疗不能获益, 尤其是对脑叶出血, 其再出血风险最高。脑叶出血后抗凝治疗再出血风险高是因为有潜在脑淀粉样变性可能。一项决策分析反对在脑叶出血和AF患者中重新开始抗凝治疗。其他一些新发或复发ICH的危险因素也已经确定, 包括高龄、高血压、抗凝的程度、透析、脑白质疏松和MRI上显示微出血。MRI上显示的微出血 (常见于梯度自旋回波成像) 常提示存在微血管病变或脑淀粉样变性。一项研究发现ICH患者接受抗凝治疗的风险在合并微出血的患者中为9.3%, 而在无MRI证据的患者中为1.3%。

在有强烈指征早期抗凝的患者中, 一些研究提示静脉肝素 (PT在正常值1.5~2.0倍) 或低分子肝素或许是比口服华法林更为安全的选择。未能逆转华法林或者未能达到正常INR值将带来再出血的风险, 未能用静脉肝素达到治疗的PT值将带来缺血性卒中的风险。

如果复发出血, 静脉注射肝素的优点是很容易调整剂量和停药, 并可很快被硫酸鱼精蛋白纠正。不推荐静脉推注肝素, 因为研究表明这可能增加出血风险。在这项研究中, 缺乏关于其他药物抗凝的前瞻性、随机性试验的证据。很少有在这种情况下应用其他抗凝药物的随机对照研究数据。

缺血性卒中的出血转化似乎与ICH的病程和自然史不同。一般来说, 这些出血通常无症状或症状轻微, 病灶大小及范围很少进展, 相对常见。一些病例系列研究提示, 即使出现了出血转

化, 只要不是症状性出血而且有适应征, 仍可以继续抗凝治疗。每一个病例都应该根据例如出血转化大小、患者状态、抗凝治疗的适应证等情况进行个体化评估。

### 建议

①对于ICH、SAH或硬膜下出血的患者, 急性期停止使用所有抗凝药物和抗血小板药物至少1~2周, 并立即使用新鲜冰冻血浆或凝血酶原复合物和维生素K逆转华法林作用是合理的 (IIa类, B级证据)。

②应使用硫酸鱼精蛋白对抗肝素相关ICH, 使用剂量取决于肝素停止的时间 (I类, B级证据)。(新建议)

③抗栓治疗相关ICH发生后是否应再次开始抗栓治疗, 取决于随后发生动脉或静脉血栓栓塞的风险、ICH复发风险和患者的总体情况。脑梗死风险较低的患者 (例如既往无缺血性卒中的AF患者) 和淀粉样血管病风险较高的患者 (例如脑叶出血的老年患者) 或整体神经功能非常差的患者, 可以考虑使用抗血小板药物预防缺血性卒中。对于具有较高血栓栓塞风险、应考虑再次使用华法林的患者, 在最初ICH发生后7~10天内重新启用华法林治疗是合理的。(IIb类, B级证据)。(新建议)

④对于出血性脑梗死患者, 根据具体临床情况和潜在的抗凝治疗指征, 继续进行抗凝治疗可能是合理的 (IIb类, C级证据)。

## 8 贯彻指南的具体措施及其在高危人群中的应用

全国共识指南已被许多专业协会及政府机构出版, 目的是增加医疗保健提供者对于循证方法治疗疾病的认识。

这一知识传递的方法假定仅仅对指南内容认识增加即可导致医生行为的巨大改变, 最终改变患者的行为及健康的结局。但之前出版指南的经验提示结果是相反的, 通过普及指南, 后续卒中与冠状动脉疾病预防策略的依从性并未显著提高。例如, 治疗高血压可以降低卒中发病风险,



这一认识被认为是许多指南及公共教育活动的主题。在患高血压的成年人中, 60%接受治疗, 但只有其中一半真正达到目标血压值, 另外30%甚至还未认识到他们患有高血压。在一项对有丰富经验治疗达到目标胆固醇水平内科医生的调查表明, 在医疗实践中很少患者能真正达到目标值。利用回顾性绩效资料来改善依从性, 在冠状动脉疾病预防方面, 产生了一些遵循指南措施小的改观。

系统实施策略必须与指南的普及同步, 以改变医疗卫生提供者的实践行为。ATP-III提出促成策略(例如: 办公室提醒物)、加强策略(例如: 反馈)及倾向策略(例如: 实践指南)是改善卫生实践所必需。一项这样的例子是AHA自发质量提高项目——跟着指南走(Get With The Guidelines, GWTG), 在CHD、心力衰竭和卒中二级预防方面有3个单独的模块。GWTG-卒中项目在2003年全国性完成; 2008年, 超过1000所医院参加了该项目。这个项目导致措施改善, 这一措施与从基线至第5年预防继发性卒中相关: 为AF患者发放抗血栓药物和抗凝药物, 对LDL-C水平超过100 mg/dl的患者进行降脂治疗及戒烟。GWTG-卒中与遵循指南的每年1.18倍的比例增长有关, 与长期趋势无关。

其他组织也认识到系统方法的必要性。国立卫生研究所医学研究发展蓝图指出, 临床证实有效的治疗方法与社区实际治疗率间有巨大差距。为保证科学知识有效地转化为临床实践, 以及解决医疗卫生差距, 美国科学院医学研究所提倡建立协调的、融合预防与治疗措施的系统, 来促进患者达到循证治疗。

尽管指南依从性与急性卒中的健康和成本结局改善相一致, 二级预防的研究却很少。意大利指南在缺血性卒中决策中的应用(Guideline Application for Decision Making in Ischemic Stroke, GLADIS) 研究显示了更好的结果, 减少了入院时间, 按照指南诊治, 急性卒中患者会有更好的结局、有更短的住院时间和更少的花费。依从指南和卒中严重程度

是成本的独立危险因素。通过联合治疗预防血栓栓塞事件复发(Preventing Recurrence Of Thromboembolic Events through Coordinated Treatment, PROTECT) 项目对住院期间所应用的8种二级预防措施(包括药物和生活方式) 进行90 d的观察, 发现医生对指南有良好但各不相同的依从性, 但没有对这些患者的复发率、生活质量和医疗费用进行分析。有人提出, 把经济回报和指南依从性挂钩可提高卒中患者的医疗质量。英国一项关于卒中医疗质量与医生收入构成关系的研究, 用电脑代码对卒中的医疗质量进行评分, 并据此给予医生相应的报酬, 发现高质量评分并非与对国际指南的良好依从性相关。这意味着我们需要更多的研究来决定如何能最好地实践和衡量这些预防措施。

## 9 高危人群的识别和反应

各项研究均强调了为卒中及TIA复发高危人群制定特殊预防措施的必要性, 原因包括增加的复发倾向和下降的健康素质和知晓率。老年人、社会经济地位低者和特殊种族均被视为高危人群。

老年人具有更高的卒中风险, 且发生治疗(如口服抗凝药和颈CEA) 相关并发症的风险也最高。尽管为这些易患人群制定不同的预防措施很有必要, 但一些临床试验并没有包含足以全面评价80岁以上研究对象治疗效果的完整数据, 而这个年龄段的人群是一个日益增长的重要亚组。在SAPPHIRE中, 只有11% (776例行CEA的患者中有85例) 的患者年龄在80岁以上, 而对所有行CEA的患者中卒中高危组和卒中低危组的对比研究显示两组的卒中发生率无差异。相反, 一些药物治疗(如抑制素) 试验的研究对象中则包含了相对较多的患有CHD老年人, 并保障这个人群的治疗安全性及减少不良反应的发生。因此, 我们还需要对老年人进行进一步研究。

社会经济地位低者之所以成为卒中高危人群主要是由于缺少医药资源。正如美国神经病学学会医疗服务资源工作组1996年的报告指出, 全

部及神经系统疾病(如卒中)的医疗服务获得仍然有限。这些限制可能要归咎于有限的个人资源(如医疗保险的缺乏)、可利用的设备及专家的地理差异(农村经常出现这种情况)或到达医院所用的时间太长。几乎没有医疗保险的住院卒中患者接受血管造影及CEA的机会更少。

与城市地区相比,很多农村医疗机构缺乏足够的卒中急救治疗资源、广泛的社区和专业教育服务,而这些资源影响着对卒中的认识和预防。远程医学作为一种工具,正显现出其支持改良的农村医疗、卒中的急救治疗、卒中的一级及二级预防的作用。那些卒中风险最高的种族的预防效果受到格外的关注。虽然从1991年到1998年美国的卒中病死率已下降了11%,但不是所有人都平等受益,不同种族间的显著差异持续存在。即使在少数种族中,性别差异也依然存在。事实证明黑人男性的三大死因是心脏病、癌症和艾滋病,而黑人女性的第三大死因则被卒中取代。黑人女性尤其易患肥胖,发病率大于50%,而体重指数的增加则是他们心脏病、糖尿病及卒中患病率及病死率高的部分原因。在密歇根科弗代尔登记当中,非洲裔美国人较少得到戒烟指导服务( $OR\ 0.27, 95\%CI\ 0.17\sim0.42$ )。科珀斯克里斯蒂卒中监测(Brain Attack Surveillance in Corpus Christi, BASIC)项目记录了墨西哥裔美国人和非西班牙裔白人卒中危险因素概况的相似性。虽然高血压在黑人健康者中的角色及其对卒中风险的不成比例的作用已被清楚认识,

但各项研究提示在全球范围内,不同种族的黑人危险因素也是不同的。

对于老年人、社会经济地位低者和特殊的种族,关键问题是对指南的落实不充分和对预防建议的不遵从。专家小组已经指出卒中的预防需要包含患者、家属及医疗服务机构的多层次方法。虽然这种方法已具备了充分的依据,但仍迫切需要进行进一步研究。成立于2002年的NINDS卒中差异计划小组,制订了包括建立数据收集系统以及开发在卒中预防中有效的社区治疗方案和设备的策略和目标,并支持以多民族地区(如德克萨斯州南部、曼哈顿北部、伊利诺伊州和华盛顿郊区)卒中监督计划为目标的项目和直接针对少数民族社区的卒中宣传项目。

与联邦政府通过NINDS组成的联盟,即疾病预防控制中心、非营利组织(如AHA/ASA)以及医学专业团体(如美国神经病学会和卒中联盟),需要共同合作、发展并优化循证卒中预防建议的落实。

### 建议

①为增加建议的使用,在指南制定及推广过程中增加实施策略可能是有益的(Ⅱa类, B级证据)。(新建议)

②干预策略对于克服经济和地理上的障碍、提高指南依从性并重视改善年长者、缺少医疗者和高风险种族人群享受医疗服务的需求可能是有用的(Ⅱa类, B级证据)。(新建议)


(编译自: Stroke, 2011, 42:227-276)

(收稿日期: 2010-12-15)

# 美国缺血性卒中及短暂性脑缺血发作患者卒中预防指南

作者: [杜万良](#), [栾璟煜](#), [王春育](#), [陈盼](#), [李姝雅](#), [张倩](#), [袁怀武](#), [朱先进](#), [周娟](#), [李晓蕾](#), [郑博文](#), [杨晓萌](#), [冯皓](#), [徐莹鑫](#), [石玉芝](#), [魏玉桢](#), [韩利坤](#), [孙莉](#), [孙娆](#), [段婉莹](#), [王琳](#), [李朝霞](#), [马佳](#), [邵宏飞](#), [赵萍](#), [石庆丽](#), [谭颖](#), [张瑞云](#), [冷昕祎](#), [黄上萌](#), [刘萍](#), [邱彩霞](#), [杨华俊](#), [孙小英](#), [王玮婧](#), [佟梦琦](#), [黄曦妍](#), [李理](#), [张蓉](#)

作者单位: [首都医科大学附属北京天坛医院神经内科, 北京市, 100050](#)

刊名: [中国卒中杂志](#) 

英文刊名: [CHINESE JOURNAL OF STROKE](#)

年, 卷(期): 2011, 6(1)

本文链接: [http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical\\_zgzzzz201101010.aspx](http://d.g.wanfangdata.com.cn/Periodical_zgzzzz201101010.aspx)