

# 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作 二级预防指南 2010

中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性脑卒中二级预防指南撰写组

目前脑血管病已成为我国城市和农村人口的第一位致残和死亡原因,且发病有逐年增多的趋势。流行病学研究表明,中国每年有 150 万~200 万新发脑卒中的病例,校正年龄后的年脑卒中发病率为(116~219)/10 万人口,年脑卒中死亡率为(58~142)/10 万人口。目前我国现存脑血管病患者 700 余万人,其中约 70% 为缺血性脑卒中,有相当的比例伴有多种危险因素,是复发性脑卒中的高危个体。随着人口老龄化和经济水平的快速发展及生活方式的变化,缺血性脑卒中发病率明显上升,提示以动脉粥样硬化为基础的缺血性脑血管病[包括短暂性脑缺血发作(TIA)]发病率正在增长。

近 10 年来随着大量的有关脑血管病二级预防的随机对照试验(RCT)研究结果的公布,脑血管病的治疗有了充分的证据,许多国家都出台了相应的治疗指南。尽管国外大量的研究资料为我们提供了具有重要参考价值的信息,但考虑到西方人群与中国人群在种族、身体条件、用药习惯、价值取向、文化背景、法律法规、社会福利体系等诸多方面还存在着很多的差异,出台适合中国国情的有中国特色的指南十分必要,也十分迫切。由此而制订的指南更应切合我国的实际情况而不是盲目套用其他国家的指南。为此,2008 年 7 月成立了中国缺血性脑血管病二级预防指南撰写专家组,汇集了神经内科、心内科、内分泌科、重症监护病房、呼吸科、介入科、流行病学等多个学科的专家编写此指南。在写作过程中,强调在循证医学原则指导下,参考国际规范,结合中国国情和临床可操作性制定,在有充分可靠证据时使用证据,无可依靠的证据时,则采用当前最好证据或经验达成的共识。专家们整理了 2008 年 10 月以前发表的国内外大量的临床研究证据(其中包括部分基于中国人群的研究证据)以及相关的专家共识、治疗指南,在此基础上,经过广泛的讨论和意见征求、几易其稿,并在讨论过程中增加最新的研究证据,正式出台了本指南。

此指南的目的是为缺血性脑卒中及 TIA 的幸存者提供预防上述事件复发的二级预防循证医学建议,二级预防应该从急性期就开始实施。由于多数预防方法同时适用于 TIA

和缺血性脑卒中患者,除非明确列出,否则将同时适用于二者。脑卒中二级预防的关键在于对脑卒中病因的诊断及危险因素的认识,医生应充分利用现有的循证医学证据的检查手段,对患者进行全面的风险评估及病因诊断,针对不同病因,并根据危险因素的多寡和严重程度,对不同复发风险的患者进行分层,制定出具有针对性的个体化的治疗方案。

由于缺血性脑卒中和 TIA 患者有着不同的病因、病理生理机制、血管损伤的部位及不同的危险因素,且患者的依从性不同,决定了患者脑卒中再发的风险也有所差别。因而,从二级预防的角度看,对脑卒中患者进行科学的危险分层尤为重要,比如,采用 Essen 脑卒中危险评分或 ABCD<sub>2</sub> 评分法。只有科学地判断患者的危险程度,才能针对不同的患者需要采取正确有效的预防和治疗措施及合适的治疗强度。

此指南适用于神经科、内科和其他相关科室的医生,目的是为临床医师提供参考,并不能用来代替临床思考。本指南中对推荐意见的推荐强度及证据的评定标准见文献[1]。

## 一、危险因素控制

脑血管病的危险因素包括可预防的和不可预防的,应积极控制可预防的危险因素,减少脑血管病的发生或复发。针对吸烟、酗酒、肥胖、体力活动少等危险因素进行的生活方式改变,可参见一级预防的资料,本文重点介绍危险因素的药物控制。

1. 高血压:高血压是脑卒中和 TIA 的主要危险因素,无论收缩压还是舒张压升高均与脑卒中和 TIA 的发生密切相关。中国近年来由于社会经济的快速发展和人们生活方式的变化,高血压的患病率有明显增长的趋势。中国高血压防治指南<sup>[2]</sup>指出,血压与脑卒中发病危险呈对数线性关系,基线收缩压每增加 10 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),脑卒中发病相对危险增加 49%,舒张压每增加 5 mm Hg,脑卒中危险增加 46%。我国和日本人群高血压对脑卒中发病影响强度为西方人群的 1.5 倍。2002 年的调查中,中国人群高血压知晓率仅为 30.2%,治疗率为 24.7%,控制率为 6.1%,与以往比较有所提高,但仍处于较差水平。同时期美国高血压的知晓率、治疗率和控制率已经达到 70%、59% 和 34%。

近十几年来的循证医学研究证实了在脑卒中和 TIA 二级预防中抗高血压治疗可使患者获益。一项系统评价(包括 7 项已发表的 RCT)显示,抗高血压药物治疗能使所有复发性脑卒中、非致死性脑卒中、心肌梗死和所有血管事件显著减少,致死性脑卒中和血管性死亡的降低尽管不显著,但也呈

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2010.02.023

通信作者:王拥军,100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经科,Email:yongjunwang111@yahoo.com.cn;张苏明,430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院神经科,Email:suming\_zhang@163.com

下降趋势<sup>[3]</sup>。但预防卒中复发有效性(Prevention Regimen For Effectively Avoiding Second Strokes, PROFESS)研究发现,较安慰剂相比,替米沙坦在卒中中复发时间主要终点事件无明显差异,卒中中复发的差异也无统计学意义<sup>[4]</sup>。

选用何种药物更利于预防卒中复发?依普沙坦和尼群地平应用于二级预防来观测卒中后的发生率和病死率试验(Morbidity and Mortality After Stroke-Eprosartan vs Nitrendipine for Secondary Prevention, MOSES)研究中,血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂(依普沙坦)较钙通道阻滞剂(尼群地平)脑血管事件的发生降低<sup>[5]</sup>。但是汇总3项试验的21 094例患者(其中2项研究中包含有4000例卒中或TIA患者),钙通道阻滞剂较血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂有明显优势<sup>[6]</sup>。一些荟萃研究也显示,在减少卒中事件方面,钙拮抗剂较利尿剂或β受体阻滞剂能更好地减少卒中事件<sup>[7]</sup>。

**推荐意见:**(1)对于缺血性脑卒中和TIA,建议进行抗高血压治疗,以降低脑卒中和其他血管事件复发的风险(I级推荐,A级证据)。在参考高龄、基础血压、平时用药、可耐受性的情况下,降压目标一般应该达到 $\leq 140/90$  mm Hg,理想应达到 $\leq 130/80$  mm Hg(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)降压治疗预防脑卒中和TIA复发的益处主要来自于降压本身(I级推荐,A级证据)。建议选择单药或联合用药进行抗高血压治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。具体药物的选择和联合方案应个体化。

2. 糖尿病:血糖控制对2型糖尿病的微血管病变有保护作用,对大中血管病变同样有重要作用,血糖控制不良与卒中中复发有关(I级推荐,A级证据)。有关糖尿病与卒中中预防的资料大多为一级预防研究。百普乐与达美康缓释片对照评估(Action in Diabetes and Vascular disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation, ADVANCE)研究发现,严格控制血糖使糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>) $< 6.5\%$ ,血管事件的复合终点显著下降<sup>[8]</sup>。对于糖尿病患者,高血压强化治疗也能使心肌梗死、猝死、脑卒中和周围血管病构成的联合终点事件风险显著降低。尽管大多数研究未达到130/80 mm Hg这一血压控制目标,但流行病学分析提示,在血压降至120/80 mm Hg时心血管事件风险会持续下降。

阿托伐他汀糖尿病合作研究(Collaborative Atorvastatin Diabetes Study, CARDS)显示:至少有1个危险因素(视网膜病、蛋白尿、吸烟或者高血压),且低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)水平 $< 160$  mg/L,而无心血管疾病史的2型糖尿病患者,使用他汀类药物可以使脑卒中的发生率降低<sup>[9]</sup>。医疗研究委员会与英国心脏病基金会心脏保护研究(Heart Protection Study, HPS)显示,糖尿病患者5963例中,在现有最佳治疗之外加用他汀类药物可以使脑卒中的发生率降低<sup>[10]</sup>。

**推荐意见:**(1)糖尿病血糖控制的靶目标为HbA<sub>1c</sub> $< 6.5\%$ ,但对于高危2型糖尿病患者血糖过低可能带来危害(增加病死率,I级推荐,A级证据)。(2)糖尿病合并高血

压患者应严格控制血压在130/80 mm Hg以下,糖尿病合并高血压时,降压药物以血管紧张素转换酶抑制剂、血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂类在降低心脑血管事件方面获益明显(I级推荐,A级证据)。在严格控制血糖、血压的基础上联合他汀类药物可以降低脑卒中的风险(I级推荐,A级证据)。

3. 脂代谢异常:胆固醇水平与缺血性卒中相关性较大。降低胆固醇水平主要通过行为生活方式改变和使用他汀类药物。包括各种降脂治疗(包括他汀类药物、氯贝特、烟酸、胆汁酸多价螯合剂、饮食)的大型荟萃分析显示,只有他汀类药物可以降低脑卒中的危险,他汀类药物可以预防全身动脉粥样硬化性病变的进展,降低卒中复发风险<sup>[11]</sup>。

强化降低胆固醇预防卒中(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL)研究发现,强化他汀类药物治疗可显著降低脑卒中和TIA的相对危险。尽管他汀类药物治疗组患者的出血性脑卒中有所增加,但致死性出血性脑卒中则没有明显增加<sup>[12]</sup>。且作为一级预防的药物,长期的他汀类药物治疗在心脑血管显著获益的同时并不显著增加脑出血的风险<sup>[13]</sup>。

对胆固醇水平升高的缺血性脑卒中和TIA患者,应进行生活方式干预、饮食及药物治疗,使用他汀类药物治疗使LDL-C水平达到目标值<sup>[14]</sup>。

对于肝肾功能正常的老年人,调脂药物的剂量一般不需要特别调整,但对老年人的调脂治疗要个体化,起始剂量不宜过大,应予以严密监测<sup>[14]</sup>。

**推荐意见:**(1)胆固醇水平升高的缺血性脑卒中和TIA患者,应该进行生活方式的干预及药物治疗。建议使用他汀类药物,目标是使LDL-C水平降至2.59 mmol/L以下或使LDL-C下降幅度达到30%~40%(I级推荐,A级证据)。(2)伴有多种危险因素(冠心病、糖尿病、未戒断的吸烟、代谢综合征、脑动脉粥样硬化病变但无确切的易损斑块或动脉源性栓塞证据或外周动脉疾病之一者)的缺血性脑卒中和TIA患者,如果LDL-C $> 2.07$  mmol/L,应将LDL-C降至2.07 mmol/L以下或使LDL-C下降幅度 $> 40\%$ (I级推荐,A级证据)。(3)对于有颅内外大动脉粥样硬化性易损斑块或动脉源性栓塞证据的缺血性脑卒中和TIA患者,推荐尽早启动强化他汀类药物,建议目标LDL-C $< 2.07$  mmol/L或使LDL-C下降幅度 $> 40\%$ (Ⅲ级推荐,C级证据)。(4)长期使用他汀类药物总体上是安全的。他汀类药物治疗前及治疗中,应定期监测肌痛等临床症状及肝酶(谷氨酸和天冬氨酸氨基转移酶)、肌酶(肌酸激酶)变化,如出现监测指标持续异常并排除其他影响因素,应减量或停药观察(供参考:肝酶 $> 3$ 倍正常上限,肌酶 $> 5$ 倍正常上限时停药观察,I级推荐,A级证据);老年患者如合并重要脏器功能不全或多种药物联合使用时,应注意合理配伍并监测不良反应(Ⅲ级推荐,C级证据)。(5)对于有脑出血病史或脑出血高风险人群应权衡风险和获益,建议谨慎使用他汀类药物(Ⅱ级推荐,B级证据)。

## 二、大动脉粥样硬化性脑卒中患者的非药物治疗

1. 颈动脉内膜剥脱术:根据北美症状性颈动脉内膜切除术(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)标准确定颈动脉狭窄程度,颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)降低了同侧颈内动脉严重狭窄(70%~99%)患者再发致残性脑卒中或死亡的风险,伴有中度同侧颈内动脉狭窄(50%~69%)患者也可能从 CEA 中获益。欧洲颈动脉外科试验研究(European carotid surgery trial, ECST)也得到了类似的结论。对于轻或中度狭窄的患者(<50%),手术风险大于获益。在发生脑血管事件后,CEA 应尽早进行(理想是在 2 周内)。不伴有器官功能衰竭或严重心脏病的高龄患者(>75 岁)能从 CEA 中获益。女性伴有症状性颈动脉严重狭窄(>70%)的患者应该进行 CEA,而程度更轻的患者应进行药物治疗。手术操作过程对于预防围手术期卒中中再发非常重要,欧洲卒中组织的指南规定,症状性颈动脉狭窄 70%~99% 的患者,CEA 仅能在围手术期并发症(所有脑卒中和死亡)发生率 <6% 的医院施行,症状性颈动脉狭窄 50%~69% 的患者,CEA 仅能在围手术期并发症(所有脑卒中和死亡)发生率 <3% 的医学中心施行<sup>[15]</sup>。颈动脉狭窄患者 CEA 术前和术后均应使用阿司匹林<sup>[16]</sup>。

**推荐意见:**(1)症状性颈动脉狭窄 70%~99% 的患者,推荐实施 CEA(I 级推荐, A 级证据)。(2)症状性颈动脉狭窄 50%~69% 的患者,根据患者的年龄、性别、伴发疾病及首发症状严重程度等实施 CEA(I 级推荐, A 级证据),可能最适用于近期(2 周内)出现半球症状、男性、年龄 ≥75 岁的患者(III 级推荐, C 级证据)。(3)建议在最近一次缺血事件发生后 2 周内施行 CEA(II 级推荐, B 级证据)。(4)不建议给颈动脉狭窄 <50% 的患者施行 CEA(I 级推荐, A 级证据)。(5)建议术后继续抗血小板治疗(I 级推荐, A 级证据)。

2. 颅内外动脉狭窄血管内治疗:颈动脉血管成形及支架植入术(carotid artery stenting, CAS)是近年来出现的颈动脉粥样硬化狭窄的治疗方法之一。多项研究提示, CAS 可以有效治疗症状性颈动脉狭窄,但是没有证据提示其在脑卒中二级预防中优于 CEA,目前没有直接将 CAS 与最好的内科治疗进行比较的研究。在颈动脉和椎动脉血管内成形术试验(Carotid and Vertebral Transluminal Angioplasty Study, CAVATAS)中, CAS 治疗症状性颈动脉狭窄具有与 CEA 相似的脑卒中二级预防的有效性,较少的脑神经变、颈部血肿的并发症和较高的再狭窄率<sup>[17]</sup>。但 2008 年 2 月的一项荟萃分析显示, CAS 在 30 d 内脑卒中或死亡风险较 CEA 更高<sup>[18]</sup>。

颅内支架的可行性和安全性在有经验的介入医生参与的临床试验中得到了肯定,但是较高的再狭窄率仍是一个需要解决的问题<sup>[19]</sup>。

**推荐意见:**(1)对于症状性颈动脉高度狭窄(>70%)的患者,无条件做 CEA 时,可考虑行 CAS(IV 级推荐, D 级证

据)。如果有 CEA 禁忌证或手术不能到达、CEA 后早期再狭窄、放疗后狭窄,可考虑行 CAS(II 级推荐, B 级证据)。对于高龄患者行 CAS 要慎重(II 级推荐, B 级证据)。(2)症状性颅内动脉狭窄患者行血管内治疗可能有效(II 级推荐, B 级证据)。(3)支架植入术前即给予氯吡格雷和阿司匹林联用,持续至术后至少 1 个月,之后单独使用氯吡格雷至少 12 个月(IV 级推荐, D 级证据)。

## 三、心源性栓塞的抗栓治疗

### (一)心房颤动

综合分析指出,华法林减少心房颤动患者的脑卒中复发率和所有血管事件约 50%,同时增加出血的机会<sup>[20]</sup>,但没有颅内出血的报道。

2002 年发表的抗栓临床试验协作组(Antithrombotic Trialists' Collaboration, ATC)荟萃分析<sup>[21]</sup>显示,心房颤动患者应用阿司匹林或氯吡格雷抗栓治疗预防脑卒中有效,抗血小板治疗使非致死性脑卒中的危险下降了 1/4。

2005 年公布的 III 期、多中心、平行组、RCT 氯吡格雷联合厄贝沙坦预防心房颤动患者血管事件(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE)的先期试验 ACTIVE-W 的研究结果<sup>[22]</sup>显示,华法林组比阿司匹林+氯吡格雷双重抗血小板组的主要终点(脑卒中、心肌梗死、栓塞和血管性死亡)年发生率显著低,两组大出血发生率相似。2009 年 3 月公布了 ACTIVE 二期研究(即 ACTIVE-A)的研究结果表明,对于不能或不愿接受口服抗凝药华法林的心房颤动患者,氯吡格雷联合阿司匹林治疗相比单用阿司匹林治疗组,显著减少主要血管事件,大出血发生率和颅内出血发生率显著升高,但是致命性出血和出血性脑卒中则没有显著升高<sup>[23]</sup>。

2006 年发表的中国人华法林与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的 RCT<sup>[24]</sup>结果显示,华法林组较阿司匹林组主要终点发生率显著降低,总病死率两组差异无统计学意义。

国际循证医学证据中,心房颤动患者应用华法林预防脑卒中有效而安全的指标国际标准化比值(international normalized ratio, INR)维持在 2.0~3.0。我国 2004 年发表的一项华法林对中国人心房颤动患者治疗的安全性和有效性研究<sup>[25]</sup>证实,中国人华法林抗凝目标 INR 值应在 1.5~3.0,但需进行大规模的验证。

华法林疗效肯定但治疗剂量范围较窄,需要经常监测 INR 并调整华法林剂量。

**推荐意见:**(1)对于心房颤动(包括阵发性)的缺血性脑卒中和 TIA 患者,推荐使用适当剂量的华法林口服抗凝治疗,以预防再发的血栓栓塞事件。华法林的目标剂量是维持 INR 在 2.0~3.0(I 级推荐, A 级证据)。(2)对于不能接受抗凝治疗的患者,推荐使用抗血小板治疗(I 级推荐, A 级证据)。氯吡格雷联合阿司匹林优于单用阿司匹林(I 级推荐, A 级证据)。

### (二)急性心肌梗死和左心室血栓

急性心肌梗死并发脑卒中患者是极高危人群,其心脑血管事件的复发率极高。急性心肌梗死并发脑卒中的危险因素主要是:前壁心肌梗死、高血压、心房颤动、脑卒中病史、高龄等。对该类患者,抗栓治疗进行二级预防是重要而有效的手段。

美国心脏病学会(American College of Cardiology, ACC)/美国心脏协会(American Heart Association, AHA)在急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗指南<sup>[26]</sup>中推荐尽早使用阿司匹林 160 ~ 325 mg/d,并在以后使用阿司匹林 75 ~ 160 mg/d 进行二级预防,如不能使用阿司匹林,则考虑使用氯吡格雷 75 mg/d 或华法林治疗,后者应控制 INR 在 2.5 ~ 3.5。

在有左室血栓的急性心肌梗死合并脑卒中患者中使用华法林抗凝治疗 3 个月至 1 年。

**推荐意见:**(1)急性心肌梗死并发缺血性脑卒中和 TIA 的患者应使用阿司匹林,剂量推荐为 75 ~ 325 mg/d (I 级推荐, A 级证据)。(2)对于发现有左室血栓的急性心肌梗死并发缺血性脑卒中和 TIA 脑卒中的患者,推荐使用华法林抗凝治疗至少 3 个月,最长为 1 年,控制 INR 水平在 2.0 ~ 3.0 (II 级推荐, B 级证据)。

### (三)瓣膜性心脏病

1. 风湿性二尖瓣病变:有栓塞事件病史的风湿性二尖瓣病变患者易出现复发性栓塞。多项观察性研究报道了长期抗凝治疗能有效降低栓塞性事件的风险。曾有报道经食道超声心动图检查发现长期抗凝治疗可使左心房血栓消失。

ACC/AHA 心脏瓣膜病治疗指南(2006 年修订版)<sup>[27]</sup>对于风湿性二尖瓣狭窄患者推荐使用抗凝治疗的适应范围是:(1)二尖瓣狭窄合并心房颤动(阵发性、持续性或永久性)患者。(2)二尖瓣狭窄患者,以前有过栓塞事件(即使是窦性心律)。(3)二尖瓣狭窄患者伴有左心房血栓。

2. 非风湿性二尖瓣病变:非风湿性二尖瓣病变与脑卒中相关的有二尖瓣脱垂和二尖瓣环钙化。目前尚无关于二尖瓣脱垂抗栓治疗的临床试验。一些观察性研究认为,抗血小板治疗可用于有血栓栓塞史的二尖瓣脱垂患者,抗凝或抗血小板治疗可用于有血栓栓塞史的二尖瓣环钙化患者。

ACC/AHA 心脏瓣膜病诊疗指南中,对有过 TIA 的二尖瓣脱垂有症状患者,建议使用阿司匹林治疗(75 ~ 325 mg/d),对伴有脑卒中病史的患者,建议使用华法林治疗有二尖瓣反流、心房颤动或左心房血栓的患者。

3. 主动脉瓣病变:曾有尸检报道,在 165 例钙化性主动脉瓣狭窄患者发现全身性栓塞 31 例。尚无临床针对主动脉瓣病变与脑卒中和 TIA 患者进行的 RCT 资料。

4. 心脏瓣膜修补术或人工心脏瓣膜:目前尚没有心脏瓣膜修补术和人工心脏瓣膜的患者脑卒中二级预防的专门研究资料。

欧洲心脏病学会(European Society of Cardiology, ESC)关于心脏瓣膜病的指南<sup>[28]</sup>中要求抗凝治疗的强度要与人工心脏瓣膜的类型和栓塞风险程度相匹配。如对于第 1 代瓣

膜推荐 INR 指标为 3.0 ~ 4.5;而对于二尖瓣的第 2 代瓣膜则为 3.0 ~ 3.5,对于主动脉瓣的第 2 代瓣膜为 2.5 ~ 3.0。

美国胸科医师协会推荐对于人工机械瓣膜,目标 INR 为 2.5 ~ 3.0,对于生物瓣膜和风险较低的主动脉瓣双机械瓣膜目标 INR 为 2.0 ~ 3.0<sup>[29]</sup>。

**推荐意见:**(1)对于有风湿性二尖瓣病变的缺血性脑卒中和 TIA 患者,无论是否合并心房颤动,推荐使用华法林抗凝治疗,目标为控制 INR 在 2.0 ~ 3.0 (III 级推荐, C 级证据)。不建议在抗凝的基础上加用抗血小板药物以避免增加出血性并发症的风险(III 级推荐, C 级证据)。(2)对于已规范使用抗凝剂的风湿性二尖瓣病变的缺血性脑卒中和 TIA 患者,仍出现复发性栓塞事件的,建议加用抗血小板治疗(III 级推荐, C 级证据)。(3)对于有缺血性脑卒中和 TIA 病史的二尖瓣脱垂患者,可采用抗血小板治疗(III 级推荐, C 级证据)。(4)对于有缺血性脑卒中和 TIA 病史伴有二尖瓣关闭不全、心房颤动和左心房血栓者建议使用华法林治疗(III 级推荐, C 级证据)。(5)对于有缺血性脑卒中和 TIA 史的二尖瓣环钙化患者,可考虑抗血小板治疗或华法林治疗(IV 级推荐, D 级证据)。(6)对于有主动脉瓣病变的缺血性脑卒中和 TIA 患者,推荐进行抗血小板治疗(III 级推荐, C 级证据)。(7)对于有人工机械瓣膜的缺血性脑卒中和 TIA 患者,采用华法林抗凝治疗,目标 INR 控制在 2.5 ~ 3.5 (II 级推荐, B 级证据)。(8)对于有人工生物瓣膜或风险较低的机械瓣膜的缺血性脑卒中和 TIA 患者,抗凝治疗的目标 INR 控制在 2.0 ~ 3.0 (II 级推荐, B 级证据)。(9)对于已使用抗凝药物 INR 达到目标值的患者,如仍出现缺血性脑卒中和 TIA 发作,可加用抗血小板药(III 级推荐, C 级证据)。

### (四)心肌病与心力衰竭

在涉及心肌病患者合并血栓事件的预防方面,必须抗凝治疗<sup>[30]</sup>。扩张性心肌病患者的心房心室扩大,心腔内形成附壁血栓很常见,对于有心房颤动或深静脉血栓形成等发生栓塞性疾病风险且没有禁忌证的患者口服阿司匹林 75 ~ 100 mg/d,预防附壁血栓形成。对于已经有附壁血栓形成和发生血栓栓塞的患者必须长期抗凝治疗,口服华法林,调节剂量使 INR 保持在 2.0 ~ 2.5。

对于心力衰竭患者,华法林、阿司匹林和氯吡格雷 3 种药物在主要终点(心肌梗死、脑卒中、死亡)上无明显差异,而华法林组出血事件明显多于其他两组,没有为心力衰竭患者的抗凝治疗提供证据。

**推荐意见:**(1)对于有扩张性心肌病的缺血性脑卒中和 TIA 患者,可考虑使用华法林抗凝治疗(控制 INR 在 2.0 ~ 3.0)或抗血小板治疗预防脑卒中复发(III 级推荐, C 级证据)。(2)对于伴有心力衰竭的缺血性脑卒中和 TIA 患者,可使用抗血小板治疗(III 级推荐, C 级证据)。

### 四、非心源性缺血性脑卒中和 TIA 的抗栓治疗

非心源性指由于动脉粥样硬化、小动脉闭塞、其他少见病因或病因不明所导致的缺血性脑卒中和 TIA。

(一)抗血小板药物在非心源性缺血性脑卒中和 TIA 二

级预防中的应用

抗血小板治疗能显著降低既往有脑卒中或 TIA 患者再次严重血管事件的发生率,包括非致命性心肌梗死、非致命性脑卒中和血管源性死亡<sup>[21]</sup>。

1. 阿司匹林:阿司匹林 50 ~ 1300 mg/d 能一定程度上降低脑卒中的再发,但大剂量与小剂量阿司匹林在预防血管性事件方面效果相似,并且大剂量阿司匹林使胃肠道出血的风险增高<sup>[15]</sup>。

2. 氯吡格雷:与阿司匹林相比,氯吡格雷在预防血管性事件发生方面优于阿司匹林。对高危患者(曾发生脑卒中、外周动脉疾病、症状性冠状动脉疾病或糖尿病),其效果可能更加明显<sup>[31]</sup>。

3. 双嘧达莫:与安慰剂组相比,双嘧达莫不管何种剂型均不能显著减少血管性死亡事件的发生率,但可以减少血管性事件的发生率,尤其对于脑血管病组。没有证据表明单用双嘧达莫比阿司匹林更有效。

4. 双嘧达莫 + 阿司匹林:欧洲脑卒中预防试验-2 (European Stroke Prevention Study-2) 发现,与单独应用阿司匹林相比,联合应用阿司匹林 (38 ~ 300 mg/d) 和双嘧达莫 (缓释片 200 mg, 2 次/d) 能够降低血管性死亡,脑卒中或心肌梗死的危险<sup>[32]</sup>。

PRoFESS 研究显示,阿司匹林 + 缓释双嘧达莫复方制剂与氯吡格雷预防脑卒中及血管性事件疗效相当;但阿司匹林与缓释双嘧达莫复方制剂的主要出血事件(包括颅内出血)风险显著高于氯吡格雷。头痛是阿司匹林 + 缓释双嘧达莫复方制剂常见的不良事件,可降低患者依从性。

5. 氯吡格雷 + 阿司匹林:近期有 TIA 或缺血性脑卒中的高危患者用阿司匹林与氯吡格雷加阿司匹林的对照研究 (Aspirin and Clopidogrel Compared with Clopidogrel Alone after Recent Ischaemic Stroke or Transient Ischaemic Attack in High-risk Patients, MATCH) 表明,与单用氯吡格雷相比,氯吡格雷与阿司匹林联合治疗在减少缺血性脑卒中、心肌梗死、血管性死亡或因缺血性事件再次入院组成的联合终点或者任何次要转归指标方面没有显著益处。联合治疗组发生严重出血的风险显著高于单用氯吡格雷组<sup>[33]</sup>。12 个月内曾发生急性冠状动脉事件或行冠状动脉支架植入术的患者,联合应用氯吡格雷和阿司匹林能够降低新发血管事件的风险<sup>[15]</sup>。

6. 新型抗血小板药物:三氟柳与西洛他唑组、阿司匹林与三氟柳组严重血管事件发生率差异无统计学意义,三氟柳组出血事件发生率显著低于阿司匹林组<sup>[34]</sup>。

西洛他唑与阿司匹林在缺血性脑卒中二级预防中的应用研究 (Cilostazol vs Aspirin for Secondary Ischemic Stroke Prevention, CASISP) 发现,在中国的缺血性脑卒中患者中进行二级预防可能有效和安全,从而可能代替阿司匹林在二级预防中的应用,但是这一结论尚需更大规模的 3 期临床试验进一步验证。

推荐意见:(1) 对于非心源性栓塞性缺血性脑卒中或 TIA 患者,除少数情况需要抗凝治疗,大多数情况均建议给

予抗血小板药物预防缺血性脑卒中和 TIA 复发 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 抗血小板药物的选择以单药治疗为主,氯吡格雷 (75 mg/d)、阿司匹林 (50 ~ 325 mg/d) 都可以作为首选药物 (I 级推荐, A 级证据);有证据表明氯吡格雷优于阿司匹林,尤其对于高危患者获益更显著 (I 级推荐, A 级证据)。(3) 不推荐常规应用双重抗血小板药物 (I 级推荐, A 级证据)。但对于有急性冠状动脉疾病 (例如不稳定型心绞痛, 无 Q 波心肌梗死) 或近期有支架成形术的患者,推荐联合应用氯吡格雷和阿司匹林 (I 级推荐, A 级证据)。

(二) 抗凝药物在非心源性缺血性脑卒中和 TIA 二级预防中的应用

华法林-阿司匹林复发性脑卒中研究 (Warfarin-Aspirin Recurrent Stroke Study, WARSS)<sup>[35]</sup> 发现,华法林 (INR 1.4 ~ 2.8) 与阿司匹林 (325 mg/d) 在预防脑卒中复发和死亡方面差异无统计学意义。WASID 研究证明华法林 (目标 INR 2 ~ 3, 平均 2.5) 与阿司匹林对于血管造影证实颅内动脉狭窄超过 50% 的患者,两组在主要终点事件 (缺血性脑卒中、脑出血、非脑卒中血管性死亡) 发生率上无明显差异<sup>[36]</sup>。

非心源性缺血性脑卒中患者口服抗凝药物的效果并不优于阿司匹林,且增加出血风险<sup>[15]</sup>。对于开始服用抗凝药物最佳时机的选择,尚有争论。发生 TIA 或轻微脑卒中后的患者可以立即应用,但是对于神经影像学提示存在严重梗死 (例如超过大脑中动脉供血区 1/3) 的患者,应在数周后 (例如 4 周) 开始使用,这一点必须个体化。存在动脉粥样硬化,基底动脉梭形动脉瘤或颈动脉夹层的患者应用抗凝药物治疗可能有益。

推荐意见:(1) 对于非心源性缺血性脑卒中和 TIA 患者,不推荐首选口服抗凝药物预防脑卒中和 TIA 复发 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 非心源性缺血性脑卒中和 TIA 患者,某些特殊情况下可考虑给予抗凝治疗,如动脉弓粥样硬化斑块、基底动脉梭形动脉瘤、颈动脉夹层、卵圆孔未闭伴深静脉血栓形成或房间隔瘤等 (IV 级推荐, D 级证据)。

五、其他特殊情况下脑卒中患者的治疗

1. 动脉夹层:早在 20 世纪 70 年代,有人对颈部动脉夹层开始了抗凝治疗,但是至今为止尚没有关于动脉夹层抗凝治疗的 RCT。动脉夹层最初 3 ~ 6 个月有再发脑卒中的风险,但 6 个月后很少再发。目前认为,如果患者没有抗凝治疗的禁忌证 (如严重水肿或者有明显占位效应的大面积脑梗死、夹层延伸到颅内或颅内动脉瘤以及其他抗凝禁忌证),动脉夹层急性期可以考虑静脉肝素治疗,维持活化部分凝血活酶时间 50 ~ 70 s,随后改为口服华法林治疗 (INR 2.0 ~ 3.0)。夹层形成 3 个月后复查 MRI 或者血管造影,如果正常,则停止抗凝治疗,否则继续抗凝治疗 3 个月。夹层形成 6 个月时再次复查 MRI 或者血管造影,如果正常,则停止抗凝治疗,否则改为长期抗血小板治疗<sup>[15]</sup>。

目前尚没有颈动脉夹层溶栓治疗的 RCT。2008 年对颈动脉夹层的治疗进行了 Meta 分析,抗血小板与抗凝比较,病死率、缺血性脑卒中复发率的差异均无统计学意义<sup>[37]</sup>。

如果经过充分的抗凝治疗,患者仍然持续存在缺血的症状,可以考虑血管内治疗或者外科手术。外科治疗的方法包括颈动脉或者椎动脉结扎联合动脉搭桥手术。

**推荐意见:**(1)无抗凝禁忌证的动脉夹层患者发生缺血性脑卒中或者 TIA 后,首先选择静脉肝素,维持活化部分凝血活酶时间 50~70 s 或低分子肝素治疗;随后改为口服华法林抗凝治疗(INR 2.0~3.0),通常使用 3~6 个月;随访 6 个月如果仍然存在动脉夹层,需要更换为抗血小板药物长期治疗(Ⅲ级推荐,C 级证据)。(2)存在抗凝禁忌证的患者需要抗血小板治疗 3~6 个月。随访 6 个月如果仍然存在动脉夹层,需要长期抗血小板药物治疗(Ⅲ级推荐,C 级证据)。(3)药物治疗失败的动脉夹层患者可以考虑血管内治疗或者外科手术治疗(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

2. 卵圆孔未闭(patent foramen ovale, PFO):尽管没有证据显示卵圆孔未闭是缺血性脑卒中的独立危险因素,但是卵圆孔未闭与不明原因脑卒中还是密切相关的。

不明原因缺血性脑卒中或者全身栓塞性疾病如果存在右向左分流比如卵圆孔未闭,应该系统查找深静脉血栓。这些患者一旦发现深静脉血栓或者肺动脉栓塞,应该选择抗凝治疗或卵圆孔闭合术。如果没有深静脉血栓或者肺动脉栓塞,抗血小板治疗应该作为抗栓治疗的首要选择。对于无症状的卵圆孔未闭或者房间隔瘤,不推荐抗栓治疗。

经导管卵圆孔未闭封堵术被认为是安全有效的治疗方法,可以减少栓塞事件的发生<sup>[38]</sup>,但目前还缺少足够的证据。

**推荐意见:**(1)55 岁以下不明原因的缺血性脑卒中和 TIA 患者应该进行卵圆孔未闭筛查(Ⅲ级推荐,C 级证据)。(2)不明原因的缺血性脑卒中和 TIA 合并卵圆孔未闭的患者,使用抗血小板治疗。如果存在深部静脉血栓形成、房间隔瘤或者存在抗凝治疗的其他指征如心房颤动、高凝状态,建议华法林治疗(目标 INR 2.0~3.0,Ⅲ级推荐,C 级证据)。(3)不明原因缺血性脑卒中和 TIA,经过充分治疗,仍发生缺血性脑卒中者,可以选择血管内卵圆孔未闭封堵术(Ⅲ级推荐,C 级证据)。

3. 高同型半胱氨酸血症:高同型半胱氨酸水平增加了脑卒中的风险。叶酸、维生素 B<sub>12</sub> 与 B<sub>6</sub> 摄入量是血浆同型半胱氨酸水平的决定因素,其中叶酸起了最重要的作用。

心脏转归预防评价 2 (Heart Outcomes Prevention Evaluation, HOPE-2) 研究<sup>[39]</sup>和挪威维生素研究(Norwegian Vitamin Trial, NORVIT)<sup>[40]</sup>提示,长期随访发现服用叶酸和 B 族维生素并不能降低血管事件的发生,反而因不稳定心绞痛而住院的人数增加了,甚至有增加各种终点事件发生率的趋势。

维生素干预预防脑卒中(Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP)研究发现,与补充低剂量的维生素相比,补充高剂量维生素则同型半胱氨酸浓度降低明显,但是没有降低终点事件(脑梗死、心肌梗死、死亡)的发生<sup>[41]</sup>。降低同型半胱氨酸水平是否可以降低脑卒中复发证据尚不充分。

**推荐意见:**缺血性脑卒中或者 TIA 患者,如果伴有高同型半胱氨酸血症(空腹血浆水平  $\geq 16 \mu\text{mol/L}$ ),每日给予维生素 B<sub>6</sub>、维生素 B<sub>12</sub> 和叶酸口服可以降低同型半胱氨酸水平(Ⅱ级推荐,B 级证据)。

**指南写作组成员:**王拥军、张苏明、饶明俐、吕传真、王纪佐、黄如训、董强、刘鸣、高山、黄一宁、吴江、王文志、曾进胜、许子明、赵性泉、王春雪、杨中华、吴升平、王捷、钟历勇、肖毅、秦海强、王文娟

**参加讨论人员(以姓氏拼音顺序排序):**包雅琳、蔡晓杰、崔丽英、樊东升、范薇、龚涛、贺茂林、胡学强、贾建平、李威、李正仪、刘新峰、蒲传强、宋水江、王伟、王捷、吴世政、徐安定、徐恩、焉传祝、杨期东、张黎明、张微微、赵钢、郑晴、周广喜、周华东、朱榆红

## 参 考 文 献

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组急性缺血性脑卒中诊治指南撰写组. 中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2010. 中华神经科杂志, 2010, 43:146-153.
- [2] 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南(2005 年修订版). 高血压杂志, 2005, 13 Suppl:5-41.
- [3] Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. *Stroke*, 2003, 34:2741-2748.
- [4] Diener HC, Sacco R, Yusuf S. Rationale, design and baseline data of a randomized, double-blind, controlled trial comparing two antithrombotic regimens: (a fixed-dose combination of extended-release dipyridamole plus ASA with clopidogrel) and telmisartan versus placebo in patients with strokes: the Prevention Regimen for Effectively Avoiding Second Strokes Trial (PROFESS). *Cerebrovasc Dis*, 2007, 23:368-380.
- [5] Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*, 2007, 50:181-188.
- [6] Schrader J, Luders S, Kulschewski A, et al. Morbidity and mortality after stroke, eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke*, 2005, 36:1218-1226.
- [7] Wang JG, Li Y, Franklin SS, et al. Prevention of stroke and myocardial infarction by amlodipine and angiotensin receptor blockers: a quantitative overview. *Hypertension*, 2007, 50:181-188.
- [8] Chalmers J. ADVANCE study: objectives, design and current status. *Drugs*, 2003, 63:39-44.
- [9] Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364:685-696.
- [10] Collins R, Armitage J, Parish S, et al. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2003, 361:2005-2016.
- [11] Corvol JC, Bouzamondo A, Sirol M, et al. Differential effects of lipid-lowering therapies on stroke prevention: a meta-analysis of randomized trials. *Arch Intern Med*, 2003, 163:669-676.
- [12] Amarenco P, Benavente O. EXPRESS transient ischemic attack study: speed the process! *Stroke*, 2008, 39:2400-2401.
- [13] O'Regan C, Wu P, Arora P, et al. Statin therapy in stroke prevention: a meta-analysis involving 121,000 patients. *Am J*

- Med, 2008, 121; 24-33.
- [14] 中国成人血脂异常防治指南制订联合委员会. 中国成人血脂异常防治指南. 中华心血管病杂志, 2007, 35: 390-427.
- [15] Sacco RL, Adams R, Albers G, et al. Guidelines for prevention of stroke in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Council on Stroke: co-sponsored by the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline. *Circulation*, 2006, 113: e409-449.
- [16] Taylor DW, Barnett HJ, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomised controlled trial. *ASA and Carotid Endarterectomy (ACE) Trial Collaborators. Lancet*, 1999, 353: 2179-2184.
- [17] Endovascular versus surgical treatment in patients with carotid stenosis in the Carotid and Vertebral Artery Transluminal Angioplasty Study (CAVATAS): a randomised trial. *Lancet*, 2001, 357: 1729-1737.
- [18] Brahmanandam S, Ding EL, Conte MS, et al. Clinical results of carotid artery stenting compared with carotid endarterectomy. *J Vasc Surg*, 2008, 47: 343-349.
- [19] Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis. *Neurology*, 2008, 70: 1518-1524.
- [20] Saxena R, Koudstaal PJ. Anticoagulants for preventing stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation and a history of stroke or transient ischaemic attack. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004; CD000185.
- [21] Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*, 2002, 324: 71-86.
- [22] Connolly S, Pogue J, Hart R, et al. Clopidogrel plus aspirin versus oral anticoagulation for atrial fibrillation in the Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial with Irbesartan for prevention of Vascular Events (ACTIVE W): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 367: 1903-1912.
- [23] Connolly SJ, Pogue J, Hart RG, et al. Effect of clopidogrel added to aspirin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 2009, 360: 2066-2078.
- [24] 胡大一, 张鹤萍, 孙艺红, 等. 华法林与阿司匹林预防非瓣膜性心房颤动患者血栓栓塞的随机对照研究. *中华心血管病杂志*, 2006, 34: 295-298.
- [25] 孙艺红, 胡大一. 华法林对中国人心房颤动患者抗栓的安全性和有效性研究. *中华内科杂志*, 2004, 43: 258-260.
- [26] Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 Focused Update of the ACC/AHA 2004 Guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines; developed in collaboration with the Canadian Cardiovascular Society endorsed by the American Academy of Family Physicians; 2007 Writing Group to Review New Evidence and Update the ACC/AHA 2004 Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction, Writing on Behalf of the 2004 Writing Committee. *Circulation*, 2008, 117: 296-329.
- [27] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing Committee to Revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease) developed in collaboration with the Society of Cardiovascular Anesthesiologists endorsed by the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions and the Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol*, 2006, 48: e1-148.
- [28] Vahanian A, Baumgartner H, Bax J, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease: the Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*, 2007, 28: 230-268.
- [29] Schunemann HJ, Munger H, Brower S, et al. Methodology for guideline development for the seventh American College of Chest Physicians Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*, 2004, 126: 174S-178S.
- [30] Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*, 2006, 113: 1807-1816.
- [31] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1706-1717.
- [32] Berger JS, Roncagliani MC, Avanzini F, et al. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. *JAMA*, 2006, 295: 306-313.
- [33] Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 331-337.
- [34] Cruz-Fernandez JM, Lopez-Bescos L, Garcia-Dorado D, et al. Randomized comparative trial of triflusal and aspirin following acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 2000, 21: 457-465.
- [35] Mohr JP, Thompson JL, Lazar RM, et al. A comparison of warfarin and aspirin for the prevention of recurrent ischemic stroke. *N Engl J Med*, 2001, 345: 1444-1451.
- [36] Prognosis of patients with symptomatic vertebral or basilar artery stenosis. The Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease (WASID) Study Group. *Stroke*, 1998, 29: 1389-1392.
- [37] Menon R, Kerry S, Norris JW, et al. Treatment of cervical artery dissection: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2008, 79: 1122-1127.
- [38] Braun MU, Fassbender D, Schoen SP, et al. Transcatheter closure of patent foramen ovale in patients with cerebral ischemia. *J Am Coll Cardiol*, 2002, 39: 2019-2025.
- [39] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1567-1577.
- [40] Bona KH, Njolstad I, Ueland PM, et al. Homocysteine lowering and cardiovascular events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 2006, 354: 1578-1588.
- [41] Toole JF, Malinow MR, Chambless LE, et al. Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction, and death: the vitamin intervention for stroke prevention (VISP) randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291: 565-575.

(收稿日期: 2009-11-06)

(本文编辑: 包雅琳)