

中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作 二级预防指南 2014

中华医学会神经病学分会 中华医学会神经病学分会脑血管病学组

缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA) 是最常见的脑血管病类型,我国脑卒中亚型中,近 70% 的患者为缺血性脑卒中^[1]。最新数据显示,我国缺血性脑卒中年复发率高达 17.7%^[2]。有效的二级预防是减少复发和死亡的重要手段。自 2010 年中华医学会神经病学分会脑血管病学组发布《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010》^[3] 以来,世界范围内缺血性脑卒中及 TIA 二级预防领域增添了丰富的循证医学证据。世界各国也先后发布或更新了指南和共识。为了规范中国脑血管病二级预防临床实践,中华医学会神经病学分会脑血管病学组的专家对 2010 年二级预防指南进行了更新修订。撰写组通过复习相关研究证据,结合中国国情和临床现状,征求各方意见并充分讨论达成共识,集体制定了《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2014》,以期为神经科医生提供针对缺血性脑卒中和 TIA 合理、科学的二级预防治疗策略,从而减少我国缺血性脑卒中及 TIA 患者的死亡率、复发率和致残率。本指南中对推荐意见的推荐强度及证据的评定标准与本期 246~257 页发表的《中国急性缺血性脑卒中诊治指南 2014》相同。

危险因素控制

脑血管病的危险因素包括可预防和不可预防两类,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。相关危险因素可参考以往脑卒中一级预防指南及二级预防指南。本文重点介绍循证医学证据充分、关注度高且可以进行干预的危险因素。

一、高血压

DOI: 10.3760/cma.j.issn.1006-7876.2015.04.003

通信作者:王拥军,100050 首都医科大学附属北京天坛医院神经内科,Email:yongjunwang1962@gmail.com;刘鸣,610041 成都,四川大学华西医院神经内科,Email:wylmh@hotmail.com;蒲传强,100853 北京,解放军总医院神经内科,Email:pucq30128@sina.cn

高血压是脑卒中和 TIA 最重要的危险因素。在近期发生过缺血性脑卒中的患者中,高血压的诊断率高达 70%^[4-6]。目前我国约有 3.25 亿高血压患者,但高血压的知晓率、治疗率及控制率均较低(分别为 42.6%、34.1% 和 9.3%)^[7]。

第 1 个证实脑卒中二级预防降压治疗有效性的随机对照试验(randomized controlled trial, RCT)是我国开展的脑卒中后降压治疗研究(Post-stroke Antihypertensive Treatment Study, PATS)^[8],该研究入选 5 665 例近期发生 TIA 或小脑卒中(包括出血性和缺血性)的患者,完全随机法分为吲达帕胺组和安慰剂组,平均随访 24 个月,结果显示吲达帕胺组的再发脑卒中率显著低于安慰剂组(30.9% 与 44.1%),脑卒中复发的相对风险降低 30%,提示对于我国以高钠型为主的高血压人群,利尿剂有显著预防脑卒中复发的作用。随后进行的早期培哚普利预防脑卒中复发研究(Perindopril Protection Against Recurrent Stroke Study, PROGRESS)再次证实控制血压在脑卒中二级预防中的有效性^[9]。2009 年的一项荟萃分析证实了降压治疗可以显著降低脑卒中和 TIA 的再发风险,且收缩压降低越多,降低脑卒中复发风险的效果越显著^[10]。目前,国际指南多推荐缺血性脑卒中或 TIA 患者的降压目标为 <140/90 mmHg(1 mmHg=0.133 kPa)^[11-12]。但对于不同病因的缺血性脑卒中或 TIA 患者,降压的目标值确定尚缺乏依据。皮质下小脑卒中的二级预防(Secundary Prevention of Small Subcortical Strokes, SPS3)研究^[13]入组了 3 020 例腔隙性梗死患者,随机(非盲法)分为目标收缩压 <130 mmHg 与 130~149 mmHg 两组,尽管两组间的脑卒中年复发风险差异无统计学意义,但收缩压 <130 mmHg 组患者的脑出血比例大幅减少,且两组间严重低血压的比例差异无统计学意义。安全性相似,提示对可能为小血管病病因的皮质下小梗死,控制收缩压 <130 mmHg 可能更为适宜。支架和积极药物管理预防颅

内动脉狭窄患者卒中复发(Stenting versus Aggressive Medical Management for Preventing Recurrent Stroke in Intracranial Stenosis, SAMMPRIS) 研究中^[14], 对伴有症状性颅内动脉狭窄的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 无论颅内动脉支架治疗组和单纯强化内科治疗组均给予了强化降压治疗使收缩压降至 140 mmHg 以下, 单纯强化内科治疗组显示了更好的治疗效果。但对于由颅内外动脉狭窄造成的低血流动力学原因导致的急性缺血性脑卒中或 TIA^[15], 早期降压可能会加重脑灌注不足并引发脑卒中加重或脑卒中再发, 但缺乏相关的临床研究证据。

目前缺血性脑卒中或 TIA 急性期降压时机尚不明确, 最新公布的中国急性缺血性脑卒中降压研究(the China Antihypertensive Trial in Acute Ischemic Stroke, CATIS)^[16]探讨了发病 48 h 内的缺血性脑卒中急性期(入院 24 h 后)接受强化降压治疗, 对 14 d 内或出院时以及 3 个月的死亡率和严重残疾预后的影响, 结果表明急性期强化降压组并无显著获益。尽管小血管组表现出获益的趋势, 但总体结果差异无统计学意义。这一研究提示在缺血性脑卒中急性期降压可能是安全的, 是否有部分患者可以从急性期降压中获益, 尚需更多的研究进一步证实。

降压治疗减少脑卒中发病风险的获益主要来自降压本身, 常用的各类降压药物都可以作为控制脑卒中患者血压的治疗选择, 应结合脑卒中领域的 RCT 研究证据、不同降压药物的药理特征以及患者的个体情况恰当地选择降压药物。多数脑卒中患者需要降压药物的联合使用, 应结合药物机制和患者的耐受性及经济状况和愿望, 恰当组合或选择新型的复方制剂。

推荐意见:(1) 既往未接受降压治疗的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 发病数天后如果收缩压 ≥ 140 mmHg 或舒张压 ≥ 90 mmHg, 应启动降压治疗(I 级推荐, A 级证据); 对于血压 $< 140/90$ mmHg 的患者, 其降压获益并不明确(II 级推荐, B 级证据)。(2) 既往有高血压病史且长期接受降压药物治疗的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 如果没有绝对禁忌, 发病后数天应重新启动降压治疗(I 级推荐, A 级证据)。(3) 由于颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率 70% ~ 99%) 导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 推荐收缩压降至 140 mmHg 以下, 舒张压降至 90 mmHg 以下(II 级推荐, B 级证据)。由于低血流动力学原因导致的脑卒中或 TIA 患者, 应权衡降压速度与幅度对患者耐受性及血液动力学影响(IV 级推

荐, D 级证据)。(4) 降压药物种类和剂量的选择以及降压目标值应个体化, 应全面考虑药物、脑卒中的特点和患者 3 方面因素(II 级推荐, B 级证据)。

二、脂代谢异常

胆固醇水平是导致缺血性脑卒中或 TIA 复发的重要因素。降低胆固醇水平可以减少缺血性脑卒中或 TIA 的发生、复发和死亡。强化降低胆固醇预防脑卒中(Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels, SPARCL) 研究^[17]是迄今为止唯一针对非心源性缺血性脑卒中或 TIA 二级预防的 RCT, 其结果显示强化降低胆固醇(阿托伐他汀, 每日 80 mg) 5 年可使脑卒中的相对风险降低 16%。SPARCL 研究的亚组分析也表明, 不同病因亚型、年龄、性别、基线胆固醇水平或是否存在颈动脉狭窄及糖尿病的患者, 长期的他汀类药物均有获益^[18-24]。2013 年, 动脉粥样硬化相关的缺血性脑卒中或 TIA 在《ACC/AHA 降低成人动脉粥样硬化风险胆固醇治疗指南》中被划归“动脉粥样硬化性心血管疾病(atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD)”^[25]范畴。他汀类药物降胆固醇治疗的目标被进一步提升为降低 ASCVD 风险(ASCVD 包括: 动脉粥样硬化相关的缺血性脑卒中或 TIA, 急性冠状动脉综合征、心肌梗死病史、稳定或不稳定心绞痛、冠状动脉或其他动脉血运重建或动脉粥样硬化性外周动脉疾病), 他汀类药物也成为了 ASCVD 二级预防的基础治疗方案之一。

由于目前尚缺乏以低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C) 目标值为干预靶点的大型 RCT 研究数据, 因此, 对于缺血性脑卒中或 TIA 二级预防的患者, 并不能对 LDL-C 治疗目标值做出明确的推荐。因此, 目前对于缺血性脑卒中或 TIA 患者他汀类药物治疗的推荐基于其降低 LDL-C 的强度而非目标值。正在进行的“Treat Stroke to Target, TST” 研究(Clinical Trials.gov 注册号: NCT01252875) 旨在评估不同他汀类药物治疗目标值的获益, 该研究将为 LDL-C 治疗目标值提供直接的证据。综合我国国情和国际指南建议, 推荐他汀类药物治疗的强度分为高强度(LDL-C 降低 $\geq 50\%$) 和中等强度(LDL-C 降低 30% ~ 50%)^[12, 25]。在实际工作中, LDL-C 的目标值仍然是临床医生评估他汀类药物治疗疗效和依从性的重要参考, 建议将 LDL-C < 1.8 mmol/L (70 mg/dl) 作为评估降低胆固醇治疗的参考目标值。但此目标值缺乏充分证据, 不宜作为治疗评价的唯一标准。

由于动脉粥样硬化源性缺血性脑卒中或 TIA 患者的他汀类药物治疗获益明确,因此,无论患者是否伴有冠状动脉粥样硬化性心脏病等其他类型的 ASCVD,也无论其 LDL-C 的基线高低,原则上均需要在生活方式干预的基础上,根据患者的个体情况,启动他汀类药物治疗。

总体上,长期使用他汀类药物是安全的。虽然 SPARCL 研究提示,他汀类药物可以显著减少缺血性脑卒中的复发,但是有出血性脑卒中史且正在服用他汀类药物的患者,再次出血的比例增加,因此脑出血患者的他汀类药物治疗是否应该使用一直存在争议^[18-24]。有研究显示,脑出血后使用他汀类药物治疗与未使用他汀类药物或脑出血后停用他汀类药物治疗的患者相比较,可以增加良好预后的比例^[26-27],尽管这些研究结果提示脑出血后短期使用他汀类药物治疗安全,且可改善临床预后,但仍应该谨慎权衡他汀类药物的使用风险和获益,实行个体化使用。他汀类药物引起的肝酶异常通常为过性的,停药或减量后多可恢复。对于有肾功能损害的患者,应恰当选择他汀类药物的剂量。

推荐意见:(1)对于非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者,无论是否伴有其他动脉粥样硬化证据,推荐予高强度他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件的风险(I级推荐,A级证据)。有证据表明,当 LDL-C 下降 $\geq 50\%$ 或 LDL ≤ 1.8 mmol/L(70 mg/dl)时,二级预防更为有效(II级推荐,B级证据)。(2)对于 LDL-C ≥ 2.6 mmol/L(100 mg/dl)的非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐强化他汀类药物治疗以降低脑卒中和心血管事件风险(I级推荐,A级证据);对于 LDL-C < 2.6 mmol/L(100 mg/dl)的缺血性脑卒中/TIA 患者,目前尚缺乏证据,推荐强化他汀类药物治疗(II级推荐,C级证据)。(3)由颅内大动脉粥样硬化性狭窄(狭窄率 70%~99%)导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐高强度他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件风险,推荐目标值为 LDL-C ≤ 1.8 mmol/L(70 mg/dl; I级推荐,B级证据)。颅外大动脉狭窄导致的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐高强度他汀类药物长期治疗以减少脑卒中和心血管事件(I级推荐,B级证据)。(4)长期使用他汀类药物治疗总体上是安全的。有脑出血病史的非心源性缺血性脑卒中或 TIA 患者应权衡风险和获益合理使用(II级推荐,B级证据)。(5)他汀类药物治疗期间,如果监测指标持续异常并排除其他影响因素,或出现指标

异常相应的临床表现,应及时减药或停药观察(参考:肝酶超过 3 倍正常值上限,肌酶超过 5 倍正常值上限,应停药观察);老年人或合并严重脏器功能不全的患者,初始剂量不宜过大(II级推荐,B级证据)。

三、糖代谢异常和糖尿病

在缺血性脑卒中患者中,60%~70%存在糖代谢异常或糖尿病^[28-30]。我国缺血性脑卒中住院患者糖尿病的患病率高达 45.8%,糖尿病前期[包括空腹血糖受损(impaired fasting glucose, IFG)和(或)糖耐量受损(impaired glucose tolerance, IGT)]的患病率为 23.9%,其中餐后高血糖是主要类型^[31]。同时,糖尿病是缺血性脑卒中患者临床预后不良的重要危险因素^[5,32],中国国家卒中登记(China National Stroke Registry, CNSR)数据显示,糖尿病是缺血性脑卒中患者发病 6 个月发生死亡或生活依赖的独立危险因素^[29]。中国脑卒中住院患者糖代谢异常患病率及结局前瞻性研究(Abnormal Glucose Regulation in Patients with Acute Stroke Across China, ACROSS-China)结果显示糖尿病前期是缺血性脑卒中患者发病 1 年内发生死亡的独立危险因素^[31]。鉴于此,临床医师应提高对缺血性脑卒中和 TIA 患者糖代谢异常管理的重视。

目前尚缺乏专门针对脑卒中患者糖尿病和糖尿病前期进行干预的大型二级预防临床研究。我国大庆研究显示对 IGT 患者进行生活方式干预可显著降低远期糖尿病、心血管事件及死亡的发生风险^[33-34]。糖尿病预防项目试验(the Diabetes Prevention Program, DPP)发现生活方式干预和药物治疗均能预防 IGT 向糖尿病发展,而生活方式干预明显优于二甲双胍口服药物治疗^[35]。而更严格的控制血糖,如糖化血红蛋白(glycosylated hemoglobin, HbA_{1c}) $< 6.0\%$ 或 $< 6.5\%$,与当前的目标(HbA_{1c} $< 7\%$ ~ 8%)相比对于预防非致死性冠状动脉粥样硬化性心脏病事件尤其是心肌梗死是有益的^[36-38],但强化降糖治疗并没有降低全因死亡或脑卒中的风险,而且强化治疗成倍增加严重低血糖风险^[38]。ADVANCE(Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon MR Controlled Evaluation)研究发现,严格控制血糖使 HbA_{1c} $< 6.5\%$,血管事件的复合终点将显著下降^[36]。在吡格列酮大血管事件临床试验(Prospective Pioglitazone Clinical Trial in Macrovascular Events, PROactive)研究中,吡格列酮

能有脑卒中病史的患者再发脑卒中的相对风险降低 47%, 使脑卒中、心肌梗死或血管性死亡的相对风险降低 28%^[39]。目前尚无足够的证据推荐某一种降糖药物针对预防脑卒中更有优势。总体建议目标 HbA_{1c} ≤ 7%, 但要进行个体化调整。对于没有合并症的年轻患者, 早期应鼓励严格控制血糖。自我监测血糖有助于控制血糖水平, 尤其是用胰岛素治疗的糖尿病患者^[40]。对于病程短、预期寿命长和不伴有明显心血管疾病的患者, 如果能避免低血糖或其他不良反应, 可以考虑更严格的血糖控制目标 (HbA_{1c} 为 6.0% ~ 6.5%)^[41]。

参考美国糖尿病协会 (American Diabetes Association) 指南, 建议临床医师采用以患者为中心的个体化治疗原则, 基于 HbA_{1c} 预期值、药物不良反应和毒性、潜在的非血糖性获益和花费等因素, 为患者提供个体化的合理降糖方案。对于伴有糖尿病的缺血性脑卒中患者, 严格的生活方式干预、合理的营养、脂代谢异常和高血压的治疗以及抗血小板药物的长期治疗^[42-43] 同等重要。

推荐意见: (1) 缺血性脑卒中或 TIA 患者糖代谢异常的患病率高, 糖尿病和糖尿病前期是缺血性脑卒中患者脑卒中复发或死亡的独立危险因素, 临床医师应提高对缺血性脑卒中或 TIA 患者血糖管理的重视 (II 级推荐, B 级证据)。(2) 缺血性脑卒中或 TIA 患者发病后均应接受空腹血糖、HbA_{1c} 监测, 无明确糖尿病病史的患者在急性期后应常规接受口服葡萄糖耐量试验来筛查糖代谢异常和糖尿病 (II 级推荐, B 级证据)。(3) 对糖尿病或糖尿病前期患者进行生活方式和 (或) 药物干预能减少缺血性脑卒中或 TIA 事件, 推荐 HbA_{1c} 治疗目标为 < 7% (I 级推荐, B 级证据)。降糖方案应充分考虑患者的临床特点和药物的安全性, 制订个体化的血糖控制目标, 要警惕低血糖事件带来的危害 (II 级推荐, B 级证据)。(4) 缺血性脑卒中或 TIA 患者在控制血糖水平的同时, 还应对患者的其他危险因素进行综合全面管理 (II 级推荐, B 级证据)。

四、吸烟

多项研究证实, 吸烟^[44-46] 和被动吸烟 (或称二手烟)^[47-49] 均为首次脑卒中的明确危险因素。在我国不吸烟的女性中, 发生脑卒中的风险与其丈夫吸烟所带来的被动吸烟密切相关^[50], 另一项研究显示, 中国不吸烟的女性中, 被动吸烟与缺血性脑卒中和周围动脉病的发生密切相关^[48]。研究已证实, 戒烟有助于脑卒中风险的下降^[51-52]。关于戒烟方式

的选择, 劝告、行为干预、药物干预以及联合干预对于吸烟者戒烟均可能是有效的^[53-54]。但是, 目前关于吸烟与脑卒中复发的相关性研究仍很少。心血管健康研究 (Cardiovascular Health Study, CHS) 发现, 吸烟与老年人脑卒中复发风险增加显著相关^[5]。尚无临床研究证明戒烟是否有助于脑卒中或 TIA 患者降低脑卒中复发风险。

推荐意见: (1) 建议有吸烟史的缺血性脑卒中或 TIA 患者戒烟 (I 级推荐, A 级证据)。(2) 建议缺血性脑卒中或 TIA 患者避免被动吸烟, 远离吸烟场所 (II 级推荐, B 级证据)。(3) 可能有效的戒烟手段包括劝告、尼古丁替代产品或口服戒烟药物 (II 级推荐, B 级证据)。

五、睡眠呼吸暂停

阻塞性睡眠呼吸暂停是脑卒中的危险因素^[55-56]。一项荟萃分析结果显示脑卒中或 TIA 患者合并睡眠呼吸暂停的比例为 43% ~ 93%, 其中最常见的是阻塞性睡眠呼吸暂停^[57]。脑卒中患者合并睡眠呼吸暂停的死亡率^[58-59] 及残疾率均显著增加^[58, 60]。因此, 推荐对合并有睡眠呼吸事件的脑卒中或 TIA 患者进行多导睡眠图的监测^[61]。

治疗睡眠呼吸暂停的方法首选持续正压通气 (continuous positive airways pressure, CPAP), 但是目前对于 CPAP 治疗脑卒中后合并睡眠呼吸暂停有效性的 RCT 相对较少, 且结论并不一致。对于脑卒中急性期使用 CPAP 的患者可以改善预后^[62-65], 而针对亚急性期使用 CPAP 的效果仍存在争议^[66-68]。

推荐意见: (1) 鼓励有条件的医疗单位对缺血性脑卒中或 TIA 患者进行睡眠呼吸监测 (II 级推荐, B 级证据)。(2) 使用 CPAP 可以改善合并睡眠呼吸暂停的脑卒中患者的预后, 可考虑对这些患者进行 CPAP 治疗 (II 级推荐, B 级证据)。

六、高同型半胱氨酸血症

高同型半胱氨酸血症可增加脑卒中的风险, 已发表研究显示高同型半胱氨酸血症可使脑卒中的风险增加 2 倍左右^[69]。

两项基于人群队列研究的大样本荟萃分析发现, 将同型半胱氨酸降低 25%, 可将脑卒中风险降低 11% ~ 16%^[70-71]。补充叶酸超过 36 个月, 将同型半胱氨酸降低 20%, 似乎可以预防脑卒中的发生。然而, 针对 CVD 或脑卒中的二级预防进行叶酸补充的临床试验并没有发现补充降低同型半胱氨酸的维生素可降低脑卒中的再发风险。目前缺乏大样本量的同型半胱氨酸相关基因 (MTHFR 677C → T)

与卒中风险的相关研究^[72]。

心脏结局预防评估研究 (the Heart Outcomes Prevention Evaluation-2, HOPE-2)^[73] 在伴有血管疾病或糖尿病的患者中比较了降低同型半胱氨酸治疗 (口服维生素) 与安慰剂对心脑血管事件的预防效果。入组人群包括 12% 的 TIA 或脑卒中患者。结果显示, 维生素治疗没有降低 5 年主要终点事件的风险 (包括心血管疾病所致复合性死亡、心肌梗死和脑卒中), 但能够降低脑卒中风险。维生素预防脑卒中 (the Vitamin Intervention for Stroke Prevention, VISP) 研究^[74] 将非心源性脑卒中患者随机分组, 轻度到中度高同型半胱氨酸血症的患者接受高剂量或低剂量维生素治疗 2 年, 结果显示脑卒中发生风险与同型半胱氨酸的水平有关, 高剂量维生素治疗组同型半胱氨酸水平的平均降低幅度更大, 但脑卒中发生风险却并未下降。维生素预防脑卒中 (the VITamins TO Prevent Stroke trial, VITATOPS)^[75] 研究同样未能证实近期发生脑卒中或 TIA 患者给予维生素治疗能够预防脑卒中、心肌梗死或血管性死亡的复合终点事件。

推荐意见: 对近期发生缺血性脑卒中或 TIA 且血同型半胱氨酸轻度到中度增高的患者, 补充叶酸、维生素 B₆ 以及维生素 B₁₂ 可降低同型半胱氨酸水平。尚无足够证据支持降低同型半胱氨酸水平能够减少脑卒中复发风险 (II 级推荐, B 级证据)。

口服抗血小板药物在非心源性缺血性 脑卒中或 TIA 二级预防中的应用

研究显示抗血小板治疗能显著降低既往伴有缺血性脑卒中或 TIA 患者严重血管事件的发生风险 (非致命性心肌梗死、非致命性脑卒中和血管源性死亡)。目前循证医学证据充分的抗血小板药物包括: 阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林和双嘧达莫复方制剂、噻氯匹定^[12]。我国临床应用较多的是阿司匹林和氯吡格雷。阿司匹林、氯吡格雷、阿司匹林和双嘧达莫复方制剂、噻氯匹定抗血小板治疗的证据充分, 已经得到临床医生的广泛认可和熟练运用, 我们将重点介绍近年来联合抗血小板治疗以及西洛他唑等新药的相关临床研究。

快速评价脑卒中和 TIA 预防早期复发研究 (Fast Assessment of Stroke and Transient ischemic attack to prevent Early Recurrence, FASTER)^[76] 对发病 24 h 内的 TIA 或轻型缺血性脑卒中患者, 随机分组后分别给予阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板

治疗和阿司匹林单药治疗, 观察并比较两组患者 90 d 的临床预后情况, 结果显示早期双联抗血小板治疗降低了脑卒中复发绝对风险的趋势, 且未增加颅内出血风险。该试验因病例募集过慢而停止, 且未能得出确定性结论。氯吡格雷用于急性非致残性脑血管事件高危人群的疗效 (Clopidogrel and Aspirin versus Aspirin Alone for the Treatment of High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Event, CHANCE) 研究^[77] 在 5 170 例伴有高复发风险急性轻型缺血性脑卒中或 TIA 患者中比较了氯吡格雷联合阿司匹林双联抗血小板治疗与阿司匹林单药的有效性与安全性, 结果显示相对于阿司匹林单药, 双联抗血小板治疗组 90 d 脑卒中发生的相对风险降低 32%, 绝对危险度降低 3.5%, 且未增加出血风险。对于伴有症状性颅内动脉狭窄的 TIA 和缺血性脑卒中患者, 氯吡格雷联合阿司匹林与单独使用阿司匹林对于减少急性症状性脑动脉或颈动脉狭窄患者的栓塞研究 (Clopidogrel Plus Aspirin versus Aspirin Alone for Reducing Embolisation in Patients with Acute Symptomatic Cerebral or Carotid Artery Stenosis, CLAIR)^[78] 结果显示, 短期内给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗较阿司匹林单独治疗可显著减少微栓子数量, 且未增加出血风险。SAMMPRIS 研究中^[14, 79] 针对伴有症状性颅内动脉狭窄的 TIA 和缺血性脑卒中患者给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗持续 90 d, 30 d 脑卒中或死亡的发生率为 5.8%, 1 年时为 12.2%, 2 年时为 10.1%, 3 年时为 14.9%, 低于以往华法林和阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄疾病 (the Warfarin-Aspirin Symptomatic Intracranial Disease)^[80] 研究中的脑卒中发生风险 (在 30 d 和 1 年时脑卒中或死亡的发生率分别为 10.7% 和 25.0%)。但是受不同的危险因素控制水平和医疗体系的限制, 不同临床试验在不同时期进行比较有很大的局限性, 氯吡格雷与阿司匹林联合治疗比阿司匹林单药治疗颅内动脉狭窄的 TIA 和缺血性脑卒中的疗效仍需要 III 期随机平行对照试验研究来加以证实。

TIA 或脑卒中高危患者应用氯吡格雷治疗动脉粥样硬化性血栓形成研究 (Management of Atherothrombosis with Clopidogrel in High-Risk Patients with Recent Transient Ischemic Attacks or Ischemic Stroke, MATCH)^[81] 比较了在近期发生缺血性脑卒中或 TIA 的患者中, 氯吡格雷 + 阿司匹林联合治疗与氯吡格雷单药治疗预防血管事件的有效

性和安全性。与氯吡格雷单药治疗相比,联合治疗在减少缺血性事件(心肌梗死、脑梗死、血管相关死亡、因急性缺血性事件再住院)方面无显著优势,但针对严重出血事件疗效显著增高。同样,用于动脉粥样硬化性血栓形成高危患者及对缺血事件的稳定、处理和规避(Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilization, Management, and Avoidance, CHARISMA)研究^[82]结果显示,在伴有心血管疾病或多种危险因素的患者中,氯吡格雷+阿司匹林联合治疗与阿司匹林单药治疗比较,双抗不能减少心肌梗死、脑卒中及心血管性死亡的发生风险。在对缺血性脑卒中和TIA患者进行的一项亚组分析结果显示^[83],与阿司匹林单药治疗相比,联合治疗的出血风险增高而未能减少缺血事件。SPS3研究^[84]证实在近期发生皮质下梗死的脑卒中患者中,长期氯吡格雷+阿司匹林联合治疗与阿司匹林单药治疗比较,也不能减少脑卒中的复发风险且能够显著增加出血风险。上述3项研究结果均提示长期应用氯吡格雷联合阿司匹林抗血小板治疗在脑卒中二级预防中增加出血风险而不减少脑卒中复发风险。最新的荟萃分析^[85]也指出对于缺血性脑卒中或TIA患者,1年以上双联抗血小板治疗会增加出血风险而不能减少脑卒中复发风险。

对于伴有症状性主动脉动脉粥样硬化斑块的缺血性脑卒中和TIA患者,主动脉弓相关脑血管病风险(Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial, ARCH)研究^[86]针对伴有主动脉动脉粥样硬化斑块的TIA或缺血性脑卒中动脉栓塞患者,比较了阿司匹林联合氯吡格雷治疗和华法林单独治疗对联合血管性事件(脑梗死、心肌梗死、血管性死亡及颅内出血)的预防作用。结果显示两种治疗方案中联合血管性事件发生率差异无统计学意义。

西洛他唑与阿司匹林对缺血性脑卒中二级预防作用的比较研究(Cilostazol versus Aspirin for Secondary Ischemic Stroke Prevention, CASISP)^[87]和西洛他唑脑卒中二级预防研究(Cilostazol for prevention of secondary stroke, CSPS2)^[88]均表明,在亚洲缺血性脑卒中和TIA人群中,西洛他唑在预防血管性事件发生方面不劣于阿司匹林,且不增加出血风险,但西洛他唑组相对于阿司匹林组停药率高,头痛、头晕和心动过速等不良反应发生率较阿司匹林治疗组高^[88]。西洛他唑在脑卒中二级预防中的作用是否优于阿司匹林尚需要更大样本的Ⅲ期临床试验加以证实。

推荐意见:(1)对非心源性栓塞性缺血性脑卒中或TIA患者,建议给予口服抗血小板药物而非抗凝药物预防脑卒中复发及其他心血管事件的发生(I级推荐,A级证据)。(2)阿司匹林(50~325 mg/d)或氯吡格雷(75 mg/d)单药治疗均可以作为首选抗血小板药物(I级推荐,A级证据)。阿司匹林单药抗血小板治疗的最佳剂量为75~150 mg/d。阿司匹林(25 mg)+缓释型双嘧达莫(200 mg)2次/d或西洛他唑(100 mg)2次/d,均可作为阿司匹林和氯吡格雷的替代治疗药物(Ⅱ级推荐,B级证据)。抗血小板药应在患者危险因素、费用、耐受性和其他临床特性基础上进行个体化选择(I级推荐,C级证据)。(3)发病在24 h内,具有脑卒中高复发风险(ABCD2评分 ≥ 4 分)的急性非心源性TIA或轻型缺血性脑卒中患者(NIHSS评分 ≤ 3 分),应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗21 d(I级推荐,A级证据),但应严密观察出血风险。此后可单用阿司匹林或氯吡格雷作为缺血性脑卒中长期二级预防一线用药(I级推荐,A级证据)。(4)发病30 d内伴有症状性颅内动脉严重狭窄(狭窄率70%~99%)的缺血性脑卒中或TIA患者,应尽早给予阿司匹林联合氯吡格雷治疗90 d(Ⅱ级推荐,B级证据)。此后阿司匹林或氯吡格雷单用均可作为长期二级预防一线用药(I级推荐,A级证据)。(5)伴有主动脉弓动脉粥样硬化斑块的缺血性脑卒中或TIA患者,推荐抗血小板及他汀类药物联合治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。口服抗凝药物与阿司匹林联合氯吡格雷治疗效果的比较尚无肯定结论(Ⅱ级推荐,B级证据)。(6)非心源性栓塞性缺血性脑卒中或TIA患者,不推荐常规长期应用阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗(I级推荐,A级证据)。

心源性栓塞的抗栓治疗

一、心房颤动

心房颤动(atrial fibrillation)的重要并发症是心源性脑栓塞。研究表明,心房颤动患者口服华法林抗凝治疗能有效预防缺血性脑卒中^[89-90],使脑卒中发生风险下降60%以上^[91]。因此,若无禁忌证,理论上所有发生过脑卒中事件的心房颤动患者都需要长期口服抗凝药物治疗,但在临床实践中,心房颤动患者的华法林使用却存在严重不足^[92-93],我国伴有心房颤动的缺血性脑卒中患者华法林治疗率仅为16.2%^[94]。

华法林在心房颤动患者脑卒中一级预防^[91]及

二级预防^[95]中均有明确的治疗价值。华法林抗凝治疗的最佳剂量是维持国际标准化比值(international normalized ratio, INR)在 2.0~3.0 可以兼顾疗效与出血风险^[96]。对于接受抗凝治疗仍发生缺血性脑卒中或 TIA 的心房颤动患者,没有证据支持增加用药剂量能够预防缺血性事件。

一项荟萃分析结果提示对于合并心房颤动的缺血性脑卒中或 TIA 患者,若不能接受口服抗凝药物治疗,阿司匹林单药治疗有效^[97]。氯吡格雷联合厄贝沙坦预防心房颤动患者发生血管事件研究(Atrial Fibrillation Clopidogrel Trial With Irbesartan for Prevention of Vascular Events, ACTIVE-A)^[98]证实了不适宜抗凝治疗的心房颤动患者使用阿司匹林联合氯吡格雷治疗的益处,但会增加出血风险。ACTIVE-W 研究^[99]证实了在心房颤动患者中,抗凝优于双联抗血小板治疗。欧洲心房颤动试验(European Atrial Fibrillation Trial, EAFT)^[95]同样证实,对于合并心房颤动的 TIA 或轻型脑卒中患者,抗凝治疗优于抗血小板治疗。

新型口服抗凝药服用方便且无需调整剂量和频繁监测 INR 值,且非瓣膜心房颤动患者获益明确、出血风险低,而得到近年各国指南的推荐。多项 RCT 研究^[100-104]验证了达比加群、利伐沙班、阿哌沙班以及依度沙班在心房颤动患者中预防脑卒中及栓塞事件的有效性及安全性。新型口服抗凝药物为心房颤动患者血栓栓塞并发症的预防提供了新的选择,但由于在我国应用的时间和临床经验有限,广泛使用仍有困难,华法林仍然是首选的口服的抗凝药物。肝素急性脑栓塞中使用的研究(Heparin in Acute Embolic Stroke Trial, HAEST)^[105]是唯一探讨抗凝时机的 RCT 研究。结果显示,无出血高危因素的患者 30 h 内应用低分子肝素或阿司匹林的出血风险低^[106]。EAFT 研究提示发病 14 d 内启动抗凝治疗有效^[95]。美国胸科医学会(American College of Chest Physicians, ACCP)于 2012 年推荐^[96],对于非大面积脑梗死和未合并其他出血风险的心源性栓塞患者,推荐在 2 周内启动抗凝治疗。对于出血风险高,栓塞面积大或血压控制不良的患者,抗凝时间应延长到 14 d 之后。2013 年欧洲心脏节律协会非瓣膜性心房颤动患者服用新型口服抗凝剂临床实践指南建议,抗凝的时机要考虑脑卒中病灶大小和严重程度,建议 TIA 后 1 d 即可抗凝;非致残性的小面积梗死,应在 3 d 后抗凝,中度面积梗死应在 6 d 后使用;而大面积梗死应等待至少 2~3 周^[106-107]。2014

年加拿大心房颤动管理指南^[108]强调:具有口服抗凝药适应证的机械瓣膜、风湿性二尖瓣狭窄、肾小球滤过率 $15 \sim 30 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 1.73 \text{ m}^{-2}$ 的患者应该首选华法林而非新型口服抗凝药物。

在我国,首发缺血性脑卒中或 TIA 患者心房颤动的患病率为 11.45%,这一数据显著低于国外(17.8%~24.6%)^[109-112],提示我国缺血性脑卒中或 TIA 患者心房颤动的检出率低。在目前常规检测手段下(常规心电图或 24 h 心电监测),约 10% 的缺血性脑卒中或 TIA 患者在住院期间检出新发心房颤动^[113]。卒中患者阵发性心房颤动监测登记(the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time, SMART)^[114]采用连续 30 d 心电监测方法,可将心房颤动检出率提高 11%。EMBRACE 研究(Event Monitor Belt for Recording Atrial Fibrillation after a Cerebral Ischemic Event)^[115]以常规 24 h 动态心电监测未发现心房颤动的近期隐源性缺血性脑卒中或 TIA 患者为研究人群,比较 30 d 心电监测和重复 24 h 动态心电监测检出阵发性心房颤动的检出率,结果显示,重复 24 h 动态心电监测记录中只发现 4% 的心房颤动,而在 30 d 的心电记录中发现 20%。延长心电监测时间可提高心房颤动的检出率,这对于预防心房颤动导致的心源性栓塞意义重大。

推荐意见:(1)对伴有心房颤动(包括阵发性)的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐使用适当剂量的华法林口服抗凝治疗,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)新型口服抗凝剂可作为华法林的替代药物,新型口服抗凝剂包括达比加群、利伐沙班、阿哌沙班以及依度沙班(I 级推荐, A 级证据),选择何种药物应考虑个体化因素。(3)伴有心房颤动的缺血性脑卒中或 TIA 患者,若不能接受口服抗凝药物治疗,推荐应用阿司匹林单药治疗(I 级推荐, A 级证据)。也可以选择阿司匹林联合氯吡格雷抗血小板治疗(II 级推荐, B 级证据)。(4)伴有心房颤动的缺血性脑卒中或 TIA 患者,应根据缺血的严重程度和出血转化的风险,选择抗凝时机。建议出现神经功能症状 14 d 内给予抗凝治疗预防脑卒中复发,对于出血风险高的患者,应适当延长抗凝时机(II 级推荐, B 级证据)。(5)缺血性脑卒中或 TIA 患者,尽可能接受 24 h 的动态心电图检查。对于原因不明的患者,建议延长心电监测时间,以确定有无抗凝治疗指征(II 级推荐, B 级证据)。

二、其他心源性栓塞

急性心肌梗死后缺血性脑卒中为心肌梗死的心脏外并发症之一。大面积心肌梗死尤其是前壁心肌梗死伴心尖受累容易出现左心室附壁血栓,若患者出血风险较低,应考虑抗凝治疗以预防血栓的发生。附壁血栓一旦诊断,需应用维生素 K 拮抗剂口服抗凝治疗,但在已行支架置入术治疗并进行双联抗血小板治疗时,加用口服抗凝剂可增高患者的出血风险,因此在充分考虑患者意愿的情况下,抗凝加双联抗血小板治疗仅用于 ST 段抬高型心肌梗死(ST-segment elevation myocardial infarction)出现体循环或静脉血栓栓塞事件风险大于出血风险时。当需要采用三联抗栓治疗时,需控制 INR 范围在 2.0 ~ 2.5。

瓣膜性心脏病(二尖瓣狭窄、二尖瓣环钙化、二尖瓣反流,二尖瓣脱垂、主动脉瓣病变、人工心脏瓣膜、生物瓣膜)也能增加心源性栓塞导致的脑血管病事件。瓣膜性心脏病的抗栓治疗对减少血栓形成具有重要意义,但同时必须考虑到其可能会增加出血风险,因此,抗栓治疗需要在血栓形成和出血风险之间寻找最佳平衡点^[116-118]。总之,心脏疾病导致的心源性栓塞脑卒中患者应尽早于心血管病科就诊。

推荐意见:(1)伴有急性心肌梗死的缺血性脑卒中或 TIA 患者,影像学检查发现左室附壁血栓形成,推荐给予至少 3 个月的华法林口服抗凝治疗(目标 INR 值为 2.5;范围 2.0 ~ 3.0; II 级推荐, B 级证据)。如无左室附壁血栓形成,但发现前壁无运动或异常运动,也应考虑给予 3 个月的华法林口服抗凝治疗(目标 INR 值为 2.5;范围 2.0 ~ 3.0; II 级推荐, B 级证据)。(2)对于有风湿性二尖瓣病变但无心房颤动及其他危险因素(如颈动脉狭窄)的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐给予华法林口服抗凝治疗(目标 INR 值为 2.5;范围 2.0 ~ 3.0; II 级推荐, B 级证据)。(3)对于已使用华法林抗凝治疗的风湿性二尖瓣疾病患者,发生缺血性脑卒中或 TIA 后,不应常规联用抗血小板治疗(III 级推荐, C 级证据)。但在使用足量的华法林治疗过程中仍出现缺血性脑卒中或 TIA 时,可加用阿司匹林抗血小板治疗(II 级推荐, B 级证据)。(4)不伴有心房颤动的非风湿性二尖瓣病变或其他瓣膜病变(局部主动脉弓、二尖瓣环钙化、二尖瓣脱垂等)的缺血性脑卒中或 TIA 患者,可以考虑抗血小板聚集治疗(II 级推荐, B 级证据)。(5)对于植入人工心脏瓣膜的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐给予长期华法林口服抗

凝治疗(II 级推荐, B 级证据)。(6)对于已经植入人工心脏瓣膜的既往有缺血性脑卒中或 TIA 病史的患者,若出血风险低,可在华法林抗凝的基础上加用阿司匹林(II 级推荐, B 级证据)。

症状性大动脉粥样硬化性缺血性脑卒中或 TIA 的非药物治疗

一、颈动脉颅外段狭窄

目前,颈动脉内膜剥脱术(carotid endarterectomy, CEA)和颈动脉支架置入术(carotid artery stenting, CAS)已成为症状性颈动脉狭窄除内科药物治疗外的主要治疗手段。

北美症状性颈动脉内膜切除术研究(North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET)^[119]、欧洲颈动脉手术试验(European Carotid Surgery Trial, ECST)^[120]以及退伍军人合作研究(Veterans Affairs Cooperative Study Program)^[121] 3 项研究结果显示,重度颈动脉狭窄(狭窄程度 70% ~ 99%)患者,CEA 联合药物治疗在预防致残性脑卒中复发或死亡风险优于单纯药物治疗,而中度颈动脉狭窄(狭窄程度 50% ~ 69%)患者,可权衡手术利弊后考虑施行 CEA;对于轻度颈动脉狭窄(狭窄程度 < 50%)的患者,手术风险大于获益。上述 3 项研究结果的荟萃分析显示,对于颈内动脉颅外段近全狭窄(>99%)或闭塞的患者,CEA 远期疗效不佳^[122]。治疗时机方面,上述 3 项研究结果表明,脑卒中复发多发生于首次缺血事件后 2 周内。对 NASCET 及 ECST 研究结果的进一步分析发现,在急性轻型脑卒中或 TIA 发病后 2 周内早期施行 CEA 能够显著减低发病 30 d 内的脑卒中风险及病死率^[123],因此,如无手术禁忌,应尽早施行 CEA。患者性别、年龄及伴发疾病等因素可能会影响 CEA 的手术风险,部分 RCT 亚组分析提示男性、年龄 > 70 岁的患者可能从 CEA 中更多获益^[124-126]。手术技术水平是围手术期脑卒中事件发生的重要因素,现有的大样本研究报道围术期死亡和卒中复发率约为 6%^[127],考虑到麻醉及围术期管理水平的提高,因此,美国脑卒中协会建议由围术期死亡和卒中复发率 < 6% 的医疗中心及术者开展 CEA^[128]。

CAS 已经成为除 CEA 以外,治疗颅外颈动脉狭窄的另一种重要治疗方法,在颈动脉狭窄脑卒中二级预防研究中,将 CAS 与 CEA 进行了多项对比研究,目前以颈动脉血管形成动脉内膜切除术与支架试验对比研究(Carotid Revascularization

Endarterectomy versus Stenting Trial, CREST) 为代表的几项大型研究结果证实^[125,129-132], 围手术期 30 d 内任何脑卒中和术后同侧脑卒中发生率在 CAS 组 (5.5%) 稍高于 CEA 组 (3.2%), 但 CEA 组心肌梗死的发生率 (2.3%) 高于 CAS 组 (1.0%), 但两者差异无统计学意义, 中长期的随访显示经两种治疗后, 脑卒中发生率也无明显差异。说明 CAS 对颈动脉狭窄的治疗仍是可供选择的一种方法, CEA 和 CAS 不是相互排斥的关系, 应是相互补充的关系。

推荐意见: (1) 对于近期发生 TIA 或 6 个月内发生缺血性脑卒中合并同侧颈动脉颅外段严重狭窄 (70% ~ 99%) 的患者, 如果预计围手术期死亡和卒中复发 < 6%, 推荐进行 CEA 或 CAS 治疗 (I 类, A 级证据)。CEA 或 CAS 的选择应依据患者个体化情况 (II 级推荐, B 级证据)。(2) 对于近期发生 TIA 或 6 个月内发生缺血性脑卒中合并同侧颈动脉颅外段中度狭窄 (50% ~ 69%) 的患者, 如果预计围手术期死亡和卒中复发 < 6%, 推荐进行 CEA 或 CAS 治疗 (I 类, A 级证据)。CEA 或 CAS 的选择应依据患者个体化情况 (II 级推荐, B 级证据)。(3) 颈动脉颅外段狭窄程度 < 50% 时, 不推荐行 CEA 或 CAS 治疗 (I 级推荐, A 级证据)。(4) 当缺血性脑卒中或 TIA 患者有行 CEA 或 CAS 的治疗指征时, 如果无早期再通禁忌证, 应在 2 周内进行手术 (II 级推荐, B 级证据)。

二、颅外椎动脉狭窄

虽然有样本量较小的研究报道了手术治疗椎动脉疾病长期随访效果良好^[133], 但目前尚无后循环疾病手术治疗的相关 RCT, 手术治疗椎动脉阻塞性疾病并未在临床上广泛推广。随着血管内治疗技术的蓬勃发展, 手术治疗现在已被血管内治疗所取代, 但目前仍然没有相关 RCT 证实血管内治疗优于药物规范治疗。在 1 篇椎动脉近端狭窄的综述中指出, 血管内治疗死亡风险为 0.3%, 围手术期神经系统并发症风险为 5.5%, 在 14.2 个月的随访期内, 后循环脑卒中率为 0.7%。平均 12 个月后, 26% 的患者发生了再狭窄, 但是并不始终伴有症状复发^[134]。椎动脉近端狭窄支架置入有很高的操作成功率, 手术难度并不高于其他部位, 其特殊之处是比较高的再狭窄率。

推荐意见: 症状性颅外椎动脉粥样硬化狭窄患者, 内科药物治疗无效时, 可选择支架置入术作为内科药物治疗辅助技术手段 (II 级推荐, C 级证据)。

三、锁骨下动脉狭窄和头臂干狭窄

动脉粥样硬化多累及锁骨下动脉和头臂干, 严重狭窄可引发一系列临床症状 (如上肢缺血或锁骨下动脉盗血综合征等)。对有症状的患者应该考虑通过血管内技术或者外科手术进行锁骨下动脉血运重建。研究表明, 手术治疗锁骨下动脉或头臂干狭窄的并发症率和病死率很低, 且能够保持良好的长期血管通畅^[135-136]。也可采用球囊成形术、斑块旋切和支架置入治疗锁骨下动脉狭窄, 但目前没有 RCT 对上述方法与外科血运重建方法进行比较。在锁骨下动脉和头臂干阻塞性疾病的治疗中, 血管内支架术成为开胸外科手术的一种替代选择。多项研究报道证实, 进行锁骨下动脉和头臂干的血管成形术和支架置入术的技术成功率和安全性很高, 但是仍缺乏长期随访数据^[134,137-141]。

推荐意见: (1) 锁骨下动脉狭窄或闭塞引起后循环缺血症状 (锁骨下动脉窃血综合征) 的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 如果标准内科药物治疗无效, 且无手术禁忌, 可行支架置入术或外科手术治疗 (II 级推荐, C 级证据)。(2) 颈总动脉或者头臂干病变导致的 TIA 和缺血性脑卒中患者, 内科药物治疗无效, 且无手术禁忌, 可行支架置入术或外科手术治疗 (II 级推荐, C 级证据)。

四、颅内动脉狭窄

颅内动脉粥样硬化是最常见的脑卒中病因之一, 且与脑卒中再发高风险相关^[142]。介入治疗是症状性颅内动脉粥样硬化病变的治疗手段之一。虽然国内、外部分小样本研究显示了颅内动脉支架治疗缺血性脑卒中或 TIA 具有一定的效果^[143-151], 但均非随机对照试验。SAMMPRIS 研究^[14] 比较了单纯强化内科药物治疗和颅内动脉支架治疗联合强化内科药物治疗在症状性颅内动脉狭窄患者中脑卒中再发的预防作用, 结果显示, 颅内动脉支架治疗后 30 d 内主要终点事件发生率较高 (14.7%), 而单纯药物治疗组发生率低 (5.8%), 且支架治疗组的终点事件发生率明显高于此前的登记试验。我国一项基于中国人群的症状性大脑中动脉狭窄患者的 RCT 结果显示, 血管内治疗联合药物治疗组与单纯药物治疗组相比, 虽然没有明显的优势 (两组 30 d 及 1 年终点事件发生率差异无统计学意义), 但具有同样的安全性^[152]。目前支架治疗症状性颅内动脉狭窄仍存在争议, 仍需要更多的临床试验加以证实。

推荐意见: 对于症状性颅内动脉粥样硬化性狭窄 $\geq 70\%$ 的缺血性脑卒中或 TIA 患者, 在标准内科

药物治疗无效的情况下,可选择血管内介入治疗作为内科药物治疗的辅助技术手段,但患者的选择应严格和慎重(Ⅲ级推荐,C级证据)。

其他特殊情况下脑卒中患者的治疗

一、动脉夹层

颈动脉和椎动脉夹层是较为常见的缺血性脑卒中病因。颈动脉夹层占缺血性脑卒中病因构成的 2%。约 15% 的青年脑卒中患者是由颈动脉夹层引起的。颈动脉夹层可在没有任何前驱症状的情况下自发出现;一些轻微创伤例如颈部的过伸或过屈、脊椎按摩、咳嗽、呕吐均有可能导致颈动脉夹层。内膜下夹层通常导致血管狭窄,外膜下夹层则会导致动脉瘤样改变。动脉夹层导致缺血性脑卒中的主要机制是早期血栓栓塞,少数为低灌注。夹层动脉瘤引起脑卒中或动脉破裂的风险较低。颈动脉和椎动脉夹层常可随时间延长而愈合。观察性研究显示,抗血小板和抗凝治疗的脑卒中复发风险相似^[153]。

推荐意见:(1) 颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性脑卒中或 TIA 患者,至少进行 3~6 个月的抗凝或抗血小板治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2) 有颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性脑卒中或 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,可以考虑支架置入术(Ⅱ级推荐,C级证据)。(3) 颅外颈动脉或椎动脉夹层的缺血性脑卒中或 TIA 患者,如果不具有血管内治疗指征或血管内治疗失败,可考虑外科手术治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。

二、卵圆孔未闭(patent foramen ovale,PFO)

PFO 可见于 15%~25% 的成年人中,与青年人的隐源性脑卒中密切相关。有 PFO 的隐源性脑卒中患者,脑血管事件发生率为 2.53/100 人年^[154]。PICSS(Patent Foramen Ovale in Cryptogenic Stroke Study) 研究报道在 630 例患者中,华法林治疗组患者的 2 年事件发生率为 16.5%,阿司匹林组为 13.2%;在隐源性脑卒中亚组,华法林治疗组的 2 年事件发生率为 9.5%,阿司匹林组为 17.9%。但该项研究缺乏足够的统计效力^[155]。

推荐意见:(1) 伴有 PFO 的缺血性脑卒中或 TIA 患者,如无法接受抗凝治疗,可予抗血小板治疗(Ⅰ级推荐,B级证据)。(2) PFO 伴有静脉源性栓塞的缺血性脑卒中或 TIA 患者,推荐抗凝治疗(Ⅰ级推荐,A级证据);当存在抗凝禁忌时,可考虑放置下腔静脉过滤器(Ⅱ级推荐,B级证据)。(3) PFO

不伴深静脉血栓的缺血性脑卒中或 TIA 患者,不建议行 PFO 封堵术(Ⅰ级推荐,A级证据)。PFO 伴有深静脉血栓的缺血性脑卒中或 TIA 患者,可考虑 PFO 封堵术(Ⅱ级推荐,B级证据)。

三、未破裂动脉瘤

未破裂动脉瘤的总体破裂风险为 0.05%~2.00%/年。日本的一项观察性研究显示,374 例缺血性脑卒中患者中,MRA 检查发现 3.5% 有未破裂动脉瘤,这一比例与健康对照组差异无统计学意义,随访 3 个月未观察到动脉瘤破裂^[156]。韩国的一项观察性研究显示,314 例缺血性脑卒中患者中,DSA 检查发现 6.1%~6.6% 的患者有未破裂动脉瘤。女性、高龄患者相对多发。这些患者接受抗栓治疗,随访 2 年未观察到动脉瘤破裂,有动脉瘤患者与无动脉瘤患者的临床结局无明显差异^[157]。

推荐意见:伴有小的未破裂动脉瘤(直径 < 10 mm)的缺血性脑卒中或 TIA 患者,抗血小板治疗可能是安全的(Ⅱ级推荐,C级证据)。

四、烟雾病

烟雾病好发于青少年,女性多见,男女比例为 1:1.8~1.9,约 10% 的患者有家族史。登记研究显示,在首次发作中,TIA 占 44%,缺血性脑卒中占 17%,出血性脑卒中占 19%^[158]。青少年患者以缺血型表现多见,出血型所占比例随年龄增长而增高。多项研究结果显示,直接或间接再血管化手术可以减少脑卒中的复发风险、提高生活能力、改善长期预后^[159-162]。

推荐意见:烟雾病患者发生缺血性脑卒中或 TIA 时,应首先考虑颅内外血管重建手术治疗。不能接受手术治疗者,建议口服抗血小板治疗。长期服用抗血小板药物或服用两种及以上抗血小板药物会增加出血风险(Ⅱ级推荐,C级证据)。

五、颅内出血后抗栓药物的使用

有关颅内出血急性期后抗栓药物的使用研究,大多是小规模的观察性研究。加拿大的观察性队列研究显示,服用华法林期间发生颅内出血者,在院内重启华法林治疗后,1 年内有 2.5% 复发颅内出血。这一比例并不高于未服用华法林者自发性脑出血后 1 年内的再出血的比例(2.1%~3.7%)^[163]。中国的一项研究表明,颅内出血后服用阿司匹林的患者,其颅内出血的年复发率与未服用阿司匹林的颅内出血者相当,而血管事件发生率减少 50%^[164]。缺血性脑卒中出血转化患者多数无症状或症状轻微,小样本研究显示继续抗栓治疗安全可靠^[165]。

推荐意见:(1)抗栓治疗相关颅内出血发生后,应评估患者的抗栓风险及效益,选择是否继续抗栓治疗(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)在急性脑出血、蛛网膜下腔出血或硬膜下血肿后,患者如需恢复或启动抗栓治疗,建议在发病 1 周后开始(Ⅱ级推荐,B级证据)。(3)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,可以考虑继续进行抗栓治疗(Ⅱ级推荐,C级证据)。

指南指导的二级预防药物依从性

各国指南均指出,脑卒中或 TIA 患者规范的二级预防药物治疗能够显著降低脑卒中复发风险、改善临床预后,但是患者是否具有良好的药物依从性是能否持续二级预防的关键。影响依从性的因素主要包括医生因素、患者因素以及医疗体系因素^[166]。国内外观察性研究显示,具有良好的药物依从性的缺血性脑卒中或 TIA 患者,临床预后更好^[167-170]。研究数据显示,缺血性脑卒中或 TIA 患者出院后二级预防用药的依从性随着时间的延长而逐渐下降^[167-168, 171]。我国 CNSR 数据库显示,我国出院 3 个月后的缺血性脑卒中和 TIA 患者,仅有 63.6% 的患者持续服用所有出院时开具的脑卒中二级预防用药。针对于此,我国启动了我国缺血性脑卒中二级预防标准化治疗(Standard Medical Management in Secondary Prevention of Ischemic Stroke in China, SMART)研究^[172],虽然在缺血性脑卒中二级预防标准化治疗系统下仅有限地改善了药物依从性,且并未改善患者的临床预后,但是该研究为我国脑卒中患者的二级预防治疗探索提供了新的道路。

推荐意见:(1)缺血性脑卒中或 TIA 患者二级预防的药物依从性影响脑卒中患者的临床预后(Ⅱ级推荐,B级证据)。(2)医生因素、患者因素以及医疗体系因素均影响患者的二级预防药物依从性(Ⅲ级推荐,C级证据)。(3)规范的二级预防流程,可能会提高二级预防药物的实施率(Ⅱ级推荐,B级证据)。

执笔 王拥军、王春雪、缪中荣

专家委员会成员(以姓氏拼音排序) 蔡晓杰、崔丽英、董强、高山、龚涛、郭毅、韩钊、贺茂林、胡波、黄家星、黄如训、黄一宁、李继梅、李新、李焰生、李正仪、刘鸣、刘新峰、刘运海、陆正齐、吕传真、彭斌、蒲传强、秦超、饶明俐、宋水江、田成林、王纪佐、王伟、王拥军、王文志、王春雪、吴波、吴钢、吴江、吴世政、武剑、徐安定、徐恩、徐运、许予明、杨弋、曾进胜、张黎明、张微微、张祥建、张苏明、赵性泉、周华东、周盛年、朱遂强、朱榆红

志谢 边立衡、陈步星、董可辉、杜万良、冀瑞俊、贾茜、荆京、李子孝、李姝雅、莫大鹏、马力、王伊龙、王展、吴硕琳、杨洋、杨雅琴、叶迅、张东

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Cui L, Ji X, et al. The China National Stroke Registry for patients with acute cerebrovascular events; design, rationale, and baseline patient characteristics [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6 (4): 355-361.
- [2] Wang Y, Xu J, Zhao X, et al. Association of hypertension with stroke recurrence depends on ischemic stroke subtype [J]. *Stroke*, 2013, 44(5): 1232-1237.
- [3] 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010 [J]. *中华神经科杂志*, 2010, 43(2): 154-160.
- [4] Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies [J]. *Neurology*, 2004, 62(4): 569-573.
- [5] Kaplan RC, Tirschwell DL, Longstreth WT Jr, et al. Vascular events, mortality, and preventive therapy following ischemic stroke in the elderly [J]. *Neurology*, 2005, 65(6): 835-842.
- [6] Dhamoon MS, Tai W, Boden-Albala B, et al. Risk of myocardial infarction or vascular death after first ischemic stroke: the Northern Manhattan Study [J]. *Stroke*, 2007, 38(6): 1752-1758.
- [7] Wang J, Zhang L, Wang F, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in China: results from a national survey [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(11): 1355-1361.
- [8] Group PC. Post-stroke antihypertensive treatment study. A preliminary result [J]. *Chin Med J*, 1995, 108(9): 710-717.
- [9] Group PC. Randomised trial of a perindopril-based blood-pressure-lowering regimen among 6,105 individuals with previous stroke or transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2001, 358(9287): 1033-1041.
- [10] Liu L, Wang Z, Gong L, et al. Blood pressure reduction for the secondary prevention of stroke: a Chinese trial and a systematic review of the literature [J]. *Hypertens Res*, 2009, 32(11): 1032-1040.
- [11] James PA, Oparil S, Carter BL, et al. 2014 evidence-based guideline for the management of high blood pressure in adults: report from the panel members appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 507-520.
- [12] Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association [J]. *Stroke*, 2014, 45(7): 2160-2236.
- [13] Pergola PE, White CL, Szychowski JM, et al. Achieved blood pressures in the secondary prevention of small subcortical strokes (SPS3) study: challenges and lessons learned [J]. *Am J Hypertens*, 2014, 27(8): 1052-1060.
- [14] Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 993-1003.
- [15] Forster A, Szabo K, Hennerici MG. Pathophysiological concepts of stroke in hemodynamic risk zones-do hypoperfusion and embolism interact? [J]. *Nat Clin Pract Neurol*, 2008, 4(4): 216-225.
- [16] He J, Zhang Y, Xu T, et al. Effects of immediate blood pressure reduction on death and major disability in patients with acute ischemic stroke: the CATIS randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2014, 311(5): 479-489.

- [17] Amarenco P, Bogousslavsky J, Callahan A, 3rd, et al. High-dose atorvastatin after stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355(6): 549-559.
- [18] Goldstein LB, Amarenco P, Lamonte M, et al. Relative effects of statin therapy on stroke and cardiovascular events in men and women: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) Study[J]. *Stroke*, 2008, 39(9): 2444-2448.
- [19] Sillesen H, Amarenco P, Hennerici MG, et al. Atorvastatin reduces the risk of cardiovascular events in patients with carotid atherosclerosis: a secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Stroke*, 2008, 39(12): 3297-3302.
- [20] Amarenco P, Benavente O, Goldstein LB, et al. Results of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial by stroke subtypes[J]. *Stroke*, 2009, 40(4): 1405-1409.
- [21] Amarenco P, Goldstein LB, Callahan A 3rd, et al. Baseline blood pressure, low- and high-density lipoproteins, and triglycerides and the risk of vascular events in the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial[J]. *Atherosclerosis*, 2009, 204(2): 515-520.
- [22] Chaturvedi S, Zivin J, Breazna A, et al. Effect of atorvastatin in elderly patients with a recent stroke or transient ischemic attack [J]. *Neurology*, 2009, 72(8): 688-694.
- [23] Callahan A, Amarenco P, Goldstein LB, et al. Risk of stroke and cardiovascular events after ischemic stroke or transient ischemic attack in patients with type 2 diabetes or metabolic syndrome: secondary analysis of the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels (SPARCL) trial [J]. *Arch Neurol*, 2011, 68(10): 1245-1251.
- [24] Putaala J, Haapaniemi E, Kaste M, et al. Statins after ischemic stroke of undetermined etiology in young adults[J]. *Neurology*, 2011, 77(5): 426-430.
- [25] Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines [J]. *Circulation*, 2014, 129(25 Suppl 2): S1-45.
- [26] Flint AC, Conell C, Rao VA, et al. Effect of statin use during hospitalization for intracerebral hemorrhage on mortality and discharge disposition[J]. *JAMA Neurol*, 2014, 71(11): 1364-1371.
- [27] Pan YS, Jing J, Wang YL, et al. Use of statin during hospitalization improves the outcome after intracerebral hemorrhage [J]. *CNS Neurosci Ther*, 2014, 20(6): 548-555.
- [28] Ivey FM, Ryan AS, Hafer-Macko CE, et al. High prevalence of abnormal glucose metabolism and poor sensitivity of fasting plasma glucose in the chronic phase of stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2006, 22(5-6): 368-371.
- [29] Jia Q, Zhao X, Wang C, et al. Diabetes and poor outcomes within 6 months after acute ischemic stroke: the China National Stroke Registry[J]. *Stroke*, 2011, 42(10): 2758-2762.
- [30] Matz K, Keresztes K, Tatschl C, et al. Disorders of glucose metabolism in acute stroke patients: an underrecognized problem [J]. *Diabetes Care*, 2006, 29(4): 792-797.
- [31] Jia Q, Zheng H, Zhao X, et al. Abnormal glucose regulation in patients with acute stroke across China: prevalence and baseline patient characteristics[J]. *Stroke*, 2012, 43(3): 650-657.
- [32] Hier DB, Foulkes MA, Swintonowski M, et al. Stroke recurrence within 2 years after ischemic infarction[J]. *Stroke*, 1991, 22(2): 155-161.
- [33] Li G, Zhang P, Wang J, et al. The long-term effect of lifestyle interventions to prevent diabetes in the China Da Qing Diabetes Prevention Study: a 20-year follow-up study[J]. *Lancet*, 2008, 371(9626): 1783-1789.
- [34] Li G, Zhang P, Wang J, et al. Cardiovascular mortality, all-cause mortality, and diabetes incidence after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance in the Da Qing Diabetes Prevention Study: a 23-year follow-up study[J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2014, 2(6): 474-480.
- [35] Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin [J]. *N Engl J Med*, 2002, 346(6): 393-403.
- [36] ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes [J]. *N Engl J Med*, 2008, 358(24): 2560-2572.
- [37] Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes [J]. *Ann Intern Med*, 2009, 151(6): 394-403.
- [38] Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials[J]. *Lancet*, 2009, 373(9677): 1765-1772.
- [39] Wilcox R, Bousser MG, Betteridge DJ, et al. Effects of pioglitazone in patients with type 2 diabetes with or without previous stroke: results from PROactive (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events 04) [J]. *Stroke*, 2007, 38(3): 865-873.
- [40] Farmer AJ, Wade AN, French DP, et al. Blood glucose self-monitoring in type 2 diabetes: a randomised controlled trial[J]. *Health Technol Assess*, 2009, 13(15): iii-iv, ix-xi, 1-50.
- [41] Control G, Turnbull FM, Abraira C, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes [J]. *Diabetologia*, 2009, 52(11): 2288-2298.
- [42] American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2013[J]. *Diabetes Care*, 2013, 36 Suppl 1: S11-66.
- [43] Buse JB, Ginsberg HN, Bakris GL, et al. Primary prevention of cardiovascular diseases in people with diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association and the American Diabetes Association [J]. *Diabetes Care*, 2007, 30(1): 162-172.
- [44] Wolf PA, D'Agostino RB, Kannel WB, et al. Cigarette smoking as a risk factor for stroke. The Framingham Study [J]. *JAMA*, 1988, 259(7): 1025-1029.
- [45] Shinton R, Beevers G. Meta-analysis of relation between cigarette smoking and stroke [J]. *BMJ*, 1989, 298(6676): 789-794.
- [46] Howard G, Wagenknecht LE, Cai J, et al. Cigarette smoking and other risk factors for silent cerebral infarction in the general population [J]. *Stroke*, 1998, 29(5): 913-917.
- [47] Iribarren C, Darbinian J, Klatsky AL, et al. Cohort study of exposure to environmental tobacco smoke and risk of first ischemic stroke and transient ischemic attack [J]. *Neuroepidemiology*, 2004, 23(1-2): 38-44.
- [48] He Y, Lam TH, Jiang B, et al. Passive smoking and risk of peripheral arterial disease and ischemic stroke in Chinese women who never smoked [J]. *Circulation*, 2008, 118(15): 1535-1540.
- [49] Oono IP, Mackay DF, Pell JP. Meta-analysis of the association between secondhand smoke exposure and stroke [J]. *J Public Health (Oxf)*, 2011, 33(4): 496-502.
- [50] Zhang X, Shu XO, Yang G, et al. Association of passive smoking by husbands with prevalence of stroke among Chinese women nonsmokers [J]. *Am J Epidemiol*, 2005, 161(3): 213-218.
- [51] Kawachi I, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Smoking cessation and decreased risk of stroke in women [J]. *JAMA*, 1993, 269(2): 232-236.
- [52] Wannamethee SG, Shaper AG, Whincup PH, et al. Smoking

- cessation and the risk of stroke in middle-aged men[J]. *JAMA*, 1995, 274(2): 155-160.
- [53] Papadakis S, Aitken D, Gocan S, et al. A randomised controlled pilot study of standardised counselling and cost-free pharmacotherapy for smoking cessation among stroke and TIA patients[J]. *BMJ Open*, 2011, 1(2): e000366.
- [54] Stead LF, Lancaster T. Combined pharmacotherapy and behavioural interventions for smoking cessation[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, 10: CD008286.
- [55] Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death[J]. *N Engl J Med*, 2005, 353(19): 2034-2041.
- [56] Marshall NS, Wong KK, Cullen SR, et al. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort[J]. *J Clin Sleep Med*, 2014, 10(4): 355-362.
- [57] Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis[J]. *J Clin Sleep Med*, 2010, 6(2): 131-137.
- [58] Good DC, Henkle JQ, Gelber D, et al. Sleep-disordered breathing and poor functional outcome after stroke[J]. *Stroke*, 1996, 27(2): 252-259.
- [59] Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, et al. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up[J]. *Arch Intern Med*, 2008, 168(3): 297-301.
- [60] Kaneko Y, Hajek VE, Zivanovic V, et al. Relationship of sleep apnea to functional capacity and length of hospitalization following stroke[J]. *Sleep*, 2003, 26(3): 293-297.
- [61] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Jr, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults[J]. *J Clin Sleep Med*, 2009, 5(3): 263-276.
- [62] Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006, 19(3): CD001106.
- [63] Parra O, Sánchez-Armengol A, Bonnin M, et al. Early treatment of obstructive apnoea and stroke outcome: a randomised controlled trial[J]. *Eur Respir J*, 2011, 37(5): 1128-1136.
- [64] Brown DL, Chervin RD, Kalbfleisch JD, et al. Sleep apnea treatment after stroke (SATS) trial: is it feasible? [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(8): 1216-1224.
- [65] Bravata DM, Concato J, Fried T, et al. Continuous positive airway pressure: evaluation of a novel therapy for patients with acute ischemic stroke[J]. *Sleep*, 2011, 34(9): 1271-1277.
- [66] Sandberg O, Franklin KA, Bucht G, et al. Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study [J]. *Eur Respir J*, 2001, 18(4): 630-634.
- [67] Ryan CM, Bayley M, Green R, et al. Influence of continuous positive airway pressure on outcomes of rehabilitation in stroke patients with obstructive sleep apnea[J]. *Stroke*, 2011, 42(4): 1062-1067.
- [68] Hsu CY, Vennelle M, Li HY, et al. Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure[J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2006, 77(10): 1143-1149.
- [69] Madonna P, de Stefano V, Coppola A, et al. Hyperhomocysteinemia and other inherited prothrombotic conditions in young adults with a history of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2002, 33(1): 51-56.
- [70] Wald DS, Law M, Morris JK. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis [J]. *BMJ*, 2002, 325(7374): 1202.
- [71] Homocysteine Studies Collaboration. Homocysteine and risk of ischemic heart disease and stroke: a meta-analysis [J]. *JAMA*, 2002, 288(16): 2015-2022.
- [72] Holmes MV, Newcombe P, Hubacek JA, et al. Effect modification by population dietary folate on the association between MTHFR genotype, homocysteine, and stroke risk: a meta-analysis of genetic studies and randomised trials [J]. *Lancet*, 2011, 378(9791): 584-594.
- [73] Lonn E, Yusuf S, Arnold MJ, et al. Homocysteine lowering with folic acid and B vitamins in vascular disease [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(15): 1567-1577.
- [74] Spence JD, Bang H, Chambless LE, et al. Vitamin Intervention For Stroke Prevention trial: an efficacy analysis [J]. *Stroke*, 2005, 36(11): 2404-2409.
- [75] VITATOPS Trial Study Group. B vitamins in patients with recent transient ischaemic attack or stroke in the VITAMINS TO Prevent Stroke (VITATOPS) trial: a randomised, double-blind, parallel, placebo-controlled trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(9): 855-865.
- [76] Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomised controlled pilot trial [J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6(11): 961-969.
- [77] Wang Y, Wang Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with aspirin in acute minor stroke or transient ischemic attack [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(1): 11-19.
- [78] Wong KS, Chen C, Fu J, et al. Clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone for reducing embolisation in patients with acute symptomatic cerebral or carotid artery stenosis (CLAIR study): a randomised, open-label, blinded-endpoint trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(5): 489-497.
- [79] Derdeyn CP, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Aggressive medical treatment with or without stenting in high-risk patients with intracranial artery stenosis (SAMMPRIS): the final results of a randomised trial [J]. *Lancet*, 2014, 383(9914): 333-341.
- [80] Chimowitz MI, Lynn MJ, Howlett-Smith H, et al. Comparison of warfarin and aspirin for symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. *N Engl J Med*, 2005, 352(13): 1305-1316.
- [81] 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 [J]. *Lancet*, 2004, 364(9431): 331-337.
- [82] Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events [J]. *N Engl J Med*, 2006, 354(16): 1706-1717.
- [83] Hankey GJ, Johnston SC, Easton JD, et al. Effect of clopidogrel plus ASA vs. ASA early after TIA and ischaemic stroke: a substudy of the CHARISMA trial [J]. *Int J Stroke*, 2011, 6(1): 3-9.
- [84] SPS Investigators, Benavente OR, Hart RG, et al. Effects of clopidogrel added to aspirin in patients with recent lacunar stroke [J]. *N Engl J Med*, 2012, 367(9): 817-825.
- [85] Lee M, Saver JL, Hong KS, et al. Risk-benefit profile of long-term dual-versus single-antiplatelet therapy among patients with ischemic stroke: a systematic review and meta-analysis [J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(7): 463-470.
- [86] Amarenco P, Davis S, Jones EF, et al. Clopidogrel plus aspirin versus warfarin in patients with stroke and aortic arch plaques [J]. *Stroke*, 2014, 45(5): 1248-1257.
- [87] Huang Y, Cheng Y, Wu J, et al. Cilostazol as an alternative to aspirin after ischaemic stroke: a randomised, double-blind, pilot study [J]. *Lancet Neurol*, 2008, 7(6): 494-499.
- [88] Shinohara Y, Katayama Y, Uchiyama S, et al. Cilostazol for prevention of secondary stroke (CSPS 2): an aspirin-controlled, double-blind, randomised non-inferiority trial [J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9(10): 959-968.

- [89] The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323(22): 1505-1511.
- [90] Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators [J]. *N Engl J Med*, 1992, 327(20): 1406-1412.
- [91] Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation. Analysis of pooled data from five randomized controlled trials [J]. *Arch Intern Med*, 1994, 154(13): 1449-1457.
- [92] McCormick D, Gurwitz JH, Goldberg RJ, et al. Prevalence and quality of warfarin use for patients with atrial fibrillation in the long-term care setting [J]. *Arch Intern Med*, 2001, 161(20): 2458-2463.
- [93] Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, et al. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation [J]. *Stroke*, 2006, 37(4): 1070-1074.
- [94] Wang C, Yang Z, Wang C, et al. Significant underuse of warfarin in patients with nonvalvular atrial fibrillation; results from the China National Stroke Registry [J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2014, 23(5): 1157-1163.
- [95] Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group [J]. *Lancet*, 1993, 342(8882): 1255-1262.
- [96] Lansberg MG, O'Donnell MJ, Khatri P, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for ischemic stroke; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e601S-636S.
- [97] Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients [J]. *BMJ*, 2002, 324(7329): 71-86.
- [98] Connolly SJ, Eikelboom JW, Ng J, et al. Net clinical benefit of adding clopidogrel to aspirin therapy in patients with atrial fibrillation for whom vitamin K antagonists are unsuitable [J]. *Ann Intern Med*, 2011, 155(9): 579-586.
- [99] ACTIVE Writing Group of the ACTIVE Investigators, Connolly S, Pogue J, 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 [J]. *Lancet*, 2006, 367(9526): 1903-1912.
- [100] Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, et al. Apixaban in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 364(9): 806-817.
- [101] Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2009, 361(12): 1139-1151.
- [102] Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2013, 369(22): 2093-2104.
- [103] Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(11): 981-992.
- [104] Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation [J]. *N Engl J Med*, 2011, 365(10): 883-891.
- [105] Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, et al. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial [J]. *Lancet*, 2000, 355(9211): 1205-1210.
- [106] Lee JH, Park KY, Shin JH, et al. Symptomatic hemorrhagic transformation and its predictors in acute ischemic stroke with atrial fibrillation [J]. *Eur Neurol*, 2010, 64(4): 193-200.
- [107] Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, et al. European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of new oral anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation [J]. *Europace*, 2013, 15(5): 625-651.
- [108] Verma A, Cairns JA, Mitchell LB, et al. 2014 focused update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the management of atrial fibrillation [J]. *Can J Cardiol*, 2014, 30(10): 1114-1130.
- [109] Sandercock P, Bamford J, Dennis M, et al. Atrial fibrillation and stroke; prevalence in different types of stroke and influence on early and long term prognosis (Oxfordshire community stroke project) [J]. *BMJ*, 1992, 305(6867): 1460-1465.
- [110] Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, et al. Atrial fibrillation in patients with first-ever stroke: frequency, antithrombotic treatment before the event and effect on clinical outcome [J]. *J Thromb Haemost*, 2005, 3(6): 1218-1223.
- [111] Lamassa M, Di Carlo A, Pracucci G, et al. Characteristics, outcome, and care of stroke associated with atrial fibrillation in Europe: data from a multicenter multinational hospital-based registry (The European Community Stroke Project) [J]. *Stroke*, 2001, 32(2): 392-398.
- [112] Marini C, De Santis F, Sacco S, et al. Contribution of atrial fibrillation to incidence and outcome of ischemic stroke: results from a population-based study [J]. *Stroke*, 2005, 36(6): 1115-1119.
- [113] Rizos T, Güntner J, Jenetzky E, et al. Continuous stroke unit electrocardiographic monitoring versus 24-hour Holter electrocardiography for detection of paroxysmal atrial fibrillation after stroke [J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2689-2694.
- [114] Flint AC, Banki NM, Ren X, et al. Detection of paroxysmal atrial fibrillation by 30-day event monitoring in cryptogenic ischemic stroke: the Stroke and Monitoring for PAF in Real Time (SMART) Registry [J]. *Stroke*, 2012, 43(10): 2788-2790.
- [115] Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, et al. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke [J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(26): 2467-2477.
- [116] Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, et al. 2008 Focused update incorporated into the 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): endorsed by the Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons [J]. *Circulation*, 2008, 118(15): e523-661.
- [117] Joint Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology (ESC), European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), Vahanian A, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012) [J]. *Eur Heart J*, 2012, 33(19): 2451-2496.
- [118] Whitlock RP, Sun JC, Fries SE, et al. Antithrombotic and thrombolytic therapy for valvular disease; Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed; American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines [J]. *Chest*, 2012, 141(2 Suppl): e576S-600S.
- [119] North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial Collaborators. Beneficial effect of carotid endarterectomy in symptomatic patients with high-grade carotid stenosis [J]. *N Engl*

- J Med, 1991, 325(7): 445-453.
- [120] MRC European Carotid Surgery Trial; interim results for symptomatic patients with severe (70-99%) or with mild (0-29%) carotid stenosis. European Carotid Surgery Trialists' Collaborative Group [J]. Lancet, 1991, 337(8752): 1235-1243.
- [121] Mayberg MR, Wilson SE, Yatsu F, et al. Carotid endarterectomy and prevention of cerebral ischemia in symptomatic carotid stenosis. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 309 Trialist Group [J]. JAMA, 1991, 266(23): 3289-3294.
- [122] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Analysis of pooled data from the randomised controlled trials of endarterectomy for symptomatic carotid stenosis [J]. Lancet, 2003, 361(9352): 107-116.
- [123] Rothwell PM, Eliasziw M, Gutnikov SA, et al. Endarterectomy for symptomatic carotid stenosis in relation to clinical subgroups and timing of surgery [J]. Lancet, 2004, 363(9413): 915-924.
- [124] Howard VJ, Lutsep HL, Mackey A, et al. Influence of sex on outcomes of stenting versus endarterectomy: a subgroup analysis of the Carotid Revascularization Endarterectomy versus Stenting Trial (CREST) [J]. Lancet Neurol, 2011, 10(6): 530-537.
- [125] Brott TG, Hobson RW, 2nd, Howard G, et al. Stenting versus endarterectomy for treatment of carotid-artery stenosis [J]. N Engl J Med, 2010, 363(1): 11-23.
- [126] Hugl B, Oldenburg WA, Neuhauser B, et al. Effect of age and gender on restenosis after carotid endarterectomy [J]. Ann Vasc Surg, 2006, 20(5): 602-608.
- [127] Tu JV, Wang H, Bowyer B, et al. Risk factors for death or stroke after carotid endarterectomy: observations from the Ontario Carotid Endarterectomy Registry [J]. Stroke, 2003, 34(11): 2568-2573.
- [128] Brott TG, Halperin JL, Abbara S, et al. 2011 ASA/ACCF/AHA/AANN/AAAS/ACR/ASNR/CNS/SAIP/SCAI/SIR/SNIS/SVM/SVS guideline on the management of patients with extracranial carotid and vertebral artery disease [J]. Stroke, 2011, 42(8): e464-540.
- [129] Yadav JS, Wholey MH, Kuntz RE, et al. Protected carotid-artery stenting versus endarterectomy in high-risk patients [J]. N Engl J Med, 2004, 351(15): 1493-1501.
- [130] Mas JL, Chatellier G, Beyssens B, et al. Endarterectomy versus stenting in patients with symptomatic severe carotid stenosis [J]. N Engl J Med, 2006, 355(16): 1660-1671.
- [131] Eckstein HH, Ringleb P, Allenberg JR, et al. Results of the Stent-Protected Angioplasty versus Carotid Endarterectomy (SPACE) study to treat symptomatic stenoses at 2 years: a multinational, prospective, randomised trial [J]. Lancet Neurol, 2008, 7(10): 893-902.
- [132] International Carotid Stenting Study investigators, Ederle J, Dobson J, et al. Carotid artery stenting compared with endarterectomy in patients with symptomatic carotid stenosis (International Carotid Stenting Study): an interim analysis of a randomised controlled trial [J]. Lancet, 2010, 375(9719): 985-997.
- [133] Berguer R, Flynn LM, Kline RA, et al. Surgical reconstruction of the extracranial vertebral artery: management and outcome [J]. J Vasc Surg, 2000, 31(1 Pt 1): 9-18.
- [134] Eberhardt O, Naegele T, Raygrotzki S, et al. Stenting of vertebrobasilar arteries in symptomatic atherosclerotic disease and acute occlusion: case series and review of the literature [J]. J Vasc Surg, 2006, 43(6): 1145-1154.
- [135] Berguer R, Morasch MD, Kline RA, et al. Cervical reconstruction of the supra-aortic trunks: a 16-year experience [J]. J Vasc Surg, 1999, 29(2): 239-246, discussion 246-238.
- [136] Law MM, Colburn MD, Moore WS, et al. Carotid-subclavian bypass for brachiocephalic occlusive disease. Choice of conduit and long-term follow-up [J]. Stroke, 1995, 26(9): 1565-1571.
- [137] Peterson BG, Resnick SA, Morasch MD, et al. Aortic arch vessel stenting: a single-center experience using cerebral protection [J]. Arch Surg, 2006, 141(6): 560-563, discussion 563-564.
- [138] Filippo F, Francesco M, Francesco R, et al. Percutaneous angioplasty and stenting of left subclavian artery lesions for the treatment of patients with concomitant vertebral and coronary subclavian steal syndrome [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2006, 29(3): 348-353.
- [139] AbuRahma AF, Bates MC, Stone PA, et al. Angioplasty and stenting versus carotid-subclavian bypass for the treatment of isolated subclavian artery disease [J]. J Endovasc Ther, 2007, 14(5): 698-704.
- [140] van Hattum ES, de Vries JP, Lalezari F, et al. Angioplasty with or without stent placement in the brachiocephalic artery: feasible and durable? A retrospective cohort study [J]. J Vasc Interv Radiol, 2007, 18(9): 1088-1093.
- [141] Van Noord BA, Lin AH, Cavendish JJ. Rates of symptom recurrence after endovascular therapy in subclavian artery stenosis and prevalence of subclavian artery stenosis prior to coronary artery bypass grafting [J]. Vasc Health Risk Manag, 2007, 3(5): 759-762.
- [142] Kasner SE, Chimowitz MI, Lynn MJ, et al. Predictors of ischemic stroke in the territory of a symptomatic intracranial arterial stenosis [J]. Circulation, 2006, 113(4): 555-563.
- [143] Connors JJ 3rd, Wojak JC. Percutaneous transluminal angioplasty for intracranial atherosclerotic lesions: evolution of technique and short-term results [J]. J Neurosurg, 1999, 91(3): 415-423.
- [144] SSVLVIA Study Investigators. Stenting of Symptomatic Atherosclerotic Lesions in the Vertebral or Intracranial Arteries (SSVLVIA): study results [J]. Stroke, 2004, 35(6): 1388-1392.
- [145] Marks MP, Wojak JC, Al-Ali F, et al. Angioplasty for symptomatic intracranial stenosis: clinical outcome [J]. Stroke, 2006, 37(4): 1016-1020.
- [146] Bose A, Hartmann M, Henkes H, et al. A novel, self-expanding, nitinol stent in medically refractory intracranial atherosclerotic stenoses: the Wingspan study [J]. Stroke, 2007, 38(5): 1531-1537.
- [147] Fiorella D, Levy EI, Turk AS, et al. US multicenter experience with the wingspan stent system for the treatment of intracranial atheromatous disease: periprocedural results [J]. Stroke, 2007, 38(3): 881-887.
- [148] Zaidat OO, Klucznik R, Alexander MJ, et al. The NIH registry on use of the Wingspan stent for symptomatic 70-99% intracranial arterial stenosis [J]. Neurology, 2008, 70(17): 1518-1524.
- [149] Siddiq F, Memon MZ, Vazquez G, et al. Comparison between primary angioplasty and stent placement for symptomatic intracranial atherosclerotic disease: meta-analysis of case series [J]. Neurosurgery, 2009, 65(6): 1024-1033, discussion 1033-1034.
- [150] Al-Ali F, Cree T, Duan L, et al. How effective is endovascular intracranial revascularization in stroke prevention? Results from Borgess Medical Center Intracranial Revascularization Registry [J]. AJNR Am J Neuroradiol, 2011, 32(7): 1227-1231.
- [151] Jiang WJ, Yu W, Du B, et al. Outcome of patients with $\geq 70\%$ symptomatic intracranial stenosis after wingspan stenting [J]. Stroke, 2011, 42(7): 1971-1975.

- [152] Miao Z, Jiang L, Wu H, et al. Randomized controlled trial of symptomatic middle cerebral artery stenosis: endovascular *versus* medical therapy in a Chinese population[J]. *Stroke*, 2012, 43(12): 3284-3290.
- [153] Lyrer P, Engelter S. Antithrombotic drugs for carotid artery dissection[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2010, (10): CD000255.
- [154] Kitsios GD, Dahabreh IJ, Abu Dabrh AM, et al. Patent foramen ovale closure and medical treatments for secondary stroke prevention: a systematic review of observational and randomized evidence[J]. *Stroke*, 2012, 43(2): 422-431.
- [155] Homma S, Sacco RL, Di Tullio MR, et al. Effect of medical treatment in stroke patients with patent foramen ovale: patent foramen ovale in Cryptogenic Stroke Study[J]. *Circulation*, 2002, 105(22): 2625-2631.
- [156] Oh YS, Shon YM, Kim BS, et al. Long-term follow-up of incidental intracranial aneurysms in patients with acute ischemic stroke[J]. *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2013, 22(4): 329-333.
- [157] Ishikawa Y, Hirayama T, Nakamura Y, et al. Incidental cerebral aneurysms in acute stroke patients: comparison of asymptomatic healthy controls[J]. *J Neurol Sci*, 2010, 298(1-2): 42-45.
- [158] Research Committee on the Pathology and Treatment of Spontaneous Occlusion of the Circle of Willis, Health Labour Sciences Research Grant for Research on Measures for Intractable Diseases. Guidelines for diagnosis and treatment of moyamoya disease (spontaneous occlusion of the circle of Willis) [J]. *Neurol Med Chir (Tokyo)*, 2012, 52(5): 245-266.
- [159] Matsushima T, Inoue T, Suzuki SO, et al. Surgical treatment of moyamoya disease in pediatric patients-comparison between the results of indirect and direct revascularization procedures [J]. *Neurosurgery*, 1992, 31(3): 401-405.
- [160] Mizoi K, Kayama T, Yoshimoto T, et al. Indirect revascularization for moyamoya disease: is there a beneficial effect for adult patients? [J]. *Surg Neurol*, 1996, 45(6): 541-548, discussion 548-549.
- [161] Choi JU, Kim DS, Kim EY, et al. Natural history of moyamoya disease: comparison of activity of daily living in surgery and non surgery groups[J]. *Clin Neurol Neurosurg*, 1997, 99 Suppl 2: S11-18.
- [162] Ishikawa T, Houkin K, Kamiyama H, et al. Effects of surgical revascularization on outcome of patients with pediatric moyamoya disease[J]. *Stroke*, 1997, 28(6): 1170-1173.
- [163] Al-Shahi Salman R, Dennis MS. Antiplatelet therapy may be continued after intracerebral hemorrhage[J]. *Stroke*, 2014, 45(10): 3149-3150.
- [164] Chong BH, Chan KH, Pong V, et al. Use of aspirin in Chinese after recovery from primary intracranial haemorrhage[J]. *Thromb Haemost*, 2012, 107(2): 241-247.
- [165] Pessin MS, Estol CJ, Lafranchise F, et al. Safety of anticoagulation after hemorrhagic infarction [J]. *Neurology*, 1993, 43(7): 1298-1303.
- [166] Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? [J]. *Mayo Clin Proc*, 2011, 86(4): 304-314.
- [167] Glader EL, Sjolander M, Eriksson M, et al. Persistent use of secondary preventive drugs declines rapidly during the first 2 years after stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41(2): 397-401.
- [168] Bushnell CD, Olson DM, Zhao X, et al. Secondary preventive medication persistence and adherence 1 year after stroke [J]. *Neurology*, 2011, 77(12): 1182-1190.
- [169] Ji R, Liu G, Shen H, et al. Persistence of secondary prevention medications after acute ischemic stroke or transient ischemic attack in Chinese population: data from China National Stroke Registry[J]. *Neurol Res*, 2013, 35(1): 29-36.
- [170] Xu J, Wang CX, Wang YL, et al. Persistence with antihypertensive agents for 12 months after ischemic stroke reduces the rates of death and dependency[J]. *CNS Neurosci Ther*, 2013, 19(2): 142-144.
- [171] Bushnell CD, Zimmer LO, Pan W, et al. Persistence with stroke prevention medications 3 months after hospitalization[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67(12): 1456-1463.
- [172] Peng B, Ni J, Anderson CS, et al. Implementation of a structured guideline-based program for the secondary prevention of ischemic stroke in China[J]. *Stroke*, 2014, 45(2): 515-519.

(收稿日期:2015-02-03)

(本文编辑:许倩)

· 启事 ·

中华医学会杂志社对一稿两投和一稿两用问题处理的声明

为维护中华医学会系列杂志的声誉和广大读者的利益,现将中华医学会杂志社对一稿两投和一稿两用问题的处理声明如下:(1)本声明中所涉及的文稿均指原始研究的报告或尽管 2 篇文稿在文字的表达和讨论的叙述上可能存在某些不同之处,但这些文稿的主要数据和图表是相同的。所指文稿不包括重要会议的纪要、疾病的诊断标准和防治指南、有关组织达成的共识性文件、新闻报道类文稿。上述各类文稿如作者要重复投稿,应向有关期刊编辑部作出说明。(2)请作者所在单位在来稿介绍信中注明该文稿有无一稿两投问题。(3)凡来稿在接到编辑部回执后满 3 个月未接到退稿,则表明稿件仍在处理中,作者欲投他刊,应事先与该刊编

辑部联系并申述理由。(4)编辑部认为文稿有一稿两投嫌疑时,应认真收集有关资料并仔细核实后再通知作者,同时立即进行退稿处理,在做出处理决定前请作者就此问题做出解释。期刊编辑部与作者双方意见发生分歧时,应由上级主管部门或有关权威机构进行最后仲裁。(5)一稿两用一经证实,将择期在杂志上刊出其作者单位和姓名及撤销该论文的通告;对该作者作为第一作者所撰写的一切文稿,2 年内将拒绝在中华医学会系列杂志发表;就此事件向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。

中华医学会杂志社