

# 高危非致残性缺血性脑血管事件 诊疗指南

■ 王伊龙<sup>1</sup>, 赵性泉<sup>1</sup>, 刘新峰<sup>2</sup>, 曾进胜<sup>3</sup>, 许予明<sup>4</sup>, 赵钢<sup>5</sup>, 徐安定<sup>6</sup>, 樊东升<sup>7</sup>, 陈康宁<sup>8</sup>, 何俐<sup>9</sup>, 彭斌<sup>10</sup>, 董强<sup>11</sup>, 黄家星<sup>12</sup>, 刘亚杰<sup>13</sup>, 帅杰<sup>14</sup>, 罗本燕<sup>15</sup>, 汪昕<sup>16</sup>, 缪中荣<sup>1</sup>, 刘丽萍<sup>1</sup>, 王春雪<sup>1</sup>, 荆京<sup>1</sup>, 王拥军<sup>1</sup>, 代表中国卒中学会指南编写组

【关键词】 高危非致残; 脑血管病; 指南

【DOI】 10.3969/j.issn.1673-5765.2016.06.011

## 1 非致残性缺血性脑血管事件 (Non-Disabling Ischemic Cerebrovascular Events, NICE) 及高危非致残缺血性脑血管事件 (High-risk Non-Disabling Ischemic Cerebrovascular Events, HR-NICE) 的定义及产生背景

### 1.1 定义

NICE指发病后未遗留显著残疾的缺血性脑血管事件。包括以下3类人群: ①短暂性脑缺血发作 (transient ischemic attack, TIA); ②轻型缺血性卒中 (minor ischemic stroke) (以下简称为轻型卒中); ③症状迅速缓解, 未遗留残疾的缺血性脑血管事件。

存在下列情况之一者, 视为HR-NICE: ①发病时间小于24 h的高危TIA (ABCD<sup>2</sup>≥4分) 和轻型卒中; ②急性多发性脑梗死; ③颅内或颅外大动脉粥样硬化性狭窄≥50%。

注意: ①由于目前尚不统一, 根据以往临床研究结果, 轻型卒中可定义为: A. 美国国立卫生研究院卒中量表 (National Institutes of Health Stroke Scale, NIHSS) 评分≤3分; B. NIHSS评分≤5分; C. 改良Rankin量表 (modified Rankin Scale, mRS) 评分≤3分中的任意一种。②症状迅速缓解, 未遗留残疾的缺血性脑血管事件定义为: 发病时症状重, 但就诊时症状缓解为TIA或轻型卒中。③急性多发性脑梗死定义为计算机断层扫描 (computed tomography, CT) 或磁共振成像

(magnetic resonance imaging, MRI) 显示2个及以上新发梗死病灶。

### 1.2 产生背景

在病理生理上, TIA和轻型卒中是一个连续动态演变的过程, 因此早期区分两者的意义并不重要。TIA与轻型卒中有相似的流行病学特征, 表现为早期卒中复发风险高<sup>[1]</sup>。TIA与轻型卒中有明确的早期强化抗栓治疗降低卒中复发风险的循证医学证据<sup>[2]</sup>。目前急性血管再通治疗如静脉溶栓治疗和血管内机械取栓治疗, 往往将NICE人群 (NIHSS评分≤5) 剔除在外<sup>[3]</sup>。

### 1.3 HR-NICE是我国卒中预防的最佳防控人群

我国是世界上卒中负担最重的国家之一<sup>[4]</sup>, HR-NICE有庞大的人群基础, 根据基于社区人群的中国成人TIA流行病学研究<sup>[5]</sup>, 中国人口标化TIA患病率高达2.4%, 据此推算中国TIA现患人群数量高达2390万。中国国家卒中登记II (China National Stroke Registry II, CNSR II) 数据显示, 缺血性卒中比例为85%, 其中轻型卒中比例占缺血性卒中人群46.4%。考虑我国经济发展水平、人群健康素质及面临的防治任务, 应把HR-NICE作为最为重要的防治人群, 也是目前脑血管病的最佳防控窗口人群。

### 推荐意见:

1. 建议将TIA、轻型缺血性卒中和症状迅速缓解, 未遗留残疾的缺血性脑血管事件统称为非致残性缺血性卒中。将存在下列情况

### 基金项目

国家科技支撑计划项目 (2015BAI12B02; 2015BAI12B04; 2013BAI09B03; 2011BAI08B01; 2011BAI08B02)

国家自然科学基金委员会资助项目 (81322019)

### 作者单位

<sup>1</sup>100050 北京 首都医科大学附属北京天坛医院; 国家神经系统疾病临床医学研究中心; 北京脑重大疾病研究院脑卒中研究所

<sup>2</sup>南京军区总医院

<sup>3</sup>中山大学附属第一医院

<sup>4</sup>郑州大学第一附属医院

<sup>5</sup>第四军医大学西京医院

<sup>6</sup>暨南大学附属第一医院

<sup>7</sup>北京大学第三医院

<sup>8</sup>第三军医大学西南医院

<sup>9</sup>四川大学华西医院

<sup>10</sup>北京协和医院

<sup>11</sup>复旦大学附属华山医院

<sup>12</sup>香港中文大学威尔斯亲王医院

<sup>13</sup>南方医科大学珠江医院

<sup>14</sup>第三军医大学新桥医院

<sup>15</sup>浙江大学医学院附属第一医院

<sup>16</sup>复旦大学附属中山医院

通信作者

王拥军

yongjunwang1962@

gmail.com

之一者, 视为HR-NICE: ①发病时间小于24 h的高危TIA (ABCD<sup>2</sup>≥4分) 和轻型缺血性卒中; ②急性多发性脑梗死; ③颅内或颅外大动脉粥样硬化性狭窄≥50%。(IIa级推荐, C级证据)

2. 鉴于HR-NICE早期卒中复发风险高, 建议将HR-NICE早期防治作为国家卒中防控的重要窗口。医护人员应重视HR-NICE人群的管理及防治。(IIa级推荐, C级证据)

## 2 NICE的早期风险评估及综合干预

### 2.1 NICE的早期风险评估

多种因素能够预测NICE的早期卒中复发风险, 主要分为临床预测因素、影像预测因素以及生物标志物预测因素3类, 以临床及影像评估研究最为丰富(表1, 2)。

临床预测因素: NICE的风险预测模型较多, 如卒中预后评估工具(SPI)、Essen卒中风险评估(ESRS)、Hankey风险评估、LiLAC风险评估、California风险评估以及ABCD评分系统等<sup>[6-12]</sup>。其中以ABCD<sup>2</sup><sup>[10]</sup>评分为代表的ABCD评分系统应用最为广泛。ABCD<sup>2</sup>评分能够很好地预测非致残性缺血性卒中的卒中发生风险, 并在中国人群中得到验证<sup>[13]</sup>。

影像预测因素: 研究表明, 在建立于临床症状及病史基础上的ABCD<sup>2</sup>预测模型中增加影像学指标可以大大提高预测效果<sup>[11, 14-15]</sup>, 如果NICE出现新发脑梗死<sup>[11, 15]</sup>(特别是

多发梗死<sup>[16]</sup>), 计算机断层扫描血管造影术(computed tomography angiography, CTA)和磁共振血管成像(magnetic resonance angiography, MRA)<sup>[17-19]</sup>检查提示颅内外动脉狭窄或闭塞等, 均提示患者卒中复发风险高。

生物标志物预测因素: 血中的某些分子标志物水平升高, 如超敏C反应蛋白(high sensitive C-reactive protein, hs-CRP)、可溶性CD40配体(soluble CD40L ligands, sCD40L)<sup>[20]</sup>、脂蛋白相关磷脂酶A2(lipoprotein-associated phospholipase A2, Lp-PLA2)<sup>[21]</sup>以及糖化白蛋白(glycated albumin, GA)<sup>[22]</sup>等也可预测卒中复发风险。

因此, 对于NICE患者应尽早完成风险评估, 评估手段应考虑医疗机构硬件条件, 评估流程图见图1。

### 2.2 NICE的早期综合干预

传统观点认为TIA和轻型卒中是“良性、可逆性脑缺血综合征”, 复发风险低于完全性、致残性卒中。然而, 研究表明, TIA患者早期发生卒中的风险很高<sup>[23]</sup>, 7 d内的卒中风险为4%~10%, 90 d卒中风险为10%~20%(平均11%)<sup>[8, 10, 12, 24-26]</sup>, 其中, ABCD<sup>2</sup>评分≥4分的高危患者90 d复发风险高达14%以上<sup>[10]</sup>; 轻型卒中90 d复发风险为18%<sup>[1]</sup>。而急性卒中90 d内复发的风险为2%~7%(平均为4%), 显著低于TIA和轻型卒中患者。因此, TIA(特别是

指南证据推荐级别表

	I类 获益>>>风险	IIa类 获益>>风险	IIb类 获益>=风险	III类 无获益或有害
A级: 已在多个人群中证实, 证据来自多项随机临床试验或Meta分析	· 该操作/治疗有益/有效 · 证据来自多项随机试验或Meta分析	· 倾向于认为该操作/治疗有益/有效 · 多项随机试验或Meta分析的结论存在一些争议	· 其益处或有效性仍待考证 · 多项随机试验或Meta分析的结论存在较大分歧	· 该操作/治疗无益/无效甚至可能有害 · 证据来自多项随机试验或Meta分析
B级: 仅在有限的人群中证实, 证据来自单项随机试验或非随机研究	· 该操作/治疗有益/有效 · 证据来自单项随机试验或非随机研究	· 倾向于认为该操作/治疗有益/有效 · 单项随机试验或非随机研究的结论存在争议	· 其益处或有效性仍待考证 · 单项随机试验或非随机试验分析的结论存在较大分歧	· 该操作/治疗无益/无效甚至可能有害 · 证据来自单项随机试验或非随机研究
C级: 仅在极有限的人群中证实, 证据仅为专家共识、病例研究或医疗标准	· 该操作/治疗有益/有效 · 仅为专家意见、病例研究或医疗标准	· 倾向于认为该操作/治疗有益/有效 · 仅为有分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	· 其益处或有效性仍待考证 · 仅为有分歧的专家意见、病例研究或医疗标准	· 该操作/治疗无益/无效甚至可能有害 · 仅为专家意见、病例研究或医疗标准

表1 各种缺血性卒中危险模型的入组人群及观察时间

危险评分	TIA	轻型卒中	全部卒中	短期复发 (≤90 d)	长期复发 (>1年)
加利福尼亚风险评分 <sup>[8]</sup>	是			是	
ABCD <sup>[12]</sup>	是			是	
ABCD <sup>2</sup> <sup>[10]</sup>	是			是	
ABCD <sup>2</sup> 改良评分					
ABCD <sup>2</sup> <sup>[15]</sup>	是			是	
ABCD <sup>2</sup> +MRI <sup>[14]</sup>	是	是		是	
ABCD <sup>3</sup> <sup>[11]</sup>	是			是	
ABCD <sup>3</sup> <sup>[11]</sup>	是			是	
ABCDE <sup>⊕</sup> <sup>[78]</sup>	是			是	
牛津TIA (Hankey评分) <sup>[79]</sup>	是			是	
卒中风险评分SPI <sup>[6]</sup>	是	是			是
卒中风险评分SPI-II <sup>[9]</sup>	是	是	是		是
荷兰TIA <sup>[80]</sup>	是	是			是
LiLAC <sup>[81]</sup>	是	是			是
Essen卒中危险评分 <sup>[82]</sup>	是		是		是
RRE-90 <sup>[83]</sup>			是	是	
福冈卒中风险评分 <sup>[84]</sup>			是		是
中国卒中登记 <sup>[85]</sup>		是		是	

注: TIA: 短暂性脑缺血发作; RRE-90: 90 d时卒中复发风险评分

表2 ABCD评分系统

		ABCD	ABCD <sup>2</sup>	ABCD <sup>2</sup> <sup>1</sup>	ABCD <sup>2</sup> +MRI	ABCD <sup>3</sup>	ABCD <sup>3</sup> <sup>1</sup>	ABCDE <sup>⊕</sup>
年龄 (A)	≥60岁	1分	1分	1分	1分	1分	1分	1分
血压 (B)	血压≥140/90 mmHg	1分	1分	1分	1分	1分	1分	1分
临床症状 (C)	单侧力弱	2分	2分	2分	2分	2分	2分	2分
	言语障碍不伴力弱	1分	1分	1分	1分	1分	1分	1分
症状持续时间 (D)	>60 min	2分	2分	2分	2分	2分	2分	2分
	10~59 min	1分	1分	1分	1分	1分	1分	1分
糖尿病 (D)	有	×	1分	1分	1分	1分	1分	1分
双重 (7 d内) TIA发作 (D)	有	×	×	×	×	2分	2分	×
颈动脉狭窄≥50%	有	×	×	×	×	×	2分	×
颅内动脉狭窄	有	×	×	×	1分	×	×	×
DWI出现高信号	有	×	×	3分	1分	×	2分	3分
发病机制	大动脉粥样硬化性	×	×	×	×	×	×	3分
	心源性	×	×	×	×	×	×	1分
	病因不明	×	×	×	×	×	×	1分
	小血管病	×	×	×	×	×	×	0分
	其他	×	×	×	×	×	×	0分
总分		0~6分	0~7分	0~10分	0~9分	0~9分	0~13分	0~13分

注: TIA: 短暂性脑缺血发作; DWI: 磁共振弥散加权成像

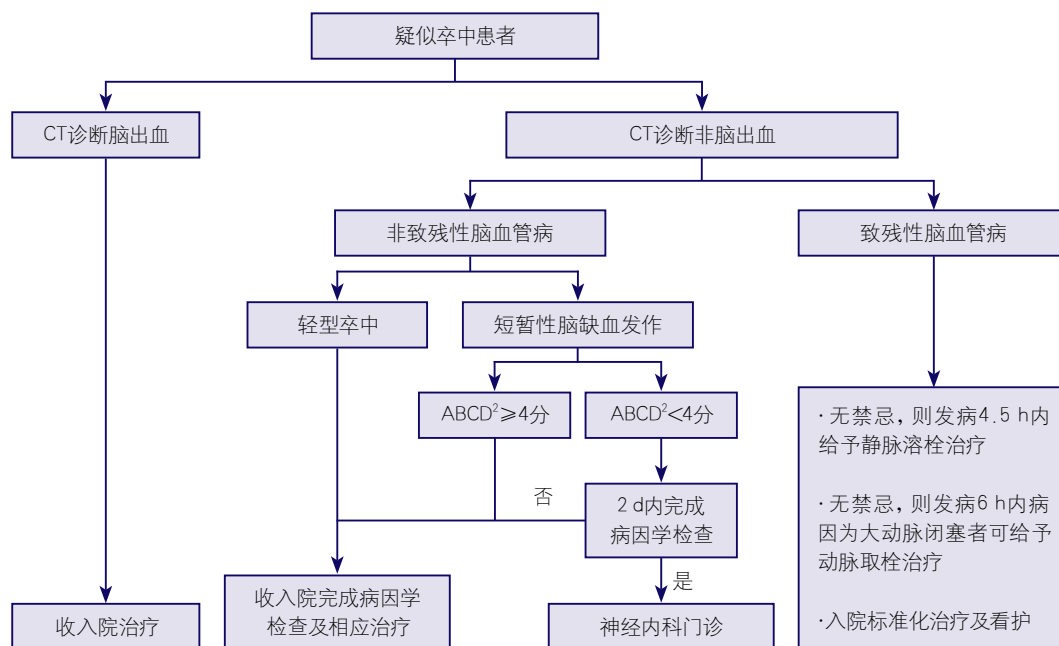


图1 NICE的评估流程图

注意: 由于非致残性缺血性脑血管病溶栓治疗虽然可能获益, 但证据不充分, 可根据医生及患者实际情况个体化选择是否进行溶栓治疗

ABCD<sup>2</sup>评分 $\geq 4$ 分的高危人群) 和轻型卒中是严重的、需紧急干预的“卒中预警”事件, 是最为重要的急症, 同时也是二级预防的最佳时机。

研究显示, 对NICE进行早期干预能够显著降低卒中复发风险。EXPRESS (Early Use of Existing Preventive Strategies for Stroke) 研究<sup>[27]</sup>表明, 尽早积极干预, 可比延迟干预显著降低TIA和轻型卒中患者90 d卒中复发风险达80%, 并且与延迟干预相比, 早期干预并没有增加颅内出血或其他出血风险。另外, 早期积极地强化干预可显著减少患者的住院天数、住院花费和6个月的致残率<sup>[28]</sup>。SOS-TIA研究<sup>[29]</sup>中所有确诊TIA或可能TIA患者均接受卒中预防项目, 经过24 h TIA门诊启动紧急干预, 结果同样显著降低了卒中复发风险。英国TIA专病门诊及其他研究也证实, 门诊早期诊治, 能够大大降低TIA卒中复发风险<sup>[30-33]</sup>。

#### 推荐意见:

1. 建议对NICE患者进行早期系统评估, 评估指标包括临床、影像以及分子标志物, 评

估手段应考虑医疗机构硬件条件。(IIa级推荐, B级证据)

2. 建议对于HR-NICE患者建立综合防治体系及专病管理模式, 尽早期干预治疗。(IIa级推荐, B级证据)

### 3 HR-NICE的防治

#### 3.1 二级预防治疗

EXPRESS与SOS-TIA研究结果表明, 对HR-NICE进行早期危险因素防治, 可能降低早期的卒中复发风险。同时TIA.org登记研究<sup>[34]</sup>也表明, 长期指南指导下二级预防治疗可以大大减少HR-NICE的卒中复发风险。具体的二级预防策略和缺血性脑血管病二级预防并无差异, 详见《中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014》<sup>[35]</sup>。有一些特殊人群需个体化治疗, 本指南单独列出如下。

#### ·胰岛素抵抗

研究表明, 伴有胰岛素抵抗患者的卒中发生风险显著升高<sup>[36-40]</sup>, 且伴有胰岛素抵抗的

急性缺血性卒中患者溶栓后预后不良<sup>[41-42]</sup>。最新公布的卒中胰岛素抵抗干预研究 (Insulin Resistance Intervention after Stroke, IRIS)<sup>[43]</sup>表明,对于伴有胰岛素抵抗的非糖尿病缺血性卒中或TIA患者,糖尿病药物吡格列酮较安慰剂更有可能降低其卒中或心肌梗死 (myocardial infarction, MI) 的风险。但该治疗会出现体重增加、水肿以及需要手术或住院治疗的骨折的风险,因此要个体化治疗。

#### ·颈动脉狭窄

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,并被指南推荐<sup>[35, 44]</sup>。对北美症状性颈动脉内膜剥脱术试验研究 (North American Symptomatic Carotid Endarterectomy Trial, NASCET) 及欧洲颈动脉外科试验研究 (European Carotid Surgery Trial, ECST) 等研究结果的进一步分析发现,在HR-NICE患者发病后2周内早期施行CEA能够显著降低发病30 d内的卒中风险及死亡率,且出血风险低<sup>[45]</sup>。而颈动脉血供重建内膜剥脱术对比支架置入术的随机临床试验 (Carotid Revascularization Endarterectomy vs Stenting Trial, CREST) 提示CEA与CAS手术在治疗症状性颈动脉狭窄短期与长期疗效相当<sup>[46-47]</sup>,因此对于HR-NICE患者如有适应证,应提早行CEA或CAS手术。

#### 推荐意见:

1. 对于伴有胰岛素抵抗的非糖尿病HR-NICE患者可以根据个体化情况给予口服吡格列酮预防卒中复发,但要注意治疗带来的体重增加、水肿及骨折风险。(IIa级推荐, B级证据)

2. 对于存在CEA或CAS的治疗指征的HR-NICE患者,如果无早期再通禁忌证,应在

2周内进行手术。(IIa级推荐, B级证据)

### 3.2 抗栓治疗

目前抗栓治疗已经成为TIA和缺血性卒中的标准治疗方案,由于以往二级预防指南已经详细描述了抗栓治疗的循证医学证据,本文不再赘述,仅罗列NICE相关的循证医学证据。

#### 3.2.1 非心源性HR-NICE的抗血小板治疗

##### ·阿司匹林+氯吡格雷

快速评估卒中和TIA以预防早期复发研究 (Fast Assessment of Stroke and Transient Ischaemic Attack to Prevent Early Recurrence, FASTER)<sup>[48]</sup>针对NICE人群探讨了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,观察并比较了90 d的临床预后情况。由于入组样本量小,该研究未发现早期双联抗血小板治疗降低卒中复发的绝对风险,但双联抗血小板治疗组颅内出血风险未显著增加。氯吡格雷用于高危急性非致残性脑血管事件人群研究 (Clopidogrel in High-risk Patients with Acute Non-disabling Cerebrovascular Events, CHANCE)<sup>[2]</sup>入组5170例发病时间在24 h内的非心源性HR-NICE患者。患者被随机分配为两组:①联合应用氯吡格雷 (首次300 mg负荷量,继以75 mg/d) 与阿司匹林 (75 mg/d) 治疗21 d,之后单独应用氯吡格雷 (75 mg/d) 至90 d;②阿司匹林 (75 mg/d) 90 d。比较两组90 d治疗的有效性 & 安全性。结果显示,相对于阿司匹林单抗治疗,双抗治疗能够显著减少90 d的卒中发生风险,未增加出血风险,且双抗治疗的获益可持续一年,未出现心血管病双抗治疗中常见的氯吡格雷停药后反跳现象<sup>[49]</sup>。需要注意的是,CHANCE方案并不针对心源性栓塞性HR-NICE,且研究中排除了高危出血风险患者,故在实际应用中应权衡出血与获益。

由于CHANCE研究纳入的受试对象全部为中国人群,因此双抗应用的全球化

推广仍受到质疑,仍在美国进行中的新发TIA和轻型卒中血小板抑制研究(Platelet-Oriented Inhibition in New TIA and Minor Ischemic Stroke Trial, POINT)<sup>[50]</sup>与CHANCE研究设计类似,但在入组患者方面与CHANCE研究略有不同,其使用的氯吡格雷的负荷剂量更高,患者发病时间在12 h以内,而不是24 h,且入组人群均为西方人群。POINT研究将在西方人群中验证双抗治疗是否有效。最新荟萃分析指出,双抗治疗的获益可扩大至发病3 d的缺血性卒中患者,并可扩大到西方人群,但仍需等待POINT研究结果<sup>[51]</sup>。

目前,大量系统分析表明,短程阿司匹林联合氯吡格雷双联抗血小板治疗TIA及卒中相对于单联抗血小板治疗的疗效显著且不增加出血风险<sup>[51-57]</sup>。

#### ·新型抗血小板药

替格瑞洛对比阿司匹林治疗急性卒中/TIA预后研究(Acute Stroke or Transient Ischemic Attack Treated with Aspirin or Ticagrelor and Patient Outcomes, SOCRATES)<sup>[58]</sup>针对HR-NICE人群,探讨了替卡格雷单药对比阿司匹林单药治疗的有效性及其安全性。结果显示,尽管替卡格雷对比阿司匹林能够降低缺血性卒中事件,但主要临床终点(卒中、MI和死亡)两种治疗方式差异均无显著性。但替卡格雷对比阿司匹林并不增加出血风险。

#### ·抗凝治疗

华法林-阿司匹林治疗症状性颅内动脉狭窄研究(Warfarin Aspirin Symptomatic Intracranial Disease Trial, WASID)<sup>[59]</sup>以伴有症状性颅内动脉狭窄的NICE患者为主要研究对象,结果提示与阿司匹林相比,在伴有颅内动脉狭窄的轻型卒中或TIA患者中应用中等强度华法林的不良事件发生率更高,安全性不及阿司匹林。

主动脉弓相关卒中风险研究(Aortic Arch Related Cerebral Hazard Trial, ARCH)针对伴有主动脉粥样硬化斑块(存在大于4 mm的主动脉弓斑块而无其他明确血栓来源)的NICE人群,比较了阿司匹林联合氯吡格雷治疗和华法林单独治疗[维持国际标准化比值(international normalized ratio, INR) 2~3之间]对联合血管性事件(脑梗死、MI、血管性死亡及颅内出血)的预防作用。由于样本量不足,两种治疗方案中主要终点事件发生率差异无显著性。但相对于华法林抗凝治疗,双联抗血小板治疗有增加获益的趋势,且减少血管源性死亡。两种治疗下出血风险一致,差异无显著性<sup>[60]</sup>,仍需进一步研究。

#### 推荐意见:

1. 对于非心源性NICE患者,建议给予口服抗血小板药物而非抗凝药物预防卒中复发及其他心血管事件的发生。(I级推荐, A级证据)
2. 发病在24 h内的非心源性HR-NICE患者,应尽早给予氯吡格雷联合阿司匹林治疗21 d(氯吡格雷首日负荷量300 mg),随后氯吡格雷单药治疗(75 mg/d),总疗程为90 d。(I级推荐, A级证据)
3. 对于伴有主动脉弓动脉粥样硬化斑块证据的NICE患者,口服抗凝药物与阿司匹林联合氯吡格雷药物治疗效果的比较尚无肯定结论。(IIa级推荐, B级证据)

#### 3.2.2 心源性HR-NICE的抗凝治疗

心源性脑栓塞是心房颤动的重要并发症。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卒中<sup>[61-62]</sup>,使卒中发生风险下降60%以上<sup>[63]</sup>。因此,若无禁忌证,理论上所有发生过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<sup>[64-67]</sup>。

针对心源性(伴有非瓣膜性心房颤动)HR-NICE人群的二级预防抗凝治疗研究较

少。欧洲心房颤动试验 (European Atrial Fibrillation Trial, EAFT)<sup>[68]</sup>指出, 与安慰剂相比, 华法林能明显降低HR-NICE的联合终点事件 (血管性死亡、MI、卒中或系统性栓塞), 年卒中风险从12%降低至4%。

#### 推荐意见:

对伴有非瓣膜性心房颤动的HR-NICE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)

### 3.3 溶栓治疗

患者病情轻微而排除在阿替普酶 (alteplase, rt-PA) 静脉溶栓治疗之外的缺血性卒中患者中, 约30%预后不良<sup>[69]</sup>, 提示应重视对该类患者的评估和关注, 以筛查可能从溶栓获益的患者。

针对NICE人群进行溶栓治疗的研究很少, 替奈普酶治疗动脉闭塞的轻型卒中 (TNK-Tissue-Type Plasminogen Activator Evaluation for Minor Ischemic Stroke With Proven Occlusion, TEMPO-1) 研究<sup>[70]</sup>纳入50例CTA显示颅内动脉闭塞的轻型卒中患者, 分别给予替奈普酶0.1 mg/kg和0.25 mg/kg治疗。主要终点事件为症状性颅内出血、严重的口舌水肿以及溶栓相关低血压。次要终点事件为完全和部分性血管再通、90 d神经和功能结局以及复发事件 (卒中进展或卒中复发)。结果显示替奈普酶治疗颅内动脉闭塞的轻型卒中患者安全有效。因此, TEMPO-2研究也已经启动。

一些回顾性研究也探讨了NICE溶栓治疗的有效性及其安全性。美国国立神经病学与卒中研究所rt-PA卒中研究 (National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study, NINDS) 的一篇回顾性分析中<sup>[71]</sup>, 以5种不同轻型卒中患者定义来比较溶栓组与安慰剂组患者, 同安慰剂组相比, 溶

栓组均显示能从rt-PA静脉溶栓中获益的趋势, 而溶栓组36 h内症状性颅内出血的发生率为0.5%~4.0% (安慰剂组均为0), 但由于各组的例数均较少, 差异均无显著性。NINDS研究的另一项回顾性分析显示<sup>[72]</sup>, 选择基线NIHSS评分 $\leq 5$ 分者作为轻型卒中患者进行比较分析, 仅58例 (42例溶栓, 16例安慰剂) 入选, 未能显示两组的治疗结局差异有显著性, 溶栓组有1例症状性颅内出血 (symptomatic intracranial hemorrhage, sICH) (2.4%), 安慰剂组无sICH。国际卒中试验-3 (the Third International Stroke Trial, IST-3)<sup>[73]</sup>回顾性分析选取发病3 h内、基线NIHSS评分 $\leq 5$ 分的标准溶栓组和安慰剂组的患者进行比较分析, 以探讨轻型卒中患者是否能从rt-PA静脉溶栓中获益。结果显示: 共106例患者入选 (溶栓组55例, 安慰剂对照组51例), 溶栓组存活和生活自理[定义为牛津残疾评分 (Oxford Disability Score, OHS) 0~2分]的比例显著高于安慰剂组 (84% vs 65%), 但结局良好 (定义为OHS 0~1分)的比例两组无显著差别 (60% vs 51%)。溶栓组无患者发生症状性颅内出血。通过对美国GWTG (Get With The Guideline) 登记数据库进行分析, 在2010年5月-2012年10月的数据中共有5910例发病4.5 h内到院接受tPA静脉溶栓治疗的轻型卒中患者 (NIHSS评分 $\leq 5$ 分)<sup>[74]</sup>, 结果显示, 症状性颅内出血发生率为1.8%, 威胁生命或严重的系统性出血的发生率为0.2%, 死亡率也很低, 为1.3%, 但是在出院时, 仍有30.3%的患者不能独立行走, 29.4%的患者不能直接回家。高龄、非洲裔、糖尿病及NIHSS评分较高的患者相对短期结局更差。

另一个多中心的卒中登记数据库回顾分析<sup>[75]</sup>, 选择发病4.5 h内且NIHSS评分 $\leq 5$ 分的急性缺血性卒中患者, 根据是否接受了tPA静脉溶栓分为两组, 并校正了两组的基线差异。结果共入选了1386例患者, 其中194例进行了静

脉溶栓。溶栓治疗组卒中后3个月mRS 0~1分的比例显著高于未溶栓组，溶栓组症状性颅内动脉出血的发生率也非显著性地高于未溶栓组。一项挪威单中心研究<sup>[76]</sup>和一项澳大利亚的大型注册研究<sup>[77]</sup>均表明溶栓治疗可为轻度急性缺血性卒中（NIHSS评分≤5分）患者带来获益。

目前缺乏针对轻型卒中的溶栓治疗随机对照研究，在进行中的大规模的随机对照研究包括：①阿替普酶治疗轻型卒中的有效性及安全性研究[A Study of the Efficacy and Safety of Alteplase in Patients With Mild Stroke, PRISMS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02072226)]。该研究自2014年5月开始，计划研究例数为948例轻型卒中患者（NIHSS评分≤5分），目前仍在进行中，预计2018年8月完成全部病例入组及随访；②TEMPO-2研究 (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02398656) 是TEMPO-1的延续，目前仍在进行中，预计2021年完成全部病例入组及随访。

#### 推荐意见：

1. 鉴于既往大量随机对照研究将NICE人群排除，因此缺乏NICE人群溶栓治疗循证医学证据，但NICE患者不应被静脉溶栓治疗排除，因为上述患者可能从静脉溶栓中获益。（IIa级推荐；C级证据）

2. 发病3~4.5 h，症状持续在30 min以上者，应尽早启动溶栓评估，权衡风险与获益以判断是否行静脉溶栓治疗。（IIa级推荐；C级证据）

3. 对于NICE人群最佳溶栓获益人群的确定，仍需大型临床研究加以证实。（IIa级推荐；C级证据）

#### 参考文献

- Coull AJ, Lovett JK, Rothwell PM. Population based study of early risk of stroke after transient ischaemic

attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services[J]. *BMJ*, 2004, 328: 326.

- 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: 11-19.
- Shobha N, Fang J, Hill MD. Do lacunar strokes benefit from thrombolysis? Evidence from the Registry of the Canadian Stroke Network[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8: 45-49.
- Liu L, Wang D, Wong KS, et al. Stroke and stroke care in china: huge burden, significant workload, and a national priority[J]. *Stroke*, 2011, 42: 3651-3654.
- Wang Y, Zhao X, Jiang Y, et al. Prevalence, knowledge, and treatment of transient ischemic attacks in China[J]. *Neurology*, 2015, 84: 2354-2361.
- Kernan WN, Horwitz RI, Brass LM, et al. A prognostic system for transient ischemia or minor stroke[J]. *Ann Intern Med*, 1991, 114: 552-557.
- Committee CS. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee[J]. *Lancet*, 1996, 348: 1329-1339.
- Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA[J]. *JAMA*, 2000, 284: 2901-2906.
- Kernan WN, Viscoli CM, Brass LM, et al. The stroke prognosis instrument II (SPI-II): A clinical prediction instrument for patients with transient ischemia and nondisabling ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2000, 31: 456-462.
- Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack[J]. *Lancet*, 2007, 369: 283-292.
- Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD(2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study[J]. *Lancet Neurol*, 2010, 9: 1060-1069.
- Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack[J]. *Lancet*, 2005, 366: 29-36.
- Yang J, Fu JH, Chen XY, et al. Validation of the ABCD<sup>2</sup> score to identify the patients with high risk of late stroke after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2010, 41: 1298-1300.
- Coutts SB, Eliasziw M, Hill MD, et al. An improved scoring system for identifying patients at high early risk of stroke and functional impairment after an



- acute transient ischemic attack or minor stroke[J]. *Int J Stroke*, 2008, 3; 3-10.
- 15 Giles MF, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain infarction to the ABCD<sup>2</sup> Score (ABCD<sup>2</sup>I); a collaborative analysis of unpublished data on 4574 patients[J]. *Stroke*, 2010, 41; 1907-1913.
- 16 Zhang C, Zhao X, Wang C, et al. Prediction factors of recurrent ischemic events in one year after minor stroke[J]. *PLoS One*, 2015, 10; e0120105.
- 17 Horton M, Modi J, Patel SK, et al. Refinement of imaging predictors of recurrent events following transient ischemic attack and minor stroke[J]. *PLoS One*, 2013, 8; e65752.
- 18 Coutts SB, Modi J, Patel SK, et al. CT/CT angiography and MRI findings predict recurrent stroke after transient ischemic attack and minor stroke: results of the prospective CATCH study[J]. *Stroke*, 2012, 43; 1013-1017.
- 19 Liu L, Wong KS, Leng X, et al. Dual antiplatelet therapy in stroke and ICAS; Subgroup analysis of CHANCE[J]. *Neurology*, 2015, 85; 1154-1162.
- 20 Li J, Wang Y, Lin J, et al. Soluble CD40L is a useful marker to predict future strokes in patients with minor stroke and transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2015, 46; 1990-1992.
- 21 Lin J, Zheng H, Cucchiara BL, et al. Association of Lp-PLA<sub>2</sub>-A and early recurrence of vascular events after TIA and minor stroke[J]. *Neurology*, 2015, 85; 1585-1591.
- 22 Li J, Wang Y, Wang D, et al. Glycated albumin predicts the effect of dual and single antiplatelet therapy on recurrent stroke[J]. *Neurology*, 2015, 84; 1330-1336.
- 23 Giles MF, Rothwell PM. Risk of stroke early after transient ischaemic attack; a systematic review and meta-analysis[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6; 1063-1072.
- 24 Lovett JK, Dennis MS, Sandercock PA, et al. Very early risk of stroke after a first transient ischemic attack[J]. *Stroke*, 2003, 34; e138-140.
- 25 Hill MD, Yiannakoulis N, Jeerakathil T, et al. The high risk of stroke immediately after transient ischemic attack; a population-based study[J]. *Neurology*, 2004, 62; 2015-2020.
- 26 Kleindorfer D, Panagos P, Pancioli A, et al. Incidence and short-term prognosis of transient ischemic attack in a population-based study[J]. *Stroke*, 2005, 36; 720-723.
- 27 Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison[J]. *Lancet*, 2007, 370; 1432-1442.
- 28 Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison[J]. *Lancet Neurol*, 2009, 8; 235-243.
- 29 Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6; 953-960.
- 30 Dutta D, Bowen E, Foy C. Four-year follow-up of transient ischemic attacks, strokes, and mimics; a retrospective transient ischemic attack clinic cohort study[J]. *Stroke*, 2015, 46; 1227-1232.
- 31 Wasserman J, Perry J, Dowlatshahi D, et al. Stratified, urgent care for transient ischemic attack results in low stroke rates[J]. *Stroke*, 2010, 41; 2601-2605.
- 32 Olivot JM, Wolford C, Castle J, et al. Two aces; transient ischemic attack work-up as outpatient assessment of clinical evaluation and safety[J]. *Stroke*, 2011, 42; 1839-1843.
- 33 Sanders LM, Srikanth VK, Jolley DJ, et al. Monash transient ischemic attack triaging treatment; safety of a transient ischemic attack mechanism-based outpatient model of care[J]. *Stroke*, 2012, 43; 2936-2941.
- 34 Amarenco P, Lavalley PC, Labreuche J, et al. One-year risk of stroke after transient ischemic attack or minor stroke[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374; 1533-1542.
- 35 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. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南2014[J]. *中华神经科杂志*, 2015, 48; 16.
- 36 Bravata DM, Wells CK, Kernan WN, et al. Association between impaired insulin sensitivity and stroke[J]. *Neuroepidemiology*, 2005, 25; 69-74.
- 37 Hankey GJ, Feng TZ. Insulin resistance a possible causal and treatable risk factor for ischemic stroke[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67; 1177-1178.
- 38 Rundek T, Gardener H, Xu Q, et al. Insulin resistance and risk of ischemic stroke among nondiabetic individuals from the northern Manhattan study[J]. *Arch Neurol*, 2010, 67; 1195-1200.
- 39 Thacker EL, Psaty BM, McKnight B, et al. Fasting and post-glucose load measures of insulin resistance and risk of ischemic stroke in older adults[J]. *Stroke*, 2011, 42; 3347-3351.
- 40 Kernan WN, Inzucchi SE, Viscoli CM, et al. Insulin resistance and risk for stroke[J]. *Neurology*, 2002, 59;

- 809-815.
- 41 Bas DF, Ozdemir AO, Colak E, et al. Higher insulin resistance level is associated with worse clinical response in acute ischemic stroke patients treated with intravenous thrombolysis[J]. *Transl Stroke Res*, 2016, 7: 167-171.
- 42 Calleja AI, Garcia-Bermejo P, Cortijo E, et al. Insulin resistance is associated with a poor response to intravenous thrombolysis in acute ischemic stroke[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34: 2413-2417.
- 43 Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after ischemic stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, 374: 1321-1331.
- 44 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: 2160-2236.
- 45 Rerkasem K, Rothwell PM. Carotid endarterectomy for symptomatic carotid stenosis[J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2011, CD001081.
- 46 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: 11-23.
- 47 Lal BK, Beach KW, Roubin GS, et al. Restenosis after carotid artery stenting and endarterectomy; a secondary analysis of CREST, a randomized controlled trial[J]. *Lancet Neurol*, 2012, 11: 755-763.
- 48 Kennedy J, Hill MD, Ryckborst KJ, et al. Fast assessment of stroke and transient ischaemic attack to prevent early recurrence (FASTER): a randomized controlled pilot trial[J]. *Lancet Neurol*, 2007, 6: 961-969.
- 49 Wang Y, Pan Y, Zhao X, et al. Clopidogrel with Aspirin in Acute Minor Stroke or Transient Ischemic Attack (CHANCE) Trial: One-year outcomes[J]. *Circulation*, 2015, 132: 40-46.
- 50 Johnston SC, Easton JD, Farrant M, et al. Platelet-oriented inhibition in new TIA and minor ischemic stroke (POINT) trial: rationale and design[J]. *Int J Stroke*, 2013, 8: 479-483.
- 51 Wong KSL, Wang Y, Leng X, et al. Early dual versus mono antiplatelet therapy for acute non-cardioembolic ischemic stroke or transient ischemic attack: An updated systematic review and meta-analysis[J]. *Circulation*, 2013, 128: 1656-1666.
- 52 Zhang Q, Wang C, Zheng M, et al. Aspirin plus clopidogrel as secondary prevention after stroke or transient ischemic attack; a systematic review and meta-analysis[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39: 13-22.
- 53 Gouya G, Arrich J, Wolzt M, et al. Antiplatelet treatment for prevention of cerebrovascular events in patients with vascular diseases: a systematic review and meta-analysis[J]. *Stroke*, 2014, 45: 492-503.
- 54 Geeganage CM, Diener HC, Algra A, et al. Dual or mono antiplatelet therapy for patients with acute ischemic stroke or transient ischemic attack: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *Stroke*, 2012, 43: 1058-1066.
- 55 Ge F, Lin H, Liu Y, et al. Dual antiplatelet therapy after stroke or transient ischaemic attack - how long to treat? The duration of aspirin plus clopidogrel in stroke or transient ischaemic attack: a systematic review and meta-analysis[J]. *Eur J Neurol*, 2016, 23: 1051-1057.
- 56 Chen S, Shen Q, Tang Y, et al. Efficacy and safety of adding clopidogrel to aspirin on stroke prevention among high vascular risk patients: a meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *PLoS One*, 2014, 9: e104402.
- 57 Bakheet MF, Pearce LA, Hart RG. Effect of addition of clopidogrel to aspirin on subdural hematoma: meta-analysis of randomized clinical trials[J]. *Int J Stroke*, 2015, 10: 501-505.
- 58 Johnston SC, Amarenco P, Albers GW, et al. Ticagrelor versus aspirin in acute stroke or transient ischemic attack[J]. *N Engl J Med*, 2016, Epub ahead of print.
- 59 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: 1305-1316.
- 60 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: 1248-1257.
- 61 The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation[J]. *N Engl J Med*, 1990, 323: 1505-1511.
- 62 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: 1406-1412.
- 63 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: 1449-1457.
- 64 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: 2458-2463.
  - 65 Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, et al. Use and effectiveness of warfarin in Medicare beneficiaries with atrial fibrillation[J]. Stroke, 2006, 37: 1070-1074.
  - 66 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: 1157-1163.
  - 67 Yang X, Li Z, Zhao X, et al. Use of warfarin at discharge among acute ischemic stroke patients with nonvalvular atrial fibrillation in China[J]. Stroke, 2016, 47: 464-470.
  - 68 EAFT (European Atrial Fibrillation Trial) Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke[J]. Lancet, 1993, 342: 1255-1262.
  - 69 Yu AY, Hill MD, Coutts SB. Should minor stroke patients be thrombolized? A focused review and future directions[J]. Int J Stroke, 2015, 10: 292-297.
  - 70 Coutts SB, Dubuc V, Mandzia J, et al. Tenecteplase-tissue-type plasminogen activator evaluation for minor ischemic stroke with proven occlusion[J]. Stroke, 2015, 46: 769-774.
  - 71 National Institute of Neurological Disorders Stroke rt-PASSG. Recombinant tissue plasminogen activator for minor strokes; the National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study experience[J]. Ann Emerg Med, 2005, 46: 243-252.
  - 72 Khatri P, Kleindorfer DO, Yeatts SD, et al. Strokes with minor symptoms; an exploratory analysis of the National Institute of Neurological Disorders and Stroke recombinant tissue plasminogen activator trials[J]. Stroke, 2010, 41: 2581-2586.
  - 73 Khatri P, Tayama D, Cohen G, et al. Effect of intravenous recombinant tissue-type plasminogen activator in patients with mild stroke in the Third International Stroke Trial-3: Post hoc analysis[J]. Stroke, 2015, 46: 2325-2327.
  - 74 Romano JG, Smith EE, Liang L, et al. Outcomes in mild acute ischemic stroke treated with intravenous thrombolysis: a retrospective analysis of the Get With the Guidelines-Stroke registry[J]. JAMA Neurol, 2015, 72: 423-431.
  - 75 Choi JC, Jang MU, Kang K, et al. Comparative effectiveness of standard care with IV thrombolysis versus without IV thrombolysis for mild ischemic stroke[J]. J Am Heart Assoc, 2015, 4: e001306.
  - 76 Logallo N, Kvistad CE, Naess H, et al. Mild stroke: safety and outcome in patients receiving thrombolysis[J]. Acta Neurol Scand Suppl, 2014, 129: 37-40.
  - 77 Greisenegger S, Seyfang L, Kiechl S, et al. Thrombolysis in patients with mild stroke: results from the Austrian Stroke Unit Registry[J]. Stroke, 2014, 45: 765-769.
  - 78 Engelter ST, Amort M, Jax F, et al. Optimizing the risk estimation after a transient ischaemic attack - the ABCDE plus sign in circle score[J]. Eur J Neurol, 2012, 19: 55-61.
  - 79 Hankey GJ, Slattery JM, Warlow CP. Transient ischaemic attacks; which patients are at high (and low) risk of serious vascular events?[J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 1992, 55: 640-652.
  - 80 Predictors of major vascular events in patients with a transient ischemic attack or nondisabling stroke. The Dutch TIA Trial Study Group[J]. Stroke, 1993, 24: 527-531.
  - 81 van Wijk I, Kappelle LJ, van Gijn J, et al. Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke; a cohort study[J]. Lancet, 2005, 365: 2098-2104.
  - 82 Diener HC, Ringleb PA, Savi P. Clopidogrel for the secondary prevention of stroke[J]. Expert Opin Pharmacother, 2005, 6: 755-764.
  - 83 Ay H, Gungor L, Arsava EM, et al. A score to predict early risk of recurrence after ischemic stroke[J]. Neurology, 2010, 74: 128-135.
  - 84 Kamouchi M, Kumagai N, Okada Y, et al. Risk score for predicting recurrence in patients with ischemic stroke: the Fukuoka Stroke Risk Score for Japanese[J]. Cerebrovasc Dis, 2012, 34: 351-357.
  - 85 Wu L, Wang A, Wang X, et al. Factors for short-term outcomes in patients with a minor stroke: results from China National Stroke Registry[J]. BMC Neurol, 2015, 15: 253.

(收稿日期: 2016-06-01)