

## 缺血性卒中的个体化二级预防

张宇辉 蒋初明 王拥军

【关键词】 缺血性卒中; 二级预防; 个体化治疗

【中图分类号】 R743 【文献标识码】 A 【文章编号】 1671-8925(2009)01-0089-05

Individualized secondary prevention of ischemic stroke ZHANG Yu-hui\*, JIANG Chu-ming\*, WANG Yong-jun. \*Department of Neurology, Hangtian General Hospital of Beijing, Beijing 100076, China

Corresponding author: WANG Yong-jun, Email: yongjunwang111@yahoo.com.cn

【Key words】 Ischemic stroke; Secondary prevention; Individualized treatment

卒中已经成为高发疾病,其致死、致残率高。疾病重在预防。卒中中的一级预防降低了首次卒中的发生率,一级预防主要依赖于人民生活水平提高和健康知识普及。卒中二级预防针对的人群是发生过一次以上卒中的患者,这个群体具有再次发生卒中的高风险,因此需要专业人士对其进行专业指导。目前有关缺血性卒中后二级预防的相关研究众多,本文综述了近年来的相关研究,了解卒中后再发病风险以及循证医学指导下如何对患者采取有效的个体化二级预防治疗。

一、短暂性脑缺血发作(TIA)和缺血性卒中后再次发生卒中的高风险率

TIA和卒中后的随访一般不超过3~5年,5年卒中复发率为22.5%。复发主要原因是高龄、出血性卒中和糖尿病。在临床随访试验中发现,由于血管因素所致的缺血性卒中患者,血管事件每年增长率达到4%~11%。Van等<sup>[1]</sup>报道了有关TIA及小卒中后长期的随访试验,对2473名在荷兰TIA试验中随机分配的患者进行长达平均10.1年的随访得出数据,其中1336名(54%)患者(平均65岁)至少有一次主要血管事件发生。这些研究提示,二级预防需长期和更有效的治疗手段。一项设计精密的流行病学研究表明在TIA或小卒中(Rankin评分小于3分)后的真正危险率1周时达到10%,1个月时达到20%<sup>[2]</sup>。TIA发生后早期卒中发生的危险率依潜在的病理原因可以进行分层。近期一个对1709名患者进行Meta分析表明大动脉粥样硬化的患者在7d、30d和3个月时的复发率分别是4.0% (95%CI:0.2~7.8)、12.6% (95%CI:5.9~19.3)和19.2% (95%CI:11.2~27.2)。相应危险率在小血管疾患的患者中分别是0%、2% (95%CI:0~4.2)和3.4% (95%CI:0.5~6.3)。对于心源性患者分别是2.5% (95%CI:0.1~4.9)、4.6% (95%CI:1.3~7.9)和11.9% (95%CI:6.4~17.4)。大血管粥样硬化患者早期复发的危险率是小血管的8倍及心源性梗

死的3倍<sup>[3]</sup>。TIA及卒中患者的预后研究表明,狭窄 $\geq 50\%$ 的症状性颈内动脉狭窄患者,在动脉内膜切除术之前卒中危险率为2周时21% (95%CI:8~34)和12周时32% (95%CI:17~47)<sup>[4]</sup>。实验室指标也可以预测卒中复发的风险,对于高C-反应蛋白(CRP)值的患者人群,临床研究发现其具有更高的卒中复发风险。

TIA和小卒中患者是高度同源组,考虑到症状危险因素和潜在的病理不同,早期预后会不同,二级预防的关键在于有效分辨高度危险的患者进行恰当的目标治疗。TIA或小卒中后长期卒中危险的有效模型已经建立。

早期对椎基底系统缺血的TIA患者(占整个TIA的25%)预后的相关研究认为,它的预后较好,故在治疗上不积极。近期综合回顾37个已发表的队列研究及5个未发表的试验,报告TIA或小卒中后卒中的危险率,发现发生椎基底动脉和颈动脉卒中患者的预后两者之间没有主要分别<sup>[5]</sup>。因此以缺血血管来区分TIA或缺血性卒中的预后没有意义。

2003年中一项TIA试验表明,发病后48h内行CT检测的患者,出现新的梗死灶患者较未出现梗死灶的患者有更高卒中复发率(OR:4.06;95%CI:1.16~14.14;P $\leq$ 0.028)<sup>[6]</sup>。进行DWI检查能更好预测卒中复发危险。有证据表明,TIA或小卒中患者DWI上出现新发梗死灶是将发生再次卒中的预测因素。但还需要进一步试验确定是否一个紧急的缺血区域能够脱离临床的简单危险评分独立预测卒中。为进一步明确对哪部分TIA的患者收住院并进行紧急治疗,有人进行了一项对1707名TIA患者进行的随访研究,发现有10.5%即180名患者在发病的90d内出现了再次卒中,其中有91名患者是在发病前2d内复发的。其中有5个独立危险因素与卒中复发相关:年龄超过60岁(OR:1.8,95%CI:1.1~2.7;P=0.01),糖尿病(OR:2.0,95%CI:1.4~2.9;P<0.001),症状持续超过10min (OR:2.3,95%CI:1.3~4.2;P=0.005),乏力(OR:1.9,95%CI:1.4~2.6,P<0.001)和语言功能受损(OR:1.5,95%CI:1.1~2.1;P=0.01)<sup>[7]</sup>。用ABCD积分法(6分法)预测TIA后早期发生缺血性脑卒中,6分点值记法来源于OCSF(A年龄大于60岁=1;B血压收缩压大于140mmHg和舒张压大于

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-8925.2009.01.027

作者单位:100076 北京,北京航天总医院神经内科(张宇辉、蒋初明);100050 北京,首都医科大学天坛医院神经内科(王拥军)

通信作者:王拥军,Email:yongjunwang111@yahoo.com.cn

90 mm Hg = 1; C 临床表现: 一侧力弱 = 2, 语言功能失调没有力弱 = 1, 其他 = 0; D 症状持续时间: 60 min = 2, 10~59 min = 1, 10 min 以下 = 0) 即 ABCD 法, 对于 7 d 时的卒中发生高度可预测, 该积分方法在牛津脉管试验(OXVASC)中得到验证其有效性。该方法可常规使用, 将高度危险的患者分辨出来以进行紧急检查和治疗<sup>[8]</sup>。对 TIA 患者进行紧急治疗的必要, 并且强调早期干预的绝对有益性以及延迟治疗的危害。上述情况说明人们对于可能发生卒中的先兆的严重性认识越来越深刻。对于严重颈内动脉狭窄并且出现不止一次 TIA 的患者, 主张进行 TCD 监测大脑中动脉内的微栓子, 对于有微栓子、颈内动脉狭窄严重并且有症状的患者应该收入卒中预防及治疗中心, 进行整体评估和治疗, 症状控制的患者进行择期手术的效果比传统治疗和紧急手术要好。如果治疗后临床症状和检测的微栓子情况得不到控制, 可以行紧急手术治疗。↙

## 二、抗血小板治疗↙

非心源性卒中患者占首次卒中和再发卒中的 60%, 它们都需要使用抗血小板聚集药物。目前有几种抗血小板药物供内科医生选择, 阿司匹林、氯比格雷和阿司匹林加缓释的双密达莫在减少卒中复发方面能够减少相对危险度达 18%~37%。临床试验较多, 目前就几个大型临床试验了解目前使用抗血小板聚集药物的趋势。CAPRIE 试验(氯比格雷和阿司匹林在减少患者缺血事件方面的比较)临床试验是一个设计优良的随机双盲多中心试验。对 19 185 名患者(明确近期发生过心血管、脑血管或是周围动脉疾病的患者)随机给予氯比格雷和阿司匹林治疗, 平均随访 1.91 年, 终点事件是卒中、心肌梗死及下肢静脉血栓形成。此试验得出结论是氯比格雷较阿司匹林减少相对危险率达 8.7%, 并且出血并发症在阿司匹林组出现更多。长期应用氯比格雷对于动脉粥样硬化引起的心脑血管病高危患者来说效果更好一些, 使用后出现出血副作用的危险程度与中等剂量阿司匹林相当<sup>[9]</sup>。MATCH 试验(使用氯比格雷对于近期有 TIA 发作的高危患者试验)用来评估氯比格雷联合阿司匹林在卒中二级预防中的有效性和安全性。此试验得出结论表明对于有过卒中或 TIA 的患者进行二级预防时不应使用阿司匹林和氯比格雷的联合治疗。因为该治疗的风险高于获益, 联合治疗的患者中发生了较单用氯比格雷组多的出血并发症, 其显著差异, 而联合治疗的获益并没有明显超过单用氯比格雷组<sup>[10]</sup>。MATCH 试验的结果没有达到预期想象, 原因多方面: (1) 试验入组者为高危患者本身具有更高的发生出血并发症的风险; (2) 效力已经达到顶点或是由于这个试验人群中 53% 卒中是小动脉源性的, 34% 为大动脉粥样硬化性, 他们是对于这种治疗方法反应不佳的类型; (3) 开始治疗的时间太迟, 平均随机化治疗的时间从事件开始算为 26.5 d, 与之相比 CURE 试验中开始治疗的时间为 14 h。CARESS 试验表明联合阿司匹林和氯比格雷较单剂治疗能够更有效的控制微血栓和临床症状<sup>[11]</sup>。2006 年发表的 CHARISMA 试验表明对于有明确心脑血管疾病史的患者, 氯比格雷联合阿司匹林能够降低主要终点事件发生, 且没有造成严重出血事件的增加<sup>[12]</sup>。这提示我们对于具有确诊动脉

粥样硬化引起卒中的高危患者联合上述两种抗血小板药物治疗有益。对 359 名依从性好、平均 5.8 个月服用氯比格雷的患者进行测试, 发现与用药前相比, 每一位患者体内诱导血小板聚集的腺苷二磷酸均明显受抑制(平均 52.9%; 跨度 36%~70%), 没有低反应性(与基线相比降低 < 15%)和高反应性(残留的血小板活性 < 10%)的出现, 提示在二级预防中长期使用氯比格雷的可行性<sup>[13]</sup>。第二次欧洲卒中预防试验(ESPS-2)表明, 使用阿司匹林加缓释双密达莫与单用阿司匹林相比能显著减少再次中风的危险性, 且越高危的患者获益越大<sup>[14]</sup>。抗血小板治疗的时间目前无定论, 但是考虑到长时间后患者仍有较高再发生卒中率, 因此建议长时间服用。GP II b-III a 拮抗剂的出现为抗血小板治疗提供了新的途径, 并且证实了血小板在急性和慢性血管疾病中的重要地位。对于患心肌梗死患者的二级预防表明, 抗凝剂与阿司匹林相比, 降低血管事件发生的效力强 2 倍; 但是对于患血管源性卒中的患者, 使用抗凝剂不如阿司匹林更有效。近期综合分析表明抗凝剂与阿司匹林相比, 对于源于血管粥样硬化所致的卒中而言, 没有足够的证据表明中等剂量抗凝剂可长期用于卒中二级预防, 低剂量抗凝剂不如阿司匹林更有效, 同时高剂量抗凝剂由于存在出血风险也不主张使用。↙

## 三、对血压的调节↙

在亚洲的研究揭示了在收缩压和首次卒中危险性之间有直线相关性。这个相关性对于出血和梗死性卒中同样起作用, 并且在澳洲和新泽西洲队列研究中预测收缩压下降 10 mm Hg 将减少脑出血危险性达 29%, 减少缺血性中风危险达 25%, 在亚洲研究中该比率分别达到了 41% 和 35%。卒中危险性跟收缩压和舒张压通常的水平强力及持续性相关。这种相关性对于首次和二次出血及缺血性卒中的影响均持续存在。PROGRESS 派林多普利预防保护再发卒中试验是专门设计用来解决降压治疗对于卒中二级预防起到何种作用的问题。对于之前发生过脑血管事件的患者(之前有卒中或是 TIA), PROGRESS 试验提示灵活的降压治疗包括肾素血管紧张素转化酶抑制剂和利尿剂(吲哚帕胺)能显著减少卒中、冠心病和主要血管事件的发生分别达到 28%、26% 和 26%。这个获益与平均下降收缩压 9 mm Hg 和舒张压 4 mm Hg 有关。在卒中发生率上减少的 28% 可以分解为梗死减少 26% 以及出血性卒中下降 50%<sup>[15]</sup>。因此, 降血压治疗现在已经成为最重要的卒中一级和二级预防举措。PROGRESS 试验的结果提示派林多普利和吲哚帕胺联合降压治疗应该常规用于之前有卒中或是 TIA 的患者。心脏预防评估试验(HOPE)表明降压治疗不仅限于有高血压的患者而对于正常血压的患者也有效<sup>[16]</sup>。该试验入组的 9297 名大于 55 岁有冠心病、周围血管病或糖尿病合并一种心血管病等危险因素但是左心室功能正常的患者。高血压不是入组的标准, 仅有 47.6% 的入组患者患有高血压。入组患者给予雷米普利 10 mg 或安慰剂对照 5 年。与安慰剂组比较, 雷米普利组减少卒中的危险性为 32%, 其他的益处包括减少心血管事件(心源性死亡、卒中、急性心肌梗死)达 22%, 并减少心血管死亡率达 26% 减少和心肌梗死率达 20%。预防卒中的试验 PATS 和 PROGRESS

表明用吲哚帕胺或吲哚帕胺+哌拉普利对降低死亡率有效,且在亚洲人群中更有效<sup>177</sup>。2003 年,血压控制协作小组对 29 个随机化的临床试验进行 Meta 分析,结果表明血压下降与脑血管病的发生呈线性相关,并指出全球脑血管疾病可能有三分之二需要归咎于血压控制不佳。尽管降压治疗的有效性在临床及试验中得到验证,但降血压治疗目前没有得到有效的应用。在进行治疗的患者中仅有三分之一的患者控制血压在正常范围。关于血压自然节律的研究发现,严重心血管事件(包括急性卒中、心肌梗死和心源性猝死)的发生时间有 24 h 节律,尤其是在早晨时存在一个显著的高峰,这与血压在清晨时有一个骤然升高相吻合。动态血压检测表明清晨血压上升在所有的患者身上基本均会发生,而他们中的大部分患者平时测得的血压正常<sup>178</sup>。由此进一步说明血压控制不佳是心脑血管疾病发生的重要原因。控制血压尤其是稳定血压是我们工作中的重点。↙

↙

#### 四、个体化治疗与亚组分析↙

亚组分析不是用来根据病理的不同来鉴别各个不同组对于治疗反应的不同,而是用来回答怎样治疗最有效。譬如在哪一个阶段治疗最有效,在一个临床事件出现后多长时间开始治疗最有效或最安全,关于同一疾病危险及获益如何。临床医生常常不得不做出似乎对患者个体有益处的临床决策,但临床治疗真正需要的是治疗的确实有效而不是我们想象其有效。在进行临床试验时,两组之间潜在的病理、生化或基因的不同能够导致临床上治疗效果的不均一。生物学上的不均一性,当对于潜在疾病有可预测的生物学反应不同时可以进行亚组分析。比如在大型试验罗红霉素与安慰剂用于冠心病支架术后试验表明:当肺炎衣原体抗体滴度高时,治疗能够减少狭窄的发生,但是滴度低时治疗无效甚至是有害的<sup>179</sup>。每个个体对于药物反应不同可能与遗传有关。临床医生常常使用临床综合诊断治疗患者,然而某一个综合征并不是一种疾病,其中有许多不同的病理机制。对于血管疾病,临床治疗效果的不均一性在急性缺血性卒中的溶栓治疗中可归因于潜在病理不同,血管疾病的一级预防使用阿司匹林治疗的获益大部分出现在 CRP 升高的男性患者。这可能暗示该类患者具有动脉粥样硬化。高血压治疗在二级预防中的使用已有明确的规定:所有患者必须进行严格的降压治疗,但是对于颈内动脉狭窄或是阻塞引起卒中的患者,脑灌注常常严重受损,这时进行降压治疗应该是缓慢的,针对狭窄程度进行不同程度的降压治疗可达到较好的临床效果<sup>180</sup>。↙

比如对于通过经颅多普勒超声(TCD)监测 TIA 或小卒中后出现微栓子,对于无症状但是颈内动脉狭窄很严重的患者,在同侧大脑中动脉出现更多微栓子信号的患者有更高的发生卒中的危险(OR:3.01;95%CI: 33.02;P=0.005)<sup>181</sup>。微栓子的出现可以定义有严重狭窄的患者亚群,该患者群有发生更高卒中的危险。对于该类患者我们进行治疗时应有更强的力度,对于控制不佳患者可以在 TCD 监测下静脉使用抗血小板聚集药物控制症状及微血栓的数量,稳定病情之后可以择期进行颈内动脉内膜剥离手术,从而避免了急诊手术的危险<sup>182</sup>。↙

↙

#### 五、心源性栓塞引起的卒中↙

在老年患者中,房颤是一种常见的心律失常,1%的人患有该病,占因心律失常住院患者中的大部分,它增加卒中和其他血管事件的危险。房颤发生率随着年龄而增加,房颤成为致死和致残的一个重要原因。口服抗凝剂治疗如华发令与不进行治疗相比减少了三分之二的卒中。与阿司匹林相比,口服抗凝剂减少 45%的卒中风险,并减少心血管事件达 29%,然而它增加出血事件 70%<sup>123</sup>。对于有高度卒中危险的患者,口服抗凝剂是目前治疗的主要选择。口服抗凝剂是初级卒中预防的有效方式与二级预防 RR (相对危险性减少 62%) 值一样。考虑到有效预防卒中和出血并发症之间的平衡,控制国际标准率达到 2.0~3.0 时效果最佳。评估控制心室与控制心律在房颤中的作用,房颤跟随节律控制和心率控制与电生理扭转试验表明,即使是在节律控制了的患者身上仍有卒中的高风险,提示抗凝治疗的必要性。然而即使抗凝治疗被证明有效,对出血并发症尤其是颅内出血的恐惧导致抗凝剂使用减少。最近美国心脏病学会指南治疗房颤推荐个体化治疗。口服抗凝剂的治疗效果受肝功能的影响并且还还与几种药物和饮食相互作用。在美国仅有一半适合该治疗的患者接受口服抗凝剂治疗。有必要寻找一种并发症较少,使用较为方便的治疗。近期进行 ACTIVE 试验中对房颤合并有一个或是更多卒中危险因素患者进行的随机双盲试验,给予氯比格雷 75 mg 加阿司匹林 75~100 mg 治疗或是口服抗凝剂治疗(INR 调整至 2.0~3.0),该试验被提前终止,因为口服抗凝剂在预防房颤患者出现一级血管事件方面明显具有更好的效果<sup>124</sup>。2007 年在苏格兰进行的一项基于人群的临床试验证实,房颤患者口服华发令抗凝治疗降低卒中的发生有统计学意义,同时不增加出血和不良预后的发生<sup>125</sup>。↙

↙

#### 六、强化降脂治疗在二级预防中的应用↙

对 AFCAPS/TexCAPS、ASCOT、CARE、FLORIDA、HPS、PROSPER、LIPID、LIPS、MIRACL、4S、WOSCOPS 这 11 个降脂治疗临床试验综合分析得出结论,无论血脂的水平如何,用他汀类降脂药物能预防再次卒中发生,使用阿托伐他汀可降低卒中发病率达 41%<sup>126</sup>。近期进行的 SPARCL(强化降脂预防卒中)试验表明,对于近期患卒中和 TIA 且不伴冠心病的患者,使用他汀类药物强化降脂治疗显著降低主要血管事件的发生(OR:0.78;95%CI:0.68~0.88;P=0.0001)<sup>127</sup>。尽管他汀类药物作用很大程度依赖于其降低低密度脂蛋白,但它能通过各种机制降低卒中的发生,包括调节稳定斑块,防止斑块破裂、动脉到动脉血栓形成以及主动脉和颈内动脉的血栓形成。同时他汀类药物通过增加(NO)的生物利用度增强内皮细胞的内环境稳定,促进内皮组织的旁分泌抗动脉粥样硬化。综合分析目前的临床证据,对于脑血管疾病强化降脂治疗用于二级预防,由于存在高费用、肝功能和肌肉损伤等副作用、以及可能增加出血的风险等情况,将该方法仅建议用于复发风险极高的患者。↙

↙

#### 七、高同型半胱氨酸血症↙

高同型半胱氨酸血症被认为是血管性疾病的危险因素,

并将增加缺血性卒中、周围血管病及心脏病的危险性已在多篇文献中有所报道<sup>[28]</sup>。对于高同型半胱氨酸血症患者,在日本进行的一项试验表明使用叶酸联合 VitB<sub>12</sub> 治疗可以降低同型半胱氨酸的水平。这种补充维生素降低高同型半胱氨酸血症的治疗被认为是有效的二级预防。✓

#### 八、其他与卒中密切相关的临床综合征

1. 抗磷脂抗体综合征:该综合征的主要临床表现是卒中。但目前系统试验没能帮助临床决策,因为在推断患者是否为典型临床患者时有困难,选择试验对象时使用的是不同的标准,目前在治疗该类患者时还没有形成一个相应的指南。抗磷脂抗体是发生卒中的一个危险因素,但在卒中发生中的地位还有争议。华法令在预防抗磷脂抗体综合征患者再次发生血栓事件方面使用中等量与高剂量等效<sup>[29]</sup>。对于发生卒中初期抗磷脂抗体阳性的患者,使用阿司匹林(325 mg/d)与中等强度的华法令对于预防再次发生血栓事件等效。目前没有证据表明对于抗磷脂抗体阳性的患者需要预先治疗以预防可能发生的卒中。✓

2. 主动脉弓粥样硬化:主动脉弓粥样硬化与卒中的关系近年来才得到更深一些的认识。主动脉弓粥样硬化是患者死后尸解中被普遍发现的现象,由此认为它极有可能是血栓的来源,包括是脑循环的血栓来源。严重的主动脉弓粥样硬化患者卒中危险性增加 4 倍<sup>[30]</sup>。目前可以通过经食道超声检查明确患者是否存在主动脉弓粥样硬化。✓

3. 血浆纤维蛋白原:血浆纤维蛋白原的基线水平在有过脑血管事件患者显著高于没有患过脑血管病的患者。血浆纤维蛋白原不是卒中的诱发因素,却是卒中的一种强力的预测因子。有报道对于高纤维蛋白原血症(纤维蛋白原 $\geq 3$  g/L)的患者静脉使用巴曲酶可以有效降低卒中复发风险<sup>[31]</sup>。✓

#### 九、调节血糖的问题

长达 20 年的 UKPDS 试验在 1998 年完成,进行了长达 10 年的随访,表明强化血糖控制较常规传统治疗在降低糖尿病微血管并发症方面有显著性意义,但对于大血管并发症方面,两种治疗方法没有发现显著差异。目前临床上采用更早期和更强化的胰岛素治疗糖尿病,所有的强化降血糖治疗显著增加低血糖的发生率<sup>[32]</sup>。✓

#### 十、介入治疗的选择

SAPHIRE 试验表明在一级终点事件上,颈动脉支架(CAS)与动脉内膜切除术效果没有区别,一级终点事件包括:死亡、卒中、术后 30 d 内心肌梗死、死亡或者在 31 d 和 1 年之间出现的同侧卒中。Lal 等<sup>[33]</sup>近期报道了颈内动脉成形术后 60 个月再狭窄率为 6.4%,与颈动脉内膜切除术后狭窄的情况相当。CAS 后出现低血压和心动过缓的并发症较颈动脉内膜切除术后明显高。近期关于这个并发症的回顾报道,其发生率为 29% 到 51%<sup>[34]</sup>。对于术后出现低血压的患者人群,有更高的出现并发症、长期不良预后以及死亡的风险。同时,出现低血压的患者需要血压支持治疗将延长住院时间、增加费用。尽管有一些采取了支架术前使用阿托品甚至是心脏临

时起搏器,但没有临床试验证实是否有效。低血压及心动过缓的定义为:收缩压低于 90 mm Hg 和心率低于 60 次/min。它的发生与在颈动脉球处出现钙化斑块显著相关。✓

#### 十一、动脉内膜切除术的应用范围

半个世纪前,第一个颈动脉内膜切除手术预防卒中在柳叶刀杂志被报道。此后 25 年内估计一百万名有神经系统症状并通过血管造影证实存在动脉狭窄的患者进行了此项手术。对于有症状的颈内动脉狭窄,近期的一篇综合 ECST, NASCET 和 VA309 的 Meta 分析表明对于动脉狭窄小于 30% 的患者,手术有害处;30%~49% 狭窄患者手术无益处,狭窄 50%~69% 的患者手术有一些益处,对于狭窄大于 70% 并且近端无阻塞的患者,可以从手术中高度获益<sup>[35]</sup>。动脉内膜切除术的有效性不仅仅与狭窄的程度相关还与是否及时进行手术有关。患者最近一次出现症状后的两周内进行动脉内膜切除手术效果较好<sup>[36]</sup>。年龄较大、男性患者从手术中获益较大。对于反复发作或者是不断进展的 TIA 患者,在 TCD 检测下静脉使用抗血小板制剂,控制症状以及脑血栓的发生,这样患者能够安全进行颈动脉内膜切除术,从而避免进行紧急手术或延迟手术出现的危险。手术效果与术者手术水平有很大关系。✓

#### 参 考 文 献

- [1] 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 (9477): 2098-2104. ✓
- [2] 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(7435): 326-328. ✓
- [3] Lovett JK, Coull A, Rothwell PM, et al. Early risk of recurrent stroke by aetiological subtype: implications for stroke prevention [J]. *Neurology*, 2004, 62(4): 569-574. ✓
- [4] Fairhead JF, Mehta Z, Rothwell PM. Population-based study of delays in carotid imaging and surgery and the risk of recurrent stroke [J]. *Neurology*, 2005, 65(3): 371-375. ✓
- [5] Flossman E, Rothwell PM. Prognosis of vertebrobasilar TIA and minor ischaemic stroke [J]. *Brain*, 2003, 126(9): 1940-1954. ✓
- [6] Douglas CD, Johnston CM, Elkins J, et al. Head computed tomography findings predict short-term stroke risk after transient ischemic attack [J]. *Stroke*, 2003, 34(12): 2894-2899. ✓
- [7] Johnston SC, Gress DR, Browner WS, et al. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA [J]. *JAMA*, 2000, 284 (22): 2901-2906. ✓
- [8] Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after a transient ischaemic attack [J]. *Lancet*, 2005, 366(9479): 29-36. ✓
- [9] CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) [J]. *Lancet*, 1996, 348(9038): 1329-1339. ✓
- [10] Schaap LA, Pluijm SM, Deeg DJ, et al. Inflammatory markers

- and loss of muscle mass (sarcopenia) and strength [J]. *Am J Med*, 2006, 119(6): 526.e9-17. ✓
- [11] Markus HS, Droste DW, Kaps M, et al. Dual antiplatelet therapy with clopidogrel and aspirin in symptomatic carotid stenosis evaluated using Doppler embolic signal detection [J]. *Circulation*, 2005, 111(17): 2233-2240. ✓
- [12] 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. ✓
- [13] Serebruany VL, Malinin AI, Atar D, et al. Consistent platelet inhibition during long-term maintenance-dose clopidogrel therapy among 359 compliant outpatients with documented vascular disease[J]. *Am Heart J*, 2007, 153(3): 371-377. ✓
- [14] Sacco RL, Sivenius J, Diener HC, et al. Efficacy of aspirin plus extended-release dipyridamole in preventing recurrent stroke in high risk populations[J]. *Arch Neurol*, 2005, 62(3): 403-408. ✓
- [15] PROGRESS Collaborative Group. 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. ✓
- [16] Yusuf S, Sleight P, Pogue J, et al. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients, for the Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators[J]. *N Engl J Med*, 2000, 342(2): 145-153. ✓
- [17] Park IU, Taylor AL. Race and ethnicity in trials of antihypertensive therapy to prevent cardiovascular outcomes: a systematic review[J]. *Ann Fam Med*, 2007, 5(5): 444-452. ✓
- [18] Redon J, Roca-Cusachs A, Mora-Macia J. Uncontrolled early morning blood pressure in medicated patients: the ACAMPA study. Analysis of the control of blood pressure using ambulatory blood pressure monitoring [J]. *Blood Press Monit*, 2002, 7 (2): 111-116. ✓
- [19] Neumann F, Kastrati A, Miethke T, et al. Treatment of Chlamydia pneumoniae infection with roxithromycin and effect on neointima proliferation after coronary stent placement (ISAR-3): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial [J]. *Lancet*, 2001, 357(9274): 2085-2089. ✓
- [20] Rothwell PM, Howard SC, Spence D. Relationship between blood pressure and stroke risk in patients with symptomatic carotid occlusive disease[J]. *Stroke*, 2003, 34(11): 2583-2590. ✓
- [21] Forteza AM, Babikian VL, Hyde C, et al. Effect of time and cerebrovascular symptoms on the prevalence of microembolic signals in patients with cervical carotid stenosis[J]. *Stroke*, 1996, 27(4): 687-690. ✓
- [22] Bond R, Rerkasem K, Rothwell PM. Systematic review of the risks of carotid endarterectomy in relation to the clinical indication for and timing of surgery[J]. *Stroke*, 2003, 34(9): 2302-2303. ✓
- [23] Van Walraven C, Hart RG, Singer DE, et al. Oral anticoagulants vs aspirin in nonvalvular atrial fibrillation: an individual patient meta-analysis[J]. *JAMA*, 2002, 288(19): 2441-2448. ✓
- [24] The Active Writing Group on behalf of the ACTIVE Investigators. 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. ✓
- [25] Parkash R, Wee V, Gardner MJ, et al. The Impact of warfarin use on clinical outcomes in atrial fibrillation: a population-based study[J]. *Can J Cardiol*, 2007, 23(6): 457-461. ✓
- [26] Gresser U, Gathof BS. Atorvastatin: gold standard for prophylaxis of myocardial ischemia and stroke - comparison of the clinical benefit of statins on the basis of randomized controlled endpoint studies[J]. *Eur J Med Res*, 2004, 9(1): 1-17. ✓
- [27] Paciaroni M, Hennerici M, Agnelli G, et al. Statins and stroke prevention[J]. *Cerebrovasc Dis*, 2007, 24(2-3): 170-182. ✓
- [28] Eikelboom JW, Hankey GJ, Anand SS, et al. Association between high homocyst (e)ine and ischemic stroke due to large-and small-artery disease but not other etiologic subtypes of ischemic stroke[J]. *Stroke*, 2000, 31(5): 1069-1075. ✓
- [29] Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, et al. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the antiphospholipid antibody syndrome [J]. *NEJM*, 2003, 349(12): 1133-1138. ✓
- [30] Macleod MR, Amarenco P, Davis SM, et al. Atheroma of the aortic arch: an important and poorly recognised factor in the aetiology of stroke[J]. *Lancet Neurol*, 2004, 3(7): 408-414. ✓
- [31] Xu G, Liu X, Zhu W, et al. Feasibility of treating hyperfibrinogenemia with intermittently administered batroxobin in patients with ischemic stroke/transient ischemic attack for secondary prevention[J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2007, 18(2): 193-197. ✓
- [32] UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33) [J]. *Lancet*, 1998, 352 (9131): 837-853. ✓
- [33] Lal BK, Hobson RW 2nd, Goldstein J, et al. In stent recurrent stenosis after carotid artery stenting: life table analysis and clinical relevance[J]. *J Vasc Surg*, 2003, 38(6): 1162-1168. ✓
- [34] Gupta R, Horowitz M, Jovin T. Hemodynamic instability after carotid artery and stent placement: a review of the literature [J]. *Neurosurg Focus*, 2005, 18(1): e6. ✓
- [35] 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. ✓
- [36] 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. ✓

(收稿日期:2008-04-20) ✓

(本文编辑:卢丽玉)