

缺血性中风或短暂性脑缺血发作患者的 卒中预防指南

一项来自美国心脏协会、美国卒中协会卒中委员会及心血管放射学和介入委员会的健康护理专家们的声明
美国神经学会已经肯定了这些预防原则的价值

AHA/ASA 指导原则

概要——这项新声明的目的就是为那些曾经有过缺血性中风或短暂性脑缺血发作的患者提供一些适宜的预防建议。这些建议都是已经经过验证的，包括危险因素的控制，对动脉粥样硬化疾病的干预、针对心源性栓塞的抗血栓形成治疗以及针对非心源性栓塞的抗血小板治疗。另外，还提供了在一些特殊情况下如何预防中风复发的建议，如动脉夹层分离；卵圆孔未闭；高同型半胱氨酸血症；高凝状态；镰刀型细胞病；大脑静脉窦血栓形成；尤其是妊娠期及绝经后应用激素的；脑出血后抗凝药的应用；以及在高危人群中应用这些预防女性卒中的特殊措施。

关键词：美国心脏协会科学声明·缺血性·短暂性脑缺血发作·中风

对于曾经发作过 TIA 或中风的患者，其再次发生中风的危险性则会更高一些，他们占到每年因中风而死亡或残疾的人中的很大一部分。据估计，美国每年 700000 中风患者中，大约就有 200000 的人会再次发作中风。而相对来说，曾经有过 TIA，处于中风危险的患者人数，则要更大一些。流行病学研究已经发现了复发性中风的危险因素和决定因素，并且临床试验已经提供了相关的数据来证明这些建议的确可以减少中风的危险因素。美国心脏协会以前的一些声明已涉及了卒中中的一级和二级预防。由于绝大多数中风都为脑梗塞，因而这些建议的焦点也都集中在缺血性中风及 TIA 中风患者群。也有一些其他的声明是关于急性缺血性中风，蛛网膜下腔出血（SAH）以及颅内出血（ICH）的。这些建议是按照 AHA 和美国心脏学协会关于治疗效果程度的划分以及证据等级的分类（见表 1）。

附表 1. AHA 建议中所用到的证据等级和级别的定义

I	有证据证明或者通常认为 0 这种情况治疗是很有用，且非常有效的。
II	对于这种情况采取治疗是否有效还存在争议。
IIa	证据或意见倾向于支持采取某种治疗有效
IIb	对于治疗的有用性还未加证实。
III	有证据证明采用这种治疗是没有用的，在某些情况下甚至还是有害的。
证据的级别 A.	数据来自众多的随机临床试验。
证据的级别 B	数据仅来自一项随机试验或非随机研究。
证据的级别 C	专家的意见或对某些病例的研究结果。

这项新声明的目的就是为那些曾经有过缺血性中风或短暂性脑缺血发作的患者提供一些适宜的预防建议，中风监督委员会指派了一位主席和副主席，未成立一个起草组，其成员名单上云集了来自神经学、心脏学、放射学、外科学、护理方面以及健康服务研究领域的专家。委员会成员们通过面对面的交流以及大量的电话会议，提出了这些建议的概要及其具体内容。此起草组回顾了大量的相关文献。尽管全部的关键词超出了文本的范围，但是委员会对通过计算机检索汇总但是这些研究都仅仅是局限于英文方面的且与人类有关的。所引用的文献通常都局限于医学杂志上发表的一些文章。由于当前也正在进行着一些非常重要的试验，以及新出现的一些其它信息，因而只有在必需的时候，也就是在那些相关文章为唯一可引用的资料时才加以运用。这些经过选择的相关文献要比他们所回顾的其它文献更全面一些。委员会的所有成员都有很多机会去讨论文件的起草，通过电话会议进行评议，从而达成最终的共识，来提出这样一组建议。

尽管这些建议所关注主要目标是预防中风，但有许多证据都表明其对于中风后所有的血管事件的减少都有一定的作用。这些血管事件包括中风、心肌梗塞（MI）及血管性死亡。我们提出这些建议的目的在于帮助那些已经对患者作出缺血性中风的诊断，正着手于开始采取治疗措施来降低复发事件及其它血管事件发生的临床医生们。我们建议对于这些陈述应该每 3 年更新一次，需要的时候，也可以在此期间进行一些附加的修改，来反映在中风预防方法上的知识的变化。

TIA 及缺血性中风亚型的定义

由于许多预防方法对于 TIA 和缺血性中风都可应用，因而在最近几年关于这二者的区别也变得不那么重要了。它们的发病机制相同；依据严重程度和原因，预后会有所变化，其定义的准确程度则有赖于诊断性评估的时机以及标准。根据传统的临床意义，假如神经系统的症状持续 >24 小时，则将被诊断为中风；否则的话，局部的神经功能缺陷持续时间 <24 小时，则定义为 TIA，随着脑显像技术的广泛应用，许多症状持续时间 <24h 的患者，其脑部都可以发现梗死灶。最新的临床实验中用到的关于中风的定义为：神经

症状持续超过 24h，但症状持续时间很短，不到 24h 便自动消失，大脑显像表明脑组织受损。我们建议对 TIA 采取一项新的定义：“由大脑局部或视网膜血流阻断引起的神经系统功能障碍，临床症状持续不到 1 小时，尚无梗死的证据”TIA 为中风的一个很重要的决定因素，且是中风发作前的一个很明显的危险因素，据报道，TIA 发作后 90 天内发生中风的危险性高达 10.5%，TIA 后最初 1 周内卒中风险最高。

根据血管损伤的位置和类型以及局部大脑损伤的机制，缺血性中风可分为几种不同的类型，典型的一类为大动脉粥样硬化损伤，可以是颅外的，也可以是颅内的；心源性栓塞，小血管病变，其它原因如解剖原因，高凝血状态或镰刀型细胞病，以及不明原因的梗死。对于缺血性中风机制的划分并不确定，反映了在有些情况下诊断时间的延误或诊断工作的不足，以至于看不到闭塞化动脉或找不到栓子的来源。关于 TIA 及中风的诊断时间和诊断方法不在本册子的讨论范围。

1. 所有 TIA 或缺血性中风患者的危险因素的控制

A. 高血压

据估计，大约有 5 千万的美国人都存在高血压。无论收缩压还是舒张压，都与缺血性中风的发生有一定的联系。对照实验的分析证实控制高血压后，大多可使中风发生的危险性降低 30~40%。关于高血压患者的监测以及治疗的建议，美国中风协会在对缺血性中风的初级预防的声明，以及 AHA 有关心血管疾病和中风的预防原则 2002 年新版中已作了总结。国际委员会于 2002 年提出了最新的有关高血压的预防、检查、评估以及治疗的细则（JNC-7）中也进行过详细讨论。JNC-7 中强调在高血压的整体治疗中，生活方式的改变是很重要的。减肥可以降低收缩压；吃富含水果、蔬菜、低脂食物；规律的有氧运动以及适度饮酒均可降低收缩压。

尽管有大量的资料证明治疗高血压对于心血管疾病一级预防重要性，但能证明已经发作过 TIA 或中风的患者，控制 BP 与预防复发之间有相关性的数据却寥寥无几。目前还没有明确的证据来指导正在发作缺血性中风的患者进行紧急的降压治疗。我的建议应该谨慎的方法，至于何时开始启动治疗，即什么时间才是理想时机仍然尚未明确。

曾对血压的控制同中风及其它血管事件的预防之间的关系进行过一次系统回顾。这次分析中总共发表了 7 项随机对照试验，5527 例均为发作过缺血性中风、TIA 或有脑出血（ICH），且处于发作过后 3 周 24 个月这个期间的患者，接受了为期 2~5 年的跟踪研究。但是，没有研究测试过非药物干预的后果。已经证明，服用抗高血压药物进行治疗，可以明显降低所有复发性中风，非致命性中风，MI（心梗）的发生率，另外，还可以降低致命性中风和血管死亡事件的发生率，虽然不是很明显。那些不管是否有高血压的患者都募集的研究也得出了这些结果。

具体的抗高血压治疗对于复发性中风的预防是否有效，尚缺乏数据加以证实。一项汇总分析表明服用利尿剂或利尿剂同 ACEI 联合应用可以明显降低中风的复发率，但注意并非 β 受体阻滞剂或 ACEIs 单独应用，如果将所有血管事件作为转归指标，也可见相似的效果。其分析对象包括缺血性中风、TIA 以及出血性中风患者。中风以及心血管事件的减少同血压控制的程度有关，正如在这项汇总分析中指出的那样，“尽管内部是一致的，但对每种药物的比较受到试验数量、样本量和围归事件较少的限制……尤其是 BB，这些研究结果可能是集中性的”。

基于上述考虑是否某一类具体的抗高血压药或是其中某种具体的药物能给缺血性卒中患者带来特殊的益处尚不确定。通常人们对于 ACEIs 类药物的作用讨论得更多一些。心脏疾病预防评估委员会对 1013 位曾经发作过中风或 TIA 的患者进行了有关 ACEI 制剂雷米普利和安慰剂的疗效比较，结果发现其中风、MI 及血管死亡事件的发生危险性均可降低 24%。（95%CI，5%~40%）尽管在研究过程中测得的血压降低幅度很小（平均 3/2mmHg），但这可能是同血压的测量方法有关。其中有一项研究采用动态血压监测方法，结果发现患者在 24 小时内血压可降低 10/4mmHg，夜间血压可降低 17/8mmHg。

培哚普利保护复发性卒中研究（Perindopril Protection Against Recurrent stroke study, PROGRESS）是专门设计用来评价包括一种 ACEI 在内的降压治疗方案效果的研究。研究是针对 6105 位 5 年内有过中风或 TIA 的患者进行的。对于有高血压（收缩压 > 160mmHg 或舒张压 > 90mmHg）以及没有高血压的患者，分别都单独应用 ACEI 类或 ACEI 联合利尿剂进行治疗。其结果发现（血压可平均下降 12/5mmHg），中风复发率降低 43%（95%CI，30 对 54），大血管事件（冠心病[CHDI]）的发生率降低 40%（95%CI，29-49），无论是在高血压患者还是血压正常组的患者身上均可看到这些效果。但是，单独应用 ACEI 则没有明显的效果，而对于比较年轻的患者，则采取联合治疗，这组患者往往男性较多，往往都有高血压，且血压要比刚入院时有所升高，很可能都有 CHD（冠心病），并且在事件发生后能被更快地募集。JNC-7 的报告总结出联合应用 ACEI 和噻嗪类利尿剂可以降低的复发率。

一项初步的 II 期研究又随机选择了 342 位有急性缺血性中风发作的高血压患者，在发病第一周内给予他们血管紧张素受体阻断剂（ARB）或安慰剂进行治疗。接受这两种治疗方法的患者其血压没有明显的不同，于 1 周后两组患者同时接受 ARB 治疗，尽管 1 周以后，接受 ARB 一组的患者其血管事件的发

生数量明显地减少 (OR, 0.475; 95%CI, 0.252-0.895), 但 3 个月后则没有明显的差别, 几个月后, 接受 ARB 一组的患者, 死亡率明显下降。至于为什么 3 个月时没有差异, 而在 12 个月后这种治疗方法会产生如此明显的效果, 目前还不甚清楚; 还需要进行进一步的研究。

建议:

1. 对于曾经发作过缺血性中风或 TIA, 且处于非急性期的患者, 为了预防中风的复发以及其它的血管事件的发生, 我们都建议采取抗高血压治疗。(I 证据程度为 A 级) 由于对不管是否有过高血压史的患者, 采取这项治疗都可以从中受益, 所以我们主张对所有曾经发作过缺血性中风及 TIA 的患者都要进行抗高血压治疗。II a 级推荐, B 级证据, 至于血压应该降低的程序以及降低的目标值并不确定, 应该采取个体化, 但是根据 JNC-7 的规定、血压平均下降 $\approx 10/5\text{mmHg}$, 常规血压保持在 $< 120/80\text{mmHg}$, 则可以受益很大 (II a, B 级证据)。

2. 有些生活习惯的调整也可有助于血压的降低, 其也应该作为抗高血压治疗的一部分。(II b, C 级证据级别), 理想的药物治疗还不太清楚, 但有关数据支持应用利尿剂及联合应用利尿剂和 ACEI 类药物 (I 级推荐, A 级证据)。对于具体的患者, 在选择药物的时候, 应该以这些数据的结论为基础, 同时考虑患者的个体情况 (如, 颅外脑血管、阻塞性病变、肾脏损害、心脏疾病及糖尿病) 综合加以决定 (II 级推荐, 证据级别为 C)

B. 糖尿病

据估计, 成年人群中有 8% 都遭受着糖尿病的困扰。在中风的护理过程中经常会遇到这种问题, 大约 33% 的缺血性中风患者都有糖尿病。糖尿病是中风的一个很明确的危险因素, 然而, 能够支持糖尿病作为复发性中风的危险因素的资料却很少。根据美国明尼苏达州罗切斯特的一项基于的人群中风统计结果可以看出, 糖尿病和年龄是可以预示中风复发的两个独立的重要危险因素。另一项在社区进行的中风研究——牛津郡中风计划, 也发现糖尿病是与复发性中风相关的两个独立危险因素中的一个 (风险比 [HR] 1.85; 95%CI, 1.18-2.90, $P < 0.01$), 据研究人员估计, 复发性中风中, 大约有 9.1% (95%CI, 2.0-20.2) 都归因于糖尿病。评估患者两年内中风复发的机率, 发现那些危险性最小的人往往没有糖尿病史。而且, 在两项不同的卒中队列研究中已经证明, 糖尿病是导致出现多腔隙性梗塞的一个重要的决定因素。

大多数资料支持对于糖尿病的患者, 中风的预防一般都着眼于一级预防而非二级预防。可以采用多因素综合考虑的方法加强治疗来控制高血糖, 高血压, 血脂异常及蛋白尿等, 已经证明这样能够降低心血管事件的发生率。这些加强治疗方法包括行为改变, 应用他汀类药物的应用, 以及必要的时候使用抗血小板药物。中风的初级预防指导方针中强调, 对于 I 型和 II 型糖尿病患者更应该严格控制 BP, 目标值应降低在 $130/80\text{mmHg}$ 以下。美国前瞻性糖尿病研究 (UKPDS) 已经证实, 严格控制糖尿病患者的血压能够明显降低中风发生率。同血压控制不良的糖尿病患者 (平均 $154/87\text{mmHg}$) 相比, 血压控制良好者 (平均血压 $144/82\text{mmHg}$) 的卒中相对危险度 (RR) 降低 44% (95%CI 11%-65%; $P = 0.013$); 此外, 严格控制高血压还可以明显降低 MI, 猝死, 中风及周围血管病变发生的危险性, 降低程度为 34% ($P = 0.019$)。其它的临床试验也已经证实, 对糖尿病患者进行血压控制可以降低中风及心血管事件的危险性。即使这些研究大多数都没有达到血压控制的目标值 $130/80\text{mmHg}$, 但是流行病学分析仍然表明, 将血压控制在 $120/80\text{mmHg}$ 可以不断降低心血管事件发生的危险性。

噻嗪类利尿剂, BBs, ACEI 和 ARBs 都有助于降低糖尿病患者中风和心血管事件的发生率, 因此常常作为抗高血压的初级治疗, ACEI 对于预防中风和其它的心血管事件发生效果较为乐观。已经证明用 ACEI 和 ARB 进行治疗可以改善糖尿病的预防, 减少蛋白尿, ARB 可以减轻蛋白尿的进一步发展。目前, 美国糖尿病协会建议所有糖尿病和高血压的患者都应该接受包含 1 种 ACEI 或 ARB 在内的治疗方案。一些研究已经证实, 接受过钙通道阻滞剂 (CCBs) 的患者, 同接受 ACEIs 的患者相比, 其心脏事件发作的要多一些。已经进行的用抗高血压和降低血脂来预防心脏病发作的研究试验 (ALLHAT) (其中有 > 12000 位糖尿病患者参加), 结果显示不考虑糖尿病状况的话, 分别经过这 2 类药物治疗的患者, 其冠心病发生率没有明显的不同, 尽管考虑到继发的血管事件时, 氯噻酮 (USP) 要优于 ACEI 和 CCB, 无论是糖尿病患者还是非糖尿病患者, 在经过 CCBs 或 ARBs 治疗之后, 其长期的血管事件发生率相似。高血压的理想治疗 (HOT) 研究和欧洲收缩性高血压 (syst-Eur) 试验证实, CCBs 联合 ACEIs, BBs 及利尿剂一起应用, 不会增加心血管事件的发生率, 然而, 由于 CCBs 可以降低远期潜在心血管事件的发生危险性, 以及降低肾脏疾病的发展, 因此 ADA 建议将其作为糖尿病患者治疗的一部分。应该注意, 为了达到血压降低的目标值, 通常需要联合应用多种方法, 抗高血压治疗的效果往往取决于血压降低的程度, 而不是所采用的治疗方案。

现在, 有关部门还建议对于糖尿病患者应进行严格的血脂控制, 血浆 LDL 控制的目标值应达到 $< 1.81\text{mmol/L}$ (70mg/dL)^[60]。心脏保护研究 (HPS) 比较了辛伐他汀和安慰剂的效果, 显示出对于糖尿病患者降低血脂的好处。在这项随机临床试验中 (RCT), 有 5963 位糖尿病患者, 其年龄在 40 岁以上, 其血浆总胆固醇 $> 135\text{mg/dL}$, 辛伐他汀可使缺血性中风的发生率降低 28% (95%CI, 8-44), (3.4% 辛

伐他汀 4.7%安慰剂; $P=0.01$) 可使血管事件的发生率降低 22% (95%CI, 13-30; $P<0.0001$) 包括冠状动脉事件, 中风以及血管重建等。此结果不受基础 LDL, 先前存在的血管疾病, 糖尿病的类型及持续时间或血糖控制的充分程度等的影响, 而是独立的, 也有一些类似的其它临床试验, 可能包含的糖尿病患者数量要少一些, 但同样也得出类似的结论, 即患者的心血管和脑血管事件的发生率都会降低。

一些临床试验结果显示控制血糖可以减少微血管并发症(肾脏病变, 视网膜病变和周围神经病变)的发生, 因而建议将其作为中风和心血管事件的一级和二级预防方针。能够证明控制血糖对于降低微血管并发症, 包括中风的有效性的资料目前十分有限。多项随机临床试验(RCTs)对 1 型和 2 型糖尿病患者进行严格的血糖控制, 结果显示其有减少心血管事件发生的趋势, 尽管没有达到统计学意义。对随机临床试验的数据进行分析, 可以看出, 随着血糖逐渐控制到正常水平, 血管事件的发生也在减少。

正常空腹血糖值为 $<100\text{mg/dL}$ (5.6mmol/L), 空腹血糖值在 $100\text{-}126\text{mg/dL}$ 之间 ($5.6\text{-}6.9\text{mmol/L}$) 则视为异常。空腹血糖水平 $>126\text{mg/dL}$ (7.0mmol/L) 或随机血糖 $>200\text{mg/dL}$ (11.1mmol/L) 则可以诊断糖尿病。糖化血红蛋白水平 $>7\%$ 则认为是高血糖控制不足。控制血糖建议采用饮食和锻炼, 口服降糖药以及胰岛素等。尽管我们在此所讨论的焦点是有关糖尿病患者中风的治疗, 但有一点仍须注意, 就是人们已经越来越认识到胰岛素的抵抗问题。

目前正在进行的试验就是研究将罗格列酮用于这类对胰岛素发生抵抗的中风二级预防是否有效。

建议:

1. 对糖尿病患者应该进行更为严格的血压和血脂控制 (II a 推荐, 证据级别为 B)。所有的抗高血压药都可以在此用来进行血压的控制, 但大多数患者都需要 1 种以上的药物。ACEIs 和 ARBs 在阻止肾脏病变进展方面更为有效一些, 常常建议作为 DM 患者的首选药物 (I 级推荐, 证据级别为 A)。

2. 对于出现缺血性中风或 TIA 的糖尿病患者建议进行血糖控制来减少微血管并发症 (I 级推荐, 证据级别 A) 和可能出现的大血管并发症 (II b 级推荐, B 级证据) 糖化血红蛋白控制的目标值应该 $\leq 7\%$ (II a 级推荐, 证据级别为 B)。

C. 血脂

同在心脏疾病中看到的情况相比, 目前还没有证实高胆固醇血症和高脂血症是中风或中风复发的危险因素。先前的许多观察研究都没有表明血浆胆固醇同中风之间有明确的关联, 在他汀类实验中中风危险性的降低主要是指那些非致命性的中风。但是, 最近的临床试验数据表明, 在 CHD 患者中应用他汀类药物可以降低中风的发生危险性, 其危险性降低的程度要比单纯考虑胆固醇降低预期的要大, 因此我们不得不考虑还存在其它潜在的机制。这一发现启发了人们将辛伐他汀和普伐他汀用于 CHD 患者中风的预防。

医学研究委员会/英国心脏基金会 HPS 针对用辛伐他汀对先前有无脑血管疾病的患者进行中风预防, 这一问题作了研究。在这项研究中, 有 20536 位患者被证实有冠心病、其它血管床的阻塞病变(包括脑血管疾病), 糖尿病或高血压等其它血管方面的危险因素。参加这项研究的患者都要求其总胆固醇水平 $\geq 135\text{mg/dL}$ 。然后对其采取辛伐他汀 40mg/d 或安慰剂进行治疗。总体来说, 中风的 RR 可以降低 25% ($P<0.0001$)。HPS 的研究结果发现, 对于那些先前存在脑血管病变的患者, 如果不考虑基础胆固醇水平的话, 加用他汀类药物治疗会使冠脉事件的发生率以及血管重建术明显减少。虽然许多有 CHD 或 DM 史的中风患者会从他汀类治疗中受益, 但是根据 HPS 的研究结果仍然不能确定对于那些没有 CHD 的患者是否能从 statin 治疗中受益。通过控制胆固醇水平来预防中风的研究 (SPARCL) 正在针对这一问题进行研究。

人们通过对用他汀类引起的胆固醇降低来预防中风这一指南进行回顾, 结果发现, 控制高危患者的胆固醇水平最可靠、合理的指南应该来自国家胆固醇教育计划 (NCEP) 中专门针对成高胆固醇水平的发现, 评估以及治疗的专家组。NCEP 强调要降低 LDL-C, 指出有 2 种方法可以用来降低 LDL-C: 生活方式的改变以及药物治疗。生活方式的改变则强调饱和和降低脂肪酸和胆固醇的摄入, 减少体重, 加强体育锻炼等, 决定需要采取措施来降低 LDL-C 目标值则依据 3 方面的危险因素: CHD 及同 CHD 同等的其它危险因素(后者包括糖尿病和症状性颈动脉病变), ≥ 1 个心血管危险因素(按 Framingham) 风险评分 10 年 CHD 风险为 $10\%\text{-}20\%$ 和 $<10\%$ 分层及 0-1 个心血管危险因素。当有 CHD 病史及同 CHD 同等的危险因素时, 则 LDL-C 的目标值应为 $<100\text{mg/dL}$ (2.58mmol/L)^[81, 82], 针对代谢综合征和其它脂质异常的药物治疗在 NCEP 指南中都谈到过。降低 LDL-C 可以降低 CHD 患者的总体死亡率, 冠脉致死率, 冠状动脉事件的发生以及冠脉操作的风险性。

自 ATPIII 颁布以来, 目前已有 5 项关于他汀类治疗的大的试验发表, 它们就用降低胆固醇的方法来治疗心血管疾病方面提出了新的见解。基于这些新的研究结果, 之后又出了一本针对 ATPIII 的增补说明, 对于高危患者, 通常建议应将 LDL-C 控制在 $<1.81\text{mmol/L}$ (70mg/dL): 高危患者是指那些经证实有心血管疾病, 并且还存在于下列这些情况 (1) 多个危险因素(尤其是糖尿病) (2) 严重的, 并且控制不良的

危险因素（特别是连续吸烟很长时间）（3）代谢方面存在多个危险因素（尤其是高甘油三酯血症 $\geq 200\text{mg/dL}$ (2.26mmol/L) 和 $\text{HDL} < 40\text{mg/dL}$ [1.03mmol/L]) 及（4）急性冠脉综合征患者。

另外，还可以采用一些其它的药物如烟酸（USP），贝特类和胆固醇吸收阻断剂来治疗脂质紊乱。这些药物可以用于不能耐受他汀类的中风或 TIA 患者，但是能够证明其在预防中风复发方面有效性的数据却不充分。冠脉用药方案中显示烟酸可以减少脑血管事件的发生。退伍军人 HDL 干预试验（VA-HIT）中发现，在 HDL-c 水平较低 [$\leq 1.03\text{mmol/L}$ (40mg/dL)] 的男性冠状动脉疾病患者中，吉非贝齐能降低未经校正的总体卒中发生率。但是，当只分析到相关的事件时，其结果则不太明显。

附表 2. 有关血管危险因素的治疗建议

危险因素	建议	证据级别
高血压	对于曾经发作过缺血性中风或 TIA，且处于非急性期的患者，为了预防中风的复发以及其它的血管事件的发生，我们都建议采取抗高血压治疗。	I 级推荐，A 级证据
	由于对不管是否有过高血压史的患者，采取这项治疗都可以从中受益，所以我们主张对所有曾经发作过缺血性中风及 TIA 的患者都要进行抗高血压治疗。	II 级推荐，B 级证据
	血压应该降低的程度以及降低的目标值并不确定，应该采取个体化，但是根据 JNC-7 的规定、血压平均下降 $\approx 10/5\text{mmHg}$ ，常规血压保持在 $< 120/80\text{mmHg}$ ，则可以受益很大。	II a 级推荐，B 级证据。
	有些生活习惯的调整也可有助于血压的降低，其也应该作为抗高血压治疗的一部分。	II b 级推荐，C 级证据。
糖尿病	理想的药物治疗还不太清楚，但有关数据支持应用利尿剂及联合应用利尿剂和 ACEI 类药物 CI，证据级别为 A。对于具体的患者，在选择药物的时候，应该以这些资料的结论为基础，同时考虑患者的个体情况（如，颅外脑血管、阻塞性病变、肾脏损害、心脏疾病及糖尿病）综合加以决定	I 级推荐，A 级证据
	对糖尿病患者应该进行更为严格的血压和血脂控制。	II a 级推荐，B 级证据。
	所有的抗高血压药都可以在此用来进行血压的控制，但大多数患者都需要 1 种以上的药物。ACEIs 和 ARBs 在阻止肾脏病变进展方面更为有效一些，常常建议作为 DM 患者的首选药物。	I 级推荐，A 级证据
胆固醇	对于出现缺血性中风或 TIA 的糖尿病患者建议进行血糖控制来减少微血管并发症。	I 级推荐，A 级证据
	糖化血红蛋白控制的目标值应该 $\leq 7\%$ 。	II a 级推荐，B 级证据。
	对于存在高胆固醇血症，合并冠状动脉病变或者有动脉粥样硬化形成迹象的缺血性中风或 TIA 患者，应该按照 NCEP III 指南对其加以管理，这些指南包括调整生活方式饮食指导以及推荐采用的药物治疗。	I 级推荐，A 级证据
	通常建议采用他汀类，对于有 CHD 或症状性动脉粥样硬化病变的患者，胆固醇控制的目标值应为 $\text{LDL-C} < 100\text{mg/dL}$ (2.58mmol/L)，对于有多个危险因素的高危患者，LDL-C 则应 $< 70\text{mg/dL}$ (1.81mmol/L)。	I 级推荐，A 级证据
	发生缺血性中风或 TIA，且推测是由于动脉粥样硬化而引起的患者，即使先前没有迹象（胆固醇水平正常，无冠脉病变或无动脉粥样硬化形成的证据）表明其适合应用他汀类，也同样可以用他汀类来对其进行治疗，降低血管事件的发生危险性。	II a 级推荐，B 级证据。
	对于发生缺血性中风或 TIA，且 HDL 较低的患者，可考虑用烟酸或吉非贝齐来进行治疗。	II b 级推荐，B 级证据。

建议：

1. 对于存在高胆固醇血症，合并冠状动脉病变或者有动脉粥样硬化形成迹象的缺血性中风或 TIA 患者，应该按照 NCEP III 指南对其加以管理，这些指南包括调整生活方式饮食指导以及推荐采用的药物治疗（I 级推荐，A 级证据）（表 2）。通常建议采用他汀类，对于有 CHD 或症状性动脉粥样硬化病变的患者，胆固醇控制的目标值应为 $\text{LDL-C} < 100\text{mg/dL}$ ，对于有多个危险因素的高危患者，LDL-C 则应 $< 70\text{mg/dL}$ （I 级推荐，A 级证据）。

2. 发生缺血性中风或 TIA，且推测是由于动脉粥样硬化而引起的患者，即使先前没有迹象（胆固醇水平正常，无冠脉病变或无动脉粥样硬化形成的证据）表明其适合应用他汀类，也同样可以用他汀类来对其进行治疗，降低血管事件的发生危险性（class II a, level B）。

3. 对于发生缺血性中风或 TIA，且 HDL 较低的患者，则考虑用烟酸或吉非贝齐来进行治疗。（class II b, level B）（表 2）。

D. 吸烟

目前已存在有力的证据能够证明吸烟是引起缺血性中风的一个独立的危险因素，吸烟可以危害各个年龄段，各个性别不同种族的人。经过代谢分析发现，吸烟者同不吸烟者相比，其危险性高达 2 倍。导致这一现象的病理原因包括血流动力学的改变和血管的狭窄。由于伦理方面的原因，不能进行关于中风后吸烟情况的 RCTs（随机临床试验），因而也不能开展中风后戒烟的试验。但是，经过观察研究，我们发现戒烟的确可以降低中风的危险性，并且 5 年以后危险性将会非吸烟者水平。此外，戒烟还可以降低与中风有关的住院率，因此可以作为预防治疗的一种手段。

有越来越多的证据支持，长期暴露在吸烟的环境中将会增加心血管疾病的危险性，包括中风。考虑到吸烟人群的普遍性，因此在评估患者的危险性时应该将这种情况考虑进来。

对烟的依赖性（即烟瘾）是一种慢性状况，目前已有许多有效的行为以及药物治疗方法都是针对这一问题的。已经证明，将尼古丁置换疗法，社会关注和技能训练结合起来。对于戒烟是一种非常有效的途径。2004 年出版的《吸烟的健康危害：美国公共卫生部部长报告》上面有关于怎样去掉烟瘾的最新信息。

建议

所有的健康护理人员都会强烈建议每一个位过去长期吸烟的中风或 TIA 患者去戒烟的 (class I, level A), 同时还建议不要在有吸烟者的环境中停留。(II a 级推荐, C 级证据), 心理咨询, 尼古丁产品以及口服的戒烟药都能够有效地帮助吸烟者戒烟。(II a 级推荐, B 级证据)。

附表 3. 关于纠正一些行为方面危险因素的建议

危险因素	建议	证据级别
吸烟	每一位过去长期吸烟的中风或 TIA 患者都建议去戒烟。	Class I, Level C
	建议不要在有吸烟者的环境中停留。	Class II a, Level C
饮酒	心理咨询, 尼古丁产品以及口服的戒烟药都能够有效地帮助吸烟者戒烟。	Class II a, Level B
	发作过缺血性中风或 TIA, 且以前一直严重酗酒的患者, 应该戒酒, 或者至少应该减少酒精的摄入量。	Class I, Level A
肥胖	对于男性, 轻度到中度的饮酒量, 即每天不超 2 杯, 非妊娠期妇女每天 1 杯都是可以考虑的。	Class II b, Level C
	对于所有体重超标的缺血性中风或 TIA 患者, 都应该考虑减轻体重, 保持 BMI 在 18.5—24.9kg/m ² 之间, 女性腰围应<35 英寸 (88cm), 男性<40 英寸 (102cm)。临床医生应该鼓励患者的热量摄入与体力活动之间保持平衡。	Class II b, Level C
体力活动	对于发生缺血性中风或 TIA 具有活动能力的患者, 应该考虑每天进行至少 30 分钟中等强度的体能锻炼, 来降低中风复发的危险性。中风后致残的患者, 应该建议监督其进行一些治疗性的练习。	Class II b, Level C

E 饮酒

酒精是否会对中风发作产生影响目前还存在争议。已有明确的证据证明长期饮酒及一次大量饮酒是所有中风的危险因素。研究显示对于缺血性中风而言, 饮酒与中风发作之间的关系可以从没有影响到有明确的影响。绝大多数研究都表明, 饮酒同缺血性中风之间的关系成 J 形, 轻度或中度饮酒的患者还可以起到保护作用, 大量饮酒则会增加中风的危险性。最近对 35 项针对饮酒与中风的研究所作的研究进行了分析, 这些研究共分为五类, 即将患者分为不饮酒, (<1 杯/天, 1-2 杯/天, 2-5 杯/天,) 5 杯/天五组; 1 瓶饮料平均含 12g, 15ml, 或者 0.5 盎司酒精; 如果折算的话, 那么, 1 杯啤酒含酒精 12oz, 1 小杯白酒含酒精 4oz, 1 瓶鸡尾酒含酒精 1.5oz 结果发现, 同不饮酒者相比, 每天饮酒>5 的患者发生中风的危险性将会增加 69% (RR, 1.69)。每天饮酒<1 的患者中风危险性会降低 20% (RR=0.8), 每天喝 1-2 杯的患者其危险性下降 28% (RR=0.72)。尽管针对饮酒同中风复发之间关系的研究几乎没有, 但是在曼哈坦岛北部的确发现那些过去严重酗酒的患者其中风复发率会明显升高。目前为止, 还没有研究证明减少酒精摄入能降低中风复发的危险。另起一段少量或适量饮酒会降低缺血性中风发作的危险, 其机理可能同饮酒后 HDL 升高, 血小板聚集减少以及血浆纤维素原浓度降低有关。过量饮酒会产生有害效应则是由于酒精诱发的高血压, 血液高凝状态, 脑血流量减少以及心房纤颤 (AF)。另外, 过度饮酒的大脑往往会更加脆弱, 更易受到损害因为大脑发生萎缩的程度明显增加。

已经证实酒精对人体可以产生依赖性, 酒精中每己成为危害健康的一个重要的公共卫生问题。

12 在对病人提出通过行为方法来减少中风复发的危险性时, 临床医生需要将酒精中其它危险因素之间的关系也考虑在内。预防中风复发的一个主要目标就是要通过监督和心理指导等方法来帮助严重酗酒者减少酒精的消耗量, 这些在 2004 年最新版的“美国预防服务特别工作组”上都有指出。

建议

发作过缺血性中风或 TIA, 且以前一直严重酗酒的患者, 应该戒酒, 或者至少应该减少酒精的摄入量。(I 级推荐, A 级证据), 对于男性, 轻度到中度的饮酒量, 即每天不超 2 杯, 非妊娠期妇女每天 1 瓶都是可以考虑的。(II b 级推荐, C 级证据) (表 3)。

F. 肥胖

肥胖的定义是体重指数 (BMI) >30kg/m², 已经证实, 肥胖是 CHD 和导致过早死亡的一个独立的危险因素。在美国, 过去几十年中, 肥胖人数显著增加, 目前美国公民中, 男性的 63%, 女性的 55% 都被认为体重超标, 其中有 30% 为肥胖。在那些身体方面存在缺陷的残疾人中, 肥胖会更普通一些。

肥胖及成年期的体重增加同中风之间的关系是很复杂的。肥胖同其它几个危险因素的关系都很密切, 包括高血压, 糖尿病及血脂异常。众多研究中记载的关于肥胖对中风的影响也都不一样。内科医生们开展的健康状况研究发现, 对男性而言, 随着 BMI 的增加, 缺血性中见报危险性也在稳步增加, 且这一效应同高血压, 糖尿病和胆固醇所产生的效应无关。而在女性, 数据则不那么一致, 有些有明确的关系, 有些则没有关系。

一些研究已经表明, 同周身普遍肥胖相比, 腹部肥胖与中风发生之间的关系更为密切一些。从临床角度而言, 腹部肥胖的定义为: 男性腰围>102cm(40 英寸); 女性>88cm(35 英寸)。在美国成年人腰围

有增加的趋势，肥胖，尤其是腹部肥胖者迅速增多。在北曼哈顿所进行的研究发现对于所有的种族群体，腹部肥胖同缺血性中风之间有明确且独立的关系。校正其他危险因素和 BMI 后，与腰/臂比处于最低四分位数者相比，处于第 3 和第 4 分位数者发生缺血性卒中的 OR 值分别为 2.4(95%CI,1.5~3.9)和 3.0 (95%CI1.8~4.8)

目前为止还没有研究证明减轻体重能够减少中风的复发。但是体重的下降可以明显改善血压，空腹血糖值，血浆脂质以及身体的耐受性。由于改善肥胖有助于改善其它与中风相关的危险因素，因此，应该鼓励减轻体重，保持健康的体重。多吃含水果和蔬菜的饮食，如采取地中海饮食，可有助于控制体重，而且已经证明，其可以降低中风，MI 及死亡的危险性。

在其它的 AHA 声明中，包含的指导原则谈到的更多一些，这些声明包括刚被更新的一级预防方针（缺血性中风的一级预防）。

建议

对于所有体重超标的缺血性中风或 TIA 患者，都应该考虑减轻体重，保持 BMI 在 18.5—24.9kg/m² 之间，女性腰围应<35 英寸，男性<40 英寸(class II b, level C)。临床医生应该鼓励患者的热量摄入与体力活动之间保持平衡。

G 体力活动

有明确的证据能够证明体育锻炼可有助于控制许多心血管危险因素，包括中风。最近我们对有关体力活动同中风之间的关系的研究进行了回顾，结果发现体力活动频繁的人同体力活动少的人相比，其中风发生的危险性以及死亡率都较低。适度的体育锻炼便可以使中风的危险性降低 20%，锻炼频繁的话，则危险性降低可达 27%。导致出现这一结果的一个比较合理的解释就是，体力活动可以有助于降低血压和体重，舒张血管，改善血糖耐量以及促进心血管健康等。通过调整生活方式，增加锻炼，可以使药物的需求量减少到最低，并且还能够改善治疗效果。

尽管我们已经知道积极活跃的生活方式是非常有益的，但是人群中还有一种普遍的现象，就是惯于久坐。尤其是对于那些有中风和 TIA 复发危险的患者而言，这种行为往往不利于其康复过程，且会影响到中风复发的危险。由于患者中风后往往都会致残，以及神经方面的衰弱都会预示着其将会出现体力活动受限，因此，对于临床医生来说，必须找到一种安全有效的运动疗法来帮助这些患者恢复到其中风之前的体力状态，并且使他们能够进行足够的运动来避免中风的复发，这将是一个巨大的挑战。有些研究支持要进行补充性的有氧练习及体力训练来改善中风后心血管的适应性。结构化的锻炼方案可以改善其活动性，平衡性以及耐受性。在多个种该群体中已经证明，不论是年轻患者还是老年患者，这种方法都会使他们受益很大，鼓励患者进行锻炼可以使其体力和功能达到理想化，因而可以降低中风复发的危险性。在 AHA 的科学声明中关于中风幸存者可以从体育锻炼中如何受益谈论得更详细一些。

建议

对于发生缺血性中风或 TIA 且具有活动能力的患者，应该考虑每天进行至少 30 分钟中等强度的体能锻炼，来降低中风复发的危险性。(class II b, level C)，中风后致残的患者，建议监督其进行一些治疗性的练习。(表 3)

II.对于有大动脉粥样硬化形成的患者的一些干预方法

A. 颅外颈动脉疾病

对于有过 TIA 或中风发作，且已证明存在颈动脉狭窄的患者，目前已进行了大量研究来对比颈动脉内膜剥脱术加药物治疗与单独药物治疗的效果。按照北美症状性颈动脉内膜剥脱术实验 (NASCET) 的标准，对于存在症状性颈动脉粥样硬化，且狭窄程度>70%的患者，已经有 3 项实验证明颈动脉内膜剥脱术可以使其受益，这三项实验分别为：NASCET，欧洲颈动脉外科试验 (ECST) 及退伍军人合作性研究项目。对于有症状的发作过 TIA 或小中风，且存在颈动脉高度狭窄的患者，每个试验都可以表明它们之间有明确的关系，接受手术的一组其绝对危险性会降低。

而对于颈动脉狭窄程度<50%的患者，则这些试验并不能显示其可以从外科手术中明显获益，在 ECST 中，并不能看出同侧颈动脉狭窄<50%的患者可以从手术中明显受益。同样，在 NASCET 中，对于这部分患者，将接受手术治疗同接受药物治疗的患者进行比较，结果发现手术组同侧中风的发生率并没有明显下降。存在非狭窄性溃疡斑块的患者，通常也会被包含在狭窄程度<50%的这一组患者中，已经发现，他们并没有从手术中获益，尽管在这些试验中对这一问题并没有被特别地加以声明。

狭窄程度处于中度（即狭窄程度为 50%-69%）的患者，情况还不太确定。NASCET 和 ECST 的试验结果显示，这组患者并没有从 CEA 手术中明显受益。根据 NASCET 的结果，药物治疗组 5 年内同侧

发生致命性或非致命性中风的危险性为 22.2%，而手术组则为 15.7% (P=0.045)。相对和绝对危险性的下降并没有在重度狭窄组患者中所观察的那样明显。

对于中度颈动脉狭窄的患者，有多种因素都可以影响到他们从 CEA 手术中的获益程度。重度狭窄，年龄≥75 岁，男性，近期发作过中风（而不是 TIA），有半球症状而不只是短暂的一侧视力障碍的患者，往往从手术中获益最大。另外还有一些其它的放射显影方面的因素可以预示 CEA 手术后转归良好，这些因素包括颅内狭窄的存在，无白质疏松，存在侧支循环等。对于狭窄程度处于 50%-69%之间的患者，在选择治疗方法时，应该将年龄性别以及伴发疾病等差异都考虑在内，因为对于这组患者，手术的绝对效益要比重度狭窄组的患者低。将颈动脉内膜剥脱术试验进行集中分析，可以看出，早期手术要比延误手术的效果好。男性，年龄≥75 岁，且在缺血性中风发作后 2 周内接受治疗的患者，往往从手术中获益最大，随之手术时间的延迟益处迅速下降。

在药物治疗如氯吡格雷，潘生丁缓释剂，阿司匹林，他汀类药物以及降压药等被普遍采用，且表明其可以降低血管疾病患者中风危险性之前，就有研究记录了颈动脉内膜剥脱术的手术益处。在 NASCET 中，建议采用的抗血栓药物为阿司匹林，在研究最初阶段，只有 14.5% 的患者接受了降脂治疗。在 NASCET 研究期间，尽管在各个中心都进行了常规的血压监测，但是并没有降压治疗，每个中心并不要求必须配备降压或血管药物治疗方面的专家。是否药物治疗配合 CEA 要比单独进行药物治疗效果要好，还有待进一步确定；但是，两组患者的中风发生率都有望降低，从而使得绝对危险性下降。因此对于接受手术治疗的中风或 TIA 患者，同样需要进行有效的药物治疗。

对于颈动脉闭塞或颈动脉分支远端发生狭窄的患者，接受颅内—颅外管路手术并不会使他们从中受益。目前，正在进行应用更敏感的成像技术来选择血流动力学受损最严重的患者，以进行 EC/IC 血管旁路移植术的 RCT。

目前已经报道了不少关于对症状性颈内动脉狭窄的患者采取气囊血管成形术和支架成形术 (CAS) 来预防中风的研究数据，但都是一些单个发表的病例系列报道，尚缺乏控制性的多中心研究来比较 CEA 和 CAS 的效果。Wallstent 试验随机选择了 219 位狭窄程度为 60%—90% 的有症状患者来进行 CEA 或 CAS。在做 CAS 时，不进行远端保护及未采用目前普遍接受的抗血小板药物来进行预防。这一研究的设计方案允许经验不足的操作者参加，即对术者的要求不是很严格。CEA 术后患者的围手术期中风或死亡率为 4.5%，而对于 CAS 则为 12.1%；术后 1 年内中风或死亡的发生危险性，在 CEA 为 0.9%，在 CAS 为 3.7%，由于接受 CAS 的患者其结果较差，因而这项研究也被中止了。

还有一项研究是颈动脉和椎动脉管腔进行血管成形术(即 CAVATAs)，在这项研究中随机选择了 504 位症状性颈动脉患者来比较血管成形术和外科手术治疗方法，其中接受支架治疗的患者仅有 26%。两种方法在术后 30 天内大事件的发生率并无不同，血管内方法与手术方法二者的术后 30 天中风或死亡率分别为 10.0%和 9.9%。尽管对于接受血管内治疗一组的患者，其 1 年内发生严重同侧颈动脉狭窄的危险性增加，但是从术后 3 年的情况看来，二者在同侧中风发生率方面并无明显不同。

对接受内膜剥脱术有高度危险的患者采取保护性支架及血管成形术试验 (SAPPHIRE)，这项试验随机选择了 334 位患者分别接受内膜剥脱术或支架，后者同时采用血栓保护设备，试验的目的在于证明支架并不次于内膜剥脱术这一假设是否正确。其中仅有 30% 的研究对象是有症状的。CAS 经过认证的操作者的围手术期中风，死亡及 MI 并发症的发生率为 4%。这项研究的主要对比参数（操作之后，30 天内累积的死亡，中风或 MI 的发生率，或 30 天后到 1 年内死亡或同侧中风的发生率）在支架患者为 20，在内膜剥脱术患者为 32 (30 天内危险性，5.8%比 12.6%；P=0.0004)。同内膜剥脱术相比，支架的最大好处就在于 MI 的发生率低。

附表 4. 对大动脉粥样硬化导致的中风患者的干预方法建议

危险因素	建议	证据级别
颅外颈动脉病变	对于 6 个月内发作过 TIA 或缺血性中风，且同侧颈动脉严重狭窄 (70%-99%) 的患者，建议由围手术期致残率和死亡 <6% 的外科医生对其施行 CEA，	Class I, Level A
	近期发作过 TIA 或缺血性中风，且同侧颈动脉中度狭窄 (50%-69%) 的患者，建议依据患者的具体情况决定是否采取 CEA，这些具体情况包括年龄、性别、伴发疾病以及起始症状的严重程度。	Class I, Level A
	当狭窄程度 <50% 时，则不是 CEA 的指征 (表 4)	Class III, Level A
	当发作过 TIA 或中风的患者具有 CEA 的手术指征时，建议应在 2 周内对其施行手术，而不要延迟手术	Class II a, Level B
	对于有症状的且狭窄程度非常严重 (>70%)，通过外科手段不能到达，且其临床状况会大大增加手术的危险性的患者，或者存在一些特殊的情况，如 CEA 术后会出现放射线诱发的狭窄或再狭窄形成的患者 CAS 的效果并不次于 CEA，这时应考虑采取 CAS。	Class II b, Level B
颅内椎基底动脉病变	对于症状性颈动脉闭塞的患者，不常规建议其采用 EC/IC 旁路手术	Class II a, Level B
	当患者存在颅内椎基底动脉狭窄，并且在接受药物治疗 (抗血栓形成，他汀类以及针对其它危险因素的治疗) 的情况下仍然会出现症状时应该考虑采取血管内治疗方法	Class III, Level A
		Class II b, Level C

由国际神经疾病和中风协会（NINDS）筹资进行的一项研究，即通过内膜剥脱术或支架进行颈动脉血管重建（CREST），是目前进行的一项旨在比较严重狭窄的（超声显影狭窄 $\geq 70\%$ 或按照 NASCET 标准 $\geq 50\%$ ）颈动脉患者进行 CEA 及 CAS 的效果的试验。研究的目标就是要比较 CAS 和 CEA 在术后 4 年时间里预防中风的有效性。另外，在欧洲和澳大利亚也在进行类似的随机试验。

目前，CAS 已经被选择性地用于一部分患者，这部分患者通常其狭窄部位通过外科途径很难到达，且存在其它的临床状况将会大大增加手术的危险性，或者 CEA 术后发生某些特殊的情况，如放射线诱发的狭窄或再度狭窄等。另外，CAS 还可被用于动脉夹层分离，肌纤维增生或 Takayasn's 动脉炎的患者。在将血管成形术+支架作为颅外颈动脉狭窄患者的一项常规护理手段进行推广之前，我们还需要一些更加明确的证据。

建议

1. 对于 6 个月内发作过 TIA 或缺血性中风，且同侧颈动脉严重狭窄（70%–99%）的患者，建议由围手术期致残率和死亡率 $< 6\%$ 的外科医生对其施行 CEA（class I, level A），近期发作过 TIA 或缺血性中风，且同侧颈动脉中度狭窄（50%–69%）的患者，建议依据患者的具体情况决定是否采取 CEA，这些具体情况包括年龄、性别、并发症以及起始症状的严重程度。（class I, level A）。当狭窄程度 $< 50\%$ 时，则不是 CEA 的指征（class III, level A）（表 4）

2. 当发作过 TIA 或中风的患者具有 CEA 的手术指征时，建议应在 2 周内对其施行手术，而不要延迟手术（class IIa, level A）

3. 对于有症状的且狭窄程度非常严重（ $> 70\%$ ），通过外科手段不能到达，且其临床状况会大大增加手术的危险性的患者，或者存在一些特殊的情况，如 CEA 术后会出现放射线诱发的狭窄或再狭窄形成的患者，CAS 的效果并不次于 CEA，这时应考虑采取 CAS（class IIa, level B）。

4. 对于症状性颈动脉闭塞的患者，不常规建议其采用 EC/IC 旁路手术（class III, level A）

B. 颅外椎基底动脉疾病

对于存在颅外椎动脉狭窄，且在采用药物治疗的情况下仍然会反复发作椎基底动脉系统 TIAs 或中风的患者，可以进行血管重建手术。椎动脉和颈动脉的动脉粥样硬化性斑块，如比较集中，且光滑，为纤维性，无溃疡形成时都适合接受血管内治疗。有关血管内治疗方法，目前已从简单的血管成形术发展为支架成形术，来预防回缩和再度狭窄。通过对系列病例的回顾，可以看出这项操作需要在技术上达到很高的程度。目前尚缺乏长期的随访数据，还需要进行进一步的随机研究来明确在这种情况下应该采取何种建议。

建议

当患者存在颅外椎动脉狭窄，并且在接受药物治疗（抗血栓形成，他汀类以及针对其它危险因素的治疗）的情况下仍然会出现症状时应该考虑采取血管内治疗方法（class IIb, level C）。（表 4）

C. 颅内动脉粥样硬化

通过前瞻性研究的数据可以显示，症状性颅内动脉粥样硬化患者有相对较高的中风复发危险。EC/IC（颅外/颅内）旁路研究中随机选择了 352 位大脑中动脉有粥样硬化病变的患者分别接受旁路手术或阿司匹林药物治疗。对药物治疗患者平均随访了 42 个月，发现其总的中风发生率为 9.5%，同侧中风发生率为 7.8%。华法令阿司匹林症状性颅内病变研究（WASID）共评估了 569 位症状性颅内狭窄患者，随机安排其接受阿司匹林或华法令治疗。在这项研究中，针对主要的参考事件（缺血性中风，脑出血，非中风性血管坏死）的发生率上，两组患者并没有显示出不同，出于安全方面的原因考虑，这项研究被中止了。另外，回顾性研究数据还显示，症状性颅内动脉狭窄，且对抗血栓形成药物治疗无效的患者，中风复发的危险性会更高一些。

颅内血管成形术及/或支架为快速改善脑供血提供了一个机会。根据单个中心的经验，表明这项操作要求技术上应该达到相当的程度。这些方法通常被用于那些存在有严重血流动力学意义的颅内动脉狭窄，且在药物治疗情况下仍会出现症状的患者。虽然缺乏长期随访数据，但从现有的数据仍可以看出，与药物治疗相比，血管成形术可以改善患者的自然病程。

至于从长期的临床或血管显影图上来看支架是否优于单独采用血管成形术，目前还不太清楚。我们曾经在一组患有颅内和或颅外疾病的患者中进行了一项前瞻性研究，来评估支架的效果，即症状性椎动脉或颅内动脉粥样硬化损伤的支架放入（SSYZVIA）研究。这项研究是由多中心共同配合进行的一项非随机试验，目的在于确定支架对于椎动脉或颅内动脉狭窄的治疗效果。共有 43 位颅内动脉狭窄（70.5%）

患者和 18 位颅外动脉狭窄患者 (29.5%) 接受了治疗。在 61 位接受支架治疗的患者中, 成功放入的有 58 位 (95%)。放置后 30 天内中风发生率为 6.6%, 无 1 例死亡。55 位患者中, 有 4 (7.3%) 位在 30 天后发作中风, 其中一位就是唯一没有接受支架放入治疗的。放置后 6 个月狭窄复发且程度 50% 的患者在 37 位颅内动脉狭窄的患者中有 12 位 (32.4%), 在 14 位颅外椎动脉狭窄的患者中有 6 位 (42.9%)。其中 7 例 (39%) 复发的狭窄是有症状的。尽管美国食品和药品管理局已批准几种支架用于动脉狭窄患者, 但是仍有必要进行进一步的研究来确定这些介入性手段是否可以产生短期及长期的效应。

建议

对于存在有严重血流动力学意义的颅内动脉狭窄, 且在接受药物治疗 (抗血栓形药物, 他汀类, 及针对其它危险因素的药物) 的情况下仍会出现症状的患者, 是否适合采用血管内治疗方法 (血管成形术及/或支架放入) 还不太确定, 有待进一步研究。(class IIb, level C) (表 4)

III. 有心源性栓子的患者的药物治疗

由各种心脏疾病引起的心源性脑栓塞占到所有缺血性中风的大约 20%, 大约 1/2 的病例都有非瓣膜性房颤史, 1/4 的病例有瓣膜性心脏病史, 且几乎 1/3 的病例其左室内都有附壁血栓形成的病史。形成于左室内的栓子的 60% 都与急性 MI 的发作有关。对于先前发作过 MI 的患者, 有大约 1/3 在最初 2 周内其心腔内都有血栓形成, 而对于梗死累及左室尖部的那部分患者, 则这一比例将会更大一些。在由于冠脉疾病, 高血压或其它形成的原发性扩张型心肌病而导致慢性心室功能异常的患者, 也可以出现心室内血栓形成。充血性心力衰竭影响着 4000 000 以上的美国人, 它可使中风的危险性增加 2-3 倍, 大约 10% 的缺血性中风事件都与此有关。

一般来说, 有心脏疾病的脑梗死的患者, 中风复发的危险性更高一些。由于人们常常不能明确其确切的机制, 因而要做出诸如抗血小板药或抗凝药物之类的选择也是很困难的, 对于发作过缺血性中风、且有心源性栓塞危险的患者, 通常应该用抗凝药来治疗, 以预防再次复发。

在给有其它心脏疾病的中风或 TIA 患者制定治疗方案时, 应该回顾一下 AHA 声明中有关心脏疾病管理的其它建议。

A. 心房纤颤 (AF)

无论是持续性 AF 还是阵发性 AF, 都是中风发作或复发的预兆。每年大约有 75000 多例中风都是由 AF 所引起。据估计, AF 影响着 >2000 000 的美国人, 而且随着年龄的增加表现得越明显, 成为老年人中心脏节律异常的一种主要疾病。AF 临床试验的数据显示, 年龄, 近期发作的充血性心力衰竭, 高血压, 糖尿病以及先前出现的血栓形成性栓塞都是判定 AF 患者有发生动脉血栓形成性栓塞高度危险性的一些指标。超声心动图上显示 LV (左室) 功能异常, 左侧心房的大小, 二尖瓣环钙化 (MAC), 自发性的回声增加, 以及左侧心房内血栓形成, 这些都可以预示发生血栓形成性栓塞的危险性增加。总的看来, 先前发作过中风或 TIA 的患者, 中风发作的危险性最高 (RR=2.5)。

目前已有多个临床试验显示, 华法令相对于安慰剂而言, 其在预防非瓣膜源性 AF 患者发生血栓形成性栓塞事件方面的效果要较好一些。

5 项用华法令进行预防的对照实验的数据已经被报道出来)。可以看出, 华法令的效果在整个研究过程中都比较一致, 它可使患者总的绝对危险性下降 68% (95%CI, 50%-79%), 并且还可以使年度中风发生的绝对例数下降, 即可从对照组的 4.5% 下降到 1.4%。这一绝对危险性的下降意味着每年每 1000 例患者中就可以避免 31 例患者引起缺血性中风的发生。总体看来, 使用华法令还是相对安全的。使用华法令对于患者所造成的年出血危险性为 1.3%, 用安慰剂或阿司匹林的患者, 其出血率为 1%。

对于 AF 患者, 采用口服抗凝药来预防中风, 其理想的抗凝强度为国际标准化比率 (INR) 2.0-3.0 来自一项大的对照研究以及两项 RCTs (随机临床试验) 的结果显示, INR 低于 2.0 时口服抗凝药的有效性要显著降低不幸的是, 有很大一部分 AF 患者并没有达到口服抗凝药的治疗水平, 因此, 对于这部分患者。

支持阿司匹林有效性的证据要显著弱于华法令。我们通过对 3 项试验的数据进行集中分析, 结果发现, 同安慰剂相比, 其相对危险性可降低 21% (95%CI, 0%-38%)。目前, 对阿司匹林过敏的 AF 患者采用替代性抗血小板药物来进行中风预防是否有效, 这一方面的数据还很缺乏。最近正在进行的一项研究, 即氯吡格雷联合依沙贝坦预防心房颤动患者血管性事件试验 (ACTIVE), 其目的就在于评估对 AF 患者联合应用氯吡格雷和阿司匹林的安全性和有效性。

在欧洲心房纤颤试验 (EAFT) 中已经证明, 对于 AF 以及近期发作过 TIA 或小中风的患者, 使用抗凝药来预防中风复发, 其有效性要优于阿司匹林。因而, 对于近期发作过 TIA 或中风的 AF 患者, 除非存在禁忌症, 否则的话, 应该长期应用抗凝药而非抗血小板药物进行治疗。还没有证据表明联合应用抗凝药和抗血小板药物在降低中风危险性方面的效果优于单纯应用抗凝药。

华法令的治疗剂量范围较窄, 与多种相关的食物和药物存在相互作用, 这就要求经常监测 INR, 并且调整剂量。即使是对于高度危险的患者, 华法令治疗的不足也造成其应用不够, 因此, 需要采用一些比较简便的替代性治疗方法。

西美加群是一种口服的直接凝血酶抑制剂，其药物动力学稳定，肝酶系统不受影响，且与食物或药物的潜在的相互反应也很少。有两项大的研究，即用口服的肝酶抑制剂来预防 AF 患者的中风发生（SPORTIF-III和-V），将西美加群与调整剂量的华法令（INR，2-3）对于高危 AF 患者的治疗效果进行了比较。在这些试验中，共有 7329 位患者参加。对于接受西美加群治疗的患者，剂量固定在 36mg，一天 2 次，不进行凝血指标监测，其中 SPORTIF-III 是一项开放性的研究，即它是在欧洲、亚洲以及澳大利亚的 23 个国家随机选择了 3407 位患者参加研究。SPORTIF-V 为一项双盲试验，其设计相同，它是在北美随机选择了 3922 位患者参加研究。在这些接受研究的患者中，大约 25% 的人都有过中风或 TIA 的发作史。在这两项试验中，西美加群的效果均不次于华法令，而且相比之下，它所引起的出血并发症要较少一些。通过将 SPORTIF-III 和-V 的数据进行集中分析也可以看出，在 11346 位患者（平均观察 18.5 个月）西美加群每年所导致的早期主要事件的发生率（缺血性中风、出血性中风以及全身栓塞事件）为 1.62%，华法令的则为 1.65%（差异，-0.03；95%CI，-0.50-0.44；P=0.94）对于先前发作过中风的患者，西美加群组(n=786)其主要事件的发生率为 2.83% 每年，华法令组（n=753;P=0.63）为 3.27% 每年。二者对于出血性中风，致命性出血，或其它大出血的治疗控制率基本没有明显的差异，但是将小出血和大出血总体结合考虑的话，则西美加群一组的患者要显著较低（每年 31.7%对 38.7%P>0.0001），大约有 6% 的人在 6 个月内其血管谷丙转氨酶的水平会出现短暂性升高，且超过正常水平的 3 倍以上。

SPORTIF-III 和-V 的结果证明了西美加群 36mg 2 次/天实际上和严格的控制且进行剂量调整（INRs 2.0~3.0）的华法令效果一样。由于使用西美加群不需要监测凝血或进行剂量调整，因而使用起来较华法令方便简单；但是，它在使用时需要监测肝酶系统，这在一定程度上限制了其的使用。在写这些指南时，FDA 和某些欧洲当局还没有推崇使用西美加群；因此，它也不包含在下面提出的建议中。

目前的资料并不支持在出现心源性栓塞性中风时，用抗凝药进行急性控制比应用抗血小板药的效果更好，至于有栓塞复发危险的患者能否从急性的抗凝药物中受益，还有待通过研究进一步加以澄清。

目前还没有关于 AF 患者应该在中风或 TIA 发作过后多长时间内开始口服抗凝药治疗这方面的结论。在进行的欧洲心房纤颤试验中（EAFT），对大约 1/2 的患者都是采取在症状发作后的 14 天内开始口服抗凝药。通常情况下，我们建议在缺血性中风或 TIA 发作 2 周内开始口服抗凝药；但是，对于梗塞面积较大或者高血压未加以控制的患者，则应适当的推迟。

对于在接受抗凝药治疗的情况下仍然会出现缺血性中风或 TIA 的 AF 患者，目前还没证据证明通过增加抗凝药物的剂量或加服抗血小板药物可以预防缺血事件的进一步发作。另外，这些方法都会增加患者出血的危险。

在同时表现出 AF 和缺血性中风的患者中，有大约 1/3 的人都会发现其存在其它潜在的可以导致中风的危险因素，如颈动脉狭窄，对于这些患者，治疗应该针对所估计的最可能的中风原因。多数情况下，进行抗凝治疗（由于存在 AF）和其他治疗（如 CEA）是适当的。

建议

1. 对于有持续性或阵发性房颤，且发作缺血性中风或 TIA 的患者，建议采用抗凝药配合华法令（INR=应用调整，目标剂量 2.5；范围 2.0-3.0）进行治疗。（class I，level A）（表 5）

2. 不能口服抗凝药的患者，建议改换阿司匹林 325mg/d 进行治疗（class I，level A）

B. 急性 MI（心梗）和左心室血栓形成

中风或系统性栓塞在单纯 MI 患者中并不常见，但是，对于同时存在 MI 与 IV（左室）血栓形成的患者，则有 12% 以上的人都会发生中风或系统性栓塞，这些在前壁梗死的患者中较下壁梗死的比例要大一些，如果梗死发生在前室尖部，则中风或系统性栓塞的发生率可达到 20%。虽然对于持续存在心肌功能障碍，充血性心衰或 AF 的患者，在非急性期仍有栓塞的危险，但是一般而言，在血栓形成的最初 1-3 个月发生栓塞的危险性最高。虽然约 1/3 的 MI 患者在最初诊断后 1 年时超声心动图仍可发现血栓，约 1/4 的病例其血栓证据会持续存在 2 年，但是这些持续存在的栓子却很少与后来的栓塞事件有关。根据 ACC/AHA 的指南，对于 ST 段升高的 MI 患者，建议联合服用阿司匹林和口服抗凝药。

建议

1. 由急性 MI 而导致缺血性中风或 TIA 发作的患者，如果超声心动图或其它的心脏显像方法显示 LV（左室）内有血栓形成时，则应口服抗凝药进行治疗，INR 目标值为 2.0-3.0，至少持续 3 个月，最长为 1 年（class IIa，level B）

2. 在口服抗凝药治疗期间，仍有冠脉缺血病变发生，则应同时服用阿司匹林最大剂量为 162mg/d（class IIa，level A）

C. 心肌病

当 LV（左心室）收缩功能受损时，由于循环血量减少，左心室内血液相对淤积，从而激活凝血过程，

增加了血栓形成性栓塞事件发生的危险性。导致心肌病的原因则可能是在冠脉疾病所造成的缺血或梗死，或者是心肌细胞结构或代谢的遗传性或获得性缺陷造成的非缺血原因。尽管目前为止并没有发现中风的发生率同心脏衰竭的程度有关，但是有 2 项大的实验的确发现中风的发生率与心脏的射血分数(EF)成反比。在存活者与心室增大(SAVE)研究中发现，EF 在 29%-35%之间（平均为 32%）的患者，其每年中风的发生率为 0.8%；而 EF≤28%的患者（平均 23%），则每年发生率为 1.7%，EF 值每下降 5%，则中风发生的危险性将会增加 18%。这些结果主要符合男性患者，其占到研究对象的 80%以上。通过对左心室功能障碍的研究（SOLVD）数据进行回顾发现，女性 EF 每降低 10%血栓栓塞性中风的危险性将增加 58%（P=0.01）。而对于男性，并没有看到中风的危险性有明显的增加。

非缺血性扩张型心脏病患者其中风的发生率同缺血性心脏病患者的相似。据估计，每年大约有 72000 例首次发作的中风都与 LV 收缩功能异常有关，根据报道，心衰患者 5 年内中风复发率高达 45%。对于有心脏病的患者，有时可以服用华法令预防心源性栓塞事件的发生；然而，还没随机临床方面的研究能够证明抗凝药的有效性，围绕将华法令应用于心衰患者或左室 EF 下降的患者，也存在很多争议。目前，已经启动了几项研究来针对这些问题进行报道。心力衰竭华法令/阿司匹林研究（WASH）的主要目的是证明其可行性在这项研究中，将研究对象分别安排单独接受抗血栓形成，阿司匹林或华法令治疗，结果显示，各组的初发事件（死亡，非致命性心梗，或非致命性中风）没有明显的不同，分别为 26%，32%及 26%华法令和抗血小板治疗慢性心衰的试验（WATCH）目的是在于确定抗血栓形成性治疗方案对于窦性心律，且 EF≤35%的症状性心衰患者治疗的有效性。患者被随机性地安排进入华法令组（目标 INR，2.5-3.0）或者接受阿司匹林 162mg 或氯吡格雷 75mg 进行抗血小板治疗。由于计划募集 4500 例受试者，但最终只募集到 1587 例患者，因此这项试验被迫提前终止，导致未达到其最初的研究目的。

还有两项针对 MI 患者所进行的研究，在这两项研究中，总共有 4618 位患者参加，其结果均发现华法令组（INR，2.8-4.8）与对照组相比，患者的中风危险性均下降。对于非缺血性心脏病患者和缺血性心脏病患者，华法令均可以产生类似的效应。阿司匹林可使中风发生率下降约 20%，也可以采用其他的抗血小板药来预防中风复发，包括阿司匹林（50-325g/d），或联合应用阿司匹林（25mg 2 次/天）与缓释型双嘧达莫（200mg 2 次/天），以及氯吡格雷（75mg/d）（表 5）。

当前正在进行一项对比华法令与阿司匹对心脏射血分数降低患者的疗效的研究（WARCEF），无论有无先前中风发作史的患者都可以参加研究，此项研究的主要指标包括中风发生率和死亡率。该项研究的统计学意义不足以确定华法令是否对于降低中风危险性有效；但是，通过将其它试验的数据集中起来进行分析，我们能够对这一问题做出一些总结。尽管长期服用抗凝药有导致出血的危险，但是通过对各项试验的数据进行回顾分析仍旧可以看出：对于 LV（左室）功能受损的患者，华法令能够降低其死亡率以及缺血性中风的发生率和复发率。

建议

对于发作过缺血性中风或 TIA，且有扩张型心脏病的患者，为预防中风复发，可考虑服用华法令（INR，2.0-3.0）或抗血小板药物治疗。（class II b, level C）（表 5）

附表 5. 对于心源性栓塞引起的中风患者的治疗建议

危险因素	建议	证据级别
心房纤颤	对于有持续性或阵发性房颤，且发作缺血性中风或 TIA 的患者，建议采用抗凝药配合华法令（剂量应用调整，目标剂量 2.5；范围 2.0-3.0）进行治疗。	Class I, Level A
	不能口服抗凝药的患者，建议改换阿司匹林 325mg/d 进行治疗	Class I, Level A
急性心梗及左心室栓塞	由于急性 MI 而导致缺血性中风或 TIA 发作的患者，如果超声心动扫描图或其它的心脏显像方法显示 LV（左室）内有血栓形成时，则应口服抗凝药进行治疗，INR 应达到 2.0-3.0，至少持续 3 个月，最长为 1 年	Class II a, Level B
	在口服抗凝药治疗期间，有冠脉缺血病变发生的患者，应同时服用阿司匹林，最大剂量为 162mg/d	Class II a, Level A
心肌病变	对于发作过缺血性中风或 TIA，且有扩张型心肌病的患者，为预防中风复发，应该考虑服用华法令（INR，2.0-3.0）或抗血小板药物治疗。	Class II b, Level C
心脏瓣膜病变 风湿性二尖瓣病变	对于发作过缺血性中风或 TIA，且存在风湿性二尖瓣病变的患者，无论有无 AF 存在，用华法令对其进行长期治疗都是合理的，其目标 INR 应达到 2.5（范围 2.0-3.0）	Class II a, Level C
	为避免增加出血的危险性，不建议常规性地抗血小板药物同华法令一同使用	Class III, Level C
	对于发作过缺血性中风或 TIA，且存在风湿性二尖瓣病变的患者，无论有无 AF 存在，如在接受华法令治疗期间出现复发性栓塞；则建议加用阿司匹林（81mg/d）。	Class II a, Level C
二尖瓣环脱垂	二尖瓣脱垂的患者发生缺血性中风或 TIAs 时，采取抗血小板治疗是合理的	Class II a, Level C
二尖瓣环钙化	对于发生缺血性中风或 TIA，不能证明其二尖瓣环发生钙化的患者，考虑采取抗血小板治疗。	Class II b, Level C
	在出现由 MAC 导致的二尖瓣返流症状，且不伴有 AF（心房纤颤）的患者，考虑采用抗血小板药物或华法令进行治疗	Class II b, Level C
主动脉瓣膜病变	对于发生缺血性中风或 TIA，且有主动脉瓣膜病变，不伴有 AF 的患者，考虑进行抗血小板治疗	Class II a, Level C
人工心脏瓣膜	发生缺血性中风或 TIA，且作过心脏瓣膜置换或修复的患者，建议口服抗凝药进行治疗，其 INR 应达到 3.0（范围，2.5-3.5）	Class I, Level B
	对于做过机械性瓣膜置换术的患者，在口服抗凝药治疗的情况下仍旧发生缺血性中风或体循环栓塞，则建议再加用阿司匹林 75-100mg/d，并维持抗凝药的目标 INR 为 3.0（范围 2.5-3.5）	Class II a, Level B

D.瓣膜性心脏病

对于有心脏瓣膜病变的患者，抗血小板药物虽然可以降低中风和全身性栓塞的发生率，但却不能完全消除其发生的可能性。就像在任何情况下进行抗血栓形成治疗一样，对于各种先天性心脏瓣膜病变以及进行过机械的或生物材料瓣膜修复术的患者，应该权衡其引起血栓形成性栓塞和出血的危险性。由于血栓形成性栓塞事件要较出血并发症出现的频率更大一些，因而通常情况下建议采用抗凝药进行治疗，尤其是当患者伴有 AF 时。

1.风湿性二尖瓣性瓣膜病变

有风湿性心脏瓣膜病变，且先前出现过栓塞事件的患者中，有 30%-65%的人还会再次出现栓塞。并且其中有 60%-65%的栓塞复发都出现在 1 年内，绝大多数都是在 6 个月内。二尖瓣瓣膜成形术似乎并不能消除血栓性栓塞发生的危险性，因此，即使瓣膜成形术成功，患者仍然需要服用抗凝药进行长期的抗凝治疗。尽管目前为止还没有通过随机试验进行评估，但是，通过多项观察性研究的结果，仍然可以看出，长期服用抗凝药进行治疗的确可以有效地降低风湿性二尖瓣病变患者发生系统性栓塞的危险性。已经证实，对于二尖瓣狭窄且通过跨食管超声心动图扫描图上可以看出其左心房内血栓形成的患者，长期服用抗凝药进行治疗可以使得左心房内血栓消失。栓子较小以及按照纽约心脏协会中的心功能分级较低的级数，都是可以预示血栓溶解的一些预测因素。对于瓣膜性心脏病患者，ACC/AHA 声明中已有关于其处理的声明。

建议

1. 对于发作过缺血性中风或 TIA，且存在风湿性二尖瓣病变的患者，无论有无 AF 存在，用华法令对其进行长期治疗都是合理的，其目标 INR 应达到 2.5（范围 2.0-3.0）（class IIa, level C）。为避免增加出血的危险性，不建议常规性地将抗血小板药物同华法令一同使用（class III, level C）

2. 对于发作过缺血性中风或 TIA，且存在风湿性二尖瓣病变的患者，无论有无 AF 存在，如在接受华法令治疗期间出现复发性栓塞，则建议加用阿司匹林（81mg/d），class IIa, level C（表 5）

2.二尖瓣脱垂

在成年人二尖瓣病变中，二尖瓣脱垂最为常见。尽管一般来说其没有什么危害，但是有时候它也会出现症状，并且还能导致严重的并发症。在二尖瓣脱垂的患者，已经报道有血栓形成性栓塞事件出现，而在这些患者，没有发现有其它的原因可以导致栓塞。还没有一项随机性的试验能够针对这部分患者采取选择性的抗血小板治疗是否有效。之所以提出对这些患者采取抗血小板治疗的建议，是因为已经证实了其对于一般中风或 TIA 患者预防的有效性。

建议

二尖瓣脱垂的患者发生缺血性中风或 TIAs 时，采取抗血小板治疗是合理的，（class IIa, level C）（表 5）

3.二尖瓣环钙化（MAC）

在女性中较多见的 MAC，有时候会引起严重的二尖瓣反流征，它是一种不太常见的可以导致二尖瓣狭窄的非风湿性原因。MAC 患者同时还易出现心内膜炎，传导阻断，心脏节律异常，肺栓塞以及钙化性主动脉狭窄。尽管关于其所引导起的全身性栓塞以及大脑栓塞的发生率还不太清楚，但是在对严重二尖瓣钙化的组织进行解剖的过程中已经发现有栓子存在，而且发生大脑缺血事件的 MAC 患者，从声波图上可以看出，其 LV（左室）流出道的回声密度加重。除了血栓形成性栓塞这个危险因素外，来自钙化二尖瓣的脱落的纤维钙化组织也可以引起栓塞。二者发生的频繁程度还不太清楚，目前还不能证明抗凝治疗能有效地预防钙化性栓塞，因而之所以认为对 MAC 患者采取抗血栓形成治疗是合理的，主要是因为其对控制血栓形成性栓塞有效。

虽然缺乏随机对照试验的支持，但是根据观察性研究结果，我们认为对 MAC 且有血栓形成性栓塞史的患者，应该考虑采用抗凝药物治疗。然而，如果二尖瓣损伤轻微，或者如果可以明确地判断出栓塞事件是由于钙化而非血栓形成，那么应用抗凝药的危险性则要超过华法令对于非 AF 患者的治疗有效性。绝大多数发生中风或 TIA 的单纯性 MAC 患者都可以用抗血小板药很好地加以控制。假如在应用抗血小板药物或华法令治疗的情况下仍然反复发生栓塞，或者发现了多个钙化栓子存在，那么则应该考虑进行瓣膜置换手术。

建议

1. 对于发生缺血性中风或 TIA，不能证明其二尖瓣环发生钙化的患者，考虑采取抗血小板治疗。（class IIb, level C）

2. 在出现由 MAC 导致的二尖瓣返流症状，且不伴有 AF（心房纤颤）的患者，考虑采用抗血小板药物或华法令进行治疗（class IIb, level C）（表 5）

4. 主动脉瓣膜病变

由于微小血栓或钙化栓子的发现，人们对于临床上在单独主动脉瓣膜病变的患者可以发生体循环栓塞这一事实有了越来越多的认识。通过对 165 位有严重主动脉钙化狭窄的患者进行解剖，发现其中有 31（19%）位发生了体循环栓塞；其中心脏和肾最常受累，但是大多数栓塞都与临床上探测到的栓塞事件无关。心脏来自于严重狭窄钙化的主动脉瓣膜处的微小钙化栓子，由于其体积较小，只有到了视网膜动脉，它们才可以被看见和探测到。如果不伴随有二尖瓣病变或 AF，而单单只是主动脉瓣疾病，则体循环栓塞也不怎么常见。目前为止，还没有针对出现中风且有主动脉瓣病变的患者进行过随机对照研究，对其提出的建议主要是依据抗血小板药物对中风及 TIA 患者治疗实验中的结论。

建议

对于发生缺血性中风或 TIA，且有主动脉瓣膜病变，不伴有 AF 的患者，考虑进行抗血小板治疗（class IIb, level C）（表 5）

5. 心脏瓣膜

许多种人工心脏瓣膜都已在临床上使用，所有这些操作过程都要求预防性地进行抗血栓治疗。有关过去用到的移植瓣膜的详细信息不在我们的讨论范围之内，能够证明口服抗凝药对于瓣膜置换患者治疗有效性的最有力的证据来自于一项随机对照试验。在这项试验中，将患者随机分组，分别接受华法令（剂量不确定）或者 1 种含阿司匹林的抗血小板药物进行治疗，时间为 6 个月。结果显示，接受抗血小板药物治疗一组的患者，血栓形成性栓塞并发症出现得更多一些。（RR，60%-79%），但是出血的发生率则在华法令一组最高。在其它的一些研究中，依据置换瓣膜的类型和位置，抗凝药物的用量，以及是否应用了抗血小板类药物等也产生了各种不同的结果，但是没有一项研究是专门针对中风二级预防的。

在两项随机对照研究中，证明联合应用双嘧达莫和华法令可以降低体循环栓塞的发生率。联合应用双嘧达莫（450mg/d）和阿司匹林（30g/d）可以降低瓣膜置换患者血栓性栓塞事件的发生率。另外还有一项随机对照研究，在 148 位瓣膜置换的患者中将阿司匹林（1.0g /d）加用华法令同单独应用华法令进行了效果对比，结果显示，应用阿司匹林一组其栓塞发生率明显下降。此外，还有一项试验显示，在应用华法令（INR，3.0-4.5）的基础上再加用阿司匹林 100mg/d 要比单独应用华法令效果更好。这种联合应用低剂量的阿司匹林和高强度的华法令可以降低所有原因引起的死亡，心血管病死率以及中风的发生率，但轻微出血的发生率增高；实验中两组在出血方面的差异（包括脑出血）没有统计学意义。

由欧洲心脏病学协会提出的指南要求抗凝药的用量要同具体的瓣膜置换类型所对应的栓塞事件的发生危险性相匹配。对于第一代的瓣膜，建议华法令用量为 INR3.0-4.5；二尖瓣部位的第二代瓣膜，建议 INR 为 3.0-3.5，而在主动脉瓣部位则为 INR2.5-3.0。ACCP 在 2004 提出的指南中建议对于人工机械瓣膜，目标 INR 为 2.5~3.5；对生物性瓣膜和风险较低的主动脉双叶机械瓣膜，目标 INR 为 2.0~3.0。ACC 和 AHA 也联合颁布了类似的指南。

建议

1. 发生缺血性中风或 TIA，且作过心脏瓣膜置换或修复的患者，建议口服抗凝药进行治疗，其 INR 应达到 3.0（范围，2.5-3.5）（class I, level B）

2. 对于做过机械性瓣膜置换术的患者，在口服抗凝药治疗的情况下仍旧发生缺血性中风或体循环栓塞，则建议再加用阿司匹林 75-100mg/d，并维持目标 INR 为 3.0（范围 2.5-3.5）（class IIa, level B）

3. 发生缺血性中风或 TIA 且做过生物材料瓣膜置换的患者，在找不到其它可能导致血栓形成性栓塞的原因时，建议联合应用抗凝药和华法令（INR 2.0-3.0）（class IIb, level C）

5. 非心源性栓塞引起的中风或 TIA 患者的抗血栓治疗（尤其是动脉粥样硬化、腔隙性或病因不明的梗死）

A. 抗血小板药物

已经证明有 4 种抗血小板药物可以降低中风或 TIA 患者缺血性中风的复发率，目前 FDA 也推荐采用这些药物进行预防治疗。通过将 21 项随机对照试验的结果进行分析，这些试验是在 18270 位先前发作过中风或 TIA 的患者中比较了抗血小板药物的疗效，结果显示抗血小板治疗可以使非致死性中风的发生的相对风险下降 28%，致死性中风发生的相对风险下降 16%。

1.阿司匹林

剂量在 50-1300mg/d 的阿司匹林可以有效地预防中风复发。目前为止已有两项 RCTs 比较了不同剂量的阿司匹林对 TIA 或中风患者的疗效（1200mg/d 对照 300mg/d 和 283mg/d 对照 80mg/d，在这两项研究中，均发现高剂量和低剂量的阿司匹林在预防心血管事件发生率方面效果相似。然而，高剂量的阿司匹林所引起的胃肠出血危险性则更高一些。

2.噻氯匹定

到目前为止，3 项随机试验针对血小板抑制剂在脑血管病患者中的效果进行了评估。加拿大美国血小板抑制剂研究（CATS）在 1053 位患者中比较了血小板抑制剂（250mg 2 次/天）与安慰剂在预防中风，心梗或血管性死亡方面的效果，其结果发现血小板抑制剂可使各项相对危险性降低 23%。血小板抑制剂—阿司匹林中风研究（TASS）也将血小板抑制剂与阿司匹林的效果进行了比较。共有 3069 位近期发作过小中风或 TIA 的患者参加了此项研究，分别接受血小板抑制剂 250mg 2 次/天或阿司匹林 650mg 2 次/天。在这项研究中，发现血小板抑制剂可使 3 年内中风的相对危险性下降 21%，综合考虑中风，MI 或血管性死亡事件的话，则危险性下降 9%，不怎么显著。最后，美国黑人阿司匹林中风预防研究（AAASPS）又选择了 1800 位近期发作过非心源性栓塞引起的缺血性中风黑人患者，随机安排其分别接受血小板抑制剂 250mg 2 次/天或阿司匹林 650mg/d 进行治疗。研究结果显示，它们对于 2 年内中风，MI 或血管死亡事件的发生情况的影响没有差异。

（噻氯匹定）血小板抑制剂最常见的并发症是腹泻（≈12%），其它的胃肠症状，皮疹，出血并发症的发生率与阿司匹林类似。在 CATS 和 TASS 中，血小板抑制剂治疗组中有大约 2% 的患者出现中性粒细胞减少；但是，特别严重的只有不到 1%，绝大多数都是可逆的，即停药后会缓解。另外，血栓形成性血小板减少紫癜也有报道。

3.氯吡格雷

在对缺血事件高危患者所进行的氯吡格雷与阿司匹林的疗效对照试验（CAPRIC）中已将二者的效果进行了比较。这项试验中，随机选择了 19000 位有过中风，MI 或周围血管疾病的患者，安排其接受阿司匹林 325mg/d 或氯吡格雷 75mg/d 进行治疗。结果发现，氯吡格雷一组要比阿司匹林组的缺血性中风、MI 及血管性死亡事件的发生率低 8.7%（P=0.043）。但是，如果仅仅考虑其早期中风的发生情况的话，则氯吡格雷组只是轻微地降低。2 项事后分析发现糖尿病患者和先前有过缺血性中风或 MI（在入组事件之前）应用氯吡格雷要相对比应用阿司匹林好一些。

总体看来，氯吡格雷的安全性同阿司匹林相似，同噻氯匹定一样，氯吡格雷腹泻和皮疹比阿司匹林组更多见，但胃肠症状和出血则要较少一些。氯吡格雷不会引起中性粒细胞减少，但也有少数病例报道会出现血栓形成性血小板减少性紫癜。

4.双嘧达莫和阿司匹林

我们在一些小样本的试验中，对患有脑缺血的患者，将潘生丁和阿司匹林联合应用的效果进行了评估。法国图卢兹研究选择了 440 位先前发作过 TIA 的患者参加，经过观察发现，分别接受阿司匹林 900mg/L，阿司匹林+双氢麦角胺，阿司匹林+潘生丁，或单独应用双氢麦角胺的各组之间的转归没有明显的差异。

(AICLA)The Accidents ischémiques cérébraux liés à l'athérosclérose 试验随机选择了 604 位发作过 TIA 或缺血性中风的患者，安排其分别接受安慰剂（对照组阿司匹林 1000mg/d 以及阿司匹林（1000mg/d）+双嘧达莫（225mg/d）治疗，发现其均可以使缺血性中风的危险性下降，且效果相当。这样看来，在阿司匹林的基础上再添加潘生丁没有明显益处。欧洲卒中预防研究（ESPS）-1 对 2500 例患者随机分别接受安慰剂和联合应用阿司匹林+双嘧达莫治疗与安慰剂相比，联合治疗使卒中和死亡的联合风险降低 33%，单独的卒中风险降低 38%。ESPS-1 试验中并没有设置单独应用阿司匹林这一对照组，因而也不能评估出加用潘生丁到底有无效应。

ESPS2 试验采用析因设计原理，随机选择了 6602 位先前有过中风或 TIA 发作的患者参加研究，其潘生丁和阿司匹林的剂量都与 ESPS-1 不同。治疗组的安排分别如下：（1）阿司匹林 50mg/d 加上缓释潘生丁 400mg/d；（2）单独阿司匹林；（3）单独缓释潘生丁；（4）安慰剂（对照组）。其中中风的危险性降低情况分别为阿司匹林组 18%，潘生丁组 16%，联合应用阿司匹林与潘生丁的一组为 37%。单独考虑死亡率，则四组均没有使其发生率下降。联合应用阿司匹林与潘生丁的一组在降低中风复发率方面要优越一些，即较阿司匹林组降低程度大 23%，较潘生丁组大 25%。

缓释潘生丁最常见的并发症为头痛，它并没有明显增加出血的发生率。尽管人们在将缓释型潘生丁应用稳定型的绞痛患者上存在一些顾虑，但是从 ESPS-2 的研究结论的分析中我们可以看出，采用缓释型潘生丁并不会增加心脏不良反应的发生。在联合应用潘生丁和缓释阿司匹林时，所采用的阿司匹林的剂量一般为 50mg/d，低于对心脏病患者的一般推荐剂量 75mg/d，但是并没有临床方面的数据可以证明增加阿司匹林的剂量能够提高这一抗血小板治疗方案的安全性和有效性。

5.联合应用氯吡格雷和阿司匹林

最近,相关部门报道了针对用氯吡格雷控制有 TIA 或中风的高危患者其动脉粥样硬化血栓形成发生情况所进行的试验结果。此试验中所选的患者都是先前发作过中风或 TIA,且存在其它危险因素,共 7599 位,安排其接受氯吡格雷 75mg/d 或同时用氯吡格雷 75mg/d 再加阿司匹林 75mg/d。我们判断结果的标准就是缺血性中风、MI、血管性死亡或因缺血事件而再次入院组成的联合终点。结果显示,无论是从这些事件的总体发生情况还是某一种事件的发生情况来看,联合应用氯吡格雷和阿司匹林组并没有明显优于氯吡格雷治疗组。而相比之下,前一组使得出血的危险性明显增加,即可使致命性大出血的绝对危险性增加 13%,尽管对于急性冠脉综合征的患者更主张联合氯吡格雷和阿司匹林进行治疗,而且绝大多数的指南中都建议用到 12 个月以上,但是 MATCH 的结果却说明,对于中风和 TIA 患者,这样方法并不能使他们获得类似好的效果。

6.口服抗血小板药物的选择

有几方面的因素都可以指导我们在 TIA 或缺血性中风发生之后,要首先选择一种抗凝药物来开始治疗。伴发的一些疾病,产生的不良反应以及费用等各方面的因素都可以影响阿司匹林,阿司匹林和潘生丁或者 lopidogrel 的应用。阿司匹林不太贵,可以长期应用。然而,即使是与阿司匹林相比,联合应用阿司匹林与潘生丁或氯吡格雷仅能使血管事件的发生危险性降低很少,但是从社会角度来看,其仍然可以降低成本,增加成本效益的。对于不能耐受阿司匹林所产生的副反应(如过敏或胃肠反应)的患者,则氯吡格雷是一个很好的选择。对于有些病人,服用潘生丁可以产生持续头痛,因而不能接受。对于近期出现过急性冠脉综合征或做过血管支架置入术的患者,可以联合服用阿司匹林和氯吡格雷。目前正在进行一些试验来比较氯吡格雷、阿司匹林、缓释潘生丁以及联合应用阿司匹林与氯吡格雷对于中风患者的效果。现在,对于发作过中风和 TIA 的患者采取选择性的抗血小板治疗必须加以个体化。

B.口服抗凝药

目前,针对将口服抗凝药用于非心源性栓塞中风患者的中风复发预防,人们已经进行几项随机对照试验,这些患者包括由大动脉粥样硬化、微小动脉病变以及不明原因的梗死所引起的中风患者。可逆性缺血卒中预防试验(SPIRIT)是在 1316 位患者中比较大剂量的口服抗凝药(INR, 3.0-4.5)和阿司匹林(30mg/d)的效果,由于前者使得患者的出血发生率增加,因而此项试验早期就被中止了,之后将这项试验重新进行了修改,即欧洲—海岸—澳大利亚可逆性缺血卒中预防试验(ESPRIT)。在此次试验中,用低剂量的华法令(INR, 2-3)同阿司匹林(30-325mg)或阿司匹林+缓释潘生丁(200 mg 2 次/天)联合应用进行对比。

华法令阿司匹林复发性中风研究(WARSS)在 2206 位非心源性栓塞中风患者中比较了华法令(INR, 1.4-2.8)同阿司匹林(325mg/d)对于复发性缺血性中风的预防效果。这项在多中心进行的随机性的双盲试验并没有发现两种治疗方法对于中风复发或死亡的预防效果有明显的差异。(华法令, 17.8%; 阿司匹林, 16.0%)。另外,阿司匹林治疗组同华法令治疗组所引起的大出血的发生率没有明显不同。(分别为 2.2%和 1.5%每年)。对多个亚组进行了评价,在各种基线卒中亚型之间未发现疗效证据,包括大动脉粥样硬化性和不明原因性中风。尽管两种治疗方法没有大的差异,但是在对非心源性栓塞中风患者提出治疗建议时,考虑到潜在出血危险性的增加以及监测的费用问题,抗血小板药物和抗凝药物对比的话,我们通常都建议采用抗血小板药物。

出于对华法令组患者的安全考虑,WASID 试验早期就被终止了。此项试验旨在比较华法令(INR 2-3,平均 2.5)与阿司匹林对于那些血管造影图上显示颅内血管狭窄程度>50%的患者的治疗效果。在终止试验时,发现华法令所引起的不良反应的发生率要更高更明显一些,而且并没有看出它比阿司匹林的效果好。我们对两组患者平均随访了 1.8 年,发现 2 组中发生的不良反应有死亡(阿司匹林, 4.3%;华法令, 9.7%; HR, 0.46; 95%CI, 0.23-0.90; P=0.02),大出血(阿司匹林, 3.2%;华法令, 8.3%; HR, 0.39; 95%CI, 0.18-0.84; P=0.01),及 MI(心梗)猝死(阿司匹林, 2.9%;华法令, 7.3%; HR, 0.40; 95%CI, 0.18-0.91; P=0.02)。结果中所对照分析的主要事件(缺血性中风,脑出血及非中风性血管源性死亡)在 2 个试验组中均为大约 22%的患者发生(HR, 1.04; 95%CI, 0.73-1.48; P=0.83)。

建议

1. 对于非心源性栓塞引起的缺血性中风或 TIA 患者,建议采用抗血小板药物而不是口服抗凝药来降低中风复发率以及其它心血管事件的发生率(class I, level A)。阿司匹林(50-325mg/d),联合阿司匹林和缓释潘生丁,及氯吡格雷都是可以考虑的治疗选择。(class IIa, level A)

2. 同单独应用阿司匹林相比,联合服用阿司匹林和缓释潘生丁及氯吡格雷是安全的。在对照试验的结论基础上,建议用阿司匹林与缓释潘生丁联合治疗来代替单独的阿司匹林。(class IIa, level A),氯吡格雷也被考虑用来代替单独的服用阿司匹林(class IIb, level B)。目前的数据还不足以提出有关除阿司匹林以外的其它抗血小板药物的治疗建议。在选择抗血小板物进行治疗时,应该将患者的危险因素,耐受能力及其它临床特征都考虑进来加以个体化。

3. 由于在服用氯吡格雷的基础上加用氯吡格雷会增加出血的危险性,因而不作为对缺血性中风或

TIA 患者的常规治疗建议 (class III, level A)。

4. 对阿司匹林过敏的患者可以改换氯吡格雷 (class II a, level B)

5. 对于在服用阿司匹林期间仍发生缺血性中风的患者, 没有证据支持增加阿司匹林的剂量可以使患者额外受益。虽然我们经常建议对于非心源性栓塞患者用各种抗血小板药物进行治疗, 但是目前还没有作过一项研究将它们单独或联合用于在服用阿司匹林期间仍旧发作中风的患者 (表 6)。

附表 6. 非心源性中风患者或 TIA 患者的抗血栓形成治疗(口服抗凝药和抗血小板治疗)

建议	证据级别
对于非心源性栓塞引起的缺血性中风或 TIA 患者, 建议采用抗血小板药物而不是口服抗凝药来降低中风复发率以及其它心血管事件的发生率	Class I, Level A
阿司匹林(50-325m/d), 联合阿司匹林和缓释潘生丁, 及氯吡格雷都是可以考虑的治疗选择.	Class II a, Level A
同单独应用阿司匹林相比, 联合服用阿司匹林和缓释潘生丁及氯吡格雷是安全的。在对照试验的结论基础上, 建议用阿司匹林与缓释潘生丁联合治疗来代替单独的阿司匹林。氯吡格雷也被考虑用来代替单独的服用阿司匹林	Class II a, Level A
目前的数据还不是以提出有关除氯吡格雷以外的其它抗血小板药物的治疗建议。在选择抗血小板物进行治疗时, 应该将患者的危险因素, 耐受能力及其它临床特征都考虑进来加以个体化。	Class II b, Level B
由于在服用阿司匹林的基础上加上氯吡格雷会增加出血的危险性, 因而不作为对缺血性中风或 TIA 患者的常规治疗建议	Class III, Level A
对阿司匹林过敏的患者可以改换氯吡格雷	Class II a, Level B

V. 其它特殊情况下中风患者的治疗

A. 动脉夹层分离

目前人们已经认识到, 颈动脉和椎动脉夹层分离也是一个相对常见的中风原因, 尤其是对于年轻的患者, 尽管颈部和脊柱的外伤常常都与这些夹层分离有关, 但是还有至少 50% 有这种问题的中风患者并没有明确的颈部外伤。显像检查如 MRI 和应用脂肪饱和技术的磁共振血管造影是目前普遍用于探测这种方法。动脉型可以通过动脉-动脉栓塞或引起近端血管产生严重狭窄和闭塞, 从而产生缺血性中风。有些情况下, 动脉裂还可以导致假性动脉瘤形成, 其可以作为栓子的一个来源。位于颅内椎基底动脉系统的动脉夹层分离更容易发生破裂, 导致 SAH (蛛网膜下腔出血)。在这部分中我们对于其所引起的出血性并发症并不作更深层次的讨论。

对于有动脉夹层分离的缺血性中风患者, 治疗的目标应该是预防缺血性中风的再次发生以及促进血管愈合。目前可供选择的治疗方法有几种, 包括抗凝治疗 (尤其是口服香豆素类的基础上再进行静脉内肝素注射), 抗血小板治疗, 血管内治疗 (常为移植), 外科修复及保守治疗。

研究显示, 动脉型患者中风复发的危险性很低, 2-5 年内为 1%-4%。有一项在 400 多位动脉夹层分离患者中所进行的研究发现中风复发率为 1%, 动脉夹层分离复发率为 1%。另外一项对 116 位颈部夹层分离患者所进行的前瞻性研究发现, 其入院后中风的复发率为 4%。其中许多患者都接受了数月的抗凝药物或抗血小板药物治疗; 因此, 很难确定其自然复发率。

72%-100% 的患者可以通过再通方法来使动脉夹层分离达到解剖愈合。即使那些没有完全愈合的动脉夹层分离也不会增加中风复发的危险性。因此, 对那些当前并无症状的损伤进行治疗来使其达到解剖愈合, 在多数情况还是不主张的。

尽管通常都主张将静脉应用肝素同时服用香豆素类 3-6 个, 作为对颈动脉或椎动夹层分离患者的一项常规护理方法, 但是目前还没有来自前瞻性的随机对照试验数据能够支持这种方法。有些数据显示, 在存在颈动脉夹层分离的情况下, 采用静脉内给予肝素的方法可以有效地预防栓塞发生。肝素以及类似的药物可以促进或加速在许多动脉夹层分离患者中所发现的壁内血栓溶解, 因而可以促进其愈合。由此肝素所导致的出血在这些患者中发生率很低 (<5%)。但是, 对于有动脉夹层分离导致的 SAH 的患者, 应用肝素或其它抗凝药则是禁忌的。

在一些小样本试验中曾将抗血小板药物用于有动脉夹层分离的患者, 结果发现其结果与抗凝药相似。其它的抗血小板药物也常常被采用, 但在这些病例中常用的为阿司匹林。还有一项是对持续 116 位患者进行的病例系列研究发现抗凝药 (n=71) 和抗血小板药 (n=23) 治疗的转归 (如 TIA, 卒中或死亡) 无显著差异, 转归事件发生率, 分别为 8.3% 和 12.4%。通过将来自其它研究的数据进行汇总分析发现, 用抗凝药和抗血小板药治疗的两组之间的死亡率和致残率没有明显不同。

血管内治疗尤其是支架置入, 是一种目前越来越受到欢迎的治疗方法, 对于通过常规内科治疗不能治愈的患者可以采用这种方法。

支架置入常常能降低血管狭窄的程序, 可以避免动脉裂的扩展, 对于预防假性动脉瘤的形成非常有意义。与各种药物治疗一样, 血管内治疗也缺乏随机对照试验方面的证据。

外科治疗方法包括用新的血管直接置换或者通过补片的方法来修复损伤的血管。但是据报道这些治

疗方法所引起的并发症（中风及死亡）的发生率至少在 10%-12%之间，即要比单纯用药物治疗所产生的要高。但是，有些患者采用药物治疗可能达不到治愈。

大多数专家都建议有颈部动脉夹层分离的患者在今后要避免做有可能导致颈部损伤，过度紧张或者过度用力的活动，如接触运动，使得颈部过伸的活动，举重，分娩，其它的剧烈运动以及颈部的脊椎指压疗法等。

建议

1. 对于发生缺血性中风或 TIA，且有颅外动脉夹层分离存在的患者，用华法令治疗 3-6 个月或用抗血小板药物进行治疗都可以。（class II a, level B），对于大多数中风或 TIA 患者，治疗过 3-6 个月后，还建议长期用抗血小板药物进行治疗。复发缺血性中风的患者，应考虑延长抗凝药物的治疗时间（class II b, level C）（表 7）。

2. 在充分抗血小板药物的情况下仍旧复发缺血性中风的患者应该考虑血管内治疗（支架置入）。（class II b, level C）。血管内治疗失败或者不适合做血管内治疗的患者，建议采用外科治疗，（class II b, level C）（表 7）

B.卵圆孔未闭（PFO）

卵圆孔未闭是一种从胚胎时期就持续存在于心房内隔膜的一种缺损，人群中有 27%以上的人都会出现。通常将心房隔膜 >10-mm 定义为房间隔瘤，其大约影到 2%的人群。在不同的人种和（或）种族之间。PFO 和房间隔瘤的患病率似乎没有差异。PFOs 和房间隔瘤或者明显的右→左分流时，其发生中风的危险性将会明显增加。

研究发现 PFO 与不明原因中风的发生之间有一定的联系，在对 581 位年龄 <55 岁的不明原因中风患者所进行的一项统计研究中发现，有 PFO 的患者达 46%。针对卵圆孔未闭与不明原因中风关系的研究（PICSS），其下有一项小的分支研究 WARSS，在这项研究中，随机选择了一些年龄在 30-85 岁之间，且没有心源性栓塞所导致的中风发生，不需要应用华法令或阿司匹林治疗的患者，他们中有 34%的人都有 PFO，在不明原因中风患者中，PFOs 的发生率为 39%，而相比之下，其在那些病因明确的中风患者中发生率则为 29%（P<0.02）。

据统计，发生不明原因性中风且有 PFO 的患者，依据研究人群的不同，其每年中风的复发率变化也很大，从 1.5%到 12%^[314· 315· 319· 327· 329]。在洛桑研究中，140 位中风或 TIA 患者中有 41%的人都发现有 PFO（平均年龄，44±14 岁），对他们进行了平均 3 年的跟踪随访。其中 16%的人发现中风是另有其它原因，5.5%的患者检测到静脉血栓形成，在 PICSS 中，PFO 并非是可以预示 2 年内中风复发的一个明显的预测因素。

还有一项来自法国的研究，其选择的是年龄在 18-55 岁之间，发生不明原因缺血性中风，且跨食道心脏超声扫描图上显示有 PFO 存在，接受阿司匹林治疗的患者，在他们中间对中风复发的危险性进行了评估。4 年后，单独 PFO 患者的中风复发率为 2.3%；同时存在 PFO 和房间隔瘤的患者，中风复发率则为 15.2%；两种情况都不存在的患者，其中风复发率则为 4.2%。尽管有些研究支持 PFO 和房间隔瘤可使中风复发的危险性增加，但是这项发现目前仍存在争议，因为在其它的一些研究中并不能证实这一结果。

1.内科治疗

在洛桑研究中，采用传统治疗的情况（阿司匹林 66%，抗凝药 26%，PFO 关闭 8%），其每年梗塞的发生率为 1.9%，中风和死亡的发生率为 2.4%。无脑出血发生。Cujec et al 对 90 位年龄 <60 岁的隐源性中风患者进行了分析，其中一半以上的人都有 PFO，结果发现在预防中风复发上面，华法令要比抗血小板药物更有效。PICSS 是唯一一项将华法令和阿司匹林在 PFO 患者中的疗效进行了随机对照的研究。由于它只是 WARSS 下面的一项分支研究，因此在设计研究方案时并没有将抗血栓形成在中风和 PFO 患者中的疗效评估考虑在内。在 PICSS 中，通过跨食道超声心脏扫描图显示 630 位患者中，有 33.8%的人都有 PFO，将他们随机安排接受阿司匹林 325mg 或者华法令（目标 INR，1.4-2.8）进行治疗，跟踪随访时间为 2 年。结果显示，PFO 患者和不存在 PFO 的患者，中风复发率和死亡率没有明显差异。不明原因性中风且有 PFO 的患者，用阿司匹林（17.9%,n=56）和华法令（9.5%,n=42）治疗组之间，这些事件的发生率差异没有统计学意义（HR, 0.52;95CI,0.16-1.60;P=0.28），且同不伴 PFO 的不明原因性中风患者的情况类似(HR,0.50;95CI,0.19-1.31,P=0.16)。

2.手术封堵

对于外科手术关闭 PFO 的安全性和有效性的报道还存在一些冲突。经过 19 个月的跟踪随访，发现在经过手术关闭的 32 位年轻患者中（他们中有同时存在 PFO 和不明原因性中风的，也有同时存在 PFO 和 TIA 的），没有发生大的并发症或血管复发性事件的。在另外一项有 30 位患者参加的试验中也报道了类似的结果。对 91 位经过手术关闭的不明原因性中风或 TIA 患者进行了 2 年的跟踪随访，报道共有 7 次

TIA 发生，没有大的并发症发生。还有一研究发现的的结果则不太乐观，即在做过外科关闭手术之后 13 个月内复发率达 19.5%。

附表 7. 其它特殊中风患者的治疗建议

危险因素	建议	证据级别
动脉夹层分离	对于发生缺血性中风或 TIA，且有颅外动脉夹层分离存在的患者，用华法令治疗 3-6 个月或用抗血小板药物进行治疗都可以。	Class II a, Level B
	对于大多数中风或 TIA 患者，治疗过 3-6 个月后，还建议长期用抗血小板药物进行治疗。复发缺血性中风的患者，应考虑延长抗凝药物的治疗时间。	Class II b, Level C
	在充分抗血小板药物的情况下仍旧复发缺血性中风的患者应该考虑血管内治疗（支架置入）。	Class II b, Level C
卵圆孔未闭	血管内治疗失败或者不适合做血管内治疗的患者，建议采用外科治疗	Class II b, Level C
	发生缺血性中风或 TIA，且有 PFO 的患者，采用抗血小板药物治疗是合理的。	Class II a, Level B
	对于存在其它的有应用抗凝药指征的高危患者，如有潜在的高凝血状态或有静脉血栓形成的迹象，应用华法令是合适的。	Class II a, Level C
高同型半胱氨酸血症	对于首次发作的 PFO 患者，目前的数据尚不足以证实是否应该对其采取 PFO 关闭的方法。当患者在接受合理药物治疗的情况下仍旧会复发中风，则应考虑对其进行 PFO 手术封堵	Class II b, Level C
	对于发生缺血性中风或 TIA，且有高半胱氨酸血症（ $>10\mu\text{mol/L}$ ）的患者，考虑到服用维他命的的天性并且费用也较低，因而建议其每天服用多种维生素来作为预防，如 B6（1.7mg/d），B12（2.4 $\mu\text{g/d}$ ）及叶酸（400 $\mu\text{g/d}$ ），以降低血液中的半胱氨酸浓度。然而，还没有证据能够证明降低血液中的半胱氨酸的浓度能够减少中风的复发。	Class I, Level A
高凝血状态 遗传性血栓形成倾向	对于发生缺血性中风或 TIA，且经证实有遗传性血栓形成倾向的患者，应依据临床和血液状态应该进一步评估其有无深静脉血栓形成，短期或长期的抗凝治疗的指征。	Class II a, Level A
	对患者发生中风的机制也应该进行充分的评估。在没有静脉血栓形成的情况下，进行长期的抗凝或抗血小板治疗也是合理的。	Class II a, Level C
	有血栓形成事件复发史的患者，应该考虑进行长期的抗凝治疗	Class II b, Level C
抗磷脂抗体（APL） 综合征	对于发生不明原因缺血性中风或 TIA，且 APL 抗体阳性的患者，考虑采取抗血小板治疗。	Class II a, Level B
镰刀型细胞血症 (SCD)	发生缺血性中风或 TIA，且存在多器官的静脉或动脉闭塞病变，流产及网状青斑，符合 Apl 抗体综合征诊断标准的患者，建议接受口服抗凝药进行治疗，目标 INR 为 2-3	Class II a, Level B
	对于 SCD 患者中发生缺血性中风或 TIA 的，上面所列出的一般建设中有危险因素的控制及抗血小板药物应用的建议都可以采用	Class II a, Level B
脑静脉窦血栓形成	其它可以考虑的治疗方法还有输血，（将血红蛋白 S 减少到 $<30\%-50\%$ 以下），羟基脲，或者在有其它严重的阻塞病变时行血管旁路移植术。	Class II b, Level C
	对于有脑静脉窦血栓形成的患者，即使是在有出血性梗塞的情况下也可以服用 UFH 或 LMWH。在进行持续抗凝时，一般建议先口服抗凝药 3-6 个月，再接着服用抗血小板药物。	Class II a, Level B Class II a, Level C
妊娠	对于发生缺血性中风或 TIA，且有发生血栓形成性栓塞的高度危险如已知有凝血病或机械性心脏瓣膜置换，则可以考虑下面这些治疗方法：妊娠期间持续服用调整剂量的 UFH，如每 12 小时皮下注射一次，同时监测血浆部分凝血活酶时间；调整剂量的 LMWH，整个妊娠期间都要监测 Xa 因子；UFH 或者 LMWH 用够 13 周后，改用华法令一直用到妊娠第三个阶段中期；然后接着改用 UFH 或 LMWH 一直到分娩。	Class II b, Level C
	低度危险的妊娠妇女，在妊娠第一个阶段应该考虑采用 UFH 或 LMWH 治疗，其后两个阶段则改用低剂量的阿司匹林	Class II b, Level C
绝经后激素治疗 (HRT)	发生缺血性中风或 TIA 的绝经后妇女，不建议采用激素治疗（雌激素和/或黄体激素）	Class III, Level A
脑出血	对于有 ICH, SAH 或硬膜下血肿的患者，在出血发生后至少 1-2 周的急性期内，应该停止应用所有的抗凝药物和抗血小板药物，并且要立即用适当的药物来消除抗凝药的效果。（如，维生素 K，新鲜冷冻血浆）	Class III, Level B
	发生脑出血后不久需要进行抗凝的患者，采用静脉内肝素注入要比口服抗凝药更为安全。口服抗凝药在 3-4 周以后再开始服用，并且要进行密切监测，保证 INR 在治疗范围的低限	Class II b, Level C
	特殊情况：发生 SAH 时，在破裂的动脉瘤被处理之前，不应开始服用抗凝药	Class III, Level C
	发生大脑叶内出血或有微小出血灶，或者 MRI 上疑有脑血管淀粉样变性的患者，如果需服用抗凝药，则其复发 ICH 的危险性要更高一些。	Class II b, Level C
	对于发生出血性梗死的患者，依据其具体的临床状况以及应用抗凝药进行治疗的指征，可能需要继续抗凝药物的治疗。	Class II b, Level C

APTT 表示血浆部分凝血时间;CAA,大脑血管淀粉样变性;FFP,快速冷冻血浆;Hb,血红蛋白;SDH,硬膜下血肿

3.经导管封堵术

最近我们对 10 项通过导管关闭 PFO 的方法来进行二级预防的非随机化试验进行了回顾，发现做过导管内关闭的患者，1 年内神经系统事件的复发率为 0%-4.9%，而相比之下，药物治疗组患者的则为 12%。同治疗和操作过程有关的并发症在两组患者中分别为 1.45%和 7.9%。还有一些其它的研究正在进行当中。

我们的建议同其它一些组织所提出的关于伴有 PFO 的中风和 TIA 患者的管理建议一致。

建议

1. 发生缺血性中风或 TIA，且有 PFO 的患者，采用抗血小板药物治疗是合理的。(class II a, level

B), 对于存在其它应用抗凝药指征的高危患者, 如有潜在的高凝血状态或有静脉血栓形成的迹象的患者, 应用华法令是合适的 (class IIa, level C)。

2. 对于首次发作的 PFO 患者, 目前的资料尚不足以证实是否应该对其采取 PFO 封堵的方法。当患者在接受合理药物治疗的情况下仍旧会复发中风, 则应考虑对其进行 PFO 手术封堵。(class IIb level C)。(表 7)

C. 高同型半胱氨酸血症

群体和病例对照研究都显示高同型半胱氨酸血症的患者, 其中风的危险性高达 2 倍以上。在采用维他命治疗来预防中风的研究中 (VISP), 随即选择了一些非心源性栓塞中风患者, 且他们都有轻度到中度的高半胱氨酸血症 (男性) $9.5 \mu\text{mol/l}$, (女性) $=8.5 \mu\text{mol/l}$) 然后将其分组, 分别接受两年的高剂量或低剂量的维他命治疗 (如叶酸、B6 或 B12)。研究结果可以看出, 其中风的危险性与血液同型半胱氨酸的浓度有关; 接受高剂量维他命组的患者, 血液半胱氨酸的平均降低程度较大, 但是该组患者的中风危险性却没有降低, 其 2 年内中风的危险性为 9.2%, 而相比之下, 对照组 (低剂量组) 的中风危险则为 8.8%。尽管还没有临床方面的证据证明对于轻度到中度高半胱氨酸血症的患者, 接受高剂量维他命治疗可以使他们从中受益, 但是考虑到维他命的低危险性以及费用较低, 因此对于这些患者应该鼓励其每天服用标准剂量的复合维生素来作为预防。目前还需要进一步的研究来证实是否会有一部分这样的患者接受大剂量的维他命治疗后从中受益, 尤其是在长期治疗过程中。

建议

对于发生缺血性中风或 TIA, 且有高同型半胱氨酸血症 ($>10 \mu\text{mol/L}$) 的患者, 考虑到服用维他命的安全性并且费用也较低, 因而建议其每天服用标准剂量的多种维生素来作为预防, 如 B6 (1.7mg/d), B12 (2.4 $\mu\text{g/d}$) 及叶酸 (400 $\mu\text{g/d}$), 以降低血液中的同型半胱氨酸浓度。(class IIa, level B) 然而, 还没有证据能够证明降低血液中同型半胱氨酸的浓度能够减少中风的复发。(表 7)。

D. 高凝血状态

1. 遗传性血栓形成倾向

遗传血栓形成倾向 (如蛋白 C, 蛋白 S 或抗凝血酶 III 缺乏, V 因子 leiden (FVL); 或凝血酶原基因 G 202 10A 发生突变) 在成人很少引起中风, 但在儿童中风的发生中却起着较大的作用。由 V 因子缺乏引起的蛋白 C 激活受阻, 是目前最常见的遗传性血栓形成倾向。蛋白 C 激活受阻是导致静脉内血栓形成性栓塞较常见的一个原因, 病例分析已经证实其与缺血性中风的发生相关。蛋白 C 激活受阻同动脉系统的中风之间的联系在成年人很少见, 但是在青少年中风中则较为常见。FVL (一种可以导致蛋白 C 激活受阻的基因突变) 和凝血酶原基因的多态性同样与静脉血栓形成有关, 但是它们在缺血性中风的发生过程中的作用仍然存在争议。

研究已经证实在年轻患者中, 凝血酶原基因的多态性同缺血性中风的发生之间的确存在联系, 但是对于年龄较大的患者, 其存在的血管危险因素较多, 中风的发生机制也相对复杂, 因而这一发现仍然存在争议。即使是在年轻患者中, 所得出的结果也是不一致的。在对一组年龄 <50 岁的隐源性中风患者所做的小样本研究中, 发现中风的危险性 (差异比例 [OR], 3.75; 95%CI, 1.05-13.34) 同凝血酶原基因突变有关, 但与 FVL 之间则没有明显的相关性。相反, 其它的两项研究 (也是针对年龄 <45 岁的年轻患者, 则发现其缺血性中风的发生与 FVL, PT G20210A, 或亚甲基四氢叶酸还原酶 (MTHFR) 突变均无关。此外, 在另一项对年龄 <45 岁的年轻中风患者所做的研究中, 还将与静脉血栓形成性栓塞有关的危险性进行了比较, 以明确在 PFO 患者中, 是否存在较高的凝血倾向, 而这些恰恰可以反映出其很容易发生异常栓塞事件。同非 PFO. 或未进行中风控制的患者相比, 在 PFO 的患者中, 凝血酶原基因 G20210A 突变要更为常见一些 (非 FVL)。

针对 FVL, MTHFR 及 PTG20210A 这些最常见的促凝血基因突变, 已经进行了三项研究。第一项是在成年白人缺血性中风患者中进行的, 其结果发现中风和 FVL Arg506GlnCOR, 1.33; 95%CI, 1.12-1.58), MTHFR (677TCOR, 1.24; 95%CI, 1.088-1.42) 及 PT G20210A COR, 1.44; 95%CI, 1.171-1.86) 之间都有显著相关性。第二项研究是旨在探究 FVL, PT G20210 A 及 MTHFR C677T 同动脉血栓形成事件 (CMI, 缺血性中风或周围血管病变) 之间的联系, 结果发现, FVL 突变与其无明显关系, PT G20210A (OR 1.32; 95%CI 1.0-1.69) 和 MTHFR C677 T (OR 1.20; 95% CI 1.02-1.41) 与动脉血栓形成事件则轻度相关。这种联系在年轻人 (龄 <55 岁) 则尤为明显。第二项研究则主要集中在 MTHFR C677T 的多态性, 其与高半胱氨酸血症的水平有关。TT 纯合子基因相对于 CC 纯合子基因的中风发生差异 (OR) 为 1.26 (95%CI, 1.14-1.40)。因此, 尽管促凝血基因突变同缺血性中风的发生之间有轻微的关系, 尤其是对于年轻患者, 但是关于危险因素的作用机制 (如静脉血栓形成性栓塞的潜在危险), 基因同环境之间的相互作用的影响以及理想的中风预防方案仍然有很大疑问。

依据临床体征和血液状态，脉血栓形成需要接受短期或长期治疗。尽管针对获得性高凝血状态如肝素诱发的小血小板减少；弥散性血管内凝血或者与肿瘤相关的血栓形成都有一些相关的指南，但都不是具体针对预防中风的。

建议

对于发生缺血性中风或 TIA，且经证实有遗传性血栓形成倾向的患者，应该进一步依据临床和血液状态，评估其有无深静脉血栓形成，后者是进行短期或长期的抗凝治疗的指征。(class I, level A) 对患者发生中风的其它机制也应该进行充分的全面评估。如未发现深静脉血栓形成，进行长期的抗凝或抗血小板治疗是合理的。(class IIa, level C) 有血栓形成事件复发史的患者，应该考虑进行长期的抗凝治疗 (class IIb, level C) (表 7)

抗磷脂抗体 (APL)

抗磷脂抗体 (APL) 在 1%-6.5% 的人群中较常见，尤其在年龄较大的患者和狼疮患者中要更多见一些。在少数情况下，APL 抗体综合征可导致多个器官的静脉和动脉闭塞病变，流产及网状青斑。Apl 抗体与中风之间的联系在年轻人 (<50 岁) 最为明显。在抗磷脂抗体与中风的研究 (APASS) 中，9.7% 的缺血性中风患者和 4.3% 的对照组患者其抗心磷脂抗体都是阳性的。在另一项研究 (WARSS/APASS) 中，有 40.7% 的中风患者都能检测到 Apl 抗体，但是其对于中风的复发却没有明显的影响。

许多研究都显示对于年轻的 Apl 抗体阳性患者，其中风复发的危险性很高。在 1 项针对抗 APL 抗体阳性 (间隔 3 个月时间检测 2 次均为阳性) 且有动脉或静脉血栓形成事件的患者所做的研究 (在过去 6 个月内 75% 有静脉血栓形成，发现 32% 有过血栓栓塞病史)，高剂量的口服抗凝药要比传统的方案对中风的预防效果更好。但是，关于 Apl 抗体和老年人中风复发的关系，则目前存在的资料仍有很大的冲突。

WARSS/APASS 协作研究是第一项在 Apl 抗体阳性的患者中比较于华法令 (INR 1.4-2.8) 和阿司匹林 (325mg) 对于中风复发的预防效果的研究。APASS 从 WARSS 研究对象中选择了 720 位 APL 抗体阳性患者总体事件发生率为 22.2%，APL 阴性患者为 21.8%。狼疮抗体和抗心磷脂抗体阳性的患者要比没有这两个抗体的患者其危险性高，分别为 24% 和 21.8%，但是并没有统计学意义。接受华法令治疗组的患者 (RR, 0.99; 95%CI, 0.75-1.31; P=0.94) 和接受阿司匹林治疗的患者 (RR, 0.94; 95%CI, 0.70-1.28; P=0.71)，其死亡，缺血性中风，TA, MI, 深静脉血栓形成，肺栓塞以及其它的体循环栓塞病变等的总体发生情况没有差异。

建议

1. 对于发生隐源性缺血性中风或 TIA，且 Apl 抗体阳性的患者，考虑采取抗血小板治疗。(class II a, level B)
2. 发生缺血性中风或 TIA，且存在多器官的静脉或动脉闭塞病变，流产及网状青斑，符合 Apl 抗体综合征诊断标准的患者，建议接受口服抗凝药进行治疗，目标 INR 为 2-3 (class IIa, level B) (表 7)

镰刀型细胞血症 (SCD)

镰刀型细胞血症一个常见的并发症就是中风。其中风发生的危险性取决于基因类型；纯合基基 SS 的危险性最高，变异类型 SC 则不太明显；而基因型为 AS 的镰刀型细胞血症患者，则对于中风发生的危险性几乎不产生什么影响。尽管目前还没有的直接的数据证明，也没有由 SCD 引起中风的动物模型，但根据推测反复内皮损伤造成的纤维性大动脉病是脑梗死最常见的 SCD 特异性病因。对于出现脑或视网膜缺血的 SCD 成年患者，应该考虑到其它潜在的中风机制，作出正确的诊断。目前为止，仅有 1 项试验是针对对 SCD 患者进行中风预防的，其是在经颅多普勒超声进行风险分层的基础上对 SCD 患儿进行一级预防，在一级预防声明中对这些资料进行了总结，它们不适用于本指南。

尽管 SCD 被认为是一种高凝血状态，而且有证据证明在 SCD 时，凝血酶产生增加，血小板被激活，有炎性标记物，但是目前还没有采用抗血小板药物、抗凝药物或者抗炎成分来预防中风的例子。SCD 患者其收缩压往往升高，这可能与中风有关，而血脂升高以及冠脉病变在这类患者则不常见。至于由心脏病导致的脑栓塞，则或者是太少，或者是还没有被发现，尽管还不太清楚 SCD 特有的危险因素是怎样影响传统的中风危险因素的 (如高血压，糖尿病，脂质异常)，但是我们建议对于危险因素的识别和纠正应该根据其在人群中的重要性来进行。根据报道，高凝血状态，抗心磷脂抗体阳性以及高半胱氨酸血症的患者在有些情况下都可以产生不良反应，这些不良反应并不一定是中风；由于这个原因，对于年轻患者，其它的中风机制或危险因素都应该加以考虑。

目前还没有进行这方面的对照试验，但是我们曾在多个中心对 SCD 中风患者进行了一项回顾观察，在此过程中，对患者采取观察，或者输血方式，结果显示长规地进行充分输血可以抑制血红蛋白 S、形成，减少中风复发的危险，输血的指征是采用输血之前所估计的血红蛋白 S 占总血红蛋白的百分数来表示。血红蛋白 S 减少到 <30%（从进行常规输血之前的 90%）可使 3 年内中风复发的危险性从 >50% 降低到 <10%。这类患者绝大多数都是儿童，目前还不太清楚成年人是否也会获得如此的效果。常规输血会有一些远期的并发症，如铁超负荷，使得长期应用起来成为一个问题。有些专家建议在中风后的前 3 年内复发的危险性较大，应该采取输血治疗，然后 3 年之后，再换成其它的治疗方法，有很少一部分患者采用烟雾病中的血管旁路手术方法，据报道他们的结果都很好，但是尚缺乏随机化对照试验方面的证据。

此外，还进行了两项在儿童和成人中进行的中风预防的研究，其结果支持在进行 3 年的输血治疗之后，改用羟基脲进行治疗。对于少数有合适供体，且可以接受专门护理的患者，从血液学的角度而言进行骨髓移植可以治愈 SCD，但是通常都是在儿童 SCD 患者中进行，成人一般不用。中风以及与大脑相关的其它一些事件常常都是进行移植的顾虑。虽然经验有限，但是据报道，在这项操作可以避免出现一些临床方面和亚临床方面的梗死。

建议

对于 SCD 患者中发生缺血性中风或 TIA 的，上面所列出的一般建议中有关危险因素的控制及抗血小板药物应用的建议都可以采用 (class IIa, level B) 其它可以考虑的治疗方法还有输血，(将血红蛋白 S 减少到 <30%-50% 以下)，羟基脲，或者在有其它严重的阻塞病变时，进移血管旁路外科手术。(class IIb, level C) (表 7)

大脑静脉窦血栓形成

由于在大脑静脉窦血栓形成时，患者可以表现出多种症状，如头痛，局部的神经功能衰弱，癫痫发作，意识的改变以及视神经乳头水肿等，因而常常很难做出诊断。常规的神经营像方法如 CT 或 MRI 可以产生细微的改变，如果没有高度怀疑的指征存在时，则常常被漏掉。磁共振静脉造影 (MRV) 可以确认诊断，目前已被广泛采用，而传统的血管造影方法则很少用到。脑静脉梗塞常常都为出血性，与血管源水肿有关。在弥散加权成像上可出现高和低表现弥散系数值。危险因素包括 V 因子基因突变及其它的高凝状态，妊娠/产后，口服避孕药以及大脑静脉窦附近的感染。

针对用抗凝药进行治疗已经进行了两项随机对照试验。第一个试验是将不同剂量的普通肝素 (UFH) (其部分凝血活酶时间至少较对照组控制 2 倍以上)。同对照组进行了对比，在这项试验中，由于肝素的治疗效果显著 ($P < 0.01$)，所以试验在募集了 20 例患者后就提前结束了。在 10 位接受肝素治疗的患者中，有 8 位完全恢复，其余 2 位只有轻微的神衰症状。而在对照组只有 1 位患者完全恢复，3 位死亡。另外，此研究组还对 43 位有与颅内出血相关的大脑静脉窦血栓形成的患者进行一次回顾性研究。其中 27 位接受不同剂量的肝素治疗。接受肝素治疗组患者的死亡率要比未进行抗凝治疗的患者要低一些。

最近又进行一项大样本的关于脑静脉窦血栓形成患者的随机化对照研究 ($n=59$)，将肝素 (90 抗-Xa units/kg 2 次/日) 同对照组进行对比。在 3 个月的跟踪后，抗凝治疗组有 13%，对照组有 21% 的患者其结果很差 (相对危险性降低 38%; $P=NS$)。肝素治疗组有 2 人死亡，对照组有 4 位死亡。有颅内出血的患者也包含在内，两组患者均未发现有新发的症状性脑出血。

从这项试验的结果以及我们所观察到的一些数据可以看出，普通肝素 (UFH) 和低分子肝素 (LMWH) 都很安全，对于静脉窦血栓形成都很有效。即使是对于有静脉窦出血性梗塞的患者，我们同样建议采取抗凝治疗。目前还没有针对抗凝药的理想应用时间方面的研究。我们建议连续服用口服抗凝药 3-6 个月。对于在服用抗凝药期间仍旧会表现持续的神经功能恶化的患者，则可以采取向局部血栓内注入溶栓药的方法，据报道这种方法可以有效地促进血凝块溶解。但是对于该方法仍需要做进一步的研究。

建议

- 对于有脑静窦血栓形成的患者，即使是在有出血性梗塞的情况下也可以服用 UFH 或 LMWH。(class IIa, level B)。在进行持续抗凝时，一般建议先口服抗凝药 3-6 个月，再接着服用抗血小板药物。(class IIa, level C)。

VI. 女性中风

A. 妊娠

妊娠可以增加各种中风的危险性，使得其预防方法的选择更加困难。目前还没有进行专门针对妊娠妇女进行中风预防的随机化对照研究，尚缺乏这方面的资料；因而对于这种患者预防所采用的药物则需

要从其它试验推断而来，其中主要是高危心脏病妇女中深静脉血栓形成的预防研究及抗凝治疗研究。即使是在这些情况下，具体的 RCT 数据也是缺乏的。对于妊娠期间中风的预防治疗，我们的建议主要依据下面两种情况：（1）其临床状况显示该妇女在非妊娠时需要服用华法令进行抗凝，或（2）如不存在这样的情况，在非妊娠期间推荐应用抗血小板治疗。目前认为第 1 种情况风险较高，第二种情况则危险性要低一些或不确定。

对于这个话题的详细回顾不在我们讨论的范围之内；但是，最近 ACCP 的一份书面报告中对该问题的治疗选择进行了详细的讨论，从这里面，可以获得下面这些指导原则。

1. 尽管认为华法令在早期阶段（6-12 周）之后对于胎儿是很安全的，但是关于它的应用方法，各个地方还是不一样的，在美国，考虑到胎儿的安全，在妊娠早期一般都不建议用华法令，但 ACCP 中则认为这是一种治疗选择。

2. 在 3 个月之后，低剂量的阿司匹林（ $<150\text{mg/d}$ ）是安全的。

3. LMWH（低分子肝素）相对于 UFH（普通肝素）来说也是一个治疗选择，其可以避免由于长期应用肝素治疗而导致的骨质疏松。

建议

1. 对于发生缺血性中风或 TIA，且有发生血栓形成性栓塞的高度危险（如已知有凝血病或机械性心脏瓣膜置换）的妊娠妇女，则可以考虑下面这些治疗方法：整个妊娠期间服用调整剂量的 UFH，如每 12 小时皮下注射一次，同时监测血浆部分凝血活酶时间；整个妊娠期根据 Xa 因子监测情况；服用调整剂量的 LMWH，UFH 或者 LMWH 用够 13 周后，改用华法令一直用到妊娠 9 个月；然后接着改用 UFH 或 LMWH 一直到分娩。（class IIb, level C）。

2. 低度危险的妊娠妇女，在妊娠第一个阶段应该考虑采用 UFH 或 LMWH 治疗，其后两个阶段则改用低剂量的阿司匹林（class IIb, level C）。（表 7）

B. 绝经后激素治疗

尽管从先前的一些观察性研究中我们曾提出过这样的建议，即绝经后采用激素治疗，对于心脏疾病和中风的预防都是有益的，但是对心脏病患者和中风幸存者所进行的随机对照试验及主要的预防试验都未曾显示该方法能使患者明显获益。目前针对该主题已经进行了三项随机对照试验。女性雌激素卒中试验（WEST）未能显示雌激素可使中风复发或死亡的危险性有任何的降低。在前 6 个月内，接受雌激素的一组其中风的风险要较高一些。（RR, 2.3; 95%CI, 1.1-5.0）。而且，曾经复发过中风的患者，如果再接受激素治疗的话，则很可能痊愈不了。心脏及雌激素/孕酮替代研究（HERS）都未曾显示对于曾经有 MI 的绝经后妇女，采用激素治疗会使她们从中受益。在妇女健康促进研究（WHI）中我们主要试验了激素治疗在绝经后妇女的心血管疾病和中风预防中所起的作用，但是由于心血管事件有增加的趋势，因而该试验很早就被中止了。在另一项类似的试验中，我们也观察到先前做过子宫切除的患者，采用激素治疗也会增加她们中风的危险性。

建议

发生缺血性中风或 TIA 的绝经后妇女，不建议采用激素治疗（雌激素和/或孕酮）（class III, level A）（表 7）

VII. 脑出血后的抗凝药应用

临床医生经常面临到的一个难题就是如何对脑出血后的患者进行抗凝治疗。在这种情况下，有几个关键的因素需要考虑，包括脑出血的类型，患者的年龄，出血复发的危险因素以及应用抗凝药的指征。绝大多数研究都是针对，因正在接受抗凝药物治疗（由于有机械性心脏瓣膜病变或 AF），而发生 ICH（颅内出血）或硬膜下血肿，针对 SAH（蛛网膜下腔出血）患者所进行的病例分析则几乎没有。复发出血的危险性必须和缺血性脑血管事件的危险进行权衡对比。来自一些较大的，目前还缺乏能回答这些重要处理问题的大规模前瞻性随机研究资料。

在一些紧急情况下，如在接受治疗量或超治疗量 INR 下发生急性脑出血或硬膜下血肿的患者，则必须尽可能地通过使用维生素 K，新鲜冷冻血浆或其它药物来使 INR 正常化。研究显示，30%-40% 的 ICHs 在其形成之初的 12-36 小时内都会发生扩散。这些扩散，通常都与神经功能的恶化有关。根据推测，升高的 INRs 会促进这种扩散，在这种情况下往往对患者不利。因此，必须使那些在接受抗凝治疗期间出现 ICH 或硬膜下血肿的患者其凝血状态快速正常化，尽管还没有资料证实停止服用口服抗凝药能使他们从中获益。一般认为：SAH 之后复发出血特别常见，因此必须停用所有的抗凝药直到动脉瘤被关闭或栓塞。

至于对高度危险的患者应该停用抗凝药多长时间还不太清楚。曾经有几项研究是让患者停用抗凝药

然后对其进行跟踪数天及数周，结果没有报道有缺血性中风发生。还有一项研究发现，在 35 位发生出血的患者中，让其停用华法令 19 天后，没有复发缺血性中风。在一项对 141 位正在服用华法令的患者所进行的研究中，让其停用华法令 10 天。则其在 30 天内缺血性中风的发生率为 2.1%。既往有栓塞性卒中病史的 AF 患者，其危险性为 2.6%；先前发作过缺血性中风或 TIA 的患者，危险性为 4.8%。35 位再次启动华法令治疗的患者中，没有一位在住院期间复发过 ICH 的。另一项研究是对 28 位做过心脏瓣膜移植的患者进行了研究，在停用抗凝药的 15 天内，没有患者发生栓塞事件。还有一项是针对 35 位发生 ICH（颅内出血或脊髓出血）的患者，根据报道，其中 14 位做过心脏瓣膜移植的患者在停用抗凝药 7 天之后没有发现有缺血事件复发。此外，在 100 位做过颅内动脉瘤手术治疗的患者中，有 14% 的患者在术后出现深静脉血栓形成，这些患者在无任何出血并发症的情况下进行全身抗凝治疗。

出血的位置以及 MRI 结果都是确定 ICH 发生或复发的重要因素。发生在大脑某一叶的出血在重新开始服用抗凝药后，其复发的危险性会更大一些，可能是由于有些患者出现了脑血管淀粉样变性。有关人并不建议对脑叶 ICH 及 AF 患者重新启动抗凝药物。其它一些与 ICH 的发生或复发有关的危险因素也已被人们发现，这些危险因素包括年龄的增加，高血压，服用抗凝药的剂量。透析，脑白质疏松以及 MRI 上所显示的微小出血灶。MRI 上所显示的微小出血灶（常常在倾斜位的超声图上）可以预示潜在的血管病变或者脑血管淀粉样变性。有项研究结果发现接受抗凝药物治疗的患者中，如 MRI 上发现有微小出血灶的，其发生 ICH 的危险性为 9.3%，而相比之下，没有这一发现的则为 1.3%。

对于有很强指征需要其在早期重新应用抗凝药的患者，一些研究结果表明，静脉内肝素注入（部分凝血活酶时间为正常的 1.5-2.0 倍）或 LMWH 对于早期治疗而言，比重新口服华法令更为安全。华法令通转失败和不能获得正常 INR 值同再出血危险性的增加有关。采用静脉内注入肝素的一个优点就是容易调整剂量和停药，冻僵在出血复发时能够迅速逆转其抗凝作用。我们不推荐静脉团注肝素，因为有表明这可能会增加出血风险。至于在这种情况下其它紧急抗凝药的应用，目前还几乎没有这方面的研究数据。

缺血性中风时有出血形成的患者同有 ICH 患者的自然病程不同。一般而言，这些出血常常没有症状，或者只引起轻微症状，其大小或程度很少会继续恶化，发生也相对较常见。有些病例分析结果认为，即使是有出血形成时，只要有明显的应用指征，且患者不是由于出血形成才表现出症状的，那么也应该持续应用抗凝药。对每个病例，都要依据其不同情况如出血灶的大小，患者情况以及应用抗凝药的指征等加以个体化。

建议

1. 对于有 ICH, SAH 或硬膜下血肿的患者，在出血发生后至少 1-2 周的急性期内，应该停止应用所有的抗凝药物和抗血小板药物，并且要立即用适当的药物来消除抗凝药的效果。（如，维生素 K，新鲜冷冻血浆）（class IIa, level B）。

2. 发生脑出血后不久需要进行抗凝的患者，采用静脉内肝素注入要比口服抗凝药更为安全。口服抗凝药在 3-4 周以后再开始服用，并且要进行密切监测，保证 INR 在治疗范围的低限（class IIb, level C）。

3. 特殊情况：发生 SAH 时，在破裂的动脉瘤被处理之前，不应开始服用抗凝药（class III, level C）。发生大脑叶内出血或有微小出血灶，或者 MRI 上疑有脑血管淀粉样变性的患者，如果需服用抗凝药，则其复发 ICH 的危险性要更高一些。（class IIb, level C）。对于发生出血性梗死的患者，依据其具体的临床状况以及应用抗凝药进行治疗的指征，可能需要继续抗凝药物的治疗。（class IIb, level C）（表 7）

VIII. 实施这些指南的具体措施以及它们在高危人群中的应用

颁布这一指南的目的就是为了提高医疗工作者对这些疾病管理的循证措施的认识。只有认识了这些方法，医生们才能据此调整他们的一些治疗方法，从而最终能改变患者的行为和转归。然而，以前颁布指南的经验表明，对复发性卒中和冠心病预防策略的依从性并没有显著提高。例如，采用治疗高血压的方法来降低中风的危险性已经成为许多指南和公共教育活动中强调的一项主要内容。在高血压患者中，有 60% 的人采取抗高血压治疗，但是实际上只有一半能达到其理想的治疗效果，其余 30% 的人则甚至没有意识到他们有这种疾病。在对一组内科医生所做的调查中，发现他们虽然都很了解胆固醇治疗的目标，但是在对患者的治疗实践中却很少有人能真正达到这些治疗目的。应用回顾性资料提高依从性只能对冠状动脉疾病预防中遵循指南产生轻微的改变。

因此需要有一些方法来帮助医疗工作者克服一些障碍，有效地实施这些指南。医疗工作者 ATP III 的作者首先认识到了这一点他提出：尽管传统的采用演讲和会议方式来教育医师的（ME）方案很少能使他们改变自己的专业实践活动，但却能提高他们的意识，促使他们去学习更多的治疗方法。而且，如果这一方案能够提供重要的背景知识（也就是理论）以及指导方法来帮助实施这些指南的话，则很可能将会促使医生们去调整自己的治疗习惯。例如，如果对医生的培训方案能够提供给内科医生一些可能的

方法（如办公室提醒），强化方法（如反馈）以及倾向性策略（如实践指南）；则临床实践活动将有望有很大的提高。

AHA 中有一项方案，就是针对 MI 发作之后的患者进行冠状动脉病变二级预防（来自 CAD 指南），已经证明，这一方案确实能够改善临床治疗的结果。这一方案是将一些有协同作用的方法也融合进这一方案中，（这些方法包括在线获取相关的指南，预先打印好的出院单以及医生提醒在 1 年内提高心理指导戒烟率从 53%到 88%（ $P<0.05$ ），出院时的降脂治疗成功率从 54%提高到 78%（ $P<0.05$ ），心脏康复率从 33%提高到 73%（ $P<0.05$ ）。

国立卫生研究院（NIH）已经认识到循证临床的治疗方法同社会上实际的应用率之间存在的差距，并且已经研究出了一些新的路标来重新策划临床研究，去除那些阻碍研究结果顺利实施的大的路障，为了确保科学结论能够有效地被应用到实践中并且能够顾及其与实际临床工作之间的差异，国立卫生研究院医学研究所，倡导建立一种协作化医疗体系以整合预防和治疗服务并促进患者获得循证医疗的机会。

在提出这些治疗建议时，应该尽可能地明白，准确，同时应该着眼于它们如何才能被应用到实际的临床实践过程中，以及当应用人群同原始研究人群不同时，这些建议还能否应用。相应地，这些指南也应该经常性地更新，这样就能反映最新的研究成果了。更新过程应该考虑到先前指南的证据级别以及实施所将面临的问题。指南的贯彻执行判断和帮助解决医疗卫生实施的差异提供了一个独一无二的机会。有关指南实施的理论以及方便患者和医生改变其行为的方法，都应该是指南颁布部门所组织的研究的主要内容。

参与拟定的人员名单

Writing Group Member Name	Employment	Research Grant	Speakers Bureau/Honoraria	Stock Ownership	Corrsultant/ Advisory Board	Other
Ralph L.Sacco	Columbia University Medical Center	None	Boehringer Ingelheim Sanofi/BMS	None	Boehringer Ingelheim Glaxo/SmithKline	None
Robert Adams	Medical College Of Georgia	None	Boehringer Ingelheim BMS Wyeth Sanofi-synthelabo Novartis	None	Boehringer Ingelheim BMS Sanofi-synthelabo Wyeth	Acuson ATL BMS Boehringer Ingelheim Nicolet
Greg Albers	Stanford University	Aventis AstraZenca BI Pharma Genentech	Astra/Zeneca Bharma	None	Aventis BI Pharma Sanofi/BMS	None
Mark J. Alberts	Northwestern University Medical School	Boehringer Ingelheim BMS NSA Sanofi/synthelabo	AstraZeneca Boehringer Ingelheim BMS NSA Sanofi/Synthelabo	None	AstraZeneca Boehringer Ingelheim BMS NSA Sanofi-Synthelabo	None
Oscar Benavente	University of Texas Health Science Center	None	None	None	None	None
Karen Furie	Massachusetts General Hospital	None	None	None	Pfizer Pharmaceutical	None
Larry B. oldstein	Duke Universtity Medical Center	Pfizer/Parke-Davis	Bayer	None	AstraZeneca BMS/Sanofi CuraGen Corp DPharm Glaxo/smithKline Johnson Johnson Merck Research Laboratories Pfizer/Parke-Davis	None
Philip Gorelick	University of Lllinois at Chicago	None	Boehringer Ingelheim, Sanofi/BMS	NOne	NSA	None
Jonathan Halperin	Mount sinal Medical Center	None	None	None	AstraZeneca Bayer HealthCare AG Boehringer Ingelheim Sanofi-Syntholabo Vasogen	None
Robert Harbaugh	Penn State University,Milton S.Hershey Medical Center	None	None	None	MedCool,Inc	None
S. Claiborne Johnston	UCSF Medical Center/ Department of Neruology	Boston scientific The Stroke Group/ Astrazeneca	Accumetrics Bristol-Myers Squibb Sanofi-synthelabo	None	Actelion Aventis Pharmaceuticals Boehringer Ingelheim Boston Scientific	None

					Bristol-Myers Squibb Cordis Neuro-vascular Inc. Cypress Biosciencia Galileo Laboratories Guidant Corp HCFA Maxygen Merck Neuron Therapeutics Pfizer Renovis Sanofi-synthelabo	
Irene Katzan	Cleveland clinic Foundation	None	None	None	None	None
Margaret Kelly-Hayes	Boston University	None	None	None	None	None
Edgar J. Kenton	Jefferson Health System Wynnewood	None	None	None	None	None
Michael Marks	Stanford University	None	None	None	Chestnut Medical	
Lee H.Schwamm	Brigham Women's	Astra Zeneca	BESTMED CME Inc (CME) AlphaMedica CME Inc		Biopure,Inc Boston Scientific/Target Cordis/JNJ Genzyme	CoAxia,Inc Harvard Malpractice Group
Thomas Tomsick	University of Cincinnati Hospital	None	None	None	None	None
Harold P.AdamsJr	University of Iowa	Lilly Centocor Merck AstraZeneca NMT BOehringer NMT Boehringer Lngelheim GlaxoSmithKline	None	None	None	None
Robin Brey	University of Texas Health Science Center,San Antonio	None	None	None	None	None
J.donald Easton	Brown Medical School	None	None	None	None	None
Gary Gronseth	Kansas University Medical Center	None	None	None	None	None